

114. Welkstoffe und Antibiotika.

19. Mitteilung¹⁾.

Eine neue Synthese der Fusarinsäure

von E. Hardegger und E. Nikles.

(27. IV. 57.)

Die Untersuchung²⁾ der Wirkungsweise bzw. des Stoffwechsels der Fusarinsäure (X) im Verlauf der Tomatenwelke erfordert u. a. die Bereitstellung grösserer Mengen Fusarinsäure für die biologischen Versuche und die Markierung³⁾ von Fusarinsäure mit Isotopen zum Zwecke der Isolierung und Identifizierung der Stoffwechselprodukte.

Trotz der einfachen Konstitution der Fusarinsäure (X) ist es noch nicht gelungen, eine präparativ ergiebige Synthese zu finden. Die biologische Herstellung⁴⁾ und die bisher beste Synthese der Fusarinsäure nach *Pl. A. Plattner, W. Keller & A. Boller*⁴⁾ erfordern beide etwa denselben Arbeitsaufwand. Auch unsere neue Fusarinsäure-Synthese, welche sich auf Arbeiten von *Nesmeyanow* und Mitarb.⁵⁾ stützt, ist präparativ im Laboratoriums-Maßstab der *Plattner*'schen Synthese nur unbedeutend überlegen. Unsere Synthese stellt nur dann einen wesentlichen Fortschritt dar, wenn im Pyridin-Kern mit ¹⁴C markierte Fusarinsäure hergestellt werden soll.

Ausgangsmaterial für die Synthese war das β -Chlorvinyl-n-propylketon (I), welches aus Buttersäurechlorid und Acetylen in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid bequem und völlig gefahrlos⁶⁾ in 500-g-Ansätzen hergestellt werden kann⁷⁾. Aus dem Chlorvinylketon I wurde mit konz. wässrigem Ammoniak das β -Aminovinyl-n-propylketon (II) gewonnen⁸⁾.

¹⁾ 18. Mitt. Helv. **40**, 875 (1957).

²⁾ *B. D. Sanwal*, Phytopath. Z. **25**, 333 (1956); *D. Kluepfel*, ibid. **26**, (1957) im Druck; *H. Kern, B. D. Sanwal, V. Flück & D. Kluepfel*, ibid. **26**, (1957) im Druck.

³⁾ Vgl. *E. Hardegger & E. Nikles*, Helv. **39**, 223 (1956).

⁴⁾ Helv. **37**, 1379 (1954).

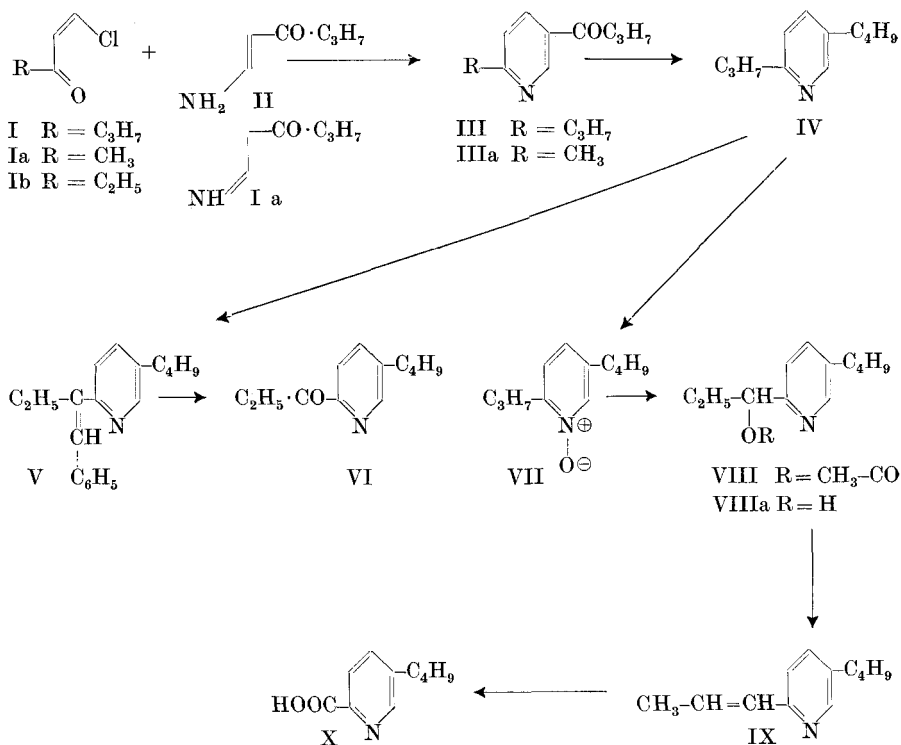
⁵⁾ *N. K. Kočetkov, Ja. V. Dombrovsky, A. V. Baženova, E. S. Severin & A. N. Nesmeyanow*, Iswest. Akad. Nauk SSSR, Otdel Chim. Nauk **1956**, 172. Eine offenbar gleichartig verlaufende Pyridin-Synthese unter Verwendung von Hydroxymethylenketonen wurde von *E. Benary*, Ber. deutsch. Chem. Ges. **60**, 914 (1927), beschrieben.

