

189. Transpositions d'hydroxyquinones II¹).
Produits de transposition de l'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4'
et de l'hydroxy-2-diméthoxy-4,4'-diquinone

par **Th. Posternak, R. Huguenin et W. Alcalay.**

(26 VI 56)

L'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4' (I) dont la préparation est décrite dans la communication précédente²) est une substance jaune, douée de propriétés quinoniques normales; en particulier, elle libère 4 atomes d'iode d'une solution acide d'iodure de potassium et se combine à deux molécules de cyclopentadiène. Comme nous l'avons constaté il y a plus de 12 ans³), elle se convertit sous l'action des acides en un isomère rouge brun dépourvu de propriétés quinoniques; nous avons repris récemment l'étude de ce dernier.

La transposition mentionnée a lieu presque instantanément à chaud en présence d'acide sulfurique dilué; mais elle s'effectue aussi, beaucoup plus lentement il est vrai, sous l'action de l'acide acétique en présence d'eau, à température ordinaire. Le même produit de transposition s'obtient dans des conditions analogues à partir du dérivé acétylé ou de l'éther méthylique de l'hydroxydiquinone; dans ce cas, la réaction comporte resp. une désacétylation ou une déméthylation de la substance.

Le produit de transposition est soluble à froid dans la soude caustique, mais insoluble dans les carbonates et hydrogénocarbonates alcalins; il fournit des dérivés mono-acylés et un éther monométhylrique insolubles dans les alcalis froids, ce qui rend probable la présence d'un groupement phénolique ou énolique faiblement acide, qui se laisse d'ailleurs déceler et doser d'après *Zerewitinoff*.

Le produit de transposition contient, d'autre part, deux groupes méthyle fixés au carbone. Il peut être régénéré, en grande partie, après un traitement prolongé au moyen des alcalis ou des acides, ce qui indique évidemment l'absence de fonctions dont l'hydrolyse amènerait une scission de la molécule en deux ou plusieurs fragments.

Les spectres IR. du produit de transposition et de son éther méthylique comportent une bande vers 5,65 μ qui pouvait être attribuée à une lactone. Des titrages acidimétriques et potentiométriques permettent en effet de déceler *deux groupements lactoniques*. En tenant

¹) Communiqué en partie au XIVe Congrès International de Chimie de Zurich (26 juillet 1955); résumés des communications, p. 28.

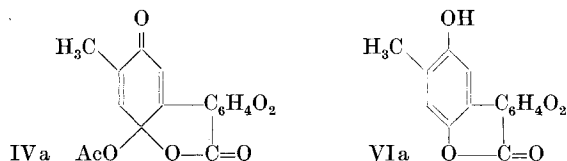
²) *Th. Posternak, W. Alcalay & R. Huguenin, Helv.* **39**, 1556 (1956).

³) *W. Alcalay, Thèse, Lausanne 1944.*

compte du groupe hydroxyle mentionné plus haut, on peut ainsi attribuer des fonctions déterminées aux 5 atomes d'oxygène de la formule brute $C_{14}H_{10}O_5$ du produit.

L'éther méthylique du produit de transposition a été oxydé par le permanganate de potassium (6 at. O actif). L'ensemble des produits obtenus a été méthylié par le sulfate de méthyle et soumis ensuite à une nouvelle oxydation permanganique (0,3 at. O actif). Il se forme ainsi de l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque (V), ce qui indique la présence d'un squelette toluhydroquinonique dans la substance de départ. L'obtention de l'acide monobasique V rend, d'autre part, très peu probable l'existence, dans le produit primitif, d'un système de deux noyaux carbocycliques condensés.

Par oxydation chromique ménagée, en solution acétique, le produit de transposition fournit un composé jaune $C_{14}H_{10}O_6$ (III) possédant des propriétés d'acide quinonique. Il s'agit sans doute d'un dérivé de la toluquinone formé par oxydation du groupement toluhydroquinonique mentionné ci-dessus. Chauffé au dessus de son F., l'acide III perd de l'anhydride carbonique en se convertissant en un corps neutre. D'autre part, il libère deux atomes d'iode d'une solution acide d'iodure de potassium *en régénérant le produit de transposition primitif*. Au cours de cette dernière réaction, il y a eu évidemment, pour commencer, réduction de la quinone en hydroquinone; comme le produit de transposition formé finalement ne contient qu'un seul groupe hydroxyle libre, il faut en conclure que le deuxième hydroxyle du groupement toluhydroquinonique y est bloqué par lactonisation conformément à la formule partielle VIa. Sous l'action de l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique concentré, l'acide quinonique III fournit un corps neutre $C_{16}H_{12}O_7$ qui représente sans doute un dérivé acétylé de lactol IVa. Dans les formules IVa et VIa, le reste $C_6H_4O_2$ doit contenir le deuxième groupement lactonique.



