

LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

GEGRÜNDET 1832
JAHRGANG 1982

HERAUSGEGEBEN IM AUFTRAG DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

VON

B. FRANCK · K. HAFNER · H. MUSSO · H. PAULSEN · E. SCHMITZ
U. SCHÖLLKOPF · K. SCHREIBER · H. A. STAAB · TH. WIELAND

REDAKTION: H. ZAHN
mit W. JUNG und R. TEMME



D-6940 WEINHEIM

1982
HEFT 4

AUTORENREGISTER

- Banerjee, S. K., 699
Bußmann, W., 805
Echter, T., 683
Engels, J., 745
Ernst, L., 651
Fleischmann, K., 675
Franke, A., 794
Frey, M., 817
Fritz, H., 739
Gnichtel, H., 729
Götze, A., 805
Gupta, B. D., 699
Heyns, K., 780
Höfle, G., 699
Huth, H.-U., 739
Huttner, G., 745
Jäger, V., 817
Jiang Xiang-jun, 717
John, H.-G., 613, 626, 639
Kazimierczuk, Z., 754
Knappe, W. R., 762
Köll, P., 613, 626, 639
Kopf, J., 626, 639
Krahmer, U., 745
Kresze, G., 723
Meier, H., 683
Mengel, R., 651
Menkhoff, S., 813
Merkle, U., 683
Meyer, B., 780
Morr, M., 651, 666
Pérez, M. A., 723
Pfleiderer, W., 754, 762
Ram, V. J., 762
Redlich, H., 708, 717
Roedig, A., 675
Röper, H., 780
Röper, S., 780
Rössert, M., 723
Salem, W. I., 729
Schulz, J., 613
Schwöbel, A., 723
Seela, F., 805, 813
Sheldrick, W. S., 699
Vogel, T., 739
Wannagat, U., 734
Wrobel, D., 734
Zimmer, O., 683
Zsolnai, L., 745



Eine einfache neue Synthese der Fusarinsäure und anderer 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren

Elke Langhals, Heinz Langhals und Christoph Rüchardt *

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

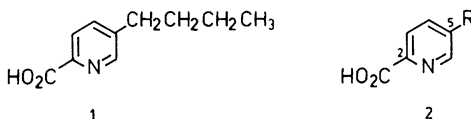
Eingegangen am 9. November 1981

In 3-Acylpyridine läßt sich durch Minisci-Reaktion mit Formamiden, Fe(II)-sulfat und *tert*-Butylhydroperoxid gezielt in die 6-Position eine Carboxamidgruppe einführen. Die Aufarbeitung wird durch Zugabe von Citronensäure als Komplexbildner für Eisenionen wesentlich verbessert. Durch anschließende Wolff-Kishner-Reduktion erhält man direkt Fusarinsäure und andere 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren in 20 – 75% Ausbeute über beide Schritte.

A New Simple Synthesis of Fusaric Acid and Other 5-Alkyl-2-pyridinecarboxylic Acids

Carboxamido groups are introduced into the 6-position of 3-acylpyridines with high regioselectivity *via* Minisci reaction with formamides, Fe(II) sulfate and *tert*-butyl hydroperoxide. The isolation procedure is considerably improved by the addition of citric acid for complexation of the Fe ions. Fusaric acid and other 5-alkyl-2-pyridine carboxylic acids are obtained by a following Wolff-Kishner reaction in 20 – 75% overall yield.

Eine Reihe pharmakologisch wirksamer Substanzen leitet sich von 2,5-disubstituierten Pyridinen mit jeweils zwei unterschiedlichen Substituenten ab, so z. B. die Fusarinsäure (**1**) und andere 5-substituierte 2-Pyridincarbonsäuren **2**, deren blutdrucksenkende Wirkung bekannt ist^{1–4)}.



Verbindungen mit diesem Substitutionsmuster sind jedoch schwer zugänglich⁴⁾. So ist man bisher darauf angewiesen, entweder den Pyridinring aus geeignet substituierten Bausteinen durch Kondensationsreaktionen aufzubauen⁵⁾, oder an leichter zugänglichen 2,5-Dialkylpyridinen eine gezielte Funktionalisierung vorzunehmen^{6–9)}.

Der zunächst naheliegende und einfachste Weg, in 3-Stellung substituierte Pyridine durch Substitution gezielt in **1** zu überführen, wurde bisher nur in einem Fall erfolgreich beschritten¹⁰⁾ und steht z. Zt. nicht als allgemeine Synthesemethode zur Verfügung. Elektrophile greifen 3-Acylpyridine im allgemeinen in 5-Position an, Nucleophile wie z. B. metallorganische Reagenzien dagegen in 2-, 4- oder 6-Position, zum Teil auch mehrfach¹¹⁾. Nur durch *Emmert*-Reaktion^{12,13)} von 3-Butylpyridin mit amalgamiertem Magnesium und sterisch anspruchsvollen Ketonen wurde die gewünschte Substitution in 6-Position erreicht und durch weitere Oxidation Fusarinsäure in mäßi-

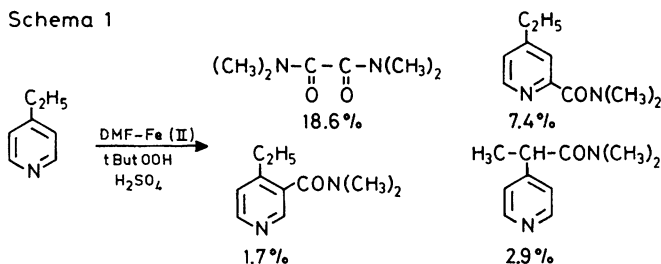
ger Ausbeute zugänglich¹⁰⁾. Dieses Syntheseprinzip wurde bisher noch nicht verallgemeinert. Da bei diesen Verfahren eine Verunreinigung des Produktes durch Quecksilberorganyle nur schwer auszuschließen ist¹⁰⁾, ist es für die Herstellung der pharmakologisch wirksamen Verbindungen **1** und **2**^{1-4,8,14)} nur begrenzt brauchbar.

Der nach Arbeiten von Minisci¹⁵⁻¹⁷⁾ aussichtsreich erscheinende Weg, zur Synthese von 2-Vertretern 3-Alkylpyridiniumsalze radikalisch zu acylieren, in der Hoffnung, durch den sterischen Effekt von R bevorzugt Angriff in 6-Stellung zu erreichen, konnte nicht realisiert werden.

Einmal lagen die Ausbeuten bei der Minisci-Acylierung einfacher Alkylpyridine wie β - und γ -Picolin, 4-Ethyl- oder 3-Butylpyridin mit Aldehyden, DMF oder Trioxan und *tert*-Butylhydroperoxid/Fe(II)-sulfat als Redoxinitiator bei höchstens 15% und teilweise stark darunter¹⁸⁾. Zum anderen traten dabei eine Reihe von Nebenprodukten auf, die teilweise auf radikalische Substitution in Benzylstellung, teilweise auf die bekannte Mehrfachacylierung zurückzuführen sind¹⁵⁻¹⁷⁾. Der eingeführte erste Acylrest fördert bekanntlich durch seine elektronenanziehende Wirkung¹⁹⁾ die Zweitsubstitution durch nucleophile Acylradikale¹⁵⁻¹⁷⁾.

So erhielt man bei der Umsetzung von 4-Ethylpyridin in DMF mit 1 Äquivalent H_2SO_4 , *tert*-Butylhydroperoxid und Fe(II)-sulfat bei ca. 12% Umsatz nach GC-MS-Analyse die in Schema 1 aufgeführten Substitutionsprodukte¹⁸⁾.

Schema 1



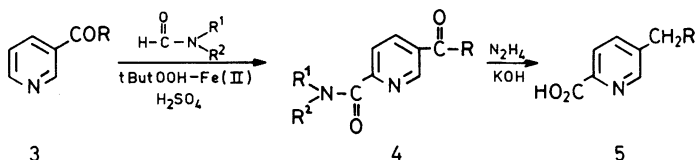
Über die Bildung von Tetramethyloxamid wurde bereits früher berichtet²⁰⁾. Neu ist der Befund, daß Dimethylcarbamoylierung auch in 3-Stellung und in Benzylposition eintritt. Letztere kann durch Radikaldimerisation oder durch Angriff des „Benzylradikals“ an DMF selbst mit anschließender Dehydrierung zustandekommen. γ -Picolin lieferte mit Acetaldehyd und *tert*-Butoxyradikalen 10% 2-Acetyl- und 2,6-Diacetyl- γ -picolin^{18,20)}, β -Picolin sogar bis zu 16% 2,4,6-Triacetyl- β -picolin^{18,21)}. Eine Steuerung des Ausbeuteverhältnisses durch den pH-Wert¹⁵⁻¹⁷⁾ gelang nicht¹⁸⁾. Bei dem Versuch, 3-Butylpyridin mit Pivalaldehyd nach Minisci¹⁷⁾ umzusetzen, entstand unter Decarboxylierung 2-*tert*-Butyl-5-butylpyridin und als Nebenprodukte fand man u. a. 1-(3-Pyridyl)butanol und *tert*-Butyl-3-butyrylpyridin mit unbekanntem Substitutionsmuster.

Als besseres Synthesekonzept erwies sich die Carbamoylierung von 3-Acylpyridinen **3** mit DMF oder Formamid, da diese Substanzen erhöhte Reaktivität besitzen¹⁵⁻¹⁷⁾ und außerdem die störende Reaktivität in Benzylstellung fehlt.

Die benötigten 3-Acylpyridine **3** sind gut zugänglich. *Friedel-Crafts*-Acylierungen²²⁾ mit Nikotinsäurechlorid führen in guter Ausbeute zu Arylketonen. Die Umsetzung von 3-Cyanpyridin mit Grignard-Verbindungen liefert über die entsprechenden Ketimine

und deren Hydrolyse universell aliphatische oder aromatische 3-Acylpyridine²³). Die als Zwischenprodukte auftretenden Ketimine sind allerdings teilweise schwer hydrolysierbar. Umpolung der Aldehydgruppe des 3-Pyridincarbalddehyds und Michael-Addition an Acrylnitril nach *Stetter*²⁴) führt zu einem zusätzlich funktionalisierten 3-Acylpyridin. Schließlich läßt sich 3-Pyridincarbalddehyd auch zweistufig mit Grignard-Reagens und durch anschließende Oxidation²⁵) in die gewünschten 3-Acylpyridine überführen.

