

Eine neue Synthese der 5-Butyl-2-pyridincarbonsäure (Fusarsäure) über die „Emmert-Reaktion“

Rudolf Tschesche* und Wolfgang Führer

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn-1

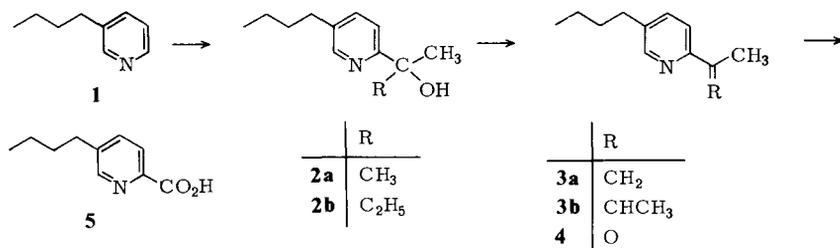
Eingegangen am 6. April 1978

A New Synthesis of 5-Butyl-2-pyridinecarboxylic Acid (Fusaric Acid) Using the “Emmert Reaction”

3-Butylpyridine (**1**) reacted with aliphatic ketones in the presence of amalgamated magnesium to yield the 5-substituted 2-pyridinemethanols **2a, b**. Dehydration to **3a, b**, followed by permanganate oxidation to **4**, and reaction with hypophalite gave 5-butyl-2-pyridinecarboxylic acid (**5**).

Die pharmakologischen Eigenschaften der 5-Butyl-2-pyridincarbonsäure (**5**) und ihrer Ester haben in den vergangenen Jahren¹⁾ zu vermehrtem Interesse an dieser Verbindung geführt. Sie ist sowohl aus biologischen Kulturen²⁾ als auch über verschiedene Synthesen²⁻⁸⁾ zugänglich, aber alle vorliegenden Verfahren sind entweder vielstufig^{2, 3, 8)}, benötigen relativ teures Material^{4, 5, 7, 8)} oder sind infolge der meist angewandten Selen-dioxyd-Oxidation wegen der möglichen Verunreinigungen bedenklich⁵⁻⁸⁾.

Diese Problematik gab Anlaß, unter anderem die von Emmert 1939 erstmals beschriebene 2-Substitution von Pyridinderivaten mit Carbonylverbindungen und amalgamiertem Magnesium⁹⁾ für eine Synthese von **5** zu prüfen¹⁰⁾.



¹⁾ Eine Zusammenfassung findet sich bei G. Büyük, Monatsh. Chem. **108**, 437 (1977).

²⁾ Pl. A. Plattner, W. Keller und A. Boller, Helv. Chim. Acta **37**, 1379 (1954).

³⁾ E. Hardegger und E. Nikles, Helv. Chim. Acta **40**, 1016 (1957).

⁴⁾ E. Hardegger und E. Nikles, Helv. Chim. Acta **40**, 2428 (1957).

⁵⁾ K. Schreiber und G. Adam, Chem. Ber. **93**, 1848 (1960).

⁶⁾ H. Vogt und H. Mayer, Tetrahedron Lett. **1966**, 5887.

⁷⁾ K. Steiner, U. Graf und E. Hardegger, Helv. Chim. Acta **46**, 690 (1963).

⁸⁾ E. Hardegger und G. Büyük, Helv. Chim. Acta **58**, 682 (1975).

⁹⁾ B. Emmert und E. Asendorf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 1189 (1939).

¹⁰⁾ W. Führer, Diplomarbeit, Univ. Bonn 1975.

Ausgehend von 3-Butylpyridin (**1**), das aus dem verhältnismäßig billigen 3-Picolin in guter Ausbeute und einstufiger Reaktion zugänglich ist¹¹⁾, konnten mit den aliphatischen Ketonen Aceton und Ethylmethylketon 5-Butyl- α,α -dimethyl-2-pyridinmethanol (**2a**) und 5-Butyl- α -ethyl- α -methyl-2-pyridinmethanol (**2b**) als viskose, wesentlich höher siedende und wie auch die folgenden Derivate stark riechende Öle erhalten werden, die sich beim Stehenlassen bald dunkel färbten. Ein gleichartiger Versuch mit Cyclohexanon ergab in der hochsiedenden Fraktion allerdings nur geringe Ausbeute.

