

**132. Sur une nouvelle synthèse et les caractéristiques chimico-physiques du picolylidène-2-bis-(*p*-phénylsulfate de sodium) (DCI<sup>1</sup>): « Picosulfate de sodium »**

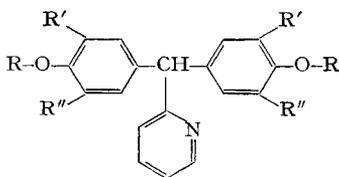
par **G. Pala, E. Crescenzi et G. Bietti**

ISTITUTO DE ANGELI S. p. A., Laboratoires de recherche, Milan (Italie)

(16 XI 67)

*Summary.* The synthesis of 2-picolylidene-bis-(*p*-phenylsulfuric acid) disodium salt (I, DCI: 'sodium picosulfate') has been realized by two routes. I has been characterized by the usual analytical data and UV., IR. and PMR. spectral properties.

Dans une publication précédente [1] nous avons décrit les propriétés pharmacologiques d'un nouveau laxatif hydrosoluble sans fonction phénolique libre, le picolylidène-2-bis-(*p*-phénylsulfate de sodium) (I, « picosulfate de sodium »). Nous décrivons maintenant deux voies de la synthèse de ce médicament.



I R = SO<sub>3</sub>Na, R' = R'' = H    III R = SO<sub>3</sub>Na, R' = Cl, R'' = H    V R = SO<sub>3</sub>Na, R' = R'' = Cl  
 II R = R' = R'' = H    IV R = SO<sub>3</sub>Na, R' = Br, R'' = H    VI R = SO<sub>3</sub>Na, R' = R'' = Br

Tout d'abord, nous avons préparé I en sulfatant par l'acide chlorosulfonique, à basse température, le bis-(*p*-hydroxyphényl)-(pyridyl-2)-méthane (II) obtainable par condensation du pyridinaldéhyde-2 avec le phénol [2]. Du mélange de sulfatation nous avons isolé I directement comme sel disodique que nous avons purifié par cristallisation dans l'éthanol. Le rendement moyen de la sulfatation de II pur a été de 65%; le rendement total à partir du pyridinaldéhyde a atteint 45% environ.

La synthèse de l'intermédiaire important II a été récemment améliorée par nos soins [3]. Par la méthode rappelée plus haut [2], on obtenait un produit contenant 24 à 29% d'un isomère, le (*p*-hydroxyphényl)-(o-hydroxyphényl)-(pyridyl-2)-méthane. Afin d'éviter ou d'atténuer cet inconvénient, nous avons fait réagir le pyridinaldéhyde-2 avec des phénols halogénés en *ortho*: par déshalogénéation des composés résultants nous avons effectivement obtenu avec un bon rendement le produit II exempt d'isomère.

Le procédé suivant de préparation de I – empruntant la nouvelle voie d'obtention de dérivés halogénés de II, mentionnée plus haut – s'est montré plus simple et plus avantageux, aussi pour le travail sur une grande échelle. En sulfatant par l'acide

<sup>1</sup>) DCI = *Designatio internationalis communis*, recommandée par l'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ.

chlorosulfonique les bis-(*p*-hydroxyphényl)-(pyridyl-2)-méthanes à restes phényle mono ou dihalogénés dans les positions *ortho*, nous avons obtenu les sels disodiques suivants: picolylidène-2-bis-(*o*-chloro-*p*-phénylsulfate sodique) (III), picolylidène-2-bis-(*o*-bromo-*p*-phénylsulfate sodique) (IV), picolylidène-2-bis-(*o*,*o'*-dichloro-*p*-phénylsulfate sodique) (V) et picolylidène-2-bis-(*o*,*o'*-dibromo-*p*-phénylsulfate sodique) (VI).

Alors qu'une température de sulfatation de 18–20° avait suffi pour la préparation de I à partir de II, il a fallu atteindre 45–50° pour préparer III et IV, et 75–80° pour V et VI. Le rendement, satisfaisant (de 70 à 90%) pour III et IV, n'a atteint en moyenne que 40% pour V et VI, comme il fallait s'y attendre vu l'empêchement stérique plus considérable présenté par les phénols de départ.

