

13. Synthèse de la 6- et de la 8-trifluorométhyl-quinoléine

par E. Pouterman et A. Girardet.

(20 X 46)

La synthèse de la 5- et de la 7-trifluorométhyl-quinoléine (II et III) à partir de la m-trifluorotoluidine (I) ayant déjà été réalisée¹⁾, nous exposons ici celle de la 6- et de la 8-trifluorométhyl-quinoléine (IV et V). Celle-ci est beaucoup plus laborieuse en raison de la difficulté de la préparation des produits de départ, l'o- et la p-trifluorotoluidine.

*Rouche*²⁾ avait déjà préparé l'o- et le p-nitro-trifluorotoluène, en nitrant le m-acétamino-trifluorotoluène, et en désaminant ensuite les produits de nitration. Au cours du même travail il a obtenu l'o-trifluorotoluidine.

Cette méthode étant assez longue et le rendement médiocre, nous avons essayé d'autres méthodes dans l'espoir d'arriver plus facilement aux produits désirés.

La nitration du trifluorotoluène³⁾ donne presque exclusivement le dérivé méta, c'est pourquoi nous avons essayé de préparer le trichloro-p-nitrotoluène en chlorurant le p-nitrotoluène; sa fluoruration aurait dû nous donner directement le trifluoro-p-nitrotoluène.

Nous n'avons pas réussi à introduire les trois atomes de chlore dans le groupement méthyle. Jusqu'à 145°, il n'y a substitution que d'un atome d'hydrogène. Si on augmente la température, on constate la formation, dans la phase gazeuse, d'un peu de dichloro-p-nitrotoluène. Si on dépasse 180°, l'absorption de chlore devient plus rapide, mais en même temps on constate la formation d'eau, et dans le produit final de la réaction, on trouve un mélange des chlorures de l'acide p-chlorobenzoïque et de l'acide p-nitrobenzoïque. Suivant les conditions de l'opération, la quantité de chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque peut atteindre 40 % de la masse totale du produit de la réaction.

La substitution du groupe nitro par le chlore, lors d'une chloruration, n'a pas encore été signalée. Cette curieuse réaction se produit probablement suivant le schéma VI—X.

A noter que les mélanges de diverses proportions des acides p-chlorobenzoïques fondent à des températures comprises entre les températures de fusion de ces acides⁴⁾.

¹⁾ *Pouterman et Girardet*, Exper. Vol. 3/1 (1947).

²⁾ *Rouche*, Bl. Acad. Belgique [5] **13**, 346—357 (1927).

³⁾ *Swarts*, Bl. Acad. Belgique [3] **35**, 375—396 (1898); **1920**, 389—398.

⁴⁾ *Lettré*, B. **73**, 386 (1940).

Cet essai ayant été négatif, nous avons espéré obtenir les dérivés fluorés en nitrant le trichlorotoluène par un mélange d'acide nitrique et d'anhydride acétique et en fluorurant ensuite; ce mode opératoire était censé¹⁾ donner 28 % de dérivé para à côté de 7 % de dérivé ortho. La nitration n'offre aucune difficulté, la fluoruration non plus, si ce n'est que la séparation des isomères fluorés est trop laborieuse pour offrir un avantage sur la méthode de *Rouche*.

Devant l'insuccès de nos tentatives d'obtenir les dérivés ortho et para par voie directe, nous avons alors repris la méthode de *Rouche* en la modifiant légèrement.

Comme produit de départ, nous avons utilisé le trifluorotoluène préparé à partir du phénylchloroforme, par la méthode de fluoruration de *Swarts*²⁾. En chauffant à 125°—140°, le fluorure d'antimoine(III) avec un grand excès de phénylchloroforme, cet auteur avait obtenu un mélange des trois dérivés fluorés à côté de phénylchloroforme inaltéré; plus tard il a modifié cette méthode³⁾ en distillant dans le vide un mélange de poids égaux de phénylchloroforme et de fluorure d'antimoine(III); dans ces conditions il obtint environ 60 % de trifluorotoluène, à côté de 30 % de difluoro-chlorotoluène et d'un peu de fluoro-dichlorotoluène. En aucun cas il n'a réussi à préparer directement le trifluorotoluène seul. En essayant de préparer le trifluorotoluène en chauffant à la pression ordinaire un mélange équimoléculaire de phénylchloroforme et de fluorure d'antimoine(III), le même auteur a observé une réaction très brutale avec carbonisation et polymérisation presque totale du produit; il ne se formait que des traces de trifluorotoluène²⁾.