Die sterische Selektivität der Substitution in der 2- oder der 6-Stellung des 3-Butylpyridins liegt bei diesem Reaktionstyp allerdings weniger günstig als bei der bekannten Alkylierung mit Lithiumalkylen (*Ziegler*). Ein Versuch mit Isopropyllithium¹²⁾ und **1** erbrachte praktisch nur 5-Butyl-2-isopropylpyridin, während bei der Reaktion mit Aceton über 25% an 2,3-disubstituiertem Produkt resultierten, das erst in der folgenden Stufe destillativ abgetrennt werden konnte. Das räumlich anspruchsvollere Ethylmethylketon reagierte dagegen weitaus selektiver!

Der bei Reaktionen dieses Typs stets unter 50% liegende Umsatz^{9, 13)} ließ sich auch in diesem Fall nicht über 35% hinaus steigern. Die Konkurrenzreaktion der Pinacolbildung ist zu sehr begünstigt und muß durch entsprechenden Überschuß der Pyridinbase, die dann gleichzeitig als Lösungsmittel dient und den Reaktionsansatz rührbar hält, in erträglichem Rahmen gehalten werden. Empirisch zeigte sich, bezogen auf Magnesium, ein 2,4facher Überschuß als günstigster Wert. Starker Überschuß der Ketonkomponente führte nicht zu verstärktem Abreagieren des Pyridinderivates, sondern steigerte nur die Pinacolmenge.

Die entstandenen tertiären Alkohole ließen sich wie in ähnlichen Fällen^{9, 13)} in guter Ausbeute dehydratisieren. Die Vinylpyridin-Derivate **3a, b** wurden dann mit Kaliumpermanganat an der Doppelbindung zum 2-Acetyl-5-butylpyridin (**4**) gespalten. Die Variante der Doppelbindungsspaltung mit Periodat/Permanganat¹⁴⁾ lieferte über 80% Ausbeute. Sie erforderte allerdings dreitägige Reaktionszeit.

Hypobromit oder Hypochlorit oxidierten **4** zur 5-Butyl-2-pyridincarbonsäure (**5**). Das IR-Spektrum entsprach der Literatur²⁾, ¹H-NMR-Messungen und Massenspektrum fielen erwartungsgemäß aus. Die Zuordnung der ¹³C-Verschiebungswerte wurde über Inkrementberechnungen und im Fall des α -Kohlenstoffatoms der Seitenkette (1') über Protonenselektiventkopplung festgelegt (s. experimenteller Teil).

Die Quecksilberbelastung durch die zweite Stufe ließ sich in Grenzen halten, denn infolge der Anwesenheit metallischen Magnesiums fiel alles Quecksilber elementar an und konnte abgetrennt werden. Behandlung der wäßrigen Phase mit H₂S ergab keine Fällung mehr. Die Gesamtausbeute erreichte bei Einbeziehen rückgewonnener Zwischenstufen bisher 24%, auf 3-Picolin bezogen, und wird damit den eingangs erwähnten Synthesen vergleichbar.

Der Firma *Johann A. Wülfing, Bauer & Cie.* 2312-Gronau (Leine), danken wir für die Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit, Herrn Dr. *M. Tauscher* für Anregung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mikroskop-Heiztisch nach Kofler-Weygand. — ¹H-NMR: Varian EM 360. — ¹³C-NMR: Bruker WP-80. — MS: MS-9 und MS-30 (A. E. I.).

3-Butylpyridin (1): Herstellung nach Lit.¹¹⁾; allerdings wurde statt frischem Natriumamid die handelsübliche Suspension in Toluol nach Absaugen eingesetzt, und zwar in 20% Überschuß. Außerdem wurde die Reaktionszeit verdoppelt. Ausb. aus 155 g 3-Picolin (1.67 mol), 206 g 1-Brom-

¹¹⁾ E. Hardegger und E. Nikles, *Helv. Chim. Acta* **39**, 505 (1956).

