

118. Chemotherapie der experimentellen Tuberkulose II¹⁾.

Kernsubstituierte Isonicotinsäurehydrazide²⁾

von O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni und A. Studer.

(19. IV. 55.)

1. Einleitung.

Von den drei Pyridincarbonsäurehydraziden zeigt das Isonicotinsäurehydrazid eine starke antituberkulöse Wirksamkeit, während das Picolinsäurehydrazid nur schwach und das Nicotinsäurehydrazid gar nicht wirksam sind³⁾. Für die gute Wirksamkeit scheint daher das Vorliegen der Isonicotinsäurehydrazid-Struktur wesentlich zu sein.

Über den Einfluss der Kernsubstitution auf die antituberkulöse Wirksamkeit des Isonicotinsäurehydrazids liegen schon einige Untersuchungen vor. Mit einer einzigen Ausnahme, dem 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid⁴⁾, waren alle in den bisher veröffentlichten Arbeiten beschriebenen Substitutionsprodukte praktisch unwirksam. Vor dem Bekanntwerden der antituberkulösen Aktivität des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids wurde sogar der Schluss gezogen, die Einführung eines Substituenten in den Kern des Isonicotinsäurehydrazids bewirke den Verlust der Aktivität⁵⁾.

Die vorliegende Arbeit handelt von Isonicotinsäurehydrazid-Derivaten, die im Kern durch Kohlenwasserstoffreste oder durch funktionelle Gruppen substituiert sind.

2. Synthese der substituierten Isonicotinsäurehydrazide.

Die Synthese der in der Tab. 1 aufgeführten, im Kern durch einen Kohlenwasserstoffrest substituierten Isonicotinsäurehydrazide erfolgte nach drei in ihren Grundzügen bereits bekannten Methoden. Die acht in 2- oder in 2- und 3-Stellung substituierten Hydrazide (**2–8** und **12**) wurden in Anlehnung an eine Methode zur Synthese der 2-Äthyl-isonicotinsäure⁶⁾ gewonnen. Danach wird Cyanacetamid

¹⁾ Erste Mitteilung: B. Fust, A. Studer & E. Böhni, Schweiz. Z. Tuberkul. **12** (1955) (im Druck).

²⁾ Vorgetragen vor der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Lugano am 6. September 1953; vgl. Chimia **7**, 235 (1953).

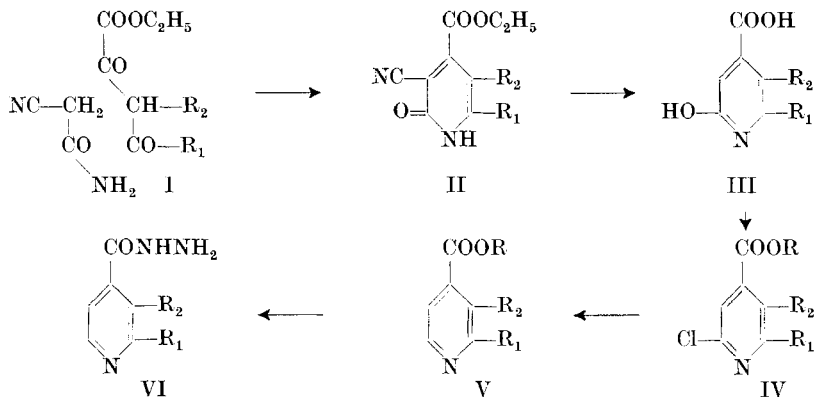
³⁾ J. Bernstein, W. A. Lott, B. A. Steinberg & H. L. Yale, Amer. Rev. Tubercul. **65**, 357 (1952).

⁴⁾ S. Maruyama & H. Imamura, Ann. Repts. Takeda Research Lab. **12**, 62 (1953); O. Efimovsky & P. Rumpf, Bull. Soc. chim. France **1954**, 648. Vgl. auch F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, Schweiz. Patentanmeldung 81324 vom 27. Juni 1952.

⁵⁾ J. Bernstein, W. P. Jambor, W. A. Lott, F. Pansy, B. A. Steinberg & H. L. Yale, Amer. Rev. Tubercul. **67**, 354 (1953).

⁶⁾ A. H. Tracy & R. C. Elderfield, J. org. Chemistry **6**, 70 (1941).

mit einem α -Äthoxalyl-ke-ton I (R_1 = Alkyl oder Phenyl, R_2 = H oder $R_1 + R_2$ = Tetramethylen) zum Cyan-pyridon II cyclisiert und hierauf das Kondensationsprodukt durch Verseifung und Decarboxylierung in die entsprechende substituierte 6-Oxy-isonicotinsäure III übergeführt. Diese geht durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Phosphorpentachlorid und einem niederen Alkohol in den substituierten 6-Chlor-isonicotinsäureester IV (R = CH_3 oder C_2H_5) über. Nach Entfernung des Chlors durch Hydrierung wird der gebildete Ester V zur Gewinnung des Hydrazids VI mit Hydrazinhydrat umgesetzt.



Für die Herstellung der Hydrazide **9** und **11** wurde die Isonicotinsäuresynthese von *D. A. van Dorp & J. F. Arens*¹⁾ angewendet, indem 3-Methyl-pyridin bzw. 2-Methyl-5-äthyl-pyridin in Gegenwart von Zinkstaub mit Chlorameisenester umgesetzt und das Kondensationsprodukt nacheinander einer Pyrolyse und einer Dehydrierung unterworfen wurde. Die so gewonnenen homologen Isonicotinsäureester wurden auf übliche Weise in die Hydrazide übergeführt. Leider liess sich dieser elegante Syntheseweg nur bei den beiden erwähnten Pyridinhomologen anwenden (Ausbeute 15 bzw. 2%), während er bei 2-Methyl-, 2-Phenyl- und 2,6-Dimethyl-pyridin versagte.

Die zur Darstellung des 2,6-Dimethyl-isonicotinsäurehydrazids (**10**) benötigte Säure wurde aus der 2,6-Dimethyl-3-amino-isonicotinsäure²⁾ durch Entfernung der Aminogruppe über die Diazoniumverbindung gewonnen.

Als Ausgangsprodukte für die elf in Tab. 2 zusammengestellten, in 2- oder in 2- und 6-Stellung durch funktionelle Gruppen substituierten Isonicotinsäurehydrazide (**13–23**) dienen die 2,6-Dichlor-isonicotinsäure³⁾ und ihre Ester⁴⁾. Die Chloratome dieser Verbin-

¹⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **66**, 189 (1947).

²⁾ *J. M. Gulland & R. Robinson*, J. chem. Soc. **127**, 1493 (1925).

³⁾ *A. Behrmann & A. W. Hofmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, 2681 (1884).

⁴⁾ *H. Meyer & E. v. Beck*, Mh. Chem. **36**, 731 (1915); *W. J. Sell & F. W. Dootson*, J. chem. Soc. **71**, 1068 (1897).

Tabelle 1. Kernalkylierte Isonicotinsäurehydrazide.

