

Summary

The two waves in the polarogram of ω -nitrostyrene in acid medium were determined to be four- and two-electron reductions by coulometric analysis using a large mercury pool cathode, and the reduction process was concluded, by the controlled potential electrolytic preparations, affording intermediate products, to be as shown by equation (1).

(Received March 22, 1956)

U. D. C. 547.821.412.6'551.5207

65. Manabu Fujimoto : Application de la 2,6-Lutidine au Médicament. II.*
Sur la synthèse des dérivés 3,5-disulfanilamido substitués
de lutidone-4 et de pyridone-4.

(Laboratoire de Recherches, Shionogi & Co., S. A.**)

La nitration de 4-pyridone (I) est déjà exécutée par Crowe,¹⁾ mais 3,5-dinitropyridone (II) lui-même est décrit récemment par Ochiai et Futaki, de son oxydure d'azote.²⁾ Selon nos résultats, (I) est capable de fournir (II) en 63% rendement en milieu de l'acide sulfurique, en faisant réagir d'acide nitrique fumant. Mais dans cette condition, nous avons aussi gagné 3-nitropyridone-4 à 23% de la théorie.

On sait que 3,5-diaminopyridone-4 (III) est très instable et se colore en rouge foncé, en exposant sous l'influence d'air.³⁾ En effet, après la réduction catalytique (10%-PdC-H₂), nous n'avons pas réussi à en isoler (III), au départ de (II). Nous avons pu le gagner seulement en solution éthanolique, avec un rendement peu satisfaisant. D'autre part, dans le but d'une comparaison, nous avons préparé, au départ de 3,5-dinitrolutidone-4 (IV), le corps (V) : 3,5-diaminolutidone-4 qui diffère de (III) par excellente stabilité contre l'air. La méthode de hydrogénation est catalytique ci-dessus (96% Rdt.) ou électrolytique (86% Rdt.), avec la solution aqueuse du sel de (IV).

A l'occasion de la même réduction catalytique de 4-chloro-3,5-dinitrolutidine (VI), le chlore en position-4 a été non-séparable. En conséquence, (VI) se fournit 4-chloro-3,5-diaminolutidine (VII) en absorbant 6 mol. d'hydrogène, tandis que (VI) se forme, en aiguille jaune, 5-amino-4-chloro-3-hydroxyaminolutidine (VIII), dans le cas de 5 mol. H₂.

La réaction entre (VI) et thiourée, fournit bis(3,5-dinitrolutidyl)-sulfide (IX), au lieu de dinitrothiolutidone correspondante, en étant sous l'action de la solution aqueuse d'ammoniaque.

Encouragés par ces résultats, qui prouvent les propriétés des dérivés de 3,5-diaminopyridine, nous avons décidé d'attacher le sulfanilamide à ces molécules : (III), (V), et (VII). Les corps ainsi obtenus sont (XIII), (XIV), et (XV). Ils ont été préparés en faisant réagir ordinairement le chlorure de *p*-acétamidobenzènesulfonyle sur (III), (V), ou (VII), en faveur de solvant de pyridine, et en procédant ensuite à la désacétylation en milieu alcalin.

L'expérimentation bactériologique des composés décrits ci-dessus sera dans le travail en cours.

