

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> und Institut für Anorganische und Analytische Chemie<sup>2</sup> der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Darstellung, Struktur und Stabilität von 4-Aryl-4H-pyran-3,5-dicarbonsäureestern

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, J. TRITTMACHER<sup>1</sup> und P. G. JONES<sup>2</sup>

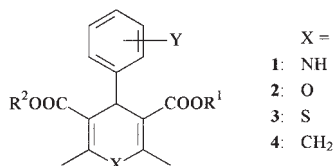
Acht neue 4-Aryl-2,6-dimethyl-4H-pyran-3,5-dicarbonsäureester **2** und ein neues 2-Amino-2-nor-Derivat **7** werden nach bekannten Methoden synthetisiert und die Grenzen bei ihrer Anwendung aufgezeigt. Die Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindungen **2e**, **g** zeigt im Gegensatz zu den isoelektronischen 4-Aryl-1,4-dihydro-pyridinen (DHP) **1** einen nahezu planaren Heterocyclus. Die 4H-Pyran-3,5-dicarbonsäureester weisen bei **2e** mit *m*-Substitution *s-cis/s-cis*-Konformation und bei **2g** mit *o*-Substitution des Aromaten *s-cis/s-trans*-Konformation auf. Die Halbstufenpotentiale ( $E_{1/2}$ ) zeigen, daß die 4H-Pyran-2 wesentlich stabiler sind als die DHP **1**. Die Substitution des 4-Phenyl-Substituenten mit einer Donator-Gruppe führt zu einer deutlichen Erniedrigung des Potentials, während eine Akzeptor-Gruppe das Potential leicht erhöht. Ersatz der 2-Methyl-Gruppe durch eine Amino-Funktion führt zu einem drastischen Stabilitätsverlust.

### Synthesis, structure and stability of 4-aryl-4H-pyran-3,5-dicarboxylic acid esters

Eight new 4-aryl-2,6-dimethyl-4H-pyran-3,5-dicarboxylic acid esters **2** and a new 2-amino-2-nor derivative **7** are synthesized using known methods, whose limitations are shown. In contrast to the isoelectronic 4-aryl-1,4-dihydro-pyridines (DHP) **1** the compounds **2e**, **g** possess a nearly planar heterocycle, as found by X-ray crystal structure analysis. The 4H-pyran-3,5-dicarboxylic acid ester **2e** with *m*-substitution exhibits *s-cis/s-cis*-conformation, while compound **2g** with *o*-substitution of the aromatic ring represents *s-cis/s-trans*-conformation. The half-wave potentials ( $E_{1/2}$ ) show that 4H-pyrans are more stable than the DHP **1**. The substitution of the 4-phenyl ring with an electron donating group decreases the potential considerably, whereas an electron acceptor group slightly increases the potential. Replacement of the 2-methyl group by the amino function causes a dramatic loss of stability.

### 1. Einleitung

Im Gegensatz zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **1** (X = NH), die als Calcium-Kanalblocker therapeutisch eingesetzt werden [1], sind die isoelektronischen Analoga bisher kaum bearbeitet worden oder gar nicht bekannt. Während die DHP durch die Hantzsch-Synthese [2] schon seit 120 Jahren leicht zugänglich sind, wurde ein korrespondierendes 4H-Pyran **2** (X = O) erstmals 1969 [3] beschrieben. Die Synthese der entsprechenden 4H-Thiopyrane **3** (X = S) ist bisher überhaupt nicht gelungen. Erst kürzlich wurde über die Darstellung der Cyclohexa-1,4-diene **4** (X = CH<sub>2</sub>) („Carba-DHP“) berichtet [4].



Das 4H-Pyran **2a** (Y = H; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Et) wurde aus Acetessigestern und Benzaldehyd in Gegenwart von Zinkchlorid in einer Mischung aus Eisessig und Acetanhydrid synthetisiert. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur (RT) durchgeführt und benötigte 1-2 Wochen. Nach Aufarbeitung und Reinigung betrug die Ausbeute 38% [3]. Erst in einem Patent der Bayer AG von 1997 [5] finden sich weitere 27 Verbindungen des Typs **2** sowie 22 weitere Derivate davon.

Die 4H-Pyran-Derivate sind Modulatoren mit Selektivität für calciumabhängige Kalium-Kanäle des Zentralnervensystems (ZNS). Diese sind insbesondere zur Behandlung zentral degenerativer Erkrankungen (Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson, multiple Sklerose), Hirnleistungsstö-

rungen im Alter und cerebraler Durchblutungsstörungen geeignet [5].

Uns interessierten insbesondere die zu Nifedipin und Nitrendipin analogen 4H-Pyran mit einem Nitrophenyl-Substituenten in 4-Stellung und deren Stabilität.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

#### 2.1. Synthese der 4H-Pyran

Der zum 4H-Pyran korrespondierende Dimethylester **2b** [5] wurde nach der Eintopfmethod von Wolinsky (Methode **B**) [3] dargestellt. Das 4-(3-Nitrophenyl)-4H-pyran **2d** wurde stufenweise über den 2,4-Diacetyl-pentandicarbonsäureester **5b** [6] durch Dehydratisierung (Methode **A**) mit hoher Ausbeute gewonnen. Das dem 1,4-DHP Nitrendipin entsprechende 4H-Pyran **2e** wurde durch Michael-Addition von Acetessigsäureethylester an 3-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester (**6a**) [7] und nachfolgende Wasserabspaltung synthetisiert (Methode **C**). Setzte man anstelle des 3-Nitrobenzaldehyds als Edukt 4-Nitrobenzaldehyd ein, so sank die Ausbeute am 4H-Pyran **2f** drastisch.

Wurde 2-Nitrobenzaldehyd mit Zinkchlorid in Tetrahydrofuran (THF) vier Monate (!) bei 4 °C aufbewahrt und dann aufgearbeitet, war schließlich auch die Tetracarbonylverbindung **5a** mit 5% Ausbeute zugänglich.

Im IR-Spektrum von **5a** absorbieren je zwei Carbonylvalenzschwingungen für die Keton- und Ester-Gruppen; im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum werden jeweils zwei Singulett für die magnetisch inäquivalenten Acetyl- und Methylester-Protonen registriert und das 3-H tritt als Doppeldublett mit J<sub>2,3</sub> = 10 Hz und J<sub>3,4</sub> = 5 Hz auf. Diese Befunde sprechen für das Vorliegen einer unsymmetrischen Konformation als Folge einer Rotationsbehinderung.

Andererseits konnten mit 2- und 4-Methoxybenzaldehyd nach Methode **B** die 4*H*-Pyrane **2g** und **2h** isoliert werden. Sterische Effekte dürften dafür verantwortlich sein, dass zur Darstellung von **2g** eine wesentlich längere Reaktionszeit benötigt wurde. Die Lewis-Säure Zink(II)-chlorid bewirkte bei **2g**, dass in Acetanhydrid als Lösungsmittel zusätzlich eine Friedel-Crafts-Acylierung in 5-Position, *p*-ständig zur Methoxy-Gruppe, eintrat. Aus dem 4*H*-Pyran **2d** mit einer starken Elektronenakzeptor-Gruppe im Phenyl-Substituenten wurde durch Reduktion der Nitro-Gruppe im sauren Milieu das 3-Amino-Derivat **2i** mit starker Elektronendonator-Funktion synthetisiert (Schema 1).

