

Hans-Joachim Knackmuss

## Über methylsubstituierte 2.3.6-Trihydroxy-pyridine und ihre Oxydationsprodukte

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 12. Februar 1968)



Die Darstellung, Tautomerieeigenschaften und Oxydationsprodukte von 4-Methyl-, 5-Methyl- und 4.5-Dimethyl-2.3.6-trihydroxy-pyridin werden beschrieben.



Wie kürzlich berichtet<sup>1)</sup>, zeigt 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**5**) Eigenschaften, wie sie von *Ames, Bowman* und *Grey*<sup>2)</sup> für „methylsubstituierte 2.3.6-Trihydroxy-pyridine“ beschrieben wurden. Da letztere sehr niedrige Oxydationspotentiale besitzen sollten, ist unter den beschriebenen Versuchsbedingungen<sup>2)</sup> die Bildung von Aza-chinonen wahrscheinlicher. Auf Grund ihrer Untersuchungen wurde von *Gherna, Richardson* und *Rittenberg* 2.3.6-Trihydroxy-pyridin als Zwischenprodukt des bakteriellen oxydativen Abbaus von Nicotin angenommen<sup>3)</sup>. In der vorliegenden Arbeit sollen mit der neuen Darstellung dreier methyl-substituierter 2.3.6-Trihydroxy-pyridine und der Untersuchung ihrer Eigenschaften die Ergebnisse genannter Autoren<sup>2)</sup> geprüft werden.

### 2.3.6-Trihydroxy-pyridine

Aus 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**5**) läßt sich durch Hydrierung in Salzsäure oder reduktive Acetylierung und anschließende salzsaure Hydrolyse des gebildeten 2.3.6-Triacetoxy-5-methyl-pyridins ein 2.3.6-Trihydroxy-5-methyl-pyridinhydrochlorid-hydrat gewinnen. Letzteres verliert leicht Kristallwasser und HCl und kann durch Sublimation im Hochvakuum in das freie Trihydroxy-pyridin **2** übergeführt werden.

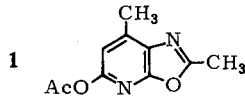
Zur Darstellung des 2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridins (**4**) und des 2.3.6-Trihydroxy-4.5-dimethyl-pyridins (**3**) wurde der von *Ames, Bowman* und *Grey*<sup>2)</sup> eingeschlagene Syntheseweg vereinfacht. Wesentlich für die Darstellbarkeit der freien

<sup>1)</sup> H.-J. Knackmuss, Chem. Ber. **101**, 1148 (1968).

<sup>2)</sup> D. E. Ames, R. E. Bowman und T. F. Grey, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3008.

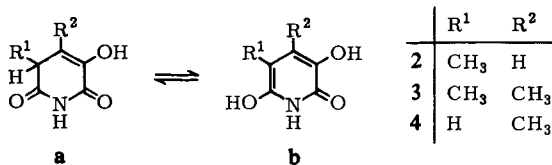
<sup>3)</sup> R. L. Gherna, S. H. Richardson und S. C. Rittenberg, J. biol. Chemistry **240**, 3669 (1965).

Trihydroxypyridinbasen ist die Gewinnung sehr reiner Vorstufen. Führt man die reduktive Acetylierung des 3-Benzolazo-2.6-dihydroxy-4-methyl- und -4.5-dimethylpyridins mit Zinkstaub in Acetanhydrid ohne Zugabe von Eisessig aus, so läßt sich die Bildung unvollständig acetylierter Produkte verhindern und somit die Ausbeute an den gewünschten 3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-pyridinen beträchtlich steigern. Die vollständige Hydrolyse letzterer erfordert weitaus längere Reaktionszeiten als die von den Autoren angegebenen. Anderenfalls werden bei nachfolgender Acetylierung die als „hochviskose“, nicht kristallisierende Öle beschriebenen Produktgemische erhalten, welche u.a. beträchtliche Mengen 5-Acetoxy-2.7-dimethyl-oxazolo[5.4-*b*]pyridin (**1**) enthalten und durch Destillation nicht gereinigt werden



können. Geht aber der Acetylierung eine vollständige Hydrolyse voraus, so kristallisieren die 2.3.6-Triacetoxy-pyridine spontan. Die für das 2.3.6-Triacetoxy-4-methylpyridin beschriebene Bande bei 329  $\mu$  wird beim reinen Produkt nicht beobachtet, jedoch ein höherer Extinktionskoeffizient bei 264  $\mu$ . Die durch saure Hydrolyse des 2.3.6-Triacetoxy-4-methylpyridins und 2.3.6-Triacetoxy-4.5-dimethylpyridins leicht darstellbaren Trihydroxypyridin-hydrochlorid-hydrate verlieren wie das oben beschriebene 3-Methyl-Homologe bereits bei Raumtemperatur langsam Kristallwasser und HCl. Sie lassen sich durch Sublimation leicht und quantitativ in die freien Basen überführen. Eine entsprechende Synthese des unsubstituierten 2.3.6-Trihydroxypyridins führte nicht zum Ziel, da die Hydrolyse des 3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-pyridins und anschließende Acetylierung auch bei  $O_2$ -Ausschluß zur Verharzung führt.

