

### 39. Sur une simplification d'une synthèse de la nicotamide, et sur la réaction du peroxyde d'hydrogène avec les nitriles

par A. Georg et P. Bachmann.

(29 XII 42)

La nicotamide, ou amide de l'acide nicotique, est connue de longue date. Ce n'est cependant que ces dernières années que chimistes et biologistes se sont plus particulièrement intéressés à ce corps, depuis qu'il a été établi qu'il forme une partie constitutive du groupement prosthétique de la codéhydrase de *Warburg*<sup>1)</sup> et de la cozymase de *von Euler*<sup>2)</sup>, et surtout depuis que *Elvehjem* a montré, en 1937, que la nicotamide est identique à la vitamine antipellagreuse<sup>3)</sup>. Dès lors, la question de sa synthèse a acquis une importance considérable.

Cette synthèse part généralement de l'acide nicotique, que l'on transforme soit en son chlorure, soit en son ester méthylique ou éthylique, lesquels fournissent l'amide par traitement à l'ammoniaque. L'acide nicotique est généralement obtenu par oxydation de la nicotine, extraite des résidus de tabac, au moyen de divers oxydants (acides chromique ou nitrique, permanganates, etc.).

En temps normal, cette méthode de synthèse restera probablement toujours la plus économique; en temps de crise, de guerre ou de blocus par contre, des pays pauvres en tabac, mais disposant d'autres matières premières conduisant à l'acide nicotique ou à son amide, pourraient avoir un intérêt au développement d'autres modes de synthèse.

Parmi les autres synthèses de l'acide nicotique qui ont été réalisées, les plus importantes partent de produits basiques de la distillation du goudron de houille: quinoléine, pyridine et  $\beta$ -picoline.

La  $\beta$ -picoline, oxydée par le permanganate de potassium, forme directement l'acide nicotique<sup>4)</sup>. La quinoléine, oxydée par le même réactif, donne l'acide quinoléique ou pyridine- $\alpha$ , $\beta$ -dicarbonique, qu'un chauffage à 150° décarboxyle en acide nicotique<sup>5)</sup>.

Si l'on part de la pyridine, il faut substituer le noyau pyridique en position  $\beta$  par le groupe carboxyle. On y arrive de la façon suivante: par sulfonation à 300° avec l'acide sulfurique concentré, on obtient l'acide pyridine- $\beta$ -sulfonique qui, distillé avec du cyanure de potassium, donne la  $\beta$ -cyanopyridine ou nitrile de l'acide nicotique, dont la saponification par l'acide chlorhydrique à 110° fournit l'acide<sup>6)</sup>.

1) O. Warburg, W. Christian et A. Griese, Bioch. Z. **282**, 156 (1936).

2) H. von Euler, H. Albers et F. Schlenk, Bioch. Z. **286**, 140 (1936).

3) C. A. Elvehjem et collab., J. Biol. Chem. **118**, 693 (1937); Am. Soc. **59**, 1769 (1937).

4) A. Pinner, B. **33**, 1225 (1900).

5) S. Hoogewerff et W. A. van Dorp, R. **1**, 107 (1882); C. Diehl, D.R.P. 414 072, cf. Frdl. **15**, 1486.

6) O. Fischer, B. **15**, 62 (1882).

Une autre méthode, toute récente, est due à deux auteurs américains, *S. M. McElvain* et *M. A. Goese*<sup>1)</sup>. Ils obtiennent la  $\beta$ -cyanopyridine en faisant réagir à chaud le cyanure de cuivre(I) sur la  $\beta$ -bromopyridine et la saponifient ensuite en acide par la soude alcoolique. La  $\beta$ -bromopyridine s'obtient (à côté de 3,5-dibromopyridine) en chauffant à 250°, un perbromure  $C_5H_5N \cdot HBr \cdot Br$ , obtenu par l'action du brome en solution acétique sur le bromhydrate de pyridine<sup>2)</sup>. Le rendement en  $\beta$ -bromopyridine est malheureusement mauvais.

