Essais de nitration de la méthylène-di-p-phénétidine.

Contribution à la connaissance des
dérivés obtenus dans l'action de la formaldéhyde sur la p-phénétidine
par
Frédéric Reverdin.
(17. V. 21.)

Mes recherches antérieures ¹⁾ sur la nitration des dérivés acylés de la p-phénétidine m'ont engagé à examiner comment se comporte dans cette même réaction la *méthylène-di-p-phénétidine*.

Ce composé a été décrit autrefois par *C.-A. Bischoff*²⁾ qui l'a obtenu en faisant réagir une molécule d'aldéhyde formique en solution aqueuse à 33% sur deux molécules de p-phénétidine. On peut également le préparer par la méthode appliquée à d'autres amines par *C. Eberhardt* et *Ad. Welter*³⁾, c'est-à-dire en opérant en présence d'une solution alcoolique de potasse caustique.

Dans un mémoire plus récent *C.-A. Bischoff* et *F. Reinfeld*⁴⁾ indiquent comme point de fusion de cette combinaison 89° et ajoutent que cette base n'est pas transformée lorsqu'on fait réagir sur sa solution alcoolique un excès d'aldéhyde formique en solution aqueuse, tandis que le dérivé correspondant de la p-anisidine se transforme déjà par cristallisation dans l'alcool, très probablement en la base tertiaire:

ou tout au moins en une combinaison à point de fusion plus élevé, celui-ci passant de 66° à 122—125°.

L'action de l'aldéhyde formique sur la p-phénétidine en solution fortement acide a été très superficiellement signalée par *C. Goldschmidt*⁵⁾; cet auteur communique dans une courte notice à ce sujet, suivie de deux autres, qu'il a obtenu un chlorhydrate soluble fournissant par les alcalis une base, qui après plusieurs cristallisations dans l'alcool, est en feuillets blancs et brillants, fondant à 140°; cette base est insoluble dans l'eau et difficilement soluble dans l'éther. Elle fournit, d'après *Goldschmidt*, un *monochlorhydrate* de point de fusion 193° et un *dichlorhydrate* de point de fusion 122°.

La base elle-même correspondrait, d'après l'analyse, à $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ ou à $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ON}$ et l'auteur suppose qu'elle peut être représentée par la formule de constitution:

¹⁾ *Reverdin* et *Fürstenberg*, *Arch. Gen.* **35**, 594 (1913).

²⁾ *B.* **31**, 3245 (1898).

³⁾ *B.* **27**, 1804 (1894).

⁴⁾ *B.* **36**, 41 (1903).

⁵⁾ *Ch. Z.* **22**, [1] 395 (1897); **24**, [1] 97 (1900) et **25**, [1] 178 (1901).

En s'appuyant sur une réaction observée par *Lederer* et *Manasse*¹⁾ on pourrait supposer selon *Goldschmidt*, qu'il se serait formé en premier lieu une formyl-p-phénétidine par introduction de $\text{CH}^2 \cdot \text{OH}$ dans le noyau et que celle-ci aurait fourni par condensation de deux molécules et élimination de deux molécules d'eau la base en question.

Cette formule a été contestée par *Bischoff* et *Reinfeld* (loc. cit.), ainsi que par *Lepetit* et *Maimeri*²⁾; ces derniers auteurs en particulier ont fait une étude détaillée et fort intéressante de la réaction de l'aldéhyde formique sur le chlorhydrate de p-phénétidine; ils avaient en effet constaté auparavant qu'une base de point de fusion 140° obtenue par l'intermédiaire de son chlorhydrate, par décomposition à chaud au moyen de l'acide chlorhydrique de la *Neuraltine* (p-éthoxy-phénylaminométhane-sulfonate de soude) était identique à la combinaison décrite par *Goldschmidt*; la réaction était accompagnée d'un dégagement d'aldéhyde formique et d'anhydride sulfureux avec formation de chlorhydrate de p-phénétidine.