A côté de l'acide quinonique III, l'oxydation chromique fournit un produit insoluble dans l'hydrogénocarbonate mais soluble dans le carbonate de sodium, répondant à la formule $(C_8H_6O_3)$ et de constitution actuellement indéterminée.

Traité à froid par l'hydrate d'hydrazine, le produit de transposition subit très aisément une scission remarquable, avec rupture d'une liaison entre deux carbones. L'un des fragments formés est le dihydrazide XVI de l'acide mésaconique⁴). L'autre produit d'hydrazinolyse représente l'hydrazide XIV de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique. Sa structure a été établie de la manière suivante: par

hydrolyse chlorhydrique, le produit XIV fournit de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XII) qui, par distillation dans le vide, se convertit en sa lactone X. Celle-ci a été obtenue, d'autre part, comme suit, par synthèse. Le diméthoxy-1,4-méthyl-6-benzène (XVII) contient, comme on sait, un emplacement facilement substituable en 3; il a fourni, par chlorométhylation au moyen du formaldéhyde et de l'acide chlorhydrique, le chlorure de diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzyle (XVIII). Celui-ci a été transformé sous l'action du cyanure de sodium en nitrile XIX qui, par hydrolyse alcaline, s'est converti en acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XX). Ce dernier, traité par l'acide bromhydrique à 47% bouillant, subit une déméthylation accompagnée d'une lactonisation partielle qui est complétée par distillation dans le vide; on obtient ainsi la lactone X, identique au composé obtenu à partir du produit d'hydrazinolyse.

La scission par hydrazinolyse s'effectue également aux dépens du dérivé méthylé VII du produit de transposition; à côté du dihydrazide mésaconique XVI, il se forme ainsi l'hydrazide de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique (XV). L'acide libre XIII obtenu par l'hydrolyse alcaline a été converti, au moyen du sulfate de méthyle, en acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XX); sous l'action de la chaleur, il a fourni sa lactone XI.

Si nous revenons à la formule VIa, il nous faut maintenant attribuer au reste $C_6H_4O_2$ une structure qui puisse expliquer les scissions observées. Les faits exposés rendent probable, pour le produit de transposition de l'hydroxy-2-ditoluquinone I, la formule VIb qui représente la dilactone de la forme énolique de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4- α -(citraconyl-1)-phénylacétique ou encore le γ -(*oxo-2-hydroxy-5-méthyl-6-coumarannylidène-3*)- α -méthyl- Δ^2 -buténolide.

Si nous considérons en particulier les réactions d'hydrazinolyse, on voit qu'elles s'effectuent sans doute par l'intermédiaire du dihydrazide VIII qui dérive d'un acide β -cétonique. Il est remarquable, dans ces conditions, qu'il ne se forme pas une pyrazolone; on mentionne toutefois dans la littérature au moins une réaction d'une certaine analogie: la scission par hydrazinolyse de l'ester benzoyl-pyruvique avec formation d'oxalhydrazide⁵). D'autre part, d'après la formule VIb, on devrait s'attendre à la formation du dihydrazide citraconique et non à celle du dihydrazide mésaconique (XVI) obtenu effectivement: il s'est donc produit, lors de l'hydrazinolyse, une de ces transpositions stériques de dérivé citraconique (*cis*) en dérivé mésaconique (*trans*) que l'on observe en d'autres circonstances.

Ajoutons que la formule VIb contient une double liaison semi-cyclique pouvant donner lieu à une stéréo-isomérie *cis-trans*. L'examen de modèles montre toutefois que le stéréo-isomère de VIb contenant

⁴) M. Freri, Gazz. chim. ital. **66**, 23 (1936).

