

SUMMARY

The synthesis of a series of phenyl-[1-aminoalkyl-benzimidazolyl-(2)]-acetic esters and amides is described. Some of the derivates prepared show pronounced analgesic activity.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

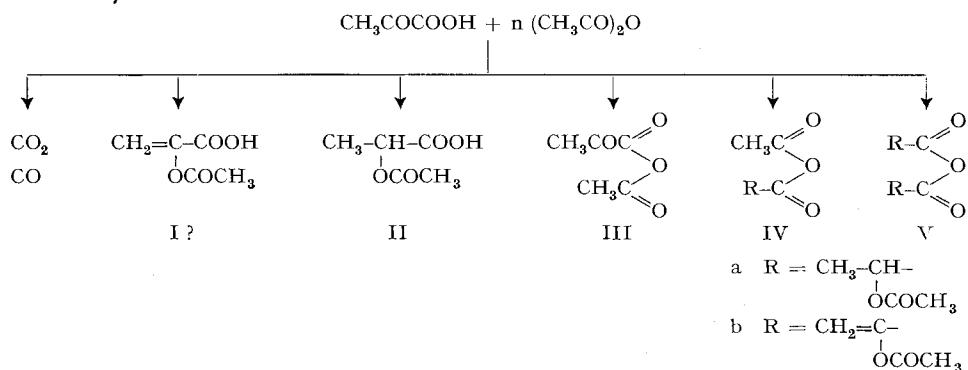
213. Notes sur l'action de l'anhydride acétique sur l'acide pyruvique

par Jacques Monnin

(30 VI 60)

Bien que la littérature fasse souvent intervenir la forme énolique de l'acide pyruvique dans l'interprétation du processus de nombreuses réactions chimiques et biochimiques, elle ne mentionne que rarement la stabilisation, par acylation, de la forme énolique de cet acide α -cétonique. Mis à part l'énolphosphate de l'acide pyruvique («acide phosphopyruvique») dont la première synthèse a été effectuée par KIESSLING¹⁾ en 1935, on ne connaît, en effet, que l'énolacétate de l'acide pyruvique, décrit par SEIFERT et coll.²⁾ et obtenu par une méthode fort simple: ces auteurs traitent l'acide pyruvique par l'anhydride acétique et isolent, par distillation sous vide, l'énolacétate qui se forme avec un rendement d'environ 30%. Ils ont caractérisé leur énolacétate par son anilide, après avoir transformé l'acide en son chlorure.

Produits formés dans la réaction:



Dans le cadre de nos recherches sur la réactivité de quelques énolacétates d'acides α -cétoniques, au cours desquelles nous avons préparé l'énolacétate du pyruvate d'éthyle³⁾, nous avons étudié la méthode des auteurs susmentionnés²⁾, notre inten-

¹⁾ W. KIESSLING, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 597 (1935). Consulter aussi: W. KIESSLING, *ibid.* 69, 2331 (1936); G. SCHMIDT & S. J. THANNHAUSER, J. biol. Chemistry 149, 369 (1943); P. OHLMEYER, *ibid.* 190, 21 (1951); E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 39, 1461 (1956).

²⁾ P. SEIFERT, E. VOGEL, A. ROSSI & H. SCHINZ, Helv. 33, 725 (1950).

³⁾ J. MONNIN, Helv. 39, 1721 (1956).

tion étant de mettre au point un procédé permettant d'obtenir l'énolacétate de l'acide pyruvique facilement et avec de bons rendements, ceux indiqués par SEIFERT et coll.²⁾ étant très faibles (30%).