Nr.	<div> <div> <div>CONHNH₂</div> <div> <div>R₃</div> <div> <div>R₂</div> <div>R₁</div> </div> </div> <div> <div>R₄</div> <div>R₃</div> <div>R₂</div> <div>R₁</div> </div> </div> </div>				Toxizität mg/kg			Antituberkulöse Wirkung mg/kg		Isoniazid- Index	Relative tuberkulo- statische (50-proz.) Wirkung im Reagensglas γ/cm ³
					DL 90	DL 50	DL 10	+	(+)		
1	H	H	H	H	p. os 200	140	50	10	7,5	100	0,02
2 ¹⁾	CH ₃	H	H	H	s.c. 200	140	50	7,5	2,5	100	0,04
3	C ₂ H ₅	H	H	H	p. os 300	140	100	10	7,5	100	
4	C ₃ H _{7-n}	H	H	H	s.c. 500	150	50	2,5	1,75 ³⁾	143	0,25
5	C ₃ H _{7-i}	H	H	H	p. os 300	280	100	20	10	38	1,4
6	C ₄ H _{9-i}	H	H	H	s.c. 300	230	100	20	15 ³⁾	17	
7	C ₄ H _{9-t}	H	H	H	p. os 600	360	200		50		
8	C ₆ H ₅	H	H	H	s.c. 400	230	100		20		
9 ²⁾	H	CH ₃	H	H	p. os 750	390	100		25		5
10	CH ₃	H	H	CH ₃	s.c. 300	250	200		50		40
11	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	p. os 500	350	100		25		
12	<div> <div>CONHNH₂</div> <div> <div>CH₂</div> <div> <div>CH₂</div> <div>CH₂</div> </div> </div> </div>				p. os 1000	500	250		25		60
					s.c. 1000	450	250		50		60
					p. os 1000	400	250		50		60
					p. os 1000	690	250		50		60
					s.c. 1000	600	250		50		16
					p. os 200	120	25		7,5		40
					s.c. 200	140	50		10		
					p. os 1500	830	500		100		
					s.c. 1000	680	250		50		160

¹⁾ Das 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid wurde auch von andern Autoren geprüft und als wirksam befunden; siehe Fussnote 4 auf S. 1033.

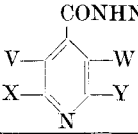
²⁾ J. Bernstein, W. P. Jambor, W. A. Lott, F. Panisil, B. A. Stenberg & H. L. Yale, Amer. Rev. Tubercul. **67**, 354 (1953), haben das

3-Methyl-isonicotinsäurehydrazid ebenfalls geprüft und als unwirksam befunden. ³⁾ Interpoliert.

dungen lassen sich leicht gegen andere Reste austauschen, und zwar werden je nach den angewandten Bedingungen beide Chloratome oder nur eines ersetzt. Mit Ammoniak entstehen so Aminoverbindungen⁵⁾, mit Hydrazinhydrat Hydrazinverbindungen¹⁾ und mit Natriumalkoholaten Alkoxyverbindungen²⁾. Bei den Substitutionsprodukten, in denen nur ein Chloratom ausgetauscht worden ist, lässt sich das zweite durch Hydrierung entfernen, wodurch man zu 2-monosubstituierten Isonicotinsäuren gelangt³⁾. Die Säuren wurden durch Behandlung ihrer Methyl- oder Äthylester mit Hydrazinhydrat in die entsprechenden Hydrazide übergeführt⁴⁾.

Tabelle 2.

Isonicotinsäurehydrazide mit funktionellen Kernsubstituenten.

Nr.					Toxizität mg/kg p. os			Antituberkulöse Wirkung mg/kg p. os		
	V	W	X	Y	DL 90	DL 50	DL 10	+	(+)	-
13 ⁵⁾	H	H	H	OCH ₃	400	200	100			25
14	H	H	H	OC ₂ H ₅	750	460	200			40
15	H	H	Cl	NHNH ₂	750	350	100			20
16	H	H	Cl	OC ₂ H ₅	750	580	200			40
17	H	H	Cl	OC ₃ H ₇	1250	670	250			50
18 ⁶⁾ 7)	H	H	OH	OH			> 10000			2500
19 ⁷⁾	H	H	Cl	Cl	500	340	100			20
20 ⁷⁾	H	H	NH ₂	NH ₂	7500	2700	1000			200
21 ⁸⁾	H	H	OCH ₃	OCH ₃	400	270	200			50
22	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	750	380	100			20
23	H	H	OC ₄ H _{9-n}	OC ₄ H _{9-n}	1000	510	50			10
24	H	H	OH	CH ₃			> 10000			2500
25	H	H	Cl	CH ₃	300	230	50			10
26	H	NH ₂	CH ₃	CH ₃	500	270	100			25
27	CH ₂ OH	OH	H	CH ₃	1000	830	500			100

Fünf der oben angeführten Präparate wurden auch von anderen Autoren geprüft und als unwirksam befunden⁵⁻⁸⁾.

¹⁾ H. Meyer & E. v. Beck, Mh. Chem. **36**, 731 (1915).

²⁾ J. Büchi, P. Labhart & L. Ragaz, Helv. **30**, 507 (1947).

³⁾ Y. Okajima & I. Seki, J. pharmaceut. Soc. Japan **73**, 845 (1953), haben diese Methode ebenfalls angewandt, um zu 2-monosubstituierten Isonicotinsäure-Derivaten zu gelangen.

⁴⁾ Y. Okajima & I. Seki, l. c., beschreiben die Darstellung der Hydrazide **13**, **14**, **16**, **21**, **22** und **23**, jedoch ohne Angaben über die biologische Wirksamkeit zu machen.

⁵⁾ M. Shimizu, T. Naito, G. Ohta, K. Suzuki, A. Kasahara, K. Murai & K. Asano, J. pharmaceut. Soc. Japan **72**, 1639 (1952).

⁶⁾ G. Carrara, F. M. Chiancone, V. D'Amato, E. Ginoulhiac, C. Martinuzzi, U. M. Teotino & N. Visconti, Gazz. chim. ital. **82**, 652 (1952).

⁷⁾ H. C. Beyerman & J. S. Bontekoe, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **72**, 262 (1953).

⁸⁾ F. H. McMillan, F. Leonard, R. I. Meltzer & J. A. King, J. Amer. pharmaceut. Assoc. Sci. Ed. **42**, 457 (1953).

Tab. 2 enthält im weiteren noch vier kernalkylierte Isonicotinsäurehydrazide, die aber zusätzlich im Kern eine funktionelle Gruppe enthalten (24–27). Sie wurden mit Ausnahme der Substanz 27 aus Zwischenprodukten der Synthese der kernalkylierten Isonicotinsäurehydrazide 2 und 10 gewonnen. Das Hydrazid 27 stellten wir durch Umsetzung des Lactons der 2-Methyl-3-oxy-5-oxymethyl-isonicotinsäure¹⁾ mit Hydrazinhydrat her.