Als erstes sei die Synthese der Fusarinsäure(**1**) selbst aus 1-(3-Pyridyl)-1-butanon (**3**, R = C₃H₇) besprochen. Die radikalische Substitution sollte so durchgeführt werden, daß sich die neu eingeführte Gruppe leicht in eine Carboxylgruppe überführen läßt. Besonders aussichtsreich hierfür schien die Synthese von 5-Butanoyl-2-pyridincarboxamiden **4** durch Umsetzung von **3** (R = C₃H₇) mit DMF, Formamid oder Monoalkylformamid, Peroxid und Eisen(II)-Salzen, die nach *Minisci*^{15-17,26}) unter milden Bedingungen eintreten soll. Dabei war zu hoffen, daß die Substitution von **3** (R = C₃H₇) wegen des sterischen Effektes des Acylrestes in 6-Stellung erfolgt.



Die Reaktion von **3** (R = C₃H₇) mit DMF nach *Minisci* ergab zwar laut GC in der Tat das gewünschte Produkt **4** (R = C₃H₇, R¹ = R² = CH₃), dessen Isolierung bereitete aber Schwierigkeiten. Aus saurem Medium läßt sich **4** naturgemäß nicht extrahieren. Im neutralen oder alkalischen Bereich fällt andererseits schwerlösliches Eisen(III)-oxid-hydrat aus, welches das Reaktionsprodukt bindet. Die Isolierung gelang erst durch Komplexierung der Eisenionen mit Citronensäure^{18,27}). Unter Verwendung von DMF und Formamid selbst konnte dabei **4** in Ausbeuten von 20% (R¹ = R² = CH₃) bzw. 31% (R¹ = R² = H) isoliert werden. Während die Reaktion mit DMF wegen vermutlich hochmolekularer Nebenprodukte chromatographisch aufgearbeitet werden muß, kann aus der Reaktionslösung der Formamidreaktion **4** (R¹ = R² = H) durch einfache Extraktion mit CHCl₃ oder durch Fällung mit Wasser als kristalline einheitliche Reinsubstanz isoliert werden. Das Substitutionsmuster wurde spektroskopisch und durch Überführung in Fusarinsäure selbst bestimmt. Am sichersten läßt sich das Substitutionsmuster aus der chemischen Verschiebung und der Größe der aromatischen Protonenkopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum erkennen.

Bei der Umsetzung von **3** (R = C₃H₇) mit *tert*-Butylformamid entstand aus ungeklärtem Grund durch Substitution in 2- (1%), 4- (3%) und 6-Stellung (2%) ein Isomerenmisch neben 3% Doppelsubstitution in 4- und 6-Stellung von **3**.

Zur Synthese der Fusarinsäure (**1**) wurde das Amid bzw. das Dimethylamid **4** (R = C₃H₇) der *Wolff-Kishner*-Reduktion²³) unterworfen. Dabei trat neben der Reduktion der Ketofunktion gleichzeitig Hydrolyse der Säureamidfunktion ein, so daß **1** aus **2** (R = COC₃H₇) in zwei Reaktionsschritten mit insgesamt 20% Ausbeute zugänglich ist. Dieses Verfahren zur Synthese von **1** kann damit gut mit den komplizierteren in der Literatur beschriebenen Synthesen konkurrieren.

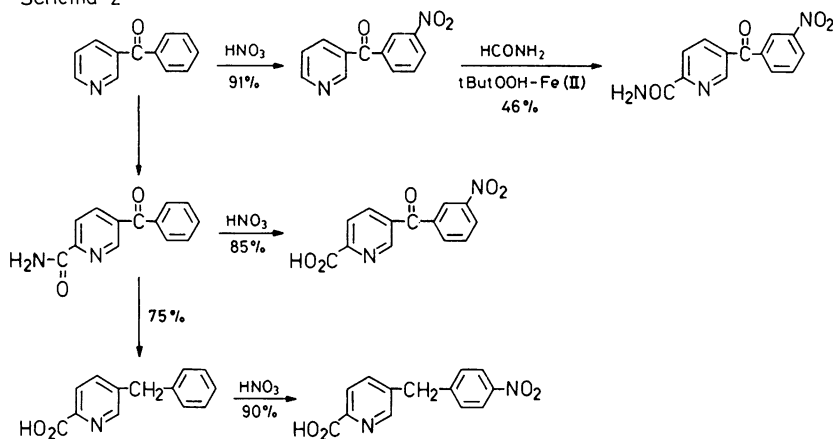
Tab. 1. Darstellung der 5-Acyl-2-pyridincarboxamide **4** ($R^1 = R^2 = H$) durch radikalische Carbamoylierung von **3** mit $HCONH_2$ und Wolff-Kishner-Reduktion zu 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren **5**

| Nr. | R | % Ausb. 4 | % Ausb. 5 |
|-----|--------------------|------------------|------------------|
| 1 | C_3H_7 | 31 | 65 |
| 2 | C_6H_5 | 45 | 75 |
| 3 | $4-Cl-C_6H_4$ | 80 | 92 |
| 4 | $4-F-C_6H_4$ | 79 | a) |
| 5 | $4-CH_3O-C_6H_4$ | 57 | 53 |
| 6 | $4-tBu-C_6H_4$ | 82 | 83 |
| 7 | $4-CF_3-C_6H_4$ | 52 | 45 c) |
| 8 | $3-CF_3-C_6H_4$ | 50 | 68 |
| 9 | 2-Methylpropyl | 20 | b) |
| 10 | 2,2-Dimethylpropyl | 27 | b) |
| 11 | $NC-CH_2-CH_2$ | 91 | 65 d) |

a) Bei der Reduktion konnte noch kein einheitliches Produkt isoliert werden. – b) Reduktion wurde noch nicht durchgeführt. – c) Unter den Reaktionsbedingungen wird die Amidgruppe nicht verseift. – d) Unter gleichzeitiger Verseifung der Nitrilgruppe zur Carbonsäuregruppe.

Aus diesem Grund wurde auch die Verallgemeinerung dieses neuen Synthesepinzips zur Darstellung anderer 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren ausgearbeitet. Die Ergebnisse enthält Tab. 1, die eine recht allgemeine Anwendungsbreite der Synthese erkennen läßt. Die Carbamoylierung nach *Minisci* gelingt sowohl bei aliphatischen Ketonen (Nr. 1, 9, 10), bei funktionalisierten aliphatischen Ketonen (Nr. 11) als auch bei aromatischen Ketonen (Nr. 2 – 8). Sie versagte lediglich, wenn der aliphatische Rest R in **3** über ein tertiäres C-Atom an den Carbonylkohlenstoff gebunden ist wie in 3-Pyridylcyclopentyl- oder -cyclohexylketon. Es wurden dann bei geringem Umsatz vorwiegend höher molekulare Produkte festgestellt. Die Reduktion zu den 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren **5** gelingt in fast allen Fällen in guter bis sehr guter Ausbeute. Eine zusätzliche Variation ergibt sich durch die Darstellung der in *m*- oder *p*-Stellung nitrierten Derivate, die weitere Substitutionsvariationen wie üblich ermöglichen. Die bisher durchgeführten Syntheseschritte zeigt Schema 2.

Schema 2



Für pharmakologische Anwendungen als Antihypertensiva sind sowohl die Fusarin-säure-Analogen **5** selbst als auch deren Vorstufen, die Carbonsäureamide **4**, von Interesse²⁸⁾, die gegebenenfalls über den Metabolismus die freie Säure bilden.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Dr. D. Hunkler für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie Herrn Dr. J. Wörth für die der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Folgende Geräte wurden verwendet: IR-Spektrometer: PE 457 der Fa. Perkin-Elmer; Gaschromatograph: F 20 B (FID) der Fa. Perkin-Elmer; NMR-Spektrometer: EM 390 der Fa. Varian und WM 250 der Fa. Bruker (TMS als interner Standard); Massenspektrometer: MAT 312 der Fa. Varian; Brechungsindices: Abbé-Refraktometer der Fa. Zeiss; Schmelzpunkte: H.-Bock-Monoscop der Fa. Büchi und Apparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi.

3-Acylpyridine 3 durch Friedel-Crafts-Acylierung: Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit.²²⁾ durch Umsetzung von frisch dargestelltem 3-Pyridincarbonsäurechlorid mit wasserfreiem Aluminiumtrichlorid und den entsprechenden Aromaten. Bei der Acylierung von Benzol, Chlorbenzol und Fluorbenzol diente der Aromat selbst als Lösungsmittel. Die Acylierung von Anisol und *tert*-Butylbenzol wurden in dem entsprechenden Volumen 1,2-Dichlorethan, über Aluminiumoxid filtriert, als Lösungsmittel durchgeführt. Die Aromaten wurden in der dreifachen molaren Menge in bezug auf 3-Pyridincarbonsäurechlorid eingesetzt. Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 2, spektroskopische Daten siehe Tab. 3.

3-(3-Nitrobenzoyl)pyridin: 9.15 g (50.0 mmol) 3-Benzoylpyridin werden bei 0°C portionsweise in eine zuvor bereitete Nitriermischung aus 10 ml 100proz. HNO₃ und 14 ml konz. H₂SO₄ unter Rühren eingetragen. Anschließend rührt man noch 2 h bei Raumtemp., gießt dann auf etwa 300 g zerstoßenes Eis und stellt mit halbkonz. Natronlauge alkalisch. Man extrahiert dreimal mit je 100 ml Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformextrakte mit 100 ml Wasser und trocknet sie mit Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, welches beim Stehenlassen kristallisiert. Umkristallisation aus Ether liefert blaßgelbe Rhomboeder. Ausb. und physikalische Daten siehe Tab. 2, spektroskopische Daten siehe Tab. 3.

3-Acylpyridine 3 durch Umsetzung von 3-Cyanpyridin mit Grignard-Reagenzien: Die Synthesen wurden in Anlehnung an Lit.²³⁾ durchgeführt. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung auf eine Mischung aus 500 ml Eis/Wasser und ca. 200 g Ammoniumchlorid und säuert mit ca. 100 ml konz. Salzsäure an. Man extrahiert dreimal mit je 100 ml Ether; die Etherextrakte werden verworfen. Unter Eiskühlung wird die wäßrige Phase durch Zusatz von halbkonz. Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je etwa 150 ml Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert. Bei 90°C/15 Torr gewinnt man nicht umgesetztes 3-Cyanpyridin zurück, bei höherer Temp. destillieren die Ketone **3** im Gemisch mit etwa 30–80% der entsprechenden Imine. Zur Imin-Hydrolyse versetzt man die Imin-Keton-Gemische mit ca. 250 ml halbkonz. Salzsäure und kocht bis zur vollständigen Hydrolyse unter Rückfluß (3–5 d, IR-spektroskopische oder gaschromatographische Kontrolle). Die Ketone werden aus der mit halbkonz. Natronlauge alkalisch gemachten Wasserphase durch Etherextraktion (ca. dreimal 150 ml) erhalten. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ketone fraktioniert man mit einer 1.5-m-Drehbandkolonne ($\varnothing \approx 8$ mm). Flüssige Ketone werden als Pikrate charakterisiert. Ausb. und physikalische Daten der dargestellten Ketone siehe Tab. 4, spektroskopische Daten siehe Tab. 5.

