

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

## Anellierte Heterocyclen aus 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, CH. ENGE<sup>1</sup>, P. G. JONES<sup>2</sup>

Eingegangen am 1. Februar 2005, angenommen am 10. März 2005

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

Pharmazie 61: 4–9 (2006)

Das Pyridin **1a** reagiert mit POCl<sub>3</sub>/DMF zur Titelverbindung **2a**. Nach der Bestrahlung von **2a** wird der Enoether **3** isoliert, wie die Röntgenkristallstrukturanalyse beweist. Das durch Dehydrierung von **2a** erhaltene Pyridin **4** führt unter reduktiven Bedingungen zu den Benzo[c][2,7]naphthyridinen **5–7**. Bei der Reaktion von **4** mit *o*-Phenylendiamin entsteht das Benzimidazol **8**, während mit 2-Aminophenol bzw. 2-Aminothiophenol das Pyrido[2,3-*b*]-[1,5]benzoxazepin **11** und das korrespondierende Benzothiazepin **12** erhalten werden.

### Annulated heterocycles from methyl 6-chloro-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate

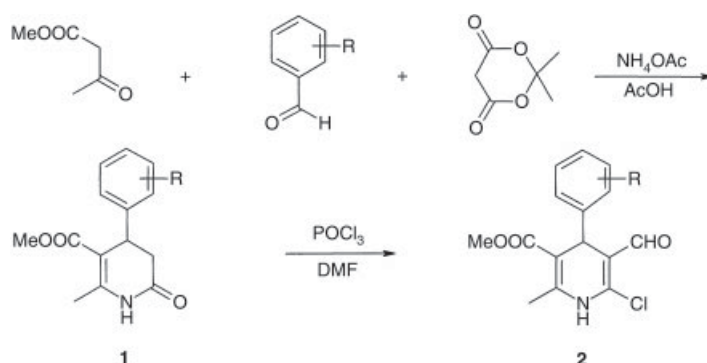
The pyridone **1a** reacts with POCl<sub>3</sub>/DMF to yield the title compound **2a**. After irradiation of **2a** the enoether **3** is isolated, as shown by an X-ray structure determination. The pyridine **4** obtained by dehydrogenation of **2a** leads under reductive conditions to the benzo[c][2,7]naphthyridines **5–7**. The reaction of **4** with *o*-phenylenediamine gives the benzimidazole **8**, while using 2-aminophenol or 2-aminothiophene respectively the pyrido[2,3-*b*][1,5]benzoxazepine **11** and the corresponding benzothiazepine **12** are obtained.

### 1. Einleitung

Světlik et. al. (1990) isolierten aus einer Mehrkomponentenreaktion (MCR) durch Erhitzen von Meldrum's Säure, Acetessigsäuremethylester, einem Benzaldehyd und Ammoniumacetat in Ethanol Pyridone vom Typ **1**. Durch Austausch des Lösungsmittels gegen Eisessig konnte die Ausbeute an **1** entscheidend verbessert werden (Morales et al. 1996). Verdecia et al. (1996) berichteten über die

Darstellung von Dihydropyridin(DHP)-derivaten **2**, die durch Vilsmeier-Haack-Reaktion von 4-Aryl-1,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-6-oxo-pyridin-3-carbonsäuremethylestern **1** mit Phosphoroxylchlorid in Dimethylformamid (DMF) gebildet werden (Schema 1). Die DHP **2** dienten als Edukte zur Synthese anellierter Heterocyclen (Morales et al. 1996, Verdecia et al. 1996, Suárez et al. 1997). Uns interessierte das DHP-Derivat mit einer 2-Nitrophenyl-Gruppe, da es die Möglichkeit eröffnet, 4-Chlor-ben-

Schema 1



zo[c][2,7]naphthyridin-Derivate herzustellen. Diese wiederum sollten sich mit geeigneten *N*-Nucleophilen zu potentiellen Antimalariamitteln umsetzen lassen. Aber auch das photochemische Verhalten des DHP sowie die Synthese neuer linear anellierter Pyridine waren von Interesse.

## 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Durch Umsetzung von Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-pyridin-3-carboxylat (**1a**) (Světlik et al. 1990, Morales et al. 1996) mit Phosphoroxylchlorid in DMF wurde Methyl-6-chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (**2a**) gewonnen.

Die Röntgenkristallstrukturanalyse von **2a** zeigt, dass der 1,4-Dihydropyridin-Ring nahezu planar ist (mittlere Abweichung 0.03 Å). Der 2-Nitrophenyl-Substituent steht orthogonal zum Dihydropyridin-Ring mit einem Interplanarwinkel von 88°. Die Nitro-Gruppe zeigt in Richtung von 4-H. Der Carbonsäureester besitzt *s-cis*-Konformation, während die Formyl-Gruppe *s-trans* angeordnet ist. Eine klassische Wasserstoffbrücke von der NH-Gruppe zum Formyl-Sauerstoff O13 bildet Molekülketten parallel zu [101]<sup>3</sup>.