Ces deux dernières méthodes ont ceci de commun qu'elles passent toutes deux par le stade du nicotonitrile. Or, pour arriver à la nicotamide, la saponification totale du nitrile en acide, suivie de la retransformation de ce dernier en amide, présente évidemment un détour qui serait évité si l'on réussissait une hydrolyse partielle directe du nitrile en amide. Tel est le but que nous nous proposons en entreprenant ce travail. Ce but, nous l'avons atteint, bien que les rendements de l'opération laissent encore beaucoup à désirer.

Le produit de départ, la  $\beta$ -cyanopyridine, a été obtenu par deux voies différentes: une première fois à partir de la pyridine, en répétant la synthèse de *McElvain* et *Goese* (loc. cit.) dont nous avons ainsi pu confirmer les observations; ensuite en déshydratant la nicotamide par distillation sur l'anhydride phosphorique selon le procédé de *R. Camps*<sup>3)</sup>. Les propriétés du nitrile obtenu correspondaient en tous points à celles indiquées dans la littérature.

Pour effectuer l'hydrolyse partielle de ce nitrile en amide, nous avons également fait appel à deux procédés différents:

L'un consiste à traiter l'amide par de l'acide sulfurique concentré et chaud<sup>4)</sup>. Cette méthode, qui donne d'excellents rendements dans le cas de certaines amides peu solubles dans l'eau, telles que la benzamide, ne nous a fourni que des traces de nicotamide, juste de quoi l'identifier par son point de fusion. Il est probable que par des conditions de réaction moins énergiques, on arriverait à améliorer le rendement, mais vu le peu de substance et de temps dont nous disposions, la difficulté de l'isolation de l'amide produite, due à sa grande solubilité (voir partie expérimentale), et étant donné que l'autre procédé que nous avons employé nous avait donné des résultats plus intéressants, nous avons renoncé à poursuivre l'étude de l'hydrolyse du nitrile en milieu acide.

Ce second procédé est celui qui consiste à traiter le nitrile, en solution légèrement alcaline et à une température modérée, par de l'eau oxygénée. Découverte par hasard par *Radziszewski* en 1885<sup>5)</sup>, alors qu'il étudiait l'action du peroxyde d'hydrogène sur différentes

<sup>1)</sup> Am. Soc. **63**, 2283 (1941).

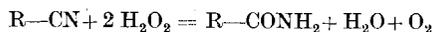
<sup>2)</sup> *Engler* et *McElvain*, Am. Soc. **51**, 863 (1929).

<sup>3)</sup> Arch. Pharm. **240**, 368 (1902).

<sup>4)</sup> *Claus* et *Beysen*, A. **266**, 226 (1891); *L. Bouveault*, Bl. [3] **9**, 368 (1893); *J. J. Sudborough*, Soc. **67**, 601 (1895).

<sup>5)</sup> B. **18**, 355 (1885).

classes de corps organiques, cette réaction a été étudiée depuis lors par divers savants, en particulier *Deinert*<sup>1)</sup>, *Dubsky*<sup>2)</sup>, *McMaster* et *Langreck*<sup>3)</sup>. L'équation globale de cette réaction, dont le mécanisme n'est pas encore connu, peut s'écrire :



Appliquée déjà à de nombreux nitriles aromatiques et à un certain nombre de nitriles aliphatiques avec des rendements souvent excellents, parfois médiocres, cette réaction ne l'a pas encore été, à notre connaissance, à un nitrile de la série hétérocyclique. L'application que nous en avons faite à la  $\beta$ -cyanopyridine a répondu à notre attente : nous avons obtenu la nicotamide cherchée. Les rendements ont laissé à désirer : moins de 20 % de ceux déduits de l'équation ci-dessus, dans l'expérience la plus favorable.