⁶⁾ Im Gegensatz zur Herstellung des β -Chlorvinyl-methylketons, das unmittelbar eine starke Reizwirkung auf die Augen ausübt. Einige Stunden nach der Einwirkung traten Sehstörungen auf, die nach 1–2 Tagen wieder verschwanden.

⁷⁾ *A. N. Nesmeyanow, N. K. Kočetkov & M. I. Rybinskaya*, Istwest. Akad. Nauk SSSR, Otdel Khim. Nauk **1950**, 350; *Ch. C. Price & J. A. Pappalardo*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2613 (1950).

⁸⁾ *A. N. Nesmeyanow, N. K. Kočetkov & Ja. V. Dombrovsky*, Istwest. Akad. Nauk SSSR, Otdel Chim. Nauk **1955**, 179.

Die Kondensation von 1 Mol Chlorvinyl-ke-ton I mit 2 Mol Amino-vinyl-ke-ton II führte in 85-proz. Ausbeute zum 5-n-Butyryl-2-n-propyl-pyridin⁵⁾. Kondensationsversuche mit stöchiometrischen Mengen, d. h. je 1 Mol Chlorvinyl- und Aminovinyl-ke-ton verliefen unbefriedigend, auch nach Zugabe von 1 Mol Pyridin⁷⁾. Man könnte aus diesen Ergebnissen schliessen, dass das überschüssige Aminovinyl-ke-ton II nicht zum Abfangen des bei der Kondensation frei werdenden Chlorwasserstoffs dient, sondern sich mit letzterem wieder zu Chlorvinyl-ke-ton I und Ammoniumchlorid umsetzt. Falls dies zutrifft, könnten mehr als 100 % (!) 5-Butyryl-2-propyl-pyridin (III) entstehen, sofern wie oben die Ausbeute ohne Berücksichtigung der Dismutation auf das eingesetzte Chlorvinyl-ke-ton I berechnet wird.



Die Kondensation verläuft einheitlich. In den Reaktionsprodukten konnte kein 3-Butyryl-4-propyl-pyridin gefunden werden. Es scheint demnach keine Reaktion („Acylierung“) zwischen dem Chlor im vinylogenen Säurechlorid I und der Amino-Gruppe im vinylogenen Säureamid II einzutreten. Wir nehmen an, dass sich als erster Schritt in der Kondensation das Enamin in der Aldiminform IIa im Sinne einer *Michael*-Addition an das α, β -ungesättigte Keton I anlagert.

Versuche zur Herstellung von 5-Butyryl-2-methyl-pyridin (IIIa) durch Kondensation von β -Chlorvinyl-methyl-ke-ton (Ia)⁶ und β -Aminovinyl-propyl-ke-ton (II) gaben überraschenderweise als Hauptprodukt 5-Butyryl-2-propyl-pyridin (III), während das erwartete 5-Butyryl-2-methyl-pyridin (IIIa) nur in geringer Menge entstand. Bei der Kondensation von β -Chlorvinyl-äthyl-ke-ton (Ib) und Aminovinyl-propyl-ke-ton (II) konnte überhaupt nur Butyryl-propyl-pyridin III isoliert werden. Es muss somit in der Mischung der Chlorvinyl-ke-tone I, Ia, Ib mit dem Aminovinyl-ke-ton II äusserst leicht ein gegenseitiger Austausch von Chlor und Amino-Gruppe erfolgen. Ein analoger Austausch wurde eingangs auch zwischen dem während der Kondensation von I und II freiwerdenden Chlorwasserstoff und dem Aminovinyl-ke-ton II zur Diskussion gestellt.