Tab. 2. Aromatische 3-Acylpyridine 3 durch Friedel-Crafts-Acylierung mit 3-Pyridincarbonsäurechlorid

| Keton | $T^a)$ | $t^b)$ | % Ausb. ^{c)} | Schmp. ^{d)} [°C] | Summenformel (Molmasse) | Analyse | | |
|--|----------------------|--------------------|--------------------------|--|---|--------------------------|--------------|----------------|
| | | | | | | C | H | N |
| 3-Benzoylpyridin | 83 | 3 – 4 | 96 ^{c)} | 38 ^{f)} (39 ²⁹⁾) | – | – | – | – |
| 3-(4-Chlorbenzoyl)pyridin | 130 | 4 | 92 | 88 ^{g)} (90 – 91 ³⁰⁾) | – | – | – | – |
| 3-(4-Fluorbenzoyl)pyridin | 85 | 2 | 95 | 92.5 ^{g)} | C ₁₂ H ₈ FNO (201.2) | Ber. 71.64 Gef. 71.76 | 4.01 4.09 | 6.96 7.05 |
| 3-(4-Methoxybenzoyl)- pyridin | 80 ^{h,i,k)} | 0.3 ^{l)} | 30 | 96 ^{g)} (99 ²⁹⁾) | – | – | – | – |
| 3-(4- <i>tert</i> -Butylbenzoyl)- pyridin | 55 ^{h,i,m)} | 0.15 ^{l)} | 32 | 73.5 ⁿ⁾ | C ₁₆ H ₁₇ NO (239.3) | Ber. 80.30 Gef. 80.44 | 7.16 7.18 | 5.85 5.89 |
| 3-(3-Nitrobenzoyl)pyridin ^{o)} | – | – | 91 | 79 ^{g)} | C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₃ (228.2) | Ber. 63.16 Gef. 63.18 | 3.53 3.61 | 12.28 12.24 |

a) Reaktionstemp. in °C. – b) Reaktionszeit in Stunden. – c) Ausb. in %. – d) Lit.-Werte in Klammern. – e) Lit. ²²⁾ 90 – 96. – f) Das Reaktionsprodukt wird durch Destillation gereinigt. Sdp. 107°C/0.2 Torr (Lit. ²²⁾ 107 – 110°C/0.3 Torr). – g) Aus Ether. – h) Bei Erreichen der Reaktionstemp. tritt spontan heftige Chlorwasserstoffentwicklung auf. – i) Niedrigere Temp. führen zu einer Verschlechterung des Umsatzes. – k) Höhere Temp. führen zur Bildung von 3-(4-Hydroxybenzoyl)pyridin. – l) Auf die Einhaltung der Reaktionszeit ist besonders zu achten. – m) Bei höheren Temp. entstehen überwiegend polymere Produkte. – n) Aus Petrolether. – o) Durch Nitrierung von 3-Benzoylpyridin.

Tab. 3. Spektroskopische Daten der über Friedel-Crafts-Acylierung dargestellten 3-Acylpyridine 3

| Keton | IR (KBr) ^{a)} [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | | MS (70 eV) <i>m/e</i> |
|--|---|--|--|--|--|
| 3-Benzoylpyridin | 3060 w, 1660 s, 1645 s, 1585 s | 7.37 – 7.77 (m, 5H und H-5), 8.02 (dt, H-4), 8.73 (m, H-6), 8.91 (m, H-2) | 123.26 129.96 (2C) 133.14 137.02 152.76 | 128.58 (2C) 133.06 136.77 150.88 194.60 (CO) | – |
| 3-(4-Chlorbenzoyl)- pyridin | 3100 w, 3060 w, 1640 s, 1585 s (Schulter) | 7.41 (dd, H-5), 7.58 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 8.04 (dt, H-4), 8.76 (dd, H-6), 8.90 (d, H-2) | 123.47 131.43 (2C) 135.10 139.76 153.09 | 129.04 (2C) 132.92 137.07 150.82 193.56 | 217 (21%, M ⁺), 182 (100, M ⁺ – Cl), 139 (82, M ⁺ – C ₅ H ₄ N), 111 (30, 139 – CO), 106 (29, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (28, C ₅ H ₄ N ⁺) |
| 3-(4-Fluorbenzoyl)- pyridin ^{c)} | 3050 w, 1655 s, 1600 s, 1585 s | 7.19 und 7.85 (m, AA'BB'X- Typ, 4H), 7.46 (dd, H-5), 8.10 (dt, H-4), 8.83 (dd, H-6), 8.96 (d, H-2) | 115.94 (d, J _{CF} = 22 Hz, 2C), 123.47, 132.74 (d, J _{CF} = 9 Hz, 2C), 132.84, 133.15 (d, J _{CF} = 2 Hz), 137.05, 150.76, 152.98, 165.85 (d, J _{CF} = 255 Hz), 216.08 (CO) | – | – |
| 3-(4-Methoxy- benzoyl)pyridin | 3060 w, 3040 w, 2990 w, 2950 w, 1645 s, 1600 s, 1590 s | 3.82 (s, 3H), 7.31 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.35 (dd, H-5), 8.00 (dt, H-4), 8.70 (dd, H-6), 8.87 (d, H-2) | 55.56 123.29 132.51 (2C) 136.92 152.41 193.40 (CO) | 113.93 (2C) 129.46 133.91 150.55 163.81 | 213 (42%, M ⁺), 198 (11, M ⁺ – CH ₃), 182 (15, M ⁺ – OCH ₃), 135 (100, M ⁺ – C ₅ H ₄ N), 107 (15, 135 – CO) |
| 3-(4- <i>tert</i> -Butyl- benzoyl)pyridin | 3050 w, 3030 w, 2960 m, 1645 s, 1605 m, 1580 m | 1.36 (s, 9H), 7.45 (dd, H-5), 7.65 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 8.12 (dt, H-4), 8.80 (dd, H-6), 9.02 (d, H-2) | 31.13 (3C) 123.24 126.66 133.59 150.84 157.06 | 35.20 125.29 (2C) 130.11 (2C) 137.04 152.60 194.34 (CO) | 239 (27%, M ⁺), 224 (100, M ⁺ – CH ₃), 183 (35, M ⁺ – C ₄ H ₈), 106 (41, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (39, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (17, 78 – HCN) |
| 3-(3-Nitrobenzoyl)- pyridin ^{d)} | 3080 w, 1655 s, 1610 m, 1585 s | 7.53 (dd, H-5), 7.76 (t, J = 8 Hz, H-5'), 8.16 (mc, H-4' und H-6'), 8.49 (dt, H-4), 8.63 (mc, H-2'), 8.86 (dd, H-6), 9.00 (d, H-2) | 123.60, 124.50, 127.25, 129.97, 131.93, 135.24, 137.01, 138.10, 148.28, 150.72, 153.61, 192.40 (CO) | – | 228 (54%, M ⁺), 211 (43, M ⁺ – OH), 150 (55, M ⁺ – C ₅ H ₄ N), 106 (65, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (100, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (87, 78 – HCN) |

a) Charakteristische Banden. – b) Alle Spektren werden nach 1. Ordnung interpretiert; ungefähre Kopplungskonstanten zwischen Pyridinprotonen: J₅₄ = 8 Hz, J₆₅ = 4 – 5 Hz, J₆₄ = J₄₂ = 2 Hz. – c) ¹⁹F-NMR (CHCl₃): δ = –29 (mc) bezogen auf Trifluoressigsäure-ethylester. – d) Durch Nitrierung; siehe Tab. 2.

Tab. 4. Darstellung von 3-Acylpyridinen 3

| Keton | Ausb. a, b) | Sdp./p ^{b, c, d)} | n_D^{20} b) | Schmp. c) | Summenformel (Molmasse) | Analyse | | |
|---|------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------|---|--|--------------|----------------|
| | | | | | | C | H | N |
| 1-(3-Pyridyl)-1-butanon ^{f)} | 24 (40 ²³⁾) | 120/15 (94 – 98/3 ²³⁾) | 1.5134 (1.5136 ²³⁾) | – | – | – | – | – |
| 3-Methyl-1-(3-pyridyl)- 1-butanon ^{f)} | 20 | 134/15 | 1.5086 | 49/106 ^{e)} | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈ (392.3) ^{e)} | Ber. ^{e)} 48.98 Gef. 48.95 | 4.11 4.04 | 14.28 13.65 |
| 3,3-Dimethyl-1-(3-pyridyl)- 1-butanon ^{f, g)} | 5 (25 ^{h)}) | 68/0.1 | 1.5058 | 152 ^{e)} | C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₈ (406.4) ^{e)} | Ber. ^{e)} 50.25 Gef. 50.31 | 4.47 4.41 | 13.79 13.82 |
| Cyclopentyl(3-pyridyl)keton ^{f)} | 26 | 146/15 | 1.5412 | 115 ^{e)} | C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₈ (404.3) ^{e)} | Ber. ^{e)} 50.50 Gef. 50.52 | 3.99 4.07 | 13.86 13.98 |
| Cyclohexyl(3-pyridyl)- keton ^{f)} | 21 | 106/0.2 | 1.5395 | 131 ^{e)} | C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₈ (418.4) ^{e)} | Ber. ^{e)} 51.68 Gef. 51.80 | 4.34 4.22 | 13.39 13.53 |
| 3-(4-Trifluormethyl)- benzoylpyridin ^{f)} | 25 | 122/0.2 | – | 54 | C ₁₃ H ₈ F ₃ NO (251.2) | Ber. 62.16 Gef. 62.00 | 3.21 3.41 | 5.58 5.64 |
| 3-(3-Trifluormethylbenzoyl)- pyridin ^{f)} | 33 | – | – | 40/149 ^{e)} | C ₁₉ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₈ (480.3) ^{e)} | Ber. ^{e)} 47.51 Gef. 47.64 | 2.31 2.40 | 11.66 11.67 |
| 4-Oxo-4-(3-pyridyl)butan- nitril ⁱ⁾ | 80 (78 – 84 ²⁴⁾) | 149/0.1 (150 – 152/ 0.1 ²⁴⁾) | – | 74 (70 – 72 ²⁴⁾) | – | – | – | – |

a) Ausb. in %. – b) Lit.-Werte in Klammern. – c) In °C. – d) Druck in Torr. – e) Pikrat. – f) Durch Umsetzung von 3-Cyanpyridin mit den entsprechenden Grignard-Reagenzien. – g) Zweistufiger Syntheseweg (s. u.) ist vorzuziehen. – h) Zweistufiger Syntheseweg (s. u.). – i) Durch Umsetzung von 3-Pyridincarbalddehyd mit Acrylnitril siehe Lit.²⁴⁾