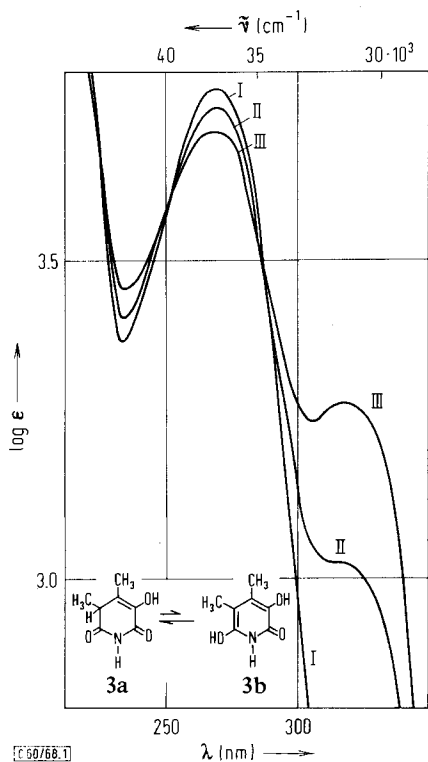
Die bei der Sublimation i. Hochvak. sich in farblosen Kristallen kondensierenden 2.3.6-Trihydroxy-pyridine **2**, **3** und **4** liegen in der CH-Form (**a**) vor. Im IR-Spektrum wird jeweils die für die  $-CO-NH-CO$ -Gruppierung charakteristische Bande bei 1700–1720/cm beobachtet. Die geringere Intensität dieser Bande sowie die breiteren und längerwelligen OH- bzw. NH-Banden bei **2a** sprechen für eine stärkere Assoziation.



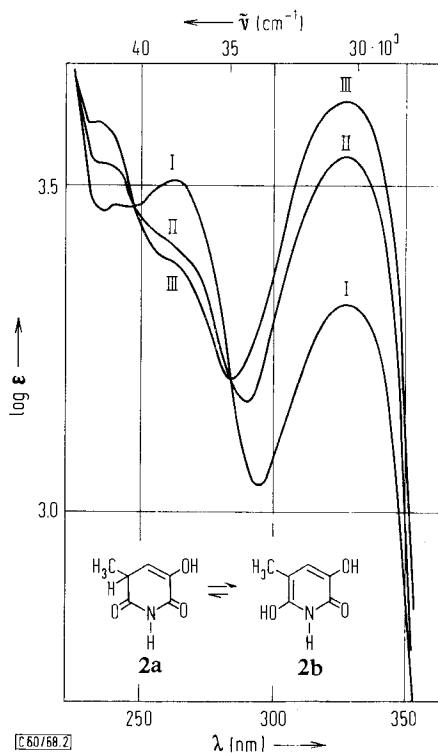
In Lösung setzt sich das CH-Tautomere **a** rasch mit der OH-Form **b** ins Gleichgewicht, was sich sowohl im NMR-Spektrum als auch UV-spektrophotometrisch, besonders leicht beim Homologen **3**, verfolgen läßt.

Die zu Beginn intensiven NMR-Signale von **3a** (in DMSO- $d_6$ , s. Tab.), das Singulett und Dublett der  $CH_3$ -Gruppen in 4- und 5-Stellung sowie das Quartett des allylischen Protons, nehmen zeitlich ab, während die Intensität der Singulett für die  $CH_3$ -Gruppen der OH-Form

**3b** anwächst. Das Integral der Intensitäten im Gleichgewichtszustand (nach etwa 30 Min.) gestattet eine Abschätzung der Gleichgewichtskonstanten (s. Tabelle). In  $\text{CH}_3\text{OH-d}_4$  wird ein dem in  $\text{DMSO-d}_6$  gemessenen ähnliches Spektrum erhalten. Wegen des Austauschs des allylischen H gegen D in **3a** verschwindet das Quartett bei  $\tau$  6.75 und anstelle des Dubletts bei  $\tau$  8.54 tritt ein Singulett. Die 4- $\text{CH}_3$ -Gruppe in **3a** zeigt ein Singulett bei  $\tau$  8.10. Das gebildete Tautomere **3b** ist jedoch in Methanol wenig löslich und kristallisiert während der Messung aus, so daß dessen Methylsignale bei  $\tau$  8.00 und 7.87 wieder vollständig verschwinden. Eine Abschätzung der Gleichgewichtskonstanten in Methanol — nach dem NMR-Spektrum kann nur eine kleine Konzentration von **3b** im Gleichgewicht sein — gelingt auf Grund des UV-Spektrums (s. Abbild. 1): Bei raschem Arbeiten und Sauerstoffausschluß kann das Spektrum der CH-Form gemessen werden ( $\lambda_{\text{max}}$  271 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.75);  $E$  321 m $\mu$  praktisch 0; nach Äquilibration  $\lambda_{\text{max}}$  271 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.70); 321 (3.27); isobestische Punkte:  $\sim$ 250 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.63); 289 (3.48)). Aus einer konzentrierten Lösung von **3a** in Methanol kristallisiert die reine OH-Form **3b**, für welche nach IR-Spektrum (1660/cm) die Lactam-Struktur **3b** wahrscheinlicher als eine Trihydroxypyridin-Struktur ist. In Methanol-Lösung setzt sich



Abbild. 1  
UV-Spektren in Methanol von **3a**,  
gemessen nach 4 Min. (Kurve I),  
20 Min. (Kurve II) und nach  
Äquilibration (100 Min., Kurve III)