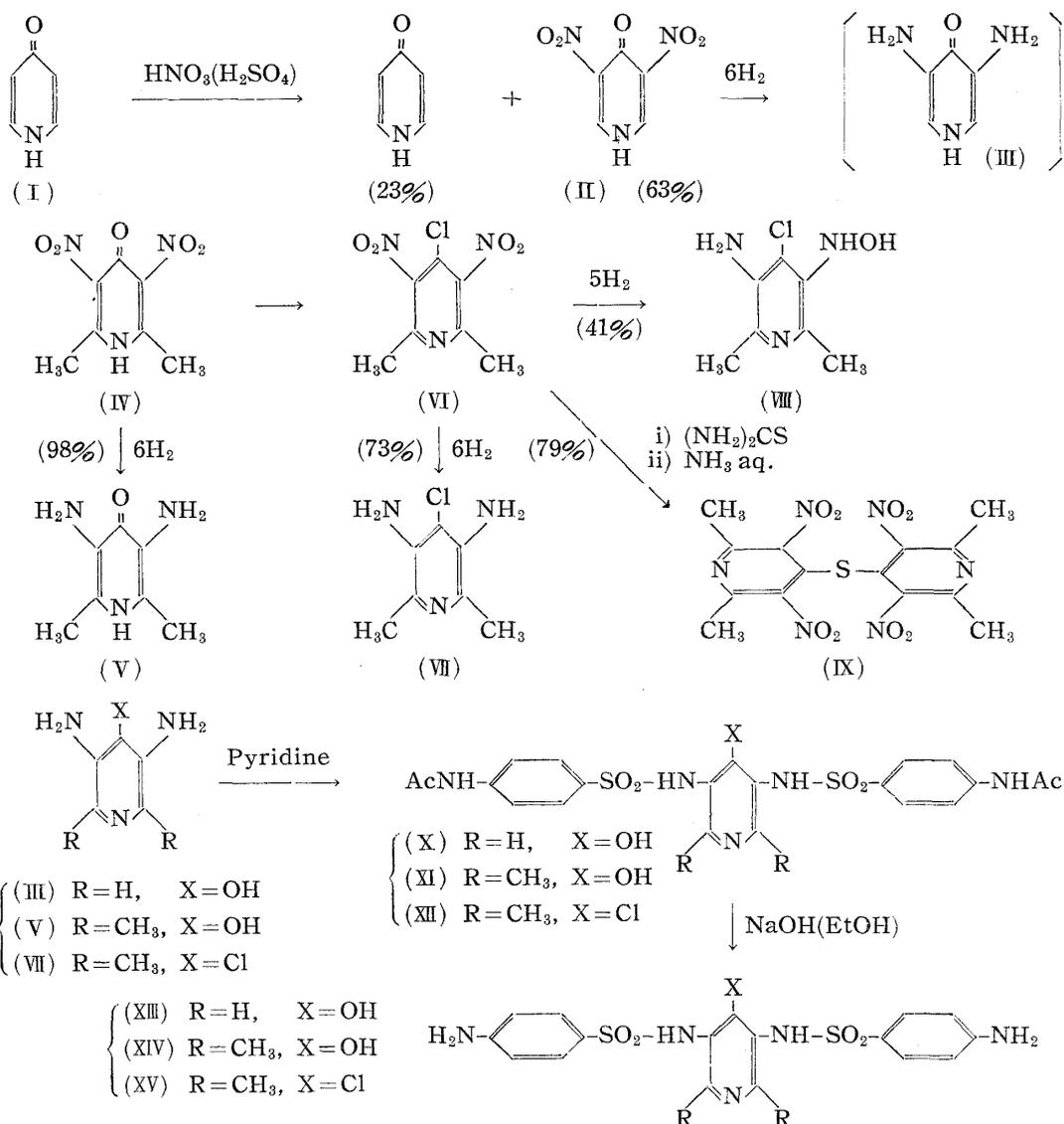
* Partie I : Ce Bulletin, 4, 77(1956).

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

1) W. H. Crowe : J. Chem. Soc., 127, 2028(1925).

2) E. Ochiai, K. Futaki : J. Pharm. Soc. Japan, 72, 274(1952).

3) E. Hayashi : *Ibid.*, 70, 142(1950).



Je tiens à exprimer mes remerciements sincères au Dr. K. Takeda, le directeur de notre laboratoire, et au Dr. H. Kanô, pour leurs conseils précieux et leurs directions bienveillantes. Les analyses ont été exécutées au Service de Microanalyses des Etablissements. Je remercie vivement pour le mal qu'ils se sont donnés dans l'exécution de ce travail.

