

N-Oxyde substituierter Picolinsäuren

Von E. PROFFT und W. STEINKE

Inhaltsübersicht

Es wird eine brauchbare Methode zur Darstellung von Picolinsäure-N-oxyd mitgeteilt. Die Nitrierung liefert 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd, dessen Nitrogruppe sich durch Alkoxy-, Hydroxyl-, Sulfhydryl- und Aminogruppen sowie durch Chlor ersetzen läßt. Durch Diazotierung des 4-Aminopicolinsäure-N-oxyds und Kupplung mit Phenolen werden Azoverbindungen, durch Umsetzung des 4-Mercaptopicolinsäure-N-oxyds mit Halogenverbindungen Thioäther gewonnen. 4-Methoxy- und 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd liefern mit Diazomethan nicht die Methylester, sondern N-Methoxyverbindungen. Durch Abwandlung der Carboxylfunktion wurden Amide, Diäthylaminoäthylamide, Diäthylaminomethylamide, Hydrazide und Hydroxamsäuren dargestellt.

Picolinsäure-N-oxyd ist erstmalig 1933 von O. DIELS¹⁾ durch direkte Oxydation der Picolinsäure mit Wasserstoffsuperoxyd und seitdem von mehreren anderen Autoren²⁻⁶⁾ auf zum Teil recht komplizierten Wegen dargestellt worden. Nach der von DIELS gegebenen Vorschrift konnten wir nur geringe Ausbeuten erhalten. Diese Tatsache erregte unsere Aufmerksamkeit, da sich Picolinsäure auch nach einer allgemeinen, von E. OCHIAI⁷⁾ für die Darstellung von N-Oxyden der Pyridin- und der Chinolinreihe gegebenen Vorschrift, nur in geringen Ausbeuten in ihr N-oxyd überführen ließ, während hiernach Pyridin, Alkylpyridine, 2-Acetylpyridin und auch Picolinsäureäthylester leicht zu den N-oxyden oxydiert werden konnten, Picolinsäureäthylester unter gleichzeitiger Verseifung, so daß Picolinsäure-N-oxyd erhalten wurde. Wir vermuteten daher, daß die freie Carboxylgruppe den Ringstickstoff vor der Oxydation schützt und versuchten, an Stelle der freien Picolinsäure deren Kalium-

1) O. DIELS u. R. MEYER, Liebigs Ann. Chem. **513**, 129 (1934).

2) E. T. BORROWS, D. O. HOLLAND u. J. KENYON, J. chem. Soc. (London) **1946**, 1069.

3) R. ADAMS u. S. MYANO, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3170 (1954).

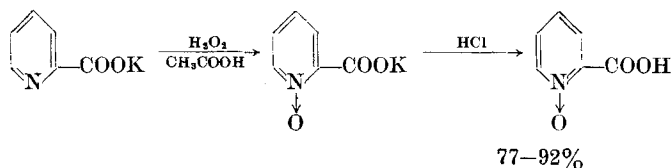
4) B. EMMERT u. a., Chem. Ber. **86**, 205 (1953).

5) J. LEE, T. S. GARDNER u. E. WENIS, J. org. Chem. **22**, 984 (1957).

6) H. W. KRAUSE u. W. LANGENBECK, Chem. Ber. **92**, 155 (1959).

7) E. OCHIAI, J. org. Chem. **18**, 534 (1953).

salz zu oxydieren. Tatsächlich konnten wir so in vorzüglichen Ausbeuten und guter Reinheit Picolinsäure-N-oxyd gewinnen⁸⁾.

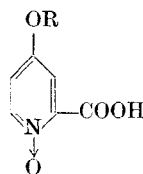


Ein Versuch, das leicht zugängliche α -Picolin-N-oxyd mit überschüssigem Kaliumpermanganat zu oxydieren, lieferte nur geringe Mengen Picolinsäure-N-oxyd neben unverändertem α -Picolin-N-oxyd.

Picolinsäure-N-oxyd ließ sich erwartungsgemäß nitrieren und ergab in 45proz. Ausbeute 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd⁹⁾. Eine Erhöhung der Ausbeute durch Verschärfung der Reaktionsbedingungen ist nach unseren Erfahrungen wegen der leichten Decarboxylierbarkeit des Picolin-säure-N-oxyds und des 4-Nitropicolin-säure-N-oxyds nicht möglich. Der Beweis für den Eintritt der Nitrogruppe in 4-Stellung konnte in einfacher Weise durch Decarboxylierung zu dem von E. OCHIAI⁷⁾ und DEN HERTO¹⁰⁾ beschriebenen 4-Nitropyridin-N-oxyd erbracht werden.

Die Nitrogruppe im 4-Nitropyridin-N-oxyd und seinen Derivaten ist nucleophilen Reagenzien gegenüber sehr labil und entsprechenden Umwandlungen leicht zugänglich. So wird die Nitrogruppe z. B. leicht gegen Alkoxyreste ausgetauscht, wenn man 4-Nitropyridin-N-oxyd mit Alkalialkoholaten, die in den entsprechenden Alkoholen gelöst sind, umsetzt. Diese Reaktion muß wegen der geringen Löslichkeit der Alkalisalze des 4-Nitropicolinsäure-

Tabelle 1



R	Ausb. %	Fp.
CH ₃	92,5	154° (Z)
C ₂ H ₅	72,3	144° (Z)
n-C ₃ H ₇	54,1	107°
i-C ₃ H ₇	43,6 *)	147° (Z)
CH ₂ -CH ₂ OH	46,7	151° (Z)
p-C ₆ H ₄ CH ₃	20,4	145° (Z)

*) Es wurden außerdem noch 31,7% 4-Hydroxypicolinsäure-N-oxyd isoliert.

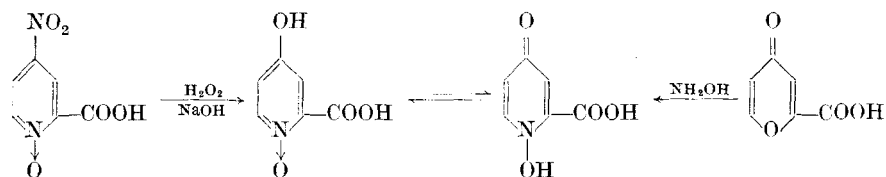
⁸⁾ Inzwischen haben D. L. HEYWOOD u. J. T. DUNN, J. org. Chem. **24**, 1569 (1959) auf ähnliche Art Pyridindicarbonsäuren in ihre N-Oxyde überführt.

⁹⁾ Wir haben 4-Nitro- und 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd und einzelne ihrer Derivate, die auch von KRAUSE und LANGENBECK⁶⁾ dargestellt wurden, ohne Kenntnis von deren Arbeit auf zum größten Teil andere Art gewonnen.

¹⁰⁾ H. J. DEN HERTO⁹⁾ u. J. OVERHOFF, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **69**, 471 (1950).

