

Hans Möhrle und Horst Weber

Über Pyridone, III*)

Substituenteneinfluß bei der Oxydation quartärer Pyridiniumverbindungen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen**)

(Eingegangen am 28. Dezember 1970)

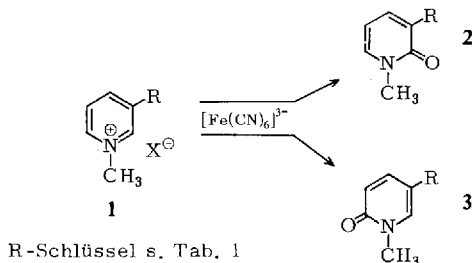
Bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter 1-Methyl-pyridiniumverbindungen entstehen normalerweise zwei isomere Pyridone. Lediglich bei dem 3-Carboxy- bzw. dem 3-Nitro-Derivat resultiert ausschließlich das entsprechende Pyridon-(6).

Pyridones, III*)

Influence of Substituents on the Oxidation of Quaternary Pyridinium Compounds

By hexacyanoferrate(III) oxidation of 3-substituted 1-methylpyridinium compounds two isomeric pyridones are normally formed. Only from the 3-carboxylic acid or the 3-nitro derivative results exclusively the corresponding 6-pyridone.

Aufgrund früherer Untersuchungen¹⁾ waren bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter 1-Methyl-pyridiniumverbindungen **1** prinzipiell zwei isomere Pyridone **2** und **3** zu erwarten.



Da in der Literatur²⁾ widersprüchliche Angaben über die Natur der entstehenden Produkte gemacht wurden, untersuchten wir eine Reihe von Verbindungen mit folgendem Ergebnis.

*) II. Mitteil.: H. Möhrle und H. Weber, Tetrahedron [London] **26**, 3779 (1970).

**) Neue Adresse: 1 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2-4.

1) H. Möhrle und H. Weber, Tetrahedron [London] **26**, 2953 (1970).

2) Vgl. A. R. Katritzky und A. J. Boulton, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, S. 305, Academic Press, New York und London 1966.

Tab. 1. Produktverteilung bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation 3-substituierter 1-Methylpyridiniumverbindungen

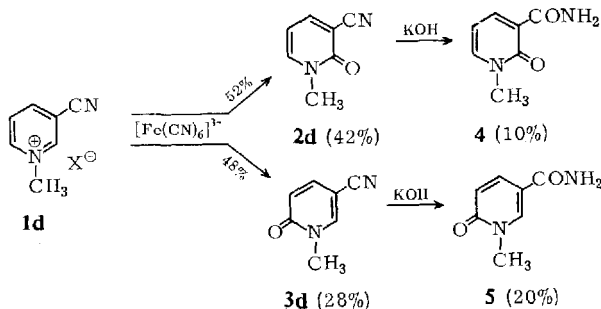
1, R =		% Gesamtausb.	% Pyridon-(2) (2)	% Pyridon-(6) (3)
CH ₃	a	70	90	10
CH ₂ CH ₂ OH	b	93	70	30
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	c	43	70	30
CN	d	48	52	48
CO ₂ H	e	60	—	100
NO ₂	f	18	—	100

1. 3-Hydroxyäthyl- (b) und 3-Hydroxypropyl- (c) Derivate

Bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von **1b** und **1c** entstehen — unabhängig von der Art des Anions — jeweils beide isomeren Pyridone **2b** und **3b** bzw. **2c** und **3c**. Dabei begünstigt der 3-[2-Hydroxy-äthyl]-Substituent im Vergleich zur 3-Methylverbindung **1a** die Dehydrierung der Pseudobase derart, daß die Umsetzung nahezu quantitativ verläuft. Gleichzeitig kann — im Gegensatz zu normalen 3-Alkylderivaten — bei **1b** und **1c** mit Silberoxid in der Hitze ebenfalls eine Oxydation zu den entsprechenden Pyridonen erzielt werden. Die präparative Trennung der isomeren Pyridone erfolgte säulenchromatographisch, die quantitative Bestimmung gaschromatographisch. Die Zuordnung der getrennten Substanzen konnte mittels UV-, IR- und NMR-Spektren eindeutig vorgenommen werden.

2. 3-Cyanderivate (d)

Nach der Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumsalzen isolierten *Bradlow* und *Vanderwerf*³⁾ ein Produkt mit unscharfem Schmelzpunkt und schlossen deshalb auf das Vorliegen eines Isomerengemisches, konnten dieses jedoch nicht trennen. *Mukherjee* und *Chatterjee*⁴⁾ sowie *Holman* und *Wiegand*⁵⁾ machten das Entstehen zweier isomerer Pyridone von der Art des Anions von **1d** abhängig. Bei Verwendung des quartären Methylsulfats sollten beide Pyridone, bei Einsatz des Jodids nur das 2-Pyridon entstehen. Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von **1d** liefert nach unseren Untersuchungen jedoch annähernd gleiche Mengen 2- und 6-Pyridon, wobei auch hier die Art des Anions von **1d** keine Rolle spielt.



3) *H. L. Bradlow* und *C. A. Vanderwerf*, *J. org. Chemistry* **16**, 73 (1951).

