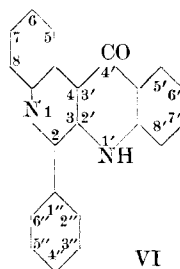
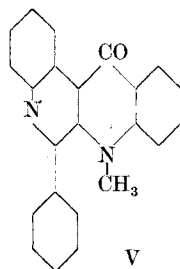
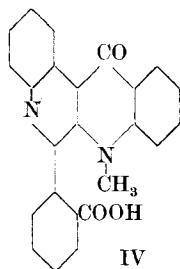
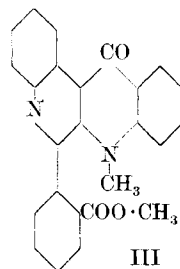
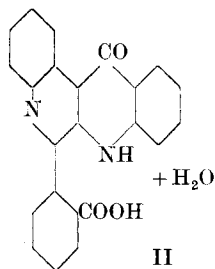
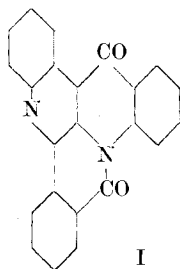


19. Etude sur les dérivés benzoylés de l'indigo VI¹⁾

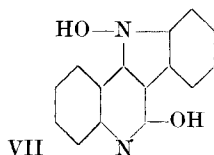
par Henri de Diesbach et Oscar Klement.

(5. II. 41.)

Il y a quelques années, l'un de nous a, avec la collaboration de *E. de Bie* et *F. Rubli*²⁾ proposé pour le jaune d'indigo 3G Ciba (Jaune Ciba) la formule I. L'alcali caustique à 15 % transforme le colorant en un dihydrate (II), celui-ci peut, par l'action du sulfate de diméthyle, être transformé en dérivé diméthylé ou monométhylé (III et IV), ce dernier donne par perte d'anhydride carbonique un nouveau produit (V). Si les formules proposées sont exactes, on peut considérer ces différentes substances comme des dérivés de la 2-phényl-(4'-oxo-1', 4'-dihydro-quinoléino-2', 3' : 3, 4)-quinoléine (VI).



Plus tard, l'un de nous a, avec la collaboration de *E. Moser*³⁾, effectué la synthèse du dérivé VI, en condensant l'isatine en solution alcaline avec l' ω -anilido-acétophénone et en cyclisant l'acide obtenu. Ce dérivé donnait par fusion alcaline le même dérivé que le jaune Ciba, soit la 4,3-(N-hydroxy)-indolo-2-oxy-quinoléine, ce qui semblait justifier les formules proposées.

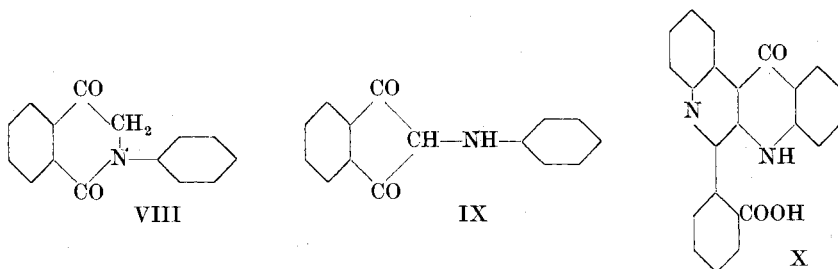


¹⁾ Helv. **23**, 469 (1940).

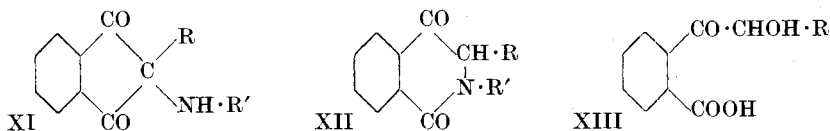
²⁾ Helv. **17**, 113 (1934).

³⁾ Helv. **20**, 132 (1937).

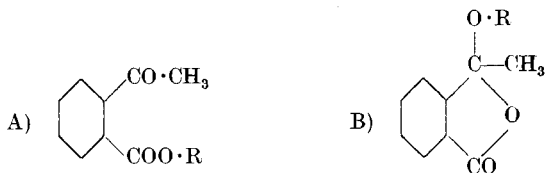
On avait essayé en son temps de condenser l'isatine en solution alcaline avec l'acide ω -anilino-acétophénone-o-carbonique, qui peut être préparé sous forme de son produit de cyclisation, la 1,4-dioxo-2-phényl-tétrahydro-isoquinoléine (VIII), ou avec le 1,3-dioxo-2-anilido-hydrindène (IX). Cette condensation aurait dû conduire au dérivé suivant (X):



qui, par cyclisation, se serait transformé en jaune Ciba (I). La condensation avait échoué et on avait cru en voir la raison dans la stabilité des produits VIII et IX. Nous avons pu au contraire constater que ces produits sont très instables, soit vis-à-vis des alcalis dilués, soit vis-à-vis des acides. Il s'élimine immédiatement de l'aniline, ce qui explique ces insuccès. Ce comportement est le même que celui qui a été constaté par *G. Wanag* et *U. Walbe*¹⁾ dans leurs études sur les dérivés de la 2-amino-indane-dione(1,3) XI. Ceux-ci se transformaient facilement en milieu alcalin en dérivés de la tétrahydro-isoquinoléine XII. Ces derniers, sous l'action des acides ou des alcalis, se scindent, par perte d'arylamine, en donnant des dérivés du type XIII:



Il fallait donc, pour tourner cette difficulté, se servir de dérivés de l'acide ω -anilido-acétophénone-o-carbonique, et nous avons d'abord essayé d'en préparer les esters. Mais ici on doit se demander quelle est la formule que l'on doit attribuer aux esters de l'acide acétophénone-o-carbonique et à leurs dérivés, car ils peuvent exister sous deux formes:



¹⁾ B. 71, 1448 (1938).