Nous avons perfectionné cette méthode en portant rapidement à l'ébullition à la pression ordinaire le phénylchloroforme avec la quantité calculée de fluorure d'antimoine(III), sec et pulvérisé; la fluoruration s'effectue très rapidement avec un rendement élevé (96 %), sans formation de dérivés mono- ou difluorés.

Comme nous avons utilisé un ballon en verre d'Iéna, nous avons rapproché ce fait de celui observé par *Ingold*⁴⁾ dans le cas du fluorure de benzyle; quand il le chauffait dans un ballon en verre ordinaire, le produit se décomposait avec violence, tandis que dans un verre d'Iéna le produit restait inaltéré.

Etant donné que *Swarts* a découvert le trifluorotoluène il y a environ 50 ans, nous avons pensé que c'était la qualité du verre qui était la cause de la décomposition brutale qu'il avait observée. Nous avons répété la même opération dans des ballons de verre ordinaire, datant à peu près de l'époque de la première synthèse du

¹⁾ *Holleman*, R. **33**, 32 (1913).

²⁾ *Swarts*, Bl. Acad. Belgique [3] **35**, 375—396 (1898); **1920**, 389—398.

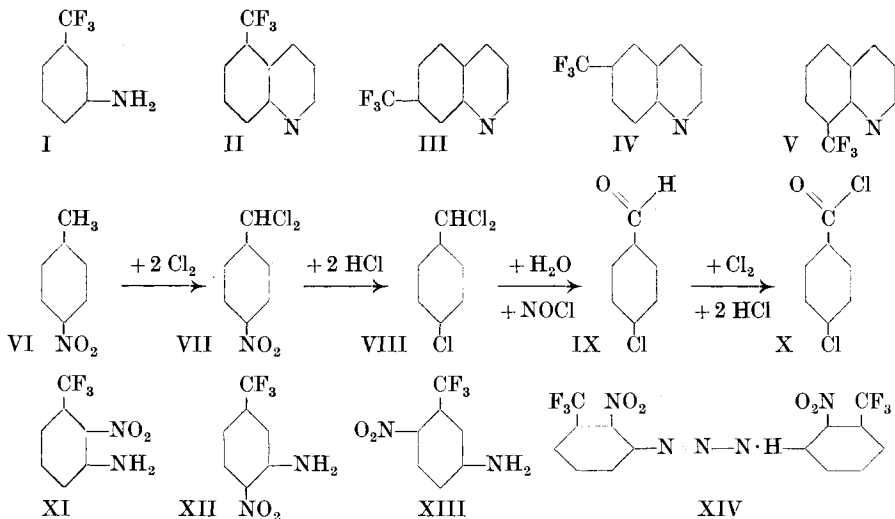
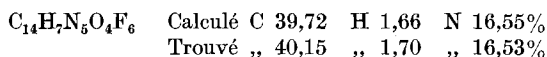
³⁾ *Swarts*, Traité de chimie organique, *Grignard*, T. III, 150.

⁴⁾ *C. K. Ingold*, *E. H. Ingold*, Soc. **1928**, 2257.

trifluorotoluène. Nous n'avons pas constaté la réaction brutale décrite par *Swarts* et avons obtenu le trifluorotoluène avec un rendement de 95 %. Il faut croire que les produits utilisés par *Swarts* contenaient une impureté qui catalysait la destruction du phénylchloroforme.

