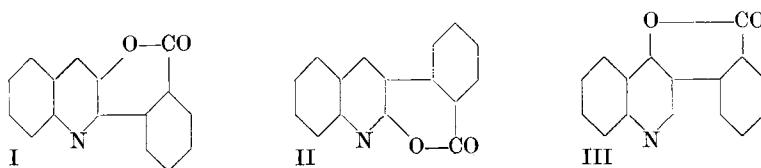


## 128. Sur quelques dérivés des phényl-hydroxy-quinoléines

par Henri de Diesbach, Jean Gross et Walter Tschannen.

(24 IV 51)

Au cours d'une étude entreprise par l'un de nous avec la collaboration de *E. de Bie* et de *F. Rubbi*<sup>1)</sup> sur les jaunes d'indigo, il avait été constaté que les jaunes Höchst R et U donnaient, par dégradation alcaline, la lactone d'un acide hydroxyquinoléique de formule  $C_{16}H_9O_2N$ , F. 248°. En se basant sur les formules admises alors pour les jaunes d'indigo, on avait donné à cette lactone la formule I. Des études subsequentes entreprises par l'un de nous avec la collaboration de *E. Heppner & Y. Siegwart*<sup>2)</sup> et de *M. Capponi & J. Farquet*<sup>3)</sup> ont établi de nouvelles formules pour les colorants de départ. Il fallait alors admettre que la lactone de dégradation correspondrait très vraisemblablement à la formule III ou peut-être à la formule II.



Il semblait donc nécessaire de synthétiser ces trois lactones. Mais auparavant nous décrivons ici le processus de la dégradation alcaline du jaune Höchst R. D'après la publication déjà citée<sup>1)</sup>, il se forme à 240° (et non 140°) un produit intermédiaire ayant le caractère d'un acide (A). Si l'on isole cet acide, il se recyclise par chauffage à sec et donne un produit F. 240—242° dont l'analyse correspond à la formule même du jaune Höchst R (B). Si, par contre, on élève la température de la cuite alcaline au-dessus de 240°, l'acide A se décompose en donnant de l'acide benzoïque, de l'acide anthranilique et la lactone III. (Voir les formules de la page suivante.)

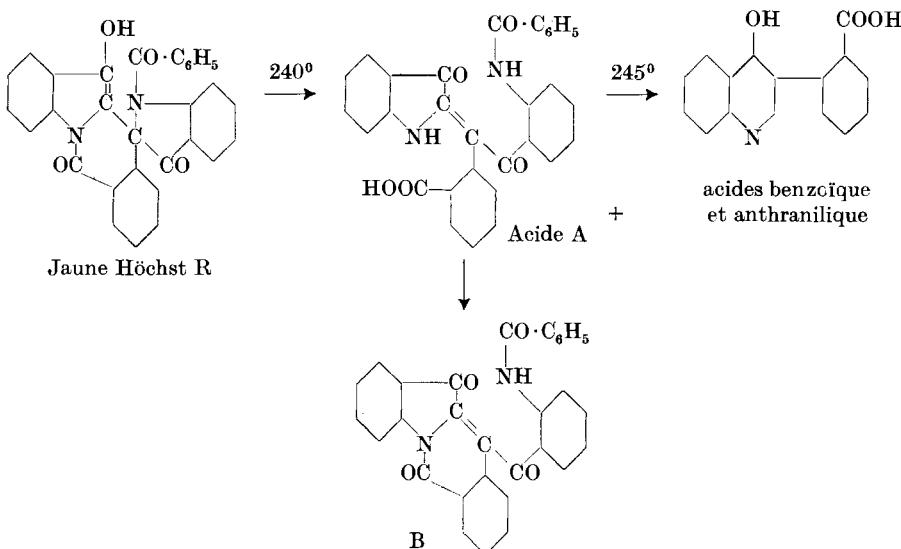
*Synthèse de la lactone I.* On condense en solution alcaline l'o-aminobenzaldéhyde avec l'acide  $\omega$ -bromo-acétophénone-o-carboxylique. Dans ces conditions l'atome de brome est remplacé par un hydroxyle. L'acide formé se lactonise en solution fortement acide. La lactone obtenue fond à 226—227°. Les données de la publication citée sont donc inexactes en ce sens qu'il ne s'agit pas de la lactone de l'acide o-carboxyphényl-2-hydroxy-3-quinoléique.

<sup>1)</sup> Helv. **17**, 113 (1934).

<sup>2)</sup> Helv. **31**, 724 (1948).

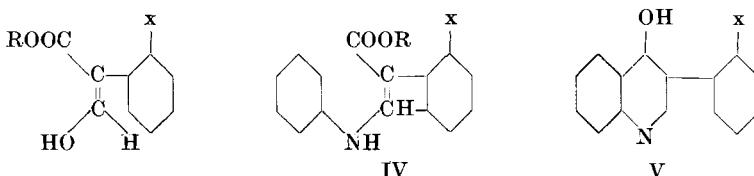
<sup>3)</sup> Helv. **32**, 1214 (1949).

*Synthèse de la lactone II.* R. Pschorr<sup>1)</sup> a préparé le phényl-3-carbostyryle en condensant l'o-amino-benzaldéhyde avec l'acide phénylacétique en présence d'anhydride acétique et de chlorure de zinc. En remplaçant l'acide phénylacétique par l'acide homophthalique, on obtient avec un bon rendement la lactone cherchée. Elle fond à 236—237° et n'est pas identique au produit de dégradation du jaune Höchst R.



