

Hans-Joachim Knackmuss

Struktur und Eigenschaften des Oxydationsproduktes von 5-Amino-3-methyl-pyridon-(2)

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg
(Eingegangen am 12. Oktober 1967)

Für das Oxydationsprodukt des 5-Amino-3-methyl-pyridons-(2) wird die Struktur **3** bewiesen. Durch Abbau von **3** wird 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**14**) erhalten. Hydrogenolyse und Oxydation führen das „Diaza-indophenol“ **3** in das Diaza-diphenochinon **5** über.

Das intrazelluläre Bakterienpigment von *Pseudomonas lemonnieri* wurde als „Diaza-indophenol“ der Struktur **1** erkannt¹⁾. Analog der Synthese von **1** und seines niederen Homologen **2** sollte durch Oxydation eines geeigneten 3-Amino-2,6-dihydroxy-pyridins in saurer Lösung ein Grundkörper dieser Stoffklasse (z. B. H oder Alkyl anstelle von $\text{NHCO}-[\text{CH}_2]_6-\text{CH}_3$ in **1**) zugänglich werden. Dieser sollte die typischen Eigenschaften dieser Farbstoffe erkennen lassen.

Die Oxydation von 3- bzw. 5-Amino-pyridon-(2) und 3-Amino-5-methyl- bzw. 5-Amino-3-methyl-pyridon-(2) (**8** bzw. **10**) in saurer Lösung war bereits von Boyer und Kruger²⁾ untersucht worden. Die Autoren sprachen die gewonnenen Produkte als monomere Aza-chinone oder isomere Aza-chinhydrone an.

In früheren Arbeiten³⁾ haben wir gezeigt, daß die Oxydation des 3- bzw. 5-Amino-pyridons-(2) wegen einer freien 5- bzw. 3-Stellung zum Diaza-diphenochinon **4** führt. Das von Boyer und Kruger als das Oxydationsprodukt angesprochene Monomere **12** kann ein Zwischenprodukt der Reaktion sein, welches jedoch leicht dimerisiert: Durch Hydrolyse des Aza-chinonketals **11** erhielten Weinberg und Brown⁴⁾ in hoher Ausbeute das 4.5.4'.5'-Tetrahydroxy-3.3'-diaza-diphenochinon-(2.2') (**4**), welches sie jedoch noch fälschlich als **12** formulierten.

Für das Oxydationsprodukt des 5-Amino-3-methyl-pyridons-(2) kann die „Aza-chinhydrone“-Struktur²⁾ ebenfalls ausgeschlossen und die Struktur eines „Diaza-indophenols“ **3** bewiesen werden.

1) H.-J. Knackmuss, Chem. Ber. **100**, 2537 (1967); M. P. Starr, H.-J. Knackmuss und G. Cosens, Arch. Mikrobiol. **59**, 287 (1967).

2) J. H. Boyer und S. Kruger, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3552 (1957).

3) R. Kuhn, H. Bauer und H.-J. Knackmuss, Chem. Ber. **98**, 2139 (1965).

4) N. L. Weinberg und E. A. Brown, J. org. Chemistry **31**, 4054 (1966).

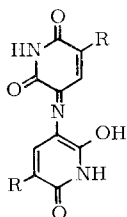
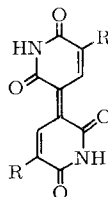
Spektraldaten einiger dargestellter Verbindungen

	Absorptionsmaxima		IR-Absorptionen in KBr		NMR-Signale τ -Werte bei 20° OH bzw. NH	aliphat. Protonen
	λ_{\max} (m μ)	log ϵ	NH bzw. OH ass.	$\nu_{C=O}$ Amid andere		
3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4)-4-[2.6-dihydroxy-5-methylpyridyl-(3)-imid] (3)	571 (DMSO)	4.77	2700—3250	1635 (breit) 1685	1.99	7.56 (CH ₃)*
4,4'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-3,3'-diazadiphenochinon-(2.2') (5)	311 402 (DMSO)	4.05 4.29	3000—3200	1670 (breit) 1610	0.86	—0.34 7.60 (CH ₃)*
3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (14)	248 300 s (CH ₃ OH)	4.04	3000—3300	1685 1710	3.05	—1.88 7.90 (CH ₃)**
Phenylhydrazon von 14	416 256 (CH ₃ OH)	4.52 4.15	3140 (breit)	1650		
Acetyl-bis-[2.6-diacetoxy-5-methyl-pyridyl-(3)]-amin	278 (CH ₃ OH)	4.07		1695 s 1770 1795 s	2.43	7.80 (C—CH ₃)*** 7.87 (N—CH ₃) 7.70 (O—Ac) 7.65 (O—Ac)
2.6,2,6'-Tetraacetoxy-5,5'-dimethyl-bipyridyl-(3,3')	272 (CH ₃ OH)	4.14		1755 s 1765	2.40	7.86 (C—CH ₃)*** 7.74 (O—Ac) 7.63 (O—Ac)

