

Zusammenfassung.

1. In der Kette der chemischen Reaktionen des intermediären Zellstoffwechsels kommt dem Kaliumion eine bedeutende Rolle zu. Das Kaliumion steht dem Umsatz der Eiweisskörper, der Lipide und besonders der Kohlehydrate sehr nahe und ist oft mit der Bindung und dem Freiwerden der Phosphorsäure vergesellschaftet. Bei der analytischen Ermittlung des Kaliums in tierischem Material ist zu beachten, dass normalerweise das Kalium in vielen Organen und besonders in der Leberzelle gleichzeitig mit Glykogen und mit Wasser abgelagert wird.

2. Das Schilddrüseninkret, das als Hormon des allgemeinen Stoffwechsels bekannt ist, hat auch Beziehungen zum Kaliumionenumsatz. Die normalerweise bestehende enge Korrelation zwischen Kalium-, Glykogen- und Wassergehalt der Leber wird durch das Thyroxin gestört. Ein Überschuss an Schilddrüsenhormon hemmt die Glykogenablagerung in der Leber, führt aber dagegen eine merkliche Erhöhung des Kaliumgehaltes dieses Organs herbei.

Fräulein *Erika Wyss* danke ich für die Mithilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Physiologisches Institut der Universität Bern (Hallerianum).

146. Etude sur les acides 1,4-dialdéhydo-benzène-2,5-dicarbonique et 1,3-dialdéhydo-benzène-4,6-dicarbonique

par **Henri de Diesbach** et **Henri Riat**.

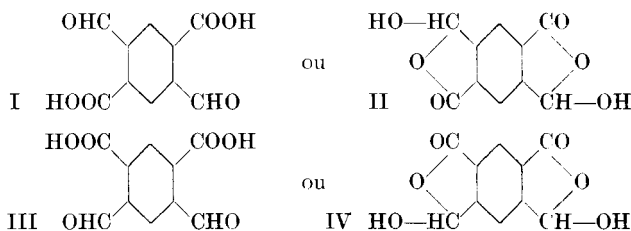
(21. X. 41.)

Il y a quelques années, l'un de nous avait, avec la collaboration de *G. Zurbriggen*¹⁾, préparé ces deux acides, mais les nombreuses réactions qu'il serait possible d'effectuer avec ces produits de départ avaient à peine été effleurées. Or l'acide o-phthalaldéhydrique, découvert par *Racine*²⁾, et surtout son dérivé di-oxy méthylé, l'acide opianique, ont fait l'objet de nombreuses études dues surtout à *C. Liebermann* et à *A. Bistrzycki* et son école. Il était donc intéressant d'essayer, avec les deux acides qui nous occupaient, les différentes réactions effectuées avec l'acide o-phthalaldéhydrique et ses dérivés.

Une première question se posait: On sait que l'acide o-phthalaldéhydrique peut, suivant les circonstances, réagir soit sous la forme aldéhydrique, soit sous celle d'un 3-hydroxy-phtalide. Il pouvait donc en être de même pour les deux acides entrant en considération.

¹⁾ *Helv.* **8**, 546 (1925).

²⁾ *A.* **239**, 81 (1887).

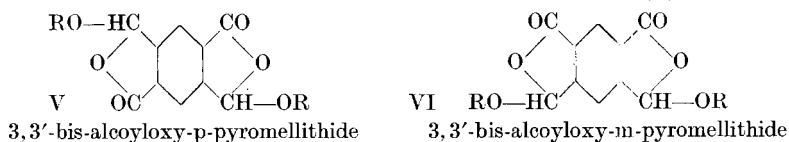


Il peut naturellement aussi y avoir un état intermédiaire s'il se trouve une fonction aldéhydique et un hydroxy-phthalide dans la même molécule.

Les acides dialdéhydo-dicarboniques ont été préparés par bromuration des chlorures des acides cumidiniques correspondants et saponification des dérivés bromurés obtenus par une suspension aqueuse de carbonate de calcium. C'est la méthode employée par *H. de Diesbach* et *G. Zurbriggen*. Elle a été modifiée en effectuant la bromuration non pas du chlorure d'acide fondu mais par bromuration de sa solution dans peu de trichlorobenzène. Les rendements en acide I sont de beaucoup supérieurs au rendement en acide III. Aussi les réactions suivantes n'ont elles pas toujours été effectuées avec l'acide III.

