

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

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

K. GÖRLITZER¹, CH. ENGE¹, P. G. JONES²

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_3/DMF zur Titelverbindung **2a**. Nach der Bestrahlung von **2a** wird der Enolether **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*-Phenylenediamin 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

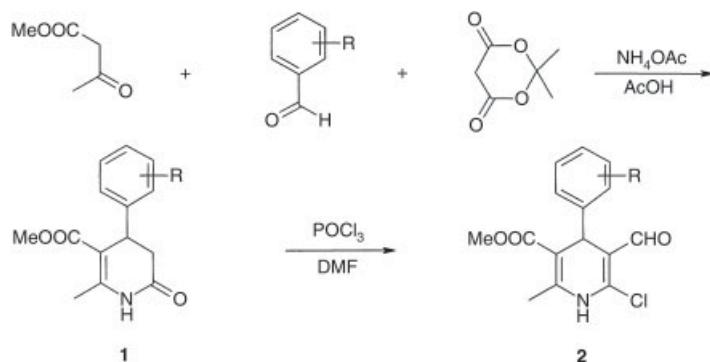
The pyridone **1a** reacts with POCl_3/DMF to yield the title compound **2a**. After irradiation of **2a** the enolether **3** is isolated, as shown by an X-ray structure determination. The pyridine **4** obtained by dehydrogenation of **2a** leads under reductive conditions to the benzo[c][2,7]naphthyridines **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

Svetlik 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 Phosphoroxytrichlorid 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**) (Svetlik et al. 1990, Morales et al. 1996) mit Phosphoroxytrichlorid 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]³.

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 ¹H 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 Halbesselkonformation 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

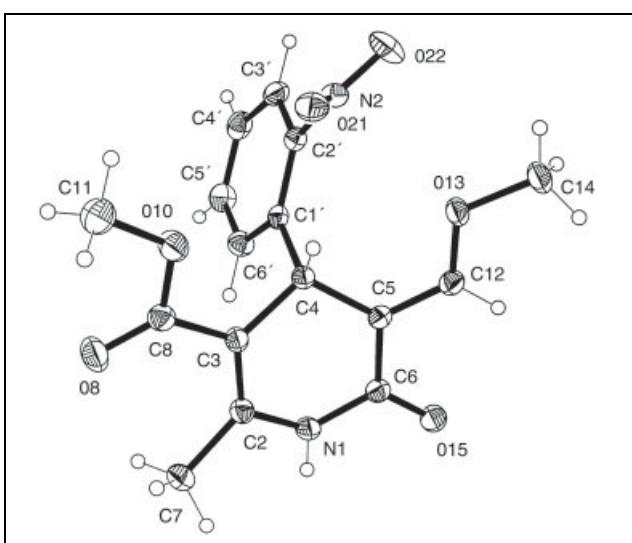


Abb. 2: Röntgenkristallstruktur von **3**

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 Eisesig 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 Bisnucleophilen reagierte die 5-Formyl-6-chlor-pyridin-Teilstruktur von **4** auf unterschiedliche Weise. Mit *o*-Phenyldiamin wurde das Benzimidazol **8** isoliert. Das mit dem Aldehyd gebildete Aminal 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.

