

 Open access • Journal Article • DOI:10.1002/ARDP.19853180714

Zentralwirksame 4-Phenylpyrane: Hydrierte Phenylchromene, Phenylaza- und Phenylloxachromene sowie Phenyl-oxa- und Phenyl-dioxaxanthene durch [4+2]-Cycloaddition — [Source link](#)

Fritz Eiden, Walter Winkler, Klaus T. Wanner, Axel Markhauser

Institutions: Ludwig Maximilian University of Munich

Published on: 01 Jan 1985 - Archiv Der Pharmazie (WILEY-VCH Verlag)

Topics: Cycloaddition and Enamine

Related papers:

- [N-vinyl-2-oxazolidinones: efficient chiral dienophiles for the \[4 + 2\]-based de novo synthesis of new N-2-deoxyglycosides.](#)
- [Enantioselective Synthesis of Dihydropyrans. Catalysis of Hetero Diels–Alder Reactions by Bis\(oxazoline\) Copper\(II\) Complexes](#)
- [Synthese und ZNS-Wirkungen von cis-Pyrano\[2,3-b\]-\[1,4\]-dioxanderivaten](#)
- [Lignans.19. Total synthesis of \(–\)-O-dimethylsugiresinol, involving asymmetric \[4+2\] heterocycloaddition of a styrene with a benzylidenepyruvic ester of an α-O-silyl derivative of \(D\)-erythrone](#)
- [Synthèse asymétrique et configuration absolue de dihydropyrans substitués, par hétérocycloaddition intermoléculaire d'éthers vinyliques chiraux](#)

Share this paper:    

View more about this paper here: <https://typeset.io/papers/zentralwirksame-4-phenylpyrane-hydrierte-phenylchromene-368jkkqqj3>

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 648-655 (1985)

Zentralwirksame 4-Phenylpyrane: Hydrierte Phenylchromene, Phenylaza- und Phenylloxachromene sowie Phenyl-oxa- und Phenyldioxaxanthene durch [4+2]-Cycloaddition¹⁾

Fritz Eiden*, Walter Winkler, Klaus Th. Wanner und Axel Markhauser

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 9. April 1984

Durch [4+2]-Cycloadditionsreaktion der Enamine **1a** und **1b**, **7a-7d** sowie **9a** und **9b** mit den Enonen **2a** und **2b** sowie **11a-11c** entstehen die hydrierten und aminsubstituierten, pyrananelierten Benzol-, Pyridin-, Pyran-, Benzopyran- und Pyranopyran-Derivate **3a-3c**, **8a-8d**, **10**, **12**, **13a** und **13b** sowie **14a**. Diese lassen sich durch Säureeinwirkung in die entsprechenden Phenylpyrane überführen; **3a** z. B. bildet so die Tetrahydrobenzopyrancarbonsäure **6**.

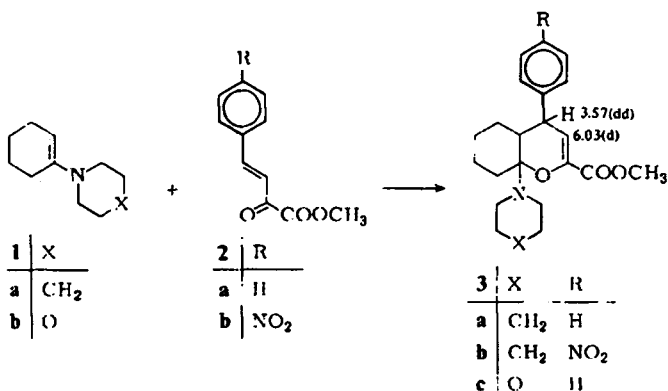
0365-6233/85/0707-0648 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

Centrally Acting 4-Phenylpyrans: Hydrated Phenylchromenes, Phenylaza- and Phenyloxa-chromenes, Phenyloxa- and Phenylidoxa-xanthenes Obtained by [4+2]-Cycloaddition¹⁾

