

b) *Formylierung*: 6,5 mg Tuboxenin wurden mit 3 ml wasserfreier Ameisensäure 3 Std. auf 100° erhitzt. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verdünntem Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die weitere Reinigung erfolgte wie bei der Acetylverbindung beschrieben. Durch Destillation bei 120°/0,001 Torr erhielt man 5,8 mg N-Formyltuboxenin als farblosen Lack. Keine Cer(IV)-sulfat-Farbreaktion. UV.-Spektrum (96-proz. Alkohol): λ_{max} ($m\mu$ ($\log \epsilon$)): 251 (4,12), 277 (3,59), 287 (3,53); λ_{min} 227 (3,76), 275 (3,58), 284 (3,50). NMR.-Spektrum siehe theoret. Teil. IR.-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 1668 (N-CHO), 1600 (Indolin).

Die Massenspektren wurden auf einem AEI-Instrument Modell MS-2-H bei 70 V Elektronenspannung und einer Temperatur von 150° aufgenommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Für Tuboxenin $C_{19}H_{24}N_2$, ein Nebenalkaloid aus den Blättern von *Pleiocarpa tubicina*, wurde hauptsächlich auf Grund spektroskopischer Befunde die Strukturformel I abgeleitet. Tuboxenin repräsentiert den Grundkörper des Vindolinins.

Zürich, Organisch-Chemisches Institut der Universität und
Physik.-Chem. Laboratorium der ETH

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 4. Mitteilung: Helv. 46, 498 (1963).
 [2] J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, High-resolution Nuclear Magnetic Resonance, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1959, Seite 259.
 [3] C. DJERASSI, S. E. FLORES, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON & L. J. DURHAM; J. LE MEN, M. M. JANOT & M. PLAT; M. GORMAN & N. NEUSS: Proc. nat. Acad. Sci. USA. 48, 113 (1962).
 [4] S. MCLEAN, K. PALMER & L. MARION, Canad. J. Chemistry 38, 1547 (1960); M. PINAR & H. SCHMID, Liebigs Ann. Chem. 668, 97 (1963).

46. Aminométhoxy-pyridines et sulfanilamides correspondants

par R. Urban et O. Schnider

(11 XII 63)

Parmi les sulfamides introduits récemment dans l'arsenal chimiothérapeutique, certains composés hétérocycliques portant un ou deux groupes méthoxy se distinguent par une durée d'action particulièrement longue et, partant, par une activité accrue. Citons notamment la sulfanilamido-3-méthoxy-6-pyridazine¹⁾ et la sulfanilamido-6-diméthoxy-2,4-pyrimidine²⁾. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'influence de cette fonction dans la série de la pyridine. On connaît de nombreuses sulfa-2-, -3 et -4-pyridines substituées, mais seuls deux dérivés méthoxylés ont été décrits: la sulfanilamido-2-méthoxy-6-pyridine [1]³⁾ et la sulfanilamido-5-méthoxy-2-pyridine [2]. Nous exposons dans ce travail la préparation des huit autres sulfapyridines monométhoxylées, de trois sulfapyridines diméthoxylées, ainsi que de quelques composés

¹⁾ Kynex®, Lederkyn®, etc.

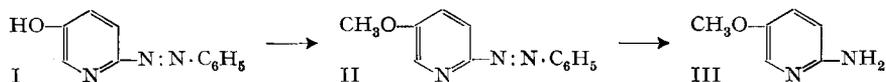
²⁾ Madribon®.

³⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 378.

mixtes portant encore un halogène ou un radical méthyle. Tous ont été obtenus à partir des aminopyridines correspondantes, dont quelques-unes étaient déjà connues. Les autres ont été préparées comme suit.

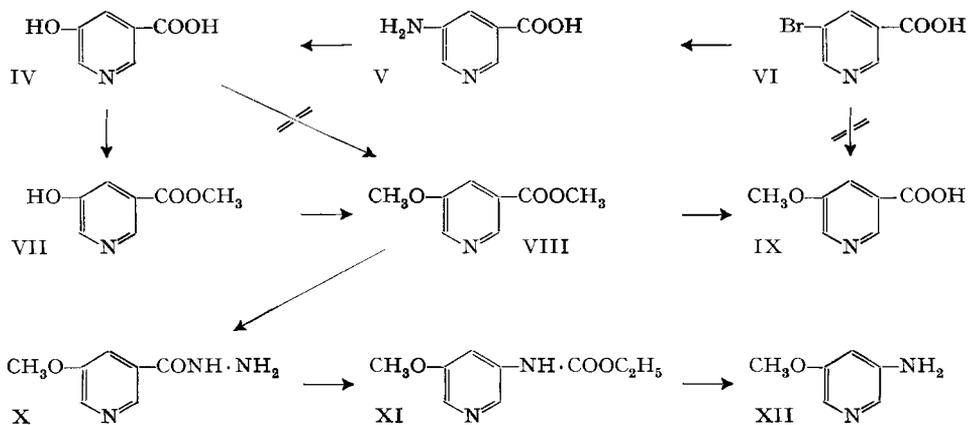
Préparation des aminopyridines

L' amino-2-méthoxy-4-pyridine a été obtenue par action de méthylate de sodium sur l' amino-2-chloro-4-pyridine à 150° en tube scellé. Nous avons préparé de la même manière l' amino-4-méthoxy-2-pyridine à partir de l' amino-4-chloro-2-pyridine, qui s' obtient par réduction de la chloro-2-nitro-4-pyridine par le fer dans l' acide acétique, l' hydrogénation catalytique provoquant l' élimination du chlore.



MILLS & WIDDOWS [3], en copulant l' hydroxy-3-pyridine avec un sel de benzène-diazonium, ont obtenu un dérivé azoïque de la structure probable I, la position du groupe phénylazo n' étant pas exactement déterminée. Nous avons méthylié I par le diazométhane puis réduit catalytiquement l' éther II. Le produit ainsi obtenu étant différent des trois autres amino-méthoxy-3-pyridines possibles⁴⁾, il s' agit donc bien de l' amine III, ce qui confirme la formule I du composé de MILLS & WIDDOWS.

Malgré la faible réactivité des halogènes en position β du cycle de la pyridine, nous avons tenté de préparer l' amino-3-méthoxy-5-pyridine (XII) à partir de la dibromo-3,5-pyridine, elle-même facilement accessible [5] et qui fournit avec NH_3 l' amino-3-bromo-5-pyridine [6]. Mais celle-ci ne réagit pratiquement pas avec le méthylate de sodium à 150° en tube scellé. L' interversion des opérations n' est pas plus profitable, la bromo-3-méthoxy-5-pyridine [7] ne réagissant pas avec l' ammoniaque, même à 200°. Nous avons finalement préparé l' amine XII par l' intermédiaire du méthoxy-5-nicotate de méthyle (VIII). L' acide IX n' a pas pu être



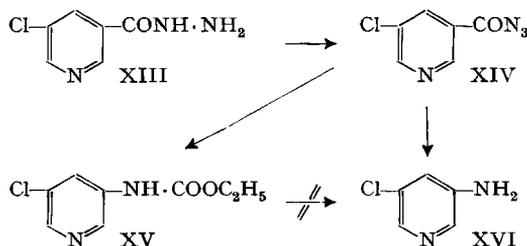
⁴⁾ III, F. 36-38°; dérivé N-acétylé, F. 102-103°.

Amino-2-méthoxy-3-pyridine, F. 78-80° [4] [18]; dérivé N-acétylé, F. 102-103°.

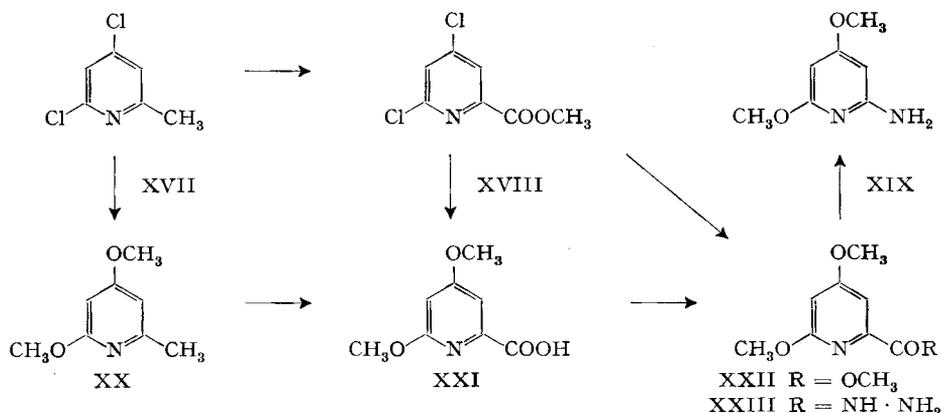
Amino-4-méthoxy-3-pyridine, F. 95-96° [4]; dérivé N-acétylé, F. 128-129° [4].