Tab. 5. Spektroskopische Daten der Alkyl(3-pyridyl)ketone 3

| Keton | IR ^{a)} [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|--|--|--|---|--|
| 1-(3-Pyridyl)-1-butanon | 3030 w, 2960 s, 2870 m, 1765 s, 1580 s | 1.02 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1.78 (sext, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 7.43 (dd, H-5), 8.24 (dd, H-4), 8.77 (dd, H-6), 9.10 (m, H-2) | 13.78, 17.42, 40.72, 123.64, 132.25, 135.24, 149.64, 153.31, 198.94 (CO) | 149 (28%, M ⁺), 134 (5, M ⁺ - CH ₃), 121 (27, M ⁺ - C ₂ H ₄), 106 (100, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (92, M ⁺ - C ₃ H ₇ CO) |
| 3-Methyl-1-(3-pyridyl)- 1-butanon | 3040 w, 2950 s, 2870 m, 1680 s, 1580 s | 1.03 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 6H), 2.23 (mc, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 7.20 (dd, H-5), 8.00 (m, H-4), 8.55 (m, H-6), 8.97 (m, breit, H-2) ^{c)} | 22.69 (2C), 24.96, 47.71, 123.65, 132.58, 135.37, 149.64, 153.27, 198.89 (CO) | 163 (31%, M ⁺), 148 (15, M ⁺ - CH ₃), 121 (67, M ⁺ - C ₃ H ₆), 106 (100, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (63, C ₅ H ₄ N ⁺), 57 (7, C ₄ H ₉ ⁺), 51 (32, 78 - HCN), 43 (22, C ₃ H ₇ ⁺) |
| 3,3-Dimethyl-1-(3-pyridyl)- 1-butanon | 3040 w, 2950 s, 2900 m, 2860 m, 1680 s, 1585 s | 1.05 (s, 9H), 2.78 (s, 2H), 7.25 (dd, H-5), 8.08 (dt, H-4), 8.58 (dd, H-6), 9.00 (d, H-2) ^{c)} | 30.01 (3C), 31.50, 50.43, 123.55, 133.70, 135.41, 149.77, 153.11, 198.96 (CO) | — |
| Cyclopentyl-(3-pyridyl)keton | 3045 w, 2960 m, 2870 w, 1685 s, 1590 s | 1.83 (m, 8H), 3.69 (quint, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.43 (dd, H-5), 8.25 (dt, H-4), 8.76 (dd, H-6), 9.13 (m, H-2) | 26.22 (2C), 29.69 (2C), 46.77, 123.54, 132.10, 135.71, 149.98, 153.09, 201.39 (CO) | 175 (35%, M ⁺), 147 (18, M ⁺ - C ₂ H ₄), 134 (61, M ⁺ - C ₃ H ₅), 106 (100, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (52, C ₅ H ₄ N ⁺), 69 (13, C ₅ H ₉ ⁺), 51 (34, 78 - HCN) |
| Cyclohexyl-(3-pyridyl)keton | 3050 w, 2940 s, 2860 s, 1690 s, 1585 s | 1.00–2.10 (m, 10H), 3.20 (m, 1H), 7.28 (dd, H-5), 8.07 (dt, H-4), 8.60 (dd, H-6), 9.03 (d, H-2) ^{c)} | 25.41 (2C), 25.60, 28.90 (2C), 45.74, 123.37, 131.25, 149.45, 152.88, 202.16 (CO) | 189 (35%, M ⁺), 157 (17), 146 (20, M ⁺ - C ₃ H ₇), 134 (41, M ⁺ - C ₄ H ₇), 106 (100, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 83 (19, C ₆ H ₁₁ ⁺), 78 (58, C ₅ H ₄ N ⁺), 55 (70, C ₄ H ₇ ⁺) |

Tab. 5 (Fortsetzung)

| Keton | IR ^{a)} [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|---|--|--|---|---|
| 3-(4-Trifluormethylbenzoyl)- pyridin | 3100 w, 3060 w, 1665 s, 1590 m | 7.55 (dd, H-5), 7.92 (m, AA'BB'-Typ, 4H), 8.20 (dt, H-4), 8.92 (dd, H-6), 9.06 (m, H-2) | 123.55, 125.75 (q, J_{CF} = 3.6 Hz, 2C), 130.19 (2C), 132.52, 137.15, 139.98, 151.03, 153.47, 193.77 (CO) | 251 (11%, M ⁺), 232 (11, M ⁺ - F), 182 (81, M ⁺ - CF ₃), 173 (89, M ⁺ - C ₅ H ₄ N), 145 (92, 173 - CO), 106 (78, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (100, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (92, 78 - HCN) |
| 3-(3-Trifluormethylbenzoyl)- pyridin | 3040 w, 1665 s, 1610 m, 1580 m | 7.49 (dd, H-5), 7.67 (t, J = 8 Hz, H-5'), 7.90 (d, J = 8 Hz, H-4'), 7.99 (d, J = 8 Hz, H-6'), 8.08 (s, H-2'), 8.13 (dt, H-4), 8.85 (dd, H-6), 8.98 (m, H-2) | 123.57, 126.62 (q, J_{CF} = 3.8 Hz), 129.32, 129.53 (q, J_{CF} = 3.7 Hz), 132.46, 133.08, 137.09, 137.51, 150.89, 153.42, 193.41 (CO) | 251 (100%, M ⁺), 231 (18, M ⁺ - HF), 182 (62, M ⁺ - CF ₃), 173 (81, M ⁺ - C ₅ H ₄ N ⁺), 145 (63, 173 - CO), 106 (30, C ₅ H ₄ NCO ⁺), 78 (41, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (33, 78 - HCN) |
| 4-Oxo-4-(3-pyridyl)butannitril | 3050 w, 2980 w, 2930 w, 2240 m, 1685 s, 1585 s | 2.79 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.47 (dd, H-5), 8.28 (dt, H-4), 8.73 (m, H-6), 9.11 (m, H-2) | 11.35 (-CH ₂ -CN), 34.30 (-CO-CH ₂ -), 118.81 (CN), 123.62, 130.85, 135.11, 149.27, 153.96, 194.43 (CO) | 160 (10%, M ⁺), 107 (100, M ⁺ - CH ₂ =CHCN), 78 (80, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (52 78 - HCN) |

^{a)} Flüssigkeiten als Filme, Feststoffe in KBr; angegeben sind die charakteristischen Banden. - ^{b)} Alle Spektren werden nach 1. Ordnung interpretiert; ungefähre Kopplungskonstanten zwischen Pyridinprotonen: J_{54} = 8 Hz, J_{65} = 5 Hz, J_{64} = J_{42} = 2 Hz, J_{52} = 1 Hz (nur bei wenigen Verbindungen aufgelöst). - ^{c)} In CCl₄.

3,3-Dimethyl-1-(3-pyridyl)-1-butanon

1) *3,3-Dimethyl-1-(3-pyridyl)-1-butanol*: Aus 75.5 g (0.50 mol) 1-Brom-2,2-dimethylpropan^{31,32} und 12.3 g (0.50 mol) Magnesium in 400 ml absol. Ether wird das Grignard-Reagens hergestellt. Unter Schutzgas (N₂) und Eiskühlung versetzt man die gerührte Grignard-Lösung tropfenweise mit 28.2 g (0.45 mol) 3-Pyridincarbaldehyd in 300 ml absol. Ether. Zur Vervollständigung der Umsetzung rührt man noch ca. 12 h. — Man gießt auf eine Mischung aus etwa 100 g Ammoniumchlorid und 400 g Eis/Wasser, trennt die etherische Phase ab und extrahiert die wäßrige noch zweimal mit je 150 ml Ether. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 50–100 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und fraktioniert. Ausb. 45%, Sdp. 158 °C/10 Torr, $n_D^{20} = 1.5065$, Pikrat (gelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser); Schmp. 130 °C. — IR (Film): 3200 (s, breit, OH), 2950, 2905, 2860 (s, aliph. C–H), 1590, 1580 (m, arom. C–C) cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.98$ (s, 9H), 1.54 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_3 = 9$ Hz, 1H), 3.41 (s, breit, OH), 4.83 (dd, $J_2 = 4$ Hz, $J_3 = 9$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_{54} = 8$ Hz, $J_{65} = 4$ Hz, H-5), 7.71 (dt, $J_{54} = 8$ Hz, $J_{64} = J_{42} = 2$ Hz, H-4), 8.36 (m, breit, H-6), 8.41 (m, breit, H-2). — ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 30.27$ [C(CH₃)₃], 30.60 [C(CH₃)₃], 52.81 (–CH₂–), 69.51 (–CH(OH)–), 123.54, 133.94, 142.67, 147.48, 147.89 (aromat. C). — Pikrat:

C₁₇H₂₀N₄O₈ (408.4) Ber. C 50.00 H 4.94 N 13.72 Gef. C 49.93 H 4.96 N 13.55

2) *3,3-Dimethyl-1-(3-pyridyl)-1-butanon*: In Anlehnung an Lit.²⁵⁾ werden 4.1 g (27 mmol) *3,3-Dimethyl-1-(3-pyridyl)-1-butanol* in 25 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff mit 4.8 g (27 mmol) *N*-Bromsuccinimid sowie 0.5 g Calciumcarbonat versetzt und 4 h lang auf 65 °C erhitzt. Nach Stehenlassen (ca. 12 h) fügt man ca. 50 ml 2 N NaOH und ca. 50 ml Chloroform hinzu, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit 50 ml Wasser und trocknet sie mit Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand bei 0.05 Torr fraktioniert. Ausb. 55%, physikalische Daten siehe Tab. 4; spektroskopische Daten siehe Tab. 5.

