

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Pharmazie<sup>2</sup> der Freien Universität Berlin, Germany

## Bislacton-anellierte 4*H*-Pyrane und 1,4-Dihydropyridine aus 3,3'-(Nitrobenzyliden)-bistetronsäuren

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, J. TRITTMACHER<sup>1</sup> und U. BARTKE<sup>2</sup>

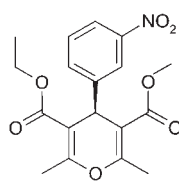
Die durch Base-katalysierte Umsetzung der Aldehyde **3** mit überschüssiger Tetrone (2) erhaltenen Bistetronsäure-Derivate **4** cyclisieren in Polyphosphorsäure (PPA) zu den 4*H*-Pyränen **5**. Das durch Reduktion der Nitro-Gruppe von **5a** erhaltene Amino-Derivat **6** zerfällt leicht in das Furochinolin **7** und **2**. Beim Erhitzen des Ammonium-bistetronats **8** erfolgt Ringschluss zum bisanellierten 1,4-Dihydropyridin (DHP) **9**. Das DHP **9** wird zum korrespondierenden Pyridin **10** dehydriert. Die Halbstufenpotentiale der 4*H*-Pyrane **5** und **6** sowie des 1,4-DHP **9** wurden durch Differenzpuls-Voltammetrie bestimmt.

### Bis(lactone)-annulated 4*H*-pyranes and 1,4-dihydropyridines from 3,3'-(nitrobenzylidene)-bistetronic acids

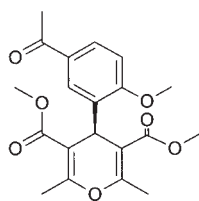
The bistetronic derivatives **4**, obtained by base catalyzed reaction of the aldehydes **3** with surplus tetronic acid (**2**), cyclize in polyphosphoric acid (PPA) to yield the 4*H*-pyranes **5**. The amino derivative **6** formed by reduction of the nitro group of **5a** easily splits to give the furoquinoline **7** and **2**. By heating the ammonium bistetronate **8** ring closure occurs leading to the bisannulated 1,4-dihydropyridine (DHP) **9**. The DHP **9** is dehydrogenated to the corresponding pyridine **10**. The half wave potentials of the 4*H*-pyranes **5** and **6** as well as the 1,4-DHP **9** are determined by differential pulse voltammetry.

### 1. Einleitung

4-Aryl-2,6-dimethyl-4*H*-pyran-3,5-dicarbonsäureester, Oxa-Analoga der den Calcium-Kanal blockierenden 1,4-Dihydropyridine (DHP), besitzen Selektivität für calcium-abhängige Kalium-Kanäle des Zentralnervensystems (ZNS) und eignen sich zur Therapie zentral degenerativer Erkrankungen [1]. Das zu Nifedipin analoge 4*H*-Pyran mit einer 4-(*o*-Nitrophenyl)-Gruppe ließ sich im Gegensatz zum Nitrendipin-Analogen **1a** mit dem 4-(*m*-Nitrophenyl)-Substituenten nur mit sehr geringer Ausbeute darstellen. Synthetisch gut zugänglich sind jedoch 4*H*-Pyran-Derivate wie **1b**, die in *o*-Position anstelle der elektronenziehenden Nitro-Gruppe einen Substituenten mit Elektronendonator-Eigenschaft aufweisen [2].



**1a**  
(*s-cis/s-cis*)



**1b**  
(*s-cis/s-trans*)

Röntgenkristallstrukturanalysen ergaben, dass die Ester-Gruppen der 4*H*-Pyran-Derivate **1a** *s-cis/s-cis*- und **1b** *s-cis/s-trans*-Konformation aufweisen [2]. Sie unterscheiden sich damit von denjenigen der 1,4-DHP [3]. Die *s-trans/s-trans*-Konformation lässt sich durch beiderseitige Anellierung der 4*H*-Pyrane und 1,4-DHP durch Lactone erzwingen. Über die Synthese und elektrochemische Untersuchungen zur Stabilität dieser Verbindungen wird hier berichtet.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

#### 2.1. Synthesen

Die Schmelze von Tetrone (2) mit einem Überschuss der Nitrobenzaldehyde **3** unter Zusatz von konz. Salzsäure liefert 3-Nitrobenzyliden-2,4-(3*H*,5*H*)furanone [4, 5] und als Nebenprodukte die Bistetronsäuren **4**. Die Bistetronsäuren **4** entstehen dagegen in sehr guter Ausbeute, wenn die Komponenten **2** und **3** im Verhältnis 2 : 1 Base-katalysiert umgesetzt werden. Dabei setzt sich die intermediär gebildete Benzyliden-Verbindung mit überschüssiger Tetrone (2) zum Michael-Addukt **4** um.