s = Schulter.

*) Gemessen in Trifluoressigsäure.

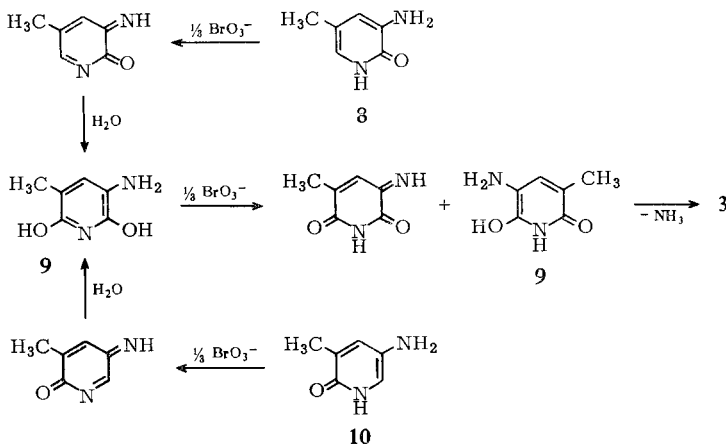
) Gemessen in DMSO-d₆.*) Gemessen in CDCl₃.

1: R = NHCO-[CH₂]₆-CH₃2: R = NHCOCH₃3: R = CH₃

4: R = OH

5: R = CH₃6: R = NHCOCH₃7: R = NHCO-[CH₂]₆-CH₃

Die Oxydation der isomeren Aminopyridone **8** und **10** läuft über ein gemeinsames Zwischenprodukt **9**, welches nach Weiteroxydation zum Chinonimid wegen der durch die CH₃-Gruppen verhinderten C-C-Verknüpfung zu **3** kondensiert.

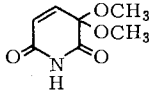
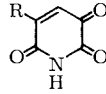


Der Modellfarbstoff **3** zeigt die für das Bakterienpigment **1** charakteristischen Eigenschaften. Wie bei **1** beobachtet man schwach negative Solvatochromie (λ_{max} in Chloroform, Aceton, Methanol 556, 552, 550 $\text{m}\mu$). Die Absorptionsbande in Methanol verschiebt sich bathochrom durch Zugabe von Wasser bis 570, von wässrigem Alkali bis 580 $\text{m}\mu$. Gleichzeitig beobachtet man besonders bei der Alkalizugabe eine Verbreiterung der Bande unter Extinktionsverminderung, was entsprechend für das Bakterienpigment in DMSO gefunden wurde.

Die Oxydation von **3** mit Salpetersäure bei tiefer Temperatur führt zu einem dem gelben Abbauprodukt **13** des Bakterienfarbstoffes ähnlichen monomeren Aza-chinon **14**. Dieses zeigt ein dem von Moore und Marascia⁵⁾ beschriebenen 3-Hydroxy-5-methyl-6-phenyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (λ_{max} 253 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon$ 4.04; 330 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon$ 3.48) ähnliches Elektronenspektrum. Die Farbigkeit des Bakterienpigmentes **1** und von **2** läßt sich mit einem Indophenol-Chromophor verstehen, wenn man die endocyclischen $-\text{CO}-\text{NH}-$ durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen ersetzt. Analog läßt sich die UV-Absorp-