[4+2]-Cycloadditions of the enamines **1a** and **1b**, **7a-7d**, and **9a** and **9b** with the enones **2a** and **2b** and **11a-11c** yield the hydrated and amine-substituted, pyran-fused benzene, pyridine, pyran, benzopyran and pyranopyran derivatives **3a-3c**, **8a-8d**, **10**, **12**, **13a**, **13b** and **14a**. By treatment with acids, these compounds can be converted to the corresponding phenylpyrans. Thus, **3a** for example yields the tetrahydrobenzopyrancarboxylic acid **6**.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Beziehungen zwischen Struktur und analgetischer Wirkung bei 4-Phenylpyran-Derivaten haben wir versucht, Verbindungen dieser Art durch [4+2]-Cycloaddition zu gewinnen. Dazu haben wir die Enamine **1a** und **1b** mit den gelben Oxo-phenylbutensäureestern **2a** bzw. **2b** umgesetzt und in guten Ausbeuten die kristallinen, farblosen, aminsubstituierten Hexahydro-phenylchromencarbonsäureester **3a-3c** erhalten.

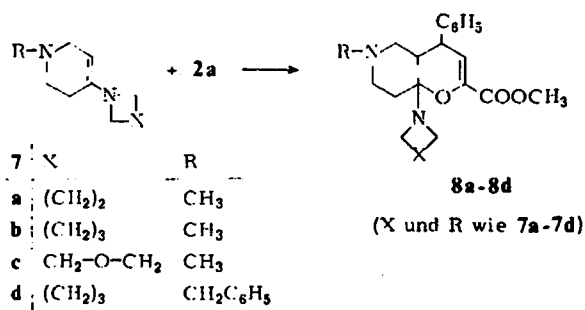
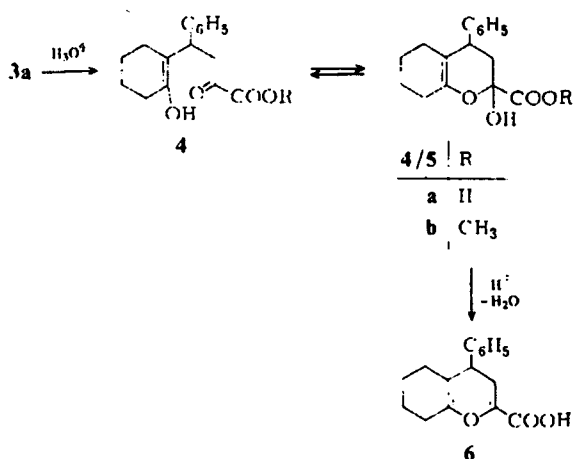


¹H-NMR-Daten δ (ppm) für **3a**

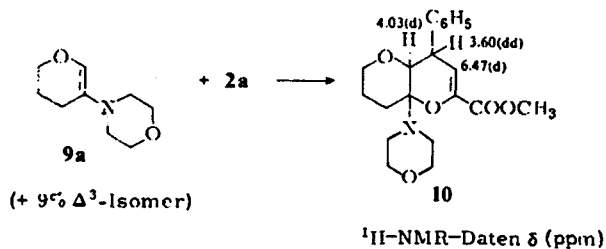
Spektren und Analysen passen gut zur angegebenen Struktur, die ¹H-NMR-Signale der Protonen in 3- und 4-Stellung (s. Formel 3 und exp. Teil) schließen eine Cycloaddition in umgekehrter Richtung oder die Bildung eines Cyclobutan-Derivates aus.

Durch Erhitzen von **3a** mit Salzsäure in Dioxan wurden Piperidin und Methanol abgespalten und wir erhielten **4a** bzw. **5a** (im ¹H-NMR-Spektrum fehlt das im Spektrum von **3a** bei $\delta = 6.03$ ppm auftretende Olefinsignal). Der entsprechende Methylester **4b** bzw. **5b** entstand aus **3a** beim Erhitzen in einem Salzsäure/Methylenchlorid-Gemisch. **4a** ließ sich säurekatalysiert zum Tetrahydro-4H-chromen **6** dehydratisieren.

