

„... und ehrt mir ihre Kunst!“ – Evaluierung historischer und neuer Synthesewege zu 1,5-Dihydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonsäure und 1,3-Dihydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carbonsäure

“... and honour their art!” – Evaluation of Historical and New Routes to 1,5-Dihydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxylic Acid and 1,3-Dihydroxy-2-oxo-3-pyrroline-4-carboxylic Acid

Dennis Wiedemann und Andreas Grohmann

Institut für Chemie, Technische Universität Berlin, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin, Deutschland

Reprint requests to Prof. Dr. A. Grohmann. Fax: +49 30 314 22935.

E-mail: andreas.grohmann@chem.tu-berlin.de

Z. Naturforsch. **2009**, 64b, 1276 – 1288; received September 11, 2009

Gewidmet Professor Hubert Schmidbaur anlässlich seines 75. Geburtstags

The historical and recent literature describing synthetical pathways to the title compounds is comprehensively summarized and evaluated. Routes *via* 2,5-dioxoadipic acid or 2,5-dihydroxymuconic acid as intermediates could not be followed reproducibly. 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carboxylic acid and ethyl 3-hydroxy-2-oxo-3-pyrroline-4-carboxylate were fully characterized by spectroscopic methods and single-crystal X-ray diffraction. Both compounds have an enolic structure in solution as well as in the solid state. A recently published ring-closing metathesis (RCM) protocol to a derivative of the first title compound was unproductive in our hands. We present a new two-step synthesis of the similarly substituted 5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide using succinyl cyanide. The product was identified and characterized by spectroscopic methods and X-ray crystallography.

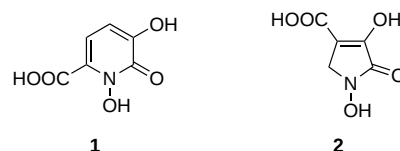
Key words: Lanthanoid Chelators, 1,2-HOPO, 2,5-Dioxohexanedioic Acid, 2,5-Dioxohexanedinitrile, 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide

Einleitung

„Verachtet mir die Meister nicht, und ehrt mir ihre Kunst!“ [1]. Die Raffinesse und Kunstfertigkeit, mit der Experimentalchemie im 19. und frühen 20. Jahrhundert betrieben wurde, ist achtungsgebietend, sobald wir nicht nur flüchtig zurückblicken. Richard Willstätter schrieb über die Arbeitsweise seines Doktorvaters Adolf von Baeyer [2]:

„Folgen wir dem Meister in sein Laboratorium. Wir wollen uns die merkwürdigen Apparate zeigen lassen, mit denen Baeyer die komplizierten Naturprodukte abgebaut und die berühmten Synthesen ausgeführt hat. Der Apparat ist das Reagenzglas. Eine andere Vorrichtung hat er selten in die Hände genommen.“

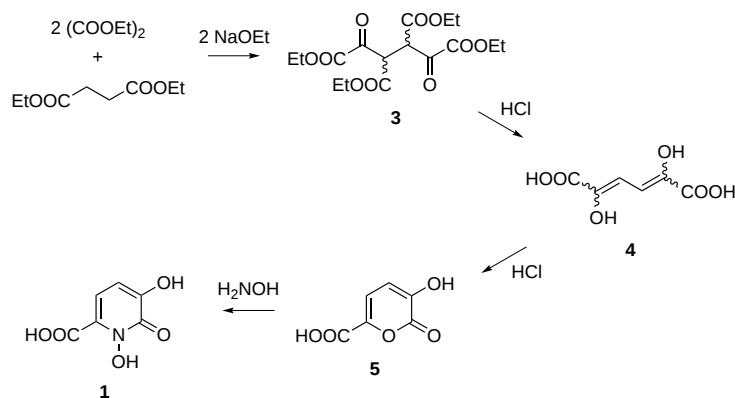
Aus dem Alter der damals entstandenen Vorschriften allerdings zu schließen, sie seien besonders verlässlich oder müssten mit modernen Methoden noch besser nachvollziehbar sein, kann zu Überraschungen führen. Auch die Annahme, alte Prozeduren seien nach heu-



Schema 1. 1,5-Dihydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonsäure (**1**) und 1,3-Dihydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carbonsäure (**2**).

tigen Maßstäben überholt, greift zu kurz und bedarf einer Einzelfallprüfung.

Die vorliegende Arbeit berichtet von unseren Versuchen, im Rahmen der Darstellung eines speziellen Liganden organische Synthesevorschriften der ferneren und jüngeren Vergangenheit nachzuvollziehen. Um die Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext einzuordnen, wird die einen Zeitraum von über einem Jahrhundert umfassende Literatur resümiert und bewertet. Ziel der Synthesen sind 3,6-disubstituierte 1-Hydroxy-2(1H)-pyridone von Typ **1** und 3,4-

Schema 2. Syntheseskizze zum Pyridon **1**.

disubstituierte 1-Hydroxy-3-pyrrolin-2-one vom Typ **2** (Schema 1). Chelatliganden mit mehreren derartigen Heterozyklen, die jeweils als starre Koordinationseinheiten fungieren, sind als potentielle Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT) von Interesse. Von Raymond und Mitarbeitern wurden bereits Liganden basierend auf 1-Hydroxy-2(1*H*)-pyridonat (1,2-HOPO) für die dreiwertigen Ionen der Eisengruppe [3], dann für Actinoid- [4] und schließlich für Lanthanoid(III)-Ionen [5] eingeführt. Diese Liganden zeichnen sich durch hohe Affinität zu den genannten Metallen (Koordination über je zwei Sauerstoffdonoren, hohe Selektivität, hohe Komplexstabilität) und Rigidität aus. Die von uns anvisierten Moleküle verfügen über einen weiteren Substituenten, der die Anbindung eines Molekülteils mit Reporterfunktion erlaubt, um die Relaxivität eines Lanthanoid-Komplexes pH-abhängig zu schalten. Besonders im Hinblick darauf ist die Starrheit des Ligandengerüsts von Bedeutung, da sie eine signifikante Änderung der Sterik des Moleküls infolge des Schaltens gewährleistet.

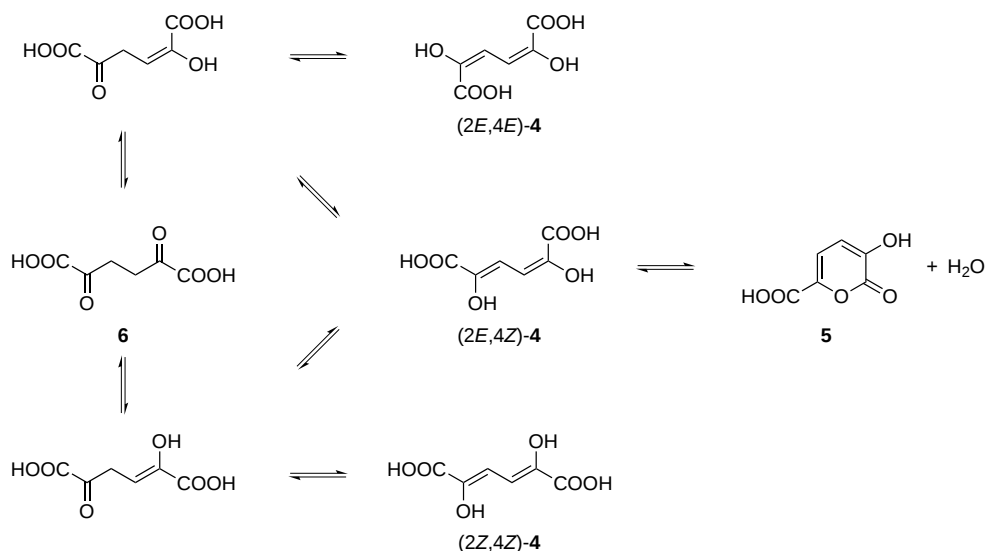
Ergebnisse und Diskussion

Synthesewege über Ester von 2,5-Dioxoadipinsäure und 2,5-Dihydroxymuconsäure

Zur Synthese von Pyridon **1** liegt ein Weg ausgehend von Diethyloxalat und Diethylsuccinat nahe (Schema 2). Durch Claisen-Kondensation lässt sich der so genannte Dioxalbernsteinsäureester (**3**) – ein Gemisch von Stereoisomeren des Tetraethyl-1,4-dioxo-1,2,3,4-butantetracarboxylats – erhalten. Er sollte sich durch Hydrolyse über 2,5-Dihydroxymuconsäure (2,5-Dihydroxy-2,4-hexadiensäure, **4**) in 3-Hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-6-carbonsäure (**5**) überführen lassen, die zum Beispiel durch Umsetzung mit Hydroxylamin

Zielstruktur **1** zugänglich macht. Dass substituierte 2-Pyrone oder 2(2*H*)-Pyranone darüber hinaus von allgemeinem Interesse für die Synthese sind, zeigt ein jüngst erschienener Übersichtsartikel über ihr natürliches Vorkommen, ihre Zugänglichkeit und Reaktivität [6].