N-oxyds in Alkoholen unter Wasserzusatz durchgeführt werden und liefert um so höhere Ausbeuten, je kürzer der Kohlenwasserstoffrest des Alkohols ist. Man kann auch Glykole und Phenole, nicht aber Thiophenole mit 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd umsetzen, da letztere die Nitroverbindung zu Azoverbindungen reduzieren. Bei der Umsetzung von Äthylenglykol mit 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd reagiert nur eine Hydroxylgruppe des Glykols, und es entsteht 4-(β -Hydroxyäthoxy)-picolinsäure-N-oxyd, dessen freie OH-Gruppe sich mit 4-Nitrobenzoylchlorid acylieren läßt. Im einzelnen wurden vorstehende 4-Alkoxy-picolinsäure-N-oxyde dargestellt (s. Tab. 1, S. 59).

Die Nitrogruppe im 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd läßt sich auch leicht durch Erwärmen mit alkalischem Wasserstoffsperoxyd gegen die Hydroxylgruppe austauschen. Das dabei entstehende 4-Hydroxypicolinsäure-N-oxyd ist bereits 1884 von H. OST¹¹⁾ durch Umsetzung von γ -Pyron-2-carbonsäure mit Hydroxylamin erhalten und als cyclische Hydroxamverbindung formuliert worden:



Durch Decarboxylierung entsteht hieraus 4-Hydroxypyridin-N-oxyd. Die aus 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd erhaltene Verbindung zersetzt sich bei 213° und schmilzt bei weiterem Erhitzen bei 243°. DEN HERTO¹²⁾ und OCHIAI⁷⁾ finden als Schmelzpunkt des 4-Hydroxypyridin-N-oxyds 240° bis 247°.

Der Austausch der Nitrogruppe des 4-Nitropicolinsäure-N-oxyds gegen Chlor bereitet einige Schwierigkeiten. Beim Erhitzen mit Acetylchlorid werden zwar nitrose Gase entwickelt, es läßt sich aber kein reines Produkt aus dem Reaktionsgemisch isolieren. Dagegen läßt sich der Methylester des 4-Nitropicolinsäure-N-oxyds glatt zum Methylester des 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyds umsetzen, dessen Verseifung die freie Säure liefert⁹⁾.

4-Nitropyridin-N-oxyd ist bereits von OCHIAI⁷⁾ und später von KATRITZKY¹³⁾ mit Reduktionsmitteln behandelt worden. So hat OCHIAI beim Behandeln mit Zink und Eisessig 4,4'-Azopyridin-N-oxyd, durch katalytische Hydrierung über Palladium in Alkohol 4-Aminopyridin-N-

¹¹⁾ H. OST, J. prakt. Chem. (2) **29**, 378 (1884).

¹²⁾ H. J. DEN HERTO¹²⁾ u. P. COMBÉ, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 752 (1952).

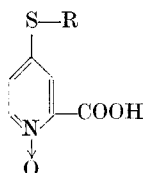
¹³⁾ A. KATRITZKY u. J. N. GARDNER, J. chem. Soc. (London) **1957**, 4383.

oxyd und in Salzsäure 4-Aminopyridin erhalten. Letzteres stellte er auch durch Reduktion des 4-Nitropyridin-N-oxyds mit Natriumdithionit dar.

Bei der katalytischen Hydrierung von 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd in Eisessig über RANEY-Nickel kam die Wasserstoffaufnahme nach Verbrauch von knapp 2 Mol pro Mol Nitroverbindung zum Stillstand, und es schied sich 4,4'-Azopicolinsäure-1,1'-dioxyd aus. Eine vollständige Reduktion der Nitro-Gruppe im 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyd läßt sich mit Natriumbisulfit erreichen. Die Ausbeuten dabei betragen 50–60% 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd neben etwa 12% einer hochschmelzenden Substanz, die sich als das in der Hydratform vorliegende Mononatriumsalz des 2-Carboxypyridin-4-sulfonsäure-N-oxyds erwies.

Pyridin- und Chinolin-N-oxyd-Derivate mit Thiolgruppen in 4-Stellung sind bisher von OCHIAI⁷⁾ und ITAI¹⁴⁾ aus den entsprechenden Chlorverbindungen über die Isothiuroniumchloride dargestellt worden, während das 4-Mercapto-pyridin selbst aus 4-Chlorpyridin und Kaliumhydrogensulfid¹⁵⁾, aus 4-Hydroxypyridin mit Phosphorpentasulfid¹⁶⁾ oder aus N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchloridhydrochlorid¹⁷⁾ gewonnen wurde.

Tabelle 2



R-	Reaktionstemperatur	Ausb. %	Fp.
4-Nitrophenyl-	150°	41,1	174–175° (Z)
2,4-Dinitrophenyl-	100°	89,0	195–197° (Z)
4-Nitrobenzyl-	100°	69,1	167° (Z)
Benzyl-	100°	57,15	157° (Z)

4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd setzt sich mit Kaliumhydrogensulfid glatt zum 4-Mercapto-picolinsäure-N-oxyd um. Daneben entsteht immer noch eine gewisse Menge des entsprechenden Disulfids. Die Mercaptoverbindung ist in gelöstem Zustand sehr luftempfindlich. Diese Luftempfindlichkeit und das Auftreten einer starken SH-Bande im IR-Spektrum bei 2460 cm^{-1} sind ein Beweis für das Vorliegen dieser Verbindung in der

¹⁴⁾ J. ITAI, J. Pharm. Soc. Japan, **69**, 542 (1949), C. A. **44**, 4473 h (1950).

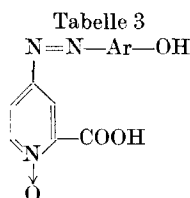
¹⁵⁾ E. KÖNIGS u. G. KINNE, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 1257 (1921).

¹⁶⁾ H. KING u. L. L. WARE, J. chem. Soc. (London) **1939**, 873.

¹⁷⁾ D. JERCHEL, A. FISCHER u. K. THOMAS, Chem. Ber. **89**, 2921 (1956).

Thiol- und nicht in der tautomeren Thionform. 4-Mercaptopicolinsäure-N-oxyd läßt sich mit Verbindungen, die reaktionsfähige Halogenatome enthalten, in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Thioäthern umsetzen. Die zur Umsetzung nötige Reaktionstemperatur hängt dabei von der Beweglichkeit des Halogens ab, wie die Tab. 2 zeigt.