Die 3,3'-Benzyliden-bistetronsäuren **4** liegen nach Daten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums in [D<sub>6</sub>]DMSO als vinyloge Carbonsäuren vor und die Enol-Gruppe gibt mit Eisen(III)-chlorid einen rotbraunen Chelatkomplex. Das Methin-Proton am verknüpfenden C-Atom wird bei **4a** bei tieferem Feld ( $\delta = 5.15$ ) als bei **4b** ( $\delta = 4.76$ ) registriert, weil das Proton durch die synperiplanare *o*-Nitro-Gruppe entschirmt wird.

Durch Erhitzen der Bistetronsäuren **4** in Polyphosphorsäure (PPA)/Eisessig trat Cyclokondensation zu den Bislacton-anellierten 4*H*-Pyränen **5** ein.

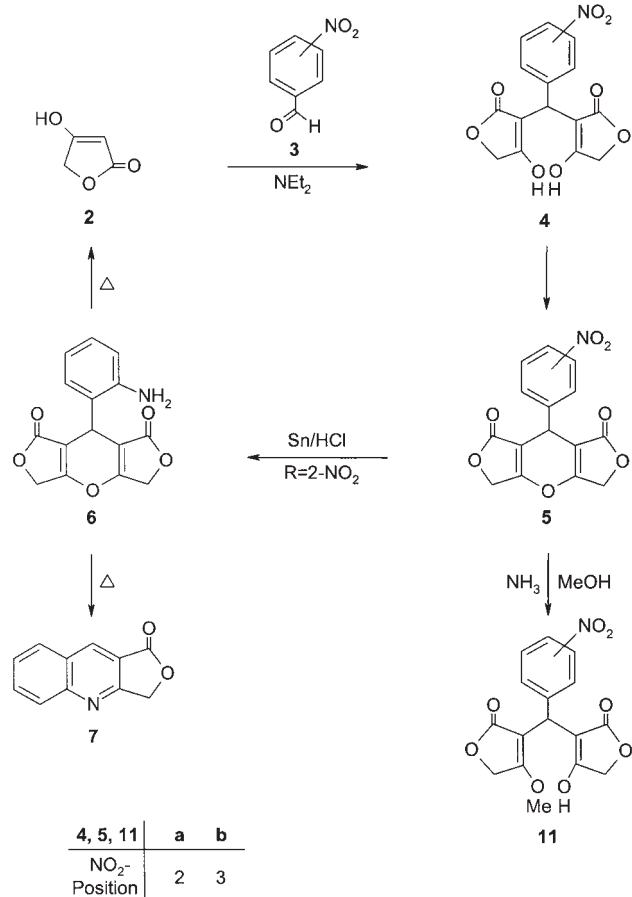
In den IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **5** fehlen OH-Absorptionen. Das 4*H*-Pyran-Proton tritt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, verglichen mit dem Edukt **4**, bei tieferem Feld auf. Im MS dominiert die Abspaltung eines OH-Radikals zum Basispeak *m/z* 298, charakteristisch ist die Eliminierung des Nitrophenyl-Substituenten, die in Analogie zum Abbau der 1,4-DHP das Pyrylium-Ion *m/z* 193 ergibt.

