

## 59. Welkstoffe und Antibiotika.

17. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Untersuchungen in der Pyridin-Reihe; ein neuer Weg zur Fusarinsäure

von E. Hardegger und E. Nikles.

(26. I. 56.)

Die Fusarinsäure (IV), ein aus *Giberella Fujikuroi* (Saw.) Woll. und *Fusarium lycopersici* Sacc. isoliertes Welktoxin<sup>2)</sup>, kann nach Pl. A. Plattner, W. Keller & A. Boller<sup>3)</sup> aus Aldehydcollidin (2-Methyl-5-äthyl-pyridin) in 8 Stufen synthetisiert werden. Wie wir soeben beschrieben<sup>1)</sup>, gelang es, die Fusarinsäure (IV) zum 2-Amino-5-n-butyl-pyridin (II) abzubauen und dieses nach Umwandlung in 2-Brom-5-n-butyl-pyridin (III) mit <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> in die radioaktive Fusarinsäure-[carboxyl-<sup>14</sup>C] überzuführen.

Der laufende Bedarf an Fusarinsäure (IV) für biologische Untersuchungen, die von Dr. H. Kern und Mitarb. am Institut für spezielle Botanik an der ETH. (Leitung Prof. Dr. E. Gäumann) durchgeführt werden, veranlasste uns, nach einer einfacheren Methode zur Herstellung dieser Säure IV, des 2-Methyl-5-n-butyl-pyridins (einem Zwischenprodukt der Plattner'schen Fusarinsäuresynthese), des 2-Brom-5-n-butyl-pyridins (III) oder des 2-Amino-5-n-butyl-pyridins (II) zu suchen. Von diesen Verbindungen erschienen das 2-Methyl-5-n-butyl-pyridin und das 2-Amino-5-n-butyl-pyridin (II) aus  $\beta$ -Picolin (I) leicht zugänglich. Wir berichten im folgenden über Versuche, die im Zusammenhang mit der Herstellung des 2-Amino-5-n-butyl-pyridins aus  $\beta$ -Picolin stehen, sowie über orientierende Umsetzungen, die zu demselben Zweck mit 2-Amino-5-jod-pyridin (XII) durchgeführt wurden.

Ausgehend von der schönen Arbeit von H. C. Brown & W. A. Murphey<sup>4)</sup> über die Methylierung der Methylgruppe des  $\beta$ -Picolins (I) gelang uns die Alkylierung von I mit Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl- und n-Amyl-bromid<sup>5)</sup>. Dabei scheinen von den einfach alkylierten 3-n-Alkyl-pyridinen ausschliesslich die unverzweigten (V, Va, b, c) zu entstehen, welche als Pikrate charakterisiert wurden. In geringer Menge destillierten höher siedende Produkte, die vermutlich durch die Einführung von 2 oder 3 n-Alkylresten in die Methylgruppe des  $\beta$ -Picolins

<sup>1)</sup> 16. Mitt., Helv. **39**, 223 (1956).

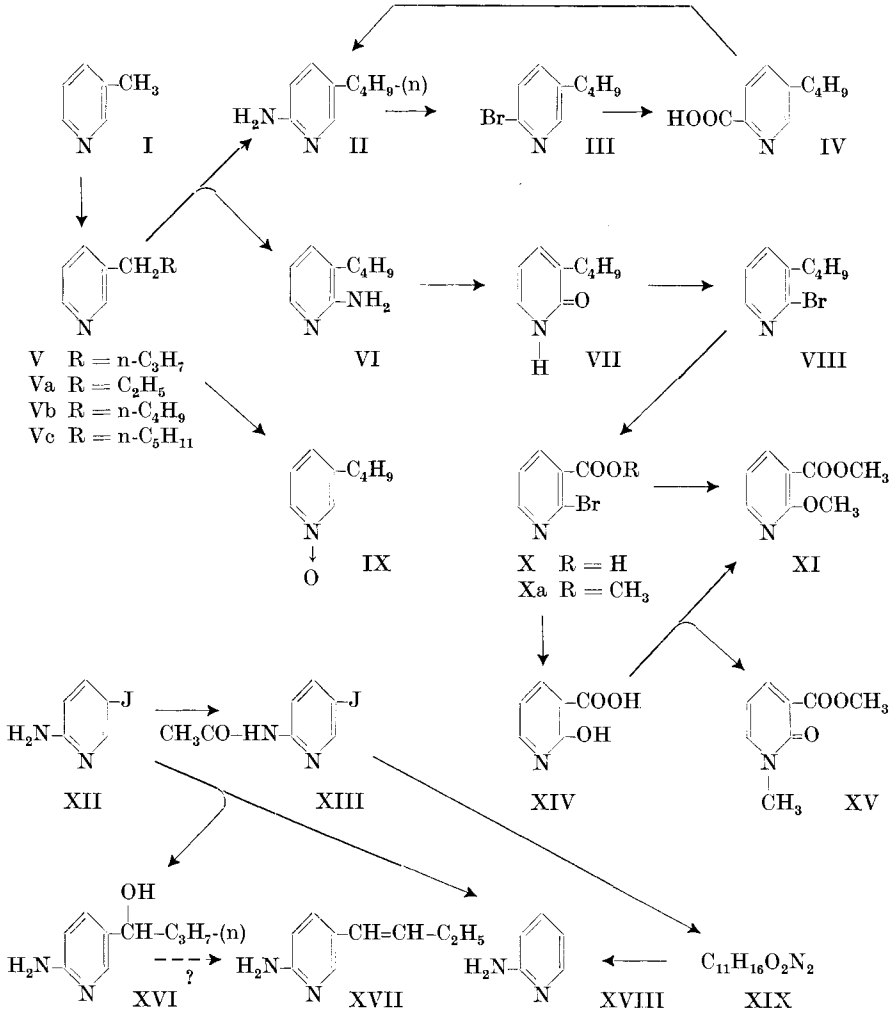
<sup>2)</sup> Literaturzusammenstellung bei Ch. Stoll, Phytopat. Z. **22**, 234 (1954).

