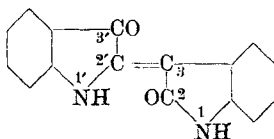


177. Indirubine et indileucine II

par Henri de Diesbach et Charles Fässler.

(26 IX 45)

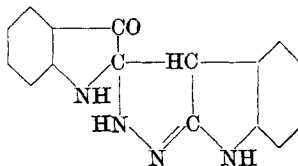
Il y a quelque temps, l'un de nous a étudié, avec la collaboration de F. X. Wiederkehr¹⁾, quelques réactions de l'indirubine dont le comportement était différent de celui de son isomère l'indigo. Nous avons étendu cette étude aux dérivés de l'indirubine, substituée soit en position 1, soit dans le noyau, pour nous rendre compte de l'influence que pourraient avoir ces substituants dans les réactions proposées.



Nous nous sommes servis dans nos essais de la 5-bromo-indirubine, de la 5,7-dibromo-indirubine, de la 1-méthyl-indirubine et de la 1-phényl-indirubine.

Benzoylation: L'indirubine ne possède qu'un hydrogène actif, celui qui est en position 1; il est benzoylable soit par le chlorure de benzoyle seul, soit par ce réactif en présence de pyridine. Les dérivés bromurés suivent la même règle et nous avons obtenu, comme il fallait s'y attendre, la 1-benzoyl-5-bromo-indirubine et la 1-benzoyl-5,7-dibromo-indirubine. La 1-méthyl-indirubine et la 1-phényl-indirubine ont à nouveau un hydrogène actif, mais il n'est pas benzoylable et les colorants restent inchangés.

Action de l'hydrazine. W. Borsche et R. Meyer²⁾ ont obtenu, en traitant l'indigo par de l'hydrate d'hydrazine en solution aqueuse alcoolique en présence d'alcali, un produit de réduction du colorant dans lequel un atome d'oxygène est remplacé par deux atomes d'hydrogène et que l'on appelle communément désoxy-indigo. H. de Diesbach et F. X. Wiederkehr ont constaté que l'indirubine réagit différemment, soit dans les conditions précitées, soit par l'action de l'hydrate d'hydrazine seul: il se forme intermédiairement une hydrazone qui se transforme en un dérivé spiranique.



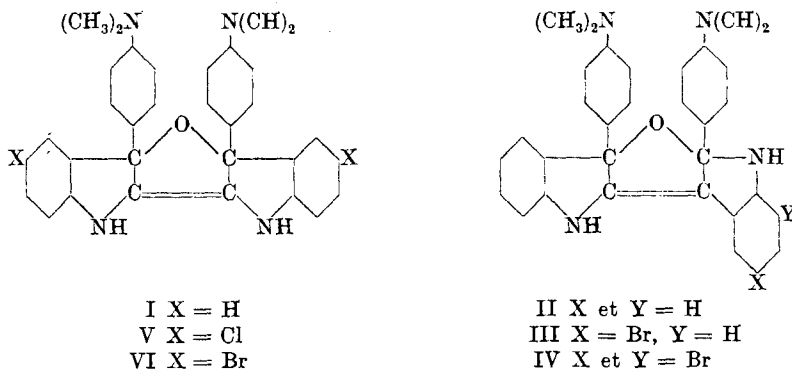
{3,4-[indolo(2,3)-Δ²-pyrazoline]-}3[-oxo-indoline]-spirane-5,2'.

¹⁾ Helv. **28**, 690 (1945).

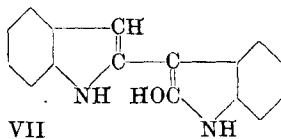
²⁾ B. **54**, 2354 (1921).

La présence d'atomes de brome dans le noyau semble rendre plus difficile cette réaction. Le dérivé analogue ne se forme qu'en quantité minime dans le cas de la 5-bromo-indirubine; il ne se forme pas dans le cas de la 5,7-dibromo-indirubine. Il y a d'abord réduction, suivie de décomposition due probablement à une scission de la molécule. Les dérivés substitués dans l'azote subissent également, après réduction, une scission suivie de décomposition.