*Essais de synthèse de la lactone III.* Quoique nous ne soyons pas arrivés au but, ces essais ont permis de nombreuses constatations intéressantes.

K. Börner<sup>2)</sup> a préparé la phényl-3-hydroxy-4-quinoléine (V, x = H) en condensant l'ester méthylique de l'acide phényl-acétique avec l'ester formique en présence de sodium. Il obtient l'ester de l'acide phényl-oxyméthylène-acétique qui se condense facilement avec l'aniline pour donner le produit IV. Celui-ci chauffé à haute température élimine du méthanol et l'on obtient la quinoléine cherchée.



L'idée la plus simple serait de remplacer dans cette réaction l'acide phénylacétique par l'acide homophthalique, on aurait alors en x un carboxyle. W. Dieckmann & W. Meiser<sup>3)</sup>, en suivant ce chemin, ont préparé le produit IV (x = COOR), mais en chauffant à haute

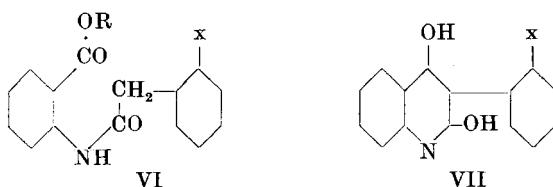
<sup>1)</sup> B. 31, 1294 (1898).

<sup>2)</sup> Thèse, Würzbourg 1899.

<sup>3)</sup> B. 41, 3253 (1908).

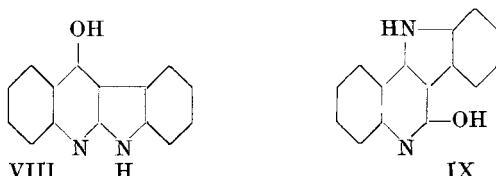
température, ce groupement COOR se condense avec le groupement iminogène et donne un dérivé de l'isocarboxystyrole. Il faut donc placer en  $x$  un groupement qui puisse être remplacé subséquemment par un groupement carboxylique. L'ester de l'acide o-nitrophénol-acétique ne se prête pas à l'opération parce que, dans le traitement au sodium, il y a des phénomènes de réduction, le dérivé aminé correspondant donne trop facilement de l'oxindole pour entrer en ligne de compte. Nous avons préparé, en partant de l'ester de l'acide o-méthyl-phénol-acétique, les dérivés IV et V ( $x = \text{CH}_3$ ), mais l'oxydation du groupe méthylelique a échoué. Nous avons aussi, en partant de l'ester de l'acide o-bromo-phénol-acétique, préparé le dérivé IV ( $x = \text{Br}$ ), mais en chauffant ce produit à haute température il se formait, par élimination d'acide bromhydrique, un dérivé N-phénol-indolique, la condensation se faisant sur le groupement iminogène.

Devant ces insuccès, nous avons pensé partir de dérivés de la phénol-3-dihydroxy-2,4-quinoléine, espérant pouvoir subséquemment éliminer le groupe hydroxyle situé en position 2. Cette quinoléine se prépare de différentes façons. Nous fîmes abstraction des procédés partant de dérivés phénylmaloniques, car ces méthodes auraient échoué, d'après les expériences faites plus haut pour des dérivés substitués. Nous avons, par contre, constaté qu'il est très simple de préparer cette quinoléine en soumettant à la fusion alcaline l'acide phénylacétyle-anthrancique (VI, R et  $x = \text{H}$ ).



Si  $x$  est un groupement carboxyle, la cyclisation se fait entre ce groupement et l'hydrogène lié à l'azote, ce qui ne conduit pas au but, et si  $x$  est un groupe nitro ou amino, le produit ne résiste pas à la fusion alcaline.

Nous avons alors condensé l'ester éthylique de l'acide phényl-acétyle-anthrancique (VI, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, x = H) par l'éthylate de sodium. On obtient, avec un très bon rendement, la quinoléine VII (x = H) cherchée. De même, en remplaçant dans la préparation de VI, l'acide phényl-acétique par son dérivé o-nitré on obtient le produit cherché (VI, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, x = NO<sub>2</sub>) qui donne l'(o-nitrophénol)-3-dihydroxy-2,4-quinoléine (VII, x = NO<sub>2</sub>). Ce sont de belles aiguilles jaunes F. 270°. On peut obtenir par les méthodes usuelles le dérivé aminé correspondant (VII, x = NH<sub>2</sub>). Ce produit incolore F. à 355°. Cette différence notable des deux F. provient du fait que le dérivé aminé se cyclise, souvent déjà durant la réduction, pour donner un mélange de deux indolo-hydroxyquinoléines:



La présence d'un mélange a été constaté de la façon suivante:

Par l'action du pentachlorure de phosphore on obtient les dérivés chlorurés correspondants. Si l'on soumet ce mélange à l'hydrogénéation en présence de nickel *Raney*, l'atome de chlore en position 2 (de IX) est éliminé. Par cristallisations répétées dans le méthanol on sépare le dérivé chloré moins soluble de la substance mère de IX que l'on identifie par son picrate<sup>1)</sup>. Il s'agit bien de l'indolo-(2',3')-quinoléine(4,3).

