

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig, Germany

Biphenyl-Derivate als Nebenprodukte der Synthese von 4-Aryl-4H-pyranen

K. GÖRLITZER¹, J. TRITTMACHER¹, P. G. JONES²

Herrn Prof. Dr. H. Möhrle mit den besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet

Eingegangen am 11. August 2004, angenommen am 20. September 2004

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

Pharmazie 60: 494–497 (2005)

Bei der Umsetzung der 1,5-Diketone **1** mit Acetanhydrid/Eisessig in Gegenwart von Zinkchlorid entstehen als Hauptprodukte die 4-Aryl-4H-pyrane **2**. Als Nebenprodukte werden das anellierte Lacton **3** und die Cyclohexen-Derivate **5** isoliert. Die Konfiguration des Cyclohexanons **4a** und der Cyclohexene **5** wird nmr-spektroskopisch abgeleitet. Die Struktur von **5b** wird durch Röntgenkristallanalyse bewiesen.

Biphenyl derivatives as by-products from the synthesis of 4-aryl-4H-pyrans

The reaction of the 1,5-diketones **1** with acetic anhydride/acetic acid in the presence of zinc chloride yields the 4-aryl-4H-pyrans **2** as main products. The annulated lactone **3** and the cyclohexene derivatives **5** are isolated as by-products. The configuration of the cyclohexanone **4a** and the cyclohexenes **5** are deduced from nmr spectroscopic methods. The structure of **5b** is confirmed by X-ray crystal analysis.

1. Einleitung

4-Aryl-4H-pyrane wurden als potente und spezifische IK_{Ca}-Kanalblocker identifiziert (Urbahns et al. 2003 et loc. cit.). Sie unterscheiden sich strukturell von 1,4-Dihydropyridinen (DHP) wie Nifedipin durch den Austausch der 1-NH-Gruppe gegen Sauerstoff. Die Synthese der 4H-Pyrane erfolgt nach der Methode von Wolinsky und Hauer (1969) in einer Eintopfreaktion durch Umsetzung aromatischer Aldehyde mit 1,3-Dicarbonylverbindungen in Gegenwart von Zinkchlorid in einer Mischung aus Acetanhydrid und Eisessig.

Zur Darstellung der 4H-Pyrane **2a,b** aus 2- oder 3-Nitrobenzaldehyd und Acetessigsäuremethylester wurde stufenweise vorgegangen. Die mit Zinkchlorid in Tetrahydrofuran (THF) bzw. Ethylacetat erhaltenen 1,5-Diketone **1a** (Görlitzer et al. 2002) und **1b** (Görlitzer und Roth 1995) wurden anschließend mit Zinkchlorid in Acetanhydrid und Eisessig zu den 4H-Pyranen **2** dehydratisiert. Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge von **2a** fällt als Nebenprodukt mit einer Ausbeute unter 1% das Pyrano[3,4-*b*]-pyran **3** an (Görlitzer et al. 2003) (Schema).

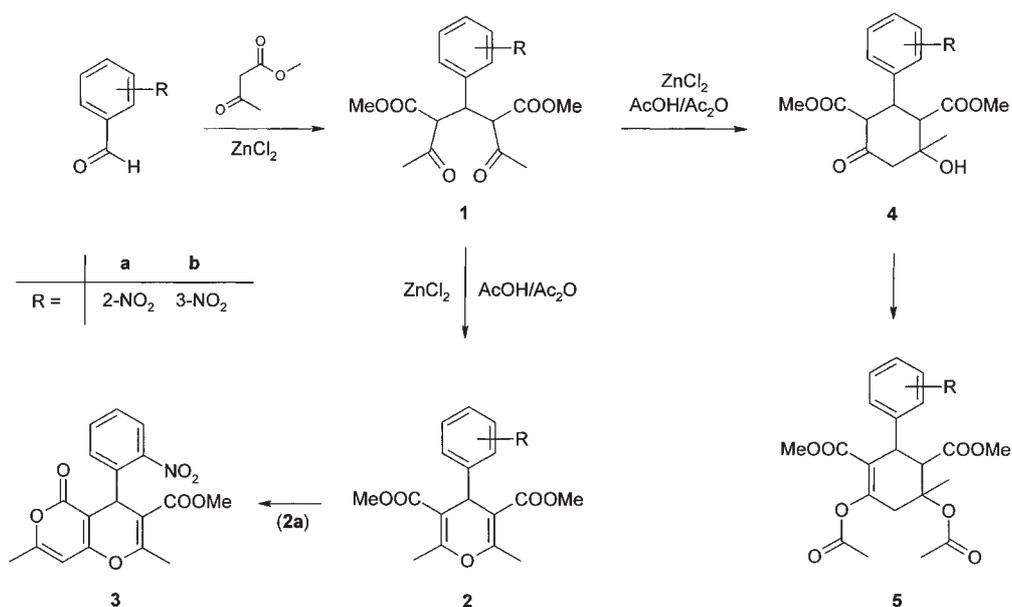
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Bei der Flashchromatographie (FC) eines größeren Cyclisierungsansatzes von **1a** konnte neben den 4H-Pyranen **2a** und **3** mit 0,6% Ausbeute noch ein weiteres Nebenprodukt isoliert werden.

