

176. Sur l'aminolyse des amides. I. Aminolyse de l'acétanilide

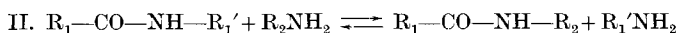
par Roland Jaunin.

(6 V 52)

La réaction d'aminolyse des amides peut être représentée par l'équation suivante:



Dans les conditions habituelles, la réaction est irréversible, parce que le dégagement du gaz ammoniac rompt l'équilibre qui pourrait s'établir. Par contre, dans le cas d'une amide monosubstituée, la réaction est réversible:



On sait depuis longtemps que la réaction I peut être utilisée comme mode de préparation des dérivés acylés des amines aromatiques¹⁾ et plus particulièrement des dérivés aromatiques de l'urée²⁾. Plus récemment, *Galat & Elion* ont montré qu'il s'agit d'une réaction générale applicable aussi aux amines aliphatiques, à condition de prendre les amines sous forme de sels (chlorhydrates de préférence³⁾).

La réaction II, par contre, ne paraît pas avoir été étudiée jusqu'à maintenant. Nous avons constaté qu'elle est en fait tout à fait générale, mais elle est difficile à mettre en évidence en raison de son extrême lenteur. Cependant, en travaillant en présence d'acide comme catalyseur, la réaction devient beaucoup plus rapide et peut alors être étudiée⁴⁾.

La réaction I apparaît ainsi comme un cas particulier de la réaction réversible II. De plus, comme la réaction II est catalysée par les acides, on comprend pourquoi, selon *Galat & Elion*, la réaction I se produit particulièrement bien avec les sels des amines.

Il nous paraît intéressant de rappeler que la réaction d'acidolyse des amides est également un processus général qui a été mis en évidence par *Cherbuliez & Landolt*⁵⁾. Cependant, dans ce cas, il ne semble pas que la réaction puisse être facilitée par un catalyseur.

¹⁾ *Kelbe*, B. **16**, 1199 (1883); *Just*, B. **19**, 1202 (1886); *Freund & Goldsmith*, B. **21**, 2461 (1888); *Hirst & Cohen*, Soc. **67**, 830 (1895); *Hurd, Dull & Martin*, Am. Soc. **54**, 1974 (1932).

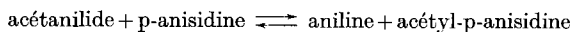
²⁾ *Fleischer*, B. **9**, 995 (1876); *Davis & Underwood*, Am. Soc. **44**, 2595 (1922); *Davis & Blanchard*, Am. Soc. **45**, 1816 (1923); **51**, 1790, 1801 (1929).

³⁾ *Galat & Elion*, Am. Soc. **65**, 1566 (1943).

⁴⁾ Dans une prochaine publication, nous préciserons l'influence de la nature et de la concentration du catalyseur.

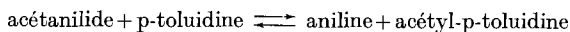
⁵⁾ *Cherbuliez & Landolt*, Helv. **29**, 1438 (1946).

Dans la réaction réversible:



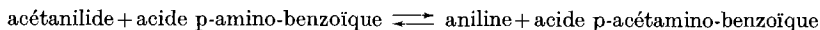
il a été possible d'établir, dans les deux sens, un bilan de la réaction en séparant quantitativement les constituants du mélange en corps neutres et corps basiques. Les corps neutres ont été dosés au spectrophotomètre; les bases ont été acétylées et les dérivés acétylés dosés également par spectrophotométrie. Nous avons ainsi constaté qu'en présence d'acide benzoïque comme catalyseur, et en chauffant à reflux en solution benzénique, c'est la réaction de gauche à droite qui se fait le plus facilement.

D'autre part, nous avons étudié, également dans les deux sens et en présence d'acide benzoïque comme catalyseur, la réaction réversible:



Ici, nous n'avons pas établi de bilan de la réaction, mais nous avons isolé et caractérisé les produits formés. En principe, les constituants du mélange obtenu ont été séparés en corps neutres et en corps basiques. Afin d'estimer la teneur des corps neutres en acétyl-p-toluidine, nous les avons oxydés par le permanganate, et nous avons séparé l'acide p-acétamino-benzoïque formé. Les corps basiques ont été acétylés, puis traités comme les corps neutres.