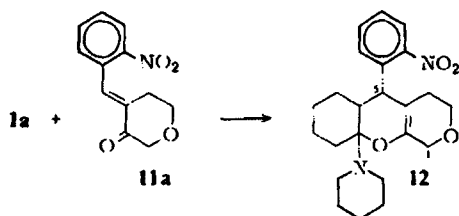
Auch mit den aus entsprechenden 4-Piperidonen darstellbaren Enaminen **7a-7d** reagierte das Enon **2a** unter [4+2]-Cycloaddition, und wir erhielten die 6-Aza-hexahydro-phenylchromen-carbonsäureester **8a-8d** in 60-70proz. Ausbeute.



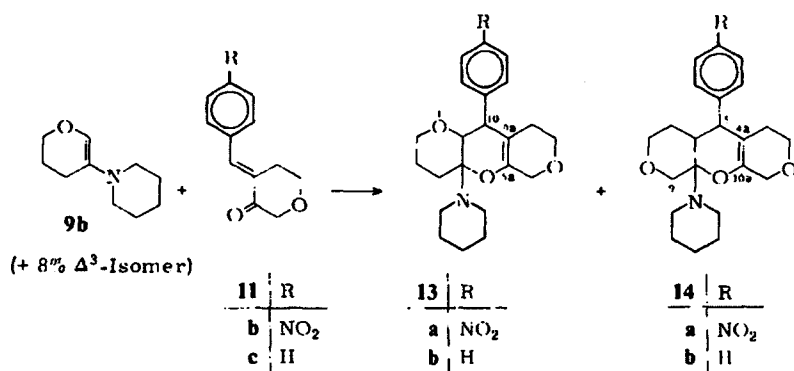
Wir haben daraufhin nach gleichem Verfahren das aus Tetrahydro-3-pyranon und Morpholin durch Erhitzen in Benzol/4-Toluolsulfonsäure dargestellte Enamin **9a** (im Gemisch mit 9 % Δ^3 -Isomer²⁾) mit **2a** umgesetzt und (nach Reinigung) in 78proz. Ausbeute den kristallinen, farblosen, aminsubstituierten 5-Oxa-hexahydrophenylchromencarbonsäureester **10** erhalten. Die Spektren-Daten (s. Formel **10** und exp. Teil) bestätigen die Pyrano[3,2-b]pyran-Struktur.



In gleicher Weise gelang auch die Cycloaddition des Enamins **1a** mit dem durch Reaktion des Trimethylsilyloxy- Δ^3 -dihydropyranons mit 2-Nitrobenzaldehyd und nachfolgende Dehydratisierung erhältlichen³⁾ heterocyclischen Enon **11a**, und wir erhielten das hydrierte Pyrano[3,4-*b*]benzopyran **12**.



Schließlich konnte auch das aus Tetrahydro-3-pyranon mit Piperidin darstellbare Enamin **9b**³⁾ (im Gemisch mit 8% Δ^3 -Isomer) mit dem Benzylidenpyranon **11b** umgesetzt werden.



Bei dieser Reaktion erhielten wir ein Gemisch von zwei Produkten, die sich durch fraktioniertes Kristallisieren trennen ließen. Analysen und Massenspektrum passen zu den [4+2]-Cycloadditionsprodukten **13a** und **14a**, sprechen also für Dipyrano[3,4-*b*]benzopyranstrukturen. Sie schließen aber die Bildung Regioisomerer oder von Cyclobutan-Derivaten nicht aus. Das gilt auch für die IR-Spektren mit Banden bei 1715 cm^{-1} , bei denen man zwischen einer CO- oder einer Enolether-Schwingung wählen kann⁴⁾; ebensowenig lassen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eine Entscheidung zu (s. exp. Teil). Die ^{13}C -Spektren von **13a** sowie **14a** jedoch sprechen mit den Signalen bei $\delta = 99.1$ (5a-C) bzw. 143.3 ppm (9a-C) und dem Fehlen einer C=O-Absorption für [4+2]-Cycloadditionen (s. exp. Teil).

