

HANS-WALTER KRAUSE und WOLFGANG LANGENBECK

Über Derivate des Picolinsäure-*N*-oxydes

Aus dem Institut für Katalyseforschung Rostock
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 26. September 1958)

Die Darstellung einiger Derivate des 4-Nitro- bzw. 4-Chlor-picolinsäure-*N*-oxyds wird beschrieben. Die Verbindungen sind durch Reaktion des 4-Nitro-picolinäure-methylester-*N*-oxyds mit den basischen Komponenten darstellbar.

Die Chemie der aromatischen *N*-Oxyde, insbesondere des Pyridins und Chinolins, wurde in den letzten Jahren von E. OCHIAI und Mitarbb.¹⁾ und H. J. DEN HERTOG und Mitarbb.²⁾ umfassend entwickelt. Mehrfach ist dabei auf die große Reaktionsfähigkeit der 4- und – weniger – der 2-Stellung des Pyridin- bzw. Chinolin-*N*-oxyds gegenüber elektrophilen und auch nucleophilen Substitutionen hingewiesen worden^{1,3–5)}.

Die Einführung der Oxydgruppe führt bei einer Reihe von substituierten Pyridinen und Chinolinen zu therapeutisch wirksamen Verbindungen. So zeigten sich besonders in 2-Stellung substituierte Chinolinderivate des 4-Nitro-chinolin-*N*-oxyds⁶⁾ bei Trichomainfektionen wirksam. 4-Nitro-chinolin-*N*-oxyd selbst besitzt fungistatische Eigenschaften⁵⁾. F. FUKUOKA, T. SUGIMURA und S. SAKAI⁷⁾ stellten fest, daß ein Zusammenhang besteht zwischen Tumor- und Glykolyse-Hemmung, die durch Einwirkung von 4-Nitro-2-äthyl- und 4-Nitro-7-chlor-chinolin-*N*-oxyd auf Ehrlichsche Mäusecarcinomzellen verursacht wird. Weitere Hinweise finden sich in der Literatur^{8–11)}.

Nach Untersuchungen von I. ARAI und I. NAKAYAMA¹²⁾ wirken 4-Nitro- bzw. -Amino-pyridin- und -chinolinverbindungen stärker antibakteriell als entsprechende in 4-Stellung anders substituierte Derivate. Die Wirkung wird noch erhöht durch Überführung in die N—O-Verbindung, was mit der Ausbildung chinoider Strukturen erklärt wird. Chinoide Strukturen konnte E. L. EICHHORN¹³⁾ besonders beim 4-Nitro-pyridin-*N*-oxyd wahrscheinlich machen. Danach liegt der Doppelbindungscharakter der C—C-Bindung entlang der Moleküllachse bei ungefähr 90 %.

¹⁾ E. OCHIAI, J. org. Chemistry **18**, 534 [1953] (Zusammenfassung).

²⁾ Letzte Mitteil.: H. J. DEN HERTOG und P. A. DE VILLIERS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **76**, 647 [1957].

³⁾ Zusammenfassung A. R. KATRITZKY, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **10**, 395 [1956].

⁴⁾ S. BASU und K. L. SAHA, Naturwissenschaften **44**, 633 [1957].

⁵⁾ G. BUCHMANN, Chem. Techn. **9**, 388 [1957].

⁶⁾ S. SAKAI, K. MINODA, S. AKAGI und N. OKOTI, J. sci. Res. Inst. [Tokyo] **51**, 91 [1957]; C. A. **51**, 16941 [1957].

⁷⁾ Gann, Japan. J. Cancer Res. **48**, 65 [1957]; C. **1958**, 749.

⁸⁾ F. LEONARD und A. WAJNGURT, J. org. Chemistry **21**, 1077 [1956].

⁹⁾ J. DEKKER und O. M. VAN ANDEL, Nature [London] **181**, 1017 [1958].

¹⁰⁾ Amer. Pat. 2 752 356 [1956]; C. A. **51**, 4443 [1957].

