

PHARMACEUTICAL BULLETIN

Vol. 4 No. 2

April 1956

U.D.C. 547.822.7

15. Manabu Fujimoto : Application de la 2,6-Lutidine au Médicament. I. Sur la synthèse des 4-aryloxy-3,5-dinitrolutidine-2,6.

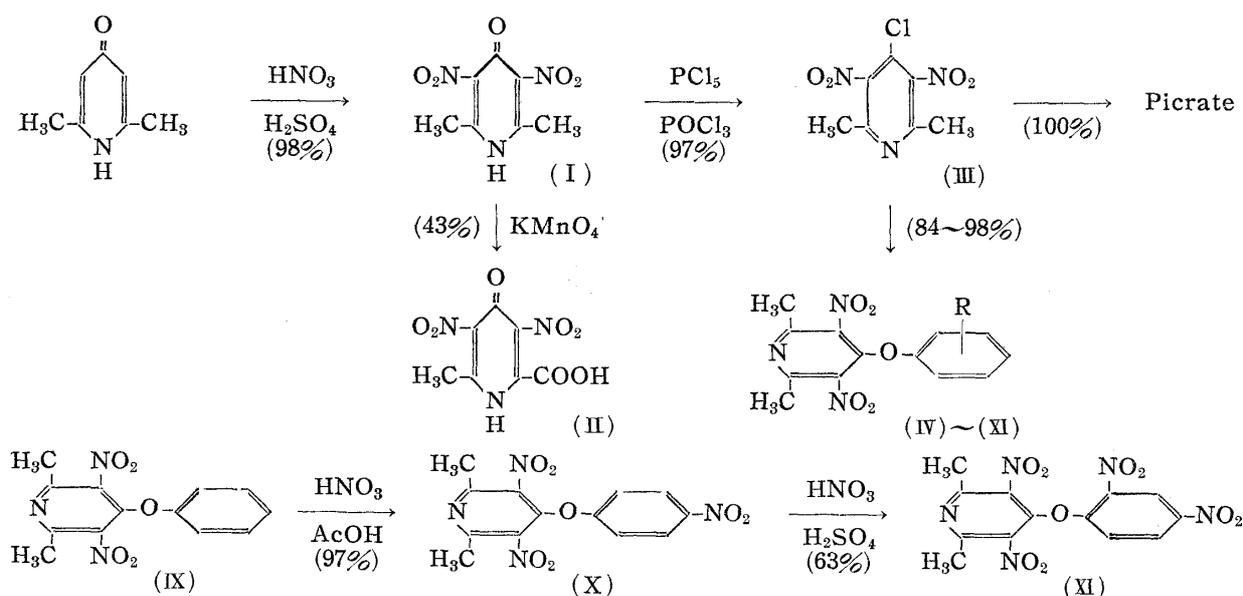
(Laboratoire de recherches, Shionogi & Cie., S. A.*)

Il est possible, à présent, de préparer 4-lutidone en partant de la 2,6-lutidine naturelle, par intermédiaire de 2,6-lutidine oxide-1 et 4-chlorolutidine.¹⁾ Dans ce travail, nous avons pour but l'application de la 2,6-lutidine aux médicaments.

En nitrifiant sous 90° la 4-lutidone dans l'acide sulfurique pure, nous avons pu obtenir un seul composé 3,5-dinitrolutidone-4 (I) (quasi-quantitative). L'oxydation de (I) par permanganate de potasse en milieu alcalin, ne donne que l'acide monocarboxylique, en faible rendement (43%) : l'acide picolinique-3,5-dinitro-6-méthyle-4-oxy (II). D'ailleurs, nous avons observé la décomposition du noyau pyridinique, dans le cas de la température au-dessus de 50°.

En chauffant à reflux dans oxychlorure de phosphore, nous avons pu transformer (I) à 4-chloro-3,5-dinitrolutidine (III) avec pentachlorure de phosphore. Le chlorure de (III) est actif, en conséquence, si on chauffe à reflux (III) en milieu alcalin aqueux, on pourra obtenir du sel de (I) sans perte. Cependant nous avons préparé 4-aryloxy-3,5-dinitrolutidine-2,6 (IV)~(XI), par chauffage de (III) avec les phénols substitués, en faveur de la présence de pyridine (voir le Tableau I).

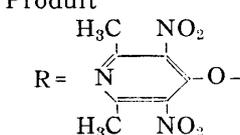
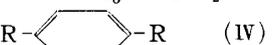
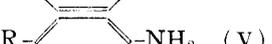
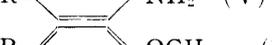
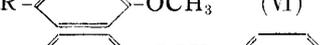
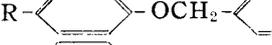
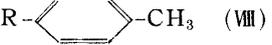
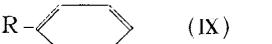
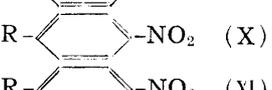
D'autre part, 3,5-dinitro-4-phénoxylutidine (IX) fournit facilement 4'-nitro dérivé (X) ou, au-dessus 2',4'-dinitro composé (XI), par nitrification dans l'acide acétique ou



* 192 Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken (藤本 学).

