

Aus 2,5-Lutidin (I) wurde zu diesem Zweck mit Wasserstoffperoxyd das 2,5-Lutidin-N-oxyd (II) hergestellt⁶⁾ und dieses mit Acetanhydrid in stark exothermer Reaktion zum 2-Acetoxymethyl-5-methyl-pyridin (III) umgelagert⁷⁾. Alkalische Verseifung der O-Acetylverbindung III gab das gewünschte 2-Hydroxymethyl-5-methylpyridin (IIIa), welches bei der Alkylierung³⁾⁸⁾ mit Propylbromid unter Verwendung von mehr als zwei Äquivalenten Kaliumamid zum Alkoholat des 5-Butyl-2-hydroxymethyl-pyridins fähig sollte. Die Versuche zeigten aber, dass aus 2-Hydroxymethyl-5-methyl-pyridin mit Kaliumamid ein Alkoholat entstand, welches wohl infolge seiner Unlöslichkeit in flüssigem Ammoniak der weiteren Einwirkung von Kaliumamid entzogen wurde. Als Alkylierungsprodukt konnte demgemäss nur 5-Methyl-2-propoxymethyl-pyridin (IIIb) isoliert werden.

Weitere Versuche zur Blockierung der reaktionsfreudigen 2-Methylgruppe des 2,5-Lutidins durch Kondensation mit Benzaldehyd führten zum Methylstilbazol IV, welches bereits von *M. Häring, B. Prijs & H. Erlenmeyer*⁹⁾ auf diesem Wege hergestellt worden war. Das Stilbazol IV verharzte aber bei der Alkylierung und gab nur geringe Mengen destillierbare Produkte; die Versuche sind im experimentellen Teil nicht beschrieben.

Im Gegensatz zu IV verlief die Alkylierung des Methyl-propylstilbazols X befriedigend. Dieses neue Stilbazol X war in 80-proz. Ausbeute aus Benzaldehyd und 2-Butyl-5-methyl-pyridin (V), letzteres (V) in 75-proz. Ausbeute durch Mono-alkylierung des 2,5-Lutidins (I) zugänglich¹⁰⁾. Verwendete man zur Alkylierung des 2,5-Lutidins je 3 Äquivalente Kaliumamid und Propylbromid, so erhielt man immer noch ca. 50% 2-Butyl-5-methyl-pyridin (V). Daneben entstand eine höher siedende Mischung der zweifach alkylierten Verbindungen VI und VII, welche als Pikrolonate voneinander getrennt und in reiner Form gewonnen wurden. Einfacher erfolgte die Abtrennung der Verbindung VII nach Kondensation mit Benzaldehyd als Stilbazol XI. Da die Konstitution des Stilbazols XI durch seine Umwandlung in Fusarinsäure (XII) gesichert ist, muss die Verbindung VII als 2,5-Dibutylpyridin bezeichnet werden. Für die Verbindung VI, welche nicht mit Benzaldehyd kondensiert, kommt demzufolge nur die Konstitution des in der α -ständigen Methylgruppe zweifach alkylierten

⁶⁾ Vgl. *E. Ochiai*, *J. org. Chemistry* **18**, 534 (1953).

⁷⁾ Vgl. *V. Boekelheide & W. J. Linn*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1286 (1954).

⁸⁾ Vgl. auch *H. C. Brown & W. A. Murphey*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3308 (1951); *H. L. Lochte & E. N. Wheeler*, *ibid.* **76**, 5548 (1954); *A. D. Miller, C. Osuch, N. N. Goldberg & R. Levine*, *ibid.* **78**, 674 (1956); *A. D. Miller & R. Levine*, *J. org. Chemistry* **22**, 168 (1957).

⁹⁾ *Helv.* **37**, 147 (1954).

¹⁰⁾ 2-Butyl-5-methyl-pyridin (V), Sdp. 92,5–93°/12 Torr, Pikrat Smp. 91,5°, Pikrolonat Smp. 151,5–153°, wurde auf anderem Wege bereits früher hergestellt, vgl. *N. J. Leonard & B. L. Ryder*, *J. org. Chemistry* **18**, 598 (1953).

