

Estratto dalla Rivista
Anno XXII

« IL FARMACO »
EDIZIONE SCIENTIFICA

Dicembre 1967
Num. 12

LA SYNTHÈSE DES ACIDES
PYRIDINE-6-CARBOXY-2-SULFONIQUE
ET PYRIDINE-4-CARBOXY-2-SULFONIQUE

J. DELARGE

LABORATOIRE DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE ORGANIQUE
INSTITUT DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE



ARTI GRAFICHE ARTIGIANELLI - MILANO - VIA B. CRESPI, 30

LA SYNTHÈSE DES ACIDES
PYRIDINE-6-CARBOXY-2-SULFONIQUE
ET PYRIDINE-4-CARBOXY-2-SULFONIQUE

J. DELARGE

LABORATOIRE DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE ORGANIQUE
INSTITUT DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE



RESUMÉ. — La synthèse des acides pyridine-3-carboxy-6-sulfonique et pyridine-4-carboxy-6-sulfonique a été réalisée en utilisant les aminopicolines correspondantes comme matières premières.

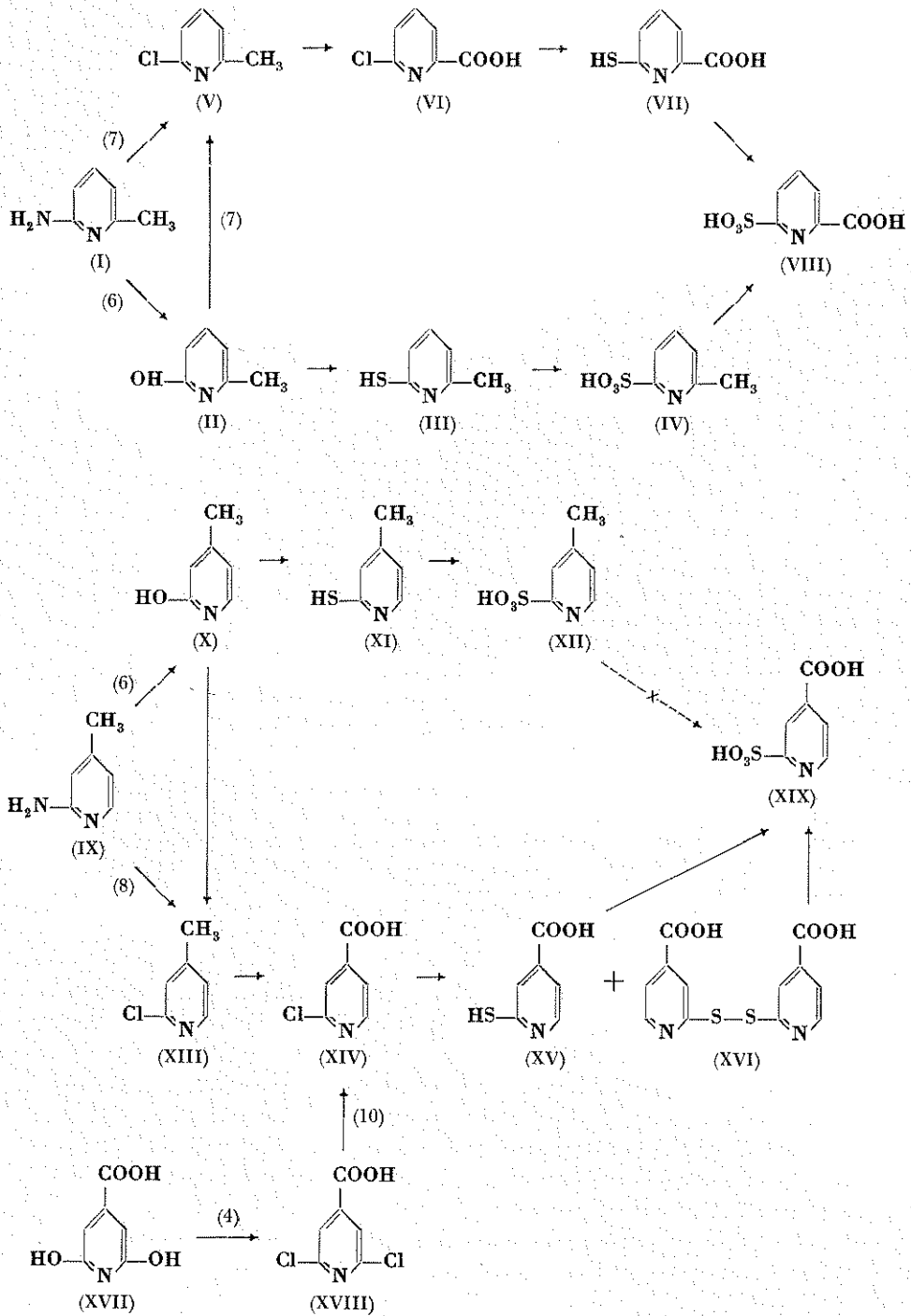
Différents intermédiaires de synthèse qui constituent des produits nouveaux sont décrits: l'acide 2-thiolpyridine-6-carboxylique, la 2-thiol-6-picoline, l'acide 6-picoline-2-sulfonique, l'acide 4-picoline-2-sulfonique, l'acide 2-thiolpyridine-4-carboxylique et l'acide diisonicotinique-2,2'-disulfure.