4) *R. Mukherjee* und *A. Chatterjee*, *Tetrahedron* [London] **22**, 1461 (1966).

5) *W. I. M. Holman* und *C. Wiegand*, *Biochem. J.* **43**, 423 (1948).

Die Oxydation wurde bei einer $+5^\circ$ nicht übersteigenden Temperatur vorgenommen. Abweichend von der üblichen Aufarbeitung durch Extraktion mit Chloroform nach Sättigung mit K_2CO_3 , neutralisierten wir unter Eiskühlung mit Schwefelsäure und extrahierten die mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit Chloroform. **2d**, **3d** und **4** gingen in die organische Phase über und wurden an neutralem Al_2O_3 säulenchromatographisch getrennt.

Die wäßrige Phase wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand heiß mit Chloroform extrahiert. Hieraus wurde **5** in reiner Form erhalten⁶⁾.

Mit Hilfe der spektroskopisch eindeutig zugeordneten Komponenten konnte das Reaktionsgemisch gaschromatographisch quantitativ analysiert werden.

Wegen der naheliegenden Vermutung, daß **4** und **5** durch partielle Hydrolyse aus **2d** und **3d** entstanden waren, wurde die Verseifung von **2d** und **3d** in wäßrig-alkalischer Lösung untersucht und die Ansätze sowohl dünn- als auch gaschromatographisch analysiert.

Tab. 2. Verseifung der Nitrilgruppe der 1-Methyl-3-cyan-pyridone (angeführt ist der Substituent in 3-Stellung der Produkte)

Eingesetzte Verbindung	5proz. Kalilauge 1 Stde., 20°	20proz. Kalilauge 1 Stde., 20°	5proz. Kalilauge 1 Stde., 100°	20proz. Kalilauge 1 Stde., 100°
2d , R = CN	CN	CN*) CONH ₂	CN CONH ₂ CO ₂ H	CO ₂ H
3d , R = CN	CN CONH ₂	CONH ₂ CO ₂ H	CO ₂ H	CO ₂ H

*) Das Hauptprodukt ist kursiv gesetzt.

Die Nitrilgruppe von **2d** ist im Vergleich zu jener von **3d** gegen alkalische Hydrolyse wesentlich beständiger. Deshalb ist sicher anzunehmen, daß **3d** zwar zunächst in größerer Menge gebildet wird, dann aber rasch hydrolysiert und bei der Aufarbeitung in geringerer Menge anfällt. Dies wird zusätzlich durch die Tatsache unterstrichen, daß mehr **5** als **4** isoliert werden konnte. Wenn aber die Stabilität von **3d** derart von den Reaktionsbedingungen abhängig ist, so war hiermit auch erklärt, weshalb diese Verbindung von anderen Autoren seither nicht oder nur in geringer Menge isoliert werden konnte. Damit ist die bisherige Ansicht⁴⁾, daß die elektro-negative Nitrilgruppe von **1d** eine Oxydation an C-2 fördern würde, hinfällig.

3. 3-Carboxyderivate (e)

Die zu erwartenden Reaktionsprodukte 2-Oxo-1-methyl-1.2-dihydro- (**2e**) bzw. 6-Oxo-1-methyl-1.6-dihydro-nicotinsäure (**3e**) wurden als Vergleichssubstanzen durch saure Hydrolyse der entsprechenden 3-Cyan-pyridone **2d** und **3d** synthetisiert.

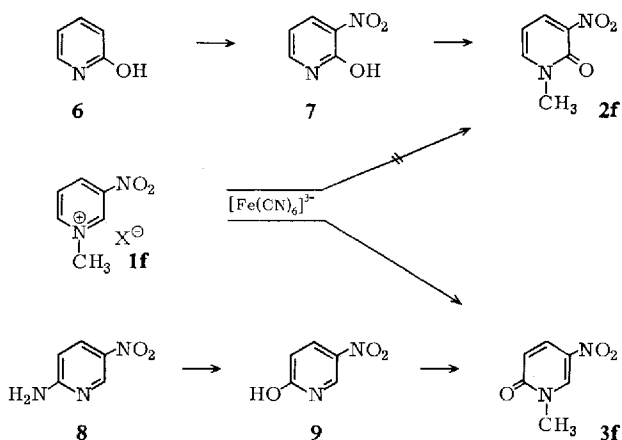
Die DC-Analyse des bei der Oxydation von **1e** entstandenen Reaktionsgemisches lieferte den Beweis, daß nur **3e** entsteht. Es konnten mit keiner Methode auch nur

⁶⁾ M. E. Pullman und S. P. Colowick, J. biol. Chemistry **206**, 121 (1954).

Spuren von **2e** nachgewiesen werden. Die wäßrige Lösung von **2e** zeigt im langwelligen UV-Licht (350–360 nm) eine intensiv hellblaue Fluoreszenz, an der man Spuren von zugemischtem **2e** neben viel **3e** noch gut erkennen kann.

4. 3-Nitroderivate (f)

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von **1f** lieferte ausschließlich 3-Nitro-1-methyl-pyridon-(6) (**3f**). Die Zuordnung konnte durch Vergleichssubstanzen eindeutig getroffen werden. Beide in Frage kommenden Pyridone **2f** und **3f** wurden unabhängig synthetisiert.



