

**182. La réactivité du groupement carbonyle et l'activité déshydrogénasique des composés de la série de l'isatine<sup>1)</sup>**

par **Edgardo Giovannini et Plato Portmann.**

(21 VI 48)

**Introduction.**

En l'année 1862, *A. Strecker*<sup>2)</sup> — qui cherchait probablement une réaction colorée pour caractériser les acides aminés — observa qu'une solution d'alanine ou de leucine se colore en rouge pourpre si l'on y ajoute une solution d'alloxane; en chauffant légèrement ce mélange on constate un dégagement d'anhydride carbonique et d'aldéhyde; de la solution refroidie cristallise enfin la murexide. *Strecker* interpréta cette réaction de la manière suivante: tandis que l'alloxane en additionnant deux atomes d'hydrogène enlevés à l'acide aminé se transforme en alloxanthine (qui avec l'ammoniac se formant durant la réaction et avec une nouvelle molécule d'alloxane donne de la murexide), l'acide aminé est oxydé en donnant naissance à l'aldéhyde correspondant, à du gaz carbonique et à de l'ammoniac. *Strecker* exprima son étonnement de ce «que des substances aussi stables que l'alanine et la leucine fussent si facilement oxydées par l'alloxane».

En 1911, *W. Traube*<sup>3)</sup> d'une part, *W. H. Hurlley* et *W. O. Wootton*<sup>4)</sup> de l'autre reprirent l'étude de cette réaction et découvrirent qu'outre l'alloxane, d'autres substances encore, telles que la ninhydrine, l'isatine, la benzoquinone, etc., réagissent avec les acides aminés de la même manière. Le dosage des produits de décomposition, en particulier de l'aldéhyde, permit à *Traube* de confirmer l'interprétation donnée par *Strecker*.

En 1924, *H. Wieland* et *F. Bergel*<sup>5)</sup>, étudiant *in vitro* le mécanisme de la dégradation naturelle des acides aminés proposé par *Neubauer*, *Knoop* et *Dakin*, rendirent très plausible que soit dans l'autoxydation des acides aminés en présence de palladium et de noir animal, soit dans leur déshydrogénéation au moyen d'isatine, de

<sup>1)</sup> Le contenu de ce mémoire a fait en partie l'objet d'une communication présentée à la Société suisse de chimie lors de son assemblée d'hiver à Berne, le 2 mars 1947. Voir aussi *P. Portmann*, Thèse Université de Fribourg (1947) et *E. Giovannini*, Bl. Soc. Frib. sc. nat. 1948.

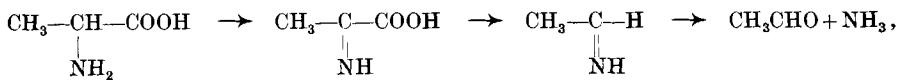
<sup>2)</sup> A. 123, 363 (1862).

<sup>3)</sup> B. 44, 3145 (1911).

<sup>4)</sup> Soc. 99, 288 (1911).

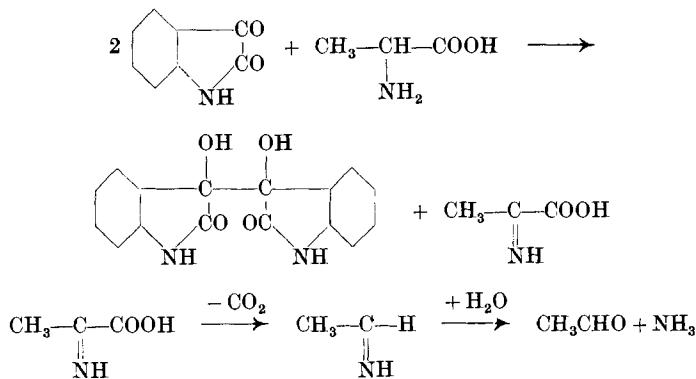
<sup>5)</sup> A. 439, 196 (1924); *W. Francke*, Z. angew. Ch. 52, 695 (1939).

benzoquinone ou d'alloxane, il y avait formation primaire de l'acide  $\alpha$ -iminé et ensuite décarboxylation de celui-ci selon le schéma suivant:



qui représente probablement aussi le mécanisme de la dégradation naturelle.

*Langenbeck*<sup>1)</sup> formula un peu plus tard la réaction de l'isatine sur lalanine de la façon suivante:



L'acide aminé est déshydrogéné par l'isatine qui se transforme en isatyde, tandis que lui-même est transformé en imino-acide, produit instable qui perd spontanément de l'anhydride carbonique et donne ensuite, par hydrolyse, de l'ammoniaque et un aldéhyde. *Langenbeck* confirma ces vues, en isolant l'isatyde qui doit se former d'après ce mécanisme, et que l'on retrouve si l'on a soin de travailler en milieu acétique et en absence d'air. Il est en effet connu que l'isatyde s'oxyde très facilement à l'air pour régénérer l'isatine.