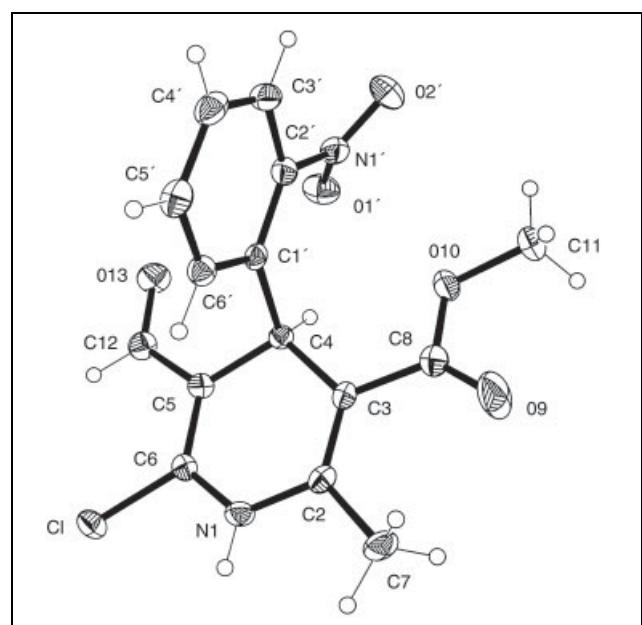


Abb. 1: Röntgenkristallstruktur von **2a**

Schema 2

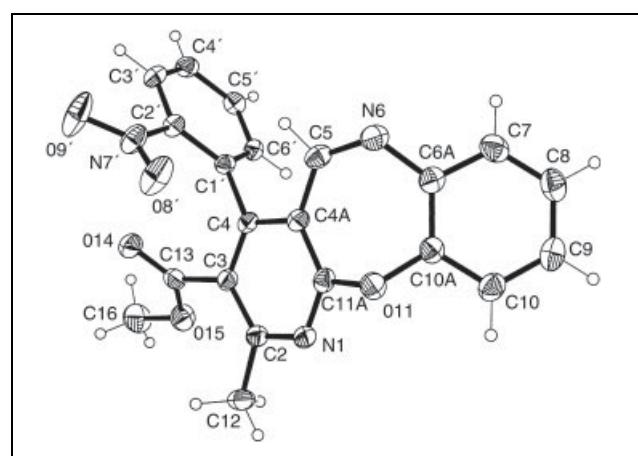
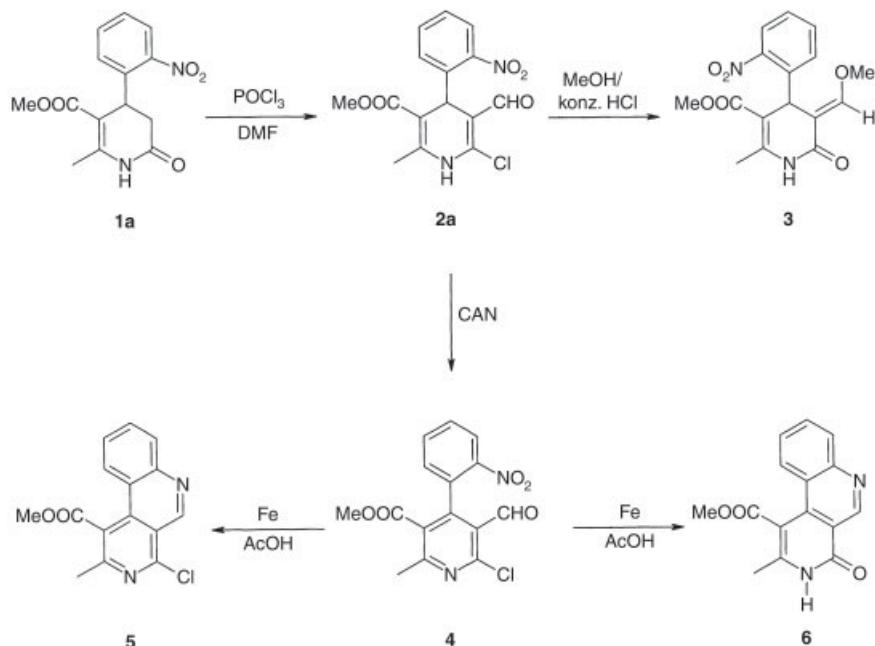


Abb. 3: Röntgenkristallstruktur von 11

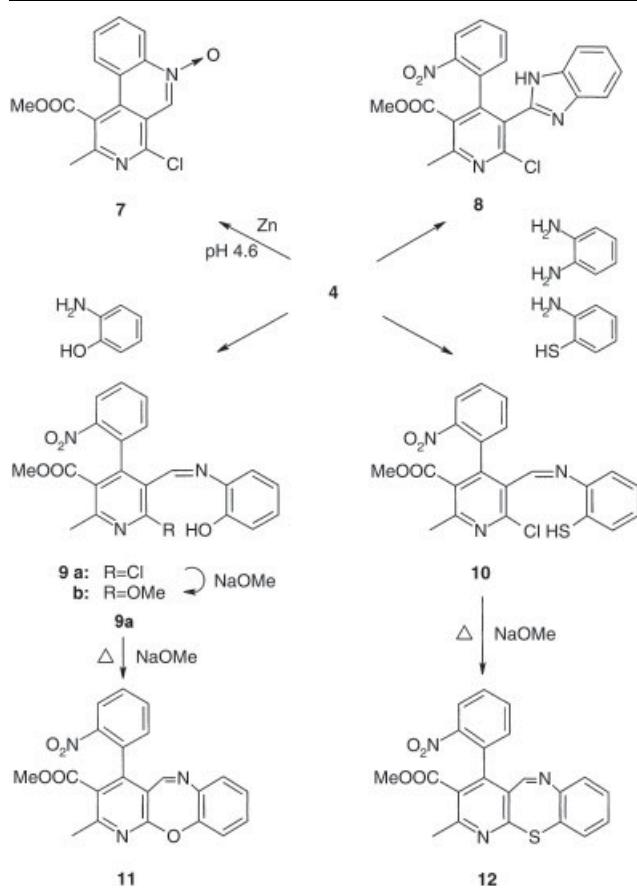
Mit 2-Aminothiophenol reagierte der Aldehyd **4** zum Azomethin **10**, das mit Natriummethanolat zum Pyrido[2,3-*b*][1,5]benzothiazepin **12** cyclisierte (Schema 3).