<sup>3)</sup> Helv. **37**, 1379 (1954).

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. **73**, 3308 (1951).

<sup>5)</sup> Über die Umsetzung von  $\beta$ -Picolin mit Cyclopentyl-chlorid vgl. H. L. Lochte & E. N. Wheeler, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5548 (1954).

erhalten wurden. 3-n-Butyl-<sup>3</sup>), 3-n-Amyl-<sup>7</sup>) und möglicherweise 3-n-Propyl(?)pyridin<sup>8</sup>) waren, auf anderen Wegen hergestellt, bereits früher bekannt. Die nach *Brown & Murphey*<sup>4</sup>) in flüssigem Ammoniak durchgeführte Alkylierung des  $\beta$ -Picolins verläuft mit etwa denselben Ausbeuten (50–70% d. Th.<sup>9</sup>) wie die schon lange bekannte Alkylierung des



<sup>6</sup>) Vgl. a) *E. Maass & K. Zablnski*, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 1164 (1914); b) *R. L. Frank & C. Weatherbee*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3482 (1948); c) *K. Tamari*, J. Agr. Chem. Soc. Japan **22**, 16 (1948).

<sup>7</sup>) *G. H. Harris, R. S. Shelton, M. G. Van Campen, E. R. Andrews & E. L. Schumann*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3959 (1951).

<sup>8</sup>) *A. Cahours & A. Etard*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **92**, 1079 (1881).

<sup>9</sup>) Unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen  $\beta$ -Picolins berechnen sich die Ausbeuten zu 70–90%.

$\alpha$ - bzw.  $\gamma$ -Picolins<sup>4</sup>). Im Hinblick auf die Bereitung des 4-Amino-3-n-butyl-pyridins wurde 3-n-Butyl-pyridin mit Perhydrol in Eisessig<sup>10</sup>) in ein öliges N-Oxyd IX übergeführt, dessen Pikrat bei 93–94° schmolz.

Die Aminierung des 3-n-Butyl-pyridins (V) mit Natriumamid bei 150° führte in etwa 50-proz. Ausbeute zu einer Mischung, die ca. 80% 2-Amino-3-n-butyl-pyridin (VI) und 20% 2-Amino-5-butyl-pyridin enthielt. Möglicherweise könnte dieses Verhältnis durch Verwendung von Kaliumamid in der Aminierung zugunsten der gesuchten Verbindung II geändert werden. Vergleichsweise sei erwähnt, dass die unter ähnlichen Bedingungen durchgeführte Aminierung des  $\beta$ -Picolins nach *Seide*<sup>11</sup>) ausschliesslich zu 2-Amino-3-methyl-pyridin, nach U.S.P. 2456379<sup>12</sup>) aber ebenfalls zu einer Mischung von 2-Amino-3-methyl- und 2-Amino-5-methyl-pyridin führen soll.

Die beiden isomeren Amino-butyl-pyridine II und VI wurden zunächst durch fraktionierte Kristallisation der Pikrate voneinander getrennt. Das Pikrat des 2-Amino-3-n-butyl-pyridins (VI) ist in Alkohol oder Essigester schwerer löslich und erscheint in den Spitzenfraktionen, während sich das Pikrat des 2-Amino-5-n-butyl-pyridins (II) in den Mutterlaugen anreichert und daraus ebenfalls in reiner Form gewonnen werden kann. Die Trennung der Isomeren II und VI liess sich auch durch fraktionierte Destillation in der *Podbielniak*-Kolonnen bei etwa 50 theoretischen Böden erzielen. Das 2-Amino-3-n-butyl-pyridin (VI) vom Smp. 47–49°<sup>13</sup>) siedet bei 149°/14,8 mm etwa 5° tiefer als das 2-Amino-5-butyl-pyridin (II) vom Smp. 35–36°.