Amino-3-méthoxy-5-pyridine (XII), F. 64-65°; dérivé N-acétylé, F. 133-134°.

obtenu directement à partir de l'acide bromo-5-nicotique (VI) [5]; il a fallu passer par les acides amino-5- (V) et hydroxy-5-nicotiques (IV) [8]. L'ester méthylique VII de ce dernier fournit avec du diazométhane le dérivé méthoxylé VIII. Cet ester VIII ne se laisse pas préparer directement par action de diazométhane sur l'acide IV, en raison probablement de la faible solubilité de cet acide dans la plupart des solvants. L'hydrate d'hydrazine réagit à froid avec VIII dans le méthanol pour donner l'hydrazide X, qui a été transformé en amino-3-méthoxy-5-pyridine (XII) par l'intermédiaire de l'uréthane XI.

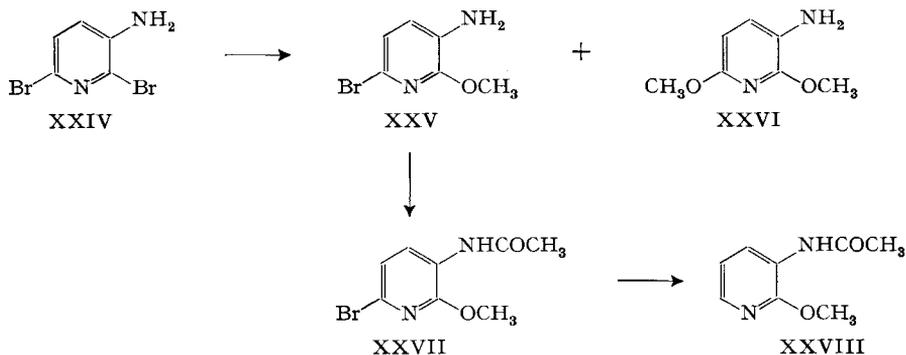


MEYER & GRAF [9] ont déjà obtenu l'amino-3-chloro-5-pyridine (XVI) à partir de l'hydrazide XIII, mais n'ont pas donné de détails expérimentaux. Selon ces auteurs [8] [9], on obtient un mélange des acides chloro-5- et dichloro-5,6-nicotiques par traitement de l'acide nicotique avec le chlorure de thionyle. Au lieu de séparer ces deux acides, nous avons préféré soumettre le mélange à une déshalogénéation partielle, comme PECHMANN & MILLS [10] l'ont décrite pour l'acide dichloro-5,6-nicotique. L'azide XIV, obtenu à partir de l'hydrazide XIII, fournit avec de l'éthanol l'uréthane XV, qui ne s'est pas laissé hydrolyser en amine. Par contre, on obtient XVI en décomposant l'azide par l'acide acétique dilué chaud.



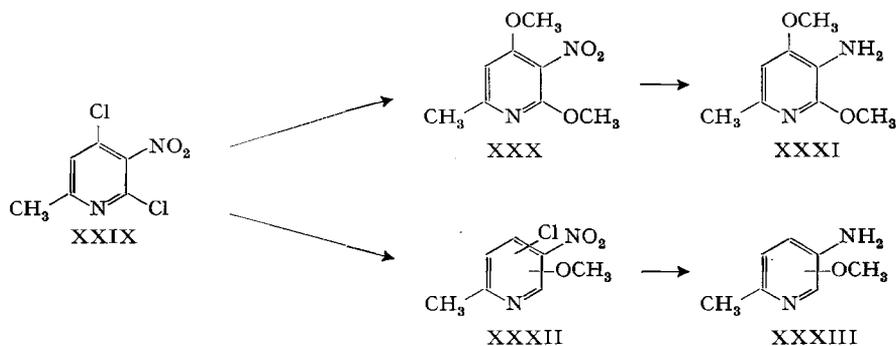
L'amino-2-diméthoxy-4,6-pyridine (XIX) a également été obtenue par remplacement d'un groupe COOH par NH₂. Nous avons préparé la diméthoxy-4,6-picoline-2 (XX) en faisant réagir la dichloro-4,6-picoline-2 (XVII) avec une solution de méthylate de sodium à 130–140° en tube scellé. WOODBURN & HELLMAN [11], en opérant cette réaction au reflux ou à 120° seulement, ont isolé une substance contenant encore du chlore, donc partiellement substituée, tandis qu'à 150° nous avons vu

les rendements baisser considérablement. XX a été oxydé par KMnO_4 en acide diméthoxy-4,6-picolique (XXI) avec un rendement médiocre. L'ester XXII de ce dernier peut aussi être obtenu par chauffage à reflux du dichloro-4,6-picolate de méthyle (XVIII) avec une solution méthanolique de CH_3ONa ; mais en tube scellé



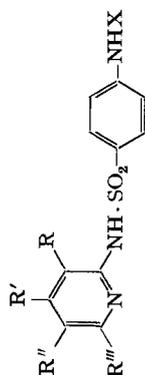
à $130\text{--}140^\circ$ XVIII est en même temps saponifié et donne l'acide XXI. L'ester XXII est transformé en hydrazide XXIII, qui, par une réaction de CURTIUS, conduit à l'amine cherchée XIX. Son isomère, l'amino-4-diméthoxy-2,6-pyridine, a été préparée d'une manière analogue à partir de l'hydrazide de l'acide diméthoxy-2,6-isonicotique [12].

L'amino-3-dibromo-2,6-pyridine (XXIV) [13], traitée par un excès de méthylate de sodium à 130° en tube scellé, a toujours fourni un mélange de l'amine diméthoxylée XXVI et du produit partiellement substitué XXV, qu'on sépare par chromatographie sur alumine. Une élévation de la température de réaction ne paraît pas avantageuse. La structure de l'amine monobromée a été établie par déshalogénéation du dérivé N-acétylé XXVII en une substance F. $88\text{--}89^\circ$, identifiée par l'épreuve du mélange à l'acétamido-3-méthoxy-2-pyridine (XXVIII) [14].



La dichloro-2,4-méthyl-6-nitro-3-pyridine (XXIX) [15] réagit avec 2 équivalents de méthylate de sodium en donnant le dérivé diméthoxylé XXX, qui se laisse réduire catalytiquement en amine XXXI. Avec un seul équivalent de CH_3ONa , on obtient un produit XXXII contenant un chlore et un groupe méthoxy, apparemment homogène, mais dont on n'a pas déterminé la constitution exacte. L'hydrogénation

Tableau 1. *Sulfanilamido-2-pyridines*



X	R	R'	R''	R'''	Rdt ^{a)}	F.	Formule brute	Analyse
XL	COCH ₃	OCH ₃	H	H	69%	210–212°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S ^{b)} (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 13,04 „ 10,08%
XLI	COCH ₃	H	OCH ₃	H	63%	262–263°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 13,08 „ 10,31%
XLII	COCH ₃	H	OCH ₃	H	90%	228–230°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 12,73 „ 10,25%
XLIII	COCH ₃	H	OCH ₃	H	90%	201–203°	C ₁₅ H ₁₇ O ₅ N ₃ S (351,4)	Calc. N 11,96 S 9,12% Tr. „ 11,80. „ 9,21%
XLIV	COCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	58%	236–238°	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₃ S (335,4)	Calc. N 12,53 S 9,56% Tr. „ 12,62 „ 9,54%
XLV	H	OCH ₃	H	H	85%	214–215°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. „ 51,72 „ 4,66 „ 15,06%
XLVI	H	H	OCH ₃	H	76%	237–239°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. „ 51,08 „ 4,86 „ 15,72%
XLVII	H	H	H	OCH ₃	93%	200–201°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. „ 51,69 „ 4,75 „ 14,79%
XLVIII	H	H	OCH ₃	H	92%	158–159°	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (309,3)	Calc. C 50,47 H 4,89 N 13,59% Tr. „ 50,72 „ 4,91 „ 13,50%
XLIX	H	H	OCH ₃	H	72%	184–185°	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S (293,3)	Calc. C 53,23 H 5,15 N 14,33% Tr. „ 53,08 „ 5,04 „ 14,30%

^{a)} Rendement en substance purifiée.

^{b)} Préparée à partir d' amino-2-méthoxy-3-pyridine (BERNSTEIN et coll. [18]).