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. ¹H NMR (400.13 MHz) und ¹³C 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 δ_{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 Gradienten-Pumpe, 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 μm), isokratisch, Auftragevolumen: 20 μl , Detektion: 250 nm, Netto-retentionszeit (t_{s}): Totzeit (t_{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 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 N_2 und bei RT röhren. Anschließend wird so lange mit gesättigter

Na₂CO₃-Lösung (ca. 75 ml) versetzt, bis ein Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit H₂O gewaschen und umkristallisiert. Ausbeute: 5.50 g (82%). Hellelbe Kristalle, Schmp. 200 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3246 (NH), 1705 (C=O), 1639 (CHO, α,β -unges.). 1532, 1349 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 201 nm (4.32), 240 (4.36), 286 (3.57), 370 (3.77). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.31 (s, 3 H, CH₃), 3.47 (s, 3 H, (COOCH₃), 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). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 19.06 (CH₃), 52.74 (COOCH₃), 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 (COOCH₃). MS (EI): m/z (%) = 336 [M]⁺ (<10), 214 (100). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 0.44 min. C₁₅H₁₃ClN₂O₅ (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 angereichert 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: CH₂Cl₂/EtOAc 5 : 1) unterzogen. Ausbeute: 0.09 g (27%). Feine weiße Kristalle, Schmp. (Zers., EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200–2950 (NH), 1728 (COOR), 1603 (C=C), 1531, 1355 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.34), 242 (4.27), 309 (3.87), 384 (3.28). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.30 (s, 3 H, CH₃), 3.45 (s, 3 H, COOCH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 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=CHOCH₃), 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 ¹H-Signal (verstärktes ¹H-Signal): OCH₃ (=CH), 4-H (6'-H). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 18.37 (CH₃), 33.00 (C-4), 50.73 (COOCH₃), 61.69 (OCH₃), 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=CHOCH₃), 159.02 (C-2), 163.42 (C-6), 166.23 (COOCH₃). MS (CI, NH₃): positiv: m/z (%) = 350 [M + NH₄]⁺ (100), 333 [M + H]⁺ (20); negativ: m/z (%) = 332 [M]⁺ (25), 268 (100). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 0.39 min. C₁₆H₁₆N₂O₆ (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 Me₂CO durch Erhitzen gelöst. Anschließend werden 17.6 g (32 mmol) CAN, in 40 ml H₂O gelöst, hinzugefügt. Nach 40 min Röhren wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Nach Zugabe von 40 ml H₂O wird dreimal mit je 60 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und CH₂Cl₂ 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⁻¹) = 2955 (CH), 1731 (COOR), 1693 (Aryl-CHO), 1525, 1346 (NO₂), 747 (C-Cl). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.66), 218 (4.50), 274 (3.96), 297 (3.57). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.65 (s, 3 H, CH₃), 3.46 (s, 3 H, COOCH₃), 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). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 23.60 (CH₃), 52.50 (COOCH₃), 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 (COOCH₃), 188.74 (CHO). MS (EI): m/z (%) = 334 [M]⁺ (10), 288 (100). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 1.07 min. C₁₅H₁₁ClN₂O₅ (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 H₂O gelöst. Nach Zugabe von 0.2 g Fe-Pulver erhitzt man 30 min bei 70 °C. Das Fe-Pulver wird abgetrennt, und 20 ml H₂O 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⁻¹) = 1724 (COOR). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 207 nm (4.38), 253 (4.65), 301

