

Institut de Pharmacie, Université de Liège

**Synthèses à partir de l'hydroxy-4 nitro-3 pyridine**  
**(Activité antimicrobienne et antivirale)**

Par *J. Delarge* et *C.L. Lapière\**

DELARGE J. - 25

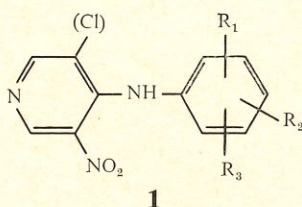
La préparation de l'hydroxy-4 nitro-3 pyridine par nitration de l'hydroxy-4 pyridine est connue depuis longtemps [1, 2]. De nombreux auteurs ont traité cette substance par des halogénures de phosphore pour la transformer en chloro-4 nitro-3 pyridine [1, 3-6]. Parmi ceux-ci, *Saggiomo* notamment, signale avoir rencontré des difficultés lors des réactions dans lesquelles il engageait de la chloro-4 nitro-3 pyridine contaminée par des traces de pentachlorure de phosphore.

Nous avons, pour notre part, constaté que, lorsqu'on utilise les méthodes décrites dans la littérature, on isole presque toujours un produit souillé par différentes impuretés et plus particulièrement par des quantités notables de dichloro-3,4 nitro-5 pyridine.

Nous nous sommes efforcés d'étudier de façon plus approfondie cette réaction, et le résultat détaillé de ces recherches sera publié ultérieurement.

Signalons dès à présent que si l'on fait réagir l'hydroxy-4 nitro-3 pyridine à 130° avec le mélange pentachlorure/oxychlorure de phosphore, on obtient après distillation de 20 à 40% de dichloro-3,4 nitro-5 pyridine par rapport à la quantité totale d'halogénonitropyridine. Cependant, si on remplace les halogénures de phosphore 5+ par le mélange chlorure de thionyle-diméthylformamide (95:5), on constate que le pourcentage en polychloronitropyridine diminue considérablement, et il est possible de préparer un produit pratiquement exempt de ces impuretés en utilisant le trichlorure de phosphore comme agent d'halogénéation.

Disposant de chloro-4 nitro-3 pyridine et de dichloro-3,4 nitro-5 pyridine pures, nous avons envisagé de les faire réagir avec des anilines de façon à préparer des substances répondant à la formule générale (I).



En effet, en 1965, un brevet de la DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT [7] décrivait la préparation de *m*-trifluorométhylanilino-2 nitro-5 et amino-5 pyridine, et faisait état de propriétés antiinflammatoires marquées pour ce dernier produit. En 1967, un autre brevet de UPSA [8] revendiquait des propriétés identiques pour

\* Nous remercions le F. R. S. M. pour l'aide apportée dans le cadre de ces recherches.

les *m*-trifluorométhylanilino-2 nitro-3 et amino-3 pyridine. Nous avons donc tenté de faire réagir la *m*-trifluorométhylaniline avec la chloro-4 nitro-3 pyridine et nous avons obtenu la *m*-trifluorométhylanilino-4 nitro-3 pyridine qui, par réduction au chlorure stanneux a donné naissance à la *m*-trifluorométhylanilino-4 amino-3 pyridine.

Soumises à l'expérimentation pharmacologique, ces deux substances se sont montrées totalement inactives aussi bien dans le test à la carragénine que dans le test à l'adjuvant de *Freund*. Faisons remarquer cependant que l'anilino-4 amino-3 pyridine à une concentration 10<sup>-4</sup>M, inhibe à plus de 90% la synthèse des prostaglandines *in vitro* de même façon que les isomères brevetés, substitués en 2,3 ou en 2,5. Cette constatation nous laisse supposer qu'il ne faut pas établir un parallélisme trop rigoureux entre l'action antiinflammatoire et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

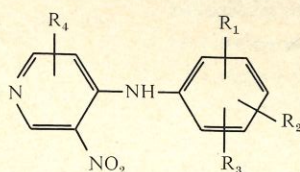
Cependant, bien que dénuée de propriétés antiinflammatoires, la *m*-trifluorométhylanilino-4 nitro-3 pyridine paraissait douée d'une activité intéressante tant en microbiologie qu'en virologie. En effet, on constatait que cette substance, à des concentrations de 5 à 70 µg/ml inhibait plus ou moins fortement la croissance des souches aussi différentes qu'*Alternaria solani*, *Trichotecium roseum*, *Aspergillus niger*, *Penicillium Sp.*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium gypseum* et *Fusarium solani*. De plus, une activité antivaccine et anti-Herpes Simplex type 2 étaient mises en évidence.

