

Hans-Dietrich Stachel\*, Bruno Wiesend und Christine Kreiner

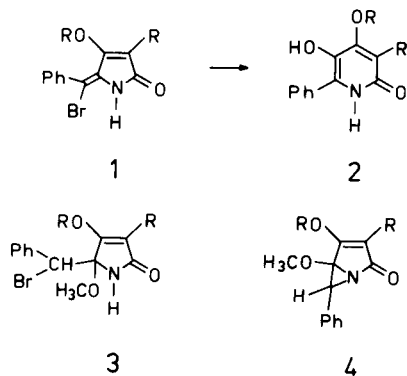
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,  
D-8000 München 2, West Germany  
Eingegangen am 4 März 1985

Die epimeren Bromhydrine **13/14** sowie deren Ether **5/6** lagern in Gegenwart von Silberionen zu den 5-Hydroxypyridonen **15/6** bzw. deren Ketalen **9** um. Bei den Bromhydrinethern **5/6a** und **b** tritt diese Umsetzung auch mit Methylat ein. Unter diesen Reaktionsbedingungen verläuft die Ringerweiterung vermutlich über bicyclische Aziridine, von denen **7** isoliert werden konnte. Die N-methylierten Verbindungen **5c/6c**, die nicht in gleicher Weise reagieren können, bilden mit Methylat das 6-Methoxypyridon **12**.

*J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 1413 (1985).

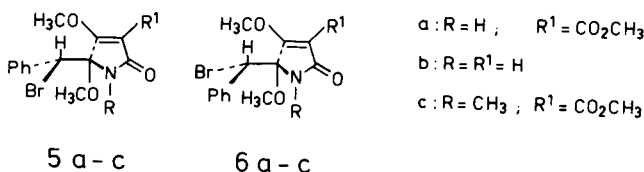
Wie kürzlich mitgeteilt [1], tritt bei der Umsetzung einiger Brombenzylidenpyrrolinone **1** mit Kaliummethylat bei 150° neben Substitution auch Ringerweiterung zu den Pyridonen **2** ein. Da 5-hydroxylierte 2-Pyridone offenbar kaum bekannt sind [2], haben wir versucht, Einblick in den Verlauf der Umlagerung zu gewinnen und bessere Reaktionsbedingungen zu finden.

Man kann annehmen, daß sich Methylat in beiden Richtungen an die exocyclische Doppelbindung von **1** addieren kann. Aus dem einen der möglichen Addukte, dem Bromhydrinether **3**, könnte über das Amidanion ein bicyclisches Aziridin **4** und aus diesem das Umlagerungsprodukt **2** entstehen.



Zur Überprüfung dieser Vorstellung haben wir die diastereomeren Bromhydrinether **5/6** durch Methoxyhalogenierung der entsprechenden Benzylidenpyrrolinone [3,4] hergestellt. Die Struktur steht außer Zweifel, da aus den Bromhydrinethern durch Methanolabspaltung mit Acetanhydrid/Schwefelsäure die literaturbekannten [5] Brombenzylidenpyrrolinone **1** erhalten werden. Außerdem treten in den Massenspektren Fragmente bei  $m/e = 169/171$  auf, die dem Bromtropyliumion entsprechen. Die Konfigurationszuordnung der Diastereomere erfolgte aufgrund der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Protonen der 4-Methoxygruppen durch die Seitenketten substituente im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Bei den Erythroverbindungen **5** erscheinen die Methoxysignale hochfeldverschoben im Vergleich mit den Threoverbindungen

**6** [6]. Eine gegenläufige Verschiebung ist konsequenterweise beim Vergleich der N-Methylabsorptionen bei den Epimeren **5c** und **6c** festzustellen. Dieselben Unterschiede sind von den entsprechend substituierten Brombenzylidenverbindungen **1** her bekannt [5]. Die racemische Erythroverbindung **5a** reagiert bereits bei Raumtemperatur mit Natriummethylat unter Dehydrobromierung. Es muß dabei das Aziridin **7** entstanden sein. Dafür