2,5-Lutidins, des 2-(4-Heptyl)-5-methyl-pyridins, in Betracht. Wegen der geringen Ausbeute ist das 2,5-Dibutylpyridin (VII) ohne Bedeutung für die präparative Herstellung der Fusarinsäure.

Die Alkylierung des Stilbazols X gab ein schwer trennbares Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial X und dem erwarteten Butyl-propyl-stilbazol XI. Die Mischung der beiden Stilbazole X + XI wurde deshalb mit Kaliumpermanganat oxydiert, wobei die beiden durch Destillation leicht trennbaren Propylketone VIII und IX entstanden. Wir erhielten, berechnet auf das eingesetzte Methyl-propyl-stilbazol X, etwa 25% des gesuchten 5-Butyl-2-butyryl-pyridins (VIII) neben ca. 15% 2-Butyryl-5-methyl-pyridin (IX).

Der Abbau des Butyl-butyryl-pyridins VIII mit Bromlauge zur Fusarinsäure (XII) verlief in Übereinstimmung mit einem früher beschriebenen⁴⁾ analogen Abbau in über 80-proz. Ausbeute.

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. A.G.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹¹⁾.

2,5-Lutidin-N-oxyl (II) aus I. 16,5 g 2,5-Lutidin (I), 90 ml Eisessig und 15 ml Perhydrol wurden 5 Std. auf 70—80° erhitzt. Dann wurden nochmals 12 ml Perhydrol zugegeben und die Mischung 14 Std. bei 65—70° gehalten. Die flüchtigen Anteile wurden auf dem Wasserbad im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 25 ml Chloroform und Kaliumcarbonat versetzt und einige Std. stehengelassen. Nach Filtration durch Celite wurde eingeeengt und II im Hochvakuum (Sdp. 79—82°) destilliert. Ausbeute 15,9 g (84%). Das Analysenpräparat wurde über festem Kaliumhydroxyd getrocknet und im Kugelrohr nochmals im Hochvakuum destilliert.

C_7H_9ON Ber. C 68,27 H 7,37% Gef. C 68,33 H 7,24%

Pikrat von II. Aus Alkohol, Smp. 130—131°.

$C_{13}H_{12}O_8N_4$ Ber. C 44,32 H 3,42% Gef. C 44,60 H 3,24%

Pikrolonat von II. Aus Alkohol, Smp. 177—178° (Zers.).

$C_{17}H_{17}O_8N_5$ Ber. C 52,71 H 4,42% Gef. C 52,74 H 4,44%

2-Acetoxyethyl-5-methyl-pyridin (III) aus II. 13,4 g 2,5-Lutidin-N-oxyl (II) wurden vorsichtig in 30 ml siedendes Acetanhydrid eingetropft, wobei unter Dunkelfärbung eine sehr heftige Reaktion stattfand. Die Mischung wurde noch 2 Std. unter Rückfluss gekocht, dann langsam mit Methanol versetzt und bei 50° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Bei der Destillation des Rückstandes wurden 13,1 g (73%) 2-Acetoxyethyl-5-methyl-pyridin (III) erhalten. Sdp. 112—116°/7 Torr. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Kugelrohr destilliert.

$C_9H_{11}O_2N$ Ber. C 65,44 H 6,71% Gef. C 65,37 H 6,73%

Pikrolonat von III. Aus Alkohol, Smp. 142—144°.

$C_{19}H_{19}O_7N_5$ Ber. C 53,14 H 4,46% Gef. C 53,19 H 4,69%

2-Hydroxyethyl-5-methyl-pyridin (IIIa) aus III. 11,5 g 2-Acetoxyethyl-5-methyl-pyridin (III) wurden mit 100 ml 2-n. Natronlauge 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mehrfach mit Äther ausgeschüttelt und der Extrakt über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wurde

¹¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert, die Sdp. sind nicht korrigiert.

der Rückstand destilliert. Sdp. 109—113°/9 Torr. Ausbeute 7,2 g (84%). Zur Analyse wurde das Präparat nochmals im Kugelrohr destilliert.

C_7H_9ON Ber. C 68,27 H 7,37% Gef. C 68,12 H 7,30%

Pikrat von IIIa. Aus Alkohol, Smp. 171—172°.

