

5. Thermischer Zerfall von Diphenyldiazomethan in Äthanol bei 200 at CO

1.0 g (5.15 mMol) DDM in 30 ccm Äthanol wurde in einem Autoklaven bei einem Arbeitsdruck von 200 at CO 12 Stdn. bei 90° unter Rühren erwärmt. Aus der abgekühlten Reaktionslösung kristallisierten 0.35 g (0.98 mMol, 38% d. Th.) *Benzophenon-azin* mit Schmp. 160–161°. Die alkoholische Mutterlauge wurde 3 Stdn. mit KOH unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Alkohols wurde Wasser zugegeben und mit Benzol extrahiert. In der mit konz. Salzsäure angesäuerten wäßrigen Lösung konnte Diphenylessigsäure nicht nachgewiesen werden. Aus dem Benzolauszug wurden 0.45 g Substanz vom Schmp. 141–202° isoliert, die aus einem Gemisch von Benzophenon-azin und Tetraphenyläthylen bestand.

KLAUS SCHREIBER und GÜNTER ADAM

Eine neue einfache Synthese der Fusarinsäure

Aus der Forschungsstelle für Biologie und Bekämpfung der Nematoden, Mühlhausen (Thüringen), der Deutschen Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 28. März 1960)

Fusarinsäure (5-n-Butyl-pyridin-carbonsäure-(2), VII) wird auf einem präparativ einfachen Weg durch Kondensation von n-Butyl-malonsäure-diäthylester und β -Amino-crotonsäure-äthylester zu 4.6-Dihydroxy-2-methyl-5-n-butylpyridin (IV) über die Dichlor-Verbindung V und 2-Methyl-5-n-butyl-pyridin (VI) synthetisiert. Die Oxydation von VI zu Fusarinsäure erfolgt mit Selendioxyd.

Fusarinsäure, 5-n-Butyl-pyridin-carbonsäure-(2), wurde 1934 von T. YABUTA, K. KAMBE und T. HAYASHI¹⁾ aus Kulturfiltraten von *Fusarium heterosporum* Nees isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Später ist diese Pyridincarbonsäure von GÄUMANN, PLATTNER und Mitarbb.^{2,3)} auch als ein welkeaktives Stoffwechselprodukt von *Fusarium lycopersici* Sacc., dem Erreger der Tomatenwelke, erkannt und bei einigen weiteren Pilzen aus der Familie der Hypocreaceen nachgewiesen worden⁴⁾.

Die erste Synthese der Fusarinsäure erfolgte 1954 durch PLATTNER und Mitarbb.³⁾ Später wurden von E. HARDEGGER und E. NIKLES⁵⁾ mehrere weitere Darstellungsmethoden veröffentlicht. Alle diese Synthesen sind jedoch präparativ umständlich bzw. in der Ausbeute wenig befriedigend. Im folgenden wird für die Fusarinsäure eine Darstellung beschrieben, die von leicht zugänglichen Substanzen ausgeht und mit geringem präparativem Aufwand sowie befriedigender Gesamtausbeute durchgeführt werden kann.

¹⁾ J. agric. chem. Soc. Japan **10**, 1059 [1934]; C. A. **29**, 1132 [1935].