Des mélanges réactionnels, nous avons isolé les produits sulfatés, directement comme sels disodiques que nous avons recristallisés dans l'éthanol-chloroforme (III, V et VI) ou dans l'éthanol (IV). Nous avons ainsi obtenu des solides incolores microcristallins contenant 3 à 5% d'eau (l'eau est aisément éliminée sous vide à 105°). Ces substances sont très stables à l'état solide et en solution aqueuse.

La déshalogénéation réductrice des sels III–VI par l'alliage nickel-aluminium en solution alcaline a fourni I avec des rendements variant de 55 à 70%. Les rendements moyens totaux à partir du pyridinaldéhyde-2 ont été de 37% par l'intermédiaire des dérivés dihalogénés III et IV, et de 20% par l'intermédiaire des dérivés tétrahalogénés

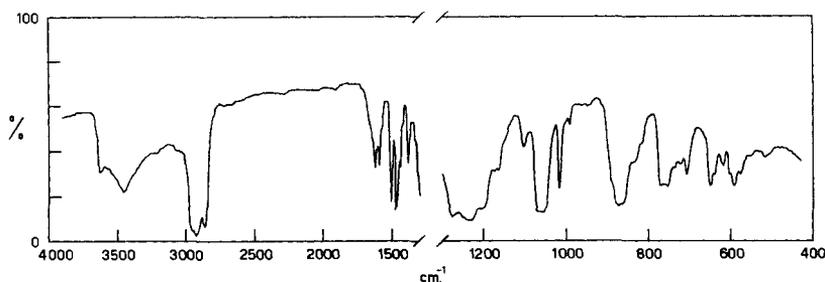


Fig. 1. Spectre IR. de I dans l'huile de vaseline

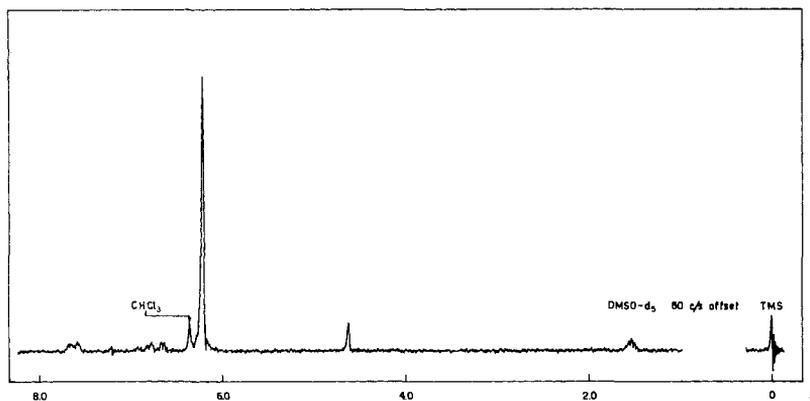


Fig. 2. Spectre de RMP. de I dans un mélange 2,5:1 de diméthylsulfoxyde- $d_6$  et  $CDCl_3$

V et VI. Le meilleur rendement total de I, soit 42%, a été obtenu en passant par III. Ce dernier procédé présente des avantages sensibles par rapport à celui basé sur la sulfatation directe de II. En effet, si les rendements globaux sont à peu près identiques – la légère différence constatée (42% en regard de 45%) n'est guère significative – on peut se dispenser d'isoler les produits intermédiaires lors de la déshalogénéation réductrice après la sulfatation, ce qui accélère les opérations et en diminue le coût.

Le picolylidène-2-bis-(*p*-phénylsulfate de sodium) (I, «pico-sulfate de sodium») est un solide microcristallin incolore et insipide, F. 270–275° (déc.). Facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans les alcools, il est insoluble dans la plupart des autres solvants organiques; il est tout à fait stable à l'air, à la lumière solaire et au chauffage. Ses maximums d'absorption dans l'UV., en solution aqueuse, se situent à 218 nm ( $\epsilon = 20450$ ) et 262 nm ( $\epsilon = 6075$ ); Rf sur couche mince de silice: 0,33. Le spectre IR. (Fig. 1) montre deux bandes intenses aux environs de 1230 et 1060  $\text{cm}^{-1}$  (vibrations de stretching des liaisons S=O des groupes sulfoniques), une autre aux environs de 870  $\text{cm}^{-1}$  (déformations «out-of-plane» des quatre groupes de deux H adjacents des cycles benzéniques *para*-substitués), et enfin une bande d'intensité moyenne, aux environs de 763  $\text{cm}^{-1}$  (les quatre H adjacents du cycle pyridinique  $\alpha$ -substitué). Le spectre de RMP. (Fig. 2) montre des signaux très marqués à 5,63  $\delta$  (le proton méthinique) et à 7,22  $\delta$  (les 8 protons aromatiques équivalents). La monohalogénéation des restes phényle de I provoque une légère diminution de l'effet d'écran sur le proton méthinique dont le signal se retrouve resp. à 5,65  $\delta$  (III) et à 5,66  $\delta$  (IV); la double halogénéation provoque un déplacement chimique ultérieur à 5,68  $\delta$  (V) et à 5,70  $\delta$  (VI).