Im Gegensatz zu Nifedipin entsteht bei der Bestrahlung von **2a** in Methanol mit UV-A-Licht weder das grün gefärbte 2-Nitrosophenylpyridin-Derivat noch dessen Dimer, ein gelbbraunes *trans*-Diazodioxid. Das isolierte Produkt **3** zeigt im Unterschied zu **2a** im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum zwei Signale für Methoxy-Gruppen und anstelle des Aldehyd-Protons ein olefinisches Proton; im MS fehlen die Isotopenpeaks für organisch gebundenes Chlor. Der Molpeak (*m/z* 332) und die Elementanalyse sprechen für das Vorliegen von Methyl-5-methoxymethylen-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat.

Da sich die Stereochemie der 5-Methoxymethylen-Gruppe nicht durch NOE-Differenzspektren klären ließ, wurden Einkristalle gezüchtet. Die Röntgenkristallstrukturanalyse ergab, dass das Produkt **3** (*E*)-Konfiguration besitzt. Der 1,4,5,6-Tetrahydropyridin-Ring von **3** liegt in einer Halbsesselkonformation mit N1, C2, C3 und C4 in einer Ebene vor. Der Methylester nimmt die *s-cis*-Konformation ein. Der 2-Nitrophenyl-Substituent steht pseudoaxial und ist zur

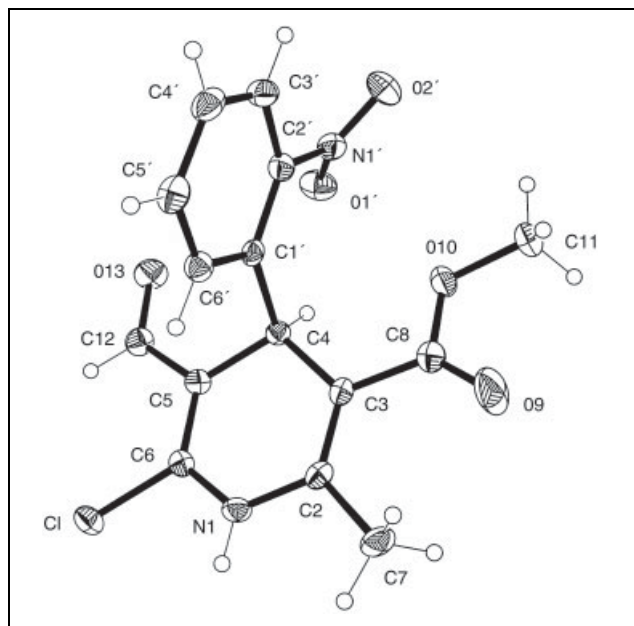


Abb. 1: Röntgenkristallstruktur von **2a**

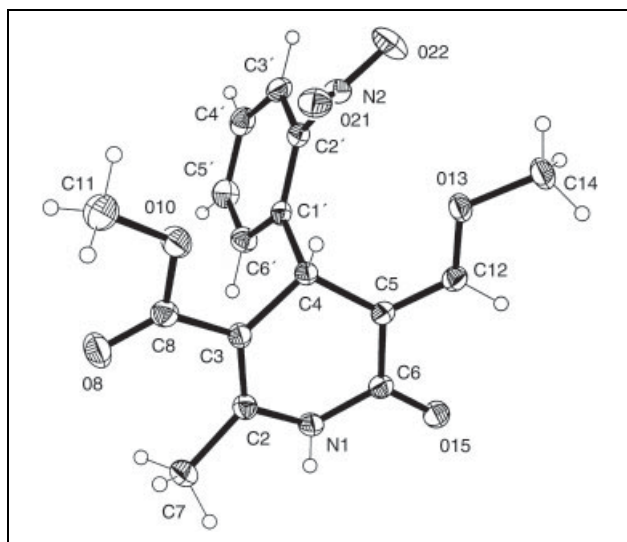


Abb. 2: Röntgenkristallstruktur von **3**

o. g. Ebene orthogonal angeordnet mit einem Interplanarwinkel von 84°. Die Nitro-Gruppe ist zum 4-H ausgerichtet. Wasserstoffbrücken von der NH-Gruppe zum Carbonyl-Sauerstoff O15 bilden inversionssymmetrische Dimere.

Ein photochemischer Prozess ist jedoch bei der Bildung des Enolethers **3** auszuschließen, da die Substanz auch beim Erhitzen des 6-Chlor-DHP-aldehyds **2a** in Methanol unter Zusatz von konz. Salzsäure erhalten wurde. Dadurch ist als Reaktionsfolge die Hydrolyse zum Lactam und anschließende Enolether-Bildung wahrscheinlich.

Das 1,4-Dihydropyridin **2a** ließ sich mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN) selektiv zum Pyridin **4** dehydrieren. Die Reduktion der Nitro-Gruppe von **4** mit Eisen in Eisessig führte nach der Aufarbeitung zu einem Gemisch zweier Stoffe, das durch Flash-Chromatographie (FC) getrennt wurde. In beiden Fällen reagierte das intermediär gebildete Amin mit der Aldehyd-Funktion unter Cyclisierung zu den Benzo[c][2,7]naphthyridin-1-carbonsäuremethylestern **5** und **6**. Die Substanz **5** zeigte im Gegensatz zur Verbindung **6** im MS einen Molpeak mit dem Isotopenverteilungsmuster für ein Chlor. Die Verbindung **6** weist im IR-Spektrum eine Lactam-Bande auf und stellt das Hydrolyse-Produkt von **5** dar (Schema 2).