Action de la diméthylaniline en présence de chlorure d'aluminium: D'après A. Haller et A. Guyot¹⁾ l'indigo se transforme en un dérivé jaune de constitution probable I. H. de Diesbach et F. X. Wiederkehr ont montré que l'indirubine se comportait de même manière pour donner un dérivé de constitution II; les indirubines bromurées suivent la même règle et donnent les dérivés III et IV tandis que les dérivés substitués dans l'azote en position 1 ne réagissent pas. Nous avons, pour contrôle, préparé les deux dérivés de l'indigo V et VI.



Réduction des indirubines: C. Forrer²⁾ obtint, en traitant l'indirubine par le zinc et l'acide chlorhydrique en solution d'acide acétique glacial, un produit de réduction qu'il appela indileucine. D'après H. de Diesbach et F. X. Wiederkehr on doit être en présence du [2-oxy-indolo(3)]-indole(2):

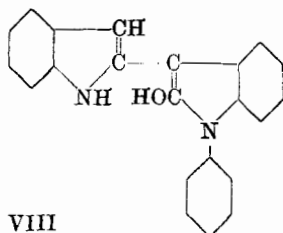


Les dérivés bromurés de l'indirubine ne subissent pas, dans les mêmes conditions, une réduction si avancée; on n'obtient que le leucodérivé, qui se réoxyde à l'air. Il en est de même pour la 1-méthylindirubine. Par contre la 1-phénylindirubine donne, peut-être à

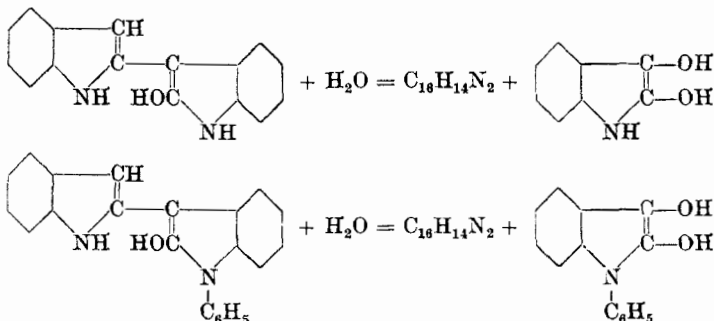
¹⁾ C. r. 144, 947 (1907).

²⁾ B. 17, 975 (1884).

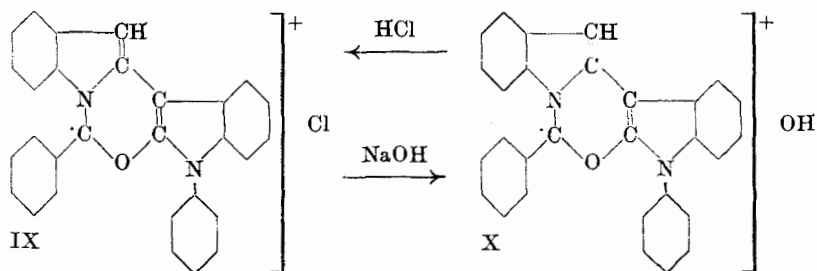
cause du caractère négativant du groupement phényle, l'indileucine cherchée. On est en présence du [1-phényl-2-oxy-indolo(3)]-indole(2):



Le dérivé VII se scinde par l'alcali à haute température en dioxindole et en un diindole de constitution non encore déterminée. Le dérivé VIII donne le même diindole et du 1-phényl-dioxindole. Ce comportement est une preuve de la justesse des formules proposées pour les indileucines.



Si l'on traite la 1-phényl-indileucine VIII par du chlorure de benzoyle à l'ébullition, il se forme, comme dans le cas de l'indileucine, un dérivé de la métloxazine sous forme de son sel chlorhydrique jaune clair (IX). Par l'action de l'alcali on obtient la base (X) de couleur jaune orangé. La présence du groupement phényle à l'azote empêche la formation d'un sel interne (bétaine) qui se produisait dans le cas de l'indileucine.



IX Chlorure de 2-phényl-3,4-[indolo(1,2)]-5,6-[1-phényl-indolo(3,2)]-4⁵-dihydro-1,3-oxazinyne.

X Hydroxyde du sel précédent.

Il est à remarquer que *H. de Diesbach* et *F. X. Wiederkehr* avaient pu, en traitant l'indileucine par le chlorure de benzoyle en solution pyridinique, obtenir un dérivé dibenzoylé incolore de l'indileucine dans lequel un groupement benzoyle était attaché à l'azote et l'autre à l'hydroxyle. Dans le cas de la phényl-indileucine (VIII) on obtient, même en solution pyridinique, immédiatement le sel de métoxazine IX.

