

A PROPOS DE LA SYNTHÈSE DE QUELQUES
ACIDES THIOL - PYRIDINE - CARBOXYLIQUES

par

J. DELARGE



Extrait du *Journal de Pharmacie de Belgique*, nos 7-8, juillet-août 1967, pp. 257-263.

Decarle 36

A PROPOS DE LA SYNTHÈSE DE QUELQUES ACIDES THIOL - PYRIDINE - CARBOXYLIQUES

par

J. DELARGE (*)

Dans des travaux antérieurs qui avaient pour objet la préparation des acides pyridine-carboxy-sulfoniques, nous avons été amenés à utiliser des acides thiol-pyridine-carboxyliques. Parmi ces derniers, certains avaient été synthétisés depuis longtemps, d'autres par contre, sont d'acquisition beaucoup plus récente.

C'est ainsi que l'acide 2-thiol-pyridine-5-carboxylique a été réalisé en 1931 par C. RATH (1); l'acide 2-thiol-pyridine-3-carboxylique, l'acide 3-thiol-pyridine-2-carboxylique et l'acide 3-thiol-pyridine-4-carboxylique ont été préparés dès 1932 par E. SUCHARDA et Cz. TROSKIEWICZOWNA (2). En 1953, L. KATZ, W. SCHROEDER et M. COHEN ont réalisé les mêmes produits par une technique différente; ces derniers auteurs ont synthétisé en outre l'acide 4-thiol-pyridine-3-carboxylique en traitant l'acide 4-hydroxy-nicotinique par le pentasulfure de phosphore et en hydrolysant le composé polysoufré obtenu (3).

Tout récemment, nous avons réalisé la synthèse de l'acide 2-thiol-pyridine-4-carboxylique et de l'acide 2-thiol-pyridine-6-carboxylique (4).

D'une manière générale, nous pouvons constater que tous les acides 2-thiol-pyridine-carboxyliques ont été préparés en traitant les acides 2-halo-pyridine-carboxyliques correspondants par une solution alcoolique d'hydrogénosulfure de potassium, tandis que les acides 3-thiol-pyridine-carboxyliques sont obtenus par diazotation des acides 3-amino-pyridine-carboxyliques et décomposition des sels de diazonium correspondants, soit en présence de polysulfure, soit en présence d'éthylxanthate potassique. Il faut faire remarquer que lors des synthèses des acides 3-thiol-pyridine-carboxyliques par décomposition de sels de diazonium, il y a toujours production d'une quantité importante de disulfure et qu'il n'est pas toujours aisément de séparer l'acide thiol-pyridine-carboxylique du disulfure qui l'accompagne.

Nous avons pensé que les acides 4-thiol-pyridine-carboxyliques pourraient être préparés d'une façon analogue aux acides 2-thiol-pyridine-carboxyliques.

(*) Assistant à l'Institut de Pharmacie, Université de Liège, 5, rue Fusch, Liège.

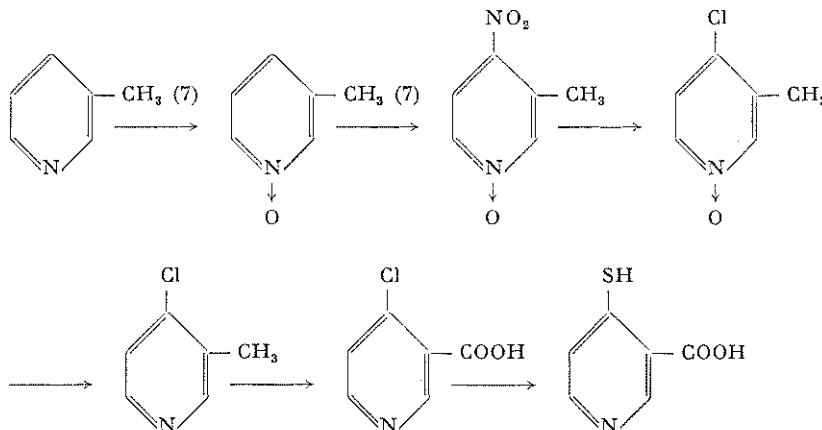
Nous avons repris systématiquement l'étude de ces synthèses et ce travail fait l'objet de la présente publication.

Pour la préparation des acides 4-thiol-pyridine-carboxyliques, l'acide 4-chloro-pyridine-2-carboxylique et l'acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique nous étaient nécessaires.