Wurde die Nitro-Gruppe von **4** mit Zink im Acetatpuffer pH 4.6 reduziert, so cyclisierte das gebildete Phenylhydroxylamin mit dem Aldehyd zum *N*-Oxid **7**. Der alternative Ringschluss mit dem Methylester zur Hydroxamsäure wurde nicht beobachtet (Schema 3).

Mit Binucleophilen reagierte die 5-Formyl-6-chlor-pyridin-Teilstruktur von **4** auf unterschiedliche Weise. Mit *o*-Phenylendiamin wurde das Benzimidazol **8** isoliert. Das mit dem Aldehyd gebildete Aminoaldehyd ließ sich nicht fassen, da es durch Luftsauerstoff sofort zum Amidin dehydriert wurde. Wurde **4** mit 2-Aminophenol in Methanol umgesetzt, so wurde in Spuren das Azomethin **9a** gebildet, das jedoch nicht rein gewonnen werden konnte. In Gegenwart von Natriummethanolat kristallisierte das 6-Methoxypyridin **9b** aus, und aus der Mutterlauge konnte das linear anellierte Pyrido[2,3-*b*][1,5]benzoxazepin **11** isoliert werden. Die Röntgenkristallstrukturanalyse von **11** zeigt, dass aufgrund der C=N-Doppelbindung im 7-Ring die Ebenen der anellierten 6-Ringe einen Interplanarwinkel von 43° zueinander zeigen. Der Nitroaromat liegt senkrecht zum anellierten Pyridin-Ring (Interplanarwinkel 85°). Der Carbonsäuremethylester weist *s-trans*-Konfiguration auf.

Schema 2

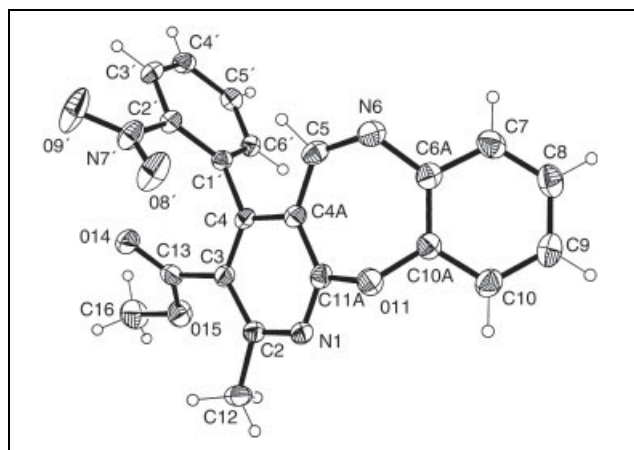
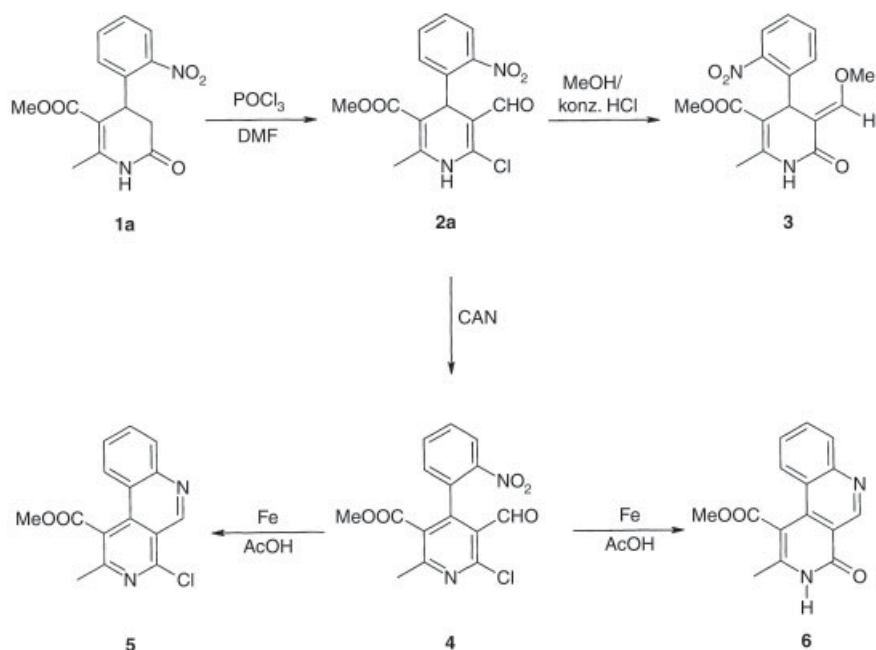