Esters.

L'acide o-phthalaldéhydique et ses dérivés donnent par simple ébullition avec de l'alcool des esters correspondants à des alcoyl-oxyphthalides, car ils ne réagissent pas avec la phénylhydrazine. Les acides qui nous occupent ne réagissent pas avec l'alcool seul mais par introduction d'acide chlorhydrique gazeux dans le mélange bouillant. Les esters obtenus sont sous la forme de dérivés de la pyromellithide.



On suspend l'acide dans 150 fois son poids de l'alcool correspondant et on fait passer dans la solution bouillante de l'acide chlorhydrique gazeux. Lorsque l'acide est entré en solution on évapore la moitié ou les deux tiers de la solution. L'ester qui cristallise par refroidissement peut être recristallisé dans l'alcool correspondant; les produits obtenus sont peu solubles dans l'alcool et l'acide acétique glacial, ils sont insolubles dans l'éther et le benzène.

Il a été préparé du type V: Le dérivé diméthylque, cristaux blancs fondant à 205—206°.

0,1346 gr. subst. ont donné 0,2834 gr. CO₂ et 0,0513 gr. H₂O

C ₁₂ H ₁₀ O ₆	Calculé	C 57,60	H 4,02%
	Trouvé	,, 57,46	,, 4,27%

Le dérivé diéthylique forme des cristaux blancs fondant à 203°.

0,1410 gr. subst. ont donné 0,3118 gr. CO₂ et 0,0680 gr. H₂O

C ₁₄ H ₁₄ O ₆	Calculé C 60,43	H 5,07%
Trouvé „	60,34	„ 5,39%

Il a été préparé du type VI: Le dérivé diméthylé, cristaux blancs fondant à 192—193°.

4,784 mg. subst. ont donné 10,050 mg. CO₂ et 1,720 mg. H₂O

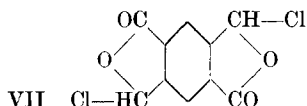
C ₁₂ H ₁₀ O ₆	Calculé C 57,60	H 4,02%
Trouvé „	57,33	„ 4,02%

Le dérivé diéthylé fond à 202°.

4,841 mg. subst. ont donné 10,720 mg. CO₂ et 2,300 mg. H₂O

C ₁₄ H ₁₄ O ₆	Calculé C 60,43	H 5,07%
Trouvé „	60,43	„ 5,32%

3,3'-Dichloro-p-pyromellithide.



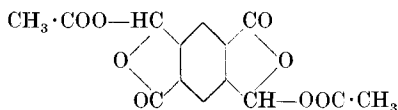
On chauffe pendant une heure un mélange de 1 gr. de l'acide I avec 2 gr. de pentachlorure de phosphore sur le bain-marie. On reprend la masse par de l'eau puis par du carbonate de sodium. Le résidu est cristallisé dans le nitrobenzène puis dans l'acide acétique glacial. On obtient des aiguilles jaunâtres fondant à 256°.

0,1375 gr. subst. ont donné 0,1502 gr. AgCl

C₁₀H₁₄O₄Cl₂ Calculé Cl 27,41; trouvé Cl 27,02%

L'halogène est excessivement peu labile et n'est éliminé par l'alcool qu'après une longue ébullition. Ce n'est donc pas le chlorure d'acide normal que l'on aurait été en droit d'attendre.

3,3'-Diacétyloxy-p-pyromellithide.



On chauffe au bain-marie pendant 10 heures 2 gr. d'acide I dans 40 cm³ d'anhydride acétique après addition de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Le produit de réaction se dépose pendant l'opération. Après refroidissement on essore, et on lave le résidu avec une solution diluée de carbonate de sodium. Après cristallisation dans l'acide acétique glacial, le produit forme des paillettes blanchâtres fondant à 276—278°.