Die 4*H*-Pyrane **2** sind im IR-Spektrum durch die Estercarbonyl-Valenzschwingung um  $1720\text{ cm}^{-1}$  und die Absorption der C-C-Doppelbindung um  $1680\text{ cm}^{-1}$  charakterisiert. Bei *o*-Substitution des Aromaten können die Banden aufgespalten sein. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt das 4-H bei  $\delta = 4.8\text{--}5.0$  in Resonanz; bei **2c** stehen 4-H und Nitro-Gruppe jedoch zueinander synperiplanar, was eine Tieffeldverschiebung zu  $\delta = 5.6$  bewirkt. Das C-4 wird im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei  $\delta = 32\text{--}39$  registriert. Im MS ist

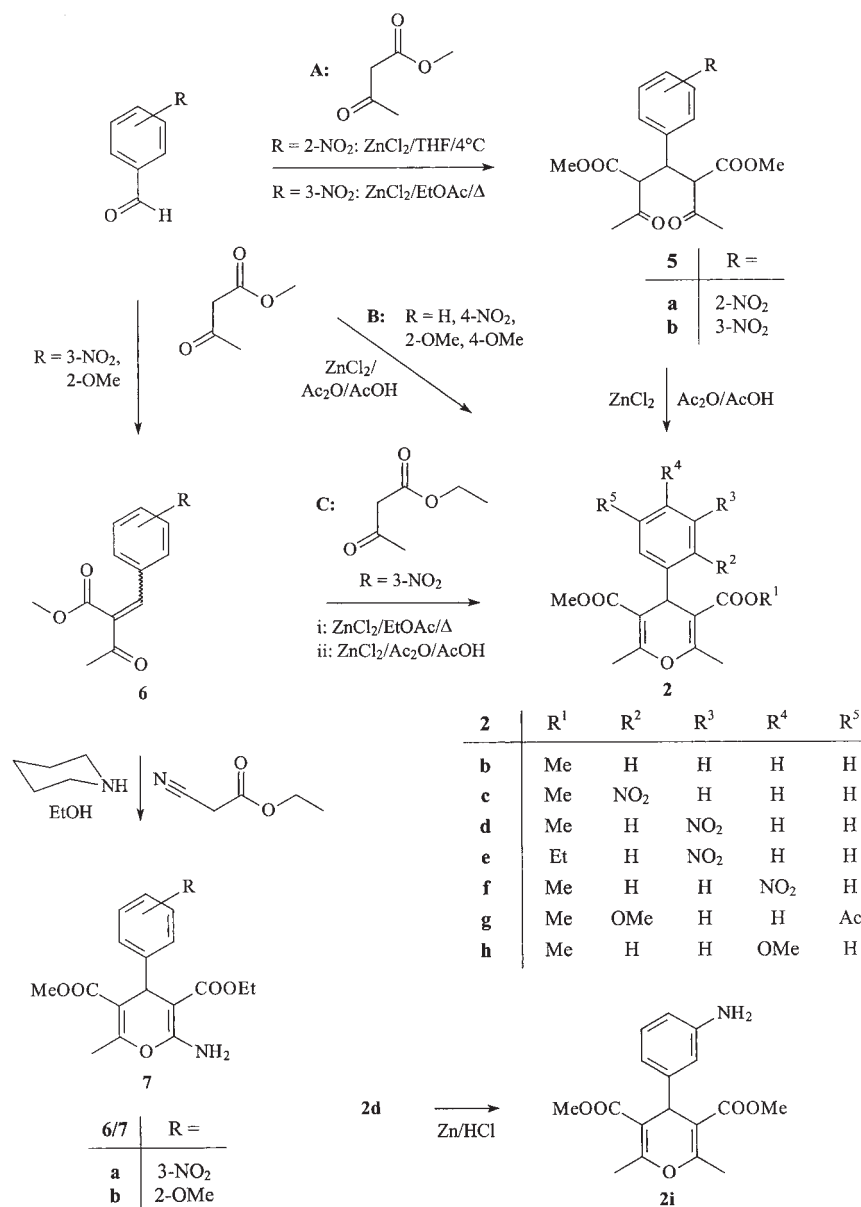
die Fragmentierung durch Verlust des Substituenten in 4-Stellung wie bei den 1,4-DHP **1** typisch.

Von der Bayer AG [8, 9] sind auch 4-Aryl-4*H*-pyrane patentiert worden, die anstelle der 2-Methyl-Gruppe eine Amino-Gruppe besitzen. Durch Umsetzung der Benzyliden-Verbindungen **6** mit Cyanessigsäuremethylester und Piperidin als Katalysator wurden die 2-Amino-4*H*-pyrane **7** erhalten. Alle Versuche, ein 2-Nitrophenyl-Derivat von **7** darzustellen, schlugen bislang fehl (Schema 1).

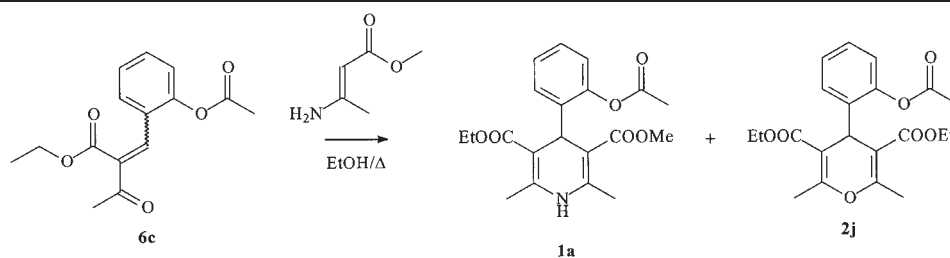
Die 2-Amino-4*H*-pyrane **7** unterscheiden sich im IR-Spektrum von den Verbindungen **2** durch die infolge Chelatbildung zu niedrigeren Wellenzahlen verschobene Estercarbonyl-Schwingung und die NH-Absorptionen. Während im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein breites Signal für die Aminoprotonen registriert wird, unterscheiden sich die Resonanzen von C-2 und C-6 im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nur minimal.

