

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.**

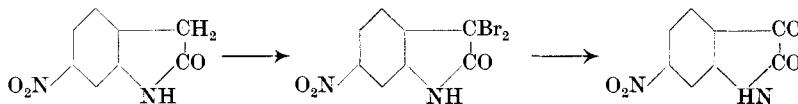
**Sur les dérivés nitrés en position 5 et 6**

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.

Il part du nitro-6-oxindole, décrit dans la littérature. *A. v. Baeyer*<sup>1)</sup> le premier nitra l'oxindole, mais il ne s'exprima pas sur la position du groupement nitro dans le nitro-oxindole obtenu. *W. Borsche*<sup>2)</sup>, par contre, crut pouvoir lui attribuer la position 6, se basant sur la non-identité de l'isatoxime que l'on obtient par action de l'acide nitreux sur le nitro-oxindole et de l'oxime de la nitro-5-isatine déjà connue. L'argument était faible, comme nous le préciserons plus loin, mais nous essayâmes quand même la synthèse d'après cette méthode; elle devait en tout cas permettre de trancher la question de la position du groupement nitro dans le nitro-oxindole.

La nitro-isatine ainsi obtenue possède des propriétés très semblables à celles de la nitro-5-isatine (F. 253<sup>0</sup>, F. de la nitro-5-isatine 254—255<sup>0</sup>). Le nitro-oxindole de départ semblait donc bien être, contrairement aux indications de *Borsche*, non pas le nitro-6-, mais le nitro-5-oxindole. Nous synthétisâmes alors la nitro-6-isatine par une méthode sûre, en oxydant le dinitro-6,6'-indigo, dont la constitution est bien établie, puisqu'il a été obtenu à partir de l'acide nitro-4-anthranilique<sup>3)</sup>. L'oxydation d'un indigo en l'isatine correspondante se fait en général aisément par le mélange chromique-nitrique; elle se révéla par contre assez difficile dans notre cas. On obtenait des produits brun foncé, desquels on ne pouvait tirer que des quantités minimes de nitro-isatine, retenant toujours des cendres, malgré des purifications répétées. Nous avons réussi finalement à oxyder de façon satisfaisante le dinitro-6,6'-indigo, en le dissolvant préalablement dans l'acide sulfurique concentré et en le précipitant ensuite par addition de glace: on obtient ainsi un précipité très finement divisé, qui est facilement oxydé par le mélange chromique-nitrique et ne retient pas de combinaisons insolubles de chrome, qui étaient probablement la cause de la formation de cendres à l'analyse. La nitro-6-isatine obtenue de cette manière fond à 288—290<sup>0</sup> (la nitro-5-isatine fond à 253—254<sup>0</sup>, la nitro-isatine de *Rupe* à 244<sup>0</sup>), son oxime se décompose à 245—247<sup>0</sup> (celle de la nitro-5-isatine à 228<sup>0</sup>). Il en résulte définitivement que la nitro-isatine de *Rupe* n'était pas la nitro-6-isatine, mais le dérivé 5, et que le nitro-oxindole de *Baeyer* n'est pas le dérivé 6, comme *Borsche* pensait l'avoir démontré, mais le dérivé 5.

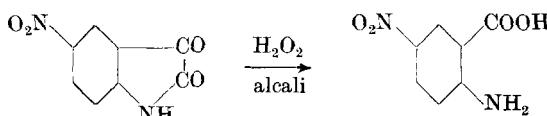
Nous avons voulu confirmer ces résultats en dégradant par l'eau oxygénée en milieu alcalin, selon les indications de *Sumpter*<sup>4)</sup>, les deux isatines, celle obtenue par nitration de l'isatine et celle obtenue à partir du nitro-oxindole: dans les deux cas on obtient le même acide nitro-5-anthranilique, se décomposant à 275<sup>0</sup> (lit. 275<sup>0</sup>).

<sup>1)</sup> B. **12**, 1312 (1889).

<sup>2)</sup> B. **57**, 1149 (1924).

<sup>3)</sup> M. **26**, 1253 (1905).

<sup>4)</sup> Am. Soc. **65**, 1802 (1943).