0,1225 gr. subst. ont donné 0,2453 gr. CO₂ et 0,0398 gr. H₂O

C ₁₄ H ₁₀ O ₈	Calculé C 54,91	H 3,29%
Trouvé „	54,64	„ 3,64%

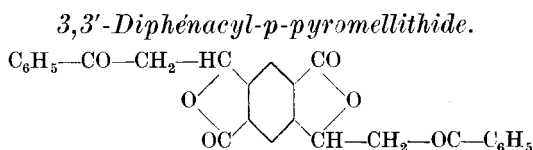
La réaction analogue pour l'acide opianique a été étudiée par C. Liebermann et S. Kleemann¹⁾. Ces auteurs, en chauffant l'acide opianique avec l'acide malonique sont arrivés à prolonger la chaîne latérale et ont obtenu l'acide méconino-acétique. Les acides que nous avons étudiés ne réagissent pas avec l'acide malonique.

Condensation avec des groupements méthyliques et méthyléniques actifs.

Les acides o-phthalaldéhydiques réagissent facilement avec l'acétone²⁾ en donnant des mélanges suivant qu'un seul ou les deux groupements méthyliques de l'acétone réagissent avec le groupement aldéhydique. Comme il y a, dans les acides qui nous occupent, deux groupements aldéhydiques, la formation de mélanges était encore plus favorisée; aussi cette réaction n'a-t-elle pas été étudiée.

Avec l'acétophénone, les acides phthalaldéhydiques réagissent facilement²⁾ en donnant quelquefois le produit normal (double liaison), qui se transforme cependant très facilement en dérivé de l'oxyphtalide. C'est en général ce produit qui est le produit final de la réaction.

L'acide I donne des mélanges non identifiés par l'action de l'acétophénone en solution alcaline aqueuse. On obtient par contre de bons résultats en solution d'éthylate de sodium:



On dissout 1 gr. d'acide I dans beaucoup d'alcool absolu bouillant et l'on ajoute à la solution refroidie une solution d'éthylate de sodium préparée en dissolvant 0,5 gr. de sodium dans 20 cm³ d'alcool absolu, on ajoute encore 1,2 gr. d'acétophénone et on laisse reposer pendant 24 heures. On dilue la solution alcoolique avec de l'eau pour dissoudre le sel de sodium qui s'est déposé et on acidule la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité volumineux est essoré, séché et cristallisé dans le nitrobenzène. Il forme une poudre grisâtre fondant à 306—307° avec décomposition. Le produit est insoluble dans les carbonates alcalins et se dissout très lentement dans la soude caustique. Par contre, fraîchement préparé, il semble être sous la forme normale, puisqu'il forme un sel de sodium soluble dans l'eau et se redissout dans les carbonates alcalins lorsqu'on l'a précipité par un acide.

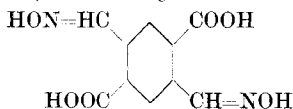
0,1322 gr. subst. ont donné 0,3540 gr. CO₂ et 0,0535 gr. H₂O

C ₂₆ H ₁₈ O ₆	Calculé	C 73,23	H 4,25%
	Trouvé	.. 73,07	.. 4,53%

¹⁾ B. **19**, 2287 (1886).

²⁾ G. Goldschmidt, M. **12**, 474 (1891); A. Hamburger, M. **19**, 427 (1898).

Dioxime de l'acide 1,4-dialdéhydo-benzène-2,5-dicarbonique.



L'acide o-phthalaldéhydrique et l'acide opianique¹⁾ donnent en solution aqueuse avec du chlorhydrate d'hydroxylamine, l'oxime cherchée. En solution alcoolique²⁾ ils donnent l'anhydride de l'oxime correspondante. Ces dérivés se transforment à haute température en phthalimides correspondants.

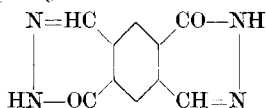
L'acide I ne réagit pas dans ces conditions et il faut opérer comme suit : On dissout 1 gr. d'acide dans 20 cm³ de soude caustique à 10 %, on ajoute 20 cm³ d'alcool puis 0,75 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine, on étend ensuite avec 200 cm³ d'eau. Après 24 heures on acidule par de l'acide chlorhydrique; la dioxime se sépare lentement sous forme de cristaux jaunâtres. On la dissout dans de l'alcool bouillant dans lequel elle est très peu soluble et on la reprécipite par adjonction d'eau à chaud. Vers 150° les cristaux se transforment en la diimine de l'acide pyromellithique.

