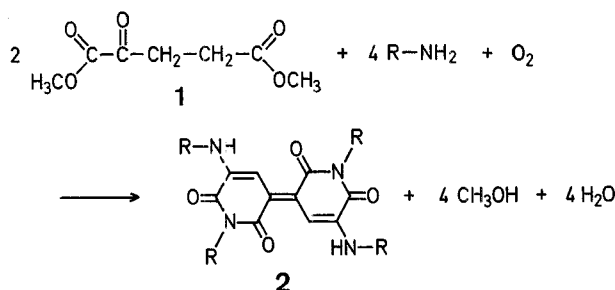
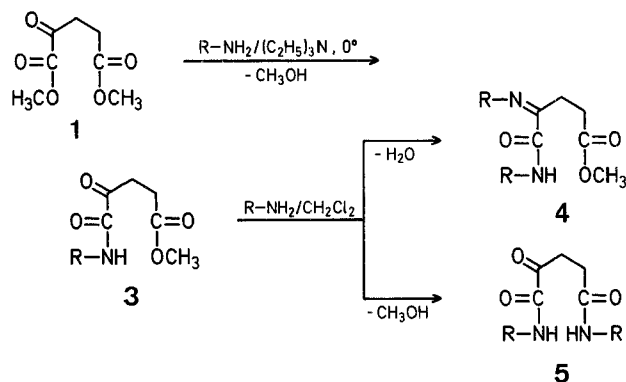


leitet Luft durch diese Lösung. In abgeänderter Form läßt sich dieses Verfahren unter Verwendung von Alkanaminen anstelle von Ammoniak auch zur Synthese der Tetra-*N*-alkyl-Derivate des Indigoidins (**2**, R = Alkyl) anwenden. Für beide Fälle (R = H, Alkyl) kann die Synthese durch das folgende Brutto-Reaktionsschema formuliert werden.



Bei der Synthese der Tetra-*N*-alkylindigoidine (**2**, R = Alkyl) erfolgt zunächst Aminolyse der 1-Ester-Gruppe des α -Oxoesters **1** durch das primäre Amin unter Bildung des Halbesters-amids **3**. Einen praktisch quantitativen Reaktionsverlauf erzielt man in Triethylamin als Solvens bei 0°, wobei das Triethylamin die Keto-Gruppe gegen einen Angriff des primärenamins schützt. Das Halbesters-amid **3** wird in Dichloromethan in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers zusammen mit dem schon in der ersten Stufe verwendeten Alkanamin unter Wasserabscheidung erhitzt, wobei die 2-Alkylimino-5-methoxy-5-oxopentanamide **4** in 15–35%iger Ausbeute erhalten werden. Die Ausbeute an **4** ist durch die gleichzeitige Bildung der 2-Oxopentandiamide **5** (40–60%) begrenzt.



Eine neue Synthese des Bakterienfarbstoffs Indigoidin und seiner Tetra-*N*-alkyl-Derivate

C.-G. DIERIS, H.-D. SCHARF*

Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen, Prof.-Pirlet-Straße 1, D-5100 Aachen

H. Claessen¹ beobachtete 1890, daß bestimmte Bakterien extracellulär ein intensiv blaues Pigment abscheiden. Dieses Pigment wurde später isoliert² und als Indigoidin bezeichnet. In weiteren Arbeiten^{3,4,5} wurde für Indigoidin die Struktur **2** (R = H) sichergestellt und der Farbstoff ausgehend von Citrazinsäure in einer vierstufigen Reaktionsfolge synthetisiert.