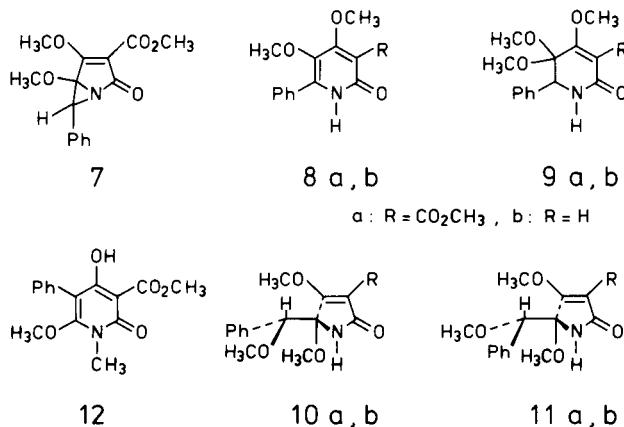
spricht vor allem, daß **7** sowohl zu Fünfring- als auch zu Sechsringverbindungen weiterreagiert. Mit Silbernitrat in Methanol tritt Ringöffnung des Aziridins zum Pyrrolinon **10a** ein. Starke Säure katalysiert die Isomerisierung von **7** zum Pyridon **8a**.

Die Isolierung von **7** stützt die allgemeine Vorstellung über den Verlauf der eingangs erwähnten Ringerweiterung. Allerdings konnte aus keinem anderen Bromhydrinether ein entsprechendes Aziridin isoliert werden; offenbar hängt die Stabilität der bicyclischen Verbindung sehr stark von sterischen Faktoren ab. Wir nehmen daher einen analogen Verlauf auch bei den im folgenden beschriebenen Umsetzungen der Bromhydrinether **5** und **6** an.

Aus dem **5a**-Epimer **6a** erhält man mit Methylat das Pyridon **9a** sowie hauptsächlich das Substitutionsprodukt **11a**. Die Substitution erfolgt demnach unter Konfigurationserhalt. Auch dies weist darauf hin, daß die Reaktion, wie bei **5a**, in zwei Schritten abläuft. Bei der Umsetzung der Bromhydrinether **5b/6b** mit Methylat tritt die Substitution in den Hintergrund. Die Hauptprodukte sind das Ketal **9b** und das von uns schon beschriebene [1] Pyridon **8b**.

Die N-methylierten Ether **5c** und **6c** sollten nach dem angenommenen Reaktionsmechanismus kein Pyridon bil-

den. Tatsächlich werden die Verbindungen durch Methylat bei Raumtemperatur nicht verändert, Bei längerem Erhitzen erhält man jedoch aus beiden Epimeren eine neue Verbindung, die der Analyse nach ein Isomer des Pyridons **15c** ist. Sie zeigt jedoch nicht die für 5-Methoxy-pyridone typische Fluoreszenz und liefert auch ein von den hier beschriebenen Pyridonen **8**, **15** und **16** abweichendes  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Der Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale mit Literaturwerten [7] führt zu dem Ergebnis, daß unter Phenylwanderung das 5-Phenylpyridon **12** entstanden ist. Als Beweis für die Umlagerung dient die Feststellung, daß bei der Totalhydrolyse von **12** Phenyllessigsäure isoliert wird. Nach dem IR-Spektrum liegt eine chelatisierte Estergruppe vor; offenbar hydrolysiert die primär zu erwartende 4-Methoxyverbindung unter den Arbeitsbedingungen.



## Analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen 5-16

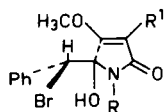
Verbindung	Summenformel (Molmasse)		UV/ $\lambda$ max (nm) in Methanol	IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) in Kaliumbromid	$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ ppm) in Deuteriochloroform
	Analyse (%)	Ber. C H N Br			
<b>5a</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ (370.2)	48.67 4.36 3.78 21.58	209, 220	3370, 3000, 2950, 1730, 1705, 1655	8.23 (s, breit, 1H), 7.26 (m, 5H), 5.17 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)
<b>6a</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ (370.2)	48.67 4.36 3.78 21.58	207, 218	3530, 3200, 3080, 2960, 2830, 1705, 1650	7.5-7.1 (m, 5H), 5.62 (s, breit, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)
<b>5b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (312.2)	50.02 4.52 4.49 25.60	210	3220, 3100, 2940, 2840, 1700, 1635	7.5-7.1 (m, 5H), 6.13 (s, breit, 1H), 5.14 (s, 1H) 4.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)
<b>6b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (312.2)	50.02 4.52 4.49	210	3180, 3070, 2930, 2820, 1695, 1630,	7.5-7.2 (m, 5H), 5.50 (s, breit, 1H), 5.15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)
<b>5c</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$ (384.2)	50.02 4.72 3.65 20.80	211	3040, 2960, 2840, 1740, 1700, 1670	7.32 (s, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)
<b>6c</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$ (384.2)	50.02 4.72 3.65 20.80	212	3000, 2960, 2840, 1700, 1635	7.6-7.2 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)
<b>7</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ (289.3)	62.28 5.23 4.84	209, 263	3070, 3020, 2950, 2840, 1750, 1700, 1610	7.33 (s, 5H), 4.27 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 3H)
<b>8a</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (289.3)	62.28 5.23 4.84	207, 223, 328	3140, 3010, 2940, 1725, 1625, 1600	7.8-7.5 (m, 2H), 7.5-7.2 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 3H)
<b>8b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231.3)	67.52 5.67 6.06	220, 306	3200-2600, 1630, 1600	11.50 (s, breit, 1H), 7.8-7.3 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (s, 3H)
<b>9a</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (321.3)	59.81 5.96 4.36	<b>212</b> , 226	3190, 3050, 2940, 2840, 1730, 1700, 1650, 1615	7.32 (s, 5H), 6.33 (s, breit, 1H), 4.63 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)
<b>9b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.3)	63.87 6.51 5.32	218	3330, 3240, 3070, 2940, 2840, 1670, 1650, 1610, 1600	7.27 (s, 5H), 6.26 (s, breit, 1H), 5.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)
<b>10a</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (321.3)	59.81 5.96 4.36	211	3310, 2940, 2830, 1735, 1710, 1625	7.27 (s, 5H), 5.90 (s, breit, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)
<b>11a</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (321.3)	59.81 5.96 4.36	212, 220	3230, 3070, 2950, 2840, 1700, 1640	7.46 (s, 5H), 5.16 (s, breit, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)
<b>10b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.3)	63.87 6.51 5.32	211, 240	3210, 3090, 2940, 2830, 1700, 1635	7.38 (s, 5H), 5.91 (s, breit, 1H), 4.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)

Analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen 5-16  
(continued)

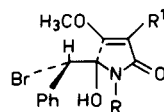
Verbindung	Summenformel (Molmasse)		UV/ $\lambda$ max (nm) in Methanol	IR (cm <sup>-1</sup> ) in Kaliumbromid	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ppm) in Deuteriochloroform
	Analyse (%)	Ber. C H N Br Gef. C H N Br			
<b>11b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 63.87 6.51 5.32 63.78 6.55 5.29	(263.3)	211, 240	3200, 2930, 2820, 1695, 1635	7.46 (s, 5H), 5.14 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)
<b>12</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>5</sub> 62.28 5.23 4.84 62.22 5.31 4.88	(289.3)	241, 316	3060, 2960, 1665, 1615	13.80 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (s, 6H)
<b>13a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>5</sub> 47.21 3.96 3.93 22.43 47.21 4.08 3.93 21.27	(356.1)	218	3380, 3310, 1720, 1700, 1640, 1600	8.57 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>14a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>5</sub> 47.21 3.96 3.93 22.43 47.12 3.94 3.97 22.56	(356.1)	216	3350, 3260, 3040, 2950, 1740, 1710, 1670, 1650	8.08 (s, 1H), 7.6-7.2 (m, 6H), 5.17 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>13b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>5</sub> 48.34 4.06 4.70 26.80 48.29 4.01 4.76 26.69	(298.1)	212	3400, 3320, 3120, 3040, 2950, 1705, 1675, 1635	7.5-7.0 (m, 6H), 6.70 (s, breit, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.53 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H)
<b>14b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>5</sub> 48.34 4.06 4.70 26.80 48.50 4.09 4.78 26.74	(298.1)	212	3380, 3050, 2940, 1670, 1625	7.6-7.2 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (s, breit, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)
<b>13c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>5</sub> 48.66 4.35 3.78 48.43 4.22 3.67	(370.2)	208	3220, 2950, 1730, 1675	7.33 (s, 5H), 6.73 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)
<b>14c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>5</sub> 48.66 4.35 3.78 21.59 48.69 4.35 3.68 21.67	(370.2)	208, 220	3270, 1725, 1670, 1650	7.6-7.2 (m, 5H), 5.27 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)
<b>15a</b>	C <sub>14</sub> N <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> 61.08 4.76 5.09 60.82 4.63 5.25	(275.2)	205, 225, 340	3400-2800, 3120, 2940, 1720, 1610	7.58 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>15b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> 66.35 5.10 6.45 66.17 5.67 6.04	(217.2)	218, 323	3300-2600, 1635, 1610	9.50 (s, breit, 1H), 7.8-7.6 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H) in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>15c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> 62.28 5.23 4.84 62.28 5.31 4.97	(289.3)	216, 328	3300-2600, 1730, 1625	7.7-7.2 (m, 5H), 5.30 (s, breit, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)
<b>15d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> 59.77 4.24 5.36 59.82 4.25 5.42	(261.2)	206, 234,	3630, 3380, 3200, 3120, 3020, 2920, 1705, 1620	8.60 (s, breit, 1H), 7.62 (m, 5H), 4.06 (s, 3H) in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>16b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub> 65.02 4.46 6.89 64.90 4.45 6.90	(203.2)	210, 220, 322	3520, 3300-2800, 1625, 1600	7.8-7.5 (m, 2H), 7.5-7.2 (m, 3H), 6.8-6.2 (breit), 5.72 (s, 1H) in DMSO-d <sub>6</sub>
<b>16d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub> 58.30 3.67 5.67 58.23 3.76 5.65	(247.2)	207, 234, 337	3600-2600, 1690, 1645, 1620	12.0 (breit), 7.8-7.3 (m, 5H) in DMSO-d <sub>6</sub>

