

93. Manabu Fujimoto et Keiko Okabe : Synthèse
des Dérivés Acylés de la Sulfisomézole.*¹

(Laboratoire de Recherches, Shionogi & Cie., S. A.*²)

On a déjà largement employé la sulfisomézole, soit N¹-(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide (I) qu'on abrège ci-dessous comme MIS.¹⁾ ou N¹-acétyle MIS, un composé en genre de N¹-acyle MIS (II), comme un sulfamide puissant. On connaît également que le composé acétylé est obtenu par la réaction entre le sel de (I) et l'anhydride acétique, en présence de solvant de pyridine, à la basse température.²⁾

Cependant en utilisant des agents acylants excepté l'anhydride acétique, nous n'avons obtenu que des dérivés acylés en position N⁴ (III) ou N¹,N⁴-diacylés (IV), au lieu des composés N¹-acylés (II), comme on peut le voir dans le Tableau I. En regardant le tableau, on comprend qu'il est difficile à synthétiser directement des dérivés (II) en partant de MIS lui-même.

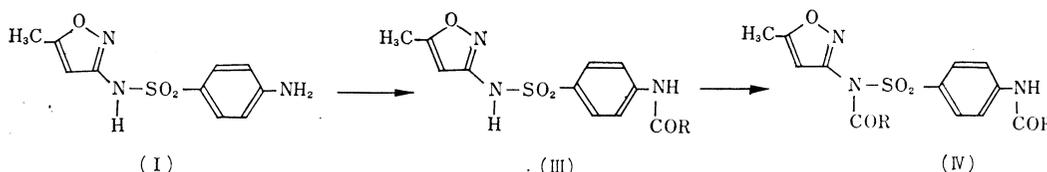


TABLEAU I. Résultats de l'Acylation Directe du MIS

Matériel (I)	Agent Acylant	Solvant ^{a)}	Temp. (°C)	Temps (hr.)	Produit III, IV	Rdt. (%)
MIS	AcCl	Py	100	0.5	N ⁴ -Ac	94
	BzCl	Py-B	100	3	N ⁴ -Bz	99
	Bz ₂ O	Me ₂ CO	80	3	N ⁴ -Bz	71
	ClCOOEt	Py-B	100	3	N ⁴ -COOEt	97
	ClCOOCH ₂ Ph	Py-T	100	3	N ⁴ -COOCH ₂ Ph	82
N ¹ -Ag-MIS	BzCl	Py-B	25	0.5	{ N ⁴ -Bz N ¹ ,N ⁴ -DiBz	37
	ClCOOEt	Py-B	100	1		N ⁴ -COOEt
N ¹ -K-MIS	Bz ₂ O	Py-Me ₂ CO	80	2	{ N ⁴ -Bz N ¹ ,N ⁴ -DiBz	13
	ClCOOEt	DMFA	40	18		N ⁴ -COOEt

a) Py : pyridine; B : benzène; DMFA : diméthylformamide; T : Toluène.

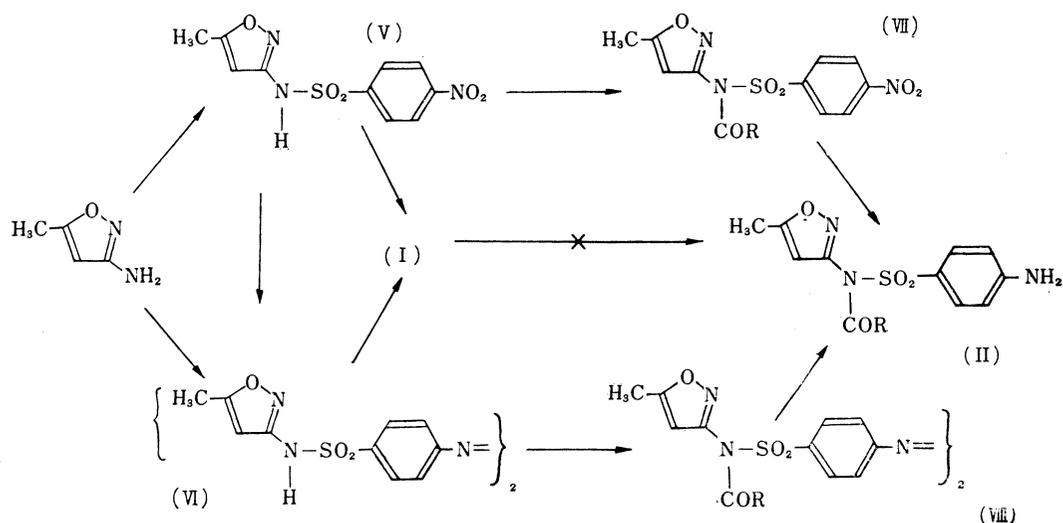
L'objet du présent travail, est-il d'étudier la possibilité de la préparation des dérivés N¹-acylés de MIS, à partir de N-(méthyl-5 isoxazolyl-3) nitro-4 benzènesulfonamide (V) ou 4,4'-bis-[(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfamoyl]azobenzène (VI). D'ailleurs, le (V) ou (VI) peut être ordinairement synthétisé en milieu de pyridine, par la réaction entre l'amino-3 méthyl-5 isoxazole¹⁾ et le chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyle ou le dichlorure d'azobenzène-4,4'-disulfonyle, respectivement. De plus, on a mis en évidence que le (VI) s'est produit après la réduction incomplète de (V) en milieu aqueux alcalin, soit catalytiquement soit électrolytiquement, avec un rendement de 85% environ. A la suite de la

