

Zusammenfassung

Die Schmelzkurve des Stickstoffs folgt bis 250 Atm der Beziehung:

$$T = 63,140 + 2,221 \cdot 10^{-2} p - 2,26 \cdot 10^{-6} p^2 \quad (p \text{ in Atm}),$$

die Schmelzkurve des Stickoxyds bis 75 Atm der Gleichung:

$$T = 109,487 + 1,235 \cdot 10^{-2} p - 4,83 \cdot 10^{-6} p^2 \quad (p \text{ in Atm}).$$

Der Schmelzvorgang ist bei beiden Gasen durch folgende Werte charakterisiert:

	Anfangs- (dp/dT) in Atm/Grad	Volumen- änderung in cm ³ /Mol	Phasendichte g/cm ³	
			flüssig	fest
Stickstoff	45,0	2,50	0,8710	0,9443
Stickstoffmonoxyd	81,0	2,56	1,335	1,5065

Die Stickstoff- und Sauerstoffatome nehmen im festen Stickoxyd ein erheblich kleineres Volumen als in den festen Elementen ein. Doch zeigt sich beim Schmelzen des Stickoxyds keine Besonderheit, die auf eine tiefergreifende Änderung der Assoziationsverhältnisse schliessen liesse.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

255. Sur la formation des aldéhydes aromatiques par pyrodécomposition des aryloxyacétophénones¹⁾

par René Royer et Emile Bisagni

(12 IX 59)

Les aryloxyacétophénones peuvent subir une cyclodéshydratation en aryl-3-benzofurannes sous l'action de divers agents chimiques comme l'acide sulfurique en milieu acétique²⁾³⁾ ou l'acide polyphosphorique à basse température⁴⁾. L'anhydride phosphorique³⁾ ou l'acide polyphosphorique à 130°⁴⁾ provoquent simultanément une isomérisation en aryl-2-benzofurannes. Toutefois, l'emploi de ces déshydratants présente l'inconvénient d'être limité à certaines structures favorables³⁾ et, le plus souvent, le rendement des cyclisations est faible. Or, nous avons constaté qu'un chauffage prolongé, à douce ébullition, transforme la thymoxyacétophénone (V) en phényl-3-méthyl-4-isopropyl-7-benzofuranne, avec un rendement supérieur à 30%³⁾. Mais ce cas reste exceptionnel et, en essayant de généraliser la cyclodéshydratation thermique à diverses aryloxyacétophénones, nous avons constaté que ces composés ne peuvent être distillés à la pression normale sans subir une notable pyrodécomposition.

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée d'été de la Société Suisse de Chimie le 12 septembre 1959 à Lausanne et publiée selon une décision spéciale du Comité de Rédaction.

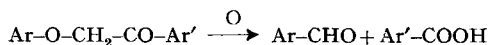
²⁾ R. ROYER & E. BISAGNI, Bull. Soc. chim. France **1959**, 521.

³⁾ R. ROYER & E. BISAGNI, Bull. Soc. chim. France, sous presse.

⁴⁾ W. DAVIES & S. MIDDLETON, Chemistry & Ind. **1957**, 599; Current Trends in Heterocyclic Chemistry, Butterworths Scientific Publications, Londres 1958, p. 58.

Une première étude des produits de cette pyrodécomposition nous avait permis d'isoler un acide correspondant au reste acétophénone et de former la phénylhydrazone d'un aldéhyde issu du reste aryloxy, dans le cas de sept molécules dont les noyaux étaient caractérisés par des substitutions diverses³⁾.

En conséquence, nous avons admis que la dégradation thermique des aryloxy-acétophénones devait correspondre à un clivage oxydatif avec remaniement de la structure éther phénolique en une structure aldéhydique, selon le schéma suivant:

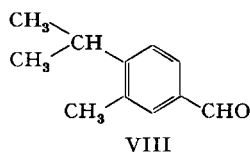
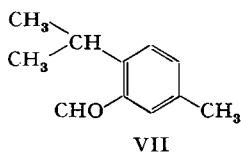


Au cours du présent travail, nous avons tenté d'effectuer une étude quantitative de cette pyrotransformation. Nous avons pu constater qu'à côté de l'acide Ar'-COOH et de l'aldéhyde Ar-CHO, il se formait, en outre, une quantité appréciable du phénol correspondant au reste aryloxy, ainsi qu'un second aldéhyde, dérivé du reste acétophénone.