3. Biologische Auswertung.

a) Toxizität für Mäuse. Die Toxizitätswerte wurden auf Grund einer einmaligen oralen oder subcutanen Applikation ermittelt. Die Tiere erhielten die Präparate als wässrige Lösungen oder als Suspensionen in Gummi arabicum und wurden bis zu 8 Tagen beobachtet²⁾.

b) Verhalten gegen die experimentelle Tuberkulose der Maus. Intravenös mit dem humanen Tuberkelbazillenstamm H37Rv infizierte Inzuchtmäuse erhielten die Präparate per os in Biscuitform oder auch subcutan vom Tage nach der Infektion an während 18 Tagen. Als Maximaldosis wurde in der Regel $\frac{1}{5}$ oder $\frac{1}{4}$ der symptomfrei verträglichen DL 10% eingesetzt. Darauf wurden die Tiere getötet, obduziert und die Befunde nach der Methode von B. Fust et al.³⁾ erhoben und ausgewertet. Der Isoniazid-Index erlaubt den gewichtsmässigen Vergleich der Aktivität der geprüften Verbindung mit derjenigen von Isonicotinsäurehydrazid. Er errechnet sich aus dem Quotienten

$$\frac{\text{aktive Minimaldosis von Isonicotinsäurehydrazid}}{\text{aktive Minimaldosis von Präparat X}} \cdot 100.$$

Die aktive Minimaldosis ist in den Tabellen mit (+) bezeichnet.

c) Verhalten gegen Tuberkelbazillen im Reagensglas. Die Verbindungen wurden in Wasser, direkt im Nährmedium oder in β -Acetamino-buttersäureäthylester gelöst und in der Nährlösung nach Dubos auf ihre relative tuberkulostatische Wirkung gegen humane Tuberkelbazillen (Stamm H37Rv) getestet. Die angegebenen Hemmwerte wurden nach 7-tägiger Bebrütung festgestellt und bedeuten eine 50-proz. Wachstumsverminderung gegenüber der Wachstumsintensität in den präparatenfreien Kontrollnährböden³⁾.

4. Ergebnisse.

a) Bei den kernalkylierten Isonicotinsäurehydraziden der Tab. 1 (2–12) wiesen einzig die in 2-Stellung mit einem niederen Alkyl substituierten Isonicotinsäurehydrazide eine ausgeprägte anti-tuberkulöse Wirksamkeit auf. Das 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid (2) ist bei oraler Verabreichung gleich wirksam gegen Tuberkulose wie das Isonicotinsäurehydrazid (1), bei subcutaner sogar noch etwas besser. Das 2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazid (3) ist weniger wirksam als die 2-Methyl-Verbindung. Bei weiterer Verlängerung der Seitenkette in Stellung 2 (4–8) geht die Wirksamkeit rasch verloren. Dieser Wirkungsabfall geht besonders deutlich aus den Angaben über die tuberkulostatische Wirkung im Reagensglas hervor.

¹⁾ J. W. Huff & W. A. Perlzweig, J. biol. Chemistry **155**, 345 (1944).

²⁾ B. Fust, A. Studer & E. Böhni, Schweiz. Z. Tuberkul. **12** (1955) (im Druck).

³⁾ Die Methode ist näher beschrieben in B. Fust, A. Studer & E. Böhni, Schweiz. Z. Tuberkul. **9**, 226 (1952).

Während die Substitution der 2-Stellung des Isonicotinsäurehydrazids durch Methyl keinen Abfall der Wirksamkeit verursachte, bewirkte die analoge Substitution der 3-Stellung (**9**) völlige Inaktivierung. Die von uns untersuchten di-alkylsubstituierten Isonicotinsäurehydrazide **10**, **11** und **12** waren ebenfalls unwirksam.

b) Die mit funktionellen Gruppen substituierten Isonicotinsäurehydrazide der Tab. 2 (**13**—**27**) waren in den angewandten Dosen unwirksam. Aus Toxizitätsgründen konnten nur die Präparate **18** und **24** in grösseren Dosen eingesetzt werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

Die nach dem Formelschema auf Seite 1034 hergestellten Hydrazide **2**—**8** und **12** wurden gemäss den folgenden allgemeinen Arbeitsvorschriften gewonnen.

Cyan-pyridone II²⁾. Methode A. 1 Mol Äthoxalyl-keton I, 1 Mol Cyanacetamid und 1 Mol feingepulvertes trockenes Kaliumcarbonat werden in 1 l Aceton 8—14 Std. unter Rühren gekocht. Nach dem Abkühlen wird das abgeschiedene Kaliumsalz des Cyan-pyridons abgesaugt, das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand wird zusammen mit dem ungelösten Kaliumsalz in Wasser gelöst. Durch Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure gewinnt man daraus das freie Cyan-pyridon, das gegebenenfalls durch Umkristallisieren gereinigt werden muss.

Methode B. 1 Mol Cyanacetamid wird in 750 cm³ Alkohol durch Erwärmen gelöst. Dann fügt man 1 Mol Äthoxalyl-keton I zu und bei einer Temperatur von 60° noch 0,3 Mol Piperidin. Die Temperatur steigt etwas an und nach einiger Zeit beginnen sich Kristalle abzuscheiden. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur lässt man im Eisschrank ganz auskristallisieren, saugt ab und wäscht mit kaltem Alkohol nach.

Methode C. 1 Mol Cyanacetamid wird in 450 cm³ absolutem Alkohol gelöst und zu einer Natriumäthylatlösung aus 1,05 Mol Natrium und 300 cm³ absolutem Alkohol gegeben, wobei das Natriumsalz des Cyanacetamids ausfällt. In die kräftig gerührte Suspension tropft man unter Kühlung mit Eiswasser 1 Mol Äthoxalyl-keton I, worauf noch 18 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt wird. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird nun im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird nach Zugabe von wenig Natriumhydroxyd in Wasser gelöst. Nach Filtration mit Tierkohle wird das Cyanpyridon durch Ansäuern ausgefällt.

Substituierte 6-Oxy-isonicotinsäuren III. Ein Gewichtsteil Cyan-pyridon II wird mit einer Mischung von je 1—1½ Raumteilen konzentrierter Schwefelsäure und Wasser 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wird langsam mit Wasser und Eis auf etwa 10 Raumteile verdünnt, wodurch die Oxysäure ausgefällt wird. Man lässt einige Zeit im Eisschrank stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum bei 60° (Ausbeuten 85—95%). Für die folgende Umsetzung ist das Produkt genügend rein.

Substituierte 6-Chlor-isonicotinsäureester IV. 1 Mol Oxysäure III wird in 2,5 Mol Phosphoroxychlorid suspendiert und unter Rühren auf 110° (Badtemp.) erwärmt. Bei dieser Temperatur werden portionenweise 2,5 Mol Phosphorpentachlorid eingetragen, wobei bei jeder Zugabe eine heftige Reaktion (Aufschäumen) erfolgt. Nach beendigem Eintragen wird die Temperatur des Bades auf 140° erhöht. Man ersetzt nach 1 Std. den Rückflusskühler durch einen absteigenden Kühler und destilliert das Phosphoroxychlorid so weit als möglich ab, wobei am Schluss die Temperatur des Ölbadess auf etwa

¹⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

²⁾ H. Henecka, Chem. Ber. **82**, 36 (1949), hat den Einfluss des Kondensationsmittels (Kaliumcarbonat, Piperidin oder Natriumäthylat) auf die Bildung von Cyan-pyridonen aus 1,3-Dicarbonylverbindungen und Cyanacetamid am Beispiel des Acetylbreuztraubensäureäthylesters untersucht und gefunden, dass Kaliumcarbonat (Methode A) die besten Resultate ergibt.

