

12. Masaru Hasegawa : Sur la réaction entre la lépidine, la 2-chlorolépidine, et la N-bromosuccinimide.

(Institut de Pharmacie, Faculté des Médecines, Université de Tokio*)

Parmi les recherches sur la bromuration à la chaîne latérale du noyau aromatique renfermant l'azote par la N-bromosuccinimide, j'expose ici les résultats de mes études sur les quelques composés relatifs à la lépidine.

Quant à la bromuration de la lépidine par la N-bromosuccinimide (en abrégé N.B.S.), on a déjà un mémoire publié par Campbell, *et al.*¹⁾ Dans leur écrit, le point de fusion de l' ω -monobromolépidine est 88~91° qui ne correspond pas à mon présent résultat. L' ω -monobromolépidine est un cristal assez instable qui fond à 66° et se décompose en été en un seul jour en se noircissant, comme Hammick²⁾ a obtenue en appliquant la réaction entre l'alcool lépidylique et le bromure phosphorique. Par conséquent, en adoptant la méthode ordinaire pour l'obtenir, c'est-à-dire quand on fait la réaction entre la lépidine et 1 mol de N.B.S. dans le tétrachlorure de carbone en le bouillant en présence de peroxyde du benzoyle, la succinimide recouverte devient un précipité goudronneux noir, et la solution de cette réaction est contaminée en donnant un rendement inférieur. Mais, si l'on emploie une grande quantité du solvant (pour 1 g. de lépidine, 30 cc. du tétrachlorure de carbone est utilisé), la réaction procède nettement pour obtenir l' ω -monobromure avec le rendement de 60~70% comme un bromhydrate ou comme un picrate purifiés. On peut expliquer dans ce cas que la probabilité de la polymérisation d' ω -monobromure formé par la matière première ou par celui-ci en produisant le type du sel d'ammonium est diminuée. Cette ω -monobromolépidine est une substance qui se cristallise en forme de plaques et fond à 66°. Son picrate et son bromhydrate se décomposent respectivement à 193° et à 235°. Ces points de fusion correspondent à ceux d' ω -monobromolépidine obtenue par la réaction entre l'acide bromhydrique concentré et l'alcool lépidylique, ce qu'on verra plus loin.

En cas de la 2-chlorolépidine envers la lépidine, sa basicité se diminue à cause de chlore occupant la position-2 en donnant l' ω -monobromure stable et la réaction marche nettement. Mais, quand on fait réagir 1 mol de N.B.S. le rendement d' ω -monobromure n'atteint que 60% de la valeur théorique et on obtient en même temps l' ω -dibromure de 10% en recouvrant la matière première de 13%. Pour les séparer, on fait d'abord la filtration d' ω -monobromure qui se cristallise de l'huile restée après avoir chassé le tétrachlorure de carbone de la solution réagie, puis l'extraction de la 2-chlorolépidine recouverte par 15% d'acide bromhydrique de cette huile séparée. L'huile qui est insoluble dans 15% d'acide bromhydrique est le mélange d' ω -monobromure et d' ω -dibromure. On chauffe ce mélange avec l'acétate de sodium anhydre pour les séparer, puis l'hydrolyse s'avance à la solution alcaline. Dans ce cas, l' ω -monobromure est seul hydrolysé, tandis que l' ω -dibromure reste invariable. On peut donc séparer facilement l'alcool 2-chlorolépidylique dérivé de l' ω -monobromure d' ω -dibromure par la méthode chromatographique. L' ω -monobromo-2-chlorolépidine se présente en un cristal qui fond à 98°, et lorsqu'on l'hydrolyse, on obtient l'alcool qui est fusible à 168°. Cet alcool correspond à l'alcool 2-chlorolépidylique d'écrit plus loin, qui est obtenu lors de la synthèse de l'alcool lépidylique. L' ω -dibromo-2-chlorolépidine est en forme d'aiguilles fondues à 58°. Quand on les chauffe avec 2 mols de nitrate d'argent dans l'alcool aqueux au bain-marie, le bromure d'argent se précipite en quantité théorique. Par son hydrolyse, on peut obtenir l'aldéhyde qui est capable de produire l'hydrazone *p*-nitrophénylique, fondant à 241~243° en se décomposant.

