

181. Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs V.

Nouvelles synthèses de la phoenicine et de l'isophoenicine

par Théodore Posternak, Hans W. Ruelius et Jacques Teherniak.

(13 IX 43)

Le pigment de champignon inférieur nommé *phaenicine* a été isolé pour la première fois par *E. Friedheim*¹⁾ de cultures de *Penicillium phoeniceum van Beyma*; plus tard, il a été retrouvé en quantité considérable dans les cultures d'un autre micro-organisme, *Penicillium rubrum Grasberger et Stoll*²⁾.

D'après l'étude chimique qu'en fit l'un de nous³⁾, la phoenicine représente une dioxy-4,4'-diméthyl-diquinone. Cette constitution découle en particulier d'une synthèse du pigment qui s'effectue à partir de la 4,4'-diméthyl-diquinone I. Soumise à la réaction de *Thiele*, c'est-à-dire traitée par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique concentré, cette diquinone donne naissance, entre autres, à de l'hexa-acétate de leucophoenicine à partir duquel la phoenicine s'obtient facilement par saponification suivie d'oxydation. Cette synthèse met hors de doute le squelette de carbone, elle n'apporte par contre pas de renseignements complets quant à la position des deux groupes phénoliques. *Th. Posternak* leur avait attribué les emplacements 2 et 2' et considérait ainsi le pigment et l'hexa-acétate de sa forme réduite comme répondant resp. aux formules III et II pour les raisons suivantes:

La phoenicine additionne facilement deux molécules de diène; elle fournit ainsi un produit bien cristallisé avec deux molécules de cyclopentadiène. Pour des raisons stériques, il est très peu probable que cette addition s'effectue en 1,2 et 1',2'; elle doit alors se faire en 4,5 et 4',5'. Or, chez la di-cyclopentadiène-phoenicine IV, les deux hydroxyles ont conservé leurs propriétés phénoliques et sont par conséquent restés fixés à une double liaison; dans ces conditions, ils doivent être situés en 2 et 2'.

L'emplacement ainsi attribué aux deux hydroxyles était très probable. Il nous a cependant paru nécessaire de l'établir d'une manière plus rigoureuse en raison de l'intérêt considérable que présente la phoenicine par son caractère diquinonique qui est exceptionnel chez les composés naturels. Nous avons donc cherché à synthétiser le pigment par une nouvelle méthode qui mette hors de doute sa constitution.

¹⁾ C. r. Soc. Biol. **112**, 1030 (1933); Helv. **21**, 1464 (1938).

²⁾ *Th. Posternak*, C. r. Soc. Phys. et Hist. nat. Genève, **56**, 28 (1939).

³⁾ *Th. Posternak*, Helv. **21**, 1326 (1938).

Notre produit de départ était le 4-nitro-3,5-dioxy-toluène (α -nitro-oreine) V. Son dérivé diméthylé VI a fourni par hydrogénation catalytique le 4-amino-3,5-diméthoxy-toluène VII qui, après diazotation et traitement par l'iodure de potassium, s'est transformé en 4-iodo-3,5-diméthoxy-toluène VIII. Par la méthode d'*Ullmann* (chauffe en présence de poudre de cuivre), on le transforme en 2,6,2',6'-tétraméthoxy-4,4'-diméthyl-diphényle IX. Ce dérivé diphenylique fournit par nitration ménagée un composé dinitré qui, comme le montre la suite de la synthèse, ne peut représenter que le 3,3'-dinitro-2,6,2',6'-tétraméthoxy-4,4'-diméthyl-diphényle X. Ce composé a été réduit par hydrogénation catalytique en diamine XI (3,3'-diamino-2,6,2',6'-tétraméthoxy-4,4'-diméthyl-diphényle). Par oxydation chromique ménagée, on transforme cette diamine en un composé $C_{16}H_{14}O_6$ qui, d'après son mode de formation, ne peut représenter que la 2,2'-diméthoxy-4,4'-diméthyl-diquinone XII. *Ce composé s'est trouvé être identique à l'éther diméthylique de la phoenicine obtenu à partir du pigment par l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent. Ce résultat indique que la phoenicine représente bien la 2,2'-dioxy-4,4'-diméthyl-diquinone III; la formule de constitution attribuée autrefois au pigment se trouve ainsi confirmée et définitivement établie.*

L'éther diméthylique XII traité par le carbonate de sodium au bain-marie se laisse saponifier; il se comporte ainsi comme un véritable éther-sel, ce qui n'est pas surprenant si l'on songe au caractère fortement acide de la phoenicine: on obtient ainsi le pigment libre. Cette nouvelle synthèse ne peut rivaliser comme méthode de préparation avec la synthèse antérieure, elle a par contre l'avantage, comme il a déjà été exposé, de mettre hors de doute la constitution de la substance.

Nous avons encore pu obtenir la phoenicine par une autre méthode. La 4-iodo-toluquinone XIII traitée par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique concentré fournit facilement par réaction de *Thiele* un mélange à parties à peu près égales de deux triacétoxy-iodo-toluènes qui ne peuvent répondre qu'aux formules XIV et XV. L'un des composants du mélange qui est peu soluble dans l'alcool a été obtenu à l'état pur (p. de f. 154—155°). Il représente le 2,3,5-triacétoxy-4-iodo-toluène XIV; en effet, si on le chauffe en présence de poudre de cuivre, il fournit l'hexa-acétate de leuco-phoenicine II¹⁾ qui, rappelons-le, se convertit facilement en phoenicine par désacétylation suivie d'oxydation. Cette suite de réactions constitue donc une nouvelle synthèse, la troisième en date, du pigment.

¹⁾ Il est recommandé de protéger par méthylation les dérivés iodés des polyphénols avant de les soumettre à la réaction d'*Ullmann*. Dans notre cas, la protection apportée par les restes acétyles s'est montrée suffisante, ce qui nous a permis de préparer facilement les pigments libres à partir des hexa-acétates de leurs formes réduites.