Erste systematische Untersuchungen zur Synthese und Reaktivität von Dioxalbernsteinsäureester (**3**) wurden 1895 von Wislicenus und Boeckler angestellt [7]. Die Autoren postulierten seinen überwiegend enolischen Charakter und hielten das Produkt seiner unvollständigen sauren Hydrolyse für ein γ -Lacton, das sie „Dioxalbernsteinsäurelactonester“ nannten. Im Jahre 1908 nahmen sich auch Blaise und Gault auf ihrer Suche nach einem Syntheseweg für 2,4-Dioxoglutarinsäure (2,4-Dioxopentandisäure) des Dioxalbernsteinsäureesters an [8]. Sie erkannten das Produkt der sauren Hydrolyse und anschließenden sublimativen Decarboxylierung als 3-Hydroxy-2-pyran, das bereits 1873 von Limpricht unter dem Namen „Isopyroschleimsäure“ beschrieben worden war [9]. Nach einem weiteren Jahr der Forschung konnten Blaise und Gault das „Dioxalbernsteinsäurelacton“ als δ -Lacton – nämlich 3-Hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-6-carbonsäure (**5**) – identifizieren, einen plausiblen Reaktionsmechanismus für seine Entstehung vorschlagen und somit Wislicenus' These, dass es sich um einen Fünfring handle, widerlegen [10]. Nachdem sich Sutter erfolglos daran versucht hatte, offenkettige 2,5-Dioxoadipinsäure (2,5-Dioxohexandisäure, **6**) darzustellen [11], berichteten Haworth *et al.* im Jahre 1938 ohne Angabe einer Ausbeute vom Erfolg eben jener Synthese [12]. Sie charakterisierten sowohl das Pyron **5** als auch eine offenkettige C₆-Disäure („ α,α' -Diketo adipinsäure“) mittels UV/Vis-Spektroskopie und postulierten für erstgenanntes in wässriger Lösung

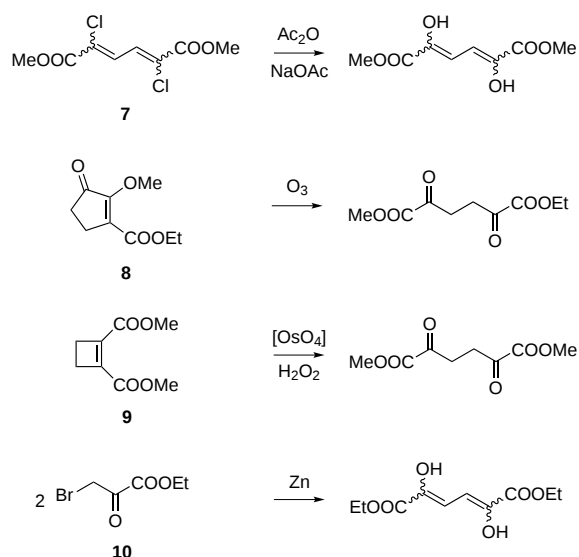


Schema 3. Isomerisierungen und Zyklisierung von 2,5-Dioxoadipinsäure (6) und 2,5-Dihydroxymuconsäure (4) im sauren Medium.

trotz schwacher Indizienlage ein Überwiegen der Ketoform. Ein Jahr später gelang Wille die Darstellung der Dimethylester von 2,5-Dioxoadipinsäure (6) und 2,5-Dihydroxymuconsäure (4) auf anderem Wege als über Dioxalbernsteinsäureester (siehe weiter unten) [13]. Er konnte außerdem deren Verseifung und Umwandlung ineinander beschreiben sowie die Löslichkeits- und Reaktivitätsunterschiede herausarbeiten. Der von Haworth *et al.* als „ α,α' -Diketo adipinsäure“ bezeichneten Substanz ordnete er auf Grund ihrer Eigenschaften stimmig die Konstitution von 2,5-Dihydroxymuconsäure (4) zu. Die schon mehrfach beobachtete Gelbfärbung ihrer alkalisch gestellten Lösung wurde 1953 von Linstead *et al.* im UV/Vis-Spektrometer verfolgt und der Zyklisierung zum Pyron 5 zugeschrieben [14]. Die Autoren hatten jedoch weder Produkte noch Ausgangsstoffe isoliert, so dass fraglich bleibt, ob sie nicht nur eine der zahlreichen möglichen Isomerisierungen innerhalb des komplexen Reaktionssystems beobachtet hatten (Schema 3). Die Verwendung von potentiellen Intermediaten der Kaskade aus Verseifung, Decarboxylierung und Zyklisierung von Dioxalbernsteinsäureester (3) schaffte keine Abhilfe gegenüber Schwierigkeiten bei der stringenten Synthese eines einzelnen Produkts. So folgte Kumashiro im Jahre 1961 nicht der Syntheseroute über Dioxalbernsteinsäureester, sondern kondensierte Diethyl-2-oxoglutarat mit Diethyloxalat und erhielt so das monodecarboxylierte Derivat von 3

[15]. In einer mehrstufigen sauren Hydrolyse isolierte er allerlei zyklische Produkte in schlechten Ausbeuten. Malleron *et al.*, denen 1990 dann Methoden wie die NMR-Spektroskopie zur Verfügung standen, sahen bei höher substituierten Derivaten von 2,5-Dihydroxymuconsäure (4) im Gegensatz zu einigen der vorgenannten Autoren keine Hinweise auf das Vorliegen einer Ketoform analog 6 [16]. Sie führten vielmehr die Beobachtung einer von ihnen nicht gewünschten Zyklisierung zu 2-Oxo-2H-pyran-6-carbonsäuren auf die Dominanz der Enolform zurück.

Abseits der bereits beschriebenen Synthesewege wurden von Linstead *et al.* kleinere Mengen der Säure 4 aus Aldarsäure-Derivaten erhalten [14]. Eher der Struktursicherung von Ausgangsstoffen als der Synthese von Reinstoffen dienten eine Darstellung des Dimethylesters von 4 aus Dimethyl-2,5-dichloromuconat (7) [17] sowie die Ozonolyse von Ethyl-2-methoxy-3-oxo-1-cyclopentencarboxylat (8) zu einem gemischten Ester von 6 [18] (Schema 4). Eine andere Form der C=C-Doppelbindungsspaltung war bereits von Wille benutzt worden, um Dimethyl-2,5-dioxoadipat zu erhalten. Er hatte 1894 erstmals von Perkin synthetisiertes Dimethyl-1-cyclobuten-1,2-dicarboxylat (9) [19] einer Oxidation mit Osmiumtetroxid unterworfen [13]. Im Jahre 1949 schlugen Kuhn und Dury einen kurzen Weg zur Darstellung von Diethyl-2,5-dihydroxymuconat über die zinkvermittelte Kupplung von zwei Äquivalenten Ethylbromopyruvat (10) vor



Schema 4. Andere Synthesewege für Ester der 2,5-Dioxoadipinsäure (6) und 2,5-Dihydroxymuconsäure (4).

[20]. Sie zeigten in einer weiteren Veröffentlichung die vielfältige Verwendbarkeit des Produktes für Ring-schlüsse zu Heterozyklen [21]. Es existiert nur eine kleine Anzahl von späteren Publikationen, die erfolgreiche weiterführende Synthesen mit dem so erhaltenen Ester beschreiben. So wurde von der Kondensation zu Pyrrol-2,5-dicarbonsäuren mit Cyclophanen [22] und einfachen aromatischen Aminen [23] berichtet.

Dass 2,5-Dioxoadipinsäure (6) nicht nur ein Labor-kuriosum darstellt, wurde bereits 1930 von Toennies-sen und Brinkmann vermutet: Sie postulierten eine Rolle als Zwischenprodukt beim Pyruvat-Abbau [24], der später die Bezeichnung „Zitronensäurezyklus“ er-hielt. Wille konnte diese Annahme 1939 durch bio-chemische Versuche mit Organpräparaten widerlegen, zeigte aber gleichzeitig, dass speziell behandelte Bier-hefe 2,5-Dioxoadipinsäure (6) metabolisiert [13]. Erst 1973 wurde von Sharma und Blumenthal nachgewie-sen, dass sie auch *in natura* als Intermediat im Katabo-lismus von D-Glucarsäure in *Bacillus megaterium* auf-tritt [25].