Nous avons préparé alors toute une série de dérivés correspondants à la formule 1, différents entre eux par la nature de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, et la présence ou l'absence d'un atome de chlore en position 3. Pour réaliser ces synthèses, nous avons utilisé trois techniques générales. La première consiste à condenser la chloro-4 pyridine substituée avec un excès d'aniline en présence d'un peu de poudre de cuivre. La seconde fait réagir à sec le chlorhydrate de l'aniline avec une quantité stoechiométrique de chloro-4 pyridine substituée en présence d'un peu de poudre de cuivre. La troisième utilise un solvant intermédiaire entre l'aniline et la chloropyridine.

Parmi les nombreux dérivés synthétisés, la plupart sont à notre connaissance décrits pour la première fois. Seules, la *p*-chloranilino-4 nitro-3 pyridine [9], la *p*-fluoranilino-4 nitro-3 pyridine [10] et l'*o*-nitranilino-4 nitro-3 pyridine [11] avaient été préparées antérieurement. Aucun dérivé n'avait été testé au point de vue microbiologique.

Tableau 1

## Renseignements chimiques



Produit No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Couleur	P.F. [°C]	Technique de préparation
JDL 89	CF <sub>3</sub> (3)	H	H	H	jaune	123	A
JDL 223	CF <sub>3</sub> (2)	H	H	H	jaune	107	B
JDL 212	Cl (2)	H	H	H	jaune	114	B
JDL 213	Cl (3)	H	H	H	jaune	128	A
JDL 214	Cl (4)	H	H	H	jaune orangé	124	A
JDL 215	Cl (2)	CH <sub>3</sub> (4)	H	H	jaune	129	A, B
JDL 216	Cl (2)	CH <sub>3</sub> (6)	H	H	jaune	106	B
JDL 217	Cl (3)	CH <sub>3</sub> (2)	H	H	jaune brun	133	A, B
JDL 218	Cl (3)	CH <sub>3</sub> (4)	H	H	jaune	151	A
JDL 219	Cl (3)	CH <sub>3</sub> (6)	H	H	jaune	105	A
JDL 220	Cl (4)	CH <sub>3</sub> (2)	H	H	jaune brun	109	A, B
JDL 244	Cl (2)	Cl (4)	H	H	jaune orangé	163	A, B
JDL 248	Cl (2)	Cl (5)	H	H	jaune	166	A, B
JDL 254	Cl (2)	Cl (6)	H	H	jaune	100	B
JDL 221	Cl (3)	Cl (4)	H	H	jaune brun	150	A
JDL 222	Cl (3)	Cl (5)	H	H	jaune	187	A
JDL 224	Cl (4)	CF <sub>3</sub> (3)	H	H	jaune	136	A
JDL 239	Cl (2)	NO <sub>2</sub> (4)	H	H	jaune paille	232	A, B
JDL 240	Cl (5)	NO <sub>2</sub> (4)	CH <sub>3</sub> (2)	H	jaune	160	A, B
JDL 249	Cl (4)	NO <sub>2</sub> (2)	H	H	jaune	210	A, B
JDL 231	F (2)	H	H	H	jaune	105	B
JDL 234	F (3)	H	H	H	jaune orangé	108	A
JDL 235	F (4)	H	H	H	jaune	123	A
JDL 236	NO <sub>2</sub> (2)	H	H	H	jaune brun	170	B
JDL 237	NO <sub>2</sub> (3)	H	H	H	jaune	248	A
JDL 238	NO <sub>2</sub> (4)	H	H	H	jaune orangé	243	A
JDL 232	NO <sub>2</sub> (3)	F (4)	H	H	orange	196	A
JDL 241	NO <sub>2</sub> (3)	CH <sub>3</sub> (6)	H	H	jaune	176	A, B
JDL 242	NO <sub>2</sub> (3)	CH <sub>3</sub> (4)	H	H	jaune	185	A
JDL 247	NO <sub>2</sub> (4)	OCH <sub>3</sub> (2)	H	H	jaune	280	A, B
JDL 250	OH (2)	H	H	H	orange	240	A, B
JDL 243	OH (4)	H	H	H	orange	278	A
JDL 245	CH <sub>3</sub> (2)	CH <sub>3</sub> (3)	H	H	jaune brun	109	A, B
JDL 246	CH <sub>3</sub> (2)	CH <sub>3</sub> (6)	H	H	jaune paille	110	B
JDL 251	SH (2)	H	H	H	jaune paille	170	A, B
JDL 252	SO <sub>3</sub> H (4)	H	H	H	jaune	360	C
JDL 253	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (4)	H	H	H	rouge orangé	226	A, C
JDL 227	NO <sub>2</sub> (2)	H	H	Cl	jaune	132	B
JDL 230	NO <sub>2</sub> (3)	H	H	Cl	jaune	124	A
JDL 229	NO <sub>2</sub> (4)	H	H	Cl	jaune brun	132	A
JDL 228	NO <sub>2</sub> (3)	CH <sub>3</sub> (6)	H	Cl	jaune	160	A, B
JDL 233	NO <sub>2</sub> (3)	CH <sub>3</sub> (4)	H	Cl	jaune orangé	132	A