Die Reduktion des 5-Butyryl-2-propyl-pyridins (III) zum 5-Butyl-2-propyl-pyridin (IV) nach *Wolff-Kishner*⁹) und die Kondensation¹⁰) von IV mit Benzaldehyd in Acetanhydrid zur Styryl-Verbindung V erfolgten nach Vorschriften von *Plattner* und Mitarb.⁴) für eine analoge Umsetzung. Oxydation von V mit Permanganat gab 50 %, bzw. bei Berechnung auf zurückgewonnene Styryl-Verbindung V 60 % Ausbeute an 5-Butyl-2-propionyl-pyridin (VI). Der Abbau des Ketons VI zu Fusarinsäure (X) verlief mit Bromlauge fast quantitativ¹¹).

Als Variante in der Bereitung der Fusarinsäure wurde 5-Butyl-2-propyl-pyridin in das N-Oxyd VII umgewandelt¹²)¹³) und dieses mit Acetanhydrid in 2-(α -Acetoxy-propyl)-5-butyl-pyridin (VIII) umgelagert¹³)¹⁴). Sowohl aus der Acetoxy-Verbindung VIII wie aus 5-Butyl-2-(α -hydroxy-propyl)-pyridin (VIIIa) konnten mit heisser konz. Schwefelsäure in guter Ausbeute das ungesättigte Pyridin-Derivat IX und daraus mit Permanganat die Fusarinsäure (X) hergestellt werden. Der Weg über das N-Oxyd VII bietet gegenüber der Reaktionsfolge über V und VI präparativ keine Vorteile.

Die flüssigen Verbindungen III bis IX wurden als kristallisierte Derivate, meist Pikrate und Pikrolonate, charakterisiert.

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

⁹) *Huang-Minton*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

¹⁰) Vgl. dazu *A. Phillips*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3986 (1954).

¹¹) Vgl. dazu *R. D. Haworth*, J. chem. Soc. **1932**, 1127; *R. Levine & J. R. Stephen*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1642 (1950).

¹²) *E. Ochiai*, J. org. Chemistry **18**, 534 (1953).

¹³) Vgl. auch die Zusammenfassung über die Chemie aromatischer N-Oxyde, *A. R. Katritzky*, Quarterly Reviews **10**, 395 (1956).

¹⁴) *Goro Kobayashi & Sunao Furukawa*, Pharm. Bull. (Japan) **1**, 347 (1953); *V. Boekelheide & W. J. Linn*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 (1954); *O. H. Bullitt, Jr. & J. T. Maynard*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1370 (1954).

Experimenteller Teil¹⁵⁾.

5-n-Butyryl-2-n-propyl-pyridin (III aus I und II). Die Mischung von 50,0 g β -Chlorvinyl-propyl-keton (I) und 87,5 g β -Aminovinyl-propyl-keton (II) wurde 2 Tage sich selbst überlassen, dann zur Zersetzung des überschüssigen Aminovinyl-ketons II mit 200 cm³ 2-n. H₂SO₄ 15 Min. gekocht und nach dem Erkalten mit Äther ausgeschüttelt. Zur Gewinnung der Basen wurde die Mischung unter Kühlung mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und mit je 100 cm³ Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Das Butyryl-propyl-pyridin III destillierte im Hochvakuum bei 103–107° als leicht gelbliches Öl. Ausbeute 61,0 g (85% d. Th.). Das Analysenpräparat wurde nochmals destilliert.

C₁₂H₁₇ON Ber. C 75,35 H 8,96% Gef. C 75,23 H 8,95%

Pikrat. Aus Alkohol oder aus Essigester-Cyclohexan in schönen Prismen, Smp. 81–82°.

C₁₈H₂₀O₈N₄ Ber. C 51,42 H 4,80% Gef. C 51,38 H 4,76%

Pikrolonat. Aus Alkohol, Smp. 132° (Zers.).