Ein weiteres 4*H*-Pyran-Derivat wurde zufällig als Nebenprodukt bei der Herstellung des DHP **1a** durch Hantzsch-Synthese isoliert. Aus 2-Acetoxybenzaldehyd [10] und Acetessigsäureethylester wurde die Benzyliden-Verbindung **6c** erhalten. **6c** ließ sich durch Flash-Chromatogra-

Schema 1



## Schema 2



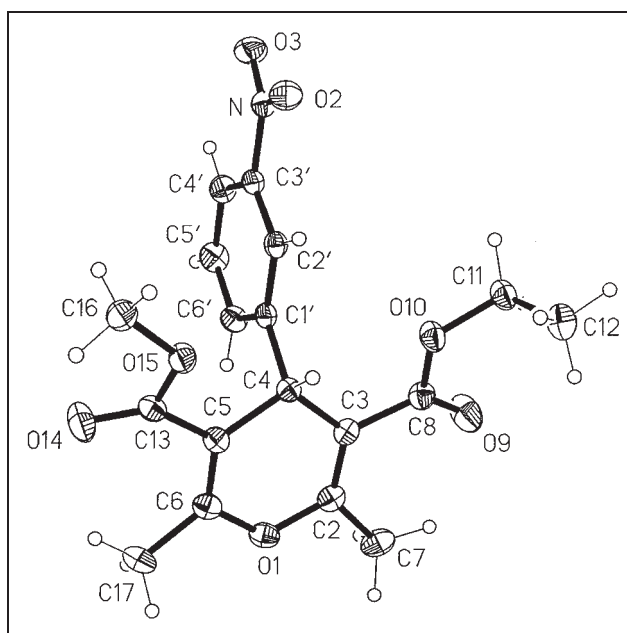
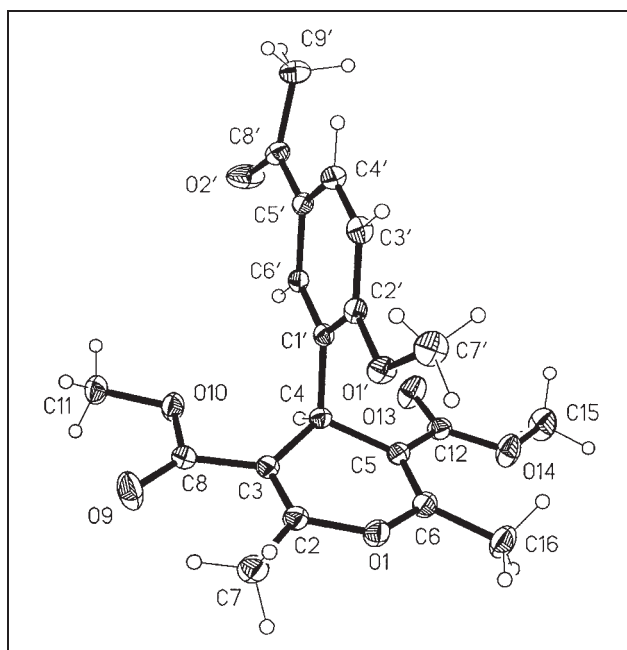
phie (FC) in die geometrischen Isomere trennen. (*E*)-**6c** wurde als Öl isoliert und (*Z*)-**6c** fiel als Feststoff an. Im NOESY-Spektrum von (*Z*)-**6c** wird ein Kreuzpeak zwischen dem olefinischen 3-H und den Methylketon-Protonen gefunden. Die Benzyliden-Verbindung **6c** reagierte beim Erhitzen mit  $\beta$ -Aminocrotonsäuremethylester in Ethanol zu einem Substanzgemisch. Bei der Reinigung durch FC lieferte die erste Fraktion ein stickstofffreies umgeestertes Produkt, das symmetrische 4*H*-Pyran **2i** in 5% Ausbeute. Danach wurde als Hauptprodukt das DHP **1a** eluiert (Schema 2).

## 2.2. Röntgenkristallstrukturanalyse

Für 1,4-DHP sind Röntgenkristallstrukturanalysen bekannt [1]. Bei Nifedipin liegt der Heterocyclus in einer Wannenkongformation vor. Der 4-(2-Nitrophenyl)-Substituent nimmt eine pseudoaxiale Lage ein und steht orthogonal zur Ebene des 1,4-DHP-Rings. Die *o*-Nitro-Gruppe steht zum 4-H synperiplanar, die 3- und 5-Ester-Gruppen sind coplanar angeordnet und zeigen *s-cis/s-trans*-Konformation [11]. Für Arzneistoffe aus der Klasse der 1,4-DHP mit *o*-Substitution ist ansonsten für die Ester die *s-cis/s-cis*-Konformation, und für solche mit einem *m*-Substituenten die *s-cis/s-trans*-Konformation bevorzugt [1].

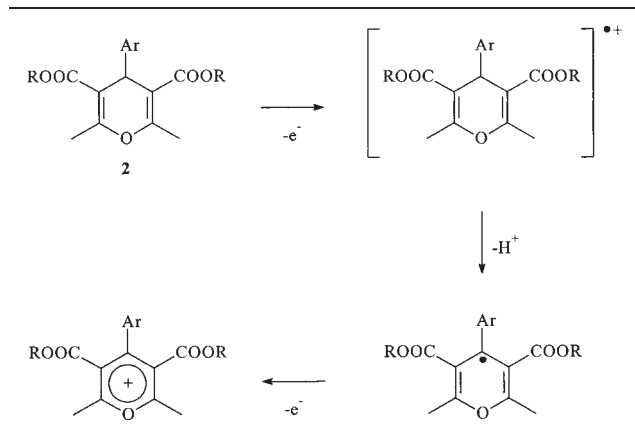
In der Röntgenkristallstruktur nimmt das 4*H*-Pyran **2e** eine nahezu planare Form an; die mittlere Abweichung aller sechs Atome aus der besten Ebene beträgt nur 0.022 Å und der größte Torsionswinkel  $-7.6^\circ$  um C3-C4. Noch kleiner ist die mittlere Abweichung 0.009 Å ohne das Atom C4, das dann 0.08 Å außerhalb der Ebene liegt. Die effektive Planarität spiegelt sich auch im Bindungswinkel C2-O1-C6 von  $120.82^\circ$  wider. Der Bindungswinkel C3-C4-C5 beträgt  $110.55^\circ$ , was für das  $sp^3$ -hybridisierte C-4 zu erwarten ist. Der Nitrophenyl-Substituent nimmt mit  $111.74^\circ$  (C3-C4-C1'), bezogen auf die Pyran-Ringebene, eine pseudoaxiale Position ein und steht annähernd orthogonal (Interplanarwinkel  $88.4^\circ$ ) zum Pyran-Ring. Die Nitro-Gruppe ist nur geringfügig aus der Ebene des Phenyl-Substituenten (Torsionswinkel C2'-C3'-N-O2:  $-7.0^\circ$ ) herausgedreht und steht synperiplanar zum 4-H. Die Esterfunktionen von **2e** nehmen im Gegensatz zu 4-(3-Nitrophenyl)-1,4-dihydropyridinen eine *s-cis/s-cis*-Konformation an. Die Abweichung von der Coplanarität beträgt beim 3-Ethylester  $13.6^\circ$  (Torsionswinkel C2-C3-C8-O9) und beim 5-Methylester  $-25.9^\circ$  (Torsionswinkel C6-C5-C13-O14).

