

LA SYNTHÈSE
DES ACIDES PYRIDINE-2-CARBOXY-4-SULFONIQUE
ET PYRIDINE-3-CARBOXY-4-SULFONIQUE

J. DELARGE

INSTITUT DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE



RESUMÉ. — La synthèse des acides pyridine-2-carboxy-4-sulfonique et pyridine-3-carboxy-4-sulfonique a été réalisée. Les matières premières sont, d'une part, la 2-picoline, d'autre part la 3-picoline.

Dans les deux cas, on prépare l'aminopicoline-1-oxyde correspondant et on réalise sur celui-ci une réaction de Meerwein. L'acide pyridine-2-carboxy-4-sulfonique est obtenu par oxydation au KMnO_4 en milieu neutre après élimination de la fonction 1-oxyde. L'acide pyridine-3-carboxy-4-sulfonique est obtenu par réduction de la fonction 1-oxyde après oxydation de l'acide 3-picoline-1-oxyde-4-sulfonique par $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en milieu sulfurique.

SUMMARY. — Pyridine-2-carboxy-4-sulphonic acid and pyridine-3-carboxy-4-sulphonic acid have been synthesised starting respectively from 2-picoline and 3-picoline.

In both cases the corresponding aminopicoline-1-oxide is prepared and the Meerwein reaction is carried out.

Pyridine-2-carboxy-4-sulphonic acid is obtained by oxidation with KMnO_4 in a neutral medium after elimination of the 1-oxide function. Pyridine-3-carboxy-4-sulphonic acid is obtained by reduction of the 1-oxide function after oxidation of the 3-picoline-1-oxide-4-sulphonic acid with $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in a sulphuric acid medium.

Nous avons réalisé précédemment la synthèse de trois acides pyridine-carboxy-sulfoniques, en utilisant les picolines comme matières premières (1). Par action de l'oléum ou de la chlorhydrine sulfurique sur une picoline, le radical $-\text{SO}_3\text{H}$ se greffe en position —3 ou —5; il n'est donc par conséquent pas possible d'obtenir un acide picoline-4-sulfonique par sulfonation directe d'une picoline.

Le mode de préparation de l'acide pyridine-4-sulfonique par la réaction de Meerwein que nous avons décrit antérieurement (2) peut

cependant être appliqué à la synthèse des acides 2-picoline-4-sulfonique et 3-picoline-4-sulfonique. Une fois ces substances préparées, il a fallu mettre au point, pour chacune d'elles, la méthode d'oxydation permettant la transformation du radical méthyle en groupement carboxyle.

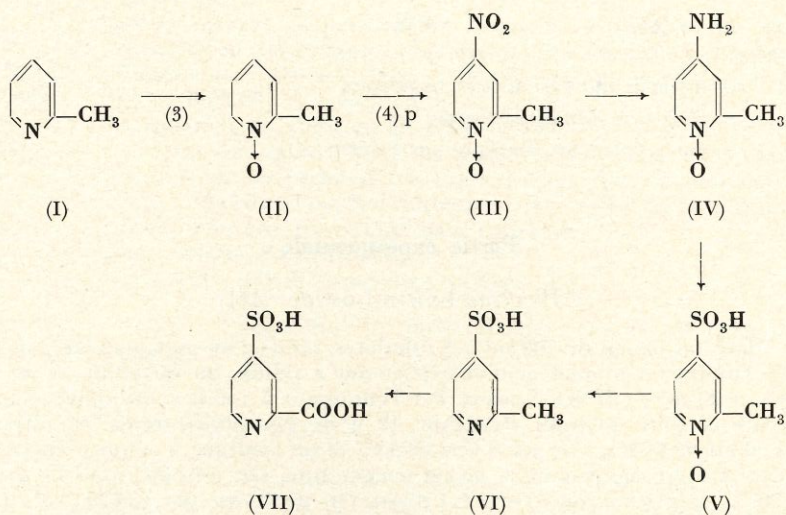
Pour l'acide 2-picoline-4-sulfonique ce résultat est aisément atteint en traitant le sel sodique de cet acide par le permanganate en milieu neutre; l'acide pyridine-2-carboxy-4-sulfonique qui a pris naissance est isolé du milieu réactionnel grâce à une réaction de précipitation au moyen d'acétate de plomb.

Contre toute attente, l'action du permanganate sur l'acide 3-picoline-4-sulfonique nous a donné de mauvais résultats: il en est de même quand on soumet à ce traitement le composé N-oxydé correspondant. Lors de ces opérations, on s'aperçoit que tout le permanganate mis en oeuvre est réduit mais qu'il ne se forme que très peu d'acide carboxy-sulfonique. En fait, l'hétérocycle est attaqué avec production d'une quantité importante d'acide oxalique et d'acide sulfurique.