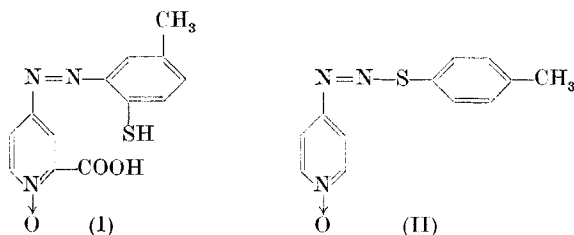
4-Aminopicolinsäure-N-oxyd löst sich in 50proz. Schwefelsäure und kann auf übliche Art diazotiert werden. Die dabei entstehende Diazoniumsalzlösung ist überraschend beständig. So konnten z. B. solche Diazoniumsalzlösungen nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur noch in



Kupplungs-komp.	-ArOH	Ausb. %	Fp.
Phenol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	41,6	278° (Z)
o-Kresol	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$	51,3	239° (Z)
α -Naphthol	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OH}$	68,7	249° (Z)
β -Naphthol	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OH}$	54,1	230° (Z)

befriedigender Ausbeute zu Azoverbindungen gekuppelt werden. Durch Kupplung von diazotiertem 4-Aminopicolinsäure-N-oxyd mit Phenolen in schwefelsaurer Lösung wurden nebenstehende Azofarbstoffe gewonnen. Diazotiertes 4-Aminopicolinsäure-N-oxyd setzt sich auch

glatt mit p-Thiokresol zu einer orangefarbenen Verbindung um, die zwar die Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ besitzt, aber nicht aus dem 4-Azo-2'-mercapto-5'-methylphenylpicolinsäure-N-oxyd (I), sondern aus dem Diazothioäther (II) besteht.

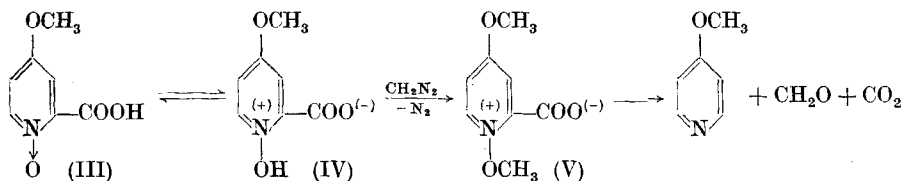


Die erhaltenen Azoverbindungen zeigen in vitro keine nennenswerten bakteriostatischen Eigenschaften.

Picolinsäure-N-oxyd und die Mehrzahl seiner Derivate lassen sich nur schwer mit Alkoholen und sauren Katalysatoren verestern. Bei längerem Erhitzen von Picolinsäure-N-oxyd-Derivaten mit Alkoholen und Veresterungskatalysatoren wie p-Toluolsulfochlorid decarboxylieren die Säuren fast quantitativ, 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd schon bei Wasser-

badtemperatur. Dagegen gelingt die Darstellung der Ester auf dem Umweg über das Säurechlorid mit erträglichen Ausbeuten.

Beim Versuch, 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd mit Diazomethan zu verestern, stellten wir immer einen sehr hohen Verbrauch des Methylierungsmittels fest. Selbst nach Zugabe von 4 Äquivalenten war kein Diazomethan mehr nachweisbar. Bei der Aufarbeitung ergab sich, daß in dem Reaktionsgemisch neben Verharzungsprodukten Formaldehyd und 4-Methoxypyridin enthalten waren. Es hatte also vor oder bei der Veresterung der Carboxylgruppe auch ein Angriff des Diazomethans auf die N-Oxyd-Gruppe stattgefunden. Wir nehmen an, daß 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd zum Teil in einer tautomerer, zwitterionischen Form (IV) mit Diazomethan zu einem instabilen Zwischenprodukt (V) mit einer N-OCH₃-Gruppe reagiert, welches sich leicht unter Abspaltung von Formaldehyd und CO₂ zersetzt:



Eine ähnliche Zersetzung haben 1913 J. MEISENHEIMER¹⁸⁾ beim Trimethylmethoxyammoniumhydroxyd und in jüngster Zeit H. N. BOJARSKA-DAHLIG¹⁹⁾ bei der Pyridon-(4)-yl-(1)oxyessigsäure beobachtet. 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd reagiert aber auch in der normalen Form (III), denn bei sehr vorsichtiger Zugabe von Diazomethan konnte eine Substanz gewonnen werden, deren Zusammensetzung der Verbindung (V) entsprach, die sich aber auch, allerdings nur unvollständig, mit Hydrazinhydrat zum 4-Methoxypicolinsäure-N-oxydhydrazid umsetzen ließ. Wir konnten das Umsetzungsprodukt aus 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd und Diazomethan nicht schmelzpunktsrein erhalten und vermuten, daß es aus einem Gemisch des Betains (V) und des isomeren 4-Methoxypicolinsäure-N-oxymethylesters besteht. D. JERCHEL und W. MELLOH²⁰⁾ setzten jüngst Picolinsäure-N-oxyd mit Diazomethan um und reinigten das Reaktionsprodukt durch Destillation im Hochvakuum. Sie konnten hierbei indessen nur geringe Ausbeuten erhalten, da, wie sie fanden, der „Ester“ sich während der Destillation zersetzt. Vermutlich haben sie ebenfalls ein Gemisch aus Picolinsäure-N-oxyd-methylester und dem

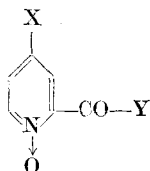
¹⁸⁾ J. MEISENHEIMER, Liebigs Ann. Chem. **397**, 275, 288, 294 (1913).

¹⁹⁾ H. N. BOJARSKA-DAHLIG u. H. J. DEN HERTOEG, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **77**, 331 (1958); Chem. Zbl. **1960**, 1503.

²⁰⁾ D. JERCHEL u. W. MELLOH, Liebigs Ann. Chem. **613**, 144 (1958).

thermolabilen N-Methoxy-pyridinium-2-carboxybetain erhalten. 4-Aminopicolinsäure-N-oxyd setzt sich mit Diazomethan in guter Ausbeute zum relativ stabilen 1-Methoxy-2-carboxy-4-aminopyridiniumhydroxyd um. Diese Verbindung wird durch Behandeln mit alkoholischem oder wäßrigem Ammoniak nicht verändert und ihr IR-Spektrum zeigt auch nicht die für Ester typische Absorption bei 1740 cm^{-1} .

Tabelle 4



X	Y	Ausb. %	Fp.
OCH ₃	NH ₂	74	179°
OC ₂ H ₅	NH ₂	70,2	169°
OC ₃ H ₇ (n)	NH ₂	91,1	126°
NO ₂	NH ₂	71	245°
Cl	NH ₂	69,5	157°
OCH ₃	NH-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	51,3	79°
OC ₂ H ₅	NH-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	43,4	55°
OC ₃ H ₇ (n)	NH-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	35,5	53°
NO ₂	NH-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	82,5	68°
Cl	NH-CH ₂ -CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	29,4	53°
OCH ₃	NH-NH ₂	79,1	207-208° (Z)
OC ₂ H ₅	NH-NH ₂	81,1	184-187° (Z)
OC ₃ H ₇ (n)	NH-NH ₂	28,4	103°
NO ₂	NH-NH ₂	70,7	180-181° (Z)
Cl	NH-NH ₂	64,2	185° (Z)
OCH ₃	NHOH	84,0	211° (Z)
OC ₂ H ₅	NHOH	35,5	205° (Z)
OC ₃ H ₇ (n)	NHOH	75,4	179° (Z)
NO ₂	NHOH	99,6	163-164° (Z)
Cl	NHOH	95,7	206° (Z)

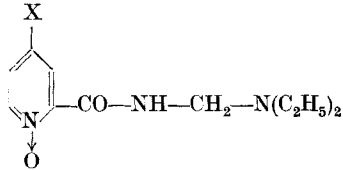
Durch Abwandlung der Carboxylfunktion wurden einige N-Derivate der Picolinsäure-N-oxyd gewonnen. Durch Umsetzung der betreffenden Säuren mit Thionylchlorid und nachfolgende Behandlung mit Ammoniak, N,N-Diäthyläthylendiamin, Hydrazin, und Hydroxylamin wurden Amide, Diäthylaminoäthylamide, Hydrazide und Hydroxamsäuren gewonnen. 4-Nitro-, 4-Amino- und 4-Hydroxy-picolinsäure-N-oxyd reagierten nicht mit Thionylchlorid. 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-amid wurde durch Behandeln des Esters mit Ammoniak gewonnen. 4-Chlorpicolinsäure-N-

oxyd-amid läßt sich zwar durch Überführung der Säure in das Säurechlorid und Reaktion mit Ammoniak gewinnen, da 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd jedoch über den Methylester dargestellt wurde, ist die direkte Umsetzung zum Amid zweckmäßiger.

