

ZUR KENNTNIS DER 1-METHYL-3-HYDROXYPYRIDONE-(2) UND -(6) ÜBER PYRIDONE—II

H. MÖHRLE und H. WEBER

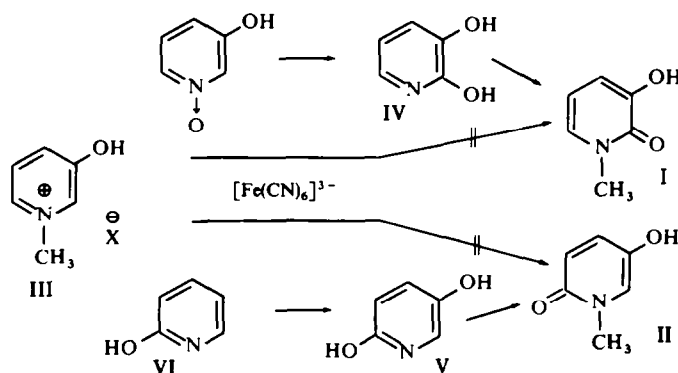
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität, Tübingen

(Received in Germany 9 March 1970; Received in the UK for publication 23 March 1970)

Zusammenfassung—Die Oxydation von 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumverbindungen mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung ergibt kein Pyridon. Zur Sicherung dieses Befundes wurden die evtl. zu erwartenden 2- und 6-Pyridone dargestellt und analytische Methoden zu ihrem Nachweis ausgearbeitet.

Abstract—The oxidation of 1-methyl-3-hydroxypyridinium compounds with alkaline hexacyanoferrate(III)-solution does not yield pyridone. In order to confirm this, the possible 2- and 6-pyridones were synthesized and analytical methods for their detection prepared.

ZUR Darstellung der beiden Isomere 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (I) und 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (II) sollte die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von III angewandt werden. Von den beiden Pyridonen ist bisher nur I beschrieben.¹



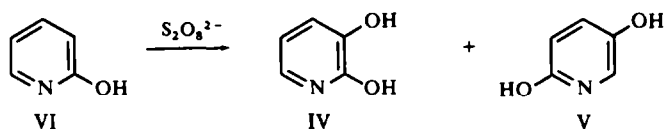
3-Hydroxypyridin wurde zu 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumjodid(III)quaternisiert, dieses mit Hilfe eines stark basischen Anionenaustauschers in das quartäre Hydroxid verwandelt und nach² mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung oxydiert. Bei normalen Bedingungen zeigte sich keinerlei Reaktion. Um sicher zu entscheiden, dass kein Pyridon entstanden war, wurden die in Frage kommenden Verbindungen I und II unabhängig synthetisiert.

2-Hydroxypyridine können mit Methylierungsmitteln in 1-Methyl-2-pyridone überführt werden.³ Es war somit notwendig, 2,3-Dihydroxypyridin(IV) und 2,5-Dihydroxypyridin(V) darzustellen und zu den entsprechenden Pyridonen umzusetzen.

2,3-Dihydroxypyridin (IV)⁴⁻⁶ wurde aus 3-Hydroxypyridin-N-oxid⁷ und Acetanhydrid durch nachfolgende Hydrolyse gewonnen.⁸ Die Methylierung von IV mit

Methyljodid im Einschlussrohr bei 135° lieferte in glatter Reaktion ausschliesslich 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (I). Bichel und Wibaut¹ erhielten dieselbe Verbindung nach sechsstufiger Synthese aus 3-Brompyridin.

2,5-Dihydroxypyridin (V)^{9, 10} konnte aus 2-Hydroxypyridin (VI) durch modifizierte ELBS-Oxydation mit Peroxodisulfat dargestellt werden.¹¹ Diese Darstellungsmethode birgt aber zwei Schwierigkeiten: (a) es resultiert ein Gemisch aus drei Substanzen, die als nicht umgesetzte Ausgangssubstanz, sowie als 2,3-Dihydroxypyridin (IV) und 2,5-Dihydroxypyridin (V) identifiziert wurden; (b) beim Umkristallisieren wie bei¹¹ beschrieben, zersetzt sich ein Teil des 2,5-Dihydroxypyridins zu rotbraunen Substanzen. Ausserdem neigt V zur Bildung von übersättigten Lösungen.