¹¹⁾ M. ECKSTEIN, M. GORCZYCA, A. KOCWA und A. ZEJC, Dissertationes Pharm. **9**, 197–204 [1957]; zit. nach C. A. **52**, 6337 [1958].

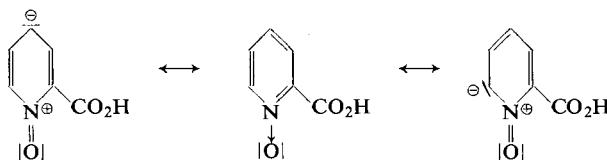
¹²⁾ J. pharmac. Soc. Japan **72**, 167 [1952]; C. A. **46**, 8187 [1952].

¹³⁾ Acta crystallogr. [Copenhagen] **9**, 787 [1956].

Wir haben nun Derivate des 4-Nitro-picolinsäure-*N*-oxyds dargestellt und vor allem in der Carboxylgruppe variiert, da uns diese Verbindungen wegen ihrer möglichen chemotherapeutischen und katalytischen Eigenschaften interessieren.

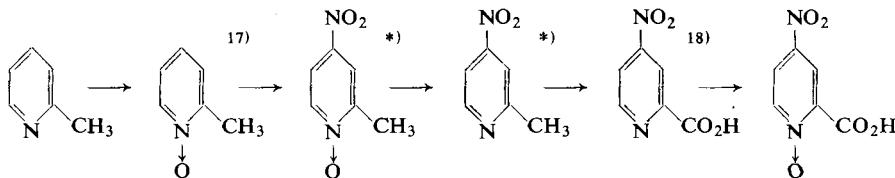
Picolinsäure-*N*-oxyd wurde anfangs aus Picolinsäure¹⁴⁾ nach O. DIELS und K. ALDER¹⁵⁾ hergestellt. Man erhält das *N*-Oxyd aber auch in guten Ausbeuten aus dem leicht darstellbaren Äthylester, wenn man mit einem Überschuß an Perhydrol und Eisessig erhitzt und das Gemisch im Vakuum bis zu einem Sirup eindampft. Verpuffung oder explosionsartige Zersetzung trat in keinem Fall ein. Nach Zugabe von Wasser fiel das *N*-Oxyd in reiner Form an. Im Gegensatz dazu war bei G. T. NEWBOLD und F. S. SPRING¹⁶⁾ beim Methylester unter den Bedingungen der Picolinsäureoxydation keine Umsetzung erfolgt.

Der Eintritt der Nitrogruppe in 4-Stellung war auf Grund des mesomeren Effektes der N—O-Gruppe und des durch die Carboxylgruppe zusätzlich hervorgerufenen induktiven Effektes zu erwarten.



Allerdings bestand daneben die Möglichkeit einer Substitution in 6-Stellung. Diese Stellung ist aber wegen des I-Effektes der N—O-Gruppe weniger negativiert und dürfte deshalb kaum in Reaktion treten.

Die 4-Stellung der Nitrogruppe wurde durch Vergleich mit einem auf folgendem Weg bereiteten Präparat bewiesen:



Beim Versuch, zur Darstellung substituierter Amide und Aminosäureester des 4-Nitro-picolinsäure-*N*-oxyds die Anhydridmethode¹⁹⁾ anzuwenden, wurden ölige Produkte erhalten. Wahrscheinlich reagiert der Chlorameisensäureester auch mit der Nitrogruppe unter Bildung von Nebenprodukten, wie das von anderen Säurechloriden bekannt ist¹⁾. Deshalb sollte die Säure in der üblichen Weise in absoluter methanolischer Salzsäurelösung in den Ester übergeführt werden. Dabei entstand jedoch anstelle

^{*)} Analog 4-Nitro-pyridin siehe I. c.¹⁾.

¹⁴⁾ G. R. CLEMO und G. R. RAMAGE, J. chem. Soc. [London] **1931**, 440.

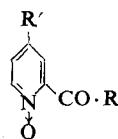
¹⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **505**, 103 [1933]. ¹⁶⁾ J. chem. Soc. [London] **1949**, 133.