Le trifluorotoluène pur a été nitré par un mélange sulfonitrique à 60°. Le groupe nitro a été réduit par la méthode habituelle, à l'aide d'étain et d'acide chlorhydrique, et ensuite acétylé¹⁾. Le m-acétamino-trifluorotoluène a été alors nitré par un mélange d'acide nitrique et d'anhydride acétique. Les produits de nitration ont été saponifiés et entraînés à la vapeur d'eau. Le 2-nitro-3-amino-trifluorotoluène (XI) et le 4-nitro-3-amino-trifluorotoluène (XII), seuls, sont entraînés, tandis que le XIII reste dans le ballon²⁾. Pour séparer le mélange de XI et XII, nous avons fait passer dans la solution étherée des deux isomères, un courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec. Le chlorhydrate de XI précipite, tandis que celui de XII reste dans la solution. Les dérivés nitroaminés sont isolés puis désaminés, ce qui donne l'o-nitro-trifluorotoluène et le p-nitro-trifluorotoluène.

Au cours de la désamination de XI, nous avons constaté la formation, en quantité importante, d'un produit nouveau. Il cristallise dans l'alcool en belles aiguilles d'un jaune-canari, fondant avec décomposition à 212°.



Cette analyse, ainsi que le mode de formation de cette substance, correspond au 2,2'-dinitro-3,3'-trifluorométhyl-diazo-aminobenzène (XIV). La formation du diazo-aminobenzène à partir d'aniline et de

¹⁾ *Swarts*, Bl. Acad. Belgique [3] **35**, 375—396 (1898); **1920**, 389—398.

²⁾ *Rouche*, Bl. Acad. Belgique [5] **13**, 346—357 (1927).

nitrite d'amyle, a déjà été signalée par V. Meyer et Ambühl¹⁾ et celle du 4,4'-dinitro-diazo-aminobenzène, à partir de p-nitraniline en solution dans l'acétate d'éthyle et de nitrite d'amyle, a été réalisée par Pawlewski²⁾.

Nous avons vérifié que les mêmes composés se forment, en utilisant une solution alcoolique à 15% de nitrite d'éthyle que nous ajoutons à de l'aniline et à de l'o- et de la p-nitraniline. Il fut facile de constater la formation de diazo-aminobenzène, ainsi que de 2,2'-et de 4,4'-dinitro-diazo-aminobenzène.

Les o- et p-nitro-trifluorotoluènes ont été réduits en amines correspondantes; celles-ci, traitées selon *Skraup-Knueppel*, ont donné les 6- et 8-trifluorométhyl-quinoléines recherchées.

Partie expérimentale.

Chloruration du p-nitrotoluène.

Dans un ballon à reflux, on fait passer un courant de chlore sec dans 100 gr. de p-nitrotoluène chauffé à 140°. Un produit, que nous avons pu identifier avec le p-nitrodichlorotoluène, se condense dans le réfrigérant de l'appareil. L'absorption de chlore est très lente et au bout de huit heures l'augmentation de poids n'est que de 8 gr. La fixation du chlore s'accélère vers 180° et il se condense de l'eau dans le réfrigérant. Nous n'avons pu faire absorber plus de 2 atomes de chlore et dans le produit final de la réaction nous n'avons pas trouvé trace de p-nitrotrichlorotoluène. On soumet alors le tout à la distillation; il passe tout d'abord un produit, qui se solidifie en formant de très beaux cristaux, longs de plusieurs centimètres, fondant à 15°, et présentant toutes les caractéristiques du chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque. Par hydrolyse, ce produit est transformé en acide p-chlorobenzoïque.

Nous avons obtenu le même résultat, en répétant cette chloruration en présence de pentachlorure de phosphore.

En travaillant avec l'anhydride phosphorique, on obtient jusqu'à 40% de chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque.

En répétant ces essais sous une lampe à vapeur de mercure nous n'avons pu constater de notables différences.

Préparation de trifluorotoluène.