Für die weitere Umsetzung (II  $\rightarrow$  III  $\rightarrow$  IV) des 2-Amino-5-n-butyl-pyridins (II) sei auf unsere frühere Arbeit<sup>1</sup>) verwiesen.

Obwohl an der Konstitution VI des bei der Aminierung von 3-n-Butyl-pyridin in überwiegender Menge entstandenen Amino-butyl-pyridins kaum zu zweifeln war<sup>13</sup>), sollte die Konstitution von VI doch beispielsweise durch Abbau zur bekannten<sup>14</sup>) 2-Brom-nicotinsäure (X) bzw. deren Methylester Xa bewiesen werden. Die glatte Umwandlung des Amino-butyl-pyridins VI in das 3-Butyl-pyridon-(2) (VII) erfolgte in bekannter Weise mit Natriumnitrit in Schwefelsäure, ebenso die weniger gut verlaufende Überführung des Pyridons VII in das 2-Brom-3-n-butyl-pyridin (VIII) mit Phosphortribromid<sup>15</sup>). Die direkte Um-

<sup>10</sup>) Vgl. *E. Ochiai*, J. org. Chemistry **18**, 534 (1953).

<sup>11</sup>) *O. Seide*, Ber. deutsch. chem. Ges. **57**, 1802 (1924).

<sup>12</sup>) *F. E. Cislak & A. L. Kranzfelder*, USP. 2456379 (1948) (*Reilly Tar & Chem. Corp.*).

<sup>13</sup>) *K. A. Zhukova, M. S. Kondakova & Ja. L. Goldfarb*, Chem. Abstr. **47**, 401i (1953), fanden für ein aus 2-Amino-3-butadienyl-pyridin hergestelltes 2-Amino-3-butyl-pyridin den Smp. 46–47°. Da uns die Originalarbeit (*Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Chim. Nauk* **1952**, 743) nicht zugänglich war, erschien eine Identifizierung mit unserem Amino-butyl-pyridin VI nicht ausreichend.

<sup>14</sup>) *H. L. Bradlow & C. A. Vanderwerf*, J. org. Chemistry **14**, 509 (1949).

<sup>15</sup>) Für analoge Umsetzungen vgl. *R. C. Elderfield*, Heterocyclic Compounds, Vol. I, J. Wiley & Sons, New York 1950.

wandlung des Amino-pyridin-Derivates VI in das Bromid VIII nach der Methode von *L. C. Craig*<sup>16)</sup>, welche sich in der Herstellung des isomeren Bromids III aus II bestens bewährte<sup>1)</sup>, führte bei der Bereitung von VIII aus VI offenbar in geringer Menge zu schwierig abtrennbaren höher bromierten Produkten.

Die aus dem Bromid VIII durch Oxydation mit alkalischem Permanganat gewonnene 2-Brom-nicotinsäure (X) zersetzte sich im Bereich von 240–260°, während *H. L. Bradlow & C. A. Vanderwerf*<sup>14)</sup> für dieselbe, aber in anderer Weise bereitete Säure X einen Smp. 249,1–250,4° angaben. Als sich dann zeigte, dass der aus unserer Brom-nicotinsäure (X) bereitete 2-Brom-nicotinsäuremethylester (Xa) vom Smp. 33–35° ca. 70° tiefer schmolz als der von *Bradlow & Vanderwerf*<sup>14)</sup> beschriebene Methylester (Smp. 107,2–108,3°) gleicher Konstitution Xa, schien die Konstitution unseres Präparates Xa und damit des Amino-butyl-pyridins VI ernstlich in Frage gestellt.

Die Aufklärung dieses Widerspruchs gelang auf zwei Wegen. Es zeigte sich nämlich, dass die Wiederholung der amerikanischen Arbeiten zu Präparaten (X, Xa) führte, die denselben Zersetzungsbereich bzw. Schmelzpunkt aufwiesen wie unsere aus Amino-butyl-pyridin VI hergestellte Säure X und ihr Ester Xa und dass diese Präparate (X bzw. Xa) verschiedener Herkunft in der Mischprobe keine Depression gaben. Ferner konnten sowohl unsere, wie die nach den amerikanischen Autoren bereitete Säure X in die längst bekannte 2-Hydroxynicotinsäure (XIV) umgewandelt werden, deren Konstitution auf Grund ihrer Herstellung aus Chinolinsäure völlig sichersteht. Da bisher eine Probe der Originalpräparate X, Xa von *Bradlow & Vanderwerf* zu Vergleichszwecken nicht erhältlich war, ist Dimorphie als Grund der verschiedenen Schmelzpunkte der Methylester Xa noch nicht völlig ausgeschlossen; eine Verwechslung mit dem von *Bradlow & Vanderwerf* in derselben Arbeit beschriebenen 6-Brom-nicotinsäure-methylester vom Smp. 108,5–111,6° erscheint allerdings viel naheliegender.

