

185. Sur quelques dérivés de l'oxindole et de l'isatine. III.

Les acides isatine-carboxyliques-5 et -6

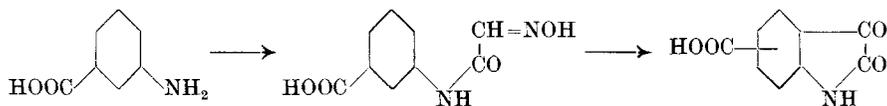
par Edgardo Giovannini et Plato Portmann.

(4 V 48)

Les cinq isomères possibles d'acides isatine-carboxyliques sont décrits dans la littérature¹⁾. Pour nos travaux sur l'activité déshydrogénasique des dérivés de l'isatine, dont nous avons parlé dans un mémoire précédent²⁾, c'était d'abord l'isomère substitué en position 6 qui nous intéressait, dont *W. Langenbeck*³⁾ dit qu'il possède une activité déshydrogénasique vingt fois plus grande que l'isatine. Cet énorme accroissement de l'activité par la simple introduction du substituant carboxyle en position 6 nous a beaucoup intrigués et a contribué à nous pousser à reprendre cette étude et d'abord à contrôler ces faits. Comme nous l'avons déjà relevé dans le mémoire ci-dessus mentionné, les données de *Langenbeck* sont à ce propos erronées, du fait que la carboxy-6-isatine dont il disposait n'était qu'un produit très impur.

Nous décrivons dans ce mémoire la préparation et les propriétés des acides isatine-carboxyliques-5 et -6 absolument purs. Leur activité déshydrogénasique n'atteint pas le double de celle de l'isatine.

Nous avons déjà exposé⁴⁾ les raisons qui nous ont amenés à douter de la pureté de la carboxy-6-isatine décrite pour la première fois par *H. Waldmann*⁵⁾, qui la prépara, selon la méthode de *Sandmeyer*⁶⁾ à partir de l'acide m-amino-benzoïque:



Notons en plus que *Mayer* et ses collaborateurs⁷⁾, partant de la m-toluidine, avaient obtenu, par le même chemin, un mélange des deux isomères possibles, la méthyl-4- et la méthyl-6-isatine, dont ils réussirent non sans peine à isoler à l'état pur la première, tandis que la seconde ne le fut qu'à l'état presque pur. La pureté de la carboxy-6-isatine que *Waldmann*, bien qu'admettant la possibilité de formation des deux isomères, prétend avoir obtenue seule et à l'état pur (libre d'oxime), ne nous semblait, après tous ces faits et ces considérations, aucunement assurée. Nous avons alors entrepris, pour contrôler les

¹⁾ *H. Waldmann*, J. pr. [2] **147**, 338 (1937).

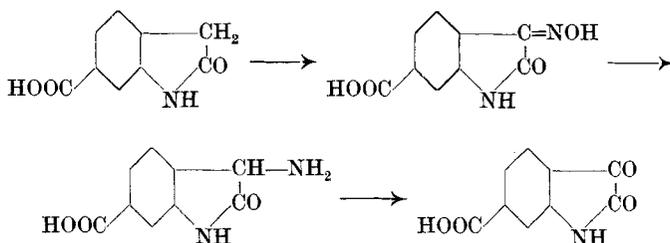
²⁾ *E. Giovannini* et *P. Portmann*, Helv. **31**, 1361 (1948).

³⁾ B. **70**, 672 (1937). ⁵⁾ loc. cit.

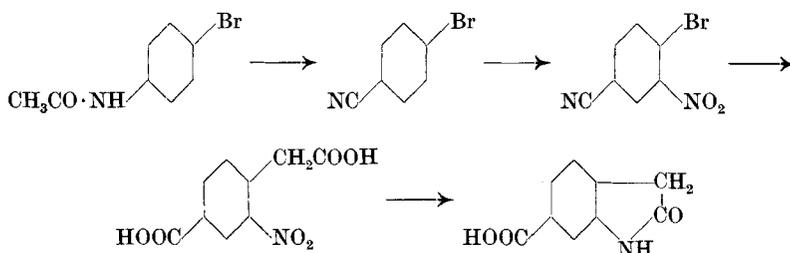
⁴⁾ Helv. **31**, 1361 (1948). ⁶⁾ Helv. **2**, 234 (1919).

