

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 -monochlorure 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

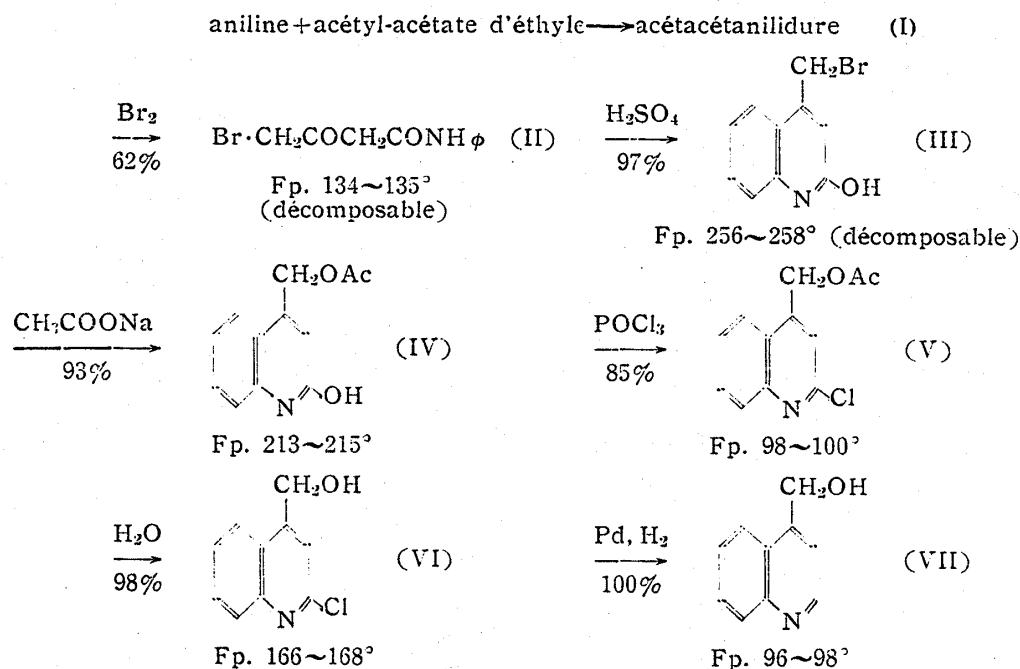
Side-chain bromination of lepidine and 2-chlorolepidine with N-bromosuccinimide was studied. In the case of lepidine, it was found necessary to use a large amount of carbon tetrachloride as a solvent to obtain ω -monobromide in a good yield. This increase of the yield by dilution seems to be due to the 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.

On possède déjà plusieurs mémoires relatifs à l'alcool lépidylique, présentés par Phillips¹⁾, Donald²⁾, et Hammick³⁾. L'aldéhyde cinchonique y a été employé dans tous ces écrits, et la synthèse de cet aldéhyde n'est pas facile. Or, comme la présente méthode de préparation n'emploie pas de réactif particulier et le rendement de chaque marche est excellent, on peut utiliser les produits tout de suite au procédé suivant, excepté pour le γ -bromoacétacétanilidure. Je crois qu'elle est convenable pour la préparation de l'alcool lépidylique et ses dérivés substitués dans leur noyaux benzénique par quelques groupes. La synthèse d' ω -monobromure de lépidine est réalisée quantitativement, comme il a été dit plus haut, en traitant l'alcool lépidylique avec l'acide bromohydrique concentré. Le point de fusion de l'alcool lépidylique synthétisé et celui de son dérivé phényluréthane relativement correspondent à ceux indiqués par les écrits publiés.

Sur le bromure de l'acétacétanilidure et de la 2-oxylépidine qui sont employés comme matières premières pour la préparation de l'alcool lépidylique, il existe quelques publications par Knorr⁴⁾ et Chick⁵⁾ discutant de la position du brome dans ces deux composés. Comme cette bromo-2-oxylépidine correspondait au bromure obtenu par la réaction entre l'eau bromuée et la 2-oxylépidine, Knorr en a inféré qu'elle est la 3-bromo-2-oxylépidine, et en même temps il a indiqué que le bromure de l'acétacétanilidure est l' α -bromoacétacétanilidure. D'après Chick, ce que Knorr a cru être la 3-bromo-2-oxylépidine est l' ω -bromo-2-oxylépidine. Car, celle-ci ne correspondait pas au bromure préparé de la 2-oxylépidine en appliquant le même moyen adopté par Knorr, et le composé original est donc le γ -bromoacétacétanilidure. J'ai pu constater la conclusion de Chick en les dérivant à l'alcool lépidylique.