Auch bei der Umsetzung des elektronenreicheren Benzyliden-Derivates **11c** mit dem Enamin **9b** (+ 8% Δ^3 -Isomer) entstanden zwei Dipyrano[3,4-*b*]benzopyranone. Eine vollständige Trennung durch Kristallisation gelang hier nicht, das ^{13}C -Spektrum von umkristallisiertem **13b** zeigt (mit geringer Intensität) auch die Signale von **14b**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau A. Kärtnner für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

A. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der hydrierten Amino-phenyl-chromonyl-carbonsäure-ester (3a–3c) sowie der hydrierten Amino-phenyl-pyranopyridinylcarbonsäureester (8a–8d)

Zu einer Suspension von 0.01 mol **2a** bzw. **2b** in 30 ml absol. Methanol ließ man unter Kühlen (Eis/Kochsalz) und Rühren 0.015 mol **1a** oder **1b** bzw. **7a–7c** in 20 ml Methanol tropfen. Es wurde bei Raumtemp. weiter gerührt, bis sich der gelbe Ester gelöst hatte (1–2 h). Dann ließ man 2 h bei Raumtemp. und 12 h bei 5° stehen und saugte den farblosen Niederschlag ab. Es wurde mit kaltem Methanol und Petrolether gewaschen und, wie angegeben, umkristallisiert. Aufbewahrung unter Stickstoff und Kühlung. DC-Kontrolle: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 7 : 3.

5,6,7,8-Tetrahydro-4-phenyl-8a-piperidino-4H,4aH-1-benzo-2-pyrancarbonsäuremethylester (3a): Nach Vorschrift A aus 1.90 g (0.01 mol) **2a** und 2.48 g (0.015 mol) **1a**. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 150°, Ausb. 2.80 g (79 %). $C_{22}H_{29}NO_3$ (355.5) Ber. C 74.3 H 8.22 N 3.9; Gef. C 74.2 H 8.28 N 3.9 Mol.-Masse 355 (ms). – IR (KBr): 3080, 3060, 3020, 2990, 2940, 2850, 2820, 1720, 1650, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.27 (s, 5H), 6.03 (d, 1H, J = 3Hz), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H, J = 7Hz/3Hz), 2.80–2.56 (m, 4H), 1.90–1.33 (m, 15H).

5,6,7,8-Tetrahydro-4-(4-nitrophenyl)-8a-piperidino-4H,4aH-1-benzo-2-pyranocarbonsäuremethylester (3b): Nach A aus 2.35 g (0.01 mol) **2b** und 2.48 g (0.015 mol) **1a**. Gelbliche Kristalle (Methanol), Schmp. 127°, Ausb. 2.20 g (55 %). $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400.5) Ber. C 66.0 H 7.05 N 7.0; Gef. C 65.6 H 7.14 N 7.1 Mol.-Masse 400 (ms). – IR (KBr): 3110, 3080, 2990, 2950, 2860, 2840, 1735, 1665, 1600, 1520, 1350 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.20 (d, 2H, J = 8Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8Hz), 6.08 (d, 1H, J = 3Hz), 3.85 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, J = 7Hz/3Hz), 2.63–2.27 (m, 4H), 1.83–1.47 (m, 9H), 1.33–1.13 (m, 6H).

5,6,7,8-Tetrahydro-8a-morpholino-4-phenyl-4H,4aH-1-benzo-2-pyrancarbonsäuremethylester (3c): Nach A aus 1.90 g (0.01 mol) **2a** und 2.51 g (0.015 mol) **1b**. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 162°, Ausb. 2.79 g (78 %). $C_{21}H_{27}NO_4$ (357.4) Ber. C 70.6 H 7.61 N 3.9; Gef. C 70.6 H 7.76 N 3.9 Mol.-Masse 357 (ms). – IR (KBr): 3070, 3020, 2980, 2910, 2850, 1730, 1650, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30 (s, 5H), 6.13 (d, 1H, J = 3Hz), 3.87 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H, J = 7Hz/3Hz), 3.53 (t, 4H, J = 4Hz), 2.73 (t, 4H, J = 4Hz), 1.90–1.50 (m, 9H).