¹⁷⁾ V. BOEKELHEIDE und W. J. LINN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 [1954].

¹⁸⁾ E. V. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3167 [1954].

¹⁹⁾ TH. WIELAND und H. BERNHARD, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 [1951]; R. A. BOIS-SONNAS, Helv. chim. Acta **34**, 874 [1951]; J. R. VAUGHAN und R. L. OSATO, J. Amer. chem. Soc. **74**, 676 [1952].

Übersicht über die hergestellten Picolinsäure-N-oxyd-Derivate



R	R'	Formel	Mol.-Gew.	Analyse*) C H	Ausb. in % d. Th.
-OH	NO ₂	C ₆ H ₄ N ₂ O ₅	184.1	Ber. 39.14 2.19 Gef. 39.18 2.38	54
-OCH ₃	NO ₂	C ₇ H ₆ N ₂ O ₅	198.1	Ber. 42.43 3.05 Gef. 42.66 3.25	88
-NH ₂	NO ₂	C ₆ H ₅ N ₃ O ₄	183.1	Ber. 39.35 2.75 Gef. 39.41 2.95	78
-NH-NH ₂	NO ₂	C ₆ H ₆ N ₄ O ₄	198.1	Ber. 36.37 3.05 Gef. 36.53 3.05	90
-N(C ₂ H ₅) ₂	NO ₂	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ · H ₂ O	257.2	Ber. 46.69 5.88 Gef. 46.57 5.85	65
-N(C ₃ H ₇) ₂	NO ₂	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ · H ₂ O	285.3	Ber. 50.52 6.71 Gef. 50.45 6.67	55
-N(C ₄ H ₉) ₂	NO ₂	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₄ · H ₂ O	313.4	Ber. 53.66 7.40 Gef. 53.48 7.48	63
-N(C ₅ H ₁₀)	NO ₂	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₄ · H ₂ O	269.3	Ber. 49.07 5.62 Gef. 49.21 5.76	55
-NHCH ₂ · CO ₂ C ₂ H ₅	NO ₂	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₆	269.2	Ber. 44.61 4.12 Gef. 44.48 4.08	91
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NHCH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	NO ₂	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₆	283.2	Ber. 46.64 4.63 Gef. 46.37 4.59	88
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NHCH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	NO ₂	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₆	297.3	Ber. 48.48 5.09 Gef. 48.66 5.21	90
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NHCH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	NO ₂	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₆	311.3	Ber. 50.16 5.50 Gef. 50.00 5.19	89
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NHCH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	NO ₂	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₆	325.3	Ber. 51.68 5.89 Gef. 51.14 5.82	83
-OH	Cl	C ₆ H ₄ ClNO ₃	173.5	Ber. 41.51 2.31 Gef. 41.41 2.64	66
-OCH ₃	Cl	C ₇ H ₆ ClNO ₃	187.5	Ber. 44.80 3.21 Gef. 45.42 3.58	65
-NH ₂	Cl	C ₆ H ₅ ClN ₂ O ₂	172.5	Ber. 41.70 2.90 Gef. 41.45 3.24	81**)
-NH-NH ₂	Cl	C ₆ H ₆ ClN ₃ O ₂	187.5	Ber. 38.42 3.24 Gef. 39.20 3.24	75**)

*) Bei den Verbrennungen traten Schwierigkeiten auf, da sich ein Teil der Substanzen beim Anheizen explosionsartig zersetzte.

**) Bezogen auf Ester.

des gewünschten Nitroesters 4-Chlor-picolinsäure-methylester-N-oxyd. Bekanntlich erfolgt auch bei Einwirkung von Säurechloriden leicht Austausch der Nitrogruppe gegen Halogen. H. J. DEN HERTOG und W. P. COMBE²⁰⁾ erhielten das 4-Chlor-pyridin-N-oxyd aus der 4-Nitroverbindung auch durch mehrstündigtes Erhitzen mit HCl im Einschlußrohr bzw. durch 24 stdg. Kochen unter Rückfluß. In unserem Fall war nach 5 stdg. Erhitzen die Nitrogruppe zu 65% ausgetauscht. Offenbar wird die Beweglichkeit der Nitrogruppe in 4-Stellung durch die Carboxylgruppe stark erhöht. Zum gleichen Ergebnis führte das Erhitzen des 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyds mit konz. Salzsäure, wobei nach 4 Stdn. 66% Chlorverbindung entstanden war.

