

A PROPOS DE LA SYNTHÈSE  
DE LA 2-AMINOPYRIDINE-1-OXYDE

J. DELARGE - L. THUNUS

LABORATOIRE DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE ORGANIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE



---

RÉSUMÉ — *La synthèse de la 2-aminopyridine-1-oxyde a été réalisée à partir de deux matières premières différentes: d'une part la 2-aminopyridine, d'autre part le picolate d'éthyle.*

*Les différentes méthodes de préparation ont été étudiées. Les modes opératoires retenus, sont plus simples que ceux décrits jusqu'à présent et les rendements en produits obtenus sont plus élevés.*

SUMMARY. — *2-Aminopyridine-1-oxide was synthesised from two different substances: 2-aminopyridine and ethyl picolate.*

*The synthetic methods used are simpler than those described previously and the yields are higher.*

Dans le cadre de nos recherches sur les dérivés de la pyridine, nous avons été amenés à utiliser la 2-aminopyridine-1-oxyde comme matière de départ. Ce produit n'étant pas commercialement disponible, nous avons été obligés de le préparer nous-mêmes. A cette occasion, nous avons été amenés à étudier les synthèses existantes. Les difficultés rencontrées au cours de ces préparations nous ont incités à modifier ces techniques et nous avons pu améliorer et simplifier d'une façon très sensible les méthodes de synthèses proposées jusqu'à présent.

Deux voies d'accès s'offraient à nous: l'une à partir de l'acide picolique, l'autre, plus directe, à partir de la 2-aminopyridine.

En 1948, G. T. Newbold et F. S. Spring (1) obtenaient pour la première fois la 2-aminopyridine-1-oxyde.

L'acide picolique, point de départ de la synthèse est d'abord transformé en acide picolique-1-oxyde. Ce dernier traité par le méthanol en

présence d'acide chlorhydrique gazeux, fournit le picolate de méthyle-1-oxyde qui, sous l'action de l'ammoniaque, donne naissance à la picolinamide-1-oxyde. L'hypobromite en milieu alcalin dégrade ce produit en 2-aminopyridine-1-oxyde.

Dans le but de diminuer le nombre de stades intermédiaires, ces Auteurs ont essayé d'oxyder directement la picolinamide en picolinamide-1-oxyde. Ils n'ont cependant réussi à isoler du milieu réactionnel que du picolate ammonique-1-oxyde.

Plus récemment, R. A d a m s et S. M i y a n o (2) préconisaient une voie plus directe.

La 2-aminopyridine est acétylée et l'acétylaminopyridine formée est traitée par l'acide peracétique à 40%. L'acétylaminopyridine-1-oxyde est isolée, puis hydrolysée par de la soude; la 2-aminopyridine-1-oxyde ainsi obtenue est extraite au moyen de chloroforme après acidification de la solution.

La première technique donne de bons résultats mais présente deux inconvénients majeurs: d'une part, l'acide picolique, matière première de la synthèse, est un produit coûteux, d'autre part, la multiplication des stades intermédiaires diminue considérablement le rendement final.

La seconde méthode beaucoup plus simple à première vue, requiert l'usage d'une solution d'acide peracétique à 40%. Ce réactif n'est généralement pas disponible dans le commerce et sa préparation est aussi dangereuse que difficile. Cette technique ne nous a d'ailleurs jamais donné des résultats satisfaisant.

La présente Note relate nos efforts en vue de pallier les inconvénients de l'une et de l'autre méthode.

S'il était possible d'oxyder directement la picolinamide en picolinamide-1-oxyde, le picolate d'éthyle, produit peu coûteux et disponible dans le commerce, serait la matière première de choix. En effet, la transformation de cet ester en picolinamide, par le procédé de R. C a m p s (3) ne présente aucune difficulté et donne d'excellents rendements.

Nous sommes parvenus à éviter l'hydrolyse de l'amide lors de l'oxydation en effectuant l'opération en milieu anhydre. L'eau présente avant la réaction et formée au cours de celle-ci, est éliminée par distillation azéotropique avec du benzène (4). Nous avons utilisé à cet effet, un perforateur destiné à l'extraction d'une solution aqueuse par un solvant moins dense (type S & G - Mainz - n. 186V).

Le ballon du perforateur porte une tubulure latérale, destinée à recevoir une ampoule à robinet, qui sera garnie de peroxyde d'hydrogène à 50%.

Dans ce ballon, la picolinamide est dissoute dans un mélange d'acide acétique glacial et de benzène et la pièce intermédiaire est garnie de

benzène jusqu'à la tubulure d'écoulement. Le contenu du ballon est porté à ébullition et l'eau oxygénée est ajoutée goutte à goutte. De cette façon nous pouvons travailler en continu pendant plusieurs heures et donner ainsi à la réaction le temps de s'effectuer. Le rendement est pratiquement quantitatif.

La picolinamide-1-oxyde, traitée par l'hypobromite en milieu alcalin, fournit la 2-aminopyridine-1-oxyde. La solution alcaline, préalablement saturée en chlorure sodique, est extraite en continu par le chloroforme.

En opérant de cette façon le rendement en 2-aminopyridine-1-oxyde, calculé à partir du picolate d'éthyle mis en oeuvre, est de l'ordre de 70%.