Les analyses élémentaires habituelles ont été pratiquées sur tous ces produits et les résultats obtenus sont en accord avec les normes généralement admises pour ces dosages

Une étude a été réalisée quant à l'activité de ces substances sur des cultures de *Pseudomonas fluorescens* (Ps Fl), *Bacillus subtilis* (Ba Su), *Escherichia coli* (Es Co), *Cryptococcus neoformans* (Cr Ne), *Staphylococcus aureus* (St Au), *Candida albicans* (Ca Al), *Alternaria solani* (Al So), *Trichotecium roseum* (Tr Ro), *Aspergillus niger* (As Ni), *Penicillium Sp.* (Pe Sp), *Trichophyton rubrum* (Tr Ru), *Microsporium gypseum* (Mi Gy) et *Fusarium solani* (Fu So). En virologie, ont été recherchées des activités anti-influenza A<sub>2</sub> Tokyo 67 (IA<sub>2</sub>T), antivaccine (AVAC) et anti-Herpes Simplex type 2 (AHS<sub>2</sub>). Enfin, en parasitologie, des tests ont été réalisés vis-à-vis de *Trypanosoma evansi*, *Entamoeba histolytica*, *Plasmodium berghei* et *Trychomonas vaginalis*.

La plupart des dérivés testés provoquent une légère inhibition de la croissance de Al So, Tr Ro, Tr Ru et Mi Gy mais cette activité est trop faible et ne paraît pas intéressante. Une activité antivirale plus importante se manifeste avec quelques dérivés principalement dans le domaine de AVAC et de AHS<sub>2</sub>. Enfin, vis-à-vis des parasites, aucune action n'a pu être mise en évidence. Le détail des résultats est repris au tabl. 2.

### Partie expérimentale

#### Chloro-4 nitro-3 pyridine

On chauffe à reflux pendant 2 h, 2 g d'hydroxy-4 nitro-3 pyridine avec 5 ml de PCl<sub>3</sub>. On distille sous vide l'excès de réactif et on verse le résidu sur de la glace pilée. On extrait au CCl<sub>4</sub> (3 × 50 ml), on déshydrate le solvant sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et on le distille.

La chloro-4 nitro-3 pyridine isolée de cette façon est pratiquement pure. On peut, si on le désire, la distiller sous vide. Le produit passe entre 120° et 130° à 15 à 20 mm de pression. Rendement 70-80%. P.F. 45°.