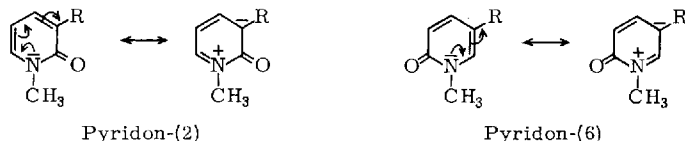
Bei der DC- und GC-Analyse des aus der Oxydation erhaltenen Rohproduktes ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen des 3-Nitro-1-methyl-pyridons-(2) (**2f**).

Spektroskopische Zuordnung der Pyridone

1. Ultraviolett-Spektren

Die UV-Spektren der 3-substituierten 1-Methyl-pyridone-(2) und -(6) weisen 2 Absorptionsmaxima auf: bei 225–250 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang; Elektronen-Transfer vom Äthylen- zum Carbonyl-Orbital) und bei 300–330 nm ($n \rightarrow \pi^*$ -Übergang; Carbonylgruppe).

Bei einem elektronenziehenden Substituenten R lassen sich folgende Grenzstrukturen formulieren:



Die Grenzstruktur des 2-Pyridons liefert einen größeren Beitrag zum $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang, was zu einer bathochromen Verschiebung der Bande bei 300 nm und zur Erhöhung des zugehörigen lg ϵ -Wertes führt. Der leichtere $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang beim 6-Pyridon bewirkt eine bathochrome Verschiebung des Maximums bei 230 nm bei gleich-

zeitiger Erhöhung des $\lg \epsilon$ -Wertes. Aus Tab. 3, Teil a) ist ersichtlich, daß bei zunehmender Elektronegativität des Substituenten R z. B. beim 3-Nitro-1-methyl-pyridon-(2) die erste Bande nur noch als schwache Schulter, die zweite jedoch deutlich bathochrom verschoben auftritt. Beim 3-Nitro-1-methyl-pyridon-(6) ist die erste Bande um über 70 nm bathochrom verschoben und fällt damit in die Nähe des zweiten Maximums, welches als Schulter bei 314 nm erscheint.

Tab. 3. Absorptionsmaxima der isomeren 3-substituierten 1-Methyl-pyridone in nm; $\lg \epsilon$ -Werte in Klammern; Lösungsmittel Methanol

R	Pyridon-(2)		Pyridon-(6)	
	E. T.	$n \rightarrow \pi^*$	E. T.	$n \rightarrow \pi^*$
CN	233 (3.75)	335 (3.98)	253 (4.30)	306 (3.86)
CONH ₂	234.5 (3.74)	329 (3.95)	258 (4.17)	302 (3.71)
a) CONHCH ₃	233 (3.75)	326 (3.87)	258 (4.25)	304 (3.76)
CO ₂ H	232 (3.76)	326 (3.88)	256 (4.27)	301 (3.80)
NO ₂	252 (3.28)	365 (3.84)	305 (4.10)	314 (4.03)
	(Schulter)			(Schulter)
H	228 (3.80)	301 (3.70)	—	—
CH ₃	226 (3.74)	299 (3.68)	227 (3.88)	311 (3.63)
b) CH ₂ CH ₂ OH	230.5 (3.79)	301.5 (3.89)	230 (3.94)	308.5 (3.72)
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	230 (3.99)	300.5 (4.10)	230 (4.00)	309 (3.78)

Nicht so deutlich ist der Einfluß der „gesättigten“ Substituenten⁷⁾ (Tab. 3, Teil b). Hier wird bei beiden Isomeren eine relativ konstante E.T.-Bande beobachtet, während die $n \rightarrow \pi^*$ -Bande bei den 6-Pyridonen leicht bathochrom verschoben ist.

2. Infrarot-Spektren

Die Absorptionsmaxima für die Lactam-Carbonyl-Valenzschwingungen der untersuchten 2-Pyridone weisen mit einer Ausnahme eine Verschiebung von etwa 20/cm zu kleineren Wellenzahlen gegenüber den 6-Pyridonen auf. Als Gründe dafür dürften einmal die Möglichkeit zur innermolekularen Stabilisierung durch Resonanzeffekte, zum anderen der Masseneffekt des Substituenten R in unmittelbarer Umgebung der Carbonylgruppe bei den 2-Pyridonen angesehen werden.

Tab. 4. Wellenzahlen der Lactam-Carbonyl-Valenzschwingungen für isomere 3-substituierte 1-Methyl-pyridone in cm^{-1}

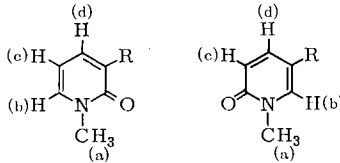
R	Pyridon-(2)	Pyridon-(6)
H		1656
CH ₃	1640	1659
CH ₂ CH ₂ OH	1647	1668
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1648	1665
CN	1655	1679
CO ₂ H	1630	1660
OH	1645	1665
NO ₂	1678	1673

⁷⁾ E. Spinner und J. C. B. White, J. chem. Soc. [London] 1966, 991.