Le 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluène XV contenu dans les solutions-mères du composé XIV est beaucoup plus difficile à purifier. Nous l'avons obtenu sous forme d'une substance fondant nettement à 117—118°; des réactions dont il sera question plus loin ont montré que, malgré ce point de fusion net, le produit contient encore de petites quantités de son isomère XIV dont nous n'avons pu le débarrasser. Nous avons néanmoins pu utiliser cette substance pour une nouvelle synthèse de l'isophoenicine:

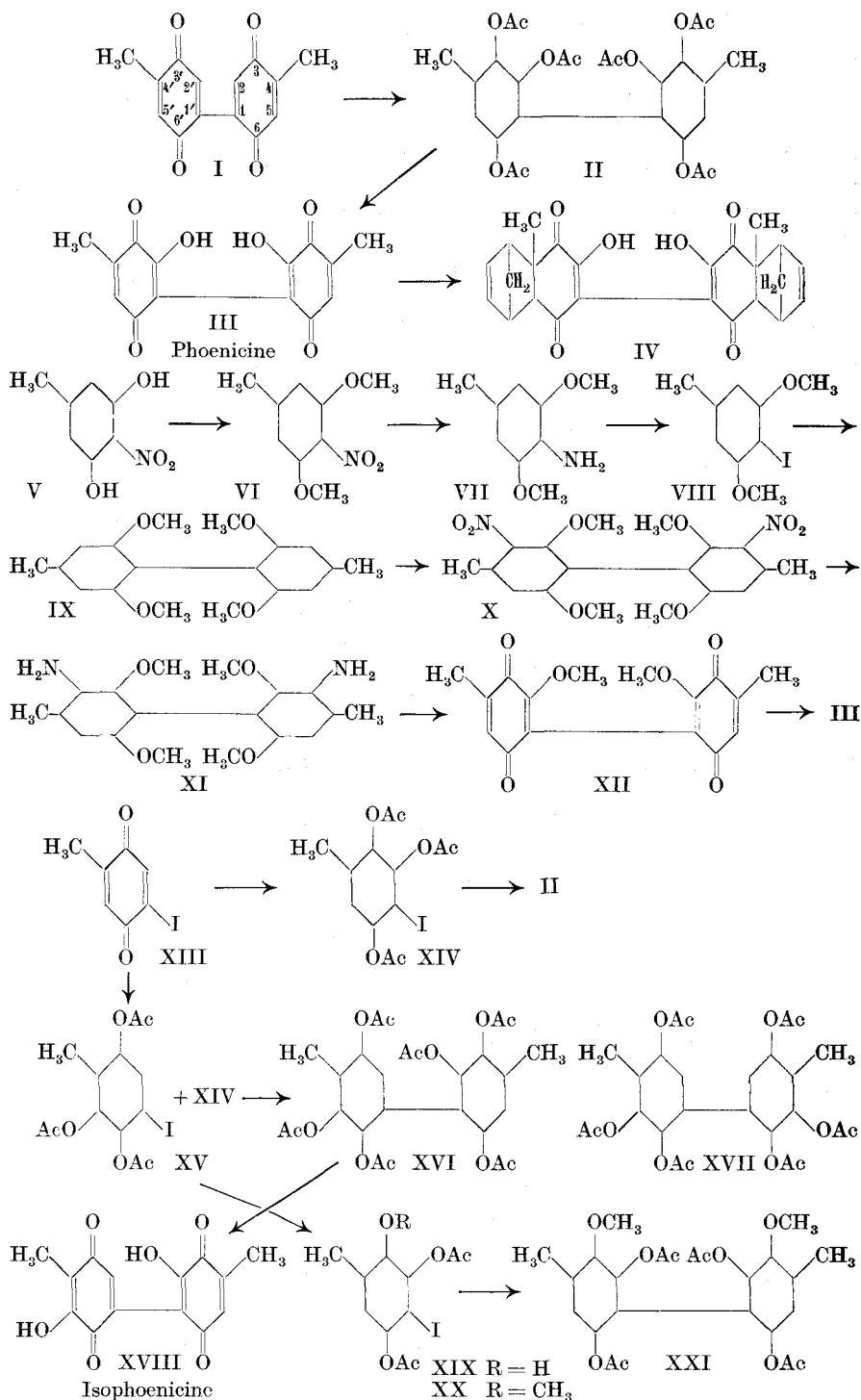
Au cours de la première synthèse de la phoenicine, la réaction de *Thiele* appliquée à la 4,4'-ditoluquinone I avait fourni à côté de l'hexa-acétate de leucophoenicine II (p. de f. 202—203°) un isomère fondant à 182° qui, d'après son mode de formation, ne peut répondre qu'à l'une des deux formules XVI et XVII. La dioxy-diquinone dont il dérive ayant reçu le nom d'*isophoenicine*, cet isomère doit être désignée comme hexa-acétate de leuco-isophoenicine¹). Pour trancher entre les deux formules possibles, nous avons essayé d'abord de synthétiser la forme symétrique XVII en soumettant à la réaction d'*Ullmann* le 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluène XV. Nous avons obtenu alors, à côté de beaucoup de résines, une très petite quantité d'hexa-acétate de leuco-isophoenicine. Nous avons soumis ensuite à la même réaction un mélange à parties égales des deux triacétoxy-iodo-toluènes XIV et XV. Il s'est alors formé en quantités à peu près équivalentes de l'hexa-acétate de leuco-phoenicine II et de l'hexa-acétate de leuco-isophoenicine. Ce dernier se forme dans cette réaction avec un rendement bien plus élevé que précédemment. Ce fait nous paraît plaider nettement en faveur de la formule XVI (3,5,6,2',3',6'-hexa-acétoxy-4,4'-diméthyl-diphényle); l'isophoenicine doit alors répondre à la formule XVIII. L'hexa-acétate de leuco-isophoenicine prend ainsi naissance par une condensation d'*Ullmann* asymétrique entre les deux iodo-triacétoxy-toluènes XIV et XV. Sa formation avec un rendement très faible lorsqu'on soumet à la réaction d'*Ullmann* uniquement l'iodo-triacétoxy-toluène de p. de f. 117—118° s'explique par la présence chez ce dernier comme impuretés de petites quantités de son isomère XIV. Il est à noter qu'aucune de ces réactions d'*Ullmann* ne nous a encore permis d'obtenir à l'état pur l'hexa-acétoxy-ditolyle symétrique XVII dont la formation est cependant à prévoir; il semble que cette substance soit beaucoup plus sensible que ses deux isomères II et XVI et soit altérée dans nos conditions d'expérience²).