$C_{13}H_{12}O_3N_4$ Ber. C 44,32 H 3,43% Gef. C 44,34 H 3,36%

Pikrolonat von IIIa. Aus Alkohol, Smp. 190—192°.

$C_{17}H_{17}O_6N_5$ Ber. C 52,71 H 4,42% Gef. C 52,81 H 4,35%

5-Methyl-2-propoxymethyl-pyridin (IIIb) aus IIIa. Aus 8,8 g (0,23 Gramm-Atom) Kalium wurde in 250 ml flüssigem Ammoniak unter Zusatz von etwas Eisenalaun eine Kaliumamidlösung bereitet. Unter Vibrieren tropfte man dazu 9,27 g (0,075 Mol) 2-Hydroxymethyl-5-methyl-pyridin (IIIa), gelöst in 20 ml abs. Äther. Es bildete sich augenblicklich ein grauer Niederschlag. Nach 10 Min. liess man das Gemisch unter Kühlung (−40°) auf ca. 30 g (0,24 Mol) Propylbromid in 40 ml abs. Äther einwirken. Nachdem das Ammoniak verdampft war, wurden 100 ml Wasser und 100 ml Äther zugefügt, das Ganze durch Celite filtriert und der Äther zum Entfernen des unveränderten Ausgangsprodukts mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Äthers über Kaliumhydroxyd wurden 6 g Öl vom Sdp. 107—108°/10 Torr erhalten. Höhersiedende Produkte waren nicht vorhanden.

$C_{10}H_{15}ON$ Ber. C 72,69 H 9,15% Gef. C 72,30 H 9,15%

Pikrat von IIIb. Aus Alkohol, Smp. 100—101°.

$C_{16}H_{18}O_3N_4$ Ber. C 48,73 H 4,60% Gef. C 48,60 H 4,62%

2-Butyl-5-methyl-pyridin (V) aus I. Aus 47,5 g Kalium wurde in 1,5 l flüssigem Ammoniak eine Kaliumamidlösung bereitet. Nach Zugabe von 100 g 2,5-Lutidin (I) (über Kaliumhydroxyd getrocknet) wurde das tiefrote Gemisch 15 Min. kräftig vibriert. Bei heftigem Aufsieden des Ammoniaks wurden 156 g Propylbromid zugetropft und dann das Ammoniak verdampfen gelassen. Der Rückstand, bestehend aus einem Öl und Kaliumbromid, wurde unter gelindem Erwärmen mit ca. 100 ml Wasser und dann mit Äther versetzt. Das Gemisch wurde zur Entfernung des Eisenhydroxyds über Celite abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation wurden 105 g (75%) 2-Butyl-5-methyl-pyridin (V) erhalten. Sdp. 90—95°/12 Torr.

Methyl-propyl-stilbazol X aus V. Ein Gemisch aus 70 g 2-Butyl-5-methyl-pyridin (V), 140 g Benzaldehyd und 200 ml Acetanhydrid wurde 1 Woche unter Rückfluss gekocht. Nach dem Ansäuern mit 150 ml konz. Salzsäure + 150 ml Wasser wurde der überschüssige Benzaldehyd mit Dampf abgetrieben. Die Base wurde mit Natronlauge freigesetzt, mit Äther ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 92 g (81%). Sdp. 125—140° im Hochvakuum.

$C_{17}H_{19}N$ Ber. C 86,03 H 8,07% Gef. C 85,88 H 8,06%

Pikrat von X. Aus Alkohol, Smp. 127—128°.

$C_{23}H_{22}O_7N_4$ Ber. C 59,22 H 4,75% Gef. C 59,34 H 4,78%

Pikrolonat von X. Kristallisierte sehr langsam aus Alkohol, Smp. ca. 140° (Zers.).