Wir haben uns bei unseren Versuchen zur Darstel-lung von 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbonsäure (5) hauptsächlich auf den Syntheseweg über Dioxal-bernsteinsäureester (3) konzentriert (Schema 2), da letzterer günstig und in großen Mengen zugänglich ist. Es ist uns gelungen, Wislicenus' Erfahrungen bei der Synthese und Charakterisierung nachzu-vollziehen [7]. Wir haben 3 in Ausbeuten von

57 % bei Kristallisation des intermediären Dinatri-umdioxalbernsteinsäureesters (Dinatrium-1,2,3,4-tetra[ethoxycarbonyl]-1,3-butadien-1,4-bis[olat]) bzw. 83 % bei direkter Aufarbeitung der Mutterlauge – ohne erkennlichen Qualitätsunterschied – erhalten. Das Dinatriumsalz zeigt im ^1H -NMR-Spektrum zwei Gruppen überlagerter Signale für die Methyl- und Methylenprotonen, was darauf schließen lässt, dass es sich um ein Gemisch verschiedener *E/Z*-Isomere handelt. Die Elementaranalyse weist außerdem auf eine anteilige Protonierung während der Aufarbeitung hin, die mit den Ergebnissen aus der Literatur in Einklang steht. Auch Dioxalbernsteinsäureester (3) haben wir – wie die Autoren vor uns – nicht in hochreiner Form erhalten. Die Elementaranalyse und die signalreichen NMR-Spektren zeigen, dass unter den Reaktionsbedingungen bereits ein Teil des Esters verseift wird. Das ^1H -NMR-Spektrum lässt keine Aussage darüber zu, ob der Ester 3 als Enol oder Keton vorliegt; es konnten weder Signale für enolische noch zusätzliche aliphatische Protonen ausgemacht werden.

Es ist alles andere als trivial, die Reaktionskaska-de aus vierfacher Verseifung, zweifacher Decarboxy-lierung und gegebenenfalls Zyklisierung von 3, die zu 2,5-Dihydroxymuconsäure (4), 2,5-Dioxoadipinsäure (6) oder 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbonsäure (5) führen soll, experimentell nachzuvollziehen. Wir haben gefunden, dass 5 zwar nach den genannten Literaturvorschriften in Ausbeuten von 0–21 % (mit klarer Häufung im unteren Bereich) erhalten werden kann, jedoch selten rein und nicht reproduzierbar ent-steht. Immer wieder fallen bei der Aufarbeitung gel-be bis bräunliche Harze an, die größere Mengen an Oxal- oder Bernsteinsäure enthalten und sich weder durch Umkristallisieren (aus Wasser, Acetonitril, Eis-sessig, Nitroethan, Alkoholen oder Aceton) noch Ex-traktion (in Diethylether, Dichlormethan, Wasser oder Salzsäure) oder Dünnschichtchromatographie (auf Si-licagel mit gängigen Lösemitteln) selektiv auftrennen lassen. Auch die Variation von Reaktionstemperatur und -dauer führt nicht zu reproduzierbaren Verbesse-rungen. Trotz dieser Widrigkeiten ist es uns gelun-gen, eine für die Charakterisierung nach modernen Methoden ausreichende Menge an 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbonsäure (5) in guter Reinheit darzu-stellen. Anders als Haworth *et al.* [12] darlegen, ist sie in Diethylether nicht oder nur sehr schlecht, in Alkoholen und heißem Wasser hingegen gut löslich. Sowohl in Lösung als auch im Festkörper weist sie

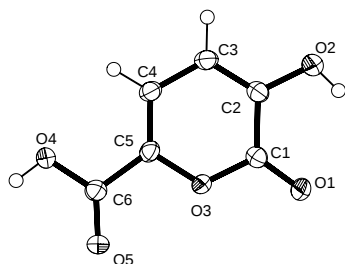


Abb. 1. Molekülstruktur von 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbonsäure – DMSO (1/1) (**5** · DMSO) im Kristall (Auslenkungsellipsoide mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome mit willkürlichen Radien, Lösemittelmoleküle aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgelassen). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: C1–O1 1.221(2), C2–O2 1.346(2), C1–C2 1.450(2), C2–C3 1.344(2), C3–C4 1.420(2), C4–C5 1.340(2), C5–O3 1.370(2), O3–C1 1.367(2); O4–C6–O5 125.4(2).

nach NMR- und röntgenstrukturanalytischem Befund die vom Namen implizierte Enolstruktur auf. Verbindung **5** kristallisiert aus DMSO durch Verdampfung mit einem Äquivalent des Lösemittels (Abb. 1) [26]. Die enolische C–O-Bindung entspricht mit $d(\text{C2}, \text{O2}) = 1.346(2)$ Å einer kontrahierten Einfachbindung, die sich aber deutlich von der benachbarten C=O-Doppelbindung mit $d(\text{C1}, \text{O1}) = 1.221(2)$ Å unterscheidet. Man findet im Gegensatz zu O1 bei O2 Elektronendichte, die einem Proton entspricht. Während die C–O-Bindungen innerhalb des Rings mit $d(\text{C1}, \text{O3}) = 1.367(2)$ Å und $d(\text{C5}, \text{O3}) = 1.370(2)$ Å gleich lang sind, zeigen die C–C-Bindungen eine Alternanz zwischen Doppel- (C2–C3, C4–C5) und verkürzten Einfachbindungen (C1–C2, C3–C4). Dies weist auf eine weitgehende Lokalisierung der π -Elektronendichte hin. Die Ringatome bilden eine Ebene mit einer maximalen Abweichung von $d(\text{E1}, \text{C5}) = 0.004(2)$ Å. Die Entitäten bilden eine Schichtstruktur parallel zu (122) aus, die sich in Einheiten von je zwei Zyklen und zwei terminalen DMSO-Molekülen gliedert. Die Einheiten werden durch mehrere Wasserstoffbrücken stabilisiert, zeigen aber keine Wechselwirkungen untereinander.

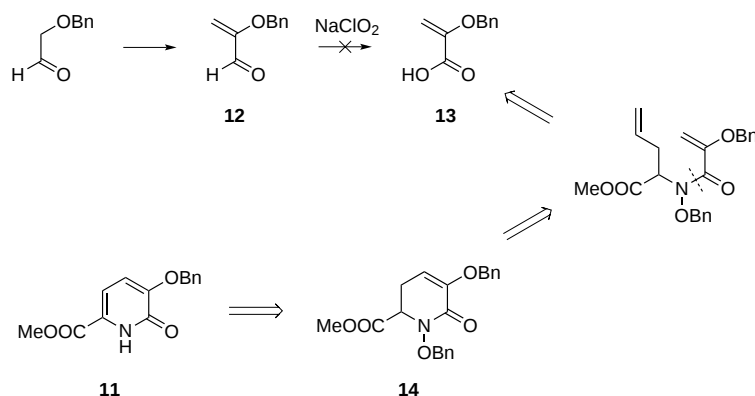
Nur in wenigen Fällen haben wir bei der sauren Hydrolyse von **3** ebenfalls in Diethylether unlösliche 2,5-Dihydroxymuconsäure (**4**) isolieren können. Ihre NMR-Spektren zeigen zweifelsfrei, dass in DMSO-Lösung nur die Enolform vorliegt. Die geringe Anzahl an Signalen legt außerdem nahe, dass es sich um ein höhersymmetrisches Isomer mit (2Z,4Z)- oder (2E,4E)-Konfiguration handelt, wobei die Bildung des (2Z,4Z)-Isomers auf Grund der *trans*-Ständigkeit der

sterisch anspruchsvolleren Gruppen thermodynamisch bevorzugt sein sollte. Sein Vorliegen ist insofern schlüssig, als eine Zyklisierung zum Pyron nur in der *s-cis*-Konformation erfolgen kann, in der sich allein beim (2E,4Z)-Isomer eine Hydroxyl- und eine Carboxylgruppe nahekomen (vgl. Schema 3). Das isolierte Stereoisomer hat also keine Möglichkeit zur intramolekularen Kondensation.

Darauf, dass die Hydrolyse keineswegs als Kaskade aus Verseifung, Decarboxylierung und Zyklisierung in dieser zeitlichen Reihenfolge verstanden werden sollte, weist die uns gelungene Isolierung von Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carboxylat – also des Ethylesters von **5** – hin (das Auftreten eines ^1H -NMR-Signals bei $\delta = 11.02$ ppm für das Enol und das Fehlen eines Signals für ein Säureproton bei tieferem Feld bestätigen, dass es sich beim Produkt tatsächlich um einen Ester und nicht um einen Enolether handelt). Es ist anzunehmen, dass unter saurer Katalyse zu den in Schema 3 beschriebenen Gleichgewichten noch entsprechende Veresterungen/Verseifungen sowie Tautomerisierungen der Ester hinzukommen. Die einzig irreversiblen Schritte stellen die Decarboxylierungen in 2- und 3-Position an Dioxalbernsteinsäureester (**3**) dar, die auf die Verseifung der entsprechenden Estergruppen folgen. In der Komplexität dieses Reaktionssystems ist auch der Grund für die mangelnde Reproduzierbarkeit der Synthesen zu suchen.