Beim 4*H*-Pyran **2g** liegen die Verhältnisse bezüglich des Pyran-Ringes und der Stellung des Phenyl-Substituenten ähnlich; allerdings ist der Pyranring etwas weniger planar (C4 liegt 0.32 Å außerhalb der besten Ebene von O1,C2,C3,C5,C6, maximaler Torsionswinkel  $22.4^\circ$  um C3-C4). Die 5-Acetyl-Gruppe weicht mit einem Winkel von  $11.1^\circ$  (C6'-C5'-C8'-O2') von der Phenylebene ab und steht synperiplanar zum 4-H. Die 2-Methoxy-Gruppe steht

Abb. 1: Röntgenstruktur von **2e**Abb. 2: Röntgenstruktur von **2g**

antiperiplanar zum 4-H (Torsionswinkel C4-C1'-C2'-O1':  $-1.8^\circ$ ). Der 3-Ester nimmt die coplanare *s-cis*-Konformation (C2-C3-C8-O9:  $-0.05^\circ$ ), der 5-Ester die leicht abgewinkelte *s-trans*-Konformation (C-6/C-5/C-12/O-13 =  $172.6^\circ$ ) ein. Das 4*H*-Pyran **2g** ähnelt damit in seiner

Schema 3



Struktur weitgehend den *m*-phenyl-substituierten 1,4-DHP **1**. Die unterschiedlichen Konformationen der Ester verleihen dem 4*H*-Pyran-Ring chiralen Charakter [11].

In beiden Verbindungen wird die Kristallpackung durch verschiedene kurze C-H $\cdots$ O-Kontakte geprägt, die als Wasserstoffbrücken interpretiert werden können. Die kürzeste Brücke ist C7'-H7'2 $\cdots$ O13 in **2g**, mit einem H $\cdots$ O-Abstand von lediglich 2.32 Å (normalisiert: 2.23 Å).

### 2.3. Elektrochemische Untersuchungen

Die 1,4-DHP **1** werden leicht zu Pyridinen dehydriert. Die elektrochemische Oxidation der 1,4-DHP **1** verläuft nach einem ECE-Mechanismus (elektrochemische, chemische und elektrochemische Reaktion) [12, 13]. In Analogie dazu lassen sich die 4*H*-Pyrane **2** in Pyrylium-Salze überführen (Schema 3).

Als elektrochemische Methode wurde die anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) verwendet. Die Messung erfolgte in Acetonitril, mit 0.05 M Lithiumperchlorat als Leitelektrolyt [14]. Als Messverfahren wurde die Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV) angewendet. Bei dieser Methode errechnet sich das als Maß für die Stabilität benötigte Halbstufenpotential ( $E_{1/2}$ ) aus dem Spitzenpotential ( $E_p$ ) und der Pulsamplitude ( $\Delta E$ ) nach der Formel:  $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ . Als Referenzsubstanz wurde das 1,4-DHP Nifedipin mit  $E_{1/2} = 1.16$  V herangezogen.

Die 4*H*-Pyrane **2** sind wesentlich stabiler gegenüber Oxidationsmitteln als die korrespondierenden 1,4-DHP **1**. Im Gegensatz zu **2b-f** und **2i-j** mit einer breiten Glockenkur-

Tabelle 1: Halbstufenpotentiale der 4*H*-Pyrane **2** und **7**

Substanz	$E_{1/2}$ (V)
Nifedipin	1.16
<b>1a</b>	1.10
<b>2b</b>	1.91
<b>2c</b>	2.02
<b>2d</b>	2.04
<b>2e</b>	2.01
<b>2f</b>	1.99
<b>2g</b>	1.80
	2.14
<b>2h</b>	1.58
<b>2i</b>	0.89
	2.08
<b>2j</b>	1.97
<b>7a</b>	1.36
<b>7b</b>	1.18

ve bei etwa  $E_{1/2} = 2$  V werden für **2g** mit dem Push-pull-System im Phenyl-Substituenten zwei getrennte Maxima ermittelt, das eine unterhalb, das andere oberhalb des Spitzenpotentials. Die Einführung einer Methoxy-Gruppe in *p*-Stellung des Phenyl-Substituenten bewirkt, dass sich **2h** wesentlich leichter oxidieren lässt als **2b**. Bei **2i**, welches als Donator-Gruppe einen *m*-Amino-Substituenten besitzt, entsteht aus dem primären aromatischen Amin bei 0.89 V in erster Stufe ein Anilinium-Kationradikal [15], so dass die folgende Oxidation des 4*H*-Pyrans erschwert wird. Das gemessene Potential der zweiten Stufe bei 2.08 V wird daher positiver als dasjenige von **2b** (1.91 V) registriert. Wird anstelle der Donator-Gruppe eine Akzeptor-Gruppe eingeführt, so werden gegenüber **2b** nur geringfügig erhöhte Potentiale erhalten.

Die 2-Amino-4*H*-pyrane **7** sind zwar stabiler als die 1,4-DHP **1**, aber deutlich labiler als die 4*H*-Pyrane **2**.

## 3. Experimenteller Teil

### 3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: C-H-N-O Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba und CE Instruments FlashEA<sup>®</sup> 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest. Die Ergebnisse lagen bei den verschiedenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: ATI Mattson Genesis Series FT-IR-Spektrometer. UV-Spektren: Philips PU 8730 UV/VIS-Spektrometer. MS: Finnigan-MAT 8430, Finnigan-MAT 8400-MSS I und Finnigan MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig); Elektronenstoß Ionisation (EI-MS): Ionisationsenergie 70 eV. <sup>1</sup>H-NMR (400.13 MHz)- und <sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz)-Spektren: Bruker AM-400 und Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der NOESY- und DEPT-Messungen, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COSY, HSQC- und <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COLOC-Spektren). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der  $\delta_{TMS}$ -Skala angegeben. <sup>1</sup>H-NMR: Bei den *p*-substituierten Verbindungen **2f** und **2h** sind die beiden beobachteten „Dubletts“ für 2,6-H einerseits und 3,5-H andererseits schlecht aufgelöste Hälften von AA'XX'-Systemen. Hier entspricht der Abstand zwischen den beiden intensivsten Linien nicht der Kopplungskonstante  $J_{2,3}$  (=  $J_{5,6}$ ), sondern der Summe von  $J_{2,3}$  und  $J_{2,5}$  ( $|J_{AX} + J_{AX'}|$ ) und ist daher etwas größer als eine normale ortho-Kopplung. Dieser Abstand wird üblicherweise als *N* bezeichnet. HPLC: LiChrograph L-6200 Gradientenpumpe, LiChrograph L-4500 Dioden-Array-Detektor, LiChroCART Auto-fix, PC 486 DX, D 6500 DAD System Manager Software; Trennsäule: LiChroCART 125-4, LiChrospher 100 RP-18 (5  $\mu$ m); Vorsäule: LiChroCART 4-4, Select B; Eluent: MeCN/H<sub>2</sub>O = 70 : 30, Flussrate: 1.000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20  $\mu$ l; Detektion (DAD): 250 nm; Nettoretentionszeit ( $t_R$ ) in min; Totzeit des Systems ermittelt mit Thioharnstoff. Differential-Puls-Voltammetrie (DPV): anodische Oxidation; Messgeräte: Polarecord E 506, Titriergefäß EA 875-20; Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628-10, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U/min; Bezugselektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404; Hilfselektrode: Platindrahtelektrode EA 285, (alle Geräte Fa. Metrohm); Pulsamplitude ( $\Delta E$ ): -100 mV; Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials ( $E_p$ ), Berechnung des Halbstufenpotentials nach  $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ .

### 3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyrane **2** (AVV 1)

Der entsprechende Benzaldehyd wird in der bimolaren Menge Acetessigester gelöst und zu einer Lösung aus wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub> in einer Mischung aus Ac<sub>2</sub>O und AcOH im Verhältnis 5 : 4 unter Rühren zugetropft. Nach 4–5 wöchigem Stehenlassen wird mit H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O versetzt und die wässrige Phase mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit H<sub>2</sub>O, 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird eine FC an Kieselgel (Eluent: Petroläther/EtOAc 40 : 1) durchgeführt.

### 3.3. Dimethyl-2,6-dimethyl-4-phenyl-4*H*-pyran-3,5-dicarboxylat (**2b**)

Darstellung nach AAV 1 aus 6.37 g (60 mmol) Benzaldehyd, 13.9 g (120 mmol) Acetessigsäuremethylester und 8.18 g (60 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub>. Reaktionsdauer 2 Wochen. Ausbeute: 2.9 g (16%). Farblose Kristalle, Schmb. 65–67 °C (Petroläther/EtOAc) (Lit. [5]: 62–64 °C). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1711 (C=O), 1666 (C=C), 1624 (C=C, Aromat). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.35), 222<sup>sh</sup> (4.16), 285 (3.64). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.36 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.76 (s, 1H, 4-H), 7.13–7.26 (m, 5H, arom.). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.63 ppm (CH<sub>3</sub>), 38.22 (C-4), 51.31 (OCH<sub>3</sub>), 108.12 (C-3, C-

5), 126.53 (C-4'), 128.08 (C-2', C-6'), 128.10 (C-3', C-5'), 145.24 (C-1'), 158.44 (C-2, C-6), 167.07 (C=O). MS (EI):  $m/z$  (%) = 302 [M]<sup>+</sup> (16), 225 (100) [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>. HPLC:  $t_s$  = 2.39 min.  
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (302.3)

### 3.4. Dimethyl-2,4-diacetyl-3-(2-nitrophenyl)pentandioat (5a)

1.52 g (20 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd werden in 2.32 g (40 mmol) Acetessigsäuremethyl-ester gelöst und zu einer Lösung von 5.44 g (40 mmol) ZnCl<sub>2</sub> in 25 ml THF getropft. Der Reaktionsansatz wird 4 Monate im Kühlschrank belassen und danach über eine FC mit basischem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gegeben und zuerst mit Et<sub>2</sub>O und danach mit EtOAc nachgewaschen. Die 1. Fraktion enthält Methyl-(2EZ)-2-acetyl-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enoat [7], die 2. Fraktion ergibt nach dem Anreihen mit EtOH die Verbindung **5a**. Ausbeute: 394 mg (5%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 95–97 °C (EtOH). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1750, 1739<sup>sh</sup> (C=O, Keton), 1716, 1707 (C=O, Ester), 1606, 1578 (C=C), 1524, 1355 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206 nm (4.14), 255 (3.63). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.34, 2.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.44, 3.68 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (d, J = 5 Hz, 1H, 2-H), 4.80 (dd, J = 10.5 Hz, J = 5 Hz, 1H, 3-H), 4.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H, 4-H), 7.40 (ddd, J = 8 Hz, J = 7 Hz, J = 2 Hz, 1H, 4'-H), 7.48–7.55 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.83 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 29.35, 30.45 (COCH<sub>3</sub>), 36.94 (C-3), 52.38 (C-4), 52.63 (C-2), 60.48, 61.54 (OCH<sub>3</sub>), 124.84 (C-3'), 128.40 (C-4'), 129.14 (C-6'), 132.80 (C-5'), 134.20 (C-1'), 150.02 (C-2'), 167.40, 169.09 (COOCH<sub>3</sub>), 201.47, 202.64 (COCH<sub>3</sub>). Zuordnung der Signale durch HSQC-Spektrum gesichert. MS (EI):  $m/z$  (%) = 365 [M]<sup>+</sup> (< 1), 334 [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (6), 43 [COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC:  $t_s$  = 0.60 min.  
C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub> (365.3)

### 3.5. Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2e)

1.71 g (12.5 mmol) wasserfreies ZnCl<sub>2</sub> werden in einer Mischung aus 5 ml Ac<sub>2</sub>O und 4 ml AcOH gelöst, 182.5 mg (0.5 mmol) **5a** zugegeben und 7 h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter AAV 1 beschrieben. Ausbeute: 68 mg (39%). Farblose Kristalle, Schmp. 106–107 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1729, 1719, 1703 (C=O), 1679 (C=C), 1631, 1605, 1578 (C=C, Aromat), 1531, 1346 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 205 nm (4.34), 219 (4.30), 254 (3.75), 283<sup>sh</sup> (3.65). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 5.57 (s, 1H, 4-H), 7.30 (dt, J = 8 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (dd, J = 8 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.51 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.74 (dd, J = 8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 3'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 18.65 (CH<sub>3</sub>), 32.69 (C-4), 51.55 (OCH<sub>3</sub>), 107.40 (C-3, C-5), 124.21 (C-3'), 127.45 (C-6'), 130.88 (C-4'), 132.88 (C-5'), 139.81 (C-1'), 148.78 (C-2'), 159.29 (C-2, C-6), 166.57 (C=O). MS (EI):  $m/z$  (%) = 347 [M]<sup>+</sup> (1), 330 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (99), 285 [M-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 225 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (19). HPLC:  $t_s$  = 1.81 min.  
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub> (347.3)

### 3.6. Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2d)

Darstellung analog **2c** aus 3.65 g (10 mmol) **5b** [6]. Reaktionsdauer 7 d. Ausbeute: 2.94 g (85%). Farblose Kristalle, Schmp. 129–131 °C (EtOAc). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1719 (C=O), 1680 (C=C), 1628 (C=C, Aromat), 1536, 1355 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 205 nm (4.34), 218 (4.38), 268 (3.98). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.89 (s, 1H, 4-H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.59 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 1.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 6'-H), 8.04 (ddd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 8.08 (t, J = 2 Hz, 1H, 2'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 18.84 (CH<sub>3</sub>), 38.40 (C-4), 51.60 (OCH<sub>3</sub>), 107.23 (C-3, C-5), 121.84 (C-4'), 123.24 (C-2'), 128.99 (C-5'), 134.59 (C-6'), 147.53 (C-1' (C-3')), 148.32 (C-3' (C-1')), 159.47 (C-2, C-6), 166.60 (C=O). MS (EI):  $m/z$  (%) = 347 [M]<sup>+</sup> (11), 225 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC:  $t_s$  = 2.24 min.  
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub> (347.3)