Expérimentale⁴⁾

3,5-Dinitropyridone-4(II)—D'abord, 75 cc. de H_2SO_4 ($d=1.83$) est transféré dans un ballon à trois tubulures, dont la tubulure centrale est munie d'un agitateur mécanique, on y ajoute 11.0 g. de (I) sous agitation, alors le mélange est clarifié, on y additionne, goutte en goutte, 40 cc. de HNO_3 fumant ($d=1.52$), en ayant soin toutefois éviter que la température s'élève au-dessus de 90° (environ 5 hrs.). Le contenu jaune clair doucement au bain-marie à 90° pendant 8 hrs., et à 140° durant 8 hrs. Après refroidissement on le verse sur la glace, le cristalline pâle-jaune se sépare alors nettement de la solution aqueuse. Lavé par l'eau, essoré et récrystallisé par MeOH bouillant. Rdt. 13.5 g. (63%). Il se décompose à $303\sim 304^\circ$, une plaque pâle-jaune. $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_5\text{N}_3$ —Calculé : C, 32.5; H, 1.6; N, 22.7. Trouvé : C, 32.86; H, 1.68; N, 22.43.

Neutralisé le filtrat jaune par Na_2CO_3 , évaporé parfaitement sous vide, fait l'extraire par EtOH bouillant et concentré, on y trouve 3-nitropyridone-4, une plaque jaune : Fp. $274\sim 276^\circ$. Rdt. 3.8 g. (23%).

3,5-Diaminolutidone-4(V)—i) On dissout 4.0 g. de (IV) dans 40 cc. de la solution aqueuse de

4) Tous les points de fusion sont pris au tube capillaire sans correction.

Na_2CO_3 (1%), et on y introduit dans une bombe à hydrogéner de 300 cc. La hydrogénation catalytique est effectuée, en laissant osciller, à 20° durant 5 hrs. Après absorption de 6 mol. H_2 , on filtre la catalysateur, et acidifie du filtrat. On en obtient un précipité qui est repris à l'ébullition par EtOH à 95%. (V) cristallise par refroidissement; l'eau-mère est alors concentrée et fournit une nouvelle portion de (V). Le poids total est de 2.8 g.(98%). Fp, 320~325°(crystalline sèche), une aiguille incolore. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ON}_3$ —Calculé : C, 54.9; H, 7.2; N, 27.4. Trouvé : C, 54.60; H, 7.31; N, 27.13.

ii) 2.1 g. de (IV), 60 cc. d'eau et 0.8 g. de KOH sont placés dans un bécber (chambre de cathode). La cathode est une plaque de Ni couvert par Pd actif. Dans le centre du bécber on y place une diaphragme cylindrique dont on remplit par 5% K_2CO_3 (chambre d'anode). L'anode est constitué par le charbon en canon. La densité de courant électrique doit tenir toujours à 2.0 amp./dm²(pendant 5 hrs.). En assurant la réaction aussi compléte que possible (par le dégagement d'hydrogène), on l'acidifie à pH 6.7 et traite par la même façon de i). Rdt. 1.3 g.(86%).

4-Chloro-3,5-diaminolutidine (VII)—Par la même réduction catalytique, on fait réagir (VI) dans le solvant de AcOH; Rdt. 73%. (VII) est recrystallisé par EtOH, et se décompose à 283~285°(une aiguille incolore). $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ —Calculé : C, 44.3; H, 6.4; N, 22.2. Trouvé : C, 44.05; H, 6.69; N, 22.17.

5-Amino-4-chloro-3-hydroxyaminolutidine (VIII)—On laisse absorber à (VI), 5 mol. H_2 dans EtOH à 95%. (VIII) est une jaune aiguille sublimable, Fp. 97.5~98°, et on peut le purifier par EtOH absolu. Rdt. 41%. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{Cl}$ —Calculé : C, 44.8; H, 5.4; N, 22.4. Trouvé : C, 44.51; H, 4.93; N, 22.30.

