

# Die 9-NH-Gruppe – ein notwendiges Strukturelement für eine hohe Affinität von $\beta$ -Carbolinestern zum Benzodiazepin-Rezeptor

Andreas Huth\*, Ralph Schmiechen, Ioan Motoc, Ilse Beetz, Alfred Bretkopf, Elsbeth Frost, Ingrid Schumann und Kriemhild Thielert\*\*

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin (West)/Bergkamen, BRD  
D-1000 Berlin 65, Postfach 650 311

Eingegangen am 2. Oktober 1987

Die Synthese der zum Teil neuen Verbindungen **1a–6** wird beschrieben. Anhand der in vitro Bindungswerte wird gezeigt, daß die 9-NH-Gruppe eine notwendige Bedingung für hohe Affinität zum Benzodiazepinrezeptor darstellt.

## The 9-NH group, an essential structural fragment for high affinity of $\beta$ -carbolinesters to the benzodiazepine receptor

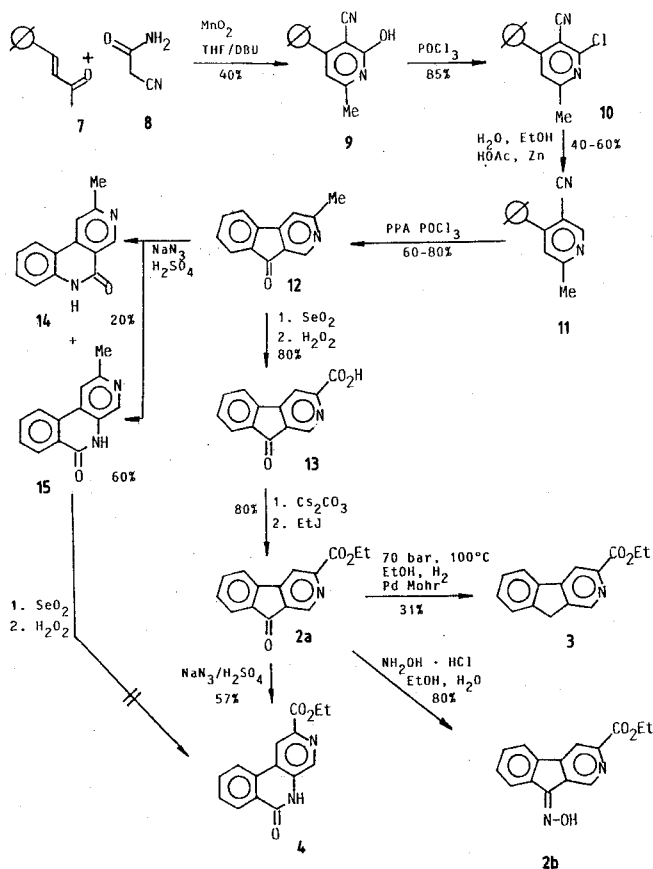
The synthesis of the compounds **1a–6**, which in part are new, is described. By means of the in vitro binding it is shown, that the 9-NH group is a necessary condition for a high affinity to the benzodiazepine receptor.

$\beta$ -Carbolin-3-carbonsäureethylester (**1a**) hat durch seine gute Bindung am Benzodiazepinrezeptor wachsende Aufmerksamkeit erlangt<sup>1,2)</sup>. Uns erschien es daher notwendig zu klären, inwieweit ein Ersatz des 9-NH in **1a** durch andere Gruppierungen die Rezeptoraffinität beeinflusst, ob also die 9-NH-Gruppe essentiell ist.

### Synthesen

Von den Verbindungen **1a–6** sind bisher **1a**<sup>15, 16)</sup>, **2a**<sup>3)</sup>, **5** und **6**<sup>4)</sup> bekannt.

