

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ der Technischen Universität Braunschweig und Institut für Pharmazie² der Freien Universität Berlin, Germany

3-(Nitrobenzyliden)-2,4(3*H*,5*H*)-furanione in der Hantzsch-Pyridin-Synthese

1. Mitt.: Ein neuer Zugang zu Furo[3,4-*b*]pyridinen^{3,4}

K. GÖRLITZER¹ und U. BARTKE²

Die Nitrobenzylidenfuranione **7** reagieren mit Acetessigester (**8**) und Ammoniumacetat oder 3-Aminocrotonsäureestern (**9a, b**) bzw. 2-Aminopent-2-en-4-on (**9c**) beim Erhitzen in Eisessig zu den Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridinen **10**. Die Dehydrierung von **10** zu den Dihydrofuro[3,4-*b*]pyridinen **12** gelingt mit Salpetersäure oder aktiviertem Braunstein. Führt man die Umsetzung der Tetrone-Derivate **7** mit den Enaminocarbonylverbindungen **9** dagegen bei 30 °C in *tert*-Butanol durch, so werden die Hexahydro-7*a*-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridine **11** erhalten. Die *N,O*-Acetale **11** dehydratisieren bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin zu den anellierten Lactonen **10**.

3-(Nitrobenzylidene)-2,4(3*H*,5*H*)-furaniones in the Hantzsch pyridine synthesis

Part 1.: A new approach to furo[3,4-*b*]pyridines

The nitrobenzylidenefuraniones **7** react with acetoacetic ester (**8**) and ammonium acetate or 3-aminocrotonic esters (**9a, b**) and 2-amino-pent-2-en-4-on (**9c**), respectively heating in acetic acid to yield the tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridines **10**. The dehydrogenation of **10** using nitric acid or activated manganese dioxide leads to the dihydrofuro[3,4-*b*]pyridines **12**. When the reaction is carried out with the tetronic acid derivatives **7** and the enaminocarbonyl compounds **9** at 30 °C in *tert*-butanol the hexahydro-7*a*-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridines **11** are obtained. Treating the *N,O*-acetals **11** with acetic anhydride in pyridine affords the annulated lactones **10**.

1. Einleitung

1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridine sind sowohl durch Umsetzung von Aldehyden mit Enaminen und 4-substituierten Acetessigestern mit Lacton-Ringschluss im Syntheseverlauf [1–6], als auch durch Reaktion von 1,4-Dihydropyridinen (DHP) mit Pyridiniumbromidperbromid (PBPB) [7] zugänglich. Dazu zählen auch die 1,4-Dihydro-Derivate von Metaboliten der Calciumkanalblocker Nifedipin [7], Nimodipin [2] und Nitrendipin [3].

Bei den 1,4-DHP mit einem anellierten Lacton-Ring tritt jedoch eine Wirkungsumkehr ein. Sie verbessern als Cardiotonica die Herzkontraktilität. Da sie den Calcium-Einstrom in die Zelle erhöhen, können sie als Antihypotonica, zur Senkung von Blutzucker, zur Abschwellung von Schleimhäuten und zur Beeinflussung des Salz- und/oder Flüssigkeitshaushalts eingesetzt werden.

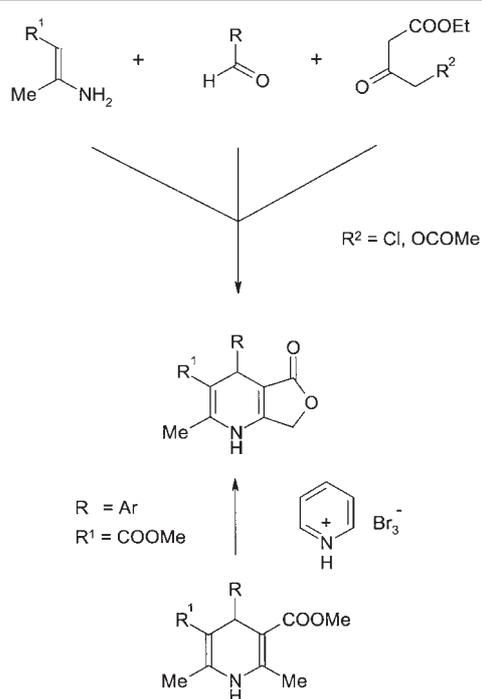
Hier wird über einen neuen Zugang zu dieser Substanzklasse aus 3-Benzylidentetronsäuren sowie die Synthese und Charakterisierung von Hexahydrohydroxyfuro[3,4-*b*]pyridin-Verbindungen berichtet [8].

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. 3-(Nitrobenzyliden)-2,4(3*H*,5*H*)-furanione **7**

Zur gezielten Synthese monoalkylierter Acetessigester wurde das Enamin **1** [9, 10] mit den isomeren Nitrobenzylchloriden **2** umgesetzt. Anschließend Hydrolyse ergab die 2-(Nitrobenzyl)acetessigester **3a** [11], **3b** und **3c** [12]. Die Darstellung der 3-(Nitrobenzyl)tetronsäuren **4** gelang durch Bromierung der Acetessigester **3**, Umlagerung der zunächst entstehenden 2-Brom- in die 4-Brom-Derivate und thermische Cyclisierung unter Abspaltung von Ethylbromid [13–16]. Auf diesem Syntheseweg waren die *p*- und *m*-Nitroverbindungen **4a** [14] und **4b** mit 78 bzw. 64% Ausbeute erhältlich, während **4c** neben diversen Nebenprodukten nur in 21% Ausbeute isoliert werden konnte. Die Tetronsäuren **4** liegen auf der Basis der ¹H-NMR-Spektren vollständig enolisiert vor und geben auf Zusatz von Eisen(III)-Ionen einen rotbraunen Chelatkomplex. 3-Benzyltetronsäuren lassen sich durch Erhitzen mit Thionylchlorid zu 3-Benzylidentetronsäuren umsetzen [17].

Schema 1



Die Dehydrierung der Benzyltetronsäuren **4a** und **4b** zu den Benzylidentetronsäuren **7a** [18] und **7b** gelang mit Ausbeuten zwischen 30–45%, während aus **4c** kein definiertes Produkt zu erhalten war.

Deshalb wurde als alternative Methode die sauer katalysierte Aldolreaktion in einer Schmelze von Tetronsäure (**5**) [16] mit den Nitrobenzaldehyden **6** durchgeführt [18]. Auf diesem Wege waren nach Ermittlung der jeweils optimalen Reaktionstemperatur die drei isomeren 3-(Nitrobenzyliden)-2,4(3*H*,5*H*)-furanone **7** zugänglich. Um die Bildung von Bistetronsäure-Derivaten durch Michael-Addition von **7** mit der Tetronsäure **5** zu reduzieren, musste mit einem großen Überschuss der Aldehyde **6** gearbeitet werden. Die Aldehyde **6** ließen sich nach der erfolgten Umsetzung leicht aus dem Rohprodukt durch Waschen mit Diethylether entfernen. Die als Nebenprodukte gebildeten Bistetronsäuren waren im Gegensatz zu den Benzyliden-Verbindungen **7** in heißem Toluol unlöslich.