Abb. 3: Röntgenkristallstruktur von 11

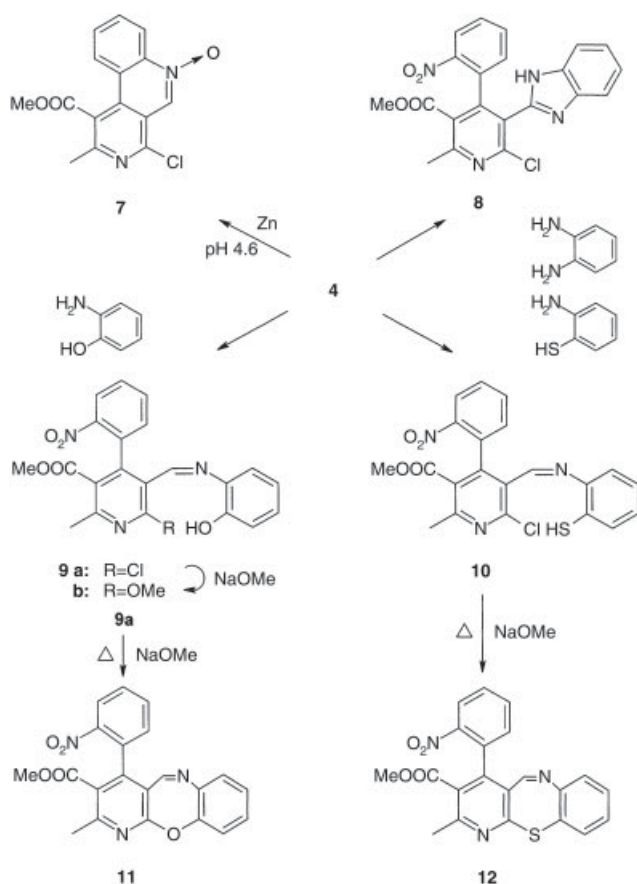
Mit 2-Aminothiophenol reagierte der Aldehyd **4** zum Azomethin **10**, das mit Natriummethanolat zum Pyrido[2,3-*b*][1,5]benzothiazepin **12** cyclisierte (Schema 3).

### 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; die Ergebnisse lagen bei den jeweiligen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. UV-Spektren: Philips Analytical PU 8730 Spektrophotometer. IR-Spektren: Philips Analytical PU 9800 FT-IR-Spektrometer.  $^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz) und  $^{13}\text{C}$  NMR (100.16 MHz): Bruker AM-400 und Bruker DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der DEPT-Messungen). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala angegeben. MS: Finnigan-MAT 8430 und Finnigan-MAT 8400-MSS I (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig). Elektronenstoß Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV. HPLC: L-6200A Gradientenpumpe, AS-2000 A Autosampler, D-6000A Interface, L-7450 Dioden-Array-Detektor, D-7000 HPLC System Manager (alle Geräte Fa. Merck und Hitachi), Trennsäule: LiChroCart 125-4, LiChrospher 100 RP-18 (5  $\mu\text{m}$ ), isokratisch, Auftragsvolumen: 20  $\mu\text{l}$ , Detektion: 250 nm, Netto-retentionszeit ( $t_{\text{R}}$ ): Totzeit ( $t_{\text{M}}$ ) bestimmt mit Thioharnstoff. FC: Säule: 40 mm Durchmesser, 1000 mm Länge, Kieselgel 60 (Fa. Merck).

Schema 3



#### 3.2. 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester (2a)

Unter Eiskühlung werden 6.2 ml (80 mmol) DMF und 7.7 ml  $\text{POCl}_3$  (80 mmol) zusammengegeben. Dieser Mischung werden zügig 5.8 g (20 mmol) **1a**, in 50 ml DMF gelöst, zugetropft. Man lässt den Ansatz 18 h unter  $\text{N}_2$  und bei RT rühren. Anschließend wird so lange mit gesättigter

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (ca. 75 ml) versetzt, bis ein Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute: 5.50 g (82%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 200 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3246 (NH), 1705 (C=O), 1639 (CHO,  $\alpha,\beta$ -unges.), 1532, 1349 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 201 nm (4.32), 240 (4.36), 286 (3.57), 370 (3.77). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 5.66 (s, 1 H, 4-H), 7.39 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.44 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.63 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H, 5'-H), 7.76 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H, 3'-H), 9.61 (s, 1 H, CHO), 10.44 (s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 19.06 (CH<sub>3</sub>), 52.74 (COOCH<sub>3</sub>), 108.67 (C-3), 109.09 (C-5), 113.29 (C-4), 113.98 (C-3'), 122.49 (C-4'), 125.82 (C-6'), 132.82 (C-5'), 138.85 (C-1'), 142.30 (C-2'), 152.17 (C-2), 156.00 (C-6), 160.84 (CHO), 168.77 (COOCH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z (%) = 336 [M]<sup>++</sup> (<10), 214 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 0.44 min. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (336.7)

### 3.3. (E)-5-Methoxymethylen-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester (3)

#### 3.3.1. Methode A

0.34 g (1 mmol) **2a** wird in 40 ml MeOH für 2 h mit UV-Licht bestrahlt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit EtOH angerieben und das Rohprodukt abgesaugt. Ausbeute: 0.14 g (42 %).