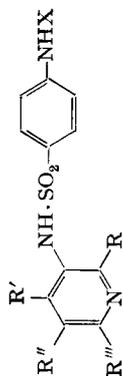


Tableau 2. Sulfamilamido-3-pyridines

X	R	R'	R''	R'''	Rdt ^{a)}	F.	Formule brute	Analyse
L	COCH ₃	OCH ₃	H	H	63%	194–195°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S ^{b)} (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 13,28 „ 9,87%
LI	COCH ₃	H	OCH ₃	H	73%	257–258°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S ^{c)} (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 13,02 „ 10,08%
LII	COCH ₃	H	H	OCH ₃	75%	253–254°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 12,85 „ 9,92%
LIII	COCH ₃	H	H	Br	88%	250–251°	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₃ BrS (370,2)	Calc. N 11,35 S 8,66 Br 21,59% Tr. „ 11,06 „ 8,74 „ 21,73%
LIV	COCH ₃	H	H	Cl	72%	255–256°	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₃ ClS (325,8)	Calc. N 12,90 S 9,84 Cl 10,88% Tr. „ 12,96 „ 9,66 „ 10,76%
LV	COCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	85%	193–195°	C ₁₅ H ₁₇ O ₅ N ₃ S (351,4)	Calc. N 11,96 S 9,12% Tr. „ 12,29 „ 9,19%
LVI	COCH ₃	OCH ₃	H	Br	78%	210–211°	C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₃ BrS (400,2)	Calc. N 10,50 Br 19,97% Tr. „ 10,54 „ 20,13%
LVII	COCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	68%	236–237°	C ₁₆ H ₁₉ O ₅ N ₃ S (365,4)	Calc. N 11,50 S 8,78% Tr. „ 11,43 „ 8,93%
LVIII	COCH ₃	{ H } { OCH ₃ }	H	CH ₃	61%	228–229°	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₃ S (335,4)	Calc. N 12,53 S 9,56% Tr. „ 12,43 „ 9,69%

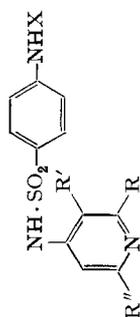
Tableau 2, suite et fin

LIX	H	OCH ₃	H	H	H	82%	134-136°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. " 51,52 " 4,82 " 15,31%
LX	H	H	OCH ₃	H	H	90%	222-223°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. " 51,57 " 4,96 " 14,75%
LXI	H	H	H	OCH ₃	H	85%	220-221°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. " 51,66 " 4,96 " 14,99%
LXII	H	H	H	Br	H	92%	208-210°	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₃ BrS (328,2)	Calc. C 40,25 H 3,07 Br 24,35% Tr. " 40,87 " 3,20 " 24,60%
LXIII	H	H	H	Cl	H	87%	208-209°	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₃ ClS (283,7)	Calc. C 46,56 H 3,55 Cl 12,50% Tr. " 46,45 " 3,43 " 12,71%
LXIV	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	94%	165-167°	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (309,3)	Calc. C 50,47 H 4,89 N 13,59% Tr. " 50,42 " 4,98 " 13,22%
LXV	H	OCH ₃	H	H	Br	61%	172-173°	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₃ BrS (358,2)	Calc. Br 22,31 S 8,95% Tr. " 22,67 " 8,95%
LXVI	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	90%	225-227°	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N ₃ S (323,4)	Calc. C 51,99 H 5,30 N 13,00% Tr. " 52,23 " 5,20 " 12,80%
LXVII	H	$\left. \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right\}$		H	CH ₃	90%	210-211°	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S (293,3)	Calc. C 53,23 H 5,15 N 14,33% Tr. " 53,10 " 5,09 " 14,16%

a) Rendement en substance purifié.

b) Préparé à partir d' amino-3-méthoxy-2-pyridine (SCHICKH et coll. [13]).

c) Préparé à partir d' amino-3-méthoxy-4-pyridine (AHMAD & HEY [14]; WIELAND et coll. [19]).

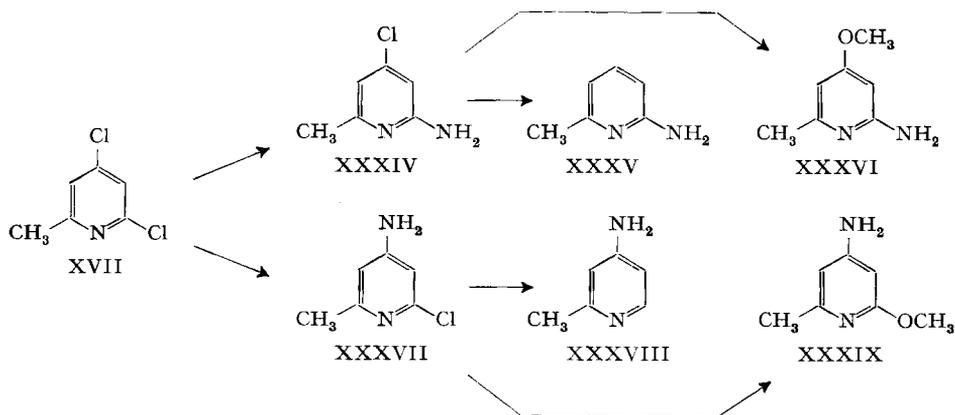
Tableau 3. *Sulfamilamido-4-pyridines*

X	R	R'	R''	Rdt a)	F.	Formule brute	Analyse
LXVIII	COCH ₃	H	H	72%	218-219°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 13,14 „ 10,04%
LXIX	COCH ₃	H	H	77%	232-233°	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (321,3)	Calc. N 13,08 S 9,98% Tr. „ 12,95 „ 9,77%
LXX	COCH ₃	H	OCH ₃	84%	230-231°	C ₁₅ H ₁₇ O ₅ N ₃ S (351,4)	Calc. N 11,96 S 9,12% Tr. „ 11,62 „ 9,12%
LXXI	COCH ₃	H	CH ₃	81%	204-205°	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₃ S (335,4)	Calc. N 12,53 S 9,56% Tr. „ 12,63 „ 9,75%
LXXII	H	H	H	86%	151-152°	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S (279,3)	Calc. C 51,60 H 4,69 N 15,04% Tr. „ 51,85 „ 4,80 „ 15,19%
LXXIII	H	H	H	89%	173-174° b)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S, H ₂ O (297,3)	Calc. C 48,47 H 5,09 N 14,13% Tr. „ 48,55 „ 5,27 „ 13,97%
LXXIV	H	H	OCH ₃	84%	181-182°	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N ₃ S (309,3)	Calc. C 50,47 H 4,89 N 13,59% Tr. „ 50,18 „ 4,99 „ 13,47%
LXXV	H	H	CH ₃	71%	69-71° c)	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S, CH ₄ O (325,4)	Calc. C 51,68 H 5,89 N 12,91% Tr. „ 51,83 „ 6,12 „ 12,87%

a) Rendement en substance purifiée.

b) Cristallise avec 1 mol. H₂O.c) Cristallise avec 1 mol. CH₃OH.

catalytique de XXXII provoque la réduction du groupe nitro et l'élimination du chlore et fournit l'amino-3-méthoxy-2 (ou 4)-méthyl-6-pyridine (XXXIII).



La dichloro-2,4-méthyl-6-pyridine (XVII) ne réagit pas avec l'ammoniac liquide, même à 200°. La réaction s'effectue par contre quand on opère dans de l'alcool à 150° en autoclave: on obtient alors environ 20% de l'amine XXXIV, 30% de l'isomère XXXVII et 10% de diamino-2,4-méthyl-6-pyridine. La proportion de cette amine augmente quand on élève la température de réaction, tandis qu'en dessous de 150° on récupère une plus grande quantité de produit de départ. La structure des deux amines XXXIV et XXXVII a été établie par leur déshalogénéation catalytique en les deux aminopicolines connues XXXV [16] et XXXVIII [17]. L'action du méthylate de sodium à 130° en tube scellé sur les deux produits chlorés a conduit aux deux amines cherchées XXXVI et XXXIX.

Préparation des sulfanilamides

Tous les sulfanilamides groupés à la fin des tableaux 1, 2 et 3 ont été préparés par l'intermédiaire des dérivés N⁴-acétylés, sauf LXV, obtenu par réduction du composé nitré correspondant. Les dérivés acétylés figurant au début des tableaux 1, 2 et 3 ont été obtenus par condensation des aminopyridines avec le chlorure de *p*-acétamidobenzènesulfonyle dans la pyridine (à l'exception de LXIX, dans le dioxanne).