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

Acétacétanilidure (I)—J'ai préparé ce composé en adoptant le mémoire exposé par Mizuno⁶⁾, et le point de fusion est 85~87°. Le rendement de ce composé est environ 85% de la valeur théorique.

γ -Bromoacétacétanilidure (II)—On laisse tomber goutte à goutte 18.5 g. du brome dissous dans 10 cc. de chloroforme dans 50 cc. de la solution chloroformique qui dissout 20 g. d'acétacétanilidure. Au commencement le brome est rapidement absorbé, tandis qu'après avoir ajouté $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{2}{3}$ de cette solution, il commence à se colorer en jaune et la solution devient rouge quand on ajoute toute la quantité. Mais, lorsqu'on chauffe la solution un peu au bain-marie pour faire légèrement bouillir le chloroforme, le brome est tout de suite absorbé en émettant activement le gaz bromohydrique, et un précipité incolore cristalline de γ -bromoacétacétanilidure qui dissout difficilement au chloroforme chaud, se forme. On le chauffe pendant trente minutes, puis on le laisse refroidir. Le précipité obtenu est filtré, lavé au chloroforme et séché. Le rendement est 29 g. (quantité prévue). Ce composé se décompose à 137~138° (d'après Knorr et Chick, 138°) très sensiblement et il semble être pur. Mais, quand on prépare l' ω -monobromo-2-oxylépidine en utilisant l'acide sulfurique concentré pour anhydrifier, son point de décomposition devient bas, et devient difficile à purifier. Le composé recristallisé dans l'alcool est au contraire un cristal écaillé qui se décompose à 132~134° (le rendement est 18 g., 62% de la valeur théorique), et produit quantitativement l' ω -monobromo-2-oxylépidine pure. En le recristallisant encore une fois, on obtient une substance qui se décompose à 134~135°.

ω -Monobromo-2-oxylépidine (III)—On dissout 18 g. de γ -bromoacétacétanilidure qui se décompose à 132~134° dans 90 cc. d'acide sulfurique concentré (il est possible que la quantité de cet acide peut être diminuée). On le laisse ainsi pendant une nuit et on le chauffe encore pendant trente minutes au bain-marie, puis on le verse sur l'eau. Un précipité cristallin se forme et on le filtre et le sèche. On obtient 16.2 g. (97%) du composé qui fond à 255~258°.

Acétate de l'alcool 2-oxylépidylique (IV)—On chauffe d'abord 16 g d' ω -monobromo-2-oxylépidine avec 12 g. d'acétate de sodium anhydre dans 100 cc. d'acide acétique à 130° pendant six heures. On obtient le cristal du bromure de sodium et en même temps la matière première qui est difficile à dissoudre dans l'acide acétique chaud, dissout avec le progrès de la réaction. On élimine l'acide acétique, on y ajoute de l'eau et on filtre les cristaux séparés, puis on les lave à l'eau et on les

4) Knorr: Ann., 236, 70.

5) Chick: J. Chem. Soc., 1910, 1978.

6) Mizuno: J. Pharm. Soc. Japan, 69, 126 (1949).

sèche. 13.6 g. (93%) du composé qui fond à 210~215° est obtenu. En le recristallisant dans l'alcool méthylique, on peut obtenir le même corps qui a le point de fusion un peu différent (213~215°). On obtient le résultat d'analyse de 6.45% comme valeur empirique de l'azote (on peut calculer 6.45% d'azote de la formule $C_{12}H_{11}O_3N$).