**2a** wurde durch katalytische Thermolyse von 2,5-Dimethyl-4-phenylpyridin bei 500–700 °C sowie anschließende Oxidation und Veresterung gewonnen<sup>3)</sup>. Da dieses Verfahren nicht einfach zu beherrschen schien, synthetisierten wir **2a**, wie in Schema 1 beschrieben. Die cyclisierende Michael Addition von Benzylidenacetone (**7**) und Cyanacetamid (**8**) mit DBU sollte an sich eine Dihydroverbindung ergeben, lieferte aber – wahrscheinlich durch Disproportionierung – das Hydroxypyridin **9** in einer niedrigen Ausbeute, die sich auch durch Variation der Base und des Lösungsmittels nicht verbessern ließ. Die in der Lit. beschriebene Variante mit Natriumethylat/Ethanol<sup>5)</sup> gelang bei uns nicht. Die Ausbeute an **9** ließ sich allerdings durch Zugabe von Mangandioxid als Oxidationsmittel zur Reaktionsmischung verdoppeln. Die Darstellung der Halogenverbindung **10**<sup>6)</sup> ließ sich durch Verwendung von POCl<sub>3</sub> anstelle von PCl<sub>5</sub><sup>7)</sup> verbessern. Die anschließende Dehalogenierung mit Zink nach Schmitz et al.<sup>8)</sup> gelang nur mit schwankenden Ausbeuten. Die direkte Cyclisierung des Nitrils **11** lieferte das Keton **12**, das durch aufeinanderfolgende Oxidation mit Selendioxyd<sup>9)</sup> und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in die Säure **13** sowie über deren Cäsiumsalz<sup>10)</sup> in guter Ausbeute in den Ester **2a** umgewandelt wurde. Erwähnenswert ist die Schmidt-Reaktion der Methylverbindung **12** mit Natriumazid und Schwefelsäure nach Caronna<sup>11)</sup>, die in guter Ausbeute ein 1:3-Gemisch von **14** und **15** ergab. Die Schmidt-Reaktion von **2a** führte dagegen nur zu einem Produkt **4**.



Die Strukturen von **4**, **14** und **15** wurden mit Hilfe der Hoch- bzw. Tieffeldverschiebungen der <sup>1</sup>H-NMR-Signale von H-1 und H-8 in bezug auf die entspr. Signallagen von **2a** und **12** zugeordnet (siehe Tabelle 1). Zu erwarten ist, daß die CO-Gruppe beim Übergang vom Fünf- zum Sechsring das benachbarte Proton zu tieferem Feld verschiebt, wie es bei H-8 in Tetralon gegenüber H-7 in 1-Indanon zu beobachten ist. Eine benachbarte NH-Gruppe sollte dagegen eine Verschiebung zu höherem Feld bewirken.

\*\* Herrn Prof. R. Wiechert zum 60. Geburtstag gewidmet.

Tab. 1

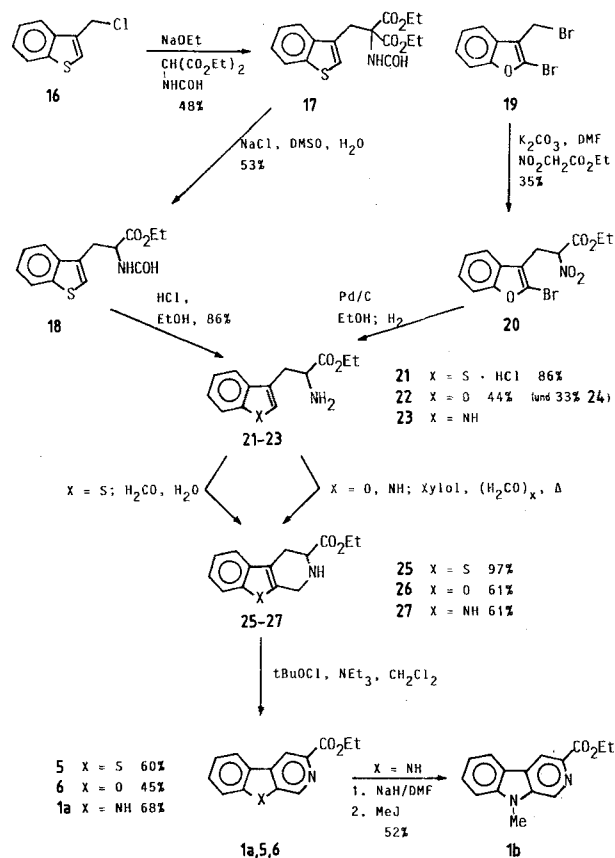
|      | 2a   | 4    | 12   | 14   | 15   |
|------|------|------|------|------|------|
| H-1* | 8.83 | 8.71 | 8.72 | 9.29 | 8.54 |
| H-8* | 8.12 | 8.64 | 7.98 | 7.56 | 8.54 |

\* Erklärungen siehe Exp. Teil.

Gegenüber **2a** wird in **4** H-1 zu höherem und H-8 zu tieferem Feld verschoben. Analoges gilt für die Verbindung **15** im Vergleich zu **12**. Bei der isomeren Struktur **14** dagegen wird eine Tieffeldverschiebung von H-1 und eine Hochfeldverschiebung von H-8 beobachtet.

Die Hydrierung von **2a** unter drastischen Bedingungen lieferte in mäßiger Ausbeute die Methylenverbindung **3**.