(3.88), 332 (3.35), 347 (3.18). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.75 (s, 3 H, CH₃), 4.11 (s, 3 H, COOCH₃), 7.69 (ddd, J = 7.8 Hz, J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.90 (ddd, J = 7.66 Hz, J = 7.66 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). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 22.82 (CH₃), 53.34 (COOCH₃), 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 (COOCH₃). MS (EI): m/z (%) = 286 [M]⁺ (100), 255 (97). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 2.15 min. C₁₅H₁₁ClN₂O₂ (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 H₂O 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⁻¹) = 3437 (NH), 1721 (COOR), 1666 (CO). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 203 nm (4.34), 246 (4.47), 266 (4.31), 328 (3.91), 345 (4.00), 361 (3.99). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.39 (s, 3 H, CH₃), 3.93 (s, 3 H, COOCH₃), 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). ¹³C NMR ([D₆]DMSO) + DEPT: δ (ppm) = 17.54 (CH₃), 52.80 (COOCH₃), 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 (COOCH₃). MS (EI): m/z (%) = 268 [M]⁺ (97), 237 (100). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 0.27 min. C₁₅H₁₂N₂O₃ (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-Granulien (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⁻¹) = 1731 (COOR), 1209 (N-Oxid). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 nm (4.37), 243 (4.39), 259 (4.38), 292 (4.00), 332 (4.07), 342 (4.09). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.70 (s, 3 H, CH₃), 4.11 (s, 3 H, COOCH₃), 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). ¹³C NMR (CDCl₃) + DEPT: δ (ppm) = 22.63 (CH₃), 53.49 (COOCH₃), 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 (COOCH₃). MS (EI): m/z (%) = 302 [M]⁺ (40), 255 (100). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 0.79 min. C₁₅H₁₁ClN₂O₃ (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-Phenyldiamin in 10 ml MeOH unter Erwärmen gelöst und 75 min unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird stehengelassen und nach erfolgter Kristallisation abgesaugt. Ausbeute: 0.26 g (61%). Weiße Nadeln, Schmp. 252 °C (Zers., EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3436 (NH), 1728 (COOR), 1533, 1350 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.82), 275 (4.17), 281 (4.16). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.65 (s, 3 H, CH₃), 3.48 (s, 3 H, COOCH₃), 7.12 (m_c, 2 H, 5''-H, 6''-H), 7.27 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.43 (m_c, 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). ¹³C NMR ([D₆]DMSO + CF₃COOH) + DEPT: δ (ppm) = 22.99 (CH₃), 52.73 (COOCH₃), 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]⁺ (<5), 376 (100). HPLC (MeCN/H₂O 70 : 30): t_s = 0.59 min. C₂₁H₁₅ClN₄O₄ (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 N₂ 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⁻¹) = 3405 (OH), 1727 (COOR), 1527, 1345 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max}