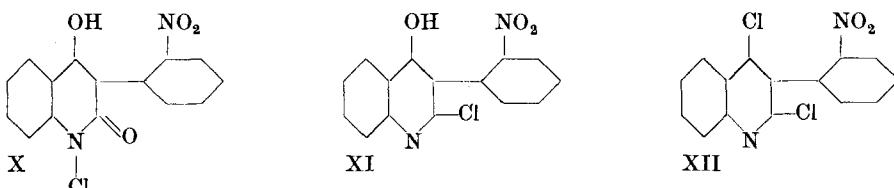
<sup>1)</sup> *F. Favre*, Thèse Fribourg 1943.

Cette cyclisation si facile du dérivé aminé demande qu'on s'y arrête. De nombreuses synthèses du carbazole ont été effectuées en partant de biphenyles o-disubstitués, mais l'amino-2-hydroxy-2'-biphenyle n'étant pas connu ne peut servir de point de comparaison. E. Täuber<sup>1)</sup> a constaté que le diamino-2,2'-biphenyle donne du carbazole à 200° sous l'action des acides minéraux, et admet comme phase intermédiaire le remplacement d'un groupe aminé par un hydroxyle.

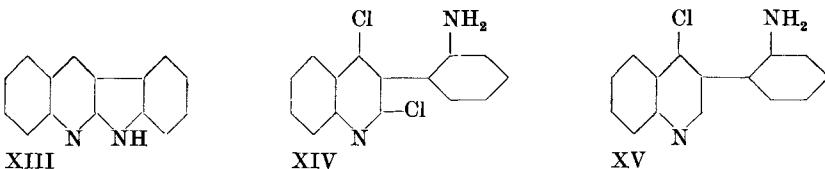
La facilité avec laquelle une cyclisation a lieu s'est révélée comme très gênante dans les essais de diazotation de l'amine (VII, x = NH<sub>2</sub>) que nous voulions entreprendre pour introduire un groupe cyanogène. Par l'action du nitrite en solution acide, il ne se forme pas un sel de diazonium, mais un produit peu stable que l'on peut transformer en un dérivé nitré (voir partie expérimentale).

Cet insuccès nous a alors incité à remplacer les groupes hydroxyles par des atomes de chlore.

Si l'on chauffe l'(o-nitrophényl)-3-dihydroxy-2,4-quinoléine avec du chlorure de thionyle, il se forme la chloro-1-(o-nitro-phényl)-3-hydroxy-4-quinolone-2 (X); avec du pentachlorure de phosphore dans le trichlorure de phosphore ou dans le benzène, on obtient des mélanges d'où il est possible d'isoler la chloro-2-(o-nitrophényl)-3-hydroxy-4-quinoléine (XI). Les résultats les plus sûrs s'obtiennent en chauffant le produit de départ avec du pentachlorure de phosphore en tube scellé à 200°. Il se forme uniquement la dichloro-2,4-(o-nitrophényl)-3-quinoléine (XII).



Nous n'avons poursuivi nos études qu'avec ce dernier dérivé. Sa réduction par le chlorure d'étain (II) en présence d'acide chlorhydrique conduit à l'indolo-(2',3')-quinoléine(2,3) (XIII), sa réduction par le nickel Raney et l'hydrogène en solution neutre donne le dérivé aminé XIV et en solution alcaline le dérivé aminé XV.



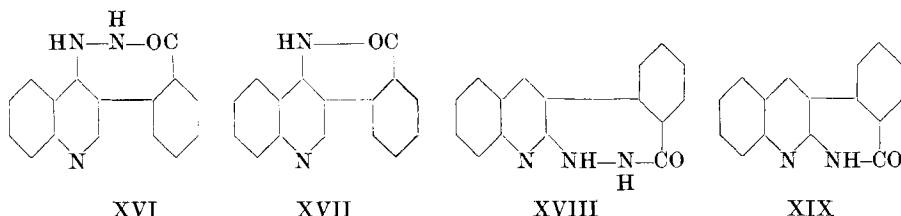
Nous espérions arriver au but cherché, en remplaçant dans ce dernier dérivé le groupement aminé par du cyanogène; nous avons constaté que le sel de diazonium de cette base est si instable qu'il n'est pas possible de s'en servir, il se forme presque immédiatement le dérivé hydroxylé (voir partie expérimentale).

Il nous restait une dernière possibilité pour expliquer la structure de la lactone qui se forme dans la dégradation alcaline du jaune Höchst R, c'était d'essayer de dégrader ce produit en éliminant le groupe carboxylique. Les méthodes usuelles, p. ex. avec la poudre de cuivre, ont échoué. Nous avons alors essayé la méthode à l'hydrazine de Curtius. Si l'on chauffe la lactone en solution alcoolique avec de l'hydrate d'hydrazine, il se forme l'hydrazide, mais cette substance

<sup>1)</sup> B. 24, 200 (1891).

n'est pas pure et se modifie rapidement. Si l'on chauffe la lactone avec de l'hydrate d'hydrazine sans dissolvant, il se forme un produit F. 264—267° correspondant à la formule  $C_{16}H_{11}ON_3$ . Si l'on traite ce produit en solution acétique par du nitrite de sodium on obtient un dérivé correspondant à la formule  $C_{16}H_{10}ON_2$ . Il y a donc élimination d'un atome d'azote. Or, si l'on condense dans les mêmes conditions la lactone II dont la synthèse est sûre, avec l'hydrazine, on obtient également un dérivé de formule  $C_{16}H_{11}ON_3$  F. 240—242° qui, par l'action du nitrite, donne un dérivé de formule  $C_{16}H_{10}ON_2$ . Ce comportement analogue démontre que la lactone II et le produit de dégradation dont la constitution est inconnue doivent être très peu différents.