Mentionnons encore quelques substances préparées au cours de ce travail:

Nous avons préparé au moyen du sulfate de méthyle les dérivés hexa-méthylés de la leuco-phoenicine et de la leuco-isophoenicine. A partir de l'hexa-méthyl-leuco-isophoenicine, nous avons obtenu un dérivé dinitré. Sous l'action de l'acide bromhydrique, l'isoleuco-phoenicine $C_{14}H_{14}O_6$ fournit un anhydride interne $C_{14}H_{12}O_5$.

¹) *Th. Posternak*, *Helv.* **21**, 1330 (1938).

²) Le dérivé méthylé obtenu par saponification complète suivie de méthylation de l'iodo-triacétoxy-toluène de p. de f. 117—118° n'a pas fourni, lui non plus, de composé défini par chauffe en présence de poudre de cuivre.



Par suite de l'effet d'« empêchement stérique » dû à l'atome d'iode et de la différence de vitesse de saponification des restes acétoxyles qui en résulte, il est facile de désacétyler partiellement les deux triacétoxy-iodotoluènes XIV et XV. L'action ménagée du méthanol chlorhydrique sur le 2,3,5-triacétoxy-4-iodo-toluène XIV provoque le départ d'un reste acétyle qui probablement était fixé en position 2 à l'endroit le plus éloigné de l'atome d'iode; il se formerait ainsi un mono-oxy-diacétoxy-4-iodo-toluène XIX. Sous l'action du diazométhane, celui-ci se transforme en un monométhoxy-diacétoxy-iodo-toluène XX qui, traité par la poudre de cuivre, fournit une substance représentant probablement le 3,3'-diméthoxy-2,6,2',6'-tétra-acétoxy-4,4'-ditolyle XXI. Par désacétylation complète suivie d'oxydation par le chlorure de fer(III), ce dérivé diphenylique se transforme facilement en phœnicine.

Par un traitement plus énergique au moyen du méthanol chlorhydrique suivi de méthylation au moyen du diazométhane, on obtient, à partir du monométhoxy-diacétoxy-iodo-toluène XX, un diméthoxy-monoacétoxy-4-iodo-toluène.

Le 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluène XV perd lui aussi sous l'action ménagée du méthanol chlorhydrique un reste acétyle. Le mono-oxy-diacétoxy-iodo-toluène ainsi formé fournit sous l'action du diazométhane le dérivé méthylé correspondant qui est un isomère de la substance XX.

Partie expérimentale.

4-Nitro-3,5-diméthoxy-toluène.

La substance de départ (α -nitro-oreïne ou 4-nitro-3,5-dioxy-toluène) a été préparée par nitration de l'oreïne suivant les indications de *Henrich*¹⁾.

La méthylation a été effectuée par le sulfate neutre de méthyle dans les conditions suivantes:

3,38 gr. de α -nitro-oreïne sont dissous dans 50 cm³ de soude caustique à 10 %. On ajoute 30 cm³ de sulfate neutre de méthyle et on agite à la machine pendant 30 minutes; la solution a alors une réaction acide. On ajoute alors à 5 reprises 15 cm³ de soude caustique à 20 %, en agitant après chaque addition jusqu'à ce que la solution soit devenue acide, ce qui se produit après 15 minutes environ. Après la dernière addition, on agite encore une heure; la réaction alcaline subsiste. Le produit de méthylation qui s'est séparé sous forme de petits globoides jaune-vert est essoré, lavé à l'eau et séché sur une plaque poreuse: 3,65 gr. Par une recristallisation dans l'alcool avec filtration à chaud, on obtient 2,35 gr. (rendement 60 %) d'éther diméthylque pratiquement pur fondant à 146—147°. Par recristallisations ultérieures dans l'alcool, le p. de f. s'élève à 147—147,5° et reste ensuite constant. Aiguilles disposées en dendrites de couleur jaunâtre se colorant superficiellement en vert, sous l'action de la lumière. Le produit est très soluble dans l'alcool chaud, moins soluble à froid.

4,300; 4,065 mgr. subst. ont donné 0,2862; 0,2744 cm³ N₂ (21°, 737,5 mm.; 23°, 734 mm.)

C₉H₁₁O₄N Calculé N 7,11 Trouvé N 7,50; 7,52%

¹⁾ B. 36, 886 (1903).

4-Amino-3,5-diméthoxy-toluène.

2,7 gr. de 4-nitro-3,5-diméthoxy-toluène finement pulvérisés sont suspendus dans 60 cm³ d'alcool absolu. L'hydrogénation s'effectue en présence de 120 mgr. d'oxyde de platine préparé d'après *Adams*; elle est terminée au bout de 20—30 minutes. Absorbé: 1025 cm³ H₂ (20°; 710 mm.); calculé 1093 cm³. On filtre alors aussi rapidement que possible la solution alcoolique incolore et on évapore immédiatement l'alcool dans le vide à une température inférieure à 40°; le résidu est un sirop légèrement brun, qui cristallise par refroidissement (2,1 gr.). Par recristallisation dans l'alcool, on obtient des cristaux incolores (cubes ou losanges) 1,4 gr.; on retire encore 0,4 gr. des eaux-mères. P. de f. 64—65°.