*¹ Nom générique de N-(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide.

*² 192 Imafuku, Amagasaki, Hyôgo-ken (藤本 学, 岡部 桂子).

1) H. Kanô et K. Ogata : Ann. Rept. Shionogi Research Lab., 7, 301 (1957); H. Nishimura, *et al.*, *Ibid.*, 7, 307 (1957).

2) H. Nishimura, *et al.* : *Ibid.*, 9, 15 (1959).



dissolution de (V) en milieu alcalin caustique, en ajoutant la solution aqueuse de nitrate d'argent, on peut ainsi transformer le composé (V) à son sel d'argent.

Sous l'action des agents acylants en milieu de pyridine, le sel d'argent de (V) a été substitué comme N-acyl-N-(méthyl-5 isoxazolyl-3) nitro-4 benzènesulfonamide (VII). (Voir le Tableau II). D'un autre côté, il nous a été possible de démontrer expérimentalement que le (VI) ou son sel d'argent peut se transformer dans le mélange de l'anhydride acétique et l'acide acétique glacial, et que le produit doit être 4,4'-bis-[(méthyl-5 isoxazolyl-3)acétysulfamoyl]azobenzène (VIII).

TABLEAU II. N-Acyl-N(méthyl-5 isoxazolyl-3)nitro-4 benzènesulfonamide (VII)

Groupe d'Acyle	Fp. (°C) ^{*3}	Aspect	Rdt. (%)	Resultat Analytique (%)					
				Calculé			Trouvé		
				C	H	N	C	H	N
Ac	167~168	aiguille incolore	98	44.31	3.41	12.92	44.29	3.48	13.20
Bz	186~189	aiguille pâle-jaune	98	52.72	3.38	10.85	52.99	3.34	10.41
COOEt	138~140	aiguille pâle	93	43.95	3.69	11.83	44.28	3.73	11.86

A la fin de ce travail, la réduction du groupe nitro de (V) ou (VII), a été mise au point, c'est-à-dire quand il est hydrogéné dans l'éthanol en présence de catalyseur d'Adams (PtO₂-H₂O), on peut obtenir quantitativement MIS (I) ou N¹-acyle MIS (II), respectivement. D'un autre côté, les azo composés (VI) et (VIII) sont peu solubles dans les solvants ordinaires excepté de pyridine ou diméthylformamide, et en effet la hydrogénation de ces composés a été faite en succès dans le solvant de diméthylformamide en faveur de catalyseur à hydrogéner. Quant au (VI) seule, nous avons été aussi capables d'effectuer catalytiquement sa réduction avec de nickel de Raney (T-4), dans la solution aqueuse de soude caustique. Les propriétés des dérivés acylés de la sulfisoméazole que nous avons ainsi synthétisé ci-dessus, sont montrées dans le Tableau III.

Or, il ressort de nos expériences que les composés diacylés (IV) se forment aisément par l'acylation de N¹-acylate (II), mais au contraire, l'hydrolyse acide ou alcaline de (IV) ne donne que (III) ou sulfisoméazole elle-même (I).

*³ Tous les points de fusion ont été pris au tube capillaire sans correction de température.