Résultats des essais chimiothérapeutiques

L'activité de ces sulfamides a été déterminée chez la Souris et le Rat inoculés par différentes souches bactériennes, par la méthode décrite précédemment [20]. Les sulfanilamido-3-pyridines monométhoxylées en 2 (LIX) et en 4 (LX) et toutes les sulfanilamidopyridines disubstituées (XLVIII, XLIX, LXIV–LXVII, LXXIV, LXXV) sont inactives ou peu actives. Les sulfanilamido-2- et -4-pyridines monométhoxylées (XLV–XLVII, LXXII, LXXIII), ainsi que les sulfanilamido-3-pyridines substituées en 5 (LXI–LXIII), ont une forte action chimiothérapeutique, qui n'atteint pourtant pas celle de la sulfanilamido-6-diméthoxy-2,4-pyrimidine²⁾.

Ces essais ont été effectués dans notre Département de Recherche médicale par M. le Prof. B. FUST et Mlle le Dr. E. BOEHNI.

Partie expérimentale⁵⁾

Amino-2-méthoxy-4-pyridine. On dissout 10 g de sodium dans 185 ml de méthanol absolu, ajoute 20 g d' amino-2-chloro-4-pyridine [21] et un peu de poudre de cuivre et chauffe 12 h à 150° en tube scellé. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau, filtre et évapore la solution à sec. Le résidu est repris par un peu d'eau, et l'amine, extraite à l'éther. On chasse l'éther et recristallise dans 100 ml de benzène. Rendement: 10,6 g (55%); aiguilles incolores, F. 115–116°.

$C_6H_8ON_2$ (124,1) Calc. C 58,05 H 6,50 N 22,57% Tr. C 58,29 H 6,29 N 22,71%

Amino-4-chloro-2-pyridine. On chauffe graduellement sous agitation énergique un mélange de 16 g de chloro-2-nitro-4-pyridine [22], 32 g de poudre de fer et 500 ml d'acide acétique glacial jusqu'à ce qu'une réaction vive s'amorce. Lorsqu'elle se calme, on chauffe encore 1 h à 100°. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau, alcalinise par la soude caustique et filtre. On épuise la solution à l'éther, de préférence dans un appareil d'extraction continue. L'extrait éthéré, évaporé, laisse 11 g d'un résidu solide, qu'on recristallise dans un mélange benzène – éther de pétrole. Rendement: 10,4 g (80%); cristaux incolores, F. 87–89° (Lit.: DEN HERTOG et coll. [23]: F. 83–85°; BÄUMLER et coll. [24]: F. 91–91,5°).

Amino-4-méthoxy-2-pyridine. On dissout 5,0 g de sodium dans 90 ml de méthanol absolu, ajoute 10 g d' amino-4-chloro-2-pyridine et un peu de poudre de cuivre et chauffe 10 h à 150° en tube scellé. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau, filtre et évapore la solution. On reprend le résidu par l'eau et extrait l'amine à l'éther. Le résidu de l'évaporation de l'éther est purifié par recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole et sublimation à 60°/0,1 Torr. Rendement: 5,4 g (56%); incolore, F. 88–89°.

Cette amine, traitée à froid par l'anhydride acétique dans la pyridine anhydre, fournit l'*acétamido-4-méthoxy-2-pyridine*; après recristallisation dans du benzène, cristaux incolores, F. 96–97°.

Méthoxy-5-phénylazo-2-pyridine (II). On ajoute goutte à goutte en 4 h une solution de 40 g d'hydroxy-5-phénylazo-2-pyridine (I) [3] dans 400 ml d'alcool *t*-butylique à une solution de 11 g de diazométhane dans 1,7 l d'éther maintenue sous agitation entre –10° et –15°. On laisse revenir à la température ambiante puis évapore le mélange à sec. Le résidu est dissous dans du benzène, qu'on lave avec une solution diluée de NaOH et de l'eau, sèche sur Na_2SO_4 anhydre et évapore. Il reste un produit noir partiellement cristallisé, qu'on purifie par chromatographie sur alumine (activité II); l'élution avec du benzène entraîne la substance cherchée, qu'on recristallise finalement dans 1 l d'éther de pétrole. Rendement: 14,8 g (35%); cristaux oranges, F. 72–73°.

$C_{12}H_{11}ON_3$ (213,2) Calc. C 67,59 H 5,20 N 19,71% Tr. C 67,22 H 5,11 N 19,37%

Amino-2-méthoxy-5-pyridine (III). On hydrogène à froid 10 g de méthoxy-5-phénylazo-2-pyridine (II) en solution dans 220 ml de méthanol et 55 ml HCl 3N, en présence de 10 g de charbon palladié à 10%. La quantité calculée d'hydrogène est absorbée en 8 h. On filtre et concentre la solution, alcalinise avec NH_4OH et entraîne l'aniline à la vapeur d'eau. Le mélange résiduel est acidifié avec HCl puis évaporé. On reprend le résidu par un peu d'eau, ajoute une solution concentrée de NaOH et extrait la base à l'éther. L'extrait éthéré, séché puis évaporé, laisse une huile qu'on distille sous vide, Eb. 128–130°/10 Torr: 4,1 g (70%) d'huile hygroscopique se solidifiant lentement, F. 36–38°.

Chlorhydrate de III: F. 145–146° après recristallisation dans un mélange méthanol-éther.

$C_6H_8ON_2 \cdot HCl$ Calc. C 44,87 H 5,65 N 17,44 Cl 22,08%
(160,6) Tr. „ 44,80 „ 5,80 „ 17,44 „ 22,03%

Le dérivé N-acétylé de III a été préparé par action d'anhydride acétique dans la pyridine. L'*acétamido-2-méthoxy-5-pyridine* cristallise dans un mélange benzène-éther de pétrole en aiguilles incolores, F. 102–103°. Le mélange de cette substance et de l'acétamido-2-méthoxy-3-pyridine fond vers 70°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,2) Calc. C 57,82 H 6,07 N 16,86% Tr. C 57,50 H 6,14 N 17,14%

Acétamido-2-méthoxy-3-pyridine. On ajoute goutte à goutte 2,9 ml d'anhydride acétique à une solution agitée et maintenue au-dessous de 0° de 2,5 g d' amino-2-méthoxy-3-pyridine [18] dans 5,0 ml de pyridine anhydre. On laisse réchauffer graduellement à la température ambiante puis

⁵⁾ Les F. ne sont pas corrigés.

on évapore à sec sous vide. On dissout l'huile résiduelle dans un peu de benzène et provoque la cristallisation par l'addition d'éther de pétrole: 2,9 g (87%) de cristaux incolores, F. 100–101°; après recristallisation dans le benzène ou l'éther acétique, F. 102–103°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,2) Calc. C 57,82 H 6,07 N 16,86% Tr. C 57,90 H 6,21 N 16,80%

Acide amino-5-nicotique (V). On dissout 270 g de sel d'ammonium de l'acide bromo-5-nicotique (VI) [5] dans 2 l d'ammoniaque à 25%, ajoute 100 g d'oxyde de cuivre et chauffe le mélange 10 h à 180° en autoclave. On concentre ensuite la solution et précipite le sel de cuivre par addition d'une solution d'acétate de cuivre. Le précipité est essoré, dissous dans HCl dilué et traité par H_2S . La solution, filtrée du CuS , est évaporée à sec; le résidu est dissous dans une solution diluée de NaOH et l'acide V est précipité par neutralisation avec HCl dilué. Le produit brut est recristallisé dans l'eau. On obtient 104 g (61%) d'une substance jaune, F. 295–296° (déc.)⁶⁾.

Hydroxy-5-nicotate de méthyle (VII). L'acide hydroxy-5-nicotique (IV) a été préparé à partir du dérivé aminé V selon GRAF [8]. On suspend 20 g de l'acide IV dans 400 ml de méthanol absolu et on sature par HCl en refroidissant extérieurement avec de la glace. Tout passe en solution. On chauffe 1/2 h à reflux en continuant d'introduire HCl. Par refroidissement la plus grande partie du chlorhydrate de VII cristallise; on l'essore et on en isole un deuxième jet en évaporant les eaux-mères à sec et en recristallisant le résidu dans le méthanol. On obtient au total 23,8 g (87%) de chlorhydrate, F. 194–196° (déc.). La base est libérée par dissolution du chlorhydrate dans l'eau et neutralisation avec une solution de Na_2CO_3 . On sépare le précipité, qu'on recristallise dans 650 ml d'eau: 16 g (73%) d'ester VII, F. 192–193°.

