

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

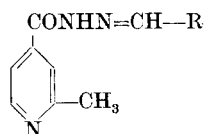
¹⁾ Zweite Mitteilung: O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni & A. Studer, *Helv.* **38**, 1033 (1955).

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).

Tabelle 1.

Hydrazone von 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid mit Aldehyden.



Nr.	Aldehyd	Toxizität mg/kg			Antituberkulöse Wirkung mg/kg			Iso- niazid- Index
		DL 90	DL 50	DL 10	+	(+)	–	
1	Formaldehyd ¹⁾	p. os 1000	750	500	10	8,75*)	7,5	86
2	Propionaldehyd	p. os 750	350	200	25	10	5	75
		s.c. 400	225	50	10	2,5	1	100
3	Isobutyraldehyd	p. os 750	410	200	25	10	7,5	75
4	Crotonaldehyd	p. os 750	510	400	25	7,5	5	100
5	β -Oxy- α,α -dimethyl- propionaldehyd	p. os 750	540	250	25	10	5	75
6	8-[2,6,6-Trimethyl-cyclo- hexen-(1)-yl]-2,6-dime- thyl-octatrien-(2,4,6)-al	p. os	> 10000		100	50	25	15
7	Benzaldehyd	p. os 2000	1440	250	25	17,5*)	10	43
8	Zimtaldehyd	p. os 2500	1920	1250	25	17,5*)	10	43
9	p-Oxy-benzaldehyd	p. os	> 10000		25	17,5*)	10	43
10	Anisaldehyd	p. os 1500	1120	750	25	10	7,5	75
11	Vanillin	p. os	> 10000		25	10	5	75
12	o-Vanillin	p. os	> 10000		25	10	5	75
13	Piperonal	p. os	> 2500		25	17,5*)	10	43
14	p-Nitro-benzaldehyd	p. os 10000	5000	2000	50	37,5*)	25	20
15	p-Acetamino-benzaldehyd	p. os	> 10000		50	25	10	30
16	p-Dimethylamino- benzaldehyd	p. os 10000	6560	2500	25	17,5*)	10	43
17	Furfurol	p. os 1000	550	100	20	15*)	10	50
18	5-Nitro-furfurol	p. os 7500	3210	2000	50	25	10	30
19	Nicotinaldehyd	p. os 5000	2930	1000	50	25	10	30
20	Glyoxal ²⁾	p. os	> 7500		25	10	7,5	75
21	Succindialdehyd ²⁾	p. os 1000	460	100	25	10	5	75
22	4-Oxy-5-methoxy- isophthalaldehyd ²⁾	p. os	> 10000		25	10	7,5	75

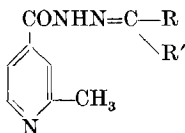
*) Interpoliert.

¹⁾ Anomales Kondensationsprodukt, vgl. S. 1046.²⁾ Dihydrazon.

Hydrazid mit einem Mol Keton unter Bildung des 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-{4-methyl-4-[2-(2-methyl-isonicotinyl)-hydrazino]-pentyliiden-(2)}-hydrazins (25). Beim Versuch, das rohe Kondensationsprodukt im Hochvakuum zu destillieren, trat Spaltung ein unter quantitativer Bildung von 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropylidenhydrazin (23).

Tabelle 2.

Hydrazone von 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid mit Ketonen.



Nr.	Keton	Toxizität mg/kg			Antituberkulöse Wirkung		Iso- niazid- Index
		DL 90	DL 50	DL 10	+	-	
23 ¹⁾	Aceton	p. os 750	300	50	10	5	75
24	Methyläthylketon . . .	p. os 500	300	200	10	8,75*)	86
		s.c. 400	215	50	2,5	1,75*)	143
25	Mesityloxyd ²⁾	p. os 7500	4830	2500	25	17,5*)	43
26	Brenztraubensäure . . .	p. os 1000	685	300	25	17,5*)	43
27	Lävulinsäure	p. os 750	460	250	25	17,5*)	43
28	α-Keto-glutarsäure . . .	p. os 960	600	240	25	17,5*)	43
29	Cyclohexanon	p. os 500	370	200	25	17,5*)	43
30	Acetophenon	p. os 1500	710	250	25	10	7,5
31	Propiophenon	p. os 750	395	200	25	10	7,5
32	p-Oxy-acetophenon . . .	p. os 1500	1000	250	50	37,5*)	20
33	2-Acetyl-furan	p. os 1000	708	500	10	8,75*)	86
34	2-Acetyl-thiophen . . .	p. os 750	370	200	25	17,5*)	43
35	Diacetyl ³⁾	p. os 4000	1990	500	25	17,5*)	43

*) Interpoliert.

N-Alkylsubstituierte Derivate (Tab. 3) wurden nach verschiedenen Methoden gewonnen, nämlich durch direkte Alkylierung mit einem Alkylhalogenid, durch Hydrierung von Hydrazonen mit aliphatischen Ketonen oder durch Umsetzung des Säurechlorids der 2-Methyl-isonicotinsäure mit alkylsubstituierten Hydrazinen.

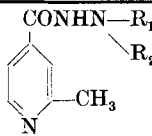
Durch Acylierung des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids mit Säurechloriden entstanden die N₂-Acy-hydrazide (Tab. 4).

¹⁾ O. Efimovsky & P. Rumpf, Bull. Soc. chim. France 1954, 648, haben das Isopropyliden-Derivat ebenfalls geprüft und kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

²⁾ Anomales Kondensationsprodukt, vgl. S. 1046.

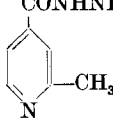
³⁾ Dihydrazon.

Tabelle 3.
N-Alkyl-Derivate von 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid.

Nr.			Toxizität mg/kg			Antituberkulöse Wirkung mg/kg			Iso- niazid- Index	
	R ₁	R ₂	DL 90	DL 50	DL 10	+	(+)	-		
—	H	H	p. os s.c.	200 300	140 150	100 50	10 2,5	7,5 1,75*)	5 1	100 143
36	Isopropyl	H	p. os s.c.	1500 1500	1080 850	500 500	10 7,5	7,5 3,75*)	5 2,5	100 66
37	3-Pentyl	H	p. os	680	320	180			25	
38	Methyl	Methyl	p. os s.c.	2000 2000	1420 1350	1000 500	25 25	17,5*) 17,5*)	10 10	43 43
39	Äthyl	Äthyl	p. os s.c.	4000 2500	2330 1750	1500 1000	25 25	17,5*) 17,5*)	10 10	43 43
40	Isopropyl	Isopropyl	p. os	3200	2000	1300	25	10	7,5	75
41	Allyl	Allyl	p. os s.c.	750 500	420 390	250 300	50 25	37,5*) 17,5*)	25 10	20 43
42	Isopropyl	D-Glucosyl	p. os ca. s.c.	11000 ca.10000	8500 7500–10000	5000	50 100	25 75*)	10 50	30 3

*) Interpoliert.