#### 3.3.2. Methode B

0.34 g (1 mmol) **2a** werden in 40 ml MeOH unter Erwärmen gelöst und mit 1 ml HCl 36% versetzt. Es wird 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand einer SC (Eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 5:1) unterzogen. Ausbeute: 0.09 g (27 %). Feine weiße Kristalle, Schmp. (Zers., EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3200–2950 (NH), 1728 (COOR), 1603 (C=C), 1531, 1355 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.34), 242 (4.27), 309 (3.87), 384 (3.28). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.56 (s, 1 H, 4-H), 7.30 (dd, J = 1.3 Hz, J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.34 (d, 1 H, R=CHOCH<sub>3</sub>), 7.38 (dt, J = 1.4 Hz, J = 8.3 Hz, 1 H, 4'-H), 7.59 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H, 5'-H), 7.77 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H, 3'-H), 9.87 (s, 1 H, NH). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes <sup>1</sup>H-Signal (verstärktes <sup>1</sup>H-Signal): OCH<sub>3</sub> (=CH), 4-H (6'-H). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 18.37 (CH<sub>3</sub>), 33.00 (C-4), 50.73 (COOCH<sub>3</sub>), 61.69 (OCH<sub>3</sub>), 102.62 (C-3), 107.65 (C-5), 124.28 (C-3'), 127.49 (C-4'), 128.91 (C-5'), 133.13 (C-6'), 137.94 (C-1'), 148.14 (C-2'), 148.30 (R=CHOCH<sub>3</sub>), 159.02 (C-2), 163.42 (C-6), 166.23 (COOCH<sub>3</sub>). MS (CI, NH<sub>3</sub>): positiv: m/z (%) = 350 [M + CH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (100), 333 [M + H]<sup>+</sup> (20); negativ: m/z (%) = 332 [M]<sup>++</sup> (25), 268 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 0.39 min. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (332.3)

### 3.4. 6-Chlor-5-formyl-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)nicotinsäuremethylester (4)

2.72 g (8 mmol) **2a** werden in 200 ml Me<sub>2</sub>CO durch Erhitzen gelöst. Anschließend werden 17.6 g (32 mmol) CAN, in 40 ml H<sub>2</sub>O gelöst, hinzugefügt. Nach 40 min Rühren wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Nach Zugabe von 40 ml H<sub>2</sub>O wird dreimal mit je 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i. Vak. abgezogen. Das erhaltene Öl kristallisiert nach Anreiben mit EtOH aus. Ausbeute: 1.75 g (65 %). Weiße Kristalle, Schmp. 125–126 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955 (CH), 1731 (COOR), 1693 (Aryl-CHO), 1525, 1346 (NO<sub>2</sub>), 747 (C–Cl). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 nm (4.66), 218 (4.50), 274 (3.96), 297 (3.57). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 7.11 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.62 (dt, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.67 (dt, J = 1.4 Hz, J = 7.4 Hz, 1 H, 5'-H), 8.27 (dd, J = 1.0 Hz, J = 7.7 Hz, 1 H, 3'-H), 10.32 (s, 1 H, CHO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 23.60 (CH<sub>3</sub>), 52.50 (COOCH<sub>3</sub>), 123.64 (C-3), 124.53 (C-4'), 128.23 (C-5), 129.57 (C-6'), 129.75 (C-3'), 131.15 (C-1'), 133.51 (C-5'), 147.28 (C-2'), 149.17 (C-2), 154.08 (C-4), 161.19 (C-6), 166.00 (COOCH<sub>3</sub>), 188.74 (CHO). MS (EI): m/z (%) = 334 [M]<sup>++</sup> (10), 288 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 1.07 min. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (334.7)

### 3.5. 4-Chlor-2-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carbonsäuremethylester (5)

0.17 g (0.5 mmol) **4** werden unter Erwärmen in 10 ml Eisessig und 1 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Nach Zugabe von 0.2 g Fe-Pulver erhitzt man 30 min bei 70 °C. Das Fe-Pulver wird abgetrennt, und 20 ml H<sub>2</sub>O werden zugegeben. Die Lösung wird heiß filtriert. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt. Ggf. muss eine SC erfolgen (Eluent: Petroläther/EtOAc 1:3). Ausbeute: 0.1 g (70%). Weiße Nadeln, Schmp. 147 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1724 (COOR). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 207 nm (4.38), 253 (4.65), 301

(3.88), 332 (3.35), 347 (3.18). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.75 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.11 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 7.69 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.90 (ddd, J = 7.6 Hz, J = 7.6 Hz, J = 1.24 Hz, 1 H, 9-H), 8.18 (dd, J = 8.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1 H, 10-H), 8.27 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 9.75 (s, 1 H, 5-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 22.82 (CH<sub>3</sub>), 53.34 (COOCH<sub>3</sub>), 122.359 (C-10a), 124.47 (C-8), 127.98 (C-9), 131.10 (C-10), 131.50 (C-7), 136.98 (C-4a), 146.83 (C-1), 149.97 (C-5), 152.33 (C-10b, C-6a), 155.11 (C-2, C-4), 170.04 (COOCH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z (%) = 286 [M]<sup>++</sup> (100), 255 (97). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 2.15 min. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (286.7)