Or, cette étude nous a permis de constater, entre autres, que l'acétylation de l'acide pyruvique est une réaction très complexe (voir schéma), que le produit mentionné par SEIFERT et coll.²⁾ comme étant l'énolacétate I est loin d'être le composé admis et surtout que cette réaction d'acétylation est génératrice d'une quantité importante d'acide O-acétyllactique (II), principalement sous forme d'anhydrides IVa et Va.

a) *Dégagement gazeux.* Pendant les deux premières heures de reflux, l'acétylation de l'acide pyruvique s'accompagne toujours d'un important dégagement gazeux, dont la composition globale correspond à environ 48% de CO_2 et 52% de CO. La quantité de CO_2 et CO dégagés correspond à peu de chose près à la diminution de poids du mélange après l'acétylation (17–19% du poids de l'acide pyruvique mis en jeu). Notons encore qu'au cours de la réaction d'acétylation, le mélange gazeux s'enrichit progressivement en CO.

Ce dégagement gazeux est dû à une décarboxylation et une décarbonylation de l'acide pyruvique. Contrairement à ce que l'on pourrait supposer, cette dégradation de l'acide pyruvique n'est pas due au simple effet de la chaleur, mais bien à la présence de l'anhydride acétique dans le milieu, et de l'anhydride acétique seul, car dans les mêmes conditions de chauffage, l'acide acétique n'a aucune influence sur la stabilité de l'acide pyruvique.

Nous pensons que la présence du CO dans le mélange gazeux provient d'une décarbonylation de l'acide pyruvique, qui serait du type de celle observée par BANHOLZER & SCHMID⁴⁾ avec l'acide benzoylpyruvique. Quant au CO_2 , il devrait provenir apparemment d'une décarboxylation de l'acide pyruvique. Il est à noter cependant que nous n'avons jamais observé la présence d'acétaldéhyde dans le milieu réactionnel ou les gaz dégagés.

b) *Produits liquides distillables* (voir tableau). L'acétylation de l'acide pyruvique par l'anhydride acétique fournit toujours, après élimination de l'acide et de l'anhydride acétiques, deux fractions, une «fraction légère», distillant entre 30 et 100° sous 0,1 Torr et une «fraction lourde», distillant entre 100 et 125° sous la même pression⁵⁾.

De la «fraction légère», on isole par un nouveau fractionnement un peu d'anhydride mixte acéto-pyruvique (III) impur⁶⁾ (3–5% du poids de l'acide pyruvique mis en jeu) et une quantité plus importante d'un mélange des anhydrides mixtes acéto- α -acétoxy-acrylique (IVb) et acéto-acétyllactique (IVa), non séparables par distillation (20–25% du poids de l'acide pyruvique mis en jeu). La «fraction légère» ne contient pas d'acide libre.

La «fraction lourde» devrait correspondre à l'«énolacétate» isolé par SEIFERT et coll.²⁾. En fait elle ne contient que 13 à 15% d'acide libre, le reste étant formé d'un

⁴⁾ K. BANHOLZER & H. SCHMID, Helv. 39, 548 (1956).

⁵⁾ L'addition d'une quantité molaire d'acide acétique à l'anhydride acétique lors de l'acétylation de l'acide pyruvique supprime presque totalement la formation de la «fraction légère», mais ne modifie pratiquement pas la formation de la «fraction lourde».

⁶⁾ Nous avons obtenu le même anhydride mixte par céténisation de l'acide pyruvique selon la méthode du brevet canadien 387821, Chem. Zbl. 1947, I, 2723. Voir partie expérimentale.

mélange d'anhydrides Va et Vb des acides acétyllactique et α -acétoxy-acrylique, non séparables par distillation.

Plusieurs distillations successives de la «fraction lourde» ont permis d'isoler une petite quantité d'acide O-acétyllactique (II; env. 5% de l'acide pyruvique utilisé) à l'état pur, à côté du mélange d'anhydrides. Il ne nous a pas été possible d'isoler l'énolacétate de l'acide pyruvique (I).