Abbild. 2  
UV-Spektren in Methanol von **2a**,  
gemessen nach 10 Min. (Kurve I),  
30 Min. (Kurve II) und nach  
Äquilibration (80 Min., Kurve III)

## NMR-Daten bei 20° nach Äquilibrierung

Verbindung	in DMSO-d <sub>6</sub>		in Trifluoressigsäure		$K_T = \frac{[\text{CH-Form}]}{[\text{OH-Form}]}$
	CH-Form a	OH-Form b	CH-Form a	OH-Form b	
2.3.6-Trihydroxy-5-methyl-pyridin (2)	d 8.73 (CH <sub>3</sub> )	s 8.12 (CH <sub>3</sub> )	d 8.36 (CH <sub>3</sub> )	s 7.70 (CH <sub>3</sub> )	0
	m 6.70 (CH)		m 6.32 (CH)		
	d 4.36 (Vinyl)	s 3.31 (Vinyl)	d 3.83 (Vinyl)	s 2.30 (Vinyl)	
	$J = 7 \text{ Hz}$		$J = 7 \text{ Hz}$		
	$J = 4 \text{ Hz}$		$J = 4 \text{ Hz}$		
	~1.60 NH bzw. OH				
2.3.6-Trihydroxy-4,5-dimethyl-pyridin (3)	d 8.65 (5-CH <sub>3</sub> )	s 8.11 (5-CH <sub>3</sub> )	d 8.35 (5-CH <sub>3</sub> )	s 7.78 (5-CH <sub>3</sub> )	0
	q 6.80 (CH)		q 6.50 (CH)		
	s 8.21 (4+CH <sub>3</sub> )	s 8.00 (4-CH <sub>3</sub> )	s 7.94 (4-CH <sub>3</sub> )	s 7.58 (4-CH <sub>3</sub> )	
	$J = 8 \text{ Hz}$		$J = 7 \text{ Hz}$		
	~1.30 NH bzw. OH				
	-1.00				
2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridin (4)	s 8.22 (CH <sub>3</sub> )	s 8.01 (CH <sub>3</sub> )	s 7.94 (CH <sub>3</sub> )	s 7.54 (CH <sub>3</sub> )	0.3
	s 6.67 (CH <sub>2</sub> )		s 6.32 (CH <sub>2</sub> )		
		s 4.78 (Vinyl)		s 3.50 (Vinyl)	
	~1.50 NH bzw. OH				
	-1.03				

das OH-Tautomere **3b** ( $\lambda_{\max}$  321 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.96), extrapoliert auf  $t = 0$  Min.) wieder mit der CH-Form ins Gleichgewicht ( $\lambda_{\max}$  271 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.70); 321 (3.26); isosbestischer Punkt 289 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.48),  $K_T = [\text{CH-Form}/\text{OH-Form}] = 4$ ). Die Absorptionsbande der OH-Form **3b** zeigt gegenüber 6-Methoxy-1-methyl-pyridon-(2)<sup>4)</sup> die für eine zusätzliche OH-Gruppe zu erwartende langwellige Verschiebung (15 m $\mu$ ). Da das OH-Tautomere **3b** die weitaus stärkere Base ist<sup>4)</sup>, liegt das Gleichgewicht in Trifluoressigsäure wegen Salzbildung praktisch vollständig auf der Seite des OH-Tautomeren **3b**: Im NMR-Spektrum verschwinden das Dublett der 5-CH<sub>3</sub>-Gruppe und das Quartett des allylischen Protons vollständig. Die Einstellung des Gleichgewichtes erfolgt, da protonenkatalysiert, so rasch, daß im UV-Spektrum die Bande der CH-Form ( $\lambda_{\max}$  282 m $\mu$ ) selbst nach 30 Sek. nur noch als schwache Schulter erscheint (nach Äquilibrierung:  $\lambda_{\max}$  308 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.00); isosbestischer Punkt 291 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.67)).

Die Eigenschaften des 2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridins (**4**) entsprechen denen des 4.5-Dimethyl-Homologen **3**. Auch hier liegt nach NMR-Spektrum in DMSO das Gleichgewicht **4a**  $\rightleftharpoons$  **4b** auf der Seite des CH-Tautomeren (s. Tabelle). Das UV-Spektrum von **4a** ( $\lambda_{\max}$  271 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.75), extrapoliert auf  $t = 0$  Min.) und des Gleichgewichtsgemisches in Methanol ist dem von **3a**  $\rightleftharpoons$  **3b** nach Lage und Extinktion sehr ähnlich ( $\lambda_{\max}$  271 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.69); 319 (3.21); isosbestische Punkte bei 288 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.47); 247 (3.51)), so daß eine ähnliche Gleichgewichtskonstante ( $K_T = 4.5$ ) angenommen werden darf. In Trifluoressigsäure verschiebt sich das Gleichgewicht wegen Salzbildung zugunsten des stärker basischen Tautomeren **4b**, jedoch im Gegensatz zu **3a**  $\rightleftharpoons$  **3b** läßt sich die CH-Form auch nach Äquilibrierung NMR-spektroskopisch noch erkennen ( $K_T > 0$ , s. Tabelle). Die Einstellung des Gleichgewichtes erfolgt bei **4a**  $\rightleftharpoons$  **4b** rascher als bei den Homologen **2** und **3**. In Trifluoressigsäure konnte die Lage der UV-Absorptionsbande von **4a** auch qualitativ nicht mehr bestimmt werden, da bereits nach 3 Min. äquilibriert ist ( $\lambda_{\max}$  301 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.92), isosbestischer Punkt 276–278 m $\mu$ ).