¹²⁾ H. Gilman, F. W. Moore und O. Baisse, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2479 (1941).

¹³⁾ H. L. Lochte, P. F. Kruse und E. N. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4477 (1953).

¹⁴⁾ R. U. Lemieux und E. v. Rudloff, *Can. J. Chem.* **33**, 1710 (1955).

propan (1.67 mol) und 78 g Natriumamid (2.0 mol) im Vorlauf 32 g 3-Picolin und 157 g **1** (70% bzw. 88%, bezogen auf den Umsatz). Sdp. 82°C/16 mbar, Pikrat Schmp. 89°C (= Lit.¹¹⁾).

5-Butyl-2-isopropylpyridin: Zu 1.35 g **1** (10 mmol, über BaO getrocknet) in 30 ml absol. Toluol wurde bei 0°C unter N₂ eine Lösung von Isopropyllithium¹²⁾, bereitet aus 0.2 g Lithium (30 mmol) und 1.2 g Isopropylchlorid (15 mmol) in 20 ml absol. Petrolether (60–90°C) gegeben. Dann wurde 3h unter Rückfluß erhitzt, danach auf Eis gegossen, mit Toluol ausgeschüttelt, eingengt und i. Vak. destilliert. Bei 125–128°C/16 mbar gingen 0.98 g (55.4%) über.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 6 Hz, CH₃–C₃H₇), 1.24 (d, *J* = 7 Hz, (CH₃)₂CH), 2.55 (t, *J* = 8 Hz, CH₂–Ar), 3.03 (sept, *J* = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 7.02 (d, *J* = 8 Hz, 3-Ar–H), 7.40 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 4-Ar–H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 6-Ar–H).

C₁₂H₁₉N (177.3) Ber. C 81.30 H 10.80 N 7.90 Gef. C 80.87 H 10.62 N 7.98

5-Butyl-α,α-dimethyl-2-pyridinmethanol (2a) und *5-Butyl-α-ethyl-α-methyl-2-pyridinmethanol (2b)*: 11 g Magnesiumspäne (460 mmol), 2.5 g Quecksilber(II)-chlorid und 1.0 g Quecksilber wurden mit 40 ml **1** und 40 ml Aceton bzw. Ethylmethylketon unter Rühren und Rückfluß auf 90°C erwärmt, wobei bald graugrüne Trübung auftrat. Das restliche **1** (insgesamt 147 g, 1.1 mol) wurde im Gemisch mit dem restlichen Keton (ebenfalls 1.1 mol, beides vorgetrocknet) so zugegeben, daß die Reaktion nicht zu heftig wurde, wobei so stark gerührt wurde, daß das Magnesium nicht verkleben konnte. Anschließend wurde 3 h bei 100°C weitergerührt, dann abkühlen gelassen und auf 300 g Eis gegossen. Dann wurde bis zur deutlich sauren Reaktion konz. Salzsäure zugegeben und das nichtgelöste Pinacol mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphase wurde nochmals mit Säure nachextrahiert und dann verworfen. Aus der wäßrigen Phase wurden die basischen Anteile mit Ammoniak wieder freigesetzt und viermal ausgeethert. Nach Einengen und Abdestillieren des überschüssigen **1** i. Vak. bis 110°C/20 mbar wurde der Rückstand in der nächsten Stufe eingesetzt; Reindarstellung war nicht erforderlich. Für analytische Zwecke und zur Ausbeutebestimmung ergaben sich bei fortgesetzter Destillation nach jeweils etwa 117 g rückgewonnenem **1** dann bei

2a: 30 g, entsprechend 33%, bezogen auf Magnesium, oder 70%, bezogen auf umgesetztes **1**, Sdp. 131–135°C/20 mbar.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 6 Hz, CH₃–C₃H₇), 1.54 (s, (CH₃)₂CHOH), 2.56 (t, *J* = 7 Hz, CH₂–Ar), 5.3 (s, OH), 7.43 (s, 3,4-Ar–H), 8.32 (s, 6-Ar–H). – MS (70 eV): *m/e* = 193 (8%, M⁺), 178 (100%, M – CH₃), 92 (17%, C₆H₆N⁺).