L'acide picolique traité d'après la méthode décrite par H.S. MOSHER et M. LOOK (5) conduit facilement à l'acide 4-chloro-pyridine-2-carboxylique. Par action de l'hydrogénosulfure de potassium sur ce dérivé, on obtient l'acide 4-thiol-pyridine-2-carboxylique avec un excellent rendement.

E.C. TAYLOR et A.J. CROVETTI (6) obtiennent l'acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique comme sous-produit, lors de la réaction du mélange pentachlorure-oxychlorure de phosphore sur l'acide nicotinique-1-oxyde. Nous avons utilisé ce procédé et isolé un produit dont le point de fusion correspondait à celui renseigné par les auteurs, mais lors du traitement ultérieur de cet acide par l'hydrogénosulfure de potassium nous avons obtenu principalement de l'acide 2-thiol-pyridine-3-carboxylique. La substance considérée comme étant de l'acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique était, en réalité, un mélange constitué des deux isomères de position, à savoir, les acides 2-chloro-nicotinique et 4-chloro-nicotinique.

En utilisant la 3-picoline comme matière première, il s'est révélé possible de réaliser la synthèse de l'acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique et, par la suite, de l'acide 4-thiol-pyridine-3-carboxylique selon le schéma suivant :



Alors que, dans les conditions expérimentales décrites, la 4-chloro-3-picoline-1-oxyde ne s'oxyde pas en acide 4-chloro-nicotinique-1-oxyde par le permanganate potassique (8) et s'oxyde difficilement par le bichromate potassique en milieu sulfurique (9), la 4-chloro-3-picoline se transforme aisément en acide 4-chloro-nicotinique par un simple traitement

au permanganate potassique à 60° C. Transformé en chlorhydrate, il possède un point de fusion identique à celui renseigné par P. NANTKA-NAMIRSKI et H. BOJARSKA-DAHLIG (10). Ce produit, traité par l'hydrogénosulfure de potassium donne naissance à l'acide 4-thiol-pyridine-3-carboxylique avec un excellent rendement.

Pour la synthèse des acides 3-thiol-pyridine-carboxyliques, nous avons fait réagir de l'hydrate d'hydrazine sur le mélange thiol-pyridine/pyridine-disulfure obtenu à la fin de la réaction de décomposition du chlorure de diazonium. Après distillation de l'excès d'hydrate d'hydrazine et acidification du milieu, les acides 3-thiol-pyridine-carboxylique sont obtenus à l'état pur. Si l'acide 3-thiol-pyridine-2-carboxylique que nous avons obtenu par cette technique est identique à celui décrit antérieurement par E. SUCHARDA (2), l'acide 3-thiol-pyridine-4-carboxylique, apparemment plus sensible à l'oxydation, possède un point de fusion nettement différent.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

4-chloro-3-picoline-1-oxyde.

Dans un ballon de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 10 g de 4-nitro-3-picoline-1-oxyde (7) et on ajoute prudemment et en refroidissant 50 ml de chlorure d'acétyle. Il y a production de vapeurs nitreuses. On chauffe pendant 6 heures à l'ébullition à reflux. Le produit de la réaction est versé sur de la glace et agité jusqu'à décomposition complète de l'excès de chlorure d'acétyle. La solution alcalinisée par du carbonate potassique est extraite à 3 reprises, chaque fois avec 250 ml de chloroforme. Après déshydratation de la solution sur Na_2SO_4 sec et distillation du solvant, on obtient des cristaux de 4-chloro-3-picoline-1-oxyde.

P.F. : 121° C.

Rendement : 85 à 90 %.

4-chloro-3-picoline.

Dans un ballon à 2 tubulures muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 10 g de 4-chloro-3-picoline-1-oxyde avec 5 g de poudre de Fe et 25 ml de HOAc. La suspension est chauffée pendant 1 heure à 100° C en agitant énergiquement. Après refroidissement, le mélange est alcalinisé par addition de solution d'hydroxyde sodique à 20 % et la 4-chloro-3-picoline est entraînée à la vapeur d'eau. Le distillat est extrait au chloroforme. Après déshydratation de la solution et distillation du solvant, on obtient la 4-chloro-3-picoline brute qui peut être purifiée par distillation sous pression réduite.

P.E. 24 mm : 75-78° C.

P.E. : 150-152° C.

Rendement : 80-88 %.

Acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique.