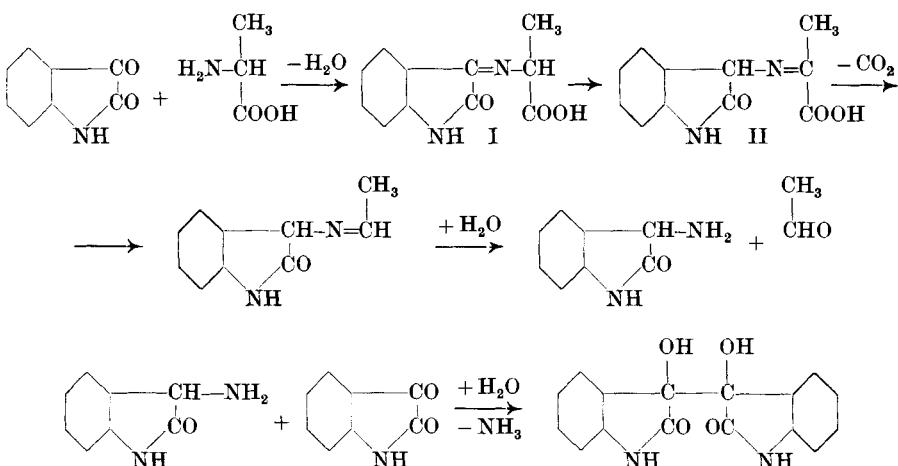
Ce fait suggéra à *Langenbeck* l'idée que cette réaction pouvait devenir, en présence d'air, une réaction catalytique, puisque l'isatine, après avoir déshydrogéné une molécule d'acide aminé, est de nouveau régénérée par autoxydation de l'isatyde. En effet, tandis qu'en atmosphère d'hydrogène la réaction est strictement stœchiométrique, selon les rapports indiqués dans l'équation ci-dessus, en présence d'air (ou d'un autre accepteur d'hydrogène approprié, p. ex. de bleu de méthylène) une molécule d'isatine suffit pour déshydrogénérer plusieurs molécules d'acide aminé.

*Langenbeck* interpréta cet effet catalytique en l'incorporant dans la théorie de la déshydrogénéation de *Wieland*: les deux atomes d'hydrogène de l'acide aminé ne sont pas suffisamment actifs pour

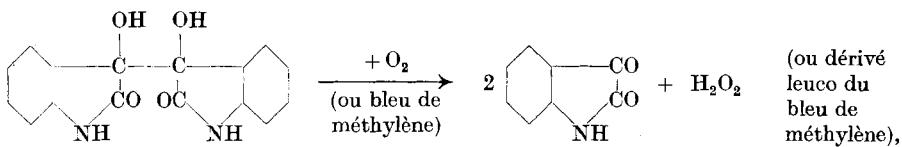
<sup>1)</sup> B. 60, 930 (1927).

que l'oxygène atmosphérique puisse fonctionner comme accepteur vis-à-vis d'eux, mais ils le deviennent lorsqu'ils auront passé sur la molécule d'isatine pour donner l'isatyde. Pourtant il semble peu probable que ce passage puisse se faire directement.

D'après *W. Francke*<sup>1)</sup> le mécanisme de la déshydrogénéation des acides aminés serait beaucoup plus compliqué que ne l'indique le schéma de *Langenbeck*; ce mécanisme serait représenté par la suite de réactions suivantes:



Nous ne voulons pas examiner ici en détail lequel des deux mécanismes a le plus de chances d'être le vrai, bien qu'il y ait assez d'arguments en faveur du second. Constatons seulement que les deux aboutissent au même produit, l'isatyde, et que la formation de cette substance a été contrôlée expérimentalement. L'isatyde peut, comme nous l'avons dit, être facilement transformé de nouveau en isatine par un accepteur d'hydrogène approprié, selon l'équation



et ce fait permet d'envisager l'isatine comme un catalyseur de la déshydrogénéation des acides aminés: elle est un modèle de déshydrogénase.

L'activité de l'isatine comme catalyseur de la déshydrogénéation dépendra de la vitesse avec laquelle la molécule d'isatine est régénérée, cette vitesse étant celle de la réaction la plus lente du cycle, ce qui reste encore à préciser. On peut mesurer cette vitesse soit à la quantité d'oxygène consommée dans un temps déterminé, en se servant p. ex. d'un appareil de *Warburg*, soit au temps requis pour décolorer

<sup>1)</sup> Bioch. Z. **258**, 295 (1933).

une quantité déterminée de bleu de méthylène dans des conditions convenablement choisies.

Nous devons à *Langenbeck*<sup>1)</sup> d'avoir introduit dans la chimie des catalyseurs organiques la notion d'activation systématique par substitution appropriée. *Langenbeck*<sup>2)</sup> découvrit en effet que l'introduction de certains substituants dans la molécule de l'isatine pouvait augmenter ou diminuer considérablement son activité catalytique. Ainsi la carboxy-6-isatine possède, selon *Langenbeck*, une activité vingt fois plus grande que celle de la substance mère, c'est-à-dire qu'une quantité équimoléculaire de ce dérivé déshydrogène une quantité déterminée d'alanine vingt fois plus vite que l'isatine: cette activité peut être augmentée encore de cent fois, si la réaction a lieu en milieu pyridique plutôt qu'en milieu acétique. Par ces deux modifications, apparemment peu importantes, *Langenbeck* avait pu augmenter de deux mille fois l'activité déshydrogénasique de l'isatine. Les recherches de *Langenbeck* sur l'isatine comme modèle de déshydrogénase s'arrêtaient essentiellement là.

Une activation si importante par une simple substitution nous a paru mériter une étude plus approfondie, surtout du moment que l'on pouvait prévoir que, le mécanisme de la réaction étant à peu près éclairci, on arriverait aussi à dévoiler la raison de cette activation. Il est en effet permis de supposer que la réactivité du groupement carbonyle en position 3 est décisive pour cette activité catalytique, et il y a beaucoup de méthodes qui permettent de mesurer la réactivité du groupe carbonyle, p. ex. la vitesse d'oximation, l'équilibre des cyanhydrines correspondantes, le potentiel d'oxydo-réduction, etc.