Von Interesse ist, daß die Ringerweiterung der Bromhydrinether zu 5-Hydroxypyridonen auch durch Erhitzen mit Silbernitrat in Methanol eintritt. Hauptprodukt bei der Umsetzung des Esters **6a** unter diesen Bedingungen ist das Ketal **9a**, das mit Säure leicht in das Pyridon **8a** übergeht. Daneben tritt Substitution zum Diether ein, die jedoch in diesem Fall nicht sterisch einheitlich verläuft, da neben **11a** das Diastereomer **10a** auftritt. Entsprechend erhält man aus dem Bromhydrinether **5b** wie aus **6b** mit Silbernitrat außer dem Ketal **9b** ein Gemisch der epimeren Substitutionsprodukte **10b/11b**.

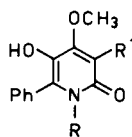
Die günstigen Ergebnisse der durch Silbernitrat initiierten Ringerweiterung der Bromhydrinether führten zu Versuchen analog aus entsprechend substituierten Brom-



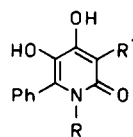
13 a - c



14 a - c

a: R = H, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>b: R = R<sup>1</sup> = Hc: R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

15 a - d



16 b, d

d: R = H, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>H

hydrinen Pyridone mit freier 5-Hydroxygruppe herzustellen. Tatsächlich werden aus den Bromhydrinen **13** und **14** in Gegenwart von Silberionen die Pyridone **15** in Ausbeuten bis zu 75% erhalten.

Bemerkenswert ist, daß mit Silberionen auch die *N*-methylierten Bromhydrine **13c/14c** glatt zu **15c** umlagern. Zudem setzen sich bei dieser Ringerweiterungsmethode die Epimeren gleich gut um, so daß auf vorherige Trennung verzichtet werden kann. Es wäre denkbar, daß die geringe Bedeutung der sterischen Verhältnisse auf Gleichgewichtseinstellung durch Ringkettentaotomerie zurückgeht. Dafür gibt es jedoch wenig Anhaltspunkte. Die NMR-Spektren aller Bromhydrine lassen bei mehrfacher Messung über Stunden keine Veränderung erkennen. Nur in Trifluoressigsäure tritt, wie am Beispiel von **13a** bzw. **14a** verfolgt wurde, Äquilibrierung ein, der schließlich die etwas langsamere Dehydratisierung folgt.

Stereoselektivität kennzeichnet hingegen das Verhalten der Bromhydrine **13** und **14** gegenüber Basen. So liefert **13a** bei der Umsetzung mit starker Lauge oder Natriummethylatlösung in recht hoher Ausbeute das Pyridon **15a**, während das Diastereomer **14a** unter diesen Bedingungen vorrangig Benzaldehyd abspaltet und kein Pyridon nachgewiesen werden kann.

Bei der Herstellung von **15a** mit Lauge tritt teilweise Verseifung zur Carbonsäure **15d** ein. Aus dieser kann der einfachste Vertreter der Reihe der hier beschriebenen Pyridone, die 4,5-Dihydroxyverbindung **16b**, erhalten werden. Die Decarboxylierung und Etherhydrolyse von **15d** gelingt in einem Schritt durch Erhitzen in Nitrobenzol/Anilin. Alternativ kann **16b** über die Hydroxycarbonsäure **16d** durch thermische Decarboxylierung hergestellt werden.

Weitere Untersuchungen über die Ringerweiterung sowie die Reaktionen der neuen Pyridone sind im Gange.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind überwiegend tabellarisch zusammengefaßt.