Eine Ausnahme bilden die isomeren 3-Nitro-1-methyl-pyridone, bei denen diese Effekte gegenüber dem starken induktiven Einfluß der Nitrogruppe auf die Carbonylgruppe zurücktreten. Der Elektronensog durch die Nitrogruppe bewirkt in beiden Fällen einen Anstieg der Carbonylfrequenz, der beim 3-Nitro-1-methyl-pyridon-(2) überwiegt.

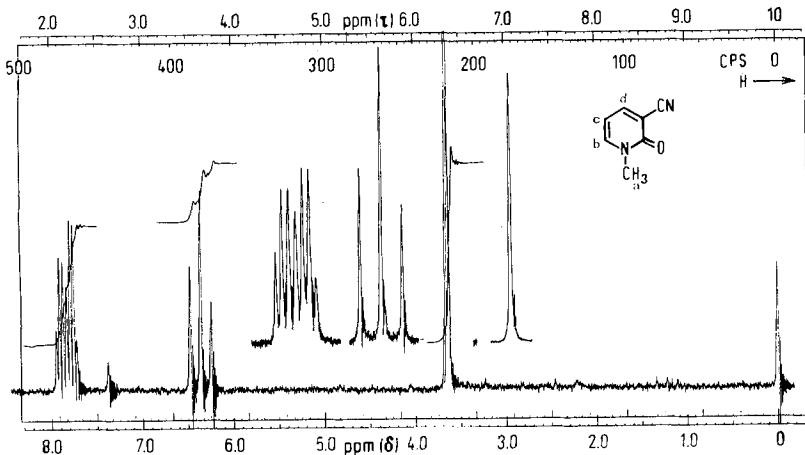
3. Kernresonanz-Spektren

Mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lassen sich die isomeren 3-substituierten 1-Methylpyridone eindeutig zur Reihe der 2- oder 6-Pyridone zuordnen.



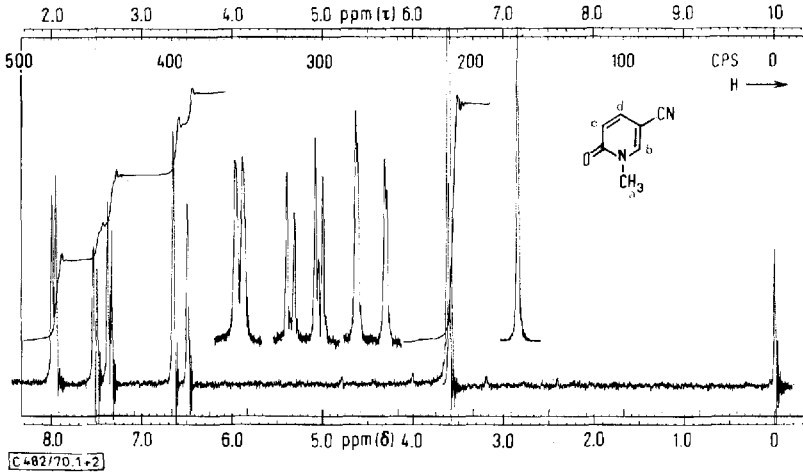
Die miteinander koppelnden Protonen (b), (c) und (d) liefern in allen Fällen Spektren vom ABX-Typ, wobei (c) immer bei höchstem Feld erscheint. Ein elektronenziehender Substituent in 3-Stellung bewirkt eine Verschiebung aller Protonen nach tieferem Feld, wobei der Effekt in der Reihenfolge $b > d > c$ abnimmt. Oft unterscheidet sich die chemische Verschiebung der Protonen (b) und (d) so wenig, daß Überlappungen der Signale im AB-Teil der Spektren auftreten. 2- und 6-Pyridone unterscheiden sich signifikant durch die Zahl der Kopplungen und die Größe der Kopplungskonstanten von (b), (c) und (d).

Die Protonen (c) der 2-Pyridone spalten mit (d) und (b) zu je zwei Dubletts ($J_{cd} \sim J_{cb} \sim 7-8$ Hz) auf, so daß Quadrupletts resultieren. Ist $J_{cd} = J_{cb}$, so fallen die Linien zu einem Triplet zusammen. Die Kopplung von (b) und (d) ergibt je ein Dublett mit der Kopplungskonstanten von 2-3 Hz.



Abbild. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1-Methyl-3-cyan-pyridon-(2) in CDCl_3 als typisches Beispiel für ein 2-Pyridon. $\tau = 6.35$ für H_a ; $\tau = 2.09$ für H_b ; $\tau = 3.63$ für H_c ; $\tau = 2.22$ für H_d ; $J_{cd} = J_{cb} = 7$ Hz; $J_{bd} = 2$ Hz

Die Protonen (c) der 6-Pyridone spalten mit (d) in Dubletts mit der Kopplungskonstanten 8–10 Hz, mit (b) jedoch in einer long-range-Kopplung von etwa 1 Hz auf. Beträgt diese weniger als 0.5 Hz, so wird sie bei der angewandten Meßtechnik nicht mehr aufgelöst. Die Protonen (b) und (d) zeigen das gleiche Verhalten wie bei den 2-Pyridonen und spalten zu Dubletts mit der Kopplungskonstanten von etwa 3 Hz auf.



