

Journal of Organometallic Chemistry, 120 (1976) 329–335
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

SULFONATION DU METHYL CYMANTRENE, ANALOGUES CYMANTRENIQUES DU TOLBUTAMIDE

CHRISTIAN SERGHERAERT, PIERRE MARCINCAL et ETIENNE CUINGNET

*Service de Chimie Générale, Faculté de Pharmacie, 3, rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille
Cédex (France)*

(Reçu le 28 avril 1976)

Summary

Preparation of cymantrenic analogues of tolbutamide (1-butyl-3-(*p*-toluene-sulfonyl)urea) is envisaged. Sulfonation of methylcymantrene is necessarily the first step; methylcymantrene sulfonic acids are formed by reaction of $H_2SO_4/(CH_3CO)_2O$ and $(CH_3)_3SiSO_3Cl$. Different isomers are separated, influencing factors for the substitution are compared, and reasons for the adoption of the different structures are discussed in terms of NMR spectra. These sulfonic acids yield sulfonamide and sulfonylurea via the chlorosulfonyl derivate. Both isomers are pharmacologically active compounds.

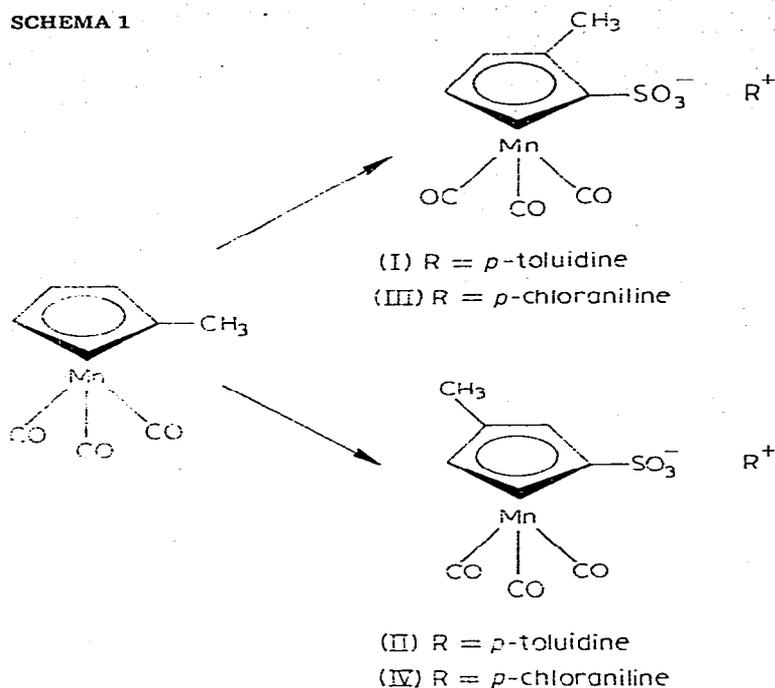
Résumé

La préparation d'analogues cymantréniques du tolbutamide (1-butyl-3-(*p*-toluène sulfonyl)urée) est étudiée. La première étape à envisager est la sulfonation du méthyl cymantrène. Elle est réalisée à partir de H_2SO_4 dans l'anhydride acétique et par le chlorosulfonate de triméthylsilyl $(CH_3)_3SiSO_3Cl$. Les différents isomères sont séparés, les facteurs orientant la substitution comparés et l'attribution des structures effectuée sur la base des spectres de RMN. Ces acides sulfoniques conduisent aux sulfamides par l'intermédiaire du sulfochlorure. Les sulfamides isomères obtenus montrent aux premiers essais une nette activité pharmacologique.

Introduction

L'application au méthyl cymantrène de la méthode de sulfonation décrite par Cais pour préparer l'acide cymantrène sulfonique [1] nous permettait d'envisager la synthèse de "sulfamides" méthyl cymantréniques, analogues organométalliques de sulfamides hypoglycémifiants tel que le tolbutamide [2] ou *p*-tolyl sulfonylurée. Cette préparation pose un problème de séparation et d'identification d'isomères;

SCHEMA 1



en effet le méthyl cymantrène par sulfonation, conduit à un mélange de deux acides: l'acide méthyl-2 cymantrène sulfonique et son isomère de position 1,3. La séparation des énantiomères de dérivés acides n'a pas été jugée utile dans un premier temps.