Ein weiterer überzeugender Hinweis, dass in der Verbindung VI die Aminogruppe benachbart zum Pyridin-Stickstoff und somit in 2-Stellung sitzt, geben die in 80-proz. Methyl-cellosolve bestimmten pK-Werte (2-Amino-pyridin pK = 5,67, 2-Amino-3-n-butyl-pyridin pK = 5,74, 2-Amino-5-n-butyl-pyridin pK = 5,85, 4-Amino-pyridin pK = 8,08). Nach diesen Messungen sind 2-Amino-pyridin (XVIII) und die 2-Amino-butyl-pyridine II und VI um 3-pH-Einheiten schwächere Basen als 4-Amino-pyridin, so dass für VI die allfällige Lage der Aminogruppe in 4-Stellung ausser Betracht fällt.

In Ergänzung früherer Arbeiten<sup>1)3)</sup> seien vergleichsweise noch folgende, ebenfalls in 80-proz. Methyl-cellosolve bestimmten pK-Werte angegeben (2-Brom-5-n-butyl-pyridin pK = 2,32, 2-Brom-nicotinsäure pK = 4,82, Fusarinsäure-jodmethylat pK = 2,45, Fusa-

<sup>16)</sup> J. Amer. chem. Soc. 56, 231 (1934).

rinsäure  $pK = 6,16$ ). Der früher für Fusarinsäure gefundene  $pK$ -Wert von 5,70 wurde in Wasser bestimmt.

Die Einwirkung von Diazomethan auf 2-Hydroxy-nicotinsäure (XIV) führte zu zwei Verbindungen gleicher Bruttozusammensetzung (XI und XV), von denen die höher (bei  $70 - 71^{\circ}$ ) schmelzende an Hand der UV.-Banden bei  $236 m\mu \log \epsilon = 3,7$  und  $334 m\mu \log \epsilon = 3,9$  als N-Methyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(3)-methylester (XV) zu bezeichnen ist, während im tiefer (bei  $28 - 29^{\circ}$ ) schmelzenden Präparat 2-Methoxy-nicotinsäure-methylester (XI) vorliegt. Der 2-Methoxy-ester XI kann auch aus dem 2-Brom-nicotinsäure-ester (Xa) mit Kaliummethylat in Methanol erhalten werden.

Orientierende Versuche zur Herstellung des 2-Amino-5-n-butylpyridins (II) aus 2-Amino-5-jod-pyridin (XII), welches aus 2-Aminopyridin (XVIII) leicht zugänglich ist<sup>17)</sup>, bzw. dessen Acetylderivat XIII und Butyllithium führten in mässiger Ausbeute zu 2-Aminopyridin (XVIII)<sup>18)</sup> nebst zwei kristallisierten Verbindungen XVI und XIX, deren Konstitution nicht feststeht. Das Pikrat der Verbindung XVI scheint leicht Wasser abzuspalten, wobei vermutlich 2-Amino-5-butenyl-pyridin (XVII) (Smp.  $101 - 102^{\circ}$ ) entsteht. Aus der ebenfalls basischen Verbindung XIX wird sowohl von verdünnter Säure wie von verdünntem Alkali in der Wärme 2-Aminopyridin (XVIII) abgespalten.

Wir danken der *Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz*, dem *Schweizerischen Nationalfonds* und der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>19)</sup>.

#### Alkylierung von $\beta$ -Picolin.

3-n-Butyl-pyridin (V aus I). Das Natriumamid wurde aus 34,5 g Natrium in 1 l flüssigem Ammoniak frisch hergestellt<sup>20)</sup>. 140 g über KOH getrocknetes, frisch destilliertes  $\beta$ -Picolin wurden in 10 Min. dazugegeben. Unter intensiver Rotfärbung entstand das 3-Picolyl-natrium. Nach weiteren 5 Min. wurden 185 g trockenes n-Propylbromid langsam zutropft. Bei jedem Tropfen fand unter Aufkochen des Ammoniaks eine heftige Reaktion statt. Nach 20 Min. war die Zugabe des Propylbromids beendet und die Mischung wies eine violette Färbung auf. Das Ammoniak wurde über Nacht verdampfen gelassen. Nun wurden 350 g Eis zugegeben, die Mischung mit 300 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung viermal mit je 100 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Vertreiben des Äthers wurde das Reaktionsprodukt im *Vigreux*-Kolben destilliert. Nach einem Vorlauf von 27 g  $\beta$ -Picolin destillierten bei  $82 - 88,5^{\circ}/11 \text{ mm}$  135 g 3-n-Butyl-pyridin (V). Ausbeute 67%; auf verbrauchtes  $\beta$ -Picolin berechnet 82% d. Th. Zur Analyse wurde das Präparat nochmals destilliert. Sdp.  $82,3 - 83,3^{\circ}$  bei 10 mm Hg.

