

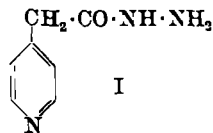
### 323. Hans Zimmer und Donald K. George: Eine verbesserte Synthese des $\gamma$ -Pyridylessigsäure-äthylesters sowie Herstellung einiger Derivate des $\gamma$ -Pyridylessigsäure-hydrazids

[University of Cincinnati, Dept. of Chemistry, Cincinnati 21, Ohio]  
(Eingegangen am 25. Juni 1956)

*Meinem verehrten Lehrer, Professor Jean D'Ans, zum 75. Geburtstage gewidmet*

Es wird über eine verbesserte Synthese des  $\gamma$ -Pyridylessigsäure-äthylesters berichtet. Von diesem ausgehend, werden verschiedene Derivate des  $\gamma$ -Pyridylessigsäure-hydrazids synthetisiert. Diese Verbindungen zeigen keine tuberkulostatische Wirkung.

Isonicotinsäure-hydrazid<sup>1,2,3</sup>) und einige seiner Aldehydderivate<sup>1,4</sup>) sind als wirksame Mittel in die Tuberkulose-Therapie eingeführt worden. Da sich das erstere als recht toxisch erwies, wurde versucht, die Toxizität durch Einführung verschiedener Gruppen aufzuheben oder zum mindesten zu verringern. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die antituberkulose Wirkung ziemlich strukturspezifisch<sup>5</sup>) ist, denn von den vielen bisher hergestellten Homologen erfüllte nur das Hydrazid der 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(4)<sup>6</sup>) diese Erwartungen. Wir untersuchten in diesem Zusammenhange das mit dieser Verbindung isomere  $\gamma$ -Pyridylessigsäure-hydrazid (I)<sup>7</sup>)



und verschiedene seiner Aldehydderivate auf ihre tuberkulostatischen Eigenschaften. Jedoch erwies sich I\*) sowie die von uns hergestellten Carbonylderivate als in vitro unwirksam gegenüber Tuberkulose (Stamm H 37 RV).

$\gamma$ -Pyridylessigsäure ist durch J. W. Hey und J. P. Wibaut<sup>8</sup>), die  $\gamma$ -Picolyllithium aus  $\gamma$ -Picolin und Phenyllithium ohne gleichzeitige Phenylierung der 2-Stellung herstellen konnten, leicht zugänglich geworden.

Man erhält ihr Li-Salz durch Behandlung des  $\gamma$ -Picolyllithiums mit festem Kohlendioxyd. Das Li-Salz wird durch Veresterung nach E. Fischer in  $\gamma$ -Pyridylessigsäure-äthyl- oder -methylester übergeführt. Die Ester geben beim Behandeln mit Hydrazin oder Hydrazinhydrat glatt I. Wie wir fanden,

<sup>1</sup>) G. Domagk, H. A. Offe u. W. Siefken, Dtsch. med. Wschr. 1952, Nr. 18.

<sup>2</sup>) H. A. Offe, W. Siefken u. G. Domagk, Z. Naturforsch. 7 b, 462 [1952].

<sup>3</sup>) J. Bernstein, W. A. Lott, B. A. Steinberg u. H. L. Yale, Amer. Rev. Tubercul. 65, 357 [1952].

<sup>4</sup>) Vergl. z. B. G. Domagk, H. A. Offe u. W. Siefken, Beitr. Klin. Tuberkul. 107, 325 [1952].

<sup>5</sup>) Vergl. z. B. F. H. McMillan, F. Leonard, R. I. Meltzer u. J. A. King, J. Amer. pharmac. Assoc. 42, 457 [1953].

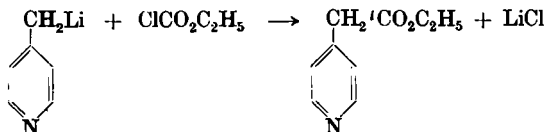
<sup>6</sup>) O. Isler, H. Gutmann, O. Straub, B. Fust, E. Böhni u. A. Studer, Helv. chim. Acta 39, 229 [1956]; 38, 1046 [1955].

<sup>7</sup>) A. R. Katritzky, J. chem. Soc. [London] 1954, 4038.