5-Acyl-2-pyridincarboxamide 4 ($R^1 = R^2 = H$): 0.1 mol 3-Acylpyridin **3** in 70 ml Formamid werden bei 0–5 °C unter Rühren mit 9.6 ml (0.17 mol) konz. H₂SO₄ versetzt. Unter Schutzgas fügt man 56.0 g (0.20 mol) Eisen(II)-sulfat-heptahydrat hinzu und tropft innerhalb von 1–2 h 22.5 g (0.20 mol) 80proz. *tert*-Butylhydroperoxid (Fa. Peroxid-Chemie, München-Höllriegelskreuth) ein, wobei die Temp. durch Kühlung mit einem Eisbad unterhalb von 10 °C gehalten wird. Im Anschluß daran rührt man noch 1 h bei Raumtemp. Man versetzt mit einer Kaliumcitratlösung aus 56.1 g (1.00 mol) Kaliumhydroxid, 69.1 g (0.36 mol) Citronensäure und 400 ml Wasser. Gegebenenfalls fügt man noch verdünnte Kaliumhydroxidlösung oder Kaliumcarbonatlösung unter starkem Rühren zu, bis die Reaktionsmischung deutlich alkalisch ist und verdünnt mit Wasser, um ausgefallene Salze zu lösen. Das Reaktionsprodukt fällt häufig in flockiger Form an, wird dann abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zur Entfernung von Wasser und Spuren an *tert*-Butylhydroperoxid über Phosphorpentoxid getrocknet. Andernfalls wird mit Chloroform extrahiert (3 × 200 ml), dem zwecks einer besseren Phasentrennung und einer besseren Löslichkeit des Produktes 20–30% Isopropylalkohol zugesetzt werden können. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit ca. 100 ml Wasser und trocknet sie mit 3-Å-Molekularsieb oder Natriumsulfat (Magnesiumsulfat eignet sich weniger, da es einen Teil des Produktes zurückhält) und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das zurückbleibende Rohprodukt wird, wie oben erwähnt, über Phosphorpentoxid getrocknet. Anschließend wird aus Ethanol oder Methanol umkristallisiert. Ausb., physikalische und spektroskopische Daten siehe Tab. 6 und 7.

5-Butanoyl-N,N-dimethyl-2-pyridincarboxamid und 5-Butanoyl-N-tert-butyl-2-pyridincarboxamid: 1-(3-Pyridyl)-1-butanon wird völlig analog zur oben beschriebenen Synthesevorschrift für 5-Acyl-2-pyridincarboxamide **4** ($R^1 = R^2 = H$) mit DMF bzw. *N-tert*-Butylformamid (aus Ameisensäure-ethylester und *tert*-Butylamin nach Lit.³³⁾) umgesetzt. Zur Isolierung der Reak-

tionsprodukte wird zunächst DMF bzw. *N*-*tert*-Butylformamid sowie unumgesetztes 1-(3-Pyridyl)-1-butanon bei 15 Torr abdestilliert. 5-Butanoyl-*N,N*-dimethyl-2-pyridincarboxamid erhält man durch Filtration des teerigen Rückstandes in Essigsäure-ethylester über neutrales Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I). Ausb., physikalische und spektroskopische Daten siehe Tab. 6 und 7.

Tab. 6. Ausbeuten und analytische Daten der 5-Acyl-2-pyridincarboxamide 4

| ...-2-pyridin-carboxamid | Ausb. a) | Schmp. b) | Summenformel (Molmasse) | | Analyse | | |
|--------------------------------------|----------|----------------------|--|--------------------|----------------|--------------|----------------|
| | | | | | C | H | N |
| 5-Benzoyl-... | 45 | 147 – 155 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ (226.2) | Ber. Gef. | 69.02 69.08 | 4.46 4.54 | 12.38 12.52 |
| 5-(4-Chlorbenzoyl)-... | 80 | 203 | C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₂ (260.7) | Ber. Gef. | 59.90 59.96 | 3.48 3.47 | 10.75 10.73 |
| 5-(4-Fluorbenzoyl)-... | 79 | 178 | C ₁₃ H ₉ FN ₂ O ₂ (244.2) | Ber. Gef. | 63.93 64.02 | 3.71 3.81 | 11.47 11.30 |
| 5-(4-Methoxybenzoyl)-... | 57 | 217 | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ (256.3) | Ber. c) Gef. c) | 65.62 64.93 | 4.72 4.90 | 10.93 10.75 |
| 5-(4- <i>tert</i> -Butylbenzoyl)-... | 82 | 201 | C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ (282.3) | Ber. Gef. | 72.32 72.12 | 6.43 6.32 | 9.92 9.86 |
| 5-Butanoyl-... | 31 | 148 | C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ (192.2) | Ber. Gef. | 62.49 62.61 | 6.29 6.31 | 14.57 14.62 |
| 5-Isovaleroyl-... d) | 20 | 143 | C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ (206.2) | Ber. Gef. | 64.06 66.29 | 6.84 6.77 | 13.58 13.47 |
| 5-(3,3-Dimethylbutanoyl)-... | 27 | 178 | C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ (220.3) | Ber. Gef. | 65.39 65.16 | 7.32 7.39 | 12.72 12.74 |
| 5-(4-Trifluormethylbenzoyl)-... | 52 | 200 (Zers.) | C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂ (294.2) | Ber. Gef. | 57.15 57.20 | 3.08 3.00 | 9.52 9.59 |
| 5-(3-Trifluormethylbenzoyl)-... | 50 | 228 (Zers.) | C ₁₄ N ₉ F ₃ N ₂ O ₂ (294.2) | Ber. Gef. | 57.15 57.13 | 3.08 3.07 | 9.52 9.56 |
| 5-(3-Cyanpropanoyl)-... | 91 | 210 (Zers.) | C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ (203.2) | Ber. Gef. | 59.11 58.93 | 4.46 4.42 | 20.68 20.69 |
| 5-(3-Nitrobenzoyl)-... | 46 | 195 – 198 (Zers.) | C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₄ (271.2) | Ber. Gef. | 57.57 57.47 | 3.34 3.32 | 15.49 15.43 |
| 5-Butanoyl- <i>N,N</i> -dimethyl-... | 20 | 92 | C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ (220.3) | Ber. Gef. | 65.43 65.46 | 7.32 7.35 | 12.72 12.62 |
| 5-Butanoyl- <i>N-tert</i> -butyl-... | 2 | 68 | C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ (248.3) | Ber. Gef. | 67.72 67.60 | 8.12 8.14 | 11.28 11.25 |

a) Ausb. in % nach Umkristallisation. – b) In °C, alle Substanzen sind aus Ethanol umkristallisiert. – c) Ber. O 18.73, Gef. O 18.53. – d) Isoliert durch Chromatographie mit Methylenchlorid/Acetonitril (3:1) an Kieselgel als zweite Fraktion nach 5-Isovaleroyl-2,4-pyridindicarboxamid.

Bei der Reaktion mit *tert*-Butylformamid werden entsprechend durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester: Pentan = 1:5) nacheinander die folgenden Produkte erhalten:

3-Butanoyl-N-tert-butyl-2-pyridincarboxamid: Ausb. ca. 1%; IR (CDCl₃): 3430 (m, N–H intra), 3380 (s, N–H inter). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.45 (dd, *J*₅₄ = 8 Hz, *J*₆₅ = 4.5 Hz, H-5), 7.60 (dd, *J*₅₄ = 8 Hz, *J*₆₄ = 2 Hz, H-4), 8.56 (dd, *J*₆₅ = 4.5 Hz, *J*₆₄ = 2 Hz, H-6). – MS (70 eV): *m/e* = 248 (17%, M⁺), 205 (100%, M⁺ – C₃H₇), 149 (70%, M⁺ – C₄H₉NCO).

5-Butanoyl-N-tert-butyl-2-pyridincarboxamid: (Ausb., physikalische und spektroskopische Daten siehe Tab. 6 und 7).

3-Butanoyl-N-tert-butyl-4-pyridincarboxamid: Ausb. ca. 3%; IR (KBr): 3450 (s, N–H), 2970, 2930 (w, C–H), 1690, 1645 (s, Schulter, C=O und Amid I), 1585, 1560 (m, Amid II und C–C).

