

LA 2-CHLORO-5-NITROPYRIDINE, MATIÈRE  
PREMIÈRE DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE  
PYRIDINE-5-CARBOXY-2-SULFONIQUE ET  
DE L'ACIDE PYRIDINE-2,5-DISULFONIQUE

par

**J. DELARGE, D. FERNANDEZ et C.L. LAPIÈRE**



# LA 2-CHLORO-5-NITROPYRIDINE, MATIÈRE PREMIÈRE DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE PYRIDINE-5-CARBOXY-2-SULFONIQUE ET DE L'ACIDE PYRIDINE-2,5-DISULFONIQUE

par

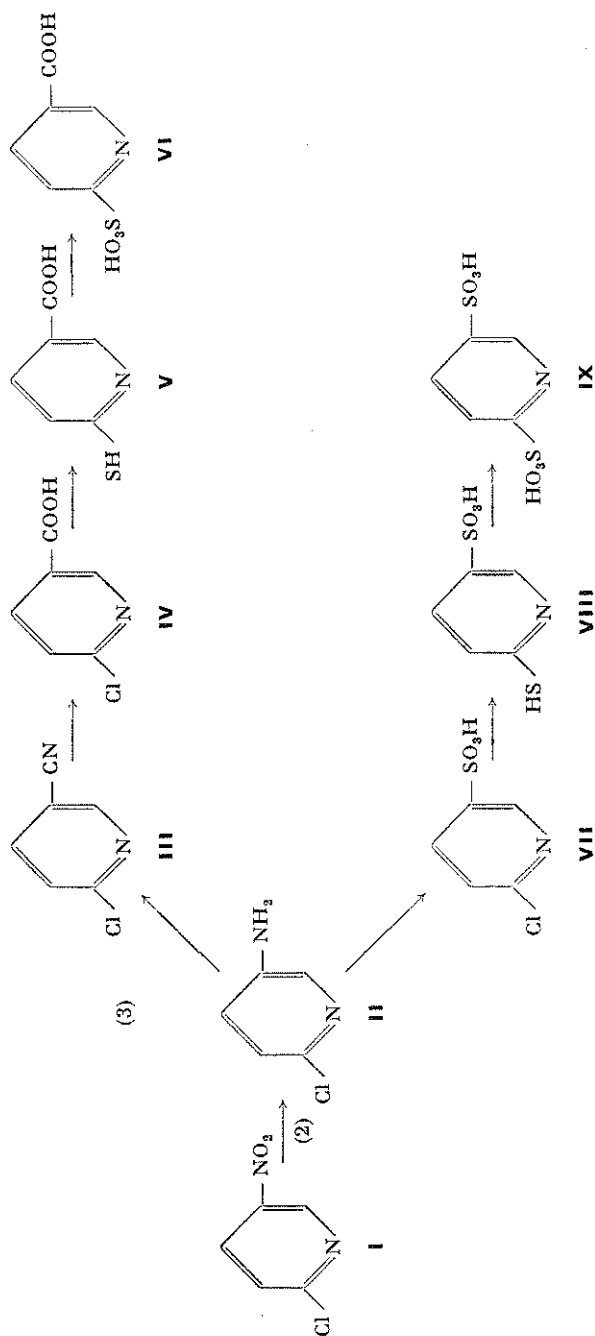
J. DELARGE, D. FERNANDEZ et C.L. LAPIÈRE

La préparation de l'acide pyridine-2-carboxy-5-sulfonique peut être réalisée par sulfonation directe de la 2-picoline et oxydation permanganique du composé obtenu. Par contre, la sulfonation de la 3-picoline fournit de l'acide 3-picoline-5-sulfonique (1). Il n'est pas possible, dans ces conditions, d'introduire un groupement  $\text{— SO}_3\text{H}$  en position 2. Pour la préparation des acides pyridine-2-sulfoniques, il convient d'emprunter une autre voie d'accès.