Partie expérimentale.

1. 1-Benzoyl-5-bromo-indirubine.

On chauffe 0,5 gr. de colorant avec 4 gr. de chlorure de benzoyle pendant une demi-heure à l'ébullition. On essore les cristaux brun rouge qui se sont déposés et on les cristallise dans l'acide acétique. Ils fondent à 271°.

0,0872 gr. subst.	ont donné 0,1980 gr. CO ₂	et 0,0241 gr. H ₂ O
0,1338 gr. subst.	ont donné 7,8 cm ³ N ₂	(15°, 694 mm.)
C ₂₃ H ₁₃ O ₃ N ₂ Br	Calculé C 62,04	H 2,94 N 6,29%
Trouvé „	61,96	„ 3,09 „ 6,30%

2. 1-Benzoyl-5,7-dibromo-indirubine.

Ce dérivé se prépare comme le précédent. Il forme, après cristallisation dans le nitrobenzène, des cristaux rouge brun fondant à 285—286°.

0,0942 gr. subst.	ont donné 0,1820 gr. CO ₂	et 0,0224 gr. H ₂ O
0,1364 gr. subst.	ont donné 6,8 cm ³ N ₂	(14°, 694 mm.)
C ₂₃ H ₁₂ O ₃ N ₂ Br ₂	Calculé C 52,70	H 2,31 N 5,34%
Trouvé „	52,72	„ 2,66 „ 5,41%

3. Condensation de la 5-bromo-indirubine et de la diméthylaniline III.

On ajoute 2 gr. de colorant à une solution de 7 gr. de chlorure d'aluminium dans 25 gr. de diméthylaniline et l'on chauffe pendant 4 heures sur le bain-marie. On dilue la masse refroidie par 300 cm³ de soude caustique à 30%, on sépare l'huile surnageante et on chasse la diméthylaniline par la vapeur d'eau. Le résidu est séparé de l'eau, trituré avec de l'alcool bouillant et cristallisé dans le chlorobenzène. On obtient des cristaux jaune clair fondant à 298—299°. Le rendement est bon.

0,1560 gr. subst.	ont donné 0,3880 gr. CO ₂	et 0,0745 gr. H ₂ O
0,1089 gr. subst.	ont donné 9,8 cm ³ N ₂	(11°, 693 mm.)
C ₃₂ H ₂₉ ON ₄	Calculé C 67,96	H 5,17 N 9,90%
Trouvé „	67,87	„ 5,34 „ 9,86%

4. 5,7-Dibromo-indirubine et diméthylaniline IV.

On procède exactement comme il a été indiqué dans l'exemple précédent. Le nouveau produit, cristallisé dans le chlorobenzène, forme des cristaux jaune clair fondant à 305°. Le rendement est excellent.

0,1345 gr. subst.	ont donné 0,2941 gr. CO ₂	et 0,0541 gr. H ₂ O
0,1153 gr. subst.	ont donné 9,4 cm ³ N ₂	(10°, 695 mm.)
C ₃₂ H ₂₈ ON ₄ Br ₂	Calculé C 59,64	H 4,38 N 8,70%
Trouvé „	59,67	„ 4,50 „ 8,99%

5. 5,5'-Dichloro-indigo et diméthylaniline V.

On procède pour cette préparation comme dans les exemples précédents. Le rendement est bon; on obtient des cristaux jaune orangé fondant à 311°.

0,1863 gr. subst.	ont donné 0,4751 gr. CO ₂	et 0,0903 gr. H ₂ O
0,1135 gr. subst.	ont donné 10,4 cm ³ N ₂	(8°, 698 mm.)
C ₃₂ H ₂₈ ON ₄ Cl ₂	Calculé C 69,19	H 5,08 N 10,09%
Trouvé „	69,59	„ 5,42 „ 10,22%

6. 5,5-Dibromo-indigo et diméthylaniline VI.