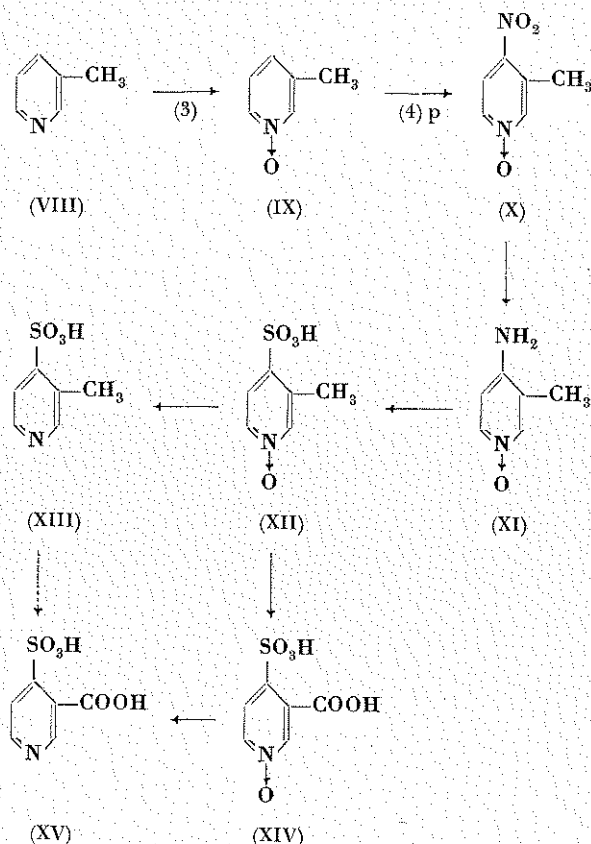
Le traitement de l'acide 3-picoline-4-sulfonique par le bichromate sodique en milieu sulfurique n'améliore guère les résultats. Par contre, l'oxydation dans les mêmes conditions de l'acide 3-picoline-1-oxyde-4-sulfonique donne un excellent rendement en acide pyridine-1-oxyde-3-carboxy-4-sulfonique. Ce résultat étant acquis, il suffit d'appliquer la réduction habituelle des pyridine-N-oxydes pour aboutir à l'acide pyridine-3-carboxy-4-sulfonique.

Nous avons schématisé ci-dessous les différentes synthèses que nous avons réalisées.

Acide pyridine-2-carboxy-4-sulfonique



Acide pyridine-3-carboxy-4-sulfonique



Légende:

- = méthode qui s'est révélée inopérante
 (2) (3) = références bibliographiques
 (4) p = mode opératoire amélioré par l'auteur.

Partie expérimentale

2-Picoline-4-nitro-1-oxyde (III)

Dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures, muni d'un agitateur mécanique, d'un entonnoir à robinet et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 50 ml de H_2SO_4 et 80 ml de HNO_3 fumant. Par l'entonnoir à robinet, on ajoute goutte à goutte et sous agitation constante, 12 g de 2-picoline-1-oxyde (3) dissous dans 50 ml de H_2SO_4 . On porte vers $80-90^\circ C$ et on continue à agiter le mélange pendant 2 h en maintenant la même température. On refroidit, puis on verse sur 200 g de glace et on ajoute 2 l d'eau. On neutralise par $CaCO_3$, on filtre

et on lave le précipité. Les eaux de lavage et le filtrat réunis sont évaporés à 500 ml. Après filtration éventuelle, on extrait en continu par le CHCl_3 pendant 20 h. La solution chloroformique, évaporée sous dépression, fournit des cristaux de 2-picoline-4-nitro-1-oxyde.

Rendement: 90%. P.f. 156°C.

2-Picoline-4-amino-1-oxyde (IV)

Dans un autoclave à hydrogénation catalytique, on introduit 20 g de 2-picoline-4-nitro-1-oxyde (III) avec 500 ml d'eau et 5 g de charbon ou SrCO_3 palladiés à 2%. Le mélange est mis en contact avec de l'hydrogène sous une pression de 40 kg/cm², et la température est portée à 35-40°C. Ces température et pression sont maintenues pendant 20 h en agitant continuellement. On filtre et on évapore le filtrat sous dépression jusqu'à obtention d'un liquide visqueux. Ce dernier est repris par 200 ml d'acétone et abandonné à la cristallisation.

Rendement: 90-95%. P.f. 190°C.