Die Benzylidentetronsäuren **7** sind gelbe Substanzen. Das langwellige Absorptionsmaximum ist gegenüber den Benzyl-Derivaten **4** um ca. 60 nm bathochrom verschoben. Im IR-Spektrum von **7** ist die Lacton-Bande bei 1770 cm^{-1} , verglichen mit der von **4** bei 1715 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen verschoben und es tritt eine zusätzliche Keton-Valenzschwingung auf. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **7** zeigen, daß *E/Z*-Isomeren-Gemische vorliegen. Inkrementberechnungen [19] ergeben, daß das Methin-Proton der *E*-Form gegenüber dem *Z*-Isomer um $\Delta\delta = 0.38$ tieffeldverschoben sein sollte. Tatsächlich werden viel geringere Unterschiede ($\Delta\delta < 0.10$) in den chemischen Verschiebungen registriert, die zudem noch lösemittelabhängig sind. Die gemessene Differenz für die Singulets der Methylen-Protonen von *E*- und *Z*-Form beträgt $\Delta\delta = 0.10$. Die bei jeweils tieferem Feld registrierten Signale werden dem *E*-Isomer zugeordnet [18], dessen Anteil ca. 40% beträgt. Eine chromatographische Trennung der geometrischen Isomere wurde nicht versucht, da entsprechende Versuche bei dieser Substanzklasse erfolglos verliefen [20].

2.2. 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridine **10**

Die anellierte Dihydropyridinlactone **10a–f** mit einer Esterfunktion ließen sich durch Hantzsch-Synthese sowohl aus den Benzylidentetronsäuren **7** durch Erhitzen mit Acetessigester (**8**) und Ammoniumacetat in Eisessig als auch durch Erhitzen mit den 3-Aminocrotonsäureestern **9** in Eisessig bei 90°C darstellen. Die Ausbeuten betragen bis zu 75%. Probleme traten dagegen bei der Synthese der Ketone **10g–i** aus **7** und 2-Aminopent-2-en-4-on (**9c**) auf. Die *m*-Nitroverbindung **10h** konnte zu 25%, die *p*-Nitroverbindung **10g** noch in Spuren und **10i** mit *o*-Nitro-Gruppe überhaupt nicht mehr isoliert werden. Zur Herstellung der Substanzen **10c, f** mit *o*-Nitro-Gruppe erwies sich der Zusatz von 10% Acetanhydrid zum Reaktionsmedium von Vorteil, da auf diese Weise die Bildung von Produktgemischen unterdrückt und die Ausbeute erhöht werden konnte. Für die Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridine **10b** [3], **10c** [7], **10e** [3] und **10f** [21] sind bereits unabhängige Synthesen beschrieben worden.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **10** bilden die diastereotopen Methylen-Protonen ein AB-System mit $J = 16\text{ Hz}$, Methin- und NH-Proton werden als Singulets registriert. Das langwellige Absorptionsmaximum der gelben Substanzen liegt bei den Verbindungen **10a–f** mit einer Esterfunktion bei $\lambda = 340\text{ nm}$ und ist wegen der besseren Re-

sonanzstabilisierung bei den Ketonen **10g–i** um ca. 20 nm bathochrom verschoben. In den IR-Spektren von **10** ist die Lacton-Bande um 1725 cm^{-1} gegenüber dem Edukt **7** zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben. In den EI-MS von **10** führt die bei 1,4-Dihydropyridin-Derivaten typische Fragmentierung unter Verlust des Nitroaromaten zum Basispeak.

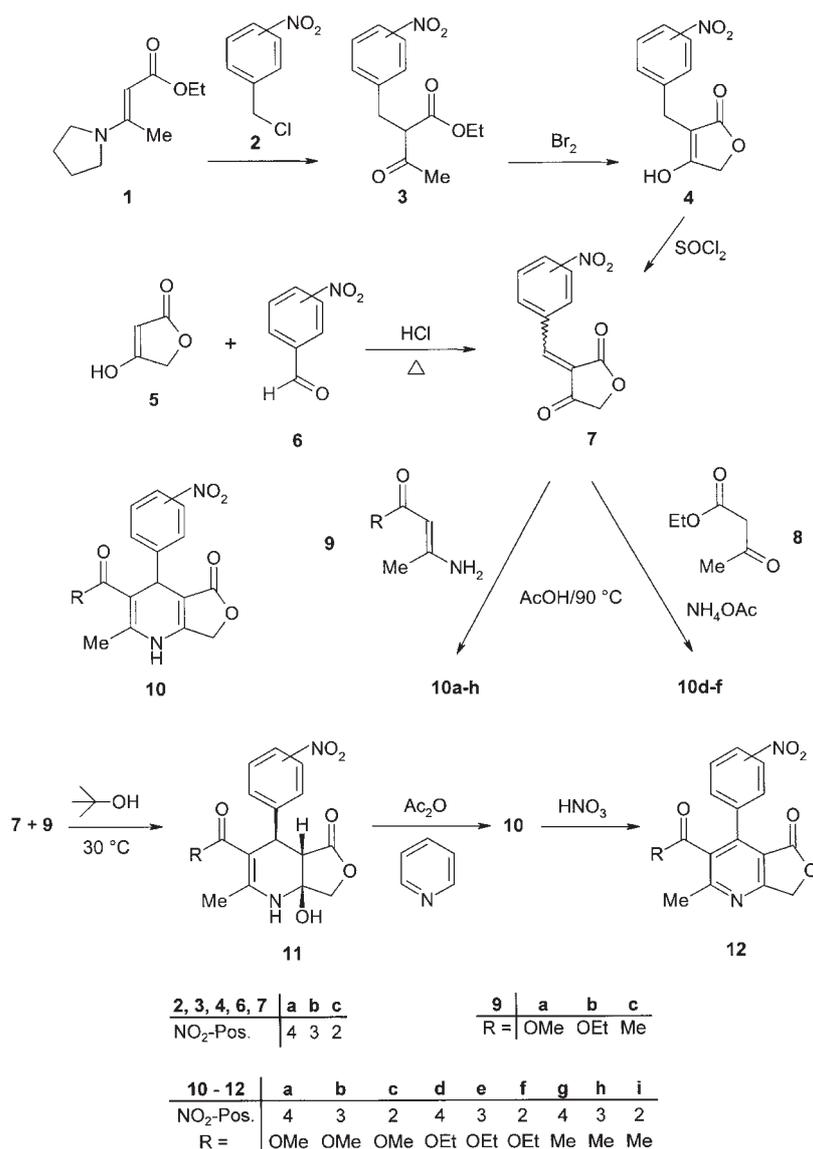
2.3. 1,4,4a,5,7,7a-Hexahydro-7a-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridine **11** [8]

Insbesondere zur Darstellung der Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridine **10g** und **10i** wurden in einer weiteren Variante der Hantzsch-Reaktion die Komponenten **7** und **9** in *tert*-Butanol bei Raumtemperatur umgesetzt [22]. Dc-Untersuchungen zeigten, dass nicht die erwarteten Lactone **10**, sondern aufgrund des Fließverhaltens polare Produkte vorliegen müssten. In Einklang mit dem Mechanismus der Hantzsch-Synthese [23] kommt für die Produkte entweder das primärgebildete Michael-Addukt oder ein cyclisches *N,O*-Acetal in Frage. Das Michael-Addukt müsste als Tetronsäure in kalter verd. Kaliumcarbonat-Lösung unter Salzbildung löslich sein, während das *N,O*-Acetal keine saure funktionelle Gruppe aufweist. Da sich die Reaktionsprodukte nicht lösen, liegen die Hexahydrohydroxyfuro[3,4-*b*]pyridine **11** vor. Hydroxytetrahydropyridine sind als Zwischenprodukte der Dihydropyridin-Synthese bereits beschrieben worden [24, 25].

