

[Chem. Pharm. Bull.]
14(3) 280~284 (1966)

UDC 547.787.1.07

42. Manabu Fujimoto et Makiko Sakai : Dérivé d'isoxazol.

II.*¹ Synthèse et Structure de la Sulfidazole
N¹-Acylée et Ses Homologues.(Laboratoire de Recherche de Shionogi & Cie., S. A.*³)

En 1957, la Sulfisomézole*² a été préparée pour la première fois dans notre laboratoire.¹⁾ Quant à la préparation des dérivés N¹-acylés de Sulfisomézole, nous avons déjà proposé une méthode générale, par l'intermédiaire de nitro-4 N-(méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide ou de bis-[(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfamoyl]-4,4' azobenzène.²⁾ Et ensuite, l'homologue halogéné ou sur tout ioduré en position 4 de Sulfisomézole, soit Sulfidazole,*² ont été étudié à l'intérêt actuel pour une sulfamide effective et nouvelle, ayant son action très durable *in vivo*.³⁾ Cependant, il y a une question pendante jusqu'à présent concernant la structure du composé bis-(N-acétylsulfamoylé) d' amino-3-iodo-4 méthyl-5 isoxazol, c'est-à-dire, comme N¹-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3) N¹-(N-acétylsulfamoyl) N⁴-acétylsulfanilamide ou comme (acétylaminobenzènesulfonyl-4)-2 (acétylaminobenzènesulfonylimino-4)-3 iodo-4 méthyl-5 isoxazoline-4.

L'objet premier du présent travail, est-il d'étudier cette structure du dérivé bis-sulfonylé d' amino-3 halo-4 méthyl-5 isoxazol. Il a été mis en évidence en effet que les dérivés iodurés comme (C), ou comme (D) et (E) se forment aisément à partir d' amino-3 iodo-4 méthyl-5 isoxazole (IV), lorsqu'on traite cette substance (IV) deux fois par deux espèces du chlorure de sulfonyle, R-SO₂Cl et R'-SO₂Cl, ou R'-SO₂Cl et R-SO₂Cl, par ordre, en milieu de pyridine. (Voir le Schéma 1). On peut supposer ici théoriquement qu'il y a deux possibilités dans ce procédé, à savoir : ces deux fois de sulfonylation ne conduisent qu'au même produit comme (C) d'une façon, ou donnent deux espèces de produits comme (D) et (E), d'un autre côté, respectivement.

Parce que ces deux étages de traitement successif n'ont plus donné des composés bis-sulfonylés sous la forme de (D) et (E), mais n'ont fourni que ceux identiques d'un seul genre de (C), les résultats exposés supposent qu'il n'y a qu'une seule possibilité, en général, pour donner des dérivés bis-sulfonylés en partant de (II) à (IV). (Voir le Tableau II ci-dessous). Or, l'hydrolyse alcaline pour le composé (C) n'a donné qu'une série de composés mono-sulfonylés et n'a conduit à aucun dérivé d'un autre genre. Parmi les trois espèces de radicaux examinés (*p*-tolyle, *p*-nitrophényle, et méthyle) de (C), on a mis en évidence que le groupe de *p*-tolyle est le plus résistant à ce traitement, et le méthyle est le moins. Par conséquent, la desulfonylation du composé en genre de nitro-4 (N-méthanesulfonyl)benzènesulfonamide (XXIII), (N-méthanesulfonyl) toluènesulfonamide (XXIV), ou nitro-4 (N-toluènesulfonyl-4)benzènesulfonamide (XXV) a fourni un seul dérivé mono-sulfonylé comme la nitro-4 benzènesulfonamide (XVII), la toluènesulfonamide (XIX) ou le même composé (XIX), respectivement.