Résultats et discussion

Selon la technique de Cais, le rendement global de la sulfonation bien que satisfaisant (70% en sel de *p*-toluidine (I, II)) n'atteint pas les rendements signalés pour le cymantrène (93%). L'utilisation du sel de *p*-chloraniline (III, IV), outre l'amélioration du rendement (75%), évite le signal RMN du méthyle de la toluidine et permet de déterminer, par intégration du signal méthyl cymantrène, les taux respectifs des isomères formés et de suivre leur isolement par cristallisation fractionnée.

Nous avons d'abord cherché à rendre la sulfonation du méthyl cymantrène plus spécifique quant à l'orientation du second substituant, puis mis à profit les différences de solubilité existant entre les sels des acides méthyl cymantrène sulfoniques 1,2 et 1,3.

Les facteurs qui orientent un second substituant sur un cycle aromatique lors des réactions électrophiles sont essentiellement liés aux déplacements électroniques induits par la présence d'un groupement fonctionnel sur le cycle et accessoirement aux facteurs stériques et cinétiques.

Dans le cas du méthyl cymantrène, l'effet du groupe méthyle ne modifie pas sensiblement la densité électronique des carbones du cycle. Son influence est identique en α ou en β du méthyle comme le montre le signal unique obtenu en RMN

pour l'ensemble des protons cymantréniques qui se confondent en un massif très étroit non résolu.

Les possibilités d'orientation sont limitées aux facteurs stériques de la réaction: nature et volume du réactif électrophile, éventuellement aux facteurs cinétiques, quand des variations non parallèles des constantes spécifiques des vitesses de réarrangement α ou β du complexe π , formé lors de la 1ère étape de la substitution, apparaissent en fonction de la température.

Kozikowski [3] avait souligné l'influence des facteurs stériques lors de la benzylation du méthyl cymantrène. Bien qu'il soit en pratique impossible d'acyler le méthyl cymantrène spécifiquement en α ou en β , l'expérience montre que la proportion d'isomère β (1,3 formé est fonction du volume du groupement introduit:

	% isomère 1,2	% isomère 1,3
CH_3COCl [AlCl_3]	36.5	63.5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ [AlCl_3]	33	66
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$ [AlCl_3]	29	71

Observant également que lors d'une sulfonation en série aromatique l'agent électrophile HSO_3^+ ou la molécule SO_3 , modifie selon sa nature la proportion des isomères formés, nous avons contrôlé l'action de ces réactifs sur le méthyl cymantrène et étudié la composition du mélange obtenu en utilisant H_2SO_4 , ClSO_3H , SO_3 et $(\text{CH}_3)_3\text{SiSO}_3\text{Cl}$. Simultanément nous avons étudié l'influence de la température.

A la température de 50°C , la sulfonation en β du méthyle semble favorisée, mais l'influence de ce facteur est très faible et ne permet pas d'obtenir un enrichissement significatif.

L'action comparée d' H_2SO_4 et de ClSO_3H utilisé dans les conditions de sulfonation décrites pour le ferrocène [4] à 25°C , conduit à des conclusions d'interprétation difficile, ClSO_3H donnant un produit brut, légèrement enrichi en isomère 1,2 mais avec un taux de conversion limité.

L'utilisation de SO_3 en solution dans SO_2 liquide [5] ou du réactif $\text{BF}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ [6] s'accompagne d'une dégradation importante du méthyl cymantrène et n'est pas applicable à ce dérivé. En revanche, le chloro-sulfonate de triméthylsilyl, utilisé par Duffaut [7] pour la sulfonation de molécules aromatiques est un excellent agent de substitution. En solution dans CH_2Cl_2 , il fournit après hydrolyse un mélange d'acides 1,2 et 1,3 avec un rendement de 75%, sans altération de la molécule organométallique. Les proportions respectives des isomères formés sont identiques à celles obtenues par action de H_2SO_4 .

Nous avons en conséquence cherché à séparer les sels d'acides méthyl cymantrène sulfoniques isomères, soit par cristallisation fractionnée, soit par dissolution sélective.