Bis(3,5-dinitrolutidyl)sulfide (IX)—Le mélange de (VI) (2.0 g.), de $(\text{NH}_2)_2\text{CS}$ (0.7 g.), et d'acétone (30 cc.) est chauffé à reflux pendant 30 mins. Après refroidissement, on y ajoute 10% NH_3 aq.(2 cc.), et abandonne durant une nuit à la température ambiante. Bien plus, on évapore le solvant, (IX) se précipite à froid. Il se présente sous l'aspect d'aiguille jaune qui est cristallisé par CHCl_3 . Fp. 234~235°, Rdt. 79%. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_6\text{S}$ —Calculé : C, 39.6; H, 2.9; N, 19.8. Trouvé : C, 39.73; H, 3.11; N, 20.10.

3,5-Bis(N⁴-acétylsulfanilamido)pyridone-4 (X)—Préparé suivant les indications de (XI). Mais on y pu directement utiliser la solution éthanolique de (III). Fp. 284~285°(avec décomposition). Rdt. 29%.(calculé par (II)). $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}_2$ —Calculé : C, 48.5; H, 4.1; N, 13.5. Trouvé : C, 48.35; H, 4.39; N, 13.10.

3,5-Bis(N⁴-acétylsulfanilamido)lutidone-4 (XI)—1.0 g. de (V) et 3.0 g. de chlorure de *p*-acétamidobenzènesulfonyl sont dissous dans 20 cc. de pyridine. Lorsque la réaction ne dégage plus de chaleur, on chauffe ensuite 3 hrs. à reflux. La solution est concentrée sous vide et versée en agitant dans l'eau froide. Après cristallisation, le produit est filtré, essoré, et recrystallisé par EtOH. On obtient 2.9 g. d'aiguille incolore (74%, Fp. 303~304°). $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ —Calculé : C, 45.9; H, 5.2; N, 11.6. Trouvé : C, 45.59; H, 4.95; N, 11.73.

3,5-Bis(N⁴-acétylsulfanilamido)-4-chlorolutidine (XII)—Synthétisé suivant (XI). Aiguille pâle (par l'acétone), Fp. 249~251°, Rdt. 89%. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_5\text{ClS}_2$ —Calculé : C, 48.8; H, 4.3; N, 12.4. Trouvé : C, 48.88; H, 4.45; N, 12.11.

3,5-Bis(*p*-sulfanilamido)pyridone-4 (XIII)—Voir le procédé de (XIV). Aiguille incolore (par 95% EtOH), Fp. 192~193°, Rdt. 86%. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ —Calculé : C, 45.0; H, 4.2; N, 15.4. Trouvé : C, 45.13; H, 4.43; N, 15.10.

3,5-Bis(*p*-sulfanilamido)pyridone-4 (XIV)—2.0 g. de (XI) sont dissous dans 50 cc. de soude à 5% et on le fait chauffer à reflux pendant 1 hr. On ajoute à la solution chaude 0.1 g. de norite, le concentre sous vide, filtre, laisse cristalliser à pH 4.0, et purifie avec EtOH. On obtient 1.3 g. (94%) d'aiguille blanche, Fp. 293~295°. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_2$ —Calculé : C, 49.2; H, 4.6; N, 15.1. Trouvé : C, 48.90; H, 4.76; N, 14.98. Les sels acidiques ou basiques de (XIV) sont généralement très-solubles dans l'eau.

3,5-Bis(*p*-sulfanilamido)-4-chlorolutidine (XV)—L'amorphe blanc (par AcOEt), Fp. 263~267°, Rdt. 98%. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_5\text{ClS}_2$ —Calculé : C, 47.4; H, 4.2; N, 14.5. Trouvé : C, 47.88; H, 4.03; N, 14.12.

Résumé

Les 3,5-diamino composés de pyridone-4, de lutidone-4, et de 4-chlorolutidine-2,6 ont été préparés par hydrogénation catalytique ou électrolytique, en dérivant par leur corps dinitrés correspondants. En attachant le sulfanilamide à ces amines, nous avons cherché à obtenir des substances bactériostatiques : 3,5-Bis(*p*-sulfanilamide) dérivés.

(Reçu le 4. Mai, 1956)