### 3.7. 3-Ethyl-5-methyl-(4RS)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2e)

Zu einer Lösung von 544 mg (4 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub> in 4.5 ml EtOAc werden 997 mg (4 mmol) **6a** [7] und 521 mg (4 mmol) Acetessigsäuremethyl-ester gelöst in EtOAc tropfenweise hinzugegeben und der Ansatz 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösemittels wird der Rückstand mit einer Lösung aus weiteren 544 mg (4 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub> in 2.5 ml Ac<sub>2</sub>O und 2 ml AcOH versetzt und 7 d bei RT stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter AAV 1 beschrieben. Ausbeute: 290 mg (20%). Farblose Kristalle, Schmp. 78–81 °C (Petroläther/EtOAc). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O), 1679 (C=C), 1628 (C=C, Aromat), 1535, 1354 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206 nm (4.34), 218 (4.40), 269 (3.98). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 6H, 2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (m, J = 7 Hz, 2H,

CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.87 (s, 1H, 4-H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.59 (dt, J = 8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 8.04 (ddd, J = 8 Hz, J = 1.2 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, 4'-H), 8.09 (t, J = 2 Hz, 1H, 2'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 14.05 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.74, 18.82 (2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 38.44 (C-4), 51.55 (OCH<sub>3</sub>), 60.60 (OCH<sub>2</sub>), 107.12, 107.26 (C-3, C-5), 121.76 (C-4'), 123.40 (C-2'), 128.88 (C-5'), 134.66 (C-6'), 147.59 (C-1' (C-3')), 148.15 (C-3' (C-1')), 159.20, 159.38 (C-2, C-6), 166.06, 166.62 (C=O). MS (EI):  $m/z$  (%) = 361 [M]<sup>+</sup> (24), 239 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC:  $t_s$  = 1.36 min.  
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (361.3)

### 3.8. Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2f)

Darstellung nach AAV 1 aus 5.59 g (37 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 8.58 g (74 mmol) Acetessigsäuremethyl-ester und 10.1 g (74 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub>. Zur Aufarbeitung wird abdekantiert und danach wie beschrieben verfahren. Ausbeute: 800 mg (6%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 128–131 °C (Petroläther/EtOAc). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1677 (C=C), 1631, 1609 (C=C, Aromat), 1521, 1349 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.34), 215 (4.33), 274 (4.15). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.39 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (s, 1H, 4-H), 7.41 („d“, N = 9 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8.11 („d“, N = 9 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 18.84 ppm (CH<sub>3</sub>), 38.57 (C-4), 51.61 (OCH<sub>3</sub>), 107.16 (C-3, C-5), 123.52 (C-3', C-5'), 129.19 (C-2', C-6'), 146.72 (C-4'), 152.70 (C-1'), 159.43 (C-2, C-6), 166.58 (C=O). MS (EI):  $m/z$  (%) = 347 [M]<sup>+</sup> (15), 225 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC:  $t_s$  = 2.05 min  
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub> (347.3)

### 3.9. Dimethyl-4-(5-acetyl-2-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2g)

Darstellung nach AAV 1 aus 4.08 g (30 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd, 6.97 g (60 mmol) Acetessigsäuremethyl-ester und 8.18 g (60 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub>. Die FC wird mit Petroläther/EtOAc 5:1 durchgeführt. Ausbeute: 3.06 g (27%). Farblose, feine Nadeln, Schmp. 137 °C (MeOH). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1717 (C=O, Ester), 1698 (C=O, Keton), 1672, 1655 (C=C), 1636, 1628, 1595 (C=C, Aromat). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 221 nm (4.49), 277 (4.23). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.00 (s, 1H, 4-H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.82 (s, 1H, 6'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 18.60 (CH<sub>3</sub>), 26.36 (COCH<sub>3</sub>), 34.71 (C-4), 51.26 (COOCH<sub>3</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 105.78 (C-3, C-5), 110.48 (C-3'), 129.19 (C-4'), 129.84 (C-5'), 131.69 (C-6'), 132.48 (C-1'), 159.12 (C-2, C-6), 161.69 (C-2'), 167.32 (COOCH<sub>3</sub>), 196.89 (COCH<sub>3</sub>). MS (EI):  $m/z$  (%) = 374 [M]<sup>+</sup> (36), 342 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (100). HPLC:  $t_s$  = 1.21 min.  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (374.4)

### 3.10. Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2h)

Darstellung nach AAV 1 aus 4.08 g (30 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd, 6.97 g (60 mmol) Acetessigsäuremethyl-ester und 8.18 g (60 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub>. Der Ansatz wird 1d bei RT gerührt. Die FC wird mit Petroläther/EtOAc 20:1 durchgeführt. Ausbeute: 1.68 g (17%). Farblose Kristalle, Schmp. 110–111 °C (EtOH). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O), 1679 (C=C), 1636, 1611 (C=C, Aromat). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 nm (4.34), 278 (3.86). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.70 (s, 1H, 4-H), 6.77 („d“, N = 8.7 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.14 („d“, N = 8.7 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 18.65 (CH<sub>3</sub>), 37.36 (C-4), 51.34 (COOCH<sub>3</sub>), 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 108.29 (C-3, C-5), 113.47 (C-3', C-5'), 129.12 (C-2', C-6'), 137.61 (C-1'), 158.17 (C-4'), 158.19 (C-2, C-6), 167.18 (C=O). MS (EI):  $m/z$  (%) = 332 [M]<sup>+</sup> (26), 225 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC:  $t_s$  = 2.23 min.  
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (332.3)

### 3.11. Dimethyl-4-(3-aminophenyl)-2,6-dimethyl-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2i)

694 mg (2mmol) der Verbindung **2d** werden in 30 ml MeOH mit 12 ml HCl (10%) und 6 Zn-Granalien (Zink, aktiviertes R. Ph. Eur. 1997) versetzt und 3.5 h rückfließend erhitzt. Das MeOH wird i. Vak. abdestilliert, die wässrige Phase mit NaOH (4%) neutralisiert und mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels i. Vak. wird mit dem verbleibenden Rückstand eine FC durchgeführt (Eluent: Petroläther/EtOAc 40:1). Ausbeute: 205 mg (32%). Farblose Kristalle, Schmp. 118–119 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). FT-IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3461, 3427, 3363 (NH<sub>2</sub>), 1718, 1702 (C=O), 1668 (C=C), 1623, 1604 (C=C, Aromat). UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.51), 223<sup>sh</sup> (4.29), 289 (3.72). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.58 (s (breit), 2H, NH<sub>2</sub>),



3.65 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 1H, 4-H), 6.48 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 6.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H, 2'-H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 7.01 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 5'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: δ (ppm) = 18.67 (CH<sub>3</sub>), 38.06 (C-4), 51.35 (OCH<sub>3</sub>), 108.12 (C-3, C-5), 113.60 (C-4'), 114.91 (C-2'), 118.60 (C-6'), 128.92 (C-5'), 146.18 (C-1'(C-3')), 146.29 (C-3'(C-1')), 158.34 (C-2, C-6), 167.16 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 317 [M]<sup>+</sup> (33), 225 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC: t<sub>s</sub> = 1.07 min. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (317.3)