⁵) C. Bülow, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 2200 (1904).

les deux ponts lactoniques en *cis* est soumis à un empêchement stérique tel que son existence devient peu probable.

On a pu finalement confirmer par voie purement synthétique la formule VIb du produit de transposition. Lorsqu'on chauffe quelques minutes à 155–160°, en présence de pyridine ou d'acétate de sodium anhydre, un mélange d'anhydride citraconique (IX) et de lactone X de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique, le groupe carbonyle 1 de l'anhydride se condense facilement, par élimination d'eau, avec le groupe méthylène de la lactone. On obtient ainsi le produit de transposition VIb. Par une réaction analogue, la condensation de la lactone XI de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique avec l'anhydride citraconique (IX) conduit au dérivé méthylé VII du produit de transposition. Lors de ces synthèses, il ne semble pas se former en quantité notable l'isomère XXI.

Mentionnons encore quelques réactions d'hydrogénation observées avec les substances VIb, VII et III.

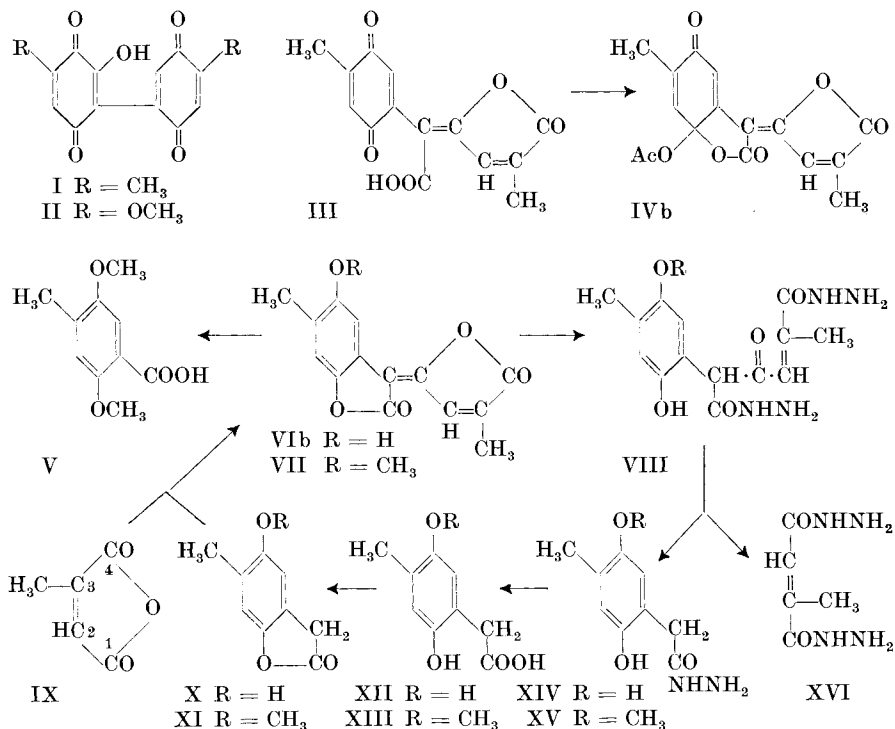
Par hydrogénation catalytique en solution alcoolique en présence d'oxyde de platine, le produit de transposition VIb consomme rapidement deux molécules d'hydrogène. En solution acétique, il en consomme par contre trois⁶⁾: à part la réduction des deux doubles liaisons éthyléniques, il se produit sans doute une hydrogénolyse d'un groupement lactonique; dans les mêmes conditions, l'acide quinonique III consomme rapidement, comme il fallait s'y attendre, 4 mol. H₂. Sous l'action de la poudre de zinc et de l'acide acétique, il y a formation, à partir de VIb, d'un produit dihydrogéné répondant, comme on le verra un peu plus loin, à la formule XXII; une substance analogue (XXIII) s'obtient dans les mêmes conditions à partir de l'éther méthyllique VII du produit de transposition.