Tabelle 4.
N-Acyl-Derivate von 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid.

Nr.	<div>CONHNH-Acyl</div> <div></div>	Toxizität mg/kg			Antituberkulöse Wirkung mg/kg			Iso- niazid- Index	
	Acyl	DL 90	DL 50	DL 10	+	(+)	-		
43	CSSK.	p. os s.c.	780 160	500 100	330 66	50 25	25 10	15 75	
44	Palmitoyl	p. os			> 10000	25	17,5*)	10	43
45	Δ^{10} -Undecenoyl	p. os	1750	900	450	25	17,5*)	10	43
46	1-Methyl-cyclohexan- carbonyl	p. os	2500	1670	500		100		
47	2-Furoyl	p. os	300	220	100	25	17,5*)	10	43
48	Isonicotinyl	p. os	10000	4835	1500	300	100	50	8
49	2-Methyl-isonicotinyl . .	p. os			> 10000	100	50	25	15
50	2-Methoxy-isonicotinyl .	p. os	1500	680	400	25	10	5	75
51	2-Äthoxy-isonicotinyl . .	p. os	2000	1000	500	25	17,5*)	10	43
52	2,6-Diäthoxy-isonicotinyl	p. os	3500	2310	1500	100	50	25	15

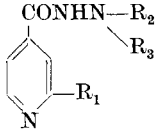
*) Interpoliert.

Für die Darstellung der in Tabelle 5 zusammengestellten Derivate einiger Homologen des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids, nämlich des 2-Äthyl-, 2-Propyl- und 2-Isopropyl-isonicotinsäurehydrazids, wurden dieselben Methoden angewandt wie beim 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid.

Die biologische Auswertung der Präparate erfolgte nach den in der ersten und zweiten Mitteilung¹⁾ dieser Reihe beschriebenen Methoden.

Tabelle 5.

Derivate von 2-Alkyl-isonicotinsäurehydraziden.

Nr.				Toxizität mg/kg			Antituberkulöse Wirkung mg/kg			Iso- niazid- Index
	R ₁	R ₂	R ₃							
53	Äthyl	Vanillyliden		p. os	> 10000		500	300*)	100	3
54	Propyl	Vanillyliden		p. os	> 10000	6000 3000	500			
55	Isopropyl	Vanillyliden		p. os	10000	4540 2000	500			
56	Äthyl	Isopropyl	H	p. os	1500	880 250	50			
				s.c.	1000	540 100	25			
57	Äthyl	Palmitoyl	H	p. os	> 10000		250	175*)	100	4
58	Propyl	Palmitoyl	H	p. os	> 10000		1000			
59	Isopropyl	Palmitoyl	H	p. os	> 10000		500			

*) Interpoliert.

Ergebnisse.

a) Die Hydrazone des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids mit aliphatischen, alicyclischen, aromatischen und heterocyclischen Aldehyden (Tab. 1) und Ketonen (Tab. 2) weisen in der Mehrzahl der Fälle einen Isoniazid-Index auf, der zwischen 43 und 100 liegt. Dieser Index gibt definitionsgemäss¹⁾ den gewichtsmässigen Aktivitätsvergleich mit Isonicotinsäurehydrazid (Index = 100), wobei 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid bei peroraler Applikation ebenfalls den Index 100 besitzt. Bei Berücksichtigung des grösseren Molekulargewichtes der Hydrazone weisen diese im allgemeinen eine annähernd gleich grosse antituberkulöse Aktivität auf wie Isoniazid und 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid. Die Toxizität bewegt sich in weiten Grenzen, sie ist jedoch durchwegs geringer als bei den unsubstituierten Hydraziden.

b) Auch bei den N-Alkyl-Derivaten der Tab. 3 ist die Toxizität gegenüber jener der Grundsubstanz herabgesetzt. Die beiden Isopropyl-Derivate **36** und **40** zeichnen sich durch einen hohen Isoniazid-Index aus. Bei den übrigen Präparaten ist die Wirksamkeit

¹⁾ B. Fust, A. Studer & E. Böhni, Schweiz. Z. Tuberkul. **12** (1955) (im Druck); O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni & A. Studer, Helv. **38**, 1033 (1955).

etwa auf die Hälfte derjenigen von 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid abgesunken. Das einzige Zuckerderivat (42) dieser Reihe fällt durch seine sehr gute Verträglichkeit auf.

c) Bei den N-Acyl-Derivaten (Tab. 4) sind das Palmitoyl-Derivat (44) und das 2-Methoxy-isonicotinyl-Derivat (50) hervorzuheben, die sich durch ihre gute Wirksamkeit auszeichnen. Die übrigen Präparate sind auch bei Berücksichtigung des grösseren Molekulargewichtes weniger wirksam als Isoniazid bzw. 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid.

d) Bei den Derivaten der höheren Homologen des 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazids (Tab. 5) konnten nur beim Vanillyliden- und beim Palmitoyl-Derivat des 2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazids (53 bzw. 57) die Wirksamkeiten abgegrenzt werden. Es bestätigt sich auch bei diesen Derivaten, dass die Verlängerung der Seitenkette in 2-Stellung des Pyridinringes die Wirksamkeit abschwächt oder aufhebt¹⁾.

Experimenteller Teil²⁾.

Kondensationsprodukt (1) von Formaldehyd und 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid. Eine 35° warme Lösung von 38 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 120 cm³ Wasser wurde mit 22 g 38-proz. Formalin versetzt. Die Temperatur stieg auf 42°, und nach kurzer Zeit begann das Kondensationsprodukt sich auszuschcheiden. Man rührte noch 2 Std., saugte ab, wusch mit Wasser und trocknete im Vakuumexsikkator. Ausbeute an Rohprodukt vom Smp. 141° 36 g (88%). Nach Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 160–161°.

(C ₈ H ₉ ON ₃) _x	Ber. C 58,88	H 5,56	N 25,75%
	Gef. „ 58,33	„ 5,65	„ 25,95%

Ein im Hochvakuum sublimiertes Präparat schmolz bei 143° und ergab folgendes Analysenresultat:

Gef. C 58,76	H 5,37%
--------------	---------

Es handelt sich bei diesen Präparaten wahrscheinlich um Polymerisationsprodukte von wechselndem Polymerisationsgrad.