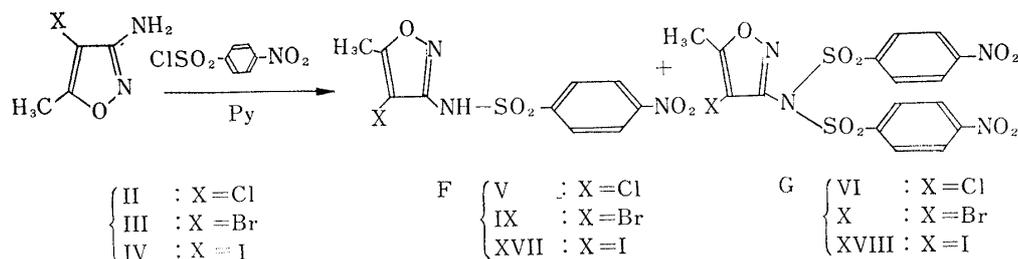
En ayant pour objet de comparaison d'influence d'halogènes, on a fait agir le chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyle, dans la même condition sur trois espèces de l' amino-3 halo-4 méthyl-5 isoxazol (II, III, et IV), comme on peut le voir dans le

*¹ Partie I : Ce Bulletin, 13, 248 (1965).*² Sulfisomézole : Nom générique de N¹-(méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide. Sulfidazole : N¹-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide.*³ Fukushima-ku, Osaka (藤本 学, 酒井満喜子).1) H. Kanô et K. Ogata : Ann. Rept. Shionogi Research Lab., 7, 301 (1957); H. Nishimura, *et al.* : *Ibid.*, 7, 307 (1957).

2) M. Fujimoto et K. Okabe : Ce Bulletin, 10, 572 (1962).

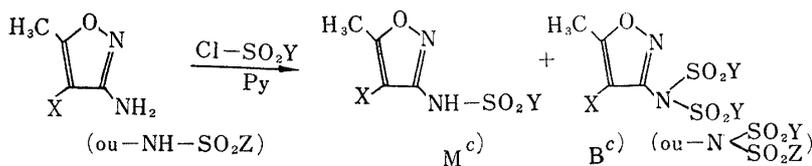
3) H. Kanô, *et al.* : Ann. Rept. Shionogi Research Lab., 13, 2 et 19 (1963).

TABLEAU I. Proportion de formation entre (F) et (G)



X =	Pourcentage en rendement théorique ou ratio réciproque en cas de			
	H (I)	Cl (II)	Br (III)	I (IV)
F	99%	70%	48%	33%
G	0%	2%	23%	15%
F + G	99%	72%	72%	48%
Ratio de G/F	0.00	0.03	0.48	0.45