1) E. Ochiai, M. Fujimoto : Ce Bulletin, 2, 131(1954).

TABLEAU I.

| Phénole utilisé | Produit R =  | Temp de réaction (hrs.) | Fp. (°C) | Forme et couleur des cristaux | Rdt. (%) |
|----------------------------|--|-------------------------|----------|-------------------------------|----------|
| Hydroquinone |  (IV) | 5.0 | 258~259 | aiguille incolore | 93 |
| <i>p</i> -Aminophénole |  (V) | 5.0 | 217~218 | aiguille orange | 84 |
| <i>p</i> -Méthoxyphénole |  (VI) | 5.0 | 103~104 | aiguille jaune foncé | 93 |
| <i>p</i> -Benzyloxyphénole |  (VII) | 5.0 | 146~147 | plaque jaune | 97 |
| <i>p</i> -Crésole |  (VIII) | 3.0 | 124~125 | plaque pâle | 97 |
| Phénole ordinaire |  (IX) | 3.0 | 134~135 | aiguille incolore | 98 |
| <i>p</i> -Nitrophénole |  (X) | 2.0 | 152~153 | plaque incolore | 98 |
| 2,4-Dinitrophénole |  (XI) | 1.5 | 153~154 | aiguille incolore | 100 |

dans l'acide sulfurique. Mais on ne pourra jamais synthétiser la 2',4',6'-trinitro homologue à cause d'un empêchement stérique. Par réaction entre (III) et l'acide picrique, nous avons pu obtenir seulement le picrate de (III), en dépit de la présence de pyridine.

Je tiens à exprimer mes remerciements sincères au Dr. K. Takeda (le directeur de notre laboratoire) et au Dr. H. Kanō, pour leurs conseils précieux et leur directions bienveillantes. Les analyses ont été exécutées au service de microanalyses de l'établissement.

Expérimentale**

3,5-Dinitrolutidone-4 (I)—D'abord, 250 cc. de l'acide sulfurique ($d=1.83$) est transféré dans un ballon, on y ajoute, petit à petit, la 4-lutidone sèche (Fp. 225°) 27.5 g. sous agitation. Alors le mélange est clarifié, on y additionne, goutte en goutte, 28 cc. de HNO_3 fumant ($d=1.52$), ayant soin toutefois éviter que la température s'élève au-dessus de 90° (environ 5 hrs.). Le contenu jaune clair est chauffé doucement au bain-marie à 90° (à une température plus élevée on risquerait parfois l'explosion ou la résinification), pendant 10 hrs. Après refroidissement on le verse sur la glace (500 g.), la cristalline jaune se sépare alors de la solution acidique. Lavé par l'eau plusieurs fois, essoré parfaitement et recristallisé par l'alcool bouillant. Rdt. 46.8 g. (98%). Il se décompose à $324\sim 325^\circ$, à une plaque jaune pâle. $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_3$ —Calculé : C, 39.5; H, 3.3; N, 19.7. Trouvé : C, 39.35; H, 3.31; N, 19.57. Il se dissout en jaune foncé dans la solution du NaHCO_3 , au contraire, un peu soluble dans les solvants organiques.

L'acide picolinique-3,5-dinitro-6-méthyle-4-oxy (II)—On dissout 1.0 g. de (I) dans 30 cc. de la solution aqueuse de 1% KOH, et on y ajoute 5% KMnO_4 solution (30 cc.) sous l'agitation. On le laisse pendant 3 jours à la température ambiante, et filtre MnO_2 , et acidifie à pH 3.5 par HCl. Dans cette condition, le produit (I) recouvrable se précipite (environ 30%). Puis on concentre le filtrate jaune sous vide pousse. A froid, une feuille incolore s'apparaît qu'on purifie dans EtOH absolu. Elle fond à $264\sim 265^\circ$ avec décomposition. Rdt. 0.53 g. (43%). $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ —Calculé : C, 32.2; H, 2.7; N, 16.2. Trouvé : C, 32.16; H, 2.63; N, 16.30.

4-Chloro-3,5-dinitrolutidine (III)—Le mélange de (I) (10.0 g.), de PCl_5 (11.0 g.) et de POCl_3 (100 cc.) est chauffé pendant 4 hrs. à 150° . Quand le contenu se dissout parfaitement, on le verse, à froid, sur la glace, essore et fait sublimer le résidu à 160° sous 5 mm. Hg. Rdt. 10.5 g. (97%). Fp. $143\sim 144^\circ$, une jaune lamelle hexagonale. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}$ —Calculé : C, 36.3; H, 2.6; N, 18.1. Trouvé : C, 36.58; H, 2.75; N, 18.42. Il est très soluble dans CHCl_3 , AcOEt et l'acétone, au contraire, à peu soluble dans EtOH.