$C_7H_7O_3N$ (153,1) Calc. C 54,90 H 4,61 N 9,15% Tr. C 55,22 H 4,47 N 9,12%

Méthoxy-5-nicotate de méthyle (VIII). On ajoute goutte à goutte en 6 h une solution de 8,0 g d'hydroxy-5-nicotate de méthyle (VII) dans 200 ml d'alcool *t*-butylique et une solution de 3,5 g de diazométhane dans 350 ml d'éther, maintenue sous agitation entre –10° et –15°. On agite encore quelques heures tout en refroidissant, puis laisse revenir à la température ambiante. On filtre et concentre la solution, dissout le résidu dans une solution alcoolique de HCl et évapore de nouveau à sec. Le résidu est recristallisé dans un mélange méthanol-éther. On obtient ainsi 9,5 g de chlorhydrate de l'ester VIII. On isole la base en laissant couler une solution aqueuse de ce chlorhydrate par une colonne contenant un échangeur d'anions (Amberlite IR-45), en évaporant à sec la solution libérée des ions Cl^- et en sublimant le résidu à 40°/0,1 Torr: 5,0 g (57%) d'ester VIII, incolore, F. 61–62°.

$C_8H_9O_3N$ (167,2) Calc. C 57,48 H 5,43 N 8,38% Tr. C 57,64 H 5,52 N 8,21%

Par saponification de l'ester VIII, on obtient l'acide méthoxy-5-nicotique (IX), F. 228–229°.

Hydrazide de l'acide méthoxy-5-nicotique (X). On chauffe 6 h à reflux un mélange de 8,0 g d'ester VIII, 18 ml d'hydrate d'hydrazine à 100% et 25 ml de méthanol. Le produit, qui cristallise par refroidissement, est essoré et recristallisé dans du méthanol: 6,8 g (85%); cristaux incolores, F. 157–158°.

$C_7H_9O_2N_3$ (167,2) Calc. C 50,29 H 5,43 N 25,14% Tr. C 50,32 H 5,51 N 25,59%

Amino-3-méthoxy-5-pyridine (XII). On dissout 19,4 g d'hydrazide X dans 120 ml HCl 1*N*. On refroidit avec un bain de glace et introduit sous agitation une solution de 12 g de KNO_2 dans 40 ml d'eau, goutte à goutte de manière à maintenir la température vers 5°. L'azide, qui commence à cristalliser en cours de réaction, est essoré, lavé avec un peu d'eau et séché sur P_2O_5 . Il est alors suspendu dans 200 ml d'alcool absolu et chauffé 1 h à reflux, ce qui provoque la dissolution du produit. La solution, évaporée à sec, laisse 20,8 g d'uréthanne XI, F. 139–141°, qu'on chauffe 3 h à reflux avec 40 g d'hydroxyde de baryum cristallisé et 400 ml d'eau. Après refroidissement, on sature le mélange avec CO_2 , filtre et concentre la solution. On reprend le résidu une première fois par le méthanol puis, après avoir chassé le solvant, par le chlorure de méthylène. On filtre, évapore la solution à sec et distille le liquide résiduel, Eb. 166–168°/15 Torr. On obtient 10 g d'une huile se solidifiant, qu'on recristallise dans 25 ml de benzène. Rendement: 8,0 g (56%) d'amine XII, F. 64–65°.

$C_8H_8ON_2$ (124,1) Calc. C 58,05 H 6,50 N 22,57% Tr. C 58,23 H 6,40 N 22,55%

⁶⁾ MEYER & GRAF [9], qui ont préparé V à partir de l'acide chloro-5-nicotique, indiquent F. 288–290° (déc.)

Le chlorhydrate de XII a été obtenu en cristaux jaunâtres, F. 205–207° (déc.).

L'actamido-3-méthoxy-5-pyridine, préparée par action d'anhydride acétique sur l'amine XII dans la pyridine et purifiée par recristallisation dans le benzène et l'éther acétique, forme des cristaux incolores, F. 133–134°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,2) Calc. C 57,82 H 6,07 N 16,86% Tr. C 58,08 H 6,37 N 16,88%

Acide chloro-5-nicotique (cf. [8] [9] [10]). On chauffe un mélange de 280 g de chlorhydrate de l'acide nicotique et 500 ml de $SOCl_2$ 6 jours à reflux puis 12 h à 180° en autoclave. On verse dans l'eau, porte à l'ébullition, filtre à chaud et laisse cristalliser. Le précipité est essoré et recristallisé dans l'eau avec décoloration au noir. On obtient ainsi 130 g d'un mélange des acides mono- et dichloronicotiques, qu'on chauffe 4 h à reflux avec 52 g de phosphore rouge et 130 g d'iodure de potassium dans 800 ml d'acide iodhydrique à 57%. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau, filtre et concentre la solution à un faible volume, puis précipite l'acide par addition prudente d'une solution de Na_2CO_3 . On isole ainsi 94 g de substance qu'on recristallise dans l'eau. Rendement: 78 g (28%) d'acide chloro-5-nicotique, F. 167–168°.

Amino-3-chloro-5-pyridine (XVI). A partir de l'acide chloro-5-nicotique, on a préparé l'ester méthylique, F. 87–88°, et l'hydrazide XIII, F. 176–178°, déjà décrits par MEYER & GRAF [9].

On dissout à chaud 20 g d'hydrazide de l'acide chloro-5-nicotique (XIII) dans 120 ml HCl 1N, refroidit cette solution dans de la glace et ajoute sous agitation une solution de 12 g de KNO_2 dans 40 ml d'eau, goutte à goutte, de manière à maintenir la température vers 5°. On essore et lave à l'eau l'azide XIV précipité, le jette encore humide dans 220 ml d'acide acétique à 50% et chauffe $1/2$ h au bain de vapeur. Avant de laisser refroidir, on alcalinise par de la soude caustique. Par refroidissement il se forme un précipité, qu'on extrait à l'éther. Cet extrait, séché puis évaporé, laisse un résidu coloré qu'on purifie par sublimation à 60°/0,1 Torr: 6,0 g (40%) d'amine XVI incolore, F. 78–79°, qu'on peut recristalliser dans un mélange benzène-éther de pétrole.

$C_8H_5N_2Cl$ (128,6) Calc. N 21,79 Cl 27,58% Tr. N 21,54 Cl 27,53%

Si l'on chauffe l'azide intermédiaire XIV, préalablement séché sur P_2O_5 , avec 10 volumes d'alcool absolu 1 h à reflux, on obtient l'uréthanne XV. Après recristallation dans très peu de méthanol et sublimation à 70°/0,1 Torr, il forme des cristaux incolores, F. 149–151°.

$C_8H_9O_2N_2Cl$ Calc. C 47,91 H 4,52 N 13,97 Cl 17,67%
(200,6) Tr. „ 48,17 „ 4,61 „ 13,75 „ 17,52%

Diméthoxy-4,6-picoline-2 (XX). On dissout 5 g de sodium dans 60 ml de méthanol absolu, ajoute 16,2 g de dichloro-4,6-picoline-2 (XVII) et chauffe 12 h à 130–140° en tube scellé. Après refroidissement, on dilue avec de l'éther, filtre et évapore la solution. Le résidu a été distillé deux fois: Eb. 87–88°/17 Torr, $n_D^{20} = 1,5076$. Rendement: 11,8 g (77%); liquide incolore cristallisant à la glacière, F. 19–20°.

$C_8H_{11}O_2N$ (153,2) Calc. C 62,72 H 7,24 N 9,14% Tr. C 62,76 H 7,27 N 9,15%

Acide diméthoxy-4,6-picolique (XXI). On chauffe au bain de vapeur 11,7 g de diméthoxy-4,6-picoline-2 (XX) et 350 ml d'eau et introduit sous agitation 13 g de $KMnO_4$ finement pulvérisé. Quand la coloration violette a disparu, on ajoute encore 12,5 g de $KMnO_4$ et 70 ml d'eau et on continue de chauffer pendant $2 1/2$ h. On laisse un peu refroidir avant d'essorer le MnO_2 , qu'on lave à l'eau chaude. Des solutions réunies on extrait à l'éther 6 g de produit de départ. Ensuite la solution aqueuse est acidifiée par HCl puis évaporée, et le résidu, épuisé au benzène dans un appareil de SOXHLET. Cet extrait laisse 1,2 g (18%) d'acide XXI, F. 143–144°. Par recristallisation dans beaucoup de benzène et sublimation à 90°/0,1 Torr, on obtient XXI en cristaux incolores, F. 145–147°.

$C_8H_9O_4N$ (183,2) Calc. C 52,46 H 4,95 N 7,65% Tr. C 52,27 H 5,06 N 7,66%

Il est préférable de ne pas isoler l'acide libre, mais d'estérifier directement le résidu d'évaporation de la solution, après la séparation du MnO_2 et du produit de départ. On obtient ainsi l'ester XXII avec un rendement de 20%.