#### Dichloro-3,4 nitro-5 pyridine

L'hydroxy-4 nitro-3 pyridine (2 g) est chauffé à 130-140° avec PCl<sub>5</sub> (5 g). Après 24 h, on distille OPCl<sub>3</sub> formé, on verse sur glace et on extrait au CCl<sub>4</sub> (3 × 50 ml). On déshydrate le solvant et on réduit la solution à 50 ml par évaporation. La dichloro-3,4 nitro-5 pyridine est séparée de la chloro-4 nitro-3 pyridine par chromatographie sur colonne sèche selon Loew [12, 13, 14], en utilisant comme phase stationnaire du silicagel WOELM (Dry column grade) avec indicateur de fluorescence, et comme phase mobile du CHCl<sub>3</sub> p.a. La dichloro-3,4 nitro-5 pyridine, possédant le R<sub>f</sub> le plus élevé, est séparé mécaniquement des autres constituants au moment où elle occupe la moitié inférieure de la colonne. Le silicagel est extrait en continu par du CCl<sub>4</sub>. Après évaporation de la solution extractive, on obtient des cristaux à peine jaunâtres de dichloro-3,4 nitro-5 pyridine. Rendement 20-40%. P.F. 39°.

#### Chlorhydrate de *m*-trifluorométhylanilino-4 amino-3 pyridine

On dissout 15 g de *m*-trifluorométhylanilino-4 nitro-3 pyridine dans 50 ml de HCl conc. et on ajoute petit à petit et sous bonne agitation une solution de 60 g de chlorure stanneux dans 60 ml de HCl concentré.

On chauffe encore 30 min au bain-marie. Après refroidissement, on verse dans un excès de solution de NaOH à 30%. Le précipité est recueilli, lavé à la soude à 10% et remis en suspension dans 200 ml d'eau. Cette suspension est extraite à 2 reprises par 200 ml de CHCl<sub>3</sub>. Après déshydratation du solvant, on obtient un résidu rose violacé qui est repris par 200 ml de HCl 6N additionné de charbon actif, porté à ébullition et filtré. Par évaporation de la

solution, on obtient des cristaux blancs qui sont repris par l'acétone, recueillis sur filtre et lavés avec le même solvant. Rendement 70%. P.F. 218-220°.

#### Anilino-4 nitro-3 pyridine et anilino-4 chloro-3 nitro-5 pyridine

**Méthode A.** On mélange intimement 0,01 mole de chloro-4 nitro-3 pyridine (ou de dichloro-3,4 nitro-5 pyridine) avec 0,02 mole d'aniline substituée et 50 mg de poudre de cuivre. On chauffe lentement en contrôlant la température du mélange; vers 80-100°, la température s'élève spontanément de plusieurs dizaines de degrés. On maintient celle-ci à environ 130° pendant 10 min. Après refroidissement on triture la masse avec de l'acétone et on chauffe éventuellement pour obtenir une dissolution maximum. On ajoute un excès d'eau, on ajuste le pH vers 4 et on laisse cristalliser. Le produit brut obtenu par filtration est recristallisé dans l'alcool dilué ou l'acétone diluée. Rendement 50-90%.

**Méthode B.** On remplace les 0,02 mole d'aniline substituée par 0,01 mole du chlorhydrate de l'aniline correspondante. Toutes les autres opérations restent identiques. Rendement 40-60%.

**Méthode C.** On chauffe à reflux pendant 2 h, 0,01 mole d'halogénonitropyridine avec 0,015 mole d'aniline substituée, 50 mg de poudre de cuivre et 40 ml de propylène-glycol. On distille sous vide le solvant et l'aniline qui n'a pas réagi et on reprend par de l'eau. On fait cristalliser et on purifie par cristallisation dans l'alcool ou l'acétone dilués. Rendement 40-60%.

### Conclusions

Bien que plusieurs substances aient manifesté des activités non négligeables vis-à-vis de diverses souches microbiennes ou virales, il semble cependant que leur pouvoir d'inhibition soit insuffisant et inférieur en tout cas à celui des produits de référence existant actuellement. Par ailleurs, aucune activité anti-inflammatoire intéressante n'a pu être mise en évidence, ni avec les dérivés nitrés ni avec le dérivé aminé que nous avons synthétisés.