Goldschmidt n'ayant pas indiqué d'une manière précise les conditions dans lesquelles il avait opéré, *Lepetit* et *Maimeri* ont fait réagir, en agitant, une molécule d'aldéhyde formique sur une solution de chlorhydrate de phénétidine dans la quantité d'eau voulue pour qu'il reste en solution à une température ne dépassant pas 60° et abandonnant au repos pendant 48 heures; ils ont, par fractionnement, séparé quatre chlorhydrates dont l'un presque insoluble correspond à une base de point de fusion $146-147^\circ$, un autre modérément soluble correspond à la base de *Goldschmidt*, point de fusion 140° , un troisième, plus soluble et se formant en petite quantité, n'a pas été examiné et un quatrième n'est autre que le chlorhydrate de méthyl-p-phénétidine.

Il résulte, en résumé, des recherches de *Lepetit* et *Maimeri* que la réaction de l'aldéhyde formique en solution acide sur la p-phénétidine est beaucoup plus compliquée qu'on aurait pu le supposer; d'autre part, d'après les analyses qui en ont été faites par ces auteurs, la base de *Goldschmidt* renfermerait deux atomes d'hydrogène en moins que la proportion indiquée par cet auteur; elle correspondrait à $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ et non à $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La méthylène-di-p-phénétidine qui a servi à mes essais de nitration a été préparée par la méthode décrite par *Bischoff*³⁾; cette combinaison se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration verdâtre, elle est complètement scindée par ce réactif à la température ordinaire et en peu de temps, en fournissant de la p-phénétidine, de même que par les acides chlorhydrique ou acétique; elle est à peine colorée par de l'acide sulfurique à 20% d'anhydride sulfurique qui la scinde immédiatement. Si on l'introduit peu à peu dans de l'acide nitrique du poids spécifique 1,52, refroidi à -10° , chaque introduction est accompagnée de sifflement et de dégagement de vapeurs blanches, le liquide se colore fortement en brun-rougeâtre et il y a déjà à une

¹⁾ *Manasse*, B. **27**, 2411 (1894).

²⁾ R. A. L. **26**, 558 (1917). Voir aussi *Lepetit*, R. A. L. **26**, 126 et 172 (1917).

³⁾ B. **31**, 3245 (1898).

température inférieure à 0° scission totale ou partielle de la molécule, le produit de la réaction coulé dans l'eau s'y dissout presque complètement.

L'insuccès de ces premiers essais m'a engagé à m'adresser pour la nitration espérée à des acides nitriques de moins forte concentration, soit aux acides des poids spécifiques de 1,375 (60%), 1,286 (45%) et 1,221 (35,5%).

Acide nitrique à 60%.

En introduisant à froid la méthylène-di-p-phénétidine dans l'acide et laissant quelque temps en réaction je n'ai obtenu qu'une très petite quantité d'un produit cristallisant, après purification au moyen de l'alcool, en prismes incolores, point de fusion vers 152°; la plus grande partie de la méthylène-di-p-phénétidine était restée inattaquée.

En opérant à la température ordinaire et chauffant ensuite la solution brune jusqu'à 50°, le résultat a été à peu près le même, enfin si l'on porte la température à 70—75°, il y a emballement et l'on retire du produit de la réaction une combinaison en petits cristaux presque incolores fondant vers 241°, mais en si petite quantité, qu'elle n'a pu être examinée de plus près.

Acides nitriques à 45 et à 35,5%.

En introduisant 1 gr. de méthylène-di-p-phénétidine dans 2 cm³ d'acide nitrique à 45% il y a dissolution rapide et lorsqu'on chauffe la solution au bain-marie il y a emballement à 85°, le produit coulé dans l'eau, d'abord résineux, se résout en flocons brun-clair desquels on a retiré des produits semblables à ceux des essais précédents. Si en revanche, on s'abstient de chauffer et qu'on laisse la réaction s'accomplir à la température ordinaire pendant 24 heures, il se dépose une huile épaisse qui se solidifie partiellement à la longue et d'où l'on retire au moyen de l'alcool le composé déjà mentionné, point de fusion vers 155°; l'emploi d'un acide nitrique à 35,5% ne m'ayant pas paru donner un résultat plus satisfaisant, je me suis arrêté à la réaction pratiquée avec de l'acide nitrique à 45% et à l'étude du composé, fondant vers 155°.