Diméthoxy-4,6-picolate de méthyle (XXII). – a) On sature par HCl gazeux une solution de 1,2 g d'acide XXI dans 40 ml de méthanol absolu, refroidie dans la glace. Après évaporation on reprend le résidu par l'éther. Cet extrait est lavé avec une solution de Na_2CO_3 puis avec de l'eau,

séché et évaporé. Il reste 1,1 g (85%) de l'ester XXII, F. 105–107°. Il peut être purifié par recristallisation dans le benzène et sublimation à 60°/0,1 Torr: cristaux incolores, F. 108–109°.

$C_9H_{11}O_4N$ (197,2) Calc. C 54,82 H 5,62 N 7,10% Tr. C 54,91 H 5,42 N 7,31%

b) On dissout 3,3 g de sodium dans 50 ml de méthanol absolu, ajoute 10 g de dichloro-4,6-picolate de méthyle (XVIII) [9] et un peu de poudre de cuivre et chauffe 8 h à reflux. La solution filtrée est évaporée, et le résidu, repris par l'éther et une solution de Na_2CO_3 . L'extrait étheré est lavé à l'eau, séché et évaporé: 4,8 g (50%) de l'ester XXII, F. 106–108°.

Hydrazide de l'acide diméthoxy-4,6-picolique (XXIII). On ajoute 33 ml d'hydrate d'hydrazine à 100% à une solution de 18 g d'ester XXII dans 100 ml de méthanol. Il se forme rapidement un précipité qu'on essore et recristallise dans le méthanol: 17 g (94%), cristaux incolores, F. 156–157°.

$C_8H_{11}O_3N_3$ (197,2) Calc. C 48,72 H 5,62 N 21,31% Tr. C 48,56 H 5,49 N 21,26%

Amino-2-diméthoxy-4,6-pyridine (XIX). On introduit en $1\frac{1}{2}$ h goutte à goutte, sous agitation, 35 ml d'une solution aqueuse contenant 8,0 g de KNO_2 dans une suspension de 15 g d'hydrazide XXIII dans 80 ml HCl 1N, refroidie par un bain de glace. L'azide est essoré, lavé avec un peu d'eau, séché sur P_2O_5 , puis chauffé 1 h à reflux dans 160 ml d'alcool absolu. Après refroidissement on filtre la solution d'une fraction insoluble (1,9 g; voir plus loin) et l'évapore. Il reste 13 g d'urétanne sous forme d'une huile visqueuse, qu'on chauffe 6 h à reflux avec 37 g d'hydroxyde de baryum cristallisé et 150 ml d'eau. La solution refroidie est saturée avec CO_2 , filtrée et évaporée. On reprend le résidu par le méthanol, filtre et chasse le solvant; on dissout à nouveau dans du chlorure de méthylène, filtre la solution et l'évapore. L'huile résiduelle, qui se solidifie, a été distillée à 145–147°/12 Torr: 6,3 g (54%) d'amine XIX incolore, F. 69–70°. Pour l'analyse, on a recristallisé une prise dans un mélange benzène-éther de pétrole.

$C_7H_{10}O_2N_2$ (154,2) Calc. C 54,53 H 6,54 N 18,17% Tr. C 54,73 H 6,38 N 17,94%

L'insoluble dans l'alcool (voir plus haut) est très peu soluble dans la plupart des solvants, mais peut être cristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau et dans beaucoup de benzène: cristaux jaunâtres F. 228–230°. D'après l'analyse c'est la *bis-(diméthoxy-4,6-picoloyl)-hydrazine*.

$C_{18}H_{18}O_6N_4$ Calc. C 53,03 H 5,01 O 26,49 N 15,46%
(362,3) Tr. ,, 53,17 ,, 4,89 ,, 26,42 ,, 15,54%

Amino-4-diméthoxy-2,6-pyridine. Même procédé que pour l'amine XIX, à partir de 15 g d'hydrazide de l'acide diméthoxy-2,6-isonicotique [12]. L'urétanne fond à 58–60°. L'amine est purifiée par sublimation et recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole. Rendement: 5,5 g (47%); cristaux incolores, F. 82–83°.

$C_7H_{10}O_2N_2$ (154,2) Calc. C 54,53 H 6,54 N 18,17% Tr. C 54,56 H 6,26 N 18,38%

Amino-3-bromo-6-méthoxy-2-pyridine (XXV) et amino-3-diméthoxy-2,6-pyridine (XXVI). On dissout 17,5 g de sodium dans 350 ml de méthanol absolu, ajoute 35 g d' amino-3-dibromo-2,6-pyridine (XXIV) [13] et chauffe 15 h à 130–135° en tube scellé. La liqueur est évaporée, et le résidu, repris par un peu d'eau. On extrait à l'éther, sèche, puis chasse le solvant et distille le résidu à 124–136°/12 Torr. On obtient 13,5 g d'un liquide cristallisant partiellement. On le chromatographie sur alumine (activité III) en éluant d'abord avec du benzène pur puis avec un mélange benzène-alcool absolu (4:1). Le benzène entraîne une fraction contenant du brome, qu'on purifie par sublimation à 50°/0,1 Torr: 6,3 g (22%) de l'amine XXV, F. 76–78°. Pour l'analyse, on la recristallise dans du méthanol dilué: cristaux jaunâtres, F. 78–79°.

$C_6H_7ON_2Br$ (203,0) Calc. C 35,49 H 3,48 N 13,80% Tr. C 35,13 H 3,38 N 13,66%

La fraction de la chromatographie élue par le mélange benzène-alcool absolu est distillée: Eb. 116–117°/10 Torr. On obtient un liquide exempt d'halogène et cristallisant à froid, F. 43–45°. Rendement: 4,65 g (22%) d'amine XXVI, d'abord incolore, mais se colorant rapidement.

On en prépare le dérivé N-acétylé par action d'anhydride acétique dans la pyridine à froid. L'acétamido-3-diméthoxy-2,6-pyridine, recristallisée dans l'éther acétique puis sublimée, forme des cristaux incolores, F. 85–87°.

$C_9H_{12}O_3N_2$ (196,2) Calc. C 55,09 H 6,17 N 14,28% Tr. C 55,22 H 6,35 N 14,57%

Acétamido-3-bromo-6-méthoxy-2-pyridine (XXVII). On introduit goutte à goutte 5,4 ml d'anhydride acétique dans une solution agitée de 7,2 g d'amine XXV dans 12 ml de pyridine

anhydre, en maintenant la température vers -10° par un bain réfrigérant. Un produit cristallise, qui se redissout quand on laisse le mélange revenir à la température ambiante. On évapore et recristallise le résidu dans l'éther acétique: 7,5 g (86%), cristaux incolores, F. 147–148°.

$C_8H_8O_2N_2Br$ (245,1) Calc. N 11,43 Br 32,61% Tr. N 11,37 Br 32,32%

Acétamido-3-méthoxy-2-pyridine (XXVIII). On hydrogène à froid 2,45 g de XXVII dans 65 ml de méthanol, en présence de charbon palladié et de 4,0 g d'acétate de sodium cristallisé. La quantité calculée d'hydrogène est absorbée rapidement. On filtre et évapore la solution, puis reprend le résidu par l'éther; cette solution est séparée des sels inorganiques, lavée, séchée et évaporée. Il reste 1,6 g (96%) d'une huile se solidifiant, qu'on purifie par sublimation et recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole: cristaux incolores, F. 88–89°; F. du mélange avec l'acétamido-3-méthoxy-2-pyridine préparée à partir d'amino-3-chloro-2-pyridine [14], sans abaissement.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,2) Calc. C 57,82 H 6,07 N 16,86% Tr. C 57,63 H 6,22 N 17,16%

Diméthoxy-2,4-méthyl-6-nitro-3-pyridine (XXX). Dans une solution de 7,0 g de sodium dans 100 ml de méthanol absolu on introduit goutte à goutte sous agitation 20 g de dichloro-2,4-méthyl-6-nitro-3-pyridine (XXIX) [15] en solution dans 100 ml de méthanol. On chauffe encore 8 h à reflux puis évapore le tout. Le résidu est repris par l'eau et le benzène; la solution benzénique est lavée, séchée et évaporée, et le résidu, recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole: 16 g (84%); cristaux jaunâtres, F. 105–107°.

$C_8H_{10}O_4N_2$ (198,2) Calc. C 48,48 H 5,09 N 14,14% Tr. C 48,80 H 5,20 N 14,14%

Amino-3-diméthoxy-2,4-méthyl-6-pyridine (XXXI). On hydrogène à froid 10 g du dérivé nitré XXX dans 100 ml de méthanol, en présence de 5 g de charbon palladié à 5%. L'absorption de la quantité calculée d'hydrogène se fait en 3 h. On filtre et concentre la solution, puis on distille le résidu: Eb. 140–141°/15 Torr. Rendement: 7,3 g (86%), huile jaunâtre.