Beim 2.3.6-Trihydroxy-5-methyl-pyridin (**2**) liegt das Tautomerengleichgewicht sowohl in DMSO (nach NMR-Spektrum, s. Tab.) als auch in Methanol (vgl. Abbild. 2) auf der Seite des OH-Tautomeren. In Trifluoressigsäure ist die Gleichgewichtskonzentration der CH-Form ( $\lambda_{\max}$  268 m $\mu$ , isosbestischer Punkt 287 m $\mu$ , nach 30 Sek.) praktisch Null (OH-Form **2b**  $\lambda_{\max}$  317 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.02)).

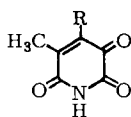
### Oxydationsprodukte der 2.3.6-Trihydroxy-pyridine

Wie berichtet<sup>1)</sup>, bilden die durch Hydrierung von 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**5**) gebildeten methanolischen Lösungen des 2.3.6-Trihydroxy-5-methyl-pyridins (**2**) durch Autoxydation quantitativ das Chinon zurück, was sich spektrophotometrisch leicht verfolgen läßt (isosbestischer Punkt bei 283 m $\mu$ ). Das Phenylhydrazon des zurückgebildeten Chinons wurde dünnschichtchromatographisch identifiziert. Entsprechend verläuft die Autoxydation des 2.3.6-Trihydroxy-4.5-dimethyl-pyridins (**3**). Das unmittelbar nach Lösen der CH-Form **3a** in Methanol zuerst beobachtete Absorptionsmaximum bei 270 m $\mu$  verschiebt sich bei Gegenwart von O<sub>2</sub> nach 256 m $\mu$  (in 0.1*n* HCl Maxima bei 275 und 306, nach Autoxydation bei 256 und 305 m $\mu$ , vgl. l.c.<sup>2)</sup>), was dem Absorptionsspektrum des 3-Hydroxy-5.6-dimethyl-2-aza-benzochinons-(1.4) (**6**) entspricht. Da man drei scharfe isosbestische

<sup>4)</sup> Vgl. A. R. Katritzky, F. D. Popp und J. D. Rowe, J. chem. Soc. [London] **B** 1966, 562.

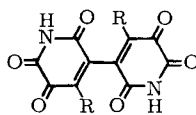
Punkte bei 227, 275 und 293  $\mu$  und keine für die Bildung des OH-Tautomeren **3b** sprechende Bande bei 321  $\mu$  beobachtet, sollte bevorzugt die OH-Form **3b** mit Sauerstoff reagieren und die Einstellung des Tautomerengleichgewichtes  $3a \rightleftharpoons 3b$  für die Autoxydation geschwindigkeitsbestimmend sein. Tatsächlich findet man für die Autoxydation in Methanol ausgehend von **3a** eine nur unwesentlich kleinere Reaktionsgeschwindigkeit als für die Einstellung des Tautomerengleichgewichts; wird dagegen die OH-Form **3b** eingesetzt, so erfolgt die Autoxydation sehr viel schneller.

Zur Darstellung des Azachinons **6** wurde **3** in Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit  $K_3Fe(CN)_6$  oxydiert. Nach dem IR-Spektrum hat das Azachinon **6** die Struktur eines 2.3.6-Trioxo-4,5-dimethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridins. Das Lösungsspektrum in  $CCl_4$  zeigt wegen fehlender Molekülassoziation gegenüber dem Preßlingspektrum im



**5:** R = H

**6:** R =  $CH_3$



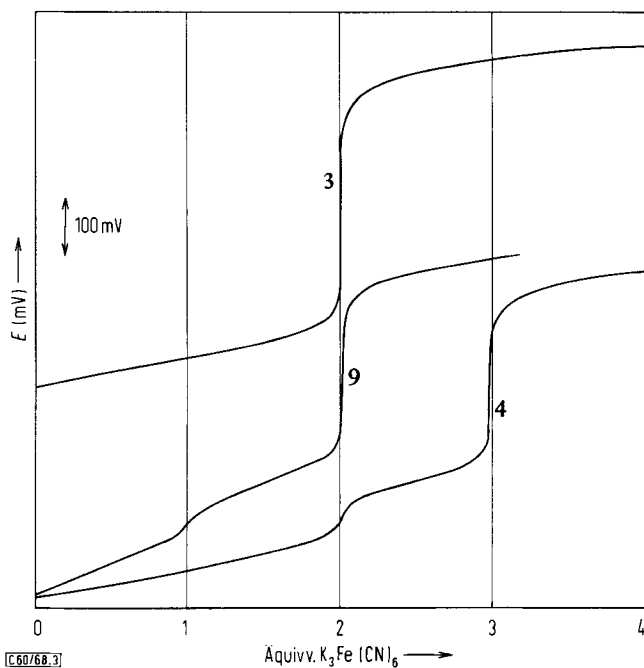
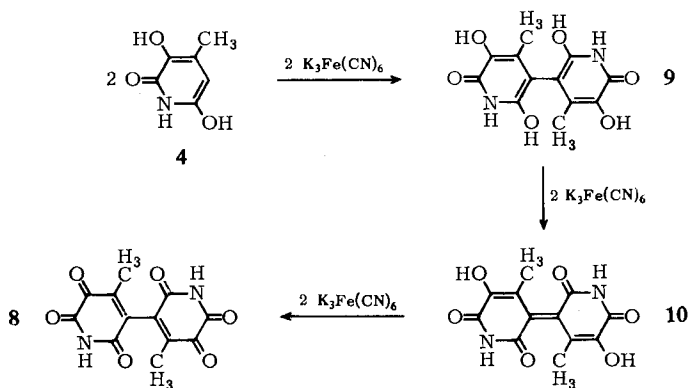
**7:** R = H