Préparation.

On a introduit à la température ordinaire 5 gr. de méthylène-di-p-phénétidine dans 15 cm³ d'acide nitrique à 45%; la température

n'a pas dépassé 20°; puis on a abandonné la solution au repos pendant 24 heures. Il s'est déposé un produit huileux mélangé de cristaux, on a décanté l'acide et ajouté de l'eau à la partie semi-solide, en laissant longtemps, 24 à 48 heures, en contact avec l'eau, cette substance, brunâtre au début, devient presque blanche; on la réduit en pâte avec de l'eau, on lave et on sèche sur une assiette poreuse, le rendement en produit brut qui est déjà presque pur a été de 60%. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool, dans lequel elle est assez facilement soluble, la nouvelle combinaison est en aiguilles prismatiques blanches, point de fusion 159°.

On a constaté que ce produit n'était pas un dérivé nitré de la méthylène-di-p-phénétidine que l'on cherchait à préparer, mais bien le *nitrate* d'une nouvelle base.

Les analyses qui en ont été faites ont donné les résultats suivants:

0,009150 gr. subst. ont donné	0,020390 gr. CO ₂ et 0,005490 gr. H ₂ O
0,1252 gr. subst. ont donné	0,2801 gr. „ et 0,0732 gr. „
0,006765 gr. subst. ont donné	0,652 cm ³ N ₂ (19°, 737 mm.)
0,1774 gr. subst. ont donné	18,1 cm ³ „ (18°, 726 mm.)
0,0979 gr. subst. ont donné	9,85 cm ³ „ (18°, 746 mm.)
Calculé pour C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₂ · HNO ₃	C 59,50 H 6,88 N 11,57%
Calculé pour C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂ · HNO ₃	„ 59,84 „ 6,37 „ 11,63%
Trouvé	„ 60,80; 61,02 „ 6,71; 6,49 „ 11,18; 11,43; 11,45%

Ce nitrate est soluble à chaud dans l'eau ainsi que dans l'acide acétique et dans l'alcool, insoluble dans le benzène et dans l'acétone. En le dissolvant dans l'alcool, ajoutant une solution étendue de carbonate de sodium jusqu'à alcalinité, puis une quantité d'eau égale à celle de l'alcool et chauffant jusqu'à dissolution complète il se dépose ensuite par refroidissement de jolis cristaux prismatiques blancs, point de fusion 132°, constitués par une nouvelle base¹⁾.

0,010450 gr. subst. ont donné	0,027450 gr. CO ₂ et 0,007720 gr. H ₂ O
0,005950 gr. subst. ont donné	0,470 cm ³ N ₂ (18°, 737 mm.)
0,004530 gr. subst. ont donné	0,358 cm ³ „ (20,5°, 736 mm.)
Calculé pour C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₂	C 72,0 H 8,0 N 9,3%
Calculé pour C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂	„ 72,48 „ 7,38 „ 9,39%
Trouvé	„ 71,66 „ 8,26 „ 8,91; 8,90%

¹⁾ Après la rédaction de cette note j'ai appris, par une communication particulière qu'a eu l'obligeance de me faire M. le Dr. R. Lepetit, qu'il avait retiré lui-même d'un mélange brut de bases conservé deux ans et ayant évidemment subi une altération, une combinaison fondant à l'état brut à 126—130°; or ce produit, dont il m'a envoyé un échantillon, s'est montré identique, après cristallisation dans l'alcool ou dans la ligroïne, à la base que je viens de signaler.