Abbild. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1-Methyl-3-cyan-pyridon-(6) in CDCl_3 als typisches Beispiel für ein 6-Pyridon. $\tau = 6.39$ für H_a ; $\tau = 2.05$ für H_b ; $\tau = 3.42$ für H_c ; $\tau = 2.67$ für H_d ; $J_{cd} = 9.5$ Hz; $J_{cb} = 0.7$ Hz; $J_{bd} = 2.5$ Hz

Tab. 5. Chemische Verschiebung τ (ppm) und Kopplungskonstanten J (Hz) der Pyridon-Protonen

R =	Pyridon-(2)						Pyridon-(6)					
	Chem. Verschieb.			Koppl.-Konst.			Chem. Verschieb.			Koppl.-Konst.		
	(d)	(c)	(b)	J_{cd}	J_{cb}	J_{bd}	(d)	(c)	(b)	J_{cd}	J_{cb}	J_{bd}
CH_3 (CDCl_3)	2.84	3.95	2.74	6.7	6.7	2.0	2.87	3.53	2.78	8.0	<0.5	2.5
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (CDCl_3)	2.69	3.77	2.58	7.0	7.0	2.2	2.66	3.49	2.53	8.5	1.5	3.0
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (CDCl_3)	2.72	3.77	2.60	7.0	7.0	2.0	2.70	3.41	2.52	9.0	1.0	2.5
CN (CDCl_3)	2.22	3.63	2.09	7.0	7.0	2.0	2.67	3.42	2.05	9.5	0.7	2.5
NO_2 ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)	1.63	3.60	1.78	7.5	7.0	2.0	1.91	3.56	0.83	10.0	<0.5	3.0

Wenn es sich bei den angeführten Spektren näherungsweise um solche erster Ordnung handelt, so ist mit Hilfe der Aufspaltungen des Protons (c) und unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebungen von (b) und (d) eine sichere Zuordnung der Pyridone auch ohne großen Rechenaufwand bei der Auswertung der Spektren möglich.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und sind unkorrigiert angegeben. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalyt. Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr., durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie: Sorptionsmittel DC-Alufolien Kieselgel F₂₅₄ (Merck). Fließmittel I: Chloroform + Aceton + Äthanol (7 + 2 + 2); II: Methanol + Chloroform + 25proz. NH₃ (6 + 3 + 1). Laufstrecke 10 cm. Detektion: UV-Licht und Dragendorffs Reagens⁸⁾ (Besprühen mit 50proz. äthanol. Schwefelsäure).

Tab. 6. R_F -Werte verschiedener isomerer 3-substituierter 1-Methyl-pyridone

R	Fließmittel	Pyridon-(2)	Pyridon-(6)
CH ₃	I	0.67	0.55
CH ₂ CH ₂ OH	I	0.45	0.26
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	I	0.49	0.33
CN	I	0.50	0.65
CONH ₂	I	0.41	0.23
CO ₂ H	II	0.40	0.83
NO ₂	I	0.51	0.68

Gaschromatographie: Gerät Hewlett-Packard, Modell 5754, FID; Säule: \varnothing 1/8 inch, Chromosorb W (AW/DMCS), belegt mit 10% Siliconummi W 98 (Hewlett-Packard). Trägergas Stickstoff. Proben: 10proz. methanol. Lösungen. Retentionszeit: vom Methanolpeak bis zum Substanzpeak. Quantitative Bestimmungen: Planimetrie der Peakflächen. Kontrolle durch Vergleichsmessungen.

Tab. 7. Retentionszeiten (T_R) verschiedener isomerer 3-substituierter 1-Methyl-pyridone (in Min.)

R	Säulenlänge (ft)	Säulentemp.	N ₂ -Durchfluß (ccm/Min.)	T_R Pyridon-(2)	T_R Pyridon-(6)
CH ₃	6	180°	20	4.6	6.4
CH ₂ CH ₂ OH	6	200°	20	7.2	11.2
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	6	200°	20	7.3	11.5
CN	12	235°	50	4.1	2.0
CONH ₂	12	235°	50	4.8	7.6
NO ₂	6	200°	100	3.1	1.6

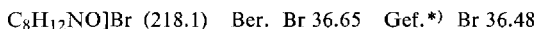
1. 3-[2-Hydroxy-äthyl]-pyridin⁹⁾: 16.5 g (0.1 Mol) *Pyridin-essigsäure-(3)-äthylester* wurden mit 5 g *Lithiumalanat* in 100 ccm absol. Äther 1 Stde. unter Rückfluß reduziert. Das nach dem Perforieren mit Chloroform und anschließender Destillation i. Vak. gewonnene Produkt fiel in 73proz. Ausb. an. Sdp.₁₄ 143–148°.

2. 1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-pyridiniumbromid (1b): 6.16 g (0.05 Mol) 3-[2-Hydroxy-äthyl]-pyridin kühlte man mit Trockeneis/Methanol, versetzte mit 7.1 g (0.075 Mol) frisch kondensiertem *Methylbromid* und ließ unter Rückfluß auf Raumtemperatur kommen:

⁸⁾ H. Thies und F. W. Reuther, *Naturwissenschaften* **41**, 230 (1954).

⁹⁾ A. Dornow und W. Schacht, *Chem. Ber.* **80**, 505 (1947).

farblose, sehr hygroskopische Nadeln, die an der Luft sofort zerfließen. Ausb. 9.8 g (fast quantit.).