Die Verbindungen **11** sind farblos. Die IR-Spektren von **11** zeigen die für gesättigte Fünfring-Lactone typische Carbonylvalenzschwingung um 1770 cm^{-1} und scharfe NH- und OH-Banden, die bei den Estern **11a–f** separat auftreten. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren treten neben zwei mit Deuteriumoxid austauschbaren Singulets für die NH- und OH-Protonen zwei weitere Singulets auf, die den Methin-Protonen an C-4 und C-4a zugeordnet werden. Während 4a-H um $\delta = 3.3$ nahezu konstant in Resonanz tritt, wird 4-H bei tieferem Feld registriert und erscheint bei den *p*- und *m*-Nitro-Derivaten um $\delta = 4.4$ und wird durch die synperiplanare Stellung der *o*-Nitro-Gruppe zu tieferem Feld ($\delta = 4.6$) verschoben. Die magnetisch inäquivalenten Methylen-Protonen des Lactonrings von **11** bilden ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.5\text{ Hz}$. Die Hexahydrohydroxyfuro[3,4-*b*]pyridine **11** weisen drei Chiralitätszentren auf. Aus der fehlenden vicinalen Kopplung der Protonen an C-4 und C-4a ergibt sich nach der Karplus-Conroy-Kurve [24] ein Torsionswinkel von ca. 90° zwischen den beiden CH-Bindungen. Dreiding-Modelle zeigen, dass unter dieser Bedingung von den vier theoretisch möglichen Racematen nur dasjenige vorliegen kann, bei dem der Tetrahydropyridin- und der Lacton-Ring *cis*-verknüpft sind und die Protonen an C-4 und C-4a *trans*-ständig angeordnet sind. Für das racemische **11** ergibt sich somit 4*RS*,4a*SR*,7a*SR*-Konfiguration. Von den zwei möglichen Konformationen liegen in der energieärmsten Form mit Ausnahme von C-7a alle C-Atome des Sechsrings in einer Ebene. In dieser Konformation ist die OH-Gruppe axial, das Proton an C-4a pseudoäquatorial angeordnet. Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bestätigen die Struktur **11**. Gegenüber den Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridinen **10** treten charakteristische Änderungen bei der Absorption der C-Atome 4a und 7a wegen der unterschiedlichen Hybridisierung auf. Das quartäre C-7a tritt bei **11** um $\delta = 82$ in Resonanz.

Beim Erwärmen von **11c** in Eisessig erfolgte unter Eliminierung von Wasser nahezu quantitative Bildung des Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridins **10c**. Zur Darstellung der noch

Schema 2



fehlenden Verbindungen **10g** und **10i** war dieses Verfahren nicht geeignet, da größtenteils Zersetzung, vermutlich nach Ringöffnung des *N,O*-Acetals, eintrat. Bei Versuchen, die Hydroxyl-Gruppe von **11g,i** zunächst mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur zu acetylieren, waren statt dessen gleich die anellierte 1,4-Dihydropyridin-Derivate **10g** und **10i** in guten Ausbeuten zugänglich.

2.4. 5,7-Dihydrofuro[3,4-*b*]pyridine **12**

Um die Struktur der anellierte 1,4-Dihydropyridine **10** auch chemisch zu beweisen, wurden diese mit einer Mischung von konz. Salpetersäure in verd. Schwefelsäure zu den korrespondierenden Pyridinen **12** dehydriert. Alternativ ließ sich bei **10h** auch aktivierter Braunstein als Oxidationsmittel einsetzen. Durch Erhitzen mit diesem Reagenz in Toluol konnte auch aus dem Hexahydrohydroxyfuro[3,4-*b*]pyridin **11a** in einem Schritt das anellierte Pyridin **12a** gewonnen werden.

In den ¹H-NMR-Spektren der *m*- und *p*-Nitrophenyl-Derivate treten die Methylen-Protonen des Lactons als Singulett in Resonanz. Bei den *o*-Nitrophenyl-Verbindungen

wird weiterhin magnetische Inäquivalenz beobachtet. Der Grund dürfte in der behinderten Rotation des Nitroaromaten zu suchen sein. In den IR-Spektren ist die Lacton-Bande zwischen 1760–1775 cm⁻¹ gegenüber **10** deutlich zu höheren Wellenzahlen verschoben. Die farblosen Substanzen **12** absorbieren im Elektronenspektrum um 270 nm. Der Nifedipin-Nebenmetabolit **12c** [27, 28], **12b** [3, 29] und **12e** [3] sind bereits beschrieben worden.

2.5. Pharmakologische Prüfung der 1,4,4a,5,7,7a-Hexahydro-7a-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridine **11**

Die anellierte Lactone **11** wurden bei der Bayer AG in Herz-Kreislauf-Tests auf ihre Wirkung geprüft. Die Substanzen **11a**, **c-f** und **i** wurden am isolierten Meerschweinchenvorhof, **11b** am isolierten Meerschweinchenherz, **11a** und **h** an der spontanen Hochdruckratte sowie **11b** am narkotisierten Hund getestet und erwiesen sich als unwirksam. Manchmal wurde ein sehr schwacher Calcium-agonistischer Effekt gesehen, der vermutlich von den nach Dehydrierung gebildeten 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-*b*]pyridinen **10** stammt.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [30]. 60-MHz-¹H-NMR: Bruker WP-60.

3.2. 2-(3-Nitrobenzyl)acetessigsäureethylester (3b)

17,2 g (0.1 mol) **2b** und 23,8 g (0.13 mol) **1** [10] werden in 50 ml EtOH gelöst und 2 d unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingengt, mit 50 ml H₂O kurz erwärmt und mit Et₂O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Öl wird i. Vak. destilliert. Ausbeute: 17,8 g (67%). Gelbliches Öl, Kp. 158 °C (0.05 Torr). + Fe³⁺: violett. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1740 (CO, Keton), 1725 (CO, Ester), 1528, 1352 (NO₂). 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (t, 3 H, CH₃-Ester, J = 7.3), 2.24 (s, 3 H, CH₃-CO), 3.26 (m, 2 H, CH₂-Aryl, AB-Teil eines ABX-Systems), 3.81 (m ~ q, 1 H, 2-H, X-Teil eines ABX-Systems), 4.18 (q, 2 H, CH₂-O, J = 7.3), 7.29–7.63 (m, 2 H, arom.), 8.02–8.19 (m, 2 H, arom.). MS: m/z = 265 [M]⁺. C₁₃H₁₅NO₅ (265.3)