SUMMARY. — Pyridine-3-carboxy-6-sulphonic acid and pyridine-4-carboxy-6-sulphonic acid have been synthesised starting from the corresponding aminopicolines. The following synthetic intermediates are described: 2-thiolpyridine-6-carboxylic acid, 2-thiol-6-picoline, 6-picolin-2-sulphonic acid, 2-thiolpyridine-4-carboxylic acid, 4-picolin-2-sulphonic acid.

Dans la série des acides pyridine-carboxy-sulfoniques, certaines substances sont connues depuis longtemps déjà, d'autres n'ont été synthétisées que plus récemment (1, 2, 3, 4, 5).

Toutefois, parmi les dix acides possibles, deux n'ont jamais été préparés, à savoir: l'acide pyridine-2-carboxy-6-sulfonique et l'acide pyridine-4-carboxy-6-sulfonique. Pour leur synthèse, la 2-amino-6-picoline et la 2-amino-4-picoline, substances disponibles dans le commerce, se sont avérées être les matières premières de choix.

La présente publication décrit les synthèses de ces deux derniers acides et pour les réaliser, nous avons travaillé selon des schémas ci-



dessus, les nombres repris entre parenthèses indiquant les numéros des références bibliographiques.

Par diazotation des 2-aminopicolines, d'après la méthode de R. Adams et A. W. Schrecker (6), on obtient les 2-hydroxypicolines correspondantes, avec d'excellents rendements. Ces 2-hydroxypicolines, traitées à 140-160°C par le pentasulfure de phosphore d'après la technique de J. Renault (11) se transforment presque quantitativement en 2-thiopicolines que l'on peut isoler et purifier facilement. La 2-thiopicoline obtenue, traitée par l'acide nitrique dilué au quart, à la température du bain-marie, s'oxyde aisément en acide picoline-2-sulfonique.

Une fois ces acides picoline-2-sulfoniques préparés, il reste à oxyder le groupement $-\text{CH}_3$ en position 6 ou en position 4, de façon à le transformer en fonction $-\text{COOH}$. Pour cette opération, un traitement au permanganate potassique en milieu neutre ou alcalin suffit généralement; parfois l'action du bichromate potassique en milieu sulfurique donne de meilleurs résultats.

L'oxydation de l'acide 6-picoline-2-sulfonique a pu être réalisée tout à fait normalement par le permanganate potassique en milieu alcalin avec un rendement de l'ordre de 50%. Par contre, il ne nous a pas été possible d'obtenir l'acide pyridine-4-carboxy-6-sulfonique par oxydation de l'acide picoline-sulfonique correspondant. Quel que soit le type d'oxydation (au permanganate, à chaud, à froid, au bichromate ou au dioxyde de selenium), la molécule organique est détruite et il y a production d'une quantité importante d'acide sulfurique.

Une autre voie d'accès est offerte par la transformation des 2-aminopicolines en 2-chloropicolines d'après les techniques de O. Seide (7, 8). Les 2-chloropicolines traitées par le permanganate potassique en milieu neutre, s'oxydent très bien en acide 2-chloropyridinecarboxylique. L'action de l'hydrogènesulfure de potassium sur ces derniers conduit à la formation des acides 2-thiopyridinecarboxyliques avec d'excellents rendements.

Les acides pyridine-6-carboxy-2-sulfonique et pyridine-4-carboxy-2-sulfonique sont obtenus très facilement par oxydation de ces substances à l'aide du permanganate potassique. Il convient de faire remarquer que l'acide 2-chloroisonicotinique avait déjà été obtenu en utilisant l'acide citrazinique comme matière première.