Mechanistisch verläuft die Bildung der 1,5-Diketone **1** durch Knoevenagel-Kondensation der CH-aciden 1,3-Dicarbonylverbindung Acetessigsäuremethylester mit dem Nitrobenzaldehyd zur Benzylidenverbindung, der sich eine Michael-Addition mit einem weiteren Molekül Acetessigsäuremethylester anschließt. Konkurrierend zur Cyclodehydratisierung von **1** zum 4-Pyran **2** kann aber auch eine Aldol-Reaktion einer CH-aciden Methylgruppe mit einer Ketogruppe zum Cyclohexanon-Derivat **4** erfolgen. Nach Enolisierung des β -Ketoesters **4** und Acetylierung der beiden Hydroxylfunktionen sind Diastereomere vom Typ **5** zu erwarten (Schema).

Die spektroskopischen Daten des Nebenproduktes passen zur Struktur **5a**. Das CI-MS mit Ammoniak als Reaktandgas liefert den um 18 m/z größeren Molpeak 467 [M + NH₄]⁺. Das IR-Spektrum zeigt infolge Überlagerung nur drei separierte Ester-carbonyl-Valenzschwingungen. Die Protonen der Methylengruppe des Cyclohexens treten im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 3.06$ und 3.37 in Resonanz und erscheinen als Triplett vom Dublett bzw. Doppeldublett mit einer geminalen Kopplung von $J = 18.8$ Hz und je einer Fernkopplung. Diese long-range-Kopplungen werden in den Signalen des 1-H und 2-H, die als ddd bzw. dd bei $\delta = 4.99$ und 4.03 in Erscheinung treten, wiedergefunden. Die vicinale Kopplungskonstante zwischen 1-H und 2-H beträgt $J = 7.2$ Hz. In einem NOE-Experiment wurde in das 2-H eingestrahlt und eine Verstärkung des 1-H-Signals beobachtet, was die *cis*-Ständigkeit dieser beiden Protonen beweist. Durch Einstrahlen in die Resonanz der 6-Methylgruppe bei $\delta = 1.64$ wurde für 1-H ein NOE-Effekt er-

Schema



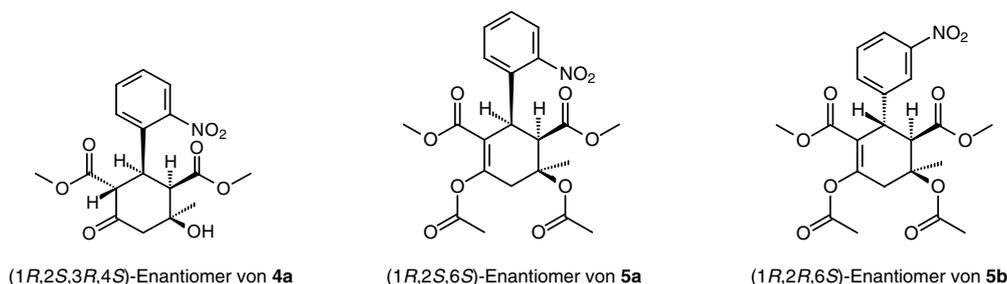
zeugt, so dass auch diese *cis*-ständig zueinander angeordnet sind. Daraus folgt, dass die isolierte Substanz **5a** als Diastereomer mit (1*R*S,2*R*S,6*S*R)-Konfiguration vorliegt.