L'identité a été contrôlée par les points de fusion des mélanges, respectivement des deux acides et de leurs dérivés acétylés (F. 218—219°). Par contre les F. du mélange de chacun des deux échantillons d'acide nitro-acétyl-anthranilique obtenus ci-dessus et d'un échantillon d'acide nitro-4-acétyl-anthranilique préparé séparément — et qui devrait se former à partir de la nitro-6-isatine — montrent une dépression d'environ 30 degrés (F. vers 191°). L'identité du nitro-5-oxindole est ainsi définitivement établie (d'autres isomères étant également exclus à la suite de ces résultats).

Nous avons enfin essayé de synthétiser le nitro-6-oxindole, ce qui aurait complété cette étude. Sa synthèse n'a pas encore réussi; nous espérons pouvoir en faire l'objet d'une note ultérieure.

Ce travail était terminé, quand nous parvint, avec le retard habituel dû aux conditions bien connues de guerre et d'après-guerre, un second mémoire de *Sumpster* et de ses collaborateurs<sup>1</sup>), qui arrivent aux mêmes conclusions à savoir que le produit de nitration de l'oxindole est le nitro-5-oxindole, et ils le prouvent en comparant les F. des oximes et des phénylhydrazones préparées soit à partir de la nitro-5-isatine, soit à partir du nitro-x-oxindole, dans ce dernier cas par l'action de l'acide nitreux, respectivement par copulation avec le chlorure de phényl-diazonium.

L'identité des F. des produits purs et mélangés leur permit d'établir que le groupe nitro occupait la même position dans les deux substances de départ. Leurs résultats sont contenus dans le tableau suivant:

	F.	F. du mélange
Oxime à partir de la nitro-5-isatine . . . . .	228°—229°	} 228°—229°
Oxime à partir du nitro-x-oxindole . . . . .	228°—229°	
Phénylhydrazone à partir de la nitro-5-isatine . . .	295°	} 295°
Phénylhydrazone à partir du nitro-x-oxindole . . .	295°	

*Sumpster* et ses collaborateurs prétendent que l'on n'obtient pas l'isatoxime si l'on fait agir l'acide nitreux sur une solution alcoolique de l'oxindole, comme *Borsche* l'indique, mais que la réaction a lieu seulement en solution acétique; nous avons obtenu l'oxime en travaillant soit en solution alcoolique, soit en solution acétique. L'oxime

<sup>1)</sup> Am. Soc. 67, 499 (1945).

que nous avons obtenue se décompose à 235°. Cette différence entre le F. indiqué par *Sumpster* et le nôtre provient uniquement de la rapidité avec laquelle on élève la température lorsqu'on détermine le F. Nous avons pu constater en effet que si l'on chauffe lentement, la nitro-5-isatoxime se décompose déjà à 221°, mais qu'elle se décompose à 228—229°, comme *Sumpster* et collaborateurs l'indiquent, si l'on chauffe un peu plus vite, et qu'elle se décompose nettement à 235°, si l'on chauffe rapidement. Ces faits montrent en même temps la faiblesse de la démonstration de *Sumpster*, qui se base uniquement sur les p. de décomp. de l'oxime et de la phénylhydrazone. De plus il s'agit ici de cas typiques de p. de décomp. La détermination du F. d'un mélange n'a pas une grande valeur dans ces cas-là<sup>1</sup>). L'argumentation de *Sumpster* et de ses collaborateurs pourrait donc laisser encore quelques doutes, mais non pas la nôtre. Nous avons obtenu une preuve ultérieure de la constitution du nitro-oxindole de *Baeyer*, en préparant l'amino-isatine correspondante, que nous décrivons dans le mémoire suivant.

### Partie expérimentale<sup>2)</sup><sup>3)</sup>.

#### *Nitro-5-isatine.*

L'isatine pure du commerce<sup>4)</sup> est nitrée selon les indications de *H. Rupe* et *L. Kersten*<sup>5)</sup>. Le produit brut est dissous dans l'acétone et cette solution, filtrée à travers une colonne d'oxyde d'aluminium, est ensuite évaporée à sec. On cristallise le résidu dans le méthanol, puis encore une fois dans l'acide acétique glacial. F. 253°.

#### *Nitro-5-isatoxime.*

On chauffe pendant deux heures à l'ébullition des quantités équimoléculaires de nitro-5-isatine, de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium cristallisé, dissoutes dans une quantité d'eau vingt fois plus grande. On essore après refroidissement le précipité et le recristallise dans l'éthanol. F. 235°.