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-hydroxy-4-phenyl-2H-1-benzo-2-pyran-carbonsäure (5a)

9.24 g (0.026 mol) **3a** wurden in 100 ml Dioxan, 40 ml 2N-HCl und 40 ml Wasser 15 min rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde eingeengt. Farblose Kristalle (Toluol/Petrolether), Schmp. 178°, Ausb. 3.9 g (55 %). $C_{16}H_{18}O_4$ (274.3) Ber. C 70.1 H 6.61; Gef. C 70.1 H 6.62 Mol.-Masse 274 (ms). – IR (KBr): 3600–2400, 3420, 3050, 3030, 2990, 12970, 2940, 2900, 1730, 1695, 1635, 1625, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7.46 (s, 5H), 5.7–4.0 (m, 1H, D_2O -Austausch), 3.6–3.3 (m, 1H), 3.3–2.8 (m, 2H), 2.7–1.3 (m, 8H).

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-hydroxy-4-phenyl-2H-1-benzo-2-pyran-carbonsäuremethylester (5b)

9.24 g (0.026 mol) **3a** wurden in 100 ml Methylenchlorid, 30 ml 2N-HCl und 30 ml Wasser 4 h rückfließend erhitzt. Dann wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhielt gelbliches Öl, das mit Isopropanol/Diisopropylether (1 : 1) farblose Kristalle lieferte, Schmp. 140°, Ausb. 2.55 g (34 %). $C_{17}H_{20}O_4$ (288.3) Ber. C 70.8 H 7.00; Gef. C 70.6 H 6.89 Mol.-Masse 288 (ms). – IR (KBr): 3600–3120, 3040, 3030, 3010, 3000, 2970, 2940, 2930, 1725, 1695, 1660 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3-d_6$): δ (ppm) = 7.34 (s, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.8–3.6 (m, 1H), 2.8 (s, 1H, D_2O -Austausch), 3.1–1.7 (m, 10H).

5,6,7,8-Tetrahydro-4-phenyl-4H-1-benzo-2-pyranocarbonsäure (6)

7.13 g (0.026 mol) **5a** wurden in 140 ml absol. Toluol unter Zusatz von 200 mg p-Toluolsulfonsäure 24 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde mit Wasser ausgeschüttelt und i. Vak. eingengt. Beim Kühlen fielen farblose Kristalle aus. Schmp. 143° (Toluol/Petrolether 1 : 1), Ausb. 2.93 g (44 %). $C_{16}H_{16}O_3$ (256.3) Ber. C 75.0 H 6.29; Gef. C 75.0 H 6.33 Mol.-Masse 256 (m^c). – IR (KBr): 3500–2380, 3020, 2950, 2910, 2860, 1705, 1685, 1645 cm^{-1} . – 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.48 (s, 5H), 5.98 (d, 1H, J = 3Hz), 4.02 (d, 1H, J = 3Hz), 2.3–2.0 (m, 2H), 1.8–1.2 (m, 6H).

B. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Amino-tetrahydropyridine (7a–7d)

Zu einer siedenden Lösung von 0.5 mol Amin in 100 ml absol. Toluol wurden unter Stickstoff und Zusatz von 200 mg p-Toluolsulfonsäure 0.25 mol des 4-Piperidons in 50 ml absol. Toluol zugetropft (1.5 h). Dann wurde 16 h rückfließend am Wasserabscheider erhitzt und i. Vak. destilliert.

1-Methyl-4-pyrrolidino-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7a): Nach Vorschrift B aus 35.5 g (0.5 mol) Pyrrolidin und 28.3 g (0.25 mol) 1-Methyl-4-piperidon, Sdp./Torr 65°/0.1, Ausb. 20.1 g (50 %). $C_{10}H_{18}N_2$ (166.3) Ber. C 72.2 H 10.91 N 16.9; Gef. C 71.7 H 10.82 N 17.4 Mol.-Masse 166 (ms). – IR (NaCl): 3060, 2880, 2830, 2780, 1655 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.27 (t, 1H, J = 3Hz), 3.20–3.00 (m, 6H), 2.60 (s, 3H, J = 3Hz), 2.48 (t, 2H, J = 5Hz), 2.43 (s, 3H), 2.02–1.80 (m, 4H).