Cette base est en tout cas différente de celle de *Goldschmidt*, elle cristallise différemment et le mélange des deux bases fond à 115—118°. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans les acides minéraux étendus et dans l'acide acétique; sa solution dans l'acide nitrique étendu laisse déposer par refroidissement le nitrate cristallisé dont il a été question ci-dessus. Elle est soluble dans l'éther et dans l'alcool; elle n'est pas diazotable, mais forme sous l'action de l'acide nitreux un dérivé nitrosé et avec l'anhydride acétique un dérivé acétylé.

Dérivé nitrosé.

Ce produit a été obtenu soit en traitant le nitrate de la base en solution acétique à la température ordinaire par une solution aqueuse de nitrite de soude et ajoutant une petite quantité d'acide chlorhydrique, soit en opérant avec la base sans addition d'acide chlorhydrique.

Le dérivé nitrosé se dépose de la solution sous forme de petits cristaux légèrement jaunes qui, après purification par cristallisation dans l'alcool ou dans l'acide acétique, fondent à 217°; il donne la réaction caractéristique des nitrosamines et le dosage de l'azote montre qu'il est entré deux groupes NO dans la molécule.

0,007685 gr. subst. ont donné 0,00388 H ₂ O gr. et 0,017410 gr. CO ₂				
0,00380 gr. subst. ont donné 0,519 cm ³ N ₂ (18°; 735 mm.)				
Calculé pour C ₁₈ H ₂₂ O ₄ N ₄	C 60,33	H 6,15	N 15,64%	
Calculé pour C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₄	„ 60,67	„ 5,62	„ 15,73%	
Calculé pour C ₁₈ H ₁₈ O ₄ N ₄	„ 61,01	„ 5,08	„ 15,82%	
Trouvé	„ 61,80	„ 5,65	„ 15,50%	

Cette nouvelle combinaison est peu soluble dans l'alcool et se dissout en revanche assez facilement dans l'acide acétique dans lequel elle cristallise bien.

Dérivé acétylé.

Préparé en faisant bouillir un instant, puis chauffant une heure au bain-marie la solution de la base dans l'anhydride acétique avec addition ou non d'une très petite quantité d'acide sulfurique conc., il se dépose du produit de la réaction sous forme cristalline et après avoir été purifié par cristallisation dans l'alcool, il est en aiguilles blanches prismatiques fondant à 237°. En ajoutant de l'ammoniaque aux eaux-mères de la première filtration, on recueille encore du produit presque pur.

Ce dérivé acétylé est facilement soluble dans l'alcool, le benzène et l'acide acétique, peu soluble dans l'éther et presque insoluble dans la ligroïne.

0,01212	gr. subst. ont donné	0,00711	gr. H ₂ O et	0,03082	gr. CO ₂
0,007280	gr. subst. ont donné	0,510	cm ³ N ₂	(14°; 730 mm.)	
Calculé pour	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂	C 68,75	H 7,29	N 7,29%	
Calculé pour	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ N ₂	„ 69,11	„ 6,81	„ 7,33%	
Trouvé		„ 69,37	„ 6,56	„ 8,00%	

Il est donc entré dans la molécule deux groupes „acétyle“.

La préparation projetée d'un dérivé nitré de la méthylène-di-p-phénétidine ayant échoué dans les conditions où je m'étais placé et qui pourront cependant être encore modifiées, j'ai voulu examiner la nitration de la base de *Goldschmidt* et j'ai également constaté, comme l'avaient déjà fait *Lepetit* et *Maimeri*, en opérant toutefois dans des conditions un peu différentes, que sa préparation était accompagnée de la formation de plusieurs autres bases et que la réaction de l'aldéhyde formique sur la p-phénétidine en solution acide qui lui donne naissance était fort compliquée.

Goldschmidt ayant simplement communiqué qu'il faisait réagir un excès d'aldéhyde formique sur la p-phénétidine en solution fortement acide par l'acide chlorhydrique, j'ai opéré comme suit:

18 gr. de phénétidine ont été dissous dans 35 cm³ d'acide chlorhydrique ordinaire et 300 cm³ d'eau et cette solution a été additionnée de 36 cm³ d'aldéhyde formique à 33%.