Or, la lactone III ne diffère de la lactone II que par la position du groupement hydroxyle, il est donc logique d'attribuer la formule III à la lactone de constitution inconnue et d'admettre pour les dérivés de l'hydrazine et leurs produits de dégradation les formules suivantes :



### Partie expérimentale.

1. *Lactone de l'(o-carboxyphényl)-2-hydroxy-3-quinoléine (I).* On chauffe pendant 2 h. à 40° en agitant, 2,2 g d'acide  $\omega$ -bromo-acétophénone-o-carboxylique<sup>1)</sup>, 1,1 g d'o-aminobenzaldéhyde et 30 cm<sup>3</sup> de soude caustique à 16%. On acidule la masse avec de l'acide acétique et on extrait à l'éther. Par évaporation partielle du dissolvant, on obtient des cristaux que l'on recristallise dans l'alcool. Aiguilles blanches F. 226—227°. Le rendement est mauvais. La liaison lactonique s'ouvre difficilement par ébullition dans les alcalis.

$C_{16}H_9O_2N$  Calculé C 77,72 H 3,67 N 5,67%  
Trouvé „, 77,39 „, 3,82 „, 5,66%<sup>2)</sup>

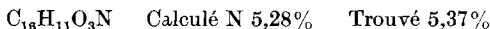
2. *Lactone de l'(o-carboxy-phényl)-3-hydroxy-2-quinoléine (II).* On dissout 6,6 g d'acide homophtalique dans la quantité théorique de carbonate de sodium dilué, on évapore à siccité et on séche le sel à l'étuve. On chauffe un mélange de ce sel, de 4,4 g d'o-aminobenzaldéhyde, de 2 g de chlorure de zinc et de 20 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique pendant 2 h. au réfrigérant ascendant. On verse la masse dans l'eau, essore le précipité, on le lave à l'eau, au méthanol et à l'éther et on le cristallise dans l'alcool amylique. Cristaux jaunes F. 236—237°. Rendement 4 g.

$C_{16}H_9O_2N$  Calculé C 77,72 H 3,67 N 5,66%  
Trouvé „, 77,88 „, 3,86 „, 5,74%

<sup>1)</sup> S. Gabriel, B. 40, 72 (1907).

<sup>2)</sup> Les microanalyses ont été effectuées à notre satisfaction par le laboratoire Peisker-Ritter à Brugg.

La lactone se décyclise par ébullition dans les alcalis caustiques. En acidulant cette solution, on obtient des cristaux blancs fondant après cristallisation dans l'éthanol à 282°. Il s'agit de l'acide libre.



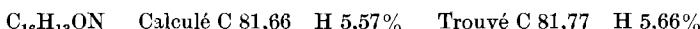
L'acide libre ne se relactonise pas par ébullition dans l'acide chlorhydrique concentré, mais bien par traitement à l'anhydride acétique.

### 3. Essais de synthèse de la lactone III.

a) *Synthèse de l'(o-tolyl)-3-hydroxy-4-quinoléine (V).* On prépare l'ester éthylique de l'acide o-tolyl-acétique en faisant barboter du gaz chlorhydrique dans sa solution dans l'éthanol absolu. L'ester distille à 125—128° sous 18 mm, le rendement est de 85%.

On presse en fils 12 g de sodium dans 200 cm³ d'éther absolu et on ajoute un mélange de 92 g d'ester o-tolyl-acétique et de 4,5 g d'ester formique. On chauffe pendant 20 h. au réfrigérant ascendant. On verse la mæse dans de l'eau acidulée, sépare la couche d'éther, on la sèche sur le chlorure de calcium et on la soumet à la distillation dans le vide. L'ester passe à 128—130° sous 6 mm. Il se prend en longues aiguilles soyeuses F. 25°. Le rendement est de 40%. Ce produit intermédiaire n'a pas été analysé.

On mélange 40 g du produit précédent avec 18 g d'aniline. Le mélange s'échauffe et se trouble par formation d'eau. Après quelques heures, on lave la masse avec de l'éther et l'on chauffe au bain d'huile le résidu, dans un ballon à large col. La réaction commence vers 150° et devient violente vers 230°. On maintient 15 min. à 250°, on tritue la masse après refroidissement avec de l'éther et on cristallise dans l'alcool amylique. Le dérivé quinoléique forme de belles aiguilles brillantes F. 251°, solubles dans les alcalis caustiques et dans les acides dilués.

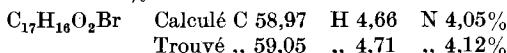


Les nombreux essais entrepris pour oxyder le groupement méthylelique ont échoué et il n'est pas nécessaire de les détailler.

b) *Essais de synthèse d'un dérivé bromuré du type V.* L'ester de l'acide o-bromophénol-acétique n'a pas été préparé d'après les méthodes indiquées dans la littérature, dont les rendements sont assez mauvais, mais en faisant réagir le diazométhane sur le chlorure de l'acide o-bromobenzoïque et en traitant la diazocétone obtenue par l'oxyde d'argent en solution d'éthanol<sup>1)</sup>. L'ester distille à 145—148° sous 20 mm.

Pour l'opération suivante, on presse 3,5 g de sodium en fils dans 90 cm³ d'éther absolu, on ajoute 22 g d'ester o-bromo-phénol-acétique et 9 g d'ester formique. On laisse reposer pendant 24 h. On ajoute de l'eau, on sépare l'éther et on acidule la solution alcaline. Le produit de réaction qui se précipite est extrait à l'éther et soumis à la distillation dans le vide. Il distille à 120° sous 1—2 mm. Le rendement est de 56%. Ce produit n'a pas été analysé.