#### *Nitro-5-oxindole.*

L'oxindole a été préparé selon la méthode de *R. Stolle*<sup>6)</sup> avec les modifications de *Shigahito Sugasawa*<sup>7)</sup> et ensuite nitré selon les indications de *A. v. Baeyer*<sup>8)</sup>. Purifié par cristallisation dans l'acide acétique glacial, puis dans le chlorobenzène, le nitro-5-oxindole fond, en se décomposant, à 236°.

<sup>1)</sup> Voir par exemple *Kempf-Kutter*, Schmelzpunktstabellen, Verlag *Vieweg*, Braunschweig 1928, p. 18—19.

<sup>2)</sup> Les F. ont été déterminés dans l'appareil ordinaire, le ballon à long col contenant un mélange d'acide sulfurique et d'hydrogénosulfate de potassium, et ils ne sont pas corrigés.

<sup>3)</sup> Les microanalyses ont été effectuées dans le laboratoire analytique *F. Weiser* à Bâle.

<sup>4)</sup> Nous remercions vivement la *CIBA Société Anonyme* à Bâle, qui a gracieusement mis à notre disposition une quantité considérable de ce produit.

<sup>5)</sup> *Helv.* **9**, 578 (1926).

<sup>6)</sup> *J. pr. Ch.* [2] **128**, 1 (1930).

<sup>7)</sup> *C. 1938*, II, 1410.

<sup>8)</sup> *B. 12*, 1312 (1879).

*Dibromo-3,3-nitro-5-oxindole.*

On dissout 4,5 gr. de nitro-5-oxindole dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène soigneusement séché et à cette solution, portée à l'ébullition, on ajoute, dans l'espace de 20 minutes, une solution de 8,2 gr. de brome dans 25 cm<sup>3</sup> de chlorobenzène également sec. Le mélange, qui se colore rapidement en rouge, est chauffé à reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz bromhydrique (environ 45 min.). On ajoute ensuite du noir animal et filtre à chaud. Par refroidissement, il se forme un précipité de fines aiguilles légèrement colorées en rose (6,6 gr.). Des eaux mères on tire encore, par évaporation du dissolvant, 0,3 gr. de produit. Le rendement total est donc de 6,9 gr., soit 80% de la quantité théorique. Le produit est suffisamment pur pour l'analyse. On peut le recristalliser dans le chlorobenzène ou dans l'acide acétique glacial. Il se décompose à 215—216°, mais se colore en rouge déjà à partir de 210°.

0,1538 gr. subst.	ont donné 0,1710 gr. BrAg
0,1538 gr. subst.	ont donné 0,1708 gr. BrAg
0,1992 gr. subst.	ont donné 15,1 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (15,8°, 706 mm.)
C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> (336)	Calculé Br 47,57 N 8,34%
	Trouvé „ 47,30; 47,26 „ 8,33%

*Nitro-5-isatine.*

On dissout dans 25 cm<sup>3</sup> d'alcool 3,36 gr. (0,01 mol.) de dibromo-3,3-nitro-5-oxindole et 3,5 gr. d'acétate de sodium cristallisé et on chauffe cette solution pendant une heure à l'ébullition à reflux, puis on ajoute de la soude caustique 2-n. jusqu'à réaction alcaline et chauffe à nouveau à l'ébullition pendant quelques minutes. La solution est ensuite acidulée et évaporée à sec au bain-marie. On épouse alors à plusieurs reprises le résidu par de l'acétone, filtre la solution à travers une colonne d'oxyde d'aluminium et l'évapore à sec. Cristallisée finalement dans l'acide acétique glacial, la nitro-5-isatine fond à 253°, exactement comme le produit obtenu par nitration de l'isatine. Le rendement est de 1,35 gr., soit de 70%.

0,1106 gr. subst.	ont donné 14,3 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (11°, 710 mm.)
C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (192,1)	Calculé N 14,58% Trouvé N 14,52%

*Nitro-5-isatoxime.*

Ce produit a été préparé suivant les indications de *Borsche*<sup>1</sup>). On dissout 1,78 gr. de nitro-5-oxindole pur dans 110 cm<sup>3</sup> d'alcool et ajoute à la solution 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2-n. On chauffe cette solution à 40—50°, y ajoute d'un seul coup 1,8 gr. de nitrite de sodium et agite jusqu'à ce que le nitrite ait fini de réagir. Après une heure on chauffe la solution à l'ébullition et l'abandonne ensuite au refroidissement. Au bout de quelques heures 1,2 gr. de fines aiguilles jaunes se sont déposées; on en tire encore 0,7 gr. des eaux-mères en évaporant une partie du dissolvant. Le rendement est de 1,9 gr., soit de 91%. Cristallisée dans l'alcool avec adjonction de charbon animal, la nitro-5-isatoxime forme des aiguilles jaunes se décomposant à 235° et est en toutes ses propriétés identique au produit que l'on obtient par action de l'hydroxylamine sur la nitro-5-isatine.