Par hydrazinolyse, les substances dihydrogénées XXII et XXIII fournissent d'une part resp. les hydrazides XIV et XV, d'autre part le dihydrazide de l'acide méthylsuccinique. Par ozonolyse, le produit XXIII donne naissance, après traitement par l'eau, à de l'acide méthylsuccinique XXIV; il ne nous a pas été possible de saisir à l'état pur la lactone XXV de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylglyoxylique dont la formation est aussi à prévoir. Ces réactions indiquent clairement que c'est la double liaison du groupement α -méthyl- Δ^2 -buténolide qui est hydrogénée par le zinc et l'acide acétique.

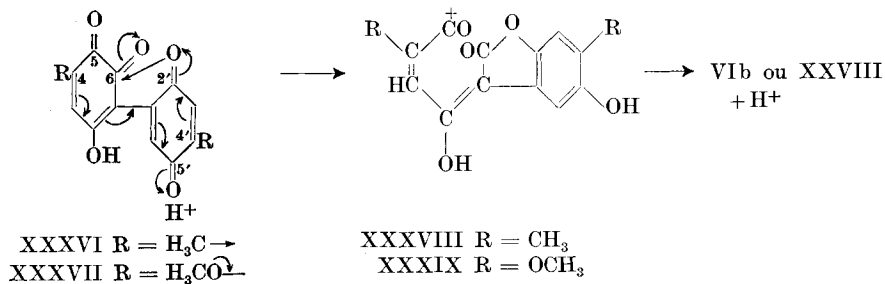
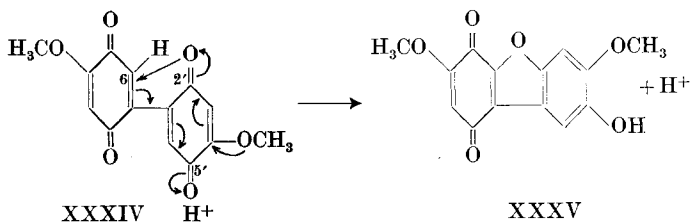
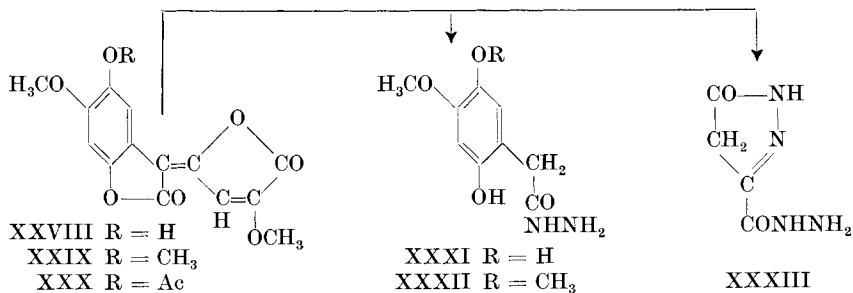
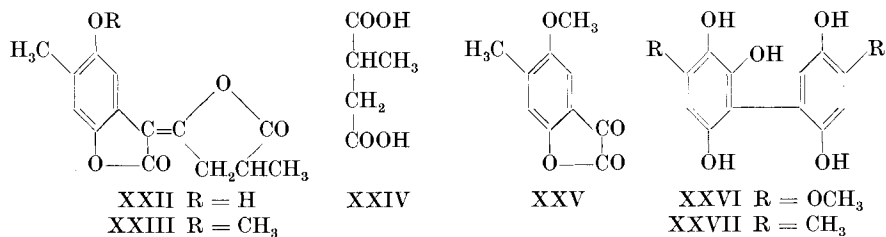
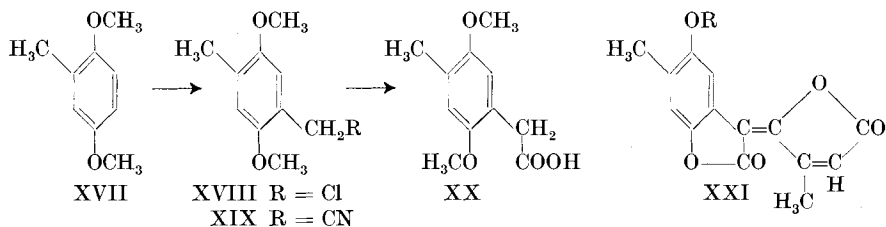
La préparation du *pentahydroxy-2,3,6,3',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle* (XXVI) a été décrite dans le mémoire précédent²⁾. Nous avons cherché à l'oxyder dans diverses conditions en diquinone II correspondante. Il nous a été impossible d'isoler cette dernière; nous n'avons pu obtenir qu'une substance ayant les propriétés du produit