Finalement, nous avons étudié la réaction:



Dans ce cas, l'acide p-amino-benzoïque joue le rôle de catalyseur, et la réaction se produit en l'absence d'acide benzoïque. Malheureusement, du fait d'une décarboxylation partielle de l'acide p-amino-benzoïque, il n'est pas possible d'établir le bilan de cette réaction. C'est pourquoi nous nous sommes contenté d'isoler l'acide p-acétamino-benzoïque formé dans la réaction de gauche à droite.

Partie expérimentale.

1. *Acétanilide + p-anisidine.* On chauffe 13 h. à reflux, au bain-marie, une solution de 2,00 g d'acétanilide (14,8 mmol.), 4,00 g de p-anisidine (32,6 mmol.) et 2,00 g d'acide benzoïque dans 8 cm³ de benzène.

Extraction et analyse des bases: La solution benzénique est traitée par 50 cm³ d'éther, puis les bases sont extraites quantitativement avec 25 cm³ d'acide chlorhydrique 2-n. On récupère les corps neutres qui ont passé dans la phase aqueuse en épuisant celle-ci à l'éther (7–10 extractions), et on réunit les extraits étherés à la solution principale. Les bases sont alors libérées par la soude caustique, puis extraites au chloroforme (3–4 extractions). On traite ensuite la solution chloroformique par 5 cm³ d'anhydride acétique, et on porte un instant à l'ébullition. Après refroidissement, on agite avec de la soude caustique diluée en excès; les corps neutres qui ont passé dans la phase aqueuse sont récupérés par extraction au chloroforme. Finalement, la solution chloroformique est évaporée à sec au bain-marie. Le résidu de dérivés acétylés, qui pèse 5,15 g, a été analysé

par spectrophotométrie en procédant comme indiqué ci-dessous¹). L'analyse a donné: acétanilide $22 \pm 5\%$; acétyl-p-anisidine $78 \pm 5\%$.

Extraction et analyse des corps neutres: La solution principale, après séparation des bases, est traitée par 12 cm³ de soude caustique 2-n. afin d'en extraire l'acide benzoïque. La phase alcaline est épuisée à l'éther (4—5 extractions), et les extraits étherés sont réunis à la solution principale. Celle-ci donne par évaporation à sec un résidu neutre de 2,08 g. L'analyse spectrophotométrique a donné: acétanilide $40 \pm 4\%$; acétyl-p-anisidine $60 \pm 4\%$.

Le bilan de la réaction s'établit comme suit:

| | acétanilide | p-anisidine | aniline | p-acétanisi- dide | total |
|-------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------------|-------|
| Comp. init. mmol. | 14,8 | 32,6 | — | — | 47,4 |
| Comp. après 13 h. mmol. | $6,2 \pm 0,6$ | $24,4 \pm 1,6$ | $8,4 \pm 1,9$ | $7,5 \pm 0,5$ | 46,5 |

2. *Acétyl-p-anisidine + aniline.* On chauffe à reflux pendant 13 h., au bain-marie, une solution de 2,44 g d'acétyl-p-anisidine (14,8 mmol.), 3,00 g d'aniline (32,3 mmol.) et 2,00 g d'acide benzoïque dans 8 cm³ de benzène.

Extraction et analyse des bases: L'extraction se fait exactement comme dans le cas de la réaction inverse. Le résidu de dérivés acétylés pèse 4,50 g. L'analyse spectrophotométrique a donné: acétanilide $88 \pm 4\%$; acétyl-p-anisidine $12 \pm 4\%$.

Extraction et analyse des corps neutres: En procédant comme précédemment pour la réaction inverse, on obtient un résidu de corps neutres de 2,15 g. L'analyse spectrophotométrique a donné: acétanilide $25 \pm 2\%$; acétyl-p-anisidine $75 \pm 2\%$.