**8:** R =  $CH_3$

Carbonylabsorptionsbereich eine kurzwellige Verschiebung der Banden (1750, 1710, 1695, 1625/cm in  $CCl_4$ , 1745, 1695, 1675, 1625/cm in KBr), während anstelle der starken NH- bzw. OH-Assoziationsbanden (3200, 3150, 3090, 2860/cm) eine scharfe NH-Bande (3370/cm) tritt. Die Ähnlichkeit der IR-Spektren der Azachinone **5**, **6**, **7** und **8** in KBr zeigt sich besonders deutlich in einer für die 2.3.6-Trioxo-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin-Struktur offenbar charakteristischen mittelstarken Carbonylabsorption bei 1730–1745/cm. Die früher von uns dargestellten Azachinone **5**<sup>1)</sup> und **7**<sup>5)</sup> sowie das unten beschriebene **8** sind für IR-spektroskopische Messungen in  $CCl_4$  zu wenig löslich, stimmen jedoch in ihren UV-Spektren ( $\lambda_{max}$  zwischen 248 und 257  $\mu$  in Methanol) weitgehend mit dem von **6** überein, womit die früher als wahrscheinlich angesehene –CO–CONH–CO-Gruppierung bewiesen ist.

2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridin (**4**) reagiert in Lösung ebenfalls rasch mit Sauerstoff, wobei man für das Oxydationsprodukt ein typisches Azachinonspektrum ( $\lambda_{max}$  255  $\mu$ , schwache Schulter bei 300  $\mu$  in Methanol) beobachtet. Die potentiometrische Titration von **4** in Barbiturat-Pufferlösung mit  $K_3Fe(CN)_6$  (s. Abbild. 3) schließt die Bildung eines monomeren Azachinons aus: Die Lösung von **4** bleibt beim Zutropfen von einem Äquivalent  $K_3Fe(CN)_6$  zunächst farblos, danach beobachtet man zunehmende Blaufärbung bis zum ersten Potentialsprung (2 Äquiv.  $K_3Fe(CN)_6$ ). Durch weitere Zugabe von Oxydationsmittel hellt sich die Lösung wieder auf und zeigt bei genau 3 Äquiv. einen Farbumschlag nach Hellgelb mit starkem Potentialanstieg der Lösung. Das Auftreten des zweiten Potentialsprungs kann nur mit der Bildung des dimeren Azachinons **8** erklärt werden, so daß folgender Oxydationsmechanismus angenommen werden muß:

<sup>5)</sup> R. Kuhn, H. Bauer und H.-J. Knackmuss, Chem. Ber. **98**, 2139 (1965).



Abbild. 3. Potentiometrische Titration von: 2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridin (4), 2.5.6.2'.5'.6'-Hexahydroxy-4.4'-dimethyl-bipyridinyl-(3.3') (9), und 2.3.6-Trihydroxy-4.5-dimethyl-pyridin (3)

Das 2.3.6-Trihydroxy-4.5-dimethyl-pyridin (3) kann bei der Autoxydation nicht dimerisieren und zeigt nur *einen* hohen Potentialsprung nach Zugabe von 2 Äquiv.  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , was der Bildung von 6 entspricht. Die tiefblaue Farbe, welche man in konzentrierten wäßrigen schwach alkalischen Lösungen von 3 in Gegenwart von wenig Oxydationsmittel (z. B. in  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung an der Luft) beobachtet, kann mit der Bildung eines Aza-semichinons oder Aza-chinhydrons erklärt werden.

Unter diesen Bedingungen tritt bei **4** keine Färbung auf. In Wasser erhält man zunächst eine klare Lösung von **4**, aus der langsam das Dimere **9** in farblosen Kristallen ausfällt. Dieses zeigt bei der potentiometrischen Titration den ersten schwachen, der Bildung von **10** entsprechenden Potentialsprung nach Zugabe von einem Äquiv.  $K_3Fe(CN)_6$  (bezogen auf monomeres **4**) und den zweiten steilen Potentialanstieg (s. Abbild. 3) mit Farbumschlag nach Gelb bei zwei Äquivv. (bezogen auf **4**) Oxydationsmittel (Bildung von **8**). Gegenüber **4** beobachtet man beim Autoxydationsprodukt **9** ein um 20 m $\mu$  langwellig verschobenes Absorptionsmaximum. Außerdem fehlt im NMR-Spektrum von **9** (in konz. Schwefelsäure) das Signal für das bei **4** beobachtete Vinylproton, womit die dimere Struktur von **9** bewiesen ist. Durch Pyrolyse (250°, i. Hochvak.) von **9** wird **4** in 45proz. Ausbeute zurückgebildet.