Durch Umsetzung primärer Amide mit Formaldehyd und Diäthylamin konnten einige Diäthylaminomethylamide gewonnen werden.

Bei bisher durchgeführten Prüfungen dieser Substanzen ergab sich zum Teil antibakterielle Wirksamkeit. Dies trifft besonders für Verbindungen mit Nitrogruppen sowie für 4-Mercaptopicolinsäure-N-oxyd zu. Die von den Hydroxamsäuren erwarteten reaktivierenden Eigenschaften auf durch Phosphorsäureester geschädigte Cholinesterase konnten nicht beobachtet werden. Statt dessen zeigen einige dieser Hydroxamsäuren deutlich analgetische Wirkung (hot-plate-Methode).

Tabelle 5



X	Ausb. %	Fp.
OCH ₃	39,5	84°
OC ₂ H ₅	84,9	65°
OC ₃ H ₇ (n)	60,4	51–53°
Cl	66,7	54°

Beschreibung der Versuche

Picolinsäure-N-oxyd

Die Lösung von 123 g Picolinsäure in 700 cm³ Methanol wurde mit 56 g Kaliumhydroxyd unter Umschütteln versetzt. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Methanol abdestilliert, zuletzt im Vakuum. Der Rückstand wurde in 600 cm³ Eisessig unter Zusatz von 120 cm³ 30proz. Wasserstoffperoxyd gelöst und 3 Stunden auf 75–80° erwärmt. Danach wurden noch 100 cm³ 30proz. Wasserstoffperoxyd zugefügt, und es wurde weitere 9 Stunden auf 75° erwärmt. Der Eisessig wurde im Vakuum auf dem Wasserbad möglichst vollständig entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure unter Kühlen angesäuert. Nun wurde wiederum auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockne verdampft und der trockne Rückstand mit Methanol extrahiert. Beim Abkühlen fiel aus dem Extrakt Picolinsäure-N-oxyd in derben Kristallen aus. Es wurde im Vakuumexsikkator über Ätzkali von anhaftendem Chlorwasserstoff befreit.

Ausbeute 129,0 g (92,9% d. Th.), Fp. 162° (Z).

Nach dem Ansäuern mit Salzsäure kann man das ausfallende Picolinsäure-N-oxyd auch abfiltrieren und aus Wasser umkristallisieren. Dabei werden allerdings nur 107 g (77,0% d. Th.), Fp. 162,5° (Z) gewonnen. Die Ausbeute läßt sich aber in diesem Falle durch Aufarbeiten der Mutterlaugen noch erhöhen.

4-Nitro-picolinsäure-N-oxyd

Die Lösung von 139 g Picolinsäure-N-oxyd in 400 cm³ konz. Schwefelsäure wurde mit 300 cm³ rauchender Salpetersäure (d = 1,52) in einem Zweihalskolben mit einem in das

Reaktionsgemisch eintauchenden Thermometer und absteigenden Kühler kräftig erhitzt, bis die Temperatur des siedenden Kolbeninhalts 120° erreicht hatte. Hierbei wurde noch 1 Stunde gehalten, abgekühlt und das Reaktionsgemisch vorsichtig unter Rühren in 2 l Wasser gegossen und abgekühlt. Nach 2stündigem Aufbewahren im Eisschrank wurde abfiltriert, mit Wasser und zuletzt mit Methanol gewaschen.

Ausbeute 83,5 g (45,5% d. Th.), hellgelbe Nadeln, Fp. 148° (Z)²¹).

Analyse: ber.: N 15,22; gef.: N 15,25.

$C_6H_4N_2O_5$ (184,1).

4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd

Eine auf dem Wasserbad erhitzte Suspension von 46 g 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd (0,25 Mol) in 500 cm³ Methanol wurde unter Rühren langsam tropfenweise mit einer Lösung von 23 g Natriumhydroxyd (0,575 Mol) in 250 cm³ Wasser versetzt. Nachdem die Hälfte der Natronlauge zugefügt worden war, trat völlige Lösung ein. Die weitere Zugabe von Natronlauge mußte vorsichtig erfolgen, um Dunkelfärbung durch Bildung von Azoverbindungen zu vermeiden. Danach wurde noch 3 Stunden auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden erhitzt, sodann das Methanol und ein Teil des Wassers im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde unter Kühlen mit konz. Salzsäure angesäuert. Unter Entwicklung von Stickoxyden schied sich 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd ab. Es wurde aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 38,2 g = 92,5%, weiße Nadeln, Fp. 154° (Z).

Analyse: ber.: N 8,28; gef.: N 8,06.

$C_7H_7NO_4$ (169,1).

4-Äthoxypicolinsäure-N-oxyd

Analog der Methoxy-Verbindung, weiße Nadeln, Fp. 144° (Z) aus Wasser oder Essigester.

Analyse: ber.: N 7,67; gef.: N 7,67.

$C_8H_9NO_4$ (183,2).

4-n-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd

Analog der Methoxy-Verbindung, weiße Nadeln, Fp. 107° aus Wasser.

Analyse: ber.: N 7,10; gef.: N 7,30.

$C_9H_{11}NO_4$ (197,2).

4-i-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd und 4-Hydroxypicolinsäure-N-oxyd

Analog der Methoxy-Verbindung; das Rohprodukt wurde erst aus Wasser, und der darin unlösliche Rückstand (4-Hydroxypicolinsäure-N-oxyd) aus Ameisensäure umkristallisiert.

Ausbeute 43,6% 4-i-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd, weiße Nadeln, Fp. 147° (Z).

Analyse: ber.: N 7,10; gef.: N 7,02.

$C_9H_{11}NO_4$ (197,2) und

31,7% 4-Hydroxypicolinsäure-N-oxyd, gelbliche Nadeln, aus Ameisensäure, die sich bei 213° zersetzen und bei 243° schmelzen.

Analyse: ber.: C 46,46; gef.: C 46,88,

ber.: H 3,25; gef.: H 3,43.

²¹) H. W. KRAUSE⁶) gibt Fp. $139-140^{\circ}$ (Z) an.