Zur Darstellung der Thiaverbindung (Schema 2) wurde Formylaminomalonester durch 3-Chlormethylbenzothio-



Tab. 2

|                                | 1a                                                                                  | 1b                                                                                  | 2a                                                                                  | 2b                                                                                  | 3                                                                                   | 4                                                                                     | 5                                                                                     | 6                                                                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| X und                          |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ladungs-*                      | N -0.217                                                                            | N -0.236                                                                            | C +0.329                                                                            | C +0.09                                                                             | C +0.083                                                                            |                                                                                       | S +0.155                                                                              | O -0.155                                                                              |
| Verteilung                     | H +0.234                                                                            | CH <sub>2</sub> +0.219                                                              | O -0.260                                                                            | N -0.07                                                                             | H <sub>2</sub> +0.096                                                               | O H                                                                                   |                                                                                       |                                                                                       |
|                                |                                                                                     | H +0.016                                                                            |                                                                                     | O -0.25                                                                             |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |
|                                |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     | H +0.20                                                                             |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |                                                                                       |
| IC <sub>50</sub> *<br>(nmol/l) | 2.5                                                                                 | 430                                                                                 | 26000                                                                               | 5800                                                                                | 680                                                                                 | 2400                                                                                  | 1700                                                                                  | 9200                                                                                  |

\* Erklärungen siehe Exp. Teil.

phen (**16**)<sup>12</sup> alkyliert und nach *Krapcho*<sup>13</sup> zum "Formylthio-tryptophan" **18** decarboxyliert. Eine direkte Cyclisierung von **18** nach *Bischler-Napieralski*<sup>12</sup> gelang bei uns nicht<sup>4</sup>. Deshalb cyclisierten wir das Hydrochlorid von **21** – aus **18** zugänglich durch saure Abspaltung der Formylgruppe – mit Formalinlösung im wäßrigen Milieu zur Tetrahydroverbindung **25**, deren Dehydrierung mit tert.-Butylhypochlorit in Gegenwart von Triethylamin als Base – einem neuen, schonenden Verfahren<sup>14</sup> – das gewünschte Thioderivat **5** ergab<sup>4</sup>.

Die N-Methylverbindung (**1b**) wurde aus dem β-Carbolin-3-carbonsäureethylester **1a**<sup>15, 16</sup> über das Natriumsalz hergestellt.

Die Oxaverbindung **6**<sup>4</sup> ließ sich analog zum β-Carbolinester synthetisieren. Der dazu notwendige "Oxatryptophan-ester" **22** wurde aus dem Benzofuran **19**<sup>17, 18</sup> durch direkte Alkylierung von Nitroessigester dargestellt. Die anschließende Hydrierung unter basischen Bedingungen spaltete auch das Brom hydrogenolytisch ab. Sie lieferte allerdings neben dem gewünschten Amin **22** auch noch einen erheblichen Teil des entspr. Oxims **24**, das nur schwierig zu **22** weiterreduziert werden konnte. Durch Ringschluß mit Paraformaldehyd in Xylol erhielten wir die Tetrahydroverbindung **26**, die sich durch das erwähnte tert.-Butylhypochloritverfahren zu **6** dehydrieren ließ.

## Ergebnisse und Diskussion

Die Röntgenstrukturanalyse verschiedener β-Carboline hat gezeigt, daß die 9-NH-Funktion eine Wasserstoffbrücke ausbildet<sup>19-21</sup>. Da sich aus den Wechselwirkungen in Kristallen Hinweise darauf ergeben können, welche zwischenmolekularen Kräfte bei der Rezeptorbindung eine Rolle spielen, galt unsere besondere Aufmerksamkeit der Möglichkeit dieser Wasserstoffbrückenbindung. Tab. 2 enthält die in vitro-Bindungsdaten der Verbindungen **1a** bis **6**. Die Stammverbindung **1a** weist mit Abstand die beste Affinität auf. Wenn man **1a** ausklammert, kann man die übrigen Verbindungen nach der Größenordnung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte in zwei Gruppen **1b, 3, 4, 5** und **2a, 2b, 6** einteilen. Mit Ausnahme von **2b** und **4** unterscheiden sich alle Verbindungen von **1a** dadurch, daß sie nicht als Protonendonator in einer Wasserstoffbrückenbindung in der 9-Position auftreten können. Die mittlere Stärke einer Wasserstoffbrückenbindung mit N-H als Donor liegt bei 2.5 bis 3.0 Kcal/mol<sup>22</sup>. Es ist abgeschätzt worden, daß