C₁₂H₁₉NO (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25 Gef. C 74.13 H 9.98 N 7.43

2b: 33 g, entsprechend 34%, bezogen auf Magnesium, oder ca. 70%, bezogen auf die Differenz an **1**. Sdp. 137–140°C/19 mbar.

C₁₃H₂₁NO (207.3) Ber. C 75.31 H 10.21 N 6.76 Gef. C 75.64 H 10.20 N 6.51

5-Butyl-2-(1-methylvinyl)pyridin (3a) und *5-Butyl-2-(1-methyl-1-propenyl)pyridin (3b)*: 50 ml konz. Schwefelsäure und 50 ml Eisessig wurden nach Mischen bei 0°C tropfenweise unter Rühren mit dem Rückstand der vorigen Stufe versetzt (Rohprodukt), wobei Dunkelfärbung eintrat. Wegen der Polymerisationsgefahr mußte dabei sorgfältig verfahren werden. Dann wurde bei 130°C 3 h kräftig gerührt, nach Abkühlen auf 300 g Eis gegossen, alkalisiert und viermal mit Ether oder Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über K₂CO₃ destillierte man das Produkt i. Vak.

3a: 23.3 g (60%, bezogen auf die Differenz an **1**), Sdp. 127–130°C/16 mbar.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 6 Hz, CH₃–C₃H₇), 2.2 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, CH₃–C=CH₂), 2.6 (t, *J* = 7 Hz, CH₂–Ar), 5.25 (dq, *J*₁ = *J*₂ = 1.6 Hz, =HCH), 5.83 (dq, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, =HCH), 7.42 (m, 3,4-Ar–H), 8.43 (m, 6-Ar–H). – MS (70 eV): *m/e* = 175 (55%, M⁺), 134 (65, M – 2-Subst.), 132 (70, M – C₃H₇), 92 (100, C₆H₆N⁺).

C₁₂H₁₇N (175.3) Ber. C 82.23 H 9.77 N 7.99 Gef. C 81.98 H 9.69 N 7.72

Das isomere 3-Butyl-2-(1-methylvinyl)pyridin fand sich im Vorlauf der Destillation angereichert. – ¹H-NMR (CDCl₃): Olefin-H bei δ = 5.0 (m), 5.27 (m).

3b: 25.5 g (61%, bezogen auf die Differenz an **1**), Sdp. 138–141°C/16 mbar.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 6 Hz, CH₃–C₃H₇), 1.8 (dq, *J*₁ = 7 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, CH₃–CH=C–CH₃), 2.06 (dq, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, CH₃–C=CH–CH₃), 2.55 (t, *J* = 7 Hz, CH₂–Ar), 6.34 (qq, *J*₁ = 7 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, CH₃CH=C–CH₃), 7.4 (m, 3,4-Ar–H), 8.44 (m, 6-Ar–H). – MS (70 eV): *m/e* = 189 (100%, M⁺), 174 (62, M – CH₃), 132 (33, M – 5-Subst.), 92 (9, C₆H₆N⁺).

C₁₃H₁₉N (189.3) Ber. C 82.48 H 10.12 N 7.40 Gef. C 81.98 H 10.03 N 7.64

2-Acetyl-5-butylpyridin (**4**)

a) Oxidation mit KMnO₄: 10.8 g **3a** bzw. 10.0 g **3b** (53 mmol) wurden in 0.5 l Aceton gelöst und bei 0°C portionsweise unter Rühren mit 25 g feingepulvertem Kaliumpermanganat (0.16 mol) versetzt (1 h). Nach 3 h wurde die Kühlung entfernt und der Ansatz bei Raumtemp. bis zum Verschwinden der Violettfärbung weitergerührt, dann abgesaugt und der Rückstand im Soxhlet-Extraktor 5 h mit Ether oder Dichlormethan behandelt. Ohne Extraktion lag die Ausbeute infolge der Adsorptivität des Braunsteins unter 50%. Die flüssige Phase wurde zusammen mit der Acetonlösung auf 100 ml eingengt und zweimal mit Wasser gewaschen, wodurch das infolge der basischen Reaktionsbedingungen mitgebildete Aceton-Kondensationsprodukt 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone entfernt wurde. Die anschließende Destillation ergab dann bei 131–135°C/18 mbar 7.0 g Produkt (74.7%). Das Rohprodukt nach Waschen und Einengen (9 g) ließ sich auch weiter einsetzen.