On mélange 7 g de l'ester (o-bromo-phénol)-oxyméthylène-acétique avec 2,4 g d'aniline. Le mélange s'échauffe et se trouble. Après deux heures, on tritue la masse avec de l'éther et on l'essore. Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient des aiguilles blanches F. 147°; rendement 95%.



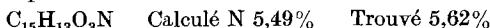
Si l'on chauffe ce produit à haute température, il ne se dégage pas d'éthanol, mais de l'acide bromhydrique; les huiles obtenues semblent être des dérivés du N-phénol-indole. Elles n'ont pas été étudiées.

### 4. Synthèses des phénol-3-dihydroxy-2,4-quinoléines VII.

a) *Par fusion alcaline:* On mélange une solution éthérée de 106 g d'acide anthranolique avec une solution éthérée de 55 g du chlorure de l'acide phénolacétique. Il se forme

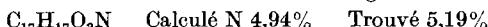
<sup>1)</sup> Pour de plus amples détails voir J. Gross, Thèse, Fribourg 1951.

immédiatement un précipité que l'on essore et que l'on lave avec de l'eau acidulée. On cristallise dans l'éthanol dilué. L'acide N-phénacetyl-anthranilique forme des aiguilles blanches soyeuses F. 188°. La solution éthérée contient encore du produit de réaction qui peut être isolé par évaporation.



On prépare le sel de potassium de cet acide et on le sèche fortement à l'étuve. On chauffe un mélange de 2 g de ce sel, de 2 g d'hydroxyde de potassium et de 2 g d'hydroxyde de sodium à 180—200°. On ajoute prudemment 1,5 g d'amidure de sodium et on laisse refroidir. On reprend la cuite par de l'eau, on acidule, on essore le précipité et on le cristallise dans l'acide acétique glacial. Le dérivé fond à 318° et ses propriétés correspondent à celles indiquées par *P. Baumgarten & W. Kärgel*<sup>1)</sup>.

b) *Par condensation interne des esters:* L'ester éthylique de l'acide N-phénacetyl-anthranilique, se prépare en faisant réagir le chlorure de phénacétyle sur l'ester anthranilique en solution éthérée. Il cristallise dans l'éthanol en gros cristaux prismatiques F. 62°.

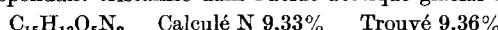


On dissout 2 g d'ester dans 50 cm<sup>3</sup> de toluène, on ajoute 1,5 g de sodium et on chauffe pendant une heure à l'ébullition. On essore le précipité formé, le lave à l'éther et le dissout dans très peu d'eau. En acidulant, on obtient le dérivé quinoléique cherché F. 318°; le rendement est de 82%. Cette cyclisation peut également être effectuée par l'éthylate de sodium. Nous avons utilisé ce mode pour le dérivé nitré, les deux méthodes précédentes n'étant pas applicables.

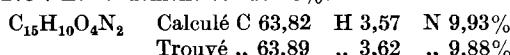
c) *o-Nitrophényl-3-dihydroxy-2,4-quinoléine (VII, x = NO<sub>2</sub>)*. On obtient le produit de départ en condensant en solution éthérée 3 g du chlorure de l'acide o-nitro-phénacétique avec 11 g d'ester anthranilique. L'ester obtenu (VI, x = NO<sub>2</sub>) cristallise dans l'éthanol en aiguilles blanches F. 118°.



L'acide correspondant cristallise dans l'acide acétique glacial et fond à 220°.

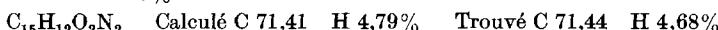


On dissout 7 g de sodium dans 170 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu et on ajoute en agitant bien 16,4 g de l'ester précédent finement pulvérisé. La température monte à 50°, la solution devient bleue et vire au brun en passant par le vert. On chauffe 5 min. à 60° et on laisse refroidir. Le sel de sodium du produit réactionnel se dépose sous forme de cristaux rouges. On ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'eau et on acidule à froid par 70 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Le produit qui s'est déposé est cristallisé dans l'acide acétique glacial. Il forme des cristaux jaunâtres F. 274—275°. Le rendement est de 90%.



*Remarque.* Cette préparation ne réussit que si les produits sont absolument secs, une trace d'humidité saponifiant immédiatement l'ester de départ. On peut alors laisser la réaction se faire à froid sans agiter. Au bout de quelques jours elle est terminée.

d) *Réduction du produit précédent (VII, x = NH<sub>2</sub>)*. On chauffe pendant 4 h. au réfrigérant à reflux un mélange de 1 g de dérivé nitré, de 4 g de sulfure de sodium, de 5 cm<sup>3</sup> de soude caustique à 30% et de 50 cm<sup>3</sup> d'eau. On neutralise exactement avec de l'acide sulfurique dilué, on essore et on cristallise dans l'éthanol. Le dérivé fond à 355°, le rendement est de 85%.



*Acétylation:* On chauffe à l'ébullition pendant 30 min. une solution de 2 g d'amine dans 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et on coule dans l'eau. Après cristallisation dans l'éthanol le produit fond à 237—238°.



Ce résultat indique que trois groupes acétyles sont entrés dans la molécule.