Il existe entre les sels de *p*-toluidine des acides méthyl-2 et méthyl-3 cymantrène sulfoniques des différences de solubilité assez importantes. Le sel de l'acide 1,3 peut être maintenu en solution par contrôle de la concentration du milieu et nous observons, sans dilution excessive, la précipitation presque sélective du sel 1,2, isolable par essorage rapide sous un bon état de pureté. Par dilution des eaux

mères, il est ensuite possible de récupérer une fraction cristalline enrichie en isomère 1,3.

Nous avons observé que les sels de *p*-chloraniline de faible solubilité dans l'eau, permettaient non seulement la récupération quasi totale des acides sulfoniques formés, mais que le mélange brut des sels isomères était partiellement soluble dans le chloroforme. L'étude de la fraction dissoute nous a montré qu'elle correspondait presque exclusivement au sel 1,3, et que l'isomère 1,2 était insoluble dans ce solvant. Cette méthode de séparation permet l'obtention du sel isomère 1,3 sous un degré de pureté élevé avec un taux de récupération très satisfaisant.

Les acides méthyl-2 et méthyl-3 cymantène sulfoniques peuvent être obtenus par passage de la solution hydroalcoolique (v/v 1 : 1) des sels de *p*-toluidine sur résine cationique forte. Les acides cristallisent par évaporation de l'éluat. Mais leur altération rapide par conservation, même à basse température ne permet pas leur isolement à l'état pur. Cette méthode peut être retenue pour la préparation d'autres sels, par neutralisation de l'éluat avec la base adaptée.

La détermination de la structure ainsi que le contrôle analytique de la pureté des isomères obtenus ont été effectués par spectrographie RMN dans le DMSO- d_6 .

Les dérivés disubstitués du méthyl cymantène offrent en RMN deux possibilités d'identification, par l'étude du glissement chimique des protons cymanténiques et par l'étude du glissement chimique du signal méthyle. Ces 2 éléments deviennent exploitables si la nature du second substituant retentit profondément sur les noyaux voisins. Dans le cas de dérivés cycliques de ce type, le principal facteur affectant le glissement chimique étant l'effet inducteur [8], nous avons rapproché par leurs effets les groupements carbonyle et sulfonyle.

Dans le cas des acétyl méthyl cymantènes isomères [9] les déplacements observés sont (solvant $CDCl_3$):

	Protons cymanténiques (δ en ppm)		CH_3 (cycle)
$COCH_3$ -1 CH_3 -2	5.18 (1)	4.63 (2)	2.24 (3)
$COCH_3$ -1 CH_3 -3	5.19 (2)	4.64 (1)	1.98 (3)

L'influence d'un groupement sulfoné sur les glissements chimiques des protons cymanténiques et du signal méthyle est voisine de celle d'un groupement carbonylé comme le montrent les valeurs regroupées dans le Tableau 1 et intéressant les méthyl cymantène sulfonates de *p*-toluidine et *p*-chloraniline*.

L'application de ces propriétés spectrographiques permet donc d'établir par simple lecture du spectre, la structure des sels isolés par cristallisation ou extraction sélective; elle a été également utilisée à chaque étape des transformations chimiques réalisées pour contrôler la configuration des molécules formées.

Les sels I-IV sont aisément transformés en chlorosulfonyl méthyl cymantène par action de PCl_5 à sec, bien que ce réactif détruise le méthyl cymantène lui-même, l'effet électroattracteur du groupe SO_3 stabilisant incontestablement la molécule organométallique.

Les sulfonamides sont obtenus quantitativement par action du chlorosulfonyl-CPMC** sur l'amine convenable ou l'ammoniac en solution benzénique.

* La configuration des structures a été réalisé par voie chimique univoque (travaux à publier).