Das dem ersten Potentialsprung entsprechende blauviolette Diazachinon **10** (ob ein verdrilltes Diphenochinon vorliegt, ist noch nicht endgültig geklärt) konnte aus den tiefblauen Lösungen seines Anions nicht in reiner Form isoliert werden. Dagegen gelingt leicht die Oxydation des Dimeren **9** zum Bis-azachinon **8** mit Salpetersäure bei tiefer Temperatur (−35°). **8** zeigt das gleiche UV-Spektrum ( $\lambda_{max}$  253 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.26), schwache Schulter bei 300 m $\mu$  in Methanol) wie **4** in Methanol nach Autoxydation.

Auf Grund obiger Beobachtungen kann den von *Ames* und Mitarbb.<sup>2)</sup> fälschlich als 2.3.6-Trihydroxy-pyridine angesprochenen, durch Einwirkung von Diazomethan auf die Hydrochloride der Basen gewonnenen Produkten nur Azachinon-Struktur zukommen: Anstelle von **3** wurde **6** beschrieben. Die für **4** angegebenen Eigenschaften stimmen mit denen von **8** überein. Der von *Gherna*, *Richardson* und *Rittenberg*<sup>3)</sup> beobachtete Metabolit des Nicotin-Abbaus kann nicht das postulierte 2.3.6-Trihydroxy-pyridin sein.

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

## Beschreibung der Versuche

### 3-Hydroxy-2.6-dioxo-5-methyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin (**2a**)

a) 200 mg 3-Hydroxy-6-methyl-2-aza-benzochinon-(1.4) (**5**)<sup>1)</sup> werden mit 1 g Zinkstaub in 15 ccm Acetanhydrid 1 Sde. unter Rühren auf Siedetemp. erhitzt. Nach Abtrennen des Zinkschlammes und Abdampfen des Acetanhydrides kristallisiert das zurückbleibende Öl bei Zugabe von Äther. 2.3.6-Triacetoxo-5-methyl-pyridin kristallisiert in farblosen Kristallen aus Äther, Schmp. 86°. Ausb. 250 mg (65%).

UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  269 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.77). IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1760, 1770, 1785/cm.

$C_{12}H_{13}NO_6$  (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 N 5.24 Gef. C 54.12 H 5.05 N 5.54

Das 2.3.6-Triacetoxo-5-methyl-pyridin wird in 5 ccm siedender konz. Salzsäure 1 Sde. hydrolysiert. Das nach Eindampfen zurückbleibende Öl kristallisiert im Eisbad. Das Trihydroxypyridin-hydrochlorid-hydrat wird aus 8n HCl in farblosen Nadeln erhalten (170 mg), welche beim Trocknen Kristallwasser und HCl verlieren. Durch Sublimation (s. b)) erhält man die freie Base.



b) 200 mg **5** werden in 300 ccm 6*n* HCl 4 Stdn. mit 100 mg *Pd*-Katalysator hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wird auf 5 ccm eingeeengt. Beim Kühlen kristallisiert das *Trihydroxypyridin-hydrochlorid* in farblosen Nadeln. Nach Waschen mit wenig kalter 8*n* HCl Ausb. 110 mg. Sublimation des Hydrochlorids bei 0.5 Torr und 150–160° liefert 2.3.6-*Trihydroxy-5-methyl-pyridin* (**2**) in derben farblosen Prismen (105 mg, 50%), Zers. ab 240°.

$C_6H_7NO_3$  (141.1) Ber. C 51.06 H 5.00 N 9.93 Gef. C 50.94 H 4.85 N 9.65

UV (Methanol) nach Äquilibriumierung:  $\lambda_{max}$  329 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.64), 265 Schulter; isosbestische Punkte: 284 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.19), 248 (3.46). IR (KBr): 1660, 1685, 1720/cm.

*3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-4-methyl-pyridin*: 2.0 g *3-Benzolazo-2.6-dihydroxy-4-methyl-pyridin* werden in 50 ccm siedendem *Acetanhydrid* mit 5 g *Zinkstaub* reduziert und noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man trennt vom Zinkschlamm ab und entfernt das *Acetanhydrid* i. Vak., zuletzt i. Hochvak. Bei Zugabe von Äther kristallisiert das *3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-4-methyl-pyridin* (2.5 g, 93%) und ist nach Waschen mit Äther, Schmp. 141°, mit dem authent. Produkt<sup>2)</sup> identisch (Schmp., UV-Spektrum).

*2.3.6-Triacetoxy-4-methyl-pyridin*: 4.0 g *3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-4-methyl-pyridin* werden in 40 ccm 12*n* HCl 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. ab und behandelt den völlig trockenen Rückstand mit warmem *Acetanhydrid* (60–70°), bis sich das *Ammoniumchlorid* als farbloser Niederschlag absetzt. Von diesem wird abfiltriert und das Filtrat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des *Acetanhydrids* wird i. Hochvak. im Kugelrohr destilliert. Bei 120–140° (Badtemp.)/0.5 Torr geht ein gelbliches hochviskoses Öl über, das beim Behandeln mit Äther leicht kristallisiert. Ausb. 2.5 g (73%). Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 69°.

UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  264 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.64). IR (KBr): 1760, 1775/cm.