TABLEAU II. Les propriétés des produits sulfonylés au moyen de sulfonylation



Matière première			Genre du produit		Propriétés du produit		Formule moléculaire	Analyse élémentaire									
Nr ^{a)}	X	Z ^{b)}	Nr ^{a)}	Type ^{c)}	Y ^{b)}	Fp. (°C)		Rdt. (%)	Calculé (%)			Trouvé (%)					
							C		H	N	C	H	N				
II	Cl	—	V	M	NP	143~144	70	C ₁₀ H ₈ O ₅ N ₃ ClS	37.80	2.54	13.22	37.60	2.70	13.10			
			VI	B	"	203~204	2	C ₁₆ H ₁₁ O ₉ N ₄ ClS ₂	38.21	2.21	11.14	38.52	2.28	11.43			
			VII	M	AP	230~237	84	C ₂₀ H ₁₆ O ₆ N ₆ Cl ₂ S ₂	42.05	2.82	14.71	42.30	3.15	14.41			
			VIII	B	Me	117~118	—	C ₆ H ₅ O ₅ N ₂ BrS ₂	21.63	2.72	8.41	21.97	2.94	8.68			
III	Br	—	IX	M	NP	172~173	48	C ₁₀ H ₈ O ₅ N ₃ BrS	33.16	2.23	11.61	32.86	2.50	11.42			
			X	B	"	220~221	23	C ₁₆ H ₁₁ O ₉ N ₄ BrS ₂	35.12	2.03	10.23	35.48	2.36	9.95			
			XI	M	T	172~173	34	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₂ BrS	40.00	3.35	8.46	40.35	3.48	8.78			
			XII	B	"	173~174	22	C ₁₈ H ₁₇ O ₅ N ₂ BrS ₂	44.53	3.54	5.77	44.82	3.58	5.92			
			XIII	M	AP	273~277	52	C ₂₀ H ₁₆ O ₆ N ₆ Br ₂ S ₂ -2H ₂ O	34.49	2.90	12.07	34.11	2.90	11.81			
			XIV	B	"	305~310	8	C ₃₂ H ₂₂ O ₁₀ N ₈ Br ₂ S ₄	39.76	2.29	11.69	39.57	2.35	11.48			
IV	I	—	XV	M	Me	136~137	30	C ₅ H ₇ O ₃ N ₂ IS	19.88	2.33	9.27	20.14	2.62	9.51			
			XVI	B	"	126~127	5	C ₆ H ₉ O ₅ N ₂ IS ₂	18.95	2.38	7.38	19.10	2.57	7.37			
			XVII	M	NP	187~188	33	C ₁₀ H ₈ O ₅ N ₃ IS	29.36	1.96	10.27	29.16	2.06	9.84			
			XVIII	B	"	224~225	15	C ₁₆ H ₁₁ O ₉ N ₄ IS ₂	34.18	1.97	9.97	33.79	1.89	9.96			
			XIX	M	T	155~156	39	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₂ IS	34.93	2.93	7.41	34.96	3.06	7.62			
			XX	B	"	190~191	35	C ₁₈ H ₁₇ O ₅ N ₂ IS ₂	40.61	3.22	5.26	40.75	3.20	5.51			
			XXI	M	AP	265~274	38	C ₂₀ H ₁₆ O ₆ N ₆ I ₂ S ₂	31.85	2.14	11.14	31.71	2.42	11.05			
			XXII	B	"	350~359	7	C ₃₂ H ₂₂ O ₁₀ N ₈ I ₂ S ₄	36.24	2.09	10.56	36.44	2.48	10.84			
			XV	I	Me	XXIII	B	NP	166~167	51	C ₁₁ H ₁₀ O ₇ N ₃ IS ₂	27.11	2.07	8.63	27.37	2.19	8.87
			XVII	"	NP	"	"	Me	166~167	93	"	27.11	2.07	8.63	27.11	2.12	8.86
XV	"	Me	XXIV	"	T	180~181	91	C ₁₂ H ₁₃ O ₅ N ₂ IS ₂	31.54	2.87	6.14	31.82	2.18	6.21			
XIX	"	T	"	"	Me	180~181	95	"	31.54	2.87	6.14	31.67	2.91	6.00			
XVII	"	NP	XXV	"	T	185~186	87	C ₁₇ H ₁₄ O ₇ N ₃ IS ₂	36.25	2.50	7.46	36.55	2.63	7.46			
XIX	"	T	"	"	NP	185~186	92	"	36.25	2.50	7.46	36.53	2.75	7.53			

a) Le nombre du composé.

b) Me (méthyle), NP (nitrophényle-4), et AP [bis-(azophényle-4)].

c) M (dérivé mono-sulfonylé) et B (dérivé bis-sulfonylé).