3.3. 3-(3-Nitrobenzyl)tetransäure (4b)

Zu einer Lösung von 2,65 g (10 mmol) **3b** in 50 ml CHCl₃ werden 1,6 g (10 mmol) Br₂ in 20 ml CHCl₃ bei –5 °C langsam zugegeben. Anschließend wird 15 h bei Raumtemp. gerührt und dann 1 h ungetrocknete Luft durch den Ansatz gesaugt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel abdestilliert und das zurückbleibende Öl 2 h bei 130–140 °C und ca. 20 Torr gerührt. Der Ansatz wird sofort mit 100 ml K₂CO₃-Lösung 10% versetzt und mit Et₂O ausgeschüttelt. Dann wird die wässrige Phase vorsichtig mit HCl 15% neutralisiert, von dem sich zunächst abscheidenden dunklen, öligen Verunreinigungen dekantiert, anschließend angesäuert und abgesaugt. Der Niederschlag wird mit H₂O und wenig CHCl₃ gewaschen. Ausbeute: 1,5 g (64%). Farblose Kristalle, Schmp. 158 °C (EtOH). + Fe³⁺: rotbraun. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2630 (OH, breit); 1710 (CO, Lacton), 1610 (C=C), 1525, 1350 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 206 nm (4.31), 218 (4.26), 263 (3.98). 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.59 (s, 2 H, CH₂-Aryl), 4.69 (s, 2 H, CH₂-O), 7.42–7.78 (m, 2 H, arom.), 7.91–8.18 (m, 2 H, arom.). MS: m/z = 235 [M]⁺. C₁₁H₉NO₅ (235.2)

3.4. 3-(2-Nitrobenzyl)tetransäure (4c)

Darstellung analog 3.3. mit **3c**. Ausbeute: 0,5 g (21%). Farblose Kristalle, Schmb. 156–158,5 °C (PhMe). + Fe³⁺: rotbraun. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2795 (OH, breit); 1715 (CO, Lacton), 1665 (C=C), 1525, 1335 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 226 nm (4.19). 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.71 (s, 2 H, CH₂-Aryl), 4.66 (s, 2 H, CH₂-O), 7.33–8.04 (m, 4 H, arom.). MS: m/z = 235 [M]⁺. C₁₁H₉NO₅ (235.2)

3.5. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung der 3-Nitrobenzyliden-2,4(3H,5H)-furanione 7

3.5.1. Vorschrift A

23,5 g (0.1 mol) **3a** [11] werden in 150 ml PhMe suspendiert, mit 60 g SOCl₂ versetzt und 4–20 h unter Rückfluss erhitzt. Ausgefallene Feststoffe werden abgesaugt. Nach Einengen und Kühlen des Reaktionsansatzes erfolgt Kristallisation. Die Niederschläge werden mit PhMe und Et₂O gewaschen.

3.5.2. Vorschrift B

30,2 g (0.2 mol) Nitrobenzaldehyd **6** werden geschmolzen, 10 Tropfen konz. HCl und 4 g (40 mmol) Tetransäure (**5**) unter Rühren zugegeben und der Ansatz 20 min bei der angegebenen Temp. gerührt. Der noch warme, ölige Ansatz wird vorsichtig mit ca. 50 ml Et₂O versetzt. Beim Anreiben fällt ein gelber Niederschlag aus, der abgesaugt, ausgiebig mit Et₂O gewaschen und dann mit ca. 200 ml PhMe aufgekocht wird. Es wird vom Ungelöstem (Bistetronsäuren) abfiltriert und das Filtrat eingengt. Beim Kühlen kristallisieren die Produkte.

3.6. (EZ)-3-(4-Nitrobenzyliden)-2,4(3H,5H)-furanion (7a)

3.6.1. Aus **4a** nach 3.5.1.

Reaktionszeit: 20 h; Ausbeute: 8,6 g (37%).

3.6.2. Aus **5** und **6a** nach 3.5.2.

Reaktionstemp.: 106–110 °C; Ausbeute: 4,2 g (45%). Gelbe Nadeln, Schmb. 212–214 °C (Zers.) (PhMe). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1782, 1770 (CO, Lacton), 1712 (CO, Keton), 1520, 1348 (NO₂). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 208 nm (4.45), 330 (4.32). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]Me₂CO): δ (ppm) = (Z)-Isomer (64%): 4.80 (s, 2 H, OCH₂), 8.04 (s,

1 H, CH); (E)-Isomer (36%): 4.91 (s, 2 H, OCH₂), 8.07 (s, 1 H, CH), 8.41 (d, 2 H, 2-H, 6-H, J = 9), 8.72 (d, 2 H, 3-H, 5-H, J = 9). MS: m/z = 233 [M]⁺. C₁₁H₇NO₅ (233.2)

3.7. (EZ)-3-(3-Nitrobenzyliden)-2,4(3H,5H)-furanion (7b)

3.7.1. Aus **4b** nach 3.5.1.

Reaktionszeit: 4 h; Ausbeute: 10,5 g (45%).

3.7.2. Aus **5** und **6b** nach 3.5.2.

Reaktionstemp.: 72–82 °C; Ausbeute: 4,7 g (51%). Gelbe Nadeln, Schmb. 152–153 °C (Zers.) (PhMe). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1765 (CO, Lacton), 1725, 1710 (CO, Keton), 1522, 1350 (NO₂). UV (Dioxan): λ_{\max} (lg ϵ) = 210 nm (3.99), 273 (4.20), 320 (4.38). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]Me₂CO): δ (ppm) = (Z)-Isomer (64%): 4.72 (s, 2 H, OCH₂), 8.06 (s, 1 H, CH), 8.70 (d, 1 H, 6-H, J = 8), 9.37 (t, 1 H, 2-H, J = 2); (E)-Isomer (36%): 4.83 (s, 2 H, OCH₂), 8.05 (s, 1 H, CH), 7.77 (t, 1 H, 5-H, J = 8), 8.48 (dt, 1 H, 4-H, J = 8, J = 2), 8.85 (d, 1 H, 6-H, J = 8), 9.25 (t, 1 H, 2-H, J = 2). MS: m/z = 233 [M]⁺. C₁₁H₇NO₅ (233.2)

3.8. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung der 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-b]pyridine 10

3.8.1. Vorschrift A

0,46 g (2 mmol) **7**, 0,33 g (2.5 mmol) **8** und 0,23 g (3 mmol) NH₄OAc werden in 20 ml AcOH suspendiert und 3 h bei 90–100 °C gerührt. Anschließend wird eingengt und der ölige Rückstand mit EtOH angerieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig EtOH gewaschen.

3.8.2. Vorschrift B

3,5 g (15 mmol) **7** und 17 mmol **9** werden in 30 ml AcOH suspendiert und 90 min bei 95 °C gerührt. Nach dem Einengen wird der ölige Rückstand mit EtOH angerieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig EtOH gewaschen.

3.8.3. Vorschrift C

Darstellung wie unter 3.8.2. beschrieben, die Reaktion wird jedoch unter Zusatz von 3 ml Ac₂O durchgeführt.