*) Nach Vak.-Trocknung über P_2O_5 .

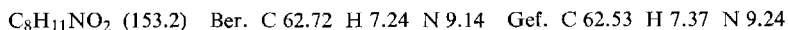
3. *Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1b*: 6.6 g (0.03 Mol) **1b** wurden mit 19.8 g (0.06 Mol) *Kaliumhexacyanoferrat(III)* und 6 g Natriumhydroxid nach bekanntem Verfahren¹⁾ oxydiert, nach 12stdg. Aufbewahren im Kühlschrank mit K_2CO_3 gesättigt und mit Isopropylalkohol/Chloroform (1:10) erschöpfend extrahiert. Das nach Destillation i. Vak. anfallende Produkt war ölig und hygroskopisch. Sdp._{1.5} 175–185° (ziehend). Ausb. 4.3 g (93%). DC: 2 Flecke, R_F 0.45 für **2b** und 0.26 für **3b** (Fließmittel I).

4. *Säulenchromatographische Trennung der Pyridone 2b und 3b*: Säule 100 × 3 cm. Sorbens: Kieselgel für die Säulenchromatographie (Merck) 0.05–0.2 mm (70–325 mesh ASTM). Substanzmenge: bis zu 6 g pro Trennung. Ablaufgeschwindigkeit: 1 ccm/Min.

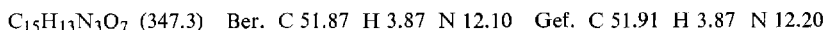
Elution mit	Frakt. (20 ccm)	Substanz
1. Chloroform + Äthanol (10 + 1)	0–100	2b (50–100)
2. Chloroform + Äthanol (10 + 2)	101–120	„leer“
3. Chloroform + Äthanol (1 + 2)	121–180	3b (125–150)

Die getrennten Substanzen wurden jeweils destilliert bzw. umkristallisiert.

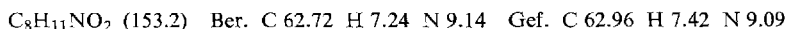
1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-pyridon-(2) (2b): Farblose, hygroskopische Kristalle; Sdp.₂ 176°, Schmp. 64–66° (Methylenchlorid/Äther).



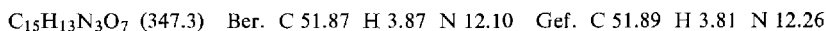
3,5-Dinitro-benzoat: Gelbe Kristalle; Schmp. 137–139° (Methylenchlorid/Äther).



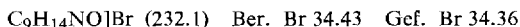
1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-pyridon-(6) (3b): Farblose, an der Luft vergilbende, hygroskopische Flüssigkeit, erstarrt beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallin. Umkristallisation aus Äther ist möglich, die Kristalle zerfließen aber bei Luftberührung sofort. Sdp._{1.5} 180–183°.



3,5-Dinitrobenzoat: Gelbe Kristalle; Schmp. 154–156° (Methylenchlorid/Äther).



5. *1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-pyridiniumbromid (1c)*: Analog 2. aus 13.7 g (0.1 Mol) *3-[3-Hydroxy-propyl]-pyridin* und 14.5 g durch Kühlung verflüssigtem *Methylbromid*. Sehr hygroskopische Kristalle. Schmp. deshalb unscharf bei 64° (Äthanol/Äther).



6. *Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1c*: Analog 3. Aus 23.2 g (0.1 Mol) **1c** Ausb. 7 g (~43%) gelbliches, zähes, hygroskopisches Öl. Sdp._{0.6} 150–190° (ziehend). DC: 2 Flecke, R_F 0.49 für **2c** und 0.33 für **3c** (Fließmittel I).

Trennung der Pyridone **2c** und **3c** analog 4.

Elution mit	Frakt. (30 ccm)	Substanz
1. Chloroform + Äthanol (15 + 1)	0–85	2c (55–85)
2. Chloroform + Äthanol (10 + 1)	86–100	„leer“
3. Chloroform + Äthanol (1 + 1)	101–150	3c (105–130)

1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-pyridon-(2) (**2c**): Farblose bis blaßgelbe Flüssigkeit, die beim Aufbewahren im Exsikkator kristallin erstarrt. Die Kristalle zerfließen bei Luftberührung sofort. Sdp._{0,6} 149—151°. Schmp. 42—44° (Chloroform/Äther), in der zuge-schmolzenen Kapillare.

C₉H₁₃NO₂ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.68 H 7.93 N 8.41

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester von 2c: In Analogie zu l. c.¹⁰⁾. Anstelle des Äther/Benzol-Gemisches wurde Chloroform zur Extraktion verwendet. Die Reinigung erfolgte mittels Chromatographie an neutralem Al₂O₃ (Akt.-St. 1) durch Elution mit Äther; nachfolgende Elution mit Chloroform lieferte den Ester in reiner Form. Dunkelrote Plättchen. Schmp. 166—168° (Chloroform/Äther).

C₂₂H₂₀N₄O₅ (420.4) Ber. C 62.85 H 4.80 N 13.33 Gef. C 62.96 H 4.81 N 13.28

1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-pyridon-(6) (**3c**): Blaßgelbe, hochviskose, hygroskopische Flüssigkeit; Sdp._{0,6} 185—187°.

