

NOTE

Synthese von ^2H -markierten Pyridinderivaten (1)

U. Hildebrand, K. Taraz und H. Budzikiewicz,
Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln,
D-5000 Köln 41, Greinstraße 4, Bundesrepublik Deutschland

Synthesis and spectroscopic characterization of pyridine derivatives labelled with ^2H in position 3 and 4 is described.

Key Word: [^2H]-pyridine derivatives

Einleitung

Pyridin-2,6-di-(monothiocarbonsäure), welche Fe^{+++} komplex zu binden vermag (2), wird von Pseudomonas putida in das Kulturmedium abgegeben (3,4). Um die Biogenese dieser Verbindung sowie ihr weiteres Schicksal aufzuklären, war es notwendig, markierte Analoge in ausreichender Menge darzustellen. Im folgenden soll die Einführung von ^2H in Position 3 bzw. 4 des Pyridinrings beschrieben werden, die wegen der großen Bedeutung von Pyridinderivaten in der Natur von allgemeinerer Bedeutung sein dürfte. Die Synthese erfolgte ausgehend von 3-Brom- bzw. 4-Brom-2,6-dimethylpyridin, Ersatz des Halogens gegen ^2H durch Umsetzen mit $\text{Zn}/^2\text{H}_2\text{SO}_4$ und nachfolgende Oxidation mit KMnO_4 zu [$3-^2\text{H}$]- bzw. [$4-^2\text{H}$]-Pyridin-2,6-dicarbonsäure, die dann - wie a.a.O. beschrieben (5), - in die Di-(monothiocarbonsäure) übergeführt werden kann. Die Reaktionsbedingungen wurden so gewählt, daß bei maximaler Ausbeute Verlust von ^2H durch Austausch vermieden wurde.

Verwendete Geräte

NMR: Varian EM 390, δ -Werte, TMS als innerer Standard.

IR: Perkin Elmer 283.

UV: Beckmann Spektrophotometer 25.

MS: Varian MAT CH 7-A und 212, Finnigan 3200.

Beschreibung der Synthesen[3 - ²H]-2,6-Dimethylpyridin

Eine Mischung von 1,58 g (8,5 mmol) 3-Brom-2,6-dimethylpyridin (6) in 25 ml (25 mmol) 2n ²H₂SO₄ in ²H₂O und 1,63 (25 mmol) Zn-Pulver wurde in einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler bei 100°C 100 Min. gerührt (7), nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 10 g NaHCO₃ (Verwendung von Na₂CO₃ bietet bzgl. des Markierungsgrades keinen Vorteil) alkalisiert und von ausgefallenem Zn(OH)₂ und nicht umgesetztem Zn durch Filtration befreit. Durch Extraktion mit 50 ml CH₂Cl₂ wurden nach Abdestillieren des Lösungsmittels erst bei Normaldruck und anschließend im Wasserstrahlvakuum 0,84 g (92 %) [3 - ²H]-2,6-Dimethylpyridin von über 95 % Reinheit gewonnen. Weitere Reinigung ist durch Destillation i.V. möglich.

Massenspektrum:

m/z	104	105	106	107	108	109	
[3 - ¹ H]	1	4	41	100	9	0	%
[3 - ² H]	0	1	4	41	100	9	%

Der Gehalt an ²H₁ ist somit mindestens 98 %.

NMR(CCl₄): 2,44 ppm (2, 6 H): CH₃; 6,85 ppm (d, J = 7,8 Hz, 1 H): H - 5; 7,37 ppm (d, J = 7,8 Hz, 1 H): H - 4.

IR (Film auf NaCl): 642, 740, 1136, 1375, 1440, 1467 (Sch), 1578, 1584 (Sch), 2265 (ν C-D), 2929, 2964, 3063 cm⁻¹.

UV(CH₃OH): λ(max) 266 nm.

[3 - ²H]-Pyridin-2,6-dicarbonsäure

1,29 g (11,9 mmol) [3 - ²H]-2,6-Dimethylpyridin in 23 ml H₂O wurden unter Rühren mit 10 Portionen von jeweils 997 mg (insg. 63,1 mmol) KMnO₄ im Verlaufe von 10 Stunden (Zugabe jeweils nach Verschwinden der violetten Farbe) versetzt, wobei die Temperatur von anfänglich 70°C auf 100°C erhöht wurde (8). Aus dem durch Ausfällen mit 6 ml 10n HCl erhaltenen Rohprodukt (1,86 g) wurden durch Umkristallisieren aus 35 ml 2,5 n HCl 1,46 g (73 %) reine [3 - ²H]-Pyridin-2,6-dicarbonsäure

erhalten. Geringe Mengen (weitere 4 %) kann man noch durch Extrahieren der Mutterlauge mit 50 ml CH_2Cl_2 gewinnen.

Massenspektrum:

m/z	122	123	124	125 ($[\text{M} - \text{CO}_2]^+$)	167	168 (M^+)
$[\text{3} - ^1\text{H}]$	7,2	100	7,5		0,8	%
$[\text{3} - ^2\text{H}]$		11,1	100	7,8		1,1 %

NMR(DMSO- d_6): 8,28 ppm (AB-System, $J = 8,0$ Hz): H-4 + H-5.