Le 4-amino-3,5-diméthoxy-toluène est extrêmement soluble dans les dissolvants organiques. Il a été analysé sous forme de sulfate acide qu'on a préparé de la manière suivante:

La base libre est dissoute dans un peu d'alcool chaud; la solution filtrée est additionnée d'environ 4 équivalents d'acide sulfurique dilué au quart. A la glacière, il se forme de longues aiguilles incolores qu'on filtre et lave à l'alcool et à l'éther anhydres.

3,855 mgr. subst. ont donné 0,1764 cm³ N₂ (20°; 744 mm.)

C₉H₁₃O₂N·H₂SO₄ Calculé N 5,28 Trouvé N 5,22%

4-Iodo-3,5-diméthoxy-toluène.

1 gr. de 4-amino-3,5-diméthoxy-toluène est dissous à chaud dans un mélange de 9 cm³ d'eau et de 0,66 cm³ d'acide sulfurique concentré. Par refroidissement brusque, le sulfate acide se sépare sous forme finement divisée. Cette suspension est diazotée à 0° dans les conditions habituelles par la quantité théorique d'une solution de nitrite de sodium environ 4-n (microburette). La solution de sel de diazonium est additionnée de 4,5 gr. d'iodure de potassium finement pulvérisé; il se forme alors un précipité brun. On chauffe au bain-marie à 75—80° pendant 20 minutes; il se produit un dégagement d'azote et une huile presque noire se sépare. La solution ne contient plus alors de sels de diazonium (absence de réaction avec le β -naphtolate de sodium). On alcalinise ensuite au moyen de la potasse caustique à 20 % et on entraîne à la vapeur d'eau. La plus grande partie du produit iodé cristallise dans le réfrigérant: 1,3 gr. d'un produit encore fortement coloré fondant après suintement à 88—93° (rendement 78 %). Par recristallisation dans l'alcool en présence de norite, on élève le p. de f. à 96—97°.

4,075 mgr. subst. ont donné 3,420 mgr. AgI

C₉H₁₁O₂I Calculé I 45,66 Trouvé I 45,37%

2, 2', 6, 6'-Tétraméthoxy-4, 4'-diméthyl-diphényle.

La condensation d'après *Ullmann* a été effectuée dans les conditions indiquées par *Adams* et ses collaborateurs¹⁾ dans un cas similaire.

450 mgr. de 4-iodo-3,5-diméthoxy-toluène finement pulvérisés sont intimement mélangés avec 1,35 gr. de cuivre activé d'après *Adams*. Ce mélange est introduit dans une petite éprouvette en pyrex et recouvert d'une couche de quelques millimètres de cuivre activé; on ferme l'éprouvette par un bouchon de liège. On chauffe ensuite dans un bain de paraffine pendant 2 1/2 h. à 170—200°; on élève la température de 10° environ par heure et, pour finir, on maintient 15 minutes à 210°. Une petite partie du produit de réaction sublime et se condense dans la partie émergente de l'éprouvette. Après refroidissement, on extrait durant 5 heures à l'acétone dans un appareil à extraction continue (*micro-Slotta*). L'acétone évaporée dans le vide laisse un résidu cristallisé presque incolore, ne contenant plus d'halogène et fondant indistinctement à 142°. Par recristallisation dans l'alcool, on obtient 180 mgr. (rendement 74 %) de produit pur, fondant à 145—146°. La substance est très soluble dans l'acétone à froid, peu soluble dans l'alcool froid et assez soluble dans l'alcool chaud.

4,060; 4,005 mgr. subst. ont donné 10,635; 10,490 mgr. CO₂ et 2,655; 2,605 mgr. H₂O

4,385 mgr. subst. ont donné 13,530 mgr. AgI

C ₁₈ H ₂₂ O ₄	Calculé C 71,48	H 7,34	OCH ₃ 41,06%
Trouvé „	71,44; 71,42	„ 7,32; 7,28	„ 40,77%

3, 3'-Dinitro-2, 2', 6, 6'-tétraméthoxy-4, 4'-diméthyl-diphényle.

380 mgr. du tétraméthoxy-ditolyle précédent sont suspendus dans 1,48 cm³ d'anhydride acétique; on ajoute 2,32 cm³ d'un mélange refroidi préalablement à - 10° de 1 cm³ d'acide nitrique (D 1,4) et de 10 cm³ d'anhydride acétique. Le produit de départ se dissout complètement; en même temps, il se produit un échauffement et une coloration verte. Après quelques minutes, des cristaux presque incolores se déposent; on les essore après un séjour d'une nuit à la glacière (400 mgr. fondant à 196—197°). On précipite encore une petite quantité de produit en versant la solution-mère dans l'eau. Après recristallisation dans environ 35 cm³ d'alcool absolu, on obtient 380 mgr. (rendement 77 %) d'aiguilles jaune-clair fondant à 197°. Par plusieurs recristallisations dans l'alcool, on peut élever le p. de f. à 197—198°.

4,165 mgr. subst. ont donné 0,2695 cm³ N₂ (22,5°; 730 mm.)

C₁₈H₂₀O₈N₂ Calculé N 7,14 Trouvé N 7,18%

3, 3'-Diamino-2, 2', 6, 6'-tétraméthoxy-4, 4'-diméthyl-diphényle.

190 mgr. du dérivé dinitré précédent et 15 mgr. d'oxyde de platine sont suspendus dans 6 cm³ d'alcool absolu. On agite dans une

¹⁾ Am. Soc. 55, 4227 (1933).

atmosphère d'hydrogène; au cours de la réaction, le produit passe entièrement en solution. Consommé 80 cm³ H₂ (18°; 705 mm.); calculé 79,5 cm³. A la fin de l'opération, il se sépare des cristaux incolores de la diamine qui n'est pas très soluble dans l'alcool. Après filtration, ces cristaux sont dissous dans l'acide chlorhydrique dilué, la solution chlorhydrique est filtrée sur du noir animal et la base est précipitée à nouveau par la soude caustique; on obtient de cette manière une partie de la diamine sous forme de cristaux légèrement roses suffisamment purs pour la suite. La solution alcoolique qui contient la majeure partie de la base est évaporée à sec, reprise par l'acide chlorhydrique et filtrée sur du noir animal; la base est ensuite précipitée par la soude comme il a été indiqué ci-dessus.

