

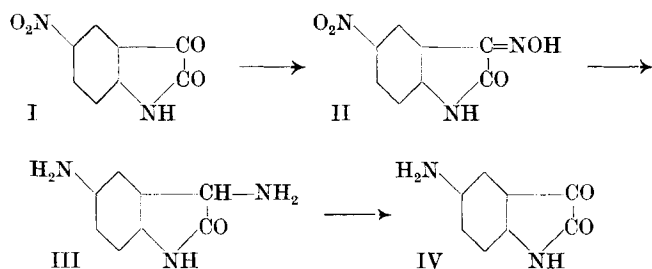
# 184. Sur quelques dérivés de l'oxindole et de l'isatine. II. Sur les amino-, hydroxy- et méthoxy-dérivés substitués en position 5 et 6

par Edgardo Giovannini et Plato Portmann.

(5 V 48)

Pour le but que nous avons exposé dans un mémoire précédent<sup>1)</sup>, nous avons voulu synthétiser l'amino-5- et l'amino-6-isatine, ainsi que les hydroxy- et les méthoxy-dérivés correspondants.

L'amino-5-isatine a déjà été décrite par *M. Hartmann* et *L. Panizzon*<sup>2)</sup>, qui l'ont préparée en réduisant d'abord catalytiquement la nitro-5-isatine et en oxydant ensuite par l'anhydride chromique l'amino-dioxindole formé, après avoir protégé le groupe amino par acétylation. L'acétamino-isatine est ensuite saponifiée par de l'acide sulfurique à 30 %, et le sulfate de l'amine cherchée, insoluble en ce milieu, se précipite. On met l'amine en liberté en traitant le sulfate par l'acétate de sodium. *M. Hartmann* et *L. Panizzon* décrivent l'amino-5-isatine comme une substance de couleur brun foncé jusqu'à noire, insoluble dans les dissolvants usuels, cristallisable toutefois dans l'alcool butylique. Le produit ainsi obtenu ne semble pas avoir été très pur, comme l'indiquent les auteurs eux-mêmes<sup>3)</sup> et le résultat de leur analyse; nous avons alors cherché à en faire la synthèse par le chemin suivant:



La nitro-5-isatoxime se laisse facilement réduire au moyen d'étain et d'acide chlorhydrique et l'on obtient aisément le chlorhydrate du diamino-3,5-oxindole en évaporant à sec dans le vide la solution libérée d'étain par l'hydrogène sulfuré. Les amino-3-oxindoles peuvent être facilement transformés en isatines d'après la méthode d'*A. v. Baeyer*<sup>4)</sup>, par oxydation au moyen de chlorure de fer(III), de

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

<sup>2)</sup> *Helv.* **19**, 1327 (1936).

<sup>3)</sup> *Loc. cit.*, p. 1332, note 1.

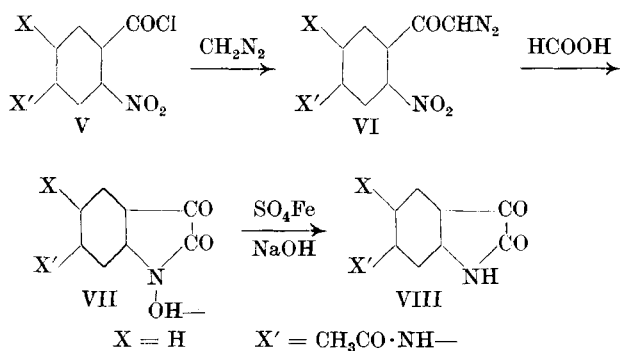
<sup>4)</sup> *B. II*, 1228 (1878).

chlorure de cuivre(II) ou d'acide nitreux. Dans notre cas on pouvait craindre que le second groupe amino ne provoquât une oxydation de toute la molécule; en effet l'oxydation au moyen de chlorure de fer(III) en milieu aqueux ne nous permit pas d'isoler l'amino-isatine cherchée. Nous avons alors eu recours à l'expédient suivant: nous avons procédé à l'oxydation par le chlorure de fer(III) en travaillant en milieu d'acide sulfurique à 30 % à chaud, dans lequel, comme *Hartmann* et *Panizzon* l'avaient indiqué, le sulfate de l'amine n'est pas soluble. On pouvait espérer soustraire ainsi à une oxydation ultérieure le sulfate d'amino-isatine se formant en premier lieu. Nous avons en effet obtenu de cette manière avec un très bon rendement (88 %) le sulfate de l'amino-5-isatine, qui se précipite en beaux cristaux, déjà dans la solution chaude.