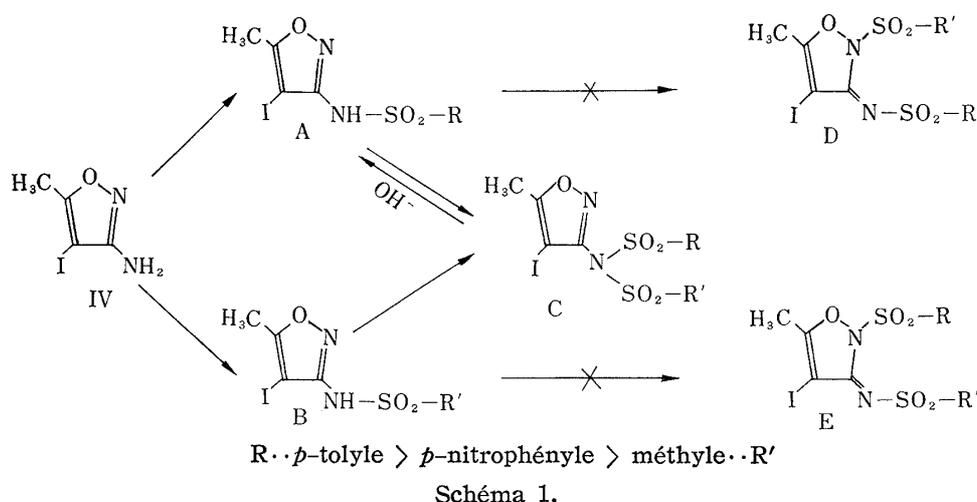
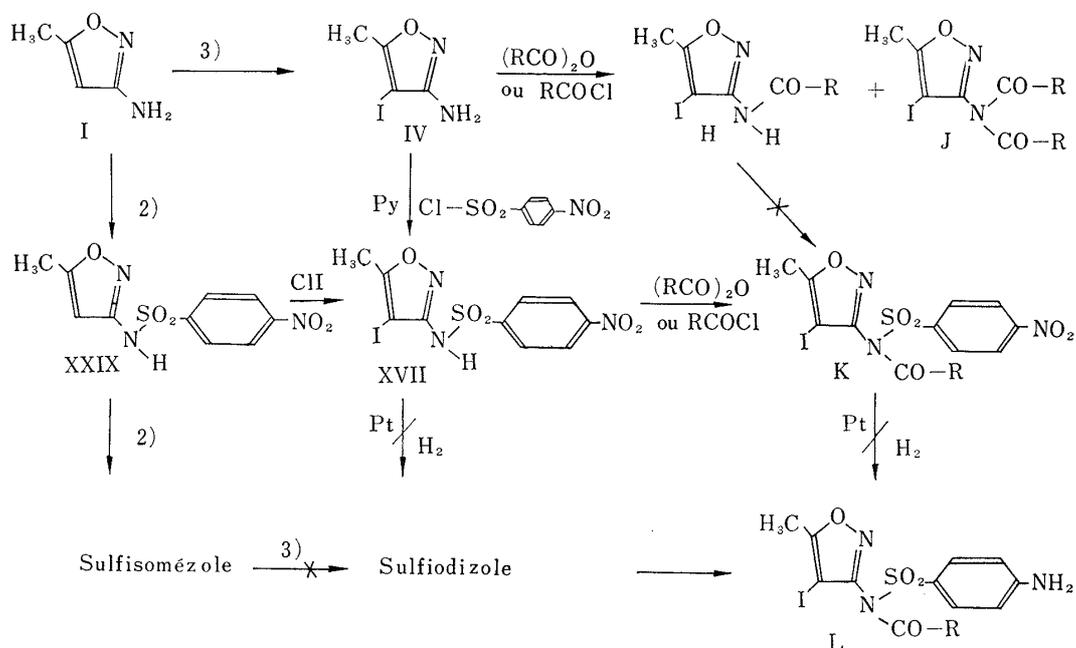


Tableau I. Ce Tableau I montre la différence de la proportion entre des composés mono- et bis-sulfonylés, (F) et (G), dans cette réaction. Il a connu en effet que le taux relatif de formation des composés bis-sulfonylés se diminue en ordre de Br, I, et Cl. Cependant, ce mécanisme de réaction n'est pas confirmé complètement jusqu'aujourd'hui.

A la fin de ce travail, on a essayé une préparation de Sulfidazole et son dérivé N¹-acylé (L) avec un rendement haut, au départ d' amino-3 méthyl-5 isoxazol, par l'intermédiaire de nitro-4 N-(méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (XXIX), nitro-4 N-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (XVII) et nitro-4 N-acyl N-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (K), successivement. (Voir le Schéma 2).



Parce que l'amide (XXIX) est donnée avec un rendement quantitatif par la sulfonation de (I) sans aucune formation du dérivé bis-sulfonyle correspondant,²⁾ la Sulfidazole N¹-acylée (L), soit (XXXII) et (XXXIII), peut être préparée au moyen de l'iodination de (XXIX), puis l'hydrogénation de radical de nitro chez (K), soit (XXX) ou (XXXI), en groupe d'amine primaire, successivement. Cependant, le monoacylate de (IV), soit (H),

n'a pas donné le produit (K) par la sulfonylation ordinaire, d'une manière connue, et il a été transformé au dérivé bis-sulfonylé correspondant. La Sulfodizole elle-même a été aussi préparée par la même réduction catalytique de (XVII).