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(n-propyliden)-hydrazin (2). Eine Mischung von 11 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 10 cm³ Propionaldehyd und 50 cm³ Methanol wurde ½ Std. unter Rückfluss gekocht, worauf der Grossteil des Methanols abdestilliert und der Rückstand mit Eis gekühlt wurde. Das ausgefallene Rohprodukt (11,5 g entspr. 80%) wurde aus Benzol umkristallisiert, Smp. 116–118°.

C ₁₀ H ₁₃ ON ₃	Ber. N 21,99%	Gef. N 22,14%
---	---------------	---------------

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isobutyliden-hydrazin (3). 7,6 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 3,6 g Isobutyraldehyd und 50 cm³ Methanol wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei der vorangehenden Vorschrift; Rohausbeute 7,3 g (70%). Nach dem Umkristallisieren aus Benzol Smp. 126–128°.

C ₁₁ H ₁₅ ON ₃	Ber. N 20,47%	Gef. N 20,60%
---	---------------	---------------

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-crotyliden-hydrazin (4). 8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 3,5 g Crotonaldehyd und 80 cm³ Methanol wurden ½ Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf destillierte man das Methanol im Wasserstrahlvakuum ab und kristallisierte den bei Raumtemperatur fest gewordenen Rückstand (9,2 g; 90%) aus Benzol-Methanol-Gemisch (50:1) um, Smp. 135–138°.

C ₁₁ H ₁₃ ON ₃	Ber. N 20,69%	Gef. N 20,88%
---	---------------	---------------

¹⁾ Vgl. die 2. Mitteilung dieser Reihe, I. c.

²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(3-oxy-2,2-dimethylpropyliden)-hydrazin (5). 7,25 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 5,1 g β -Oxy- α , α -dimethyl-propionaldehyd wurden in 50 cm³ Äthanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt (7,9 g; 70%) wurde abgenutscht und aus Benzol-Äthanol-Gemisch (5:2) umkristallisiert, Smp. 147–150°.

$C_{12}H_{17}O_2N_3$ Ber. N 17,87% Gef. N 17,87%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-{8-[2,6,6-trimethyl-cyclohexen-(1-yl)]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-yliden}-hydrazin (6). 25 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 40,8 g 8-[2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(1-yl)]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al wurden in 400 cm³ Äthanol 3½ Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht und dann auf 0° abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 48 g (79%) gelbe Kristalle vom Smp. 164–167°.

$C_{26}H_{35}ON_3$ Ber. N 10,37% Gef. N 10,68%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-benzyliden-hydrazin (7). 7,5 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 5,3 g Benzaldehyd und 50 cm³ Methanol wurden ½ Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Wasserstrahlvakuum sorgfältig zur Trockene gebracht; Rückstand 10,6 g (89%). Aus Methanol/Wasser Kristalle vom Smp. 151–153°.

$C_{14}H_{13}ON_3$ Ber. N 17,57% Gef. N 17,48%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-cinnamyliden-hydrazin (8). Man kochte 8,8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 6,6 g Zimtaldehyd in 50 cm³ Methanol, bis das Hydrazon auszufallen begann (ca. 5–10 Min.). Nach dem Abkühlen auf 0° nutschte man ab, wusch mit Wasser und kristallisierte das Rohprodukt (11 g; 83%) aus Methanol um, Smp. 183–185°.

$C_{16}H_{15}ON_3$ Ber. N 15,85% Gef. N 15,80%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(p-oxy-benzyliden)-hydrazin (9). Zu einer heissen Lösung von 17,1 g p-Oxy-benzaldehyd in 390 cm³ Wasser gab man rasch eine Lösung von 22,7 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 130 cm³ Wasser, erhitze noch einige Min. und nutschte nach dem Erkalten ab (Rohausbeute 30,4 g; 85%). Das Rohprodukt wurde durch Auskochen mit Äthanol gereinigt, Smp. 262–264°. Zur Analyse wurde eine kleine Probe aus viel Äthanol umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht veränderte.

$C_{14}H_{13}O_2N_3$ Ber. N 16,47% Gef. N 16,60%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-anisyliden-hydrazin (10). Eine Lösung von 27,2 g Anisaldehyd in 50 cm³ Äthanol wurde einer Lösung von 31 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 400 cm³ Äthanol zugesetzt und das Ganze 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Man destillierte hierauf das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol um. Ausbeute 35 g (65%), Smp. 156–159°.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ Ber. N 15,61% Gef. N 15,71%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin (11). Eine warme Lösung von 15,1 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 70 cm³ Wasser gab man auf einmal unter Schütteln zu einer Lösung von 15,2 g Vanillin in 450 cm³ heissem Wasser, erhitze noch einige Min. bis zur beginnenden Trübung, nutschte nach dem Erkalten ab (Rohausbeute 26,1 g; 92%) und reinigte durch Auskochen mit Äthanol, worin das Produkt schwer löslich ist; Smp. 229–231°.

$C_{15}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 14,74% Gef. N 15,06%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(2-oxy-3-methoxy-benzyliden)-hydrazin (12). Eine Lösung von 15,1 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 150 cm³ Äthanol wurde einer warmen Lösung von 15,3 g o-Vanillin in 60 cm³ Äthanol zugesetzt. Man kochte das Gemisch 1½ Std. unter Rückfluss, nutschte nach dem Erkalten das in feinen Nadeln kristallisierende Produkt ab und kristallisierte aus Äthanol um. Ausbeute 24 g (84%), Smp. 185–187°.

$C_{15}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 14,74% Gef. N 14,72%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-piperonyliden-hydrazin (13). Eine Lösung von 30 g Piperonal in 250 cm³ Äthanol gab man zu einer warmen Lösung von 31 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 300 cm³ Äthanol, hielt die Mischung 2 Std. am Rückfluss und destillierte anschliessend das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wurde aus 90-proz. wässrigem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 50 g (88%), Smp. 162–165°.

$C_{15}H_{13}O_3N_3$ Ber. N 14,84% Gef. N 15,10%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(p-nitro-benzyliden)-hydrazin (14). 8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 7,55 g p-Nitro-benzaldehyd und 100 cm³ Äthanol wurden kurz unter Rückfluss gekocht, wonach das Reaktionsprodukt auszukristallisieren begann. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht (14,2 g; 100%) und aus viel Äthanol umkristallisiert; Smp. 229–230°.