TABLEAU III. Dérivés Acylés de la Sulfisomézone

Groupe d' Acyle	Fp. (°C) *3	Aspect	Resultat Analytique(%)					
			Calculé			Trouvé		
			C	H	N	C	H	N
N ¹ -Ac	183~184	prisme ²⁾	—	—	—	—	—	—
N ¹ -Bz	205~206	"	57.14	4.23	11.76	57.50	4.37	11.71
N ¹ -COOEt	145~148	"	48.00	4.65	12.92	48.43	4.43	12.56
N ¹ ,N ⁴ -DiAc	148~149	aiguille ¹⁾	—	—	—	—	—	—
N ¹ ,N ⁴ -DiBz	266~267	"	62.46	4.15	9.11	62.15	4.15	8.94
N ¹ -Ac N ⁴ -COOCH ₂ Ph	148~149	poudre	55.94	4.46	9.79	56.06	4.60	9.92
N ⁴ -Ac	225~228	aiguille ¹⁾	—	—	—	—	—	—
N ⁴ -Bz	252~256	"	57.14	4.23	11.76	56.93	4.25	11.61
N ⁴ -COOEt	228~229	plaque	48.00	4.65	12.92	48.28	4.72	12.74
N ⁴ -COOCH ₂ Ph	177~178	"	55.81	4.39	10.85	56.02	4.51	11.14

Expérimentale*3

N¹-(Méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide (I)—i) Dans un appareil à hydrogéner, un mélange de (V) (1.40 g.), le catalyseur de PtO₂-H₂O (0.2 g.) et l'éthanol absolu (50 cc.), est hydrogéné avec agitation à la température ambiante. Après l'absorption de 3 mol. d'hydrogène, le catalyseur est filtré et le solvant est évaporé au bain-marie. Le rendement du résidu a été 1.25 g., soit 99.8% de la théorie. Le produit pur est obtenu par la recrystallisation dans l'éthanol, puis identifié à la sulfisomézone authentique. Fp. 168~172¹⁾

ii) On dissout 1.0 g. de (VI) dans 40 cc. de diméthylformamide, et ensuite on introduit la solution rouge foncée contenant 0.1 g. de PtO₂-H₂O dans bécher à hydrogéner de 100 cc. A la fin de l'absorption d'hydrogène, on filtre le catalyseur, on évapore le filtrat incolore sous vide, et verse le résidu dans l'eau froide. On collectionne le précipité, le lave à l'eau, élimine de l'eau, on obtient ainsi le produit brut comme (I) en très haut rendement.

iii) En ce qui concerne l'azo composé (VI), 1 mol. équivalent de NaOH, 20 parties de l'eau et 0.1 partie de nickel de Raney (T-4) sont ajoutés, on l'hydrogène ordinairement. Quand 2 mol. d'hydrogène est absorbé, on élimine le catalyseur par filtration, on acidifie l'eau-mère, et isole quantitativement le produit (I).

N¹-Acyl-N¹-(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide (II)—On l'a préparé suivant les indications de (I)-i) ou ii) à partir de (VII) ou (VIII). Les propriétés des dérivés acylés de MIS sont exprimées dans le Tableau III.

N¹-(Méthyl-5 isoxazolyl-3)-N⁴-acylsulfanilamide (III) et N¹-(Méthyl-5 isoxazolyl-3)-N¹,N⁴-diacylsulfanilamide (IV)—Le procédé général d'acylation de (I) ou son sel métallique est suivant : A une solution ou suspension de (I) ou son sel, on ajoute 2 mol. équivalents d'agent acylant dans le même solvant. Après la réaction acylante, on verse le mélange de la réaction dans la solution aqueuse de soude caustique à froid, puis on filtre le précipité. D'un autre côté, on acidifie l'eau-mère avec de l'acide chlorhydrique et ensuite filtre un autre précipité. Le premier précipité est peu soluble dans l'acide chlorhydrique, et n'indique pas des propriétés comme l'amine primaire. Après recrystallisation dans l'éthanol, on peut confirmer le produit (IV) comme N¹,N⁴-diacylate de (I). Les deuxièmes cristaux sont aussi insolubles dans l'acide chlorhydrique, mais solubles dans 5%-NaOH, et sont identifiés comme le N⁴-acylate (III). Tous les dérivés acylés de MIS sont de cristaux incolores (Voir les Tableaux I et III).

N¹-(Méthyl-5 isoxazolyl-3)nitro-4 benzènesulfonamide (V)—Après qu' on a mélangé 10.9 g. d' amino-3 méthyl-5 isoxazole et 50 cc. de pyridine, on y ajoute peu à peu 24.6 g. du chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyle, avec agitation à la température ambiante. On agite le contenu pendant 6 hr., on le verse sur la glace, puis le précipité cristallin pâle-jaune se sépare alors nettement de la solution aqueuse. Lavé par l'eau, desséché et recrystallisé dans le méthanol bouillant, le produit (V) d' aiguille pâle-jaune est obtenu en forme de qui se décompose à 194~195°. Rdt. : 28.9 g., soit 92%. C₁₀H₉O₅N₃S—Calculé : C, 42.41; H, 3.20; N, 14.84. Trouvé : C, 42.88; H, 3.26; N, 14.45.