Expérimentale*4

Procédé général pour donner le produit sulfonylé—On introduit peu à peu, en agitant, le chlorure de *p*-toluènesulfonyle, *p*-nitrobenzènesulfonyle, ou méthanesulfonyle de la quantité stœchiométrique, dans une solution pyridinique (de 20 mol. de la pyridine) d'amino-3 halo-4 méthyl-5 isoxazol (II, III, ou IV)³⁾ ou de son dérivé mono-sulfonylé. La température du mélange réactionnel monte peu à peu de 0° à 15° où elle se maintient durant 5 hr. Après une nuit de repos, on achève cette réaction en chauffant à 50° pendant 1 hr. On décante la solution claire dans 5 fois volume de l'eau froide, et on filtre le précipité cristallin et le dessèche dans un dessiccateur. Ce produit total est extrait à la solution aqueuse de soude caustique (1%); par filtration de cette solution, on peut séparer deux espèces de produits mono- et bis-sulfonylés. La partie insoluble dans cette solution, soit d'un produit bis-sulfonylé, est filtrée, lavée par de l'eau, desséchée et recristallisée à plusieurs reprises en aiguilles incolores, dans un mélange de méthanol et de benzène. La couche aqueuse est acidifiée par l'acide acétique (en pH 6.5), et ensuite on obtient l'autre produit mono-sulfonylé sous la forme d'aiguilles incolores qu'on fait filtrer, laver par de l'eau froide, dessécher et recristalliser dans un mélange de l'eau et de l'éthanol. Les résultats sur ces composés de (V) à (XXV) sont schématisés dans le Tableau II.

Acétamino-3 iodo-4 méthyl-5 isoxazol (H; XXVI) et diacétamino-3 iodo-4 méthyl-5 isoxazol (J; XXVII)—On dissout l'amine iodurée (IV) (4.48 g.) dans un mélange de 30 ml. de l'anhydride acétique et d'une goutte de l'acide sulfurique. Après une nuit de repos on achève cette réaction en chauffant à 70° durant 30 min. Après addition d'eau froide (500 ml.), on filtre le précipité cristallin, le lave par de l'eau, et le dessèche dans un dessiccateur. Ce diacétate ayant sa forme de prismes incolores est recristallisé dans *n*-hexane. Rdt.: 2.01 g. (33%). Fp. 89~90°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1739 (CO), 1711 (CO), 1601, 1422, 1370, 1226, 1121, 1071, 992, 880, 711, 696. C₈H₉O₃N₂I—Calculé: C, 31.18; H, 2.95; N, 9.09. Trouvé: C, 31.38; H, 3.16; N, 8.88. La couche aqueuse alcalinisée par une solution de soude caustique de 10% en pH 5, est extraite trois fois par du chloroforme. De l'extrait déhydrolysé et évaporé à siccité, on obtient un solide cristallin qu'on fait recristalliser dans un mélange de l'eau et de l'éthanol pour donner le produit pur sous la forme d'écaillés incolores. Fp.: 128~129°. Rdt.: 3.51 g. (66%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3280 (NH), 1698 (CO), 1616, 1538, 1498, 1374, 1229, 1089, 994, 890, 700. C₈H₇O₂N₂I—Calculé: C, 27.08; H, 2.65; N, 10.53. Trouvé: C, 26.84; H, 2.87; N, 10.29. La sulfonylation de ce composé mono-acétylé (XXVI) par le chlorure de *p*-nitrobenzènesulfonyle n'a donné qu'un dérivé bis-sulfonylé inattendu (XVIII) en rendement très bas, au lieu de nitro-4 N-acétyl N-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (XXX).