$C_{14}H_{12}O_3N_4$ Ber. N 19,72% Gef. N 20,00%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(p-acetamino-benzyliden)-hydrazin (15). Man versetzte eine Lösung von 46 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 280 cm³ 50-proz. wässrigem Äthanol mit einer Lösung von 49 g p-Acetamino-benzaldehyd in 830 cm³ 50-proz. wässrigem Äthanol und kochte die Mischung 2 Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten nutschte man ab und reinigte durch Auskochen mit Äthanol. Ausbeute 75 g (85%) vom Smp. 240–243°.

$C_{16}H_{16}O_2N_4$ Ber. N 18,92% Gef. N 18,65%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(p-dimethylamino-benzyliden)-hydrazin (16). 8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 7,45 g p-Dimethylamino-benzaldehyd und 50 cm³ Methanol wurden $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Erkalten ausgefallene Rohprodukt (14,1 g; 100%) wurde aus Methanol umkristallisiert, Smp. 188–190°.

$C_{16}H_{18}ON_4$ Ber. N 19,86% Gef. N 19,70%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-furfuryliden-hydrazin (17). 7,55 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 4,8 g Furfurol und 20 cm³ Methanol wurden $\frac{1}{2}$ Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten fällte man durch Versetzen mit 100 cm³ Wasser aus und kristallisierte das Rohprodukt (8,5 g; 75%) aus Wasser-Methanol 4:1 um; Smp. 154–156°.

$C_{12}H_{11}O_2N_3$ Ber. N 18,34% Gef. N 18,69%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(5-nitro-furfuryliden)-hydrazin (18). Eine Lösung von 17 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 40 cm³ 50-proz. wässrigem Methanol wurde einer Lösung von 15 g 5-Nitro-furfurol in 30 cm³ 50-proz. wässrigem Methanol zugesetzt, wobei alsbald ein Niederschlag auszufallen begann. Man erhitzte noch 2 Std. auf dem Dampfbad, nutschte den Niederschlag nach dem Erkalten ab und kristallisierte ihn aus Äthanol um. Ausbeute 22,4 g (77%), Smp. 228–229° (Zers.).

$C_{12}H_{10}O_4N_4$ Ber. N 20,44% Gef. N 20,16%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[(3-pyridyl)-methylen]-hydrazin (19). 8,5 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid wurden in 50 cm³ warmem Wasser gelöst und noch warm mit einer Lösung von 6 g Nicotinaldehyd in 50 cm³ Wasser versetzt, wonach das Hydrazon sofort auszukristallisieren begann. Man liess im Eisschrank erkalten, nutschte ab und kristallisierte aus Äthanol/Essigester um. Ausbeute 10,7 g (80%), Smp. 158–159°.

$C_{13}H_{12}ON_4$ Ber. N 23,32% Gef. N 23,40%

Glyoxal-bis-[(2-methyl-isonicotinyl)-hydrazon] (20). Eine Lösung von 6 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 50 cm³ Wasser goss man unter Rühren zu 4,1 cm³ 30-proz. wässriger Glyoxallösung, rührte noch einige Min. weiter, nutschte ab, wusch gründlich mit Wasser nach, reinigte das schwerlösliche Kondensationsprodukt (5,5 g; 85%) durch Auskochen mit Äthanol und trocknete im Vakuum bei 60°; Smp. 323–324° (Zers.).

$C_{16}H_{16}O_2N_6$ Ber. N 25,91% Gef. N 25,57%

Succindialdehyd-bis-[(2-methyl-isonicotinyl)-hydrazon] (21). 16 g 2,5-Diäthoxy-tetrahydro-furan wurden mit 20 cm³ Wasser und 1 cm³ 3-n. Salzsäure bis zur klaren Lösung geschüttelt (45 Min.), worauf mit 3-n. Natronlauge lackmusneutral gestellt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von 31 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 100 cm³ Wasser liess man 3 Tage unter gelegentlichem Umschwenken stehen und nutschte dann ab. Die Mutterlauge lieferte beim Einengen eine weitere Menge Produkt, total 14 g (40%). Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Petroläther 1:3 Smp. 180–181°.

$C_{18}H_{20}O_2N_6$ Ber. N 23,85% Gef. N 23,89%

4-Oxy-5-methoxy-isophtalaldehyd-bis-[(2-methyl-isonicotinyl)-hydrazon] (22). Eine warme Lösung von 15 g 4-Oxy-5-methoxy-isophtalaldehyd in 1400 cm³ 50-proz. wässrigem Äthanol wurde mit einer Lösung von 27 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 100 cm³ 50-proz. wässrigem Äthanol versetzt und hierauf 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten nutschte man das Produkt ab (37,2 g; 100%) und reinigte es durch Auskochen mit viel Äthanol, Smp. 187–190°.

$C_{28}H_{22}O_4N_6$ Ber. C 61,87 H 4,97 N 18,84%
Gef. „ 62,04 „ 4,77 „ 18,87%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyliden-hydrazin (23). Man kochte 10 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 150 cm³ Aceton 1 Std. unter Rückfluss und liess hierauf im Eisschrank auskristallisieren. Erhalten 12,6 g (100%) Rohprodukt vom Smp. 157–159°; nach Umkristallisieren aus Aceton Smp. 160¹⁾.

$C_{10}H_{13}ON_3$ Ber. C 62,80 H 6,85 N 21,98%
Gef. „ 62,80 „ 6,65 „ 21,76%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[butyliden-(2)]-hydrazin (24). 34 g Methyl-äthylketon, 60 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 100 cm³ Äthanol wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Wasserstrahlvakuum zur Trockene gebracht. Den Rückstand kristallisierte man aus Benzol um. Ausbeute 58 g (81%), Smp. 100–105°.

$C_{11}H_{15}ON_3$ Ber. N 20,47% Gef. N 20,71%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-{4-methyl-4-[2-(2-methyl-isonicotinyl)-hydrazino]-pentyliden-(2)}-hydrazin (25). 4,9 g Mesityloxyd wurden einer Mischung von 15,1 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid²⁾ und 50 cm³ Äthanol zugefügt, worauf man das Ganze 2 Std. unter Rückfluss kochte und dann im Vakuum vom Lösungsmittel befreite. Das zurückbleibende zähe Öl³⁾ kristallisierte erst nach wochenlangem Stehen im Eiskasten und öfterem Anreiben mit etwas Äther und Benzol und liess sich dann aus Benzol umkristallisieren. Ausbeute 13,4 g (70%), Smp. 132–133,5°.

$C_{20}H_{26}O_2N_6$ Ber. C 62,80 H 6,85 N 21,98%
Gef. „ 62,49 „ 6,82 „ 21,76%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(1-carboxy-äthyliden)-hydrazin (26). Man versetzte eine Lösung von 7,6 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 50 cm³ Methanol mit 4,4 g Brenztraubensäure und erhitze kurze Zeit zum Kochen. Nach dem Abkühlen im Eisschrank wurde abgenutscht (7 g; 63%) und aus Wasser umkristallisiert, Smp. 196–197° (Zers.).