100 gr. de phénylchloroforme et 30 gr. de fluorure d'antimoine(III), sec et pulvérisé, sont chauffés 10 min. à l'ébullition à reflux sur la flamme nue. On retire la flamme et on introduit encore 30 gr. de fluorure d'antimoine(III). On reporte à l'ébullition pendant 10 min., puis on introduit encore 35 gr. de fluorure d'antimoine(III); une nouvelle ébullition de 15 min. termine la réaction. Pendant la réaction il se dégage un peu d'acide fluorhydrique.

On distille le trifluorotoluène à la pression ordinaire. Tout passe entre 98° et 105°, sauf quelques gouttes vers 115°.

Le rendement de produit brut est de 72 gr., soit de près de 96%. La substance est lavée avec une solution d'acide tartrique, puis de carbonate de sodium, puis à l'eau et est séchée sur le chlorure de calcium. Le produit ainsi obtenu est distillé et passe intégralement à 98°—99° sous 725 mm de pression; on obtient 64 gr. de produit pur, soit un rendement de 85%.

Dans une autre opération nous avons introduit 60 gr. de trifluorotoluène et 60 gr. de fluorure d'antimoine(III), sec et pulvérisé, et avons chauffé à reflux et à l'ébullition

¹⁾ V. Meyer, Ambühl, B. **8**, 1074, Note (1875).

²⁾ Pawlewski, B. **27**, 1565 (1894).

pendant 30 min. Après la distillation, nous avons obtenu 40 gr. et après purification et distillation 36 gr., soit un rendement de 80%.

La même opération a été répétée dans un ballon en verre ordinaire avec un résultat sensiblement pareil. Le trifluorotoluène ainsi obtenu, a été nitré, puis réduit en I et ensuite acétylé.

Nitration du m-acétamino-trifluorotoluène.

20 gr. de m-acétamino-trifluorotoluène sont introduits par petites quantités dans 25 gr. d'un mélange à parties égales d'anhydride acétique et d'acide nitrique, $d = 1,52$, refroidi à 0°. Après quelques heures de repos, il se dépose un abondant précipité blanc. On essore, lave avec un peu d'anhydride acétique et obtient 7 gr. d'un produit blanc et fondant à 171°, qui, saponifié, donne quantitativement le dérivé XI, fondant à 64°. Le filtrat est versé sur de la glace pilée, alcalinisé à la soude caustique et porté à l'ébullition. Après la saponification, on entraîne à la vapeur d'eau et on extrait à l'éther le mélange des dérivés ortho et para ainsi obtenus. L'extrait éthéré est séché sur le chlorure de calcium et est ensuite soumis à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux, sec.

Seul le chlorhydrate du dérivé ortho précipite, tandis que le dérivé para reste en solution. Après filtration et alcalinisation, on obtient le dérivé ortho, tandis que la solution éthérée évaporée donne le dérivé nitré en para, fondant à 98°.

Après recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient le produit pur, fondant à 101°.

Cette nitration permet d'obtenir environ 40% de chacun des dérivés ortho et para et seulement des traces de dérivé 3,6.

Désamination de XI.

10 gr. de XI et 60 cm³ d'une solution alcoolique de nitrite d'éthyle à 15% sont introduits dans un ballon. Si on ne refroidit pas, la réaction s'amorce avec un dégagement d'azote, puis on chauffe à reflux pendant une heure, refroidit et laisse reposer dans la glacière. On sépare par filtration environ 2 gr. de cristaux jaunes, qui après recristallisation dans l'alcool, fondent en se décomposant à 212° (XIV). Le filtrat est entraîné à la vapeur d'eau et donne 5 gr. d'o-nitro-trifluorotoluène, fondant à 32,5°.

Si par contre on maintient le mélange de nitrite d'éthyle et de XI à froid pendant une nuit, on obtient un rendement bien supérieur en produit fondant à 212° (XIV). En partant de 10 gr. de XI, nous avons pu obtenir environ 5 gr. de XIV, mais par contre, le rendement en o-nitro-trifluorotoluène tombait à 2 gr.

Désamination de XII.