La diamine est pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool chaud et peu soluble dans l'alcool froid. Préparé comme il a été décrit plus haut, le produit contient de l'eau de cristallisation. Lorsque on chauffe la substance hydratée assez rapidement en tube capillaire, on observe un premier p. de f. vers 132—134° (dégagement de vapeur d'eau); la substance se solidifie ensuite de nouveau et fond alors à 168°. Par dessiccation à 105—110°, le produit perd son eau de cristallisation et ne possède qu'un seul p. de f. à 168°.

Pour l'analyse, le produit a été sublimé deux fois dans le vide poussé (0,001 mm.; température du bain 150°).

4,365 mgr. subst. ont donné 0,3234 cm³ N₂ (21°; 733 mm.)

C₁₈H₂₄O₄N₂ Calculé N 8,43 Trouvé N 8,30%

La substance hydratée contient deux molécules d'eau de cristallisation.

0,110 gr. subst. ont perdu à 110°, dans le vide, 0,010 gr. H₂O

C₁₈H₂₄O₄N₂·2H₂O Calculé H₂O 9,8 Trouvé H₂O 9,1%

La diamine se laisse diazoter normalement; ses sels de diazonium se sont montrés relativement très stables: ils résistent à une chauffe de plusieurs heures en présence d'acide sulfurique dilué.

Ether diméthylque de la phoenicine.

a) *Par oxydation de la diamine précédente.* 125 mgr. de base sont dissous dans un mélange de 1,6 cm³ d'eau et de 0,5 cm³ d'acide sulfurique concentré. On refroidit dans un mélange de glace et de sel et on introduit goutte à goutte, en agitant constamment, 0,62 cm³ de dichromate de sodium 3,14-n. Il se forme un précipité cristallin jaune-brun qu'on essore après un séjour de quelques heures à la glacière. Obtenu 98 mgr. de diquinone brute qui fournissent après recristallisation dans l'alcool 83 mgr. de produit pur fondant à 131—132°.

L'éther diméthylque de la phoenicine se présente sous forme de petits cristaux jaunes (octaèdres); on a observé parfois une forme rouge instable de même p. de f. (dimorphisme). Cette diquinone est très soluble dans le benzène et l'acide acétique, elle est peu soluble dans l'éther de pétrole et l'alcool froid, mais elle se dissout facilement

dans l'alcool chaud. Le produit est photo-sensible: par exposition à la lumière, la couleur fonce et vire au brun et le p. de f. s'abaisse de plusieurs degrés. En solution acétique, la diquinone libère instantanément l'iode d'une solution d'iodure de potassium acidifiée à l'acide sulfurique.

Pour l'analyse, le produit a été séché à l'abri de la lumière pendant une demi-heure dans le vide, sur l'anhydride phosphorique, à 80°.

4,150 mgr. de subst. ont donné 6,580 mgr. AgI
 $C_{16}H_{14}O_6$ Calculé OCH_3 20,54 Trouvé OCH_3 20,95%

b) *A partir de la phoenicine.* La phoenicine a pu être méthylée au moyen d'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent.

500 mgr. de phoenicine sont additionnés de 750 mgr. d'oxyde d'argent préparé d'après *Helferich*¹⁾, de 4 cm³ d'iodure de méthyle et de 10 cm³ de chloroforme sec. Le mélange se colore immédiatement en violet foncé; il est chauffé au bain-marie, au réfrigérant à reflux, pendant 5 minutes: la couleur vire alors au brun. On ajoute 500 mgr. d'oxyde d'argent et 3 cm³ d'iodure de méthyle et on chauffe encore 8 minutes. On essore ensuite sur un filtre de verre fritté G4 et lave à fond au chloroforme. On évapore immédiatement le liquide dans le vide. Le résidu, qui est constitué par une huile fortement colorée en rouge foncé, est repris par un peu d'alcool froid. Il se sépare presque aussitôt des cristaux jaunes qui, après un séjour d'une heure à la glacière, sont essorés (320 mgr.) et recristallisés dans l'alcool absolu; p. de f. 130—131°; leur mélange avec la substance obtenue par oxydation du 3,3'-diamino-2,2',6,6'-tétraméthoxy-4,4'-diméthyl-diphényle fond à la même température.

Obtention de la phoenicine à partir de son éther diméthylque.

La diméthyl-phoenicine se laisse déméthyliser facilement, aussi bien par les acides que par les alcalis, mais il se produit en même temps une altération rapide. Le mode opératoire suivant a fourni les meilleurs résultats:

30 mgr. d'éther diméthylque finement pulvérisés sont traités pendant 20 minutes au bain-marie bouillant dans un courant d'hydrogène, par 3 cm³ de carbonate de sodium à 2%. La solution violette est ensuite extraite au chloroforme qui dissout, à côté de quelques impuretés, une petite quantité d'éther diméthylque inaltéré. Après acidification, on extrait de nouveau par le chloroforme; par évaporation du dissolvant, on obtient une poudre brune (p. de f. 225°). La sublimation dans le vide poussé (0,002 mm.; bain extérieur à 160—180°) fournit des cristaux jaunes fondant à 229° et ayant toutes les propriétés de la phoenicine; leur mélange avec un échantillon authentique de pigment fond à la même température.

¹⁾ A. 450, 225 (1926).

Hexaméthyl-leuco-phoenicine et hexaméthyl-leuco-isophoenicine.