Konvergenter Syntheseweg über Ringschlussmetathese (RCM)

Zusätzlich zu den bereits vorgestellten Synthesen, die allesamt nur zu Zwischenprodukten auf dem Weg zu Pyridonen vom Typ **1** führen, beschrieben Donohoe *et al.* 2008 ein Baukastensystem für die Darstellung von hochsubstituierten 2(1H)-Pyridonen [27]. Für die Zielverbindung Methyl-5-(benzyloxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylat (**11**) wurde eine konvergente Route vorgestellt, deren Schlüsselschritt eine Ringschlussmetathese (RCM) mit dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator der 2. Generation ist. Ein Jahr später wurde in einer weiteren Publikation [28] angegeben, dass fälschlicherweise das isomere Methyl-1-(benzyloxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylat als **11** präsentiert worden war. Dies steht in Einklang mit unseren Ergebnissen beim Versuch, die Darstellung von **11** nachzuvollziehen. In der zweiten Veröffentlichung [28] wurde auch ein veränderter Syntheseweg vorgestellt (Schema 5), auf dem zunächst 2-(Benzyloxy)acetaldehyd zu 2-(Ben-



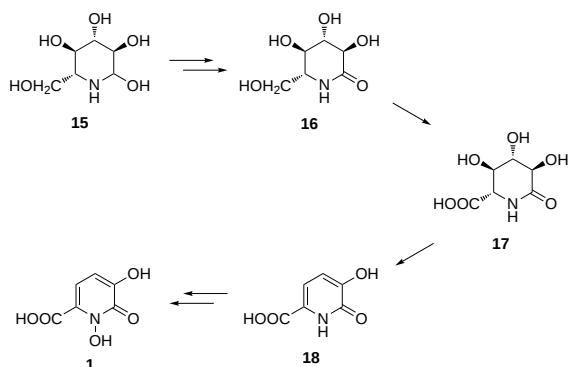
Schema 5. Ergebnisse der Nacharbeitung des RCM-Synthesewegs nach Donohoe.

zyloxy)acrylaldehyd (**12**) olefiniert und dieser zu 2-(Benzyloxy)acrylsäure (**13**) oxidiert wird. Nach Amidknüpfung mit dem passend substituierten Homoallylamin findet die Ringschlussmetathese zum Zyklus **14** gefolgt von der Aromatisierung (Bromierung, Eliminierung von Bromwasserstoff) zum Zielmolekül **11** statt.

In unseren Händen hat die Oxidation von **12** unter den in der Publikation angegebenen Bedingungen (Natriumchlorit in einer Mischung aus wässrigem Phosphatpuffer und *tert*-Butanol mit 2-Methyl-2-buten als Hypochlorit-Fänger [28]) nicht zum gewünschten Produkt **13** geführt. Stattdessen haben wir mehrfach größere Mengen an Benzoesäure isoliert, die auf eine oxidative Spaltung des Benzylothers hinweisen.

Andere Synthesewege

Eine weitere, allerdings sehr aufwändige Synthese von 1,5-Dihydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonsäure (**1**) geht vom Naturstoff Nojirimycin (**15**)

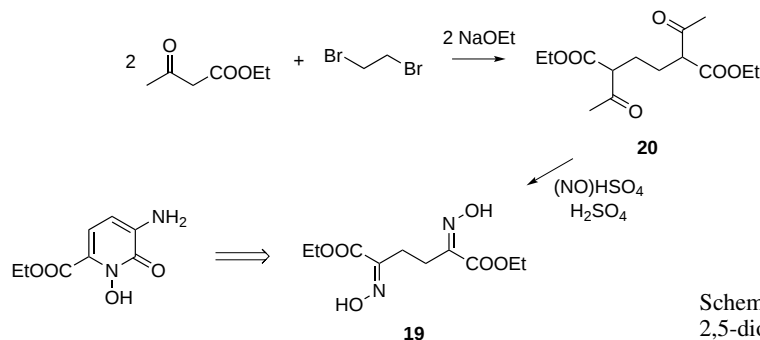
Schema 6. Synthese von 1,5-Dihydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonsäure (**1**) ausgehend von Nojirimycin (**15**) nach Tsuruoka.

aus (Schema 6). Tsuruoka und Mitarbeiter studierten diesen Naturstoff und seine Derivate wegen ihrer antibakteriellen Wirkung [29]. Verteilt über mehrere Veröffentlichungen, die zum Teil nur auf Japanisch verfügbar sind, berichteten sie von der Oxidation zu D-Glucono-1,5-lactam (**16**) [30], der Oxidation zu D-Glucono-1,5-lactam (**17**), der anschließenden Dehydratisierung zu 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonsäure (**18**) [31] und der *N*-Oxidation zu **1** [32]. Allerdings sind vermeintlich einfache Synthesen des Ausgangsstoffes Nojirimycin (**15**) problembehaftet, wie auch von anderen Arbeitsgruppen konstatiert wurde [33].

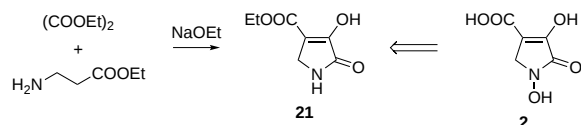
Eine reizvolle Perspektive schien uns außerdem, anstelle der rein sauerstoffs substituierten Vorläufer **4** und **6** das stickstoffhaltige Derivat Diethyl-2,5-dioximinodiadipat (**19**) für Zyklisierungsversuche zu verwenden (Schema 7). Analoge Verbindungen eröffnen den Zugang zu einer reichhaltigen Heterozyklenchemie [34]. Während wir die 1890 von Perkin beschriebene Kondensation von Ethylacetoacetat mit 1,2-Dibromethan zu Diethyl-2,5-diacetyladiadipat (**20**) [35] in geringer Ausbeute (4 %) nachvollzogen haben, hat die anschließende 1932 von Kon und Nandi beschriebene Synthese von **19** mit Nitrosylschwefelsäure in konzentrierter Schwefelsäure [36] nur Spuren des Produkts geliefert. Weitere Versuche sind deshalb unterblieben.

Synthese von Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carboxylat

Als Vorläufer für Lanthanoid(III)-Chelatoren sind 3,4-disubstituierte 1-Hydroxy-3-pyrrolin-2-one vom Typ **2** ähnlich interessant wie entsprechende 2(1*H*)-Pyridone. Auch sie stellen starre zweizählige Liganden dar, die in 3- und 4-Position weiter derivatisierbar



Schema 7. Angestrebte Zyklisierung von Diethyl-2,5-dioximinoadipat (**19**).



Schema 8. Synthese des Pyrrolinons **2**.

sind. Ein Nachteil gegenüber ihren Sechsring-Analoga besteht darin, dass die in 4-Position angebrachten Reste bei Koordination mehrerer dieser Einheiten an ein Metallion relativ weit voneinander entfernt sein werden. Es ist daher zu erwarten, dass die erwünschte Reporterfunktion (siehe Einleitung) eine geringere Effektivität aufweist.

Um die grundsätzlichen synthetischen Möglichkeiten auszuloten, haben wir uns einer Vorschrift von Southwick und Crouch, die im Jahre 1953 Protokolle zur Darstellung verschiedener 1-Aryl- und 1-Alkyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carbonsäureester veröffentlicht hatten, bedient [37]. Für uns von Interesse ist das einfache, 1-unsubstituierte Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carboxylat (**21**, Schema 8). Statt in der angegebenen Ausbeute von 72 % haben wir das Produkt stets nur in Ausbeuten < 1 % erhalten. Dies macht die Synthese für Folgeversuche unattraktiv; der Weg ist deshalb von uns aufgegeben worden. Es steht außer Zweifel, dass das Molekül – anders als die Strukturformeln von Southwick und Crouch nahelegen – sowohl in Lösung (vgl. ¹H-NMR-Spektrum) als auch im Festkörper in der Enolform vorliegt; die Argumente dafür entsprechen denen, die bereits für **5** · DMSO vorgetragen worden sind (siehe oben). Die Gerüstatome im Zyklus bilden eine Ebene mit einer maximalen Abweichung von $d(E1, C1) = 0.006(3)$ Å (Abb. 2). Die Ethylgruppe weist eine Lagefehlordnung auf, ist aber nur auf einer Position verfeinert worden. Dies führt zu im Vergleich zu den anderen Atomen erhöhten Auslenkungsparametern. Durch Wasserstoff-