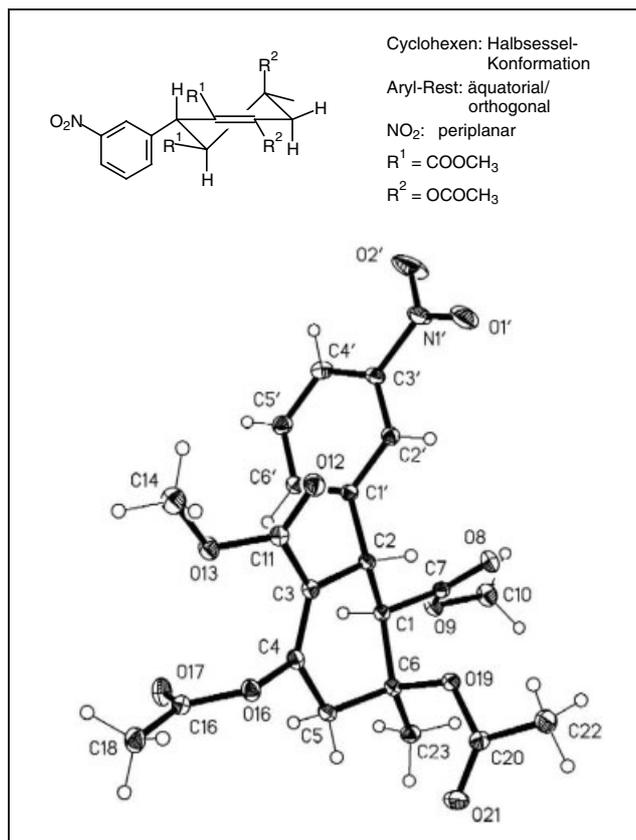
Bei der Aufarbeitung eines missglückten Versuches zur Synthese des 1,5-Diketons **1a** konnte schließlich das Cyclohexanon **4a** gefasst werden. Hauptprodukt der Umsetzung von 2-Nitrobenzaldehyd mit Acetessigsäuremethylester und Zinkchlorid in THF war der 2-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester. Im ¹H NMR-Spektrum von **4a** sind fünf Signale für die Protonen des Cyclohexans präsent. Bei höchstem Feld ($\delta = 2.53$ und 3.30) werden mit einer geminalen Kopplungskonstanten von $^2J = 14.2$ Hz die beiden Protonen der Methylen-Gruppe registriert. Eines der beiden Signale weist eine weitere Kopplungskonstante für eine Fernkopplung von $^4J = 1.6$ Hz auf, die im Signal für das 3-H bei $\delta = 3.40$ wiederzufinden ist. Dieses erscheint, genau wie das Signal bei $\delta = 4.73$ für das 2-H, als Doppeldublett mit einer vicinalen Kopplung von $^3J = 4.5$ Hz. Die zweite Kopplung im Signal für das 2-H ist ebenfalls eine vicinale, die auch im Dublett für das 1-H bei $\delta = 4.61$ auftritt. Sie beträgt $^3J = 13.2$ Hz und beweist, dass 1-H und 2-H zueinander *trans*-ständig sind. 2-H und 3-H sind dagegen *cis*-ständig angeordnet, was aus der Kopplungskonstante von $^3J = 4.5$ Hz hervorgeht. Zur Bestimmung der Konfiguration aller vier chiralen Kohlenstoffatome musste nur noch die Stellung der Hydroxy- und Methyl-Gruppe an C-4 geklärt werden. Dies erfolgte durch ein NOE-Experiment. Beim Einstrahlen in das Sig-

nal der 4-Methyl-Gruppe bei $\delta = 1.39$ wurden das Proton an C-3 und die beiden Methylenprotonen des C-5 verstärkt. Somit kann *cis*-Ständigkeit der Methyl-Gruppe und des C-3-Protons als gesichert angesehen werden. Als Konfiguration des Enantiomerenpaares von **4a** ergibt sich dann 1*R*S,2*S*R,3*R*S,4*S*R.

Das 1,5-Diketon **1b** cyclisiert leicht zum Cyclohexanon **4b** (Nitta et al. 1992). Wenn **1b** durch **4b** verunreinigt ist, fällt bei der Ringschlussreaktion mit Acetanhydrid zum 4*H*-Pyran **2b** auch das Cyclohexen-Derivat **5b** als Nebenprodukt an. In besserer Ausbeute entsteht **5b**, wenn reines **4b** mit Zinkchlorid in Acetanhydrid/Eisessig umgesetzt wird. Im ¹H NMR-Spektrum von **5b** unterscheiden sich die Resonanzfrequenzen der Cyclohexen-Protonen deutlich von denen der Verbindung **5a**. 1-H tritt bei $\delta = 2.65$ mit einer vicinalen Kopplung von $J = 10.5$ Hz zum 2-H in Resonanz, was für die *trans*-Anordnung der beiden Protonen spricht. Dann folgen die Methylen-Protonen als Doppeldublett bei $\delta = 2.74$ und als Dublett bei 3.50 mit einer geminalen Kopplung von $J = 19$ Hz und ersteres zeigt eine Fernkopplung mit 2-H von $J = 3.5$ Hz. Bei tiefstem Feld wird mit $\delta = 4.68$ 2-H registriert. Das NOE-Differenzspektrum beweist, dass 1-H und die 6-Methylgruppe räumlich benachbart sind.