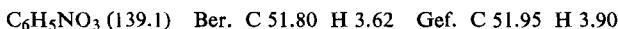
Die Veresterung des 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyds gelang mit Diazomethan. Versuche, das Picolinsäure-methylester-N-oxyd²¹⁾ zu nitrieren, gelangen nicht. In den Estern des 4-Nitro- bzw. 4-Chlor-picolinsäure-N-oxyds lagen die gewünschten Verbindungen vor, die sich leicht mit Aminen und Aminosäureestern umsetzen ließen (s. die Tab.). So fallen die Hydrazide nach Zugabe der Hydrazinlösung zur alkoholischen Aufschlämmung nach kurzem Schütteln aus. 4 stdg. Erwärmen mit verschiedenen α -Aminosäureestern führte zu den erwarteten Verbindungen, die in Ausbeuten um 90% und in hoher Reinheit anfielen. Die hergestellten Verbindungen zeigt die Tabelle.

Über die Ergebnisse der chemotherapeutischen Prüfung wird später an anderer Stelle berichtet werden.

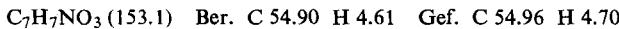
Fräulein H. WEIDT danken wir sehr für ihre Unterstützung bei den präparativen Arbeiten. Für die Ausführung der Analysen sind wir Fräulein M. WITT dankbar.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Picolinsäure-N-oxyd: 10 g *Picolinsäure-äthylester* wurden mit 100 ccm Eisessig und 100 ccm Perhydrol auf dem Wasserbad 3–4 Stdn. auf 80° erhitzt. Die klare Lösung wurde i. Vak. stark eingeengt (Schutzscheibe) und das zurückgebliebene Öl mit Wasser versetzt, wobei das *N-Oxyd* kristallisierte. Farblose Kristalle vom Schmp. 160–161° (aus Äthanol). Ausb. 54 bis 87% d. Th.



Picolinsäure-methylester-N-oxyd: 2.5 g *Picolinsäure-N-oxyd* wurden in 40 ccm absolut. Methanol durch 2½ stdg. Erhitzen unter Rückfluß und Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in Lösung gebracht. Danach wurde überschüss. Methanol i. Vak. abdestilliert, das Öl in Eiswasser gegossen und die Lösung natriumcarbonatalkalisch gemacht. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Chloroform wurde das Lösungsmittel nach dem Trocknen i. Vak. abgedampft und das bräunliche Öl aus wenig Toluol umkristallisiert. Farblose Säulen vom Schmp. 73–74°.



²⁰⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas **70**, 581 [1951].

²¹⁾ Der Ester wurde erstmals von NEWBOLD und SPRING¹⁶⁾ dargestellt, aber nicht isoliert. D. JERCHEL und W. MELLOH, Liebigs Ann. Chem. **613**, 144 [1958], haben ihn mit Diazomethan gewonnen und durch Destillation gereinigt. Ohne Kenntnis dieser Arbeit haben wir den Ester durch Salzsäure-Veresterung und Umkristallisation aus Toluol erhalten.

*) Die Schmpp. sind unkorrigiert.

4-Nitro-picolinäsäure-N-oxyd

a) 5 g *Picolinsäure-N-oxyd* wurden unter Kühlung mit 50 ccm konz. Schwefelsäure und 7 ccm HNO₃ (d 1.514) versetzt und auf dem Ölbad unter Röhren 4 Stdn. auf 135° erhitzt. Am anderen Morgen wurde die klare Lösung auf Eis gegossen, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 139—140° (Zers.) (aus Wasser).

b) 2 g *4-Nitro-picolinäsäure*¹⁸⁾ wurden mit 20 ccm Eisessig und 20 ccm Perhydrol 3—4 Stdn. auf 70—80° erhitzt. Nach dem Einengen der Lösung i. Vak. wurde der sich abscheidende Niederschlag mit Wasser versetzt und danach aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 139—140° (Zers.). Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Produkt 139—140° (Zers.). Löslich in Dimethylformamid und Aceton. Schwer löslich in Äthanol und Wasser.