b) Oxidation mit Periodat/Permanganat¹⁴⁾: 5.4 g **3a** bzw. 5.0 g **3b** (26 mmol) wurden zu einer Lösung von 18 g Natrium-metaperiodat (84 mmol), 1 g Natriumhydroxid und 100 ml *tert*-Butylalkohol als Cosolvens in 500 ml Wasser gegeben, 3 d bei Raumtemp. kräftig gerührt und dann nach dreimaligem Ausschütteln mit Ether oder Dichlormethan eingengt. Es resultierten 4.6 g Rohprodukt, nach Destillation 3.8 g (81%).

IR (CHCl₃): 1685 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (t, *J* = 6 Hz, CH₃–C₃H₇), 2.68 (t, *J* = 7 Hz, Ar–CH₂), 2.70 (s, CH₃CO), 7.65 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 4-Ar–H), 8.04 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 0.9 Hz, 3-Ar–H), 8.55 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 0.9 Hz, 6-Ar–H). – MS (70 eV): *m/e* = 177 (62%, M⁺), 162 (28, M – CH₃), 135 (100, M – CH₂CO), 134 (53, M – 2-Subst.), 92 (31, C₆H₆N⁺).

C₁₁H₁₅NO (177.3) Ber. C 74.54 H 8.53 N 7.90 Gef. C 74.98 H 8.72 N 7.79

5-Butyl-2-pyridincarbonsäure (**5**): 6.0 g **4** (34 mmol) wurden bei 0°C zu einer bei gleicher Temperatur bereiteten Lösung von 13.1 g Natriumhydroxid (0.33 mol) und 16.3 g Brom (0.1 mol) in 70 ml Wasser gegeben und 1.5 h unter Zusatz von 10 ml Dioxan gerührt, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wurde. Es bildete sich eine gelbe Emulsion. Dann wurde zweimal ausgeethert (zur Entfernung von Bromoform) und der Hypobromit-Überschuß mit Sulfilauge reduziert. Mit konz. Salzsäure wurde auf pH 4 bis 5 angesäuert, bis zur beginnenden Salzabscheidung konzentriert und 6 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Chloroformphase mit Na₂SO₄ wurde sie i. Vak. eingengt und der sirupöse Rückstand in 200 ml Petrolether (40–60°C) eingerührt, worauf die Säure auskristallisierte. Ausb. 3.5 g (57.8%), Schmp. 98°C (Lit.²⁾ Schmp. 101–103°C; subl. i. Vak.). Eventuelle Verunreinigungen konnten durch vorherige Behandlung der Chloroformlösung mit Aktivkohle (45°C) gut beseitigt werden. Ein gleichartiger Ansatz mit frisch hergestelltem Hypochlorit erbrachte ein vergleichbares Ergebnis, mit Chlorkalk war die Ausbeute schlecht.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84 (t, *J* = 6 Hz, CH₃–C₃H₇), 2.6 (t, *J* = 7 Hz, CH₂–Ar), 7.68 (d, *J* = 8 Hz, 3-Ar–H), 8.16 (d, *J* = 8 Hz, 4-Ar–H), 8.63 (s, 6-Ar–H), 14.3 (s, CO₂H). – ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃, TMS als innerer Standard): δ = 13.8 (q, C-4'), 22.4 (t, C-3'), 32.9 (t, C-1'), 33.1 (t, C-2'), 125.1 (d, C-3), 138.7 (d, C-4), 143.2 (s, C-5), 147.1 (s, C-2), 149.2 (d, C-6), 167.4 (s, CO₂H). – MS (70 eV): *m/e* = 179 (3%, M⁺), 135 (100, M – CO₂), 92 (55, C₆H₆N⁺).

C₁₀H₁₃NO₂ (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.81 Gef. C 67.49 H 7.26 N 7.74