IR(KBr-Preßling): 703, 923, 984, 1263, 1299, 1329, 1460, 1561, 1695, 2300-3300 (Kombinationsschwingungen), 3062 cm^{-1} .

UV(CH_3OH): $\lambda(\text{max})$ 267 nm, Schultern bei 260 und 273 nm.

$[\text{3} - ^2\text{H}]$ -Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester

Durch Verestern mit CH_2N_2 (zur weiteren Charakterisierung).

Massenspektrum: (9)

m/z	135	136	137	138	139 ($[\text{M} - \text{COOCH}_2]^+$)	195	196	197 (M^+)
$[\text{3} - ^1\text{H}]$	0,4	19,3	100	8,2		2,6	0,7	%
$[\text{3} - ^2\text{H}]$		0,9	22,0	100	8,6		2,5	0,5 %

Aus den Massenspektren der freien Säure und des Esters ergibt sich ein Gehalt von $^2\text{H}_1$ von mindestens 96 %.

NMR(CDCl_3): 4,03 ppm (s, 6 H): CH_3 ; 8,06 ppm (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); H-5; 8,36 ppm (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H): H-4.

IR(KBr-Preßling): 701, 997, 1148, 1241, 1290, 1442, 1450, 1563, 1743, 2971, 3060 cm^{-1} .

UV(CH_3OH): $\lambda(\text{max})$ 267 nm, Schultern bei 262 und 275 nm.

$[\text{4} - ^2\text{H}]$ -2,6-Dimethylpyridin

wurde aus 0,63 g (3,4 mmol) 4-Brom-2,6-dimethylpyridin (10), 10 ml 2n $^2\text{H}_2\text{SO}_4$ und 0,53 g Zn wie das $[\text{3} - ^2\text{H}]$ -Analoge hergestellt. Ausbeute 270 mg (74 %), $^2\text{H}_1$ -Gehalt mindestens 98 %.

Massen- und UV-Spektrum: identisch mit denen der [3-²H]-Verbindung.

NMR(CDCl₃): 2,43 ppm (s, 6 H): CH₃; 6,84 (s, 2 H): H-3 + H-5.

IR(Film auf NaCl): 682, 730, 1220, 1376, 1419, 1456, 1572, 1589, 2280 (ν C-D), 2932, 2970, 3060 cm⁻¹.

[4-²H]-Pyridin-2,6-dicarbonsäure

wurde aus 250 mg (2,5 mmol) [4-²H]-2,6-Dimethylpyridin durch Oxidation mit 1,94 g (12,3 mmol) KMnO₄ wie für das [3-²H]-Analoge angegeben dargestellt. Ausbeute (nach Ausfällen und Umkristallisieren) 100 mg (26 %); durch Extraktion der Mutterlauge weitere 22 %. ²H₁-Gehalt mindestens 98 %.

Massen- und UV-Spektrum: identisch mit denen des [3-²H]-Analogens.

NMR(DMSO-d₆): 8,28 ppm (s): H-3 + H-5.

IR(KBr-Preßling): 635, 698, 997, 1257, 1279, 1310, 1449, 1459, 1569, 1705, 2294 (ν C-D), 2300-3300 (Kombinationsschwingungen) cm⁻¹.

[4-²H]-Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester

Massen- und UV-Spektrum: identisch mit denen des [3-²H]-Analogens.

NMR(CDCl₃): 4,03 ppm (s, 6 H): CH₃; 8,38 (s, 2 H): H-3 + H-5.

IR: 632, 673, 715, 810, 952, 1005, 1166, 1249, 1274, 1445, 1566, 1743, 2973 cm⁻¹.

Dem Verband der Chemischen Industrie - Fonds der Chemie - und der DFG möchten wir für finanzielle Unterstützung bestens danken.

Literatur

1. Teil XXII der Reihe "Bakterieninhaltsstoffe". Für Teil XXI s. Ref. (2).
2. Hildebrand U., Lex J., Taraz K., Winkler S., Ockels W. und Budzikiewicz H. - Z. Naturforsch., im Druck.
3. Ockels W., Römer A., Budzikiewicz H., Korth H. und Pulverer G. - Tetrahedron Lett. 3341 (1978).
4. Budzikiewicz H., Hildebrand U., Ockels W., Reiche M. und Taraz K. - Z. Naturforsch. 38b, 516 (1983).
5. Hildebrand U., Ockels W., Lex J. und Budzikiewicz H. - Phosphorus and Sulfur 16, 361 (1983).
6. van der Does L. und den Hertog H. J. - Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 84,951(1965).
7. vgl. Bak B. - J. Org. Chem. 21, 797 (1956).
8. vgl. Black G., Depp E. und Corson B. B. - J. Org. Chem. 14, 14 (1949).
9. Budzikiewicz H., Lange E. und Ockels W. - Phosphorus and Sulfur 11, 33 (1981).
10. Evans R. F. und Brown H. C. - J. Org. Chem. 27, 1329 (1962).