

25. Welkstoffe und Antibiotika.

16. Mitteilung*).

Fusarinsäure-[carboxyl-¹⁴C] und quaternäre Derivate der Fusarinsäure

von E. Hardegger und E. Nikles.

(14. XII. 55.)

Die Fusarinsäure (I) ist das erste pflanzliche Welketoxin, welches 1934 von *T. Yabuta, K. Kambe & T. Hayasi*¹⁾ aus Kulturfiltraten von *Giberella Fujikuroi (Saw.) Woll.*, dem Erreger der Bakanaë-Krankheit, in reiner Form isoliert wurde. Später fanden *Pl. A. Plattner, W. Keller & A. Boller*²⁾ in Zusammenarbeit mit *E. Gäumann, St. Naef-Roth & H. Kobel*³⁾ die Fusarinsäure (I) neben einem zweiten Welketoxin, dem Lycomarasmin⁴⁾, im Kulturfiltrat von *Fusarium lycopersici Sacc.*, dem Erreger der Tomatenwelke. Die von den japanischen Forschern¹⁾ vorgeschlagene Konstitution I der Fusarinsäure wurde von *Pl. A. Plattner* und Mitarb.²⁾ durch Synthese bewiesen.

Unsere Versuche zur Herstellung radioaktiver Fusarinsäure und quaternärer Derivate der Fusarinsäure wurden im Rahmen einer Arbeitsgemeinschaft mit der Arbeitsgruppe Dr. *Kern* vom Institut für spezielle Botanik an der ETH. (Leitung Prof. Dr. *E. Gäumann*) durchgeführt mit dem Ziel, das Schicksal der Fusarinsäure in den Pilzkulturen bzw. in der lebenden Wirtspflanze zu verfolgen. Zu diesem Zweck schien eine in kleinsten Mengen nachweisbare radioaktive Fusarinsäure besonders geeignet, während die aus Fusarinsäure (I) bzw. Fusarinsäure-amid (II) leicht zugänglichen quaternären Derivate V, VI, VII und VIIa als mögliche biologische Umwandlungsprodukte der Fusarinsäure von Interesse waren.

Bei fast allen Synthesen mit radioaktivem Kohlenstoff ergibt sich die Notwendigkeit, das kostspielige Isotop ¹⁴C in möglichst guter Ausbeute und demzufolge möglichst in letzter Stufe und in Form von ¹⁴CO₂ in das gewünschte Endprodukt einzubauen. Zur Herstellung radioaktiver Fusarinsäure schien aus diesen Gründen die von *Plattner* und Mitarb.²⁾ publizierte Synthese ungeeignet, während beispielsweise

*) 15. Mitt.: *Helv.* **37**, 1379 (1954).

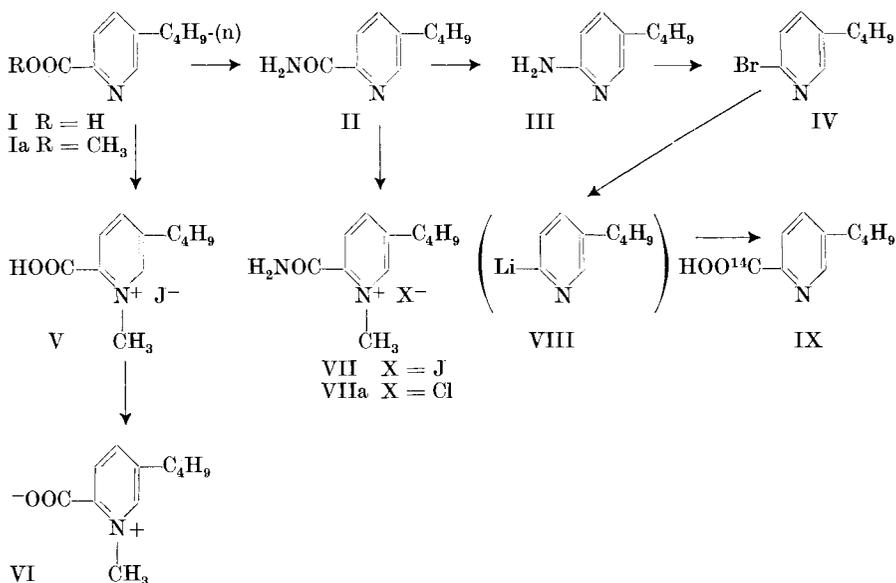
¹⁾ *J. Agr. Chem. Soc. Jap.* **10**, 1059 (1934), bzw. *Chem. Abstr.* **29**, 1132 (1935); *T. Yabuta & T. Hayasi, J. Imp. Agr. Expt. Sta. (Japan)* **3**, 365 (1940), bzw. *Chem. Abstr.* **35**, 4803 (1941). Weitere Literaturangaben bei *Ch. Stoll, Phytopath. Z.* **22**, 234 (1954).