⁶⁾ Il se produit ensuite une consommation très lente résultant peut-être de l'hydrogénolyse d'un deuxième groupement lactonique ou encore d'une hydrogénation du noyau aromatique.

de transposition XXVIII correspondant. Des essais d'oxydation parallèles du composé XXVI et du pentahydroxy-ditolyle XXVII²⁾ nous ont montré que, dans des conditions permettant la formation exclusive, à partir de XXVII, de l'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4' (I), on n'obtient, à partir de XXVI, que le produit de transposition XXVIII. Il se forme sans doute intermédiairement l'hydroxy-2-diméthoxy-4,4'-diquinone (II) cherchée, mais celle-ci se transpose avec une facilité telle qu'il devient impossible de la saisir. Par ses spectres d'absorption IR. et UV. (fig. 1 et 2), le produit XXVIII rappelle le premier produit de transposition VIb. Il a été caractérisé par son éther monométhyle XXIX et par son dérivé acétylé XXX. Il contient également un double groupement lactonique. Par hydrazinolyse, les produits XXVIII et XXIX fournissent d'une part resp. les hydrazides XXXI et XXXII des acides dihydroxy-2,5-méthoxy-4-phénylacétique et hydroxy-2-diméthoxy-4,5-phénylacétique; d'autre part, il se forme, dans les deux cas, l'hydrazide XXXIII de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3. Cette dernière substance XXXIII prend naissance, comme on sait, aux dépens de l'ester oxalacétique en présence d'hydrazine⁷⁾. Nous avons constaté qu'elle se forme, dans les



⁷⁾ R. v. Rothenburg, J. prakt. Chem. **51**, 56 (1895); Th. Curtius & H. Gockel, *ibid.* **83**, 279, 289 (1911).



mêmes conditions, à partir de l'ester diméthylque de l'acide méthoxymaléique (dont le produit de transposition XXVIII représente un dérivé) ainsi d'ailleurs qu'à partir de l'ester méthoxyfumarique.

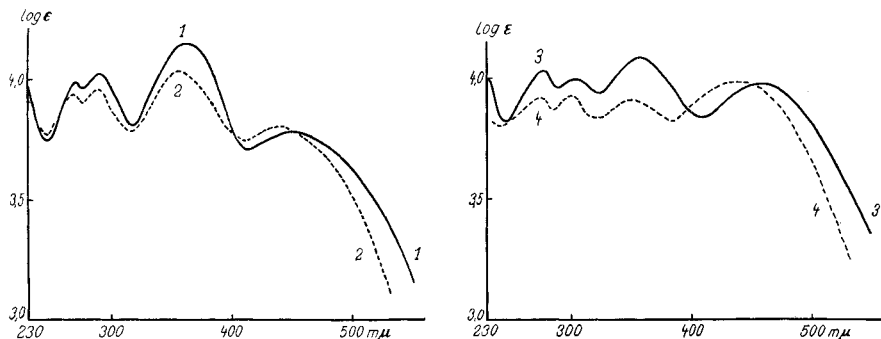


Fig. 1.

Spectres d'absorption dans l'alcool (spectrophotomètre *Beckman* mod. DU).

- 1^o Produit de transposition VIb. λ_{\max} : 269; 288; 361; 450 m μ ; log ϵ_{\max} : 3,99; 4,02; 4,15; 3,77.
- 2^o Dérivé méthylé VII. λ_{\max} : 267; 287; 354; 435 m μ ; log ϵ_{\max} : 3,94; 3,96; 4,04; 3,79.
- 3^o Produit de transposition XXVIII. λ_{\max} : 277; 302; 357; 458 m μ ; log ϵ_{\max} : 4,03; 3,98; 4,09; 3,97.
- 4^o Dérivé méthylé XXIX. λ_{\max} : 274; 301; 348; 439 m μ ; log ϵ_{\max} : 3,92; 3,93; 3,91; 3,98.