Deshalb wurde die Literaturvorschrift¹¹ modifiziert: 2-Hydroxypyridin und 2,3-Dihydroxypyridin lösen sich im Gegensatz zu 2,5-Dihydroxypyridin relativ gut in Chloroform. Durch Soxhlet-Extraktion mit absol. Chloroform wurden die unerwünschten Nebenprodukte aus dem Gemisch der drei Pyridine entfernt, und schliesslich das 2,5-Dihydroxypyridin durch Kristallisation oder Vakuumsublimation rein gewonnen.

Die Methylierung von V erfolgte mit Methyljodid im Einschlussrohr bei 130°. Die Isolierung des gebildeten 1-Methyl-3-hydroxypyridons-(6) (II) bereitete insofern Schwierigkeiten, als sich die Verbindung ausser in Methanol und Äthanol in keinem anderen organischen Solvens merklich löst. In diesen Alkoholen lösen sich aber die aus der Methylierung und anschliessenden Aufarbeitung stammenden anorganischen Jodide, die abgetrennt werden mussten. Der Versuch mit einem Ionenaustauscher

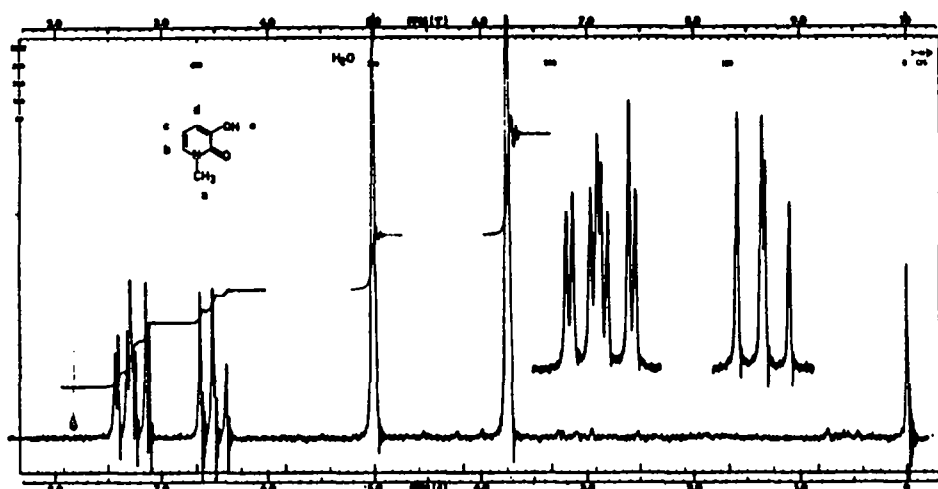


ABB. 1. NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) in D_2O $\tau = 6.25$ für H_a ; $\tau = 2.63$ für H_b ; $\tau = 3.49$ für H_c ; $\tau = 2.80$ für H_d ; $\tau = 2.3$ (breit) für H_e in CDCl_3 ; $\tau = 4.90$ für H_e in CD_3OD . $J_{cd} = 7.5$ Hz; $J_{cb} = 7.0$ Hz; $J_{bd} = 2.0$ Hz.

misslang, da sich II an der grossen Oberfläche des Harzes zum grossen Teil oxydativ zersetzte. Die Abtrennung der Jodidionen gelang schliesslich mit Silbersulfat; der geringe Überschuss an Silberionen wurde durch Fällung mit Sulfitionen in schwach saurer Lösung beseitigt. Nach chromatographischer Behandlung an schwach saurem Aluminiumoxid konnte das 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (II) rein erhalten werden. Beim Versuch einer Hochvakuumdestillation trat teilweise Zersetzung ein, deshalb erfolgte die weitere Reinigung durch Umkristallisation.