⁷⁾ Arch. Pharm. **267**, 571 (1929).

résultats de *Langenbeck*, de préparer cette substance à l'état tout à fait pur et par une synthèse sans ambiguïté, que nous résumons dans le schéma suivant:



Le carboxy-6-oxindole, dont nous partons, ayant été synthétisé de façon sûre par le chemin suivant¹⁾:



aucun doute n'existe plus sur la constitution de la carboxy-6-isatine ainsi obtenue. Ses propriétés diffèrent nettement de celles du produit de *Waldmann*. Tandis que *Waldmann* indique pour son produit un F. de 292°, la substance que nous avons préparée fond, avec décomposition, à 328—330°. Cette différence de presque 40 degrés montre que le produit de *Waldmann* était un produit très impur. Nous avons caractérisé l'acide par son ester méthylique, qui fond à 218° (celui de *Waldmann* fond à 209°). L'acide récupéré par saponification de l'ester montre le même point de fusion qu'auparavant.

Nous avons en plus préparé la carboxy-6-isatine encore par un autre chemin, en oxydant directement le carboxy-6-oxindole au moyen de bioxyde de sélénium. C'est la première fois, à notre connaissance, que l'on utilise cette méthode pour préparer une isatine. Le produit ainsi obtenu a des propriétés tout à fait identiques à celles du produit précédent.

Ces résultats prouvent que la substance employée par *Langenbeck* n'était pas un produit pur: ses conclusions relatives à l'accroissement de l'activité déshydrogénasique de la carboxy-6-isatine par rapport à la substance mère devaient donc être révisées. Elles ont été corrigées par nous dans notre précédent mémoire²⁾.

¹⁾ J. pr. [2] **46**, 563 (1892).

²⁾ Helv. **31**, 1381 (1948).

Nous avons modifié aussi la préparation de la carboxy-5-isatine, car déjà *Waldmann*¹⁾ avait constaté que par la méthode de *Sandmeyer*, on obtient un mélange de l'isatine et de son oxime. *Waldmann* purifiait ce mélange en le réduisant en un mélange d'acide carboxy-5-hydroisatine et d'amino-3-oxindole correspondant, qui, oxydés par le chlorure de fer(III), donneraient uniquement la carboxy-5-isatine. Nous avons préféré transformer complètement le mélange primitif en oxime, réduire celle-ci en carboxy-5-amino-3-oxindole et oxyder ce dernier suivant la méthode de *Baeyer*. La carboxy-5-isatine que nous avons obtenue fond à 295° (F. indiqué par *Waldmann*: 292—293°).

Partie expérimentale²⁾.

Synthèse de la carboxy-6-isatine.

Bromo-4-acétanilide.

Les indications de *Vecchiotti*³⁾ ont été modifiées de la manière suivante: on dissout 27,2 gr. d'acétanilide et 25,6 gr. d'acétate de sodium cristallisé dans 160 cm³ d'acide acétique à 50% et, tout en agitant mécaniquement cette solution, y introduit goutte à goutte 32 gr. de brome. La réaction terminée on étend par de l'eau et essore le précipité. Le rendement est presque quantitatif.

Acide-nitro-2-carboxy-4-phénylacétique.

On saponifie la bromo-4-acétanilide selon les indications de *Vecchiotti*³⁾, remplace le groupe amino par le groupe cyano⁴⁾ et nitre⁵⁾ le corps ainsi obtenu. Après avoir condensé le cyano-1-nitro-3-bromo-4-benzène avec l'ester malonique sodé et avoir saponifié par le mélange sulfurique-acétique l'ester du dérivé phényl-malonique selon les indications de *Borsche*⁶⁾ et de ses collaborateurs, nous avons apporté au traitement ultérieur les modifications que voici:

On neutralise l'acide sulfurique par de la soude caustique et évapore l'acide acétique sur le bain-marie. On dissout le résidu dans de la soude caustique, épuise cette solution à l'éther, pour éliminer le produit de départ n'ayant pas réagi, la chauffe à l'ébullition avec un peu de noir animal, la filtre et l'acidule. On obtient ainsi directement l'acide nitro-2-carboxy-4-phénylacétique à l'état pur, fondant à 222—223°, comme la littérature l'indique.

Carboxy-6-oxindole.