Dans les spectres IR. (fig. 2) des substances VIb, VII et XXVIII, la bande vers 5,65 μ mentionnée précédemment correspond aux vibrations ν (C=O) des deux cycles lactoniques non saturés à 5 atomes. Dans le spectre du dérivé dihydrogéné XXIII il apparaît une deuxième bande vers 5,50 μ correspondant probablement aux vibrations du carbonyle du groupement lactonique qui a été partiellement hydrogéné et qui contient encore une double liaison semicyclique en γ ⁸⁾. D'autres fortes bandes voisines, de plus grande longueur d'onde, sont dues peut-être aux doubles liaisons éthyléniques.

Les transpositions qui viennent d'être décrites présentent certaines analogies avec des réactions de la ditoluquinone-4,4' et de la diméthoxy-4,4'-diquinone observées par *H. Erdtman*⁹⁾. Sous l'action de la chaleur ou, dans le cas de la diméthoxy-4,4'-diquinone XXXIV, sous celle des acides, il se forme des dérivés dibenzofuranniques tels que le composé XXXV. Cette réaction s'effectue avec une facilité particulière à partir de la diquinone XXXIV. Le mécanisme électronique proposé par *Erdtman* pour expliquer la catalyse acide découle sans autre des formules XXXIV et XXXV. Il comporte l'expulsion intermédiaire en position 6 d'un ion hydride qui céderait ses deux électrons au deuxième noyau quinonique en régénérant ainsi le proton catalyseur qui s'était fixé primitivement sur l'oxygène du carbone 5'; une attaque en 6 par l'oxygène polarisé négativement situé en 2' amènerait la formation de la liaison oxydique.

⁸⁾ Cf. *L. J. Bellamy*, *The Infra-red Spectra of complex Molecules*, Methuen & Co., London 1954, p. 160.

⁹⁾ *Proc. Royal Soc. [A]* **143**, 223 (1934).