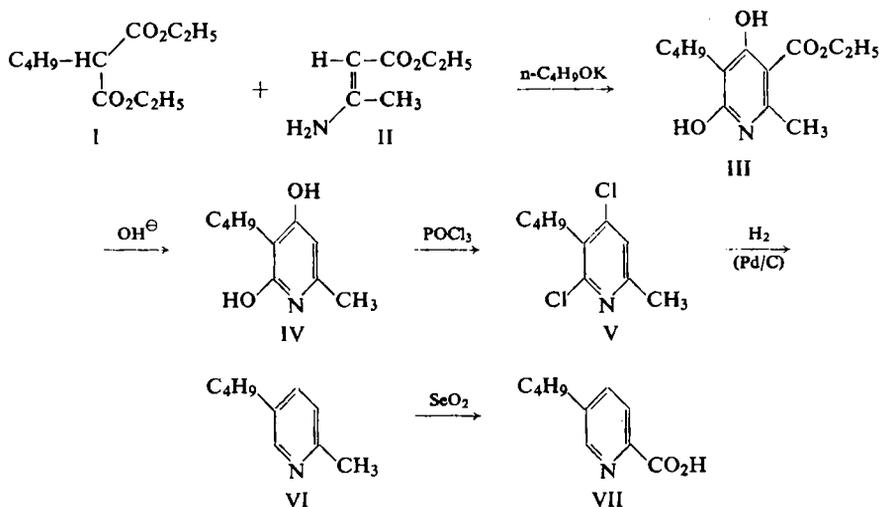
²⁾ E. GÄUMANN, ST. NAEF-ROTH und H. KOBEL, Phytopathol. Z. **20**, 1 [1953].

³⁾ PL. A. PLATTNER, W. KELLER und A. BOLLER, Helv. chim. Acta **37**, 1379 [1954]; vgl. auch T. NAKASHIMA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **75**, 1012 [1955].

⁴⁾ Bezüglich Vorkommen und biol. Wirkungsweise der Fusarinsäure vgl. E. GÄUMANN, Phytopathol. Z. **29**, 1 [1957]; **32**, 359 [1958].

⁵⁾ Helv. chim. Acta **39**, 505 [1956]; **40**, 1016, 2428 [1957].

In Anlehnung an Arbeiten von E. KNOEVENAGEL und A. FRIES⁶⁾, die auch bei V. PRELOG und S. SZPILFOGEL⁷⁾ zur Darstellung von 2.5-Dialkyl-pyridinen Anwendung fanden, wird *n*-Butyl-malonsäure-diäthylester (I) mit β -Amino-crotonsäure-äthylester (II)⁸⁾ zu 4.6-Dihydroxy-2-methyl-5-*n*-butyl-pyridin (IV) kondensiert. Das primär entstehende Kondensationsprodukt III wird nicht isoliert, sondern im Verlauf der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zu IV hydrolysiert und decarboxyliert. Mit Natriummethylat, -äthylat oder -propylat bzw. Natriumamid als Kondensationsmittel entstehen nur sehr geringe Mengen der gewünschten Verbindung. Erst bei Anwendung von 2 g-Atomen Kaliumbutylat in *n*-Butanol auf je 1 Mol Ester I und II wird IV in 36-proz. Ausbeute erhalten. Eine weitere Erhöhung der Ausbeute (auf 50% d. Th., bezogen auf den eingesetzten *n*-Butyl-malonester) wird bei Anwendung der doppelten molaren Menge β -Amino-crotonsäureester erzielt.



Der Ersatz der beiden phenolischen Hydroxylgruppen durch Chlor gelingt glatt mit Phosphoroxychlorid bei 180–200° (80% d. Th.), wobei das 4.6-Dichlor-2-methyl-5-*n*-butyl-pyridin (V) entsteht. Durch anschließende Enthalogenerung erhält man in ebenfalls guter Ausbeute (80–85% d. Th.) das bereits bekannte 2-Methyl-5-*n*-butyl-pyridin (VI), das auch bei der Fusarinsäure-Synthese von PLATTNER und Mitarbeitern³⁾ als Zwischenprodukt auftritt und dort in 6 Stufen aus Aldehydkollidin dargestellt wird. Diese Autoren gelangen dann durch Kondensation mit Benzaldehyd und nachfolgende Oxydation der Styrylverbindung mit KMnO₄ zur 5-*n*-Butyl-pyridin-carbonsäure-(2) (VII). VII ist auch in einer Stufe durch Oxydation von 2-Methyl-5-*n*-butyl-pyridin (VI) mit einer äquivalenten Menge Selenioxyd⁹⁾ in ähnlicher Ausbeute (ca. 50% d. Th.) erhältlich.