$C_{27}H_{27}O_5N_5$ Ber. C 64,66 H 5,43% Gef. C 64,57 H 5,43%

Umsetzung von 2,5-Lutidin mit 3 Äquivalenten Kaliumamid und Propylbromid: V, VI, VII aus I. In 1 l flüssigem Ammoniak wurde aus 25 g (0,64 Gramm-Atome) Kalium mit wenig Eisenalaun als Katalysator eine Kaliumamidlösung bereitet. Nach Zugabe von 21,5 g (0,20 Mol) 2,5-Lutidin (I) wurde das rote Gemisch 10 Min. kräftig vibriert. Dann wurden bei sehr heftiger Reaktion in 1 Min. 75 g (0,61 Mol) Propylbromid zugegeben. Nachdem das Ammoniak verdampft war, wurde der Rückstand in 150 ml Wasser und ebensoviel Äther aufgenommen und vom Eisenhydroxyd über Celite abfiltriert. Die Lösung wurde eingeengt und der Rückstand bei 9 Torr destilliert. Das Destillat wurde in 3 Fraktionen aufgefangen: Sdp. 91—100°, 15,5 g; Sdp. 100—120°, 8,9 g; Sdp. 120—130°, 6,5 g.

2-Butyl-5-methyl-pyridin (V). Zur Analyse wurde die Fraktion von 91—100° nochmals destilliert, Sdp. 92—95°/12 Torr.

$C_{10}H_{15}N$ Ber. C 80,48 H 10,13% Gef. C 80,25 H 9,97%

Pikrat von V. Aus Alkohol in Nadeln, Smp. 91—92°.

$C_{16}H_{18}O_7N_4$ Ber. C 50,79 H 4,80% Gef. C 50,85 H 4,67%

Pikrolonat von V. Aus Alkohol, Smp. 151—153° (Zers.).

Pikrolonat des 2-(4-Heptyl)-5-methyl-pyridins (VI) und Pikrolonat des 2,5-Dibutyl-pyridins (VII). Das aus 388 mg der Fraktion mit dem Sdp. 120—130° und 559 mg Pikrolonsäure hergestellte Pikrolonat wurde aus 6 ml Methanol kristallisiert. Zuerst fielen 412 mg eines hellgelben, prismatischen Pikrolonates vom Smp. 148—151° aus. Zur Analyse wurde das Pikrolonat von VI nochmals aus Methanol kristallisiert, Smp. 149—151° (Zers.).

$C_{23}H_{29}O_5N_5$ Ber. C 60,64 H 6,42% Gef. C 60,52 H 6,36%

Aus der Mutterlauge kristallisierte ein Gemenge obiger Pikrolonate mit einem dunkleren Pikrolonat. Nach mehrfacher Kristallisation aus Methanol wurde in geringer Menge das Pikrolonat des 2,5-Dibutyl-pyridins (VII) in feinen braunen Nadeln isoliert. Smp. 140—141°.

$C_{23}H_{29}O_5N_5$ Ber. C 60,64 H 6,42% Gef. C 60,61 H 6,43%

Butyl-propyl-stilbazol XI aus VII. 4,1 g der Fraktion mit dem Sdp. 120—130° wurden mit 20 ml Acetanhydrid und 15 ml Benzaldehyd 5 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 2,5 g Ausgangsmaterial und 1,3 g eines viskosen, gelben Öls vom Sdp. 135—158° im Hochvakuum.

Pikrat von XI. Das Präparat kristallisierte aus Methanol erst nach längerem Stehen bei 0°. Smp. 106—107°.

$C_{26}H_{28}O_7N_4$ Ber. C 61,41 H 5,55% Gef. C 61,41 H 5,52%

Pikrolonat von XI. Aus Alkohol, Smp. 125°.

$C_{30}H_{33}O_5N_5$ Ber. C 66,28 H 6,12% Gef. C 66,36 H 6,12%

Alkylierung des Methyl-propyl-stilbazols XI aus X und Oxydation der Stilbazole X und XI zu 2-Butyryl-5-methyl-pyridin (IX) und 5-Butyl-2-butyryl-pyridin (VIII). Aus 11,8 g Kalium wurde in 1,5 l flüssigem Ammoniak eine Kaliumamidlösung hergestellt. In 5 Min. wurde unter sehr kräftigem Vibrieren die Mischung von 71 g Methyl-propyl-stilbazol X und 40 ml abs. Äther beigefügt. Nach 15 Min. Reaktionszeit wurden so schnell, als es die heftige Reaktion ermöglichte, 42 g Propylbromid zugegeben. Nachdem das Ammoniak verdampft war, wurde wie üblich aufgearbeitet. Bei der Hochvakuumdestillation wurden 56 g Destillat vom Sdp. 130—160° und 24 g Rückstand erhalten.