Die Reduktion der Nitro-Gruppe von **5a** mit Zinn und Salzsäure lieferte das gelbe 4-(2-Aminophenyl)pyranbislacton **6**. Im UV-Vis-Spektrum erscheinen die aromatischen Protonen und das Methin-Proton ( $\delta = 4.72$ ) stark diamagnetisch verschoben. Das 4*H*-Pyran-Derivat **6** ist thermolabil und zerfällt bereits beim Erhitzen in methanolischer Lösung zum blau fluoreszierenden Furo[3,4-*b*]chinolinon **7** [6]. Die Bildung von **7** lässt sich einerseits erklären, indem zunächst der Amino-Stickstoff mit dem frei-

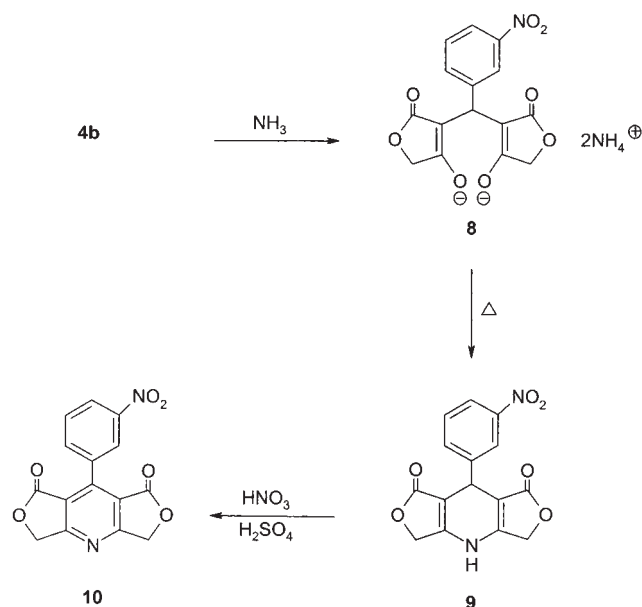
en Elektronenpaar an dem zur Lactoncarbonyl-Gruppe  $\beta$ -ständigen Kohlenstoff angreift und nach Öffnung des Pyran-Rings ein Molekül Tetronsäure (**2**) in einer „Retro-Michael-Reaktion“ eliminiert wird. Andererseits ist als Primärschritt eine solvolytische Ringaufspaltung zum vinylogenen Monomethylester **11** zu diskutieren. Für die zweite Alternative spricht, dass auch nach Reduktion der Nitro-Gruppe von **4a** das Furochinolinon **7** isoliert werden konnte.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7** werden im Vergleich mit **6** keine Amino-Protonen, sondern nur zwei Methylen-Protonen eines Fünfringlactons und fünf aromatische Protonen, darunter ein stark entschirmtes Singulett bei  $\delta = 9.08$  (9-H) registriert. Im MS wird ausgehend vom Basispeak  $m/z$  185 CHO-Abspaltung zum Basispeak  $m/z$  156 und daran anschließend CO- sowie HCN-Eliminierung zu den Fragment-Ionen  $m/z$  128 und  $m/z$  101 beobachtet (Schema 1). Nach der Methode von Butala [7] konnte die Bistetronsäure **4b** mit Ammoniak in das Diammonium-Salz **8** überführt und dieses durch Erhitzen i. Vak. zum 1,4-DHP **9** cyclisiert werden. Nach Oxidation mit Salpetersäure resultierte das Pyridin-Derivat **10**. Der Ringschluss von **4a** zum 1,4-DHP unter gleichen Bedingungen scheiterte. Das erhaltene Diammonium-Salz erwies sich als instabil, da sich dessen Stickstoffgehalt schon beim Trocknen der Substanz bei Raumtemperatur (RT) laufend verringerte. Auch das Erhitzen der Bistetronsäure **4a** oder des 4*H*-Pyrans **5a** mit Ammoniumacetat in Acetanhydrid/Eisessig, selbst unter drastischen Bedingungen, führte nicht zum Ziel. Beim Einleiten von Ammoniak in eine methanolische Lösung der 4*H*-Pyrane **5** entstanden anstelle der als Zwischenpro-

Schema 1



Schema 2



dukte der DHP-Synthese erwarteten Tetronsäureamide die Bistetronsäuremonomethylester **11** (Schema 1).

Die IR-Spektren von **11** zeigen eine zusätzliche Carbonylvalenzschwingung bei  $1735\text{ cm}^{-1}$  für den Tetronsäureester. In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **11** wird ein Signal mit der Intensität von drei Protonen für die Methoxy-Gruppe registriert und die Methylen-Protonen der beiden Lactone treten als zwei separierte Singulets auf.