Produits de réaction de l'acétylation de l'acide pyruvique

Conditions d'acétylation: 1 mole d'acide pyruvique + 2-3 moles d'anhydride acétique Reflux: 2-6 h			
Fraction	Constituants isolés	Constante	Rdt % a)
Gaz (CO ₂ , CO) «Fraction légère»	Anhydride mixte acéto-pyruvique (III) impur Anhydrides mixtes acéto- α -acétoxy-acrylique + acéto-O-acétyllactique (IV)	Eb. 48-53°/10 Torr Eb. 71-72°/0,1 Torr	17-19 28-32 3-5 20-25
«Fraction lourde»	Acide O-acétyllactique (II)	Eb. 90-91°/0,1 Torr F. 42-44	35-40 3-7
Résidu indistillable			7-9

a) Calculé à partir de l'acide pyruvique mis en jeu.

La présence d'anhydrides dans les fractions «légère» et «lourde» est caractérisée par les observations suivantes: 1° pas d'H actif dans la «fraction légère», peu (0,1% env.) dans la «fraction lourde» (dû à la présence d'acide acétyllactique); 2° formation d'amides par action sur les amines; 3° les produits d'hydrolyse obtenus par l'action de l'eau à chaud ne donnent que lentement un précipité avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine, mais ils en donnent un immédiatement après hydrolyse en milieu acide; 4° les spectres IR. présentent les bandes caractéristiques des anhydres d'acides (une première entre 5,41 et 5,48 μ et une seconde entre 5,72 et 5,73 μ).

c) *Dérivés des produits distillés.* - 1. *Chlorures d'acide.* Que ce soit à partir de la «fraction légère» ou de la «fraction lourde», on aboutit toujours, par action du chlorure de thionyle, à un mélange formé des chlorures d'acétyllactyle et d' α -acétoxy-acrylyle, non séparables par distillation. Notons par ailleurs qu'on obtient de bien meilleurs rendements en traitant le mélange d'anhydrides par le PCl₅ (rdt 70%).

Le mélange des chlorures obtenus distille entre 55 et 57° sous 15 Torr. Nous n'avons jamais obtenu les valeurs indiquées par SEIFERT et coll.²⁾ (87-88°/15 Torr), malgré plusieurs essais effectués scrupuleusement selon leur mode opératoire.

2. *Amidation.* Anilide. Ici encore la préparation des anilides à partir des chlorures d'acide conduit à un mélange d'anilides saturé et non saturé (rapport molaire approximatif: 2:1). De nombreuses cristallisations fractionnées permirent d'isoler l'anilide saturé (anilide de l'acide acétyllactique), mais non l'anilide éthylénique. Par hydro-

lyse ménagée du mélange brut il fut possible d'isoler l'anilide de l'acide pyruvique en faible quantité.

La répétition exacte de la méthode suivie par SEIFERT et coll.²⁾ pour la synthèse de l'anilide nous a conduit à un produit F. 121–122° (corr.), renfermant 7–8% d'anilide non saturé (contrôlé par hydrogénéation catalytique). Le F. indiqué par SEIFERT et coll. (116–116,5°) n'étant pas corrigé, il est permis d'admettre qu'il correspond au nôtre. Ainsi l'anilide obtenu par ces auteurs est formé essentiellement par l'anilide de l'acide acétyllactique.

Nous remercions M. le professeur A. PERRET qui a bien voulu mettre ses laboratoires à notre disposition pour la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale⁷⁾

I. *Acétylation* (selon SEIFERT et coll.²⁾). 50 g (0,57 mole) d'acide pyruvique fraîchement distillé et 100 ml (1,06 moles) d'anhydride acétique sont chauffés 2 h à reflux. La température du mélange passe de 136 à 139°. L'excès d'anhydride et l'acide acétique formé sont ensuite distillés sous 60 Torr, puis le résidu (38 g) est distillé sous vide poussé dans un ballon de CLAISEN-VIGREUX. On isole une première fraction («fraction légère») distillant entre 30 et 100° sous 0,1 Torr (28–32% de l'acide pyruvique mis en jeu), puis une seconde fraction («fraction lourde») passant entre 100 et 125° sous 0,1 Torr (35–40% de l'acide pyruvique mis en jeu, rdt 25–30% en «énol-acétate»). Litt.²: 96–104°/0,02 Torr, rdt 30%.