$C_9H_{13}N$  Ber. C 79,95 H 9,69% Gef. C 79,97 H 9,69%

<sup>17)</sup> Vgl. *W. T. Caldwell, F. T. Tyson & L. Lauer*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1479 (1944).

<sup>18)</sup> Vgl. dazu die Umwandlung von 2-Amino-5-brom-pyridin mit Natriumäthylat in 2-Amino-pyridin, *H. J. den Hertog, C. Jouwersma, A. A. Van der Wal & E. C. C. Willebrands-Schogt*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **68**, 275 (1949).

<sup>19)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

<sup>20)</sup> *T. H. Vaughn, R. R. Vogt & J. A. Nieuwland*, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2120 (1934).

Pikrat von V<sup>3</sup>). Aus Alkohol. Smp. 88—89°.

$C_{15}H_{16}O_7N_4$  Ber. C 49,45 H 4,43% Gef. C 49,62 H 4,42%

Misch-Smp. mit einem Pikrat von n-Butyl-pyridin, das aus Nicotinsäurenitril nach R. L. Frank & C. Weatherbee<sup>6b</sup>) hergestellt wurde, ohne Depression.

Analog wurden hergestellt:

3-n-Propyl-pyridin (Va aus I). Aus  $\beta$ -Picolin und Äthylbromid. Sdp. 75—77°/16 mm.

$C_8H_{11}N$  Ber. C 79,29 H 9,15% Gef. C 79,10 H 9,07%

Pikrat von Va. Smp. 99—100°.

$C_{14}H_{14}O_7N_4$  Ber. C 48,00 H 4,03% Gef. C 48,02 H 3,97%

3-n-Amyl-pyridin (Vb aus I). Sdp. 95—96°/10 mm. Aus  $\beta$ -Picolin und n-Butylbromid.

$C_{10}H_{15}N$  Ber. C 80,48 H 10,13% Gef. C 80,37 H 10,01%

Pikrat von Vb. Smp. 77—78°.

$C_{16}H_{18}O_7N_4$  Ber. C 50,79 H 4,80% Gef. C 50,71 H 4,78%

3-n-Hexyl-pyridin (Vc aus I). Sdp. 108—109°/9 mm. Aus  $\beta$ -Picolin und n-Amylbromid.

$C_{11}H_{17}N$  Ber. C 80,92 H 10,50% Gef. C 80,84 H 10,43%

Pikrat von Vc. Smp. 71—72°.

$C_{17}H_{20}O_7N_4$  Ber. C 52,04 H 5,14% Gef. C 52,18 H 5,06%

Alle Pikrate wurden zur Analyse 20 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3-n-Butyl-pyridin-N-oxyd (IX aus V). 30 g 3-Butyl-pyridin (V) wurden in 135 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 26 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffsperoxyd 3 Std. auf 45° erwärmt. Dann wurde nochmals mit 20 cm<sup>3</sup> Wasserstoffsperoxyd versetzt, 15 Std. bei 45° gehalten, im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> eingeeengt und nach Zugabe von 40 cm<sup>3</sup> Wasser nochmals möglichst weitgehend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit wasserfreier Soda verrieben und mit Chloroform extrahiert. Das N-Oxyd IX (29 g) destillierte im Wasserstrahl-Vakuum bei 174—176° als farbloses Öl.

$C_9H_{13}ON$  Ber. C 71,49 H 8,67% Gef. C 71,52 H 8,52%

Pikrat von IX. Das Analysenpräparat wurde aus Isopropanol umkristallisiert und 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 93—94°.

$C_{15}H_{16}O_8N_4$  Ber. C 47,37 H 4,24% Gef. C 47,31 H 4,25%

Aminierung von 3-n-Butyl-pyridin (II + VI aus V). Aus 17 g Natrium wurde wie oben beschrieben in 1 l flüssigem Ammoniak eine Suspension von Natriumamid bereitet. Nach Zugabe von 200 cm<sup>3</sup> trockenem p-Cymol wurde das Ammoniak durch gelindes Erwärmen verrieben, 67 g 3-n-Butyl-pyridin (V) zugefügt und die Mischung unter Vibrieren auf 150—170° erhitzt. Nach 3½ Std. waren 11 l Wasserstoff entwickelt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Eis und 300 cm<sup>3</sup> 6-n. Salzsäure zersetzt. Die nichtbasischen Produkte wurden mit 300 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroform-Extrakte mehrmals mit je 200 cm<sup>3</sup> 6-n. Salzsäure ausgezogen. Die vereinigten salzsäuren Lösungen wurden mit 6-n. Natronlauge alkalisch gemacht und mit 200 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (55 g) wurde bei 11 mm und 120—143° destilliert. Das schwach gelbliche Destillat (40 g) kristallisierte in der Vorlage.

Pikrate von II und VI. Durch Kristallisation aus Essigester konnten aus einer Probe des Destillats 2 Pikrate isoliert werden.