eine Verminderung der Affinität an den Benzodiazepinrezeptor um eine Zehnerpotenz ein Herabsetzen der Bindungsenergie am Rezeptor um 1.5 Kcal/mol mit sich bringt<sup>23</sup>. Somit sollte eine Aufhebung der Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbindung in der 9-Position mit einem Affinitätsverlust um den Faktor 100 einhergehen. Das stimmt in etwa mit den Werten für die erste Gruppe – mit Ausnahme von **4**, das später diskutiert wird – überein. In normalen H-Brückenbindungen zwischen elektrisch neutralen Protonendonoren und ungeladenen Acceptoren dominiert der elektrostatische Beitrag, während Charge-Transfer- und Polarisierungseffekte eine untergeordnete Rolle spielen<sup>24–26</sup>. Die Reihenfolge in den IC<sub>50</sub>-Werten NCH<sub>3</sub> < CH<sub>2</sub> < S könnte auf solche Unterschiede in der elektrostatischen Wechselwirkung mit dem Rezeptor zurückzuführen sein. Tab. 2 enthält die berechnete Ladungsverteilung der verschiedenen Gruppen X. **2a** und **6** haben in der 9-Position eine – verglichen mit **1a** – entgegengesetzte Ladungsverteilung. Dadurch wird die Affinität zum Rezeptor dramatisch herabgesetzt. Das Amid **4** kann sowohl Protonendonor- als auch Protonenacceptorwirkung entfalten und nimmt daher in seiner Bindung eine Mittelstellung zwischen **1a** und **2a** ein. Das Oxim **2b** kann zwar als Protonendonor fungieren, bindet aber trotzdem – verglichen mit **1a** – um den Faktor 2000 schlechter am Rezeptor. Möglicherweise ist die Topologie des Oxims für den Rezeptor ungünstig.

Die Betrachtung zeigt, besonders gestützt auf den dramatischen Bindungsverlust beim Übergang von **1a** zu **2a** und **6**, daß bei der Verankerung des Carbolins am Rezeptor eine NH-Brücke aus der 9-Position wahrscheinlich ist. Somit stellt die 9-NH-Gruppe eine notwendige Bedingung für eine gute Bindung am Benzodiazepinrezeptor dar.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: „Elektrothermal“-Schmelzpunktapparat, nicht korrigiert. – Lösungsmittel: p.A.-Qualität, (für Reaktionen wurden sie vorher über Molsieb getrocknet). Säulenchromatographien: bei niedrigem Druck (bis 0.5 bar) Kieselgel 63–200  $\mu$ m (Merck). Präparative Dünnschichtchromatographien: vorgewaschene Kieselgelfertigplatten F 254 (Merck). – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: in D<sub>2</sub>O, 90 MHz-Gerät Fa. Bruker, Department für Spektrometrie und Quantenchemie der Fa. Schering (Angabe in ppm; Tabelle 1). – Elementaranalysen wurden durch unser analytisches Kontrolllabor (Ltg. Dr. Merz) bestimmt. – Die hochaufgelöste massenspektrometrische Bestimmung wurde auf einem ZAB-2F der Fa. VG durchgeführt.

Für die in vitro-Bindungswerte am Benzodiazepinrezeptor (Tab. 2), gemessen durch Verdrängung von <sup>3</sup>H-Flunitrazepam als IC<sub>50</sub> in nmol/l, danken wir T. Honore (AS Ferrosan, Denmark). Die Ladungsverteilung (Tab. 2) wurde nach der MNDO-Methode<sup>27</sup> mit MOPAC, QCPE Program No 455 berechnet.

### 3-Cyano-6-methyl-4-phenylpyridin (**11**)

Zu 1.31 g (9 mmol) Benzylidenacetone (**7**) und 0.76 g (9 mmol) Cyanacetamid (**8**) in 30 ml THF wurden 1.37 g (9 mmol) DBU in 15 ml THF unter Argon bei Raumtemp. getropft. Anschließend wurden 87 mg (1 mmol) aktives Mangandioxid zugegeben und 8 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigester/Wasser verteilt und von Unlöslichem abgesaugt. Ausbeute **9**: 430 mg. Anschließend wurde die Wasserphase neu-

tral gestellt und mit Essigester extrahiert. Die org. Phase wurde eingeeengt und aus Ethanol ausgerührt. Ausbeute **9**: 376 mg. Gesamtausbeute: 800 mg (42 % d. Th.) vom Schmp. 284–286 °C.