<sup>1)</sup> B. 60, 832 (1927).

On peut aussi effectuer la réduction de la façon suivante: On met dans une marmite de fonte 10 g de poudre de fer, 30 cm<sup>3</sup> d'eau et quelques gouttes d'acide acétique et l'on ajoute à l'ébullition une solution du dérivé nitré dans de la soude caustique en prenant soin que la liqueur reste toujours faiblement acide. Après quelque temps on rend alcalin par du carbonate de sodium, on filtre du fer en excès et on neutralise par de l'acide sulfurique dilué. L'amine qui se précipite est cristallisée dans l'éthanol. Il est à remarquer que si le mélange de réduction est trop acide, il se forme, par cyclisation interne de l'amine, le dérivé indolo-quinoléique. En effet, lorsque l'on acidule fortement la solution filtrée du fer, une partie seulement du précipité se redissout dans l'acide en excès tandis qu'une partie reste insoluble et n'a plus les caractères d'une amine.

*Essais de diazotation:* L'amine donne avec l'acide sulfurique dilué un sulfate peu soluble. Si l'on ajoute du nitrite à -5°, il y a une transformation, mais à aucun moment on ne peut constater par copulation la présence d'un sel de diazonium. On essore le produit de réaction et on le sèche. Il fond entre 180—190°, devient rouge au contact des alcalis caustiques dans lesquels il se dissout en jaune, il ne contient pas d'ion sulfate et ne donne pas les réactions des nitrosamines. Il se modifie si on essaye de le cristalliser. Si, par contre, on le chauffe pendant une heure avec de l'acide sulfurique à 10%, on obtient un produit qui donne dans les alcalis une solution incolore et que l'on peut cristalliser dans l'acide acétique glacial, F. 284—285°.

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> Calculé N 15,05% Trouvé 14,53%

On peut se demander si l'on ne se trouve pas en présence d'une hydroxy-indolo-quinoléine nitrée. Cette supposition se base sur certains faits constatés dans la chimie du carbazole. *H. Schott*<sup>1)</sup> a remarqué que le groupement nitrosé du nitrosocarbazole peut migrer en position para par l'action de l'acide chlorhydrique concentré en solution acétique; *H. Wieland & H. Lecher*<sup>2)</sup> ont constaté que dans le xylène bouillant le nitrosocarbazole donne un mélange de carbazole et de p-nitrocarbazole. Nous n'avons pas poursuivi cette étude.

*Cyclisation de l'amine.* On chauffe 5 g d'amine au-dessus de son point de fusion (355°), dans un creuset de porcelaine. On pulvérise la masse et on l'extract au *Soxhlet* avec de l'éthanol. On dilue avec de l'eau, on essore et on cristallise le produit dans l'acide acétique glacial ou dans l'alcool amylique. F. à 355°.

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> Calculé C 76,90 H 4,30 N 11,96%  
Trouvé , , 76,88 , , 4,43 , , 12,00%

Il s'agit d'un mélange des deux indolo-quinoléines VIII et IX. La preuve en a été fournie de la façon suivante: On chauffe 2 g de ce mélange dans 100 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore après addition de 10 g de pentachlorure de phosphore, pendant 2 h. à l'ébullition. On traite la masse par de l'eau. Les chlorhydrates du mélange de réaction se précipitent sous forme de cristaux jaunes. On les tritue avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et l'on cristallise le mélange des bases par l'acide acétique dilué. Ce mélange F. vers 255°, le rendement est de 90%.

On dissout dans une poire à hydrogénier, 0,7 g du mélange des dérivés chlorés dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute une solution de 1,5 g de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on hydrogène en présence de nickel de *Raney*. Après 10 h. la réaction est terminée et 90 cm<sup>3</sup> d'hydrogène ont été absorbés. On filtre et on dilue la solution avec beaucoup d'eau. Le précipité contient encore du chlore; une détermination de chlore dans l'eau-mère montre que la moitié environ du chlore a été éliminée par l'hydrogène. Par cristallisations répétées dans le méthanol, on sépare le dérivé chloré provenant de VIII du dérivé libre de chlore provenant de IX. Ce dernier dérivé a été identifié par son picrate F. 278°.

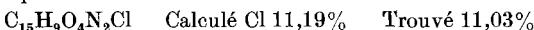
##### 5. Synthèses des dérivés chlorurés des phényl-3-quinoléines.

a) *Chloro-1-hydroxy-4-(o-nitrophényl)-3-quinolone-2 (X).* On chauffe à l'ébullition pendant 24 h. 10 g du dérivé nitré VII (x = NO<sub>2</sub>) dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle,

<sup>1)</sup> D. R. P. 134983; C. 1902, II, 1165.

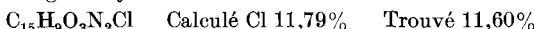
<sup>2)</sup> A. 392, 168 (1912).

puis on distille la plus grande partie du dissolvant. On coule le résidu dans l'eau glacée et on essore le produit réactionnel jaune clair. Après cristallisation dans l'acide formique on obtient des feuillets blancs F. 224—226°. Le rendement est bon. Le chlore est éliminé par la soude caustique diluée à 70°.