### Résumé

A partir de la chloro-4 nitro-3 pyridine et de la dichloro-3,4 nitro-5 pyridine, toute une série d'anilino-4 nitro-3 pyridines et d'anilino-4 nitro-3 chloro-5 pyridines ont été synthétisées. Toutes ces substances ont été examinées quant à leur activité en microbiologie, en virologie et en parasitologie. La *m*-trifluorométhylanilino-4 amino-3 pyridine a été préparée et son activité anti-inflammatoire éventuelle a été recherchée. Il ressort des différents essais effectués avec ces substances, qu'aucune d'entre elles n'est douée d'une activité vraiment intéressante.

### Bibliographie

- [1] Koenigs E. et Fulde A., Ber. 60, 2108 (1927).
- [2] Bremer O., Liebigs Ann. Chem. 529, 294 (1937).
- [3] Reitman J., Med. u. Chem. 2, 384 (1934).
- [4] Kruger S. et Mann F.G., J. chem. Soc. [London] 1955, 2755.
- [5] Takahashi T. et Ueda K., Chem. pharm. Bull. [Tokyo] 2, 34 (1954).
- [6] Saggiomo A.J., Craig P.N. et Gordon M., J. org. Chem. 23, 1906 (1958).
- [7] DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT, Nederl. Pat. 6511104 (1965).
- [8] U.P.S.A., Fr. M. 8363 (1971); Brit. Pat. Appl. 4947 (1967).

Tableau 2

## Renseignements microbiologiques ou virologiques

(Seules les souches vis-à-vis desquelles s'est manifestée une certaine activité sont reprises dans ce tableau)

Produit	Al So	Tr Ro	As Ni	Pe Sp	Tr Ru	Mi Gy	Fu So	IA <sub>2</sub> T	AVAC	AHS <sub>2</sub>
JDL 89	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+
JDL 212	+	+	—	—	+	+	—	—	+	+
JDL 213	+	+	—	—	+	+	—	+	—	+
JDL 214	+	+	—	—	+	+	—	—	—	—
JDL 215	+	+	—	—	+	—	—	—	—	+
JDL 216	—	+	—	—	+	+	—	+	+	+
JDL 217	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+
JDL 218	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+
JDL 219	+	+	—	—	+	+	+	+	—	+
JDL 220	+	+	—	—	+	+	—	—	+	—
JDL 221	+	—	—	—	+	—	—	+	—	—
JDL 222	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 223	—	+	—	—	+	+	—	—	—	+
JDL 224	—	+	—	—	+	+	—	+	—	—
JDL 227	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—
JDL 228	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
JDL 229	+	+	—	—	+	+	—	+	+	—
JDL 230	+	+	—	—	+	—	—	—	+	—
JDL 231	+	+	—	—	+	+	—	—	—	—
JDL 232	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 233	+	+	—	—	+	+	—	+	—	—
JDL 234	+	—	—	—	+	—	—	—	+	+
JDL 235	+	+	—	—	+	+	—	—	+	+
JDL 236	+	+	—	—	—	+	+	+	+	—
JDL 237	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
JDL 238	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
JDL 239	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
JDL 240	+	+	—	—	+	+	—	—	+	—
JDL 241	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 242	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 243	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 244	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 245	+	+	—	—	+	+	—	—	—	—
JDL 246	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—
JDL 247	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 248	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
JDL 249	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 250	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
JDL 251	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
JDL 252	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—
JDL 253	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
JDL 254	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+

[9] *Nantka-Namirski P.*, Acta polon. pharm. 19, 233 (1962).[10] *Bell M. G. W., Day M. et Peters A. T.*, J. chem. Soc. [London] 1967, 132.[11] *Petrow V., Saper J. et Sturgeon B.*, J. chem. Soc. [London] 1949, 2540.[12] *Loew B. et Snader K. M.*, Chem. Ind. [London] 1965, 15.[13] *Loew B. et Goodman M. M.*, Chem. Ind. [London] 1967, 2026.[14] *Kühnle W.*, Woelm Information No. 56.

Reçu le 1er juin 1974

Adresse de l'auteur

Prof. C.-L. Lapière, Institut de Pharmacie, Université de Liège,  
3, rue Fusch, B-4000 Liège.