Toutefois, si la formation de l'acide 2,6-dichloroisonicotinique ne présente aucune difficulté (9), l'obtention de l'acide 2-chloroisonicotinique est beaucoup plus malaisée. Alors que les Auteurs renseignent des rendements supérieurs à 70%, nous n'avons jamais obtenu par ce procédé, que de très faibles quantités d'acide monochloré (10). A notre avis, la technique de choix est la diazotation de la 2-amino-4-picoline

en milieu chlorhydrique concentré, et l'oxydation par le permanganate potassique de la 2-chloropicoline obtenue.

Partie expérimentale

2-Thiol-6-picoline (III)

10,9 g de 2-hydroxy-6-picoline (II) sont broyés au mortier avec 11 g de P_2S_5 et le mélange est introduit dans un ballon de 100 ml à 2 tubulures. On adapte un agitateur mécanique et un réfrigérant à air surmonté d'un tube à chaud sodée. Tout en remuant la masse, on amène la température entre 140° et 160°C. On maintient cette dernière pendant 4 h tout en continuant l'agitation. Après refroidissement, on reprend par 50 ml d'eau bouillante et la solution est amenée à un pH compris entre 6 et 7 par addition prudente de K_2CO_3 . La solution est extraite au $CHCl_3$; ce dernier laisse par évaporation, un résidu constitué par de la 2-thiol-6-picoline brute, que l'on peut faire recristalliser dans le benzène. Elle se présente sous forme de cristaux jaune pâle.

Rendement: 95-100%. P.f.: 154-156°C.

	trouvé %	: C	57,85;	H	5,46;	N	11,04;	S	26,01
pour C_6H_7NS	calc.	:	57,56;	5,63;	11,19;	25,61			

Acide 6-picoline-2-sulfonique (IV)

12 g de (III) sont traités par un mélange de 75 ml de HNO_3 conc. et de 225 ml d'eau. La solution est chauffée à la température du bain-marie. Il se produit un abondant dégagement de vapeurs nitreuses. Après une demi-heure de chauffage, le dégagement gazeux est pratiquement terminé. La solution est filtrée et le filtrat est évaporé sous dépression jusqu'à obtention d'un liquide sirupeux jaunâtre. Par addition de 50 ml d'alcool absolu (IV), cristallise. Le produit qui se présente sous forme de cristaux blancs solubles dans l'eau peut être cristallisé dans le mélange eau-alcool 1:2.

Rendement: 85-90%. P.f.: 295-298°C.

Equivalent trouvé: 172,6. Calculé pour $C_6H_7O_3NS$: 173,17.

	trouvé %	: C	41,68;	H	3,97;	N	8,15;	S	18,27
pour $C_6H_7O_3NS$	calc.	:	41,62;	4,08;	8,09;	18,49			

Acide 2-chloropyridine-6-carboxylique (VI)

Dans un ballon d'un litre à 2 tubulures, muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 10 g de 2-chloro-6-picoline, 700 ml d'eau et 30 g de $KMnO_4$; la solution est chauffée d'abord pendant 6 h entre 50 et 60°C, puis entre 80 et 90°C jusqu'à décoloration du permanganate, en agitant constamment. Le MnO_2 est éliminé par filtration et le précipité est épuisé par 200 ml d'eau bouillante. Les filtrats aqueux réunis sont concentrés à 100 ml et la solution est acidifiée par HCl . (VI) cristallise en petites aiguilles blanches. Après repos d'une heure à température ordinaire, le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché à l'étuve à 100°C.

Rendement: 45-60%. P.f.: 190°C.

Le produit est identique à celui décrit par E. Fischer, K. Hess et A. Stahlschmidt (12).

Acide 2-thiopyridine-6-carboxylique (VII)

10 g d'acide 2-chloropyridine-6-carboxylique (VI) sont chauffés en vase clos pendant 6 h à 130-140° avec 60 g de solution saturée de KSH dans l'éthanol. L'alcool est évaporé sous dépression et le résidu est repris par 150 ml d'eau et 25 ml de HOAc. On porte à ébullition et on filtre afin d'éliminer le soufre. La solution, passée sur amberlite I.R. 120 est concentrée sous dépression et (VII) est amené à cristallisation. Il se présente sous forme de cristaux jaunes, assez solubles dans l'eau, surtout à chaud.

Rendement: 84-96%. P.f.: 196-197°C.