5-( $\alpha$ -Brombenzyl)-4,5-dimethoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester **5a/6a**.

Zu der Lösung von 2.0 g (7.7 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester [8] in 25 ml Aceton/Methanol (1:1) wird, nach Zusatz von etwas *p*-Toluolsulfonsäure, langsam eine Lösung von 1.5 g (8.4 mmol) *N*-Bromsuccinimid in 20 ml Aceton zugetropft. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand über eine Kieselgelsäule. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1). Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und die hinterbleibende Flüssigkeit mit wenig Ether überschichtet. Im Laufe von 30 Minuten bei Raumtemperatur kristallisiert **5a** aus. Die Mutterlauge wird mit wenig Diisopropylether versetzt. Bei Kühlschranktemperatur fällt **6a** aus.

*Erythro*-Verbindung **5a**.

Verbindung **5a** bildet farblose Kristalle, Schmp. 151° (aus Diisopro-

pylether/Methanol), Ausbeute 1.5 g (53%).

*Threo*-Verbindung **6a**.

Verbindung **6a** bildet farblose Kristalle, Schmp. 170° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 0.42 (20%).

5-( $\alpha$ -Brombenzyl)-4,5-dimethoxy-3-pyrrolin-2-on **5b/6b**.

Die Herstellung erfolgt analog **5a/6a** aus 2.0 g (10 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on [8] und 2.2 g (12.4 mmol) *N*-Bromsuccinimid in Aceton/Methanol.

*Erythro*-Verbindung **5b**.

Verbindung **5b** bildet farblose Kristalle, Schmp. 189° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 0.9 g (29%).

*Threo*-Verbindung **6b**.

Verbindung **6b** bildet farblose Kristalle, Schmp. 143° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 0.6 g (19%).

5-( $\alpha$ -Brombenzyl)-4,5-dimethoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester **5c/6c**.

Die Herstellung erfolgt analog **5a/6a** aus 2.0 g (7.3 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester [9] und 1.4 g (7.9 mmol) *N*-Bromsuccinimid in Aceton/Methanol.

*Erythro*-Verbindung **5c**.

Verbindung **5c** bildet farblose Kristalle, Schmp. 135° (aus Diisopropylether), Ausbeute 1.3 g (46%).

*Threo*-Verbindung **6c**.

Verbindung **6c** bildet farblose Kristalle, Schmp. 126° (aus Diisopropylether), Ausbeute 0.6 g (21%).

4,5-Dimethoxy-2-oxo-6-phenyl-1-azobicyclo[3.1.0]hex-3-en-3-carbonsäuremethylester **7**.

Man rührt 5.0 g (13.5 mmol) **5a** in einer Lösung von 0.32 g (13.9 mmol) Natrium in 30 ml Methanol 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach dem Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wird im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1). Nach Entfernung der Lösungsmittel und Rekristallisation des Rückstandes aus Diisopropylether/Methanol erhält man 2.2 g (56%) farblose Kristalle vom Schmp. 131°.

1,2-Dihydro-4,5-dimethoxy-2-oxo-6-phenylpyridin-3-carbonsäuremethylester **8a**.

Man rührt 0.3 g (1 mmol) **7** oder 0.32 g (1 mmol) **9a** in 3 ml konzentrierter Schwefelsäure 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Substanz fällt beim Eingießen in 20 ml Eiswasser aus. Der Niederschlag wird aus Diisopropylether/Methanol umkristallisiert. Man erhält 0.15 g (55%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 163°, die eine orange Eisenchloridreaktion geben.

1,2-Dihydro-4,5-dimethoxy-6-phenyl-2-pyridon **8b**.

Die Verbindung **8b** wird als Nebenprodukt bei der Herstellung des Ketals **9b** erhalten. Nach der säulenchromatographischen Trennung entfernt man die Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether/Methanol um. Man erhält 0.17 g (23%) farblose Kristalle vom Schmp. 220°, die eine orange Eisenchloridreaktion geben.