160° erhöht wird. Zum Rückstand tropft man unter Rühren und Eiswasserkühlung etwa 10 Mol eines Alkohols (Methanol oder Äthanol), rührt dann noch bei Zimmertemperatur oder leicht erhöhter Temperatur 1 Std. weiter, giesst auf Eis, äthert aus und wäscht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral. Der gebildete Chloresther wird durch Vakuumdestillation gereinigt.

Substituierte Isonicotinsäureester V. 1 Mol Chloresther IV wird in einer Lösung von 1,1 Mol Kaliumacetat in 800–1000 cm³ des dem Ester entsprechenden Alkohols mittels 20–30 g 5-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur hydriert, wobei 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Man filtriert hierauf vom Katalysator und vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab, engt das Filtrat im Vakuum stark ein, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral und fraktioniert das Hydrierungsprodukt nach dem Abdampfen des Äthers durch eine gute Kolonne.

Substituierte Isonicotinsäurehydrazide VI. 1 Mol Ester V wird in 150 cm³ Alkohol mit 1¼ Mol 65- bis 85-proz. Hydrazinhydrat 3 Std. gekocht. Hierauf werden Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazinhydrat im Vakuum vollständig abdestilliert. Der gelbe zähe Rückstand kristallisiert meist innert kurzer Zeit. Zur Reinigung wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid (2). Aus der 2-Methyl-6-oxy-isonicotinsäure¹⁾ wurde in 80-proz. Ausbeute der bei 60–61° schmelzende 2-Methyl-6-chlor-isonicotinsäure-methylester (Sdp. 134–136°/17 mm)²⁾ hergestellt. Der daraus durch Hydrierung gewonnene 2-Methyl-isonicotinsäure-methylester (Ausbeute 75%) war ein farbloses Öl vom Sdp. 108–110°/19 mm, $n_D^{25} = 1,5069$. In Kältemischung erstarrt das Öl zu einer Kristallmasse vom Smp. 4–5°.

$C_8H_9O_2N$ Ber. C 63,56 H 6,00% Gef. C 63,92 H 5,87%

Das 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 113–114° (aus Essigester oder Alkohol)³⁾.

$C_7H_9ON_3$ Ber. C 55,61 H 6,00 N 27,80%
Gef. „ 55,54 „ 6,01 „ 27,71%

2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazid (3). Ausgehend von der 2-Äthyl-6-oxy-isonicotinsäure⁴⁾ erhielt man in 86-proz. Ausbeute den 2-Äthyl-6-chlor-isonicotinsäure-äthylester (Sdp. 82–90°/0,2 mm, $n_D^{25} = 1,5096$) und daraus in 80-proz. Ausbeute den 2-Äthyl-isonicotinsäure-äthylester vom Sdp. 130–131°/23 mm, $n_D^{25} = 1,4946$.

$C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,01 H 7,30% Gef. C 67,12 H 7,43%

Das 2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 76–78° (aus Benzol oder Alkohol).

$C_8H_{11}ON_3$ Ber. C 58,16 H 6,71% Gef. C 58,31 H 6,77%

2-Propyl-isonicotinsäurehydrazid (4). Ausgehend von 2-Propyl-5-cyan-6(1H)-pyridon-4-carbonsäure-äthylester⁵⁾ wurde die 2-Propyl-6-oxy-isonicotinsäure vom Smp. 277–279° Zers. (evakuiertes Röhrchen) gewonnen und daraus der 2-Propyl-6-chlor-isonicotinsäure-methylester (Sdp. 150–153°/16 mm, Ausbeute 89%). Der 2-Propyl-isonicotinsäure-methylester entstand daraus in 87-proz. Ausbeute und siedete bei 130–131°/20 mm, $n_D^{25} = 1,4997$. Das 2-Propyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 74–76° (aus Benzol).

$C_9H_{13}ON_3$ Ber. C 60,31 H 7,31% Gef. C 60,14 H 6,92%

2-Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid (5). Der 2-Isopropyl-5-cyan-6(1H)-pyridon-4-carbonsäure-äthylester wurde aus Isobutyrylbrenztraubensäure-äthylester⁶⁾

¹⁾ J. C. Bardhan, J. chem. Soc. **1929**, 2223.

²⁾ S. Maruyama & H. Imamura, Ann. Repts. Takeda Research Lab. **12**, 62 (1953), geben als Smp. 62–64° an.

³⁾ S. Maruyama & H. Imamura, l. c., geben als Smp. 120–122° an.

⁴⁾ A. H. Tracy & R. C. Elderfield, J. org. Chemistry **6**, 70 (1941).

⁵⁾ W. Gruber & K. Schlögl, Mh. Chem. **81**, 83 (1950).

⁶⁾ A. Lapworth & A. C. O. Hann, J. chem. Soc. **81**, 1485 (1902).

und Cyanacetamid nach Methode A in 70-proz. Ausbeute gewonnen, Smp. 189–191° (gelbe Nadeln aus verdünntem Alkohol). Die daraus erhaltene 2-Isopropyl-6-oxy-isonicotinsäure schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 343–345° unter Zers. (evakuiertes Röhrchen) und lieferte in 80-proz. Ausbeute den 2-Isopropyl-6-chlor-isonicotinsäure-methylester vom Sdp. 80–83°/0,04 mm, $n_D^{25} = 1,5125$. Dessen Hydrierungsprodukt, der 2-Isopropyl-isonicotinsäure-methylester, siedete bei 127–128°/25 mm, $n_D^{25} = 1,4975$ (Ausbeute 70%).

$C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,01 H 7,30% Gef. C 67,25 H 7,46%

Das 2-Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid war ein gelbliches zähes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; $n_D^{25} = 1,5624$.

$C_9H_{13}ON_3$ Ber. N 23,45% Gef. N 23,68%

2-Isobutyl-isonicotinsäurehydrazid (6). Der 2-Isobutyl-5-cyan-6(1H)-pyridon-4-carbonsäure-äthylester wurde aus Isovalerylbrenztraubensäure-äthylester¹⁾ und Cyanacetamid nach Methode A in 65-proz. Ausbeute gewonnen; Smp. 152–154° (hellgelbe Blättchen aus Alkohol). Die daraus erhaltene 2-Isobutyl-6-oxy-isonicotinsäure schmolz nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 277–278° (evakuiertes Röhrchen).

$C_{10}H_{13}O_3N$ Ber. C 61,52 H 6,71% Gef. C 61,70 H 6,77%

Diese lieferte in 70-proz. Ausbeute den 2-Isobutyl-6-chlor-isonicotinsäure-äthylester vom Sdp. 105–110°/0,6 mm, $n_D^{25} = 1,5017$. Das Hydrierungsprodukt, der 2-Isobutyl-isonicotinsäure-äthylester, siedete bei 146–147°/23 mm, $n_D^{25} = 1,4875$.

$C_{12}H_{17}O_2N$ Ber. C 69,54 H 8,27% Gef. C 69,44 H 8,14%

Das 2-Isobutyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 74–76° (aus Essigester/Petroläther).