Aus der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **5b** ergibt sich für den Cyclohexen-Ring die Halbsesselkonformation, bei der C-1 um 0.39\AA unterhalb und C-6 um 0.35\AA oberhalb der besten Ebene durch C(2)-C(3)-C(4)-



Abb.: Röntgenkristallstruktur von **5b** (1R,2S,6S-Enantiomer)

C(5) stehen. Allerdings beträgt der Torsionswinkel um C(3)-C(4) nicht exakt Null, sondern $-6.1(2)^\circ$. Der Nitroaromat ist in der energetisch günstigeren äquatorialen Lage angeordnet, was auch dem Torsionswinkel C(1')-C(2)-C(3)-C(4) von $144.7(1)^\circ$ zu entnehmen ist. Die Ausrichtung zum Cyclohexen ist aufgrund der beiden Torsionswinkel um C(2)-C(1') mit $61.3(1)^\circ$ und $-63.9(1)^\circ$ orthogonal. Die Nitro-Gruppe steht synperiplanar zum 2-H und weicht mit einem Interplanarwinkel von nur 8.5° leicht von der Ebene des Aromaten ab. Der 3-Methylester weist mit Torsionswinkel C(4)-C(3)-C(11)-O(12) $140.0(1)^\circ$ eine abgewinkelte *s-trans*-Konformation auf. Der Methylester am sp^3 -hybridisierten C-1 nimmt ebenso die äquatoriale Lage ein wie die Methyl-Gruppe an C-6, was sich aus den entsprechenden Torsionswinkeln C(7)-C(1)-C(6)-C(5) mit $-176.3(1)^\circ$ und C(2)-C(1)-C(6)-C(23) mit $-176.8(1)^\circ$ ableiten lässt (Abb.). Es gibt fünf kurze C-H...O-Kontakte ($H \cdots O < 2.6 \text{ \AA}$), die als schwache Wasserstoffbrücken aufgefasst werden könnten und die die Moleküle zu Schichten senkrecht zur **b**-Achse knüpfen (s. Supp. Mat.).

Die Verbindung **5b** unterscheidet sich demnach von der isomeren Substanz **5a** in der Konfiguration am C-2. Als Ursache hierfür kommt der sterische Effekt der *ortho*-ständigen Nitrogruppe von **5a** in Betracht.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2003). HPLC: Eluent = Acetonitril/H₂O (50 : 50).

3.2. Dimethyl-(1RS,2SR,3RS,4SR)-4-hydroxy-4-methyl-2-(2-nitrophenyl)-6-oxocyclohexan-1,3-dicarboxylat (**4a**)

1.52 g (20 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd werden in 2.32 g (40 mmol) Acetessigsäuremethylester gelöst und zu einer Lösung aus 5.44 g wasserfreiem ZnCl₂ in 25 ml THF zugegeben. Der Ansatz wird mehrere Tage bei RT

gerührt und danach das Lösemittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ und H₂O verteilt und die wässrige Phase portionsweise mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit H₂O und ges. NaCl-Lösung, wird diese über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Mit dem Rückstand wird eine FC (Eluent: Petroläther/EtOAc 20 : 1) durchgeführt. Ausbeute: 151 mg (2%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 148°C (Et₂O). FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3501 (OH), 1727 (C=O, Ester), 1711 (C=O, Keton), 1608, 1578 (C=C), 1530, 1340 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 208 nm (4.10), 252 (3.59). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (s, 3 H, 4-CH₃), 2.00 (s, br, 1 H, OH), 2.53 (dd, ²J = 14.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.30 (d, ²J = 14.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.40 (dd, J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.51 (s, 3 H, 3-COOCH₃), 3.52 (s, 3 H, 1-COOCH₃), 4.61 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, 1-H), 4.73 (dd, J = 13.2 Hz, J = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.34 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.42 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 4'-H), 7.54 (ddd, J = 7.7 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 5'-H), 7.87 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 3'-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): 4-CH₃ (3-H, 5-H₂). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 28.52 (4-CH₃), 37.77 (C-2), 50.25 (C-5), 51.79 (3-COOCH₃), 52.19 (1-COOCH₃), 56.02 (C-3), 57.24 (C-1), 74.22 (C-4), 125.17 (C-3'), 127.56 (C-6'), 128.47 (C-4'), 132.91 (C-5'), 133.49 (C-1'), 150.05 (C-2'), 168.56, 172.65 (COOCH₃), 202.64 (C-6). Zuordnung über HSQC gesichert! MS (CI, NH₃): m/z (%) = 383 [M + NH₄]⁺ (100), 365 [M]⁺ (6). HPLC (2): t_s = 0.47 min. C₁₇H₁₉NO₈ (365.3)