Das schwerer lösliche Pikrat des 2-Amino-3-n-butyl-pyridins (VI) vom Smp. 179—181° wurde zur Analyse 14 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{17}O_7N_5$  Ber. C 47,49 H 4,52% Gef. C 47,53 H 4,49%

Das leichter lösliche Pikrat des 2-Amino-5-n-butyl-pyridins (II) vom Smp. 211—214° wurde zur Analyse 14 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{17}O_7N_5$  Ber. C 47,49 H 4,52% Gef. C 47,52 H 4,50%

Misch-Smp. mit Amino-butyl-pyridin-pikrat aus Fusarinsäure ohne Depression<sup>1</sup>).

2-Amino-3-n-butyl-pyridin VI. 8,1 g Pikrat vom Smp. 179–181° wurden mit 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat (500 cm<sup>3</sup>) wurde die Base VI nach Zugabe von 10 g Kaliumhydroxyd mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Zur Analyse wurde das Präparat (3,1 g) bei 90° im Hochvakuum destilliert. Das kristallisierte Destillat schmolz bei 47–49°<sup>13)</sup>. pK = 5,74 in 80-proz. Methylcellosolve.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 71,95 H 9,39% Gef. C 71,93 H 9,31%

Diacetyl-Derivat von VI. Aus der Base nach 4stündigem Kochen mit Acetanhydrid. Farbloses viskoses Öl. Sdp. 147–151° im Hochvakuum.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,78 H 7,73% Gef. C 66,64 H 7,74%

2-Amino-5-n-butyl-pyridin (II). Aus dem Pikrat vom Smp. 211–214° wie VI. Smp. 35–36°. pK = 5,86 in 80-proz. Methylcellosolve. Misch-Smp. mit einem aus Fusarinsäure hergestellten Präparat ohne Depression<sup>1)</sup>.

Die Mischung der isomeren Amino-butyl-pyridine VI und II liess sich auch durch Destillation im *Podbielniak*-Apparat befriedigend trennen. Bei 14,8 mm Hg destillierte als Hauptprodukt (ca. 80%) das 2-Amino-3-n-butyl-pyridin (VI) bei 149°, gefolgt vom 2-Amino-5-n-butyl-pyridin (II) (ca. 20%) bei 154°.

3-n-Butyl-pyridon-(2) (VII aus VI). 0,75 g 2-Amino-3-n-butyl-pyridin (VI) wurden in 9 cm<sup>3</sup> Wasser und 1,6 g konz. Schwefelsäure gelöst und bei 0° unter starkem Rühren innert 40 Min. mit 0,6 g pulverisiertem Natriumnitrit versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde kurz auf 100° erhitzt und das Sulfat des Pyridons VII zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt, mit verd. Sodalösung zerlegt und durch Destillation im Kugelrohr bei 175–180° im Hochvakuum gereinigt. Zur Analyse wurde das Destillat (730 mg) aus Hexan umkristallisiert und 14 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 89–90°.

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>ON Ber. C 71,49 H 8,67% Gef. C 71,42 H 8,59%

Pikrat von VII. Aus Essigester-Hexan dicke hellgelbe Nadeln vom Smp. 104–105°. Das Analysenpräparat wurde 3 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 47,37 H 4,24% Gef. C 47,42 H 4,26%

2-Brom-3-n-butyl-pyridin (VIII aus VII). 0,30 g 3-n-Butyl-pyridon-(2) (VII) und 1 g Phosphortribromid wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht (Ölbadtemperatur 180–190°). Das schwarze Reaktionsprodukt wurde mit Eis zersetzt und nach Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge mit Äther ausgeschüttelt. Das Präparat wurde zur Analyse bei 50° im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 0,12 g.

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NBr Ber. C 50,49 H 5,65% Gef. C 50,41 H 5,62%

2-Brom-nicotinsäure (X aus VIII). Zur siedenden Mischung von 430 mg 2-Brom-3-n-butyl-pyridin (VIII) und 20 cm<sup>3</sup> Wasser wurden unter kräftigem Vibrieren im Verlaufe mehrerer Std. 3 g Kaliumpermanganat gegeben. Zur Aufarbeitung wurde das überschüssige Permanganat mit NaHSO<sub>3</sub> zerstört, unverändertes Brom-butyl-pyridin (VIII) mit Dampf abgeblasen und der Braunstein dreimal mit je 10 cm<sup>3</sup> siedendem Wasser extrahiert. Die eingedampften, auf pH 3–4 angesäuerten wässrigen Auszüge wurden im *Kutscher-Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert. Das aus Wasser umkristallisierte Präparat (175 mg) wurde zur Analyse bei 100–110° im Hochvakuum sublimiert. Smp. unscharf, ca. 250° (Zers.).