3.8.4. Vorschrift D

20 mmol **11** werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 8 ml Ac₂O versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit HCl 25% angesäuert und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der organischen Phase mit H₂O wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Ölige Rückstände werden mit wenig EtOH angerieben, feste Rückstände in wenig EtOH aufgeschlämmt. Es wird abgesaugt und umkristallisiert.

3.9. 2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (10a)

Aus **7a** und **9a** nach 3.8.2. Ausbeute: 3,52 g (71%). Gelbliche Nadeln, Schmb. 227–228 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3240 (NH), 1725 (CO, Lacton), 1695, 1670 (CO, Ester), 1518, 1348 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 222 nm (4.32), 276 (4.10), 340 (3.71). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.35 (s, 3 H, O-CH₃), 3.47 (s, 3 H, O-CH₃), 4.84 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 16.4), 4.87 (s, 1 H, C-H), 4.89 (d, 1 H, CO-CHH, ²J = 16.4), 7.49 (d, 2 H, 2-H, 6-H, J = 8.7), 8.16 (d, 2 H, 3-H, 5-H, J = 8.7), 9.99 (s, 1 H, NH). MS: m/z = 330 [M]⁺. C₁₆H₁₄N₂O₆ (330.3)

3.10. 2-Methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (10b)

Aus **7b** und **9a** nach 3.8.2. Ausbeute: 3,72 g (75%). Gelbliche Kristalle, Schmb. 229.5–230.5 °C (EtOH); Schmp. 225 °C [3⁵]. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3240 (NH), 1720 (CO, Lacton), 1693, 1665 (CO, Ester), 1525, 1348 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 228 nm (4.37), 266 (3.86), 340 (3.77). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.36 (s, 3 H, C-CH₃), 3.48 (s, 3 H, O-CH₃), 4.84 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 16.2), 4.90 (s, 1 H, C-H), 4.91 (d, 1 H, CO-CHH, ²J = 16.2), 7.60 (t, 1 H, 5-H, J = 7.8), 7.69 (dt, 1 H, 6-H, J = 7.8, J = 1.6), 7.99 (t, 1 H, 2-H, J = 2, J = 1.6), 8.06 (m, 1 H, 4-H), 9.99 (s, 1 H, NH). 62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 18.96 (C-CH₃), 37.40 (C-4), 50.85 (O-CH₃), 65.39 (C-7), 100.40 (C-3), 102.15 (C-4a), 121.65 (C-4'), 121.94 (C-2'), 129.90 (C-5'), 134.41 (C-6'), 146.95 (C-1'), 148.16 (C-3'), 148.30 (C-2), 156.99 (C-7a), 167.21 (CO, Ester), 171.58 (C-5). MS: m/z = 330 [M]⁺. C₁₆H₁₄N₂O₆ (330.3)

3.11. 2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (10d)

a: Aus **7a** und **8** nach 3.8.1. Ausbeute: 0,28 g (41%). *b:* Aus **7a** und **9b** nach 3.8.2. Ausbeute: 2,79 g (54%). Gelbliche Nadeln, Schmb. 192–193,5 °C (EtOH). MS: $m/z = 344$ [M]⁺.
C₁₇H₁₆N₂O₆ (344,3)

3.12. 2-Methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (10e)

a: Aus **7b** und **8** nach 3.8.1. Ausbeute: 0,34 g (50%). *b:* Aus **7b** und **9b** nach 3.8.2. Ausbeute: 3,25 g (51%). *c:* Aus **11e** nach 3.8.4. Ausbeute: 3,93 g (57%). Gelbliche Kristalle, Schmb. 185–185,5 °C (MeOH). MS: $m/z = 344$ [M]⁺.
C₁₇H₁₆N₂O₆ (344,3)

3.13. 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (10f)

a: Aus **7c** und **8** nach 3.8.1. Ausbeute: 0,34 g (50%). *b:* Aus **7c** und **9b** nach 3.8.2. Ausbeute: 3,25 g (51%). Gelbe Kristalle, Schmb. 220,5–221 °C (EtOH); Schmb. 221–223 °C [21⁵]. MS: $m/z = 344$ [M]⁺.
C₁₇H₁₆N₂O₆ (344,3)

3.14. 3-Acetyl-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (10g)

Aus **11g** nach 3.8.4. Ausbeute: 4,21 g (67%). Gelbe Kristalle, Schmb. 222,5–223,5 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3270 (NH), 1725 (CO, Lacton), 1675 (CO, Ac), 1520, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 nm (4.11), 276 (4.04), 360 (3.71). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.08 (s, 3 H, Ac), 2.33 (s, 3 H, C-CH₃), 4.82 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 16.5), 4.86 (d, 1 H, CO-CHH, ²J = 16.5), 5.03 (s, 1 H, 4-H), 7.51 (d, 2 H, 2-H, 6-H, J = 8.7), 8.17 (d, 2 H, 3-H, 5-H, J = 8.7), 9.92 (s, 1 H, NH). MS: $m/z = 314$ [M]⁺.
C₁₆H₁₄N₂O₅ (314,3)

3.15. 3-Acetyl-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (10h)

Aus **7b** und **9c** nach 3.8.2. Ausbeute: 1,18 g (25%). Gelbe Kristalle, Schmp. 252 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3220 (NH), 1725 (CO, Lacton), 1668 (CO, Ac), 1523, 1343 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 221 nm (4.24), 236 (4.30), 350 (3.83). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.09 (s, 3 H, Ac), 2.35 (s, 3 H, C-CH₃), 4.83 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 16.2), 4.88 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 16.2), 5.06 (s, 1 H, C-H), 7.61 (t, 1 H, 5-H, J = 7.7), 7.71 (d, 1 H, 6-H, J = 7.7), 8.06 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 9.93 (s, 1 H, NH). MS: $m/z = 314$ [M]⁺.
C₁₆H₁₄N₂O₅ (314,3)

3.16. 3-Acetyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (10i)

Aus **11i** nach 3.8.4. Ausbeute: 3,82 g (81%). Gelbe Nadeln, Schmb. 224–225 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3260 (NH), 1750 (CO, Lacton), 1680 (CO, Ac), 1528, 1353 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 234 nm (4.07), 315 (3.57), 360 (3.55). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.09 (s, 3 H, Ac), 2.31 (s, 3 H, C-CH₃), 4.82 (s, 2 H, OCH₂), 5.77 (s, 1 H, C-H), 7.41 (dd, 1 H, 6-H, J = 7.8, J = 1.4), 7.42 (dt, 1 H, 4-H, J = 7.9, J = 1.4), 7.67 (dt, 5-H, J = 7.9, J = 7.8, J = 1.3), 7.85 (dd, 1 H, 3-H, J = 7.9, J = 1.3), 9.89 (s, 1 H, NH). MS: $m/z = 314$ [M]⁺.
C₁₆H₁₄N₂O₅ (314,3)

3.17. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung der 1,4,4a,5,7,7a-Hexahydrofuro[3,4-b]pyridine 11

3.17.1. Vorschrift A

0,93 g (4 mmol) **7** und 4,4 mmol **9** werden in 5 g *tert*-Butanol suspendiert und 4–20 h bei 30 °C gerührt.