$C_{10}H_{15}ON_3$ Ber. N 21,75% Gef. N 21,58%

1-(2-Isobutyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin²⁾, Smp. 191–193° (aus Alkohol).

$C_{18}H_{21}O_3N_3$ Ber. N 12,84% Gef. N 13,04%

1-(2-Isobutyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin²⁾, Smp. 91–93° (aus Alkohol).

$C_{26}H_{45}O_2N_3$ Ber. N 9,74% Gef. N 10,03%

2-(tert. Butyl)-isonicotinsäurehydrazid (7). Pivaloylbrenztraubensäure-äthylester³⁾ und Cyanacetamid wurden nach Methode A in 70-proz. Ausbeute zum 2-(tert. Butyl)-5-cyan-6(1H)-pyridon-4-carbonsäure-äthylester kondensiert, Smp. 191–193° (hellgelbe Prismen aus Alkohol). Dieser lieferte die 2-(tert. Butyl)-6-oxy-isonicotinsäure, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 331–332° (evakuiertes Röhrchen) schmolz. Der daraus gewonnene 2-(tert. Butyl)-6-chlor-isonicotinsäure-methylester (Sdp. 100–110°/0,5 mm, Smp. 60–61°) ging bei der Hydrierung in 60-proz. Ausbeute in den 2-(tert. Butyl)-isonicotinsäure-methylester vom Sdp. 129–130°/23 mm, $n_D^{25} = 1,4950$ über.

$C_{11}H_{15}O_2N$ Ber. C 68,37 H 7,82% Gef. C 68,36 H 7,82%

Das 2-(tert. Butyl)-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 92–93° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{10}H_{15}ON_3$ Ber. N 21,75% Gef. N 21,84%

1-(2-tert. Butyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin²⁾, Smp. 87–91° (aus verd. Alkohol).

$C_{26}H_{45}O_2N_3$ Ber. N 9,74% Gef. N 9,69%

¹⁾ W. Borsche & K. Thiele, Ber. deutsch. chem. Ges. **56**, 2132 (1923).

²⁾ Darstellungsmethode siehe O. Isler et al., Helv. **38**, 1046 (1955).

³⁾ A. Rossi & H. Schinz, Helv. **32**, 1967 (1949).

2-Phenyl-isonicotinsäurehydrazid (8). Durch Kondensation von Benzoylbrenztraubensäure-äthylester¹⁾ mit Cyanacetamid nach Methode B entstand der 2-Phenyl-5-cyan-6(1H)-pyridon-4-carbonsäure-äthylester (Smp. 228–230°, gelbe Prismen aus Eisessig) in 60-proz. Ausbeute.

$C_{15}H_{12}O_3N_2$ Ber. C 67,15 H 4,51 N 10,44%
Gef. „ 66,96 „ 4,23 „ 10,68%

Dieser lieferte durch Verseifung und Decarboxylierung die 2-Phenyl-6-oxy-isonicotinsäure vom Smp. 330° Zers. (aus Eisessig). Der daraus gewonnene 2-Phenyl-6-chlor-isonicotinsäure-äthylester (Ausbeute 75%) schmolz bei 89° (aus 80-proz. Alkohol)²⁾ und siedete bei 185°/2 mm. Durch Hydrierung entstand daraus in 95-proz. Ausbeute der 2-Phenyl-isonicotinsäure-äthylester vom Smp. 42–43° (aus tief-sied. Petroläther)³⁾ und Sdp. 134–138°/0,1 mm. Das 2-Phenyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 127–128° (aus Essigester).

$C_{12}H_{11}ON_3$ Ber. N 19,71% Gef. N 19,54%

2,3-Tetramethylen-isonicotinsäurehydrazid (12). Der aus 2-Äthoxalyl-cyclohexanon⁴⁾ und Cyanacetamid nach Methode C in 50-proz. Ausbeute dargestellte 2,3-Tetramethylen-5-cyan-6(1H)-pyridon-4-carbonsäure-äthylester schmolz bei 204–207° (gelblichgrüne Kristalle aus Methylalkohol).

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ Ber. C 63,41 H 5,73 N 11,38%
Gef. „ 63,19 „ 5,57 „ 11,56%

Durch Verseifung und Decarboxylierung entstand daraus die 2,3-Tetramethylen-6-oxy-isonicotinsäure vom Smp. 293–296° (aus Alkohol).

$C_{10}H_{11}O_3N$ Ber. C 62,16 H 5,74 N 7,25%
Gef. „ 62,08 „ 5,90 „ 7,34%

Diese lieferte in einer Ausbeute von 57% den 2,3-Tetramethylen-6-chlor-isonicotinsäure-methylester vom Sdp. 180–185°/20 mm, Smp. 63–64° (aus Ligroin).

$C_{11}H_{12}O_2NCl$ Ber. Cl 15,71% Gef. Cl 15,72%

Der 2,3-Tetramethylen-isonicotinsäure-methylester siedete bei 93–94°/0,01 mm und lieferte das 2,3-Tetramethylen-isonicotinsäurehydrazid vom Smp. 135–136° (aus Benzol/Petroläther und Methylalkohol/Äther).

$C_{10}H_{13}ON_3$ Ber. C 62,80 H 6,85 N 21,99%
Gef. „ 62,91 „ 6,94 „ 22,23%

3-Methyl-isonicotinsäurehydrazid (9). Aus 46 g β -Picolin erhielt man nach der Methode von D. A. van Dorp & J. F. Arens⁵⁾ 8,5–16,5 g (= 10–20% der Theorie, bezogen auf eingesetztes β -Picolin) 3-Methyl-isonicotinsäure-äthylester vom Sdp. 120–122°/20 mm, $n_D^{25} = 1,5000$. Das daraus nach der allgemeinen Vorschrift bereitete 3-Methyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 127–128° (aus Essigester oder Alkohol/Benzol)⁶⁾.

$C_7H_9ON_3$ Ber. C 55,61 H 6,00% Gef. C 55,83 H 6,06%

1-(3-Methyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin⁷⁾, Smp. 242–244° (aus Alkohol).

$C_{15}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 14,74% Gef. N 14,98%

¹⁾ C. Beyer & L. Claisen, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 2178 (1887).

²⁾ D.R.P. 634197, Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **23**, 589 (1940), gibt den Smp. 88° an.

³⁾ D.R.P. 634197, I. c., gibt den Smp. 40–41° an.

⁴⁾ A. Kötz & A. Michels, Liebigs Ann. Chem. **350**, 204 (1906).

⁵⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **66**, 189 (1947). Diese Autoren gewannen Isonicotinsäure-äthylester aus Pyridin in einer Ausbeute von 7,3–10% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Pyridin.

⁶⁾ H. L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. M. Perry & J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1933 (1953), geben den Smp. 125–126° an.

⁷⁾ Darstellungsmethode siehe O. Isler et al., Helv. **38**, 1046 (1955).

1-(3-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin¹⁾, Smp. 104–108° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{10}H_{15}ON_3$ Ber. C 62,15 H 7,83% Gef. C 62,47 H 7,80%

1-(3-Methyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin¹⁾, Smp. 129–132° (aus Alkohol).