* Hongo, Tokyo (長谷川 賢).

1) Campbell: J. Am. Chem. Soc., 71, 2906 (1949).

2) Hammick: J. Chem. Soc., 1951, 1145.

Ces ω -monobromures de lépidine et de 2-chlorolépidine, semblables au cas de quinaldine³⁾, facilement substituent leur brome d' ω -position par le chlore en réagissant l'acide chlorhydrique.

De plus, lors de la synthèse de lépidine de la 2-chlorolépidine par la réduction catalytique dans l'alcool méthylique, l'absorption d'hydrogène est très lente⁴⁾. Mais, dans ce cas, quand on y ajoute 1 mol de soude caustique dissous dans une petite quantité d'eau, la vélocité de l'absorption devient considérablement rapide, et la quantité de l'absorption atteint, au commencement, à 100~150 cc. par minute.

Les présentes recherches ont été faites sous la direction bienveillante de Monsieur le Prof. Dr. Ochiai, à qui je dois exprimer ici les sentiments de ma profonde reconnaissance.

Partie expérimentale

La synthèse de l' ω -monobromolépidine par la lépidine et N.B.S. — On chauffe un mélange de 0.3 g. de lépidine, 0.4 g. de N.B.S., et 0.1 g. de peroxide du benzoyle avec 10 cc. du tétrachlorure de carbone dans le bain d'huile à 80~90°. La réaction se termine après une heure en donnant une solution orange et la succinimide flotte sur la solution en forme de cristaux légèrement oranges. On la filtre (210 mg.) et chasse le tétrachlorure de carbone sous basse pression. On extrait le résidu par l'éther de pétrole renfermant l'éther. Après avoir concentré le dissolvant, on peut préparer le picrate en ajoutant la solution saturée par l'alcool méthylique renfermant 0.5 g. d'acide picrique. On obtient alors 820 mg. du picrate d' ω -monobromolépidine qui fond à 175~185° en se décomposant. On le recrystallise par l'acétone et on acquiert 670 mg. du composé (70% de la valeur théorique) qui se décompose à 190~193°. On a un autre procédé en purifiant le produit comme ci-dessous indiqué en forme du bromhydrate et on peut obtenir une substance décomposée à 228~232° avec 60% du rendement. C'est-à-dire, on extrait le résidu chassé du tétrachlorure de carbone avec 3% d'acide bromhydrique, on prend cette solution sur le verre de montre pour le sécher et l'évaporer au bain-marie, puis on recrystallise le solide séparé par le mélange de l'alcool méthylique et de l'acétone. Le picrate et le bromhydrate purifiés ont respectivement les caractères suivants; le picrate: aiguilles jaunes, se décomposant à 193°. Le bromhydrate: lamelles incolores, se décomposant à 235°. Lorsqu'on laisse décomposer les deux par l'alcali et recrystalliser par la benzine de pétrole, on a des plaques qui fondent à 66°. Ces points de fusion correspondent bien à ceux offerts par Hammick²⁾ (d'après Hammick, point de fusion est 65°, et pour le picrate, il est 192°). Anal. du picrate: Calc. pour $C_{10}H_9NBr \cdot C_7H_3O_7N_3$: C, 42.57; H, 2.44; N, 12.42. Trouvé: C, 42.98; H, 2.93; N, 12.98.

La synthèse d' ω -monobromolépidine par l'alcool lépidylique — On chauffe d'abord pendant trois heures 0.2 g. de l'alcool lépidylique avec 4 cc. d'acide bromhydrique (45%) dans le bain d'huile à 130~140° et on verse la solution réagie dans le verre de montre pour la sécher en l'évaporant au bain-marie. On dissout 0.4 g. du solide obtenu dans l'alcool méthylique, auquel on ajoute de l'acétone après avoir concentré pour former de petites lamelles incolores qui fondent à 232~235° en se décomposant avec le rendement de 0.36 g. (95% de la valeur théorique). Lorsque la solution aqueuse de bromhydrate est alcalinisée par le carbonate de potasse, il se forme de petites aiguilles de 230 mg. (82% de la valeur théorique). On les filtre et les sèche pour obtenir des crops qui sont fusibles à 62~64°. Quand on les recrystallise par la benzine de pétrole, elles se forment en plaques qui fondent à 66° et sont tout à fait identiques à l' ω -monobromolépidine synthétisée par la lépidine et N.B.S.