1.67 g **9** wurden in 15 ml POCl<sub>3</sub> 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen wurde in Sodalösung und Essigester verteilt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Sikkon getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt 1.65 g (91 % d. Th.) **10** vom Schmp. 149–150 °C (Lit.<sup>6</sup> 154–155 °C), die in 25 ml Ethanol, 15 ml Wasser und 15 ml Eisessig gelöst und portionsweise mit 950 mg Zinkstaub versetzt wurden. Nach 1 h Rühren bei 70 °C wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und das Ethanol abgezogen. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert. Die org. Phase wurde eingeeengt und über Kieselgel mit Methylenchlorid:Methanol = 10:0.1 chromatographiert: 0.7 g (50 % d. Th.) **11** vom Schmp. 98–100 °C. – C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (194.2) Ber. C 80.4 H 5.19 N 14.4 Gef. C 80.7 H 5.36 N 14.4.

### 3-Methyl-9-oxa-9H-indeno[2,1-c]pyridin (**12**)

900 mg 3-Cyano-6-methyl-4-phenylpyridin (**11**) wurden in 900 mg P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und 9.0 g Polyphosphorsäure unter Argon langsam auf 200 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temp. gehalten. Nach Abkühlen wurde in 100 ml Wasser gelöst und mit 6N-NaOH alkalisch gestellt. Es wurde dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert und die gesammelte Essigesterphase mit Wasser gewaschen, über Calciumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt 715 mg (80 % d. Th.) **12** in Form von Kristallen, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden. Eine kleine Menge wurde mit Ether ausgerührt. Schmp. 140–143 °C. – C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO (195.2) Ber. (mit 0.25 Wasser) C 76.5 H 4.93 N 6.9 Gef. C 75.9 H 4.68 N 6.7.

### 9-Oxo-9H-indeno[2,1-c]pyridin-3-carbonsäure (**13**)

460 mg (2.46 mmol) **12** wurden in 16 ml Dioxan gelöst, mit 0.9 ml Wasser und 364 mg (3.3 mmol) Selendioxyd versetzt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Absaugen des noch heißen Ansatzes über Kieselgur und Nachwaschen mit Dioxan wurde eingeeengt, in 10 ml Eisessig aufgenommen und tropfenweise mit 0.3 ml (2.7 mmol) 30 %igem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 2.5 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend auf Eiswasser gegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Man erhielt 420 mg (80 % d. Th.) **13**, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

### 9-Oxo-9H-indeno[2,1-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (**2a**)

840 mg (3.8 mmol) **13** wurden in 82 ml Ethanol und 32.8 ml Wasser suspendiert und nach Versetzen mit 1.28 g (3.9 mmol) Cäsiumcarbonat 1 h auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurde zur Trockene eingeeengt und über Phosphorpentoxid im Exsikkator gut getrocknet. Das getrocknete Salz wurde in 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid aufgenommen, mit 780 mg Ethyliodid versetzt und 2 h auf 60 °C erwärmt. Dann wurde nochmals mit 780 mg Ethyliodid versetzt und ebenfalls 2 h auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurde eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid/Wasser verteilt. Die org. Phase wurde eingeeengt. Nach Ausrühren des Rückstandes in Ether erhielt man 690 mg (72 % d. Th.) **2a** vom Schmp. 133–135 °C. – C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (253.2) Ber. C 71.1 H 4.38 N 5.5 Gef. C 70.9 H 4.39 N 5.7.

### 9-Hydroximino-9H-indeno[2,1-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (**2b**)

418 mg (1.7 mmol) **2a** wurden in 6.3 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 60 °C eine Lösung von 235 mg (3.4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 5.5 ml Wasser getropft. Nach 5 min Kochen unter Rückfluß wurde mit 1 ml Wasser verdünnt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde nochmals mit 1 ml Wasser verdünnt und 1 h bei –15 °C gerührt. Nach Versetzen mit 1 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde abgesaugt: 360 mg (80 % d. Th.) **2b** vom Schmp. 249–250 °C. – C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (268.3) Ber. C 67.2 H 4.51 N 10.4 Gef. C 67.2 H 4.68 N 10.5.

**9H-Indeno[2,1-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (3)**

126 mg (0.5 mmol) **2a** wurden in 60 ml Ethanol mit 100 mg Palladium Mohr 5 h bei 100 °C unter einem H<sub>2</sub>-Druck von 70 bar hydriert. Nach Absaugen über eine G4-Fritte wurde eingengt und über Kieselgel mit Methylchlorid:Ethanol = 10:1 chromatographiert. Die entspr. Fraktionen wurden über präp. DC mit dem gleichen Laufmittel gereinigt: 38 mg (31 % d. Th.) **3**. – Molpeak bestimmt durch hochaufgelöste MS (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>) Ber. 239.0943 Gef. 239.0946.