²⁾ *Helv.* **37**, 1379 (1954); zur Synthese vgl. auch *T. Nakashina, J. pharmaceut. Soc. Jap.* **75**, 1012 (1955).

³⁾ *Phytopath. Z.* **20**, 1 (1952).

⁴⁾ *Pl. A. Plattner, Hs. H. Günthard & A. Boller, Helv.* **35**, 999 (1952).

die Umwandlung des 2-Brom-5-butyl-pyridins (IV) über die Lithium-Verbindung VIII in Fusarinsäure-[carboxyl- ^{14}C] (IX) den skizzierten Anforderungen in fast idealer Weise entspricht. Erschwerend war allerdings der Wunsch nach möglichst hoher spezifischer Aktivität der Fusarinsäure (IX), welche auch in grosser Verdünnung die Aufnahme von Radio-Autogrammen erlauben sollte. Dieser Wunsch setzte die Ausarbeitung einer metallorganischen Synthese im Halbmikro-Massstab voraus und erforderte die Überwindung all der damit verbundenen experimentellen und apparativen Schwierigkeiten.



Das noch unbekannte Bromid IV schien am einfachsten durch Abbau aus Fusarinsäure (I) zugänglich, welche wir nach der Vorschrift von *Plattner* und Mitarb.²⁾ aus 6-Methyl-nicotinsäure-nitril in grösserer Menge herstellten.

Der aus Fusarinsäure (I) mit Diazomethan in ca. 70-proz. Ausbeute bereitete ölige Fusarinsäure-methylester (Ia) wurde als Pikrat charakterisiert und mit methanolisch-wässrigem Ammoniak fast quantitativ in das bei $127-128^\circ$ schmelzende Fusarinsäure-amid (II) umgewandelt. Sowohl aus Fusarinsäure (I) wie aus Fusarinsäure-amid (II) liessen sich mit Methyljodid in guter Ausbeute die quaternären Ammoniums Salze V bzw. VII herstellen. Von diesen wurde die Säure V mit Silberoxyd in das prachtvoll kristallisierte, aber äusserst hygroskopische und deshalb nicht näher untersuchte Betain VI umgewandelt, während aus dem Amid-jodid VII mit frischem Silberchlorid das für die biologischen Versuche geeignetere Amid-chlorid VIIa hergestellt wurde.

Der *Hofmann*'sche Abbau des Fusarinsäure-amids (II) mit Hypobromit zum 2-Amino-5-butyl-pyridin (III), einer leicht hygroskopischen Substanz vom Smp. 34–36°, sowie die Überführung desamins III in das flüssige 2-Brom-5-butyl-pyridin (IV) verliefen überraschend glatt mit Ausbeuten von je 80–90% d. Th. Für die letztere Umwandlung (III → IV) bedienten wir uns der ausgezeichneten, von *L. C. Craig*⁵⁾ am α -Amino-pyridin ausgearbeiteten Methode, bei welcher das Amin als Hydrobromid-perbromid in konz. Bromwasserstoffsäure mit Natriumnitrit umgesetzt wird. Wesentlich für gute Ausbeuten an Bromid IV ist die feine Verteilung der Reaktionsprodukte während der ganzen Dauer der Umsetzung⁶⁾. Fusarinsäure-amid (II) und 2-Amino-5-butyl-pyridin gaben gut kristallisierte Pikrate; das weniger basische 2-Brom-5-butyl-pyridin wird besser als Hydrochlorid charakterisiert.