0,1495 gr. subst. ont donné 15,2 cm³ N₂ (19°, 695 mm.)

C₁₀H₈O₆N₂ Calculé N 11,11 Trouvé 10,87%.

L'acide isomère III ne donne, dans les mêmes conditions, pas d'oxime, mais des produits de décomposition. On constate dans l'opération l'apparition d'oxydes d'azote. Ce comportement semblerait indiquer que cet acide se trouve à l'état de sa forme tautomère IV.

p-Pyromellith-diazone.



C. Liebermann et A. Bistrzycki³⁾ ont montré que, suivant les circonstances, l'hydrazine donnait avec les acides o-phthalaldéhydriques soit des phthalazones, soit des dérivés dans lesquels une molécule d'hydrazine réagit avec deux molécules d'acide.

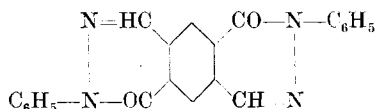
On dissout 1 gr. d'acide I dans beaucoup d'alcool à l'ébullition et on ajoute 1 gr. d'hydrate d'hydrazine. Il se forme immédiatement un précipité jaune que l'on essore et qu'on lave avec de l'alcool chaud. Le produit est insoluble dans les alcalis et les dissolvants organiques. Il est encore inchangé à 350°; les analyses effectuées donnent un résultat trop faible pour l'azote. Il est à croire que le produit obtenu représente la p-pyromellith-diazone cherchée mélangée à un peu de produits secondaires.

¹⁾ Racine, A. **239**, 81 (1887); W. H. Perkin jun., Soc. **57**, 1070 (1890).

²⁾ O. Allendorf, B. **24**, 2346 (1891); C. Liebermann, B. **19**, 2275, 2923 (1886).

³⁾ B. **26**, 531 (1893).

Diphényl-p-pyromellith-bis-azone.



Les acides o-phthalaldéhydriques réagissent très facilement avec la phénylhydrazine en donnant des phényl-phthalazones¹⁾. Il en est de même pour les acides qui nous occupent.

On mélange une solution de 1 gr. d'acide I dans l'acide acétique glacial avec une solution acétique de 1 gr. de phénylhydrazine à une température voisine de l'ébullition. Il se forme au bout de peu de temps une masse jaune qui, cristallisée dans le nitrobenzène, fournit des paillettes légèrement jaunes fondant à 362°.

0,1535 gr. subst. ont donné 21,8 cm³ N₂ (15°, 698 mm.)

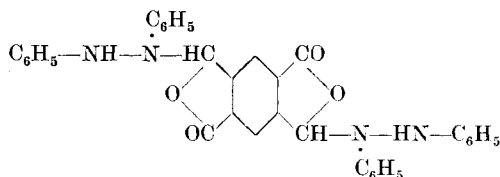
C₂₂H₁₄O₂N₄ Calculé N 15,30 Trouvé N 15,46%

La diphényl-m-pyromellith-bis-azone isomère se prépare de la même façon à partir de l'acide III. Elle forme des paillettes presque incolores fondant à 340°.

0,1512 gr. subst. ont donné 21,3 cm³ N₂ (15°, 697 mm.)

C₂₂H₁₄O₂N₄ Calculé N 15,30 Trouvé N 15,31%

3,3'-Bis(α,β-diphényl-hydrazino)-p-pyromellithide.



L'hydrazobenzène réagit, comme A. Bistrzycki²⁾ l'a montré pour l'acide opianique et O. Allendorf³⁾ pour l'acide phthalaldéhydrique, en donnant des 3-(α,β-diphényl-hydrazino)-phthalides.