Les produits principaux formés à partir d'une molécule du type Ar-O-CH₂-CO-Ar' sont alors: Ar-CHO + Ar-OH + Ar'-CHO + Ar'-COOH.

Le plus souvent, on récupère une partie de l'aryloxyacétophénone. Dans tous les cas, il y a apparition d'eau – dès le début de la pyrolyse – et formation de divers autres produits de constitution non identifiée, mais qui proviennent sans doute de l'autocondensation primitive, par déshydratation, de deux molécules de l'aryloxy-acétophénone.

La décomposition thermique des aryloxyacétophénones à noyaux identiques, comme les phénoxyacétophénone (I) et diméthyl-4,4'-phénoxyacétophénone (II) engendre un seul aldéhyde. Des composés à noyaux substitués dissymétriquement tels que les α - et β -naphtoxyacétophénones (III et IV) et les thymoxy- et «para-thymoxy» acétophénones (V et VI) nous ont fourni des couples d'aldéhydes. Nous avons ainsi obtenu, en particulier, les *aldéhydes méthyl-5-isopropyl-2-benzoïque* (VII) et *méthyl-3-isopropyl-4-benzoïque* (VIII) qui n'avaient pas encore été décrits.



La structure de nos aryloxyacétophénones a été prouvée, d'une part, par l'aptitude qu'elles possèdent à subir une cyclodéshydratation en arylbenzofurannes³⁾, d'autre part, par leur condensation avec l'isatate de potassium en *acides aryl-2-aryloxy-3-cinchoniniques*, décarboxylables en *aryl-2-aryloxy-3-quinoléines* (tab. II).

La régénération du phénol Ar-OH comme la formation d'un aldéhyde Ar'-CHO et, à la rigueur, celle de l'acide Ar'-COOH, issus de l'acétophénone, pourraient être expliquées par un simple craquage thermique de l'aryloxyacétophénone ou de son dérivé d'énolisation ou, encore, des produits d'autocondensation qu'elle peut engendrer par déshydratation. L'apparition d'un aldéhyde Ar-CHO implique, par contre, un processus réactionnel original correspondant à l'inversion des atomes dans une séquence oxygène-carbone fixée sur un cycle. La conversion des N-formylamines

Tableau I. *Pyrodécomposition des aryloxyacétophénones*

	Aryloxyacétophénones		Conditions de pyrolyse		Récupération %			
I	Phénoxyacétophénone		320–350° (12 min) → 400° (4 min)		26,5			
II	Diméthyl-4,4'-phénoxyacétophénone		300–340° (8 min) → 420° (4 min)		15			
III	α-naphtoxyacétophénone		320–430° (5 min) → 450° (5 min)		néant			
IV	β-naphtoxyacétophénone		330–365° (12 min) → 400° (5 min)		-id-			
V	Thymoxyacétophénone		310–350° (7 min) → 385° (3 min)		7,5			
			310–350° (28 min) → 385° (9 min)					
VI	«Parathymoxy»-acétophénone		300–355° (11 min) → 390° (4 min)		7,5			
	Aldéhyde		Aldéhyde		Phénol		Acide	
	Ar-CHO	%	Ar'-CHO	%	Ar-OH	%	Ar'-COOH	%
I	benzoïque	11,5 (*)			phénol	23	benzoïque	8,5
II	p-toluique	20 (*)			p-crésol	20	p-toluique	10
III	α-naphtoiue	14,5	benzoïque	15,5	α-naphtol	26	benzoïque	10
IV	β-naphtoiue	16	-id-	7	β-naphtol	26	-id-	11,5
V	méthyl-5-iso-propyl-2-benzoïque	17,5	-id-	1,5	thymol	22,5	-id-	2,5
		16				28,5		1,5
VI	méthyl-3-iso-propyl-4-benzoïque	17,5	-id-	7,5	parathymol	48	-id-	10,5
(*) Rendement global évalué par rapport à la somme des deux molécules d'aldéhyde susceptibles de se former à partir d'une molécule d'aryloxyacétophénone.								