C₉H₁₃NO₂ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.50 H 7.97 N 8.17

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester von 3c: Lachsrote, verästelte Nadeln. Schmp. 159—161° (Chloroform/Äther).

C₂₂H₂₀N₄O₅ (420.4) Ber. C 62.85 H 4.80 N 13.33 Gef. C 62.61 H 4.72 N 13.16

7. *1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid* (**1d**): 10.4 g (0.1 Mol) *3-Cyan-pyridin* vom Schmp. 50° in 50 ccm absol. Äthanol wurden mit 14.2 g *Methyljodid* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus Äthanol/Äther kamen gelbe Nadeln. Schmp. 199—200°. Ausb. 18 g (73%).

C₇H₇N₂J (246.1) Ber. C 34.12 H 2.87 N 11.38 Gef. C 34.29 H 2.87 N 11.76

8. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von **1d**

a) 12.3 g (0.05 Mol) **1d** wurden in 35 ccm Wasser gelöst, auf Eis gekühlt und mit 33 g *Kaliumhexacyanoferrat(III)* in 100 ccm Wasser und 14 g Kaliumhydroxid in 20 ccm Wasser bei maximal +5° oxydiert. Nach 2 Stdn. wurde unter starker Eiskühlung sofort mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Aus dem Chloroform-Extrakt a) dunkelbraune Kristalle, Schmp. (unscharf) 115—150°. Ausb. 2.48 g (37%, ber. auf **2d**).

b) Der Extraktions-Rückstand von a) wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, über P₂O₅ getrocknet, gepulvert und im Soxhlet mit Chloroform extrahiert: gelblicher, kristalliner Chloroform-Extrakt b). Ausb. 0.71 g (10.5%, ber. auf **2d**). Gesamtausb. 3.19 g (47.5%, ber. auf **2d**).

DC: Chloroform-Extrakt a): R_F 0.50 für **2d**; 0.65 für **3d** und 0.41 für **4**; Chloroform-Extrakt b): R_F 0.50, 0.65 und 0.41 für **2d**, **3d** und **4** sowie 0.23 für **5** (Fließmittel I).

Säulenchromatographie des Chloroform-Extraktes a): Säule 50 × 2 cm. Sorbens: Aluminiumoxid, neutral, Akt.-St. 1 (Woelm). Elution mit Chloroform + Aceton + CCl₄ (7 + 2 + 1) lieferte **2d** und **3d**; anschließende Elution mit Aceton lieferte **4**.

9. *Trennung der beiden Cyanpyridone 2d und 3d*: Aus dem durch Säulenchromatographie gewonnenen Pyridongemisch wurde die Hauptmenge von **2d** durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol abgetrennt. Mischkristallisate und Mutterlaugen wurden säulenchromatographisch getrennt: Säule 100 × 2 cm. Sorbens: Aluminiumoxid nach Brockmann, Akt.-St. 2—3 (Woelm). Elution mit Chloroform + Aceton + Benzol + CCl₄ (7 + 1 + 1 + 1) lieferte bei langsamer Durchlaufgeschwindigkeit zuerst **3d**, dann **2d**.

¹⁰⁾ E. Hecker, Chem. Ber. **88**, 1666 (1955).

1-Methyl-3-cyan-pyridon-(2) (**2d**): Farblose Nadeln; Schmp. 147° (Äthanol).

$C_7H_6N_2O$ (134.1) Ber. C 62.68 H 4.51 N 20.89 Gef. C 62.41 H 4.44 N 20.87

1-Methyl-3-cyan-pyridon-(6) (**3d**): Farblose Kristalle; Schmp. 160–162° (Chloroform/Petroläther).

$C_7H_6N_2O$ (134.1) Ber. C 62.68 H 4.51 N 20.89 Gef. C 62.57 H 4.76 N 20.81

1-Methyl-3-carbamoyl-pyridon-(2) (**4**): Farblose Prismen. Schmp. 220–221° (Äthanol/Äther).

$C_7H_8N_2O_2$ (152.2) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 55.43 H 5.33 N 18.44
Der Chloroform-Extrakt b) wurde aus Methanol umkristallisiert:

1-Methyl-3-carbamoyl-pyridon-(6) (**5**): Farblose Kristalle; Schmp. 209–211°.

$C_7H_8N_2O_2$ (152.2) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 55.51 H 5.43 N 18.29

10. *1-Methyl-3-carboxy-pyridinium-methylsulfat* (**1e**): 2.46 g (0.02 Mol) *Nicotinsäure* wurden mit 3.8 ccm *Dimethylsulfat* versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das über Nacht abgeschiedene Kristallisat lieferte aus absol. Äthanol farblose, stark lichtbrechende Kristalle, leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 109–112°. Ausb. 4.3 g (86%).