Le chlorhydrate, préparé dans l'éther et recristallisé dans un mélange méthanol-éther, forme des aiguilles incolores, F. 163–164°.

$C_8H_{12}O_2N_2.HCl$ (204,7) Calc. N 13,69 Cl 17,32% Tr. N 13,44 Cl 17,54%

Chloro-2(ou 4)-méthoxy-4(ou 2)-méthyl-6-nitro-3-pyridine (XXXII). On dissout 1,2 g de sodium dans 25 ml de méthanol absolu et introduit cette solution goutte à goutte dans une solution agitée de 10 g de dichloro-2,4-méthyl-6-nitro-3-pyridine (XXIX) [15] dans 70 ml de méthanol absolu. La température s'élève à 40°. On agite encore quelques heures à la température ambiante, laisse reposer durant la nuit, filtre et évapore la solution. Le résidu est recristallisé dans 3,5 l d'eau: 7,6 g (77%) d'aiguilles jaunâtres, F. 101–102°. Pour l'analyse, cette substance a été recristallisée dans du méthanol: F. 103°.

$C_7H_7O_3N_2Cl$ (202,6) Calc. N 13,83 Cl 17,50% Tr. N 13,83 Cl 17,44%

Amino-3-méthoxy-2(ou 4)-méthyl-6-pyridine (XXXIII). On hydrogène à froid 10 g du dérivé nitré XXXII dissous dans 200 ml de méthanol, en présence de 3 g de charbon palladié à 5%. L'absorption de la quantité calculée d'hydrogène dure 3–4 h. On sépare le catalyseur et évapore la solution. Il reste le chlorhydrate de l'amine XXXIII, dont on libère la base par addition de soude caustique à la solution aqueuse. On extrait au benzène, de préférence dans un appareil d'extraction continue. Après avoir chassé le benzène, on distille le résidu à 151–152°/12 Torr puis recristallise le produit dans un mélange benzène-éther de pétrole: 3,8 g (56%) de cristaux jaunâtres, F. 74–75°; par sublimation à 50°/0,1 Torr on obtient un produit incolore.

$C_7H_{10}ON_2$ (138,2) Calc. C 60,85 H 7,30 N 20,28% Tr. C 60,58 H 7,39 N 20,33%

Amino-2-chloro-4-méthyl-6-pyridine (XXXIV) et amino-4-chloro-2-méthyl-6-pyridine (XXXVII). On chauffe 24 h à 150° en autoclave 65 g de dichloro-2,4-méthyl-6-pyridine (XVII) avec 200 ml d'alcool absolu et env. 200 g d'ammoniac liquide. Après refroidissement, on évapore la solution filtrée et reprend le résidu par l'eau. Cette solution est saturée de K_2CO_3 puis extraite au benzène chaud. Cet extrait, qui contient le produit de départ n'ayant pas réagi, les amines XXXIV et XXXVII et la diamino-2,4-méthyl-6-pyridine, laisse déposer d'abord XXXVII, qu'on purifie par recristallisations dans le benzène et dans l'eau. On obtient ainsi 18 g (31%) d'amine XXXVII en cristaux jaunâtres, F. 155–157°, dont le chlorhydrate est très soluble dans l'eau.

$C_6H_7N_2Cl$ (142,6) Calc. N 19,65 Cl 24,87% Tr. N 19,76 Cl 24,66%

Des liqueurs-mères aqueuses de la recrystallisation de XXXVII on peut isoler 4,8 g (10%) de *diamino-2,4-méthyl-6-pyridine*, F. 117–118° [18]. Les liqueurs-mères benzéniques réunies sont évaporées, et le résidu, recrystallisé dans env. 50 volumes d'eau. On obtient ainsi 11,5 g (20%) de l'*amine XXXIV*, qui forme un chlorhydrate peu soluble dans l'eau. La base incolore, purifiée par recrystallisation dans le benzène, F. 108–109°.

$C_8H_7N_2Cl$ (142,6) Calc. N 19,65 Cl 24,87% Tr. N 19,72 Cl 24,73%

Amino-2-méthyl-6-pyridine (XXXV). On hydrogène à froid 2,85 g de l'amine chlorée XXXIV en solution dans 130 ml de méthanol, en présence de charbon palladié et de 8,0 g d'acétate de sodium cristallisé. L'absorption de la quantité calculée d'hydrogène est rapide. La solution séparée du catalyseur est évaporée. On reprend le résidu par l'eau, ajoute une solution concentrée de NaOH et extrait la base à l'éther. Cet extrait est lavé avec NaOH 3N, séché et évaporé. Le produit résiduel est distillé à 105–106°/15 Torr. Rendement: 1,45 g (70%) d'huile incolore cristallisant à froid, F. 41–42°. Cette base fournit un *chlorhydrate*, F. 155–156°⁷⁾.

Amino-4-méthyl-2-pyridine (XXXVIII). Même méthode que pour l'amine XXXV, à partir du dérivé halogéné XXXVII. La base brute a été recrystallisée dans un mélange benzène-éther de pétrole: cristaux incolores, F. 93–95°⁸⁾.

Amino-2-méthoxy-4-méthyl-6-pyridine (XXXVI). On dissout 4,8 g de sodium dans 90 ml de méthanol absolu, ajoute 8,0 g de l'amine XXXIV et un peu de poudre de cuivre et chauffe 12 h à 130–140° en tube scellé. Après refroidissement on filtre la liqueur, évapore le filtrat et sublime le résidu à 100°/0,1 Torr. Par recrystallisation dans du benzène on obtient: 5,65 g (73%) de cristaux incolores, F. 141–142°.

$C_7H_{10}ON_2$ Calc. C 60,85 H 7,30 O 11,58 N 20,28%
(138,2) Tr. ,, 60,93 ,, 7,41 ,, 11,74 ,, 20,65%

Amino-4-méthoxy-2-méthyl-6-pyridine (XXXIX). Même procédé que pour l'amine XXXVI, à partir de XXXVII. La sublimation du produit brut fournit 6,1 g d'une substance, F. 96–98°, qui est encore souillée par du produit de départ. On la purifie par chromatographie sur alumine (activité III). L'élué par le benzène entraîne d'abord XXXIX à l'état pur. Rendement: 5,1 g (66%), cristaux incolores, F. 98–99°.

$C_7H_{10}ON_2$ Calc. C 60,85 H 7,30 O 11,58 N 20,28%
(138,2) Tr. ,, 61,35 ,, 7,33 ,, 11,28 ,, 20,17%

(*p*-*Acétamidobenzènesulfamido*)-4-méthoxy-3-pyridine (LXIX). On introduit sous agitation 14,8 g de chlorure de *p*-acétamidobenzènesulfonyle dans une solution de 15,1 g d' amino-4-méthoxy-3-pyridine [4] dans 50 ml de dioxane et chauffe $\frac{1}{2}$ h à 90–95°. Il se sépare une huile qui s'épaissit par refroidissement. On ajoute au mélange de l'eau et du méthanol pour tout dissoudre, concentre à un faible volume et rajoute de l'eau. Le produit brut qui cristallise est essoré. On ajoute NaOH solide aux eaux-mères et on extrait à l'éther l'amine de départ: 9,75 g d' amino-4-méthoxy-3-pyridine. Le sulfonamide LXIX a été purifié par dissolution dans la soude caustique diluée, traitement au noir animal et précipitation par CO₂. Rendement: 11,3 g (77%, compte tenu de l'amine récupérée); incolore, F. 230–232°. Par recrystallisation dans du méthanol, on obtient des cristaux F. 232–233°.

Bromo-6-méthoxy-2-(p-nitrobenzènesulfamido)-3-pyridine. On ajoute par portions 7,2 g de chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyle à une solution agitée de 6,0 g d'amine XXV dans 50 ml de pyridine anhydre, puis chauffe $2\frac{1}{2}$ h à 70°. Après refroidissement on évapore, reprend le résidu par l'eau et acidifie avec CH₃COOH. Le produit cristallise lentement. Il est essoré, lavé à l'eau et purifié par dissolution dans NaOH dilué, traitement au noir animal et saturation de la solution avec CO₂. Rendement: 9,8 g (85%); substance jaune, F. 165–167°. Pour l'analyse, on l'a recrystallisée dans le méthanol.

$C_{12}H_{10}O_5N_3BrS$ (388,2) Calc. N 10,82 Br 20,59% Tr. N 10,83 Br 20,67%

Bromo-6-méthoxy-2-sulfanilamido-3-pyridine (LXV). On chauffe 9 h à reflux, sous agitation, un mélange de 9,8 g de bromo-6-méthoxy-2-(*p*-nitrobenzènesulfamido)-3-pyridine, 31 g de poudre

⁷⁾ MEYER [16], qui a préparé XXXV à partir de l'amide méthyl-6-picolique, indique: Eb. 205–206°, F. 41°; chlorhydrate, F. 155°.