ω -Monochlorolépidine — On dissout 0.5 g. d' ω -monobromolépidine dans 10cc. 15% l'acide chlorhydrique et chauffe cette solution au bain-marie pendant une heure. En la neutralisant par le carbonate de potasse, il se forme de petites aiguilles. Le rendement de ce composé est 0.32 g. (80% de la valeur théorique) ayant le point de fusion à 56~57°. Anal. du picrate: Calc. pour $C_{10}H_8NCl \cdot C_7H_3O_7N_3$: C, 47.23; H, 2.70. Trouvé: C, 46.34; H, 2.76.

La réaction entre la 2-chlorolépidine et N.B.S. — On chauffe à reflux en les mélangeant 2.0 g. de 2-chlorolépidine, 2.0 g. de N.B.S. (1 mol) et 0.2g. de peroxyde du benzoyle avec 12 cc. de tétrachlorure de carbone sous les rayons ultraviolets dans le bain d'huile. Une heure de réaction colore la solution en jaune. On filtre la succinimide incolore obtenue (1.0 g.) et évopore le tétrachlorure du carbone. On peut acquérir encore du composé en refroidissant le résidu, et on le traite alors à l'éther de pétrole renfermant l'éther. Après avoir chassé le dissolvant filtré, on obtient de l'huile orangée. En laissant cette substance huileuse se refroidir, les cristaux se séparent lentement. Lorsque l'on laisse cette substance huileuse pendant une nuit, on sépare des cristaux par la filtration et les lave à l'éther de pétrole renfermant l'éther. Les cristaux filtrés sont l' ω -monobromo-2-chloro-

3) Haségawa: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 256 (1951).

4) Org. Syntheses, Vol. 26, 45.

lépidine, et leur rendement est 1.7 g. (59% de la valeur théorique). En les recristallisant par le mélange de benzine de pétrole et d'alcool méthylique, 1.3 g. (45% de la valeur calculée) du cristal qui fond à 95~98° se produit en forme de losanges. Quand on le recristallise encore une fois par l'alcool méthylique, son point de fusion devient 97~98°. *Anal.* Calc. pour $C_{10}H_7NClBr$; C, 46.80; H, 2.75; N, 5.46. Trouvé: C, 46.96; H, 3.42; N, 5.50.

On réunit les deux liquides filtrés des cristaux de 1.7 g. et de 1.3 g. énoncées ci-dessus, et on chasse le dissolvant pour extraire l'huile résiduelle par 15% d'acide bromhydrique. On traite alors la solution extraite alcaline par la soude caustique pour obtenir 0.3 g. de substance légèrement orangée qui se sépare de l'huile et se solidifie tout de suite. C'est la 2-chlorolépidine recouverte qui fond à 55~58°. Elle est purifiée par la benzine de pétrole en y ajoutant l'alumine. Le rendement est 260 mg. en forme de cristal incolore (13%). Ensuite, l'huile insoluble dans 15% d'acide bromhydrique est extraite à l'éther qui est chassé après, puis est chauffée pendant deux heures avec 0.5 g. d'acétate de sodium anhydre dans 20 cc. d'alcool méthylique au bain-marie. On en chasse l'alcool méthylique et hydrolyse le résidu en le chauffant pendant une heure au bain-marie dans le mélange de 0.5 g. de carbonate de potasse, de 3 cc. d'eau et 15 cc. d'alcool éthylique. La solution se colore en rouge foncé. On chasse l'alcool et on y ajoute de l'eau pour extraire l'huile séparée de l'éther. Après avoir éliminé l'éther, on ajoute la benzine de pétrole avec un peu d'éther au résidu pour séparer les petites aiguilles. Les aiguilles séparées par la filtration sont légèrement brunes et fondent à 160~168° (le rendement est 190 mg.). En les recristallisant dans l'alcool méthylique, on obtient une substance qui fond à 166~168°. C'est l'alcool 2-chlorolépidylique. Le liquide filtré qui avait séparé 190 mg. de cristaux est évaporé, et le dissolvant donne 0.8 g d'huile brune. On purifie chromatographiquement cette huile en employant 25 g. d'alumine et le dissolvant mélangé de benzine de pétrole et de benzène (10:1). Le dissolvant est alors évaporé et d'abord une substance cristalline ayant le point de fusion inférieur est obtenue. On la met sur une plaque poreuse pour acquérir 350 mg. (10%) du composé qui fond à 54~57° par la recristallisation dans la benzine de pétrole. En le recristallisant encore une fois, de longues aiguilles se cristallisent en donnant le point de fusion à 57~58°. C'est l' ω -dibromo-2-chlorolépidine. *Anal.* Calc. pour $C_{10}H_6NClBr_2$: C, 35.77; H, 1.79; N, 4.17. Trouvé: C, 35.99; H, 1.85; N, 4.35. Après l' ω -dibromure s'est écoulé, on obtient encore 0.1 g d'alcool 2-chlorolépidylique en versant le dissolvant ajouté d'un peu d'alcool méthylique. Le total d'alcool 2-chlorolépidylique obtenu atteint 290 mg. (13%). Voici les résultats résumés:

		rendement	valeur théorique
2-chlorolépidine	recouvée	260 mg.	13%
ω -monobromure	lui-même	1.3 g.	45%
	séparé comme la forme alcoolique	290 mg.	13%
ω -dibromure		350 mg.	10%
			81%

La synthèse d'alcool 2-chlorolépidylique par l' ω -monobromo-2-chlorolépidine — On chauffe 0.5 g. d' ω -monobromo-2-chlorolépidine avec 0.2 g. d'acétate de sodium anhydre dans 10 cc. d'alcool méthylique au bain-marie. Après deux heures de chauffage, l'alcool méthylique est évaporé, et on refroidit le résidu qui produit l'acétate d'alcool 2-chlorolépidylique. Sans le séparer, on y ajoute 0.3 g. de carbonate de potasse, 2 cc. d'eau et 5 cc. d'alcool pour les chauffer pendant deux heures au bain-marie. Puis, on en élimine l'alcool et on ajoute de l'eau au résidu. Les cristaux se séparent alors à chaud. Ils sont filtrés et séchés pour acquérir 0.35 g. (93%) du composé qui fond à 160~167°. Mais, son point de fusion change à 166~168°, quand on emploie l'alcool méthylique pour le recristalliser. Si l'on le traite avec l'anhydride acétique, l'acétate se produit et fond à 98~100°. Les deux composés obtenus sont respectivement identiques avec l'alcool 2-chlorolépidylique et son acétate dérivés à l'alcool lépidylique, car on ne peut pas observer la dépression de point de fusion en les mélangeant. De plus, quand l' ω -monobromure réagit avec l'acétate de sodium anhydre, si l'on emploie l'acide acétique au lieu de l'alcool méthylique, on obtient quantitativement une substance qui est difficile à dissoudre dans l'éther et se décompose à 254~257° avant d'être hydrolysé par le carbonate de potasse. On peut constater que c'est l' ω -monobromo-2-oxylépidine.

Aldéhyde 2-chloroquinoléique-(4) — On chauffe en les mélangeant 0.2 g. d' ω -dibromo-2-chlorolépidine, 0.3 g. de nitrate d'argent, 5 cc. d'alcool et 2 cc. d'eau au bain-marie. Le bromure d'argent se précipite immédiatement lorsqu'on chauffe ce mélange. Deux heures après, on filtre le bromure d'argent précipité (240 mg.), chasse l'alcool du liquide filtré et rend le résidu alcalin par le carbonate de potasse, puis on l'extrait tout de suite à l'éther. Quand l'éther est éliminé, l'huile jaune se produit. On la dissout dans l'acide acétique, et on y ajoute l'hydrazine *p*-nitrophénylique dissous dans l'acide acétique dilué pour former rapidement un précipité jaune. On le filtre, le lave à l'acide acétique dilué et le recristallise par l'acétone pour préparer l'hydrazone *p*-nitrophénylique

d'aldéhyde 2-chloroquinoléique-(4) qui se décompose à 241~243°. *Anal.* Calc. pour $C_{16}H_{11}O_2N_4Cl$: C, 58.80; H, 3.37; N, 17.15. Trouvé: C, 58.47; H, 3.47; N, 16.49.