** CPMC = cyclopentadiényle manganèse tricarbonyle.

SCHEMA 2

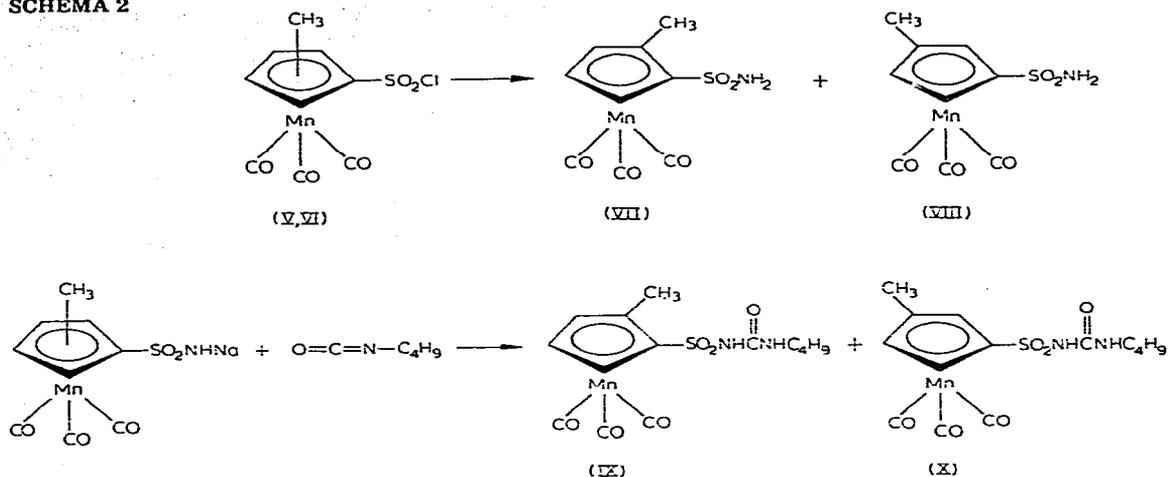


TABLEAU I

SIGNAUX IR ET RMN DES SULFONATES I-IV

Pro- duits	IR (KBr, cm^{-1})		RMN (δ (ppm), DMSO- d_6 , TMS)			
			protons cymantréniques		CH ₃ (cymantréni- trénique)	CH ₃ (toluidine)
	H(1)	H(2)				
I	(C≡O) (SO ₂)	1930—2000 1050—1150	5.13 (1)	4.70 (2)	2.10 (3)	2.33 (3)
II	(C≡O) (SO ₂)	1930—2000 1050—1150	5.08 (2)	4.70 (1)	1.88 (3)	2.35 (3)
III	(C≡O) (SO ₂)	1930—2000 1050—1150	5.10 (1)	4.70 (2)	2.10 (3)	
IV	(C≡O) (SO ₂)	1930—2000 1050—1150	5.05 (2)	4.67 (1)	1.88 (3)	

Les sulfamides VII et VIII donnent des combinaisons sodiques solubles qui réagissent avec l'isocyanate de n-butyle en solution dans l'acétone avec formation de butylsulfonylurée de structure voisine de celle du tolbutamide. Les essais de préparation par condensation des chlorosulfonyl-CPMC sur la n-butyl urée furent négatifs. Les premiers essais succincts sur l'animal montrent une activité comparable au tolbutamide quel que soit l'isomère utilisé.

Partie expérimentale

Sulfonation par H_2SO_4

Acide méthyl-2 cymantrene sulfonique, sel de toluidine (I) et acide méthyl-3 cymantrene sulfonique, sel de toluidine (II). A 65.4 g de méthyl cymantrene (0.3 mol) dans 80 cm^3 d'anhydride acétique ajouter goutte à goutte 30 g d'acide

sulfurique à 97% (0.3 mol): maintenir 2 h à la température ordinaire puis une heure à 55–60°C. Verser sur la glace. Ajouter une solution de *p*-toluidine (34 g) dans 140 cm³ d'eau et 30 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le méthyl-2 cymantrène sulfonate précipite. Essorer. Diluer les eaux mères avec 400 cm³ d'eau et laisser reposer à la glacière: le méthyl-3 sulfonate cristallise lentement. Par recristallisation dans l'eau on obtient I et II purs. Rendement global 70% (I, F 208°C; II, F 150°C).

Acide méthyl-2 cymantrène-sulfonique, sel de p-chloraniline (III) et acide méthyl-3 cymantrène-sulfonique, sel de p-chloraniline (IV). Après avoir versé le mélange réactionnel sur la glace, ajouter une solution de 28.5 g de *p*-chloraniline dans 140 cm³ d'eau et 30 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Essorer le précipité obtenu et sécher. Reprendre le précipité par 200 cm³ de chloroforme bouillant. Essorer la fraction insoluble III laver avec 50 cm³ de chloroforme chaud, puis recristalliser de l'eau (F 213.5°C).