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>NBr Ber. C 35,67 H 1,99% Gef. C 35,89 H 1,96%

Nach *H. L. Bradlow & C. A. Vanderwerf*<sup>14)</sup> hergestelltes Präparat:

Gef. C 35,71 H 2,10%

Methylester Xa<sup>14)</sup>. Aus der Säure X mit Diazomethan. Der bei 134–136°/12 mm Hg oder im Hochvakuum bei 80° destillierte und aus Äther kristallisierte Ester vom Smp. 33–35°<sup>1)</sup> wurde zur Analyse 12 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>NBr Ber. C 38,91 H 2,80% Gef. C 38,78; 38,95 H 2,95; 2,89%

Misch-Smp. mit einem aus 2-Amino-3-methyl-pyridin<sup>14)21)</sup> hergestellten Präparat ohne Depression. Aus dem Ester Xa wurde durch alkalische Verseifung die Säure X regeneriert.

$C_6H_4O_2NBr$  Ber. C 35,67 H 1,99% Gef. C 35,87 H 2,18%

2-Hydroxy-nicotinsäure (XIV aus X). 0,47 g 2-Brom-nicotinsäure (X) wurden mit 6 g Kaliumhydroxyd und 9 cm<sup>3</sup> Wasser 5 Std. im Rohr auf 180° erhitzt, dann mit ca. 6,5 cm<sup>3</sup> konz. Salpetersäure auf pH 3 eingestellt und im Extraktionsapparat mit Äther extrahiert. Die 2-Hydroxy-nicotinsäure (XIV) (0,26 g) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 259–261°. Misch-Smp. mit einem nach *Dornow & Karlson*<sup>22)</sup> aus 2-Amino-nicotinsäure hergestellten Präparat ohne Depression. Die Analysenpräparate wurden 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_6H_5O_3N$  (aus X) Ber. C 51,80 H 3,62% Gef. C 52,03 H 3,61%

$C_6H_5O_3N$  (aus 2-Amino-nicotinsäure) Gef. „ 52,11 „ 3,58%

2-Methoxy-nicotinsäure-methylester (XI aus Xa). 6,6 g 2-Brom-nicotinsäure-methylester (Xa) wurden mit einer Kaliummethylat-Lösung aus 1,7 g Kalium und 30 cm<sup>3</sup> abs. Methanol im Rohr 17 Std. auf 120° erhitzt. Nach dem Absaugen des Methanols wurde der Methoxy-ester XI mit Äther extrahiert und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp. bei 12 mm 114–115°. Ausbeute 3,6 g.

$C_8H_9O_3N$  Ber. C 57,48 H 5,43% Gef. C 57,59 H 5,49%

Hydrochlorid von XI. Aus abs. ätherischer Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff. Smp. 99–100°; Zers. und Erstarren der Schmelze. Misch-Smp. mit dem aus 2-Hydroxy-nicotinsäure hergestellten Präparat ohne Depression.

$C_8H_{10}O_3NCl$  Ber. C 47,18 H 4,95% Gef. C 46,94 H 4,98%

Veresterung von 2-Hydroxy-nicotinsäure (XIV) mit Diazomethan. Isolierung von XI und XV. 85 mg 2-Hydroxy-nicotinsäure wurden in 4 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Beendigung der sehr heftigen Stickstoffentwicklung wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 80° destillierten 31 mg 2-Methoxy-nicotinsäure-methylester (XI) als farbloses, dünnflüssiges Öl, das beim Abkühlen kristallisierte und aus Äther-Petroläther umkristallisiert wurde. Smp. 28–29°.

$C_8H_9O_3N$  Ber. C 57,48 H 5,43% Gef. C 57,15 H 5,21%

Bei 140° destillierten 65 mg Pyridon XV, welches sogleich kristallisierte. Das aus Äther umkristallisierte Präparat wurde zur Analyse 3 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 70–71°.

$C_8H_9O_3N$  Ber. C 57,48 H 5,43% Gef. C 57,68 H 5,18%

Dibenzoylderivat des 2-Amino-5-jod-pyridins (XII). Zu 440 mg 2-Amino-5-jod-pyridin (XII), 20 cm<sup>3</sup> Chloroform und 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge wurden unter Vibrieren bei 17° im Verlaufe von 15 Min. 2 cm<sup>3</sup> Benzoylchlorid gegeben. Nach weiteren 40 Min. wurde wie üblich aufgearbeitet. Das aus Essigester-Petroläther umkristallisierte Dibenzoyl-Derivat (800 mg) vom Smp. 184–187° wurde zur Analyse 12 Std. bei 20° und 1 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{16}H_{13}O_2N_2J$  Ber. C 53,29 H 3,06% Gef. C 53,26 H 3,02%

Umsetzung von 2-Amino-5-jod-pyridin (XII) mit Butyllithium und n-Butyraldehyd. Isolierung von 2-Amino-pyridin (XVIII), 2-Amino-5-oxybutyl-pyridin (XVI). Zu 30 cm<sup>3</sup> ätherischer Butyllithium-Lösung, welche 30 Millimol Butyllithium enthielt<sup>23)</sup>, wurden im trockenen, sauerstoff-freien Stickstoffstrom bei –50° bis –60° 2,21 g 2-Amino-5-jod-pyridin (XII) in 50 cm<sup>3</sup> abs. Äther im Verlaufe von 10 Min. gegeben. Nach 10 Min. bei –40° wurden bei –55° im Verlaufe von 5 Min. 2,16 g

<sup>21)</sup> R. P. Mariella & V. Kvinge, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3126 (1948).