Fileti et *Cairola*⁷⁾ ont obtenu le carboxy-6-oxindole en réduisant l'acide nitro-2-carboxy-4-phénylacétique par le sulfate de fer(II) et l'ammoniaque ou mieux, disent-ils, par le sulfure d'ammonium, mais ne donnent, par ailleurs, aucun détail. Nous avons procédé de la manière suivante: on dissout 4,5 gr. d'acide nitro-2-carboxy-4-phénylacétique dans 50 cm³ d'ammoniaque concentrée et 100 cm³ d'eau, ajoute une solution de sulfate de fer(II) dans 50 cm³ d'eau et chauffe pendant 10 minutes en agitant vigoureusement le tout. On essore l'hydroxyde de fer, le lave plusieurs fois à l'eau chaude et évapore le filtrat à petit volume. Après acidulation le carboxy-6-oxindole cristallise à l'état pur et avec un rendement de 3,3 gr., soit 93% de la quantité théorique.

1) loc. cit.

2) *Helv.* **31**, 1378 (1948), notes 2 et 3.

3) *G.* **58**, 236 (1928).

4) *Th. Mattaar*, *R.* **41**, 25 (1922).

5) *Borsche* et coll., *B.* **49**, 2224 (1916).

6) loc. cit. 7) *J. pr.* [2] **46**, 563 (1892).

Carboxy-6-isatoxime.

On dissout 1,8 gr. de carboxy-6-oxindole dans 400 cm³ d'alcool bouillant, laisse refroidir la solution à 40° et ajoute, en agitant vigoureusement, 1,8 gr. de nitrite de sodium et 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Après quelques instants il commence à se précipiter du chlorure de sodium et la solution se colore en jaune; après une demi-heure on filtre la solution et ayant chassé la plus grande partie de l'alcool on obtient 1,9 gr. d'une poudre cristalline jaune clair, soit un rendement de 92%. La carboxy-6-isatoxime est très peu soluble dans presque tous les dissolvants usuels, sauf la pyridine. Pour la purifier on la dissout dans la pyridine et la reprécipite par adjonction du double volume d'eau après traitement par le noir animal. On obtient ainsi la carboxy-6-isatoxime sous forme de belles aiguilles jaunes se décomposant à 325—330° sans fondre.

Pour des quantités plus grandes il est à conseiller de préparer cette oxime en milieu acétique de la manière suivante: on dissout à chaud 8 gr. de carboxy-6-oxindole dans 750 cm³ d'acide acétique glacial, laisse refroidir la solution à 50°, ajoute un peu de nitrite de sodium pour retarder la cristallisation, laisse ensuite refroidir à 25° et ajoute finalement, par petites portions, 10,5 gr. de nitrite de sodium. On laisse reposer une nuit et essore ensuite le précipité d'acétate de sodium et d'oxime, que l'on sépare par lavage à l'eau. Le rendement est de 7,3 gr., soit de 80%; le produit n'est toutefois pas encore pur. On le purifie de la manière indiquée auparavant: le produit final est identique au précédent.

0,0860 gr. subst. ont donné 10,6 cm³ N₂ (12,5°, 712 mm.)
 C₉H₆O₄N₂ (206,14) Calculé N 13,59% Trouvé N 13,78%

Chlorhydrate de l' amino-3-carboxy-6-oxindole.

On introduit 6,9 gr. de carboxy-6-isatoxime et 10 gr. d'étain dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique 1:1 et chauffe ce mélange jusqu'à dissolution complète; on filtre ensuite la solution de quelques impuretés et élimine l'étain par l'hydrogène sulfuré. Après avoir concentré le filtrat à petit volume, le chlorhydrate de l' amino-3-carboxy-6-oxindole se précipite. Rendement: 5,7 gr., soit 75%. On le purifie en chauffant sa solution aqueuse à l'ébullition en présence de noir animal et en le reprécipitant à nouveau, par introduction dans la solution filtrée d'acide chlorhydrique gazeux. Essoré, lavé à l'acétone et séché dans le vide à température ordinaire, il se présente sous forme d'aiguilles blanches et contient, d'après les résultats de l'analyse, une molécule d'eau de cristallisation.

0,1016 gr. subst. ont donné 10,35 cm³ N₂ (15,5°, 713 mm.)
 C₉H₉O₃N₂Cl, H₂O (246,65) Calculé N 11,36% Trouvé N 11,31%

Carboxy-6-isatine.