4-Aryloxy-3,5-dinitrolutidines (IV)~(XI)—La mode opératoire utilisée est le suivant : ajouté

** Tous les points du fusion ont été sans correction de température. Les substance (I)~(XII) synthétisées sont celles nouvelles.

la quantité théorique du phénole utilisé à la solution EtOH de (III) et chauffé pour reflux (voir le Tableau I). En général, 4-aryloxy composé se précipite à froid, et peut-être séparé par simple filtration, puis purifié par cristallisation dans 95% EtOH. Ces composés (IV) à (XI) se présentent sous l'aspect de plaque écailleux ou d'aiguille. Elles sont solubles dans CHCl_3 , AcOEt et l'acétone, mais insolubles dans l'eau sans décomposition.

4-Bis(3,5-dinitrolutidyle-4)-hydroquinone (IV)— $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{N}_6$ —Calculé : C, 48.0; H, 3.2; N, 16.8. Trouvé : C, 47.74; H, 3.37; N, 16.53.

4-(*p*-Aminophénoxy)-3,5-dinitrolutidine (V)— $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4$ —Calculé : C, 51.3; H, 4.0; N, 18.4. Trouvé : C, 51.52; H, 4.54; N, 18.12.

4-(*p*-Méthoxyphénoxy)-3,5-dinitrolutidine (VI)— $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_3$ —Calculé : C, 52.7; H, 4.1; N, 13.2. Trouvé : C, 52.64; H, 3.87; N, 12.97.

4-(*p*-Benzyloxyphénoxy)-3,5-dinitrolutidine (VII)— $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_3$ —Calculé : C, 59.5; H, 4.5; N, 11.0. Trouvé : C, 59.95; H, 4.20; N, 10.84.

4-(*p*-Méthylephénoxy)-3,5-dinitrolutidine (VIII)— $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3$ —Calculé : C, 55.5; H, 4.3; N, 13.9. Trouvé : C, 55.11; H, 3.97; N, 14.22.

4-Phénoxy-3,5-dinitrolutidine (IX)— $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_3$ —Calculé : C, 54.0; H, 3.8; N, 14.5. Trouvé : C, 53.52; H, 3.82; N, 14.45.

4-(*p*-Nitrophénoxy)-3,5-dinitrolutidine (X)— $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_7\text{N}_4$ —Calculé : C, 46.7; H, 3.0; N, 16.8. Trouvé : C, 46.51; H, 2.93; N, 16.69.

4-(2',4'-Dinitrophénoxy)-3,5-dinitrolutidine (XI)— $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_9\text{N}_5$ —Calculé : C, 41.2; H, 2.4; N, 18.5. Trouvé : C, 41.44; H, 2.61; N, 18.40.

(X) par nitrification de (IX)—0.5 g. de (IX) est dissout dans AcOH 10 cc., on y ajoute 0.2 cc. de HNO_3 ($d=1.50$) et le chauffe pendant 8 hrs. au bain-marie. Versé dans la glace, filtré, essoré et purifié dans EtOH. Rdt. 0.5 g. (87%). Fp. 152~153°, un plaque incolore. Il s'identifie à l'échantillon de (X).

(XI) par nitrification de (X)—Le mélange de 0.7 g. de (X) et de H_2SO_4 pure 10 cc. est ajouté par HNO_3 fumé 3 cc. ($d=1.52$), puis chauffé au bain-marie en 8 hrs. D'abord, la solution est incolore, ensuite devient jaune claire. En versant, filtrant et en recristallisant deux fois par EtOH. Rdt. 0.5 g. (63%). Fp. 153~154°, une aiguille incolore. Le point de fusion ne tombe pas par mélange avec (XI).

Le picrate de (III)—En mélangeant de 0.5 g. (III), de 0.2 cc. pyridine, de 0.5 g. l'acide picrique et EtOH 20 cc., on le chauffe pendant 10 min. au bain-marie. Une jaune aiguille se précipite tout de suite, Rdt. 1.0 g. (quasi-quantitative). On peut la purifier dans 95% EtOH. Fp. 171~172°. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Calculé : C, 33.9; H, 2.0; N, 18.2. Trouvé : C, 33.87; H, 1.97; N, 18.22.

Résumé

Nous avons étudié que la nitrification de 4-lutidone a fourni 3,5-dinitrolutidone-4 (I), dont nous avons pu synthétiser 4-chloro-3,5-dinitrolutidine (III) en très bon rendement. Il faut noter que l'oxidation de (I) par permanganate de potasse ne se fournit que le dérivé monocarboxylique (II), mais, au-dessus, la décomposition du noyau pyridique. En partant de (III), nous avons obtenu huit substances nouvelles, 4-aryloxy-3,5-dinitrolutidines (IV) à (XI).

(Reçu le 15. décembre, 1955)