On mélange à l'ébullition une solution alcoolique de l'acide I avec une solution alcoolique d'hydrazobenzène. Le produit de réaction forme une poudre jaune fondant vers 238° avec décomposition, insoluble dans les dissolvants organiques. Il a été analysé à l'état brut.

0,1863 gr. subst. ont donné 17,3 cm³ N₂ (19°, 698 mm.)

C₃₄H₂₆O₄N₄ Calculé N 10,10 Trouvé N 9,97%

Condensations avec les amines cycliques.

De nombreux auteurs ont effectué des condensations de ce genre avec l'acide phthalaldéhydrique et ses dérivés. La question se posait de savoir si les produits obtenus étaient de vrais aniles ou des 3-phénylamino-phthalides. R. Glogauer⁴⁾ en arrive à la conclusion que

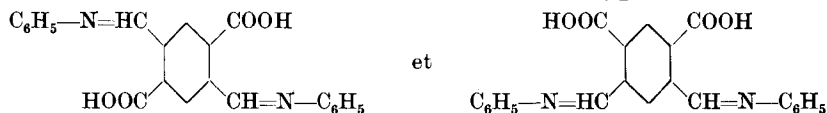
¹⁾ Racine, A. **239**, 81 (1887); C. Liebermann, B. **19**, 763 (1886).

²⁾ B. **21**, 2520 (1888).

³⁾ B. **24**, 2346 (1891).

⁴⁾ B. **29**, 2036 (1896).

la forme obtenue dépend de la nature soit de l'acide, soit de l'amine employée. Dans les acides qui nous occupent, les produits de réaction semblent, en général, vu leur solubilité dans les carbonates alcalins, exister sous la forme de dianiles du type:



On prépare ces dianiles en mélangeant à chaud des solutions alcooliques des acides et des amines. Les produits obtenus sont insolubles dans les dissolvants organiques.

En partant de l'acide *1,4-dialdéhydo-benzène-2,5-dicarbonique* il a été préparé les aniles suivants:

Avec l'aniline, paillettes blanches fondant à 281° avec décomposition.

0,1361 gr. subst. ont donné 9,7 cm³ N₂ (14°, 700 mm.)

C₂₂H₁₆O₄N₂ Calculé N 7,52 Trouvé N 7,81%

Avec la p-toluidine, paillettes jaunâtres fondant à 282° avec décomposition.

0,1756 gr. subst. ont donné 11,6 cm³ N₂ (15°, 697 mm.)

C₂₄H₂₀O₄N₂ Calculé N 7,0 Trouvé N 7,18%

Avec le p-amino-azobenzène, cristaux jaunes dans le nitrobenzène, fondant à 325°. Ces cristaux sont insolubles dans le carbonate de sodium. Il semble que ce dérivé, à l'inverse des autres, est un dérivé de la p-pyromellithide.

0,1676 gr. subst. ont donné 22,8 cm³ N₂ (18°, 694 mm.)

C₃₄H₂₄O₄N₆ Calculé N 14,48 Trouvé N 14,57%

Avec l'acide anthranilique, poudre amorphe blanche se décomposant vers 350°.

0,1944 gr. subst. ont donné 11,0 cm³ N₂ (18°, 700 mm.)

C₂₄H₁₆O₆N₂ Calculé N 6,08 Trouvé N 6,11%

Un titrage a fait constater que ce produit est sous la forme d'un dianile normal.

Avec le p-aminophénol, corps amorphe jaunâtre se décomposant vers 340°, soluble dans le carbonate de sodium.

0,1795 gr. subst. ont donné 11,8 cm³ N₂ (18°, 698 mm.)

C₂₂H₁₆O₆N₂ Calculé N 6,93 Trouvé N 7,08%

Condensations de l'acide 1,3-dialdéhydo-benzène-4,6-dicarbonique.

Avec l'aniline, aiguilles blanches fondant à 262°.

0,1503 gr. subst. ont donné 11,0 cm³ N₂ (19°, 693 mm.)

C₂₂H₁₆O₄N₂ Calculé N 7,52 Trouvé N 7,80%

Avec la p-toluidine, paillettes jaunâtres fondant à 263°.