52,4 g Destillat wurden in 1 ½ l Aceton gelöst und bei -6° im Verlaufe von 4 Std. mit 76,4 g fein pulverisiertem Kaliumpermanganat versetzt. Nachdem nochmals 3 Std. bei +3° gerührt worden war, wurde der ausgefallene Braunstein abfiltriert und dreimal mit 400 ml Aceton ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand im *Vigreux*-Kolben sorgfältig fraktioniert. Bei 112—118°/10 Torr destillierten 8,4 g (18%) 2-Butyryl-5-methyl-pyridin (IX). Das Analysenpräparat wurde nochmals destilliert.

$C_{10}H_{13}ON$ Ber. C 73,59 H 8,03% Gef. C 73,63 H 7,90%

Pikrat von IX. Aus Alkohol, Smp. 125—126°.

$C_{16}H_{16}O_8N_4$ Ber. C 48,98 H 4,11% Gef. C 48,98 H 4,11%

Bei 147—152° destillierten 17,0 g (30%) 5-Butyl-2-butyryl-pyridin (VIII). Das Analysenpräparat wurde nochmals destilliert.

$C_{13}H_{19}ON$ Ber. C 76,05 H 9,33% Gef. C 75,84 H 9,17%

Pikrolonat von VIII. Aus Alkohol, Smp. 104—105°.

$C_{23}H_{27}O_8N_5$ Ber. C 58,84 H 5,80% Gef. C 58,85 H 5,80%

Fusarinsäure (XII) aus VIII. 6,4 g (0,031 Mol) 5-Butyl-2-butyryl-pyridin (VIII) wurden in einer Bromlauge aus 200 ml Wasser, 19 g Natriumhydroxyd und 6 ml Brom (ca. 0,12 Mol) emulgiert und 15 Std. kräftig vibriert. Das überschüssige Hypobromit wurde mit 3 ml 40-proz. Hydrogensulfidlösung zerstört. Extraktion der alkal. Lösung mit zweimal 100 ml Äther gab 0,9 g gelbliches Öl. Nach dem Ansäuern auf pH = 4 mit ca. 7 ml konz. Schwefelsäure und Eindampfen im Vakuum auf ca. 100 ml wurden mit viermal 50 ml Chloroform 4,7 g rohe Fusarinsäure erhalten. Sublimation im Hochvakuum bei 90–95° gab 4,4 g (79%) Fusarinsäure (XII). Smp. 99–100°. Zur Analyse wurde das Präparat aus Essigester umkristallisiert. Smp. 101–103°. Misch-Smp. mit authentischer, nach *Pl. A. Plattner, W. Keller & A. Boller*²⁾ hergestellter Fusarinsäure ohne Depression.

$C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,02 H 7,31% Gef. C 67,07 H 7,27%

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

Zusammenfassung.

Zur Herstellung von Fusarinsäure wurde 2,5-Lutidin (I) zum 2-Butyl-5-methyl-pyridin (V) alkyliert und dieses mit Benzaldehyd zum Methyl-propyl-stilbazol X kondensiert. X liess sich zum Butyl-propyl-stilbazol XI alkylieren und anschliessend durch Oxydation mit Kaliumpermanganat und Bromlauge zu Fusarinsäure (XII) abbauen. Über weitere Umsetzungen orientiert das Formelschema.

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

250. Azeotropismus und Mischungswärme chemisch und physikalisch ähnlicher Verbindungen (Häufigkeit des Azeotropismus durch Kompensation von Beiträgen bei der Dampfdruckdifferenz und Summierung beim Energiebedarf der Vermischung)

von **Werner Kuhn** und **H. J. Kuhn**.

Herrn Prof. Dr. *P. Günther* zum 65. Geburtstage gewidmet.

(8. X. 57.)

1. Tatsache der Häufigkeit des Azeotropismus bei Gemischen benachbart siedender Substanzen.

Azeotropismus bei Gemischen aus benachbart siedenden Substanzen ist eine weitverbreitete Erscheinung, ja sogar die Regel. Azeotropismus tritt nicht nur da auf, wo ganz besondere Wechselwirkungen vorhanden sind, sondern auch bei Gemischen unpolarer Substanzen,