• **ω -Monochloro-2-chlorolépidine**—On chauffe 0.2 g d' ω -monobromo-2-chlorolépidine avec l'acide chlorhydrique concentré au bain-marie pendant une heure. La solution est alors refroidie et diluée avec de l'eau. Puis, on l'extrait à l'éther et le chasse. Après avoir recristallisé par l'alcool méthylique, on obtient 0.14 g. (85% de la valeur théorique) d' ω -monochlore qui fond à 101~102°. *Anal.* Calc. pour $C_{10}H_7NCl_2$: C, 56.60; H, 3.30; N, 6.60. Trouvé: C, 56.21; H, 3.29; N, 6.54.

Summary

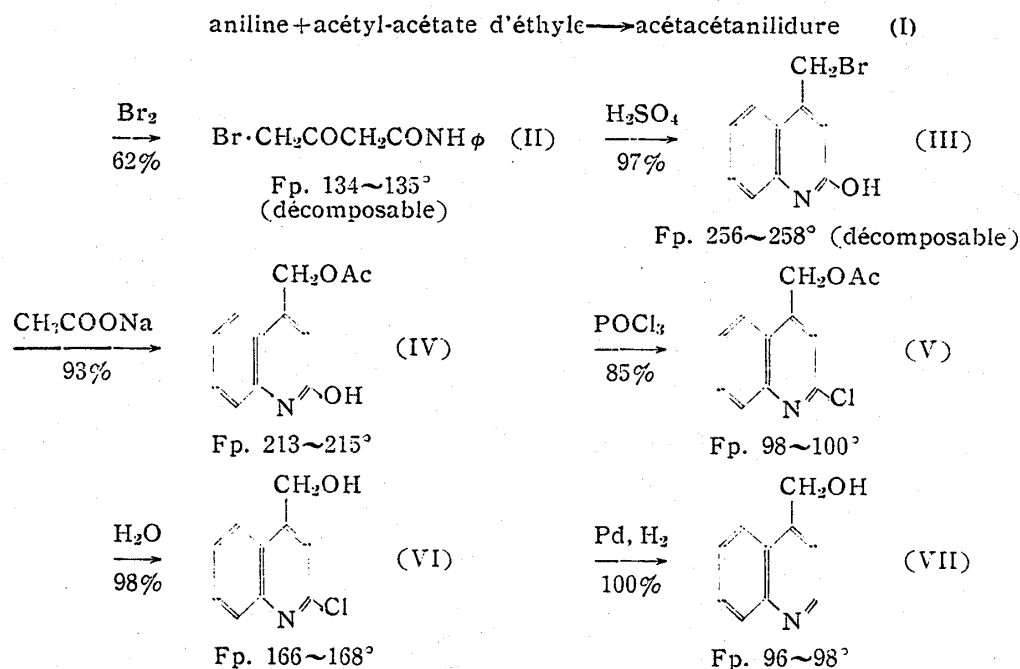
Side-chain bromination of lepidine and 2-chlorolepidine with N-bromosuccinimide was studied. In the case of lepidine, it was found necessary to use a large amount of carbon tetrachloride as a solvent to obtain ω -monobromide in a good yield. This increase of the yield by dilution seems to be due to the fact that ω -monobromolepidine produced is considerably unstable and has a tendency to polymerize with the raw material or by itself. In contrast with lepidine, 2-chlorolepidine reacts readily with N.B.S. in a usual amount of carbon tetrachloride, as its basicity is decreased by the chlorine atom at the 2-position. As in the case of quinaldine, the bromine atom in the ω -position of lepidine and 2-chlorolepidine is substituted readily with the chlorine atom when it is treated with hydrochloric acid.

(Reçu Novembre 19, 1952)

13. Masaru Hasegawa: Sur la synthèse d'alcool lépidylique.

(Institut de Pharmacie, Faculté des Médecines, Université de Tokio)

J'ai préparé l'alcool lépidylique par le procédé suivant en me référant à la détermination de la constitution chimique des produits brominés par N-bromosuccinimide de lépidine, et de 2-chlorolépidine.



1) Phillips: J. Am. Chem. Soc., 68, 2568 (1946).

2) Donald: J. Am. Chem. Soc., 69, 1219 (1947).

3) Hammick: J. Chem. Soc., 1951, 1145.