aromatiques en nitriles⁵⁾ ou le remaniement thermique des carbylamines en nitriles⁶⁾ constituent des cas d'inversions comparables d'une séquence azote-carbone. Mais nous ne connaissons pas d'exemple de réarrangement du même type chez les dérivés phénoliques sauf celui – hypothétique – proposé par OBOLENTSEV pour expliquer certains aspects de la pyrodécomposition de l'anisole et du phénétol⁷⁾. Quant au processus – inverse, en apparence – que représente la transformation d'un aldéhyde ou d'une cétone aromatiques en phénol, il ne résulte pas de l'inversion de la séquence carbone-oxygène fixée sur le cycle mais bien de l'insertion entre le cycle et le carbonyle d'un atome d'oxygène fourni par un réactif oxydant⁸⁾.

Nos premières expériences conduisaient à penser que la pyrodécomposition des aryloxyacétophénones faisait intervenir l'oxygène atmosphérique³⁾. Or, le bilan de décomposition de la phénoxyacétophénone (I) elle-même subit peu de changement si l'on opère en aération normale, en aération forcée ou en atmosphère anoxique, toutes choses égales par ailleurs (tab. III).

⁵⁾ P. J. C. FIERENS & J. VAN RYSELBERGE, Bull. Soc. chim. belge **61**, 221 (1952).

⁶⁾ GUILLEMARD, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **144**, 142 (1907); Bull. Soc. chim. France [4] **1**, 272 (1907); Ann. Chim. [8] **14**, 349 (1908).

⁷⁾ R. D. OBOLENTSEV, Ž. obšč. Chim. **16**, 1459 (1946).

⁸⁾ W. VON E. DOERING & E. DORFMAN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5595 (1953).

Compte tenu des variations dues aux inévitables irrégularités de la surchauffe, les écarts qui apparaissent sont peu significatifs, en particulier pour le rendement global en aldéhyde. La formation intermédiaire, que nous avons envisagée³⁾, d'un dérivé époxydique ou peroxydique de l'aryloxyacétophénone (ou de l'un de ses produits de transformation) devrait donc découler – au moins en grande partie – de l'instauration

Tableau III. Influence de l'oxygène sur la pyrodécomposition de la phénoxyacétophénone

Pyrodécomposition	Récupération %	(ArCHO + Ar'CHO) %	ArOH %	Ar'COOH %
aération normale . . .	26,5	11,5	23	8,5
aération forcée	30	9	13,5	7,5
atmosphère anoxique .	30,5	8	18	6

d'un système oxydo-réducteur entre les premiers résidus dégradés de la molécule.

Dans l'état actuel de nos conditions opératoires, les seules indications significatives sont donc:

1° La formation d'eau qui suggère une autocondensation primitive de l'aryloxyacétophénone et permet d'envisager un processus de fission hydrolytique des molécules néoformées.

2° La diversité des produits pyroformés qui semble impliquer l'intervention de plusieurs systèmes de dégradation.

3° La limite et la constance relative des rendements en chacun des produits caractérisés de la pyrolyse – indépendamment du rythme de chauffage adopté (tab. I, exemple thymoxyacétophénone (V)) – qui indique le caractère orienté et spécifique de la réaction thermique envisagée.

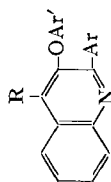
Au point de vue pratique, cette méthode présente l'avantage d'ouvrir une nouvelle voie d'accès à des aldéhydes peu accessibles autrement, ou inconnus, en dépit du rendement – limité aux alentours de 15% – en l'aldéhyde issu du phénol.