Bilan de la réaction:

| | p-acétanisi- dide | aniline | p-anisidine | acétanilide | total |
|-------------------------|----------------------|----------------|---------------|---------------|-------|
| Comp. init. mmol. | 14,8 | 32,3 | — | — | 47,1 |
| Comp. après 13 h. mmol. | $9,8 \pm 0,3$ | $29,3 \pm 1,3$ | $3,3 \pm 1,1$ | $4,0 \pm 0,3$ | 46,4 |

3. *Dosage spectrophotométrique d'un mélange d'acétanilide et d'acétyl-p-anisidine.* En principe, et pour autant qu'on connaisse les coefficients d'extinction nécessaires, deux déterminations de densités optiques suffisent pour doser un mélange de deux constituants dont les spectres d'absorption sont bien distincts. Cependant, dans le cas de l'acétanilide et de l'acétyl-p-anisidine, les courbes d'absorption dans l'UV. sont très voisines. C'est pourquoi, afin d'augmenter la précision de l'analyse, nous déterminons les densités optiques pour trois longueurs d'onde au lieu de deux. Nous obtenons ainsi un système de trois équations à deux inconnues que nous résolvons graphiquement. En effet, ces trois équations correspondent à trois droites qui, théoriquement, devraient être concourantes. Pratiquement, les trois droites se coupent en délimitant un petit triangle qui permet d'évaluer la précision de l'analyse.

Le mélange à analyser est dissous dans l'alcool absolu (10—15 mg par litre), et les densités optiques sont déterminées pour 240, 250 et 256 μ ²). Des mesures effectuées sur

¹) Les impuretés colorées présentes, d'ailleurs en très faibles quantités, ne modifient pas le spectre d'absorption dans l'UV.

²) L'appareil utilisé est un spectrophotomètre *Beckman*, modèle DU.

des séries de solutions de concentrations connues ont montré, pour l'acétanilide comme pour l'acétyl-p-anisidine, que les coefficients d'extinction pour ces trois longueurs d'onde n'étaient pas absolument indépendants de la concentration. C'est pourquoi nous déterminons d'abord la composition approximative du mélange en faisant un premier calcul d'orientation à l'aide de coefficients d'extinction correspondant à des concentrations quelconques des deux constituants. On fait ensuite le calcul définitif au moyen des coefficients d'extinction correspondant aux concentrations déterminées approximativement.

4. *Acétanilide + p-toluidine*. On chauffe 12 h. à reflux, au bain-marie, une solution de 2,0 g d'acétanilide (14,8 mmol.), 4,0 g de p-toluidine (37,5 mmol.) et 2,0 g d'acide benzoïque dans 8 cm³ de benzène¹).

Extraction et traitement des bases: La solution benzénique est traitée par 50 cm³ d'éther, et l'on extrait les bases avec 25 cm³ d'acide chlorhydrique 2-n. La phase aqueuse est ensuite épuisée à l'éther, et l'on réunit les extraits étherés à la solution principale. Les bases sont alors libérées par la soude caustique, puis extraites à l'éther. Par évaporation de l'éther, on obtient un résidu basique de 3,6 g.

Une prise de 507 mg de ce résidu, traitée par l'anhydride acétique, a donné 694 mg de dérivés acétylés (acétanilide et acétyl-p-toluidine). Ceux-ci ont ensuite été oxydés par une solution bouillante de permanganate de potassium additionné de sulfate de magnésium. Finalement, par extraction à l'éther et évaporation du solvant, nous avons obtenu un résidu de 75 mg d'acétanilide de F. 112° (épreuve du mélange). Le résidu basique de 3,6 g contient donc au minimum 370 mg d'aniline (4,0 mmol.).

Extraction et traitement des corps neutres: Pour extraire les corps neutres, on procède comme dans le cas de la réaction acétanilide + p-anisidine. Le résidu de corps neutres pèse 2,0 g.

Une prise de 300 mg de ce résidu a été traitée par une solution bouillante de permanganate de potassium en présence de sulfate de magnésium. Il s'est ainsi formé 162 mg d'un produit de F. 250°, identique à l'acide p-acétamino-benzoïque (épreuve du mélange)²). Le résidu de corps neutres (2,0 g) contient donc un minimum de 890 mg d'acétyl-p-toluidine (6,0 mmol.).

On peut aussi, par recristallisation, extraire directement de l'acétyl-p-toluidine du résidu de corps neutres. Une prise de 430 mg a donné après trois recristallisations dans l'eau 90 mg d'acétyl-p-toluidine de F. 144–145° (épreuve du mélange).

5. *Acétyl-p-toluidine + aniline*. Une solution de 2,0 g d'acétyl-p-toluidine (13,4 mmol.), 4,0 g d'aniline (43,0 mmol.) et 2,0 g d'acide benzoïque dans 8 cm³ de benzène est chauffée 12 h. à reflux, au bain-marie.