\*) Dieses wurde nach Fertigstellung unserer Arbeit für I auch von Th. Gardner, F. Smith, E. Wenis u. J. Lee, J. org. Chemistry 21, 530 [1956], bestätigt.

<sup>8</sup>) J. W. Hey u. J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 72, 522 [1953]; vergl. auch J. P. Wibaut u. J. W. Hey, ebenda 72, 513 [1956].

kann man kürzer und bequemer  $\gamma$ -Picolyl-lithium direkt mit Chlorameisensäureester umsetzen:



Die Ester reagieren nicht nur mit Hydrazin sondern auch mit substituierten Hydrazinen wie Phenylhydrazin unter Bildung der entsprechenden Hydrazide. I wurde analog der von Libermann und Mitarbb.<sup>9)</sup> für das Isonicotinsäurehydrazid angegebenen Methode mit Carbonylverbindungen mit nahezu quantitativen Ausbeuten zu den entsprechenden Hydrazonen kondensiert. Als Carbonylkomponente wurden hauptsächlich solche Aldehyde gewählt, die sich in der Reihe des Isonicotinsäurehydrazids als wertvoll zur Verbesserung der pharmakologischen Wirksamkeit erwiesen. Jedoch blieb eine solche verstärkende Wirkung bei den Hydrazonen von I aus.

#### Beschreibung der Versuche

$\gamma$ -Pyridylelessigsäure-äthylester (Methode A nach Wibaut und Hey<sup>8)</sup>): 60 ccm Brombenzol gelöst in 100 ccm Äther, ließ man unter Stickstoff langsam zu 7 g in 300 ccm Äther suspendierten Li-Schnitzeln tropfen. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Li-Phenyl unter Stickstoff-Druck durch Glaswolle filtriert und in einen Tropftrichter gedrückt. Diese Lösung ließ man innerhalb von 90 Min. in eine Lösung von 50 ccm  $\gamma$ -Picolin und 100 ccm Äther eintropfen. Darnach wurde das dunkelrotbraun gefärbte Reaktionsgemisch auf eine Aufschlammung von Trockeneis in Äther gegossen und über Nacht zum Verdampfen des Kohlendioxids und Äthers auf einer Heizplatte stehengelassen. Der trockene Rückstand wurde in 800 ccm absol. Alkohol gelöst und Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 10–12stdg. Stehenlassen wurde vom Alkohol abdestilliert, der sirupöse Rückstand in 100 ccm gesättigter wäßr. Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 6mal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert. Diese Lösung wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert.  $\gamma$ -Picolin ging bei 40–50°/20 Torr über. Die Fraktion, die zwischen 70 und 90°/1–2 Torr siedete, bestand größtenteils aus dem gesuchten Ester und einer kleinen Menge Diphenyl. Dieses konnte durch Lösen des Esters in 50 ccm Wasser entfernt werden. Von ungelöstem Diphenyl wurde abfiltriert, die wäßrige Lösung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gesättigt, der Ester mit Chloroform extrahiert und wieder destilliert. Sdp.<sub>3,5–4</sub> 90–94°, Ausb. 29 g (Wibaut und Hey<sup>8</sup>): Sdp.<sub>15</sub> 13,5°). Der Ester ist leicht löslich in Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln.

Methode B: 0.5 Mol wie beschrieben hergestelltes  $\gamma$ -Picolyl-lithium ließ man unter Kühlung und starkem Rühren in eine Lösung von 0.5 Mol (55 g) Chlorameisensäure-äthylester eintropfen. Darnach wurden 100 ccm Wasser zugesetzt, mit Natriumcarbonat gesättigt und 6mal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert und wie nach A weiterverarbeitet. Ausb. 26.5 g.

$\gamma$ -Pyridylelessigsäure-methylester wurde nach Methode A aus 0.5 Mol  $\gamma$ -Picolyl-lithium durch Veresterung mit Methanol erhalten. Sdp.<sub>0,5–1,5</sub> 115–120°, Ausb. 22 g.

<sup>9)</sup> D. Libermann, N. Rist, F. Grumbach, M. Moyeux, B. Gauthier, A. Rouaix, J. Maillard, J. Himbert u. S. Cals, Bull. Soc. chim. France 1954, 1430.