4-(β -Hydroxy-äthoxy)-picolinsäure-N-oxyd

Analog der Methoxy-Verbindung aus 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd und Äthylenglykol. Weiße Nadeln aus n-Propanol, Fp. 152° (Z).

Analyse: ber.: N 7,03; gef.: N 6,96.

$C_8H_9NO_5$ (199,2).

4-(β -Äthoxy)-picolinsäure-N-oxyd-p-nitrobenzoat

Aus vorstehender Verbindung und p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin, weiße Nadeln, aus Wasser, Fp. 232°.

Analyse: ber.: N 8,04; gef.: N 8,18.

$C_{15}H_{12}N_2O_8$ (348,3).

4-(p-Kresoxy)-picolinsäure-N-oxyd

Analog der Methoxy-Verbindung aus 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd und p-Kresol, gelbliche Blättchen aus Wasser, Fp. 145°.

Analyse: ber.: C 63,67; gef.: C 63,81.

ber.: H 4,52; gef.: H 4,45.

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245,2).

4-Hydroxypicolinsäure-N-oxyd

9,2 g (0,05 Mol) 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd wurden in 20 ml 30proz. Wasserstoff-superoxyd suspendiert, und dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 10 g NaOH in 25 cm³ Wasser getropft. Nach Auflösung der Säure trat heftige Reaktion unter Aufschäumen und spontaner Erwärmung ein, die durch Kühlen gemäßigt wurde. Der Rest der Natronlauge wurde derart zugetropft, daß die Reaktion gerade in Gang blieb. Das Gemisch wurde noch eine Stunde bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, dann mit Salzsäure angesäuert und der gelbe Niederschlag aus viel Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 4,4 g = 56,8%, gelbe Nadeln, identisch mit dem bei der Darstellung des 4-Isopropoxy-picolinsäure-N-oxyds erhaltenen Nebenprodukt.

4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd

19,8 g 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-methylester wurden mit 50 cm³ Acetylchlorid gelinde erwärmt, bis unter Dunkelfärbung und Entwicklung von Stickoxyden die Reaktion einsetzte. Nach etwa 10 Minuten, nachdem nur noch wenig nitrose Gase frei wurden, hellte sich die Lösung wieder leicht auf; die Reaktion wurde durch kurzes Erwärmen auf 50° zu Ende geführt. Danach wurde der größte Teil des Acetylchlorids im Vakuum auf dem Wasserbad entfernt, der Rückstand abgekühlt und mit Methanol versetzt, um das Säurechlorid vollständig zu zerstören. Die Lösung wurde abgekühlt, mit überschüssiger 2n NaOH 5 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausfallende N-Oxyd der 4-Chlorpicolinsäure wurde aus Wasser unter Zusatz von wenig A-Kohle umkristallisiert: 10 g = 57,6%, weiße Nadeln (Fp. 144° (Z))²²⁾.

Man kann die Verseifung des intermediär gebildeten 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd-methylesters auch durch Erwärmen mit wäßrigem Methanol oder Acetonitril vornehmen, bekommt aber bisweilen ein Gemisch, das noch etwas Ester enthält.

Analyse: ber.: N 8,07; gef.: N 8,05.

$C_6H_4NO_3Cl$ (173,6).

²²⁾ H. W. KRAUSE⁶⁾ findet für von ihm auf andere Art dargestelltes 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd, Fp. 120–122° (Z).

4,4'-Azopicolinsäure-1,1'-dioxyd

9,2 g (0,05 Mol) 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd wurden unter Erwärmen in 30 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2 g RANEY-Nickel bei Normaldruck unter gelindem Erwärmen hydriert. Nach Aufnahme von 1,9 l (0,085 Mol) Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Die ausgefallenen braunen Massen wurden abfiltriert, in verdünnter Natronlauge gelöst, vom Nickelschlamm abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt. Die Substanz wurde mit Wasser gewaschen und aus Ameisensäure umkristallisiert.

Ausbeute 4,2 g = 55,2%, Fp. 232° (Z).

Analyse: ber.: N 18,42; gef.: N 18,28.

C₁₂H₈N₄O₆ (304,2).

4-Aminopicolinsäure-N-oxyd

18,4 g 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd wurden mit der Lösung von 35 g Natriumbisulfid in 200 cm³ Wasser 45 Minuten auf siedendem Wasserbad erhitzt. Zunächst trat Auflösung des 4-Nitropicolinsäure-N-oxys ein; das sich nach einiger Zeit abscheidende Reduktionsprodukt wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. 9,1 g = 59,1%, farblose Nadeln, Fp. 217° aus Wasser.

Analyse: ber.: N 18,18; gef.: N 18,05.

C₆H₆N₂O₃ (154,1).

Natrium-2-carboxy-pyridin-N-oxyd-4-sulfonat-mono-hydrat

Die Mutterlauge der vorstehenden Verbindung wurde im Vakuum eingengt, die beim Abkühlen ausfallende Substanz abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert, 5,3 g = 11,6% weiße Kristalle aus Wasser, Fp. 317°.

Analyse: ber.: N 5,41; gef.: N 5,36,

ber.: S 12,37; gef.: S 12,32,

ber.: Na 8,87; gef.: Na 8,62.

C₆H₆NO₃SN_a (259,2).

4-Mercaptopicolinsäure-N-oxyd und Dipicolinsäure-N-oxyd-4,4'-disulfid

10 g 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd wurden in 85 cm³ Äthylenglykol suspendiert und mit 145 cm³ einer mit H₂S gesättigten alkoholischen n KOH versetzt. Das Gemisch wurde auf 150° erhitzt und nach Abdampfen des Alkohols noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. 6,8 g = 69%, gelbliche Nadeln, Fp. 155° (Z) aus Wasser.

Analyse: ber.: S 18,70; gef.: S 18,38.

C₆H₅NO₃S (171,2).

Ein Teil des durch Ansäuern mit Salzsäure ausgefallenen Produktes ließ sich nicht aus Wasser, wohl aber aus Ameisensäure umkristallisieren. 1,5 g = 15,2%, Fp. 178° (Z). Das Produkt stellte das Disulfid dar und läßt sich mit H₂S-Wasser zur Mercapto-Verbindung reduzieren. Durch Behandeln mit verdünntem H₂O₂ wird hieraus das Disulfid zurückgebildet.

Analyse: ber.: S 18,80; gef.: S 18,56.

C₁₂H₈N₂O₆S₂ (340,3).

γ-Benzylmercapto-picolinsäure-N-oxyd

1,71 g 4-Mercaptopicolinsäure-N-oxyd wurden in 4 ml Äthylenglykol suspendiert, durch Zugabe einer Lösung von 1,12 g Kaliumhydroxyd in 2 ml Methanol gelöst und mit

1,3 g Benzylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 10 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt und mit Salzsäure angesäuert.

Ausbeute 1,4 g = 57,5%, farblose Nadeln aus Methanol, Fp. 157° (Z).

Analyse: ber.: N 5,36; gef.: N 5,47.