**Partie expérimentale**<sup>2)</sup>. – Les F. ont été déterminés avec l'appareil pour points de fusion de BÜCHI; ils sont corrigés. La valeur du Rf de I a été déterminée sur bande de gel de silice G MERCK sur verre, avec développement par un mélange dioxanne-eau-chloroforme 70:20:10 (vol.) et révélation par un mélange 1:1 (vol.) d'acide sulfurique concentré et de dichromate de potassium à 3% (tache violette). Spectres de I: UV. déterminé en solution aqueuse au moyen d'un spectrophotomètre BECKMAN DB; IR.: suspension dans l'huile de vaseline examinée avec un spectromètre PERKIN-ELMER 337 à réseau; RMP.: déterminée sur une solution dans un mélange 2,5:1 de diméthylsulfoxyde- $d_6$  et  $\text{CDCl}_3$ , à l'aide d'un spectromètre VARIAN A-60 A à 60,00 MHz dans une gamme de radiofréquences de 0,04–0,06 mG, les déplacements chimiques étant rapportés en ppm au tétraméthylsilane comme étalon interne ( $\delta = 0$ ). Pour l'analyse centésimale, les produits ont été séchés à 105° dans le vide.

1. *Préparation de I par sulfatation de II.* Laisser couler goutte à goutte dans une solution de 100 g (0,36 mole) de II dans 750 ml de pyridine sèche, en 30 min, 102 g (0,876 mole) d'acide chlorosulfonique, la température étant maintenue entre 0 et 5°. Vers la fin de l'addition, il se forme un précipité qui se redissout lors de l'agitation ultérieure. Après 7 h d'agitation à la température ambiante on transvase la solution dans 3 l d'eau/glacé; la solution limpide brune obtenue est alcalinisée à la phénolphtaléine par addition de NaOH 30%, puis extraite à l'éther pour éliminer la plus grande partie de la pyridine. On filtre la solution sur charbon, amène le pH à 8 par addition de HCl à 15%, lave au chloroforme et évapore la solution aqueuse à siccité à 40–45° sous vide. Le résidu est désagrégé par traitement à l'éther et extrait par 3,4 l d'éthanol bouillant. Après filtration des sels insolubles on obtient par refroidissement 112 g (65%) de I pur en cristaux incolores, F. 270–275° (déc.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NNa}_2\text{O}_8\text{S}_2$	Calc. C 44,91	H 2,72	N 2,91	Na 9,55	S 13,32%
(481,41)	Tr. ,, 44,65	,, 2,80	,, 2,98	,, 9,22	,, 12,90%

<sup>2)</sup> Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire microanalytique (Dr R. PEREGO).

2. Préparation de I par déshalogénéation réductrice de III et IV

2.1. Par l'intermédiaire de III. – 2.1.1. *Picolylidène-2-bis-(o-chloro-p-phénylsulfate sodique)* (III). Introduire goutte à goutte en 10 min dans une solution de 5 g (0,0144 mole) de bis-(chloro-3-hydroxy-4-phényl)-(pyridyl-2)-méthane [3] dans 35 ml de pyridine sèche 5,05 g (0,0433 mole) d'acide chlorosulfonique en maintenant la température entre 0 et 5°. Chauffer 7 h à 45–50° sous agitation. Après repos d'une nuit à température ambiante verser la solution obtenue dans 140 ml d'eau/glacé contenant 20 ml de NaOH à 30%. Laver à l'éther, filtrer la phase aqueuse alcaline sur charbon, amener le pH à 7 par addition de HCl à 15%; laver encore au chloroforme, amener le pH à 7,5 et évaporer sous vide à siccité. Le résidu solide sera délité à l'éther, séché et extrait par 200 ml d'éthanol bouillant. Après élimination des sels insolubles par filtration, la solution alcoolique est évaporée à siccité ce qui fournit comme résidu 7,2 g (90%) de III brut, qu'on peut utiliser tel quel pour la réaction ultérieure. Le produit brut peut être purifié par dissolution dans l'éthanol, filtration sur charbon et addition de chloroforme, ce qui produit la séparation d'un produit visqueux qu'on lave au chloroforme et triture finalement dans de l'éther anhydre. On obtient ainsi III pur sous forme d'un solide incolore, F. 248,5–251° (déc.).