$C_{23}H_{39}O_2N_3$ Ber. N 10,79% Gef. N 10,70%

2-Methyl-5-äthyl-isonicotinsäurehydrazid (11). Aus Aldehydcollidin erhielt man in schlechter Ausbeute (2–3% der Theorie) nach der Methode von *D. A. van Dorp & J. F. Arens*²⁾ den 2-Methyl-5-äthyl-isonicotinsäure-äthylester vom Sdp. 130–140°/20 mm, $n_D^{25} = 1,4975$. Das daraus nach der allgemeinen Vorschrift hergestellte 2-Methyl-5-äthyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 150–152° (aus Alkohol).

$C_9H_{13}ON_3$ Ber. C 60,31 H 7,31% Gef. C 60,31 H 7,58%

1-(2-Methyl-5-äthyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin¹⁾, Smp. 234–238° (aus Alkohol).

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ Ber. N 13,41% Gef. N 13,62%

1-(2-Methyl-5-äthyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin¹⁾, Smp. 132–134° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{12}H_{19}ON_3$ Ber. C 65,11 H 8,66% Gef. C 64,81 H 8,40%

1-(2-Methyl-5-äthyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin¹⁾, Smp. 132–136° (aus Alkohol).

$C_{25}H_{43}O_2N_3$ Ber. N 10,06% Gef. N 10,34%

2,6-Dimethyl-isonicotinsäurehydrazid (10). 58,1 g 2,6-Dimethyl-3-amino-isonicotinsäure³⁾ wurden mit 700 cm³ 1,5-n. Salzsäure versetzt, wodurch die Substanz in Lösung ging und als Hydrochlorid wieder ausfiel. Bei 0–5° wurde eine Lösung von 24,15 g Natriumnitrit in 25 cm³ Wasser unter Rühren zutropft. Die orangefarbene Lösung, die auf Jodkali-Stärkepapier noch schwach positiv reagieren soll, wurde nun bei 30° rasch in eine Suspension von 60 g Zinkstaub in 6 l Alkohol eingetragen. Nach Aufhören der Stickstoffentwicklung erhöhte man die Temperatur noch für 30 Min. auf 50°, filtrierte dann vom Zink ab und dampfte das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Nach Zugabe eines Gemisches von 500 cm³ absolutem Alkohol und 500 cm³ Benzol wurde abermals zur Trockene eingedampft. Man kochte darauf den Rückstand 10 Min. mit 350 cm³ absolutem Alkohol, filtrierte von anorganischem Material ab und kochte nach Zugabe von 60 cm³ konzentrierter Schwefelsäure über Nacht unter Rückfluss. Dann goss man auf Eis, sättigte mit Pottasche und ätherte aus. Die Ätherextrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Fraktionieren des Rückstandes erhielt man 18 g 2,6-Dimethyl-isonicotinsäure-äthylester als farbloses Öl vom Sdp. 68–73°/0,05 mm, das bald vollständig erstarrte. Ausbeute 29% der Theorie. Das daraus nach der allgemeinen Vorschrift bereitete 2,6-Dimethyl-isonicotinsäurehydrazid schmolz bei 151–152° (aus Essigester oder Methanol/Benzol).

$C_8H_{11}ON_3$ Ber. C 58,16 H 6,71 N 25,44%

Gef. „ 57,82 „ 6,41 „ 25,81%

2-Methoxy-isonicotinsäurehydrazid (13). 2-Methoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester: 82,4 g 2,6-Dichlor-isonicotinsäure-methylester⁴⁾ wurden unter Kühlung mit Eiswasser auf einmal zu einer Lösung von 9,2 g Natrium in 400 cm³ abs. Methanol gegeben. Man erhitze die erhaltene Suspension unter zeitweiligem Schütteln auf dem Dampfbad bis zur Lösung und hielt dann 10 Std. am Rückfluss. Aus dem Reaktionsgemisch destillierte man etwa 300 cm³ Methanol ab und fällte nach dem Erkalten den gebildeten 2-Methoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester durch Einrühren von 300 cm³ Eis-

¹⁾ Darstellungsmethode siehe *O. Isler et al.*, *Helv.* **38**, 1046 (1955).

²⁾ Siehe Anmerkung 5, Seite 1041.

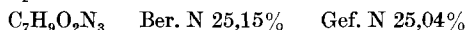
³⁾ *J. M. Gulland & R. Robinson*, *J. chem. Soc.* **127**, 1493 (1925).

⁴⁾ *H. Meyer & E. v. Beck*, *Mh. Chem.* **36**, 731 (1915).

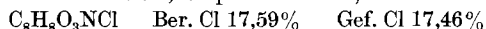
wasser aus. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit 600 cm³ 50-proz. Methanol aufgeköcht, erkalten gelassen und abgenutscht. Der so erhaltene 2-Methoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester vom Smp. 102–104° ist zur Weiterverarbeitung rein genug; Ausbeute 84%.

2-Methoxy-isonicotinsäure-methylester: Eine Suspension von 60,5 g 2-Methoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester in 300 cm³ Methanol und 6 cm³ Wasser wurde mit 32 g Kaliumacetat und 20 g 5-proz. Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der zur Abhydrierung des Chlors benötigten Wasserstoffmenge nutschte man vom Katalysator ab und destillierte aus dem Filtrat den Grossteil des Methanols ab. Den Rückstand versetzte man unter gutem Umrühren mit ca. 50 cm³ Eiswasser, nutschte ab und trocknete im Vakuum-Exsikkator über Calciumchlorid; Ausbeute 41,4 g. Durch Ausäthern des Filtrats und Waschen der Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung erhielt man weitere 4,3 g. Der so erhaltene 2-Methoxy-isonicotinsäure-methylester vom Smp. 33–35¹⁾ kann ohne weitere Reinigung zur Darstellung des Hydrazids verwendet werden.

2-Methoxy-isonicotinsäurehydrazid: Eine Lösung von 45,7 g 2-Methoxy-isonicotinsäure-methylester in 160 cm³ Äthanol wurde mit 19,2 g 85-proz. Hydrazinhydrat 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Man liess einige Std. im Eiskasten stehen und nutschte das gebildete 2-Methoxy-isonicotinsäurehydrazid ab. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; Totalausbeute 86%. Das Analysenpräparat schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 135–138²⁾.



2-Äthoxy-isonicotinsäurehydrazid (14). 2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure: Eine Lösung von 9,2 g Natrium in 270 cm³ abs. Äthanol wurde mit 38,2 g 2,6-Dichlorisonicotinsäure³⁾ versetzt und anschliessend unter Rühren 5½ Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte im Wasserstrahlvakuum zur Trockene, löste den Rückstand in 170 cm³ Wasser und fällte durch Einrühren von 20 cm³ Eisessig die gebildete 2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure aus. Diese wurde abgenutscht, mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen und bei 120° getrocknet. Die Rohausbeute betrug 74%. Zur Analyse wurde dreimal aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 163–165⁴⁾.