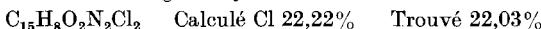
Il semble que la présence du groupe nitro favorise la forme quinolone du produit de départ. En effet, d'après nos essais, le chlorure de thionyle ne réagit pas sur d'autres dérivés du carbostyryle ni sur le carbostyryle lui-même.

b) *Chloro-2-hydroxy-4-(o-nitrophényl)-3-quinoléine (XI).* On chauffe un mélange de 2,82 g de dérivé nitré, de 50 g d'oxychlorure de phosphore et de 10 g de pentachlorure de phosphore pendant une heure au réfrigérant ascendant. On distille la plus grande partie de l'oxychlorure et on coule le résidu dans de l'eau glacée. On isole le produit réactionnel et on l'extract avec du benzène. Après évaporation du dissolvant, on cristallise dans l'éthanol. On obtient des aiguilles jaunâtres F. 215—218°.

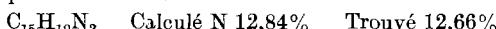


Cette préparation n'est pas toujours reproductible; il arrive que le produit originel reste inchangé, il arrive aussi qu'il se forme une grande quantité de produit dichloré. Malgré les modifications apportées (p. ex. l'emploi de toluène comme dissolvant) il n'a pas été possible de bien diriger l'opération. Aussi avons-nous préféré travailler avec le produit suivant.

c) *Dichloro-2,4-(o-nitrophényl)-3-quinoléine (XII).* On chauffe un mélange de 10 g de produit nitré, de 10 g de trichlorure et de 10 g de pentachlorure de phosphore pendant 3 h. à 200° en tube scellé. On coule la masse dans de l'eau glacée et on cristallise le produit dans l'éthanol. On obtient des aiguilles jaune clair F. 141—142°. Le rendement est bon.

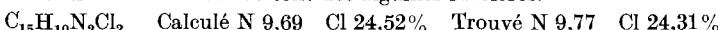


d) *Indolo-(2', 3')-quinoléine (2, 3) (XIII).* On chauffe pendant 2 h. au réfrigérant ascendant un mélange de 2 g de produit nitré XII, de 10 g de chlorure d'étain (II), de 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et de 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On dilue la masse avec de l'acide sulfurique dilué et on élimine l'étain électrolytiquement. Par addition d'ammoniaque, on précipite une base exempte de chlore qui, après cristallisation dans beaucoup d'éthanol, fond à 338—339°. Elle donne un picrate F. 321—322°. Par traitement à l'anhydride acétique, on obtient un dérivé acétylé F. 183—184°. Ces propriétés correspondent à celles de l'indolo-quinoléine XIII.



Il faut conclure, au vu de ce résultat, qu'aussitôt après la réduction du groupe nitro, la cyclisation en indolo-quinoléine intervient avec le chlore en position 2 tandis que le chlore en position 4 est éliminé dans la suite.

e) *Dichloro-2,4-(o-aminophényl)-3-quinoléine (XIV).* Dans une poire à hydrogénier que l'on peut refroidir, on met 5 g de dérivé nitré, 100 g d'alcool absolu et du nickel de Raney préparé de telle façon qu'il soit complètement exempt d'alcali. Après une demi-heure la réaction est terminée. On reprend la masse par de l'alcool chaud, on filtre du nickel et on évapore une partie du dissolvant. L'amine cristallise et on la recristallise dans de la benzine de E. élevé. Ce sont des aiguilles incolores.



A 160° le produit élimine du gaz chlorhydrique et se cyclise pour fondre vers 316°. L'indolo-quinoléine halogénée ainsi obtenue donne un picrate F. 279—280°. Sa constitution n'a pas été déterminée.

Outre l'analyse qui montre bien que l'amine se forme dans la réduction, nous avons préparé son dérivé acétylé, soit par l'action de l'anhydride acétique, soit en effectuant la réduction du dérivé nitré dans la poire à hydrogénier en solution d'anhydride acétique. Le dérivé cristallise dans l'acide acétique glacial sous forme d'aiguilles incolores F. 234—235°.



f) *Chloro-4-(o-aminophényl)-3-quinoléine (XV).* On réduit en présence de nickel de Raney 10 g du dérivé nitré dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol dans lequel on a préalablement dissous 2 g de soude caustique. Après 4 h. la réaction est terminée quoique les ¾ seulement de l'hydrogène calculé aient été absorbés. On essore l'amino qui s'est déposée, on la reprend par du méthanol bouillant pour la séparer du nickel et on évapore partiellement le dissolvant; l'amino se précipite sous forme d'aiguilles légèrement verdâtres qui se décomposent vers 252—253°.

$C_{15}H_{11}N_2Cl$  Calculé N 11,00 Cl 13,92% Trouvé N 11,38 Cl 13,62%

Son dérivé acétylé se prépare en chauffant la base pendant quelques minutes avec de l'anhydride acétique. Après cristallisation dans l'acide acétique glacial, on obtient des aiguilles incolores F. 228—229°.

$C_{15}H_{13}ON_2Cl$  Calculé N 9,44% Trouvé 9,26%

g) *Chloro-4-(o-hydroxy-phényl)-3-quinoléine.* On dissout à chaud 2,55 g du dérivé aminé précédent dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et de 10 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 50 g de glace, le sel chlorhydrique se dépose partiellement. On diazote à froid avec 1 g de nitrite de sodium. La solution copule faiblement avec le naphthol-2, mais il se dépose immédiatement un précipité blanc qui ne copule plus; au bout de quelques heures la réaction est terminée. On peut l'activer en chauffant la solution après adjonction d'acide sulfurique dilué. Le produit obtenu est cristallisé dans l'acide formique, il forme de longues aiguilles incolores F. 209—210°.