1-Methyl-4-piperidino-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7b): Nach B aus 42.5 g (0.5 mol) Piperidin und 28.3 g (0.25 mol) 1-Methyl-4-piperidon, Sdp./Torr 98–100°/6, Ausb. 29.7 g (66 %). $C_{11}H_{20}N_2$ (180.3) Ber. C 72.3 H 11.18 N 15.5; Gef. C 72.3 H 10.99 N 15.7 Mol.-Masse 180 (ms). – IR (NaCl): 3070, 3940, 2860, 2790, 1655 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.58 (t, 1H, 3Hz), 2.97 (d, 2H, J = 3Hz), 2.80 (t, 6H, J = 5Hz), 2.48 (t, 2H, J = 5Hz), 2.37 (s, 3H), 1.70–1.40 (m, 6H).

1-Methyl-4-morpholino-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7c): Nach B aus 43.5 g (0.5 mol) Morpholin und 28.3 g (0.25 mol) 1-Methyl-4-piperidon, Sdp./Torr 68–69°/0.5, Ausb. 28.7 g (63 %). $C_{10}H_{18}N_2O$ (182.3) Ber. C 65.9 H 9.95 N 15.4; Gef. C 65.3 H 9.80 N 15.7 Mol.-Masse 182 (ms). – IR (NaCl): 3070, 2960, 2850, 2780, 1660 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.57 (t, 1H, J = 3Hz), 3.72 (t, 4H, J = 5Hz), 3.00 (d, 2H, J = 3Hz), 2.80 (t, 6H, J = 5Hz), 2.47 (t, 2H, J = 5Hz), 2.33 (s, 3H).

1-Benzyl-4-piperidino-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7d): Nach Vorschrift B aus 42.5 g (0.5 mol) Piperidin und 47.2 g (0.25 mol) 1-Benzyl-4-piperidon. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Enamin ohne weitere Reinigung mit **2a** umgesetzt.

4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-6-methyl-4-phenyl-8a-pyrrolidino-2-8aH-pyrano[3,2-c]pyridincarbonsäuremethylester (8a): Nach A aus 1.9 g (0.01 mol) **2a** und 2.50 g (0.015 mol) **7a**. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 142°, Ausb. 2.06 g (58 %). $C_{21}H_{28}N_2O_3$ (356.5) Ber. C 70.8 H 7.92 N 7.9; Gef. C 70.4 H 8.22 N 8.1 Mol.-Masse 356 (ms). – IR (KBr): 3050, 2960, 2830, 1730, 1660, 1610 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.25 (s, 5H), 6.05 (d, 1H, J = 3Hz), 3.81 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, J = 7Hz/3Hz), 2.67 (t, 4H, J = 5Hz), 2.25 (s, 3H), 2.36–2.10 (m, 4H), 1.85–1.65 (m, 7H).

4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-6-methyl-4-phenyl-8a-piperidino-2-8aH-pyrano[3,2-c]pyridin-carbonsäuremethylester (8b): Nach A aus 1.9 g (0.01 mol) **2a** und 2.70 g (0.015 mol) **7b**. Farblose Kristalle

(Methanol). Schmp. 116°, Ausb. 2.07 g (56 %). $C_{22}H_{30}N_2O_3$ (370.5) Ber. C 71.3 H 8.16 N 7.6; Gef. C 70.9 H 8.32 N 7.3 Mol.-Masse 370 (ms). – IR (KBr): 3060, 2940, 2820, 1730, 1655, 1600 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.23 (s, 5H), 6.03 (d, 1H, $J = 3Hz$), 3.77 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, $J = 7Hz/3Hz$), 2.70 (t, 4H, $J = 5Hz$), 2.20 (s, 3H), 2.33–2.07 (m, 4H), 1.80–1.50 (m, 9H).

4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-6-methyl-8a-morpholino-4-phenyl-2-8aH-pyrano[3,2-c]pyridincarbonsäuremethylester (8c): Nach A aus 1.9 g (0.01 mol) **2a** und 2.73 g (0.015 mol) **7c**. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 104°, Ausb. 2.42 g (65 %). $C_{21}H_{28}N_2O_4$ (327.5) Ber. C 67.7 H 7.58 N 7.5; Gef. C 67.8 H 7.60 N 7.6 Mol.-Masse 372 (ms). – IR (KBr): 3030, 2980, 2850, 2810, 1730, 1660, 1610 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.28 (s, 5H), 6.23 (d, 1H, 3Hz), 3.87 (s, 3H), 3.60 (dd, 1H, $J = 7Hz/3Hz$), 3.45 (t, 4H, $J = 5Hz$), 2.58 (t, 8H, $J = 5Hz$), 2.37 (s, 3H), 2.15–2.00 (m, 3H).