$C_{10}H_{11}O_3N_3$ Ber. N 19,01% Gef. N 19,20%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[4-carboxy-butyliden-(2)]-hydrazin (27). Aus 4,64 g Lävulinsäure und 6,2 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, die in 70 cm³

¹⁾ S. Maruyama & H. Imamura, Ann. Repts. Takeda Research Lab. 12, 62 (1953), und O. Efimovsky & P. Rumpf, Bull. Soc. chim. France 1954, 648, geben als Smp. 157° an.

²⁾ Auch bei einem Molverhältnis der beiden Komponenten von 1:1 konnte nur das Anlagerungsprodukt (25) isoliert werden.

³⁾ Beim Versuch, das Öl durch Destillation im Hochvakuum zu reinigen, trat Spaltung ein unter quantitativer Bildung von 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyliden-hydrazin (23), das durch Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Material identifiziert wurde.

Methanol $\frac{1}{4}$ Std. gekocht wurden, erhielt man nach Abkühlen im Eisschrank 9,7 g (97%) rohes Kondensationsprodukt, das aus Wasser umkristallisiert wurde; Smp. 194–196°.

$C_{12}H_{15}O_3N_3$ Ber. N 16,87% Gef. N 16,75%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(1,3-dicarboxy-propyliden)-hydrazin (28). Eine 80° warme Lösung von 30 g α -Keto-glutarsäure in 250 cm³ Wasser wurde mit einer Lösung von 30 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 60 cm³ warmem Wasser versetzt. Man hielt die Mischung 5 Min. auf 80°, liess im Eisschrank erkalten und kristallisierte das ausgefallene Produkt aus Wasser um. Ausbeute 30 g (54%) vom Smp. 176–177°.

$C_{12}H_{13}O_5N_3$ Ber. N 15,05% Gef. N 15,22%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-cyclohexylen-hydrazin (29). 7,55 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 70 cm³ Wasser wurden mit 4,9 g Cyclohexanon kurze Zeit kräftig geschüttelt. Nach Stehen über Nacht wurde abgenutscht (9,6 g; 83%) und aus Wasser umkristallisiert, Smp. 159–162°.

$C_{13}H_{17}ON_3$ Ber. N 18,18% Gef. N 18,41%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(1-phenyl-äthyliden)-hydrazin (30). Man kochte 7,6 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 6 g Acetophenon und 50 cm³ Methanol $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss, dampfte hierauf etwa die Hälfte des Methanols ab und liess bei 0° auskristallisieren. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 2:1 Smp. 174–178°. Ausbeute 9,9 g (78%).

$C_{15}H_{15}ON_3$ Ber. N 16,60% Gef. N 16,87%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(1-phenyl-propyliden)-hydrazin (31). 8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 6,7 g Propiophenon wurden in 100 cm³ Methanol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methanols im Vakuum wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 2 g (15%), Smp. 153–155°.

$C_{16}H_{17}ON_3$ Ber. N 15,73% Gef. N 15,80%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[1-(p-oxy-phenyl)-äthyliden]-hydrazin (32). Zu einer Mischung von 16 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 100 cm³ Äthanol gab man eine Lösung von 13,6 g p-Oxy-acetophenon in 100 cm³ Äthanol und kochte 3 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels (Rückstand 26,9 g; 100%) kristallisierte man aus Äthanol um; Smp. 231–233°.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ Ber. N 15,61% Gef. N 15,84%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[1-(2-furyl)-äthyliden]-hydrazin (33). Man kochte 4,8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid, 3,3 g 2-Acetyl-furan und 40 cm³ 50-proz. wässriges Äthanol 1 Std. unter Rückfluss, dampfte den Grossteil des Lösungsmittels ab und kristallisierte das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt (5,1 g; 71%) aus Wasser-Methanol 25:1 um; Smp. 157–158°.

$C_{13}H_{13}O_2N_3$ Ber. N 17,29% Gef. N 17,18%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[1-(2-thienyl)-äthyliden]-hydrazin (34). 7,6 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 6,3 g 2-Acetyl-thiophen in 50 cm³ Äthanol wurden 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt (8 g; 62%) wurde aus Benzol-Äthanol 20:1 umkristallisiert, Smp. 182–184°.

$C_{13}H_{13}ON_3S$ Ber. N 16,21% Gef. N 15,95%

Diacetyl-bis-[(2-methyl-isonicotinyl)-hydrazon] (35). Man versetzte eine Lösung von 31 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 250 cm³ Methanol mit 8,6 g Diacetyl und kochte die Mischung mehrere Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht (20 g; 57%) und durch Auskochen mit Äthanol gereinigt; Smp. 261–263° (Zers.).

$C_{18}H_{20}O_2N_6$ Ber. N 23,86% Gef. N 23,64%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin (36). 5 g 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyliden-hydrazin (23) wurden in 40 cm³ Feinsprit mittels 0,1 g Platinosyd-Katalysator hydriert, wobei innert 4 Std. 1 Äqu. Wasserstoff aufgenommen wurde. Man filtrierte hierauf vom Katalysator ab, destillierte das Lösungsmittel im

Vakuum ab und kristallisierte aus Tetrachlorkohlenstoff oder Äther um. Ausbeute 3,55 g (70%), Smp. 124°.

$C_{10}H_{15}ON_3$ Ber. C 62,15 H 7,82% Gef. C 62,08 H 7,66%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(3-pentyl)-hydrazin (37). Man kochte 30 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 100 cm³ Diäthylketon 1 Std. unter Rückfluss, destillierte hierauf das überschüssige Keton im Wasserstrahlvakuum ab und kristallisierte den Rückstand aus Petroläther um. Das so gewonnene 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(3-pentyliden)-hydrazin (28 g; 64%) schmolz bei 94—97°.

$C_{12}H_{17}ON_3$ Ber. N 19,18% Gef. N 19,38%

44 g des (3-Pentyliden)-Derivates wurden in 250 cm³ Feinsprit mittels 1 g Platin-oxyd-Katalysator hydriert. Das erhaltene zähe Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 32,5 g (73%) 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(3-pentyl)-hydrazin als gelbliches Öl vom Sdp. 148—149°/0,2 mm, $n_D^{21} = 1,5345$.