Acétate de l'alcool 2-chlorolépidylique (V) — On chauffe 13.6 g. du corps 2-oxygéné, comme indiqué ci-dessus, avec 30 cc. d'oxychlorure de phosphore dans un bain d'huile à 110° pendant cinquante minutes. La solution devient rouge foncée. On élimine l'excès du composé phosphorique sous pression réduite, puis on décompose par l'agitation le résidu dissous dans le benzène en employant la solution aqueuse du carbonate de sodium. On le sèche sur le sulfate de sodium anhydre, et on élimine la plupart du benzène. Le cristal, en forme d'assez grandes plaques, se produit en le refroidissant. On le prend sur la plaque poreuse et le lave avec une petite quantité d'alcool méthylique pour faire disparaître facilement quelques substances colorées mélangées. 12.5 g. du cristal incolore qui a le point de fusion 98~100° (rendement: 85% de la quantité calculée) est obtenu. *Anal.* Calc. pour $C_{12}H_{10}O_2NCl$: C, 61.15; H, 4.25; N, 5.95. Trouvé: C, 60.22; H, 4.22; N, 6.10.

Alcool 2-chlorolépidylique (VI) — On chauffe un mélange de 10 g. d'acétate, de 10 g. de carbonate de potassium avec 30 cc. de l'eau et 60 cc. d'alcool au bain-marie. Après quatre heures de chauffage, en évaporant l'alcool, il se sépare un cristal à chaud. On y ajoute de l'eau pour faire la séparation complète. On le filtre, le lave à l'eau et le sèche, on obtient 8.1 g. (98.5%) du composé qui fond à 165~168°. Après avoir recristallisé par l'alcool méthylique, on obtient de petites aiguilles qui fondent à 166~168°. *Anal.* Calc. pour $C_{10}H_8ONCl$: C, 62.02; H, 4.13; N, 7.24. Trouvées: C, 62.21; H, 4.11; N, 7.44.

Alcool lépidylique (VII) — Quand on veut faire la préparation de l'alcool lépidylique en utilisant l'alcool 2-chlorolépidylique par la réduction catalytique, il est également efficace qu'on y ajoute 1 mol de hydroxyde de sodium. C'est-à-dire, on réduit 7 g. de l'alcool 2-chlorolépidylique dans la solution qu'on dissout 1.7 g. de hydroxyde de sodium dans une petite quantité d'eau et on y ajoute encore 70 cc. de l'alcool méthylique, en employant le palladium-noir préparé par 30 cc. de chlorure palladeux (1%) avec 0.5 g. de charbon actif, 7 g. de l'alcool 2-chlorolépidylique est difficile à dissoudre dans 70 cc. de l'alcool méthylique, mais il dissout avec le progrès de la réduction en séparant le chlorure de sodium. La réduction dure environ trois heures et on filtre charbon et le chlorure de sodium. Quand l'alcool méthylique s'évapore, le chlorure de sodium se sépare encore et le résidu est extrait de l'éther. On garde le résidu qui est chassé l'éther dans l'exsiccateur de vacuum pour se solidifier. Le point de fusion de l'alcool lépidylique est 96~98°, mais le corps renfermant l'eau de cristallisation fond à 51~52°. Comme l'on obtient le mélange de ces deux composés par le présent traitement, il se fond lentement. Mais, quand on le garde dans l'exsiccateur de vacuum pendant une semaine, il se transforme en anhydride de 5.7 g. ayant le point de fusion de 90~95° (le rendement est dans ce cas quantitatif). En le recristallisant dans la benzine de pétrole contenant une petite quantité de l'acétate d'éthyle, on obtient une substance qui fond à 96~98°. Le phényluréthane de cet alcool, recristallisé par l'alcool, se présente en forme de petites aiguilles qui fondent à 161~163°. Ces points de fusion correspondent relativement à ceux trouvés dans les mémoires^{1,2,3}. (point de fusion: 99~100°, 97~98°, 96~97°; Phényluréthane fond à 162~163°). En recristallisant cet anhydride par l'alcool méthylique contenant de l'eau, on peut obtenir l'hydrate qui fond à 51~52°.

Summary

Lepidyl alcohol is prepared with excellent yield from acetoacetanilide in six steps. It seems that this method is convenient for the preparation of lepidyl alcohol, its derivatives which have substituent in the benzene nucleus, and ω -monobromolepidine, because the latter can be obtained quantitatively from lepidyl alcohol by the action of conc. hydrobromic acid, as shown in the previous paper.

(Reçu Novembre 19, 1952)