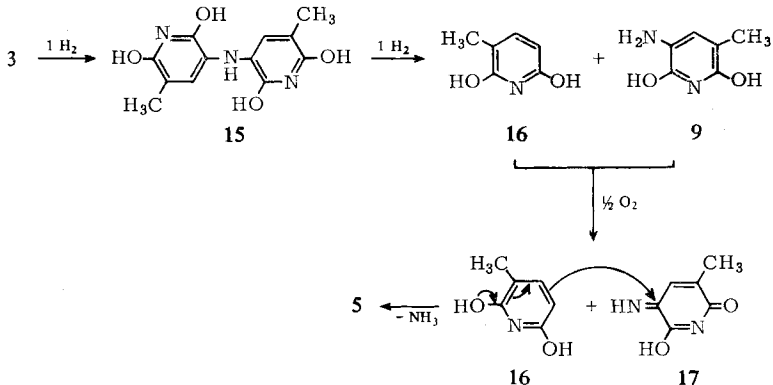
⁵⁾ J. A. Moore und F. J. Marascia, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6049 (1959).

tion von **14** mit einem *p*-Benzochinon-Chromophor erklären. Die intensivste Bande von **14** (s. Tab.) entspricht vollkommen derjenigen des Toluchinons-(1.4) (λ_{\max} 246 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4.14 in Benzol), während eine der zweiten Toluchinonbande (λ_{\max} 312 $m\mu$) entsprechende nur als Schulter erscheint. Die für die gelbliche Farbe konzentrierter Lösungen verantwortliche Absorption oberhalb von 400 $m\mu$ ist von sehr geringer Intensität und nicht klar als getrennte Bande zu erkennen.

**11****12:** R = H**13:** R = NHCO-[CH₂]₆-CH₃**14:** R = CH₃

Ames und Mitarbb.⁶⁾ beschreiben 2.3.6-Trihydroxy-4-methyl- und 2.3.6-Trihydroxy-4.5-dimethyl-pyridin als gelbe Nadeln. Die angegebene UV-Absorption (250.5 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3.97 in Äthanol) gleicht der für das 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**14**) gefundenen (vgl. Tab.). Bei der Hydrierung von **14** verschiebt sich dessen Absorptionsmaximum nach 327 $m\mu$, während bei 250 $m\mu$ praktisch keine Absorption mehr beobachtet wird. Die anfänglich gelbliche Eigenfarbe der Lösung des Aza-chinons **14** verschwindet vollständig. Da bei Luftzutritt das Elektronenspektrum von **14** quantitativ zurückgebildet wird, müssen die von *Ames* und Mitarbb. aus Äthanol langsam abgeschiedenen „Trihydroxy-pyridine“ Isomere bzw. Homologe des 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinons-(1.4) (**14**) sein. Die von den Autoren beschriebenen Produkte sollen noch näher untersucht werden.

Bei der katalytischen Hydrierung von **3** mit Pd werden wie beim Bakterienpigment **1** zwei Äquivalente Wasserstoff aufgenommen. Durch Autoxydation der Hydrierungsprodukte entsteht langsam 4.4'-Dihydroxy-5.5'-dimethyl-3.3'-diazidiphenochinon-(2.2') (**5**), was der Bildung des *N.N'*-Dioctanoyl-indigoidins (**7**) aus **1** analog ist. Entsprechend der Umwandlung des 6-Acetamino-3-hydroxy-2-aza-benzochinon-(1.4)-4-[5-acetamino-2.6-dihydroxy-pyridyl-(3)-imids] (**2**) in *N.N'*-Diacetyl-indigoidin (**6**) wird folgender Mechanismus angenommen:



⁶⁾ D. E. Ames, R. E. Bowman und T. F. Grey, J. chem. Soc. [London] 1953, 3008.