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 767 [1898]. ⁷⁾ Helv. chim. Acta 25, 1306 [1942].

⁸⁾ A. MICHAELIS, Liebigs Ann. Chem. 366, 337 [1909]; vgl. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. VIII, S. 627, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952.

⁹⁾ Zur Methodik der Selenioxyd-Oxydation von Alkylpyridinen vgl. D. JERCHEL, E. BAUER und H. HIPPCHEM, Chem. Ber. 88, 156 [1955]; D. JERCHEL, J. HEIDER und H. WAGNER, Liebigs Ann. Chem. 613, 153 [1958].

Die so synthetisierte 5-*n*-Butyl-pyridin-carbonsäure-(2) ist in ihren Eigenschaften (Schmp., Misch-Schmp., IR-Spektrum), in ihrem papierchromatographischen Verhalten¹⁰⁾ und im biologischen Welketest an Tomatensprossen²⁾ mit authentischer Fusarinsäure identisch.

Herrn Prof. Dr. E. HARDEGGER, Zürich, sind wir für die freundliche Überlassung authentischer Proben von 2-Methyl-5-*n*-butyl-pyridin-pikrat und Fusarinsäure zu Dank verpflichtet. Gleichfalls danken wir Herrn Dr. K. HELLER, Jena, für die Aufnahme der IR-Spektren, Herrn Dipl.-Biol. G. SEMBDNER, Mühlhausen/Thür., für die Durchführung der Welketeste und Frl. U. HOF für präparative Mitarbeit.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Obfr., und Herrn R. MARTIN, Leipzig, ausgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4.6-Dihydroxy-2-methyl-5-*n*-butyl-pyridin (IV): Zu einer Lösung von 17.5 g (0.45 g-Atom) Kalium in 150 ccm *n*-Butanol werden 43.2 g (0.2 Mol) *n*-Butyl-malonsäure-diäthylester (I) und 51.6 g (0.4 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester (II) gegeben. Die in der Kälte gelartige Mischung wird 11 Stdn. unter Stickstoff am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel soweit wie möglich ab und extrahiert nach Zusatz der doppelten Menge Wasser zur Entfernung von Ausgangs- und Nebenprodukten mehrmals mit Äther. Zur Vervollständigung der Verseifung und Decarboxylierung des Kondensationsproduktes III wird die wäbr. Lösung, am besten unter Stickstoff, 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Beim Ansäuern (Kongopapier) der erkalteten Lösung unter starkem Rühren mit 2 *n* HCl fällt IV aus. 18 g (50% d. Th.) eines cremefarbenen Kristallpulvers vom Schmp. 270–275° (Zers.), das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden kann.

Zur Analyse wurde aus Dioxan umkristallisiert, zweimal bei 11 Torr (200–220° Badtemp.) sublimiert und bei 60° i. Hochvak. über P₂O₅ getrocknet. Nach Sublimation ab ca. 190° farblose, stark glänzende, charakteristische Kristalle vom Schmp. 280–285° (Zers.).

C₁₀H₁₅NO₂ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.37 H 8.46 N 7.93

4.6-Dichlor-2-methyl-5-*n*-butyl-pyridin (V): 10 g IV werden mit 15 ccm Phosphoroxychlorid 5 Stdn. im Bombenrohr auf 180–200° erhitzt. Nach Zersetzung mit Eis nimmt man das abgeschiedene dunkle Öl in Äther auf und trocknet mit Natriumcarbonat. Der Äther wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 11 Torr destilliert: 9.6 g (80% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 126–128°, *n*_D²⁵: 1.5258.

Zur Analyse wurde noch zweimal i. Vak. destilliert.