6-Benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4-phenyl-4-piperidino-2-8aH-pyrano[3,2-c]pyridincarbonsäuremethylester (8d): Nach A aus 1.9 g (0.01 mol) **2a** und 3.85 g (0.015 mol) **7d**. Farblose Kristalle (Methanol). Schmp. 111°, Ausb. 3.13 g (70 %). $C_{28}H_{34}N_2O_3$ (446.6) Ber. C 75.3 H 7.67 N 6.3; Gef. C 75.0 H 7.60 N 6.3 Mol.-Masse 446 (ms). – IR (KBr): 3030, 3010, 2995, 2965, 2925, 2910, 2885, 1715, 1650 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3-d_6$): δ (ppm) = 7.31 (s, 5H), 7.09 (s, 5H), 5.99 (d, 1H, $J = 3Hz$), 4.0–3.8 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.8–2.2 (m, 8H), 2.2–1.8 (m, 3H), 1.37 (s, 6H).

4,4a,6,7,8,8a-Hexahydro-8a-morpholino-4-phenyl-2-pyrano[3,2-b]pyrancarbonsäuremethylester (10)

Zu einer Suspension von 1.9 g (0.01 mol) **2a** in 25 ml absol. Isopropanol wurden unter Kühlung (Eiskochsalz-Gemisch) unter Rühren 3.38 g (0.02 mol) **9a**³⁾ in 25 ml Isopropanol zugetropft (etwa 30 min). Dann wurde unter Kühlung gerührt, bis sich der gelbe Ester gelöst hatte (etwa 3 h). Die Umsetzung wurde dc kontrolliert (Kieselgel/Toluol/Ethylacetat 1 : 1). Nach 15 h bei 5° wurde der farblose Niederschlag aus Petrolether umkristallisiert. Schmp. 134–135°, Ausb. 2.82 g (78 %). $C_{20}H_{22}NO_5$ (359.4) Ber. C 66.8 H 7.01 N 3.9; Gef. C 66.7 H 7.00 N 3.5 Mol.-Masse 359 (ms). – IR (KBr): 3090, 3030, 2960, 2880, 2840, 2820, 1725, 1675, 1610 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33 (s, 5H), 6.47 (d, 1H, $J = 3Hz$), 4.03 (d, 1H, $J = 1Hz$), 3.83 (s, 3H), 3.60 (dd, 1H, $J = 3Hz/1Hz$), 3.43 (t, 2H, $J = 5Hz$), 3.20–3.00 (m, 4H), 2.83–2.33 (m, 4H), 2.27–1.60 (m, 4H).

1-[3,4,8,9,10,10a-Hexahydro-10-(4-nitrophenyl)-4a-(2H,6H,dipyrano[3,2-b:4',3'-e]pyranyl)]-piperidin (13a) und 1-[3,4,5,5a,6,7-Hexahydro-5-(4-nitrophenyl)-9a-(1H,9H,dipyrano[3,4-b:4',3'-e]pyranyl)]-piperidin (14a)

Eine Lösung von 0.46 g (2 mmol) **11b**³⁾ und 0.69 g (4 mmol) **9b**³⁾ in 2 ml absol. Benzol wurde 24 h bei 50–60° (Badtemp.) gerührt. Es wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus absol. Methanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle. Schmp. 145–149°, Ausb. 0.5 g (64 %). $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400.5) Ber. C 66.0 H 7.05 N 7.0; Gef. C 65.9 H 7.10 N 7.0 Mol.-Masse 400 (ms). – IR (KBr): 2930, 1715, 1510 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.52–1.33 (m, 6H), 1.33–2.70 (m, 10H), 3.07–3.60 (m, 2H), 3.68–4.20 (m, 6H), 7.45 (d, $J = 9Hz$, 2H), 8.10 (d, $J = 9Hz$, 2H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 22.8 (t), 24.2 (t), 24.5, 24.7 (t), 26.6 (t), 46.2 (t), 47.2 (d), 64.4 (t), 64.9 (t), 67.6 (t), 76.5 (d), 86.9 (s), 99.1 (s), 123.0 (d), 130.7 (d), 143.3 (s), 146.1 (s), 148.4 (s).