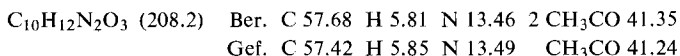
Auch hier tritt leicht Hydrogenolyse am Brückenstickstoff der Leukoform **15** ein. Letztere kann bei Verwendung von Raney-Nickel-Katalysator als Pentaacetylderivat, Acetyl-bis-[2,6-diacetoxy-5-methyl-pyridyl-(3)]-amin, gefaßt werden, wodurch die Diaza-indophenol-Struktur des Farbstoffes **3** bewiesen wird. Die Hydrogenolyseprodukte sind weniger nucleophil als die entsprechenden Produkte mit $\text{NH}-\text{COCH}_3$ anstelle von CH_3 in **16** und **9**, so daß die Autoxydation von **9** zum Aza-chinonimid **17** und die Addition von **16** an **17** langsamer verlaufen als die entsprechenden zum *N,N'*-Diacetyl-indigoidin (**6**) führenden Reaktionen. Verwendet man jedoch als Oxydationsmittel Bleitetraacetat in heißem Eisessig, so beobachtet man sofort Abscheidung des Diaza-diphenochinons **5**. Durch acetylierende Hydrierung von **5** erhält man 2,6,2',6'-Tetraacetoxy-5,5'-dimethyl-bipyridyl-(3,3'). Das schwach farbige **5** hat den Chromophor eines Diphenochinons (5,5'-Dimethyl-diphenochinon-(4,4') λ_{max} 409 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon$ 4.81 in Benzol⁷⁾).

Herrn Dr. W. Otting danke ich für IR-spektroskopische Messungen und Fräulein G. Taigel für die Aufnahme der NMR-Spektren und Herrn J. Briaire für technische Hilfe.

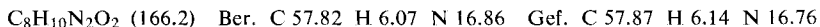
Beschreibung der Versuche

5-Nitro-2-hydroxy-3-methyl-pyridin wurde nach Hawkins und Roe⁸⁾ dargestellt. Die Verwendung von rauchender ($d = 1.5$) anstelle von konz. Salpetersäure für die Kern-Nitrierung und Umwandlung der Amino- in die Nitramino-Gruppe führt zu einem praktisch reinen Rohprodukt in hoher Ausbeute (>80%), so daß sich die langwierige Aufarbeitung der Mutterlauge erübrigt.

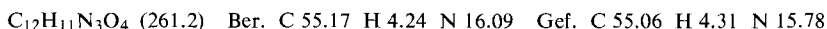
5-Acetamino-2-acetoxy-3-methyl-pyridin: 5 g *5-Nitro-2-hydroxy-3-methyl-pyridin* werden in 100 ccm *Acetanhydrid* mit Raney-Nickel-Katalysator hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wird i. Vak. eingedampft. Der farblose kristalline Rückstand ist nach Waschen mit Äther rein. Ausb. 85–90%. Aus Benzol Schmp. 150–151°. UV (Methanol): λ_{max} 283 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.63), 243 (4.13).



5-Acetamino-2-hydroxy-3-methyl-pyridin: 4 g *5-Acetamino-2-acetoxy-3-methyl-pyridin* werden in 40 ccm 2*n* Essigsäure 40 Min. auf dem Dampfbad hydrolysiert. Beim Kühlen im Eisbad scheidet sich das Produkt in langen, schwach gefärbten Nadeln ab. Ausb. 95–100%. Aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 246°. UV (Methanol): λ_{max} 318 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.75), 255 (4.08).



3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1,4)-4-[2,6-dihydroxy-5-methyl-pyridyl-(3)-imid] (**3**): *5-Acetamino-2-hydroxy-3-methyl-pyridin* wird nach Boyer und Kruger²⁾ hydrolysiert und oxydiert. Das rohe Oxydationsprodukt, grau-grüne Kristalle (Ausb. 10–17%), wird in warmem (80–85°) DMSO (200 mg Farbstoff in 100 ccm) gelöst und die filtrierte Lösung noch warm mit Wasser (etwa 20 ccm) versetzt. Beim Erkalten scheidet sich der Farbstoff in großen silberglänzenden Blättchen ab. Man wäscht mit wenig Methanol und gründlich mit Äther und trocknet 50 Stdn. bei 110° i. Hochvak. Kein Schmp. bis 330°.



7) J. Bourdon und M. Calvin, *J. org. Chemistry* **22**, 101 (1957).

8) G. F. Hawkins und A. Roe, *J. org. Chemistry* **14**, 328 (1949).