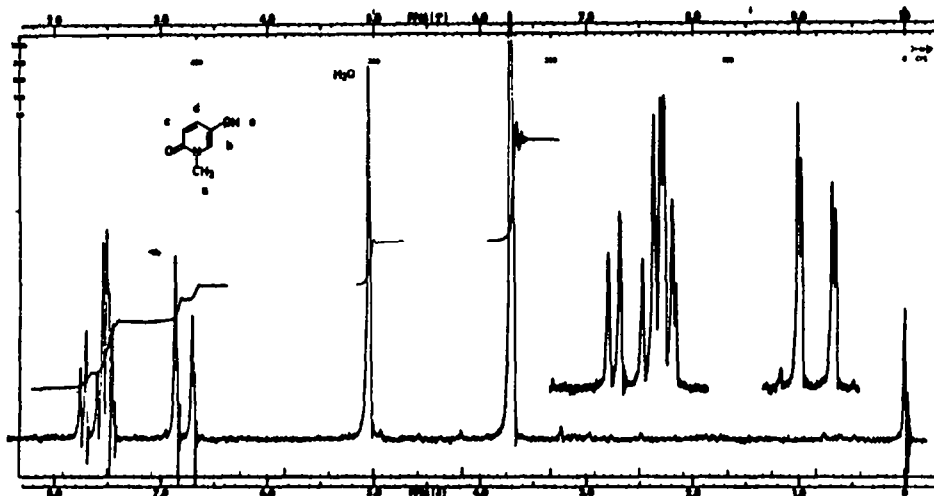


Abb. 2. NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) in D_2O $\tau = 6.29$ für H_a ; $\tau = 2.52$ für H_b ; $\tau = 3.22$ für H_c ; $\tau = 2.34$ für H_d ; $\tau = 4.87$ für H_e in CD_3OD . $J_{cd} = 9.5$ Hz; $J_{cb} = 1.0$ Hz; $J_{bd} = 3.0$ Hz.

Für die Vergleichssubstanzen I und II wurden dünnschichtchromatographische Nachweismethoden ausgearbeitet, um mit deren Hilfe die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von III nochmals zu überprüfen. Dabei zeigte sich erneut, dass keines der beiden erwarteten 1-Methyl-3-hydroxypyridone entstand. Bei extremen Reaktionsbedingungen (70° ; 36 Std.) bildeten sich sehr geringe Mengen einer unbekannten Substanz, die in Lösung stark fluoresziert. Sie ist mit den gesuchten Pyridonen I bzw. II sicher nicht identisch. Auf eine genauere Charakterisierung wurde zunächst verzichtet.

Die Oxydation des quartären Hydroxids von III mit alkalischer Permanganatlösung führte zu einer völligen Zersetzung der Ausgangssubstanz. Schliesslich wurde noch versucht, durch Hexacyanoferrat(III)-Oxydation des quartären Benzoylestere von III die isomeren Pyridonester darzustellen, um durch anschliessende Hydrolyse die entsprechenden Pyridone I bzw. II zu erhalten. Das quartäre Jodid des Esters hydrolysierte jedoch schon im alkalischen Ansatz, bevor es zu einer anderen Reaktion kommen konnte.

Zusammenfassend muss also festgestellt werden, dass die Darstellung der isomeren 1-Methyl-3-hydroxypyridone I und II durch Hexacyanoferrat(III)-Oxydation aus den angegebenen Verbindungen nicht möglich ist.

EXPERIMENTELLER TEIL

Dünnschichtchromatographie. Die verschiedenen Verfahren der Dünnschichtchromatographie auf aktiven Kieselgelplatten erwiesen sich mit einer Ausnahme als ungeeignet für die Trennung der isomeren Hydroxypyridine und 1-Methyl-3-hydroxypyridone. Das aktive Sorptionsmittel bewirkt eine Zersetzung der Substanzen. Ausserdem können die Verbindungen nicht oder nur sehr schlecht mit Dragendorff's Reagens¹² sichtbar gemacht werden. Versuche auf Aluminiumoxid-, Kieselgur-, Talkum- und Polyamid-Trennschichten mit den verschiedensten Fließmittelsystemen verliefen nicht zufriedenstellend. Allein auf Zelluloseplatten und mit sauren Fließmittelsystemen konnten gute Ergebnisse erzielt werden. Die Detektion erfolgte mit 5proz. wässriger Eisen(III)-chloridlösung.

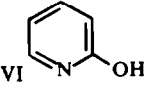
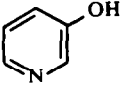
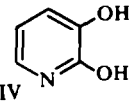
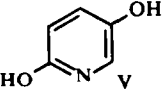
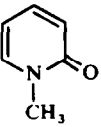
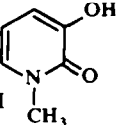
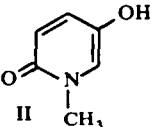
Sorptionsmittel. (a) Kieselgel HF₂₃₄ (Merck) 1 Std. bei 110° aktiviert (b) Zellulose-Fertigplatten (Merck).

Fließmittel. I: Chloroform + Aceton + Äthanol 99proz. 7 + 2 + 2; II: Äthanol 99proz. + Aceton + Chloroform + 2n HCl 6 + 2 + 1 + 1 frisch zu bereiten! III: Äthanol 99proz. + Aceton + Chloroform + verd. H₂SO₄ 65 + 25 + 15 + 1.

1. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumjodid (III)

3-Hydroxypyridin (Schmp. 128° 9·5 g, 0·1 Mol) wurde in 50 ml absol. Äthanol gelöst, mit demselben Volumen Benzol und tropfenweise unter Rühren mit 14·5 g (0·1 Mol) frisch destilliertem Methyljodid

TABELLE 1. *R_f*-WERTE VERSCHIEDENER HYDROXYPYRIDINE UND 1-METHYLPYRIDONE

| Substanz | Sorptionsmittel | Fließmittel | <i>R_f</i> -Wert | Eisen(III)-chloridreaktion |
|---|-----------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
|  VI | | II | 0·78 | hellbraun |
|  | Zellulose | II | 0·94 | dunkelbraun |
|  IV | Zellulose | II III | 0·63 0·51 | blau |
|  V | Zellulose | II III | 0·72 0·45 | violett-rosa |
|  | Zellulose | II III | 0·91 0·86 | gelb-braun |
|  I | Zellulose | II III | 0·75 0·69 | dunkelblau |
|  II | | II III | 0·80 0·75 | schmutzig violett |
| | Kieselgel | I | 0·35 | schmutzig weinrot |

versetzt und 6 Std. am Rückfluss gekocht. Fast weisse Plättchen, leicht hygroskopisch, färben sich bei längerem Stehen an der Luft bräunlich. Schmp. 115–116° (Lit.¹³ 114–115°). Ausbeute: 22 g (93% d.Th.).

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumhydroxid

(a) Das quartäre Jodid III (2.4 g; 0.01 Mol) wurde in Wasser gelöst und über einen stark basischen Anionenaustauscher in das Hydroxid verwandelt. Der Austauscher wurde solange mit Wasser gewaschen, bis das Eluat nicht mehr basisch reagierte. Nach dem Abdestillieren des Waschwassers i.Vak. erhielt man eine gelbliche, ölige Substanz (1.1 g = 100%), die sich in Wasser unter stark basischer Reaktion löst. Dieses quartäre Hydroxid wurde in 10 ml Wasser gelöst, gekühlt und mit je einer Lösung von 6.6 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 20 ml Wasser und 2.8 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser versetzt und nach² oxydiert. Nach Neutralisation des Ansatzes und Sättigung mit festem Ammonsulfat konnte durch Extraktion mit Chloroform kein Reaktionsprodukt isoliert werden. Auch in der ausgeschüttelten Mutterlauge konnte kein Reaktionsprodukt nachgewiesen werden.

(b) In einem Parallelansatz wurde das quartäre Hydroxid (III; X = OH⁻) 36 Std. bei 70° oxydiert. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte wie bei 2a.). Dabei konnte sehr wenig einer in Lösung stark blau fluoreszierenden Substanz isoliert werden, die nach einer Reinigung an neutralem Aluminiumoxid Akt.-Stufe I (Woelm) den Schmp. 220° (Chloroform-Äther) zeigte. Auf eine weitere Charakterisierung der Substanz wurde zunächst verzichtet.

(c) In einem weiteren Parallelansatz erfolgte die Oxydation wie bei 2b), die Isolierung der etwaigen Reaktionsprodukte auf andere Weise. Nach der Reaktionszeit wurde mit verd. Schwefelsäure auf pH 6 eingestellt, die Hexacyanoferrate mit geringem Überschuss an Kupfersulfat und Eisen(II)-sulfat gefällt, abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Trockenrückstand wurde mit getrocknetem Natriumsulfat verrieben, über P₂O₅ getrocknet und im Soxhlet mit Äthanol extrahiert. Im Äthanol-Extrakt konnte ausser dem fluoreszierenden Stoff (s.o.) und Ausgangssubstanz III kein Reaktionsprodukt nachgewiesen werden.

3. Darstellung von 3-Benzoyloxyppyridin

Analog;¹⁴ Schmp. 50° (Äthanol-Wasser); Lit.¹⁴ 50.5°. Quecksilberchlorid-Doppelsalz. Weisse Nadeln (Äthanol); Schmp. 175–176°. Pikrat. Gelbe Nadeln (Äthanol); Schmp. 153–154°.

4. Darstellung von 1-Methyl-3-benzoyloxyppyridiniumjodid

Der Benzylester (s.o.; 5 g; 0.025 Mol) wurde in 50 ml absol. Äthanol gelöst und mit 5 g Methyljodid 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen und Zugabe von Äther fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der aus heissem Äthanol umkristallisiert wurde. Gelbliche Plättchen. Schmp. 171–173°; Ausbeute: 4.6 g (53% d.Th.) [C₁₃H₁₂NO₂J (341.2) Ber.: C, 45.76; H, 3.54; N, 4.13. Gef.: C, 46.02; H, 3.58; N, 4.06%].