Le mélange a été abandonné pendant deux jours au repos après l'avoir agité au début; on a filtré à la trompe le dépôt grisâtre du chlorhydrate formé, la liqueur filtrée était légèrement rosée (*G.* indique la formation d'un précipité gélatineux rougeâtre); on a légèrement lavé à l'eau, on a redissout le chlorhydrate séparé et on l'a transformé immédiatement en base par addition d'ammoniaque; le précipité formé a été ensuite repris par l'alcool à chaud et laissé cristalliser. On a ainsi obtenu en employant 75 cm³ d'alcool, 7,5—8 gr. d'un produit encore impur, cristallisé en feuillets blancs et brillants, du point de fusion 132°. Après plusieurs cristallisations le produit fondait à 139° et a été considéré comme identique à la base de *Goldschmidt*, du point de fusion 140°.

Le produit de première cristallisation a été entre autres cristallisé pour le purifier dans l'alcool et dans la ligroïne et les diverses eaux-mères alcooliques ou de ligroïne ont été évaporées ou concentrées à l'air libre pour examiner les produits secondaires qui s'étaient formés en même temps que la base *Goldschmidt*.

On a retiré des eaux-mères alcooliques après avoir lavé à l'éther le dépôt brunâtre qu'elles avaient abandonné, 2 gr. d'une base, non diazotable, insoluble dans l'éther, facilement soluble dans l'alcool étendu et dans la ligroïne, de laquelle elle cristallise en jolis cristaux prismatiques blancs, du point de fusion 107° . Le chlorhydrate de cette base est très soluble dans l'eau et se présente sous la forme de belles aiguilles blanches et feutrées; ce même chlorhydrate a été également isolé des dernières eaux-mères acides de la filtration du produit brut.

Lorsqu'on reprend par l'alcool le produit cristallisé dans la ligroïne on obtient dans la cristallisation un premier dépôt, peu soluble dans l'alcool, qui est en petites aiguilles feutrées et très électriques, du point de fusion 200° .

Enfin on a remarqué dans les dernières eaux-mères alcooliques et de l'éther ayant servi au lavage de la base du point de fusion 107° pour sa purification, la présence d'une huile qui selon toute vraisemblance est la méthyl-p-phénétidine dont la formation a déjà été signalée par *Lepetit* et *Maimeri* dans l'action de l'aldéhyde formique sur le chlorhydrate de p-phénétidine.

Les bases accessoires dont nous venons de parler ont donné à l'analyse les résultats suivants:

Base 200° — 0,004585 gr. subst. ont donné 0,00275 gr. H_2O et 0,01153 gr. CO_2
 „ „ — 0,006880 gr. subst. ont donné 0,554 cm^3 N_2 (20° ; 730 mm.)
 soit C 68,60; H 6,71; N 9,01%

Base 107° — 0,0055 mgr. subst. ont donné 0,00388 gr. H_2O et 0,014530 gr. CO_2
 „ „ — 0,00782 mgr. subst. ont donné 0,608 cm^3 N_2 (15° ; 729 mm.)

Calculé pour $C_{18}H_{24}O_2N$	C 72,0	H 8,0	N 9,33%
Calculé pour $C_{18}H_{22}O_2N$	„ 72,48	„ 7,38	„ 9,39%
Calculé pour $C_{18}H_{20}O_2N$	„ 72,97	„ 6,76	„ 9,46%
Trouvé	„ 72,07	„ 7,89	„ 8,84%

Il m'a paru intéressant d'examiner encore l'action de l'aldéhyde formique sur la p-phénétidine en présence d'acide nitrique. A cet effet j'ai introduit à la température ordinaire 5 cm^3 de p-phénétidine dans 45 cm^3 d'acide nitrique à 45%; la dissolution étant très incomplète j'ai filtré sur laine de verre et ajouté 10 cm^3 d'aldéhyde formique à 33% à la solution qui a été abandonnée ensuite au repos pendant quatre jours. Dans ces conditions il se dépose peu à peu sous forme cristalline le nitrate déjà décrit du point de fusion 159° de la nouvelle base du point de fusion 132° .