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 4-chloro-3-picoline avec une solution de 30 g de KMnO_4 dans 800 ml d'eau. Le mélange est maintenu entre 50 et 70° C sous agitation constante et jusqu'à réduction totale du permanganate. Le bioxyde de manganèse est éliminé par filtration et la solution est évaporée sous dépression. Après une réduction du volume à environ 200 ml, on acidifie nettement par HCl et on évapore à sec, sous pression réduite.

Le résidu, préalablement broyé au mortier, est épuisé par le mélange bouillant alcool-acétone 1:1.

Par distillation du solvant, on obtient l'acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique, qui peut être purifié par recristallisation dans l'alcool.

P.F. : 196,5° C.

Equivalent trouvé : 157,50.

Equivalent calculé pour $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{NCl}$: 157,55.

Analyse élémentaire	Calculé	Trouvé
C	45,74	45,80
H	2,56	2,63
N	8,89	9,03
Cl	22,50	22,46

Rendement : 50-55 %.

Remarque : le point de fusion du mélange d'acide 2-chloro-nicotinique (P.F. 185-188° C) et d'acide 4-chloro-nicotinique (P.F. 196,5° C) est fortement déprimé.

Acide 4-thiol-pyridine-3-carboxylique.

10 g d'acide 4-chloro-pyridine-3-carboxylique sont additionnés de 50 ml de solution saturée de KSH dans l'éthanol. Le mélange est chauffé en vase clos pendant 6 heures à 130° C. La solution est évaporée à sec et le résidu est repris par 150 ml d'eau, puis acidifiée par HCl conc. jusqu'à pH 2. Le précipité recueilli sur filtre est lavé à l'eau froide puis redissous dans 350 ml d'eau bouillante. Après élimination du soufre par filtration, l'acide 4-thiol-pyridine-3-carboxylique cristallise par refroidissement du filtrat. Le produit est purifié par recristallisation dans l'eau bouillante en présence de charbon adsorbant.

P.F. : 234-236° C pour 235-237° C renseigné par L. KATZ, W. SCHROEDER et M. COHEN.

Rendement : 70-80 %.

Acide 4-thiol-pyridine-2-carboxylique.

10 g d'acide 4-chloro-pyridine-2-carboxylique (5) sont additionnés de 50 ml de solution saturée de KSH dans l'éthanol. Le mélange est chauffé en vase clos pendant 6 h. à 130-135° C. La solution est évaporée à sec. Le résidu est repris par 100 ml de HCl 6 N et le soufre est éliminé par filtration. La solution est évaporée à sec sous dépression. Le résidu est épuisé par 250 ml d'alcool bouillant. Par distillation du solvant, on obtient un résidu jaune paille constitué principalement de chlorhydrate de l'acide 4-thiol-pyridine-2-carboxylique. Ce produit est dissous dans 100 ml d'eau, le chlorhydrate s'hydrolyse et l'acide 4-thiol-pyridine-2-carboxylique précipite lentement. Il peut être purifié par recristallisation dans l'eau bouillante en présence de charbon adsorbant. Il se présente sous forme de cristaux jaune-brun, peu solubles dans l'eau, très facilement solubles dans les acides et dans les bases.

P.F. : 188-190° C.

Equivalent trouvé : 155,2.

Equivalent calculé pour $C_6H_5O_2NS$: 155,16.

<i>Analyse élémentaire</i>	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i>
C	46,66	46,44
H	3,32	3,24
N	9,00	9,02
S	20,57	20,66

Rendement : 78-85 %.

Acide 3-thiol-pyridine-4-carboxylique.

10 g d'acide 3-amino-pyridine-4-carboxylique (11) sont dissous dans le mélange de 33 g d'eau et de 17 g de HCl conc., en chauffant au besoin. Après refroidissement de cette solution entre -10 et -5° C, on ajoute goutte à goutte 4,56 g de $NaNO_2$ dissous dans 15 ml d'eau en évitant tout échauffement. On prépare d'autre part une solution de 2,3 g de soufre, 17,55 g de Na_2S , 9 g de solution de NaOH à 25 %, dans 40 g d'eau. Dans cette dernière refroidie à -5° C, et soumise à une bonne agitation, on verse goutte à goutte la solution du chlorure de diazonium obtenue précédemment. Pendant cette opération, on veille à maintenir la température inférieure à 0° C.

Le mélange ainsi réalisé est encore agité pendant 4 h. à la température ordinaire.