4,4'-Bis-[(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfamoyl]azobenzène (VI)—i) Quand on mélange 2.98 g. d' amino-3 méthyl-5 isoxazole, 25 cc. de pyridine et 5.76 g. du dichlorure d'azobenzène-4,4'-disulfonyle, il se produit une réaction exothermique. On chauffe le mélange à reflux pendant 1 hr., on y ajoute de l'eau et filtre le matériel brut. On le recrystallise dans le mélange d'acétone et benzène. Rdt. : 6.38 g. (84%). Le composé (VI) se décompose à 270~271°, comme cristaux prismatiques orange-rouges.

Il se dissout en rouge foncé dans le diméthylformide ou la solution aqueuse de l'alkali caustique, au contraire, peu ou pas soluble dans les solvants ordinaires. $C_{20}H_{18}O_6N_6S_2$ —Calculé : C, 47.81; H, 3.61; N, 16.73. Trouvé : C, 47.80; H, 3.43; N, 16.38.

ii) A une solution limpide de 1.5 g. de (V) et 60 cc. de soude caustique de 0.1N, on ajoute 0.15 g. du catalyseur de 10% Pd-C. Après l'absorption de 2 mol. d'hydrogène, on filtre le catalyseur et chauffe la solution encore 2 hr. à reflux. Après refroidissement, on rend la solution aqueuse acide au moyen d'acide acétique pour mettre le produit en liberté et on le filtre, lave par l'eau et recristallise dans l'acétone. Rdt. : 85%. La matière pure est identifiée au produit de i).

iii) 3.4 g. de (V), 70 cc. d'eau et 0.7 g. de KOH sont placés dans un bécber (chambre de cathode). La cathode est constituée par une plaque de Hg-Pb (25 qú on²). Dans le centre du bécber on pla ceune diaphragme cylindrique de porcelaine non émaillée qú on remplit par KOH à 1% (chambre d'anode). L'anode est constituée par PbO₂ en canon. L' intensité de courant électrique doit tenir toujours à 1.0 amp. durant 2 hr. Et ensuite, la solution rouge dans la chambre de cathode est filtrée, et traitée de la même manière qu' en cas de ii). Rdt. : 84%.

N-Acyl-N-(méthyl-5 isoxazolyl-3)nitro-4 benzènesulfonamide (VII)—Sous l' action du chlorure d' acyle on milieu de pyridine, le sel d' argent de (V) a été substitué comme (VII) Les produits (VII) sont décrits dans le Tableau II.

4,4'-Bis-[(méthyl-5 isoxazolyl-3)acétylsulfamoyl]azobenzène (VIII)—A une suspension de 3.5 g. de (VI) et 100 cc. d'acide acétique, on ajoute, en 5 min., 5 cc. d'anhydride acétique, puis on chauffe la suspension encore 3 hr. à reflux. Après refroidissement, on verse le mélange de réaction dans 10 parties de l'eau froide. Filtré, lavé par l'eau, essoré et recristallisé dans l'acétone, le produit orange-rouge est obtenu comme (VIII) qui fond à 205~206° avec décomposition. $C_{24}H_{22}O_8N_6S_2$ —Calculé : C, 49.15; H, 3.78; N, 14.33. Trouvé : C, 49.10; H, 4.01; N, 14.46.

Nous tenons à exprimer notre remerciements sincères au Dr. K. Takeda, le Directeur de notre laboratoire, Dr. H. Kanô, et Mr. Y. Kasuya, pour leurs conseils précieux et leurs directions bienveillantes. Les analyses ont été exécutées au Service de Microanalyses des Etablissements. Nous remercions vivement pour leur collaborations dans l'exécution de ce travail.

Résumé

Nous avons montré que l'acylétion de la sulfisoméazole n'a fourni en générale que des dérivés N⁴-acylés et N⁴,N⁴-diacylés. Quant à préparation des dérivés N⁴-acylés, nous avons confirmé avec succès la méthode générale par l'intermédiaire de N-(méthyl-5 isoxazolyl-3)nitro-4 benzènesulfonamide et de 4,4'-bis[(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfamoyl]-azobenzène.

(Reçu le 20, Abril, 1961)