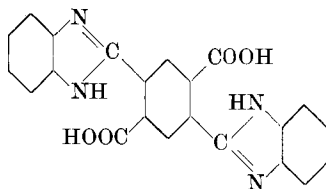
0,2066 gr. subst. ont donné 13,4 cm³ N₂ (19°, 697 mm.)

C₂₄H₂₀O₄N₂ Calculé N 7,00 Trouvé N 6,95%

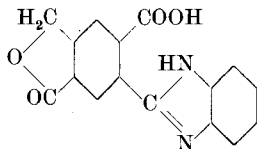
Condensation avec les o-diamines.

A. Bistrzycki et son école ont étudié un grand nombre de condensations de l'acide phtalaldéhydrique et de l'acide opianique avec les o-diamines. Il se forme des dérivés de l'acide 2-[benzimidazyl(2)]-benzoïque. Cette condensation s'effectue avec perte de deux atomes d'hydrogène ce qui provoque une réduction de la moitié de l'acide aldéhydrique en phtalide.

En mélangeant des solutions alcooliques bouillantes de l'acide I et d'o-phénylène-diamine on obtient un produit jaune, insoluble dans les dissolvants organiques et soluble dans l'hydrogénocarbonate de sodium. Il se décompose vers 292°. Les analyses et les titrages effectués montrent qu'on est en présence d'un mélange dû à l'action réductrice de la condensation. Les deux composants du mélange sont probablement les deux dérivés suivants: l'acide 1,4-di[benzimidazyl(2)]-benzène-2,5-dicarbonique



et la lactone de l'acide 4-[benzimidazyl(2)]-oxyméthyl-benzène-2,5-dicarbonique



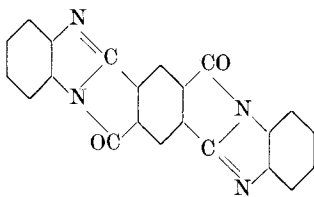
Ces produits sont cyclisables mais une cyclisation conduirait de nouveau à des mélanges; aussi avons-nous préféré employer la méthode suivante:

On chauffe dans une large éprouvette un mélange de 1 gr. d'anhydride pyromellithique et de 1 gr. d'o-phénylène-diamine à 120—130° jusqu'à ce que la masse d'abord pâteuse se durcisse. On la reprend par de l'anhydride acétique et l'on ajoute de l'eau. Le précipité qui se dépose est cristallisé dans le nitrobenzène. On obtient de petits cristaux jaunes fondant vers 300° avec décomposition.

0,1416 gr. subst. ont donné 20,2 cm³ N₂ (14°, 702 mm.)

C₂₂H₁₀O₂N₄ Calculé N 15,47 Trouvé N 15,67%

On est en présence du dilactame de l'acide obtenu plus haut.



Action des amides d'acides.

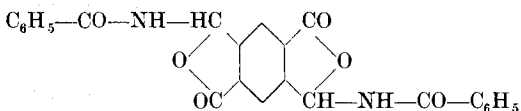
*J. Güntensberger*¹⁾ a condensé les amides d'acides avec l'acide o-phthalaldéhydrique et ses dérivés. Il se forme d'abord un produit d'addition instable qui se cyclise pour donner des acylamino-phthalides.

On chauffe dans une éprouvette à 120—130° 1 gr. d'acide I avec 1,1 gr. de benzamide. Après une heure on triture la masse refroidie avec une solution diluée de carbonate de sodium et on cristallise le résidu dans le nitrobenzène. On obtient des paillettes blanches se décomposant sans fondre vers 340°.

3,107 mg. subst. ont donné 0,184 cm³ N₂ (21,5°, 755 mm.)

C₂₁H₁₆O₆N₂ Calculé N 6,54 Trouvé N 6,82%.

On est en présence de la 3,3'-di(benzoyl-amino)-p-pyromellithide de formule:



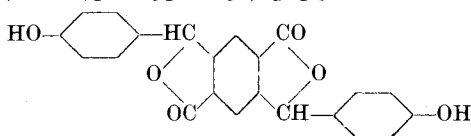
Le dérivé diacétylé correspondant se prépare en fondant l'acide avec de l'acétamide. Il cristallise dans le nitrobenzène et se décompose vers 330°.