II. «*Fraction légère*». Plusieurs distillations fractionnées permettent d'isoler une petite quantité d'anhydride mixte acéto-pyruvique (III) impur (mêlé à de l'anhydride acétique) et une fraction plus importante formée d'un mélange des anhydrides mixtes acéto-acétyllactique IVa et acéto-acétoxyacrylique IVb. Voir tableau.

Anhydride mixte acéto-pyruvique (III) + anhydride acétique. Eb. 48–53°/10 Torr, $d_4^{20} = 1,180$, $n_D^{20} = 1,4151$. Pas de double liaison par la méthode au bromate-bromure. Pureté: 86% d'anhydride mixte acéto-pyruvique (contrôlée par titrage iodométrique selon WIELAND & WINGLER⁸⁾⁹⁾). Avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine le mélange donne immédiatement la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'acide pyruvique (F. 217–218°).

En recueillant les fractions de tête de plusieurs distillations successives, nous sommes parvenu à isoler une petite quantité d'anhydride acétique pur caractérisé par son anilide (F. 114°). L'absence de composant cétonique a été contrôlée par titrage iodométrique et par l'absence de réaction avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine.

Nous avons obtenu le même anhydride mixte acéto-pyruvique par action du cétène sur l'acide pyruvique selon un brevet canadien⁸⁾¹⁰⁾ et en opérant comme suit: dans un réacteur à céténisation contenant l'acide pyruvique on fait passer un fort courant de cétène pendant 4 h en maintenant la température entre 55 et 65°. La réaction est légèrement exothermique. Le mélange réactionnel est ensuite distillé sous vide poussé dans un ballon de CLAISEN à colonne VIGREUX, bien refroidi et muni de deux condenseurs à neige carbonique-acétone. On recueille la fraction distillant entre 29 et 31° sous 0,1 Torr. $d_4^{20} = 1,191$, $n_D^{20} = 1,4172$. Titrage iodométrique: 91%.

Anhydrides mixtes IVa + IVb. Eb. 71–72°/0,1 Torr, $d_4^{21} = 1,165$, $d_4^{21} = 1,4230$. H act. 0,03%.

$C_7H_{10}O_5$ (174)	Calc. (IVa)	C 48,28	H 5,75%	p. équ. 87 ¹¹⁾	58 ¹²⁾
$C_7H_8O_5$ (172)	„ (IVb)	„ 48,84	„ 4,65%	p. équ. 86	57
	Tr.	„ 48,32	„ 5,76%	p. équ. 85	58

⁷⁾ Les F. ont été déterminés au bloc KOFLER et sont corrigés. Les microanalyses C et H ont été effectuées par M. le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Genève.

⁸⁾ H. WIELAND & A. WINGLER, Liebigs Ann. Chem. 436, 233 (1924); voir remarque: H. WIELAND & W. FRANKE, *ibid.* 457, 38 (1927).

⁹⁾ L'anhydride mixte acéto-pyruvique se titre très bien par iodométrie, comme l'acide pyruvique lui-même.

¹⁰⁾ Ce brevet ne donne aucune constante et aucune indication sur la pureté du produit obtenu.

¹¹⁾ Déterminé par titrage acidimétrique dans l'acétone avec NaOH N/5, où seule la fonction anhydride entre en réaction.

¹²⁾ Déterminé par saponification avec KOH alcoolique N/5.

Les résultats ci-dessus sont entachés d'une légère erreur due à la formation d'une petite quantité d'anhydride acétique lors de chaque distillation.

Spectre IR.¹³⁾: bandes à 5,48/5,73 μ (anhydride), 6,08 μ (C=C énolique), 8,17 μ (acétoxy), 11,42 μ ($\text{CH}_2=$).

Abandonné à la température ambiante, le mélange d'anhydrides mixtes est polymérisé partiellement après une dizaine de jours.