Nous nous sommes proposés les buts suivants:

1<sup>o</sup> préparer des isatines nouvelles ou déjà connues, à l'état de grande pureté, pour contrôler les résultats de *Langenbeck* et compléter sa série (certaines isatines nous intéressaient aussi pour d'autres raisons);

2<sup>o</sup> mesurer leur activité déshydrogénasique;

3<sup>o</sup> mesurer la réactivité du groupement carbonylique de ces isatines par les méthodes sus-indiquées et voir s'il y avait parallélisme entre elle et l'activité déshydrogénasique.

Dans ce premier travail, nous avons mesuré la vitesse d'oximation; nous envisageons de faire prochainement aussi les autres mesures.

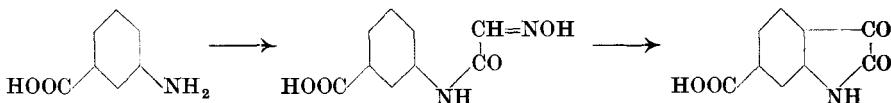
#### *Synthèse d'isatines.*

*Langenbeck* avait mesuré l'activité déshydrogénasique de quelques isatines déjà décrites dans la littérature et il avait trouvé un maximum d'activité dans la carboxy-4- et dans la carboxy-6-isatine. La carboxy-6-isatine qu'il employa pour ses mesures avait

<sup>1)</sup> W. *Langenbeck*, Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten, Springer, Berlin 1935.

<sup>2)</sup> B. **60**, 930 (1927); **61**, 942 (1928); **70**, 367, 672, 1039 (1937).

été synthétisée selon les indications de *H. Waldmann*<sup>1)</sup> d'après la méthode de *Sandmeyer*, à partir de l'acide m-amino-benzoïque, suivant le schéma:

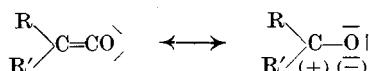


Or il est évident que la cyclisation du produit intermédiaire peut se faire des deux côtés et donner ainsi naissance soit au dérivé substitué en position 4, soit à celui substitué en position 6. *Waldmann*, bien qu'admettant cette possibilité, déjà réalisée dans de nombreux cas, prétend avoir isolé dans ce cas uniquement l'isomère substitué en position 6, et l'avoir obtenu à l'état pur. Cela nous paraissait douteux, et pour une autre raison encore: dans le même travail dans lequel il décrit la synthèse de la carboxy-6-isatine, *Waldmann* lui-même relate qu'en préparant, d'après la même méthode, la carboxy-5-isatine, pour laquelle il n'existe pas par ailleurs la possibilité de formation d'isomères, il obtint un produit impur par présence simultanée de l'oxime, et décrit une méthode pour éliminer cette dernière. Il est probable que la carboxy-6-isatine qu'il croyait pure était souillée non seulement par l'isomère substitué en position 4, mais encore par les oximes correspondantes. Nos doutes ont été confirmés. Ayant fait la synthèse de la carboxy-6-isatine par un chemin qui exclut toute ambiguïté, nous avons obtenu un produit qui fond 40 degrés plus haut que celui obtenu par *Waldmann* et utilisé par *Langenbeck* pour ses mesures. L'activité déshydrogénasique de notre produit n'est guère que le double de celle de la substance mère, comme l'indique le tableau à la fin de ce mémoire, tandis que *Langenbeck* attribuait à la carboxy-6-isatine une activité d'environ vingt fois plus grande (ses chiffres varient un peu dans les différents travaux publiés par lui à ce sujet). Les détails concernant la préparation de ces acides sont consignés dans un des mémoires suivants dans lesquels, afin de ne pas alourdir cet exposé, nous décrivons la préparation des différentes isatines synthétisées par nous. Nous avons pris le plus grand soin pour obtenir des substances parfaitement pures après les avoir synthétisées par des chemins excluant toute ambiguïté, car la délicatesse des mesures, comme l'exemple rapporté ci-dessus l'indique, demandait la plus grande prudence.

#### Activité déshydrogénasique et réactivité du groupement carbonylique.

Pour mesurer l'activité déshydrogénasique, nous avons suivi la méthode au bleu de méthylène indiquée par *Langenbeck*<sup>2)</sup>. Les résultats sont donnés et discutés plus loin.

La réactivité du groupement carbonylique est due à la tendance de la double liaison à se redresser; plus exactement le groupement carbonylique constitue un état mésomère dont les états limites sont représentés par les deux formules suivantes:



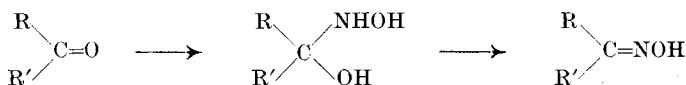
La réactivité du groupement carbonylique sera d'autant plus grande que l'état mésomère sera plus près de l'état limite de droite, dans lequel le pôle négatif aura la tendance à attirer à soi des ions positifs, et spécialement des protons, et où l'atome de carbone, constituant le pôle positif, aura la tendance à se lier à des ions négatifs.

<sup>1)</sup> J. pr. [2] 147, 338 (1937).

<sup>2)</sup> B. 60, 930 (1927).

Plusieurs réactions du groupement carbonylique peuvent sans autre être interprétées de cette manière, comme l'addition d'acide cyanhydrique, d'hydrogénosulfite de sodium, d'eau et d'alcool: dans tous les cas, le proton va s'additionner à l'oxygène, le reste, avec sa paire d'électrons libres, va au carbone. La facilité avec laquelle cette addition a lieu et la stabilité du produit d'addition dépendent essentiellement de la nature de R et R', qui déterminent la position de l'état mésomère, mais elles dépendent aussi de la nature du reste négatif additionné au carbone. C'est ainsi que, pour une même substance contenant le groupement carbonylique, nous avons une stabilité décroissante des produits d'addition dans l'ordre: cyanhydrine, produit d'addition d'hydrogénosulfite, hémiacétal et hydrate, c.-à-d. dans le même ordre que varie la polarité de la liaison C—C, C—S, C—O. L'influence des restes R et R' se manifeste dans les exemples classiques des hydrates du chloral et de l'acide mésoxalique, qui sont stables.