Die Umsetzung des 2-Brom-5-butyl-pyridins zu Fusarinsäure-[carboxyl-¹⁴C] (IX) ist im experimentellen Teil besonders ausführlich beschrieben, weil nur bei genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen, vor allem der Mengenverhältnisse, der Reaktionszeiten und Temperaturen Gewähr für die Reproduzierbarkeit besteht. Die angegebenen Versuchsbedingungen wurden in 10 Versuchen mit inaktiven Substanzen ermittelt und in weiteren 10 Ansätzen, wovon 7 im 1/4-Millimol-Maßstab, verifiziert. Es scheint uns bemerkenswert, dass die Versuche mit inaktivem Material stets Ausbeuten von 61–73% Fusarinsäure ergaben, während in den beiden Ansätzen mit radioaktivem Bariumcarbonat die Ausbeute ca. 10% tiefer lag. Die Ursache dieser Abweichung ist unbekannt; sie ist möglicherweise in der Qualität des Ba¹⁴CO₃ zu suchen.

Die von uns erzielten Ausbeuten an radioaktiver Fusarinsäure sind befriedigend im Vergleich zu analogen Umsetzungen. So ist beispielsweise die Isonicotinsäure aus dem instabilen 4-Brompyridin nach *A. Murray III & W. H. Langham*⁷⁾ leicht in 83–96-proz. Ausbeute zugänglich, während dieselben Autoren⁸⁾ aus dem stabilen 3-Brompyridin nur 30% Nicotinsäure erhielten. Obwohl bei diesen Umsetzungen ein Zusammenhang zwischen Stabilität des Halogenpyridins und Ausbeute an Pyridincarbonsäure nicht erwiesen ist, fügen sich unsere Ergebnisse gut in diese Vorstellung.

Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität der Fusarinsäure (IX) ist im experimentellen Teil dieser Arbeit nur ein Beispiel erwähnt. Fünf weitere Bestimmungen gaben innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmende Werte. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewie-

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **56**, 231 (1934); vgl. auch Org. Synth. **26**, 16 (1946).

⁶⁾ Vgl. auch *H. L. Bradlow & C. A. Vanderwerf*, J. org. Chemistry **14**, 509 (1949).

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 6289 (1952).

⁸⁾ *A. Murray III, W. W. Foreman & W. H. Langham*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1037 (1948).

sen, dass von uns die spez. Aktivität der Fusarinsäure durch Vergleich mit einem Standard-Präparat des National Bureau of Standards bestimmt wurde, ein Vergleich, der sich leicht mit grosser Genauigkeit durchführen lässt. Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die gefundenen Werte, ebenso wie das Standard-Präparat, bis zu 10% von der wirklichen spez. Aktivität, welche nicht genauer bestimmt werden kann, abweichen. Die Übereinstimmung der spez. Aktivität unseres $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ englischer Herkunft, welche mit 14,4 mc/Millimol angegeben war, mit den gefundenen 14 mc/Millimol der Fusarinsäure (IX) ist deshalb als gut zu bezeichnen.

Wir danken der *Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz* und dem *Schweizerischen Nationalfonds* für die Unterstützung dieser Arbeit. Der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* in Basel danken wir für die geschenkweise Überlassung einer grösseren Menge 6-Methylnicotinsäure-nitril, den Herren *Dr. J. Würsch* und *Dr. J. Urech* für technische Assistenz und Herrn *Dr. E. Watanabe* für die Übersetzung japanischer Publikationen.