III. «Fraction lourde». Eb. 100–125°/0,1 Torr, $n_{\text{D}}^{21} = 1,4432$. Liquide visqueux jaune clair.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$ (130) (I)	Calc. C 46,15	H 4,62	H act. 0,77%	p. équ. 130 ¹¹⁾	65 ¹²⁾
$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$ (132) (II)	" 45,45	" 6,06	" 0,76%	" 132	66
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (246) (Va)	" 48,78	" 5,69	" 0 %	" 123	61,5
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (242) (Vb)	" 49,59	" 4,13	" 0 %	" 121	60,5
Tr.	" 48,49	" 5,65	" 0,11%	" 119	62,5

Spectre IR.: bandes à 5,41/5,72 μ (anhydride), 6,08 μ (C=C énolique), 8,13 μ (acétoxy), 11,48 μ ($\text{CH}_2=$).

Abandonné à la température ambiante, le mélange ci-dessus se polymérise en 2 à 3 jours.

Acide-O-acétyllactique (II). Obtenu après plusieurs distillations de la «fraction lourde». Eb. 90–91°/0,1 Torr, F. 42–44°. Litt.: 39–40°¹⁴⁾, 57–60°¹⁵⁾. Hydrogénéation catalytique (acide acétique + charbon sur palladium): 1,8% d'acide non saturé.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$ (132) Calc. C 45,45 H 6,06% p. équ. 132 Tr. C 45,61 N 6,01% p. équ. 132¹⁶⁾

Spectre IR.: identique à celui d'un échantillon d'acide acétyllactique synthétisé par acétylation de l'acide lactique.

IV. *Chlorures d'acide*. – a) Préparés au moyen du chlorure de thionyle selon SEIFERT et coll.²⁾. Eb. 55–57°/15 Torr, $d_4^{22} = 1,201$ –1,203, $n_{\text{D}}^{22} = 1,4278$ –1,4298. A partir de la «fraction légère»: rdt. 28–34%; à partir de la «fraction lourde»: rdt. 35–40%, Litt.²⁾: Eb. 87–88°/15 Torr, rdt. 62%.

b) Préparés au moyen de PCl_5 : On mélange 1/10 mole d'anhydride avec 1/10 mole de PCl_5 en agitant, chauffe 5 min. à reflux, puis distille. Mêmes constantes que ci-dessus.

A partir de la «fraction légère». Il passe d'abord une fraction formée de chlorure d'acétyle; Eb. 50–52°. Anilide: F. 114°; pas de dépression du F. du mélange avec de l'acétanilide. Il passe ensuite la fraction attendue. Rdt. 53%.

A partir de la «fraction lourde»: rdt. 70%.

V. *Amidation*. Méthode de SEIFERT et coll.²⁾. 3 g de chlorure d'acide ont donné 2,5 g d'anilide de F. 109–112° (après une cristallisation dans un mélange benzène-ligroïne). Après 5 cristallisations dans le même mélange: F. 118–119°. Litt.²⁾: F. (non corr.): 116–116,5° (après 5 cristallisations). F. du mélange avec l'anilide de l'acide acétyllactique: 119–120°. Hydrogénéation catalytique (acide acétique + charbon sur palladium): a) fraction F. 109–112°: 30% d'anilide non saturé; b) fraction F. 118–119°: 8% d'anilide non saturé.

Autre essai: Après 5 nouvelles cristallisations dans du benzène on obtient de fines aiguilles F. 121–122°. F. du mélange avec l'anilide de l'acide acétyllactique: 121–122°.

Note. Le même mélange d'anilides est obtenu par action directe d'une solution éthérée d'aniline sur une solution éthérée de la «fraction lourde».

Hydrolyse: Anilide de l'acide pyruvique: par chauffage rapide du mélange brut d'anilides avec HCl 2N. F. 103–104° (eau). Pas de dépression du F. du mélange avec un échantillon authentique préparé à partir de l'acide pyruvique selon BISCHOFF & WALDEN¹⁷⁾.