C₁₀H₁₃Cl₂N (218.1) Ber. C 55.06 H 6.01 Cl 32.51 N 6.42
Gef. C 55.47 H 6.16 Cl 31.93 N 6.44

2-Methyl-5-*n*-butyl-pyridin (VI): 20 g V werden in 150 ccm Methanol gelöst und mit 2 g 10-proz. Palladium/Kohle bei Raumtemp. hydriert. Bei rascher Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge kommt die Hydrierung nach etwa 4 Stdn. zum Stillstand. Das Filtrat vom Katalysator wird abdestilliert, aus dem Rückstand durch Zugabe von 2 *n* KOH die Base in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und über KOH getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers destilliert man i. Vak.: 11.2 g (82% d. Th.) einer farblosen, angenehm kümmelartig riechenden Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 88–90° (Lit.³⁾; Sdp.₁₁ 94–95°.

¹⁰⁾ H. ZÄHNER, Phytopathol. Z. 22, 227 [1954].

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 135–136° (aus Äthanol). Misch-Schmp. mit *authent. 2-Methyl-5-n-butyl-pyridin-pikrat* (Schmp. 135–136°³⁾) ohne Depression. Die IR-Spektren beider Pikrate sind identisch. Zur Analyse wurde dreimal aus Äthanol umkristallisiert und bei 60° i. Hochvak. über P₂O₅ getrocknet.

C₁₀H₁₅N·C₆H₃N₃O₇ (378.3) Ber. C 50.79 H 4.80 N 14.81 Gef. C 50.30 H 4.72 N 14.86

5-n-Butyl-pyridin-carbonsäure-(2) [*Fusarinsäure*] (*VII*): 1 g *VI* wird mit 1.12 g feinpulverisiertem *Selendioxyd* im verschlossenen Gefäß 6 Stdn. auf 100–110° und anschließend zur Beendigung der Reaktion unter Umrühren vorsichtig 1 Stde. auf 130–140° (Metallbad) erhitzt. Nach Extraktion des Reaktionsgemisches mit Essigester wird kolloidal gelöstes Selen durch mehrmalige Behandlung mit Aktivkohle entfernt. Einengen der Lösung ergibt 0.65 g Rohprodukt, aus dem durch Sublimation i. Hochvak. bei 95–100° 0.6 g (50% d. Th.) *Fusarinsäure* erhalten werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 96–98°. Misch-Schmp. mit *authent. Fusarinsäure* ohne Depression. Die IR-Spektren (vgl. l. c.³⁾) beider Präparate sowie ihre *R_F*-Werte (0.82) (*n*-Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10, Papier Schleicher & Schüll 2043 b, absteigende Entwicklung, Sichtbarmachung mit Bromresolgrün¹⁰⁾) sind identisch.

Zur Analyse wurde zweimal aus Essigester/Hexan umkristallisiert und bei 20° i. Hochvak. über P₂O₅ getrocknet. Farblose, längliche Blättchen vom Schmp. 101–102° (Lit.^{3,5)}: 101–103°).

C₁₀H₁₃NO₂ (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 67.66 H 7.28 N 7.89

Bei größeren Ansätzen (über 2 g *VI*) arbeitet man wegen der heftig verlaufenden Reaktion und der hiermit verbundenen Gefahr der Decarboxylierung (etwa oberhalb von 170°) vorteilhafter in *Pyridin* als Lösungsmittel¹¹⁾.

So erhielten wir beispielsweise aus 6 g *VI* und 7.3 g *Selendioxyd* in 50 ccm *Pyridin* (3¹/₂ stdg. Erhitzen unter kräftigem Rühren und Rückfluß, Entfernen des *Pyridins* durch Wasserdampfdestillation, Einengen bis zur Trockne und Extraktion mit Essigester sowie Hochvak.-Sublimation) 3.8 g *VII* (53% d. Th.) vom Schmp. 95–96°.

11) Vgl. D. JERCHEL, J. HEIDER und H. WAGNER, *Liebigs Ann. Chem.* **613**, 153 [1958].