Die Darstellung des Bislacton-anellierten 1,4-DHP mit *o*-Nitrophenyl-Gruppe gelang jedoch aus Nifedipin durch Umsetzung mit zwei Äquivalenten Pyridiniumbromidperbromid (PBPB) [8].

Das 1,4-DHP **9** zeigt eine NH-Absorption im IR-Spektrum bei  $3315\text{ cm}^{-1}$  sowie im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbares Singulett bei  $\delta = 10.81$ . Das Methin-Proton tritt im gleichen Bereich ( $\delta = 4.89$ ) wie das des 4*H*-Pyrans **5b** in Resonanz. Im MS führt die Eliminierung des Nitrophenylrestes aus dem Molekülion  $m/z$  314 zum Basispeak  $m/z$  192. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **10** fehlen Signale für das Methin- und das NH-Proton, im Elektrenspektrum findet sich das langwellige Maximum um 30 nm hypsochrom verschoben bei 280 nm (Schema 2).

## 2.2. Elektrochemische Untersuchungen

Für den Calciumkanalblocker Nifedipin wurde die einstufige zweielektronige Oxidation zum korrespondierenden Pyridin bewiesen und das Halbstufenpotential für das Redox-Paar 1,4-Dihydropyridin (DHP)/Pyridin (Py) ermittelt [9–11]. Um vergleichbare Aussagen über die Stabilität der synthetisierten Bislacton-anellierten Derivate, des 1,4-DHP **9** und der 4*H*-Pyrane **5** und **6**, treffen zu können, wurden die Halbstufenpotentiale  $E_{1/2}$  durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode (GKE) bestimmt. Als Verfahren wurde die Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) gewählt. Die Untersuchungen wurden in Acetonitril-Lösungen durchgeführt, die als Leitsalz Lithiumperchlorat enthielten [12]. Aus den Spitzenpotentialen ( $E_p$ ) der Glockenkurven mit der Pulsamplitude ( $\Delta E$ ) wurden die Halbstufenpotentiale nach:  $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$  errechnet [13]. Für die Referenzsubstanz Nifedipin beträgt  $E_{1/2} = 1,15\text{ V}$  [10].

Das 1,4-DHP **9** zeigt mit  $E_{1/2} = 1,50$  V eine gegenüber Oxidationsmitteln deutlich erhöhte Stabilität. Die 4-(Nitrophenyl)-4H-pyrane **5a** und **5b** liefern infolge Zersetzung des Leitelektrolyten keine auswertbaren Maxima. Das 4H-Pyran **6** ( $E_{1/2} = 0,95$  V) mit einer Elektronendonator-Gruppe am 4-Phenyl-Substituenten ist dagegen oxidationsempfindlicher als die Vergleichssubstanz mit dem *o*-Nitro-Substituenten.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Gerät (SPA-1, Fa. Bühler), nicht korrigiert. Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B, Institut für Pharmazie der FU Berlin; die Ergebnisse lagen bei den einzelnen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 297. UV-Spektren: Zeiss PMQ 2. MS: CH-7A Varian MAT Bremen; Elektronenstoßionisation (EI); Ionisierungsenergie 70 eV, Quellentemperatur 170 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz),  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,89 MHz)-Spektren: Bruker WM-250; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. DC: Fertigplatten (Glas) Merck, 5 × 10 cm; Adsorbens: Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; Fließmittel: FM 1 Toluol/EtOH (8 : 2). Differenzpuls-Voltammetrie vgl. [2].

#### 3.2. 3,3'-(2-Nitrobenzyliden)bistetransäure (4a)

1 g (10 mmol) Tetransäure (**2**) in 20 ml 50% EtOH werden mit 10 Tropfen HNEt<sub>2</sub> versetzt. Anschließend werden bei RT 0,75 g (5 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd (**3a**) in 20 ml EtOH unter Rühren zugegeben. Der Ansatz wird 2 h unter Rückfluss erhitzt, mit 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H<sub>2</sub>O und wenig EtOH gewaschen. Ausbeute: 1,45 g (87%). Farblose Kristalle, Schmp. ab 236 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3040, 2660 (OH), 1708 (C=O), 1645–1670 (C=C), 1520, 1353 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 228 nm (4.40).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.58 (t, 4H, CH<sub>2</sub>, entartet AB-System, J<sub>AB</sub> = 16.7), 5.15 (s, 1H, CH), 7.45 (dt, 1H, 4-H, J = 7.9, J = 7.4, J = 1.5), 7.52 (dd, 1H, 6-H, J = 7.4, J = 1.5), 7.60 (dt, 1H, 5-H, J = 7.4, J = 1.1), 7.82 (dd, 1H, 3-H, J = 7.9, J = 1.1). MS: m/z = 333 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>8</sub> (333.3)