Nous avons cependant fait à ce sujet une observation intéressante et qui nous paraît nouvelle : c'est qu'en variant la concentration de l'eau oxygénée employée, le rendement obtenu croît d'abord avec cette concentration, passe par un maximum pour ensuite décroître et retomber finalement à zéro. Le maximum, dans les conditions expérimentales réalisées par nous, correspondait à une concentration en  $\text{H}_2\text{O}_2$  d'environ 6 %. Nous n'avons trouvé dans la littérature que nous avons consultée qu'un seul indice d'une observation antérieure d'un pareil maximum ; *Deinert* (loc. cit.) mentionne avoir utilisé dans ses recherches des solutions d'eau oxygénée à 1,8 %, 2,5 % et 8 %, et avoir obtenu les meilleurs résultats avec la solution à 2,5 %, mais il ne donne aucune indication des rendements obtenus avec ces trois solutions dans les conditions comparables.

Comment peut-on interpréter l'existence de ce maximum ? Deux manières de voir se présentent : d'une part on peut supposer que c'est uniquement la concentration du peroxyde dans la solution qui importe, sans égard à sa quantité ; d'autre part c'est le rapport moléculaire entre le nitrile et le peroxyde qui pourrait être le point essentiel (dans notre expérience la plus favorable, ce rapport était légèrement supérieur à deux molécules de peroxyde d'hydrogène pour une molécule de nitrile, soit à peu près ce qu'exige la formule globale de la réaction donnée ci-dessus). Pour trancher ce point, une nouvelle série d'expériences, où l'on aurait fait varier systématiquement le volume de la solution d'eau oxygénée mis en œuvre, aurait été nécessaire ; le temps nous a manqué pour l'entreprendre. Notons cependant une observation antérieure militant en faveur de la seconde de ces interprétations : alors que *Deinert*<sup>4)</sup> avait échoué dans sa tentative d'hydrolyser l'o-tôlunitrile en amide par la méthode au

<sup>1)</sup> J. pr. [2] **52**, 431 (1895).

<sup>3)</sup> Am. Soc. **39**, 103 (1917).

<sup>2)</sup> J. pr. [2] **93**, 137 (1916).

<sup>4)</sup> J. pr. [2] **52**, 431 (1895).

peroxyde d'hydrogène, *Dubsky*<sup>1)</sup> y réussissait en utilisant un grand excès d'eau oxygénée à 3%, tandis que *McMaster* et *Langreck*<sup>2)</sup> arrivaient au même résultat au moyen d'une faible quantité d'une solution à 15%.

Nos résultats, on le voit, sont encore très incomplets; à côté de l'influence du volume et de la concentration de l'eau oxygénée sur le rendement en amide, celles de l'alcalinité, de la température, de la durée de l'opération demanderaient à être étudiées. Des recherches sur le mécanisme même de cette intéressante réaction mériteraient d'être entreprises: s'agit-il de l'action hydrolysante de l'eau à l'état naissant, mise en liberté par la décomposition en milieu alcalin du peroxyde d'hydrogène? ou se forme-t-il intermédiairement entre le nitrile et le peroxyde une combinaison instable dont la décomposition fournit l'amide et l'oxygène? La coloration verte que prend la solution pendant la réaction — à moins qu'elle ne soit due à des réactions secondaires — semble favoriser cette seconde manière de voir<sup>3)</sup>.

Si nous nous sommes décidés à publier ces résultats encore très provisoires, c'est parce que, pour des raisons extérieures, notre collaboration n'a pas pu être continuée, et que nous ne savons pas combien de temps s'écoulera avant que ces recherches interrompues puissent être reprises.

Pour l'instant, nous ne pouvons encore parler que d'une simplification, non d'une amélioration, de la synthèse de la nicotamide; mais nous avons bon espoir qu'une étude systématique des conditions de l'hydrolyse de la  $\beta$ -cyanopyridine en nicotamide permettra d'obtenir celle-ci avec un rendement meilleur que celui que l'on obtient en passant par l'acide et en retransformant ce dernier en amide.

Pour terminer, nous tenons à exprimer à la Maison *Hoffmann-La Roche & Cie.* nos plus sincères remerciements pour avoir gracieusement mis à notre disposition la nicotamide dont nous nous sommes servis pour vérifier l'identité de notre produit et pour obtenir une quantité supplémentaire de cyanopyridine.