Partie expérimentale

Les aryloxyacétophénones énumérées au tab. I ont été préparées par condensation des bromométhyl-arylcétones sur les phénols appropriés en présence de CO_3K_2 et en milieu acétonique, selon la méthode indiquée par DAVIES & MIDDLETON⁴⁾, préférable à celle que nous avons décrite³⁾. Elles ont été purifiées par digestion dans une solution éthanolique de KOH à 5%, distillation sous pression réduite et recristallisations successives dans l'éthanol jusqu'à stabilisation du F. Nous en avons systématiquement vérifié la composition centésimale (tab. IV).

Tableau IV. Aryloxyacétophénones

Aryloxyacétophénones Ar-O-CH ₂ -CO-Ar'		F.	Calculé		Trouvé	
			C %	H %	C %	H %
I:	Ar = Ar' = C ₆ H ₅	75°	a)			
II:	Ar = Ar' = -C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	98°	80,00	6,66	79,40	6,33
III:	Ar = C ₁₀ H ₈ (α); Ar' = C ₆ H ₅	68°	82,44	5,34	82,16	5,10
IV:	Ar = C ₁₀ H ₈ (β); Ar' = C ₆ H ₅	105°	82,44	5,34	82,24	5,49
V:	Ar = -C ₆ H ₃ -CH ₃ (5), C ₃ H ₇ iso(2); Ar' = C ₆ H ₅ .	52°	a)			
VI:	Ar = -C ₆ H ₃ -CH ₃ (3), C ₃ H ₇ iso(4); Ar' = C ₆ H ₅ .	57,5°	-			

Tableau II. Caractérisation du groupe α -cétoéthylénique des aryloxyacétophénonés par condensation avec l'isatine

Aryloxy- acéto- phénones	Acides cinchoniniques R=COOH	F ^(a)	Calculé			Trouvé			Quino- léines R=H F.			Calculé			Trouvé		
			C %	H %	N %	C %	H %	N %				C %	H %	N %	C %	H %	N %
I	Ar = Ar' = C ₆ H ₅	252°	Connu ³⁾						132°	Connu ³⁾							
II	Ar = Ar' = C ₆ H ₄ CH ₃ (4) . . .	258°	78,04	5,14	3,79	78,20	5,00	4,01	117°	84,92	5,84	4,30	85,21	5,60	4,61		
III	Ar = C ₆ H ₅ ; Ar' = C ₁₀ H ₈ (α) . .	300°	79,79	4,34	3,57	79,67	4,56	3,32	105°	86,45	4,89	4,03	86,37	5,22	3,72		
IV	Ar = C ₆ H ₅ ; Ar' = C ₁₀ H ₈ (β) . .	258°	79,79	4,34	3,57	79,35	4,13	3,82	106°	86,45	4,89	4,03	86,24	5,15	4,12		
V	Ar = C ₆ H ₅ ; Ar' = C ₆ H ₄ CH ₃ (3), C ₃ H ₇ iso(4)	237°	79,04	5,79	3,52	79,44	6,11	3,26	(b)	84,98	6,51	3,96	85,31	6,62	3,84		
VI	Ar = C ₆ H ₅ ; Ar' = C ₆ H ₄ CH ₃ (3), C ₃ H ₇ iso(6)	235°	79,04	5,79	3,52	79,42	5,80	3,74	83°	84,98	6,51	3,96	85,39	6,52	3,75		

(a) Par projection; par chauffage progressif, il y a décomposition quelques dizaines de degrés avant.

(b) Solide amorphe, Eb. 291–294°/16 Torr. Picrate: F. 201–202° (proj.).

C₂₈H₂₃ON, C₆H₃O₇N₃ (582) Calculé C 63,91 H 4,46 N 9,62% Trouvé C 63,81 H 4,62 N 9,45%

La caractérisation du groupe α -cétométhylénique chez ces composés a été effectuée par leur condensation sur l'isatine, en solution hydroalcoolique de KOH, selon la réaction de PFITZINGER⁹⁾ (tab. II).

Les pyrodécompositions indiquées au tableau I ont été effectuées à pression ordinaire dans un appareil à distiller usuel muni d'un thermomètre plongeant dans le liquide en surchauffe, en plus du thermomètre de la colonne qui permet de suivre le rythme de la distillation. Les températures étaient notées toutes les minutes.