$C_{12}H_{19}ON_3$ Ber. C 65,11 H 8,66% Gef. C 64,56 H 8,77%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2,2-dimethyl-hydrazin (38). 27,4 g 2-Methyl-isonicotinsäure¹⁾ wurden mit 80 cm³ frisch destilliertem Thionylchlorid 1 Std. unter Rückfluss gekocht und hierauf im Wasserstrahlvakuum zur Trockene gebracht. Nachdem man noch zweimal mit etwas Benzol versetzt und im Vakuum zur Trockene gebracht hatte, wurde der Rückstand in Benzol aufgeschlämmt, unter möglichstem Feuchtigkeitsausschluss abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Das so gewonnene fast farblose Hydrochlorid des 2-Methyl-isonicotinsäurechlorids wurde unter Eiswasserkühlung in 200 cm³ wasserfreiem Pyridin suspendiert und unter Umschwenken auf einmal mit 19,3 g 1,1-Dimethylhydrazin-hydrochlorid versetzt. Nach einstündigem Erwärmen auf dem Dampfbad destillierte man das Pyridin im Vakuum weitgehend ab, nahm den dunklen Rückstand in $\frac{3}{4}$ l Chloroform auf, schüttelte die Chloroformlösung mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung und trocknete über Natriumsulfat. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde als Benzollösung mehrmals mit Tierkohle filtriert und nach dem Einengen auskristallisieren gelassen. Ausbeute 22 g (61%) vom Smp. 118—121,5°.

$C_9H_{13}ON_3$ Ber. N 23,46% Gef. N 23,36%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2,2-diäthyl-hydrazin (39). 55 g 2-Methyl-isonicotinsäure wurden in das Säurechlorid-hydrochlorid übergeführt und, wie vorangehend beschrieben, in 400 cm³ Pyridin mit 50 g 1,1-Diäthylhydrazin-hydrochlorid umgesetzt. Das nach dem Abdampfen des Chloroforms erhaltene Produkt (18 g; 22%) kristallisierte man aus Benzol/Petroläther um, Smp. 92—95°.

$C_{11}H_{17}ON_3$ Ber. N 20,27% Gef. N 20,37%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2,2-diisopropyl-hydrazin (40). 38,6 g 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin (36) gab man unter Eiskühlung zu einer Lösung von 4,6 g Natrium in 200 cm³ absolutem Äthanol und erhitze die Mischung nach Zugabe von 27 g Isopropylbromid 4 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum extrahierte man den Rückstand in mehreren Portionen mit total 350 cm³ Chloroform. Der Chloroformextrakt wurde aus Benzol-Petroläther 1:1 umkristallisiert. Ausbeute 25,2 g (54%), Smp. 126—128,5°.

$C_{13}H_{21}ON_3$ Ber. N 17,87% Gef. N 17,62%

1) Erhalten aus 2-Methyl-isonicotinsäure-methylester²⁾ durch halbstündiges Kochen mit überschüssiger 15-proz. methanolischer Kalilauge, Versetzen mit dem gleichen Volumen Wasser, Einengen auf die Hälfte im Vakuum, Ausfällen durch Ansäuern mit Ameisensäure und Trocknen bei 120°. Ausbeute 90—95%. Eine aus Wasser umkristallisierte Probe schmolz im evakuierten Röhrchen bei 295—298° Zers. (Lit.³⁾ > 287°).

²⁾ O. Isler et al., l. c.

³⁾ C. Böttinger, Ber. deutsch. chem. Ges. 14, 67 (1881).

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2,2-diallyl-hydrazin (**41**). Aus 2-Methyl-isonicotinsäurechlorid-hydrochlorid (aus 53 g 2-Methyl-isonicotinsäure) und 43,5 g 1,1-Diallylhydrazin in 400 cm³ Pyridin erhielt man auf die bei der Darstellung der Dimethylverbindung (**38**) beschriebene Weise 52 g (58%) Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 1:2 Smp. 72–75°.

$C_{13}H_{17}ON_3$ Ber. N 18,18% Gef. N 18,10%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-2-(D-glucosyl)-hydrazin (**42**). 38,6 g 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin (**36**), 36 g trockene D-Glucose, 2,5 g Ammoniumchlorid und 350 cm³ absolutes Äthanol wurden über Nacht unter Rückfluss gekocht, wobei alles in Lösung ging. Man engte im Vakuum stark ein, liess im Eisschrank auskristallisieren, nutschte ab und trocknete auf Ton; Rohausbeute 35 g (49%). Aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 160,5° (Zers.).

$C_{16}H_{25}O_6N_3$ Ber. N 11,83% Gef. N 11,86%

Kaliumsalz der 2-(2-Methyl-isonicotinyl)-dithiocarbazinsäure (**43**). Unter Wasserkühlung wurde eine Lösung von 30 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 300 cm³ Äthanol mit einer Lösung von 11,9 g Kaliumhydroxyd in 15 cm³ Wasser und sofort anschliessend mit 12 cm³ Schwefelkohlenstoff versetzt. Das Produkt begann bald auszukristallisieren und wurde nach dem Abkühlen auf 0° abgenutscht, mit Äthanol, Äther und Petroläther gewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxyd getrocknet. Es enthielt dann noch 1 Mol Kristallwasser, das es erst bei 15-stündiger Trocknung bei 117°/0,01 mm verlor, wobei teilweise Zersetzung eintrat. Ausbeute 48,4 g (85%) gelbe Kristalle, die sich oberhalb 250° ohne zu schmelzen zersetzten.

$C_8H_8ON_3S_2K \cdot H_2O$ Ber. N 14,83 S 22,63 K 13,79 H₂O 6,36%

Gef. „ 15,00 „ 22,92 „ 14,02 „ 5,82%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin (**44**). 15,8 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid (5% Überschuss) wurden durch leichtes Erwärmen in 150 cm³ wasserfreiem Pyridin gelöst, dann unter Eiswasserkühlung langsam mit 27,5 g Palmitinsäurechlorid versetzt und noch 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Man destillierte hierauf das überschüssige Pyridin im Wasserstrahlvakuum möglichst weitgehend ab, löste den Rückstand in etwa 50 cm³ Äthanol auf und fällte durch allmähliches Einrühren von etwa ½ l Wasser das Palmitoyl-Derivat aus. Nach Abkühlen auf 0° wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 21 g (54%) vom Smp. 112–115°.

$C_{23}H_{39}O_2N_3$ Ber. N 10,79% Gef. N 10,81%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[undecen-(10)-oyl]-hydrazin (**45**). Nach der beim Palmitoyl-Derivat (**44**) beschriebenen Methode erhielt man aus 45 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 57 g Undecen-(10)-säure-(1)-chlorid 53,5 g (60%) 1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-[undecen-(10)-oyl]-hydrazin vom Smp. 105–108° (aus Essigester/Petroläther).