Dans ce schéma de réaction du groupement carbonylique, on peut comprendre aussi d'autres réactions, bien qu'on ne le fasse en général pas et que cela ne ressorte pas immédiatement de la formulation classique. Nous entendons ici particulièrement la formation des oximes. Des mesures cinétiques de A. Oelander<sup>1)</sup> ont montré que la formation de l'acétonoxime passe par le stade intermédiaire d'un produit d'addition, et il nous semble permis d'admettre qu'il en est généralement ainsi:

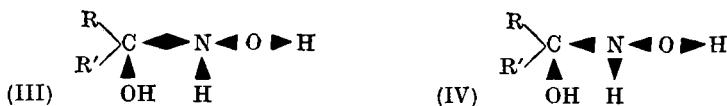


Le produit d'addition est, dans la règle, comme pour les hydrates, instable; mais l'on connaît des exceptions. Ainsi on a pu isoler la chloralhydroxylamine, qui toutefois est encore relativement instable et perd à l'air une molécule d'eau pour se transformer en l'oxime correspondante. Nous avons donc un cas analogue à celui des hydrates; mais dans la réaction d'oximation la stabilisation peut se faire encore autrement que par la réversibilité de l'addition (scission du produit d'addition en ses composantes); il est possible en effet qu'une molécule d'eau se sépare intra-moléculairement et selon les modalités de cette séparation, nous pouvons avoir la formation soit d'une oxime soit d'un dérivé nitroso.

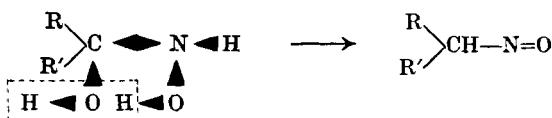
Il nous a paru intéressant de rechercher d'après les théories actuelles sur la liaison chimique les modalités de cette stabilisation. L'hydroxylamine s'additionne au groupement carbonylique, parce que le proton stabilise l'octet de l'oxygène et le reste de l'hydroxyl-

<sup>1)</sup> A. Oelander, Z. physikal. Ch. 129, 1 (1927).

amine stabilise l'octet du carbone du groupement carbonylique. L'addition se fera d'autant plus facilement que le groupement carbo-nyle se trouve dans un état de tension plus forte (*horror carbonyli*), dû à l'influence d'atomes-clefs se trouvant dans la molécule. Dans le produit d'addition, nous avons d'autre part aussi un système instable, du fait de l'accumulation de plusieurs atomes-clefs (deux atomes d'oxygène et un atome d'azote). Si l'on considère l'effet d'atome-clef des atomes d'oxygène comme prédominant — ce qui est vraisemblable, étant donné leur plus grande électroaffinité négative — nous aurons les deux formules suivantes selon que l'effet des atomes-clefs se transmet par effet alternant ou par effet de compensation<sup>1)</sup>:



Dans le premier cas, si l'on adopte la théorie de l'effet alternant, l'hydroxyle au carbone désintègre l'octet de ce dernier et par conséquent, l'octet de l'azote reçoit une tendance stabilisatrice, mais l'hydroxyle à l'azote a une action contraire, c'est-à-dire désintégrante sur l'octet de l'azote; il en résulte une instabilité, le doublet électronique qui devrait assurer la liaison entre le carbone et l'azote étant repoussé par tous les deux. C'est ce que nous voulons exprimer par le signe  $\blacktriangleleft$ . Cette liaison étant extrêmement instable, l'hydroxylamine a tendance à se séparer de nouveau: nous avons exprimé ici la réversibilité de la réaction<sup>2)</sup>. Mais le produit d'addition (et c'est ici le point principal) peut aussi se stabiliser en perdant une molécule d'eau, ce qui peut se faire à nouveau selon différentes modalités. Si l'on adopte la formule III, l'eau ne peut se séparer que d'après

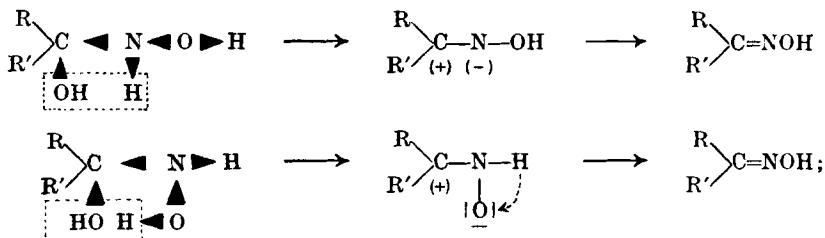


puisque à côté du groupement hydroxyle crypto-anionique se trouvant à l'atome de carbone, un seul hydrogène peut s'éliminer sous forme cationique; après l'élimination d'eau, la molécule se stabilise définitivement par migration anionotropique de l'hydrogène (flèche pointillée) et formation d'un dérivé nitroso.