C₂₂H₂₅O₆N₅ Ber. C 58,01 H 5,53% Gef. C 58,14 H 5,59%

Methojodid. Base und überschüssiges Methyljodid 1 Tag bei 20° gehalten. Das Methojodid kristallisierte nach dem Absaugen des Methyljodids. Ausbeute quantitativ. Aus Essigester gelbe Plättchen, Smp. 98° (Zers.).

C₁₈H₂₀ONJ Ber. C 46,85 H 6,05% Gef. C 46,54 H 6,10%

Umsetzung von β -Chlorvinyl-methyl-keton mit β -Aminovinyl-propyl-keton (IIIa und III aus Ia und II). 50,0 g frisch destilliertes β -Chlorvinyl-methyl-keton (Ia) und 84,0 g β -Aminovinyl-propyl-keton (II) wurden, wie oben für I und II beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Vom basischen Reaktionsprodukt destillierten im *Vigreux*-Kolben bei 11 mm von 126–136° 10,8 g und von 136–146° 30,5 g.

Aus der Fraktion 126–136° liess sich ein Pikrat gewinnen, welches nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 140–141° schmolz; Misch-Smp. mit authentischem 5-n-Butyryl-2-methyl-pyridin-pikrat (Smp. 140–141°) ohne Depression.

C₁₆H₁₆O₈N₄ Ber. C 48,98 H 4,11% Gef. C 48,75 H 4,21%

Aus der Fraktion 136–146°: *Pikrat* vom Smp. 81–82° (aus Essigester-Cyclohexan) und *Pikrolonat* Smp. 127° (Zers.) (aus Alkohol). Beide schmolzen ohne Depression in der Mischprobe mit Pikrat bzw. *Pikrolonat* des 5-n-Butyryl-2-n-propyl-pyridins (III).

Umsetzung von β -Chlorvinyl-äthyl-keton mit β -Aminovinyl-propyl-keton (III aus Ib und II). 20,0 g β -Chlorvinyl-äthyl-keton (Ib) und 39,0 g β -Aminovinyl-propyl-keton (II) gaben, analog der Umsetzung von I und II, 17,0 g basisches Destillat, Sdp. 95–99° im Hochvakuum.

Pikrat. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Alkohol, Smp. 81–82°; Misch-Smp. mit 5-n-Butyryl-2-n-propyl-pyridin-pikrat ohne Depression.

C₁₈H₂₀O₈N₄ Ber. C 51,42 H 4,80% Gef. C 51,46 H 4,54%

5-n-Butyl-2-n-propyl-pyridin (IV aus III). 90,0 g 5-n-Butyryl-2-n-propyl-pyridin (III), 90 g KOH, 100 g Hydrazin-hydrat und 700 cm³ Triäthylenglykol wurden 1 Std. bei 110–120° gehalten, im Verlauf einer Stunde auf 180–190° erhitzt und 1 ½ Std. bei dieser Temperatur belassen. Zur Aufarbeitung wurden die Mischung und das während der Reaktion erhaltene Destillat zusammen genommen, mit 5 l Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Das 5-Butyl-2-propyl-pyridin (IV) destillierte im Hochvakuum bei 77–80°. Ausbeute 75,5 g (91% d. Th.). Das Analysenpräparat wurde nochmals destilliert.

C₁₂H₁₉N Ber. C 81,40 H 10,72% Gef. C 81,40 H 10,67%

Pikrat. Aus Alkohol, Smp. 70–71°.

C₁₈H₂₂O₇N₄ Ber. C 53,20 H 5,46% Gef. C 53,20 H 5,47%

Pikrolonat. Aus Alkohol in feinen braunen Nadeln, Smp. 154°.

C₂₂H₂₇O₅N₅ Ber. C 59,85 H 6,16% Gef. C 59,83 H 6,07%

¹⁵⁾ Alle Smp. sind korrigiert, die Sdp. sind nicht korrigiert. — Teilweise mitbearbeitet von H. Loeffel & H. Steffen.

Kondensation von 5-n-Butyl-2-n-propyl-pyridin mit Benzaldehyd (V aus IV). 30,0 g 5-Butyl-2-propyl-pyridin (IV), 77 cm³ Benzaldehyd und 87 cm³ Acetanhydrid wurden 4 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von je 600 cm³ Wasser und konz. Salzsäure wurde der Benzaldehyd mit Dampf abgeblasen. Der Rückstand wurde mit 40-proz. NaOH alkalisch gemacht und dreimal mit je 200 cm³ Äther ausgeschüttelt. Nach einem Vorlauf von 3 g Butyl-propyl-pyridin (IV) destillierten 35,0 g (78% d. Th.) Kondensationsprodukt V bei 153—165° (0,2 mm) als gelbliches dickflüssiges Öl. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Hochvakuum destilliert.