### 3.6. 2-Methyl-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[c][2,7]naphthyridin-1-carbonsäuremethylester (6)

0.33 g (1 mmol) **4** werden unter Erwärmen in 10 ml Eisessig gelöst. Man fügt 0.2 g Fe-Pulver hinzu und erhitzt 1 h unter Rückfluß. Man läßt den Ansatz abkühlen und gibt 50 ml H<sub>2</sub>O dazu. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und durch SC (Eluent: Petroläther/EtOAc 1:3) gereinigt. Ausbeute: 0.11 g (41%). Weiße Nadeln, Schmp. 248 °C (Zers., EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3437 (NH), 1721 (COOR), 1666 (CO). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 nm (4.34), 246 (4.47), 266 (4.31), 328 (3.91), 345 (4.00), 361 (3.99). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 7.73 (dt, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1 H, 10-H), 7.91 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 9.47 (s, 1 H, 5-H), 12.42 (s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 17.54 (CH<sub>3</sub>), 52.80 (COOCH<sub>3</sub>), 106.37 (C-1), 115.60 (C-4a), 120.69 (C-10a), 124.81 (C-10), 127.12 (C-9), 130.16 (C-8), 131.16 (C-7), 138.12 (C-10b), 146.65 (C-2), 148.57 (C-6a), 148.83 (C-5), 161.06 (C-4), 168.85 (COOCH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z (%) = 268 [M]<sup>++</sup> (97), 237 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 0.27 min. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (268.3)

### 3.7. 4-Chlor-1-methoxycarbonyl-2-methylbenzo[c][2,7]naphthyridin-6-oxid (7)

0.33 g (1 mmol) **4** werden unter Erwärmen in 20 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Acetat-Puffer pH 4.6 und 8 Zn-Granalien (aktiviert) wird 1 h unter Reflux erhitzt. Nach Filtration wird tropfenweise kalter EtOH zum Filtrat gegeben. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt. Ausbeute: 0.06 g (20%). Feine, gelbe Nadeln, 208 °C (Zers., EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1731 (COOR), 1209 (N-Oxid). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4.37), 243 (4.39), 259 (4.38), 292 (4.00), 332 (4.07), 342 (4.09). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.70 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.11 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 7.82 (ddd, J = 8.4 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.98 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 8.22 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H, 10-H), 9.00 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 9.30 (s, 1 H, 5-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 22.63 (CH<sub>3</sub>), 53.49 (COOCH<sub>3</sub>), 119.05 (C-10a), 121.27 (C-8), 122.41 (C-4a), 123.51 (C-1), 125.25 (C-9), 130.07 (C-10), 131.11 (C-5), 132.45 (C-7), 141.72 (C-10b), 148.35 (C-6a), 153.39 (C-4, C-2), 169.57 (COOCH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z (%) = 302 [M]<sup>++</sup> (40), 255 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 0.79 min. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (302.71)

### 3.8. 5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-6-chlor-2-methyl-4-nitrophenylnicotinsäuremethylester (8)

0.33 g (1 mmol) **4** werden mit 0.11 g (1 mmol) 1,2-Phenylendiamin in 10 ml MeOH unter Erwärmen gelöst und 75 min unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird stengelassen und nach erfolgter Kristallisation abgesaugt. Ausbeute: 0.26 g (61%). Weiße Nadeln, Schmp. 252 °C (Zers., EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3436 (NH), 1728 (COOR), 1533, 1350 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 205 nm (4.82), 275 (4.17), 281 (4.16). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 7.12 (m<sub>c</sub>, 2 H, 5''-H, 6''-H), 7.27 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.43 (m<sub>c</sub>, 2 H, 4''-H, 7''-H), 7.51 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 3'-H), 12.59 (s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO + CF<sub>3</sub>COOH) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 22.99 (CH<sub>3</sub>), 52.73 (COOCH<sub>3</sub>), 114.88 (C-4'', C-7''), 124.59 (C-3'), 124.80 (C-5'', C-6''), 130.71 (C-4'), 131.09 (C-6'), 133.97 (C-5'). MS (EI): m/z (%) = 422 [M]<sup>++</sup> (<5), 376 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 70:30): t<sub>s</sub> = 0.59 min. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (422.8)

### 3.9. 5-[(E/Z)-[(2-Hydroxyphenyl)imino]methyl]-6-methoxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-nicotinsäuremethylester (9b)

0.33 g (1 mmol) **4** werden in 20 ml MeOH unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 0.11 g (1 mmol) 2-Aminophenol und 0.05 g (1 mmol) NaOMe, in 5 ml MeOH gelöst, wird 1 h unter N<sub>2</sub> zum Rückfluss erhitzt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt. Ausbeute: 0.10 g (24%). Feine, gelbe Nadeln, Schmp. 188 °C (Zers., MeOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3405 (OH), 1727 (COOR), 1527, 1345 (NO<sub>2</sub>). UV (MeOH):  $\lambda_{\max}$