Nous avons également modifié la méthode préconisée par R. Adams et S. Miya no en réalisant l'oxydation de l'acétylaminopyridine d'une façon analogue à celle décrite pour la picolinamide. Dans le ballon du perforateur, nous plaçons la 2-acétylaminopyridine, l'acide acétique et du benzène. Après six heures, la réaction est terminée et l'évaporation des solvants fournit la 2-acétylaminopyridine-1-oxyde. L'hydrolyse par la soude à 10% conduit à la 2-aminopyridine-1-oxyde. La solution alcaline, saturée en chlorure sodique est extraite en continu par le chloroforme.

Dans ce cas, le rendement en 2-aminopyridine-1-oxyde, calculé à partir de la 2-aminopyridine mise en oeuvre, est également de l'ordre de 70%.

## Partie expérimentale

### *Picolinamide*

30 g de picolate d'éthyle sont traités par 16 g d'ammoniaque à 30%, d'après R. Camps (2).

Rendement: 23 g de picolinamide soit 95%.

### *Picolinamide-1-oxyde*

Dans un ballon de perforateur à 2 tubulures on introduit 43,5 g de picolinamide avec 150 ml d'HOAc glacial et 200 ml de benzène. La pièce intermédiaire est garnie de benzène jusqu'à la tubulure d'écoulement et on adapte sur la tubulure latérale du ballon une ampoule à robinet contenant 40 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 50%. On amène le contenu du ballon à douce ébullition et on laisse couler H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> goutte à goutte. L'addition doit durer environ 45 minutes. On maintient à douce ébullition pendant 6 heures. On évapore, sous dépression, le contenu du ballon. La picolinamide-1-oxyde cristallise. On recueille de 46,7 g à 49 g. Rendement 95-100%. P.f. 161-162°. Le produit est susceptible d'être recristallisé du méthanol.

	trouvé % :	C 52,58;	H 4,54;	N 19,63
pour $C_6H_6O_2N_2$	calculé :	52,17;	4,35;	20,28

### 2-Acétylaminopyridine-1-oxyde

Dans un ballon de 1 l à 2 tubulures on introduit 47 g de 2-aminopyridine et 56 g d'anhydride acétique. On laisse réagir pendant 2 h en agitant de temps en temps. On ajoute alors 200 ml de HOAc glacial et 200 ml de benzène. On surmonte le ballon de la pièce intermédiaire du perforateur, contenant la réserve de benzène et on adapte une ampoule à robinet contenant 50 ml de  $H_2O_2$  à 50%. On porte à l'ébullition et on ajoute  $H_2O_2$  goutte à goutte. L'addition doit durer environ 50 minutes. On maintient à douce ébullition pendant 6 heures. Le liquide brun-rouge obtenu est évaporé, sous dépression, jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend par 500 ml d'eau et on fait bouillir avec 2 g de charbon adsorbant. Après filtration, la solution est à nouveau évaporée sous dépression. Le liquide sirupeux résiduel est repris par son volume de pyridine, chauffé légèrement et abandonné à la cristallisation, à  $-20^\circ C$ . Les cristaux recueillis et lavés à l'acétone glacée pèsent 64 g. Rendement 85%. P.f.  $133-136^\circ C$ .

### 2-Aminopyridine-1-oxyde

a) Dans un vase de berlin de 1 l, on place 400 ml de solution de KOH à 10%. On refroidit à  $0^\circ C$  et tout en maintenant cette température, on ajoute sous agitation continue, 8,4 ml de  $Br_2$ . On introduit ensuite d'un seul coup 22 g de picolinamide-1-oxyde et on maintient la solution à  $0^\circ C$  pendant 20 minutes, tout en agitant vigoureusement. La solution est portée à  $70-75^\circ C$  et maintenue à cette température pendant 45 minutes. On refroidit, on sature en NaCl et on extrait en continu au chloroforme pendant 48 h. L'évaporation du solvant sous dépression fournit 12 à 13 g de 2-aminopyridine-1-oxyde. Rendement 68-74%. P.f.  $159-161^\circ C$ .

b) Dans un ballon de 500 ml, surmonté d'un réfrigérant à reflux, on place 30 g d'acétylaminopyridine-1-oxyde et 300 ml de solution de NaOH à 10%. On maintient à douce ébullition pendant 4 h. La solution refroidie est saturée en NaCl et soumise à une extraction en continu par le  $CHCl_3$  pendant 48 h. L'évaporation du solvant sous dépression fournit 18 g de 2-aminopyridine-1-oxyde. Rendement 83%. P.f.  $159-161^\circ$ .

	trouvé % :	C 54,13;	H 5,54;	N 25,43
pour $C_5H_6ON_2$	calculé :	54,54;	5,45;	25,45

### BIBLIOGRAPHIE

- 1) NEWBOLD G. T., SPRING F. S., *J. Chem. Soc.*, S 29, 133-135; 1949.
- 2) CAMPS R., *Arch. Pharm.*, **240**, 345-347; 1902.
- 3) ADAMS R., MIYANO S., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2755; 1954.
- 4) Rütgerswerke-Aktiengesellschaft - Brevet DBP n° 534.112, 21-12-1962. Brevet Français n° 1.376.232, 14-9-1964.

*Pervenuto in Redazione il 31 Luglio 1966.*