<sup>22)</sup> A. Dornow & P. Karlson, Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 542 (1940).

<sup>23)</sup> Hergestellt und titriert nach 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).



n-Butyraldehyd in 10 cm<sup>3</sup> abs. Äther zugetropft. In 30 Min. wurde auf 0° erwärmt, mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser und dann mit 50 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem basischen Teil des Reaktionsprodukts (680 mg) destillierten im Hochvakuum bei 75° 260 mg 2-Amino-pyridin (XVIII). Smp. 58–59°; Misch-Smp. mit käuflichem 2-Amino-pyridin ohne Depression. Bei 150° destillierten 420 mg Substanz, die teilweise kristallisierte. Aus der alkoholischen Lösung dieses Destillats wurde das bei raschem Erhitzen bei ca. 170° schmelzende, dann wieder erstarrende und bei ca. 230° (Zers.) erneut schmelzende Pikrat des 2-Amino-5-oxy-butyl-pyridins (XVI) isoliert. Das Pikrat wurde zur Analyse 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 45,57 H 4,33% Gef. C 45,81 H 4,47%

2-Amino-5-oxybutyl-pyridin (XVI). Aus 140 mg Pikrat. Das im Hochvakuum bei 150° destillierte Präparat schmolz bei 71–74°.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 65,03 H 8,49% Gef. C 65,27 H 8,21%

Umsetzung von 2-Acetamido-5-jod-pyridin (XIII) mit Butyllithium und n-Butyraldehyd. Unter Stickstoff wurden 1,32 g 2-Acetamido-5-jod-pyridin (XIII) in 12 cm<sup>3</sup> abs. Tetrahydro-furan im Verlaufe von 10 Min. bei –45° bis –55° zu 15 Millimol Butyllithium in 36 cm<sup>3</sup> abs. Äther getropft. In weiteren 10 Min. wurden 1,09 g n-Butyraldehyd in 10 cm<sup>3</sup> Äther zugegeben. Unter kräftigem Vibrieren wurde die Mischung 30 Min. bei 20° gehalten, dann mit Wasser zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Die mit Methylchlorid extrahierten basischen Anteile (800 mg) wurden bei 160° im Hochvakuum destilliert. Das kristallisierte Destillat (750 mg) wurde aus Äther und aus Essigester-Hexan umkristallisiert und zur Analyse 18 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 91–92°.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 63,44 H 7,74% Gef. C 63,20 H 7,83%

Das Präparat XIV gab bei 2stündigem Kochen sowohl mit verd. Natronlauge wie mit verd. Salzsäure 2-Amino-pyridin (XVIII) vom Smp. 58–59°. Misch-Smp. mit käuflichem gereinigtem 2-Amino-pyridin ohne Depression.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Herrn *W. Simon* danken wir für die Bestimmung der pK-Werte.

### Zusammenfassung.

Alkylierung von  $\beta$ -Picolin (I) mit n-Alkylbromid führt in guter Ausbeute zum 3-n-Alkyl-pyridin (Propyl bis Hexyl). Die Aminierung von 3-n-Butyl-pyridin (V) gibt überwiegend 2-Amino-3-n-butyl-pyridin (VI) und wenig 2-Amino-5-n-butyl-pyridin (II). Daraus erschliesst sich ein einfacher, wenn auch wenig ergiebiger Weg zur Herstellung von Fusarinsäure (5-n-Butyl-pyridin-2-carbonsäure) (IV) aus  $\beta$ -Picolin. Die Konstitution des 2-Amino-3-n-butyl-pyridins (VI) wird durch Abbau zu der in ihrer Konstitution gesicherten 2-Brom- bzw. 2-Hydroxy-nicotinsäure (X bzw. XIV) bewiesen.

Versuche, aus dem leicht zugänglichen 5-Jod-2-amino-pyridin (XII) bzw. dessen Acetylderivat XIII durch Umsetzung mit Butyllithium ein zur Umwandlung in Fusarinsäure geeignetes Zwischenprodukt zu erhalten, führte in mässiger Ausbeute zu 2-Amino-pyridin und 2 wohl definierten Verbindungen (XVI, XVIII), deren Konstitution nicht sicher feststeht.

Von sämtlichen im Formelschema aufgezeichneten Verbindungen wurden zur Charakterisierung Derivate, meist Pikrate, hergestellt.

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