3.17.2. Vorschrift B

0,47 (2 mmol) **7** und 4 mmol **9** werden innig gemischt und 20–60 min bei 70–90 °C gerührt.

3.18. (4RS,4aSR,7aSR)-7a-Hydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (11a)

Aus **7a** und **9a** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 20 h. Der feste Ansatz bzw. die Suspension wird vorsichtig mit wenig Et₂O verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit Et₂O gewaschen. Ausbeute: 1,0 g (76%). Farblose Nadeln, Schmb. 155–156 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3290, 3270 (NH, OH), 1775 (CO, Lacton), 1655 (CO, Ester), 1515, 1350

(NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 266 nm (4.02). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.33 (s, 3 H, C-CH₃), 3.27 (s, 1 H, 4a-H), 3.37 (s, 3 H, O-CH₃), 4.04 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.17 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.38 (s, 1 H, 4-H), 6.11 (s, 1 H, OH), 7.52 (d, 2 H, 2-H, 6-H, J = 8.7), 7.59 (s, 1 H, NH), 8.12 (d, 2 H, 3-H, 5-H, J = 8.7). MS: $m/z = 330$ [M-18]⁺.
C₁₆H₁₆N₂O₇ (348,3)

3.19. (4RS,4aSR,7aSR)-7a-Hydroxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (11b)

Aus **7b** und **9a** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 3 h. Der feste Ansatz wird mit wenigen ml MeOH versetzt. Zur klaren Lösung wird tropfenweise H₂O bis zur gerade noch verschwindenden Trübung zugegeben. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig MeOH/H₂O und mit Et₂O gewaschen. Ausbeute: 0,55 g (42%). Farblose Kristalle, Schmb. 147–149 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3400, 3345 (NH, OH), 1765 (CO, Lacton), 1670 (CO, Ester), 1530, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 266 nm (4.24). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.34 (s, 3 H, C-CH₃), 3.32 (s, 1 H, 4a-H), 3.38 (s, 3 H, O-CH₃), 4.04 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.17 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.40 (s, 1 H, 4-H), 6.13 (s, 1 H, OH), 7.56 (t, 1 H, 5-H, J = 7.8), 7.61 (s, 1 H, NH), 7.75 (d, 1 H, 6-H, J = 7.8), 8.04 (d, 1 H, 4-H, J = 7.8), 8.07 (s, 1 H, 2-H). MS: $m/z = 330$ [M-18]⁺.
C₁₆H₁₆N₂O₇ (348,3)

3.20. (4RS,4aSR,7aSR)-7a-Hydroxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäuremethylester (11c)

a: Aus **7c** und **9a** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 14 h; Aufarbeitung wie bei 3.18. Ausbeute: 0,88 g (67%). *b:* Aus **7c** und **9a** nach 3.17.2.; Reaktionszeit: 1 h; Reaktionstemp.: 90 °C. Der feste Ansatz wird mit einigen ml MeOH versetzt. Der ungelöste Rückstand wird abfiltriert und mit wenig MeOH gewaschen. Ausbeute: 0,39 g (59%). Gelbe Kristalle, Schmb. ab 163 °C Zers. (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3555, 3410 (NH, OH), 1780 (CO, Lacton), 1688 (CO, Ester), 1510, 1346 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 273 nm (4.13). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.31 (s, 3 H, C-CH₃), 3.29 (s, 4 H, 4a-H, OCH₃), 4.08 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.18 (d, 1 H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.56 (s, 1 H, 4-H), 6.23 (s, 1 H, OH), 7.41 (m, 1 H, 4-H), 7.55 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.65 (s, 1 H, NH), 7.85 (d, 1 H, 3-H, J = 7.8). 62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 20.24 (C-CH₃), 32.83 (C-4), 48.09 (C-4a), 50.07 (O-CH₃), 74.28 (C-7), 81.80 (C-7a), 91.98 (C-3), 123.51 (C-3'), 127.55 (C-4'), 131.50 (C-6'), 132.31 (C-5'), 137.97 (C-1'), 149.46 (C-2'), 153.82 (C-2), 167.09 (CO, Ester), 173.79 (C-5). MS: $m/z = 348$ [M]⁺.
C₁₆H₁₆N₂O₇ (348,3)

3.21. (4RS,4aSR,7aSR)-7a-Hydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (11d)

a: Aus **7a** und **9b** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 4 h. Die klare Lösung wird am Rotationsverdampfer bei niedriger Temp. eingeengt und das zurückbleibende Öl mit 10 ml EtOH und danach tropfenweise mit H₂O bis zur gerade verschwindenden Trübung versetzt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig EtOH und Et₂O gewaschen. Ausbeute: 0,84 g (58%). *b:* Aus **7a** und **9b** nach 3.17.2.; Reaktionszeit: 20 min; Reaktionstemp.: 85 °C; Aufarbeitung wie bei 3.20. Ausbeute: 0,5 g (69%). Farblose Nadeln, Schmb. 146–147,5 °C (MeOH/H₂O). MS: $m/z = 362$ [M]⁺.
C₁₇H₁₈N₂O₇ (362,3)

3.22. (4RS,4aSR,7aSR)-7a-Hydroxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (11e)

Aus **7b** und **9b** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 4 h; Aufarbeitung wie bei 3.21. Ausbeute: 0,8 g (55%). Farblose Nadeln, Schmb. 146,5–147 °C (Zers.) (MeOH). MS: $m/z = 362$ [M]⁺.
C₁₇H₁₈N₂O₇ (362,3)

3.23. (4RS,4aSR,7aSR)-7a-Hydroxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (11f)

a: Aus **7c** und **9b** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 3 h; Aufarbeitung wie bei 3.18. Ausbeute: 1,03 g (71%). *b:* Aus **7c** und **9b** nach 3.17.2.; Reaktionszeit: 1 h; Reaktionstemp.: 90 °C; Aufarbeitung wie bei 3.20. Ausbeute: 0,32 g (44%). Gelbliche Kristalle, Schmp. ab 160,5 °C Zers. (MeOH). MS: $m/z = 362$ [M]⁺.
C₁₇H₁₈N₂O₇ (362,3)

3.24. (4RS,4aSR,7aSR)-3-Acetyl-7a-hydroxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (11g)

a: Aus **7a** und **9c** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 5 h; Aufarbeitung wie bei 3.18. Ausbeute: 0,61 g (46%). *b:* Aus **7a** und **9c** nach 3.17.2.; Reaktionszeit: 20 min; Reaktionstemp.: 75 °C. Der ölige Ansatz wird mit MeOH an-

gerieben, der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit wenig MeOH und Et₂O gewaschen. Ausbeute: 0,2 g (30%). Gelbe Nadeln, Schmb. 150,5–151 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3355 (NH, OH), 1770 (CO, Lacton), 1625 (CO, Ac), 1510, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 207 nm (4.15), 281 (4.41). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.91 (s, 3H, Ac), 2.34 (s, 3H, C-CH₃), 3.32 (s, 1H, 4a-H), 4.05 (d, 1H, O-CHH, ²J = 8.6), 4.18 (d, 1H, O-CHH, ²J = 8.6), 4.44 (s, 1H, 4-H), 6.09 (s, 1H, OH), 7.53 (d, 2H, 2-H, 6-H, J = 8.7), 7.64 (s, 1H, NH), 8.13 (d, 2H, 3-H, 5-H, J = 8.7). MS: m/z = 332 [M]⁺. C₁₆H₁₆N₂O₆ (332.3)