#### 3.3. 3,3'-(3-Nitrobenzyliden)bistetransäure (4b)

Darstellung analog 3.2. mit 3-Nitrobenzaldehyd (**3b**). Ausbeute: 1,4 g (84%). Farblose Kristalle, Schmp. 242–243.5 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3080–2900 (OH), 1705 (C=O), 1643–1625 (C=C), 1535, 1348 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.02), 228 (4.10).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.59 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 16), 4.62 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 16), 4.76 (s, 1H, CH), 7.56 (t, 1H, 5-H, J = 7.8), 7.70 (d, 1H, 6-H, J = 7.8), 8.06 (m, 2H, 2-H, 4-H). MS: m/z = 333 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>8</sub> (333.3)

#### 3.4. 8-(2-Nitrophenyl)-1,3,5,7-tetrahydro-8H-difuro[3,4-b;3',4'-e]pyran-1,7-dion (5a)

1,67 g (5 mmol) **4a** werden in ein Gemisch aus 20 g PPA und 40 g AcOH eingerührt und 3–5 h (de-Kontrolle, FM 1) auf 110–120 °C erhitzt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Ausbeute: 0,9 g (57%). Farblose Nadeln, Schmp. 262–265 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1755, 1705 (C=O), 1665 (C=C), 1528, 1350 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.28), 256 (3.67).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 5.16 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.55 (s, 1H, 8-H), 7.58 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.73 (t, 1H, 5-H, J = 7.5), 8.01 (d, 1H, 3-H, J = 8). MS: m/z = 315 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>7</sub> (315.2)

#### 3.5. 8-(3-Nitrophenyl)-1,3,5,7-tetrahydro-8H-difuro[3,4-b;3',4'-e]pyran-1,7-dion (5b)

Darstellung analog 3.4. aus **4b**. Ausbeute: 1,24 g (79%). Farblose Kristalle, Schmp. 243–245 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1763, 1705 (C=O), 1665 (C=C), 1530, 1353 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.27), 263 (3.84).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.93 (s, 1H, 8-H), 5.17 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.67 (t, 1H, 5-H, J = 7.9), 7.88 (dd, 1H, 6-H, J = 7.9, J = 0.9), 8.16 (m, 1H, 4-H), 8.25 (s, 1H, 2-H). MS: m/z = 315 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>7</sub> (315.2)

#### 3.6. 8-(2-Aminophenyl)-1,3,5,7-tetrahydro-8H-difuro[3,4-b;3',4'-e]pyran-1,7-dion (6)

0,95 g (3 mmol) **5a** werden mit 2,1 ml H<sub>2</sub>O, 4,5 ml konz. HCl und 540 mg Sn versetzt und 90 min bei 80–90 °C gerührt. Der Ansatz wird zunächst

mit 3,5 M NaOH und dann mit 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mehrfach mit insgesamt 500 ml CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 0,59 g (69%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 202–204 °C (Me<sub>2</sub>CO). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400, 3345 (NH), 1768, 1745, 1702, 1698 (C=O), 1655, 1650 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 228 nm (3.43), 266 (3.57), 340 (3.11).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.72 (s, 1H, 8-H), 5.11 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.12 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 16.8), 5.19 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 16.8), 6.54 (t, 1H, 5-H, J = 7.7, J = 7.5), 6.71 (d, 1H, 3-H, J = 7.9), 6.88 (d, 1H, 6-H, J = 7.5), 6.95 (t, 1H, 4-H, J = 7.9, J = 7.7). MS: m/z = 285 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (285.3)