En partant de la formule IV, deux possibilités s'offrent pour l'élimination de la molécule d'eau, puisqu'il y a deux atomes d'hydrogène qui peuvent se séparer sous forme cationique:

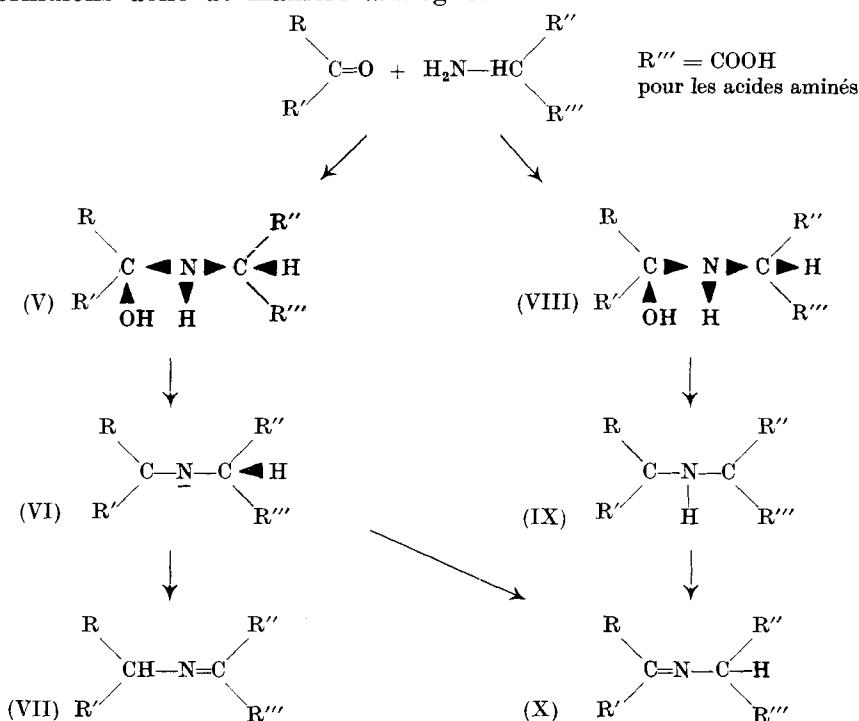
<sup>1)</sup> Cf. B. Eistert, Tautomerie und Mesomerie, Enke, Stuttgart 1938.

<sup>2)</sup> Rappelons que, quand un état semblable s'établit dans une liaison C—C, nous avons aussi une rupture facile de la liaison, comme c'est évident pour le chloral, l'acide oxalique et les acides  $\alpha$ -cétocarboxyliques (voir Eistert, i.e., p. 32—33).



le produit intermédiaire se stabilise ensuite en oxime, comme les formules l'indiquent clairement, la formation de dérivés nitroso étant exclue puisque la migration anionotropique de l'hydrogène n'est pas possible ici. On n'a pas encore de faits expérimentaux qui permettent de dire quelle est la véritable formule électronique du produit d'addition et de laquelle des deux manières indiquées l'eau est éliminée (d'autres manières sont imaginables, mais nous semblent beaucoup moins probables). Il serait intéressant de voir quelle est l'influence des deux substituants R et R' à ce propos.

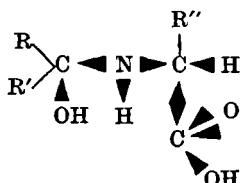
Il nous semble permis de supposer qu'une molécule d'amine ou d'acide aminé puisse s'additionner au groupement carbylique de façon analogue, et que le produit d'addition subisse les mêmes transformations que le produit d'addition avec l'hydroxylamine. Nous formulons donc de manière analogue:



Le produit d'addition (V ou VIII), en général encore instable, peut se stabiliser et atteindre une configuration électronique plus stable, non seulement en se scindant en ses composantes, mais aussi en perdant une molécule d'eau; cela peut se faire de nouveau de plusieurs manières, dont celles indiquées dans ce schéma sont analogues à celles déjà décrites (du produit VIII on peut arriver au produit X aussi en passant par une phase intermédiaire analogue à la phase VI, dans laquelle l'hydrogène aurait toutefois un caractère cationique). Nous arrivons finalement soit au produit VII soit au produit X, qui sont respectivement les phases II et I du schéma proposé par *Francke* pour la déshydrogénération des acides aminés.

D'après le schéma que nous venons d'indiquer, il est probable que ces deux phases ne se succèdent pas, comme l'indique le schéma de *Francke*, mais que le produit d'addition V, après élimination d'une molécule d'eau, peut se transformer en produit VII ou en produit X, selon que l'atome d'hydrogène qui se trouve sur le carbone subit ou non une migration anionotropique. Nous aurions ici une explication électronique de la transamination (Umaminierung), qui joue, comme on sait, un grand rôle dans la chimie biologique et dans une probable étiologie du cancer<sup>1)</sup>.

Si l'on tient compte de l'influence que peut avoir  $R''' = COOH$ , on obtient des formules électroniques plus compliquées, mais qui ne se différencient pas essentiellement de celles que nous avons données; pour plus de simplicité, nous les avons laissées de côté. Rappelons seulement que la facile décarboxylation de II semble justifier<sup>2)</sup> la formule suivante:



qui correspond à la formule V et donc à un effet alternant. Le chemin le plus probable de la déshydrogénération des acides aminés nous semble alors, pour ses premières phases, être le suivant: V → VI → VII.

La facilité avec laquelle se forment les produits d'addition avec l'hydroxylamine et avec l'acide aminé dépend de la proportion dans laquelle les états limites sont présents dans l'état mésomère, elle dépend en d'autres termes de la tendance de la double liaison carbonyle à se redresser, et cette tendance est à son tour en rapport avec la répartition électronique provoquée par les substituants R

<sup>1)</sup> Z. angew. Ch. 1942, 150—151.

<sup>2)</sup> Cf. note 2, p. 1367.

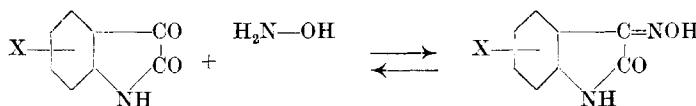
et R'. De même en dépendent les transformations ultérieures des produits d'addition.