4-Chlor-picolinäsäure-methylester-N-oxyd: 2 g *4-Nitro-picolinäsäure-N-oxyd* wurden in 50 ccm absol. Methanol unter Rückfluß und Einleiten von Chlorwasserstoff 5 Stdn. erhitzt. Der Alkohol wurde i. Vak. abdestilliert, der krist. Rückstand mit Eiswasser aufgenommen, mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformrückstand gab, aus wenig Toluol umkristallisiert, lange farblose Nadeln vom Schmp. 104°. Durch Ansäuern der natriumcarbonatalkalischen Lösung ließ sich nichtumgesetzte Säure zurückgewinnen.

4-Chlor-picolinäsäure-amid-N-oxyd: 2 g *4-Nitro-picolinäsäure-N-oxyd* wurden wie oben in den Ester übergeführt. Der Rückstand wurde mit konz. Ammoniak versetzt und das gebildete Amid aus Wasser und nochmals aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 146—148° *).

4-Chlor-picolinäsäure-hydrazid-N-oxyd: 2 g *4-Nitro-picolinäsäure-N-oxyd* wurden wie oben in den Ester übergeführt. Der Rückstand wurde in 20 ccm Methanol aufgenommen und mit 0.7 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat-Lösung versetzt. Beim Umschütteln schied sich das *Hydrazid* fast augenblicklich in farblosen Nadeln ab. Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 179 bis 180°.

4-Chlor-picolinäsäure-N-oxyd: 4 g *4-Nitro-picolinäsäure-N-oxyd* wurden mit 50 ccm konz. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei ging die Nitroverbindung in Lösung, und es entwickelten sich nitrose Gase. Die gelbe Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand (3 g) nach dem Trocknen über KOH aus Wasser und danach aus Toluol umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 120—122° (Zers.). Schwer löslich in Wasser und Toluol, löslich in Dimethylformamid und Aceton.

4-Nitro-picolinäsäure-methylester-N-oxyd: 3.6 g gepulvertes *4-Nitro-picolinäsäure-N-oxyd* wurden in 60 ccm absol. Aceton aufgeschlämmt und unter Röhren und Eiskühlung mit einer *Diazomethan*-Lösung (bereitet aus 5 g Nitrosomethylharnstoff, 15 ccm 40-proz. Kalilauge und 70 ccm Äther) innerhalb von 30 Min. verestert. Danach wurde eine weitere Stde. gerührt und über Nacht stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde aus Xylool umkristallisiert, derbe Spieße vom Schmp. 135° *).

Die äther. Lösung ergab nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Xylool eine zweite, weniger reine Fraktion. Löslich in Aceton und Dimethylformamid. Schwer löslich in Äthanol, Benzol und Wasser.

4-Nitro-picolinäsäure-amid-N-oxyd: 2 g gepulvter *Ester* ergaben nach Zugabe von überschüssigem konz. Ammoniak schon nach dem Umschütteln einen farblosen Niederschlag. Nach 12 Stdn. wurde aus viel Wasser unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert. Feine

*) Bei längerem Aufbewahren tritt Verfärbung ein.

blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 246°. Schwer löslich in Äthanol und Aceton. Löslich in Dimethylformamid.

4-Nitro-picolinsäure-hydrazid-N-oxyd: 2 g gepulverter *Ester* wurden in 100 ccm Methanol aufgeschlämmt und mit 2 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat*-Lösung versetzt. Beim Umschütteln bildete sich augenblicklich das *Hydrazid*. Nach 1 stdg. Erhitzen unter Rückfluß zur Ver vollständigung der Reaktion wurde aus viel Äthanol umkristallisiert. Gelbe Schuppen vom Schmp. 184—185° (Zers.). Schwer löslich in Wasser und Aceton. Löslich in Dimethylformamid.