$C_{13}H_{11}NO_3S$ (261,3).

γ -4-Nitrobenzylmercapto-picolinsäure-N-oxyd

Analog vorstehender Verbindung aus 4-Mercapto-picolinsäure-N-oxyd und 4-Nitrobenzylchlorid, farblose Nadeln aus Aceton-Methanol, Fp. 167° (Z).

Analyse: ber.: N 9,15; gef.: N 9,23.

$C_{13}H_{10}N_2O_5S$ (306,3).

γ -2,4-Dinitrophenylmercapto-picolinsäure-N-oxyd

Analog der Benzylverbindung aus 4-Mercapto-picolinsäure-N-oxyd und 2,4-Dinitrochlorbenzol, hellgelbe Nadeln aus Ameisensäure, Fp. 195–197° (Z).

Analyse: ber.: N 12,46; gef.: N 12,39.

$C_{12}H_7N_3O_7S$ (337,3).

γ -4-Nitrophenylmercapto-picolinsäure-N-oxyd

Analog der Benzylverbindung aus 4-Mercapto-picolinsäure-N-oxyd und p-Bromnitrobenzol, farblose Kristalle aus Aceton-Methanol, Fp. 174–175° (Z).

Analyse: ber.: N 9,59; gef.: N 9,27.

$C_{12}H_8N_2O_5S$ (292,3).

4-Azo-4'-hydroxyphenyl-picolinsäure-N-oxyd

7,2 g 4-Aminopicolinsäure-N-oxyd wurden in 40 cm³ Wasser aufgeschlämmt und unter Rühren und Kühlen durch Zugabe von 25 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde auf –5° abgekühlt und durch Zutropfen einer Lösung von 3,8 g Natriumnitrit in wenig Wasser diazotiert, wobei die Temperatur zwischen –5° und +5° gehalten wurde. Zu der so bereiteten Diazoniumsalzlösung wurde eine Lösung von 5,2 g Phenol in 15 cm³ Methanol und 35 cm³ Wasser gegeben. Nach kurzer Zeit fiel in reichlichen Mengen ein rotbrauner Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert wurde.

Ausbeute 5,85 g = 42,2%, rotviolette Kristalle, deren Farbe beim Erhitzen auf dem Mikroheiztisch bei 205° in braun umschlägt und die bei 278° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse: ber.: C 55,60; gef.: C 55,06

ber.: H 3,50; gef.: H 3,38.

$C_{12}H_9N_3O_4$ (259,2).

4-Azo-4'-hydroxy-3'-methylphenyl-picolinsäure-N-oxyd

Analog vorstehender Verbindung aus 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd und o-Kresol. Das Rohprodukt wurde durch Lösen in Natriumbicarbonat und Ausfällen mit verdünnter Salzsäure gereinigt, rote Kristalle, Fp. 239° (Z) aus Eisessig.

Analyse: ber.: C 57,14; gef.: C 56,94

ber.: H 4,06; gef.: H 3,99.

$C_{13}H_{11}N_3O_4$ (273,2).

4-Azo-2'-hydroxynaphthyl-(1')-picolinsäure-N-oxyd

Analog vorstehender Verbindung aus 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd und β -Naphthol, roter Farbstoff, Fp. 230° (Z).

Analyse: ber.: C 62,13; gef.: C 61,89
ber.: H 3,59; gef.: H 3,74.

$C_{16}H_{11}N_3O_4$ (309,3).

4-Azo-1'-hydroxynaphthyl-(4')-picolinsäure-N-oxyd-tetrahydrat

Analog vorstehender Verbindung aus 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd und α -Naphthol, dunkelgelbes Pulver, das sich in Natriumbicarbonat-Lösung mit violetter Farbe löst, Fp. 249° (Z).

Analyse: ber.: C 50,39; gef.: C 50,74
ber.: H 5,02; gef.: H 4,77.

$C_{16}H_{19}N_3O_8$ (381,3).

Picolinsäure-N-oxyd-4-diazo-p-tolythioäther

Analog dem 4-Azo-4'-hydroxyphenyl-picolinsäure-N-oxyd aus 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd und p-Thiokresol. Orangefarbene Kristalle aus Alkohol, Fp. 141° (Z). Die Substanz zersetzt sich in Gegenwart von Alkali.

Analyse: ber.: C 53,97; gef.: C 54,18
ber.: H 3,83; gef.: H 4,00
ber.: S 11,08; gef.: S 10,96

$C_{13}H_{11}N_3O_3S$ (289,3).

Picolinsäure-N-oxyd-äthylester

13,9 g Picolinsäure-N-oxyd wurden mit 35 cm³ Thionylchlorid auf siedendem Wasserbad bis zum Nachlassen der zunächst starken Chlorwasserstoffentwicklung erhitzt (etwa 1 Stunde). Der größte Teil des Thionylchlorids wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 50 cm³ abs. Alkohol versetzt und 10 Minuten zum Sieden erhitzt; danach wurden unter Rühren und Kühlen 20 ml trockenes Pyridin zugetropft. Der Überschuß von Alkohol und Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Aceton durchgeschüttelt und ungelöstes Pyridinhydrochlorid abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde das Aceton verjagt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei einer Badtemperatur von 160° gingen 10,3 g = 61,6% einer niedragschmelzenden, farblosen Masse über. Kp._{0,01-0,05} 75-79°. Das Destillat erstarrte im Kühler. Pikrat, Fp. 165°.

Analyse: ber.: C 42,43; gef.: C 43,17
ber.: H 3,05; gef.: H 3,03.

$C_8H_9NO_3 \cdot C_6H_5N_3O_7$ (396,3)

Umsetzungen mit Diazomethan**4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd-methylester**

16,9 g 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd wurden in 400 cm³ abs. Methanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung in einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, auf den ein Intensivkühler aufgesetzt war, zum Sieden erhitzt. Dazu wurde unter heftigem Rühren eine Lösung von 0,15 Mol Diazomethan in 450 cm³ Äther, die vorher durch Ausfrieren von Wasser befreit worden war, innerhalb von 15 Minuten getropft. (Die Diazomethanzugabe wurde sofort unterbrochen, als die Lösung gelb wurde.) Äther und Methanol wurden auf einem Wasserbad von 50° verjagt, zuletzt im Vakuum. Der Rückstand, eine gelbgrüne, wachsartige Masse, wurde in Essigester gelöst, vom Unge-

lösten abfiltriert und das Filtrat mit Petroläther (Kp. 40–60°) versetzt. Nach einiger Zeit fielen farblose Nadeln aus. Fp. 117/137°.

Analyse: ber.: N 7,62; gef.: N 7,65.

$C_8H_9NO_4$ (183,3).

4-Methoxypyridin²³⁾

16,9 g 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd wurden wie vorstehend mit 0,4 Mol Diazomethan umgesetzt. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibende halb feste Rückstand wurde im Vakuum über freier Flamme destilliert. 8 g = 73,3% 4-Methoxypyridin, Kp.₁₁ 79–81°, n_D^{20} 1,5178, Pikrat, Fp. 174° (Methanol).