3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**14**): Läßt man bei -35° wenig konz. Salpetersäure auf **3** (500 mg) einwirken, so löst sich dieses beim Umrühren. Man beobachtet vorübergehend eine violette, schließlich eine hellgelbe Lösung, aus der sich besonders bei Zugabe von wenig Wasser **14** feinkristallin abscheidet. Unter Kühlen wird abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Strohgelbe Prismen aus Äther oder Äthanol. Ausb. 370 mg (69%), Schmp. $158-160^{\circ}$ (Zers.).

$C_6H_5NO_3$ (139.1) Ber. C 51.80 H 3.62 N 10.07
Gef. C 52.07 H 3.79 N 9.73
Mol.-Gew. 150 (osmometr. in THF)

Phenylhydrazon von 14: Orangefarbene Nadeln aus Äthanol. Schmp. 253° (Zers.).

$C_{12}H_{11}N_3O_2$ (229.2) Ber. C 62.87 H 4.84 N 18.33 Gef. C 63.00 H 4.80 N 18.24

Hydrierung von 3 mit Raney-Nickel: 100 mg reines **3** werden in 15 ccm Acetanhydrid bei 50° hydriert. Sobald die Lösung farblos geworden ist, wird unter Wasserstoffatmosphäre vom Katalysator abgetrennt und noch 1 Stde. auf 100° erhitzt. Man dampft das Acetanhydrid i. Vak., zuletzt i. Hochvak. ab. Acetyl-bis-[2.6-diacetoxy-5-methyl-pyridyl-(3)]-amin kristallisiert bei Zugabe von Äther (Ausb. 110 mg). Aus Methanol farblose Prismen. Ausb. 78 mg (42%), Schmp. 170° .

$C_{22}H_{23}N_3O_9$ (473.4) Ber. C 55.81 H 4.90 N 8.88 5 CH_3CO 45.46
Gef. C 55.92 H 5.13 N 8.87 CH_3CO 45.45
Mol.-Gew. 487 (osmometr. in THF)

Hydrierung von 3 mit Pd-Katalysator: 250 mg reines **3** werden in 30 ccm Eisessig mit vorhydriertem Pd-BaSO₄-Katalysator (3proz.) hydriert. Ein Äquivalent H₂ wird rasch, ein weiteres langsam aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wird auf etwa 5 ccm eingeeengt. Man verdünnt mit 25 ccm Methanol und erhitzt 5–6 Stdn. auf dem Dampfbad unter Luftzutritt, wobei sich die Lösung zunächst rot, später gelb färbt. 4.4'-Dihydroxy-5.5'-dimethyl-3.3'-diaz-diphenochinon-(2.2') (**5**) scheidet sich in großen gelbbraunen Kristallen ab. Ausb. 112 mg (48%). Gelbe Kristalle aus Dioxan. Zers. ab 240° .

$C_{12}H_{10}N_2O_4$ (246.2) Ber. C 58.53 H 4.09 N 11.38 Gef. C 58.39 H 4.34 N 11.14

5 läßt sich aus der heißen ($\sim 80^{\circ}$) Eisessiglösung der Hydrierungsprodukte innerhalb weniger Minuten abscheiden, wenn man anstatt mit Luft mit der äquivalenten Menge Bleitetraacetat (1 Mol PbAc₄ pro Mol **3**) oxydiert. Das Reaktionsprodukt fällt als gelbes Kristallpulver aus. Ausb. 20–30%.

2.6.2'.6'-Tetraacetoxy-5.5'-dimethyl-bipyridyl-(3.3'): 130 mg, **5** werden in 30 ccm Acetanhydrid mit Raney-Nickel-Katalysator bei 50° hydriert. Nach beendeter Hydrierung wird unter Wasserstoff-Atmosphäre vom Katalysator abgetrennt und noch 1 Stde. auf 100° erhitzt. Man entfernt das Acetanhydrid i. Vak., zuletzt i. Hochvak. Das zurückbleibende farblose Öl kristallisiert nach Zugabe von Äther. Ausb. 74%. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 157° .

$C_{20}H_{20}N_2O_8$ (416.4) Ber. C 57.69 H 4.84 N 6.73 4 CH_3CO 41.35
Gef. C 57.77 H 4.82 N 6.57 CH_3CO 41.95
Mol.-Gew. 428 (osmometr. in THF)