On pouvait penser que si l'introduction d'un substituant approprié dans la molécule de l'isatine en augmentait jusqu'à vingt fois l'activité déshydrogénasique, il en serait de même pour d'autres réactivités du groupe carbonylique de l'isatine, puisque, comme nous venons de le voir, ces réactivités reposent probablement toutes sur le même mécanisme: l'on devrait donc constater un parallélisme entre l'activité déshydrogénasique et la réactivité du groupe carbonylique en général. D'après un essai préliminaire de *Langenbeck*<sup>1)</sup>, la vitesse de déshydrogénéation des acides aminés correspond à la vitesse avec laquelle l'isatyde est déshydrogéné par le bleu de méthylène. La vitesse totale serait donc déterminée par le potentiel oxydo-réducteur lui-même.

Nous avons choisi d'abord comme mesure de la réactivité du groupement carbonylique la mesure de sa vitesse d'oximation, en nous réservant de procéder plus tard à d'autres mesures comme celles de la constante de dissociation des cyanhydrines, du potentiel oxydo-réducteur, etc., comme nous l'avons déjà mentionné plus haut. Relevons enfin encore un fait assez étonnant: de même que l'activité déshydrogénasique augmente d'environ cent fois, comme nous l'avons vu, si l'on travaille en milieu pyridique, la vitesse d'oximation dans ce milieu serait, d'après *Jacquemain* et *Galliot*<sup>2)</sup>, fortement augmentée.

#### Vitesse d'oximation.

Cette mesure s'impose par sa simplicité et parce qu'elle a été à plusieurs reprises étudiée et employée. Elle consiste à déterminer par une méthode appropriée, après des temps déterminés, la quantité d'hydroxylamine n'ayant pas réagi, après qu'on a mis en présence des quantités équimoléculaires d'une isatine et d'hydroxylamine:



Pour le dosage de l'hydroxylamine, nous avons adopté, parmi les nombreuses méthodes proposées et encore employées aujourd'hui, la méthode iodométrique, étudiée à fond par *A. Oelander*<sup>3)</sup>, avec les modifications apportées par *Ruzicka*<sup>4)</sup>, et nous nous rapportons aux travaux de ce dernier pour toutes les indications concernant cette méthode. Ayant dû, comme *Ruzicka*, travailler en solution alcoolique, à cause de la faible solubilité de nos substances dans l'eau, nous nous sommes mis dans les mêmes conditions que lui et avons pu aussi employer les facteurs de corrections indiqués par lui et que nous avons retrouvés presque identiques.

*Ruzicka*, qui avait mesuré la vitesse d'oximation des cétones cycliques synthétisées par lui, avait constaté que dans les conditions dans lesquelles il était obligé de faire ses

<sup>1)</sup> B. 61, 942 (1928).

<sup>2)</sup> Ann. chim. [12] 1, 262 (1946).

<sup>3)</sup> Loc. cit.

<sup>4)</sup> Helv. 15, 8 (1932).

mesures, les résultats n'étaient reproductibles exactement que si l'on employait la même solution de cétone et la même solution d'hydroxylamine. En changeant la première, mais surtout en changeant de solution d'hydroxylamine, on observait des oscillations assez fortes des valeurs. Toutefois, les écarts entre les vitesses d'oximation des différentes cétones étaient si grands que les oscillations dues aux défauts de la méthode ne pouvaient pas altérer l'allure générale des variations en fonction du nombre d'atomes de carbone du cycle. Le caractère qualitatif de ses résultats était ainsi suffisamment garanti. Nous espérions qu'il en serait de même pour nos mesures, car les variations des activités déshydrogénasiques étaient tout aussi importantes. De même, les valeurs relatives des vitesses d'oximation nous intéressaient davantage que la valeur absolue de la réactivité du groupement carbonylique.

Les résultats de ces mesures ainsi que les activités déshydrogénasiques sont contenues dans les tableaux suivants:

Tableau 1.

*Activité déshydrogénasique de l'isatine et de ses dérivés*

exprimée en temps de décoloration d'une solution de bleu de méthylène, selon la méthode de Langenbeck, B. 60, 930 (1927).

$10^{-4}$  mole de substance dissoute dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine + 2 cm<sup>3</sup> de la solution standard d'alanine + bleu de méthylène.

Substance	Temps de décoloration en minutes				
	I	II	III	IV	Moyenne
Isatine . . . . .	11	10,5	10,5	10	10,5
Méthyl-5-isatine . . . . .	12	11,5	11	11	11,4
Méthyl-6-isatine . . . . .	19	19	17,5	19	18,6
Diméthyl-5,6-isatine . . . . .	20	19,5	21,5	21	20,5
Nitro-5-isatine . . . . .	11,5	12	12,5	13	12,2
Nitro-6-isatine . . . . .	6,5	7	6,5	7	6,7
Amino-5-isatine . . . . .	12	12,2	11	12	11,8
Acétylamino-5-isatine. . . . .	8,2	8,5	8,7	8,7	8,5
Tosylamino-5-isatine . . . . .	10	11	10,5	10	10,4
Tosylamino-6-isatine . . . . .	33	32	32,5	32	32,4
Carboxy-5-isatine . . . . .	7	7	8	7,5	7,4
Méthoxy-5-isatine . . . . .	8,2	9	9,5	9,5	9
Méthoxy-6-isatine . . . . .	68	68	68	71	68,7
Diméthoxy-5,6-isatine . . . . .	79	71	73	76	74,7
Méthylènedioxy-5,6-isatine . . .	61	60	58	60	59,7
Hydroxy-6-isatine . . . . .	121	123	136	—	126,7