Ainsi *I. M. Heilbron* et *D. G. Wilkinson*¹⁾ ont préparé l'ester méthylique normal du type A de l'acide 3-méthyl-acétophénone-2-carbonique en traitant le sel d'argent de cet acide par de l'iodure de méthyle. Cet ester fond à 47—48° et donne une semicarbazone. Par contre, en estérifiant l'acide 3-méthyl-acétophénone-2-carbonique par l'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique, ils obtinrent comme *L. Westenberg* et *P. Wibaut*²⁾ l'ester de type B fondant à 71—72°, qui ne donne pas de semicarbazone.

*S. Gabriel*³⁾ a préparé l'ester éthylique de l'acide acétophénone-o-carbonique et a constaté qu'il avait la forme normale A, car il donnait une oxime. Nous avons également préparé cet ester, soit en faisant réagir l'alcool sur son chlorure d'acide, soit par introduction d'acide chlorhydrique gazeux dans sa solution alcoolique, soit par la méthode du sel d'argent, toutes ces méthodes conduisaient au même ester (p. d'éb. 160—163° à 12 mm.).

Semicarbazone. On dissout 3,8 gr. d'ester éthylique dans 10 cm³ d'alcool et on ajoute une solution de 2,2 gr. de chlorhydrate de semicarbazide et de 1,6 gr. d'acétate de sodium dans 8 cm³ d'eau. On chauffe le mélange à l'ébullition. Après quelques heures de repos on cristallise le produit de réaction dans l'alcool. Cristaux blancs fondant à 181°.

3,013 mg. subst. ont donné 0,444 cm³ N₂ (24°, 763 mm.)

C₁₂H₁₅O₃N₃ Calculé N 16,87; trouvé 17,00%

Les esters méthylique (p. d'éb. 158° à 12 mm.) et n-propylique (p. d'éb. 174° à 12 mm.) que nous avons préparés sont également sous la forme normale.

Il semble en être autrement des esters de l'acide ω -bromo-acétophénone-o-carbonique. L'ester méthylique a été préparé par *S. Gabriel*⁴⁾ sous forme de cristaux blancs fondant à 61—62° en saturant à froid la solution méthylique de l'acide par le gaz chlorhydrique. Cet ester ne donne pas de semicarbazone, il doit donc avoir la forme tautomère B. Nous avons préparé les esters éthylique et n-propylique de la même façon. Ces dérivés restent liquides et il semble, comme on le verra plus loin, que, quel que soit le mode de préparation, les deux formes A et B sont coexistantes avec une très grande proportion de forme B. On peut aussi préparer ces esters en bromurant, soit dans l'acide acétique à température ordinaire, soit dans le chloroforme vers 50°, les esters correspondants de l'acide acétophénone-o-carbonique.

Il est à remarquer que ces esters, lorsqu'ils sont sous leur forme tautomère B, n'échangent pas leur atome de brome contre de l'aniline.

¹⁾ Soc. 1932, 2809.

²⁾ R. 50, 188 (1931).

³⁾ B. 16, 1995 (1883); *Gabriel et Giebe*, B. 29, 2521 (1896).

⁴⁾ B. 40, 73 et 4227 (1907).

Le chlorure d'acide et l'anilide de l'acide ω -bromo-acétophénone-o-carbonique semblent également exister sous la forme tautomère. Nous reviendrons plus bas sur l'isomérisie des amides et des anilides.

Chlorure et anilide de l'acide ω -bromo-acétophénone-o-carbonique.

On chauffe 5 gr. d'acide avec 25 gr. de chlorure de thionyle jusqu'à dissolution complète, on distille le chlorure de thionyle sur le bain-marie puis on enlève les dernières traces de ce réactif dans le vide. On reprend la masse par de l'éther, on agite la solution éthérée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis on évapore l'éther à l'air. On cristallise les cristaux blancs qui se sont déposés dans très peu d'alcool (p. d'éb. 80°).

0,3448 gr. subst. ont donné 0,4276 gr. AgHal (AgCl.-AgBr)

$C_9H_6O_2ClBr$ Calculé AgHal 0,4369 gr.

Si l'on chauffe pendant quelques minutes le chlorure d'acide avec de l'alcool, il se transforme en ester. Si l'on recouvre soit le chlorure cristallisé, soit le chlorure brut avec de l'aniline, on obtient, avec dégagement de chaleur, l'anilide que l'on cristallise dans l'alcool et dans le xylène. L'anilide forme des cristaux blancs fondant à 151° avec décomposition.

5,327 mg. subst. ont donné 11,135 mg. CO_2 et 1,790 mg. H_2O

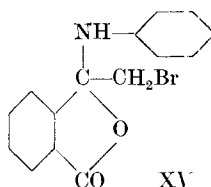
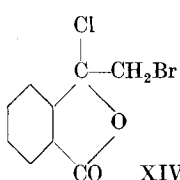
0,1979 gr. subst. ont donné 8,6 cm^3 N_2 (18°, 696 mm.)

12,154 mg. subst. ont donné 7,185 mg. AgBr

$C_{15}H_{12}O_2NBr$ Calculé C 56,60 H 3,80 N 4,40 Br 25,13%

Trouvé „ 57,01 „ 3,76 „ 4,64 „ 25,16%

Le comportement du chlorure d'acide et de l'anilide semblent justifier la supposition qu'il faut leur attribuer les formules suivantes :



Comme il a été dit plus haut, l'atome de brome des formes tautomères des esters et celui de l'anilide ne s'échangent pas contre l'aniline. Ce comportement semble être une confirmation de la formule proposée, car l'acide ω -bromo-acétophénone-o-carbonique échange facilement son brome, la présence d'un groupement alcoylique ou d'un reste arylaminique ne pourrait pas modifier si complètement les propriétés du brome si la forme normale subsistait.