1,2,5,6-Tetrahydro-4,5,5-trimethoxy-2-oxo-6-phenylpyridin-3-carbonsäuremethylester **9a**.

a) Man rührt 1.84 g (5 mmol) **6a** in einer Lösung von 0.12 g (5 mmol) Natrium in 20 ml Methanol 12 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wird die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand enthält außer **9a** die Verbindung **11a**. Die Trennung erfolgt über eine Kieselgelsäule. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1);  $R_f$  **9a**: 0.39;  $R_f$  **11a**: 0.56. Die Ausbeute beträgt 0.24 g (15%).

b) Man erhitzt 0.5 g (1.4 mmol) **5a** oder **6a** mit 0.36 g (2.1 mmol) Silber-

nitrat und 0.3 g (1.5 mmol) Kaliumhydrogenphthalat in 10 ml Methanol 1 Stunde unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand enthält außer **9a** die Diastereomeren **10a/11a**. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel wie unter a). Die Ausbeute beträgt 0.13 g (30%).

Verbindung **9a** bildet farblose Kristalle, Schmp. 173° (aus Diisopropylether/Methanol).

#### 1,2,5,6-Tetrahydro-4,5,5-trimethoxy-6-phenyl-2-pyridon **9b**.

a) Man rührt 1.0 g (3.2 mmol) **5b** oder **6b** in einer Lösung von 0.08 g (3.4 mmol) Natrium in 15 ml Methanol 12 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dem Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wird die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand enthält außer **9b** die Verbindung **8b**. Die Trennung erfolgt unter einer Kieselgelsäule. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1);  $R_f$  **9b**: 0.20;  $R_f$  **8b**: 0.08. Die Ausbeute beträgt 0.23 g (27%).

b) Man erhitzt 0.72 g (2.3 mmol) **5b** oder **6b** mit 0.6 g (3.5 mmol) Silbernitrat und 0.5 g (2.5 mmol) Kaliumhydrogenphthalat in 15 ml Methanol 1 Stunde unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand enthält außer **9b** die Diastereomeren **10b/11b**. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1);  $R_f$  **9b**: 0.20;  $R_f$  **10b/11b**: 0.34. Die Ausbeute beträgt 0.15 g (25%).

Man erhält **9b** als farbloses Pulver, Schmp. 160° (aus Diisopropylether/Methanol).

#### 4,5-Dimethoxy-5-( $\alpha$ -methoxybenzyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester **10a/11a**.

Die Diastereomeren **10a/11a** erhält man als Nebenprodukt der Herstellung von **9a** in einer Ausbeute von 0.15 g (25%).

#### Erythro-Verbindung **10a**.

Man erhitzt 0.6 g (2.1 mmol) **7** in 20 ml Methanol mit 0.36 g (2.1 mmol) Silbernitrat 10 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird zur Trockne gebracht und der Rückstand über Kieselgel mit Chloroform/Essigester als Elutionsmittel gereinigt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird aus Diisopropylether/Methanol umkristallisiert. Man erhält 0.46 g (70%) farblose Kristalle, Schmp. 138°.

#### Threo-Verbindung **11a**

Verbindung **11a** entsteht bei der Herstellung von **9a**, Methode a). Man erhält aus Diisopropylether/Methanol 0.83 g (52%) farblose Kristalle, Schmp. 112°.

#### 4,5-Dimethoxy-4-( $\alpha$ -methoxybenzyl)-3-pyrrolin-2-on **10b/11b**.

Bei der Herstellung von **9b**, Methode b), erhält man eine Lösung der Diastereomeren. Zu ihrer Trennung wird die Lösung eingeeengt und die hinterbleibende Flüssigkeit mit wenig Ether überschichtet. Nach kurzer Zeit kristallisiert **10b** aus. Die Mutterlauge wird mit wenig Diisopropylether versetzt. Bei Kühlschranktemperatur fällt **11b** aus.

#### Erythro-Verbindung **10b**.

Die Verbindung **10b** bildet gelbe Nadeln, Schmp. 144° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 0.21 g (35%).

#### Threo-Verbindung **11b**.

Verbindung **11b** bildet gelbe Kristalle, Schmp. 123° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 0.06 g (10%).

#### 1,2-Dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-5-phenylpyridin-3-carbonsäuremethylester **12**.

Man erhitzt 0.5 g (1.3 mmol) **6c** oder **5c** in einer Lösung von 35 mg (1.5 mmol) Natrium in 10 ml Methanol 12 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und nach Trocknen im Vakuum eingedampft. Bei Aufnehmen mit Ether kristallisiert **12** aus. Nach Umkristallisieren aus Diisopropylether/Methanol erhält man 0.21 g (55%) farblose Kristalle, Schmp.

145°, die eine orange Eisenchloridreaktion geben;  $^{13}\text{C-NMR}$  (Deuteriochloroform):  $\delta$  159.2 (C-2), 93.7 (C-3), 173.4 (C-4), 100.4 (C-5), 158.7 (C-6), 172.5 (C-7), 51.9 (C-8), 60.9 (C-9), 27.9 (C-10), 127.3 (C-1'), 127.7 (C-2'/6'), 130.7 (C-3'/5'), 130.1 (C-4').