Extraction et traitement des bases: On traite la solution benzénique par 50 cm³ d'éther et 30 cm³ d'acide chlorhydrique 2-n., et on extrait les bases en procédant exactement comme ci-dessus dans le cas de la réaction inverse. Résidu basique: 3,8 g. Une prise de 436 mg, acétylée et oxydée comme précédemment, a donné 40 mg d'acide p-acétamino-benzoïque de F. 250° (épreuve du mélange). Le résidu basique contient donc au minimum 210 mg de p-toluidine (1,9 mmol.).

Extraction et traitement des corps neutres: En procédant comme précédemment, on obtient un résidu de corps neutres de 1,9 g. Une prise de 300 mg de ce résidu a donné, après oxydation, extraction à l'éther et évaporation du solvant, 78 mg d'acétanilide de F. 110° (épreuve du mélange). Par conséquent, le résidu de corps neutres contient au moins 490 mg d'acétanilide (3,7 mmol.).

6. *Acétanilide + acide p-amino-benzoïque*. On fond un mélange de 2,0 g d'acétanilide (14,8 mmol.) et 4,0 g d'acide p-amino-benzoïque (29,2 mmol.) à l'aide d'un bain d'huile à 170°, puis on laisse refroidir à 150–155° et maintient 2 h. à cette température.

¹) Un essai effectué sans benzène, à la même température, a donné des résultats analogues. Cependant, en solution benzénique, les produits obtenus étaient plus purs.

²) Un essai-témoin d'oxydation, effectué sur un échantillon d'authentique acétyl-p-toluidine, a donné un rendement de 80%.

La masse refroidie est traitée par 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré ($d = 1,12$), puis par de l'eau et de l'éther jusqu'à dissolution complète. Après séparation des deux phases, on épuise à l'éther la solution aqueuse, et on joint les extraits étherés à la solution étherée principale. Celle-ci est ensuite agitée avec 5 cm³ de soude caustique 2-n.; après avoir épuisé à l'éther la solution alcaline, on précipite l'acide p-acétamino-benzoïque à l'aide d'acide chlorhydrique concentré¹). On filtre et on récupère l'acide acétylé en solution en l'extrayant à l'éther. Rendement total: 330 mg (1,8 mmol.) d'acide p-acétamino-benzoïque de F. 250° (épreuve du mélange)²).

RÉSUMÉ.

L'aminolyse des amides représentée par l'équation II est une réaction générale réversible, catalysée par les acides. Trois exemples d'aminolyse de l'acétanilide sont décrits.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

177. Kurt H. Meyer

1883 — 1952.

(9 V 52)

Kurt Otto Hans Meyer est né à Dorpat (Estonie) le 29 septembre 1883. Fils de *Hans Horst Meyer* (qui, plus tard, occupa la chaire de pharmacologie expérimentale à l'Université de Vienne, et à qui l'on doit la théorie moderne de la narcose), il fut élevé à Marburg où il commença ses études. Il les poursuivit à l'University College de Londres, puis à l'Université de Leipzig où, sous la direction du célèbre *Hantzsch*, il obtint le grade de Dr phil. en 1907; sa thèse de doctorat porte le titre: „Untersuchungen über Halochromie“. Il s'est éteint à Menton le 14 avril 1952.

Le savant.

Habilité comme privat-docent de chimie à l'Université de Munich en 1911, il y fut nommé directeur-adjoint du laboratoire de chimie physique en 1913 et professeur extraordinaire en 1917. Son travail d'habilitation: „Über die Keto-Enol Tautomerie“ fut très remarqué et forma le point de départ d'une longue série de recherches sur la desmotropie. Il montra dans une douzaine de publications que les

¹) La précipitation de l'acide p-acétamino-benzoïque par l'acide chlorhydrique se fait beaucoup plus difficilement si la solution contient du chlorhydrate de l'acide p-amino-benzoïque; d'où la nécessité de la séparation préalable de l'acide p-amino-benzoïque.

²) Il est impossible de déterminer la quantité d'aniline qui s'est formée à partir de l'acétanilide, car pendant le chauffage une petite quantité d'acide p-amino-benzoïque se décarboxyle en donnant également de l'aniline.