On dissout 3,5 gr. de chlorhydrate d' amino-3-carboxy-6-oxindole dans 200 cm³ d'eau et, après avoir ajouté 15 gr. de chlorure de fer(III), chauffe le tout pendant 5 minutes à l'ébullition. On laisse ensuite reposer pendant quelques heures, essore le précipité et le recristallise dans l'eau. La carboxy-6-isatine se présente sous forme de feuillets feutrés de couleur jaune clair, se décomposant à 328—330°. Le rendement est de 2,4 gr., soit de 88%.

3,828 mgr. subst. ont donné 7,88 mgr. CO₂ et 0,94 mgr. H₂O
 0,1563 gr. subst. ont donné 10,6 cm³ N₂ (14°, 692 mm.)
 C₉H₅O₄N (191,1) Calculé C 56,56 H 2,64 N 7,33%
 Trouvé ,, 56,18 ,, 2,75 ,, 7,35%

Ester méthylique. On chauffe pendant 2 heures à l'ébullition 0,5 gr. de carboxy-6-isatine dissous dans 15 cm³ de méthanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux. La solution est ensuite évaporée à sec sur le bain-marie et le résidu, épuisé à froid avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. On cristallise finalement la partie restée insoluble dans très peu de méthanol. Fines aiguilles jaunes fondant à 218°.

Carboxy-6-isatine

(par oxydation directe du carboxy-6-oxindole).

On dissout 3,6 gr. de carboxy-6-oxindole dans 300 cm³ d'acide acétique glacial, ajoute à cette solution, portée à l'ébullition, 2,5 gr. de bioxyde de sélénium, et maintient encore cette température pendant 45 minutes, puis on filtre et distille complètement l'acide acétique. Le résidu est repris dans de la soude caustique 2-n., la solution chauffée à l'ébullition en présence de noir animal, filtrée et, après acidulation, évaporée à sec. On épuise le résidu à plusieurs reprises par de l'acétone et filtre cette solution à travers une colonne d'oxyde d'aluminium. On évapore derechef à sec et cristallise le résidu dans l'eau. Le rendement en produit pur est de 1,55 gr., soit de 40%. La carboxy-6-isatine obtenue de cette manière fond en se décomposant à 330°, comme celle obtenue par le chemin précédemment indiqué.

Carboxy-5-isatine.

On prépare ce composé selon les indications de *H. Waldmann*¹⁾, mais en employant directement l'acide m-amino-benzoïque à la place de son ester méthylique. Pour la purification du produit brut nous avons procédé de la manière suivante: on dissout la carboxy-5-isatine brute dans de la soude caustique diluée, ajoute un petit excès de chlorhydrate d'hydroxylamine et chauffe le tout à l'ébullition. Onessore l'oxime qui précipite par acidulation, la lave à l'eau et la réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique, en chauffant jusqu'à dissolution complète de l'étain. On filtre la solution, la dilue avec la quantité appropriée d'eau et élimine l'étain de la manière usuelle. Par évaporation du filtrat le chlorhydrate de l'amino-3-carboxy-5-oxindole se précipite sous forme de poudre cristalline blanche.

On dissout 5 gr. de ce chlorhydrate dans 100 cm³ d'eau, ajoute 15 gr. de chlorure de fer(III) et chauffe le tout à l'ébullition. Après un long séjour à température ordinaire le précipité jaune et cristallin est essoré, lavé à l'eau et séché. Le rendement est de 4 gr., soit de 95%. Pour purifier le produit on le dissout dans l'acétone et filtre cette solution à travers une colonne d'oxyde d'aluminium. On évapore le filtrat à sec et cristallise enfin le résidu dans l'acide acétique glacial avec traitement au noir animal. La carboxy-5-isatine forme, ainsi purifiée, des cristaux jaune orangé, qui deviennent jaunes par séchage à 110° et fondent à 295°.

RÉSUMÉ.

Description d'une synthèse sûre de la carboxy-6-isatine à partir du carboxy-6-oxindole, réalisée soit en passant par l'oxime, selon la méthode de *Baeyer*, soit par oxydation directe au moyen de bioxyde de sélénium.

Ce dernier chemin a été employé ici pour la première fois pour la synthèse d'une isatine.

Le produit obtenu diffère nettement de celui décrit dans la littérature et synthétisé par *H. Waldmann* selon la méthode de *Sandmeyer*.

Les préparations du carboxy-6-oxindole et de la carboxy-5-isatine ont été modifiées et améliorées.

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

¹⁾ J. pr. [2] 147, 338 (1937).