#### 5-( $\alpha$ -Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester **13a/14a**.

Zu der Suspension von 6.5 (21.1 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester [8] in 80 ml Aceton/Wasser (1:1) wird, nach Zusatz von etwas p-Toluolsulfonsäure, langsam eine Lösung von 4.8 g (26.8 mmol) N-Bromsuccinimid in 60 ml Aceton zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, wobei die Hauptmenge an **13a** ausfällt. Man entfernt am Rotationsverdampfer die Hälfte des Lösungsmittels und erhält eine Nachfällung an **13a**. Aus der verbleibenden Lösung kristallisiert bei längerem Stehen bei Kühlschranktemperatur **14a** aus.

#### Erythro-Verbindung **13a**.

Verbindung **13a** bildet farblose Kristalle, Schmp. 210° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 5.8 g (65%).

#### Threo-Verbindung **14a**.

Verbindung **14a** bildet farblose Kristalle, Schmp. 167° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 2.41 g (27%).

#### 5-( $\alpha$ -Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on **13b/14b**.

Die Herstellung erfolgt analog **13a/14a** aus 7.0 g (34.8 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on [8] und 9.1 g (51.1 mmol) N-Bromsuccinimid. Nach der Umsetzung wird jedoch das Aceton vollständig entfernt und die verbleibende wäßrige Lösung mehrfach mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1);  $R_f$  **13b/14b**: 0.23. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Beim Anschütteln mit Ether kristallisiert **13b** aus und wird nach 30 Minuten bei Raumtemperatur isoliert. Die Mutterlauge wird mit wenig Diisopropylether versetzt. Bei Kühlschranktemperatur fällt **14b** aus.

#### Erythro-Verbindung **13b**.

Verbindung **13b** bildet farblose Kristalle, Schmp. 149° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 5.3 g (51%).

#### Threo-Verbindung **41b**.

Verbindung **14b** bildet farblose Kristalle, Schmp. 145° (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 1.1 g (11%).

#### 5-( $\alpha$ -Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester **13c/14c**.

Die Herstellung erfolgt analog **13b/14b** aus 1.85 g (6.8 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester [9] und 1.3 g (7.3 mmol) N-Bromsuccinimid, jedoch erübrigt sich die chromatographische Reinigung.

#### Erythro-Verbindung **13c**.

Verbindung **13c** bildet farblose Kristalle, Schmp. 160° Zers. (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 1.73 g (69%).

#### Threo-Verbindung **14c**.

Verbindung **14c** bildet farblose Kristalle, Schmp. 145° Zers. (aus Diisopropylether/Methanol), Ausbeute 0.56 g (22%).

#### 1,2-Dihydro-5-hydroxy-4-methoxy-2-oxo-6-phenylpyridin-3-carbonsäuremethylester **15a**.

a) Man rührt 1.0 g (3 mmol) **13a** in einer Mischung aus 15 ml Methanol und 20 ml 30 proz. Natronlauge 10 Minuten bei  $-10^\circ$ . Beim Ansäuern fällt die Substanz aus, Ausbeute 0.58 g (75%).

b) Man erhitzt 0.3 g (0.8 mmol) **13a** oder **14a** mit 0.9 g (4.5 mmol) Kaliumhydrogenphthalat in 10 ml 0.1N Silbernitratlösung 30 Minuten zum Sieden. Die erkaltete Lösung wird mit Chloroform ausgeschüttelt,

die organisch Phase abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Elutionsmittel: Chloroform/Methanol (10:1), Ausbeute 0.15 g (65%).

Aus Methanol erhält man gelbe Kristalle, Schmp. 207°, die eine rotbraune Eisenchloridreaktion geben; <sup>13</sup>C-NMR (in DMSO-d<sub>6</sub>): δ 157.8 (C-2), 110.1 (C-3), 159.1 (C-4), 131.9 (C-5), 132.7 (C-7), 165.6 (C-7), 52.4 (C-8), 60.1 (C-9), 135.8 (C-1'), 128.1 (C-2'/6'), 129.3 (C-3'/5'), 128.9 (C-4').

1,2-Dihydro-4-hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-2-pyridon **15b**.