Le volume du ballon utilisé était toujours environ le double de celui de l'aryloxyacétophénone fondue. Les opérations ont été réalisées sur des quantités d'aryloxyacétophénone variant de 50 à 130 g.

Après fusion de l'aryloxyacétophénone, on chauffe rapidement pour élever la température intérieure du liquide jusqu'à 300–320°. On poursuit ensuite le chauffage dans la limite des températures où la pyrodécomposition s'effectue continûment, pendant le temps indiqué au tab. I (premières parenthèses, 2e colonne). On prolonge enfin la surchauffe jusqu'aux environs de 400° pendant quelques minutes supplémentaires (deuxièmes parenthèses) jusqu'à cessation de la distillation. Le résidu de la surchauffe est distillé sous vide. Le distillat obtenu par pyrodécomposition à pression normale est dissous dans le benzène. La solution benzénique est soigneusement épuisée avec des solutions aqueuses concentrées de CO_3Na_2 puis de NaOH, qui fournissent respectivement l'acide Ar-COOH et le phénol Ar-OH , par reprécipitation par HCl. Les acides benzoïque et p-toluique ont été directement caractérisés par leur F.; les phénols ont été extraits, distillés et caractérisés de même. La solution benzénique résiduelle de ces épuisements est soumise à l'entraînement à la vapeur d'eau. La distillation sous pression réduite du reliquat de l'entraînement donne l'aryloxyacétophénone récupérée. Par distillation fractionnée des produits entraînés, on sépare les aldéhydes Ar-CHO et Ar'-CHO . Les rendements indiqués au tab. I concernent ces aldéhydes pris à l'état pur. Des fractions intermédiaires, parfois abondantes, sont constituées par des mélanges des deux aldéhydes, indémixables par distillation.

Les aldéhydes benzoïque, p-toluique, α - et β -naphtoïques ont été caractérisés dans chaque cas par leurs constantes physiques et par celles de leurs phénylhydrazones et semicarbazones. Quoique tous ces composés soient bien connus, les vérifications analytiques ont été effectuées systématiquement. Par ailleurs, nous avons obtenu – respectivement à partir de V et VI – les composés nouveaux suivants:

Méthyl-5-isopropyl-2-benzaldéhyde (VII): liquide ambré, d'odeur mentholée, $E_b = 228\text{--}229^\circ/764$ Torr; $n_{27,5} = 1,5285$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162) Calculé C 81,48 H 8,64% Trouvé C 80,98 H 8,44%

Semicarbazone de VII: microcristaux incolores (de l'éthanol); F. (par projection) 166–167°. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (219) Calculé C 65,75 H 7,76 N 19,17% Trouvé C 65,82 H 7,52 N 18,80%

Méthyl-3-isopropyl-4-benzaldéhyde (VIII): liquide incolore, $E_b 245\text{--}247^\circ/769$ Torr.; $n_{23} = 1,5385$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162) Calculé C 81,48 H 8,64% Trouvé C 81,27 H 8,49%

Semicarbazone de VIII: aiguilles brillantes incolores (de l'éthanol), F. (par projection) 196–197°. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (219) Calculé C 65,75 H 7,76 N 19,17% Trouvé C 65,39 H 8,18 N 19,53%

Les pyrodécompositions de I indiquées au tab. III ont été effectuées en insufflant, dans le ballon, des courants d'air ou d'azote secs (à raison de 3 ml par sec) pendant toute la durée du chauffage.

En distillant sous vide les résidus des pyrolyses, nous avons encore obtenu divers autres composés:

– à partir de VI, un composé $E_b 208\text{--}209^\circ/14$ Torr qui recristallise de l'éthanol en paillettes satinées incolores, F. 85,5° (composition centésimale trouvée: C 86,99 H 4,83%).

– à partir de V, un composé $E_b 218\text{--}220^\circ/18$ Torr qui donne, dans l'éthanol, des aiguilles brillantes incolores, F. 142–143° (C 81,08 H 5,73%).

– à partir de II, un composé qui forme, dans l'éthanol, des paillettes jaune pâle, F. 160–161° (C 85,59 H 6,44%).