La réaction de la 2-chloropyridine avec l'hydrogénosulfure de potassium donne de bons rendements en 2-thiolpyridine, et ce produit est aisément oxydé en acide pyridine-2-sulfonique, soit par le permanganate potassique, soit par l'acide nitrique à la température du bain-marie. La 2-chloro-5-nitropyridine, substance disponible dans le commerce, s'est révélée la matière première de choix pour la préparation de l'acide pyridine-5-carboxy-2-sulfonique et de l'acide pyridine-2,5-disulfonique. En effet, nous avons vu que le chlore en position 2 pouvait être remplacé aisément par un groupement  $\text{— SO}_3\text{H}$ ; de plus, la fonction nitrée en position 5 est facilement réductible en  $\text{— NH}_2$  (2). Dès lors, par diazotation et traitement du sel de diazonium dans des conditions convenables, il est possible de passer au dérivé 5-cyané (3) ou au dérivé 5-sulfonique (4).

L'hydrolyse du nitrile donne l'acide 5-carboxylique, avec un rendement pratiquement quantitatif.

Il faut cependant faire remarquer que la présence sur le cycle d'un substituant  $\text{— COOH}$  ou  $\text{— SO}_3\text{H}$  rend l'oxydation de la fonction thiol plus malaisée. C'est ainsi qu'en moins d'une demi-heure, la 2-thiolpyridine est presque quantitativement transformée en acide pyridine-2-sulfonique par de l'acide nitrique, dilué au quart, à la température du bain-marie. Ce réactif, même à concentration plus élevée et pendant un temps plus long, n'oxyde que partiellement l'acide 2-thiolpyridine-5-carboxylique en acide pyridine-5-carboxy-2-sulfonique. Au cours de l'opération, il y a formation d'une quantité importante de produits incomplètement oxydés



parmi lesquels on peut mettre en évidence une forte proportion de disulfure. Lorsque la réaction est effectuée sur l'acide 2-thiopyridine-5-sulfonique, les résultats sont encore moins bons. C'est pourquoi, nous avons utilisé, pour l'oxydation des différentes 2-thiopyridines substituées, une solution de permanganate potassique que nous avons fait réagir en milieu neutre ou alcalin.

Nous pouvons dès lors schématiser les opérations de la façon indiquée à la page précédente.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Acide 2-chloropyridine-5-carboxylique (IV).

Dans un ballon d'un litre, on introduit 11 g de 2-chloro-5-cyanopyridine avec 600 ml d'une solution de  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  à 5 %. On chauffe à reflux et on maintient une douce ébullition pendant 4 h. Après refroidissement, on acidifie par  $\text{HCl}$  conc. et on évapore, sous pression réduite, à un volume de 200 ml. Après repos de quelques heures à  $0^\circ \text{C}$ , on filtre et on lave les cristaux à l'eau glacée.

Rendement : 7,7 g à 8,7 g soit de 85-95 %.

P.F. :  $199^\circ \text{C}$ .

Equivalent trouvé : 157,6.

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

Le produit obtenu est identique à celui isolé par C. RÄTH et F. SCHIFF-MANN (3).

### Acide 2-thiopyridine-5-carboxylique (V).

10 g d'acide 2-chloropyridine-5-carboxylique (IV) sont chauffés, en vase clos, à  $140^\circ \text{C}$  pendant 6 h. avec 50 g d'une solution à 14 % de KSH dans l'éthanol. L'alcool est évaporé sous dépression, et le résidu est repris par 50 ml d'eau. On acidifie fortement par l'acide acétique glacial, V précipite en entraînant une certaine quantité de soufre. Après repos d'une heure à  $0^\circ \text{C}$ , on filtre puis on lave à l'eau glacée le produit jaune recueilli. Celui-ci est dissous dans 100 ml de  $\text{NaOH}$  à 10 % et la solution est traitée à l'ébullition par 1 g de charbon. Après filtration, le liquide est acidifié par l'acide acétique glacial. On laisse cristalliser pendant 1 h. à  $0^\circ \text{C}$ . Les cristaux jaune pâle qui se sont déposés sont recueillis, lavés à l'eau glacée et séchés sous vide à température ordinaire.

Rendement : 8,8 g à 9,4 g soit 90 à 95 %.

P.F. :  $273-275^\circ \text{C}$ .

Equivalent trouvé : 155,00.