Benzoylamino-3 iodo-4 méthyl-5 isoxazol (H; XXVIII)—On ajoute 4.37 g. du chlorure de benzoyle à une solution de (IV) (6.73 g. dans 30 ml. de pyridine). Après une nuit de repos à la température ambiante, on chauffe ce mélange à 50° pendant 30 min., et le verse dans de la glace. Après acidification par addition d'acide chlorhydrique à pH 4, le précipité est filtré lavé à l'eau, desséché, et recristallisé dans de l'éthanol. Rdt.: 9.09 g. (92%; sans aucune formation du dérivé dibenzoylé). Ce produit se fond à 172~173° avec décomposition, ayant son aspect d'aiguilles incolores. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3260 (NH), 1659 (CO), 1529, 1420, 1376, 1274, 1076, 925, 898, 715, 687. C₁₁H₉O₂N₂I—Calculé: C, 40.26; H, 2.76; N, 8.54. Trouvé: C, 40.29; H, 2.80; N, 8.75.

Nitro-4 N-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (XVII) au moyen d'iodination de nitro-4 N(méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (XXIX)—Dans une solution de (XXIX) (10.0 g.) en milieu de la diméthylformamide (20 ml.), on introduit goutte à goutte en agitant, une solution de 60 g. du monochlorure d'iodure (CII) dans 20 ml. de diméthylformamide. Après une nuit de repos on chauffe ce mélange à 50° durant 2 hr., et le verse dans 500 ml. de la glace. Après refroidissement, le précipité qui a cristallisé est filtré, lavé par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et ensuite par l'eau froide, puis il est mis dans un dessiccateur. Ce produit est recristallisé à plusieurs reprises dans du benzène. Rdt.: 11.7 g. (81%). Fp.: 187~188°, sous la forme de prismes incolores. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3258 (NH), 1608, 1531 (NO₂), 1481, 1354 (NO₂), 1293, 1178, 1085, 929, 852, 740, 683. C₁₀H₉O₅N₃IS—Calculé: C, 29.36; H, 1.96; N, 10.27. Trouvé: C, 29.16; H, 2.06; N, 9.94. Ce produit s'identifie par ses propriétés à l'échantillon authentique au moyen de sulfonylation ci-dessus.

Nitro-4 N-acétyl N-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (K; XXX)—On opère mis en contact de 4.02 g. de (XVII), une goutte de l'acide sulfurique (*d*=1.83) dans l'anhydride acétique (20 ml.). Après deux jours de repos, on chauffe ce mélange à 60° au bain-marie pendant 10 min. On évapore ce

*4 Tous les points de fusion ont été pris au tube capillaire avec correction de température. Les spectres infra-rouges ont été mesurés par un spectrophotomètre de JASCO IR-S.

mélange sous une pression diminuée de façon à entraîner l'anhydride acétique excessif. On ajoute au résidu du chloroforme et de l'eau à son tour. Par une méthode traditionnelle, il reste un produit cristallin à partir de cette couche chloroformique qu'on recristallise dans un mélange du chloroforme et de la ligroïne. Fp. : 205~206°, sous la forme d'aiguilles incolores. Rdt. : 4.22 g. (94%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738 (CO), 1609, 1534 (NO₂), 1420, 1375, 1223, 1182 (SO₂), 1085, 942, 853, 744, 684. C₁₂H₁₀O₆N₃IS—Calculé : C, 31.94; H, 2.23; N, 9.31. Trouvé : C, 31.96; H, 2.22; N, 9.03.

Nitro-4 N-benzoyl N-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)benzènesulfonamide (K; XXXI)—On obtient des résultats identiques en traitant dans les mêmes conditions de benzoylation de (IV), à partir de (XXIX) et du chlorure de benzoyle en milieu de la pyridine. Rdt. : 98%. Ce composé se fond à 191~192°, ayant son aspect de prismes après recristallisation dans du benzène. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1709 (CO), 1535 (NO₂), 1421, 1356, 1244, 1171 (SO₂), 1068, 904, 849, 737, 677. C₁₇H₁₂O₆N₃IS—Calculé : C, 39.77; H, 2.35; N, 8.18. Trouvé : C, 39.48; H, 2.43; N, 8.30.