$C_{19}H_{23}N$ Ber. C 85,98 H 8,74% Gef. C 86,04 H 8,69%

Pikrat. Aus n-Butanol oder Methanol, Smp. 106—107°.

$C_{25}H_{26}O_7N_4$ Ber. C 60,72 H 5,30% Gef. C 60,69 H 5,26%

5-n-Butyl-2-n-propionyl-pyridin (VI aus V). Zu 100 g Benzal-Verbindung V in 2 l Aceton wurden bei +3° im Verlauf von 5 Std. 133 g fein pulverisiertes Kaliumpermanganat gegeben. Die Mischung wurde unter Kühlung noch 2 Std. gerührt, filtriert und der Braunstein dreimal mit je 500 cm³ Aceton gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft. Der Rückstand gab bei der Destillation im Hochvakuum 33,7 g 5-Butyl-2-propionyl-pyridin (VI) vom Sdp. 95—98° und 25,0 g Ausgangsmaterial V vom Sdp. 153—165°.

$C_{12}H_{17}ON$ Ber. C 75,35 H 8,96% Gef. C 75,52 H 8,89%

Semicarbazon. Nach 24 Std. hatte sich aus der Mischung von 194 mg VI und methanolischer Semicarbazidacetat-Lösung kein Semicarbazon ausgeschieden. Die Mischung wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (234 mg) wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 139—140°.

$C_{13}H_{20}ON_4$ Ber. C 62,87 H 8,06% Gef. C 62,96 H 7,94%

Fusarinsäure (X aus VI). 5,74 g (0,03 Mol) 5-n-Butyl-2-n-propionyl-pyridin (VI) wurden in einer bei 0° aus 5,6 cm³ (ca. 0,1 Mol) Brom, 18 g (ca. 0,45 Mol) NaOH und 300 cm³ Wasser hergestellten Bromlauge mit dem Vibrator emulgiert. Durch gelegentliches Eintauchen in kaltes Wasser wurde die Temperatur während der ersten Reaktionszeit (3¼ Std.) unter 25° gehalten. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Bromlauge mit etwas Hydrogensulfid versetzt. Durch Ausschütteln der Mischung mit Äther wurden 0,44 g Ausgangsprodukt VI zurückgewonnen. Nun wurde mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt und die Fusarinsäure mit mehreren Portionen Chloroform ausgeschüttelt. Die im Hochvakuum bei 90° sublimierte Fusarinsäure (4,82 g entspr. 90% d. Th.) schmolz bei 100—102°; Misch-Smp. mit authentischer Fusarinsäure ohne Depression.

5-n-Butyl-2-n-propyl-pyridin-N-oxyd (VII aus IV). 7,40 g 5-n-Butyl-2-n-propyl-pyridin (IV), 30 cm³ Eisessig und 5 cm³ 30-proz. Wasserstoffsperoxyd wurden 3 Std. auf 80° erwärmt. Dann wurde nochmals mit 3,5 cm³ Wasserstoffperoxyd versetzt und die Mischung 14 Std. bei 75° gehalten. Bei 100° wurden die flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum entfernt. Zum Rückstand wurden Chloroform und überschüssiges K₂CO₃ gegeben. Nach Filtration durch Celite wurde eingengt und im Hochvakuum (Sdp. 137—139°) destilliert. Das Destillat (6,61 g) war ein schwach gelbliches Öl. Das Analysenpräparat wurde im Kugelrohr nochmals im Hochvakuum destilliert.

$C_{12}H_{19}ON$ Ber. C 74,57 H 9,91% Gef. C 74,62 H 9,96%

Pikrolonat. Umkristallisiert aus Benzol-Cyclohexan, Smp. 81—82° bei langsamem Erwärmen. Das Präparat schmolz sofort, wenn es in den auf 78° vorgeheizten Block gebracht wurde.