### 3.12. Ethyl-(2EZ)-2-acetyl-3-(2-acetoxyphenyl)prop-2-enoat (6c)

Zu einer Lösung von 4.09 g (30 mmol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub> in 25 ml Ac<sub>2</sub>O und 20 ml AcOH werden 4.92 g (30 mmol) 2-Acetoxybenzaldehyd [10] gelöst in 3.90 g (30 mmol) Acetessigsäureethylester tropfenweise zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 6 d bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter AAV 1 beschrieben. Die FC liefert drei Fraktionen, wobei die 1. Fraktion die E-Form, die 2. Fraktion die E- und Z-Form als Gemisch und die 3. Fraktion die reine Z-Form enthält. Ausbeute: 6.57 g (79%). E-Form: Gelbes Öl. Z-Form: Farblose Kristalle, Schmb. 58–60 °C (EtOH). FT-IR: E-Form (NaCl-Fenster): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 1768 (C=O, COOCH<sub>3</sub>), 1722 (C=O, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1707<sup>sh</sup> (C=O, Keton), 1627 (C=C), 1609 (C=C, Aromat). Z-Form (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 1772 (C=O, COOCH<sub>3</sub>), 1727 (C=O, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1664 (C=O, Keton), 1625 (C=C), 1604 (C=C, Aromat). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 207 nm (4.09), 220<sup>sh</sup> (3.98), 282 (4.14). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): E-Form: δ (ppm) = 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, 2-COCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.13 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H), 7.24 (dt, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.34 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.43 (dt, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.72 (s, 1H, 3-H). Z-Form: δ (ppm) = 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, 2'-OCOCH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 3H, 2-COCH<sub>3</sub>), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.16 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, 3'-H), 7.23 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1 Hz, 1H, 5'-H), 7.41 (dt, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.45 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.66 (s, 1H, 3-H). Zuordnung der Signale über NOESY-Spektren gesichert. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): E-Form: δ (ppm) = 14.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.76 (2-COCH<sub>3</sub>), 31.04 (2'-OCOCH<sub>3</sub>), 61.60 (CH<sub>2</sub>), 122.72 (C-3'), 126.29 (C-5'), 126.42 (C-1'), 129.65 (C-4'), 131.32 (C-6'), 134.71 (C-2), 136.16 (C-3), 149.07 (C-2'), 164.00 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 168.95 (2'-OCOCH<sub>3</sub>), 202.47 (2-COCH<sub>3</sub>). Z-Form: δ (ppm) = 13.68 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.82 (2-COCH<sub>3</sub>), 27.00 (2'-OCOCH<sub>3</sub>), 61.57 (CH<sub>2</sub>), 122.70 (C-3'), 125.97 (C-5'), 126.44 (C-1'), 129.06 (C-4'), 131.27 (C-6'), 136.05 (C-2), 136.16 (C-3), 149.05 (C-2'), 167.02 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 168.69 (2'-OCOCH<sub>3</sub>), 194.23 (2-COCH<sub>3</sub>). MS (EI): E-Form: m/z (%) = 233 [M-COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (16), 217 [M-OCOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (43), 173 [M-COCH<sub>3</sub> - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Z-Form: m/z (%) = 233 [M-COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (37), 217 [M-OCOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (24), 173 [M-COCH<sub>3</sub> - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC: E-Form: t<sub>s</sub> = 0.77 min. Z-Form: t<sub>s</sub> = 0.98 min. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (276.3)

### 3.13. Diethyl-4-(2-acetoxyphenyl)-2,6-dimethyl-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (2j)

1.15 g (10 mmol) 3-Aminocrotonsäuremethylester und 2.76 g (10 mmol) 6c werden in 50 ml abs. EtOH gelöst und 14 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingeeengt und der Rückstand mittels FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 4:1) gereinigt. Die Kristalle der ersten Fraktion werden aus MeOH umkristallisiert. Ausbeute: 192 mg (5%). Farblose Kristalle, Schmp. 79–81 °C (MeOH). FT-IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 1770 (C=O, COOCH<sub>3</sub>), 1717, 1708 (C=O, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1680 (C=C), 1633 (C=C, Aromat). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 204 nm (4.36), 288 (3.56). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.18 (t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 9H, COCH<sub>3</sub> u. CH<sub>3</sub>), 4.06 (q, J = 7 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 1H, 4-H), 7.00 (dd, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.11 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (ddd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.27 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 6'-H). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>] DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 13.77 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.11 (CH<sub>3</sub>), 20.93 (COCH<sub>3</sub>), 34.27 (C-4), 59.99 (CH<sub>2</sub>), 106.04 (C-3, C-5), 123.27 (C-3'), 125.16 (C-5'), 127.62 (C-4'), 131.38 (C-6'), 135.01 (C-1'), 148.49 (C-2'), 157.29 (C-2, C-6), 165.62 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 168.73 (COCH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z (%) = 388 [M]<sup>+</sup> (15), 345 [M-COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC: t<sub>s</sub> = 1.51 min. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> (388.4)

### 3.14. 3-Ethyl-5-methyl-4-(2-acetoxyphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarboxylat (1a)

Darstellung wie bei 2j beschrieben. Die Kristalle der letzten Fraktion werden aus MeOH/H<sub>2</sub>O umkristallisiert. Ausbeute: 730 mg (20%). Hellgelbe feine Kristalle, Zers. ab 116 °C (MeOH/H<sub>2</sub>O). FT-IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3369 (NH), 1740 (C=O, COOCH<sub>3</sub>), 1695 (C=O, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1677, 1651 (C=C), 1628 (C=C, Aromat). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 202 nm (4.30), 237 (4.26), 357 (3.81). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>] DMSO): δ (ppm) = 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22, 2.23 (s, s, 3H, 3H, 2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (m<sub>c</sub>,

J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.11 (s, 1H, 4-H), 6.94 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.09 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.13 (dt, J = 7.5 Hz, J = 2 Hz, 1H, 4'-H), 7.24 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2 Hz, 1H, 6'-H), 8.84 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>] DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 14.10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.15, 18.18 (2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 21.25 (COCH<sub>3</sub>), 34.59 (C-4), 50.54 (OCH<sub>3</sub>), 58.95 (OCH<sub>2</sub>), 100.92, 101.26 (C-3, C-5), 122.88 (C-3'), 125.40 (C-5'), 126.79 (C-4'), 130.54 (C-6'), 139.42 (C-1'), 145.34, 145.39 (C-2, C-6), 147.21 (C-2'), 166.82, 167.33 (3-, 5-COO), 169.01 (COCH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z (%) = 373 [M]<sup>+</sup> (21), 238 [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC: t<sub>s</sub> = 0.39 min. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> (373.4)