Il nous a paru que l'amino-5-isatine s'altérerait, quand on la mettait en liberté en traitant son sulfate par l'acétate de sodium. Par contre nous l'avons obtenue sous forme cristalline et immédiatement pure pour l'analyse, en traitant à froid le sulfate par la quantité stoechiométrique de borax. L'amino-5-isatine est assez soluble dans l'eau chaude, dans le nitrobenzène et dans le méthanol, très soluble dans la pyridine. Elle se précipite de sa solution dans les deux premiers dissolvants sous forme de petits cristaux de couleur brun foncé avec des reflets violets. La solution dans la pyridine est de couleur rouge violet, celle dans le nitrobenzène plutôt rouge bordeaux. En essayant de cristalliser le produit dans le méthanol, nous avons fait la curieuse constatation que la couleur de la solution, qui est d'abord rouge violet, vire, par chauffage, au rouge clair légèrement orangé et que, par refroidissement, des aiguilles de même couleur cristallisent, qui ne sont plus solubles dans le méthanol, ni dans le nitrobenzène, ni dans les autres dissolvants usuels. Une transformation doit donc avoir eu lieu, sur la nature de laquelle nous ne pouvons pas encore nous prononcer, le résultat de l'analyse ne permettant pas de confirmer de faciles hypothèses, mais seulement de constater la transformation survenue. Celle-ci a lieu — notons-le — même lorsqu'on emploie du méthanol très pur. Ce nouveau produit est soluble à froid dans la pyridine, il se précipite par contre de nouveau par chauffage de cette solution, ce qui semble indiquer qu'il y a eu encore une nouvelle transformation. Si l'on dissout dans l'acide sulfurique concentré le produit transformé par cristallisation dans le méthanol, que l'on chauffe légèrement et que l'on dilue ensuite cette solution par de l'eau de façon à atteindre une concentration d'acide sulfurique de 30 %, il se précipite derechef le sulfate de l'amino-5-isatine, duquel on peut obtenir de nouveau l'amine et ainsi de suite. La transformation est donc réversible, ce qui laisse ouvert le chemin à d'intéressantes hypothèses.

L'amine a été caractérisée par son dérivé acétylé qui fond à 292°, un peu plus haut que *Hartmann* et *Panizzon* l'indiquent (286°).

On pourrait se proposer de préparer l'acétylamino-6-isatine — et, à partir de celle-ci, l'amino-6-isatine — en transformant l'acétylamino-6-oxindole, connu, en acétylamino-6-isatoxime et en passant ensuite par la série de transformations indiquées plus haut pour la préparation de l'amino-5-isatine. Mais *G. D. Parker* et *B. C. Aldis*<sup>1)</sup> prétendent que le groupe méthylénique de l'amino-6-oxindole perd son activité et n'est plus attaqué par l'acide nitreux, quand le groupe amino a été acétylé. Cela nous sembla peu vraisemblable et comme l'acétylamino-oxindole est peu soluble, nous étions enclins à croire que l'isonitrosation avait échoué chez *Parker* et *Aldis* seulement à cause de la très faible solubilité de la substance<sup>2)</sup>, qui empêche que la réaction puisse se passer à froid dans des conditions modérées. Nous avons alors pensé que la réaction aurait aisément lieu avec un dérivé plus facilement soluble et avons choisi le dérivé tosylé, dont *P. Ruggli* et *R. Grand*<sup>3)</sup> indiquent qu'il peut être cristallisé dans l'alcool. Nous avons pu en effet isonitroser ce produit par le nitrite d'amyle et l'acide chlorhydrique et obtenir ainsi la tosylamino-6-isatoxime, que nous avons ensuite transformée en tosylamino-6-isatine par des réactions connues. Le reste tosyloxy s'élimine facilement, mais nous n'avons pas pu obtenir le sulfate de l'amine, qui n'étant pas, semble-t-il, insoluble comme son isomère, n'a pas pu être isolé de la même manière. Nous avons alors synthétisé par un autre chemin l'acétylamino-6-isatine, de laquelle on pouvait espérer pouvoir obtenir plus facilement l'amine libre. Voici le chemin suivi pour cette synthèse:



La suite de réactions: chlorure d'acide, diazocétone, hydroxy-1-isatine a été décrite pour la première fois par *Arndt*, *Eistert* et *Partale*<sup>4)</sup> qui ont préparé de cette manière l'hydroxy-1-isatine elle-même; la réduction de l'hydroxy-1-isatine par le sulfate de fer(II)

<sup>1)</sup> Soc. 1938, 1841.

<sup>2)</sup> Helv. 20, 386 (1937).

<sup>3)</sup> Helv. 20, 384 (1937).

<sup>4)</sup> B. 60, 1364 (1927).

fut exécutée par *G. Heller*<sup>1)</sup>). Bien que ces différentes opérations donnent de bons rendements, c'est la première fois, à notre connaissance, qu'elles ont été utilisées pour la synthèse d'une isatine. Nous avons par la suite employé cette méthode pour la synthèse d'autres isatines, et elle nous paraît vivement recommandable dans les cas où les méthodes classiques ne sont pas applicables ou ne donneraient pas satisfaction.

Comme son isomère, l'acétylamino-6-isatine est très peu soluble dans tous les dissolvants usuels et n'a pu être purifiée que par solubilisation dans le carbonate de sodium et reprécipitation par les acides. Elle se dissout dans l'acide chlorhydrique concentré chaud; il y a donc bien saponification et formation du chlorhydrate, mais nous n'avons pas réussi à l'isoler. Ni par l'un ni par l'autre chemin, nous n'avons donc pu préparer l'amino-6-isatine libre, mais seulement ses dérivés tosylé ou acétylé.