Experimenteller Teil⁹⁾.

Fusarinsäure-methylester (Ia aus I). Zu 7,86 g fein pulverisierter Fusarinsäure (I) wurde überschüssige ätherische Diazomethanlösung gegeben. Bei heftiger Stickstoffentwicklung färbte sich die Mischung erst rot, dann dunkelbraun. Nach 16 Std. wurde das überschüssige Diazomethan abdestilliert, die restliche Lösung filtriert und der braune Rückstand mit Äther gewaschen. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden eingedampft und der Extrakt (7,86 g) im Hochvakuum destilliert. Der bei 98—99° siedende Ester Ia (5,15 g) war ein bräunliches Öl, das auch bei mehrmaliger Destillation im Hochvakuum nicht ganz farblos erhalten wurde.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 68,37 H 7,82% Gef. C 68,42 H 7,80%

Pikrat. Aus 189 mg Ester Ia in 1 cm³ Alkohol und 222 mg Pikrinsäure in 3 cm³ Alkohol bei -10°. Das aus Butanol umkristallisierte Präparat vom Smp. 83—86° wurde zur Analyse eine Woche bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Bei höherer Temperatur getrocknete Präparate gaben zu tiefe C-Werte.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_9\text{N}_4$ Ber. C 48,34 H 4,30% Gef. C 48,24 H 4,28%

Fusarinsäure-jodmethylat (V aus I). 1,0 g Fusarinsäure (I) wurden im Rohr mit 20 g Methyljodid 10 Std. auf 100° erhitzt. Die abfiltrierten, mit 2 cm³ Methylchlorid gewaschenen feinen, gelblichen Nadeln (0,93 g) wurden zur Analyse aus abs. Aceton-Äther umkristallisiert und 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 147—148° (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NJ}$ Ber. C 41,13 H 5,02% Gef. C 41,13 H 5,10%

Fusarinsäure-methylbetain (VI aus V). 0,5 g Fusarinsäure-jodmethylat wurden in 20 cm³ Wasser mit Silberoxyd, das aus 3,4 g Silbernitrat und 2 g Natriumhydroxyd frisch hergestellt war, 15 Min. geschüttelt, wobei sich die anfangs gelbe Lösung völlig entfärbte. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff behandelt, mit Aktiv-Kohle geklärt, durch Celite filtriert und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Beim Trocknen im Hochvakuum kristallisierte das Betain spontan und vollständig. Die prachtvollen Kristalle sind äusserst hygroscopisch.

Fusarinsäure-amid (II aus Ia). 4,5 g Fusarinsäure-methylester (Ia) lösten sich nach halbständigem Schütteln in einer Mischung von 10 cm³ konz. wässrigem Ammoniak und 10 cm³ Methanol, worauf die Kristallisation des Amids II einsetzte. Nach 24 Std. wurden die Kristalle (4,0 g) abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus 10 cm³

⁹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

Methanol umkristallisiert. Smp. 127–128°. Zur Analyse wurden 100 mg Amid aus 2 cm³ Ligroin umkristallisiert (Smp. unverändert) und 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{10}H_{14}ON_2$ Ber. C 67,38 H 7,95% Gef. C 67,35 H 7,92%

Fusarinsäure-amid-jodmethylat (VII aus II). 0,7 g Fusarin-amid (II) wurden im Rohr mit 20 g Methyljodid 12 Std. auf 95° erhitzt. Nach Abdampfen des Methyljodids wurde der krist. Rückstand (1,15 g) mit Petroläther gewaschen und aus Alkohol-Essigester umkristallisiert. Das Analysenpräparat wurde 38 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 148–149° (Zers.). Das farblose Jodmethylat VII gab eine tiefgelbe alkoholische Lösung.