2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester: 20 g rohe 2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure wurden mit 75 cm³ frisch destilliertem Thionylchlorid 3½ Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit, und der Rückstand wurde über eine 5 cm-Raschig-Ring-Kolonne im Hochvakuum destilliert. Das erhaltene Säurechlorid (20,8 g vom Sdp. 85–100°/0,1 mm) wurde unter Rühren in 150 cm³ abs. Methanol eingetropft, worauf noch 1 Std. auf dem Wasserbad weitergerührt wurde. Man brachte im Wasserstrahlvakuum bei 30–35° zur Trockene, nahm den festen Rückstand in 50 cm³ Methanol auf und fällte den gebildeten 2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester durch langsame Zugabe von 45 cm³ Wasser aus; Ausbeute 18,5 g.

2-Äthoxy-isonicotinsäure-methylester: 32,3 g 2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester wurden in der oben beim 2-Methoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester beschriebenen Weise hydriert. Das im Wasserstrahlvakuum zur Trockne gebrachte Filtrat des Hydriergemisches wurde in Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Destillation 23,1 g 2-Äthoxy-isonicotinsäure-methylester als farbloses Öl vom Sdp. 107–110°/13 mm.

¹⁾ M. Shimizu, T. Naito, G. Ohta, K. Suzuki, A. Kasahara, K. Murai & K. Asano, J. pharmaceut. Soc. Japan **72**, 1639 (1952), finden für den auf anderem Wege gewonnenen Methylester den Smp. 34–35°.

²⁾ M. Shimizu et al., l. c., geben den Smp. 136–137° an.

³⁾ A. Behrmann & A. W. Hofmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, 2681 (1884).

⁴⁾ Y. Okajima & I. Seki, J. pharmaceut. Soc. Japan **73**, 845 (1953), geben den Smp. 166° an.

2-Äthoxy-isonicotinsäurehydrazid: Aus 2-Äthoxy-isonicotinsäure-methylester analog wie beim 2-Methoxy-isonicotinsäurehydrazid. Ausbeute 95%, Smp. 146—149° (aus Benzol-Äthanol)¹⁾.

$C_8H_{11}O_2N_3$ Ber. N 23,20% Gef. N 23,04%

2-Hydrazino-6-chlor-isonicotinsäurehydrazid (15). Gewonnen aus 2,6-Dichlor-isonicotinsäure-methylester nach der Vorschrift von *H. Meyer & E. v. Beck*²⁾; Smp. 211—213° (aus verd. Alkohol).

$C_6H_8ON_5Cl$ Ber. N 34,75 Cl 17,59% Gef. N 34,89 Cl 17,31%

2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäurehydrazid (16). Aus 2-Äthoxy-6-chlor-isonicotinsäure-methylester analog wie beim 2-Methoxy-isonicotinsäurehydrazid. Ausbeute 80%, Smp. 188—190° (aus Äthanol)³⁾.

$C_8H_{10}O_2N_3Cl$ Ber. N 19,50 Cl 16,45% Gef. N 19,84 Cl 16,38%

2-Allyloxy-6-chlor-isonicotinsäurehydrazid (17). 2-Allyloxy-6-chlor-isonicotinsäurechlorid: Eine durch portionenweisen Zusatz von 14,26 g Natrium zu einer Mischung von 37,2 g abs. Allylalkohol und 500 cm³ abs. Xylol unter Rühren und mehrstündigem Kochen hergestellte Natriumallylat-Suspension wurde nach dem Erkalten auf einmal mit 53,7 g 2,6-Dichlor-isonicotinsäure versetzt und dann 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf destillierte man im Wasserstrahlvakuum das Xylol ab, nahm den Rückstand in Wasser auf, säuerte mit Eisessig an und ätherte aus. Das nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende gelbliche Öl, die rohe 2-Allyloxy-6-chlor-isonicotinsäure, wurde ohne weitere Reinigung durch Kochen mit Thionylchlorid und Benzol in das Säurechlorid (Sdp. 93°/0,08 mm) übergeführt.

2-Allyloxy-6-chlor-isonicotinsäurehydrazid: 50,7 g 2-Allyloxy-6-chlor-isonicotinsäurechlorid wurden unter Kühlung mit Eiswasser bei 8—15° zu einer Lösung von 5,25 g Natrium in 200 cm³ abs. Methanol im Verlaufe von 25 Min. zugetropft, worauf noch kurze Zeit bei 30° weitergerührt wurde. Nach dem Filtrieren wurde im Wasserstrahlvakuum bei 35° vom Lösungsmittel befreit und der verbleibende rohe Methylester in üblicher Weise durch Kochen mit Hydrazinhydrat in Alkohol in das Hydrazid übergeführt; Smp. 126—130° (aus Benzol).

$C_9H_{10}O_2N_3Cl$ Ber. C 47,48 H 4,43 Cl 15,58%
Gef. „ 47,33 „ 4,37 „ 15,32%

2,6-Dioxy-isonicotinsäurehydrazid (18), 2,6-Dichlor-isonicotinsäurehydrazid (19) und 2,6-Diamino-isonicotinsäurehydrazid (20). Die Herstellung dieser drei Hydrazide ist bereits von *H. Meyer & E. v. Beck* (19, 20)⁴⁾ bzw. *H. C. Beyerman & J. S. Bontekoe* (18)⁵⁾ beschrieben worden.

2,6-Dimethoxy-isonicotinsäurehydrazid (21). 52,5 g 2,6-Dimethoxy-isonicotinsäure⁶⁾ wurden in 500 cm³ abs. Methanol mit 3 cm³ konz. Schwefelsäure 5½ Std. unter Rückfluss gekocht, erkalten gelassen, auf 2 l Eiswasser gegossen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung schwach alkalisch gestellt. Der ausgefallene Ester wurde abgentscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in üblicher Weise in das Hydrazid übergeführt. Ausbeute 67%, Smp. 163,5—165,5° (aus Methanol)⁷⁾.

$C_8H_{11}O_3N_3$ Ber. C 48,72 H 5,62 N 21,32%
Gef. „ 48,96 „ 5,69 „ 21,66%

2,6-Diäthoxy-isonicotinsäurehydrazid (22). Aus 2,6-Diäthoxy-isonicotinsäurechlorid⁸⁾ wurde mit abs. Äthanol der Äthylester hergestellt, der ohne Reinigung in üb-

¹⁾ *Y. Okajima & I. Seki*, l. c., geben den Smp. 152° an.

²⁾ *Mh. Chem.* **36**, 731 (1915).

³⁾ *Y. Okajima & I. Seki*, l. c., geben als Smp. 192° an.

⁴⁾ *Mh. Chem.* **36**, 731 (1915). ⁵⁾ *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **72**, 262 (1953).

⁶⁾ *F. H. McMillan, F. Leonard, R. I. Meltzer & J. A. King*, *J. Amer. pharmaceut. Assoc. Sci. Ed.* **42**, 457 (1953).

⁷⁾ *F. H. McMillan et al.*, l. c., geben als Smp. 170—171° an.

⁸⁾ *J. Büchi, P. Labhart & L. Ragaz*, *Helv.* **30**, 507 (1947).

licher Weise mit Hydrazinhydrat in äthanolischer Lösung in das Hydrazid übergeführt wurde; Smp. 128,5–132° (aus 30-proz. Methanol)¹⁾.