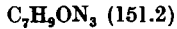
Der Ester wurde als Pikrat identifiziert. Schmp. 136–137°.



Ber. C 44.22 H 3.18 N 14.73

Gef. C 44.34 H 3.41 N 14.69\*

$\gamma$ -Pyridylessigsäure-hydrazid (I): 0.1 Mol (16 g)  $\gamma$ -Pyridylessigsäure-äthylester wurde über Nacht mit 0.3 Mol (10 g) wasserfreiem Hydrazin unter Rückfluß gekocht, darnach wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und der krist. Rückstand 3mal aus Chloroform umkristallisiert. Schmp. 89.5–91°; Ausb. 8.5 g (56% d. Th.).



Ber. C 55.62 H 6.00 Gef. C 56.22 H 5.85

I ist ziemlich stark hygroskopisch und bildet mit vielen Lösungsmitteln Solvate. Nur durch äußerst sorgfältige Trocknung sind einigermaßen stimmende Analysen zu erhalten (vergl. Katritzky<sup>7</sup>). Es ist spielend löslich in Wasser und Alkohol.

I ließ sich in vollkommen analoger Weise auch aus dem Methyl ester herstellen. Die Ausbeuten betragen hierbei 66–70%.

*N*- $\gamma$ -Pyridylacetyl-*N'*-phenyl-hydrazin: Analog I aus 3.5 g  $\gamma$ -Pyridylessigsäure-äthylester und 5 g Phenylhydrazin. Badtemperatur 110–130°. Zur Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 178–180°; Ausb. 3 g (62% d. Th.).



Ber. C 68.70 H 5.77 N 18.49

Gef. C 68.63 H 5.92 N 18.63

Zur Herstellung der Aldehyd- und Ketoderivate von I wurde 0.01 Mol I in 10 cm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0.01 Mol der Carbonylverbindung in Wasser sowie soviel Alkohol, wie gerade zur Lösung notwendig war, versetzt. Unter Erwärmung schieden sich in fast allen Fällen die entsprechenden Hydrazone momentan ab. Vor dem Filtrieren wurden die Reaktionsgemische einige Zeit im Eisschrank aufbewahrt. Die I-Hydrazone wurden aus Essigester umkristallisiert. Analysen und Schmp. zeigt die nebenstehende Tafel.

\* Mikroanalysen von A. Bernhardt, Mikroanalyt. Laboratorium im Max-Planck-Institut, Mülheim/Ruhr.

Übersicht über die dargestellten Hydrazone,  $N$ - $\text{CH}_2\text{-CO-NH-N:R}$



R	Bruttformel	Mol.-Gew.	Schmp.	Ber.			Gef.		
				C	H	N	C	H	N
(o) $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH=$ $C_8H_5 \cdot CH:CH \cdot CH=$ $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH=$	$C_{14}H_{13}O_2N_2$ $C_{16}H_{15}ON_3$ $C_{16}H_{17}ON_3$	255.3 265.3 267.3	197.5–199° 177.5–179° 128–130.5°	65.87 72.43 71.88	5.13 5.70 6.41	16.46 15.94 15.72	65.59 73.28 71.96	5.31 5.74 6.63	16.46 15.58 15.59
 $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH=$	$C_{15}H_{15}O_3N_3$	285.3	218–222°	63.15	5.30	14.73	62.87	5.40	14.85
(p) $H_3CO \cdot C_6H_4 \cdot CH=$ (o) $Cl \cdot C_6H_4 \cdot CH=$ (p) $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH=$ $C_6H_5 \cdot C(CH_3)=$	$C_{15}H_{15}O_2N_3$ $C_{14}H_{12}ON_3Cl$ $C_{14}H_{13}O_2N_2$ $C_{15}H_{15}ON_3$	269.3 273.7 255.3 253.3	163–164° 192–194° 247–249° 160–161°	66.88 61.43 65.87 71.12	5.62 4.42 5.13 5.97	15.60 15.35 — —	66.76 61.26 65.14 71.00	5.77 4.83 5.27 6.10	15.88 15.16 — —