**6-Oxo-5,6-dihydrobenzo[c][1,7]naphthyridin-2-carbonsäureethylester (4)**

Es wurden zwei kleine Parallelsätze gefahren. Jeweils 60 mg (0.24 mmol) **2a** wurden in je 1.2 ml konz. Schwefelsäure vorgelegt und mit je 48 mg (0.37 mmol) Natriumazid portionsweise versetzt. Nach 6 h Rühren bei Raumtemp. wurde zusammen auf 10 ml Eiswasser gegeben und mit 6N-NaOH neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und mit 40 ml Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde über präp. DC mit Methylchlorid:Ethanol = 10:1 als Laufmittel gereinigt. Man erhielt nach Ausrühren der entspr. Zonen mit Methylchlorid/Ethanol, Filtrieren, Eindampfen und Ausrühren des Rückstandes mit Ethanol 68 mg (57 % d. Th.) **4** Schmp. 287–291 °C. – C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (268.3) Ber. C 67.2 H 4.51 N 10.4 Gef. C 66.8 H 4.87 N 10.5.

**3-Chlormethylbenzo[b]thiophen (16)**

wurde nach<sup>12)</sup> hergestellt. Ausb. 63 % d. Th., Sdp. 91–102 °C (0.2–0.5 mm Hg).

**3-[Benzo[b]thienyl-3]-(2-carbethoxy-2-formamido)-propionsäureethylester (17)**

5.64 g (26.9 mmol) Formamidomalonester wurden zu einer bei Raumtemp. unter N<sub>2</sub> aus 810 mg NaH (80 %ig; 27 mmol) und 60 ml absol. Ethanol hergestellten Natriumethylatlösung gegeben und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 4.92 g (26.9 mmol) **16** in 50 ml absol. Ethanol zugetropft und nach beendeter Zugabe 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisieren mit Eisessig wurde eingedampft, in Essigester aufgenommen und nacheinander mit 1N-HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Nach SC über Kieselgel mit Cyclohexan: Essigester = 2:1 als Laufmittel: 4.5 g (48 % d. Th.) **17**, Schmp. 99–102 °C. – C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (337.4) Ber. C 58.4 H 5.48 N 4.0 S 9.2 Gef. C 58.7 H 5.64 N 3.8 S 9.5.

**3-[Benzo[b]thienyl-3]-2-formamidopropionsäureethylester (18)**

4.15 g (11.9 mmol) **17** wurden in 24.2 ml DMSO mit 0.38 ml Wasser und 717 mg (12.3 mmol) NaCl gelöst und unter N<sub>2</sub> 15 min in einem auf 200 °C vorgeheizten Bad erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde in Essigester aufgenommen, nacheinander mit 1N-HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Nach SC über Kieselgel mit Essigester als Laufmittel sowie Umkristallisation der entspr. Fraktionen aus Essigester/Pentan erhielt man 1.7 g (53 % d. Th.) **18**, Schmp. 84.5–85 °C. – C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (265.3) Ber. C 60.6 H 5.45 N 5.0 S 11.6 Gef. C 60.7 H 5.59 N 5.1 S 11.5.

**3-[Benzo[b]thienyl-3]-2-amino-propionsäureethylester-Hydrochlorid (21)**

3.0 g (10.82 mmol) **18** wurden in 20 ml 3.4 N-ethanolischer HCl bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Verdünnen mit Ether wurde abgesaugt: 2.68 g (86.7 % d. Th.) **21**, Schmp. 175–177 °C. – C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S·HCl (249.3·36.5) Ber. C 54.6 H 5.64 Cl 12.4 N 4.9 Gef. C 53.9 H 5.70 Cl 12.9 N 4.6.

**1,2,3,4-Tetrahydrobenzothieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (25)**

2.47 g (8.67 mmol) **21** wurden in 7.6 ml Formalinlösung (37 %ig) 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Methylchlorid ausgeschüttelt und die org. Phase nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen, Filtrieren und Eindampfen erhielt man 2.4 g, von denen 400 mg mit 3.4 N ethanolischer HCl behandelt wurden: 199 mg **25**-HCl, Schmp. 228–229 °C. – C<sub>14</sub>N<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (261.3) Ber. C 56.7 H 5.09 N 4.7 Cl 12.0 S 10.8 Gef. C 56.6 H 5.26 N 4.7 Cl 12.2 S 10.6.

**Benzothieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (5)**

**5** wurde nach dem für **6** beschriebenen Verfahren in 60 % d. Th. aus **25** hergestellt. Schmp. 127–128 °C (Essigester/Hexan). – C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (257.2) (mit 0.15 mol Essigester) Ber. C 65.4 H 4.58 N 5.2 S 12.0 Gef. C 65.7 H 4.67 N 4.9 S 11.5.