*Nitro-6-isatine.*

On dissout 1,7 gr. de dinitro-6,6'-indigo, préparé selon les indications de *J. Schwarz*<sup>2</sup>), dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré en chauffant légèrement et ajoute après refroidissement 20 gr. de glace finement pilée. On obtient ainsi le dinitro-indigo précipité à l'état très finement divisé, ce qui est indispensable pour la bonne marche de l'oxydation. A cette suspension on ajoute ensuite goutte à goutte, dans l'espace de 20 minutes, une solution de 1,5 gr. d'anhydride chromique dans 12 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique (d = 1,2) en agitant soigneusement le mélange réactionnel; on prolonge l'agitation encore pendant une heure,

<sup>1)</sup> B. 57, 1149 (1924).

<sup>2)</sup> M. 26, 1253 (1905).

essore le précipité, le lave à l'eau et le dissout dans la soude caustique diluée. La solution alcaline est chauffée, après adjonction de charbon animal, filtrée, acidulée au moyen d'acide chlorhydrique et finalement évaporée à sec au bain-marie. On épouse à plusieurs reprises le résidu par l'acétone et filtre la solution claire à travers une colonne d'oxyde d'aluminium, dans laquelle la nitro-6-isatine passe comme zone faiblement colorée en jaune. On cristallise le résidu du filtrat évaporé à sec d'abord dans le chlorobenzène, puis dans l'acide acétique glacial. Le rendement est d'environ 26%; la nitro-6-isatine se présente sous forme de fines aiguilles de couleur jaune brunâtre se décomposant à 288—290°

3,778 mgr. subst. ont donné 6,90 mgr.  $\text{CO}_2$  et 0,74 mgr.  $\text{H}_2\text{O}$

0,0972 gr. subst. ont donné 12,7  $\text{cm}^3 \text{N}_2$  (13°, 704 mm.)

$\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4\text{N}_2$  (192,1) Calculé C 50,02 H 2,09 N 14,58%  
Trouvé „, 49,84 „, 2,19 „, 14,45%

#### *Nitro-6-isatoxime.*

On dissout 0,15 gr. de nitro-6-isatine dans 5  $\text{cm}^3$  de soude caustique 2-n., ajoute 0,15 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et chauffe pendant 10 minutes à environ 80°. On acidule ensuite la solution par de l'acide chlorhydrique dilué et chauffe à l'ébullition. Après refroidissement, 0,1 gr. d'un produit brun clair se dépose sous forme cristalline; on l'essore, le dissout dans l'acétone et filtre cette solution à travers une colonne d'oxyde d'aluminium. On lave à l'acétone jusqu'à ce que la zone jaune clair soit complètement sortie de la colonne et cristallise le résidu du filtrat évaporé à sec dans très peu d'acétone. La nitro-6-isatoxime forme une poudre cristalline très fine de couleur jaune se décomposant à 245—247°.

2,684 mgr. subst. ont donné 0,494  $\text{cm}^3 \text{N}_2$  (18°, 732 mm.)

$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_3$  (201,1) Calculé N 20,29% Trouvé N 20,79%.

#### RÉSUMÉ.

1. Nous avons synthétisé la nitro-6-isatine par un chemin qui ne laisse pas de doute sur la position du groupe nitro.

2. Cette synthèse apporte une preuve définitive que la nitro-isatine de *H. Rupe* et de ses collaborateurs était le dérivé substitué en position 5.

3. De même, nous avons prouvé que le produit de la nitration de l'oxindole n'est pas le nitro-6-oxindole, comme il est rapporté dans la littérature, d'après les indications de *W. Borsche*, mais le dérive 5.

4. Nous avons préparé la nitro-5-isatine à partir du nitro-5-oxindole en passant par le dibromo-3,3-nitro-5-oxindole.

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