Action de l'aniline sur les esters de l'acide ω -bromo-acétophénone-o-carbonique.

1. *Ester méthylique.* Si l'on recouvre l'ester méthylique (p. de f. 61—62°) avec un peu d'aniline, on ne constate aucun échauffement

et on peut récupérer, par addition d'acide chlorhydrique dilué, quantitativement l'ester inchangé. Si l'on chauffe l'ester méthylique avec la quantité correspondante d'aniline en solution pyridinique pendant une demi-heure, on obtient, après avoir éliminé par de l'acide minéral dilué les produits basiques, une masse pâteuse de laquelle on peut isoler une quantité appréciable d'anilide (XV). Si l'on chauffe l'ester méthylique ou l'anilide avec de l'aniline vers 160—180°, on obtient des produits jaunes et pâteux, contenant encore de l'halogène dont l'identification n'a pu être faite. On peut conclure de ces faits que l'ester méthylique est uniquement sous la forme du type B.

2. *Ester éthylique.* Cet ester, quel que soit son mode de préparation, reste liquide et se comporte de la même façon vis-à-vis de l'aniline. Il n'a pas été distillé pour éviter toute transformation. On mélange dans un cristalliseur 27 gr. de l'ester avec 19 gr. d'aniline. La réaction s'effectue avec un léger dégagement de chaleur et la masse se solidifie partiellement. Après quelques heures, on reprend la masse par de l'eau et de l'acide chlorhydrique dilué et on agite solution acide et suspension avec une grande quantité d'éther. On lave la solution éthérée avec de l'acide dilué puis avec de l'eau et on évapore l'éther. On obtient de la sorte une masse huileuse et brunâtre. Après quatre à cinq jours de repos, la masse a déposé une quantité appréciable de cristaux; on les essore fortement et les lave avec un peu d'éther. Ces cristaux ne sont autres que l'anilide (XV). Le rendement en anilide est de 20% de la théorie. Il n'est pas possible de retirer de la masse huileuse d'autres produits déterminés, ni par des dissolvants appropriés, ni par des méthodes chromatographiques.

En soumettant cette huile pendant 2—3 heures à la distillation à la vapeur d'eau, la moitié environ de l'huile passe avec la vapeur.

La masse restée dans le ballon se solidifie par refroidissement. Une partie très minime se dissout dans l'eau chaude et consiste en acides qui n'ont pas été identifiés. La majeure partie du produit donne après cristallisation dans l'alcool une substance brunâtre contenant de l'azote et libre d'halogène fondant au-dessus de 300°. On semble être en présence de produits de polymérisation dont la nature n'a pu être déterminée.

La partie de l'huile qui a passé avec la vapeur d'eau est reprise par de l'éther. Après évaporation de l'éther, on obtient une huile ayant des propriétés fortement lacrymogènes, ce qui n'était pas le cas avant la distillation à la vapeur d'eau. Il semble que la masse contient de petites quantités d' ω -bromo-acétophénone. Après 8—10 jours de repos, il se dépose une quantité considérable de gros cristaux. On les essore fortement, on les sèche sur de la porcelaine déglazée, puis on les débarrasse de l'huile attenante en les étendant entre

deux papiers filtres avec surcharge pendant un à deux mois. Les cristaux, qui n'ont plus d'effet lacrymogène, peuvent être facilement cristallisés dans l'éther de pétrole. Ils fondent à 55° et ont donné à l'analyse les résultats suivants:

5,122 mg. subst. ont donné 9,075 mg. CO₂ et 1,900 mg. H₂O

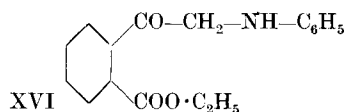
11,751 mg. subst. ont donné 8,660 mg. AgBr

C₁₁H₁₁O₃Br Calculé C 48,71 H 4,09 Br 29,49%

Trouvé „ 48,32 „ 4,15 „ 31,36%

Ces résultats indiquent que l'on est en présence de l'ester éthylique de l'acide ω-bromo-acétophénone-o-carbonique, auquel il faut attribuer très probablement la formule tautomère (type B). En effet, il n'a pas été possible d'obtenir de cet ester une oxime ou une semicarbazone.

Les huiles qui étaient mélangées à ces cristaux d'ester contiennent de l'halogène et de l'azote et semblent contenir une très petite quantité de l'ester normal de l'acide ω-anilino-acétophénone-o-carbonique



car elles donnent avec l'isatine un produit de condensation, tandis qu'aucun des autres produits séparés dans la distillation à la vapeur d'eau ne donne cette réaction.

*Condensation de l'isatine avec le produit de réaction de l'aniline avec l'ester éthylique de l'acide ω-bromo-acétophénone-o-carbonique*¹⁾.

On met en présence dans un cristalliseur 27 gr. d'ester et 19 gr. d'aniline et on opère comme il a été indiqué plus haut mais sans distiller à la vapeur d'eau.

33 gr. de la masse huileuse, 60 gr. d'isatine et 60 gr. de potasse caustique sont dissous dans un mélange de 100 cm³ d'alcool et de 100 cm³ d'eau. On chauffe la masse pendant 8 heures au réfrigérant ascendant, on dilue la solution après refroidissement avec de l'eau et on acidule par un excès d'acide chlorhydrique. Après deux jours, on essore le précipité qui s'est déposé et le reprend plusieurs fois avec de l'eau bouillante pour éliminer l'isatine. Le résidu brun, solide à froid, est repris par de l'alcool bouillant. On essore à chaud et il reste 0,3 à 0,5 gr. d'un produit jaunâtre que l'on cristallise dans le nitrobenzène. On obtient 0,2 gr. de petites aiguilles jaunes, solubles dans le bicarbonate de sodium et fondant à 273° avec perte d'anhydride carbonique.