3.3. Dimethyl-(1RS,2RS,6SR)-4,6-bis(acetyloxy)-6-methyl-2-(2-nitrophenyl)cyclohex-3-en-1,3-dicarboxylat (**5a**)

Zur Darstellung vgl. **3** (Görlitzer et al. 2003). Bei der FC fällt **5a** als 3. Fraktion an. Ausbeute: 281 mg (0.6%). Farblose Kristalle, Schmp. 119°C (EtOH). FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1771 (C=O, 4-OCOCH₃), 1731 (C=O, 1-COOCH₃, 6-OCOCH₃), 1708 (C=O, 3-COOCH₃), 1671 (C=C), 1608, 1578 (C=C, Aromat), 1528, 1364 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.38), 256^{sh} (3.80). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.64 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.08 (s, 3 H, 6-OCOCH₃), 2.22 (s, 3 H, 4-OCOCH₃), 3.06 (dt, ²J = 18.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.20 (s, 3 H, 3-COOCH₃), 3.33 (s, 3 H, 1-COOCH₃), 3.35 (dd, ²J = 18.8 Hz, ⁵J = 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.03 (dd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.99 (ddd, ³J = 7.2 Hz, ⁵J = 3.4 Hz, ⁵J = 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.27 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.36 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 4'-H), 7.47 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.95 (dd, J = 8.1 Hz, 1 H, 3'-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): 2-H (1-H), 6-CH₃ (1-H, 5-H₂). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 20.77, 22.27 (COCH₃), 23.18 (6-CH₃), 36.31 (C-5), 38.07 (C-2), 51.41, 51.45, 52.00 (C-1, OCH₃), 79.76 (C-6), 117.69 (C-3), 124.88 (C-3'), 127.92 (C-6'), 129.66 (C-4'), 132.91 (C-5'), 135.44 (C-1'), 149.47 (C-2'), 154.08 (C-4), 164.48 (3-COOCH₃), 168.12 (OCOCH₃), 170.08 (1-COOCH₃), 170.26 (OCOCH₃). MS (CI, NH₃): m/z (%) = 467 [M + NH₄]⁺ (26), 420 [M + NH₄ - HNO₂]⁺ (100). HPLC: t_s = 5.04 min. C₂₁H₂₃NO₁₀ (449.4)