⁸⁾ Selon DEN HERTOG et coll. [17], qui ont préparé XXXVIII par réduction du méthyl-2-nitro-4-pyridine-N-oxyde: F. 95,5–96°, après recrystallisation dans la ligroïne.

de fer, 1,0 ml HCl à 20% et 100 ml de méthanol. On filtre à chaud, lave le précipité avec du méthanol et évapore la solution. Le résidu solide est dissous dans la soude caustique diluée; cette solution est filtrée (pour séparer un peu d'hydroxyde de fer) puis saturée avec CO₂. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché, puis repris dans le méthanol chaud. On filtre d'une fraction restée indissoute et évapore à sec. Le résidu est recristallisé dans le méthanol dilué. Rendement: 5,5 g (61%); produit jaune, F. 172–173°.

p-Acétamidobenzènesulfamido-pyridines XL–XLIV (tableau 1); L–LVIII (tableau 2); LXVIII, LXX et LXXI (tableau 3). On dissout 0,1 mole de l'aminopyridine dans 100 ml de pyridine anhydre et ajoute par portions, sous agitation, 0,12 mole de chlorure de *p*-acétamidobenzènesulfonyle. On chauffe ensuite 2 h à 70° ou on agite au moins 6 h à la température ambiante. Le mélange est évaporé sous vide, et le résidu, repris par l'eau. Le sulfonamide, qui cristallise alors, est essoré et lavé à l'eau. On le purifie par dissolution dans une solution diluée de NaOH, traitement au noir animal et précipitation par saturation avec CO₂. On obtient ainsi les sulfanilamides N⁴-acétylés avec des rendements variant entre 63 et 90%. Pour l'analyse, on recristallise soit dans du méthanol pur ou dilué, soit dans un mélange diméthylformamide–eau.

Sulfanilamido-pyridines XLV–XLIX (tableau 1); LIX–LXIV, LXVI, LXVII (tableau 2); LXXII–LXXV (tableau 3). On chauffe 1 h à reflux une solution de 0,1 mole du dérivé N⁴-acétylé dans 120 ml NaOH 2N. Après refroidissement, on précipite la substance par acidification à l'acide acétique dilué, essore et lave à l'eau. On dissout le produit brut dans une solution diluée de NaOH, traite cette solution par le noir animal et précipite le sulfonamide par saturation avec CO₂. Les rendements en substance purifiée varient entre 76 et 94%. Pour l'analyse, on a recristallisé les produits dans le méthanol pur ou dilué, à l'exception de LX, qui l'a été dans le diméthylformamide dilué.

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de microanalyses sous la direction de M. le Dr A. DIRSCHERL.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Anzahl im Pyridinkern substituierter 2-, 3- und 4-Sulfanilamido-pyridine dargestellt, insbesondere alle noch unbekanntenen Monomethoxy-Derivate. Die Herstellung der als Ausgangsprodukte dienenden Aminopyridine, soweit sie neu sind, wird beschrieben.

Département de Recherche Chimique de
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A., Bâle

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. BERNSTEIN, E. J. PRIBYL, K. LOSEE & W. A. LOTT, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1158 (1947).
- [2] G. W. RAIZISS, L. W. CLEMENCE & M. FREIFELDER, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2739 (1941).
- [3] W. H. MILLS & S. T. WIDDOWS, *J. chem. Soc.* **93**, 1372 (1908); cf. J. A. MOORE & F. J. MARASCIA, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 6049 (1959).
- [4] H. J. DEN HERTOEG & M. VAN AMMERS, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **74**, 1160 (1955); H. J. DEN HERTOEG, M. VAN AMMERS & S. SCHUKKING, *ibid.* **74**, 1171 (1955).
- [5] E. E. GARCIA, C. V. GRECO & I. M. HUNSBERGER, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4430 (1960).
- [6] C. ZWART & J. P. WIBAUT, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **74**, 1062 (1955).
- [7] K. CLARKE & K. ROTHWELL, *J. chem. Soc.* **1960**, 1885.
- [8] R. GRAF, *J. prakt. Chem.* [2] **138**, 244 (1933).
- [9] H. MEYER & R. GRAF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 2202 (1928).
- [10] H. v. PECHMANN & W. H. MILLS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 3829 (1904).
- [11] H. M. WOODBURN & M. HELLMANN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **70**, 813 (1951).
- [12] F. H. McMILLAN, F. LEONARD, R. I. MELTZER & J. A. KING, *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.* **42**, 457 (1953).
- [13] O. v. SCHICKH, A. BINZ & A. SCHULZ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **69**, 2593 (1936).
- [14] Y. AHMAD & D. H. HEY, *J. chem. Soc.* **1954**, 4516.
- [15] C. A. SALEMINK & G. M. v. D. WANT, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **68**, 1013 (1949).

- [16] H. MEYER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 44, 323 (1925).
[17] H. J. DEN HERTOOG, C. R. KOLDER & W. P. COMBÉ, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 70, 591 (1951).
[18] J. BERNSTEIN, B. STEARNS, M. DEXTER & W. A. LOTT, J. Amer. chem. Soc. 69, 1147 (1947).
[19] TH. WIELAND, C. FEST & G. PFLEIDERER, Liebigs Ann. Chem. 642, 163 (1961).
[20] B. FUST & E. BÖHNI, Antibiot. Med. clin. Therapy 6, Suppl. 1, 3 (1959).
[21] R. GRAF, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 21 (1931).
[22] G. C. FINGER & L. D. STARR, J. Amer. chem. Soc. 81, 2674 (1959).
[23] H. J. DEN HERTOOG, J. C. M. SCHOOT, J. DE BRUYN & A. DE KLERK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 69, 673 (1950).
[24] J. BÄUMLER, E. SORKIN & H. ERLIENMEYER, Helv. 34, 496 (1951), F. 91–91,5°.

47. Eine schnelle volumetrische Methode zur Schwefelbestimmung in säurelöslichen Sulfiden

von R. Nitsche und P. Wild

(17. XII. 63)

I. *Einleitung*. Schwefel in Sulfiden wird gewöhnlich nach einer der folgenden Methoden bestimmt:

1) Oxydation des Sulfides zu Sulfat und gravimetrische Bestimmung des letzteren als BaSO_4 . *Nachteil*: Grosser Zeitbedarf; Nitrat stört und muss durch Abrauchen mit HCl beseitigt werden.

2) Verbrennung des Sulfides im Sauerstoffstrom, Absorption des entstehenden SO_2 in Alkali und volumetrische Bestimmung des entstehenden Sulfits.

3) Zersetzung säurelöslicher Sulfide mit HCl und Absorption des entstehenden H_2S in a) einer Jodlösung bekannten Gehaltes und nachfolgender Rücktitration mit Thiosulfat, oder b) einer Arsenitlösung bekannten Gehaltes, Filtration des gebildeten As_2S_3 und Rücktitration mit Jodlösung, oder c) einer Zink- oder Cadmiumacetatlösung und Titration des abfiltrierten $\text{Zn}(\text{Cd})\text{S}$ -Niederschlags mit Jodlösung.

Die *Nachteile* der Methode (3) sind: a) Die Verwendung eines Trägergases zum Übertreiben des H_2S : Kleine Sauerstoffbeimengungen können zur Oxydation des H_2S führen und das Ergebnis erniedrigen. – b) Die Überführung des gebildeten H_2S vom Zersetzungsgefäss in das Absorptionsgefäss mit der Möglichkeit einer H_2S -Absorption an Schlauchverbindungen. – c) Die Gefahr unvollständiger H_2S -Absorption in *einem* Absorptionsgefäss und das Anfallen grösserer Flüssigkeitsmengen bei Hintereinanderschaltung mehrerer Absorptionsgefässe.

In der vorliegenden Mitteilung wird eine einfache Apparatur beschrieben, die die Anwendung von Methode (3a) unter Vermeidung der angeführten Nachteile erlaubt.

II. *Analysenverfahren*. Die neue Methode beruht auf der Zersetzung säurelöslicher Sulfide mit HCl im Vakuum, quantitativer Absorption des entstehenden H_2S in einer eingestellten Jodlösung und Rücktitration derselben mit Thiosulfat oder Natriumarsenit. Zersetzung und Absorption werden in ein und demselben abgeschlossenen System durchgeführt, so dass sich die Verwendung eines Trägergases erübrigt (Apparatur s. Figur).