(lg  $\epsilon$ ) = 203 nm (4.62), 240 (4.26), 319 (4.01), 362 (3.99).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.59 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.12 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.40 (s, 1 H, OH), 6.73–6.83 (m, 2 H,  $5''\text{-H}$ ,  $3''\text{-H}$ ), 7.02–7.16 (m, 2 H,  $6''\text{-H}$ ,  $4''\text{-H}$ ), 7.25 (m, 1 H,  $6'\text{-H}$ ), 7.60 (dt,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H,  $4'\text{-H}$ ), 7.70 (dt,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H,  $5'\text{-H}$ ), 8.23 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H,  $3'\text{-H}$ ), 8.98 (s, 1 H,  $\text{N}=\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 24.03 ( $\text{CH}_3$ ), 52.44 ( $\text{COOCH}_3$ ), 54.80 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.36 (C-5), 115.21 (C-3''), 115.90 (C-6''), 120.42 (C-5''), 122.87 (C-1), 124.82 (C-4''), 129.53 (C-4', C-3'), 130.20 (C-6'), 133.79 (C-5'), 134.80 (C-1'), 136.19 (C-2'), 147.19 (C-2''), 147.92 (C-4), 151.96 ( $\text{N}=\text{CH}$ ), 158.00 (C-6), 163.25 (C-2), 168.01 ( $\text{COOCH}_3$ ). MS (EI):  $m/z$  (%) = 421 [ $\text{M}]^{++}$  (25), 375 (100). HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  70:30):  $t_s$  = 1.25 min.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$  (421.4)

### 3.10. 6-Chlor-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-5-[(E/Z)-(2-sulfanyphenyl)imi-nol]methyl-nicotinsäuremethylester (10)

0.17 g (0.5 mmol) **4** werden in 30 ml MeOH gelöst und mit 0.08 g (0.6 mmol) 2-Aminothiophenol versetzt. Die Lösung wird 1 h unter  $\text{N}_2$  zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0.11 g (50 %). Orangefarbene Kristalle, Schmp. 187 °C (Zers., EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1726 (COOR), 1525, 1344 ( $\text{NO}_2$ ). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206 nm (4.69), 252 (4.17), 313 (3.72).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.41 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.22 (s, 1 H, SH), 5.81 (m, 1 H,  $6'\text{-H}$ ), 6.53 (m, 2 H,  $5''\text{-H}$ ,  $3''\text{-H}$ ), 6.75 (m, 1 H,  $4''\text{-H}$ ), 7.02 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H,  $6''\text{-H}$ ), 7.14 (m, 3 H,  $\text{N}=\text{CH}$ ,  $5'\text{-H}$ ,  $4'\text{-H}$ ), 7.99 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H,  $3'\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 22.60 ( $\text{CH}_3$ ), 52.28 ( $\text{COOCH}_3$ ), 64.19 ( $\text{N}=\text{CH}$ ), 108.96 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.05 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 120.33 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.38 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.74 (C-4'), 128.66 (C-6'), 131.24 (C-3'), 132.52 (C-5'). MS (EI):  $m/z$  (%) = 441 [ $\text{M}]^{++}$  (25), 393 (100). HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  70:30):  $t_s$  = 2.96 min.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (441.9)

### 3.11. 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)pyrido[2,3-b][1,5]benzoxazepin-3-carbonsäuremethylester (11)

Darstellung wie bei 3.9. beschrieben. Das Filtrat von **9b** wird einer SC (Eluent: Petroläther/EtOAc 1:3) unterworfen. Ausbeute: 0.25 g (64 %). Hellbraune Kristalle, Schmp. 152 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1719 (COOR), 1526, 1343 ( $\text{NO}_2$ ). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206 nm (3.62), 239 (3.37), 285 (2.89), 327 (2.66).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.61 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.49 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.20 (dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H,  $6'\text{-H}$ ), 7.24 (dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.28–7.33 (m, 2 H, 8-

H, 9-H), 7.34 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.66 (dt,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H,  $4'\text{-H}$ ), 7.71 (dt,  $J$  = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1 H,  $5'\text{-H}$ ), 7.94 (s, 1 H, 5-H), 8.23 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H,  $3'\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 23.53 ( $\text{CH}_3$ ), 52.43 ( $\text{COOCH}_3$ ), 122.25 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.81 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.46 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.90 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.48 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.58 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.22 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.76 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.91 (C-5). MS (EI):  $m/z$  (%) = 389 [ $\text{M}]^{++}$  (100). HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  70:30):  $t_s$  = 1.03 min.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$  (389.4)