$C_{11}H_{17}ON_2J$ Ber. C 41,26 H 5,35% Gef. C 40,82 H 5,28%

Fusarinsäure-amid-chlormethylat (VIIa aus VII). Aus 600 mg Jodmethylat VII mit 2 g frisch hergestelltem Silberchlorid in Methanol. Nach 14stündigem Schütteln hatte sich die tiefgelbe Lösung vollständig entfärbt. Das hygroskopische Präparat wurde aus abs. Alkohol-Essigester umkristallisiert und zur Analyse 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 173° (Zers.). Ausbeute 430 mg.

$C_{11}H_{17}ON_2Cl$ Ber. C 57,76 H 7,49% Gef. C 57,56 H 7,45%

2-Amino-5-n-butyl-pyridin (III aus II). 1,8 g Fusarinsäure-amid (II) wurden bei 0° zu einer Hypobromit-Lösung aus 2,4 g Natriumhydroxyd, 20 cm³ Wasser und 0,65 cm³ Brom gegeben. Die bei 0° geschüttelte Mischung erstarrte nach einigen Min.; bei 20° war nach 20 Min. wieder eine klare orange gefärbte Lösung entstanden, die 25 Min. auf 70–80° erwärmt wurde; dabei schied sich ein weißer Niederschlag und ein rotes, auf der wässrigen Lösung schwimmendes Öl ab. Die Mischung wurde bei 20° mit konz. Salzsäure auf Kongo angesäuert, viermal mit je 50 cm³ Äther ausgeschüttelt, mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und zweimal mit je 50 cm³ Äther ausgezogen. Die mit Kaliumcarbonat getrockneten basischen Ätherextrakte gaben 1,35 g braunes Öl, das bald kristallisierte. Das hygroskopische Präparat wurde zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert und bei 80–90° im Hochvakuum destilliert. Smp. 34–36°, Ausbeute 1,2 g.

$C_9H_{14}N_2$ Ber. C 71,95 H 9,39% Gef. C 71,66 H 9,49%

Pikrat. Aus 60 mg 2-Amino-5-butyl-pyridin (III) und 93 mg Pikrinsäure in je 2 cm³ Alkohol als dicker gelber Niederschlag; nach dem Umkristallisieren aus 5 cm³ Alkohol Smp. 211–214°. Das Analysenpräparat wurde eine Woche bei 45° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{17}O_7N_5$ Ber. C 47,49 H 4,52% Gef. C 47,77 H 4,44%

2-Brom-5-butyl-pyridin (IV aus III). 0,65 g 2-Amino-5-butyl-pyridin (III) wurden in 3,2 g 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und bei 0° in 5 Min. mit 0,67 cm³ Brom versetzt. Das sich als dunkles Öl ausscheidende Perbromid erstarrte bald und wurde mit einem Glasstab fein zerrieben. Zur gut gerührten Suspension wurde im Verlaufe von 40 Min. bei –10 bis –20° eine Lösung von 0,75 g Natriumnitrit in 1,1 cm³ Wasser gegeben, dann wurde die Mischung in weiteren 30 Min. unter fortgesetztem Rühren auf 0° erwärmt, wobei die Entwicklung nitroser Gase aufhörte. Die wieder unter 0° gekühlte Mischung wurde mit 1,65 g Natriumhydroxyd in 3 cm³ Wasser versetzt und so lange gerührt, bis sich die Masse am Boden des Gefäßes gelöst und sich auf der Oberfläche der Lösung ein gelbliches Öl ausgeschieden hatte. Das Brom-butyl-pyridin (IV) wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und mehrmals bei 90–95° im Hochvakuum destilliert. Das fast farblose Destillat wog 800 mg.

$C_9H_{12}NBr$ Ber. C 50,48 H 5,64% Gef. C 50,56 H 5,57%

Hydrochlorid. Aus der ätherischen Lösung des Amins mit HCl-Gas. Das aus Alkohol-Äther umkristallisierte Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 128°. Das Hydrochlorid ist im Hochvakuum schon bei 20° ziemlich flüchtig.