5. Versuche zur Hexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-benzoyloxyppyridiniumjodid

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxydation des quartären Esters in der Jodid- bzw. Hydroxidform nach² in acetonhaltiger wässriger Lösung misslang, da der Ester schneller hydrolysiert als oxydiert wurde.

6. Darstellung von 3-Hydroxypyridin-N-oxid

3-Hydroxypyridin (9.5 g; 0.1 Mol) wurde in 210 g (0.15 Mol) einer 10proz. chloroformigen Lösung von Benzopersäure gelöst und über Nacht stehengelassen. Dann wurde der Ansatz vorsichtig bei max. 35° i. Vak. eingengt, wiederholt mit absol. Methanol aufgenommen und schliesslich vorsichtig i. Vak. getrocknet. Eine Soxhlet-Extraktion entfernte den Anteil Benzoesäure, der Rückstand der Extraktion wurde aus Methanol umkristallisiert; Nadeln, löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Äther. Schmp. 188–190° unter vorheriger Sublimation, Ausbeute: 10.5 g (94% d.Th.).

7. Darstellung von 2,3-Dihydroxypyridin (IV)

Die Darstellung erfolgte nach.⁶ 10 g 3-Hydroxypyridin-N-oxid lieferten 6.6 g 2,3-Dihydroxypyridin. Gelbliche Nadeln, löslich in Wasser. Schmp. 252–255° (Z) unter vorheriger Sublimation, Ausbeute: 67% d.Th. C₅H₅NO₂ (111.1) Ber.: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61. Gef.: C, 54.01; H, 4.62; N, 12.46%; UV-Spektrum: λ_{max}: 238.5 nm (3.69); 298.5 nm (3.90).

8. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(2) (I)

2,3-Dihydroxypyridin (5.55 g; 0.05 Mol) wurde in 20 ml Methyljodid suspendiert und im Einschlussrohr 6 Std. auf 135° erhitzt. Vom braunen, harzigen Reaktionsprodukt wurde das überschüssige Methyljodid

abgegossen, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, mit schwefliger Säure das Jod reduziert und mit Sodalösung auf pH 6 eingestellt. Diese Lösung wurde mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform solange extrahiert, bis die Chloroformphase beim Durchschütteln mit wässriger Eisen(III)-chloridlösung keine Blaufärbung mehr ergab. Der Chloroform-Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus siedendem Ligroin umkristallisiert bzw. i. Vak. sublimiert. Weisse, an Licht und Luft leicht rosa werdende derbe Nadeln und Spiesse, löslich in Äthanol, Chloroform und Wasser, schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Schmp. 129–131° (Ligroin) unter vorheriger Sublimation, Ausbeute: 5 g (80% d.Th.) [$C_6H_7NO_2$ (125.1) Ber: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.20. Gef: C, 57.50; H, 5.50; N, 11.06%]; IR-Spektrum (KBr): 3420 cm^{-1} (OH-Val.); 1645 cm^{-1} (CO-Val., Lactam); 1580 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat); UV-Spektrum: λ_{max} : 240.5 nm (3.61); 299.5 nm (3.68).

9. Darstellung von 2,5-Dihydroxypyridin (V)

2-Hydroxypyridin (19 g; 0.2 Mol) und 40 g Natriumhydroxid (0.1 Mol) wurden in 750 ml Wasser gelöst, auf +5° abgekühlt, 1 g kaltesättigte Eisen(II)-sulfatlösung zugefügt und dann auf einmal 70 g (0.25 Mol) Kaliumperoxodisulfat zugegeben. Während 20 Std. Rühren stieg die Temperatur langsam auf +20°. Nach dem Filtrieren des Ansatzes wurde unter Kühlen mit konz. Schwefelsäure stark angesäuert (pH 0–1) und diese Lösung 1 Stunde unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Dabei färbte sich der ganze Ansatz dunkelbraun. Das Hydrolysat wurde gekühlt, unter Stickstoff mit 10 n-Natronlauge auf pH 5–6 eingestellt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde über P_2O_5 getrocknet, gepulvert und im Soxhlet mit Chloroform solange extrahiert, bis der ablaufende Extrakt beim Durchschütteln mit verd. wässriger Eisen(III)-chloridlsg. keine Blaufärbung mehr ergab. Danach extrahierte man mit Isopropanol weiter, bis der ablaufende Extrakt mit verd. wässriger Eisen(III)-chloridlösung keine Rosafärbung mehr ergab. Der Isopropanolextrakt wurde mit Aktivkohle gekocht und das Filtrat i. Vak. solange eingedampft, bis sich ein Kristallit bildete. Die nach 24 Std. Stehen bei –10° ausgefallenen Kristalle wurden im Hochvak. sublimiert. Gelbliche Nadeln und Prismen, löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Chloroform und Äther. Schmp. 245–250°, Ausbeute: 10.5 g (47% d.Th.) [$C_5H_5NO_2$ (111.1) Ber: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61. Gef: C, 53.92; H, 4.65; N, 12.46%]; UV-Spektrum: λ_{max} : 207.5 nm (3.96); 232 nm (3.79); 329.5 nm (3.63).

10. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) (II)

2,5-Dihydroxypyridin (5.5 g; 0.05 Mol) wurde in 20 ml Methyljodid suspendiert und nach dem Überschwefliger säure versetzt. Dann wurde solange heisse Silbersulfatlsg. zugegeben, bis das Filtrat auf Zusatz Methyljodid abgegossen. Das resultierende schwarze, zähe Öl mit Kristallisationsneigung wurde mit Wasser verdünnt, filtriert und bis zur vollständigen Reduktion des gebildeten Jods tropfenweise mit verd. schwefliger Säure versetzt. Dann wurde solange heisse Silbersulfatlsg. zugegeben, bis das Filtrat auf Zusatz von verd. Silbernitratlsg. klar blieb. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand über P_2O_5 getrocknet und im Soxhlet mit absol. Äthanol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Tierkohle entfärbt, filtriert und über eine kleine Aluminiumoxidsäule (Länge 10 cm, Durchmesser 1 cm; Sorbens: Al_2O_3 sauer plus Al_2O_3 neutral 1:5, Akt.-Stufe I, Woelm) chromatographiert.

Die Elution erfolgte zunächst mit Chloroform, dann mit absol. Äthanol. Im eingeeengten Äthanol-Eluat kristallisierte das 1-Methyl-3-hydroxypyridon-(6) auf Zusatz von Benzol in der Kälte aus. Die Kristalle wurden mit wenig Äther gewaschen. Fast farblose, drusige Nadeln, löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Äther und Benzol. Schmp. 150–153° (Äthanol-Benzol), Ausbeute: 3 g (48% d.Th.) [$C_6H_7NO_2$ (125.1) Ber: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.20. Gef: C, 57.60; H, 5.90; N, 11.20%]; IR-Spektrum (KBr): 3440 cm^{-1} bis 2550 cm^{-1} (OH-Val.); 1665 cm^{-1} (CO-Val., Lactam) 1530 cm^{-1} und 1490 cm^{-1} (C=C-Val., Heteroaromat); UV-Spektrum: λ_{max} : 206 nm (4.06); 233 nm (3.80); 332 nm (3.69).

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

LITERATUR

- 1 A. F. Bichel und J. P. Wibaut, *Recueil Trav. Chim.* **65**, 65 (1946)
- 2 W. Schneider und B. Müller, *Chem. Ber.* **93**, 1579 (1960)
- 3 R. Adams und A. W. Schrecker, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1186 (1949)
- 4 O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**, 2593 (1936)
- 5 R. Kudernatsch, *Mh. Chem.* **18**, 613 (1897)
- 6 E. Plazek und Z. Rodewald, *Roczniki Chem.* **16**, 502 (1937)

- ⁷ E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 67 (1949)
- ⁸ B. M. Bain und I. E. Saxton, *J. Chem. Soc.* 5216 (1961)
- ⁹ H. J. Den Hertog, J. P. Wibaut, F. R. Shepman und A. A. v. d. Waal, *Recueil Trav. chim.* **69**, 700 (1951)
- ¹⁰ R. Adams und T. R. Govindachari, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1806 (1947)
- ¹¹ E. J. Behrmann und B. M. Pitt, *Ibid.* **80**, 3717 (1958)
- ¹² H. Thies und F. W. Reuther, *Naturwissenschaften* **41**, 230 (1954)
- ¹³ S. A. Harris, T. J. Webb und K. Folkers, *J. Am. chem. Soc.* **62**, 3198 (1940)
- ¹⁴ H. B. Dahlig und T. Urbanski, *Chem. Abstr.* **48**, 1337 i (1954)