**2-Brom-3-brommethylbenzofuran (19)**

wurde nach Lit.<sup>17, 18)</sup> hergestellt.

**2-Nitro-3-(2-brombenzofuran-3-yl)propionsäureethylester (20)**

4.0 g (30 mmol) Nitroessigsäureethylester wurden in 60 ml absol. Dimethylformamid gelöst und mit 5.4 g (40 mmol) wasserfreiem Kaliumkarbonat versetzt. Die Suspension wurde unter Argon langsam auf 100 °C Badtemp. erwärmt und 5 min auf dieser Temperatur gehalten. Die überstehende Lösung färbte sich hellgelb und zusätzlich zum ungelösten Kaliumkarbonat fiel ein Kaliumsalz aus. Beim nachfolgenden Abkühlen auf Raumtemp. verstärkte sich der Niederschlag. Anschließend wurden 8.0 g **19** zugegeben, zunächst wurde 1 h bei Raumtemp. und anschließend 15 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde der Ansatz auf Eiswasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wurde mit Wasser gewaschen, über Sikkon getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Hexan: Essigester = 95:5 als Elutionsmittel chromatographiert: 3.2 g (35 % d. Th.) **20**. – Molpeak bestimmt durch hochaufgelöste MS: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub> Ber. 342.9875 (mit Br<sup>81</sup>) Gef. 342.9878.

**2-Amino-3-(benzofuran-3-yl)-propionsäureethylester (22)**

1.7 g (5 mmol) **20** wurden in 50 ml Ethanol mit 1.0 g Pd/C (10 %) und 1.5 ml Triethylamin 7 h bei Raumtemp. und einem H<sub>2</sub>-Druck von 1 Atmosphäre hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Einengen wurde der Rückstand über Kieselgel mit Methylchlorid:Ethanol = 95:5 chromatographiert. Man erhielt nacheinander 410 mg 2-Hydroximino-3-(benzofuran-3-yl)-propionsäureethylester (**24**) (33 % d. Th.) und 510 mg (44 % d. Th.) **22** als Öl, das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

**1,2,3,4-Tetrahydrobenzofuro[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (26)**

35 mg Paraformaldehyd wurden in 5 ml Xylol unter Argon 45 min auf 100 °C erhitzt. Nach Zufügen von 250 mg (1 mmol) **22** in 1 ml Xylol wurde 2 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand über Kieselgel mit Aceton:Hexan = 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhielt 160 mg (61 % d. Th.) **26**, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

**Benzofuro[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (6)<sup>4)</sup>**

160 mg (0.65 mmol) **26** wurden in 3 ml Methylchlorid gelöst und auf –15 °C gekühlt. Zu der Lösung wurden nacheinander 0.28 ml (2 mmol) Triethylamin und eine Lösung von 0.24 ml (2 mmol) tert.-Butylhypochlorit in 2 ml Methylchlorid gegeben. Nach 5 min Rühren bei –5 °C wurden 0.24 ml Triethylamin zum Ansatz gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit Methylchlorid wurde mit 0.5 N-HCl und

Wasser gewaschen, über Sikkon getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Methylchlorid:Ethanol = 95:5 chromatographiert. Nach Ausrühren der entspr. eingeengten Fraktionen erhielt man 40 mg **6**, Schmp. 104–105 °C. Aus den Mutterlaugen konnte man durch präp. DC weitere 30 mg gewinnen; Gesamtausb. 70 mg (45 % d. Th.). –  $C_{14}H_{11}NO_3$  (241.2) (mit 0.25 mol Ethanol) Ber. C 68.9 H 4.98 N 5.5 Gef. C 68.5 H 4.83 N 5.6.

**1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-carbonsäureethylester (27)**

wurde analog zu **26** in 61 % Ausbeute hergestellt. Schmp. 136–138 °C.

**9H-Pyrido[3,4-b]indol-3-carbonsäureethylester (1a)**

wurde analog zu **5** und **6** aus **27** in 68 % Ausbeute hergestellt. Schmp. 228 °C (Lit.<sup>16</sup>) 231–232 °C).

**9-Methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol-3-carbonsäureethylester (1b)**

480 mg (2 mmol) **1a** wurden in 10 ml absol. DMF gelöst und unter Argon bei Raumtemp. zu 66 mg (2.2 mmol) NaH (80 %ig) in 5 ml DMF getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei 50 °C gerührt, auf Raumtemp. gekühlt und mit 426 mg (3 mmol) Methyljodid versetzt. Nach 3 h Rühren wurde in 25 ml Wasser eingetragen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelte org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert, eingeengt und über Kieselgel mit Methylchlorid:Ethanol = 10:1 chromatographiert: 263 mg (52 % d. Th.) **1b**, Schmp. 131–136 °C (Essigester). –  $C_{15}H_{14}N_2O_2$  (254.3) Ber. C 70.9 H 5.55 N 11.0 Gef. C 70.8 H 5.63 N 10.9.