$C_{12}H_{13}NO_6$  (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 N 5.24 Gef. C 53. 86H 4.97 N 4.94

Hydrolysiert man nach *Ames et al.*<sup>2)</sup> nur 1 Stde., so erhält man bei anschließender *Acetylierung* das beschriebene sehr schwer kristallisierende Öl, welches etwa 50% des *5-Acetoxy-2.7-dimethyl-oxazol[5.4-b]pyridins* (**1**) enthält. Durch Behandeln des Destillates mit Äther und Kühlen in Eis-Kochsalz-Mischung lassen sich dennoch kleine Mengen reinen *Triacetoxy-pyridins* gewinnen. Aus der eingeeengten Mutterlauge kristallisiert das *Oxazolopyridin* in langen farblosen Nadeln, Schmp. 98°.

UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  275 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3.97).

$C_{10}H_{10}N_2O_3$  (206.3) Ber. C 58.25 H 4.89 N 13.58 Gef. C 58.49 H 4.74 N 13.56

*3-Hydroxy-2.6-dioxo-4-methyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin* (**4a**): 2.5 g *2.3.6-Triacetoxy-4-methyl-pyridin* werden in 25 ccm 12*n* HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das nach Abdampfen zurückbleibende Öl wird beim Abkühlen fest. Farblose glänzende Nadeln aus heißer 8*n* HCl, 1.73 g (86%), welche das beschriebene<sup>2)</sup> Dihydrat des *2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridin-hydrochlorids* sind.

$C_6H_8NO_3]Cl \cdot 2H_2O$  (213.6) Ber. C 33.73 H 5.66 Cl 16.61 N 6.56  
Gef. C 33.54 H 5.73 Cl 16.73 N 6.52

Im Vak. verwittern die Kristalle rasch unter Abgabe des Kristallwassers, wobei auch teilweise HCl abgespalten wird. Sublimation bei 0.5 Torr und 150° ergibt die freie Base in großen farblosen Kristallen (Ausb. 100%). Schmp. 209–210°, wobei sich die Schmelze rasch trübt.

IR (KBr): 1660, 1685, 1710/cm.

$C_6H_7NO_3$  (141.1) Ber. C 51.06 H 5.00 N 9.93 Gef. C 50.85 H 5.01 N 9.80

Im Vakuumexsikkator ist das Trihydroxypyridin unverändert haltbar. An feuchter Luft wird das Hydrochlorid-hydrat schneller oxydiert als die freie Base. Ein durch Autoxydation bräunlich gewordenen Hydrochlorid ist für die Reindarstellung von **4a** durch Sublimation ohne vorherige Rekristallisation unbrauchbar geworden.

*Autoxydation von 2.3.6-Trihydroxy-4-methyl-pyridin (4)*: 300 mg **4a** werden in 30 ccm siedendem Wasser rasch gelöst. Die anfänglich klare Lösung beginnt nach kurzer Zeit an der Oberfläche farblose Kristalle von *2.5.6.2'.5'.6'-Hexahydroxy-4.4'-dimethyl-bipyridyl-(3.3')* (**9**) abzuschneiden. Man erwärmt 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Dampfbad unter Luftzutritt und läßt erkalten. Das Produkt ist nach Waschen mit Wasser und Methanol rein. Ausb. 290 mg.

$C_{12}H_{12}N_2O_6$  (280.2) Ber. C 51.43 H 4.32 N 9.99 Gef. C 51.47 H 4.33 N 9.85

Wegen der geringen Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln konnte osmometrisch kein Molgewicht bestimmt werden. UV (Trifluoressigsäure):  $\lambda_{\max}$  321  $\mu$  (wegen geringer Löslichkeit nur qualitativ bestimmbar).

*2.2'-Dihydroxy-5.6.5'.6'-tetraoxo-4.4'-dimethyl-5.6.5'.6'-tetrahydro-bipyridyl-(3.3')* (**8**): 450 mg des oben beschriebenen Autoxydationsproduktes **9** werden bei  $-30$  bis  $-35^\circ$  mit wenigen Tropfen konz. *Salpetersäure* behandelt. Unter heftiger Reaktion löst sich das Produkt, während sich das *Bis-azachinon 8* feinkristallin abscheidet. Man verdünnt mit wenig Wasser, saugt ab und wäscht mit wenig eiskaltem Wasser. Das Rohprodukt, 400 mg, zersetzt sich leicht beim Erwärmen in organischen Lösungsmitteln. Kalt in Aceton gelöst, scheidet sich auf Zugabe von Äther **8** in zitronengelben Prismen ab, welche sich am Licht grünblau färben. Ab  $300^\circ$  rasche Zers.

$C_{12}H_8N_2O_6$  (276.2) Ber. C 52.18 H 2.92 N 10.14

Gef. C 52.20 H 2.95 N 10.22 Mol.-Gew. 281 (osmometr. in THF)

*3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-4.5-dimethyl-pyridin*: 7.0 g *3-Benzolazo-2.6-dihydroxy-4.5-dimethyl-pyridin* werden in 150 ccm siedendem *Acetanhydrid* mit etwa 15 g *Zn-Staub* reduziert und noch 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Abtrennung des Zinkschlammes und vollständigem Abdampfen (zuletzt i. Hochvak.) des Acetanhydrides kristallisiert das Produkt auf Zugabe von Äther. Nach Waschen mit Äther (6.6 g, 71%) ist es mit dem beschriebenen<sup>2)</sup> Produkt identisch (Schmp.  $96^\circ$ , UV-Spektrum).