3.25. (4RS,4aSR,7aSR)-3-Acetyl-7a-hydroxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (11h)

Aus **7b** und **9c** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 20 h. Der Ansatz wird mit H₂O und mit 5 ml K₂CO₃-Lösung 10% versetzt. Die klare wässrige Phase wird mit 200 ml Et₂O ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ca. 30 ml H₂O gewaschen. Nach dem Einengen auf ca. 100 ml erfolgt beim Kühlen auf 4 °C langsame Kristallisation. Der Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute: 0,36 g (27%). Gelbliche Nadeln, Schmb. 140,5–141 °C (MeOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3360 (NH, OH), 1770 (CO, Lacton), 1622 (CO, Ac), 1530, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 nm (4.15), 280 (4.24). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.93 (s, 3H, Ac), 2.36 (s, 3H, C-CH₃), 3.33 (s, 1H, 4a-H), 4.05 (d, 1H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.18 (d, 1H, O-CHH, ²J = 8.5), 4.47 (s, 1H, 4-H), 6.13 (s, 1H, OH), 7.57 (t, 1H, 5-H, J = 7.7), 7.68 (s, 1H, NH), 7.76 (d, 1H, 6-H, J = 7.7), 8.05 (d, 1H, 4-H, J = 7.7), 8.07 (s, 1H, 2-H). MS: m/z = 332 [M]⁺. C₁₆H₁₄N₂O₆ (332.3)

3.26. (4RS,4aSR,7aSR)-3-Acetyl-7a-hydroxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4,4a,5,7,7a-hexahydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (11i)

Aus **7c** und **9c** nach 3.17.1.; Reaktionszeit: 20 h. Die klare Lösung wird vorsichtig mit ca. 40 ml H₂O verdünnt und mit 200 ml Et₂O ausgeschüttelt. Der sich beim Kühlen bildende kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit MeOH/H₂O gewaschen. Ausbeute: 0,88 g (66%). Gelbliche Kristalle, Schmb. 136,5–137 °C (EtOH/H₂O). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3270 (NH, OH), 1770 (CO, Lacton), 1605 (CO, Ac), 1520, 1335 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 208 nm (4.13), 283 (4.17). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.87 (s, 3H, Ac), 2.34 (s, 3H, C-CH₃), 4.08 (d, 1H, O-CHH, ²J = 8.6), 4.19 (d, 1H, O-CHH, ²J = 8.6), 4.68 (s, 1H, 4-H), 6.18 (s, 1H, OH), 7.44 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.57 (dt, 1H, 5-H, J = 7.8, J = 7.4, J = 1.3), 7.68 (s, 1H, NH), 7.90 (dd, 1H, 3-H, J = 8.2, J = 1.3). 62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 21.44 (C-CH₃), 29.33 (CO-CH₃), 33.39 (C-4), 48.42 (C-4a), 74.36 (C-7), 81.78 (C-7a), 103.20 (C-3), 123.90 (C-3'), 127.83 (C-4'), 131.57 (C-6'), 132.57 (C-5'), 137.36 (C-1'), 149.33 (C-2'), 153.64 (C-2), 173.71 (C-5), 193.68 (CO, Ac). MS: m/z = 314 [M-18]⁺. C₁₆H₁₆N₂O₅ · H₂O (350.3)

3.27. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung der 5,7-Dihydrofuro[3,4-b]pyridine 12

3.27.1. Vorschrift A

1,88 g (6 mmol) **10** werden mit einer Mischung aus 1,5 g konz. HNO₃ und 7 g H₂SO₄ 25% versetzt und unter Rühren vorsichtig auf dem Ölbad erwärmt bis die Bildung nitroser Gase beendet ist (5–20 min). Nach dem Abkühlen wird mit H₂O verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit H₂O und EtOH gewaschen.

3.27.2. Vorschrift B

1 mmol **10** oder **11** wird in 200 ml PhMe gelöst und nach Zusatz von 1 g MnO₂ (aktiviert durch 2 h Erhitzen im Trockenschrank auf ca. 115 °C) 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Es wird heiß filtriert und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert.

3.28. 2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure-methylester (12a)

a: Aus **10a** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,87 g (95%). b: Aus **11a** nach 3.27.2. Ausbeute: 0,29 g (88%). Gelbliche Nadeln, Schmb. 215–215,5 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1770 (CO, Lacton), 1720 (CO, Ester), 1515, 1350 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 nm (4.01). 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.68 (s, 3H, C-CH₃), 3.61 (s, 3H, O-CH₃), 5.42 (s, 2H, O-CH₂), 7.64 (m ~ d, 2H, 2-H, 6-H, J = 8.9), 8.34 (m ~ d, 2H, 3-H, 5-H, J = 8.9). MS: m/z = 328 [M]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₆ (328.3)

3.29. 2-Methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure-methylester (12b)

Aus **10b** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,91 g (97%). Farblose Kristalle, Schmb. 205–206,5 °C (EtOH); Schmb. 200–202 °C [29⁵]. IR (KBr): $\tilde{\nu}$

(cm⁻¹) = 1765 (CO, Lacton), 1730 (CO, Ester), 1530, 1355 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.28). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.68 (s, 3H, C-CH₃), 3.62 (s, 3H, O-CH₃), 5.44 (s, 2H, O-CH₂), 7.83 (m, 2H, 5-H, 6-H), 8.29 (m ~ s, 1H, 2-H), 8.38 (dt, 1H, 4-H, J = 6.8, J = 2.6, J = 2.2). 62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 23.24 (C-CH₃), 52.70 (O-CH₃), 69.47 (C-7), 114.41 (C-4), 123.52 (C-2'), 124.09 (C-4'), 128.95 (C-4a), 129.76 (C-5'), 133.69 (C-3), 135.12 (C-6'), 144.35 (C-1'), 147.34 (C-3'), 161.77 (C-2), 166.86 (CO, Ester), 167.29 (C-5), 167.95 (C-7a). MS: m/z = 328 [M]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₆ (328.3)

3.30. 2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure-ethylester (12d)

Aus **10d** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,66 g (81%). Gelbliche Kristalle, Schmb. 171,5–172 °C (MeOH). MS: m/z = 342 [M]⁺. C₁₇H₁₄N₂O₆ (342.3)

3.31. 2-Methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure-ethylester (12e)

Aus **10e** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,21 g (59%). Farblose Nadeln, Schmb. 134,5–136 °C (MeOH); Schmp. 148 °C (MeCN) [3^{5,6}]. MS: m/z = 342 [M]⁺. C₁₇H₁₄N₂O₆ (342.3)

3.32. 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure-ethylester (12f)

Aus **10f** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,62 g (79%). Farblose Nadeln, Schmb. 157–157,5 °C (MeOH). MS: m/z = 342 [M]⁺. C₁₇H₁₄N₂O₆ (342.3)

3.33. 3-Acetyl-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (12g)