Equivalent trouvé: 155. Equivalent calculé pour $C_6H_5O_2NS$: 155,16.

	trouvé %	: C	46,48;	H	3,34;	N	9,07;	S	20,01
pour $C_6H_5O_2NS$	calc.	:	46,44;		3,24;		9,02;		20,66

Acide pyridine-6-carboxy-2-sulfonique (VIII)

a) Dans un ballon d'un litre à deux tubulures, muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur mécanique, on introduit 13 g de (IV), 30 g de solution de NaOH à 10%, 470 ml d'eau et 28 g de $KMnO_4$. On chauffe au bain d'eau pendant 12 h vers 60°C, puis pendant 4 h entre 80° et 90°C. Pendant cette opération, la solution est agitée constamment. On détruit l'excès éventuel de $KMnO_4$ au moyen d'alcool et on élimine MnO_2 par filtration. Le précipité est épuisé par 200 ml d'eau bouillante et les filtrats aqueux réunis sont évaporés à 100 ml. On amène la solution à pH 3 à l'aide d'acide nitrique et on ajoute 35 g de $Pb(OAc)_2$ dissous dans 150 ml d'eau. On abandonne à la cristallisation puis on filtre. Le précipité, lavé à l'eau froide, est dissous à chaud dans 250 ml de NaOH à 10%. Le plomb est éliminé en traitant la solution par H_2S à reflux. La suspension est neutralisée par HOAc et portée à ébullition pour accélérer la floculation du précipité. Après filtration, on passe la solution sur Amberlite I.R. 120 et on évapore l'éluat sous dépression. (VIII) est très soluble dans l'eau et dans l'alcool et, par conséquent, cristallise très difficilement. En fin d'évaporation, on ajoute 50 ml d'alcool et un grand volume de benzène. Par distillation azéotropique, on peut éliminer une grande partie de l'eau et de l'alcool. Dès l'apparition des premiers cristaux, on ajoute 100 ml de dioxane et on continue à évaporer jusqu'à environ 50 ml. On abandonne à la cristallisation. Le produit recueilli sur filtre est lavé avec le mélange acétone-éther glacé puis séché sous vide à température ordinaire.

Rendement: 42-55%.

b) Dans un ballon d'un litre à deux tubulures muni d'un agitateur et d'un entonnoir à robinet, on introduit 5 g d'acide 2-thiopyridine-6-carboxylique (VII) dissous dans une solution de 2,7 g de NaOH dans 500 ml d'eau. Une solution de 11 g de $KMnO_4$ dans 200 ml d'eau est additionnée, goutte à goutte, et sous agitation constante. On laisse poursuivre la réaction pendant 1 h à température ordinaire puis pendant 30 minutes à 75°C en agitant constamment. L'excès de $KMnO_4$ est réduit par addition d'alcool et le MnO_2 formé

est séparé par filtration. Le précipité est épuisé par 200 ml d'eau bouillante. Les filtrats aqueux réunis sont passés sur amberlite I.R. 120 et l'éluat est amené à cristallisation comme il est renseigné en a).

Rendement: 70-80%. P.f.: 260-262°C.

Equivalent trouvé: 101,1. Equivalent calculé pour $C_6H_5O_2NS$: 101,5.

	trouvé %	:	C 35,53;	H 2,49;	N 6,79;	S 15,81
pour $C_6H_5O_2NS$	calc.	:	35,46;	2,48;	6,89;	15,78

2-Thiol-4-picoline (XI)

Le mode opératoire est identique à celui qui a été décrit pour la préparation de (III), mais le produit de départ est la 2-hydroxy-4-picoline (X).

Rendement: 95-100%. P.f.: 177-180°C.

	trouvé %	:	C 57,61;	H 5,97;	N 11,14;	S 25,51
pour C_6H_7NS	calc.	:	57,56;	5,63;	11,19;	25,61

Acide 4-picoline-2-sulfonique (XII)

Même technique que pour la préparation de (IV), mais en partant de la 2-thiol-4-picoline (XI).

Rendement: 85-90%. P.f.: 220-223°C.

Equivalent trouvé: 173,46. Equivalent calculé pour $C_6H_7O_2NS$: 173,17.

	trouvé %	:	C 41,89;	H 4,05;	N 8,01;	S 18,45
pour $C_6H_7O_2NS$	calc.	:	41,62;	4,08;	8,09;	18,49

Acide 2-chloropyridine-4-carboxylique (XIV)

Le mode opératoire est identique à celui qui a été décrit pour la préparation de (VI), mais en utilisant la 2-chloro-4-picoline (XIII) comme matière première.

Rendement: 40-55%. P.f.: 245°C.

Le produit est identique à celui décrit par J. Buchi, P. Labhart et L. Raghaz (10).