### *2.3.6-Triacetoxy-4.5-dimethyl-pyridin*

a) Man erhitzt das durch reduzierende Acetylierung von *3-Benzolazo-2.6-dihydroxy-4.5-dimethyl-pyridin* gewonnene Öl 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. in *12n HCl*. Im Vak. wird zur Trockne gedampft und der feste Rückstand bei  $60^\circ$  mit *Acetanhydrid* behandelt, wobei das Ammoniumchlorid ungelöst bleibt. Die abgetrennte Lösung wird eine Stde. zum Sieden erhitzt. Man dampft das *Acetanhydrid* i. Vak. ab und fraktioniert im Kugelrohr i. Hochvak. Bei  $120-155^\circ$  (Badtemp.)/0.5 Torr geht ein hochviskoses Öl über, das beim Behandeln mit Äther leicht kristallisiert. Derbe Prismen aus Äther, Schmp.  $102^\circ$  (Ausb. 43%).

b) Reinere Produkte und höhere Ausbb. erhält man, wenn das durch Kristallisation aus Äther vom Acetanilid befreite *3-Diacetylamino-2.6-diacetoxy-4.5-dimethyl-pyridin* hydrolysiert und entsprechend acetyliert wird. Das bei  $130-150^\circ$  (Badtemp.) übergehende *2.3.6-Triacetoxy-4.5-dimethyl-pyridin* kristallisiert spontan. Ausb. 82%. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  267  $\mu$  (log  $\epsilon$  3.67). IR (KBr): 1760, 1770/cm.

$C_{13}H_{15}NO_6$  (281.3) Ber. C 55.51 H 5.38 N 4.98 Gef. C 55.60 H 5.36 N 4.93

*3-Hydroxy-2.6-dioxo-4.5-dimethyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin (3a)*: 3.0 g *2.3.6-Triacetoxy-4.5-dimethyl-pyridin* werden 1 Stde. in 30 ccm *12n HCl* unter Rückfluß gekocht. Beim Ein-

engen und Kühlen scheidet sich das *Trihydroxypyridin-hydrochlorid-hydrat* in farblosen Nadeln ab (1.8–1.9 g). Dieses verliert wie die homologen Verbindungen beim Trocknen i. Vak. leicht Kristallwasser und langsam HCl.

300 mg *Hydrochlorid* werden in einer Sublimationsbirne i. Hochvak. auf 150° (Badtemp.) erhitzt, wobei sich **3a** in großen farblosen Prismen kondensiert. Schmp. 201–202°, Ausb. 195 mg (95%), bezogen auf Triacetoxypyridin 86%. IR (KBr): 1660, 1675, 1700/cm.

$C_7H_9NO_3$  (155.2) Ber. C 54.19 H 5.85 N 9.03

**3a** Gef. C 54.36 H 5.67 N 9.22

**3b** Gef. C 54.02 H 5.74 N 8.88

*3.6-Dihydroxy-2-oxo-4.5-dimethyl-1.2-dihydro-pyridin* (bzw. *2.3-Dihydroxy-6-oxo-4.5-dimethyl-1.6-dihydro-pyridin*) (**3b**): 50 mg **3a** werden unter leichtem Erwärmen in 1 ccm Methanol gelöst. Nach kurzer Zeit scheidet sich das OH-Tautomere **3b** in großen, durch Autoxydation oberflächlich bräunlich gefärbten Kristallen ab (45 mg). IR (KBr): 1565, 1590, 1630, 1660/cm. Beim Erwärmen über 80° rasche Autoxydation.

*2.3.6-Trioxo-4.5-dimethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin* (**6**): 310 mg (2 mMol) **3a** werden in etwa 5 ccm gesätt.  $NaHCO_3$ -Lösung suspendiert, wobei durch Autoxydation eine tiefblaue Farbe auftritt. Man oxydiert im Eisbad durch Zugabe einer konz. wäßr. Lösung von 1.32 g (~4 mMol)  $K_3Fe(CN)_6$ . Die gelborangefarbene Lösung wird sofort angesäuert. Man extrahiert mit Chloroform. Beim Eindampfen der getrockneten Chloroformlösung bleiben große gelbe Kristalle zurück. 210 mg (68%) zitronengelbe Prismen aus Cyclohexan, Schmp. 126 bis 127°. UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  256 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.08), mit einer ausgeprägten Schulter bei 300 m $\mu$ .

$C_7H_7NO_3$  (153.1) Ber. C 54.90 H 4.61 N 9.15 Gef. C 55.05 H 4.63 N 8.85

*Potentiometrische Titrations:* Unter Reinstickstoffatmosphäre werden in 40 ccm einer Na-Barbiturat-Pufferlösung (pH 9.2) 1 mMol **3** bzw. 1 mMol **4** bzw. 0.5 mMol **9** suspendiert. Unter kräftigem Rühren stellt sich nach etwa 5 Min. an einer Goldelektrode, gemessen gegen eine Kalomelektrode, ein konstantes Potential ein. Die Lösung des Oxydationsmittels, eine 0.2 m  $K_3Fe(CN)_6$ -Lösung, wird zuerst langsam (10  $\mu$ l/Sek.), später schneller (15–20  $\mu$ l/Sek.) hinzugegeben.

[60/68]