La partie du nitrate de p-phénétidine restée dans l'entonnoir a été redissoute dans l'eau et sa solution additionnée de 15 cm³ d'acide nitrique à 45% et de 10 cm³ d'aldéhyde formique, puis abandonnée de même au repos quatre jours. Dans ce cas il se dépose des flocons grisâtres très difficiles à purifier jusqu'à point de fusion constant, mais qui sont principalement constitués par un *nitrate* de la base *Goldschmidt*. Ce nitrate soluble dans l'eau m'a en effet fourni la base de point de fusion 140° qui a été identifiée par le point de fusion du mélange avec celle qui avait été préparée en milieu chlorhydrique. Il se forme également d'autres produits accessoires et en particulier la base fondant à 200° dont la présence a déjà été observée dans le produit de la réaction chlorhydrique.

La réaction est donc toute différente si l'on opère en présence de l'acide nitrique à 45% ou en présence d'un acide nitrique très dilué.

Si l'on ajoute de nouveau de l'aldéhyde formique aux premières eaux-mères de la filtration on obtient avec la première préparation un produit tout à fait résineux et avec la seconde une nouvelle quantité de flocons grisâtres.

Le fait qu'il se forme dans la première de ces opérations le même nitrate qu'en faisant réagir l'acide nitrique sur la méthylène-di-p-phénétidine montre que cette base que l'on a généralement préparée en solution neutre ou alcaline peut aussi prendre naissance en milieu fortement acide.

Action de l'acide nitrique sur la base de Goldschmidt.

La base de *Goldschmidt* n'est pas soluble à la température ordinaire dans l'acide nitrique à 45%, ce qui la différencie totalement de la méthylène-di-p-phénétidine qui s'y dissout facilement dans ces conditions; elle ne se dissout qu'en partie avec une coloration orangée en chauffant au bain-marie à 50°; la partie non dissoute qui est aussi orangée ainsi que la partie soluble, précipitée par le carbonate de sodium n'ont donné que des produits incristallisables, résineux ou huileux.

Il résulte en résumé de ces recherches que la méthylène-di-p-phénétidine, de même que la base de *Goldschmidt* ne paraissent pas susceptibles de fournir des dérivés nitrés dans les conditions de mes expériences.

Cette étude montre en outre que l'action de l'aldéhyde formique sur la p-phénétidine en présence d'acides minéraux donne lieu à la formation de diverses bases, en dehors de celles qui ont déjà été signalées par *Goldschmidt*, *Lepetit* et *Maimeri*, ce qui exigerait des recherches plus approfondies pour en déterminer la nature, les résultats analytiques manquant de l'exactitude suffisante pour permettre de faire des suppositions à ce sujet. J'ajouterai en terminant que la purification complète de ces bases présente des difficultés par le fait de la multiplicité des produits qui se forment dans la réaction et de leurs propriétés voisines.

Genève, Laboratoire de chimie organique de l'Université.

Sur le 6-aminopipéronal et ses dérivés

par

Auguste Rilliet et Louis Kreitmann.

(19. V. 21.)

La préparation des ortho-amino-aldéhydes ou des ortho-amino-acides aromatiques par réduction des dérivés nitrés correspondants offre toujours des difficultés, parce que, à mesure de sa formation, le groupe amino réagit facilement avec le groupe voisin.

Ainsi *Chiozza*¹⁾ isole par réduction de l'acide o-nitrocinnamique au moyen du sulfure d'ammonium le carbostyrile

En réduisant l'aldéhyde o-nitrobenzoïque soit par l'ammoniaque et la poudre de zinc, soit par le zinc et l'acide chlorhydrique, soit par le chlorure de zinc, *Friedländer* et *Henriques*²⁾ obtinrent comme produit principal l'anthranile

¹⁾ C. R. **34**, 598 (1852).

²⁾ B. **15**, 2105 (1882).