Acide 2-thiopyridine-4-carboxylique (XV)

et acide di-isonicotinique-2,2'-disulfure (XVI)

10 g d'acide 2-chloropyridine-4-carboxylique sont chauffés en vase clos pendant 6 h à 130-140°C avec 60 g de solution saturée de KSH dans l'éthanol. L'alcool est évaporé sous dépression et le résidu est repris par 100 ml d'eau. On amène à pH 2-3 par addition de HCl et on laisse reposer pendant une nuit. Le précipité recueilli et lavé à l'eau glacée est constitué d'un mélange de (XV), de (XVI) et de soufre. En traitant la suspension aqueuse du précipité par une solution de Na_2CO_3 à 10% jusque pH 12, on assure la redissolution de (XV) et de (XVI). Le soufre résiduel est éliminé par filtration. La solution est acidifiée par HCl jusqu'à pH 2-3 et on laisse cristalliser les deux acides. On

sépare le disulfure en mettant à profit son insolubilité dans l'eau chaude: le précipité est mis en suspension dans 250 ml d'eau et le mélange est filtré à l'ébullition. L'insoluble est purifié par dissolution dans de l'eau additionné d'un peu d'acétate Na et par reprecipitation à l'aide d'HCl additionné goutte à goutte. Ce traitement répété à plusieurs reprises permet d'obtenir l'acide di-isonicotinique-2,2'-disulfure sous forme de petites aiguilles parfaitement blanches.

La solution contenant (XV) est évaporée sous dépression et à basse température jusqu'à 50 ml. L'acide 2-thiopyridine-4-carboxylique se sépare sous forme de cristaux rouge orangé.

Acide 2-thiopyridine-4-carboxylique

P.f.: 304-306°C.

Equivalent trouvé: 155. Equivalent calculé pour $C_6H_5O_2NS$: 155,16.

	trouvé %	: C	46,68;	H	3,34;	N	9,10;	S	20,61
pour $C_6H_5O_2NS$	calc.	:	46,44;		3,24;		9,02;		20,66

Acide di-isonicotinique-2,2'-disulfure

P.f.: 241-242°C.

Equivalent trouvé: 153,9. Equivalent calculé pour $C_{11}H_9O_4N_2S_2$: 154,15.

	trouvé %	: C	46,69;	H	2,66;	N	9,12;	S	20,49
pour $C_{11}H_9O_4N_2S_2$	calc.	:	46,74;		2,61;		9,08;		20,79

Rendement total calculé en acide 2-thiopyridine-4-carboxylique: 73-87%.

Acide pyridine-4-carboxy-2-sulfonique (XIX)

(XIX) peut être obtenu indifféremment à partir de (XV) ou de (XVI) par oxydation. Le mode opératoire est identique à celui qui a été décrit en b) pour la préparation de (VIII). Cependant, (XIX) étant moins soluble, il n'est pas nécessaire de réaliser la cristallisation dans le dioxane. On procède de la façon suivante: après avoir évaporé, sous dépression, la solution aqueuse à un volume de 5 à 10 ml, on ajoute 100 ml d'alcool absolu et on poursuit l'évaporation. On ajoute en fin d'évaporation 100 ml d'acétone et on abandonne à la cristallisation en dessous de 0°C. Les cristaux recueillis sur filtre sont lavés au moyen d'acétone glacée et séchés à l'étuve à 100°C.

Rendement: 84-90%. P.f.: 296-297°C.

Equivalent trouvé: 101,55. Equivalent calculé pour $C_6H_5O_5NS$: 101,5.

	trouvé %	: C	35,18;	H	2,50;	N	6,98;	S	15,70
pour $C_6H_5O_5NS$	calc.	:	35,46;		2,48;		6,89;		15,78

BIBLIOGRAPHIE

- 1) SUCHARDA E., TROSKIEWICZOWNA C. L., *Roczniki Chem.*, **12**, 493; 1932.

- 2) DUESEL B. F., SCUDI J. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1866; 1949.
- 3) DELARGE J., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **20**, 629; 1965.
- 4) DELARGE J., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **22**, 99; 1967.
- 5) DELARGE J., FERNANDEZ D., LAPIERE C. L., *J. Pharm. Belg.*, **22**, 213; 1967.
- 6) ADAMS R., SCHRECKER A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1186; 1949.
- 7) SEIDE O., *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **50**, 534; 1918.
- 8) SEIDE O., *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **57**, 791; 1924.
- 9) BITNER K., *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **35**, 2933; 1902.
- 10) BUCHI J., LABHART P., RAGHAZ L., *Helv. Chim. Acta*, **30**, 507; 1947.
- 11) RENAULT J., *Bull. Soc. Chim. France*, **201**, 1001; 1953.
- 12) FISCHER E., HESS K., STAHLSCMIDT A., *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **45**, 2456; 1912.

Pervenuto in Redazione il 24 Aprile 1967.