

## Hydroxylamin-Derivate; 55<sup>1</sup>. O- und N-(5-Nitro-2-pyridyl)-hydroxylamin

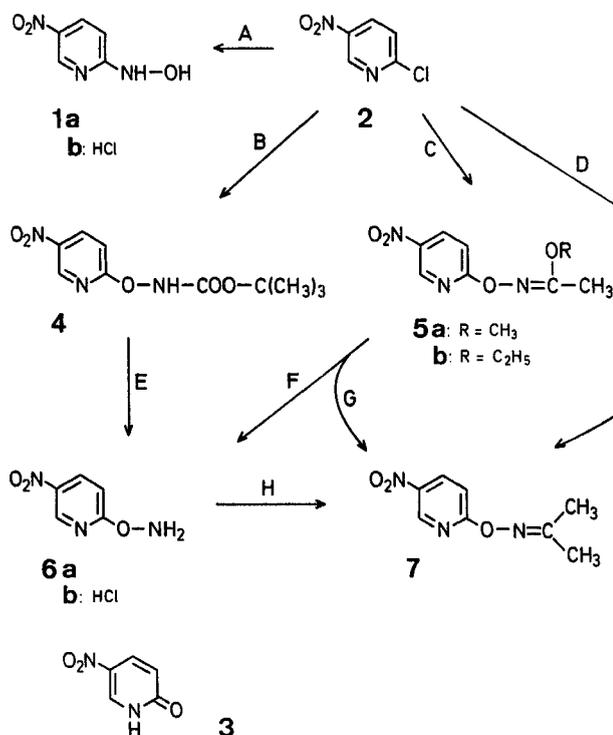
G. ZINNER und E.-U. KETZ

Institut für Pharmazeutische Chemie  
der Technischen Universität, D-33 Braunschweig

Zwei neuere Versuche zur Herstellung von *O*-(5-Nitro-2-pyridyl)-hydroxylamin (**6a**) führten nicht zum Erfolg. Im ersten Fall<sup>2</sup> bildete sich bei Anwendung der Bpoc-Schutzfunktion und Spaltung mit Essigsäure das *N*-Biphenylisopropyl-Derivat, und im zweiten Fall<sup>3</sup> wurde bei der Spaltung des Boc-Derivates **4** mit Trifluoroessigsäure oder Ameisensäure 5-Nitro-2-pyridon (**3**) und 1-Amino-5-nitro-2-(5-nitro-2-pyridylimino)-1,2-dihydro-pyridin erhalten.

Uns gelang die Spaltung von **4** mit Chlorwasserstoff in Nitromethan (Reaktionsschritt E) unter Bildung des Hydrochlorids **6b** der gesuchten Verbindung **6a**. Das Hydrochlorid **6b** läßt sich mit Aceton (Reaktionsschritt H) in das *N*-Isopropyliden-Derivat **7** überführen, das auch direkt aus 2-Chloro-5-nitro-pyridin (**2**) und Aceton-oxim erhalten werden kann (Reaktion D). Ebenfalls erfolgreich verlief die Spaltung der aus **2** und Acethydroximsäure-alkylestern (in Reaktion C) erhaltenen Verbindungen **5a** und **5b** in Dioxan mit Chlorwasserstoff und der stöchiometrischen Menge Wasser (Reaktion F) zu **6b**; als Nebenprodukt trat hydrolytisch gebildetes **3** auf. Bei der Spaltung von **5b** in Gegenwart von Aceton wurde **7** unmittelbar und in quantitativer Ausbeute erhalten (Reaktion G).

Mit freier Hydroxylamin-Base wurde **2** (in Reaktion A) in das zu **6a** isomere *N*-(5-Nitro-2-pyridyl)-hydroxylamin (**1a**) übergeführt (F: 168–171°; F des isomeren Hydrochlorids **6b**: 177–179° unter Zersetzung). Hydrochlorid **1b** zeigt Grünfärbung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung.



### *N*-*t*-Butyloxycarbonyl-*O*-(5-nitro-2-pyridyl)-hydroxylamin (**4**):

Zu einer Lösung von *t*-Butyl-*N*-hydroxy-carbamat (20 mmol) in Äthanol (30 ml) und äthanolischer *N* Kaliumhydroxid-Lösung

(35 ml) ließ man bei 10° unter Rühren eine Lösung von 2-Chloro-5-nitropyridin (20 mmol) in Aceton (30 ml) und Äthanol (30 ml) tropfen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser (25 ml) versetzt, mit Essigsäure auf pH 5–6 angesäuert und mit Dichloromethan (4 × 30 ml) ausgeschüttelt. Der organische Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Benzol/Petroläther umkristallisiert; Ausbeute: 84%; F: 74–75° (Lit.<sup>3</sup>, F: 80–81°).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ber. C 47.06 H 5.13 N 16.46  
(255.2) gef. 47.40 5.16 16.38

I.R. (KBr):  $\nu_{\max} = 1730 \text{ cm}^{-1}$  (Lit.<sup>3</sup>, 1765  $\text{cm}^{-1}$ ).