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

## Analyse élémentaire :

	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i>
	—	—
C . . . . .	46,45	46,44
H . . . . .	3,33	3,25
N . . . . .	9,11	9,02
S . . . . .	20,68	20,66

**Acide pyridine-5-carboxy-2-sulfonique (VI).**

5 g d'acide 2-thiopyridine-5-carboxylique (V) sont introduits dans une solution de 3 g de NaOH dans 500 ml d'eau. Sous agitation constante, on ajoute un liquide contenant 11 g de  $\text{KMnO}_4$  dans 200 ml d'eau. L'addition du réactif étant terminée, l'opération est poursuivie d'abord pendant 15 minutes à température ordinaire et ensuite, pendant 30 minutes, à 75-80° C. L'excès éventuel de  $\text{KMnO}_4$  est réduit par addition d'alcool, et le  $\text{MnO}_2$  éliminé 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 concentré sous dépression. Lorsqu'il ne reste plus que quelques ml de liquide et que les cristaux apparaissent, on ajoute 50 ml d'alcool absolu et on abandonne à la cristallisation.

Rendement : 5,6 g à 6,2 g soit de 85 à 94 %.

P.F. : 310° C.

Equivalent trouvé : 101,3.

Equivalent calculé pour  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{NS}$  : 101,5.

## Analyse élémentaire :

	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i>
	—	—
C . . . . .	35,75	35,46
H . . . . .	2,50	2,46
N . . . . .	6,93	6,89
S . . . . .	15,70	15,71

**Acide 2-chloropyridine-5-sulfonique (VII).**

10 g de 2-chloro-5-aminopyridine (III) sont dissous dans 140 ml de HCl conc. La solution est refroidie à une température comprise entre — 5° et — 10° C, et additionnée ensuite d'une solution de 6,5 g de  $\text{NaNO}_2$  dans 25 ml d'eau en veillant à ne pas dépasser la température de — 5° C. Le nitrite est ajouté au moyen d'une ampoule à décantation dont la douille plonge dans la solution de III. Le mélange obtenu est versé lentement et sous agitation constante dans un b cher d'un litre contenant 160 ml de HOAc saturé en  $\text{SO}_2$  et additionné de 2,15 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  dissous dans

19 ml d'eau. Il se produit un abondant dégagement d'azote. Après une demi-heure, on ajoute 500 ml d'eau et on chauffe au bain-marie pendant 1 heure. Sous pression réduite, on évapore la suspension à quelques ml. On reprend par 100 ml d'eau et on évapore à nouveau sous dépression. Le résidu, remis en suspension dans 100 ml d'eau, est additionné d'une solution saturée de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  jusqu'à réaction nettement alcaline. On fait bouillir quelques minutes pour décomposer complètement le sulfochlorure et agglomérer les précipités de  $\text{BaSO}_4$  et de  $\text{CuO}$ . Après filtration, la solution est passée sur Amberlite I.R. 120 et l'éluat est concentré sous pression réduite. On obtient des cristaux de VII qui, repris par 50 ml d'acétone glacée, sont recueillis sur filtres et lavés avec le même solvant.

Rendement : 6,8 à 8,1 g soit 45 à 54 %.

P.F. : 242-243° C.

Equivalent trouvé : 193,5.

Equivalent calculé pour  $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{NSCl}$  : 193,5.

Analyse élémentaire :

	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i>
C . . . . .	31,35	31,03
H . . . . .	2,04	2,08
N . . . . .	7,26	7,24
S . . . . .	16,80	16,57
Cl . . . . .	18,32	18,32

#### Acide 2-thiolpyridine-5-sulfonique (VIII).

5 g de VII sont additionnés de 20 g de solution saturée de KSH dans l'éthanol. Le mélange est chauffé en vase clos pendant 6 h. à 145° C; on évapore l'alcool et le résidu est repris par 50 ml d'eau et 20 ml de HOAc : le soufre précipite et  $\text{H}_2\text{S}$  se dégage. On chauffe pour agglomérer le précipité et on filtre. Le filtrat est passé sur Amberlite I.R. 120 et l'éluat est concentré sous pression réduite. On obtient des cristaux jaune paille de VIII.

Rendement : 4,6 g à 4,8 g soit de 95 à 98 %.

P.F. : 240°-242° C.

Equivalent trouvé : 191,4.