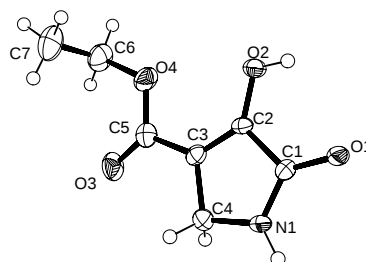
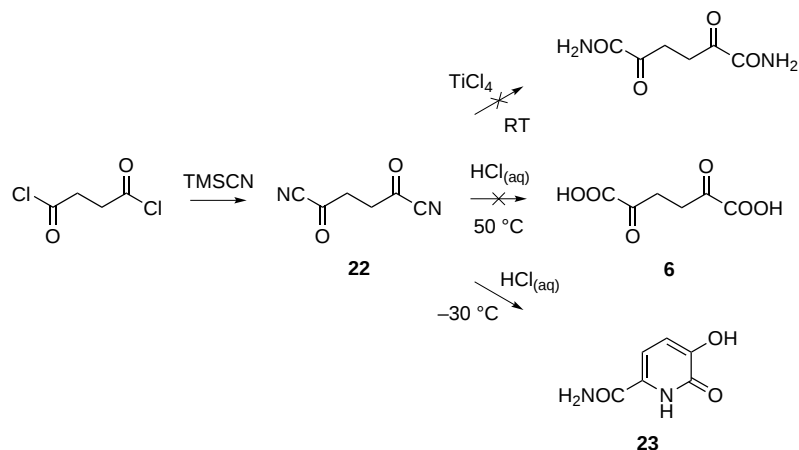


Abb. 2. Molekülstruktur von Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carboxylat (**21**) im Kristall (Auslenkungsellipsoide mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome mit willkürlichen Radien). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: C1–O1 1.247(4), C2–O2 1.326(4), C1–C2 1.492(4), C2–C3 1.342(4), C3–C4 1.503(5), C4–N1 1.453(4), N1–C1 1.316(4); O3–C5–O4 125.2(3), O4–C6–C7 110.9(3).

brücken zwischen benachbarten Molekülen wird eine Schichtstruktur stabilisiert, die aus nebeneinanderliegenden Ringen besteht. Letztere sind ohne Hinweise auf π -Wechselwirkungen gestapelt. Der Blick auf (20 1) offenbart eine Orientierung der Ethylreste auf die Weise, dass sie Schichten mit hydrophoben Wechselwirkungen bilden, die sich entlang [010] mit je zwei Schichten von Zyklen abwechseln.

Hydrolytische Zyklisierung von Succinylcyanid

Seit den 1940er Jahren wurden die unterschiedlichen Reaktionsmodi von Acylcyaniden systematisch untersucht [38]. Sie machen durch Hydrolyse im stark sauren Milieu sowohl 2-Oxosäuren als auch 2-Oxosäureamide zugänglich. Bereits Sutter stellte durch Verseifung von Succinylcyanid (**22**) 2,5-Dioxoadipinsäurediamid dar, nachdem er Schwierigkeiten bei der Synthese des Edukts überwunden hatte [11]. Unser Interesse hat der C₆-Baustein **22** vor allem deshalb geweckt, weil er einen direkten Weg zu sauerstoff- oder stickstoffhaltigen Sechsring-



Schema 9. Ergebnisse der Versuche mit Succinylcyanid (**22**, TMSCN: Trimethylsilylcyanid).

Heterozyklen mit dem gewünschten Substitutionsmuster eröffnen könnte. Zwar waren Zyklisierungen durch Reaktion von Nukleophilen mit mehreren Äquivalenten an Acylcyaniden bekannt [39], intramolekulare Ringschlüsse von Bis(acylcyaniden) allerdings bisher nicht.

Für unsere Zwecke steht ein moderneres Protokoll zur Verfügung, das Succinylcyanid (**22**) durch Umsetzung von Succinylchlorid mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in nahezu quantitativen Ausbeuten verfügbar macht (Schema 9) [40]. Das Produkt fällt stets als metastabile Flüssigkeit an, die beim Überleiten eines leichten Stickstoffstroms kristallisiert und eine so hohe Reinheit aufweist, dass ein Umkristallisieren aus Diethylether mit Aktivkohle nicht notwendig ist. Die chemischen Verschiebungen in den ^1H -NMR-Spektren sind hinreichend unterschiedlich, um eine Reaktionsverfolgung zu ermöglichen ($\delta = 3.25$ ppm für Succinylchlorid und $\delta = 3.18$ ppm für Succinylcyanid in $[\text{D}]\text{Chloroform}$). Die bereits publizierten analytischen Daten haben wir um ein $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ergänzt.

Sich anschließende Versuche, Succinylcyanid (**22**) – sowohl nach Sutters Methode [11] als auch durch Mukaiyama-Nitrilhydrolyse [41] – zu 2,5-Dioxoadipinsäurediamid oder mit Salzsäure zu 2,5-Dioxoadipinsäure [38] zu verseifen, sind fehlgeschlagen (Schema 9). Neben schwerlöslichen Polymeren haben wir lediglich Bernsteinsäure und Spuren offenkettiger Amide als Produkte identifiziert. Durch Hydrolyse mit 25%iger Salzsäure bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ hingegen haben wir 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamid (**23**) in einer Ausbeute von 4% (nicht optimiert, nicht elementaranalysen-

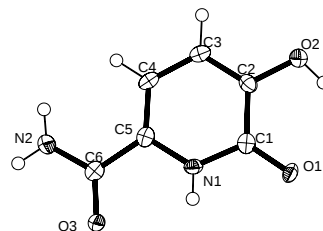


Abb. 3. Molekülstruktur von 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamid-Dihydrat (**23** · 2 H_2O) im Kristall (Auslenkungsellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome mit willkürlichen Radien, Wassermoleküle aus Gründen der Übersichtlichkeit ausgelassen). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel $^\circ$: C1–O1 1.246(3), C2–O2 1.338(3), C1–C2 1.437(4), C2–C3 1.366(4), C3–C4 1.400(4), C4–C5 1.360(4), C5–N1 1.363(4), N1–C1 1.373(4); O3–C6–N2 121.5(3).

rein) gewonnen. Die Struktur des Produkts ist mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Kristallstrukturanalyse gesichert worden. Verbindung **23** liegt in Lösung (^1H -NMR-Befund) wie im Festkörper (Röntgenstrukturanalyse) als Enol vor, wobei für die Molekülstruktur von **23** · 2 H_2O im Kristall die gleichen Erwägungen wie für **5** · DMSO (siehe oben) gelten. Die Ringatome bilden hier eine Ebene mit einer maximalen Abweichung von $d(\text{E1}, \text{C2}) = 0.008(3)$ Å (Abb. 3). Eines der Wassermoleküle (O4, H4a, H4b) liegt auf einer wohldefinierten Position, während das andere (O5, H5a, H5b) fehlgeordnet ist; dies schlägt sich in vergrößerten Auslenkungsparametern nieder. Die Struktur im Festkörper wird durch ein dreidimensionales Netz von Wasserstoffbrücken sowohl zwischen den Wassermolekülen und Zyklen als auch jeweils untereinander stabilisiert. Letztere sind ohne Hinweise auf π -Wechselwirkungen gestapelt. Entlang

[001] zeigt sich ein schichtartiger Aufbau, bei dem sich Zyklen in einer Orientierung, Wassermoleküle, Zyklen in anderer Orientierung und wiederum Wassermoleküle abwechseln.

Schlussbemerkung

Unsere Untersuchungen möglicher Wege zu 1,5-Dihydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonsäure (**1**) und 1,3-Dihydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carbonsäure (**2**) haben gezeigt, dass die Reproduktion älterer Ergebnisse mitunter schwierig oder unmöglich sein kann. Dies mag zum Einen am gänzlich anderen methodischen Repertoire heutiger Chemikerinnen und Chemiker im Vergleich zu dem des vorletzten Jahrhunderts, zum Anderen aber auch am Auslassen vermeintlich unwichtiger Details in den Synthesvorschriften oder der Veränderung der Ansatzgrößen liegen. Im Rahmen unserer Arbeiten haben wir sowohl einige literaturbekannte und bisher wenig beachtete Substanzen mit modernen Methoden charakterisiert als auch Fragen zu deren Molekülstruktur und Stereochemie beantwortet. Hervorzuheben ist dabei die präzedenzlose Darstellung von 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamid (**23**): Statt durch eine vielstufige modulare Synthese ist der analog Verbindung **11** substituierte tetrafunktionale Zyklus mit klassischen Methoden in zwei Stufen zugänglich. Die im Titel genannte Zielverbindung **1** oder entsprechende Derivate sollten daraus nach etablierten Protokollen zur Modifikation funktioneller Gruppen (Transamidierung, Umwandlung in Ester, N-Oxidation) zugänglich sein.

Experimenteller Teil

Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Substanzen wurden unter Anwendung der Schlenk-Technik unter trockenem Stickstoff bzw. im Feinvakuum ($p = 10^{-3}$ mbar) gehandhabt. Trimethylsilylcyanid (TMSCN) wurde von Acros Organics, alle anderen Reagenzien wurden von Sigma-Aldrich erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Absolute Lösemittel wurden frisch von entsprechenden Trocknungsmitteln (Natriumkaliumbenzophenonketyl für Et₂O, Magnesiummethanolat für EtOH und Natriumbenzophenonketyl für Toluol) destilliert.

Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer des Typs Nicolet Magna System 750 aufgenommen. Der Aufnahme von NMR-Spektren dienten Geräte des Typs Bruker ARX 200 sowie Bruker ARX 400. Die angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan

(TMS) und wurden gegen das interne Lösemittelsignal referenziert ($\delta_{\text{H}} = 2.49$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 39.50$ ppm für DMSO, $\delta_{\text{H}} = 7.27$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 77.00$ ppm für Chloroform). Die Zuordnung wurde bei **5** exemplarisch mit Hilfe von NOE-Differenzspektren und 2D-Methoden (HMQC, HMBC), bei allen anderen Verbindungen in Analogie und durch Simulationen auf Basis von Spektrendatenbanken [42] vorgenommen. EI-Massenspektren wurden mit einem Spektrometer des Typs Varian MAT 311 A mit AMD-Intectra-Sektorfeld-Analysator (Konfiguration BE), ESI-Massenspektren mit einem Thermo Scientific Orbitrap LTQ XL (Sprayspannung: 5 kV, Quelltemperatur: 275 °C, Lösemittel: MeOH mit 0.1 % HCOOH) aufgenommen. Elementaranalysen wurden mit einem Gerät des Typs Thermo Finnigan Flash EA Serie 1112 durchgeführt.

Synthese von Dinatriumdioxalbernsteinsäureester

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss werden 4.7 g (0.20 mol) frisch geschnittenes Natrium unter Rühren in 70 mL abs. EtOH gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird 1.5 h bis zur vollständigen Reaktion des Natriums am Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 100 mL abs. Toluol zugesetzt. Die Lösung wird durch Destillation bei Normaldruck auf wenige Milliliter eingengt und auf RT abgekühlt. Die entstandene farblose Masse wird in 150 mL abs. Et₂O suspendiert. 28.1 mL (30.3 g, 0.20 mol) Diethyloxalat werden zügig zugegeben. Nach 30 min wird die nunmehr schwach gelbe Lösung zügig mit 16.1 mL (17.4 g, 0.10 mol) Diethylsuccinat versetzt. Die nach weiteren 30 min intensiv orangefarbene Lösung wird zwölf Tage verschlossen stehen gelassen. In dieser Zeit scheidet sich ein kompakter gelber Bodenkörper ab und lässt einen rotbraunen Überstand zurück. Erstgenannter wird abgetrennt, zügig in einem Mörser zerrieben und mit 300 mL abs. Et₂O gewaschen. Nach 4 h im Feinvakuum bleiben 28.6 g (0.07 mol, 70 %) Dinatriumdioxalbernsteinsäureester als gelbes Pulver zurück. – ¹H-NMR (200.13 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 4.05\text{--}3.35$ (m, 8 H, CH₂), 1.26–0.97 ppm (m, 12 H, CH₃). – C₁₆H₂₀Na₂O₁₀ (418.3): ber. C 45.94, H 4.82; gef. C 45.28, H 5.00.

Synthese von Dioxalbernsteinsäureester (3)

28.6 g (0.07 mol) Dinatriumdioxalbernsteinsäureester werden in 200 mL dest. H₂O gelöst und unter Rühren mit 150 mL HCl (25 %) versetzt. Aus der gelben Lösung scheidet sich ein farbloses Öl ab. Die Mischung wird mit 5 × 100 mL Et₂O extrahiert. Die schwach gelben Extrakte werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand 4 h im Feinvakuum getrocknet. Es bleiben 20.5 g (0.05 mol, 81 %) Dioxalbernsteinsäureester (**3**) als farbloses Harz zurück. – ¹H-NMR (200.13 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 4.33\text{--}3.98$ (m, 8 H, CH₂), 1.30–1.00 ppm (m, 12 H, CH₃). – ¹³C{¹H}-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 169.26\text{--}100.42$

(COOEt, C-1, C-2), 64.97–51.06 (CH₂), 15.20–13.53 ppm (CH₃). – C₁₆H₂₂O₁₀ (374.34): ber. C 51.34, H 5.92; gef. C 48.38, H 5.30.

Synthese von 2,5-Dihydroxymuconsäure (4) und Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carboxylat

20.00 g (53 mmol) Dioxalbernsteinsäureester (3) werden unter Rühren in 75 mL HCl (25 %) gelöst. Nach drei Tagen des Rührens bei RT wird das zweiphasige Gemisch mit 100 mL dest. H₂O verdünnt und 8 h zum Rückfluss erhitzt. Die mit dem Erhitzen eingetretene Gasentwicklung ist nach dieser Zeit beendet, und es ist eine gelbe Lösung entstanden. Das Lösemittel wird bei 65 °C am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 2 × 150 mL dest. H₂O zugefügt und unter gleichen Bedingungen abdestilliert. Nach der Zugabe von weiteren 150 mL dest. H₂O wird auf ca. 70 mL eingengt, der entstehende gelbliche Niederschlag durch Filtration vom orangefarbenen Überstand getrennt. Durch Sublimation bei ca. 70 °C und 10^{–2} mbar erhält man aus dem Niederschlag 0.28 g (1.5 mmol, 4 %) Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carboxylat in Form farbloser, sehr weicher Nadeln. – IR (KBr): ν = 3435 (OH), 3102, 2992, 2852 (CH), 1724 (C=O_{Ester}), 1671 (C=O_{Lacton}), 1631, 1420, 1382, 1247, 1217, 1103, 1021, 968, 761 cm^{–1}. – ¹H-NMR (200.13 MHz, [D₆]DMSO): δ = 11.02 (br s, 1 H, OH), 7.34 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H, 5-CH), 6.47 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H, 4-CH), 4.27 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 1.27 ppm (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃). – ¹³C{¹H}-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): δ = 164.59 (COOEt), 159.80 (C-2), 145.55 (C-6), 140.91 (C-3), 114.49 (C-4), 104.75 (C-5), 61.49 (CH₂), 13.99 ppm (CH₃). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (28) [M]^{•+}, 156 (13) [M – C₂H₄]^{•+}, 139 (11) [M – OEt]^{•+}, 138 (21) [M – EtOH]^{•+}, 110 (100) [M – COOEt – H]^{•+}. – C₈H₈O₅ (184.2): ber. C 52.18, H 4.38; gef. C 51.99, H 4.01.

Das orangefarbene Filtrat wird am Rotationsverdampfer bei 65 °C zur Trockne gebracht und anschließend mit 5 × 20 mL Et₂O gewaschen. Der Rückstand wird im Feinvakuum von Lösemittelresten befreit. Es verbleiben 0.26 g (1.5 mmol, 3 %) 2,5-Dihydroxymuconsäure (4) als gelbes Pulver. – IR (KBr): ν = 3465 (OH_{Enol}), 3113 (CH), 2831 (OH_{Säure}), 1655 (C=O), 1432, 1329, 1228, 1120, 920, 858, 853, 772, 677, 557, 479, 461 cm^{–1}. – ¹H-NMR (200.13 MHz, [D₆]DMSO): δ = 12.81 (br s, 2 H, COOH), 9.02 (br s, 2 H, OH), 6.42 ppm (s, 2 H, CH). – ¹³C{¹H}-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): δ = 165.88 (COOH), 142.50 (COH), 105.93 ppm (CH). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 174 (10) [M]^{•+}, 156 (6) [M – H₂O]^{•+}, 129 (80) [M – COOH]^{•+}, 112 (6) [M – COOH – OH]^{•+}, 101 (57) [M – COOH – CO₂]^{•+}, 45 (100) [COOH]^{•+}. – C₆H₆O₆ (174.1): ber. C 41.39, H 3.47; gef. C 41.97, H 3.36.