50 mgr. de leuco-phoenicine¹⁾ sont dissous en présence de 100 mgr. de dithionite de sodium dans 1 cm³ de carbonate de sodium à 3%. On méthyle en introduisant les réactifs par très petites quantités et en agitant jusqu'à consommation complète; le mélange est refroidi dans la glace dès que la température s'élève; il est additionné de dithionite aussitôt qu'il commence à se colorer. Le tableau suivant indique les quantités de réactifs introduites successivement:

Sulfate de diméthyle en cm ³	NaOH 10-n en cm ³	Na ₂ S ₂ O ₄ en mgr.
0,3	0,08	—
—	0,08	100
0,2	0,16	100
0,2	0,16	—
0,2	0,20	50
0,2	0,16	—
0,2	0,16	—
—	0,16	—

Après la quatrième addition de sulfate de méthyle, il commence à se séparer des flocons incolores. L'opération une fois terminée, on essore et lave à fond à l'eau qui dissout une partie du précipité. Le résidu est séché sur une plaque poreuse (40 mgr.). Par recristallisation dans l'alcool, on obtient des aiguilles groupées en gerbes fondant à 123°.

4,460 mgr. subst. ont donné 17,355 mgr. AgI
 $C_{20}H_{26}O_6$ Calculé OCH_3 51,38 Trouvé OCH_3 51,41%

Par la méthode de méthylation qui vient d'être décrite, on a préparé de la même manière le dérivé hexa-méthylé de la leuco-isophoenicine²⁾. Le produit se sépare sous forme d'un solide se liquéfiant par lavage à l'eau. On extrait à l'éther; la solution étherée laisse par évaporation une huile qui cristallise rapidement au contact de l'alcool. A partir de 250 mgr. de leuco-isophoenicine, on obtient 116 mgr. de produit pur recristallisé dans l'alcool. Longues aiguilles fondant à 85—86°.

2,475 mgr. subst. ont donné 9,695 mgr. AgI
 $C_{20}H_{26}O_6$ Calculé OCH_3 51,38 Trouvé OCH_3 51,75%

Dinitro-hexaméthyl-leuco-isophoenicine.

40 mgr. d'hexaméthyl-leuco-isophoenicine sont dissous dans 0,2 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute à cette solution refroidie par de la glace 0,22 cm³ d'un mélange préalablement refroidi à -10° de 1 cm³ d'acide nitrique (D 1,4) et de 10 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit à la température ordinaire, on verse dans l'eau; la substance précipitée est lavée et séchée (44 mgr.). On la soumet à une nouvelle nitration en la dissolvant dans 0,3 cm³ d'anhydride acétique et en la traitant par 0,2 cm³ de mélange nitrant. Après un séjour d'une nuit, on verse dans l'eau; la substance lavée et séchée (43 mgr.) fournit par recristallisation dans 0,15 cm³ d'alcool 18 mgr. d'un produit jaune très pâle fondant à 152—153° (petits prismes). Par plusieurs recristallisations dans l'alcool, le p. de f. s'élève à 154°.

4,650 mgr. subst. ont donné 0,265 cm³ N₂ (26,5°; 738 mm.)
 $C_{20}H_{24}O_{10}N_2$ Calculé N 6,19 Trouvé N 6,31%

¹⁾ Helv. 21, 1335 (1938).

²⁾ Helv. 21, 1336 (1938).

Anhydro-leuco-isophoenicine.

400 mgr. de leuco-isophoenicine bien pulvérisés sont chauffés 30 minutes à l'ébullition à reflux avec 5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique (D 1,5). Le précipité est essoré, lavé plusieurs fois à l'eau chaude et séché (306 mgr.); on le recristallise, en filtrant à chaud, dans 150 cm³ d'eau bouillante en présence d'un peu de dithionite de sodium. Fines aiguilles légèrement roses (272 mgr.) fondant au bloc *Maquenne* à 288—290°. Par de nouvelles recristallisations dans l'eau chaude en présence de dithionite de sodium, on élève le p. de f. à 290—291°.

3,535 mgr. subst. ont donné 8,375 mgr. CO₂ et 1,470 mgr. H₂O

C ₁₄ H ₁₂ O ₅	Calculé C 64,60	H 4,65%
Trouvé „	64,65	„ 4,65%

La substance est très soluble dans l'alcool; elle se dissout dans le carbonate de sodium à 2% en se colorant rapidement en violet par oxydation à l'air. En solution alcoolique, le chlorure de fer(III) donne un précipité rouge foncé. Traitée par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique concentré, l'anhydro-leuco-isophoenicine fournit un produit acétylé fondant à 200°.

2,3,5-Triacétoxy-4-iodo-toluène et 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluène.

La 4-iodo-toluquinone a été préparée en principe par la méthode de *Hodgson* et *Moore*¹⁾, à laquelle nous avons apporté diverses modifications²⁾.

2,5 gr. de 4-iodo-toluquinone sont recouverts de 6 parties de réactif de *Thiele* (9,5 vol. anhydride acétique + 0,5 vol. acide sulfurique concentré); on abandonne 48 h. Tout finit par se dissoudre et la solution se décolore fortement. On verse dans l'eau glacée, essore et lave à l'eau le précipité blanc obtenu (3,5 gr. fondant partiellement à 114—116°, la fusion complète ayant lieu à 130—140°). Le produit brut est finement pulvérisé et extrait deux fois de suite par 5 parties de benzène froid.

L'insoluble dans le benzène est recristallisé 3—4 fois dans 8—9 parties d'alcool absolu. On obtient ainsi 1,3 gr. d'une substance fondant à 154—155° qui représente le 2,3,5-triacétoxy-4-iodo-toluène.