Aus **10g** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,09 g (58%). Gelbliche Nadeln, Schmb. 214–215 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1775 (CO, Lacton), 1700 (CO, Ac), 1520, 1350 (NO₂). UV (MeOH): δ_{\max} (lg ϵ) = 209 nm (4.35), 278 (4.11). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.13 (s, 3H, Ac), 2.62 (s, 3H, C-CH₃), 5.44 (s, 2H, O-CH₂), 7.66 (m ~ d, 2H, 2-H, 6-H, J = 8.9), 8.35 (m ~ d, 2H, 3-H, 5-H, J = 8.9). MS: m/z = 312 [M]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₅ (312.3)

3.34. 3-Acetyl-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (12h)

Aus **10h** nach 3.27.2. Ausbeute: 0,215 g (69%). Farblose Nadeln, Schmp. 194 °C (MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1762 (CO, Lacton), 1695 (CO, Ac), 1528, 1350 (NO₂). UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 220 nm (4.38), 260 (4.09). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.09 (s, 3H, Ac), 2.62 (s, 3H, C-CH₃), 5.43 (s, 2H, O-CH₂), 7.81 (m, 2H, 5-H, 6-H), 8.28 (m ~ s, 1H, 2-H), 8.38 (m, 1H, 4-H). MS: m/z = 312 [M]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₅ (312.3)

3.35. 3-Acetyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridin-5-on (12i)

Aus **10i** nach 3.27.1. Ausbeute: 1,31 g (70%). Fast farblose Nadeln, Schmb. 170,5–172,5 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1770 (CO, Lacton), 1700 (CO, Ac), 1528, 1348 (NO₂). UV (MeOH): δ_{\max} (lg ϵ) = 207 nm (4.28), 275 (3.61). 250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.17 (s, 3H, Ac), 2.65 (s, 3H, C-CH₃), 5.41 (d, 1H, O-CHH, ²J = 16.4), 5.54 (d, 1H, O-CHH, ²J = 16.4), 7.37 (dd, 1H, 6-H, J = 7.5, J = 1.5), 7.82 (dt, 1H, 4-H, J = 7.9, J = 7.5, J = 1.5), 7.89 (dt, 1H, 5-H, J = 7.5, J = 1.3), 8.33 (dd, 1H, 3-H, J = 7.9, J = 1.3). MS: m/z = 266 [M-46]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₅ (312.3)

Wir danken der Bayer AG, Wuppertal, für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

³ Aus der Dissertation Ulrich Bartke, Freie Universität Berlin, 1983

⁴ Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaften in Düsseldorf, 27.09.1984

⁵ Die Verbindung wurde auf anderem Wege dargestellt

⁶ Es wird nur das MS nebst Fragmentierungsschema wiedergegeben

Literatur

- 1 Franckowiak, G.; Böshagen, H.; Bossert, F.; Goldmann, S.; Meyer, H.; Wehinger, E.; Schramm, M.; Thomas, G.; Towart, R. (Bayer AG): Ger. Offen. DE 3,130,041 (17.02.1983); C.A. **98**, 198038 (1983)
- 2 Meyer, H.; Wehinger, E.; Bossert, F.; Scherling, D.: Arzneim.-Forsch. **33**, 106 (1983)

- 3 Meyer, H.; Scherling, D.; Karl, W.: *Arzneim.-Forsch.* **33**, 1528 (1983)
- 4 Kühnis, H. (Ciba-Geigy AG): *Eur. Pat. Appl. EP* 111,453 (20.06.1984); *C.A.* **101**, 151762 (1984)
- 5 Kühnis, H. (Ciba-Geigy AG): *Eur. Pat. Appl. EP* 111,455 (20.06.1984); *C.A.* **101**, 191875 (1984)
- 6 Goldmann, S.; Bossert, F.; Schramm, M.; Thomas, G.; Gross, R. (Bayer AG): *Ger. Offen. DE* 3,311,003 (27.09.1984); *C.A.* **102**, 45915 (1985)
- 7 Young, S. D.: *Synthesis*, 617 (1984)
- 8 Görlitzer, K.; Bartke, U.; Goldmann, S.; Schramm, M.; Thomas, G.; Gross, R. (Bayer AG): *Ger. Offen. DE* 3,343,658 (13.06.1985); *C.A.* **103**, 215270 (1985)
- 9 Grinblat, E. I.; Postorski, I. Y.: *Doklady Akad. Nauk. SSSR*, **133**, 847 (1960); *C.A.* **54**, 24756 (1960)
- 10 Postorski, I. Y.; Grinblat, E. I.; Trefilora, L. F.: *Zhur. Obsheci Khim.* **31**, 400 (1961); *C.A.* **55**, 23541 (1961)
- 11 Burgess, H.: *J. Chem. Soc.* **132**, 2017 (1927)
- 12 Gabriel, S.; Gerhard, W.; Wolter, R.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **56**, 1024 (1923)
- 13 Reichert, B.; Schäfer, H.: *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **291**, 100 (1958)
- 14 Reichert, B.; Schäfer, H.: *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **291**, 185 (1958)
- 15 Reid, E.B.; Fortenbaugh, R. B.: *J. Org. Chem.* **16**, 33 (1951)
- 16 Svendsen, A.; Boll, P. M.: *Tetrahedron* **29**, 4251 (1973)
- 17 Olthoff, U.; Hüttenrauch, R.; Bräuniger, H.: *Z. Chem.* **10**, 341 (1970)
- 18 Zimmer, H.; Hillstrom, W. W.; Schmidt, J. C.; Seemuth, P. D.; Vögeli, R.: *J. Org. Chem.* **43**, 1541 (1978)
- 19 Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.: *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976, S. H 215
- 20 Schmidt, D. G.; Zimmer, H.: *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 787 (1983)
- 21 Satoh, Y.; Ichihashi, M.; Okumura, K.: *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 3189 (1991)
- 22 Bernthsson, P. B.; Carlsson, S. A. I.; Gaarder, J. O.; Ljung, B.R. (Aktiebolag Haessle): *Eur. Pat. Appl.* 7,293 (23.01.1980); *C.A.* **93**, 26283 (1980)
- 23 Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I.: *Tetrahedron* **42**, 5729 (1986)
- 24 Chatterjea, J. N.: *J. Ind. Chem. Soc.* **29**, 323 (1952)
- 25 Marsi, K. L.; Torre, K.: *J. Org. Chem.* **29**, 3102 (1964)
- 26 Günther, H.: *NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973, S. 113
- 27 Kondo, S.; Kuchiki, A.; Yamamoto, K.; Akimoto, K.; Takahashi, K.; Awata, N.; Sugimoto, I.: *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 1 (1980)
- 28 Görlitzer, K.; Bartke, U.; Buß, D.; Düwel, W.: *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **319**, 527 (1986)
- 29 Shibanuma, T.; Iwanami, M.; Fujimoto, M.; Takenaka, T.; Murakami, M.: *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2609 (1980)
- 30 Görlitzer, K.; Trittmacher, J.; Bartke, U.: *Pharmazie* **57**, 606 (2002)

Eingegangen am: 8. April 2002
Angenommen am: 12. Mai 2002

Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstraße 55
38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de