Le liquide est acidifié par HCl conc. jusqu'à pH 2; le précipité obtenu est recueilli par filtration et lavé à l'eau froide; il est constitué d'un mélange de soufre, d'acide 3-thiol-isonicotinique et d'acide di-isonicotinique-3,3'-disulfure.

Le soufre est éliminé en traitant le précipité par une solution de 4 g de Na_2CO_3 dans 100 ml d'eau. Les acides se dissolvent et le soufre reste insoluble.

Le filtrat est acidifié par HCl jusqu'à pH 2 et le mélange d'acide 3-thiol-isonicotinique et d'acide di-isonicotinique -3,3'-disulfure se sépare. Le précipité, lavé à l'eau froide est dissous dans 100 ml de solution d'hydrate d'hydrazine à 50 %. Le liquide est chauffé pendant 2 h. à reflux, puis évaporé sous dépression à un volume d'environ 20 ml. On reprend par 250 ml d'eau et on acidifie par HCl jusqu'à pH 2; la solution est additionnée de 2 g de charbon adsorbant, portée à l'ébullition et filtrée.

Par évaporation sous dépression et à une température ne dépassant pas 30° C, l'acide 3-thiol-pyridine-4-carboxylique cristallise. Le produit se présente sous forme de cristaux rouge-orangé peu solubles dans l'eau.

P.F. : 259-260° C alors que E. SUCHARDA (2) renseigne 225° C.

Equivalent trouvé : 155,1.

Equivalent calculé pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{NS}$: 155,16.

<i>Analyse élémentaire</i>	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i>
C	—	—
C	46,32	46,44
H	3,36	3,24
N	9,03	9,02
S	20,73	20,66

Rendement : 40-45 %.

Remarque : cette technique est applicable à la préparation de l'acide 3-thiol-pyridine-2-carboxylique à partir de l'acide 3-amino-picolique. Le rendement est similaire.

UNIVERSITÉ DE LIÈGE,
Laboratoire de Chimie Pharmaceutique Organique.
Directeur : Prof. C.-L. LAPIÈRE.

Résumé

La synthèse des acides 4-thiol-pyridine-2-carboxylique et 4-thiol-pyridine-3-carboxylique a été réalisée en traitant les acides chloro-pyridine-carboxyliques correspondants par une solution alcoolique d'hydrogénosulfure de potassium. Une nouvelle synthèse de la 4-chloro-3-picoline et de l'acide 4-chloro-nicotinique est décrite.

Une amélioration est apportée à la méthode de préparation des acides 3-thiol-pyridine-carboxyliques à partir des acides 3-amino-pyridine-carboxyliques correspondants.

Samenvatting

De synthese van 4-thiol-pyridine-2-carboxylzuur en van 4-thiol-pyridine-3-carboxylzuur werd verwezenlijkt door het behandelen van de overeenstemmende chloor-pyridine-carboxylzuren met een alcoholoplossing van natriumwaterstofsulfide. Tevens wordt een nieuwe synthese beschreven van 4-chloor-3-picoline en van 4-chloor-nicotinezuur.

De bereidingsmethode van de 3-thiol-pyridine-carboxylzuren, uitgaande van de overeenstemmende 3-amino-pyridine-carboxylzuren werd ook verbeterd.

Bibliographie

- (1) C. RATH, *Ann. Chem.*, **487**, 105 (1931).
- (2) E. SUCHARDA et C.Z. TROSKIEWICZOWNA, *Roczniki Chem.*, **12**, 493 (1932).
- (3) L. KATZ, W. SCHROEDER et M. COHEN, *J. Org. Chem.*, **19**, 711, (1954).
- (4) J. DELARGE, *Il Farmaco* (à paraître).
- (5) H.S. MOSHER et M. LOOK, *J. Org. Chem.*, **20**, 283 (1955).
- (6) E.C. TAYLOR et A.J. CROVETTI, *J. Org. Chem.*, **19**, 1633 (1954).
- (7) J. DELARGE, *Il Farmaco*, *ed. sc.*, **22**, 99 (1967).
- (8) E.C. TAYLOR et A.S. CROVETTI, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 214 (1956).
- (9) G.M. BADGER et R. PRATAP-RAO, *Australian J. Chem.*, **17**, 1399 (1964).
- (10) P. NANTKA-NAMIRSKI et H. BOJARSKA-DAHLIG, *Roczniki Chem.*, **30**, 641 (1956).
- (11) S. GABRIEL et J. COLMAN, *Ber.* **35**, 2831 (1902).