### Partie expérimentale.

#### *Hydrolyse de la $\beta$ -cyanopyridine en amide en milieu acide.*

Les conditions expérimentales que nous avons observées sont celles indiquées par *Sudborough* (loc. cit.) modifiées, en ce qui concerne l'isolation de l'amide formée, de la façon exigée par la solubilité de cette dernière.

0,5 gr. de nitrile a été chauffé pendant 1 heure au bain d'huile à 125° avec 30 fois son poids (soit 8,5 cm<sup>3</sup>) d'acide sulfurique à 90%. Après dilution en présence de glace, l'acide a été neutralisé par le carbonate de calcium, la masse évaporée à sec puis extraite par du benzène bouillant. La solution benzénique, évaporée à sec, a laissé un très faible résidu cristallin fondant à 125°, point de fusion de la nicotamide cherchée.

<sup>1)</sup> J. pr. [2] **93**, 137 (1916).

<sup>2)</sup> Am. Soc. **39**, 103 (1917).

<sup>3)</sup> Une combinaison d'addition de ce genre a du reste été obtenue par *van Peski* par l'action de l'hydroperoxyde d'éthyle sur le cyanure de benzyle — R. **41**, 690 (1922).

*Hydrolyse de la β-cyanopyridine en amide par le peroxyde d'hydrogène en milieu légèrement alcalin.*

Les conditions observées ont été celles indiquées par *McMaster et Langreck* (loc. cit.) pour l'obtention de la benzamide:

0,5 gr. de β-cyanopyridine a été additionné de 5 cm<sup>3</sup> d'une solution de perhydrol de concentration variable et de deux à quatre gouttes d'une solution de NaOH-n., et le tout chauffé pendant une heure à 65°, en agitant vigoureusement la solution au moyen d'un agitateur mécanique. Au bout de quelques minutes, la solution, incolore au début, devenait brusquement jaune, puis elle passait lentement au vert clair, couleur qu'elle gardait jusqu'à la fin de la réaction. Pour isoler l'amide produite, nous avons procédé de la façon suivante: la solution était neutralisée par quelques gouttes d'acide sulfurique normal, puis évaporée à sec au bain-marie. La masse visqueuse, brun-foncé, ainsi obtenue était extraite à plusieurs reprises par le benzène bouillant. Des extraits benzéniques concentrés et refroidis, la nicotamide a cristallisé. Elle a été identifiée par le dégagement d'ammoniac observé lorsqu'on la chauffait avec de la soude caustique, ainsi que par son point de fusion (124—125°) qui n'était pas abaissé par le mélange avec de la nicotamide pure (p. de f. 126°) provenant de la Maison *Hoffmann-La Roche & Cie.*

Le tableau I résume les résultats obtenus en faisant varier la concentration du perhydrol:

Tableau I.

| N <sup>o</sup> | Prise<br>en gr. | Solution de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |                                    | Solution<br>NaOH-n.<br>(en gouttes) | Amide obtenue |           |          |
|----------------|-----------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|---------------|-----------|----------|
|                |                 | cm <sup>3</sup>                           | %<br>H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> |                                     | en gr.        | rendement | p. de f. |
| 1              | 0,5             | 5   | 3                                  | 3                                   | 0,035         | 6%        | 125°     |
| 2              | 0,5             | 5   | 6                                  | 2                                   | 0,065         | 11%       | 124°     |
| 3              | 0,95            | 10  | 6                                  | 8                                   | 0,12          | 11%       | 124°     |
| 4              | 0,5             | 5   | 6                                  | 4                                   | 0,111         | 19%       | 124—125° |
| 5              | 0,5             | 5   | 9                                  | 4                                   | 0,015         | 2,6%      | 124°     |
| 6              | 0,5             | 5   | 12                                 | 4                                   | traces        | <1%       | —        |

Laboratoires de chimie technique, théorique  
et d'électrochimie de l'Université de Genève.