Evaporer le filtrat chloroformique et traiter le résidu gommeux par l'acétate d'éthyle chaud. Essorer les cristaux IV, recristalliser dans l'eau (F 183.5°C. Rendement global 75%).

Sulfonation par (CH₃)₃SiSO₃Cl

A 21.7 g de méthyl cymantrène (0.1 mol) dans 25 cm³ de chlorure de méthylène, ajouter goutte à goutte 19 g de chlorosulfonate de triméthylsilyl (0.1 mol). Chauffer 1 heure au reflux puis verser sur 200 g de glace. Ajouter une solution de *p*-toluidine (11 g) dans 50 cm³ d'eau et 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Essorer. Laver à l'eau glacée. Rendement 75%. L'étude RMN de mélange brut des sels permet de déterminer les taux respectifs de chaque isomère: 63% en isomère 1,2, 37% en isomère 1,3 d'après le rapport des aires respectives de chaque signal méthyle.

Méthyl-2 et méthyl-3 chlorosulfonyl-cymantrène (V et VI). Mettre en contact 32 g de méthyl-2 ou méthyl-3 cymantrène sulfonate de *p*-toluidine (0.075 mol) et 34 g de pentachlorure de phosphore (0.16 mol). La pâte fluide obtenue est portée dix minutes à 60°C. Après refroidissement, ajouter 200 cm³ de benzène, filtrer. Verser sur la glace. Evaporer la solution benzénique et chromatographier sur colonne de silice. L'élution au benzène fournit le méthyl-2 ou méthyl-3 chlorosulfonyl cymantrène (V, F 67.5°C; VI, F 76°C).

Méthyl-2 et méthyl-3 cymantrène-sulfonamide (VII et VIII). Mettre à l'autoclave 24 h à 110°C 5 g de méthyl-2 ou de méthyl-3 chlorosulfonyl-cymantrène (0.015 mol) dans 40 ml de méthanol saturé d'ammoniaque. Evaporer, solubiliser le résidu dans la soude 0.1 N et filtrer. L'acidification du filtrat par l'acide chlorhydrique donne les méthyl-2 ou méthyl-3 cymantrène sulfonamide (VII ou VIII). Recristalliser du mélange benzène cyclohexane (VII), F 110°C; VIII, F 126°C).

Méthyl-2 et méthyl-3 N-butyl-cymantrène sulfonylurée (IX et X). A 3 g de méthyl-2 ou méthyl-3 cymantrène sulfonamide (0.01 mol de VII ou VIII) dans le méthanol, ajouter un équivalent de soude N. La solution évaporée est reprise par 30 ml d'acétone puis chauffée à reflux durant 3 heures avec un équivalent d'isocyanate de butyle. Evaporer, reprendre le résidu par l'eau et acidifier par l'acide chlorhydrique. Les méthyl-2 et méthyl-3 N-butyl-cymantrène sulfonylurée (IX, X) recristallisent du chlorure de méthylène (IX, F 158°C; X, F 159°C).

Bibliographie

- 1 M. Cais et J. Kozikowski, *J. Amer. Chem. Soc.*, 21 (1960) 5667.
- 2 Ruschig et al. *US pat.* 2, 968, 158, 1961.
- 3 J. Kozikowski, R.E. Maginn et M. Sizen-Klove, 134th Meeting Amer. Chem. Soc., Chicago, Ill, Sept. 1958.
- 4 G.R. Knox et P.L. Pauson: *J. Chem. Soc.* (1958) 692.
- 5 Houben-Weyl, *Methoden der Anorganischen Chemie*, Bd. IX, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957/1958, p. 501.
- 6 R.J. Thomas, W.F. Anzilotti et G.F. Hennion, *Ind. Eng. Chem.* 32 (1940) 408; (1940) 42.
- 7 N. Duffaut, R. Calas et J. Dunoguès, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 516.
- 8 C. Brown, *NMR spectra of sulfur compounds, sulfur in organic and inorganic chemistry*, Vol. 3, Marcel Dekker, New York, 1972.
- 9 J.P. Gorlier, *Thèse pour le Doctorat d'Etat en Pharmacie Lille* octobre 1967.