¹³⁾ Les spectres IR. ont été déterminés à l'Université de Bâle à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER double-beam avec prisme de NaCl.

¹⁴⁾ V. AUGER, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 740, 938 (1905).

¹⁵⁾ R. ANSCHÜTZ & W. BERTRAM, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 3972 (1904).

¹⁶⁾ Titrage acidimétrique à froid.

¹⁷⁾ C. A. BISCHOFF & P. WALDEN, Liebigs Ann. Chem. 279, 76 (1894).

RÉSUMÉ

Contrairement à ce qui avait été admis, l'acétylation de l'acide pyruvique par l'anhydride acétique fournit l'énonacétate sous forme d'un mélange d'anhydrides mixtes avec des acides saturés et non saturés, et non sous forme d'acide libre.

Au cours de cette acétylation il se forme une quantité importante d'acide O-acétyllactique, en partie à l'état libre, en partie sous forme d'anhydrides.

Institut de chimie, Université, Neuchâtel

214. Celluloseaffinität von Polyendicarbonsäuren vom Typ des Crocetins und von quaternären Ammoniumverbindungen¹⁾

6. Mitteilung über textilchemische Untersuchungen²⁾

von **Roswitha Wirz** und **Hch. Zollinger³⁾**

(19. VIII. 60)

1. Problemstellung. Seit der Jahrhundertwende ist die Frage, wie die Färbung der Baumwolle mit Direktfarbstoffen zustande kommt, in einer grossen Zahl von Publikationen von verschiedenen Standpunkten aus behandelt worden.

RUGGLI und Mitarbeiter versuchten, Beziehungen zwischen Farbstoffkonstitution und Substantivität aufzuzeigen⁴⁾⁵⁾. Durch Diazotieren von I-Säure (2-Amino-5-naphtol-7-sulfosäure), Kuppeln mit einer zweiten I-Säuremolekel und Wiederholung dieser Operation stellte RUGGLI z. B. eine Reihe «azohomologer» Farbstoffe dar, deren Substantivität er verglich⁵⁾. Die Molekelvergrösserung wirkte sich nur bis zu dem aus 3 I-Säuremolekülen aufgebauten Farbstoff substantivitätserhöhend aus. Bei höheren Homologen stellte er einen Rückgang der Substantivität fest. RUGGLI's Untersuchungen führten jedoch zu keinen allgemein gültigen Aussagen über die Beziehungen zwischen Farbstoffkonstitution und Substantivität, weil die Versuche mit Farbstofftypen von relativ kompliziertem Bau durchgeführt wurden und weil die Auswertung der Ergebnisse auf Grund einer ungeeigneten Substantivitätsdefinition erfolgte⁴⁾. Vor allem erlauben die Versuche von RUGGLI nicht, die Frage zu entscheiden, ob die Substantivität eine Funktion der Zahl der Doppelbindungen, der Molekelgrösse, der Zahl gewisser Gruppen (z. B. $-N=N-$, OH oder SO_3H) oder einer Kombination dieser Parameter ist.

Wir waren bestrebt, den Einfluss eines einzelnen Strukturmerkmals auf die Substantivität an möglichst einfach gebauten Verbindungen zu untersuchen. Deshalb verwendeten wir Polyendicarbonsäuren vom Typus der Naturfarbstoffe Bixin und

¹⁾ Auszug aus der Diss. ROSWITHA WIRZ, Universität Basel 1960.

²⁾ 5. Mitteilung: B. KRAZER & HCH. ZOLLINGER, Helv. 43, (1960).

³⁾ Neue Adresse: Technisches-chemisches Laboratorium, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich.

⁴⁾ P. RUGGLI & S. M. PESTALOZZI, Helv. 9, 364 (1926).

⁵⁾ P. RUGGLI & A. ZIMMERMANN, Helv. 74, 127 (1931); P. RUGGLI & O. BRAUN, Helv. 76, 858, 873 (1933).