$C_{15}H_{10}ONCl$  Calculé N 5,48 Cl 13,87% Trouvé N 5,51 Cl 14,07%

Il est à remarquer que le sel de diazonium est si peu stable que le traitement à l'alcool pour l'éliminer a aussi conduit au dérivé hydroxylé. Il en a été de même quand on l'a traité par l'iodure de potassium pour obtenir le dérivé iodé, ou dans les nombreux essais, qu'il est inutile de détailler ici, effectués pour obtenir un nitrile par la réaction de Sandmeyer.

#### 6. Essais sur les hydrazides et sur leur comportement.

a) *Hydrazide XVIII.* On chauffe une solution de 2 g de la lactone II dans 20 g d'hydrate d'hydrazine pendant une demi-heure à l'ébullition. Le produit réactionnel cristallise par refroidissement. On l'essore et on le cristallise dans beaucoup d'éthanol. Cristaux jaunâtres F. 240—242°.

$C_{16}H_{11}ON_3$  Calculé C 73,55 H 4,24 N 16,08%  
Trouvé „, 73,75 „, 4,51 „, 16,14%

b) *Lactame XIX.* On dissout 2 g du produit précédent dans 30 g d'acide acétique glacial et on ajoute, en maintenant la température vers 15°, une solution de 1 g de nitrite de sodium dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 2 h., on coule la masse dans de l'eau glacée, on essore le précipité et on le reprend par de la soude caustique bouillante dans laquelle il se dissout. On acidule à chaud par de l'acide chlorhydrique et on ajoute après refroidissement de l'ammoniaque jusqu'à neutralisation. Dans ces conditions, le lactame qui a précipité ne se décycle pas. On le cristallise dans l'éthanol. Il forme des cristaux légèrement jaunâtres F. 257°.

$C_{16}H_{10}ON_2$  Calculé C 78,03 H 4,09 N 11,38%  
Trouvé „, 77,87 „, 3,89 „, 11,62%

c) *Hydrazide XVI.* On chauffe une solution de 5 g de la lactone qui se forme dans la dégradation alcaline du jaune Höchst R (F. 248°) dans 20 g d'hydrate d'hydrazine pendant une demi-heure à l'ébullition. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on laisse reposer pendant un jour. Le produit réactionnel se précipite, on le recristallise dans l'éthanol, il forme des aiguilles jaunâtres F. 264—267°.

$C_{16}H_{11}ON_3$  Calculé C 73,55 H 4,24 N 16,08%  
Trouvé „, 73,99 „, 4,48 „, 16,54%

d) *Lactame XVII.* A une solution de 2 g du produit précédent dans 30 g d'acide acétique glacial, on ajoute en refroidissant, une solution de 2 g de nitrite de sodium dans

5 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 2 h., on coule dans de l'eau, on essore et on cristallise dans l'éthanol. On obtient des aiguilles incolores F. 384°.

$C_{16}H_{10}ON_2$  Calculé C 78,03 H 4,09 N 11,38%  
Trouvé „, 78,03 „, 3,83 „, 11,53%

*Remarque.* Si l'on opère la réaction indiquée sous c) en présence de 100 cm<sup>3</sup> d'alcool, on obtient un produit fondant mal entre 243—253°, qui semble être en majeure partie un dérivé non cyclisé.

$C_{16}H_{13}O_2N_3$  Calculé C 68,80 H 4,69 N 15,05%  
Trouvé „, 69,74 „, 4,57 „, 15,12%

Ce produit se cyclise en fondant. Si on le traite par du nitrite pour obtenir un azide, il se forme en partie la lactone F. 248° et en partie le lactame de sorte qu'une dégradation par ce moyen n'a pas réussi.

#### RÉSUMÉ.

Il est décrit la synthèse de la lactone de l'(o-carboxy-phényl)-2-hydroxy-3-quinoléine(I) et de l'(o-carboxy-phényl)-3-hydroxy-2-quinoléine (II).

Sont décrits des essais infructueux pour préparer la lactone de l'(o-carboxy-phényl)-3-hydroxy-4-quinoléine (III).

Par des essais comparatifs du comportement de l'hydrazide dérivant du produit II et de l'hydrazide provenant d'une lactone de composition inconnue obtenue dans la dégradation du jaune Höchst R, les auteurs en arrivent à la conclusion que cette lactone inconnue doit avoir la constitution correspondant à la formule III.

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

## 129. Recherches sur la biosynthèse des caroténoïdes chez un bacille paratuberculeux IV<sup>1)</sup>.

A. Précisions sur la nature des composants de la pigmentation.

B. Action anticaroténogène du phénol

par Gilbert Turian.

(27 IV 51)

A. A l'instar d'autres bacilles acido-résistants (bacille *Lombardo Pellegrini* et bacille de *Grassberger*<sup>2</sup>), *Mycobacterium leprae*<sup>3</sup>), *Mycobacterium lacticola*<sup>4</sup>)), le bacille de la fléole (*Mycob. phlei*) élabore une riche gamme de caroténoïdes:  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -carotènes, léprotène, krypt-

<sup>1)</sup> IIIe communication, Helv. **33**, 1988 (1950).

<sup>2)</sup> E. Chargaff & E. Lederer, Ann. Inst. Pasteur **54**, 383 (1935).

<sup>3)</sup> Y. Takeda & T. Ohta, Z. physiol. Ch. **258**, 7 (1939).

<sup>4)</sup> H. F. Haas & L. D. Bushnell, J. Bact. **48**, 219 (1944).