4-Nitro-picolinsäure-diäthylamid-N-oxyd: 2 g gepulverter *Ester* (0.01 Mol) wurden in einem mit Rührer versehenen Körbchen mit 20 ccm Methanol und 4 ccm Wasser versetzt. Nach Zutropfen von 1.03 ccm *Diäthylamin* (0.01 Mol) entstand bei 3—5 stdg. Röhren eine klare Lösung, die i. Vak. eingeengt wurde. Das zurückbleibende Öl wurde im Exsikkator getrocknet, wobei Kristallisation einsetzte. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Benzol gab blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 126° (Zers.). Die Verbindung kristallisierte nach der Analyse mit 1 Mol. Wasser. Löslich in Wasser, Äthanol, Dimethylformamid und Aceton. Schwer löslich in Benzol.

4-Nitro-picolinsäure-di-n-propylamid-N-oxyd: Darstellung wie oben. Es wurden 1.5 ccm *Di-n-propylamin* (0.01 Mol) zugegeben. Aus Benzol große quadratische Platten, die ab 115° sintern und bei 119—120° schmelzen. Löslich in Wasser, Äthanol und Dimethylformamid. Schwer löslich in Benzol. Kristallisierte mit 1 Mol. Wasser.

4-Nitro-picolinsäure-di-n-butylamid-N-oxyd: Darstellung wie oben. Es wurden 1.7 ccm *Di-n-butylamin* (0.01 Mol) zugesetzt. Nach dem Einengen hinterließ ein krist. Rückstand. Aus Benzol fast farblose derbe Kristalle vom Schmp. 128—129° (Zers.). Löslich in Wasser, Äthanol und Dimethylformamid. Schwer löslich in Benzol. Kristallisierte mit 1 Mol. Wasser.

4-Nitro-picolinsäure-piperidid-N-oxyd: Darstellung wie oben. Es wurden 1.1 ccm *Piperidin* (0.01 Mol) zugesetzt. Aus wenig Äthanol hellgelbe lange Nadeln vom Schmp. 139° (Zers.)^{*)}. Leicht löslich in Wasser, schwerer löslich in Äthanol, Dimethylformamid und Aceton. Kristallisierte mit 1 Mol. Wasser.

Darstellung der α-Aminosäureester-Derivate: 2 g *4-Nitro-picolinsäure-methylester-N-oxyd* (0.01 Mol) wurden mit 30 ccm Methanol und 0.02 Mol *α-Aminosäureester* 4 Stdn. auf 65° erwärmt und gelegentlich umgeschüttelt, wobei der *Ester* in Lösung ging. Nach dem Erkalten und — falls erforderlich — nach dem Anreiben fielen die Verbindungen in feinen Schuppen aus. Die Filtrate ergaben nach dem Einengen i. Vak. eine zweite, weniger reine Fraktion. Umkristallisation aus Methanol. Löslich in Aceton und Dimethylformamid. Schwerer löslich in Wasser und Äthanol.

N-[4-Nitro-pyridin-N-oxyd-carboyl-(2)]-glycin-äthylester: Blaßgelbe Schuppen vom Schmp. 126°.

N-[4-Nitro-pyridin-N-oxyd-carboyl-(2)]-alanin-äthylester: Farblose Schuppen vom Schmp. 128—129°.

N-[4-Nitro-pyridin-N-oxyd-carboyl-(2)]-α-aminobuttersäure-äthylester: Farblose Schuppen vom Schmp. 109—110°.

N-[4-Nitro-pyridin-N-oxyd-carboyl-(2)]-norvalin-äthylester: Farblose Schuppen vom Schmp. 124°.

N-[4-Nitro-pyridin-N-oxyd-carboyl-(2)]-norleucin-äthylester: Farblose Schuppen vom Schmp. 96—97°.

^{*)} Bei längerem Aufbewahren tritt Verfärbung ein.