## Literatur

- 1 J. Toreilles, M. C. Guerin und A. Previero, *Biochimie* **67**, 929 (1985).
- 2 C. Braestrup und M. Nielsen in: *Handbook of Psychopharmacology* (Ed. L. L. Iversen, S. D. Iversen, S. H. Snyder) Vol. **17**, S. 285 ff., Plenum Press, New York, London 1983.
- 3 N. S. Prostavkov, L. A. Gaivoronskaya, G. Alvaraido-Urbino, L. M. Kirillova, S. A. Soldatova, A. A. Savina und M. B. Dos Santos, *Khim. Get. Soedin.* **1978**, 79; *C. A.* **88**, 169908e (1978).
- 4 Nach Fertigstellung des Manuskriptes wurde eine Patentschrift offengelegt, die die Herstellung von **5** und **6** auf einem etwas anderen Weg als bei uns beschreibt: Asahi Chem. Ind. Co., Ltd (Erf. H. Kawabuko, T. Hase) *Jpn Kokai Tokyo Koho*, JP 61.236.779 (1986), *C. A.* **106** 62284w (1987).
- 5 C. Barat, *J. Ind. Chem. Soc.* **7**, 321 (1930).
- 6 Z. A. Bomika, M. B. Andarburskaja, J. E. Peltcher und G. J. Dubur, *Khim. Get. Soedin.* **1976**, 1085; *C. A.* **86**, 5375m (1976).
- 7 J. E. Francis, K. J. Doebel, P. M. Schutte, E. C. Savarese, S. E. Hopkins und E. F. Bachmann, *Can. J. Chem.* **57**, 3320 (1979).
- 8 H. Schmitz und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **308**, 363 (1975).
- 9 Lucjan Achremowicz, *Ann. Soc. Chim. Polonorum* **46**, 307 (1972); *C. A.* **77**, 5295z (1972).
- 10 S. S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki und J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **42**, 1286 (1977).
- 11 G. Caronna und S. Palazzo, *Gazz. Chim. Ital.* **83**, 533 (1953).
- 12 G. Wolf und F. Zymalkowski, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 279 (1976).
- 13 A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805 und 893.
- 14 Schering AG (Erf. G. Haffer, H. Börner, A. Huth), DOS 3504 045 (4. 2. 1985); *C. A.* **106**, 18513m (1986).
- 15 A. S. Ferrosan/Schering AG (Erf. U. Eder, G. Neef, A. Huth, D. Rahtz, R. Schmichen, C. Braestrup, M. C. Nielsen, J. A. Christensen und M. Engelstoft), EP 0 030 254 (1981); *C. A.* **95**, 115508a (1981).
- 16 K. P. Lippke, W. G. Schunack, W. Wenning und W. E. Müller, *J. med. Chem.* **26**, 499 (1983).
- 17 H. Erlenmeyer und W. Grubenmann, *Helv. Chim. Acta* **30**, 298 (1947).
- 18 R. Böhme, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 590 (1963).
- 19 G. Gilli, R. Borea, V. Bertolasi und M. Sacerdoti in *Mol. Structure and Biol. Act.*, J. F. Griffin und W. L. Duax eds., Elsevier, New York 1983.
- 20 P. W. Coddington und A. K. S. Muik, *Mol. Pharm.* **28**, 178 (1985).
- 21 A. K. S. Muik und P. W. Coddington, *Can. J. Chem.* **62**, 1803 (1984) und **63**, 2752 (1985).
- 22 R. S. Berry, S. A. Rice und J. Ross, *Physical Chemistry*, Wiley, New York 1980.
- 23 R. I. Fryer, N. W. Gilman, V. Madison und A. Walser, VIIIth Int. Symp. on Med. Chem., Proceedings, A. R. Dahlbohm und J. L. G. Nilsson ed., Swedish Pharm. Press, Vol. **2**, 265, Stockholm 1985.
- 24 K. Morokuma, *Acc. Chem. Res.* **10**, 294 (1977).
- 25 H. Umeyama und K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 1316 (1977).
- 26 M. A. Spackman, *J. Chem. Phys.* **85**, 6587 (1986).
- 27 J. Saddle, *Semi Empirical Methods of Quantum Chemistry*, Wiley, Chichester, 1985.

[Ph 406]