$C_7H_8NO_2][CH_3O_4S$ (249.2) Ber. C 38.51 H 4.41 N 5.61 S 12.86
Gef. C 38.54 H 4.50 N 5.48 S 12.57

11. *Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1e*: 2.5 g (0.01 Mol) **1e** in 10 ccm Wasser wurden unter Rühren mit je einer Lösung von 6.6 g *Kaliumhexacyanoferrat(III)* in 30 ccm Wasser und 2 g Natriumhydroxid in 5 ccm Wasser wie üblich¹⁾ oxydiert. Nach 4 Stdn. wurde mit Schwefelsäure auf pH 5–6 eingestellt und über Nacht auf Eis gekühlt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden getrocknet und im Soxhlet mit Methylenchlorid extrahiert. Schmp. 239 bis 241° (Wasser). Ausb. 0.92 g (60%); R_F 0.83 (Fließmittel II).

12. *Darstellung von 2-Oxo-1-methyl-1,2-dihydro-nicotinsäure* (**2e**): 200 mg **2d** wurden in 5 ccm heißer 60proz. *Schwefelsäure* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit Na_2CO_3 auf pH 4–5 eingestellt und auf Eis gekühlt. Farblose Nadeln; Schmp. 184–186° (Wasser); R_F 0.40 (Fließmittel II).

13. *Darstellung von 6-Oxo-1-methyl-1,6-dihydro-nicotinsäure* (**3e**): 200 mg **3d** wurden wie bei 12. hydrolysiert. Farblose Nadeln, Schmp. 238–240° (Wasser). Misch-Schmp. mit der unter 11. erhaltenen Substanz unverändert. R_F 0.83 (Fließmittel II).

14. *3-Nitro-1-methyl-pyridiniumjodid* (**1f**): 2.0 g (0.016 Mol) *3-Nitro-pyridin*¹¹⁾ vom Schmp. 40° wurden in 5 ccm *Methyljodid* suspendiert und im Einschlußrohr 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde aus Äthanol umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln. Ausb. 3.75 g (88%). Schmp. 203–205° (Zers.); Schwarzfärbung ab 200°.

$C_6H_7N_2O_2][J$ (266.0) Ber. J 47.7 Gef. J 47.4

15. *Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1f*: Eine Lösung von 2.66 g (0.01 Mol) **1f** in 25 ccm Wasser wurde mit 6.6 g *Kaliumhexacyanoferrat(III)* in 25 ccm Wasser und 2 g Natriumhydroxid in 5 ccm Wasser 2 Stdn. bei Raumtemp. oxydiert. Nach Neutralisation mit verd. Schwefelsäure wurde mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit Methylenchlorid extrahiert. Aus dem Methylenchlorid-Extrakt erhielt man nach Chromatographie ein neutralem Al_2O_3 (Akt.-St. 1; Woelm: Elution mit Methylenchlorid) blaßgelbe Nadeln; Schmp. 173 bis 175° (Äthanol). Ausb. 0.28 g (18%) **3f**. R_F 0.68 (Fließmittel I).

$C_6H_6N_2O_3$ (154.1) Ber. C 46.76 H 3.92 N 18.18 Gef. C 46.90 H 3.95 N 18.05

¹¹⁾ O. v. Schieckh, A. Binz und A. Schulz, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2593 (1936).

16. *3-Nitro-1-methyl-pyridon-(2)* (**2f**): 2.0 g *3-Nitro-2-hydroxy-pyridin*¹²⁻¹⁴ (**7**; Schmp. 224–225°) wurden in 16 ccm 10proz. Kalilauge durch Erwärmen gelöst und mit 2 g *Dimethylsulfat* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert (Aktivkohle). Gelbe Kristalle, Schmp. 175–177°¹⁵; Misch-Schmp. mit **3f** nach 15. unscharf bei 120°. Ausb. 1.55 g (70%); R_F 0.51 (Fließmittel I).

$C_6H_6N_2O_3$ (154.1) Ber. C 46.76 H 3.92 N 18.18 Gef. C 46.70 H 3.99 N 17.98

17. *3-Nitro-1-methyl-pyridon-(6)* (**3f**): a) Die Nitrierung von *2-Amino-pyridin* lieferte nach der Wasserdampfdestillation das rohe 5-Nitro-2-amino-pyridin (**8**), das sofort weiterverarbeitet wurde. Durch Verkochen der diazotierten Aminogruppe entstand das *5-Nitro-2-hydroxy-pyridin* (**9**)^{16,17} in fast farblosen Nadeln; Schmp. 190–191°.

b) Die Methylierung von **9** erfolgte analog 16.; gelbliche Nadeln; Schmp. 173–175°¹⁸; Misch-Schmp. mit **3f** aus 15. scharf bei 173–175°. Ausb. 64%; R_F 0.68 (Fließmittel I).

¹² A. E. Tschitschibabin und G. J. Bylinkin, J. russ. physik.-chem. Ges. **50**, 471 (1918), C. **94**/III, 1020 (1923).

¹³ A. Binz und H. Maier-Bode, Angew. Chem. **49**, 486 (1936).

¹⁴ R. R. Bishop, E. A. S. Cavell und N. B. Chapman, J. chem. Soc. [London] **1952**, 437.

¹⁵ A. E. Tschitschibabin und R. A. Konowalowa, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1712 (1925).

¹⁶ A. E. Tschitschibabin, J. russ. physik.-chem. Ges. **46**, 1236 (1914), C. **86**/I, 1066 (1915).

¹⁷ W. T. Caldwell und E. C. Kornfeld, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1695 (1942).

¹⁸ C. Rätth, Liebigs Ann. Chem. **484**, 52 (1930).