La réaction se fait comme il a été indiqué, mais, comme il se forme une quantité appréciable de produits secondaires, on opère de la façon suivante: Après avoir distillé la diméthylaniline, on isole le résidu et on l'extrait à deux fois par 200 cm³ d'acide chlorhydrique bouillant à 5%. Les solutions filtrées déposent par refroidissement des cristaux jaune verdâtre de chlorhydrate. On les essore, on les sèche et on les lave avec de l'éther. On met la base en liberté en triturant le sel avec de l'ammoniaque diluée. La base obtenue est lavée avec un peu d'alcool et cristallisée dans le chlorobenzène dans lequel elle est très soluble. Le rendement est de 30—40% de la théorie.

Le produit obtenu forme des cristaux jaune orangé fondant à 281°.

0,1626 gr. subst. ont donné 0,3560 gr. CO ₂ et 0,0660 gr. H ₂ O	
0,1523 gr. subst. ont donné 11,9 cm ³ N ₂ (9°, 698 mm.)	
23,59 mgr. subst. ont donné 13,77 mgr. AgBr	
C ₃₂ H ₂₈ ON ₄ Br ₂	Calculé C 59,64 H 4,38 N 8,69 Br 24,81 %
Trouvé ,, 59,75 ,, 4,54 ,, 8,68 ,, 24,84 %	

7. 1-Phényl-indileucine VII.

On dissout 5 gr. de 1-phényl-indirubine dans 45 cm³ d'acide acétique glacial bouillant et l'on ajoute peu à peu en agitant fortement d'abord 15 gr. de poudre de zinc, puis 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Après 3 heures, la réaction est terminée. On essore, après refroidissement, et on extrait le résidu, qui contient encore de la poudre de zinc, avec de l'alcool bouillant contenant un peu d'acide chlorhydrique. L'indileucine cherchée cristallise par refroidissement. Le rendement est de 40% de la théorie. Pour l'analyse le dérivé a été cristallisé dans l'acétone; il forme des cristaux blancs fondant à 186°.

0,0624 gr. subst. ont donné 0,1864 gr. CO ₂ et 0,030 gr. H ₂ O	
0,1208 gr. subst. ont donné 9,9 cm ³ N ₂ (22°, 700 mm.)	
C ₂₂ H ₁₆ ON ₂	Calculé C 81,46 H 4,97 N 8,64 %
Trouvé ,, 81,47 ,, 5,37 ,, 8,73 %	

Scission alcaline. On chauffe un mélange de 1 gr. de produit et de 80 gr. de potasse caustique à 30% pendant 5 heures en autoclave à 250°. On décante la solution alcaline de produits résineux et on l'acidule par de l'acide chlorhydrique. Par extraction à l'éther on obtient du 1-phényl-dioxindole correspondant à celui qui a été décrit par *R. Stollé* et *M. Merkle*¹⁾. Par extraction des résines avec du benzène et évaporation partielle du dissolvant on obtient le diindole décrit par *H. de Diesbach* et *F. X. Wiederkehr*. Il est cependant à observer que cette scission alcaline se fait avec un mauvais rendement à l'encontre de celle de l'indileucine non substituée.

Action du chlorure de benzoyle. On chauffe à l'ébullition un mélange de 1 gr. de 1-phényl-indileucine et de 10 gr. de chlorure de benzoyle pendant une demi-heure. On essore, après refroidissement, le précipité jaune clair qui s'est formé, on le lave avec de l'éther et on le cristallise dans de l'alcool additionné d'un peu d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate de formule IX fond à 317°. Il teint la fibre animale en jaune citron qui passe à l'orange en présence d'alcali.

0,0524 gr. subst. ont donné 0,0167 gr. AgCl	
C ₂₉ H ₁₉ ON ₂ Cl	Calculé Cl 7,93 Trouvé Cl 7,88 %

On suspend le sel chlorhydrique précédent dans de l'alcool et l'on ajoute à l'ébullition quelques gouttes d'alcali caustique. Le produit entre en solution avec une coloration orangée. On dilue avec de l'eau, on essore le précipité orangé qui s'est formé et on le cristallise dans le xylène ou le chlorobenzène. Il fond à 307°. On est en présence de l'hydroxyde X qui redonne des sels en présence d'acides minéraux.

0,1673 gr. subst. ont donné 9,5 cm ³ N ₂ (12°, 723 mm.)	
C ₂₅ H ₂₀ O ₂ N ₂	Calculé N 6,54 Trouvé N 6,41 %

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

¹⁾ J. pr. [2] 139, 330 (1934).