0,1242 gr. subst. ont donné 11,0 cm³ N₂ (19°, 698 mm.)

C₁₄H₁₂O₆N₂ Calculé N 9,21 Trouvé N 9,51%

Condensation avec le phénol.

3,3'-Di(p-oxyphényl)-p-pyromellithide.



A. Bistrzycki et *G. J. Oehlert*²⁾ ont condensé le phénol avec l'acide o-phthalaldéhydrique et ses dérivés dans de l'acide sulfurique de 57° Bé et ont obtenu de la sorte des p-oxyphényl-phthalides.

On mélange intimement 5 gr. d'acide I et 5 gr. de phénol, puis on ajoute, par petites portions, en refroidissant, 100 gr. d'acide sulfurique 57° Bé. Après avoir abandonné le mélange pendant 24 heures à 0° on coule la solution dans 1 litre d'eau. On sépare le produit de réaction, on le lave et on le sèche, puis, après l'avoir broyé avec son poids de phénol, on répète l'opération telle qu'elle vient d'être décrite. La solution est à nouveau coulée dans 1 litre d'eau, le précipité, encore humide, est traité par une solution diluée de carbonate de sodium. Le résidu insoluble est essoré, lavé à l'eau et à l'alcool

¹⁾ Thèse, Fribourg 1921.

²⁾ B. 27, 2632 (1894).

froid, puis cristallisé deux fois dans le nitrobenzène. On obtient une poudre cristalline blanche qui n'est pas encore fondue à 310°.

0,1416 gr. subst. ont donné 0,3650 gr. CO₂ et 0,0516 gr. H₂O

C₂₂H₁₄O₆ Calculé C 70,58 H 3,77%

 Trouvé „ 70,34 „ 4,08%

Ce produit a été identifié par son dérivé diacétylé que l'on obtient en chauffant la substance pendant 10 min. à l'ébullition dans de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium anhydre. Le produit de réaction cristallise dans le nitrobenzène et fond à 275—277°.

0,1257 gr. subst. ont donné 0,3135 gr. CO₂ et 0,0480 gr. H₂O

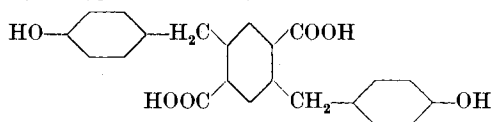
C₂₆H₁₈O₈ Calculé C 68,12 H 3,96%

 Trouvé „ 68,06 „ 4,27%

Il est à remarquer que l'acide isomère III ne se prête pas à la condensation avec le phénol.

A. Bistrzycki et Yssel de Schepper¹⁾ ont réduit les oxyphényl-phtalides en dérivés correspondants du diphenylméthane. Nous avons effectué la réaction analogue avec notre produit de condensation.

Acide 1,4-di(p-oxybenzyl)-benzène-2,5-dicarbonique.



On chauffe doucement pendant 2 heures une solution de 3,3'-di(p-oxyphényl)-p-pyromellithide dans 10 cm³ de soude caustique à 10 % en présence de 1 gr. de poudre de zinc. On filtre de l'excès de zinc et l'on précipite le produit par de l'acide chlorhydrique. Après cristallisation dans le nitrobenzène, on obtient une poudre blanche, soluble dans les carbonates alcalins et fondant à 327° avec décomposition.

0,1428 gr. subst. ont donné 0,3666 gr. CO₂ et 0,0602 gr. H₂O

C₂₂H₁₈O₆ Calculé C 69,83 H 4,80%

 Trouvé „ 70,06 „ 4,72%

Les auteurs précités ont, par l'action de l'acide sulfurique concentré sur les dérivés du diphenylméthane, obtenu des dérivés de l'anthrone. Une réaction analogue aurait dans notre cas conduit à des dérivés du pentacène. Malheureusement l'acide sulfurique a agi comme sulfonant et d'autres moyens de cyclisation ont été sans effet, de sorte que le but proposé n'a pu être atteint.

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

¹⁾ B. 31, 2790 (1898).