2,835 mg. subst. ont donné 7,870 mg. CO₂ et 1,050 mg. H₂O

3,657 mg. subst. ont donné 0,243 cm³ N₂ (24°, 743 mm.)

C₂₃H₁₄O₃N₂ Calculé C 75,38 H 3,85 N 7,65%

Trouvé „ 75,71 „ 4,14 „ 7,47%

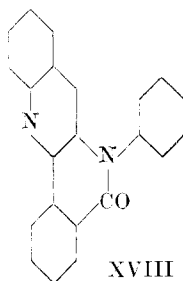
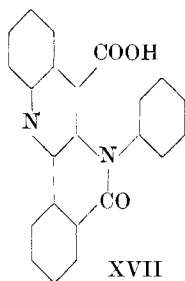
¹⁾ Les premiers essais de cette réaction ont été exécutés par M. Edouard Moser.

On est en présence du lactame de l'acide 2-(o-carboxy-phényl)-3-anilino-quinoléine-4-carbonique(XVII).

Chauffé au-dessus de son point de fusion, l'acide donne le lactame de la 2-(o-carboxy-phényl)-3-anilino-quinoléine(XVIII) qui forme après cristallisation dans le xylène des aiguilles jaunes fondant à 276°.

3,815 mg. subst. ont donné 0,288 cm³ N₂ (24°, 739 mm.)

C₂₂H₁₄ON₂ Calculé N 8,70; trouvé N 8,44%



Remarques. Si l'on remplace dans les opérations précédentes l'ester éthylique par l'ester n-propylique correspondant, le rendement en produit de condensation avec l'isatine est légèrement plus fort. Il ne se forme aucun produit de condensation avec l'isatine si l'on a effectué la condensation des esters bromurés avec l'aniline en présence de pyridine sur le bain-marie. Il est possible que dans cette réaction tout l'ester se transforme en la forme tautomère, car le rendement en anilide(XV) est beaucoup plus considérable que dans les réactions faites à froid.

Les mauvais rendements obtenus dans la condensation proviennent sans doute du fait que la condensation, se faisant en solution alcaline très forte, une bonne partie de l'ester normal(XVI) se transforme en acide avant de se condenser avec l'isatine et l'on a vu plus haut que cet acide n'est pas stable en présence d'alcali, mais qu'il élimine son aniline.

Outre cette cause, il semble également que les esters bromurés de type normal peuvent aussi réagir par l'action de deux molécules sur une molécule d'aniline. Il n'a pas été possible d'isoler un produit de ce genre, on a pu obtenir un dérivé s'y rapportant de la façon suivante:

On bromure 10 gr. de l'ester éthylique de l'acide acétophénone-o-carbonique par les méthodes usuelles, on mélange à froid l'ester bromuré avec de l'aniline, puis, une fois la réaction terminée, on reprend la masse par de l'acide chlorhydrique dilué. On dissout l'huile résiduelle dans un mélange de 50 cm³ d'alcool et de 50 cm³ d'eau, dans lequel on a dissous 40 gr. de potasse caustique. Après avoir fait bouillir ce mélange pendant 6 heures on laisse refroidir

et on extrait les huiles restées insolubles par de l'éther. Lorsqu'on acidule la solution alcaline par de l'acide chlorhydrique, on obtient un précipité jaunâtre que l'on cristallise dans l'alcool. On obtient de petites aiguilles légèrement jaunâtres, fondant à 297°. Elles sont insolubles à froid dans le bicarbonate et le carbonate de sodium, solubles dans la soude caustique à froid et dans le carbonate à chaud.

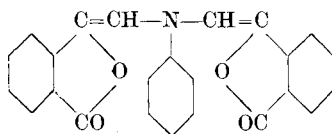
2,855 mg. subst. ont donné 7,880 mg. CO₂ et 1,160 mg. H₂O

4,037 mg. subst. ont donné 0,138 cm³ N₂ (22,5°, 742 mm.)

C₂₄H₁₅O₄N Calculé C 75,57 H 3,97 N 3,67%

Trouvé „ 75,28 „ 4,54 „ 3,85%

Ces résultats semblent indiquer que l'on est en présence d'un dérivé de formule



provenant de l'anhydrisation de l'acide correspondant dont l'ester aurait été contenu dans le produit brut de réaction de l'aniline sur les esters ω -bromurés.

Lactame de l'acide 2-phényl-(4'-oxo-1',4'-dihydro-quinoléino-2',3'; 3,4)-quinoléino-2''-carbonique (I).

L'acide de formule XVII décrit plus haut ne se cyclise pas par l'acide sulfurique concentré. On peut pour cette cyclisation employer deux méthodes:

On dissout l'acide dans très peu de nitrobenzène chaud, on ajoute du pentoxyde de phosphore et on chauffe cinq minutes à l'ébullition. Après deux jours, on essore le précipité, on le lave avec de l'alcool, de l'éther, de la soude caustique chaude et de l'eau chaude et on le cristallise dans le toluène. On obtient des aiguilles jaunes fondant sans décomposition à 297° et qui ont donné à l'analyse les résultats suivants:

2,900 mg. subst. ont donné 8,390 mg. CO₂ et 0,950 mg. H₂O

3,446 mg. subst. ont donné 0,247 cm³ N₂ (20°, 747 mm.)

C₂₃H₁₂O₂N₂ Calculé C 79,29 H 3,47 N 8,05%

Trouvé „ 78,90 „ 3,66 „ 8,21%

On peut également procéder de la façon suivante: On dissout l'acide dans un excès de chlorure de thionyle et après avoir chauffé pendant une heure à l'ébullition, on distille le chlorure de thionyle et on chauffe le résidu pendant une heure sur le bain-marie. On reprend la masse par de la soude caustique dans laquelle elle est insoluble, on lave avec de l'eau chaude et on cristallise dans le toluène. On obtient des aiguilles jaunes fondant à 293—294°.