### *Discussion des résultats.*

Il nous faut d'abord considérer avec esprit critique les résultats de la mesure des vitesses d'oximation. Nous avons déjà dit que Ruzicka avait constaté que l'on ne pouvait obtenir des résultats concordants que dans des essais parallèles, avec la même solution de cétone et la même solution d'hydroxylamine. En changeant de solution, on trouve pour la même cétone des résultats déjà très sensiblement différents entre eux, fait qui montre que des comparaisons entre diffé-

rentes cétones ne sont concluantes que si les écarts sont supérieurs à ces oscillations. En effet, les résultats, pour les différentes cétones, étaient si éloignés les uns des autres que *Ruzicka* put sans crainte tirer des conclusions. Dans nos mesures, les écarts entre deux valeurs de la vitesse d'oximation de la même substance avec des solutions différentes d'hydroxylamine ne sont pas plus grands que dans les travaux de *Ruzicka*. Dans une même série, faite avec la même solution d'hydroxylamine, les valeurs relatives nous semblent assez sûres pour nous permettre d'en déduire un ordre de réactivité. Par contre, il ne nous paraît pas admissible de comparer directement des valeurs appartenant à des séries différentes, c'est-à-dire à des séries où la solution d'hydroxylamine n'était pas la même.

Tableau 2.

*Activité déshydrogénasique de l'isatine et de ses dérivés*

exprimée en temps de décoloration d'une solution de bleu de méthylène selon la méthode de *Langenbeck*, B. **60**, 930 (1927).

$2 \cdot 10^{-5}$  moles de substance dissoutes dans  $5 \text{ cm}^3$  de pyridine +  $2 \text{ cm}^3$  de la solution standard d'alanine + bleu de méthylène.

Substance	Temps de décoloration en minutes		
	I	II	Moyenne
Isatine . . . . .	50	50	50
Méthyl-5-isatine . . . .	50,5	49	49,7
Méthyl-6-isatine . . . .	70	74	72
Nitro-5-isatine . . . . .	66,5	69	67,7
Nitro-6-isatine . . . . .	47	48	47,5
Amino-5-isatine . . . .	66	64	65
Acétylamino-5-isatine . .	43	45	44
Tosylamino-5-isatine . .	50	52	51
Carboxy-5-isatine . . . .	32,5	31,5	32
Carboxy-6-isatine . . . .	27	29	28 *)
Méthoxy-5-isatine . . . .	42	44	43

\*) Une série de 5 autres déterminations a donné les résultats suivants: 31, 29, 27, 27,5, 27 et une moyenne de 28,3 minutes.

Malgré cela, nous constatons un certain ordre qui mérite d'être pris en considération. Pour éliminer les oscillations fortuites et faire apparaître mieux l'allure constante des réactivités, nous avons tiré de ces valeurs une valeur moyenne qui a été calculée de la façon suivante:

On calcule pour chaque mesure le rapport entre le rendement en oxime obtenue avec le dérivé et celui obtenu avec l'isatine dans la même série de mesures en posant ce dernier rendement égal à 100

Tableau 3.

*Réactivité du groupement carbonylique de l'isatine et de ses dérivés exprimée en pourcentage d'oxime formée.*

Série	Substance	Pourcentage d'oxime formée après le temps x					
		x = 10'	30'	50'	70'	90'	110'
I	Isatine . . . . .	13	37,6	50,4	50,4	57,4	60,2
	Carboxy-6-isatine . . .	20	42,8	54,2	58,8	61,6	63,8
	Méthoxy-6-isatine . . .	13,5	16,8	24,8	26,2	28,6	31,2
	Nitro-6-isatine . . . . .	4,8	17,2	24,4	32,6	40	44
II	Isatine . . . . .	19,6	25,6	29	32	35,6	36,8
	Carboxy-6-isatine . . .	19,6	28,4	35,2	45,2	52,3	59
	Méthoxy-7-isatine . . .	19,8	23,6	23,2	25,6	25,3	28
	Nitro-6-isatine . . . . .	16,2	17,6	20,8	23	24,4	25,2
III	Isatine . . . . .	12	26	29,8	36,6	38,8	40,8
	Carboxy-5-isatine . . .	25,4	33,6	37	37,6	43,2	45,6
	Méthoxy-5-isatine . . .	18,4	28,2	32	33,8	35,8	38,8
	Nitro-5-isatine . . . . .	16	22,2	23,6	26	27,2	27,2
IV	Isatine . . . . .	20	28,2	31,4	32	35,4	39,2
	Carboxy-5-isatine . . .	28,9	37,8	41,4	46	53,4	59
	Méthoxy-5-isatine . . .	23	30,4	29,6	34	36	40
	Nitro-5-isatine . . . . .	21,8	25	24,6	27	28,2	29
V	Isatine . . . . .	23,1	33,5	40,5	47,7	56,5	65
	Méthyl-5-isatine . . . .	25	31,2	39,5	46,7	55,5	61
	Méthyl-6-isatine . . . .	24	25	32,5	35	41,5	43,5

Chaque série a été faite avec la même solution d'hydroxylamine.

et en faisant la moyenne de tous ces rapports. Les valeurs obtenues sont contenues dans le tableau suivant:

Tableau 4.  
*Réactivité relative mesurée par la vitesse d'oximation.*

Nitro-6-isatine . . . . .	64,1
Méthoxy-6-isatine . . .	70,9
Méthyl-6-isatine . . . .	78,7
Nitro-5-isatine . . . . .	84,9
Méthyl-5-isatine . . . .	98,1
Isatine . . . . .	100,0
Méthoxy-5-isatine . . .	106,3
Carboxy-6-isatine . . .	123,8
Carboxy-5-isatine . . .	137,1

De même nous avons établi des valeurs relatives de l'activité déshydrogénasique, en prenant des chiffres inversément propor-

tionnels aux temps de décoloration, rapportés à celui de l'isatine posé égal à 100 :

Tableau 5.  
Activité déshydrogénasique relative.