L'hydroxy-5-isatine a été décrite par *Hartmann* et *Panizzon*<sup>2)</sup> qui l'ont obtenue sous forme d'une poudre rouge brun, insoluble, par diazotation de l'amino-5-isatine et décomposition thermique du sel de diazonium. Les résultats de l'analyse et les auteurs eux-mêmes indiquent qu'il ne s'agissait pas d'un produit pur. Nous avons essayé de la préparer par le chemin que nous avons indiqué plus haut et qui emprunte les méthodes de *Arndt*, *Eistert* et *Partale* et de *Heller*, et qui nous a souvent servi à préparer des isatines avec de très bons rendements (formules V  $\rightarrow$  VIII; x = OH, x' = H); mais dans ce cas nous n'avons pas pu isoler une diazocétone pure et l'emploi du produit brut ne nous a permis d'obtenir que des quantités minimales du produit cherché, à peine suffisantes pour obtenir la réaction positive de l'indophénine. Il est étonnant de constater que la préparation d'un corps aussi simple échoue ainsi pour une seconde fois.

Par contre nous avons réussi à préparer à l'état très pur l'hydroxy-6-isatine. Nous sommes partis du chlorhydrate de l'amino-6-oxindole, que nous avons préparé, avec quelques modifications, d'après les indications de *Gabriel* et *Meyer*<sup>3)</sup>, et l'avons transformé en chlorure d'oximino-3-oxindole-diazonium-6 par l'action du nitrite d'amyle. Si l'on suit pour cette opération les indications de *Gabriel* et *Meyer*, on obtient, quand on décompose le sel de diazonium, un composé brun foncé et insoluble, qui n'est pas le composé cherché, mais un produit qui s'est probablement formé par copulation d'une partie d'oxindole non encore isonitrosé avec le sel de diazonium. *G. D. Parker* et *B. C. Aldis*<sup>4)</sup> avaient en effet déjà constaté que l'on peut copuler le groupe méthylénique du nitro-5-oxindole avec des sels de diazonium.

<sup>1)</sup> B. **39**, 2344 (1906).

<sup>2)</sup> Helv. **19**, 1332 (1936).

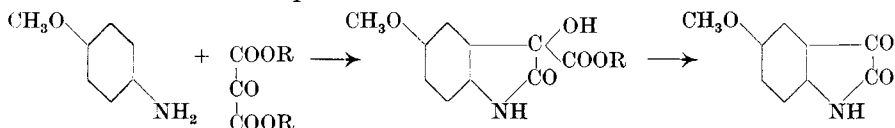
<sup>3)</sup> B. **14**, 832 et 2332 (1881).

<sup>4)</sup> Soc. **1938**, 1841.

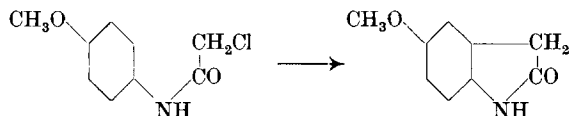
Nous avons obtenu le chlorure d'oximino-3-oxindole-diazonium-6 à l'état pur en ayant recours à l'expédient de verser la solution du chlorhydrate de l'amino-6-oxindole dans un excès de nitrite d'amyle. Le sel de diazonium se précipite alors sous forme de fines aiguilles jaunes et donne, par décomposition thermique, l'hydroxy-6-isatoxime presque pure. La réduction de celle-ci fournit l'hydroxy-6-amino-3-oxindole et par oxydation de ce dernier, selon la méthode de *Baeyer*, on obtient finalement l'hydroxy-6-isatine, qui, cristallisée dans le méthanol, se présente sous forme de beaux cristaux rouge clair.

Le dérivé méthoxy ne peut pas être préparé directement par méthylation de l'hydroxy-6-isatine, car le diazométhane provoque un élargissement de l'hétérocycle de l'isatine<sup>1)</sup> et le sulfate de méthyle introduit un groupe méthyle aussi sur l'azote. Nous l'avons alors préparé selon la méthode de *Arndt, Eistert et Portale* et de *Heller*, citée plus haut (formules V  $\rightarrow$  VIII;  $x = H$ ,  $x' = OCH_3$ ), avec des résultats tout à fait satisfaisants.

La méthoxy-5-isatine a été obtenue selon la méthode de *Martinet*<sup>2)</sup> et les indications de *Halberkann*<sup>3)</sup>, par condensation de la p-anisidine avec l'ester mésoxalique:



Pour éviter l'ennuyeuse préparation de l'ester mésoxalique, nous avons encore essayé un autre chemin: nous avons cyclisé le chloracétyl-p-anisidide selon la méthode de *Stollé*<sup>4)</sup> et avons obtenu le méthoxy-5-oxindole:



mais malheureusement celui-ci ne se transforme pas de façon convenable en méthoxy-5-isatoxime, l'acide nitreux provoquant probablement une réaction ultérieure.

## Partie expérimentale<sup>5)</sup>.

### Amino-5-isatine.

*Chlorhydrate du diamino-3,5-oxindole.*

On suspend 10,4 gr. de nitro-5-isatoxime<sup>6)</sup> dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'alcool et 70 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et ajoute 30 gr. d'étain. La réduction a lieu d'abord

<sup>1)</sup> *G. Heller*, B. **52**, 742 (1919) et B. **59**, 706 (1926).