3,870 mgr. subst. ont donné 5,625 mgr. CO₂ et 1,155 mgr. H₂O

C ₁₃ H ₁₃ O ₆ I	Calculé C 39,81	H 3,34%
Trouvé „	39,67	„ 3,34%

Les solutions benzéniques sont évaporées à sec. Le résidu consiste principalement en 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluène accompagné encore d'une certaine quantité de son isomère. Pour éliminer ce dernier, qui est moins soluble dans l'alcool, on effectue une série de cristallisations fractionnées dans ce dissolvant. On obtient ainsi une substance fondant nettement à 117—118°. Malgré ce p. de f. net, le produit contient encore, comme on le verra par la suite, des petites quantités de l'isomère fondant à 154—155°. Des essais de purifica-

¹⁾ Soc. 1926, 2037.

²⁾ Ces modifications sont décrites en détail dans la thèse de *Jacques Tcherniak*, Lausanne 1943.

tion par chromatographie et par distillation fractionnée n'ont pas abouti. Le produit bout dans le vide (10 mm.) à 220—225°.

3,945 mgr. subst. ont donné 5,810 mgr. CO₂ et 1,330 mgr. H₂O

C₁₃H₁₃O₆I Calculé C 39,81 H 3,34%

Trouvé „ 40,19 „ 3,77%

Préparation de l'hexa-acétate de leuco-phoenicine à partir du 2,3,5-triacétoxy-4-iodotoluène.

628 mgr. de 2,3,5-triacétoxy-4-iodotoluène sont soumis à la réaction d'Ullmann, par chauffe en présence de poudre de cuivre activé, dans les conditions que nous avons déjà décrites. Après refroidissement, on extrait durant 6 h. à l'acétone dans un petit appareil à extraction continue. La solution acétonique filtrée laisse par évaporation un résidu résineux; on reprend par le chloroforme et on filtre. Par évaporation du chloroforme, il reste une résine brune qui cristallise au contact de quelques gouttes d'alcool absolu et qui est essorée et lavée à l'alcool. Le produit (215 mgr.) est recristallisé deux fois dans 0,5—0,6 cm³ d'acide acétique glacial. Petits prismes incolores fondant à 200—201°; le p. de f. du mélange avec un échantillon d'hexa-acétate de leuco-phoenicine montre l'identité des deux produits.

Préparation de l'hexa-acétate de leuco-isophoenicine à partir du mélange équimoléculaire des 2,3,5- et 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluènes.

100 mgr. de chacun de deux isomères sont finement pulvérisés et intimement mélangés. On les chauffe en présence de poudre de cuivre dans les conditions déjà décrites. Après extraction à l'acétone et évaporation du dissolvant, on laisse digérer le résidu quelques heures sous un peu d'alcool. La partie non dissoute dans l'alcool (26 mgr.) consiste principalement en *hexa-acétate de leuco-phoenicine*; après recristallisation dans l'acide acétique glacial, on obtient 10 mgr. de produit pur fondant à 200—202° (identité établie par le p. de f. du mélange). La solution alcoolique concentrée dépose après un long séjour à la glacière des cristaux d'*hexa-acétate de leuco-isophoenicine* (17 mgr.) qui, recristallisés dans l'alcool, fournissent 13 mgr. de produit purifié fondant à 178—181° (identité établie par le p. de f. du mélange).

Si l'on soumet à la condensation d'Ullmann uniquement le triacétoxy-4-iodo-toluène de p. de f. 117—118°, on obtient également de l'hexa-acétate de leuco-isophoenicine¹⁾, mais en quantité beaucoup plus petite: le rendement rapporté à la substance de p. de f. 117—118° est au moins quatre fois plus faible. Sa formation est due à la présence comme impuretés de petites quantités de 2,3,5-triacétoxy-4-iodo-toluène dans le produit de départ.

¹⁾ Il ne se forme par contre pas d'hexa-acétate de leuco-phoenicine en quantité décelable.

Désacétylations partielles du 2,3,5-triacétoxy-4-iodo-toluène et méthylations des produits obtenus.

Mono-oxy-diacétoxy-4-iodo-toluène. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 4 minutes 300 mgr. de 4-iodo-2,3,5-triacétoxy-toluène avec 2,25 cm³ d'une solution 0,6-n de gaz chlorhydrique dans l'alcool méthylique absolu. On refroidit ensuite immédiatement dans la glace et on évapore le plus rapidement possible dans le vide, à température ordinaire, sur de la potasse caustique solide. Il reste un mélange de cristaux et de résine; cette dernière est facilement éliminée si on lave la masse à l'éther sur un petit filtre de verre fritté. Par recristallisation dans le benzène ou dans l'alcool, on obtient finalement 70 mgr. (tablettes carrées) fondant à 173—175°. L'analyse a montré qu'il s'agit d'un mono-oxy-diacétoxy-iodo-toluène.

3,950 mgr. subst. ont donné 5,480 mgr. CO₂ et 1,080 mgr. H₂O

C ₁₁ H ₁₁ O ₅ I	Calculé C	37,73	H	3,16%
Trouvé „	37,86	„	3,06%	

Monométhoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène et diméthoxy-mono-acétoxy-4-iodo-toluène. On chauffe 5 minutes à reflux 1 gr. de 2,3,5-triacétoxy-4-iodo-toluène avec 8 cm³ d'une solution 0,6-n de gaz chlorhydrique dans l'alcool méthylique absolu. Après refroidissement, on verse dans 150 cm³ d'une solution éthérée de diazométhane obtenue à partir de 15 gr. de nitroso-méthyl-urée. Après un séjour d'une nuit, on filtre et on évapore l'éther. Le résidu cristallin est repris par l'alcool et essoré (550 mgr.; p. de f. 90—157°). Par 5—6 recristallisation dans 10—12 parties d'alcool on isole 270 mgr. d'un monométhoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène; plaquettes carrées fondant à 164°.