1-Methoxy-2-carboxy-4-amino-pyridinium-hydroxyd

2,0 g 4-Amino-picolinsäure-N-oxyd wurden in 40 ml siedendem Methanol suspendiert und mit 0,1 Mol Diazomethan unter Rühren versetzt. Nach Stehen über Nacht wurden 1,8 g = 74,6% abfiltriert und aus der Mutterlauge noch 0,15 g = 6,2% gewonnen, farblose Nadeln aus Alkohol, Fp. 139°.

Analyse: ber.: N 15,05; gef.: N 15,25.

$C_7H_{10}N_2O_4$ (186,2).

4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-methylester

Zu einer Suspension von 55,2 g 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyd in 450 cm³ Methanol wurden innerhalb weniger Minuten 50 cm³ Thionylchlorid unter gutem Rühren getropft. Aus der unter starker Erwärmung und Salzsäure- und Schwefeldioxyd-Entwicklung gebildeten Lösung schieden sich beim Abkühlen 50,0 g = 84,1% gelbe Nadeln aus. Fp. 136°²⁴⁾ aus Methanol.

4-Chlor-picolinsäure-N-oxyd-methylester

1,98 g vorstehender Verbindung wurden mit 10 cm³ Acetylchlorid bis zum Aufhören der Gasentwicklung gelinde erwärmt, das überschüssige Acetylchlorid im Vakuum entfernt, der Rückstand mehrmals mit trockenem Aceton versetzt und dieses wieder im Vakuum abdestilliert. Zum Schluß wurde die Lösung in Aceton auf –70° abgekühlt und die ausfallenden Kristalle aus Toluol und Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g = 85,4%, farblose Nadeln, Fp. 102°²⁵⁾.

Analyse: ber.: N 7,47; gef.: N 7,22.

$C_7H_6NO_3Cl$ (187,6).

4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-amid

8,45 g 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd wurden mit 50 cm³ Thionylchlorid bis zur Auflösung gelinde erwärmt und danach noch 15 Minuten bei 75° gehalten, bis die Gasentwicklung aufhörte. Dann wurde das Thionylchlorid im Vakuum zum größten Teil abdestilliert (bei völliger Entfernung des Thionylchlorids traten mitunter heftige Zersetzungen ein). Der Rückstand wurde mit Trockeneis abgekühlt, mit ebenso vorgekühltem abs. Alkohol übergossen und nach völliger Auflösung Alkohol und anhaftender Chlorwasserstoff möglichst vollständig in wiederholter Operation entfernt. Es wurde in Alkohol aufgenommen, zu 50 cm³ vorgekühltem konz. Ammoniak unter Umschütteln gegeben, im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

²³⁾ 4-Methoxypyridin ist u. a. von T. ISHII [J. Pharm. Soc. Japan **71**, 1092 (1951); C. A. **46**, 5046c (1952)] durch katalytische Hydrierung des N-Oxyds dargestellt worden.

²⁴⁾ H. W. KRAUSE⁶⁾ gibt Fp. 135° für den aus der Säure und Diazomethan gewonnenen Ester an.

²⁵⁾ H. W. KRAUSE⁶⁾ gibt Fp. 104° an.

Ausbeute: 6,25 g = 74,0%, farblose Nadeln, Fp. 179°.

Analyse: ber.: N 16,66; gef.: N 16,29.

$C_7H_8N_2O_3$ (168,2).

4-Äthoxy-picolinsäure-N-oxyd-amid

Analog vorstehender Verbindung aus 4-Äthoxy-picolinsäure-N-oxyd farblose Nadeln, Fp. 169°, aus Methanol.

Analyse: ber.: N 15,38; gef.: N 15,66.

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182,2).

4-n-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd-amid

Analog vorstehender Verbindung aus 4-n-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd farblose Nadeln, Fp. 126° aus Toluol.

Analyse: ber.: N 14,28; gef.: N 14,47.

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196,2).

4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-amid

9,9 g 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-methylester wurden in 75 cm³ Methanol unter Erwärmen gelöst und mit 50 cm³ konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach kurzer Zeit fiel ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus viel Wasser umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 6,5 g = 71,0%, hellgelbe Nadeln, Fp. 245°²⁶⁾.

Analyse: ber.: N 22,95; gef.: N 22,75.

$C_6H_5N_3O_4$ (183,1).

4-Chlor-picolinsäure-N-oxyd-amid

19,8 g 4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-methylester wurden erst mit Acetylchlorid und nach dessen Entfernung mit Methanol und alkoholischem NH₃ behandelt.

Ausbeute: 12,0 g = 69,5%, farblose Prismen aus Wasser und A-Kohle, Fp. 156–158°²⁷⁾.

Analyse: ber.: N 16,23; gef.: N 16,41.

$C_6H_5N_2O_2Cl$ (172,6).

4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-diäthylaminoäthylamid

Das aus 8,5 g 4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd wie bei der Darstellung des 4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-amids gewonnene rohe Säurechlorid wurde in Methanol aufgenommen und zu einer auf –10° abgekühlten wäßrig-methanolischen Lösung von 6,4 g Pottasche und 6 g N,N-Diäthyläthylendiamin getropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 Minuten bei 100° gehalten und dann von flüchtigen Bestandteilen im Vakuum befreit. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, die ölige Schicht abgetrennt und in Toluol gelöst. Beim Abkühlen und auf Zusatz von Petroläther fielen 6,85 g = 51,3% farblose Nadeln aus, Fp. 81° aus Toluol-Petroläther.

Analyse: ber.: N 15,72; gef.: N 15,61.

$C_{13}H_{21}N_3O_3$ (267,3).

4-Äthoxypicolinsäure-N-oxyd-diäthylaminoäthylamid

Analog vorstehender Verbindung, farblose Nadeln aus Toluol-Petroläther, Fp. 55°.

Analyse: ber.: N 14,54; gef.: N 14,71.

$C_{14}H_{23}N_3O_3$ (281,4).

²⁶⁾ H. W. KRAUSE⁶⁾ gibt Fp. 246° an.

²⁷⁾ H. W. KRAUSE⁶⁾, Fp. 146–148°.

4-n-Propoxycolinsäure-N-oxyd-diäthylaminoäthylamid und -hydrat

Analog der Methoxyverbindung. Das Hydrat besteht aus farblosen Kristallen, Fp. 53° aus Toluol-Petroläther.

Analyse: ber.: N 13,41; gef.: N 13,26.

$C_{15}H_{25}N_3O_3 \cdot H_2O$ (313,4).

Beim Entwässern in der Trockenpistole wird 1 Mol H_2O abgegeben unter Bildung eines bräunlichen Öles.

Analyse: ber.: N 14,23; gef.: N 13,97.

$C_{15}H_{25}N_3O_3$ (295,4).

4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd-diäthylaminoäthylamid

Aus 4-Chlorpicolinsäure-N-oxyd-methylester und N,N-Diäthyläthylendiamin in Methanol farblose Nadeln, Fp. 53° aus Toluol/Petroläther.