N¹-Acétyl N¹-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide (L; XXXII)—Dans un appareil à hydrogène, un mélange de (XXX) (7.85 g.), le catalyseur d'Adams (PtO₂-H₂O; 0.75 g.), l'acétate d'éthyle (500 ml.) et l'éthanol (500 ml.) est hydrogéné avec agitation mécanique à la température ambiante. Après l'absorption de 3 mol. d'hydrogène pendant 3 hr., le catalyseur est déplacé par filtration, et on fait évaporer cette solution à siccité au bain-marie. On recristallise ce résidu dans un mélange du chloroforme et du benzène. L'échantillon pur sous la forme de prismes incolores se décompose à 203~204°. Rdt. : 7.32 g. (quantitativement). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3763 (NH₂), 3366 (NH₂), 1711 (CO), 1633, 1593, 1420, 1358 (SO₂), 1248, 1162 (SO₂), 1088, 923, 883, 690. C₁₂H₁₂O₄N₃IS—Calculé : C, 34.21; H, 2.87; N, 9.98. Trouvé : C, 34.23; H, 3.10; N, 9.77.

N¹-Benzoyl N¹-(iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide (L; XXXIII)—Par la même réduction catalytique, on fait réagir (XXXI) en milieu de l'éthanol. Cette substance se décompose à 215~216°, ayant son aspect d'aiguilles incolores après deux fois de recristallisation en milieu de la ligroïne contenant du chloroforme. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450 (NH₂), 3355 (NH₂), 1691 (CO), 1590, 1421, 1360 (SO₂), 1265, 1158 (SO₂), 1080, 908, 806, 709, 682. C₁₇H₁₄O₄N₃IS—Calculé : C, 42.24; H, 2.92; N, 8.69. Trouvé : C, 42.63; H, 3.05; N, 8.96.

N¹-(Iodo-4 méthyl-5 isoxazolyl-3)sulfanilamide (Sulfodizole)—Ce composé se montre sa forme d'aiguilles incolores, fondant à 198~205° avec décomposition. Le mode opératoire de préparation est comme l'indication dans le cas de (XXXII), au moyen de l'hydrogénation de (XXIX). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420 (NH₂), 3340 (NH₂), 1600, 1498, 1320 (SO₂), 1240, 1160 (SO₂), 1085, 868, 778, 692. C₁₀H₁₀O₃N₃IS—Calculé : C, 31.68; H, 2.66; N, 11.09. Trouvé : C, 31.46; H, 2.79; N, 11.19.

Hydrolyse alcaline des composés bis-sulfonylés (C)—On chauffe au bain-marie, pendant 1 hr., un mélange du composé bis-sulfonylé (C; XXIII, XXIV ou XXV) et de soude caustique (2 mol.) en solution aqueuse à 10%. Après refroidissement, on y ajoute 10 fois volume de l'eau froide. Et ensuite, on acidifie cette solution aqueuse à pH 4 par addition de l'acide acétique. Le précipité est filtré, lavé par l'eau distillée, desséché, et recristallisé en milieu de l'eau distillée et de l'éthanol. Le produit, (XVII) ou (XIX), s'identifie à l'échantillon authentique décrit dans le Tableau II.

Nous tenons à exprimer ici notre remerciement sincère au Dr. K. Takeda, Directeur de notre laboratoire, et au Dr. M. Ishikawa pour leur conseils précieux et direction bienveillante. Les analyses ont été exécutées au Service de Microanalyse de notre laboratoire. Nous remercions vivement pour les chers membres de l'Etablissement dans l'exécution de ce travail.

Résumé

La structure des dérivés bis-sulfonylés d'amino-3 halo-4 méthyl-5 isoxazol a été confirmée chimiquement comme les imides bis-sulfonylés correspondantes en position 3, sans aucune possibilité comme des composés en genre de sulfonyl-2 sulfonylimino-3 halo-4 méthyl-5 isoxazoline-4. Une méthode nouvelle de préparation de la Sulfodizole N¹-acétylée ou benzoylée a été présentée au départ de nitro-4 N-(méthyl-5 isoxazolyl-3)-benzènesulfonamide, au moyen d'iodination, acylation, et réduction de nitro à l'amine primaire, successivement.

(Reçu le 17 Août, 1965)