Tab. 7. Spektroskopische Daten der 5-Acyl-2-pyridincarboxamide 4

| ...-2-pyridincarboxamid | IR (KBr) ^{a)} [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|--------------------------------------|---|--|--|---|
| 5-Benzoyl-... | 3460 m, 3430 m, 3060 w, 1690 s, 1650 s, 1590 s | 7.52 – 7.87 (m, 5H), 8.27 (dd, H-4), 8.33 (dd, H-3), 8.97 (m, H-6) ^{c)} | 122.25, 129.04 (2C), 130.28 (2C), 133.91, 135.67, 136.58, 139.91, 149.73, 152.15, 194.86 (CO) ^{c)} | 226 (41%, M ⁺), 209 (20, M ⁺ – NH ₃), 183 (57, M ⁺ – HNCO), 149 (9, M ⁺ – C ₆ H ₅), 105 (100, C ₆ H ₅ CO ⁺), 77 (89, C ₆ H ₅ ⁺), 44 (15, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(4-Chlorbenzoyl)-... | 3450 m, 1690 s, 1650 s, 1590 s | 7.59 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 8.17 (dd, H-4), 8.25 (dd, H-3), 8.86 (m, H-6) ^{c)} | – | 260 (24%, M ⁺), 243 (2, M ⁺ – NH ₃), 225 (100, M ⁺ – Cl), 217 (44, M ⁺ – HNCO), 139 (60, Cl – C ₆ H ₄ CO ⁺), 111 (30, 139 – CO), 44 (9, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(4-Fluorbenzoyl)-... | 3450 m, 3420 m, 1690 s, 1645 s, 1605 m | 7.21 (mc, 2H), 7.84 (mc, 2H), 8.81 (dd, H-4), 8.24 (dd, H-3), 8.87 (m, H-6) ^{d)} | 115.85 (d, J _{CF} = 22 Hz, 2C), 121.64, 132.68 (d, J _{CF} = 10 Hz, 2C), 132.69, 134.74, 138.21, 148.82, 152.63, 165.28, 165.45, (d, J _{CF} = 254 Hz), 198.32 (CO) ^{d)} | 244 (54%, M ⁺), 227 (77, M ⁺ – NH ₃), 201 (90, M ⁺ – HNCO), 149 (11, M ⁺ – FC ₆ H ₄), 123 (100, FC ₆ H ₄ CO ⁺), 95 (60, FC ₆ H ₄ ⁺), 78 (12, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (11, 78 – HCN), 44 (14, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(4-Methoxybenzoyl)-... | 3430 s, 1700 s, 1640 s, 1590 s | 3.94 (s, OCH ₃), 7.54 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.83 und 8.03 (s, breit, NH ₂), 8.27 (dd, H-3), 8.33 (dd, H-4), 8.92 (m, H-6) ^{e)} | – | 256 (37%, M ⁺), 225 (8, M ⁺ – OCH ₃), 213 (11, M ⁺ – HNCO), 135 (100, CH ₃ OC ₆ H ₄ CO ⁺), 107 (16, 135 – CO), 44 (8, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(4- <i>tert</i> -Butylbenzoyl)-... | 3410 m, 3240 m, 2970 w, 1650 s, (Schulter), 1605 m | 1.32 [s, C(CH ₃) ₃], 6.86 (s, breit, NH), 7.60 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.93 (s, breit, NH), 8.17 (dd, H-4), 8.27 (dd, H-3), 8.93 (m, H-6) ^{d)} | 31.13 (3C), 121.89, 125.69, 125.94 (2C), 130.25 (2C), 134.15, 138.57, 149.41, 152.73, 157.40, 165.76 (CONH ₂), 206.38 (CO) | 282 (33%, M ⁺), 267 (100, M ⁺ – CH ₃), 239 (6, M ⁺ – HNCO), 226 (7, M ⁺ – C ₄ H ₈), 161 [12, (CH ₃) ₃ C – C ₆ H ₄ CO ⁺], 149 (22, 161 – CO), 121 (11, M ⁺ – 161), 78 (13, C ₅ H ₄ N ⁺), 44 (14, H ₂ NCO ⁺) |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| ...-2-pyridincarboxamid | IR (KBr) ^{a)} [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|--------------------------------------|---|--|--|---|
| 5-Butanoyl-... | 3400 m, 3220 m, 2970 w, 2940 w, 2880 w, 1680 s, 1590 m, 1560 m | 1.05 (t, <i>J</i> = 7 Hz, -CH ₃), 1.82 (sext, <i>J</i> = 7 Hz, -CH ₂ -CH ₃), 3.05 (t, <i>J</i> = 7 Hz, CO-CH ₂ -), 7.06 und 8.10 (s, breit, NH ₂), 8.27 (dd, H-3), 8.42 (dd, H-4), 9.15 (m, H-6) ^{c)} | 13.75 (-CH ₃), 17.41 (CH ₂ -CH ₃), 41.12 (CO-CH ₂ -), 122.42, 134.21, 136.83, 148.29, 152.30, 165.75 (CONH ₂), 198.75 (CO) | 192 (15%, M ⁺), 175 (20, M ⁺ - NH ₃), 164 (24, M ⁺ - C ₂ H ₄), 149 (100, M ⁺ - HNCO), 121 (29, M ⁺ - C ₃ H ₇ CO), 78 (19, C ₅ H ₄ N ⁺), 44 (15, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-Isovaleroyl-... | 3410 m, 2955 w, 1675 s, 1590 m | 1.02 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 6H), 2.31 (mc, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6.03 und 7.89 (s, breit, NH ₂), 8.30 (dd, H-3), 8.38 (dd, H-4), 9.10 (m, H-6) | — | 206 (8%, M ⁺), 191 (8, M ⁺ - CH ₃), 189 (30, M ⁺ - NH ₃), 164 (67, M ⁺ - C ₃ H ₆), 149 (100, M ⁺ - C ₅ H ₉), 121 (54, 149 - CO, 164 - HNCO), 78 (17, C ₅ H ₄ N ⁺), 51 (13, 78 - HCN), 44 (19, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(3,3-Dimethylbutanoyl)-... | 3420 m, 3170 m, 2950 m, 1670 s, 1585 w | 1.08 [s, C(CH ₃) ₃], 2.79 (s, -CH ₂ -), 5.78 und 7.76 (s, breit, NH ₂), 8.25 (dd, H-3), 8.31 (dd, H-4), 9.08 (m, H-6) | 29.14 (3C), 30.68 [C(CH ₃) ₃], 49.90 (CO-CH ₂ -), 121.27, 134.48, 136.00, 138.47, 147.50, 151.68, 164.91 (CONH ₂), 197.81 (CO) ^{d)} | — |
| 5-(4-Trifluormethyl- benzoyl)-... | 3460 m, 3200 m, 1685 s, 1660 s, 1595 m | 7.83 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 8.21 (dd, H-4), 8.28 (dd, H-3), 8.90 (m, H-6) ^{c)} | 122.42, 126.08 (q, <i>J</i> _{CF} = 4 Hz, 2C), 130.47 (2C), 134.85, 138.97, 149.77, 169.07, 197.31 (CO) ^{c)} | 294 (69%, M ⁺), 275 (8, M ⁺ - F), 251 (100, M ⁺ - HNCO), 225 (16, M ⁺ - CF ₃), 173 (54, CF ₃ C ₆ H ₄ CO ⁺), 145 (59, CF ₃ C ₆ H ₄ ⁺), 121 (8, M ⁺ - 173), 78 (24, C ₅ H ₄ N ⁺), 44 (25, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(Trifluormethylbenzoyl)-... | 3440 m, 3200 m, 1710 s, 1690 s, 1655 m, 1610 w, 1595 m | 5.86 (s, breit, NH), 7.63 (t, <i>J</i> = 8 Hz, H-5'), 7.80 (s, breit, NH), 7.87 und 7.92 (d, <i>J</i> = 8 Hz, H-4' und H-6'), 8.03 (s, H-2), 8.19 (dd, H-4), 8.32 (dd, H-3), 8.89 (m, H-6) | 119.90, 124.05, 124.25, 127.56, 127.78, 131.40, 132.13, 135.16, 136.48, 147.19, 151.06, 163.34 (CONH ₂), 190.69 (CO) ^{d)} | 294 (55%, M ⁺), 275 (7, M ⁺ - F), 251 (100, M ⁺ - HNCO), 225 (14, M ⁺ - CF ₃), 173 (74, CF ₃ C ₆ H ₄ CO ⁺), 145 (89, CF ₃ C ₆ H ₄ ⁺), 121 (18, M ⁺ - 173), 78 (66, C ₅ H ₄ N ⁺), 44 (37, H ₂ NCO ⁺) |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| ...-2-pyridincarboxamid | IR (KBr) ^{a)} [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|-----------------------------|---|---|--|--|
| 5-(3-Cyanpropanoyl)-... | 3400 m, 3200 m, 2260 w, 1700 s, 1665 s, 1600 m | 2.85 (t, <i>J</i> = 8 Hz, –CH ₂ –), 3.65 (t, <i>J</i> = 8 Hz, –CH ₂), 7.91 (s, breit, NH), 8.24 (d, H-3), 8.31 (s, breit, NH), 8.56 (dd, H-4), 9.22 (d, H-6) | – | 203 (20%, M ⁺), 186 (1, M ⁺ – NH ₃), 160 (61, M ⁺ – HNCO), 149 (100, M ⁺ – C ₂ H ₄ CN), 121 (39, M ⁺ – COC ₂ H ₄ CN), 106 (19, 149 – HNCO), 78 (46, C ₅ H ₄ N ⁺), 44 (30, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-(3-Nitrobenzoyl)-... | 3420 m, 1670 s, 1655 m, 1610 w, 1590 w | 7.52 (s, breit, NH), 7.83 (m, H-5'), 7.97 (s, breit, NH), 8.19 (m, H-4'), 8.28 (dd, H-4), 8.36 (dd, H-3), 8.53 (m, H-6'), 8.62 (m, H-2'), 8.97 (m, H-6) ^{d)} | 120.07, 122.39, 125.58, 128.37, 131.89, 133.47, 135.79, 136.50, 146.35, 147.30, 151.15, 163.40 (CONH ₂), 189.96 (CO) ^{d)} | 271 (12%, M ⁺), 254 (28, M ⁺ – OH, M ⁺ – NH ₃), 228 (100, M ⁺ – HNCO), 182 (12, 228 – NO ₂), 150 (34, NO ₂ – C ₆ H ₄ CO ⁺), 104 (23, C ₆ H ₄ CO ⁺), 78 (33, C ₅ H ₄ N ⁺), 44 (33, H ₂ NCO ⁺) |
| 5-Butanoyl-N,N-dimethyl-... | 2960 m, 2940 m, 2870 m, 1680 s, 1625 s (breit), 1590 m | 1.03 (t, <i>J</i> = 7 Hz, –CH ₃), 1.80 (sext, <i>J</i> = 7 Hz, –CH ₂ –CH ₃), 3.00 (t, <i>J</i> = 7 Hz, CO–CH ₂ –), 3.10 und 3.17 [s, N(CH ₃) ₂], 7.73 (dd, H-3), 8.34 (dd, H-4), 9.15 (dd, H-6) | 13.78 (–CH ₃), 17.42 (–CH ₂ –CH ₃), 35.74, 38.93 [N(CH ₃) ₂], 40.94 (–CO–CH ₂), 123.55, 132.38, 136.41, 148.24, 157.80, 168.06 [–CON(CH ₃) ₂] | 220 (35%, M ⁺), 177 (6, M ⁺ – C ₂ H ₅ N), 163 (14, M ⁺ – CH ₃ – C ₃ H ₇), 149 (60, M ⁺ – C ₃ H ₇ CO), 106 (9, C ₄ H ₄ NCO ⁺), 44 (100, C ₂ H ₅ NH ⁺) |
| 5-Butanoyl-N-tert-butyl-... | 3380 m, 2990 w, 2965 w, 2935 w, 1690 s, 1665 s, 1520 s | 1.03 (t, <i>J</i> = 7 Hz, –CH ₃), 1.51 (s, –C(CH ₃) ₃), 1.81 (sext, <i>J</i> = 7 Hz, –CH ₂ –CH ₃), 3.00 (t, <i>J</i> = 7 Hz, –CO–CH ₂ –), 8.02 (s, breit, NH), 8.27 (dd, H-3), 8.36 (dd, H-4), 9.06 (m, H-6) | – | 248 (32%, M ⁺), 233 (100, M ⁺ – CH ₃), 205 (14, M ⁺ – C ₃ H ₇), 176 (27, M ⁺ – C ₄ H ₉ NH), 148 (41, M ⁺ – C ₄ H ₉ HNCO) |

^{a)} Charakteristische Banden. – ^{b)} Alle Spektren werden nach 1. Ordnung interpretiert; ungefähre Kopplungskonstanten zwischen Pyridinprotonen: *J*₄₃ = 8 Hz, *J*₆₄ = 2 Hz, *J*₆₃ = 1 Hz. – ^{c)} Zusatz von [D₄]Methanol. – ^{d)} Zusatz von [D₆]DMSO. – ^{e)} Zusatz von [D₇]DMF.

– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.30$ (d, $J_{65} = 5$ Hz, H-5), 8.60 (d, $J_{65} = 5$ Hz, H-6), 8.69 (s, H-2). – MS (70 eV): $m/e = 248$ (5%, M^+), 149 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{NCO}$).

5-Butanoyl-N,N'-di-tert-butyl-2,4-pyridin-dicarboxamid: Ausb. ca. 3%, Schmp. 156°C , farblose Nadeln aus Methylenchlorid/Tetrachlorkohlenstoff. – IR (KBr): 3380 , 3300 (m, N–H), 2975 , 2940 (w, C–H), 1695 , 1670 , 1645 (s, C=O und Amid I), 1565 , 1530 (s, Amid II und C–C) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.46 , 1.49 (s, je 9H), 1.77 (sext, $J = 7$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6.19 , 7.95 (s, breit, NH), 8.19 (s, H-3), 8.60 (s, H-6). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.36 , 17.60 , 28.61 , 28.66 , 44.50 , 51.34 , 52.67 , 118.94 , 136.62 , 145.03 , 146.91 , 152.45 , 162.03 , 165.30 , 202.56 . – MS (70 eV): $m/e = 347$ (17%, M^+), 332 (75, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 304 (53, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$), 275 (51, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$), 248 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{NCO}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (347.5) Ber. C 65.68 H 8.41 N 12.09 Gef. C 65.57 H 8.39 N 12.21

Tab. 8. Ausbeuten und analytische Daten der in 5-Stellung substituierten 2-Pyridincarbonsäuren 5

| Substanz | Ausb. a) | Schmp. b) | Summenformel (Molmasse) | Analyse | | |
|--|----------|-------------------------|---|--------------------------|--------------|----------------|
| | | | | C | H | N |
| 5-Benzyl-2-pyridin-carbonsäure ^{c)} | 75 | 143 | $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213.2) | Ber. 73.22 Gef. 73.21 | 5.20 5.17 | 6.57 6.52 |
| 5-(4-Chlorbenzyl)-2-pyridincarbonsäure ^{c)} | 92 | 151 | $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ (247.7) | Ber. 63.06 Gef. 63.31 | 4.07 4.05 | 5.65 5.66 |
| 5-(4-Methoxybenzyl)-2-pyridincarbonsäure ^{c)} | 53 | 147 | $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (243.3) | Ber. 69.12 Gef. 69.13 | 5.39 5.42 | 5.76 5.85 |
| 5-(4- <i>tert</i> -Butylbenzyl)-2-pyridincarbonsäure ^{c)} | 83 | 190 | $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (269.3) | Ber. 75.81 Gef. 76.10 | 7.11 7.13 | 5.20 5.20 |
| 5-Butyl-2-pyridin-carbonsäure ^{c, d)} | 65 | 103 – 104 ^{e)} | – | – | – | – |
| 5-(4-Trifluormethylbenzyl)-2-pyridin-carboxamid ^{c, f)} | 45 | 196 – 200 | $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (280.2) | Ber. 60.00 Gef. 60.28 | 3.96 4.26 | 10.00 10.68 |
| 5-(3-Trifluormethylbenzyl)-2-pyridin-carbonsäure ^{c)} | 68 | 144.5 | $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_{1.5}\text{O}_2$ ^{g)} (289.3) | Ber. 58.14 Gef. 58.99 | 3.83 3.71 | 7.26 7.53 |
| 4-(2-Carboxy-5-pyridyl)-butansäure ^{c)} | 65 | 158 (Zers.) | $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ ^{h)} (225.2) | Ber. 53.32 Gef. 52.66 | 5.82 5.84 | 12.44 12.25 |
| 5-(4-Nitrobenzyl)-2-pyridincarbonsäure ^{l)} | 90 | 179 | $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (258.2) | Ber. 60.47 Gef. 60.36 | 3.90 4.01 | 10.85 10.82 |
| 5-(3-Nitrobenzoyl)-2-pyridincarbonsäure ^{k)} | 85 | 177 (Zers.) | $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ ^{l)} (304.3) | Ber. 55.27 Gef. 55.91 | 3.98 3.99 | 9.21 9.24 |

a) Ausbeute in %. – b) In $^\circ\text{C}$. – c) Durch Wolff-Kishner-Reduktion, s. o. – d) Aus 5-Butanoyl-2-pyridincarboxamid und aus 5-Butanoyl-*N,N*-dimethyl-2-pyridincarboxamid mit vergleichbarer Ausb. – e) Lit. ¹⁰⁾ 98°C . – f) Bei der Umsetzung von 5-(4-Trifluormethylbenzoyl)-2-pyridincarboxamid ist die Reduktion der Ketogruppe bereits nach etwa 30 – 40 min vollständig, während die Amidgruppe unter diesen Bedingungen erhalten bleibt; zur Isolierung dieses Produktes wird bei der Aufarbeitung auf das Ansäuern verzichtet. – g) Kristalle enthalten 0.25 mol Hydrazin pro mol Säure. – h) Kristalle enthalten 0.5 mol Hydrazin pro mol Säure. – i) Durch Nitrierung von 5-Benzyl-2-pyridincarbonsäure. – k) Durch Umsetzung von 5-Benzoyl-2-pyridincarboxamid mit Nitriersäure. – l) Die Verbindung enthält 1 mol Kristall-Methanol (NMR-spektroskopischer Nachweis).

Tab. 9. Spektroskopische Daten der in 5-Stellung substituierten 2-Pyridincarbonsäuren 5

| Substanz | IR (KBr) [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^a δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|---|---|---|---|---|
| 5-Benzyl-2-pyridincarbonsäure | 3440 w, (breit), 3020 m, 2405 s, 1890 s, 1700 s, 1690 m, 1675 s | 4.11 (s, -CH ₂ -), 7.15–7.40 (m, 5H), 7.73 (dd, H-4), 8.17 (d, H-3), 8.68 (m, H-6) | 39.00 (-CH ₂ -), 124.38, 126.95, 128.94 (4C), 138.52, 138.68, 141.66, 145.15, 148.40, 165.04 (CO ₂ H) | 213 (25%, M ⁺), 169 (100, M ⁺ - CO ₂), 91 (28, C ₇ H ₇ ⁺) |
| 5-(4-Chlorbenzyl)-2-pyridin- carbonsäure | 3420 m, 3300 m, 3160 m, 1710 m, 1600 s, 1560 s | 4.00 (s, -CH ₂ -), 7.20 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.70 (dd, H-4), 8.16 (d, H-3), 8.61 (m, H-6) | 38.38 (-CH ₂ -), 124.28, 129.16 (2C), 130.28 (2C), 133.01, 136.97, 138.61, 141.18, 145.21, 148.45, 164.66 (CO ₂ H) | 247 (45%, M ⁺), 212 (6, M ⁺ - Cl), 203 (100, M ⁺ - CO ₂), 167 (39, 203 - Cl), 125 (20, C ₇ H ₆ Cl ⁺) |
| 5-(4-Methoxybenzyl)-2-pyridin- carbonsäure | 3440 m (breit), 3020 w, 2930 m, 2840 w, 2450 m, 1740 m, 1690 m, 1610 m, 1590 m, 1580 m | 3.74 (s, OCH ₃), 3.98 (s, -CH ₂ -), 6.92 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.63 (dd, H-4), 8.08 (d, H-3), 8.47 (m, H-6) | 38.17 (-CH ₂ -), 55.31 (OCH ₃), 114.44 (2C), 124.16, 129.95 (2C), 130.55, 138.50, 148.10, 148.39, 158.63, 166.90 (CO ₂ H) | 243 (50%, M ⁺), 213 (1, M ⁺ - CH ₂ O), 199 (100, M ⁺ - CO ₂), 184 (4, 199 - CH ₃), 121 (20, C ₇ H ₆ OCH ₃ ⁺), 91 (4, C ₇ H ₇ ⁺) |
| 5-(4- <i>tert</i> -Butylbenzyl)-2-pyri- dincarbonsäure | 3440 m (breit), 3110 m, 2960 s, 2870 m, 2460 m, 1870 w, 1700 s, 1590 m, 1580 s | 1.31 [s, C(CH ₃) ₃], 4.06 (s, -CH ₂ -), 7.22 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.73 (dd, H-4), 8.14 (d, H-3), 8.58 (m, H-6) | 31.36 [C(CH ₃) ₃], 34.50 [C(CH ₃) ₃], 38.62 (-CH ₂ -), 123.69, 125.93 (2C), 128.57 (2C), 135.41, 138.58, 142.08, 144.41, 148.56, 150.05, 164.27 (CO ₂ H) | 269 (24%, M ⁺), 254 (100, M ⁺ - CH ₃), 225 (5, M ⁺ - CO ₂), 210 (88, 254 - CO ₂), 91 (20, C ₇ H ₇ ⁺), 57 (4, C ₄ H ₉ ⁺) |
| 5-Butyl-2-pyridincarbonsäure | 2950 m, 2850 w, 1750 w, 1695 m | 0.94 (t, <i>J</i> = 7 Hz, -CH ₂ -CH ₃), 1.13–1.86 (m, -CH ₂ -CH ₂ -), 2.78 (t, <i>J</i> = 7 Hz, Pyridin-CH ₂ -), 7.83 (dd, H-4), 8.24 (m, H-3), 8.83 (m, H-6), 12.75 (s, CO ₂ H) | 13.78 (-CH ₃), 22.29 (-CH ₂ -CH ₃), 32.82 (-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 32.95 (Pyr.-CH ₂ -), 124.78, 138.56, 143.04, 145.45, 147.85, 165.70 (CO ₂ H) | 179 (3%, M ⁺), 135 (100, M ⁺ - CO ₂), 92 (18, C ₆ H ₆ N ⁺) |
| 5-(4-Trifluormethylbenzyl)- 2-pyridincarboxamid | 3420 m, 3300 m, 3250 m, 2930 w, 1685 s, 1665 s, 1625 m, 1600 m, 1575 m | 4.10 (s, -CH ₂ -), 7.43 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 7.62 (dd, H-4), 8.11 (d, H-3), 8.42 (m, H-6), 6.50 und 7.85 (s, breit, NH ₂) | — | — |