#### 3.7. 3H-Furo[3,4-b]chinolin-1-on (7)

Eine Lösung von **6** in MeOH wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. eingedunstet. Ausbeute: quantitativ. Farblose Kristalle, Schmp. 218–220 °C (MeOH); Schmp. 219–220 °C [6]. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1755 (C=O). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 210 nm (4.36), 242 (4.57), 295 (3.74), 360 (2.68).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.77 (t, 1H, 7-H, J = 8, J = 7), 8.00 (dt, 1H, 6-H, J = 8.5, J = 7, J = 1.5), 8.16 (d, 1H, 5-H, J = 8.5), 8.29 (d, 1H, 8-H, J = 8), 9.08 (s, 1H, 9-H). MS: m/z = 185 [M]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (185.2)

#### 3.8. 3,3'-(3-Nitrobenzyliden)bistetransäure-diammoniumsalz (8)

2,33 g (7 mmol) **4b** werden in 80 ml trockenem EtOH suspendiert. Bei RT wird anschließend über KOH-Rotuli getrocknetes NH<sub>3</sub>-Gas eingeleitet. Nach wenigen min ist der Ansatz klar und gelb. Es wird mit wenig Petroläther versetzt und gekühlt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig EtOH und Et<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,39 g (93%). Gelbe Kristalle, Schmp. 180–183 °C. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300–2600 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 1725 (C=O), 1660, 1580 (C=C), 1525, 1348 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 232 nm (4.43), 256 (4.15).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.37 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 15.5), 4.41 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 15.5), 4.58 (s, 1H, CH), 7.53 (t, 1H, 5-H, J = 7.9), 7.67 (d, 1H, 6-H, J = 7.9), 8.00 (d, 1H, 4-H, J = 7.9), 8.07 (s, 1H, 2-H). C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (367.3)

#### 3.9. 8-(3-Nitrophenyl)-1,3,4,5,7,8-hexahydrodifuro[3,4-b;3',4'-e]pyridin-1,7-dion (9)

7,35 g (20 mmol) **8** werden i. Vak. (0,2 Torr) unter Rühren 2 h auf 170–175 °C erhitzt. Der Ansatz wird mit wenig H<sub>2</sub>O und einigen ml 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und darin aufgeschlämmt. Es wird vom Ungelösten abfiltriert und der Niederschlag mit H<sub>2</sub>O und wenig EtOH gewaschen. Ausbeute: 4,33 g (69%). Fast farblose Nadeln, Schmp. 280,5–281 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3315 (NH), 1745 (C=O), 1978 (C=C), 1528, 1345 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 219 nm (4.16), 266 (3.64), 310 (3.46).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4.89 (s, 1H, 8-H), 4.97 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 16.7), 5.05 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 16.7), 7.63 (t, 1H, 5-H, J = 7.8), 7.79 (d, 1H, 6-H, J = 7.8), 8.11 (m, 2H, 2-H, 4-H), 10.81 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 33.83 (C-8), 65.40 (C-3, C-5), 10.26 (C-7a, C-8a), 121.78 (C-4'), 122.36 (C-2'), 129.55 (C-5'), 134.79 (C-6'), 144.53 (C-1'), 147.77 (C-3'), 158.43 (C-3a, C-4a), 170.68 (C-1, C-7). MS: m/z = 314 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (314.3)

#### 3.10. 8-(3-Nitrophenyl)-1,3,5,7-tetrahydrodifuro[3,4-b;3',4'-e]pyridin-1,7-dion (10)

1,88 g (6 mmol) **9** werden mit einer Mischung aus 1,5 g konz. HNO<sub>3</sub> und 7 g 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und unter Rühren vorsichtig auf dem Ölbad erwärmt, bis die Bildung nitroser Gase beendet ist (5–20 min). Nach dem Abkühlen wird mit H<sub>2</sub>O verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit H<sub>2</sub>O und EtOH gewaschen. Ausbeute: 1,67 g (89%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 279 °C (Me<sub>2</sub>CO). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1773, 1760 (C=O), 1543, 1360 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 208 nm (4.42), 226 (4.33), 258 (4.18), 280 (4.08).  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 5.59 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.84 (t, 1H, 5-H, J = 8.0), 8.09 (dt, 1H, 6-H, J = 8.0, J = 1.9), 8.43 (m, 1H, 4-H), 8.56 (t, 1H, 2-H, J = 1.9).  $^{13}\text{C-NMR}$  ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 69.43 (C-3, C-5), 117.30 (C-8), 124.62 (C-2'), 125.13 (C-4'), 129.04 (C-5'), 129.93 (C-7a, C-8a), 136.68 (C-6'), 146.97 (C-1', C-3'), 166.66 (C-1, C-7), 173.29 (C-3a, C-4a). MS: m/z = 312 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (312.2)