Acide 2-picoline-1-oxyde-4-sulfonique (V)

12 g de 2-picoline-4-amino-1-oxyde (III) sont dissous dans 170 ml de HCl conc. en chauffant légèrement au besoin. La solution est refroidie à une température comprise entre -5° et -10°C et additionnée ensuite d'une solution de 8,1 g de NaNO_2 dans 28 ml d'eau. Pendant cette opération, qui s'effectue au moyen d'une ampoule à décantation dont la douille plonge dans le liquide réactionnel, on veille à maintenir la température en-dessous de -5°C.

Le mélange ainsi obtenu est versé, sous agitation constante, dans un bécher de 2 l contenant 200 ml de HOAc saturé par du SO_2 et additionné de 2,7 g de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dissous dans 23 ml d'eau. Il se produit un abondant dégagement d'azote. Après 1 h de repos, on ajoute 600 ml d'eau et on chauffe au bain-marie pendant 1 h.

Sous pression réduite, la solution est évaporée à quelque ml. Après addition de 100 ml d'eau, on évapore de nouveau dans les mêmes conditions. Le résidu est dissous dans 100 ml d'eau et la solution est alcalinisée par la solution saturée de $\text{Ba}(\text{OH})_2$. La suspension est chauffée, sous agitation, pour parfaire la précipitation de CuO et de BaSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est passée sur Amberlite I.R. 120 et l'éluat est concentré sous pression réduite. Dès l'apparition des premiers cristaux, on ajoute petit à petit 100 ml d'acétone. L'acide 2-picoline-1-oxyde-4-sulfonique (V) cristallise rapidement. Le produit recueilli peut être recristallisé dans l'éthanol.

Rendement: 49-60%. P.f. 257-258°C.

Equivalent calculé: 189,19. Equivalent trouvé: 189,26.

	trouvé %	:	C 38,04;	H 3,69;	N 7,25;	S 17,02
pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{NS}$	calc.	:	38,10;	3,73;	7,48;	16,93

Acide 2-picoline-4-sulfonique (VI)

10 g d'acide 2-picoline-1-oxyde-4-sulfonique (V) sont additionnés de 20 g de poudre de fer et de 200 ml de HOAc. La suspension est chauffée pen-

dant 90 min à 100°C, sous agitation constante. On dilue au moyen de 300 ml d'eau, on filtre et on évapore à quelque ml, sous pression réduite. Le résidu est repris par 100 ml d'eau et alcalinisé jusque pH 10-12 par une solution de soude à 10%. On ajoute 1 g de charbon adsorbant et on fait bouillir pour agglomérer le précipité. Après filtration, la solution est passée sur Amberlite I.R. 120 et l'éluat est évaporé sous pression réduite jusqu'à cristallisation. Par addition d'acétone, (VI) se sépare rapidement. Le produit peut être recristallisé à partir de l'éthanol et séché à 100°C.

Rendement: 91-95%. P.f. 263-265°C.

Equivalent calculé: 173,19 - Equivalent trouvé: 173,30.

	trouvé %	:	C 41,39;	H 3,99;	N 7,98;	S 18,43
pour $C_6H_5O_3NS$	calc.	:	41,62;	4,08;	8,09;	18,49

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

Dans un ballon de 1 l à 2 tubulures, muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 13 g d'acide 2-picoline-4-sulfonique (VI), 30 g de solution de NaOH à 10%, 470 ml d'eau et 28 g de $KMnO_4$. On chauffe au bain d'eau à 60°C pendant 10 h et en agitant constamment. On porte encore pendant 1 h à 100°C. On décolore ensuite l'excès de $KMnO_4$ au moyen d'alcool, on élimine MnO_2 par filtration et on évapore le liquide obtenu à 100 ml. On amène la solution à pH 3 à l'aide de HNO_3 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 est dissous à chaud dans 250 ml de solution de NaOH à 10%. En vue de l'élimination du plomb, la solution est traitée à reflux par un courant de H_2S . On acidifie ensuite la suspension par HOAc et on porte 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 pression réduite. Par addition d'acétone lors de l'apparition des premiers cristaux, (VII) se sépare. Le produit peut être recristallisé dans l'éthanol et séché à 100°C.

Rendement: 60%. P.f. 272-273°C.

Equivalent calculé: 101,5 - Equivalent trouvé: 102,2.

	trouvé %	:	C 35,39;	H 2,54;	N 6,63;	S 15,85
pour $C_6H_5O_3NS$	calc.	:	35,46;	2,46;	6,89;	15,76

3-Picoline-4-nitro-1-oxyde (X)

On procède comme dans la préparation de (III), mais en partant de la 3-picoline-1-oxyde (IX).

Rendement: 80-85%. P.f. 130-135°C.