### 3.12. 2-Methyl-4-(2-nitrophenyl)pyrido[2,3-b][1,5]benzothiazepin-3-carbonsäuremethylester (12)

0.14 g (0.3 mmol) **10** werden unter Erwärmen in 35 ml MeOH gelöst. Anschließend werden 0.02 g (0.3 mmol) NaOMe, gelöst in 5 ml MeOH, zugefügt, und es wird 45 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit EtOH anreiben und abgesaugt. Ausbeute: 0.06 g (30 %). Gelbe Kristalle, Schmp. 174 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1724 (COOR), 1531, 1351 ( $\text{NO}_2$ ). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 213 nm (4.62), 293 (3.86).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.62 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.14 (m, 1 H,  $6'\text{-H}$ ), 7.24 (m, 2 H, 8-H, 10-H), 7.39 (ddd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.57 (m, 1 H, 7-H), 7.69 (m, 2 H,  $5'\text{-H}$ ,  $4'\text{-H}$ ), 8.23 (dd,  $J$  = 2.3 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H,  $3'\text{-H}$ ), 8.24 (s, 1 H, 5-H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) + DEPT:  $\delta$  (ppm) = 23.48 ( $\text{CH}_3$ ), 52.42 ( $\text{COOCH}_3$ ), 124.85 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.96 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.63 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.82 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.52 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.05 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 143.77 (2  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 157.96 (C-5). MS (EI):  $m/z$  (%) = 405 [ $\text{M}]^{++}$  (100), 389 (25). HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  70:30):  $t_s$  = 1.55 min.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (405.4)

### 3.13. Röntgenstrukturanalysen

Die Daten wurden auf einem Flächenzähler der Fa. Bruker mit monochromatisierter Mo-K $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda$  = 0.71073 Å) bei –140 °C gemessen. Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). NH-Wasserstoffatome wurden frei, Methyl-Gruppen als starre Gruppen, sonstige H-Atome mit einem Riding-Modell verfeinert. Bei chiralen Verbindungen wird jeweils nur das Strukturdiagramm eines Enantiomeren abgebildet.

Vollständige Daten (außer Strukturaktoren) werden unter den Nummern CCDC 262060 (**2a**), 262061 (**3**), 262062 (**11**) 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).

**Tabelle: Röntgenographische Daten**

Verbindung	<b>2a</b>	<b>3</b>	<b>11</b>
Formel	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$
$M_r$	336.72	332.31	389.36
Kristallgröße (mm)	$0.4 \times 0.17 \times 0.04$	$0.4 \times 0.3 \times 0.2$	$0.35 \times 0.3 \times 0.2$
Kristallhabitus	gelbes Plättchen	farblose Tafel	braune Tafel
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P2_1/n$
Gitterkonstanten:			
a (Å)	7.6996(6)	14.7172(14)	11.2798(6)
b (Å)	13.9276(14)	7.3252(6)	8.1038(4)
c (Å)	13.6275(12)	15.6777(14)	20.1417(12)
$\beta$ (°)	99.436(4)	114.899(4)	96.591(4)
V (Å <sup>3</sup> )	1441.6(2)	1532.5(2)	1808.7(2)
Z	4	4	4
$D_x$ (Mg m <sup>-3</sup> )	1.551	1.440	1.430
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.29	0.11	0.10
F (000)	696	696	808
$2\theta_{\text{max}}$	61	60	56.6
Zahl der Reflexe:			
gemessen	22198	17105	23763
unabhängig	4394	4482	4487
$R_{\text{int}}$	0.052	0.046	0.038
Absorptionskorrektur	Flächenindexierung	keine	keine
Max. und min. Durchlässigkeit	0.985 und 0.906		
Parameter	214	224	264
Goodness-of-fit ( $F^2$ )	1.02	1.10	1.04
R-Werte [ $I > 2 \sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0418$ , $wR2 = 0.1042$	$R1 = 0.0391$ , $wR2 = 0.1056$	$R1 = 0.0408$ , $wR2 = 0.1066$
R-Werte (alle Daten)	$R1 = 0.0692$ , $wR2 = 0.1148$	$R1 = 0.0559$ , $wR2 = 0.1128$	$R1 = 0.0599$ , $wR2 = 0.1162$
max. $\Delta\rho$ (eÅ <sup>-3</sup> )	0.484 und –0.262	0.400 und –0.223	0.392 und –0.261

<sup>3</sup> [101] bedeutet die Diagonale zwischen den x- und z-Achsen mit Richtung Vektorsumme  $x + z$ .

#### Literatur

- Andersag H (1948) Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen. *Chem Ber* 81: 499–507.
- Morales A, Ochoa E, Suárez M, Verdecia Y, Gonzáles L, Martin N, Quintero M, Seoane C, Soto JL (1996) Novel hexahydrofuro[3,4-*b*]-2(1*H*)-pyridones from 4-aryl substituted 5-alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones. *J Heterocycl Chem* 33: 103–107.
- Suárez M, Ochoa E, Pita B, Espinosa R, González L, Martin N, Quintero M, Seoane C, Soto JL (1997) Synthesis and structural characterization of substituted thieno[2,3-*b*]pyridines from *o*-chloroformyl-1,4-dihydropyridines. *J Heterocycl Chem* 34: 931–935.
- Světlik J, Goljer I, Tureček F (1990) Oxygen-bridged tetrahydropyridines, hexahydro-pyridines, and dihydropyridones via a Hantzsch-like synthesis with 4-(2-hydroxyphenyl)but-3-en-2-one. *J Chem Soc Perkin Trans 1*: 1315–1318.
- Verdecia Y, Suárez M, Morales A, Rodriguez E, Ochoa E, González L, Martin N, Quintero M, Seoane C, Soto JL (1996) Synthesis of methyl 4-aryl-6-methyl-4,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylates from methyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine-5-carboxylates. *J Chem Soc Perkin Trans 1*: 947–951.