### *O*-(5-Nitro-2-pyridyl)-acethydroximsäure-alkylester (**5**):

Entsprechend obiger Vorschrift aus Acethydroximsäureestern und 2-Chloro-5-nitropyridin; Umkristallisieren aus Petroläther.

Ester **5a**; Ausbeute: 94%; F: 92–94°.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ber. C 45.50 H 4.30 N 19.90  
(211.2) gef. 45.06 4.45 19.71

I.R. (KBr):  $\nu_{\max} = 1629 \text{ cm}^{-1}$ .

Ester **5b**; Ausbeute: 80%; F: 98–99°.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ber. C 48.00 H 4.92 N 18.66  
(225.2) gef. 47.74 4.88 18.41

I.R. (KBr):  $\nu_{\max} = 1631 \text{ cm}^{-1}$ .

### *O*-(5-Nitro-2-pyridyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (**6b**):

Das Produkt wird aus **4** durch Spaltung mit Chlorwasserstoff<sup>4</sup> in Nitromethan bei –5° erhalten; Ausbeute: 79%; F: 178–179° (nach Sintern ab 174°; unter Zersetzung).

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> ber. C 31.35 H 3.16 Cl 18.51 N 21.93  
(191.6) gef. 30.94 3.16 18.65 21.94

Durch Spaltung von **5a** und **5b** mit Chlorwasserstoff in Dioxan/Wasser<sup>5</sup> erhält man das gleiche Produkt (I.R.-identisch); Ausbeute: ~80%.

### *O*-(5-Nitro-2-pyridyl)-acetoxim (**7**):

Reaktion G: Spaltung von **5b** mit Chlorwasserstoff in Dioxan/Wasser<sup>5</sup> in Gegenwart von Aceton; Ausbeute: quantitativ.

Reaktion H: Verbindung **6b** (5 mmol) wird in absolutem Aceton (30 ml) in Gegenwart von getrocknetem Natriumsulfat (5 g) 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand zur Abtrennung von 5-Nitro-2-pyridon (in Chloroform schlecht löslich) aus Chloroform umgelöst; Ausbeute: 77%.

Reaktion D: 2-Chloro-5-nitro-pyridin (**2**; 5 mmol) wird mit Acetonoxim (5 mmol) in äthanolischer *N*-Kaliumhydroxid-Lösung (6 ml) und Benzol (20 ml) 30 min stehen gelassen; nach Einengen im Vakuum bringt man mit Essigsäure auf pH 6 und schüttelt mit Dichloromethan aus; Ausbeute: 80%.

I.R. (KBr):  $\nu_{\max} = 1608 \text{ cm}^{-1}$ .

F: 153–154° (aus Aceton/Petroläther).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> ber. C 49.23 H 4.65 N 21.53  
(195.2) erhalten nach Reaktion G 49.60 4.61 21.53  
erhalten nach Reaktion D 49.24 4.62 21.53

### *N*-(5-Nitro-2-pyridyl)-hydroxylamin (**1a**):

Eine Lösung von 2-Chloro-5-nitro-pyridin (10 mmol) und Hydroxylamin (25 mmol) in absolutem Methanol (25 ml) wurde 5 Stunden bei 40° stehen gelassen. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 71%; F: 145–146° (Zersetzung). Mit Eisen(III)-chlorid-Lösung tritt Grünfärbung ein.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> ber. C 38.72 H 3.25 N 27.09  
(155.1) gef. 38.95 3.41 27.10

Aus der Lösung von **1a** in Nitromethan wurde mit Chlorwasserstoff das Hydrochlorid **1b** gefällt; F: 168–171°; Grünfärbung mit Eisen(III)-chlorid-Lösung.

$C_5H_5ClN_3O_3$	ber.	C 31.35	H 3.16	Cl 18.51	N 21.93
(191.6)	gef.	31.33	3.06	18.28	21.90

Eingang: 21. Dezember 1972

- 
- <sup>1</sup> 54. Mitteilung: G. Zinner, B. Geister, *Arch. Pharm.* im Druck.  
<sup>2</sup> T. Sheradsky, G. Salemnick, M. Frankel, *Israel J. Chem.* **9**, 263 (1971).  
<sup>3</sup> T. Sheradsky, G. Salemnick, Z. Nir, *Tetrahedron* **28**, 3833 (1972).  
<sup>4</sup> L. A. Carpino, C. A. Giza, B. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 955 (1959).  
<sup>5</sup> G. Zinner, *Arch. Pharm.* **293**, 657 (1960).