Die Herstellung erfolgt analog **15a**, Methode b), aus 0.3 g (1 mmol) **13b** oder **14b**, 0.9 g (4.5 mmol) Kaliumhydrogenphthalat und 12 ml 0.1N Silbernitratlösung. Aus Methanol erhält man 70 mg (32%) farblose Kristalle, Schmp. 245°, die rotbraune Eisenchloridreaktion geben.

1,2-Dihydro-5-hydroxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-6-phenylpyridin-3-carbonsäuremethylester **15c**.

Man erhitzt 0.5 g (1.4 mmol) **13c** oder **14c** mit 0.5 g (2.9 mmol) Silbernitrat und 20 ml 2-Propanol 10 Minuten unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt. Elutionsmittel: Chloroform/Essigester (1:1). Aus Diisopropylether/Methanol erhält man 0.29 g (75%) farblose Kristalle, Schmp. 201°, die rotbraune Eisenchloridreaktion geben.

1,2-Dihydro-5-hydroxy-4-methoxy-2-oxo-6-phenylpyridin-3-carbonsäure **15d**.

a) Die Herstellung erfolgt analog **15a**, Methode a), aus 1.0 g (3 mmol) **13a** und 20 ml 30 proz. Natronlauge. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Beim Ansäuern fällt **15d** aus. Ausbeute 0.59 g (80%).

b) Man erhitzt 0.5 g (1.8 mmol) **15a** mit 15 ml Methanol und 15 ml 2N Natronlauge 10 Minuten unter Rückfluß. Nach dem Ansäuern und Abkühlen kristallisiert **15d** aus. Ausbeute 0.37 g (78%).

Aus Methanol erhält man hellgelbe, verfilzte Nadeln, Zers. bei 205°, die rotbraune Eisenchloridreaktion geben.

1,2-Dihydro-4,5-dihydroxy-6-phenyl-2-pyridon **16b**.

a) Man erhitzt 0.2 g (0.8 mmol) **16d** in 3 ml DMSO 20 Minuten auf 120°. Beim Verdünnen mit Wasser fällt die Substanz aus. Ausbeute 80 mg (50%).

b) Man erhitzt 0.45 g (1.5 mmol) **15d** mit 150 mg Anilin und 5 ml Nitrobenzol 30 Minuten auf 170°. Beim Abkühlen kristallisiert **16b** aus. Ausbeute 0.15 g (40%).

Aus Methanol erhält man farblose Kristalle, Zers. um 260°, die grüne Eisenchloridreaktion geben.

1,2-Dihydro-4,5-dihydroxy-2-oxo-6-phenylpyridin-3-carbonsäure **16d**.

Man erhitzt 0.4 g (1.5 mmol) **15a** in einer Mischung aus 16 ml Methanol und 4 ml 20 proz. Salzsäure 1,5 Stunden unter Rückfluß. Beim Abkühlen kristallisiert **16d** aus. Aus Methanol erhält man 0.25 g (70%) farblose Nadeln, Schmp. 279-283°, die braune Eisenchloridreaktion geben.

## LITERATUR UND NOTEN

- [1] H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Ann. Chem.*, 1692 (1985).
- [2] C. Herdeis *Arch. Pharm.* (Weinheim), **316**, 719 (1983).
- [3] C. Kreiner, Dissertation Universität München (1976).
- [4] B. Wiesend, Dissertation Universität München (1984).
- [5] H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **318**, 311 (1985).
- [6] Die Unterscheidung der Epimeren als *Erythro-* bzw. *Threo-* Verbindung bezieht sich auf die Stellung der benachbarten Substituenten Halogen und Methoxyl; demnach wird das 5S, 6R-Isomer (Razemat) als Erythroverbindung, das 5S, 6S-Isomer (Razemat) als Threoüberbindung bezeichnet.
- [7] M. Tanabe und S. Urano, *Tetrahedron*, **39**, 3569 (1983).
- [8] H.-D. Stachel, K. K. Harigel, H. Poschenrieder und H. Burghard, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1195 (1980).
- [9] H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Z. Naturforsch.*, **36b**, 721 (1981).

## English Summary.

The epimeric bromohydrins **13/14** as well as their ethers **5/6** rearrange in the presence of silver ions to the 5-hydroxypyridones **15** or their ketals **9** respectively. With the bromohydrin ethers **5/6a** and **b** this transformation is effected also with sodium methoxide. Under these reaction conditions the ring expansion is presumed to proceed via bicyclic aziridines of which **7** could be isolated. The *N*-methylated compounds **5c/6c** which cannot react likewise, form with sodium methoxide the 6-methoxypyridone **12**.