Synthese von 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbonsäure (5)

1.15 g (3.0 mmol) Dioxalbernsteinsäureester (3) werden mit 20 mL HCl (4 M) versetzt und 5 h unter Rühren

am Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird bei 60 °C am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende bräunliche Öl in 10 mL heißem MeCN gelöst. Von der durch Abkühlen über Nacht entstandenen braunen, teilkristallinen Masse wird dekantiert und der Rückstand mit 3 × 10 mL Et₂O gewaschen. Nach Trocknen im Feinvakuum bleiben 49 mg (0.31 mmol, 10 %) 3-Hydroxy-2-oxo-2H-pyran-6-carbonsäure (5) als ockerfarbenes Pulver zurück. Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse können in Form gelber Plättchen durch Abdampfen einer DMSO-Lösung von 5 aus einer Petri-Schale bei RT binnen zweier Wochen gewonnen werden. – IR (KBr): ν = 3311 (OH_{Enol}), 3117, 3080 (CH), 2921 (OH_{Säure}), 1715 (C=O_{Säure}), 1659 (C=O_{Lacton}), 1553, 1437, 1267, 1226, 1161, 1074, 871, 756, 705, 602, 465 cm^{–1}. – ¹H-NMR (400.13 MHz, [D₆]DMSO): δ = 13.43 (br s, 1 H, COOH), 11.02 (br s, 1 H, OH), 7.11 (d, ³J = 7.4 Hz, 1 H, 5-CH), 6.67 ppm (d, ³J = 7.4 Hz, 1 H, 4-CH). – ¹³C{¹H}-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): δ = 160.92 (COOH), 158.72 (C-2), 147.27 (C-6), 140.66 (C-3), 114.96 (C-4), 113.98 ppm (C-5). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (100) [M]^{•+}, 139 (7) [M – OH]^{•+}, 138 (4) [M – H₂O]^{•+}. – MS ((–)-ESI): m/z (%) = 155 [M – H][–], 111 [M – CO₂ – OH][–], 83 [M – CO₂ – CHO][–]. – HRMS ((–)-ESI) m/z = 154.99808 (ber. 154.99750 für C₆H₃O₅, [M – H][–]). – C₆H₄O₅ (156.1): ber. C 46.17, H 2.58; gef. C 46.08, H 2.58.

Synthese von Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carboxylat (21)

80 mL abs. EtOH werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt und 1.54 g (67 mmol) frisch geschnittenes Natrium zugegeben. Nach 2 h des Rührens bei RT hat das Natrium vollständig reagiert. Eine Mischung aus 4.76 g (31 mmol) β -Alaninethylester-Hydrochlorid, 4.6 mL (4.9 g, 34 mmol) Diethyloxalat und 40 mL abs. EtOH wird unter Rühren bei RT über 1 h aus einem Tropftrichter zugepft. Es entsteht ein farbloser Niederschlag. Nach 18 h des Rührens bei RT zeigt sich außerdem ein gelber Bodenkörper. Das Lösemittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt und der gelbe Rückstand in 200 mL dest. H₂O bei 75 °C gelöst. Während der Zugabe von ca. 85 mL HCl (20 %) färbt sich die Lösung zunächst gelb, dann bräunlich; eine Fällung tritt nicht ein. Die wässrige Lösung wird mit 4 × 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten gelblichen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels durch Rotationsverdampfung bleibt ein trübes gelbliches Harz zurück, das in ca. 10 mL heißem EtOH gelöst wird. Aus der gelben Lösung fallen über Nacht 48 mg (0.25 mmol, < 1 %) Ethyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-4-carboxylat-Monohydrat (21 · H₂O) in Form farbloser Kristalle aus. Die weitere Aufarbeitung der Mutterlauge durch sukzessives Entfernen des Lösemittels und Umkristallisation aus heißem EtOH liefert lediglich kleine Mengen an

Tab. 1. Kristallstrukturdaten für **5** · DMSO, **21** und **23** · 2 H₂O.

	5 · DMSO	21	23 · 2 H ₂ O
Summenformel	C ₆ H ₄ O ₅ · C ₂ H ₆ OS	C ₇ H ₉ NO ₄	C ₆ H ₆ N ₂ O ₃ · 2 H ₂ O
<i>M_r</i>	234.22	171.15	190.16
Kristallgröße [mm ³]	0.53 × 0.28 × 0.07	0.46 × 0.42 × 0.06	0.55 × 0.12 × 0.04
Kristallsystem	triklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 1̄ (Nr. 2)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (Nr. 14)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (Nr. 14)
<i>a</i> [Å]	6.0755(4)	5.3570(3)	13.8853(10)
<i>b</i> [Å]	8.3392(5)	6.5901(3)	3.7263(3)
<i>c</i> [Å]	10.5251(7)	22.1078(12)	15.8838(12)
α [°]	78.312(5)	90	90
β [°]	76.943(6)	96.722(5)	93.355(6)
γ [°]	85.743(5)	90	90
<i>V</i> [Å ³]	508.47(6)	775.11(7)	820.43(11)
<i>Z</i>	2	4	4
<i>D</i> _{ber} [g cm ^{−3}]	1.53	1.47	1.54
μ (Mo <i>K</i> α) [cm ^{−1}]	3.2	1.2	1.3
<i>F</i> (000) [e]	244	360	400
$\theta_{\min}$ / $\theta_{\max}$ [°]	3.44 / 25.00	3.23 / 25.05	3.79 / 25.00
<i>hkl</i> -Bereich	−7 ≤ <i>h</i> ≤ +7, −9 ≤ <i>k</i> ≤ +9, −12 ≤ <i>l</i> ≤ +12	−6 ≤ <i>h</i> ≤ +6, −7 ≤ <i>k</i> ≤ +7, −26 ≤ <i>l</i> ≤ +26	−16 ≤ <i>h</i> ≤ +13, −4 ≤ <i>k</i> ≤ +4, −17 ≤ <i>l</i> ≤ +18
[(sin θ) / λ] _{max} [Å ^{−1}]	0.59	0.60	0.59
Gemessene Reflexe	4921	3061	3498
Unabh. Reflexe	1785	1353	1441
<i>R</i> _{int}	0.0192	0.0462	0.0370
Daten / Einschränkungen / Parameter	1785 / 0 / 138	1353 / 0 / 111	1441 / 2 / 140
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ ^a [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	0.0284 / 0.0710	0.0668 / 0.1307	0.0577 / 0.1059
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ ^a (alle Daten)	0.0365 / 0.0730	0.0975 / 0.1435	0.1013 / 0.1190
<i>a</i> / <i>b</i> ^a	0.0376 / 0.0662	0.0573 / 0.5600	0.0539 / 0
GoF (<i>F</i> ²) ^b	1.080	1.147	1.075
$\Delta\rho_{\min}$ (max/min) [e Å ^{−3}]	0.202 / −0.283	0.389 / −0.200	0.204 / −0.236

^a $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, $wR_2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^4]^{1/2}$, $w = [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]^{-1}$ mit $P = [\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2] / 3$;

^b GoF = $[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{obs}} - N_{\text{param}})]^{1/2}$.

verunreinigtem Produkt sowie größere Mengen an Edukten und Oxalsäure. Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse können in Form farbloser Plättchen durch langsames Abkühlen einer heißen EtOH-Lösung von **21** · H₂O auf RT innerhalb von 10 h gewonnen werden. – IR (KBr): $\nu = 3394$ (NH), 3083 (OH), 3001, 2984 (CH), 1693 (C=O), 1467, 1433, 1369, 1349, 1299, 1233, 1126, 1032, 1011, 961, 808, 767, 624 cm^{−1}. – ¹H-NMR (200.13 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 11.13$ (br s, 1 H, OH), 8.78 (br s, 1 H, NH), 4.14 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 3.85 (s, 2 H, 5-CH₂), 1.21 ppm (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃). – ¹³C{¹H}-NMR (50.32 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 167.47$ (C-2), 163.25 (COOEt), 154.24 (C-3), 108.30 (C-4), 59.93 (CH₂CH₃), 41.97 (C-5), 14.65 ppm (CH₂CH₃). – MS ((+)-ESI): *m/z* (%) = 381 (3) [2M + K]⁺, 365 (21) [2M + Na]⁺, 343 (11) [2M + H]⁺, 210 (76) [M + K]⁺, 194 (31) [M + Na]⁺, 172 (100) [M + H]⁺, 180 (11) [M – EtOH + MeOH + Na]⁺, 158 (50) [M – EtOH + MeOH + H]⁺, 148 (34) [M – C₂H₄O + Na]⁺, 126 (19) [M – C₂H₄O + H]⁺. – HRMS ((+)-ESI): *m/z* = 172.06017 (ber. 172.06043 für C₇H₁₀NO₄, [M + H]⁺). – C₇H₉NO₄ · H₂O (189.2): ber. C 44.45, H 5.86, N 7.40; gef. C 44.86, H 5.92, N 7.31.

Synthese von Succinylcyanid (**22**)

9.0 mL (6.7 g, 67 mmol) TMSCN werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt und mit 0.5 mL (0.4 g, 13 mol-%) TMSCl versetzt. 3.3 mL (4.6 g, 30 mmol) Succinylchlorid werden unter Rühren bei RT über 10 Minuten aus einer Spritze zugetropft. Innerhalb von drei Tagen des Rührens bei RT entsteht eine gelbbraune, zweiphasige Flüssigkeit. Nach kurzem Öffnen des Reaktionsgefäßes unter Stickstoffdruck kristallisiert ein Teil des Inhalts. Das überschüssige TMSCl wird im Feinvakuum bei einer Badtemperatur von 40 °C abdestilliert. Es bleiben 4.04 g (30 mmol, 100 %) Succinylcyanid (**22**) in Form gelber Kristalle zurück. – ¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.18$ ppm (s, 4 H, CH₂). – ¹³C{¹H}-NMR (100.61 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.67$ (CO), 112.75 (CN), 37.75 ppm (CH₂).