3.4. Dimethyl-(1RS,2SR,6SR)-4,6-bis(acetyloxy)-6-methyl-2-(3-nitrophenyl)cyclohex-3-en-1,3-dicarboxylat (**5b**)

1.5 g (4.1 mmol) **4b** werden zu einer Lösung aus 2.73 g (20 mmol) ZnCl₂ in 25 ml Ac₂O/AcOH im Verhältnis 5 : 4 gegeben und mehrere Tage bei RT gerührt. Es wird mit H₂O und Et₂O versetzt und die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit H₂O, 5%-NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 589 mg (32%). Farblose Kristalle, Schmp. 168°C (EtOH). FT-IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1779 (C=O, 4-OCOCH₃), 1739 (C=O, 1-COOCH₃, 6-OCOCH₃), 1701 (C=O, 3-COOCH₃), 1669 (C=C), 1581 (C=C, Aromat), 1530, 1366 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 210 nm (4.32), 262 (3.92). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.65 (s, 3 H, 6-CH₃), 2.09 (s, 3 H, 6-OCOCH₃), 2.21 (s, 3 H, 4-OCOCH₃), 2.65 (d, ³J = 10.5 Hz, 1 H, 1-H), 2.74 (dd, ²J = 19 Hz, ⁵J = 3.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.43 (s, 3 H, 3-COOCH₃), 3.50 (d, ²J = 19 Hz, 1 H, 5-H), 3.59 (s, 3 H, 1-COOCH₃), 4.68 (dd, ³J = 10.5 Hz, ⁵J = 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.47 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, 6'-H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 8.10 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, 2'-H). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes Signal (verstärktes Signal): 6-CH₃ (1-H, 5-H₂, 1-COOCH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 20.61, 22.05 (COCH₃), 23.55 (6-CH₃), 38.47 (C-5), 42.79 (C-2), 51.55 (3-COOCH₃), 51.87 (1-COOCH₃), 58.60 (C-1), 78.09 (C-6), 119.29 (C-3), 122.29 (C-4'), 123.04 (C-2'), 129.67 (C-5'), 133.97 (C-6'), 143.77 (C-1'), 148.31 (C-3'), 151.88 (C-4), 164.05 (3-COOCH₃), 168.46 (OCOCH₃), 169.98 (1-COOCH₃), 170.31 (OCOCH₃). MS (CI, NH₃): m/z (%) = 467 [M + NH₄]⁺ (100). HPLC: t_s = 4.67 min. C₂₁H₂₃NO₁₀ (449.4)

3.5. Röntgenstrukturanalyse von **5b**

Die Einkristalle von **5b** wurden durch Flüssigdiffusion aus Dichlormethan/Petroläther erhalten. Numerische Einzelheiten sind in der Tabelle zusam-

Tabelle: Röntgenographische Daten

Verbindung	5b
Summenformel	C ₂₁ H ₂₃ NO ₁₀
M _r	449.40
Habitus	Farblose Nadel
Kristallgröße (mm)	0.45 × 0.20 × 0.10
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Gitterkonstanten	
a (Å)	10.3172(8)
b (Å)	18.4554(12)
c (Å)	11.9600(8)
α (°)	90
β (°)	111.000(3)
γ (°)	90
V (Å ³)	2126.0(3)
Z	4
D _x (Mg m ⁻³)	1.404
μ (mm ⁻¹)	0.113
F (000)	944
T (°K)	-140(2)
2θ _{max}	60.06
Zahl der Reflexe:	
Gemessen	34308
Unabhängig	6205
R _{int}	0.0311
Parameter	294
Restraints	0
wR2 (F ² , alle Refl.)	0.1168
R1 (F, > 4σ (F))	0.0393
S	1.074
max. Δρ (e Å ⁻³)	0.430

mengestellt. *Datensammlung*: Der Kristall wurde in Inertöl montiert und in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD). Es wurde mit Mo-K α -Strahlung gemessen. *Strukturverfeinerung*: Die Struktur wurde anisotrop gegen F² verfeinert (Programm SHELXL-97, G.M. Sheldrick, Universität Göttingen). Wasserstoffatome wurden mit starren idealisierten Methylgruppen bzw. mit einem Riding-Modell verfeinert; die Methylgruppe an C(18) konvergierte langsam, was eventuell auf eine Rotationsunordnung der entsprechenden H-Atome hinweist. Vollständige Daten (außer Struktur Faktoren) wurden unter der Nummer CCDC-247063 (**5b**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk), oder via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

Literatur

- Görlitzer K, Roth A (1995) Darstellung und Reaktionen von 3,5-Bis(methoxycarbonyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-nitrophenyl-1-pyridyl-essigsäuren. *Pharmazie* 50: 681–688.
- Görlitzer K, Trittmacher J, Jones PG (2002) Darstellung, Struktur und Stabilität von 4-Aryl-4H-pyran-3,5-dicarbonsäureestern. *Pharmazie* 57: 523–529.
- Görlitzer K, Trittmacher J, Jones PG, Froberg P, Drutkowski G (2003) Pyrano[3,4-c]-chinoline aus 1-Desaza-1-oxa-nifedipin. *Pharmazie* 58: 539–542.
- Nitta H, Takimoto K, Ueda I (1992) Synthesis and structures of 6-aryl-1,5-dimethoxycarbonyl-2-methyl-4-morpholino-1,3-cyclohexadienes and related compounds. *Chem Pharm Bull* 40: 858–863.
- Urbahns K, Horváth E, Stasch J-P, Mauler F (2003) 4-Phenyl-4H-pyrans as IK_{Ca} channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett* 13: 2637–2639.
- Wolinsky J, Hauer HS (1969) Substituted γ -pyrans. *J Org Chem* 34: 3169–3174.