2,905 mg. subst. ont donné 7,700 mg. CO₂ et 1,010 mg. H₂O

3,791 mg. subst. ont donné 0,255 cm³ N₂ (22°, 738 mm.)

C₂₃H₁₆O₄N₂ Calculé C 71,85 H 4,20 N 7,29%

Trouvé „ 72,29 „ 3,89 „ 7,56%

La nature de ce produit intermédiaire n'a pas été étudiée, mais si l'on chauffe une demi-heure sa solution dans l'acide sulfurique concentré, on obtient le produit final fondant à 297°. Le point de fusion de 297° et l'insolubilité complète du nouveau dérivé dans une solution alcaline de dithionite de sodium montrent *que la formule I ne saurait être attribuée au jaune Ciba*; malheureusement, les quantités très petites de produit obtenues n'ont pas permis d'étudier sa dégradation alcaline.

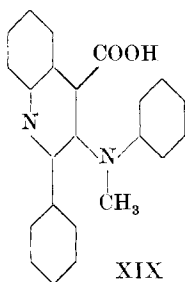
Synthèse de la 2-phényl-(4'-oxo-1'-méthyl-1',4'-dihydro-quinoléino-2',3:3,4)-quinoléine (V).

1. On chauffe pendant 18 heures à l'ébullition un mélange de 10 gr. de ω -(N-méthyl-anilino)-acétophénone¹⁾ et de 20 gr. d'isatine dans 40 cm³ de potasse caustique à 40 %. On dilue ensuite avec 80 cm³ d'eau et on filtre à froid. On acidule la solution alcaline par de l'acide acétique, on filtre et on lave le résidu plusieurs fois avec de l'eau chaude, puis on cristallise le produit de réaction dans l'alcool. Le rendement est de 7 gr.

0,1285 gr. subst. ont donné 9,7 cm³ N₂ (17°, 698 mm.)

C₂₃H₁₈O₂N₂ Calculé N 7,91; trouvé N 8,16%

L'acide 2-phényl-3-(N-méthyl-anilino)-quinoléine-4-carbonique (XIX) ainsi obtenu



forme des cristaux jaunes fondant à 287° assez solubles dans les acides minéraux. L'acide sulfurique concentré ou à 70 % provoque une sulfonation.

2. La cyclisation du produit précédent a été effectué de la façon suivante:

On mélange intimement 1 gr. d'acide avec 5 gr. de pentoxyde de phosphore, on ajoute ½ cm³ de nitrobenzène et l'on chauffe la masse pendant une heure et demie à 140—145°. Après 12 heures, on reprend par de l'eau et on distille le nitrobenzène à la vapeur d'eau. Le résidu est lavé avec de l'alcali caustique bouillant et avec de l'eau, puis on le cristallise dans l'alcool. Le rendement est de 0,6 gr.

¹⁾ Staedel et Siepermann, B. 14, 983 (1881).

5,004 mg. subst. ont donné 15,025 mg CO₂ et 2,270 mg H₂O

3,007 mg. subst. ont donné 0,220 cm³ N₂ (25°, 755 mm.)

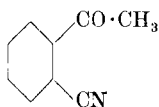
C ₂₃ H ₁₆ ON ₂	Calculé C 82,12	H 4,79	N 8,33%
Trouvé „	81,94	„ 5,07	„ 8,33%

La 2-phényl-(4'-oxo-1'-méthyl-1',4'-dihydro-quinoléino-2',3':3,4)-quinoléine(V) forme des aiguilles jaunes fondant à 249—250°. Le produit de même formule préparé par méthylation de l'hydrate du jaune Ciba et par élimination du groupement carboxylique¹⁾ fond à 168°. Des essais préliminaires de dégradation alcaline des deux produits conduisent à des résultats différents. Cette dégradation qui sera étudiée à fond, donnera probablement des indications sur la constitution différente de ces deux dérivés. Pour le moment, on peut conclure que la formule V proposée en son temps pour le dérivé fondant à 168° ne lui est pas applicable. Ceci infirme à nouveau la formule I attribuée au jaune Ciba.

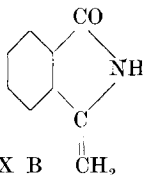
Autres essais pour synthétiser un dérivé de formule I.

Les rendements très précaires obtenus dans la condensation des esters de l'acide ω -anilino-acétophénone-o-carbonique avec l'isatine nous ont incités à remplacer le groupement carboxylique par des atomes ou groupements d'atomes que l'on pourrait dans la suite échanger contre un groupement carboxylique. Quoique ces essais n'aient pas conduit au but, les résultats obtenus sont une contribution à l'étude des dérivés o-substitués de l'acétophénone et méritent par ce fait d'être rapportés.

Le procédé le plus simple aurait été de partir de l'o-cyanoacétophénone. Ce dérivé a été préparé par I. H. Helberger et A. v. Rebay²⁾ par l'action du cyanure cuivreux en solution pyridinique bouillante sur l'o-bromo-acétophénone. D'après ces auteurs, on peut attribuer à la cétone deux formules:



XX A



XX B

Pour justifier la formule A, J. H. Helberger, A. v. Rebay et D. B. Hever³⁾ donnent comme argument que le nitrile peut être, par ébullition en suspension aqueuse, saponifié en un amide de p. de f. 152° qui peut être retransformé en nitrile par du pentoxyde de phosphore. A l'appui de la formule B, ces auteurs⁴⁾ montrent que par réduction du nitrile par de l'hydrogène en présence de palladium en solution aqueuse alcoolique en présence d'acide bromhydrique on

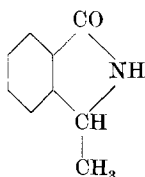
¹⁾ Hope et Richter, Soc. 1932, 2786.