Die beim Umkristallisieren von **13a** erhaltene Mutterlauge wurde auf –5° gckühlt. **14a** fiel als hellbrauner, durchscheinender Kristall aus. Schmp. 139.5–140°, Ausb. 0.10 g (13 %). $C_{22}H_{28}N_2O_5$ (400.5) Ber. C 66.0 H 7.05 N 7.0; Gef. C 66.2 H 7.11 N 7.0 Mol.-Masse 400 (ms). – IR (KBr): 2940, 1710, 1510 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.87–1.38 (m, 6H), 1.52–2.83 (m, 9H), 3.0–3.23 (m, 1H), 3.32–3.97 (m, 6H), 3.97–4.20 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 9Hz$, 2H), 8.12 (d, $J = 9Hz$, 2H). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 24.7, 25.6, 26.7 (t), 29.8 (t), 38.6 (d), 45.8 (d), 45.9 (t), 64.5, 65.1, 65.7, 65.8, 87.5 (s), 99.2 (s), 123.3 (d), 130.1 (d), 144.3 (s), 146.4 (s), 150.9 (s).

1-[3,4,5,5a,6,7,8,9-Octahydro-5-(2-nitrophenyl)-9a-(1H-pyrano[3,4-b]-1-benzopyranol)]-piperidin
(12)

Darstellung wie bei 13b aus 0.46 g (2.0 mmol) 11a³⁾ und 0.66 g (4.0 mmol) 1a in 2 ml absol. Benzol bei 80° (Badtemp.), Reaktionsdauer 12 h. Blaßgelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 150–151°, (Zers.), Ausb. 0.39 g (49 %). C₂₃H₃₀N₂O₄ (398.5) Ber. C 69.3 H 7.59 N 7.0; Gef. C 68.2 H 7.65 N 6.6 Mol.-Masse 398 (ms). – IR (KBr): 2930, 1700, 1518 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.88–2.97 (m, 21H), 3.43–3.95 (m, 3H), 3.95–4.23 (m, 2H), 7.12–7.93 (m, 4H).

1-[3,4,8,9,10,10a-Hexahydro-10-phenyl-4a-(2H,6H-dipyrano[3,2-b:4',3'-e]pyranol)]-piperidin
(13b)

Eine Mischung aus 0.30 g (1.58 mmol) 11c³⁾, 0.40 g (2.37 mmol) 9b³⁾ und 3.5 ml absol. Methanol wurde 16 h bei 45° (Badtemp.) gerührt. Dann wurde mit Methanol verdünnt und nach Zusatz von Aktivkohle filtriert. Bei Raumtemp. farblose Kristalle, Schmp. 107–111°, Ausb. 0.18 g (32 %). C₂₂H₂₉NO₃ (355.5) Ber. C 74.3 H 8.22 N 3.9; Gef. C 74.4 H 8.20 N 4.0 Mol.-Masse 355 (ms). – IR (KBr): 1705, 1490 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.77–2.78 (m, 16H), 3.13–3.52 (m, 2H), 3.52–4.23 (m, 6H), 7.07–7.50 (m, 5H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 23.1 (t), 24.3, 25.0, 26.7 (t), 46.3 (t), 47.1 (d), 64.6 (t), 65.2 (t), 67.5 (t), 77.4 (d), 87.0 (s), 100.6 (s), 125.7 (d), 127.8 (d), 129.9 (d), 140.3 (s), 142.4 (s).

Literatur

- 1 109. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 108. Mitt. F. Eiden und K. Th. Wanner, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 548 (1985).
- 2 F. Eiden und K. Th. Wanner, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 958 (1984).
- 3 F. Eiden und K. Th. Wanner, Liebigs Ann. Chem. 1984, 1759.
- 4 H. Volkmann, Handbuch der Infrarotspektroskopie, S. 336, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

[Ph 942]