	(10 <sup>-4</sup> mole)	(10 <sup>-5</sup> mole)
Méthoxy-6-isatine . . . .	15,3	—
Méthyl-6-isatine . . . .	56,4	69,4
Nitro-5-isatine . . . .	86,0	73,8
Méthyl-5-isatine . . . .	92,1	100,6
Isatine . . . . .	100,0	100,0
Méthoxy-5-isatine . . . .	116,6	116,3
Carboxy-5-isatine . . . .	141,9	156,2
Carboxy-6-isatine . . . .	—	178,5
Nitro-6-isatine . . . .	156,7	105,3

Si l'on fait abstraction de la nitro-6-isatine, dont le groupe nitro peut avoir un effet oxydant direct sur le leuco-dérivé du bleu de méthylène et troubler ainsi le résultat de l'activité déshydrogénasique, nous constatons que l'ordre est sensiblement le même dans les deux séries de résultats des tableaux 4 et 5. Il semble donc permis de supposer qu'il existe un parallélisme entre la réactivité du groupement carbonylique et l'activité déshydrogénasique des isatines. Mais il faudra une méthode plus sensible que la mesure de la vitesse d'oximation pour déterminer la réactivité carbonylique, d'autant plus que les différences entre les activités déshydrogénasiques ne sont pas aussi grandes que les résultats de *Langenbeck* les laissaient prévoir. Nous espérons apporter prochainement les résultats d'autres mesures de la réactivité carbonylique pour pouvoir les comparer avec les activités déshydrogénasiques que nous avons trouvées.

#### RÉSUMÉ.

Retenant l'étude des modèles de déshydrogénases d'acides aminés découverts par *Langenbeck*, nous avons déterminé l'activité déshydrogénasique de plusieurs dérivés de l'isatine, préparés à l'état particulièrement pur, et avons trouvé des résultats différents de ceux donnés par *Langenbeck*, particulièrement pour la carboxy-6-isatine.

Nous avons émis l'hypothèse que l'activité déshydrogénasique serait en relation avec la réactivité du groupement carbonylique en position 3 et avons déterminé celle-ci par la mesure de la vitesse d'oximation.

Les résultats obtenus permettent de supposer que ce parallélisme existe; nous nous proposons de le confirmer par l'emploi de méthodes plus sensibles pour déterminer la réactivité du groupement carbonylique.

Les réactions du groupement carbynylique, et spécialement celles avec l'hydroxylamine et les acides aminés, ont été étudiées du point de vue des théories électroniques de la liaison chimique, et les résultats permettent d'émettre des hypothèses sur le mécanisme de ces réactions, ainsi que sur celui de la transamination.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg.

### 183. Sur quelques dérivés de l'oxindole et de l'isatine. I.

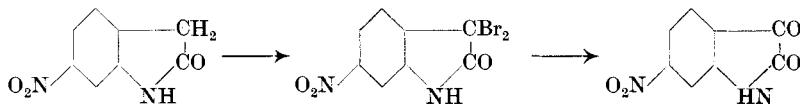
#### Sur les dérivés nitrés en position 5 et 6

par Edgardo Giovannini et Plato Portmann.

(4 V 48)

Pour le but que nous avons exposé dans le mémoire précédent<sup>1)</sup>, nous voulions avoir la nitro-5- et la nitro-6-isatine. La première seulement de ces deux isatines est connue; elle fut obtenue par *A. v. Baeyer*<sup>2)</sup> par nitration de l'isatine au moyen de nitrate de potassium en solution d'acide sulfurique concentré. L'affirmation de *H. Rupe*, *E. Stoecklin* et *L. Kersten*<sup>3)</sup> d'avoir obtenu la nitro-6-isatine en nitrant l'isatine par un mélange nitrant composé d'un grand excès d'acide sulfurique et de la quantité stoechiométrique d'acide nitrique ne s'est pas vérifiée<sup>4)</sup> et a été définitivement réfutée par les recherches de *Ward C. Sumpter* et *Willie F. Jones*<sup>5)</sup> qui ont montré que le produit de la nitration de l'isatine est toujours la nitro-5-isatine, quelles que soient les conditions de l'opération<sup>6)</sup>. La synthèse de la nitro-6-isatine, que nous décrivons ici, permet de montrer que les propriétés de la nitro-6-isatine et de ses dérivés sont bien différentes de celles que *Rupe* et ses collaborateurs indiquent pour leur produit, et termine ainsi cette controverse.

Le chemin le plus simple pour une synthèse sans ambiguïté de la nitro-6-isatine nous a paru d'abord être le suivant:



<sup>1)</sup> *E. Giovannini et P. Portmann*, Helv. **31**, 1361 (1948).

<sup>2)</sup> B. **12**, 1312 (1879).

<sup>3)</sup> Helv. **7**, 557 (1924); Helv. **9**, 578 (1926).

<sup>4)</sup> Helv. **19**, 1327 (1936); Helv. **19**, 1315 (1936), note.

<sup>5)</sup> Am. Soc. **65**, 1802 (1943).

<sup>6)</sup> Le travail de *Sumpter* et collaborateurs, paru en 1943, ne vint à notre connaissance que beaucoup plus tard, quand ayant synthétisé la nitro-6-isatine, nous avions déjà la preuve sûre que le produit nitré de *Rupe* et collaborateurs ne pouvait pas être la nitro-6-isatine.