### 3.15. 3-Ethyl-5-methyl-(4RS)-2-amino-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (7a)

1.25 g (5 mmol) 6a [7] werden in 25 ml EtOH gelöst und 0.57 g (5 mmol) Cyanessigsäureethylester zugegeben. Nach Zugabe einiger Tropfen Piperidin wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird i.Vak. abgezogen und der verbleibende Rückstand mittels FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 20:1) gereinigt. Ausbeute: 390 mg (22%). Hellgelbe Kristalle, Schmb. 131–133 °C (Petroläther/EtOAc) (Lit. [8]: 134 °C). FT-IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3410, 3299 (NH<sub>2</sub>), 1690 (C=O), 1656 (C=C), 1620 (C=C, Aromat), 1527, 1351 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 241 nm (4.39), 272<sup>sh</sup> (3.98). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (dq, J = 7 Hz, J = 1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.81 (s, 1H, 4-H), 6.25 (s (breit), 2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7.57 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 8.01 (ddd, J = 8 Hz, J = 2.4 Hz, J = 1 Hz, 1H, 4'-H), 8.10 (t, J = 2 Hz, 1H, 2'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: δ (ppm) = 14.27 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.69 (6-CH<sub>3</sub>), 37.60 (C-4), 51.67 (OCH<sub>3</sub>), 59.79 (OCH<sub>2</sub>), 78.80 (C-3), 109.35 (C-5), 121.41 (C-4'), 123.34 (C-2'), 128.71 (C-5'), 134.51 (C-6'), 148.03 (C-3'), 148.66 (C-1'), 158.01 (C-6), 158.49 (C-2), 166.56 (COOCH<sub>3</sub>), 168.45 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Zuordnung der Signale durch <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COSY und <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COLOC gesichert! MS (EI): m/z (%) = 362 [M]<sup>+</sup> (14), 240 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC: t<sub>s</sub> = 0.76 min. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (362.3)

### 3.16. 3-Ethyl-5-methyl-2-amino-6-methyl-4-(2-methoxyphenyl)-4H-pyran-3,5-dicarboxylat (7b)

Darstellung analog 7a aus 2.43 g (10 mmol) 6b [7] und 1.13 g (10 mmol) Cyanessigsäureethylester. Die FC wird mit Petroläther/EtOAc 40:1 durchgeführt. Ausbeute: 28 mg (1%). Farblose Kristalle, Schmb. 125–126 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). FT-IR (KBr): ν̄ (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 3318 (NH<sub>2</sub>), 1721, 1686 (C=O), 1611 (C=C, Aromat). UV (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 202 nm (4.32), 218 (4.20), 244 (4.23), 284 (3.78), 304<sup>sh</sup> (3.60).

Tabelle 2: Röntgenographische Daten von 2e und 2g

Verbindung	2e	2g
Formel	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub>
M <sub>r</sub>	361.34	374.38
Habitus	rechteckiges	rechteckiges
	Prisma	Prisma
Kristallgröße (mm)	0.40 × 0.23 × 0.18	0.44 × 0.18 × 0.13
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n
Gitterkonstanten		
a (Å)	8.7492(8)	8.0923(8)
b (Å)	15.0211(14)	7.6568(8)
c (Å)	13.0008(12)	29.576(3)
β (°)	90.831(3)	97.377(3)
V (Å <sup>3</sup> )	1708.4(3)	1817.4(3)
Z	4	4
D <sub>x</sub> (Mg m <sup>-3</sup> )	1.405	1.368
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.109	0.104
F (000)	760	792
T (°C)	-140	-140
2 θ <sub>max</sub>	60.06	60.06
Zahl der Reflexe:		
Gemessen	15766	20347
Unabhängig	4993	5315
R <sub>int</sub>	0.0344	0.0340
Parameter	239	250
wR2 (F <sup>2</sup> , alle Refl.)	0.1198	0.1192
R1 (F, > 2σ (F))	0.0413	0.0403
S	1.046	1.050
max. Δρ (e Å <sup>-3</sup> )	0.427	0.371

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.83 (s, 1 H, 4-H), 6.09 (s (breit), 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, 3'-H), 6.82 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 7.11 (ddd, J = 8 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H, 4'-H), 7.18 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H, 6'-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT: δ (ppm) = 14.16 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.32 (CH<sub>3</sub>), 34.21 (C-4), 51.17 (COOCH<sub>3</sub>), 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 59.25 (CH<sub>2</sub>), 78.12 (C-3), 108.31 (C-5), 110.95 (C-3'), 119.74 (C-5'), 127.34 (C-4'), 131.33 (C-6'), 132.98 (C-1'), 156.86 (C-6), 157.86 (C-2), 159.05 (C-2'), 167.45 (COOCH<sub>3</sub>), 169.28 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). MS (EI): *m/z* (%) = 347 [M]<sup>+</sup> (30), 240 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HPLC: t<sub>S</sub> = 1.30 min. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> (347.4)

### 3.17. Röntgenstrukturanalyse von 2e und 2g

Numerische Einzelheiten sind in Tabelle 2 zusammengestellt. *Datensammlung*: Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert und in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD). Es wurde mit Mo-K $\alpha$ -Strahlung gemessen. *Strukturverfeinerung*: Die Strukturen wurden anisotrop gegen *F*<sup>2</sup> verfeinert (Programm SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Wasserstoffatome wurden mit einem Reitermodell oder mit starren Methylgruppen berücksichtigt. Die Methylwasserstoffe an C16 (2g) sind über zwei Lagen angeordnet.

Vollständige Daten (außer Strukturfaktoren) wurden unter den Nummern CCDC-176775 (2e), -176776 (2g) beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcryst.cam.ac.uk), oder via [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html).

### Literatur

- Goldmann, S.; Stoltefuß, J.: *Angew. Chem.* **103**, 1587 (1991)
- Hantzsch, A.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **215**, 1 (1882)
- Wolinsky, J.; Hauer, H. S.: *J. Org. Chem.* **34**, 3169 (1969)
- Urbahns, K.; Kieck, D.; Göhr, A.: *Synthesis* 1811 (1998)
- Urbahns, K.; Heine, H.-G.; Junge, B.; Mauler, F.; Glaser, T.; Wittka, R.; De Vry, J.-M.-V. (Bayer AG): EP 758648, 1997; C.A. **126**, 225217w (1997)
- Görlitzer, K.; Roth, A.: *Pharmazie* **50**, 681 (1995)
- Ohno, S.; Komatsu, O.; Mizuhoshi, K.; Ichihara, K.; Nakamura, Y.; Morishima, T.; Sumita, K.: *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1589 (1986)
- Meyer, H.; Bossert, F.; Vater, W.; Stoepel, K. (Bayer AG): Ger. Offen. 2.235.406, 1974; C.A. **80**, 120765b (1974)
- Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E.: *Angew. Chem.* **93**, 755 (1981)
- Malkin, T.; Nierenstein, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **53**, 239 (1931)
- Triggle, A. M.; Shefter, E.; Triggle, D. J.: *J. Med. Chem.* **23**, 1442 (1980)
- Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: *J. Electroanal. Chem.* **215**, 179 (1986)
- Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: *Electrochim. Acta* **32**, 163 (1987)
- Skala, V.; Volke, J.; Ohanka, V.; Kuthan, J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **42**, 292 (1977)
- Henze, G.; Neeb, R.: *Elektrochemische Analytik*, S. 246, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1986

Eingegangen am 21. Januar 2002

Angenommen am 25. Februar 2002

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstraße 55

D-38106 Braunschweig

k.goerlitzer@tu-bs.de