$C_{18}H_{11}Cl_2NNa_2O_8S_2$ (550,31)	Calc.	C 39,28	H 2,01	Cl 12,88	N 2,54	Na 8,36	S 11,65%
	Tr.	„ 39,62	„ 2,11	„ 12,96	„ 2,52	„ 8,42	„ 11,01%

2.1.2. *Déshalogénéation réductrice de III*. Ajouter en 4 h, sous agitation vigoureuse et à température ambiante, 3,7 g d'alliage Ni-Al à une solution de 10 g (0,0182 mole) de III brut dans 75 ml de NaOH à 5%. Agiter pendant la nuit à température ambiante; filtrer ensuite la substance non dissoute. La solution sera filtrée sur charbon et amenée à pH 7,5 par addition de HCl à 10%; filtrer de nouveau, évaporer à siccité dans un concentrateur à couche mince. Le résidu sec est repris dans 150 ml environ d'éthanol bouillant. La solution alcoolique est concentrée jusqu'à début de cristallisation: 6 g (68%) de I. F. et F. du mélange avec un échantillon authentique 270–275° (déc.).

2.2. Par l'intermédiaire de IV. – 2.2.1. *Picolylidène-2-bis-(o-bromo-p-phénylsulfate sodique)* (IV). En procédant comme décrit sous 2.1.1. avec 5 g (0,0115 mole) de bis-(bromo-3-hydroxy-4-phényl)-(pyridyl-2)-méthane [3], 35 ml de pyridine sèche, 4,04 g (0,035 mole) d'acide chlorosulfonique, on obtient 5,5 g (74%) de IV brut qui, par cristallisation dans l'éthanol, fournit IV pur sous forme d'un solide incolore, F. 239–240° (déc.).

$C_{18}H_{11}Br_2NNa_2O_8S_2$ (639,23)	Calc.	C 33,82	H 1,73	Br 25,00	N 2,19	Na 7,20	S 10,03%
	Tr.	„ 33,99	„ 1,84	„ 25,61	„ 2,18	„ 7,32	„ 10,11%

2.2.2. *Déshalogénéation réductrice de IV*. A partir de 11,6 g (0,0182 mole) de IV brut, 75 ml de NaOH à 5%, 3,7 g d'alliage Ni-Al et en procédant comme indiqué en 2.1.2., on obtient 6,1 g (70%) de I. F. et F. du mélange 270–275° (déc.).

3. Préparation de I par déshalogénéation réductrice de V et de VI

3.1. Par l'intermédiaire de V. – 3.1.1. *Picolylidène-2-bis-(o, o'-dichloro-p-phénylsulfate sodique)* (V). Ajouter en 10 min 4,21 g (0,0361 mole) d'acide chlorosulfonique à une solution de 5 g (0,012 mole) de bis-(dichloro-3,5-hydroxy-4-phényl)-(pyridyl-2)-méthane [3] dans 35 ml de pyridine sèche en refroidissant entre 0 et 5°, chauffer 7 h à 75–80° puis continuer comme pour 2.1.2. On obtient de la sorte 3,2 g (43%) de V brut; après cristallisation dans l'éthanol, solide incolore, F. 212–220° (déc.).

$C_{18}H_8Cl_4NNa_2O_8S_2$ (619,20)	Calc.	C 34,92	H 1,47	Cl 22,90	N 2,26	Na 7,43	S 10,36%
	Tr.	„ 34,66	„ 1,50	„ 22,93	„ 2,26	„ 7,55	„ 10,51%

3.1.2. *Déshalogénéation réductrice de V*. A partir de 11,26 g (0,0182 mole) de V brut, 75 ml de NaOH à 5%, 3,7 g d'alliage Ni-Al et en procédant comme indiqué en 2.1.2., on obtient 4,8 g (55%) de I. F. et F. du mélange 270–275° (déc.).