Wir beschreiben hier eine neue einfache Synthese von Indigoidin (**2**, R = H) und seinen *N*-Alkyl-Derivaten. Zur Synthese von Indigoidin setzt man Dimethyl-2-oxopentandioat (**1**, α -Ketoglutaräure-dimethylester) mit flüssigem Ammoniak bei -70° um, löst das nach dem Auftauen erhaltene Produkt in Ethanol, gibt Kalium-hydroxid zu und

Die Verbindungen **4** können ungereinigt als Öle weiterverarbeitet werden oder auch vor der Weiterverarbeitung

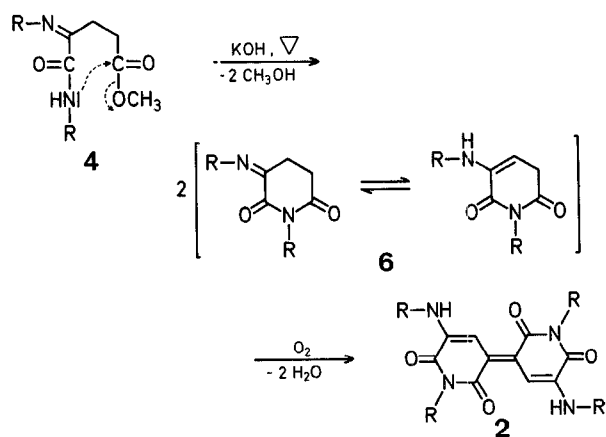


Tabelle 1. *N*-Alkyl-2,5-dioxo-5-methoxypentanamide (3)

R	Aus- beute [%]	F bzw. Kp	Summen- formel ^a	I.R. (CHCl ₃) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
CH ₃	98	Kp: 184° (Zers.)	C ₇ H ₁₁ NO ₄ (173.1)	3310, 2960, 1735, 1645	6.9 (t, —NH—CO); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.3 (d, H ₃ C—NH); 2.5 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —CO)
C ₂ H ₅	98	Kp: 196° (Zers.)	C ₈ H ₁₃ NO ₄ (187.1)	3320, 2980, 1735, 1645	6.9 (t, —NH—CO); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.25 (m, —CH ₂ —NH); 2.5 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —CO)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	97	F: 54°	C ₉ H ₁₅ NO ₄ (201.1)	3320, 2980, 1735, 1645	6.9 (t, —NH—CO); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.25 (t, —CH ₂ —NH); 2.5 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —CO)
<i>n</i> -C ₄ H ₉	99	F: 86°	C ₁₀ H ₁₇ NO ₄ (215.1)	3320, 2980, 1735, 1645	6.9 (t, —NH—CO); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.3 (t, —CH ₂ —NH); 2.5 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —CO)
<i>i</i> -C ₄ H ₉	96	Kp: 213° (Zers.)	C ₁₀ H ₁₇ NO ₄ (215.1)	3320, 2980, 1735, 1645	6.9 (t, —NH—CO); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.3 (d, —CH ₂ —NH); 2.5 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —CO)
<i>i</i> -C ₅ H ₁₁ ^b	98	Kp: 222° (Zers.)	C ₁₁ H ₁₉ NO ₄ (229.1)	3320, 2980, 1735, 1645	6.9 (t, —NH—CO); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.3 (t, —CH ₂ —NH); 2.5 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —CO)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten gut überein: C, ± 0.07 ; H, ± 0.05 ; N, ± 0.12 .

^b 3-Methylbutyl.

Tabelle 2. *N*-Alkyl-2-alkylimino-5-methoxy-5-oxopentanamide (4)

R	Aus- beute [%]	Kp/ 0.001 torr	Summen- formel ^a	I.R. (CHCl ₃) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
CH ₃	38	128°	C ₈ H ₁₃ N ₂ O ₃ (186.1)	3350, 1740, 1675, 1645	7.4 (q, NH—CH ₃); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.4 (s, —N—CH ₃); 3.2 (d, NH—CH ₃); 2.6 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —C—N)
C ₂ H ₅	29	128°	C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ (214.1)	3350, 1740, 1675, 1645	7.4 (t, NH—CH ₂); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.4 (q, —N—CH ₂); 3.2 (m, NH—CH ₂); 2.6 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —C—N)
<i>n</i> -C ₃ H ₇	20	130°	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ (242.2)	3350, 1740, 1675, 1645	7.4 (t, NH—CH ₂); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.4 (t, —N—CH ₂); 3.2 (q, NH—CH ₂); 2.6 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —C—N)
<i>n</i> -C ₄ H ₉	33	136°	C ₁₄ H ₂₅ N ₂ O ₃ (270.2)	3350, 1740, 1675, 1645	7.4 (t, NH—CH ₂); 3.6 (s, O—CH ₃); 3.4 (t, —N—CH ₂); 3.2 (q, NH—CH ₂); 2.6 (2 t, CO—CH ₂ —CH ₂ —C—N)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten gut überein: C, ± 0.09 ; H, ± 0.05 ; N, ± 0.08 .