#### 3.11. 3,3'-(2-Nitrobenzyliden)bistetransäure-monomethylester (11a)

0,63 g (2 mmol) **5a** werden in 50 ml trockenem MeOH suspendiert. Dann wird NH<sub>3</sub>-Gas eingeleitet, bis der Ansatz klar ist (15–20 min). Anschließend wird auf ca. 10 ml eingedunstet, mit der gleichen Menge H<sub>2</sub>O versetzt und mit 10% HCl vorsichtig neutralisiert. Von den sich jetzt abscheidenden Verunreinigungen wird abdekantiert, dann angesäuert und mit insgesamt 300 ml CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird mit EtOH

angerieben und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0.44 g (63%). Farblose Kristalle, Schmb. 195–198 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2970, 2700 (OH), 1755, 1715 (C=O), 1665 (C=C), 1520, 1350 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 236 nm (3.55). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 1H, CH), 7.48 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.62 (dt, 1H, 5-H, J = 8, J = 7, J = 1.2), 7.86 (dd, 1H, 3-H, J = 8.3, J = 1.2). MS: m/z = 347 [M]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub> (347.3)

### 3.12. 3,3'-(3-Nitrobenzyliden)bistetransäure-monomethylester (11b)

Darstellung analog 3.11. aus **5b**. Ausbeute: 0.48 g (69%). Farblose Nadeln, Schmb. 206–208 °C (Zers.) (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3450–2600 (OH), 1735, 1698 (C=O), 1655, 1620 (C=C), 1528, 1352 (NO<sub>2</sub>). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 228 nm (4.00). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.77 (s, 1H, CH), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.56 (t, 1H, 5-H, J = 7.8), 7.69 (d, 1H, 6-H, J = 7.8), 8.07 (m, 2H, 2-H, 4-H), 12.0 (breit, 1H, OH). MS: m/z = 347 [M]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub> (347.3)

### Literatur

- 1 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)

- 2 Görlitzer, K.; Trittmacher, J.; Jones, P. G.: Pharmazie **57**, 523 (2002)
- 3 Goldmann, S.; Stoltefuß, J.: Angew. Chem. **103**, 1587 (1991)
- 4 Schmidt, D. G.; Zimmer, H.: J. Heterocycl. Chem. **20**, 787 (1983)
- 5 Görlitzer, K.; Dobberkau, P.-M.; Ewert, H.-J.; Heinrici, Ch.; Bartke, U.; Buß, D.; Kupfer, C.; Nuhn, P.: Pharmazie **52**, 575 (1997)
- 6 Fehnel, E. A.; Deyrup, J. A.; Davidson, M. B.: J. Org. Chem. **23**, 1996 (1958)
- 7 Butula, I.; Grguric, D.: Synthesis, 80 (1979)
- 8 Görlitzer, K.; Bartke, U.; Schmidt, E.: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **324**, 105 (1991)
- 9 Ludvik, J.; Turecek, F.; Volke, J.: J. Electroanal. Chem. **188**, 105 (1985)
- 10 Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: J. Electroanal. Chem. **215**, 179 (1986)
- 11 Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: Electrochim. Acta **32**, 1063 (1987).
- 12 Skala, V.; Volke, J.; Ohanka, V.; Kuthan, J.: Coll. Czech. Chem. Commun. **42**, 292 (1977)
- 13 Henze, G.; Neeb, R.: Elektrochemische Analyse, S. 97, Springerverlag, Berlin 1986

Eingegangen am 28. Februar 2002

Angenommen am 25. März 2002

Prof. Dr. K. Görlitzer

Institut für Pharmazeutische Chemie

Beethovenstraße 55

38106 Braunschweig

k.goerlitzer@tu-bs.de