²⁾ A. 531, 284 (1937).

³⁾ A. 533, 211 (1938).

⁴⁾ A. 539, 197 (1939).

obtient, non pas une amine primaire, mais un dérivé auquel ils attribuent la formule:



On serait donc porté à admettre que les deux formes peuvent coexister ou se transformer facilement l'une dans l'autre.

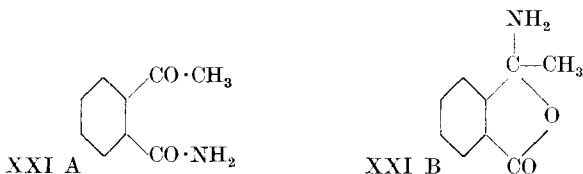
Nous avons constaté que la saponification du nitrile, comme elle est indiquée par les auteurs précités, n'avait pas toujours lieu et que, sans raison apparente, le nitrile résiste quelquefois à la saponification dans l'eau et même dans les acides dilués, peut-être par tautomérisation. Nous avons également préparé la semicarbazone du nitrile correspondant à la formule XX A en mélangeant une solution alcoolique du nitrile avec une solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de potassium et en chauffant ce mélange pendant quelques minutes. On obtient, après cristallisation dans l'alcool, des cristaux blancs fondant à 216°.

2,859 mg. subst. ont donné 0,683 cm³ N₂ (23°, 763 mm.)

C₁₀H₁₀ON₄ Calculé N 27,72; trouvé N 27,66%

J. H. Helberger et A. v. Rebay¹⁾ avaient obtenu avec de la semicarbazide en solution d'alcool méthylique de la méthyl-phthalazone comme lorsqu'ils employaient de l'hydrate d'hydrazine.

Ces possibilités de tautomérisation dans le nitrile se retrouvent probablement dans les amides et les anilides. Si l'amide préparée par saponification du nitrile doit avoir la forme normale (XXI A), l'amide préparée par W. I. Karstake et R. C. Huston en traitant le chlorure d'acide de l'acide acétophénone-o-carbonique par de l'ammoniaque et fondant à 116°²⁾ doit très probablement correspondre à la formule XXI B.



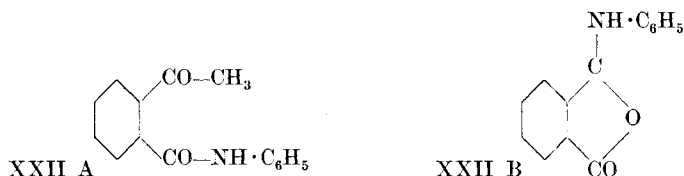
Ces mêmes auteurs ont préparé par l'action de l'aniline sur le chlorure d'acide un anilide fondant à 156° auquel on peut attribuer la formule XXII B, tandis que E. Mertens³⁾ a préparé par l'action

¹⁾ A. 531, 284 (1937).

²⁾ Am. Soc. 31, 482 (1909).

³⁾ B. 19, 2371 (1886).

de l'aniline sur l'acide phthalylacétique un anilide fondant à 189—192° auquel on peut attribuer la formule XXII A.



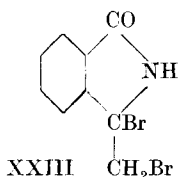
On voit d'après ces exemples que les chlorure et anilide de l'acide acétophénone-o-carbonique peuvent exister sous la forme tautomère comme nous l'avons constaté pour les dérivés de l'acide ω-bromo-acétophénone-o-carbonique.

Bromuration de l'o-cyano-acétophénone.

On dissout 5,8 gr. d'o-cyano-acétophénone dans 25 cm³ d'acide acétique glacial et on ajoute 6,4 gr. de brome à la température du bain-marie. Le brome disparaît après 5—10 minutes. On verse la masse dans de l'eau et on cristallise le précipité dans beaucoup d'alcool. Le nouveau dérivé forme des cristaux blancs fondant à 245°; il contient deux atomes de brome qui ne sont pas échangeables contre de l'aniline. Une bromuration dans le chloroforme a donné un résultat identique.

13,919 mg. subst. ont donné 17,100 mg AgBr
 $C_9H_7ONBr_2$ Calculé Br 52,42; trouvé Br 52,28%

Il semble donc que, comme dans la réduction, le nitrile a réagi sous sa forme tautomère (XX B) et qu'il y a eu addition de brome à la double liaison. On doit attribuer au nouveau dérivé la formule XXIII.



Ce nouveau produit ne se prête naturellement pas aux synthèses projetées.

Essais avec l'o-bromo-acétophénone.

Cette cétone se prépare d'après J. H. Helberger¹⁾ en faisant réagir le chlorure de l'acide o-bromo-benzoïque sur le sel de sodium de l'ester acétyl-acétique et en saponifiant le dérivé obtenu par de l'acide sulfurique de moyenne concentration. Cette cétone se condense avec l'isatine par les méthodes usuelles.

¹⁾ A. 529, 214 (1937).

Si l'on ajoute à une solution d'o-bromo-acétophénone dans l'acide acétique glacial ou dans le chloroforme deux atomes de brome, l'halogène disparaît immédiatement, même à froid. Ce premier atome de brome semble entrer dans le noyau. Une seconde molécule de brome réagit vers 50°. La masse de réaction isolée reste huileuse et semble être un mélange de cétones bromurées. Ce mélange ne réagit pas avec l'aniline ni à froid, ni à chaud en solution pyridinique.