Synthese von 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamid (**23**)

2.41 g (18 mmol) Succinylcyanid (**22**) werden bei −30 °C mit 1 mL HCl (25 %) mittels eines Glasstabs innig vermengt. Die Kühlung wird entfernt, so dass sich das Gemisch auf

RT erwärmen kann. Eine exotherme Reaktion tritt ein, die ein braunschwarzes Harz hinterlässt. Die Mischung wird mit 20 mL heißem dest. H₂O sowie einem Spatel Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Während des Abkühlens auf RT bildet sich ein bräunlicher Niederschlag, dessen Fällung durch Kühlung mit Eiswasser vervollständigt wird. Der Niederschlag wird abgetrennt und im Feinvakuum getrocknet. Es bleiben 0.12 g (0.78 mmol, 4 %) 5-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamid (**23**) als ockerfarbenes Pulver zurück. Die weitere Aufarbeitung der Mutterlauge liefert nach Entfernung des Lösemittels und mehrfachem Umkristallisieren aus H₂O und EtOH lediglich Gemische von Bernsteinsäure, deren Monoamid und polymeren Säuren. Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse können in Form braunvioletter Plättchen durch langsames Abdampfen einer feuchten MeOH-Lösung von **23** bei RT binnen zweier Tage gewonnen werden. – ¹H-NMR (200.13 MHz, [D₆]DMSO): δ = 11.02 (br s, 1 H, OH), 9.77 (br s, 1 H, NH), 7.93, 7.55 (2 × br s, 1 H, NH₂), 6.90 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, 3-CH), 6.74 ppm (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, 4-CH). – ¹³C{¹H}-NMR (100.61 MHz, [D₆]DMSO): δ = 162.37 (CONH₂), 157.02 (C-6), 150.31 (C-5), 127.95 (C-2), 114.00 (C-4), 107.92 ppm (C-3). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 154 (100) [M]^{•+}, 137 (28) [M – NH₃]^{•+}, 109 (13) [M – CH₃NO]^{•+}.

Röntgenstrukturanalysen

Die Röntgenbeugungsdaten wurden mit einem Diffraktometer des Typs Oxford Diffraction Xcalibur S ausgestat-

tet mit einem Sapphire CCD-Detektor, einer MoK_α-Quelle mit Graphitmonochromator und einem Goniometer in κ-Geometrie bei 150(2) K gesammelt. Die einzelnen Beugungsbilder wurden mit dem Programm CRYSLIS RED integriert, eine empirische Absorptionskorrektur mit dem implementierten Algorithmus SCALE3 ABSPACK vorgenommen [43]. Die Strukturen wurden mit SHELXS-97 unter Anwendung Direkter Methoden gelöst und anschließend mit SHELXL-97 unter Benutzung der Kleinst-Quadrat-Methode mit vollständiger Matrix gegen F_o²-Daten verfeinert [44]. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop, alle Wasserstoffatome hingegen in berechneten Positionen isotrop verfeinert. Die Molekülgrafiken wurden mit ORTEP-3 erzeugt [45]. Experimentelle Details finden sich in Tab. 1.

CCDC 747402 (**5** · DMSO), 747401 (**21**) und 747400 (**23** · 2 H₂O) enthalten die beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegten Kristallstrukturdaten. Sie können kostenlos unter http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif angefordert werden.

Dank

Wir danken der Studienstiftung des deutschen Volkes für die finanzielle Unterstützung sowie John P. Boyd für Anregungen in Fragen der Synthese und Einordnung von Ergebnissen.

- [1] R. Wagner, *Die Meistersinger von Nürnberg*, Schott, Mainz, **1868**, 3. Akt, 5. Szene.
- [2] R. M. Willstätter, *Naturwissenschaften* **1915**, 3, 559–563.
- [3] R. C. Scarrow, P. E. Riley, K. Abu-Dari, D. L. White, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 954–967.
- [4] D. L. White, P. W. Durbin, N. Jeung, K. N. Raymond, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 11–18.
- [5] J. Xu, D. G. Churchill, M. Botta, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 5492–5494.
- [6] A. Goel, V. J. Ram, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7865–7913.
- [7] W. Wislicenus, A. Boeckler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1895**, 285, 11–34.
- [8] E.-E. Blaise, H. Gault, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1908**, 147, 198–200.
- [9] H. Limpricht, *Justus Liebigs Ann. Chem. Pharm.* **1873**, 165, 253–302.
- [10] E.-E. Blaise, H. Gault, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1909**, 148, 176–179.
- [11] H. Sutter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 499, 47–59.
- [12] W. N. Haworth, E. L. Hirst, J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.* **1938**, 710–715.
- [13] F. Wille, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, 538, 237–260.
- [14] R. P. Linstead, L. N. Owen, R. F. Webb, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1225–1231.
- [15] I. Kumashiro, *Nippon Kagaku Zasshi* **1961**, 82, 932–934.
- [16] J. L. Malleron, G. Roussel, G. Gueremy, G. Ponsinet, J. L. Robin, B. Terlain, J. M. Tissieres, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2744–2749.
- [17] W. Treibs, H. Walther, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 396–402.
- [18] O. T. Schmidt, R. Eckert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 618, 71–82.
- [19] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, 65, 950–978.
- [20] R. Kuhn, K. Dury, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 564, 32–35.
- [21] R. Kuhn, K. Dury, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571, 44–68.
- [22] J. Breitenbach, R. Hoss, M. Nieger, K. Rissanen, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 255–258.
- [23] Q. Lin, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2109–2116.

- [24] E. Toenniessen, E. Brinkmann, *Z. physiol. Chem.* **1930**, 187, 137–148.
- [25] B. S. Sharma, H. J. Blumenthal, *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 1346–1354.
- [26] Neben den hier beschriebenen Kristallen von **5** · DMSO können lösemittelfreie Kristalle von **5** durch Abkühlen einer heißgesättigten wässrigen Lösung oder Verdampfen einer ethanolschen Lösung innerhalb eines Tages gewonnen werden. Die gelben Prismen ($a = 6.16$, $b = 12.24$, $c = 7.96$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99.1^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $P2_1/n$) sind jedoch systematisch polysynthetisch verzwilligt und erlauben keine zufriedenstellende Verfeinerung der Strukturdaten.
- [27] T. J. Donohoe, L. P. Fishlock, P. A. Procopiu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 285–288.
- [28] T. J. Donohoe, J. F. Bower, J. A. Basutto, L. P. Fishlock, P. A. Procopiu, C. K. A. Callens, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8969–8980.
- [29] H. Ogino, K. Iwamatsu, K. Katano, S. Nakabayashi, T. Yoshida, T. Tsuruoka, S. Inouye, S. Kondo, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 174–188.
- [30] T. Tsuruoka, T. Niwa, T. Shomura, T. Matsuno, N. Itoh, S. Inoue, T. Niida, *Meiji Seika Kenkyu Nempo* **1973**, 13, 80–84.
- [31] T. Tsuruoka, T. Niwa, S. Inoue, S. Ito, T. Niida, JP S45-028375, **1970**.
- [32] T. Tsuruoka, K. Katano, K. Iwamatsu, H. Ogino, R. Okamoto, T. Yoshida, M. Sezaki, S. Kondo, JP S62-099380, **1987**.
- [33] G. W. J. Fleet, N. G. Ramsden, N. M. Carpenter, S. Petrussona, R. T. Aplin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 405–408.
- [34] J. A. Elvidge, R. P. Linstead, A. M. Salaman, *J. Chem. Soc.* **1959**, 208–215.
- [35] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **1890**, 57, 204–240.
- [36] G. A. R. Kon, B. L. Nandi, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2958–2959.
- [37] P. L. Southwick, R. T. Crouch, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3413–3417.
- [38] J. Thesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 425–435.
- [39] S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 1–15; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 36–49.
- [40] K. Herrmann, G. Simchen, *Synthesis* **1979**, 204–205.
- [41] T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, H. Takei, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 357–358.
- [42] C. Steinbeck, S. Krause, S. Kuhn, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **2003**, 43, 1733–1739.
- [43] CRYSTALIS PRO (version 1.171.32), Intelligent Data Collection and Processing Software for Small Molecule and Protein Crystallography, Oxford Diffraction Ltd., Yarnton (U. K.) **2008**.
- [44] G. M. Sheldrick, SHELXS/L-97, Programs for Crystal Structure Determination, University of Göttingen, Göttingen (Germany) **1997**. See also: G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2008**, A64, 112–122.
- [45] C. K. Johnson, M. N. Burnett, ORTEP-3, Rep. ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN (USA) **1996**. Windows version: L. J. Farrugia, University of Glasgow, Glasgow, Scotland (U. K.) **1999**. See also: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565.