durch Destillation bei 130–140°/0.001 torr gereinigt werden. Sie werden in Ethanol gelöst, die Lösung mit Kaliumhydroxid versetzt und Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Wenn man von den reinen Verbindungen 4 ausgeht, erhält man auf diese Weise die Indigoidine 2 in ~70%iger Ausbeute. In dieser Reaktionsstufe entsteht offenbar durch cyclisierende Methanol-Abspaltung und gleichzeitige Ausbildung der Enamin-Struktur das cyclische Imid 6, das bisher jedoch nicht isoliert werden konnte. Stattdessen findet immer die spontane oxidative Dimerisierung zum entsprechenden Indigoidin-Derivat statt.

Wie aus dem Mechanismus hervorgeht, benötigt man als Amin-Komponente in jedem Fall ein primäres Amin. Aus weiteren experimentellen Befunden (s. Tabelle 3) geht zusätzlich hervor, daß die Amino-Funktion an einer unsubstituierten Methylen-Gruppierung stehen muß. Bei Versuchen, in 1-Stellung verzweigte Alkanamine einzusetzen, konnten nur die entsprechenden 2-Oxopentandiamide 5 isoliert werden neben geringen Mengen von 4. Eine Weiterreaktion dieser Halbestheramide 4 zum Farbstoff wurde nicht beobachtet. Der Grund hierfür ist sehr wahrscheinlich in einer sterischen Hinderung der Ringschlußreaktion zu 6 zu sehen.

In den Fällen R=Dodecyl, R=Benzyl und R=2-Hydroxyethyl konnten die Tetra-*N*-alkylindigoidine 2 in einer Eintopfreaktion durch Erhitzen des α -Oxoesters 1 mit der zweifachen molaren Menge des entsprechendenamins, anschließende Zugabe von Ethanol und Durchleiten von Sauerstoff durch die siedende Lösung in 13 bzw. 8%iger Ausbeute erhalten werden.

Mit Hilfe dieser Eintopfreaktion lassen sich auch die restlichen Tetra-*N*-alkylindigoidine herstellen, wenn man anstelle von reinem Ethanol eine Lösung von wenig Kaliumhydroxid in Ethanol zugibt.

Die Verwendung von Diethyl-2-oxopentandioat anstelle des Dimethylesters 1 ergibt etwa gleich hohe Ausbeuten an 2.

Indigoidin (2, R=H):

Man läßt Dimethyl-2-oxopentandioat (1; 17.42 g, 0.1 mol) langsam unter Rühren zu flüssigem Ammoniak (200 ml) tropfen, rührt dann noch 2 h bei –70° und läßt über Nacht auftauen. Der Rückstand wird in Ethanol (250 ml) aufgenommen, mit Kaliumhydroxid (0.1 g) versetzt, die Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt und gleichzeitig Luft durchgeleitet. Das Indigoidin fällt aus; es wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 1.5 g (12%); $F_{\text{subl.}} > 350^\circ$

C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ (248.1)	ber. gcf.	C 48.42 48.40	H 3.22 3.28	N 22.57 22.49
---	--------------	------------------	----------------	------------------

Tabelle 3. Indigoidine (2)