Si l'on chauffe le mélange des cétones bromurées avec de l'aniline en solution alcoolique, on obtient des produits de décomposition. Comme on pourrait supposer d'après ce comportement que le brome n'est pas entré dans le groupement méthylique, nous avons préparé d'après *J. Meisenheimer, P. Zimmermann et U. v. Kummer*¹⁾ l' ω -bromo-5-nitro-2-bromo-acétophénone fondant à 66—67°. Cette cétone ne réagit également pas avec l'aniline à froid. On peut, par contre, effectuer la réaction en solution alcoolique:

On dissout 3 gr. de cétone et 2 gr. d'aniline dans 10 gr. d'alcool méthylique et l'on chauffe à l'ébullition jusqu'à ce que la solution devienne brun-foncé (2 min. env.). On refroidit rapidement la solution, on l'additionne d'acide nitrique dilué et d'eau; l'huile qui s'est déposée se solidifie avec le temps. On essore et on cristallise dans l'alcool méthylique. L' ω -anilino-2-bromo-5-nitro-acétophénone ainsi obtenue forme des cristaux jaune-rougeâtre fondant à 114°.

3,051 mg. subst. ont donné 0,212 cm³ N₂ (23°, 763 mm.)

C₁₄H₁₁O₃N₂Br Calculé N 8,35; trouvé N 8,04%

Le produit est très sensible et se modifie facilement même par cristallisation dans l'alcool éthylique; les rendements sont mauvais. Il est à supposer que les insuccès dans l'action de l'aniline sur les dérivés o-bromurés ont leur cause dans cette grande sensibilité.

Essais avec l'o-amino-acétophénone.

L' ω -bromo-o-nitro-acétophénone a été préparé d'après *P. Ruggli et H. Reichwein*²⁾ en bromurant l'o-nitro-acétophénone en solution de chloroforme. Il est à remarquer que ce dérivé ne réagit pas avec l'aniline à froid et en solution pyridinique en présence d'aniline on n'obtient que le produit d'addition de la cétone nitrée avec la pyridine décrit par les mêmes auteurs²⁾. L'échange est, par contre, possible en solution alcoolique:

On chauffe pendant une minute à l'ébullition une solution de 1 gr. de cétone et de 1 gr. d'aniline dans 10 cm³ d'alcool éthylique à l'ébullition. La solution devient brune, un temps de réaction plus prolongé est nuisible. On refroidit rapidement en ajoutant de l'eau froide et un peu d'acide nitrique. Après que la masse est devenue

¹⁾ A. 446, 220 (1926).

²⁾ Helv. 20, 915 (1937).

solide, on l'essore et on la lave avec de l'eau et très peu d'alcool. Le produit réactionnel, l' ω -anilino-2-nitro-acétophénone cristallise dans l'alcool en paillettes jaunes fondant à 157°.

3,108 mg. subst. ont donné 0,302 cm³ N₂ (24°, 755 mm.)

C₁₄H₁₂O₃N₂ Calculé N 10,92; trouvé N 11,08%

L' ω -bromo-o-amino-acétophénone se prépare d'après *P. Ruggli* et *H. Reichwein*¹⁾ en réduisant le dérivé nitré correspondant en solution d'acide sulfurique concentré par de la poudre de cuivre.

Si l'on recouvre l'amine précédente par de l'aniline, la réaction s'effectue avec un fort dégagement de chaleur et la masse se solidifie. Après une heure, on reprend par de l'eau sous addition d'une quantité d'acide minéral juste suffisante pour dissoudre l'excès d'aniline et on essore. Cristallisée dans l'alcool, l' ω -anilino-o-amino-acétophénone forme des cristaux grisâtres fondant à 134°, solubles dans les dissolvants organiques et dans les acides minéraux.

0,2652 gr. subst. ont donné 30,1 cm³ N₂ (16°, 699 mm.)

C₁₄H₁₄ON₂ Calculé N 12,39; trouvé N 12,33%

Des essais entrepris pour remplacer le groupement aminogène par le brome, l'iode ou le cyanogène ont échoué, le diazonium formant probablement un cycle dont la nature n'a pas été déterminée. Un corps de cette nature a été préparé en chauffant la solution de diazonium avec de l'alcali: on obtient un produit qui forme des cristaux brunâtres après cristallisation dans l'alcool amylique. Ils fondent à 283°.

5,134 mg. subst. ont donné 13,261 mg. CO₂ et 2,231 mg. H₂O

2,710 mg. subst. ont donné 0,415 cm³ N₂ (18°, 752 mm.)

C₁₄H₁₁ON₃ Calculé C 70,87 H 4,67 N 17,71%

Trouvé .. 70,49 .. 4,86 .. 17,79%

Condensation avec l'isatine. On chauffe un mélange de 4,5 gr. d' ω -anilino-o-amino-acétophénone et de 4,5 gr. d'isatine dans 12 cm³ de potasse caustique à 33 % pendant 18 heures à l'ébullition. On dilue avec 150 cm³ d'eau froide et on filtre de quelques impuretés. On dilue à nouveau avec 150 cm³ d'eau et on acidule la solution avec de l'acide acétique dilué. On obtient un précipité jaune que l'on essore après quelques heures. On le cristallise dans beaucoup d'eau pour enlever les restes d'isatine. Le produit réactionnel est soluble dans le bicarbonate de sodium, les acides minéraux, l'alcool et l'acide acétique glacial, il est insoluble dans le benzène et le xylène. Pour l'analyse, il a été cristallisé dans le nitrobenzène. L'acide 2-(o-amino-phényl)-3-anilino-quinoléine-4-carbonique (XXIV) fond à 246°.

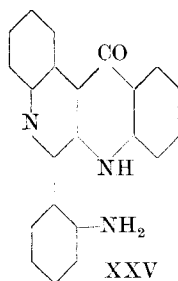
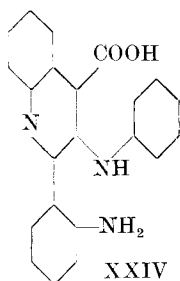
2,940 mg. subst. ont donné 0,302 cm³ N₂ (23°, 761 mm.)