<sup>2)</sup> *Ann. chim.* [9] **11**, 15 et 85 (1919).

<sup>3)</sup> B. **54**, 3079 (1921).

<sup>4)</sup> *J. pr.* [2] **128**, 1 (1930) et C. **1938**, II, 1410.

<sup>5)</sup> *Helv.* **31**, 1378 (1948) note 2 et 3.

<sup>6)</sup> *Helv.* **31**, 1378 (1948).

avec dégagement de chaleur; vers la fin de la réaction il est nécessaire de chauffer jusqu'à ce que l'on obtienne une solution claire. On dilue celle-ci par 300 cm<sup>3</sup> d'eau, élimine l'étain par l'hydrogène sulfuré et concentre le filtrat à 50 cm<sup>3</sup> dans le vide. Le chlorhydrate du diamino-3,5-oxindole cristallise par refroidissement, on l'essore et le sèche dans le vide sur de la soude caustique. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches qui prennent vite une couleur rouge si on les expose à l'action de l'air; il est facilement soluble dans l'eau, peu par contre dans l'acide chlorhydrique concentré. Le rendement est de 10,5 gr., soit de 90%. Pour l'analyse nous l'avons purifié en le dissolvant dans l'eau, en traitant cette solution par le charbon animal et en la saturant, après filtration, d'acide chlorhydrique gazeux. On essore rapidement le chlorhydrate qui se précipite, le lave avec l'acétone et sèche dans le vide à température ordinaire. L'analyse montre que le chlorhydrate, ainsi traité, contient une molécule d'eau de cristallisation.

0,1114 gr. subst. ont donné 17,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15,5°, 705 mm.)

0,2139 gr. subst. ont donné 32,2 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 706 mm.)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (254,1) Calculé N 16,54% Trouvé N 16,75; 16,52%

*Dérivé acétylé.* On chauffe à l'ébullition 1,2 gr. du produit précédent avec 5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et ajoute 1,5 gr. d'acétate de sodium cristallisé. La réaction très vive terminée, on chauffe encore pendant 5 min. et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Après refroidissement le précipité est essoré et cristallisé dans l'acide acétique dilué. Le diacétylamino-3,5-oxindole forme des cristaux légèrement colorés en rose, fondant à 296° avec décomposition.

0,1118 gr. subst. ont donné 17 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (13°, 710 mm.)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (247,25) Calculé N 17,0% Trouvé N 16,96%

#### *Amino-5-isatine.*

On dissout 5,95 gr. de chlorhydrate de diamino-3,5-oxindole dans 30 gr. d'acide sulfurique à 30%, ajoute 15 gr. de chlorure de fer(III) et chauffe à l'ébullition. Le sulfate de l' amino-5-isatine se précipite déjà à chaud sous forme de cristaux jaune orangé. On essore le précipité après quelques heures, le lave à l'acétone et sèche à l'air. Le rendement est de 5,7 gr., soit de 88%. On le purifie par cristallisation dans l'acide sulfurique dilué et l'obtient sous forme de tablettes rectangulaires ou de fuseaux de couleur orange.

On dissout à chaud 5 gr. du produit ci-dessus dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau et laisse ensuite prudemment refroidir. Avant que la cristallisation commence à s'amorcer, on ajoute une solution froide de 7,7 gr. de borax dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. On observe une coloration passagère violet foncé, typique des isatines traitées par les alcalis, et bientôt se précipite l'amine libre, que l'on essore, lave à l'eau et sèche prudemment. Le rendement est de 2,9 gr., soit de 90%. L'amine se dissout assez bien dans l'eau bouillante et dans le nitrobenzène, et est facilement soluble dans la pyridine. Cristallisée dans l'un ou l'autre des deux premiers dissolvants, elle se présente sous forme de petits cristaux d'une couleur qui va du brun au noir-violet.

0,1112 gr. subst. ont donné 0,2429 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0390 gr. H<sub>2</sub>O

0,0984 gr. subst. ont donné 15,15 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (11°, 709 mm.)

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (162,1) Calculé C 59,27 H 3,73 N 17,28%  
Trouvé „ 59,57 „ 3,92 „ 17,27%

L' amino-5-isatine se dissout facilement dans le méthanol, mais la couleur de la solution, qui est d'abord violette, vire au rouge clair si l'on chauffe pendant quelques minutes ou après un séjour prolongé à température ordinaire, et il se dépose peu à peu de fines aiguilles de couleur rouge clair, insolubles dans tous les dissolvants usuels, y compris le méthanol, solubles par contre dans la pyridine, dans laquelle elles se dissolvent déjà à froid, mais se précipitent de nouveau par chauffage de la solution, sous une forme différente, de couleur plus orangée, une modification de la molécule ayant évidemment eu lieu.

Le produit qui se forme par chauffage dans le méthanol bouillant a été analysé, mais le résultat ne nous a pas permis d'établir une formule satisfaisante:

3,882 mgr. subst. ont donné 8,44 mgr. CO<sub>2</sub> et 0,97 mgr. H<sub>2</sub>O

0,1292 gr.; 0,1084 gr. subst. ont donné 22,7 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14°, 711 mm.); 19,4 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 702 mm.)