R	Me- thode	Ausbeute [%] 1→2 4→2	F bzw. F _{subl.}	Summen- formel ^a	U.V. (CHCl ₃) λ _{max} [nm] (ε)	I.R. (KBr) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
H	— ^b	12	F _{subl.} > 350°	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ (248.1)	268 (11 600), 602 (23 500) ^c	3310, 3260, 1660, 1630, 1590	— ^d
CH ₃	A	32 66	F _{subl.} > 350°	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ (304.2)	280 (12 280), 624 (24 850)	3330, 1660, 1630, 1590	8.2 (s, C—CH ₃); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (s, N—CH ₃); 3.4 (d, NH—CH ₃)
C ₂ H ₅	A	22 58	F _{subl.} > 350°	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄ (360.2)	284 (16 550), 628 (32 600)	3330, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, C—CH ₃); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (t, N—CH ₂); 3.3 (m, NH—CH ₂)
n-C ₃ H ₇	A	14 52	F _{subl.} > 350°	C ₂₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ (416.3)	286 (18 200), 631 (32 150)	3330, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, C—CH ₃); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (t, N—CH ₂); 3.3 (q, NH—CH ₂)
n-C ₄ H ₉	A	28 62	F _{subl.} > 350°	C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₄ (472.3)	286 (16 750), 636 (36 330)	3320, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, C—CH ₃); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (t, N—CH ₂); 3.3 (q, NH—CH ₂)
i-C ₄ H ₉	B ₁	21	F _{subl.} > 350°	C ₂₆ H ₄₀ N ₄ O ₄ (472.3)	286 (17 115), 636 (35 340)	3320, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, CH—C); 5.55 (t, NH—CH ₃); 4.1 (d, N—CH ₂); 3.3 (t, NH—CH ₂)
n-C ₅ H ₁₁	B ₁	18	F _{subl.} > 350°	C ₃₀ H ₄₈ N ₄ O ₄ (528.4)	286 (14 970), 636 (31 060)	3320, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, C—CH ₃); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (t, N—CH ₂); 3.3 (q, NH—CH ₂)
i-C ₅ H ₁₁ ^c	B ₁	15	F _{subl.} > 350°	C ₃₀ H ₄₈ N ₄ O ₄ (528.4)	286 (11 730), 636 (24 840)	3320, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, C—CH ₃); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.1 (t, N—CH ₂); 3.3 (q, NH—CH ₂)
n-C ₆ H ₁₃	B ₁	12	F _{subl.} > 350°	C ₃₄ H ₅₆ N ₄ O ₄ (584.5)	286 (16 550), 636 (34 850)	3320, 1665, 1630, 1585	8.2 (s, CH—C); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (t, N—CH ₂); 3.3 (q, NH—CH ₂)
n-C ₁₂ H ₂₅	B	13	F: 178°	C ₅₈ H ₁₀₄ N ₄ O ₄ (920)	285 (1045), 635 (1975)	3330, 1665, 1625, 1585	8.2 (s, CH—C); 5.6 (t, NH—CH ₃); 4.2 (t, N—CH ₂); 3.3 (q, NH—CH ₂)
—CH ₃ —C ₆ H ₅	B	8	F _{subl.} > 300°	C ₃₈ H ₃₂ N ₄ O ₄ (608.4)	277 (4885), 625 (8626)	3330, 1665, 1630, 1585	8.5 (s, H _{arom}); 8.2 (s, CH—C); 5.7 (t, NH—CH ₃); 4.8 (s, N—CH ₂); 3.8 (d, NH—CH ₂)
—CH ₂ —CH ₂ —OH	B	8	F: 202°	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₈ (424.2)	— ^d	3400, 3330, 1665, 1630, 1585	— ^d

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.34; H, ±0.06; N, ±0.09.

^b Siehe besondere Arbeitsvorschrift.

^c In Pyridin aufgenommen.

^d Spektrum konnte wegen zu geringer Löslichkeit der Verbindung nicht aufgenommen werden.

^e 3-Methylbutyl.