C₂₂H₁₇O₂N₃ Calculé N 11,83; trouvé N 11,86%

¹⁾ Helv. **20**, 916 (1937).

Cyclisation. La cyclisation ne peut pas s'effectuer avec de l'acide sulfurique concentré; on opère de la façon suivante:

On mélange 0,5 gr. d'acide et 5 gr. de pentoxyde de phosphore, on humecte la masse avec quelques gouttes de nitrobenzène bien sec et on chauffe pendant deux heures à 125—130°. Après deux jours, on reprend par de l'eau et on essore, on éloigne le nitrobenzène qui imprègne la masse par un peu d'éther, puis on lave le précipité avec de l'alcali chaud, de l'eau et un peu d'alcool méthylique. Après cristallisation dans l'alcool, la 2-(2''-amino-phényl)-(4'-oxo-1',4'-dihydro-2',3':3,4)-quinoléine(XXV) se présente sous forme de cristaux jaunes fondant à 262°.



Des essais de remplacement du groupement aminogène par des halogènes ou du cyanogène ont échoué. Le diazonium semble former un cycle avec le groupement iminogène voisin.

Comme la méthode de préparation de l'*o*-bromo-*o*-amino-acétophénone décrite plus haut ne se prête pas à l'obtention de quantités considérables de produit, nous sommes arrivés à tourner cette difficulté. A. v. Baeyer et F. Bloem¹⁾ ont constaté que si l'on bromure l'acétyl-*o*-amino-acétophénone dans l'acide acétique, on obtient une bromuration dans le noyau; on obtient partiellement une bromuration dans la chaîne si on opère en faisant agir des vapeurs de brome sur la substance acétylée.

Nous avons constaté que le dérivé benzoylé se bromure uniquement dans la chaîne latérale.

o-Bromo-*o*-benzoylamino-acétophénone. On dissout 5 gr. d'*o*-benzoylamino-acétophénone²⁾ dans 25 gr. d'acide acétique glacial et l'on ajoute à la température du bain-marie 3,3 gr. de brome, puis on verse la solution refroidie dans de l'eau. Le produit de réaction se dépose peu à peu, on l'essore et on le cristallise dans l'alcool. Il forme des cristaux blancs fondant à 122°.

0,1985 gr. subst. ont donné 8,5 cm³ N₂ (19°, 694 mm.)

C₁₅H₁₂O₂NBr Calculé N 4,40; trouvé N 4,57%

¹⁾ B. 17, 965 (1884).

²⁾ Camps, Arch. Pharm. 239, 597 (1901).

ω-Anilino-o-benzoylamino-acétophénone. On dissout 5 gr. du produit bromuré dans 40 cm³ d'alcool, on ajoute 4 gr. d'aniline et on chauffe la solution pendant une demi-heure sur le bain-marie.

On dilue avec de l'eau et un peu d'acide minéral et on cristallise le produit de réaction dans l'alcool. Le nouveau dérivé forme des cristaux jaunâtres fondant à 166°.

0,1275 gr. subst. ont donné 10,3 cm³ N₂ (18°, 695 mm.)

C₂₁H₁₈O₂N₂ Calculé N 8,48; trouvé N 8,66%,

Si l'on condense ce produit avec de l'isatine en solution de potasse caustique à 33 %, le groupement benzoyle est éliminé et l'on obtient facilement le produit de condensation de formule XXIV.

Institut de chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

20. Über die stereoisomeren Formen des o,p'-Dinitro-stilbens: Phenanthren-Synthesen III

(5. Mitteilung über cis-trans-isomere Stilbene¹⁾)

von Paul Ruggli und Alfred Dinger.

(7. II. 41.)

In früheren Arbeiten²⁾ haben wir die Bedeutung der cis-Konfiguration bei o-Amino-stilbenen für das Gelingen der Phenanthren-synthese nach *R. Pschorr* hervorgehoben. Andererseits kann das Eintreten dieses Ringschlusses als Beweis für die cis-Konfiguration von Stilbenderivaten benutzt werden und ist ein nützliches Kriterium, wenn andere Eigenschaften, z. B. die Stabilitätsverhältnisse der Isomeren, keine sichere Aussage gestatten. Unter diesem Gesichtspunkt wurde in der vorliegenden Arbeit das noch unbekannte o,p'-Dinitro-stilben (V, VII) untersucht³⁾, das sich insofern bemerkenswert verhält, als hier auch die cis-Form recht stabil ist und beide Stereoisomere denselben Schmelzpunkt (140°) besitzen, was die Aufklärung etwas verzögerte; doch geben beide Formen eine Schmelzpunkts-erniedrigung miteinander. Die zufällige Identität der Schmelzpunkte ist übrigens nicht sehr auffallend, da die Schmelzpunkte von cis- und trans-o-Nitro-stilben (65° bzw. 73°)⁴⁾ auch nahe beieinander liegen.

¹⁾ Frühere Mitteilungen *Helv.* **18**, 853 (1935); **19**, 996, 1288 (1936); **20**, 37 (1937).

²⁾ *P. Ruggli* und *A. Staub*, *Helv.* **19**, 1288 (1936); **20**, 37 (1937).

³⁾ Andere cis-trans-Paare der Stilbenreihe sind inzwischen von *C. Weygand* und Mitarbeitern untersucht worden, vgl. *J. pr. [2]* **151**, 204, 227, 231 (1938); *B.* **71**, 2474 (1938); **73**, 765, 771 (1940).

⁴⁾ *P. Ruggli* und *A. Staub*, *Helv.* **20**, 38, 44 (1937). Der in der früheren Literatur erwähnte niedere Schmelzpunkt der cis-Form bezog sich auf ein unreines Präparat der damals schwer zugänglichen Verbindung.