Trouvé C 60,26 H 2,84 N 19,5; 19,6%

**Dérivé acétylé.** On chauffe à l'ébullition l'amino-5-isatine avec l'anhydride acétique. On décompose l'excès d'anhydride par adjonction d'eau et cristallise le précipité rouge dans de l'acide acétique glacial. Beaux cristaux de couleur rubis, se décomposant à 292°. *Hartmann* et *Panizzon*<sup>1)</sup> avaient indiqué pour ce même produit, préparé d'une autre manière, F. 286°.

### Dérivés de l'amino-6-isatine.

#### *Tosylamino-6-oxindole.*

Ce produit a été préparé d'après les indications de *P. Ruggli* et *R. Grand*<sup>2)</sup>, mais on peut partir directement du chlorhydrate plutôt que de l'amine et il suffit d'une quantité beaucoup moindre de pyridine qu'ils ne l'indiquent.

#### *Tosylamino-6-isatoxime.*

On dissout 1,5 gr. de tosylamino-6-oxindole dans 30 cm<sup>3</sup> d'alcool bouillant et ajoute à la solution refroidie 3 cm<sup>3</sup> de nitrite d'amyle et 2,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, chauffe à 50°, puis laisse reposer une nuit à température ordinaire. On alcalinise ensuite par de la soude caustique 2-n. qui dissout en même temps l'oxime. On chasse ensuite l'alcool sur le bain-marie, épuise deux fois la solution à l'éther, traite la solution alcaline par du charbon animal et l'acidule enfin par de l'acide chlorhydrique. L'oxime se précipite sous forme d'une poudre jaune et avec un rendement de 1,6 gr. Cristallisée dans très peu d'alcool, elle forme de petites aiguilles jaune clair fondant à 206—207° avec décomposition.

0,1030 gr. subst. ont donné 12,0 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 710 mm.)  
C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S (231,34)    Calculé N 12,69%    Trouvé N 12,82%

#### *Tosylamino-6-isatine.*

1,6 gr. de tosylamino-6-isatoxime brute, dissous presque entièrement dans 15 cm<sup>3</sup> d'alcool bouillant, sont réduits, à une température un peu plus élevée que la température ambiante par 5 gr. d'étain et 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. La réaction terminée, on dilue la solution par 200 cm<sup>3</sup> d'eau, élimine de la manière usuelle l'étain et chasse l'alcool et l'hydrogène sulfuré par ébullition. Après adjonction de 5 gr. de chlorure de fer(III), on chauffe de nouveau à l'ébullition. La tosylamino-6-isatine cristallise déjà à chaud en flocons orangés. Rendement: 1,1 gr., soit 70%. On purifie le produit pour l'analyse en le dissolvant dans la quantité nécessaire d'une solution de carbonate de sodium, en traitant ensuite cette solution par le charbon animal et en l'acidulant enfin par l'acide chlorhydrique. La tosylamino-6-isatine se précipite sous forme d'une poudre cristalline de couleur orangée, fondant à 305° avec décomposition.

0,1168 gr. subst. ont donné 9,2 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (15°, 712 mm.)  
3,718 mgr. subst. ont donné 7,64 mgr. CO<sub>2</sub> et 1,31 mgr. H<sub>2</sub>O  
C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S (316,3)    Calculé C 56,95    H 3,82    N 8,86%  
                                  Trouvé „ 56,08    „ 3,94    „ 8,75%

Le reste tosylo est facilement éliminé par dissolution de la substance dans l'acide sulfurique concentré à froid; par dilution de l'acide jusqu'à la concentration de 30%, le sulfate de l'amino-6-isatine ne précipite par contre pas comme dans le cas de son isomère substitué en position 5, mais il se forme un précipité amorphe de couleur presque noire et insoluble dans les acides. Ainsi ni le sulfate ni l'amine libre n'ont pu être isolés.

#### *ω-Diazo-nitro-2-acétylamino-4-acétophénone.*

On chauffe au reflux jusqu'à dissolution complète le mélange de 9 gr. d'acide nitro-2-acétylamino-4-benzoïque<sup>3)</sup> et de 25 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle et distille ensuite prudemment l'excès de ce dernier dans le vide à 40°. On dissout le résidu visqueux dans 5 cm<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> *Helv.* **19**, 1330 (1936).

<sup>2)</sup> *Helv.* **20**, 386 (1937).

<sup>3)</sup> *Boggert* et *Kropf*, *Am. Soc.* **31**, 847 (1909).

d'acétone, ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'éther et laisse tomber goutte à goutte cette solution, en agitant constamment, dans une solution de diazométhane dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther, préparée à partir de 17 gr. de nitroso-méthylurée. On laisse ensuite reposer quelques heures, puis on essore la diazocétone formée et la lave à l'éther. Rendement: 8,2 gr., soit 82%; souvent le rendement est moindre jusqu'à n'atteindre que 45%.