Les compositions centésimales trouvées ne correspondent à aucune des structures envisagées.

⁹⁾ W. PFITZINGER, J. prakt. Chem. [2] 38, 583 (1888); 56, 293 (1897).

Zusammenfassung

Die Aryloxyacetophenone des Typus $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ar}'$ werden in der Hitze bei normalem Druck in Wasser, eine Säure $\text{Ar}'-\text{COOH}$, ein Phenol $\text{Ar}-\text{OH}$ und zwei Aldehyde $\text{Ar}-\text{CHO}$ und $\text{Ar}'-\text{CHO}$ zersetzt; die neuen Aldehydfunktionen erscheinen an den Ringstellen, wo sich vor der Reaktion die Hydroxyl- und die Carbonylgruppe befanden.

Die Inversion pyrogenen Ursprunges einer Sauerstoff-Kohlenstoff-Atomfolge in einer Ringseitenkette stellt an sich ein originelles Reaktionsmechanismusproblem dar. Exogene Sauerstoffzufuhr scheint nicht für die pyrogene Zersetzung der Aryloxyacetophenone wesentlich zu sein. Diese Methode kann für die Darstellung gewisser sonst schwer zugänglicher Aldehyde verwendet werden.

Laboratoire de Chimie Organique de la Fondation Curie
Institut du Radium, 26 rue d'Ulm, Paris 5^e

256. Auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen XV¹⁾ Über Azetidin-2,4-Dione (Malonimide)²⁾

von **Emilio Testa, Luigi Fontanella, Gian Franco Cristiani und Luigi Mariani**

Herrn Professor Dr. PAUL KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. IX. 59)

Im Rahmen einer Untersuchung über Substanzen, die potentiell auf das Zentralnervensystem wirksam sind, haben wir vor kurzem mehrere 3,3-disubstituierte Azetidin-2-one (I), die eine früher unbekannte Verbindungsklasse bildeten, durch verschiedene Verfahren hergestellt³⁾. Zahlreiche dieser Produkte zeigen eine hervorragende hypnotische und sedative Wirkung⁴⁾ und werden zur Zeit klinisch geprüft. Es schien uns daher interessant, die entsprechenden 3,3-disubstituierten Azetidin-2,4-dione (II) herzustellen, einerseits um die Änderung der pharmakologischen Aktivität in bezug auf I nachzuprüfen, andererseits um unsere Untersuchungen über 3,3-disubstituierte viergliedrige Heterocyclen [Azetidin-2-one (I)³⁾, Azetidine (III)⁵⁾ und β -Lactone (IV)⁶⁾] weiterzuführen.

¹⁾ XIV. Mitteilung: Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ Vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft vom 12. September 1959 in Lausanne und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

³⁾ a) E. TESTA, L. FONTANELLA & F. FAVA, *Farmaco (Pavia) Ed. sci.* **13**, 152 (1958); b) E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & F. FAVA, *Liebigs Ann. Chem.* **614**, 158 (1958); c) E. TESTA, F. FAVA & L. FONTANELLA, *ibid.* **614**, 167 (1958); d) E. TESTA & L. FONTANELLA, *ibid.* **616**, 148 (1958); e) L. FONTANELLA & E. TESTA, *ibid.* **622**, 117 (1959); f) E. TESTA & L. FONTANELLA, *ibid.* **625**, 95 (1959); g) E. TESTA, L. FONTANELLA & G. F. CRISTIANI, *ibid.* **626**, 121 (1959).

⁴⁾ a) G. MAFFII, *Farmaco (Pavia) Ed. sci.* **14**, 176 (1959); b) G. MAFFII, B. SILVESTRINI & G. BIANCHI, *ibid.* **14**, 269 (1959); c) G. MAFFII, *ibid.* **14**, 363 (1959).

⁵⁾ a) E. TESTA, L. FONTANELLA & G. F. CRISTIANI, *Liebigs Ann. Chem.* **626**, 114 (1959); b) E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & L. MARIANI, *ibid.* im Druck; c) in Vorbereitung.

⁶⁾ E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & F. FAVA, *Liebigs Ann. Chem.* **619**, 47 (1958).