($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.62), 240 (4.26), 319 (4.01), 362 (3.99). ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.59 (s, 3 H, CH_3), 3.43 (s, 3 H, COOCH_3), 4.12 (s, 3 H, OCH_3), 5.40 (s, 1 H, OH), 6.73–6.83 (m, 2 H, 5'-H, 3'-H), 7.02–7.16 (m, 2 H, 6"-H, 4"-H), 7.25 (m, 1 H, 6'-H), 7.60 (dt, J = 7.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H, 4'-H), 7.70 (dt, J = 7.4 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H, 5'-H), 8.23 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H, 3'-H), 8.98 (s, 1 H, N=CH). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 24.03 (CH_3), 52.44 (COOCH_3), 54.80 (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 (N=CH), 158.00 (C-6), 163.25 (C-2), 168.01 (COOCH_3). MS (EI): m/z (%) = 421 [M] $^{+}$ (25), 375 (100). HPLC (MeCN/H₂O 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-sulfanylphenyl)imino]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 N₂ zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0.11 g (50%). Orangefarbene Kristalle, Schmp. 187 °C (Zers., EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1726 (COOR), 1525, 1344 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206 nm (4.69), 252 (4.17), 313 (3.72). ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.54 (s, 3 H, CH_3), 3.41 (s, 3 H, COOCH_3), 4.22 (s, 1 H, SH), 5.81 (m, 1 H, 6"-H), 6.53 (m, 2 H, 5"-H, 3"-H), 6.75 (m, 1 H, 4"-H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, 6"-H), 7.14 (m, 3 H, N=CH, 5'-H, 4'-H), 7.99 (dd, J = 1.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1 H, 3'-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 22.60 (CH_3), 52.28 (COOCH_3), 64.19 (N=CH), 108.96 (C_{ar}), 120.05 (C_{ar}), 120.33 (C_{ar}), 123.38 (C_{ar}), 124.74 (C-4'), 128.66 (C-6'), 131.24 (C-3'), 132.52 (C-5'). MS (EI): m/z (%) = 441 [M] $^{+}$ (25), 393 (100). HPLC (MeCN/H₂O 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): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1719 (COOR), 1526, 1343 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206 nm (3.62), 239 (3.37), 285 (2.89), 327 (2.66). ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.61 (s, 3 H, CH_3), 3.49 (s, 3 H, COOCH_3), 7.20 (dd, J = 7.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H, 6"-H), 7.24 (dd, J = 7.4 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.28–7.33 (m, 2 H, 8-10-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'-H), 7.71 (dt, J = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.94 (s, 1 H, 5-H), 8.23 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 3'-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 23.53 (CH_3), 52.43 (COOCH_3), 122.25 (C_{ar}), 124.81 (C_{ar}), 126.46 (C_{ar}), 128.90 (C_{ar}), 128.48 (C_{ar}), 130.58 (C_{ar}), 131.22 (C_{ar}), 133.76 (C_{ar}), 155.91 (C-5). MS (EI): m/z (%) = 389 [M] $^{+}$ (100). HPLC (MeCN/H₂O 70:30): t_s = 1.03 min. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (389.4)

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'-H), 7.71 (dt, J = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.94 (s, 1 H, 5-H), 8.23 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H, 3'-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 23.53 (CH_3), 52.43 (COOCH_3), 122.25 (C_{ar}), 124.81 (C_{ar}), 126.46 (C_{ar}), 128.90 (C_{ar}), 128.48 (C_{ar}), 130.58 (C_{ar}), 131.22 (C_{ar}), 133.76 (C_{ar}), 155.91 (C-5). MS (EI): m/z (%) = 389 [M] $^{+}$ (100). HPLC (MeCN/H₂O 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 angewieben und abgesaugt. Ausbeute: 0.06 g (30%). Gelbe Kristalle, Schmp. 174 °C (EtOH). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1724 (COOR), 1531, 1351 (NO₂). UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 213 nm (4.62), 293 (3.86). ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.62 (s, 3 H, CH_3), 3.50 (s, 3 H, COOCH_3), 7.14 (m, 1 H, 6"-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"-H, 4"-H), 8.23 (dd, J = 2.3 Hz, J = 7.1 Hz, 1 H, 3'-H), 8.24 (s, 1 H, 5-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) + DEPT: δ (ppm) = 23.48 (CH_3), 52.42 (COOCH_3), 124.85 (C_{ar}), 125.96 (C_{ar}), 127.63 (C_{ar}), 129.82 (C_{ar}), 130.52 (C_{ar}), 131.05 (C_{ar}), 143.77 (2 C_{ar}), 157.96 (C-5). MS (EI): m/z (%) = 405 [M] $^{+}$ (100), 389 (25). HPLC (MeCN/H₂O 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 α -Strahlung (λ = 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 Strukturfaktoren) 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@chemcrys.cam.ac.uk).

Tabelle: Röntgenographische Daten

Verbindung	2a	3	11
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 × 0.17 × 0.04	0.4 × 0.3 × 0.2	0.35 × 0.3 × 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)
β (°)	99.4364(4)	114.899(4)	96.5914(4)
V (Å ³)	1441.6(2)	1532.5(2)	1808.7(2)
Z	4	4	4
D_x (Mg m ⁻³)	1.551	1.440	1.430
μ (mm ⁻¹)	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_{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. $\Delta\varphi$ (eÅ ⁻³)	0.484 und -0.262	0.400 und -0.223	0.392 und -0.261

³ [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, González L, Martín N, Quinteiro 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, Martín N, Quinteiro 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.
- Světlík 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, Martín N, Quinteiro 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.