$C_9H_{13}NBrCl$ Ber. C 43,14 H 5,23% Gef. C 43,11 H 5,23%

Fusarinsäure-[carboxyl- ^{14}C] (IX aus IV). a) Zu 0,94 g Lithium-Schnitzeln in 40 cm³ Äther liess man im trockenen, sauerstoff-freien Stickstoffstrom bei -10° bis -15° 100 Tropfen einer Mischung von 5,85 g über Phosphorpentoxyd getrocknetem n-Butylbromid und 40 cm³ abs. Äther tropfen. Nach einer Min. setzte die Reaktion ein, erkennbar an der Trübung der Lösung und am Auftreten ganz blanker Flecken am Lithium. Der Rest der Butylbromid-Äther-Lösung wurde im Verlauf von 17 Min. bei -10° bis -15° zugetropft. Nach weiteren 15 Min. war die Umsetzung beendet, was an der Schwarzfärbung des übriggebliebenen Lithiums erkennbar war. Der Gehalt der Lösung an Butyllithium wurde mit Benzylchlorid zu 0,416 Millimol/cm³ bestimmt¹⁰⁾.

Alle nachfolgenden Reaktionen wurden in einer Hochvakuum-Apparatur ausgeführt¹¹⁾.

b) Das $^{14}\text{CO}_2$ wurde aus 49,3 mg (0,25 Millimol) $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ — das Präparat hatte eine Aktivität von ca. 14,4 mc/Millimol — und 5 cm³ konz. Schwefelsäure unter gelindem Erwärmen in einem abgeschlossenen, auf 10^{-3} mm Hg evakuierten Gefäss entwickelt, mit flüssiger Luft in ein anderes evakuiertes Gefäss kondensiert, durch Abpumpen auf 10^{-3} mm Hg von nicht kondensierbaren Gasen befreit und im abgeschlossenen Gefäss auf 20° gebracht.

c) 107 mg (0,50 Millimol) 2-Brom-5-n-butyl-pyridin (IV) wurden im trockenen, sauerstoff-freien Stickstoffstrom in 10 cm³ abs. Äther gelöst, im Trockeneis-Aceton-Bad abgekühlt und mit 1,3 cm³ (0,54 Millimol) Butyllithium-Lösung versetzt. Unter Rühren wurde 2 Min. reagieren gelassen. Um die nicht kondensierbaren Gase aus dem Äther zu entfernen, wurde das Gefäss rasch evakuiert, abgeschlossen, sofort mit flüssiger Luft gekühlt und auf 10^{-3} mm Hg evakuiert.

d) Nun wurden das $^{14}\text{CO}_2$ auf das unter c) bereitete Reaktionsprodukt aufgefroren und die Substanzen im Trockeneis-Aceton-Bad aufgetaut. Sobald der Äther geschmolzen war, wurde 2 Min. energisch gerührt. In diesem Zeitpunkt betrug der Gasdruck 1 mm Hg, entsprechend dem Partialdruck des Äthers bei -78° .

e) Das Reaktionsgemisch wurde sofort durch Zugabe von 2 cm³ 2-n. Salzsäure zersetzt und unverbrauchtes $^{14}\text{CO}_2$ durch Abpumpen und Ausfrieren bei -190° zurückgewonnen. Das zurückgewonnene $^{14}\text{CO}_2$ wurde bei -78° vom Äther befreit und in Barium- ^{14}C -carbonat umgewandelt. Ausbeute 0 bis 7,6 mg $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ bzw. BaCO_3 ¹²⁾.

Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt, mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 eingestellt und die Fusarinsäure durch sechsmaliges Ausschütteln mit je 10 cm³ Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Methylenchlorids wurde die Fusarinsäure bei 90° im Hochvakuum sublimiert. Geruchloses weisses Sublimat vom Smp. $98-99^{\circ}$. Ausbeute 21,7–27,9 mg¹²⁾ oder 57–73%, berechnet auf $^{14}\text{CO}_2$ und zurückgewonnenes Bariumcarbonat.