La désamination se fait exactement comme pour le dérivé XI, mais la marche de la réaction est différente.

Malgré un grand excès de nitrite d'éthyle, nous n'avons obtenu à partir de 11 gr. de produit initial que 4 gr. de p-nitro-trifluorotoluène à côté de 5 gr. de produit de départ.

Réduction des o- et p-nitro-trifluorotoluènes.

Les dérivés nitrés obtenus à partir de XI et de XII, ont été réduits en amines à l'étain et à l'acide chlorhydrique, en présence d'acide acétique. Le dérivé ortho se laisse réduire avec un meilleur rendement (85%) que le para (75%). Le dérivé ortho ayant déjà été isolé par Rouche¹⁾, nous donnons ici les caractéristiques du dérivé para. Ce dernier est incolore, cristallin et fond à 38°. Le chlorhydrate de cette amine est peu soluble dans l'eau froide; son acétanilide fond à 152°.

$C_7H_6NF_3$	Calculé C	52,16	H	3,76%
	Trouvé „	51,95	„	3,84%
$C_9H_8ONF_3$	Calculé C	53,18	H	3,97%
	Trouvé „	53,18	„	3,96%

¹⁾ Rouche, Bl. Acad. Belgique [5] 13, 346—357 (1927).

Préparation de IV.

3,2 gr. de p-trifluorotoluidine, 6 gr. de glycérine, 3,5 gr. d'acide arsénique, 5,5 gr. d'acide sulfurique et 0,003 gr. de vanadate d'ammonium ont été chauffés à reflux pendant 2 heures à 140°. On transvase dans un ballon de 250 cm³, on alcalinise par la soude caustique à 50% et le mélange de IV et de p-trifluorotoluidine est entraîné à la vapeur d'eau.

Le distillat est extrait à l'éther, et la solution éthérée est séchée sur le carbonate de potassium anhydre.

Après avoir chassé l'éther, on élimine la p-trifluorotoluidine non transformée, en chauffant avec 2 cm³ d'anhydride acétique; on ajoute une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à réaction nettement alcaline et on entraîne à la vapeur d'eau.

On épuise le distillat à l'éther, on sèche sur de la potasse caustique fondue et on chasse l'éther. Le produit restant cristallise spontanément. Ce produit est recristallisé dans l'éther de pétrole (p. d'éb. = 60—70°) jusqu'à ce que son p. de f. ne varie plus. Le p. de f. du produit pur est 39°. Il peut être distillé à la pression atmosphérique sans décomposition, son p. d'éb. sous 714 mm. est de 224°.

C ₁₀ H ₆ NF ₃	Calculé C 60,89	H 3,07	N 7,1%	Poids mol. 197
Trouvé „	60,81	„ 3,05	„ 6,2%	„ 194

Préparation de V.

La préparation a été conduite exactement de la même manière que la préparation du produit précédent. Ses caractéristiques sont les suivantes: p. de f. = 66°; p. d'éb. = 252° sous 728 mm.

C ₁₀ H ₆ NF ₃	Calculé C 60,89	H 3,07	N 7,1%	Poids mol. 197
Trouvé „	61,18	„ 2,94	„ 6,45%	„ 192

RÉSUMÉ.

Au cours de ce travail nous avons amélioré la préparation du trifluorotoluène et avons montré que la décomposition du phényl-chloroforme observée par *Swarts* doit être imputée aux impuretés contenues dans ce produit. Nous avons également montré, que lors de la chloruration du p-nitrotoluène à température élevée, en présence de pentachlorure de phosphore ou d'anhydride phosphorique, il y a substitution du groupe nitro par le chlore, avec formation du chlorure de l'acide p-chlorobenzoïque.

Les produits suivants ont été décrits:

p-trifluorotoluidine, p-acétamino-trifluorotoluène, 2,2'-dinitro-3,3'-trifluorométhyl-diazoaminobenzène, 6-trifluorométhyl-quinoléine et 8-trifluorométhyl-quinoléine.

Lausanne, Ecole et Pharmacie.