$C_{22}H_{27}O_6N_5$ Ber. C 57,75 H 5,95% Gef. C 57,73 H 5,96%

2-(α -Acetoxy-n-propyl)-5-n-butyl-pyridin (VIII aus VII). 6,61 g 5-n-Butyl-2-n-propyl-pyridin-N-oxyd (VII) wurden in 20 cm³ Acetanhydrid erwärmt, wobei die Reaktion unter Dunkelfärbung und Aufsieden einsetzte. Die Mischung wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht, vorsichtig mit Methanol versetzt und eingedampft. Der Rück-

stand wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 123–130°. Ausbeute 6,48 g. Das Analysenpräparat wurde im Kugelrohr nochmals im Hochvakuum destilliert.

$C_{14}H_{21}O_2N$ Ber. C 71,45 H 9,00% Gef. C 71,48 H 9,01%

Pikrolonat. Aus Alkohol und aus Benzol, Smp. unscharf 86–90°.

$C_{24}H_{29}O_7N_5$ Ber. C 57,72 H 5,95% Gef. C 57,72 H 5,94%

5-n-Butyl-2-(α -hydroxy-n-propyl)-pyridin (VIIIa aus VIII). 9 g 2-(α -Acetoxy-n-propyl)-5-n-butyl-pyridin (VIII) wurden mit 40 cm³ konz. Salzsäure 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 12 g NaOH in 50 cm³ Wasser alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Das Präparat destillierte im Hochvakuum bei 99–102° als farbloses viskoses Öl. Ausbeute 6 g.

$C_{12}H_{19}ON$ Ber. C 74,57 H 9,91% Gef. C 74,38 H 9,86%

Pikrolonat. Aus Benzol, Smp. 141–143° (Zers.).

$C_{22}H_{27}O_6N_5$ Ber. C 57,76 H 5,95% Gef. C 57,79 H 5,92%

5-n-Butyl-2-n-propenyl-pyridin (IX aus VIII bzw. VIIIa). 45 g Acetoxy-Derivat VIII bzw. 5,5 g Hydroxy-Derivat VIIIa wurden mit 130 cm³ (20 cm³) konz. Schwefelsäure 6 Std. auf 95° erwärmt. Die Lösung wurde dann unter guter Kühlung mit 300 cm³ Wasser verdünnt, mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Präparate destillierten im Wasserstrahlvakuum bei 132–138°. Ausbeute 23 g, bzw. 3,5 g.

$C_{12}H_{17}N$ Ber. C 82,23 H 9,78% Gef. C 82,27 H 9,59%

Pikrat. Aus Alkohol, Smp. 137–138°.

$C_{18}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 53,46 H 4,99% Gef. C 53,54 H 4,92%

Fusarinsäure (X aus IX). Zu 2,5 g 5-n-Butyl-2-propenyl-pyridin (IX) in 100 cm³ Aceton wurde bei 0° unter Rühren im Verlauf von ½ Std. 7,0 g fein pulverisiertes Kaliumpermanganat gegeben. Nach ca. 1 Std. war die Permanganatfarbe verschwunden. Das Aceton wurde abgedampft, der Rückstand nach Zugabe von 100 cm³ 2-n. H₂SO₄ mit SO₂ in Lösung gebracht und dann konz. Natronlauge bis zur beginnenden Ausfällung von Manganhydroxyd zugegeben. Die Fusarinsäure wurde mit 4mal 100 cm³ Methylenchlorid ausgeschüttelt und im Hochvakuum bei 90° sublimiert. Smp. 100–102°. Ausbeute 1,8 g. Misch-Smp. mit authentischer Fusarinsäure ohne Depression.

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

Zusammenfassung.

Die kürzlich von A. N. Nesmeyanow gefundene Methode zur Herstellung von 5-Acyl-2-alkyl-pyridinen aus β -Chlorvinyl- und β -Aminovinyl-ketonen ermöglichte eine neue Synthese der Fusarinsäure (X) gemäss den aus dem Formelschema ersichtlichen Umsetzungen.

Der einheitliche Verlauf der Kondensation sowie der sehr leicht erfolgende gegenseitige Austausch von Chlor und Amino-Gruppe in Mischungen von β -Chlorvinyl- und β -Aminovinyl-ketonen (Ia, Ib und II) erlauben einige Aussagen über den möglichen Reaktionsmechanismus der Nesmeyanow-Pyridin-Synthese.

Organ.-chem. Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.