*Hydroxy-1-acétylamino-6-isatine.*

On recouvre avec 6 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial 2 gr. de la diazocétone précédente et ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'acide formique. Le mélange s'échauffe et il se forme un précipité rouge d'hydroxy-1-acétylamino-6-isatine, sans que la réaction devienne violente. On n'a donc pas besoin de refroidir et la réaction se termine à température ordinaire. Selon la pureté de la diazocétone employée le rendement atteint 1,0–1,2 gr., soit 60–70%. Pour l'analyse on cristallise le produit dans peu d'acide acétique glacial. Le produit pur forme des cristaux orange se décomposant à 265° sans fondre.

0,0926 gr. subst. ont donné 10,6 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12,5°, 710 mm.)  
C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (220,18)    Calculé N 12,73%    Trouvé N 12,79%

*Acétylamino-6-isatine.*

On dissout à froid 2,2 gr. d'hydroxy-1-acétylamino-6-isatine dans 70 cm<sup>3</sup> de soude caustique normale et ajoute une solution chaude de 8,5 gr. de sulfate de fer (II) dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau, chauffe pendant quelques minutes à 40–50° jusqu'à ce que le précipité d'hydroxyde de fer soit devenu entièrement brun et filtre ensuite la solution. On lave plusieurs fois avec de l'eau bouillante le précipité d'hydroxyde de fer, acidule les filtrats réunis et essore, après l'avoir laissé reposer, le précipité rouge brun formé. Rendement: 1,8 gr., soit 90%.

Cette substance est très difficilement soluble dans tous les dissolvants usuels, sauf dans la pyridine dans laquelle elle se dissout assez bien à chaud. Pour l'analyse on la purifie en la dissolvant dans une solution de carbonate de sodium et en la reprécipitant par acidulation après traitement au noir animal. Poudre cristalline orangée, se décomposant au-dessus de 350° sans fondre.

0,1100 gr. subst. ont donné 13,7 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12,2°, 709 mm.)  
C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (204,18)    Calculé N 13,72%    Trouvé N 13,91%

L'acétylamino-6-isatine se dissout assez rapidement dans l'acide chlorhydrique à chaud, ce qui indique que la saponification a eu lieu, mais ni le chlorhydrate, ni l'amine libre n'ont pu être isolés.

**Essai de synthèse de l'hydroxy-5-isatine.**

*Nitro-2-benzoyloxy-5-benzaldéhyde.*

On dissout 1,15 gr. de sodium dans 25 cm<sup>3</sup> d'alcool, ajoute 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzyle et une solution de 8,4 gr. de nitro-2-hydroxy-5-benzaldéhyde dans 25 cm<sup>3</sup> d'alcool, chauffe pendant trois heures à l'ébullition au réfrigérant à reflux, filtre la solution du chlorure de sodium précipité et laisse cristalliser. En concentrant les eaux mères, on obtient encore un peu d'éther benzylique. Le produit brut est repris dans du chloroforme, la solution filtrée et le dissolvant évaporé. On obtient ainsi 9,5 gr. d'un produit faiblement jaune, qui cristallisé dans l'alcool forme des cristaux incolores, fondant à 71°.

0,1344 gr. subst. ont donné 6,85 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 705 mm.)  
C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N (257,2)    Calculé N 5,46%    Trouvé N 5,59%

*Acide nitro-2-benzoyloxy-5-benzïque.*

On oxyde 7,7 gr. du produit précédent dissons dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone par 3,5 gr. de permanganate de potassium finement pulvérisé; la solution s'échauffe d'elle-même. On laisse reposer une nuit, évapore prudemment l'acétone sur le bain-marie et épuise le résidu par une solution de carbonate de sodium. Par acidulation du filtrat on obtient un précipité



huileux qui se solidifie bientôt; le rendement est de 5,5 gr., soit de 67%. Pour l'analyse on cristallise le produit dans le tétrachlorure de carbone; F. 143—144°.

0,1584 gr. subst. ont donné 7,8 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 705 mm.)  
C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N (273,2)    Calculé N 5,15%    Trouvé N 5,40%

*Acide nitro-2-tosyloxy-5-benzoïque.*

Préparation en tout analogue à la précédente en partant du nitro-2-tosyloxy-5-benzaldéhyde<sup>1)</sup>. L'acide nitro-2-tosyloxy-5-benzoïque, cristallisé dans le tétrachlorure de carbone, forme des aiguilles blanches fondant à 155—156°.

0,1460 gr. subst. ont donné 0,1014 gr. BaSO<sub>4</sub>  
C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>NS (302,5)    Calculé S 9,51%    Trouvé S 9,54%

Ni de l'acide nitro-2-benzyloxy-5-benzoïque ni de son analogue tosylé on n'a pu obtenir les diazocétones correspondantes à l'état pur; l'emploi des diazocétones brutes n'ayant pas donné des résultats satisfaisants, une synthèse de l'hydroxy-5-isatine par ce chemin a dû être abandonnée.