44,5 mg sublimierte radioaktive Fusarinsäure wurden in 0,14 cm³ Essigester gelöst und heiss mit 1,5 cm³ Hexan versetzt. Bei 0° kristallisierten ca. 39 mg Subst., die bei 90° im Hochvakuum sublimiert wurden. Sublimat 38,3 mg. Smp. $98-100^{\circ}$. Zur Aktivitätsbestimmung wurden 0,907 mg aktive Säure IX mit 152,9 mg inaktiver Fusarinsäure (I) aus 3 cm³ Essigester-Hexan (1:2) umkristallisiert. 3,031 mg dieses Präparats wurden in gleicher Weise mit 177,9 mg inaktiver Fusarinsäure verdünnt. Die gesamte Verdünnung betrug also 1:10120. Das mit Hexan gewaschene Analysenpräparat wurde bei 40° 1 Std. im Wasserstrahlvakuum getrocknet und in einer Apparatur nach R. C. Anderson, Y. Delabarre & A. A. Bothner-By¹³⁾ verbrannt.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 67,02 H 7,31% Gef. C 66,98 H 7,44%

¹⁰⁾ Vgl. H. Gilman, J. A. Beel, C. G. Brannen, M. W. Bullock, G. E. Dunn & L. S. Miller, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1499 (1949); H. Gilman & A. H. Haubein, ibid. **66**, 1515 (1944).

¹¹⁾ Vgl. z. B. M. Calvin, Ch. Heidelberger, J. C. Reid, B. M. Tolbert & P. E. Yankwich, Isotopic Carbon, J. Wiley, New York 1949.

¹²⁾ 7 inaktive + 2 aktive Ansätze.

¹³⁾ Analyt. Chemistry **24**, 1298 (1952).

Das radioaktive CO_2 wurde im Vakuum in Bariumcarbonat übergeführt, zentrifugiert und in einem fensterlosen „Tracerlab Flow Counter SC-16“ gemessen. Nach Korrektur auf unendliche Schichtdicke wurde die absolute Aktivität der Fusarinsäure (IX) durch Vergleich mit einem Standard- $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3^{14}$) zu 13,9 mc/Millimol bestimmt.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Fusarinsäure wurde zum 2-Brom-5-n-butyl-pyridin abgebaut; daraus wurde über die Lithium-Verbindung Fusarinsäure-[carboxyl- ^{14}C] hergestellt. Aus Fusarinsäure und Fusarinsäure-amid wurden einige quaternäre Ammonium-Derivate gewonnen.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁴) Hergestellt von *J. Urech* aus 0,100-m. $\text{Na}_2^{14}\text{CO}_3$ -Lösung (Nat. Bur. Stand. Serie A, Juni 1949).

26. Chemotherapie der experimentellen Tuberkulose IV¹⁾.

Aminosäure-Derivate des Isonicotinsäurehydrazids und des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids²⁾

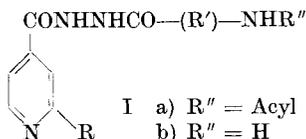
von *A. Winterstein, B. Hegedüs, B. Fust, E. Böhni* und *A. Studer*.

(14. XII. 55.)

1. Einleitung.

In Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Gebiete der Chemotherapie der experimentellen Tuberkulose wurden Derivate des Isonicotinsäurehydrazids bzw. des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids mit Aminosäuren synthetisiert.

Insgesamt wurden 27 Verbindungen der allgemeinen Formel I dargestellt.



Dabei bedeuten R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und R' den nach Wegnahme einer Carboxylgruppe und einer Amino-

¹⁾ 3. Mitteilung: *O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni & A. Studer*, Helv. **38**, 1046 (1955).

²⁾ In gekürzter Fassung von *B. Hegedüs* am XIV. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie am 26. Juli 1955 in Zürich vorgetragen.