3-Picoline-4-amino-1-oxyde (XI)

On procède comme dans la préparation de (IV), mais en partant de la 3-picoline-4-nitro-1-oxyde (X).

Rendement: 90-95%. P.f. 120-125°C.

Acide 3-picoline-1-oxyde-4-sulfonique (XII)

On suit le même mode opératoire que pour la préparation de (V), mais en partant du 3-picoline-4-amino-1-oxyde (XI).

Rendement: 45-55%. P.f. 270-272°C.

Equivalent calculé: 189,19 - Equivalent trouvé: 188,83.

	trouvé %	:	C 37,51;	H 3,54;	N 7,53;	S 17,04
pour $C_8H_7O_4NS$	calc.	:	38,10;	3,73;	7,41;	16,93

Acide 3-picoline-4-sulfonique (XIII)

La technique décrite pour la préparation de (VI) est applicable, en partant de l'acide 3-picoline-1-oxyde-4-sulfonique (XII).

Rendement: 82-90%. P.f. 306°C.

Equivalent calculé: 173,19 - Equivalent trouvé: 172,90.

	trouvé %	:	C 41,79;	H 4,19;	N 8,04;	S 18,56
pour $C_8H_7O_3NS$	calc.	:	41,62;	4,08;	8,09;	18,49

Acide pyridine-1-oxyde-3-carboxy-4-sulfonique (XIV)

On dissout dans 14 ml de H_2SO_4 conc., 2,5 g d'acide 3-picoline-1-oxyde-4-sulfonique (XII), tout en maintenant la température entre 20° et 30°C, on ajoute par petites portions et sous agitation constante, 4 g de $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$. L'addition doit durer environ 30 min. On laisse réagir 12 h en maintenant la même température. On verse le mélange sur 100 g de glace et on ajoute 500 ml d'eau. On décompose l'excès éventuel de $Na_2Cr_2O_7$ par addition d'alcool. On amène la solution à pH 10-12 par addition d'un lait de chaux que l'on ajoute lentement et sous agitation constante. La suspension est filtrée et le précipité est extrait par 500 ml d'eau. Les filtrats réunis sont concentrés à environ 30 ml. Après filtration, on ajoute une solution de 5 g de $Pb(OAc)_2$ dissous dans 20 ml d'eau. On abandonne à la cristallisation puis on filtre. Le précipité est dissous à chaud dans 50 ml de solution de NaOH à 10%. On fait barboter H_2S à reflux et on continue les opérations telles qu'elles sont décrites pour la préparation de (VII).

Rendement: 50-60%. P.f. 260°C.

Equivalent calculé: 109,5 - Equivalent trouvé: 109,5.

	trouvé %	:	C 32,75;	H 2,29;	N 6,41;	S 14,53
pour $C_8H_5O_6NS$	calc.	:	32,87;	2,28;	6,39;	14,61

Acide pyridine-3-carboxy-4-sulfonique (XV)

On travaille comme il est décrit pour la préparation de (VI), en traitant 3 g d'acide pyridine-1-oxyde-3-carboxy-4-sulfonique (XIV) par 6 g de Fe et 60 ml de HOAc.

Rendement: 95-98%. P.f. 257-259°C.

Equivalent calculé: 101,5 - Equivalent trouvé: 101,00.

	trouvé %	: C 35,49; H 2,39; N 6,88; S 15,70
pour $C_6H_5O_3NS$	calc.	: 35,46; 2,46; 6,89; 15,76

Notes

1) (XIV) et (XV) perdent facilement 1 molécule d'eau pour se transformer en anhydride. Il convient lors de l'évaporation des solutions de ces produits d'ajouter, en fin d'opération, du benzène en quantité suffisante pour enlever l'eau par distillation azeotropique. De cette façon, les acides cristallisent dans le benzène au fur et à mesure de l'élimination de l'eau. Les produits recueillis sur filtre sont lavés à l'acétone et séchés dans un dessiccateur à acide sulfurique.

2) Tous les points de fusion sont déterminés en tube scellé, que l'on introduit dans le bain quand celui-ci atteint une température inférieure de $10^{\circ}C$, au point de fusion attendu. On élève alors la température de 2 degrés par minute. Les points de fusion renseignés ne sont pas corrigés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) DELARGE J., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **9**, 629; 1965.
- 2) THUNUS L., DELARGE J., (à paraître).
- 3) Rütgerswerke-Atkiengesellschaft - Brevet D.B.P. n. 534.112 (21-12-1962) - Brevet français n. 1.376.232 (14-9-1964).
- 4) DEN HERTOEG A. J., COMBE W. P., *Rec. Trav. Chem. Pays-Bas*, **70**, 581; 1951.

Pervenuto in Redazione il 3 Settembre 1966.