3.2. Par l'intermédiaire de VI. – 3.2.1. *Picolylidène-2-bis-(o, o'-dibromo-p-phénylsulfate sodique)* (VI). Ajouter 2,95 g (0,0253 mole) d'acide chlorosulfonique à 5 g (0,00843 mole) de bis-(dibromo-3,5-hydroxy-4-phényl)-(pyridyl-2)-méthane [3] et 35 ml de pyridine sèche. Refroidir entre 0 et 5°. Chauffer 14 h à 75–80° sous agitation; laisser reposer une nuit à température ambiante; poursuivre

ensuite l'opération comme indiqué en 2.1.1. On obtient 2,5 g (38%) de VI brut qui, cristallisé dans l'éthanol, se présente comme un solide incolore, F. 180–200° (déc.).

$C_{18}H_9Br_4NNa_2O_8S_2$	Calc. C 27,12	H 1,14	Br 40,10	N 1,76	Na 5,77	S 8,05%
(797,04)	Tr. „ 27,36	„ 1,22	„ 40,23	„ 1,74	„ 5,84	„ 8,19%

3.2.2. *Déshalogénéation réductrice de VI*. A partir de 14,5 g (0,0182 mole) de VI brut, 75 ml de NaOH à 5%, 3,7 g d'alliage Ni-Al et en procédant comme indiqué en 2.1.2., on obtient 5,4 g (62%) de I. F. et F. du mélange 268–273° (déc.).

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. PALA, G. COPPI & E. CRESCENZI, Arch. int. Pharmacodyn. 164, 356 (1966).  
 [2] K. THOMAE GMBH, brev. brit. 730243; Chem. Abstr. 50, 6515 (1956).  
 [3] G. PALA, E. CRESCENZI & G. BIETTI, Tetrahedron, à l'impression.

### 133. Optische Rotationsdispersion von Indolinalkaloiden mit Ketogruppen

von W. Klyne [1], R. J. Swan und A. A. Gorman,  
 A. Guggisberg und H. Schmid [2]

Westfield College, University of London und  
 Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(27. III. 68)

*Summary.* The optical rotatory dispersion curves of a series of indolines, N(a)-acetyl-indolines and N(a)-methoxycarbonyl-indolines containing keto groups have been measured. It has been shown that the absolute stereochemistry of N(a)-acetyl-indolines containing keto groups can still be determined from the character of the COTTON Effect due to the aromatic chromophore, the ketone COTTON Effect however being more difficult to interpret. The use of N(a)-methoxycarbonyl-indoline and indoline chromophores is dangerous due to the complex nature of the COTTON Effect of the former and the overlapping of that of the latter with the ketone COTTON Effect.

In einer früheren Arbeit [3] haben wir gezeigt, dass die N(a)-Acetyl-Derivate **5**, **6**, **7**, **8** von (+)-Aspidospermidin (**1**), 14,19-Dihydro-aspidospermatidin (**2**), (–)-7-Äthyl-5-desäthyl-aspidospermidin (**3**) und (–)-Tubifolidin (**4**) in der Region von ca. 280–230 nm einen starken aromatischen COTTON-Effekt zeigen. Dieser COTTON-Effekt kann zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der betreffenden und verwandter Alkaloide verwendet werden, wenn der aliphatische Alkaloid-Teil keine starken Chromophore besitzt.

Betrachtet man die Skelette dieser Alkaloide entlang der Ebene des N(a)-Acylindolin-Systems in der Richtung  $p \rightarrow q$  mit nach unten gerichtetem C(2), so erkennt man, dass der aliphatische Teil von **5** und **6** bzw. **7** und **8** quasi identisch zum aromatischen Chromophor angeordnet ist, dass aber **5** und **6** zu **7** und **8** quasi enantiomer sind (Fig. 1)<sup>1)</sup>. Alkaloide vom Typ **5** und **6** zeigen einen stark negativen, Alkaloide vom Typ **7** und **8** einen stark positiven COTTON-Effekt. Erwartungsgemäss wird somit die Optische Rotationsdispersion (ORD.) der obgenannten N(a)-acetylierten Alka-

<sup>1)</sup> Fig. 1 ist aus der Arbeit [3] zum leichteren Verständnis reproduziert.