$C_{18}H_{27}O_2N_3$ Ber. C 68,11 H 8,57% Gef. C 68,19 H 8,62%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(1-methyl-cyclohexancarbonyl)-hydrazin (**46**). Aus 10 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 10 g 1-Methyl-cyclohexancarbonsäurechlorid wie in den vorangehenden Vorschriften. Ausbeute 13,5 g (79%), Smp. 135–136° (aus Essigester).

$C_{15}H_{21}O_2N_3$ Ber. N 15,26% Gef. N 15,39%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(2-furoyl)-hydrazin (**47**). Aus 55,5 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid und 45,7 g Furan-2-carbonsäurechlorid wie in den vorangehenden Vorschriften. Ausbeute 40 g (46%), Smp. 217–219° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{11}O_3N_3$ Ber. N 17,14% Gef. N 17,20%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-isonicotinyl-hydrazin (**48**). 44 g Isonicotinsäurechlorid-hydrochlorid und 40 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid wurden mit 200 cm³ wasserfreiem Pyridin übergossen und 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Aufarbeitung wie in den vorangehenden Vorschriften. Ausbeute 45 g (71%), Smp. 209–211° (aus Wasser).

$C_{13}H_{12}O_2N_4$ Ber. N 21,87% Gef. N 21,80%

1, 2-bis-(2-Methyl-isonicotinyl)-hydrazin (49). Aus 27 g 2-Methyl-isonicotinsäurechlorid¹⁾ und 22 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 120 cm³ Pyridin wie in der vorangehenden Vorschrift. Ausbeute 21 g (55%), Smp. 204–205° (aus Essigester).

$C_{14}H_{14}O_2N_4$ Ber. N 20,73% Gef. N 20,59%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(2-methoxy-isonicotinyl)-hydrazin (50). 90 g 2-Methoxy-isonicotinsäure-methylester²⁾ wurden mit einer Lösung von 45 g Kaliumhydroxyd in 450 cm³ 50-proz. wässrigem Methanol $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf engte man im Vakuum auf das halbe Volumen ein, säuerte mit konzentrierter Salzsäure an, nutschte ab, wusch mit Wasser und trocknete bei 120°. Das Rohprodukt (51 g) lieferte aus Äthanol 41 g 2-Methoxy-isonicotinsäure vom Smp. 198–203°³⁾, die in 80 cm³ Benzol mit 120 cm³ Thionylchlorid 3 Std. unter Rückfluss gekocht wurden. Nach dem Abdestillieren von Benzol und überschüssigem Thionylchlorid im Vakuum gingen bei 100–105°/12 mm 38,6 g farbloses Destillat über, das beim Stehen zu einer tiefschmelzenden Kristallmasse erstarrte. 22 g dieses 2-Methoxy-isonicotinsäurechlorids wurden durch leichtes Erwärmen geschmolzen und unter Eiswasserkühlung einer Lösung von 20 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 180 cm³ absolutem Pyridin zugefügt, worauf die Mischung 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt wurde. Aufarbeitung wie in den vorangehenden Vorschriften. Ausbeute 25,6 g (70%, bezogen auf das Säurechlorid), Smp. 198–199° (aus Methanol/Essigester).

$C_{14}H_{14}O_3N_4$ Ber. N 19,57% Gef. N 19,85%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(2-äthoxy-isonicotinyl)-hydrazin (51). 70 g 2-Äthoxy-isonicotinsäure-methylester²⁾ wurden wie in der vorangehenden Vorschrift beschrieben verseift und lieferten nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol 53 g 2-Äthoxy-isonicotinsäure⁴⁾. Diese wurden auf übliche Weise mit 160 cm³ Thionylchlorid in 110 cm³ Benzol in das Säurechlorid übergeführt (55 g, Sdp. 100–104°/8 mm). 32,6 g dieses Säurechlorids fügte man unter Eiswasserkühlung einer Lösung von 28 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 200 cm³ absolutem Pyridin zu und erhitzte anschließend 1 Std. auf dem Dampfbad. Die übliche Aufarbeitung ergab 26,5 g Produkt (50%, bezogen auf das Säurechlorid), Smp. 184–185° (aus Äthanol/Essigester).

$C_{15}H_{16}O_3N_4$ Ber. N 18,66% Gef. N 18,43%

1-(2-Methyl-isonicotinyl)-2-(2,6-diäthoxy-isonicotinyl)-hydrazin (52). 23 g 2,6-Diäthoxy-isonicotinsäurechlorid⁵⁾ wurden unter Eiswasserkühlung einer Lösung von 16 g 2-Methyl-isonicotinsäurehydrazid in 150 cm³ absolutem Pyridin zugesetzt, worauf man die Mischung 1 Std. auf dem Dampfbad erhitze. Aufarbeitung wie bei den vorangehenden Vorschriften. Ausbeute 23 g (67%) vom Smp. 174–176° (aus Essigester).

$C_{17}H_{20}O_4N_4$ Ber. N 16,27% Gef. N 16,27%

1-(2-Äthyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin (53). Eine warme Lösung von 28 g 2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazid³⁾ in 150 cm³ Wasser wurde zu einer heissen Lösung von 25,7 g Vanillin in 600 cm³ Wasser fliessen gelassen. Das sofort auskristallisierende gelbe Hydrazon wurde nach dem Abkühlen auf 0° abgentscht und durch Auskochen mit Äthanol gereinigt. Ausbeute 46 g (91%), Smp. 214–216°.

$C_{16}H_{17}O_3N_3$ Ber. C 64,20 H 5,72% Gef. C 64,26 H 6,00%

1-(2-Propyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin (54). Eine Lösung von 5,37 g 2-Propyl-isonicotinsäurehydrazid³⁾ in 120 cm³ Wasser setzte man auf einmal einer heissen Lösung von 4,56 g Vanillin in 120 cm³ Wasser zu. Man erhitze die Lösung noch

¹⁾ Die Herstellung ist in der Vorschrift für 38 beschrieben.

²⁾ O. Isler et al., l. c.

³⁾ Y. Okajima & I. Seki, J. pharmaceut. Soc. Japan **73**, 845 (1953), geben den Smp. 194° an.

⁴⁾ Y. Okajima & I. Seki, J. pharmaceut. Soc. Japan **73**, 845 (1953), geben den Smp. 176° an.

⁵⁾ J. Büchi, P. Labhart & L. Ragaz, Helv. **30**, 507 (1947).

etwa 5 Min., liess etwas erkalten und brachte das abgeschiedene gelbe Öl durch Kratzen zur Kristallisation. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abgenutscht (8,6 g; 91%) und aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 177–180°.