Analyse: ber.: N 15,46; gef.: N 15,42.

$C_{12}H_{18}N_3O_2Cl$ (271,8).

4-Nitropicolinsäure-N-oxyd-diäthylaminoäthylamid

Aus 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyd-methylester und N,N-Diäthyläthylendiamin in Alkohol, orangefarbene Blättchen aus Benzol/Petroläther, Fp. 68°.

Analyse: ber.: N 19,85; gef.: N 19,64.

$C_{12}H_{18}N_4O_4$ (282,3).

4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-hydrazid

Das aus 1,69 g 4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd, wie bei der Darstellung des 4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-amids gewonnene rohe Säurechlorid wurde in abs. Alkohol gelöst und zuerst mit 5 cm³ trockenem Pyridin, sodann mit einer Lösung von 2 cm³ Hydrazinhydrat in 5 cm³ Alkohol versetzt. Der ausfallende Niederschlag wurde aus Alkohol umkristallisiert, farblose Nadeln, Fp. 207–208° (Z).

Analyse: ber.: N 22,94; gef.: N 22,92.

$C_7H_9N_3O_3$ (183,2).

4-Äthoxy-picolinsäure-N-oxyd-hydrazid

Analog vorstehender Verbindung farblose Kristalle aus Methanol, Fp. 184–187° (Z).

Analyse: ber.: N 21,31; gef.: N 21,24.

$C_8H_{11}N_3O_3$ (197,2).

4-n-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd-hydrazid

Analog der Methoxy-Verbindung farblose Kristalle aus Toluol, Fp. 103°.

Analyse: ber.: C 51,17; gef.: C 51,05

ber.: H 6,20; gef.: H 6,27.

$C_9H_{13}N_3O_3$ (211,2).

4-Nitro- und 4-Chlor-picolinsäure-N-oxyd-hydrazid

Die Darstellung unterscheidet sich nicht wesentlich von der von H. W. KRAUSE⁶⁾ angegebenen Methode.

1-Isopropyliden-2-(4'-nitro)-picolinoyl-N-oxyd-hydrazin

0,5 g 4-Nitro-picolinsäure-N-oxdhydrazid wurden in heißem Wasser gelöst, mit 2 cm³ Aceton versetzt und abgekühlt. 0,48 g = 80,3% hellgelbe Nadeln aus n-Propanol, Fp. 235–236° (Z).

Analyse: ber.: N 23,52; gef.: N 23,51.

C₉H₁₀N₄O₄ (238,3).

1-Isopropyliden-2-(4'-chlor)-picolinoyl-N-oxyd-hydrazin

Analog vorstehender Verbindung aus 0,5 g 4-Chlorpicolinsäure-N-oxd-hydrazid und Aceton. 0,60 g = 98,8% weiße Nadeln, Fp. 218° (Z) aus Methanol/Aceton.

Analyse: ber.: C 18,46; gef.: C 18,66.

C₉H₁₀N₃O₂Cl (227,7).

4-Methoxy-picolinhydroxamsäure-N-oxyd

Das aus 20 g 4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd wie bei der Darstellung des 4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-amids gewonnene rohe Säurechlorid wurde in abs. Alkohol aufgenommen und mit einer Lösung von 9,5 g Hydroxylamin in 25 cm³ Alkohol unter Rühren und Kühlen versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich Kristalle aus; farblose Nadeln, Fp. 211° (Z) aus Alkohol.

Analyse: ber.: N 15,21; gef.: N 15,30.

C₇H₈N₂O₄ (184,2).

4-Äthoxypicolinhydroxamsäure-N-oxyd

Analog vorstehender Verbindung farblose Nadeln aus Alkohol, Fp. 205° (Z).

Analyse: ber.: N 14,14; gef.: N 14,41.

C₈H₁₀N₂O₄ (198,2).

4-n-Propoxy-picolinhydroxamsäure-N-oxyd

Analog der Methoxyverbindung farblose Kristalle aus Methanol-Essigester. Fp. 179° (Z).

Analyse: ber.: N 13,20; gef.: N 12,96.

C₉H₁₂N₂O₄ (212,2).

4-Nitro-picolinhydroxamsäure-N-oxyd

Aus 1,98 g 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyd-methylester und 1,5 g Hydroxylamin in 50 cm³ Methanol. Gelbe Nadeln aus Wasser, Fp. 163–164° (Z).

Analyse: ber.: N 21,10; gef.: N 21,13.

C₆H₅N₃O₅ (199,1).

4-Chlor-picolinhydroxamsäure-N-oxyd

Aus 4-Nitro-picolinsäure-N-oxyd-methylester durch aufeinanderfolgendes Behandeln mit Acetylchlorid und Hydroxylamin. Farblose Kristalle aus Wasser, Fp. 206° (Z).

Analyse: ber.: N 14,86; gef.: N 14,69.

C₆H₅N₂O₃Cl (188,6).

4-Methoxy-picolinsäure-N-oxyd-diäthylaminomethylamid

1,68 g 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd-amid wurden in 5 cm³ Wasser suspendiert und dazu nacheinander 1,1 cm³ Diäthylamin und 1,1 cm³ 26proz. Formalin unter Umschütteln gegeben. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch spontan, und das Amid ging in Lösung. Nach 5 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum auf dem Wasserbad entfernt. Der Rückstand wurde mit warmem Aceton digeriert und ungelöste Substanz abfiltriert. Diese wog nach dem Trocknen 0,3 g (17,85%) und bestand aus reinem 4-Methoxypicolinsäure-N-oxyd-amid, Fp. 169°. Das Filtrat wurde mit Methanol-Trockeneis abgekühlt, wobei 1,0 g = 39,5% eines lockeren, bei 84° schmelzenden Pulvers gewonnen wurden.

Analyse: ber.: N 16,59; gef.: N 16,60.

C₁₂H₁₆N₃O₃ (253,3).

4-Äthoxy-picolinsäure-N-oxyd-diäthylaminomethylamid

Analog vorstehender Verbindung, weißes Pulver aus Aceton, Fp. 65°.

Analyse: ber.: N 15,72; gef.: N 16,00.

C₁₃H₂₁N₃O₃ (267,3).

4-n-Propoxy-picolinsäure-N-oxyd-diäthylaminomethylamid

Analog der Methoxy-Verbindung, weißes Pulver aus Aceton, Fp. 51–53°.

Analyse: ber.: N 14,94; gef.: N 14,80.

C₁₄H₂₃N₃O₃ (281,4).

4-Chlor-picolinsäure-N-oxyd-diäthylaminomethylamid

Analog der Methoxy-Verbindung, weiße Nadeln aus Aceton, Fp. 54°.

Analyse: ber.: N 16,31; gef.: N 16,11.

C₁₁H₁₆N₃O₂Cl (257,7).

Frau U. GASKA sei für ihre gewissenhafte Mitarbeit bei der präparativen Arbeit gedankt. Dem VEB Fahlberg-List, Magdeburg, danken wir für die mikrobiologische und pharmakologische Prüfung eines Teils der dargestellten Verbindungen.

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 3. September 1960.