$C_{10}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 18,67% Gef. N 18,79%

2,6-Dibutoxy-isonicotinsäurehydrazid (23). Durch Umsetzung von 2,6-Dibutoxy-isonicotinsäurechlorid²⁾ mit abs. Äthanol und darauffolgendem Eindampfen wurde der 2,6-Dibutoxy-isonicotinsäure-äthylester als gelbliche Flüssigkeit erhalten, die ohne weitere Reinigung in üblicher Weise ins Hydrazid übergeführt wurde; Smp. 96–98° (aus 85-proz. Methanol oder 30-proz. Äthanol)³⁾.

$C_{14}H_{23}O_3N_3$ Ber. N 14,94% Gef. N 15,07%

2-Methyl-6-oxy-isonicotinsäurehydrazid (24). 25 g 2-Methyl-6-oxy-isonicotinsäuremethylester⁴⁾, 15 cm³ 85-proz. Hydrazinhydrat und 250 cm³ Methylalkohol wurden unter Rühren 1 Std. zum Kochen erhitzt und hierauf mit 250 cm³ warmem Wasser versetzt. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierte das Produkt aus und wurde aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 15 g, Smp. 275–280° (Zers.).

$C_7H_9O_2N_3$ Ber. N 25,14% Gef. N 25,04%

2-Methyl-6-chlor-isonicotinsäurehydrazid (25). 123 g 2-Methyl-6-chlor-isonicotinsäuremethylester, 50 cm³ 85-proz. Hydrazinhydrat und 200 cm³ Methylalkohol wurden unter Rühren 1 Std. zum Kochen erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde das kristalline Produkt abgesaugt, mit kaltem Methylalkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 65 g, Smp. 147–148°⁵⁾.

$C_7H_8ON_3Cl$ Ber. C 45,29 H 4,34 N 22,64 Cl 19,10%
Gef. „ 45,15 „ 4,26 „ 22,84 „ 19,08%

2,6-Dimethyl-3-amino-isonicotinsäurehydrazid (26). 2,6-Dimethyl-3-amino-isonicotinsäuremethylester: Eine Lösung von 20 g 2,6-Dimethyl-3-amino-isonicotinsäure in 300 cm³ Methanol wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und dann unter Durchleiten von Chlorwasserstoff 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in wenig Eiswasser gelöst und nach Sättigen mit Natriumhydrogencarbonat erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Chloroforms kristallisierte man aus hochsiedendem Petroläther um, Smp. 61°.

2,6-Dimethyl-3-amino-isonicotinsäurehydrazid: Das aus dem Methylester in üblicher Weise bereitete Hydrazid schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 132°.

$C_8H_{12}ON_4$ Ber. C 53,32 H 6,71% Gef. C 52,97 H 6,53%

2-Methyl-3-oxy-5-oxymethyl-isonicotinsäurehydrazid (27). 24,5 g Lacton der 2-Methyl-3-oxy-5-oxymethyl-isonicotinsäure⁶⁾ wurden in 2 l Alkohol mit 18 cm³ 85-proz. Hydrazinhydrat 6½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen auf 700 cm³ kristallisierten 20,2 g Hydrazid aus. Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen erhielt man weitere 4,5 g. Smp. 179° (aus Alkohol)⁷⁾.

$C_8H_{11}O_3N_3$ Ber. C 48,72 H 5,62 N 21,31%
Gef. „ 49,07 „ 5,79 „ 21,26%

Die Verbindungen **9–12**, **18–20**, **26** und **27** wurden von A. H. Lutz, M. Montavon, R. Schläpfer, M. Walter und P. Zeller hergestellt. Die Mikroanalysen sind unter der Leitung von H. Waldmann ausgeführt worden.

¹⁾ Y. Okajima & I. Seki, l. c., geben als Smp. 137° an.

²⁾ J. Büchi, P. Labhart & L. Ragaz, Helv. **30**, 507 (1947).

³⁾ Y. Okajima & I. Seki, l. c., geben als Smp. 98° an.

⁴⁾ J. C. Bardhan, J. chem. Soc. **1929**, 2223.

⁵⁾ S. Maruyama & H. Imamura, Ann. Repts. Takeda Research Lab. **12**, 62 (1953), geben als Smp. 150–151° an.

⁶⁾ J. W. Huff & W. A. Pertzweig, J. biol. Chemistry **155**, 345 (1944).

⁷⁾ H. L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. M. Perry & J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1933 (1953), geben als Smp. 184–186° an.

SUMMARY.

Some twenty-six isonicotinic acid hydrazides substituted in the pyridine ring by hydrocarbon groups or by functional substituents, such as hydroxy, chlorine, alkoxy, and amino, were synthesized according to conventional methods and tested for their antitubercular action.

2-Methylisonicotinic acid hydrazide has approximately the same potency as isonicotinic acid hydrazide, whereas 2-ethylisonicotinic acid hydrazide is markedly less effective. Further lengthening of the side chain at position 2 and alkylation at other points of the pyridine ring as well as the introduction of functional groups resulted in practically inactive compounds.

Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

119. Chemotherapie der experimentellen Tuberkulose III¹⁾. Derivate des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids²⁾

von **O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni und A. Studer.**

(19. IV. 55.)

Wird Isonicotinsäurehydrazid mit Aldehyden oder Ketonen umgesetzt oder an der Hydrazidgruppierung mit Kohlenwasserstoff- oder Säureresten substituiert, so bleibt die antituberkulöse Wirksamkeit erhalten³⁾. Wir haben daher dieses Prinzip auf das dem Isonicotinsäurehydrazid in seiner Wirksamkeit ebenbürtige 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid¹⁾ angewandt.

Die Umsetzung von 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid mit Aldehyden und Ketonen lieferte in meist glatt verlaufender Reaktion die entsprechenden Hydrazone (Tab. 1 und 2). Anomal reagierten Formaldehyd und Mesityloxyd. Im ersten Falle entstand ein schwerlösliches Reaktionsprodukt (1), das auf Grund der Analysenwerte und der Löslichkeit als ein polymeres (2-Methyl-isonicotinyl)-hydrazon des Formaldehyds anzusehen ist. Im zweiten Falle reagierten zwei Mole

¹⁾ Zweite Mitteilung: *O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni & A. Studer*, *Helv.* **38**, 1033 (1955).

²⁾ Vorgetragen vor der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Lugano am 6. September 1953; vgl. *Chimia* **7**, 235 (1953).

³⁾ Siehe z. B. *H. A. Offe, W. Siefken & G. Domagk*, *Z. Naturforsch.* **7b**, 462 (1952); *J. Bernstein, W. P. Jambor, W. A. Lott, F. Pansy, B. Steinberg & H. L. Yale*, *Amer. Rev. Tubercul.* **67**, 354 (1953); *F. H. McMillan, F. Leonard, R. I. Meltzer & J. A. King*, *J. Amer. pharmaceut. Assoc. Sci. Ed.* **42**, 457 (1953); *H. H. Fox & J. T. Gibas*, *J. org. Chemistry* **18**, 983, 994, 1375 (1953); *W. Wenner*, *ibid.* **18**, 1333 (1953).