Tetra-N-alkylindigoidine (2, R = Alkyl); allgemeine Herstellungsverfahren:

Methode A (3 Stufen):

N-Alkyl-2,5-dioxo-5-methoxypentanamide (3): Zu einer Lösung des Alkanamins (0.15 mol) in Triethylamin (200 ml) läßt man bei 0° unter Rühren langsam Dimethyl-2-oxopentandioat (1, 17.42 g, 0.1 mol) tropfen. Nach ~2 h ist die Reaktion beendet, und das Produkt 3 hat sich als Feststoff oder Öl abgeschieden. Das Produkt wird abgesaugt bzw. im Scheidetrichter abgetrennt und im Vakuum-Exsiccator von anhaftendem Triethylamin befreit. Feste Produkte können aus Petrolether (Kp: 40–80°) umkristallisiert werden.

N-Alkyl-2-alkylimino-5-methoxy-5-oxopentanamide (4): Verbindung 3 (0.1 mol) wird in Dichloromethan (200 ml) gelöst und Stickstoff durch diese Lösung geleitet. Dann gibt man sauren Ionen-Austauscher (Lewasorb A 10/H⁺; 1 g) und das Alkanamin (0.1 mol) zu und erhitzt das Gemisch so lange unter Rückfluß, bis im Wasserabscheider die berechnete Menge Wasser (1.8 ml) aufgefangen ist. Dann filtriert man schnell vom Ionen-Austauscher ab und zieht das Solvens am Rotationsverdampfer ab. Die Produkte 4 fallen als gelbe viskose Flüssigkeiten an, die ohne Reinigung weiterverarbeitet werden können, aber auch durch Destillation bei 130–140°/0.001 torr gereinigt werden können.

Tetra-N-alkylindigoidine (2): Zu einer Lösung von Verbindung 4 (aus 0.1 mol 3) in Ethanol (250 ml) gibt man Kalium-hydroxid (0.1 g). Man erhitzt die Lösung 4 h zum Rückfluß und leitet gleichzeitig Sauerstoff durch. Die Lösung färbt sich schnell blau, und das Produkt 2 scheidet sich in Form von sehr kleinen Kristallen ab, die einen gold- bis kupfer-farbenen Oberflächenglanz zeigen. Das Produkt wird abgesaugt und mit Ethanol, Wasser und wieder Ethanol gewaschen. Es kann im Hochvakuum bei Temperaturen oberhalb 220° sublimiert werden.

Methode B (1 Stufe):

Ein Gemisch von Dimethyl-2-oxopentandioat (1; 17.42 g, 0.1 mol) und dem Alkanamin (0.2 mol) wird unter Rühren 10 min zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man Ethanol (200 ml) zu und erhitzt wieder 2 h zum Rückfluß, wobei man Sauerstoff durch das Gemisch leitet. Darin läßt man abkühlen, saugt die festen Bestandteile ab und gibt hierzu Dichloromethan (50 ml); es lösen sich nur die Indigoidin-Derivate. Die Lösung wird filtriert und das Solvens abdestilliert, wobei das reine Produkt 2 zurückbleibt.

Methode B₁ (1 Stufe):

Wie Methode B, nur wird nach dem Erkalten eine Lösung von Kaliumhydroxid (0.1g) in Ethanol (200 ml) zugesetzt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt. Der Stiftung Volkswagenwerk danken wir für die Bereitstellung des U.V.-Spektrometers Varian Cary-14.

Herrn Dr. Neeff, Bayer AG, Leverkusen, sei für die anwendungstechnische Prüfung der Farbstoffe gedankt.

Eingang: 19. März 1979
(überarbeitete Fassung: 8. Mai 1979)

* Korrespondenz-Adresse.

¹ H. Claessen, *Zentralbl. Bakteriell., I. Abt. Orig.* 7, 13 (1890).

² B. Elazari-Volcani, *Arch. Microbiol.* 10, 434 (1939).

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

⁴ H. J. Knackmuss, *J. Heterocycl. Chem.* 7, 733 (1970).

⁵ H. J. Knackmuss, *Angew. Chem.* 85, 163 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12, 139 (1973).