Tab. 9 (Fortsetzung)

| Substanz | IR (KBr) [cm ⁻¹] | ¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{a)} δ-Werte | ¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ-Werte | MS (70 eV) m/e |
|---|---|---|---|--|
| 5-(3-Trifluormethylbenzyl)- 2-pyridincarbonsäure | 3420 w, 2940 m, 2900 m, 1730 m, 1590 m, 1565 s | 4.05 (s, -CH ₂ -), 7.25–7.46 (m, 4H), 7.55 (dd, H-4), 7.99 (d, H-3), 8.49 (m, H-6) ^{b)} | 38.34 (-CH ₂ -), 123.39 (quart, J _{CF} = 4 Hz), 124.70, 125.33 (quart, J _{CF} = 4 Hz), 129.38, 132.48, 137.37, 139.04, 140.35, 149.55, 154.90, 166.60 (CO ₂ H) ^{b)} | 281 (8%, M [⊕]), 262 (4, M [⊕] - F), 237 (100, M [⊕] - CO ₂), 167 (15), 159 (12, C ₇ H ₆ CF ₃ [⊕]) |
| 4-(2-Carboxy-5-pyridyl)butan- säure | 2960 w, 2920 w, 1700 w, 1595 m, 1565 m | 1.85 (quint, J = 7 Hz, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 2.20 (t, J = 7 Hz, -CH ₂ -CO ₂ H), 2.70 (t, J = 7 Hz, Pyridin-CH ₂ -), 7.72 (d, H-4), 7.97 (d, H-3), 8.48 (m, H-6) ^{b)} | — | — |
| 5-(4-Nitrobenzyl)-2-pyridin- carbonsäure | 3460 m, 3070 w, 1705 m, 1685 s, 1595 m, 1510 s | 4.23 (s, -CH ₂ -), 7.74 (d, H-4), 7.80 (mc, AA'BB'-Typ, 4H), 8.12 (d, H-3), 8.58 (m, H-6) ^{c)} | 36.91 (-CH ₂ -), 122.42 (2C), 123.52, 128.23 (2C), 136.42, 137.74, 144.86, 145.06, 145.37, 147.81, 164.58 (CO ₂ H) ^{c)} | — |
| 5-(3-Nitrobenzoyl)-2-pyridin- carbonsäure | 3440 m, 3080 m, 2490 m, 1935 w, 1690 s, 1670 s, 1610 m, 1590 m | 7.82 (m, H-5'), 8.19 (m, H-6'), 8.33 (m, H-3 und H-4), 8.54 (m, H-4'), 8.65 (m, H-2'), 9.06 (m, H-6) ^{c)} | 124.19, 124.44, 127.50, 130.53, 134.01, 135.69, 137.46, 138.49, 148.00, 149.99, 151.51, 105.50 (CO ₂ H), 191.98 (CO) ^{c)} | |

^{a)} Alle Spektren werden nach 1. Ordnung interpretiert; ungefähre Kopplungskonstanten für Pyridinprotonen: J₄₃ = 8 Hz, J₆₄ = 2 Hz; die Signale von H-3 und H-6 sind bei allen Verbindungen außer 5-(Trifluormethylbenzyl)-2-pyridincarboxamid verbreitert. — ^{b)} Zusatz von [D₆]DMSO. — ^{c)} Zusatz von [D₄]Methanol.

5-(3-Nitrobenzoyl)-2-pyridincarbonsäure: 1.7 g (8.0 mmol) 5-Benzoyl-2-pyridincarboxamid werden portionsweise innerhalb von 15–20 min in eine gerührte, eisgekühlte Mischung aus 2.4 ml rauchender HNO_3 und 3.5 ml konz. H_2SO_4 eingetragen. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 30 min unter Eiskühlung und anschließend 4 h bei Raumtemp. Man gießt auf etwa 100 g Eis und macht die Mischung mit halbkonz. Natronlauge alkalisch. Nach Auflösung des in saurer Lösung abgeschiedenen Feststoffs stellt man den pH-Wert durch Zusatz von Phosphorsäure und etwas festem Natriumdihydrogenphosphat auf 4.5 ein. Bei 4°C fällt aus der Lösung ein gelber Feststoff aus, den man aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Ausb., physikalische und spektroskopische Daten siehe Tab. 8 und 9.

5-(4-Nitrobenzyl)-2-pyridincarbonsäure: 1.75 g (8.20 mmol) 5-Benzyl-2-pyridincarbonsäure (s.u.) gibt man portionsweise unter Rühren zu einer eisgekühlten, frisch zubereiteten Nitrierungsmischung aus 3.3 ml konz. HNO_3 und 4 ml konz. H_2SO_4 . Man rührt noch 4 h bei 0°C, läßt auf Raumtemp. erwärmen und gießt die Mischung auf etwa 40 ml Eis/Wasser. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wird durch Zusatz von Dinatriumhydrogenphosphat und 2 N NaOH auf 4.5 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit destilliertem Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb., physikalische und spektroskopische Daten siehe Tab. 8 und 9.

5-Alkyl-2-pyridincarbonsäuren²³⁾: 20 mmol 5-Acyl-2-pyridincarboxamid in 25 ml Triäthylenglycol werden mit 2.24 g (40.0 mmol) Kaliumhydroxid und 4.29 g (68.7 mmol) 51proz. Hydrazinlösung versetzt und unter Rühren und unter Schutzgas (N_2) 1 h lang auf 110°C erhitzt. Anschließend steigert man die Temp. des Bades auf 190°C und hält sie dort so lange, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist und die dunkelrote Färbung der Reaktionsmischung nach Orange bis Gelb umschlägt. In der Regel ist dies nach 0.5–3 h der Fall. Der pH-Wert der erkalteten Lösung wird nach Verdünnen mit ca. 30 ml dest. Wasser (Chelatbildung!) durch Zusatz von Phosphorsäure und etwas Kaliumdihydrogenphosphat auf pH 4.5 eingestellt. Die ausgefällte 5-Alkyl-2-pyridincarbonsäure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und gegebenenfalls aus Ethanol, Methanol oder Ethanol/Wasser-Mischungen umkristallisiert.

Zur Isolierung der 4-(2-Carboxy-5-pyridyl)butansäure wird die alkalische Lösung zur Entfernung von Triäthylenglycol zunächst viermal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die Dicarbonsäure wird dann ebenfalls bei pH 4.5 als Monohydraziniumsalz ausgefällt, gegebenenfalls muß die wäßrige Phase eingengt werden. Ausb., physikalische Daten und spektroskopische Daten siehe Tab. 8 und 9.

1) R. J. Matta und G. F. Wooten, Clin. Pharmacol. and Ther. **14**, 541 (1973).

2) H. Hidaka und K. Takeya, Nature (London) **239**, 334 (1972).

3) G. Büyüç, Monatsh. Chemie **108**, 437 (1977).

4) N. Finch, T. R. Campbell, C. W. Gemenden, M. J. Antonaccio und H. J. Povalski, J. Med. Chem. **21**, 1269 (1978).

5) K. Miyano, T. Sakasai und H. Hamano, Chem. Pharm. Bull. **26**, 2328 (1978) und dort zit. Lit.

6) A. N. Kost, P. B. Terentev und L. V. Moshentseva, J. Indian Chem. Soc. **45**, 1109 (1968).

7) K. Miyano, T. Koshigoe, T. Sakasai und H. Hamano, Chem. Pharm. Bull. **26**, 1465 (1978) und dort zit. Lit.

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

9) M. Carissimi, P. de Meglio, P. Gentili, S. Manzardo und F. Ravenna, Farmaco, Ed. Sci. **34**, 1039 (1979).

10) R. Tschesche und W. Führer, Chem. Ber. **111**, 3502 (1978).

11) R. A. Abramovitch und G. M. Singer in R. A. Abramovitch, Pyridine and its Derivatives **14**, Suppl. 1, 1. Aufl. Wiley, New York 1974.

12) B. Emmert und E. Asendorf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 1188 (1939).

13) R. A. Barnes in E. Klingsberg, Pyridine and its Derivatives **1**, Kap. 1, Ed. E. Klingsberg, Interscience, New York 1960.

- 14) K. Miyano, T. Sakasai und H. Hamano, *Heterocycles* **14**, 755 (1980).
- 15) F. Minisci, *Fortschr. Chem. Forsch.* **62**, 1 (1976).
- 16) F. Minisci und O. Porta, *Adv. Heterocycl. Chem.* **16**, 123 (1974).
- 17) F. Minisci, *Synthesis* **1973**, 1.
- 18) E. Fritz, Diplomarbeit, Univ. Freiburg 1979.
- 19) H. H. Jaffé, *Chem. Rev.* **53**, 191 (1953).
- 20) E. Fritz, H. Langhals und C. Rüchardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1015.
- 21) Über die Minisci-Acylierung mit Oxalsäureperestern als Radikalquelle wird gesondert berichtet. E. Langhals, H. Langhals und C. Rüchardt, unveröffentlicht.
- 22) F. J. Villani und M. S. King in N. Rabjohn, *Org. Synth.* IV, S. 88, Wiley, New York 1963.
- 23) R. L. Frank und C. Weatherbee, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3482 (1948).
- 24) H. Stetter, H. Kuhlmann und G. Lorenz in R. M. Coates, *Org. Synth.* **59**, 53 (1980).
- 25) C. G. Stuckwisch, G. G. Hammer und N. F. Blau, *J. Org. Chem.* **22**, 1678 (1957).
- 26) A. Arnone, M. Cecere, R. Galli, F. Minisci, M. Perchinunno, O. Porta und G. Gardini, *Gazz. Chim. Ital.* **103**, 13 (1973).
- 27) J. Inczedy, *Analytical Application of Complex Equilibria*, 1. Aufl., Wiley 1976.
- 28) T. M. Medvedeva, A. M. Bezborodov, M. D. Zheludkova, N. F. Zhdanova und A. N. Kudnin, *Khim. Farm. Zh.* **12**, 66 (1978); übersetzt in: *Pharm. Chem. J.* **12**, 614 (1978).
- 29) R. Wolfenstein und F. Hartwich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **48**, 2043 (1915).
- 30) G. Cavallini, E. Milla, E. Grumelli, F. Ravenna und J. Grasso, *Farmaco, Ed. Sci.* **12**, 853 (1957).
- 31) T. Fujii, T. Hiraga, S. Yoshifuji, M. Ohba und K. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 3233 (1978).
- 32) Darstellung analog J. S. Meek und D. T. Osuga in H. E. Baumgarten, *Org. Synth.* V, S. 126, Wiley, New York 1973.
- 33) J. Moffat, M. V. Newton und G. J. Papenmeier, *J. Org. Chem.* **27**, 4058 (1962).

[180/81]