**Synthèse de l'hydroxy-6-isatine.**

*Chlorhydrate de l'amino-6-oxindole.*

L'acide dinitro-2,4-phénylacétique, préparé d'après *Borsche*<sup>2)</sup>, a été réduit selon les indications de *Gabriel* et *Meyer*<sup>3)</sup> modifiées de la manière suivante: on humecte un mélange de 22,6 gr. d'acide 2,4-dinitro-phénylacétique et de 55 gr. d'étain avec 25 cm<sup>3</sup> d'alcool et ajoute en portions de 5—10 cm<sup>3</sup> et en refroidissant 130 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. A la fin on chauffe jusqu'à dissolution complète de l'étain. Après refroidissement et après un long séjour à température ordinaire le sel double du chlorhydrate d'amino-6-oxindole avec le chlorure d'étain se précipite (32 gr.); on l'essore, le dissout dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau et élimine l'étain par l'hydrogène sulfuré. La solution filtrée est fortement concentrée dans le vide; le chlorhydrate de l'amino-6-oxindole se précipite par refroidissement, sous forme d'aiguilles incolores. Rendement: 11 gr., soit 60%.

*Hydroxy-6-isatoxime.*

On dissout 4,6 gr. du produit précédent dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau chaude et laisse tomber goutte à goutte cette solution dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'alcool, 12 cm<sup>3</sup> de nitrite d'amyle et 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, que l'on agite soigneusement. Après refroidissement on essore le sel de diazonium, précipité sous forme de fines aiguilles jaunes et le sèche à l'air après l'avoir lavé avec de l'alcool et de l'éther. Le rendement est de 5,2 gr., soit de 93%.

On dissout 5,2 gr. de ce sel de diazonium dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau additionnés de 100 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 2-n., chauffe lentement cette solution jusqu'à l'ébullition et la maintient à cette température encore pendant 15 minutes. On laisse la solution orangée, filtrée de quelques impuretés, se refroidir et reposer pendant plusieurs heures; 3,4 gr. de fines aiguilles orangées se précipitent en ce laps de temps. Si l'on évapore les eaux mères jusqu'à un volume de 100 cm<sup>3</sup> on obtient encore 0,6 gr. du produit. Le rendement total est de 4 gr., soit de 90%. Après plusieurs cristallisations dans l'eau avec traitement au noir animal, on obtient l'hydroxy-6-isatoxime sous forme d'aiguilles aplaties jaune orangé. Séchée au-dessous de 100° cette oxime conserve une molécule d'eau de cristallisation.

0,1091 gr. subst. ont donné 14,2 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 706 mm.)  
C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (196,16)    Calculé N 14,29%    Trouvé N 14,28%

Séchée au-dessus de 100° l'oxime change de couleur en perdant la molécule d'eau de cristallisation et devient jaune clair. P. de décomp. 255—256°.

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (178,15)    Calculé N 15,73%    Trouvé N 15,55%

<sup>1)</sup> *Friedländer* et *Schenk*, B. **47**, 3044 (1914).

<sup>2)</sup> B. **42**, 1313 (1910).

<sup>3)</sup> B. **14**, 832 (1881).

*Chlorhydrate de l'amino-3-hydroxy-6-oxindole.*

On réduit 7,1 gr. d'hydroxy-6-isatoxime par 7 gr. d'étain et 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré additionnés de 25 cm<sup>3</sup> d'alcool, en chauffant pour amorcer la réaction et pour l'entretenir, selon le besoin, jusqu'à dissolution complète de l'étain. En procédant de la manière habituelle, mais en ayant soin d'extraire plusieurs fois à l'eau bouillante le précipité de sulfure d'étain, on isole 7,2 gr. de chlorhydrate d'amino-3-hydroxy-6-oxindole, soit 90% de la quantité théorique. Pour le purifier on le dissout dans l'eau, traite la solution par le noir animal et fait passer dans la solution filtrée un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité est essoré, lavé à l'acétone et séché dans le vide à température ordinaire. Ainsi traité, le chlorhydrate de l'amino-3-hydroxy-6-oxindole contient deux molécules d'eau de cristallisation et se présente sous forme de petites aiguilles blanches, qui se colorent facilement en rouge sous l'action de l'air.

0,1014 gr. subst. ont donné 10,8 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (16°, 710 mm.)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl, 2 H<sub>2</sub>O (218,65)      Calculé N 11,84%    Trouvé N 11,76%

*Hydroxy-6-isatine.*

On dissout 6 gr. de chlorhydrate d'amino-3-hydroxy-6-oxindole dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute une solution chaude de 35 gr. de chlorure de fer (III) dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffe à l'ébullition. La couleur de la solution vire du vert bleu au rouge orangé et l'hydroxy-6-isatine se précipite déjà à chaud. Après refroidissement on essore, alcalinise les eaux mères par de la soude caustique, essore l'hydroxyde de fer et dissout dans le filtrat l'hydroxy-6-isatine essorée précédemment. On concentre prudemment cette solution au bain-marie, chauffe à l'ébullition après adjonction d'un peu de noir animal et filtre. Par acidulation au moyen d'acide chlorhydrique 3,9 gr. des cristaux orangés se précipitent. On les recristallise dans le méthanol. Peu soluble dans celui-ci (0,6 gr. dans 100 cm<sup>3</sup>), l'hydroxy-6-isatine est très peu soluble dans la plupart des dissolvants usuels et se décompose au-dessus de 325° sans fondre.