3,880 mgr. subst. ont donné 5,690 mgr. CO₂ et 1,310 mgr. H₂O

5,250 mgr. subst. ont donné 3,520 mgr. AgI

C ₁₂ H ₁₃ O ₅ I	Calculé C	39,58	H	3,59	OCH ₃	8,52%
Trouvé „	40,02	„	3,78	„	8,86%	

La première solution-mère contient un dérivé diméthoxylé (120 mgr.) plus soluble dans l'alcool que le produit précédent et qu'on purifie par cristallisation fractionnée. On obtient finalement ce diméthoxy-mono-acétoxy-4-iodo-toluène en petits prismes allongés fondant à 82—84°.

4,790 mgr. subst. ont donné 6,740 mgr. AgI

C₁₁H₁₃O₄I Calculé OCH₃ 18,47 Trouvé OCH₃ 18,60%

Le mono-méthoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène (p. de f. 164°) s'obtient encore par méthylation directe au moyen du diazométhane en solution éthérée du mono-oxy-diacétoxy-4-iodo-toluène de p. de f. 173—175°.

Le diméthoxy-mono-acétoxy-4-iodo-toluène se prépare encore comme suit: 100 mgr. de mono-méthoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène (p. de f. 164°) sont chauffés 5 minutes à l'ébullition à reflux avec 4 cm³ d'une solution 0,5-n de gaz chlorhydrique dans l'alcool méthylique. On refroidit et ajoute 20 cm³ d'une solution éthérée de diazo-méthane obtenue à partir de 2 gr. de nitroso-méthyl-urée. Après une nuit, on filtre et évapore l'éther. Après élimination d'un peu de produit de départ peu soluble dans l'alcool, on obtient 11 mgr. de diméthoxy-mono-acétoxy-4-iodo-toluène (p. de f. 80°; le mélange avec le dérivé diméthoxylé précédent fond à la même température).

Diméthoxy-tétra-acétoxy-4,4'-diméthyl-diphényle.

200 mgr. du monométhoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène de p. de f. 164° sont chauffés en présence de poudre de cuivre activé dans les conditions déjà décrites. Après refroidissement, on extrait à l'acétone pendant 6 heures dans un appareil à extraction continue. La solution acétonique est filtrée et évaporée à sec. La résine résiduelle cristallise au contact d'un peu d'alcool (53 mgr.). Après recristallisation dans l'alcool (12 parties), le produit fond à 171° (petits prismes très fins groupés en éventail). Nous avons observé

une fois une forme instable fondant à 149° qui, après quelques semaines, s'est transformée en la forme de p. de f. élevé.

3,683; 3,920 mgr. subst. ont donné 8,220; 8,730 mgr. CO₂ et 1,835; 1,990 mgr. H₂O

C ₂₄ H ₂₆ O ₁₀	Calculé C 60,75	H 5,53%
	Trouvé „ 60,91; 60,77	„ 5,57; 5,68%

Tétra-oxy-diméthoxy-4,4'-diméthyl-diphényle et oxydation en phoenicine.

108 mgr. du composé précédent (p. de f. 171°) sont chauffés à l'ébullition à reflux pendant 30 minutes avec 2 cm³ d'une solution 0,5-n de gaz chlorhydrique dans l'alcool méthylique absolu. On obtient après évaporation dans le vide 67 mgr. qui, recristallisés dans 1 cm³ d'alcool, fournissent 28 mgr. d'une substance fondant à 195—199°. 18 mgr. en sont dissous à chaud dans un mélange de 0,3 cm³ d'alcool et de 0,3 cm³ d'eau. On refroidit et ajoute 0,08 cm³ d'une solution 3-n de chlorure de fer(III). On extrait au chloroforme; la solution chloroformique laisse après évaporation 14 mgr. de cristaux jaune orangé qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool chaud. Le produit a toutes les propriétés de la phoenicine; par acétylation réductrice, il fournit un composé incolore fondant à 199°; son mélange avec un échantillon authentique d'hexa-acétate de leuco-phoenicine fond à la même température.

Préparation d'un mono-oxy-diacétoxy-4-iodo-toluène et d'un monométhoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène à partir du 2,5,6-triacétoxy-4-iodo-toluène.

Mono-oxy-diacétoxy-4-iodo-toluène. On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 10 minutes 260 mgr. de triacétoxy-iodo-toluène (p. de f. 117—118°) avec 2 cm³ d'une solution 0,6-n de gaz chlorhydrique dans l'alcool méthylique absolu. On évapore rapidement dans le vide sur de la potasse solide, reprend le résidu par quelques gouttes d'éther et essore (105 mgr.). Après une extraction par 10 parties de benzène froid et évaporation, on recristallise le résidu de la solution benzénique dans 5 parties d'alcool absolu. On obtient finalement des plaquettes carrées fondant à 196—198°.

3,700 mgr. subst. ont donné 5,090 mgr. CO₂ et 1,100 mgr. H₂O

C ₁₁ H ₁₁ O ₅ I	Calculé C 37,73	H 3,16%
	Trouvé „ 37,54	„ 3,33%

Monométhoxy-diacétoxy-4-iodo-toluène. On verse 20 cm³ d'une solution étherée de diazométhane préparée à partir de 2 gr. de nitroso-méthyl-urée sur 70 mgr. du produit précédent bien pulvérisé et on abandonne une nuit à la température ordinaire. On évapore ensuite l'éther. On retire d'abord grâce à sa faible solubilité dans l'alcool une petite quantité (3—5 mgr.) d'une substance fondant à 163° et identique au dérivé monométhoxylé obtenu à partir du 2,3,5-tri-acétoxy-4-iodo-toluène; ce dernier était donc présent comme impureté dans le produit de départ. La majeure partie du produit de méthylation consiste en une substance plus soluble dans l'alcool qu'on obtient en rhombes fondant à 111—113°.

5,500 mgr. subst. ont donné 3,660 mgr. AgI

C ₁₂ H ₁₃ O ₅ I	Calculé OCH ₃ 8,52%
	Trouvé „ 8,79%

Genève, Laboratoire de Chimie inorganique
et organique de l'Université.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique
de l'Université.