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ Ber. C 65,16 H 6,11% Gef. C 65,04 H 6,05%

1-(2-Isopropyl-isonicotinyl)-2-vanillyliden-hydrazin (55). 13,8 g 2-Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid¹⁾ und 11,7 g Vanillin setzte man wie vorangehend beschrieben um. Nach Umkristallisieren aus Äthanol 22,5 g (92%) gelbes Produkt vom Smp. 204–206°.

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ Ber. C 65,16 H 6,11% Gef. C 64,93 H 6,06%

1-(2-Äthyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin (56). 40 g 2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazid¹⁾ wurden in 1 l Aceton bis zur Lösung unter Rückfluss gekocht. Hierauf engte man ein und liess im Eisschrank auskristallisieren. Das aus Aceton umkristallisierte 1-(2-Äthyl-isonicotinyl)-2-isopropyliden-hydrazin (35g; 70 %) schmolz bei 123°.

$C_{11}H_{15}ON_3$ Ber. C 64,36 H 7,37% Gef. C 64,57 H 7,33%

35 g Hydrazon wurden in 300 cm³ Feinsprit mittels 0,7 g Platinoxid-Katalysator hydriert. Das Hydrierungsprodukt wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute an 1-(2-Äthyl-isonicotinyl)-2-isopropyl-hydrazin 30 g (85%, bezogen auf das Hydrazon), Smp. 77°.

$C_{11}H_{17}ON_3$ Ber. C 63,74 H 8,27% Gef. C 63,56 H 8,54%

1-(2-Äthyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin (57). 37,8 g Palmitinsäurechlorid wurden unter Eiswasserkühlung einer Lösung von 24 g 2-Äthyl-isonicotinsäurehydrazid¹⁾ in 200 cm³ wasserfreiem Pyridin zugesetzt, worauf das Gemisch 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt wurde. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Pyridins im Wasserstrahlvakuum löste man den Rückstand in 200 cm³ Äthanol, fällte durch langsames Einrühren von etwa 2 l Wasser das Produkt aus, nutschte ab, wusch mit Wasser und kristallisierte aus Äthanol um. Ausbeute 39 g (42%), Smp. 97–100°.

$C_{24}H_{41}O_2N_3$ Ber. N 10,41% Gef. N 10,63%

1-(2-Propyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin (58). Aus 27,5 g Palmitinsäurechlorid und 18,8 g 2-Propyl-isonicotinsäurehydrazid¹⁾ in 160 cm³ Pyridin wie in der vorangehenden Vorschrift. Ausbeute 25 g (60%), Smp. 95–97° (aus Äthanol).

$C_{25}H_{43}O_2N_3$ Ber. N 10,06% Gef. N 10,37%

1-(2-Isopropyl-isonicotinyl)-2-palmitoyl-hydrazin (59). Aus 45 g Palmitinsäurechlorid und 30,8 g 2-Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid¹⁾ in 250 cm³ Pyridin wie in den vorangehenden Vorschriften. Ausbeute 48 g (64%), Smp. 89–92° (aus Äthanol).

$C_{25}H_{43}O_2N_3$ Ber. N 10,06% Gef. N 9,85%

Die Verbindungen 28 und 43 wurden von B. Hegedüs hergestellt. Die Mikroanalysen sind unter der Leitung von H. Waldmann ausgeführt worden.

SUMMARY.

Some fifty-two derivatives of 2-methylisonicotinic acid hydrazide were synthesized and tested for their antitubercular action. The derivatives were prepared by reaction of 2-methylisonicotinic acid hydrazide with aldehydes, ketones, and carboxylic acid chlorides, by condensation of 2-methylisonicotinic acid chloride with dialkylated hydrazines, and by hydrogenation of 2-methylisonicotinyl hydrazones.

Biological tests revealed that, as a rule, the derivatives of 2-methylisonicotinic acid hydrazide exhibit the same or only slightly lower potency than 2-methylisonicotinic acid hydrazide itself. The

¹⁾ O. Isler et al., I. c.

toxicity decreased throughout the series and numerous derivatives are very well tolerated. It follows that substitution of the hydrazine group of 2-methylisonicotinic acid hydrazide has a similar effect on both toxicity and antitubercular action as observed in the isonicotinic acid hydrazide series.

A few derivatives of 2-ethyl-, 2-propyl-, and 2-isopropyl-isonicotinic acid hydrazide were tested for the purpose of comparison and showed no antitubercular action except for two derivatives of 2-ethylisonicotinic acid hydrazide which exhibited some activity though markedly less than the analogous derivatives of 2-methylisonicotinic acid hydrazide.

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

120. Reaktionen mit ^{15}N .

XVII. Die Bildung von Phenylazid aus Phenyldiazoniumchlorid und Phenylhydrazin-hydrochlorid¹⁾

von **Klaus Clusius** und **Hans Craubner**.

(9. V. 55.)

1. Kürzlich haben wir die Mechanismen von drei zum Phenylazid führenden Reaktionen genauer untersucht. Es waren dies die Bildungen aus 1. Phenyldiazoniumperbromid und Ammoniak²⁾; 2. Phenylhydrazin durch Diazotieren³⁾; 3. Azid-Ion durch die Diazoreaktion⁴⁾.

Nur der erste, über das Perbromid führende Weg, liefert ein isotoopenreines Produkt, während die beiden anderen „gegabelte Reaktionen“ darstellen, bei denen isotopisomere Molekel-Gemische erhalten werden. Die Wichtigkeit solcher gegabelter Reaktionen in der Isotopenchemie, die sich oft nicht voraussehen lassen, wurde an anderer Stelle ausführlich erörtert⁵⁾.

2. In der vorliegenden Arbeit behandeln wir eine weitere, vierte Bildungsweise des Phenylazids, bei der das Auftreten einer gegabelten Reaktion von vornherein naheliegt. Es handelt sich um den seit langer Zeit bekannten Umsatz von Phenyldiazoniumsalz mit Phenylhydrazin in stark saurer Lösung⁶⁾:

¹⁾ Siehe auch *Chimia* **9**, 118 (1955).

²⁾ *K. Clusius & H. Hürzeler*, *Helv.* **37**, 383 (1954).

³⁾ *K. Clusius & H. R. Weissner*, *Helv.* **35**, 1548 (1952).

⁴⁾ *K. Clusius & H. Hürzeler*, *Helv.* **37**, 798 (1954).

⁵⁾ *K. Clusius*, *Z. Elektrochem.* **58**, 586 (1954).

⁶⁾ *E. Fischer*, *Liebigs Ann. Chem.* **190**, 94 (1878).