Equivalent calculé pour  $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3\text{NS}_2$  : 191,2.

Analyse élémentaire :

	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i>
C . . . . .	31,17	31,40
H . . . . .	2,42	2,64
N . . . . .	7,24	7,32
S . . . . .	34,01	33,50

**Acide pyridine-2,5-disulfonique (IX).**

Dans un ballon d'un litre à deux tubulures, muni d'un agitateur et d'un entonnoir à décantation, on introduit 15 g de VIII en solution dans 300 ml d'eau additionnés de 3,5 g de NaOH. L'entonnoir à décantation est garni d'une solution de 28 g de  $\text{KMnO}_4$  dans 500 ml d'eau. L'addition du permanganate se fait lentement et sous agitation constante. On laisse la réaction se poursuivre à température ambiante pendant 24 h. Le mélange est ensuite porté à  $80^\circ \text{C}$  et l'excès de  $\text{KMnO}_4$  est éliminé par addition d'alcool. La suspension est filtrée et le précipité de  $\text{MnO}_2$  est épuisé par 200 ml d'eau bouillante. Les filtrats réunis sont passés sur Amberlite I.R. 120 et l'éluat est concentré, sous dépression, jusqu'à consistance sirupeuse. On ajoute alors 200 ml d' $\text{HOAc}$  glacial et on évapore sous dépression jusqu'à environ 75 ml. On laisse reposer du jour au lendemain à l'abri de l'humidité et on sépare les cristaux de IX par filtration. Le produit est lavé à l'acétone glacée et séché sous vide à température ordinaire. IX se présente sous forme de cristaux blancs très hygroscopiques et très facilement altérables.

Rendement : 11,2 g à 13,1 g soit de 60 à 70 %.

P.F. :  $298-300^\circ \text{C}$ .

Equivalent trouvé : 136,8.

Equivalent calculé pour  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_6\text{S}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  : 137,6.

Le produit peut être conservé plus facilement sous forme de son sel disodique. Ce dernier peut être préparé de la façon suivante : la solution aqueuse concentrée de l'acide est neutralisée exactement au moyen d'une solution d'hydroxyde sodique 2,5 N; le liquide est additionné d'un excès d'alcool, le sel disodique cristallise.

Analyse élémentaire :

	<i>Trouvé</i>	<i>Calculé</i> pour $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na}_2$
C . . . . .	21,44	21,20
H . . . . .	1,10	1,07
N . . . . .	4,90	4,94
S . . . . .	23,08	22,64
Na . . . . .	16,68	16,24

**NOTE :**

Les P.F. renseignés ont été déterminés en tube scellé. Celui-ci est plongé dans le bain porté à une température inférieure de  $10^\circ \text{C}$  au P.F. attendu. L'augmentation de température est alors réglée à  $2^\circ \text{C}$  par minute. Les P.F. ne sont pas corrigés.

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

### Résumé

Les auteurs ont préparé les acides pyridine-5-carboxy-2-sulfonique et pyridine-2,5-disulfonique. Différents intermédiaires nouveaux, entre la 2-chloro-5-nitropyridine et ces composés ont été réalisés. Parmi ceux-ci il convient de signaler l'acide 2-thiol-pyridine-5-carboxylique, l'acide 2-chloro-pyridine-5-sulfonique et l'acide 2-thiol-pyridine-5-sulfonique.

### Samenvatting

De auteurs hebben pyridine-5-carboxy-2-sulfonzuur en pyridine-2,5-disulfozuur bereid. Verschillende nieuwe tussenlichamen tussen 2-chloor-5-nitropyridine en deze samenstellingen werden aldus tot stand gebracht. Hieronder verdienen vooral 2-chloor-pyridine-5-sulfonzuur en 2-thiol-pyridine-5-sulfonzuur te worden vermeld.

### Bibliographie

- (1) J. DELARGE, *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **9**, 629, (1965).
- (2) E.S. CRACOE et C.S. HAMILTON, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 536, (1945).
- (3) C. RÄTH et F.S. SCHIFFMAN, *Liebigs Ann. Chem.*, **487**, 127, (1931).
- (4) J. DELARGE et C.L. LAPIÈRE, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **75**, 321, (1966).