0,1132 gr. subst. ont donné 0,2448 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0320 gr. H<sub>2</sub>O

0,1359 gr. subst. ont donné 11,3 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 698 mm.)

C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>N (163,1)      Calculé C 58,91    H 3,09    N 8,59%

Trouvé „ 58,99    „ 3,16    „ 8,78%

**Méthoxy-6-isatine.***ω-Diazo-nitro-2-méthoxy-4-acétophénone.*

On chauffe 9 gr. d'acide nitro-2-méthoxy-4-benzoïque avec 16 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle jusqu'à dissolution complète, distille dans le vide l'excès de ce dernier et reprend le résidu dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther. On introduit goutte à goutte cette solution, en agitant soigneusement, dans une solution de diazométhane dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther, préparée à partir de 16 gr. de nitroso-méthyl-urée. Après une heure on essore la diazo-cétone précipitée et on en obtient encore un peu par concentration des eaux-mères. Le rendement est de 9,2 gr., soit de 92%; la diazocétone se présente sous forme de petits cubes jaune pâle se décomposant à 126°.

*Hydroxy-1-méthoxy-6-isatine.*

On recouvre 2 gr. de la diazocétone précédente avec 4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial et ajoute, en refroidissant, 10 gouttes d'acide formique. Après un moment, l'hydroxy-1-méthoxy-6-isatine commence à cristalliser et le mélange s'échauffe. On refroidit et ajoute de nouveau 4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial, pour rendre la masse réactionnelle plus fluide et 10 gouttes d'acide formique et laisse la réaction se terminer, en ayant soin d'agiter, mais prudemment, sinon la réaction prend une trop vive allure. Après un long séjour le précipité est essoré et lavé à l'éther. On obtient 0,9 gr., de produit, qui, recristallisé dans très peu d'acide acétique glacial, se présente sous forme d'aiguilles jaune pâle, quelquefois aussi,

mais plus rarement, sous forme de tablettes rouge grenat. La solubilité dans l'acide acétique glacial est de 1 gr. dans 7 cm<sup>3</sup> à l'ébullition. P. de décomp. 191°.

0,1284 gr. subst. ont donné 8,5 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12,5°, 708,5 mm.)  
 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>N (193,15)    Calculé N 7,25%    Trouvé N 7,38%

#### *Méthoxy-6-isatine.*

On dissout 2 gr. d'hydroxy-1-méthoxy-6-isatine dans 100 cm<sup>3</sup> de soude caustique, ajoute une solution de 8,5 gr. de sulfate de fer(II) dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau, et chauffe en agitant. La réaction terminée, on filtre et acidule la solution au moyen d'acide chlorhydrique. Après un long séjour la méthoxy-6-isatine est essorée et se présente, après cristallisation dans l'eau, sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 229–230°. Le rendement est de 1,5 gr., soit de 84%.

0,1126 gr. subst. ont donné 0,2516 gr. CO<sub>2</sub> et 0,0408 gr. H<sub>2</sub>O  
 0,1432 gr. subst. ont donné 10,5 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14°, 692 mm.)  
 C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N (177,15)    Calculé C 61,01    H 3,98    N 7,91%  
                                          Trouvé „ 60,97    „ 4,04    „ 7,94%

#### *Méthoxy-5-isatine.*

Ce produit a été préparé d'après la méthode de *Martinet*<sup>1)</sup> et les indications de *Halberkann*<sup>2)</sup>. On le purifie en le cristallisant d'abord dans l'eau, et en filtrant ensuite sa solution dans l'acétone à travers une colonne d'oxyde d'aluminium. Le filtrat est finalement recristallisé de nouveau dans l'eau. Ainsi purifié il fond à 201–202° (litt. 201–202°).

#### *Méthoxy-5-oxindole.*

On chauffe pendant une heure à 225° (bain d'huile) un mélange intime de chlor-acétyl-p-anisidide avec une quantité double de chlorure d'aluminium. Après décomposition par la glace et l'acide chlorhydrique, on lave le résidu avec très peu d'alcool froid pour éliminer quelques impuretés facilement solubles et le cristallise ensuite dans l'alcool bouillant, après traitement au noir animal. Petites aiguilles presque incolores, se décomposant à 270°.

0,1535 gr. subst. ont donné 12,5 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22,8°, 708 mm.)  
 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N (163,17)    Calculé N 8,58%    Trouvé N 8,78%

#### RÉSUMÉ.

- 1° Nous avons préparé à l'état pur l'amino-5-isatine.
- 2° Par cristallisation dans le méthanol, ce produit subit une curieuse transformation, en donnant une substance qui dissoute dans l'acide sulfurique concentré redonne le sulfate de l'amine de départ.
- 3° La tosylamino-6- et l'acétylamino-6-isatine ont été préparées, l'amino-6-isatine par contre n'a pas pu être isolée.
- 4° Une nouvelle synthèse de l'hydroxy-5-isatine n'a pas donné de résultats satisfaisants, par contre nous avons préparé à l'état très pur l'hydroxy-6-isatine, ainsi que les méthoxy-5- et méthoxy-6-isatines.

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

<sup>1)</sup> C. r. **172**, 1234 (1921).

<sup>2)</sup> B. **54**, 3079 (1921).