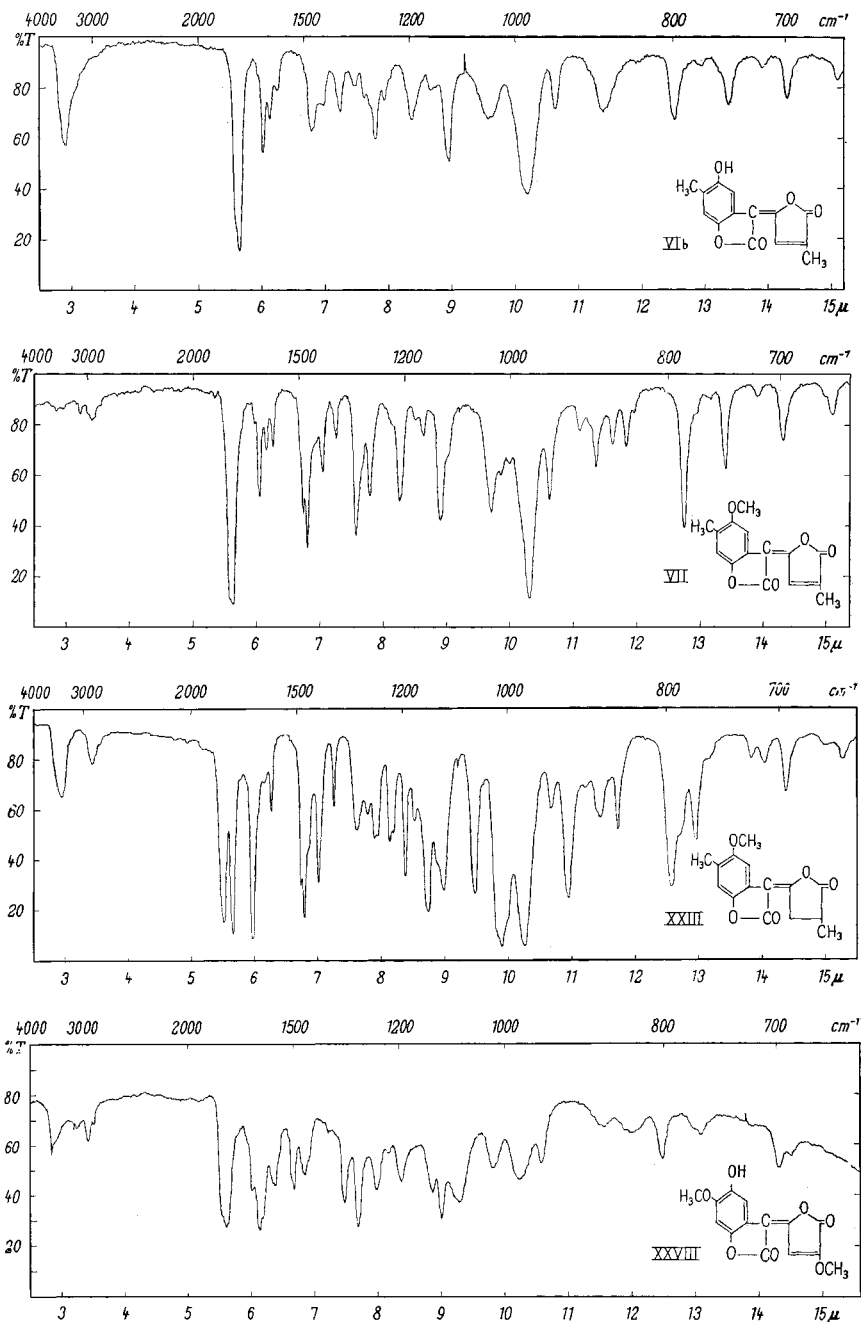


Fig. 2.

Spectres d'absorption IR. dans KBr solide (spectrophotomètre *Perkin-Elmer* mod. 21).

On pourrait proposer, dans notre cas, un mécanisme analogue (formules XXXVI—XXXIX) qui comporterait cette fois l'ouverture du noyau hydroxyquinonique par rupture entre les deux atomes $C_{(5)}$ et $C_{(6)}$ avec formation intermédiaire d'un ion acylium (XXXVIII ou XXXIX). Ce mécanisme expliquerait notamment pourquoi les groupes méthoxyle en 4 et 4' qui, liés à un système conjugué non saturé, cèdent plus aisément des électrons que les groupes méthyle, facilitent particulièrement ces transpositions en favorisant la polarisation négative des oxygènes situés en 2' et en 5'.

Les spectres IR. ont été déterminés par M. Dr P. Zoller, Institut de Chimie organique de l'Université de Bâle (Dir. Prof. T. Reichstein). Nous le remercions en outre de ses indications concernant leur interprétation.

La plupart des micro-analyses ont été effectuées par M. Dr K. Eder, Ecole de Chimie, Genève.

Partie expérimentale.

Produit de transposition VIb de l'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4': γ -oxo-2-hydroxy-5-méthyl-6-coumaranylidène-3)- α -méthyl- Δ^{α} -buténolide.

Préparation du produit de transposition. 500 mg d'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4' sont dissous à chaud dans 40 cm³ d'alcool méthylique. On ajoute 20 cm³ d'acide sulfurique à 10% et chauffe 10 min à l'ébullition à reflux; au bout de quelques secondes déjà, il se forme un abondant précipité d'aiguilles rouges. Le produit lavé à fond à l'eau (440 mg) est recristallisé dans 60 parties d'acide acétique glacial. Aiguilles ou tablettes rouge brun de F. 271—273°.

$C_{14}H_{10}O_5$	Calculé C 65,12	H 3,90	H actif 0,38%	Pds mol. 258
	Trouvé ,, 64,96	,, 3,87	,, 0,37%	,, 261 (Rast)

Oxydée d'après R. Kuhn & F. l'Orsa¹⁰⁾ (dosage de $-\dot{C}-CH_3$) la substance a fourni 1,8 mol. d'acide acétique isolé sous forme d'acétate de sodium de F. et F. de mélange 319—325°.

La transposition s'effectue aussi en 24 h à température ordinaire en présence d'acide acétique à 70%. Dans le même dissolvant, à froid, on obtient également le produit de transposition à partir des dérivés suivants de l'hydroxy-2-ditoluquinone: dérivé acétylé, au bout de 3 jours; dérivé méthylé, au bout d'une semaine.

La substance de transposition est insoluble dans le carbonate de sodium dilué mais se dissout, en jaune, dans la soude caustique diluée. Par acidification, le produit se sépare en flocons rouges qui, fraîchement précipités, se dissolvent dans les hydrogencarbonates alcalins; après un séjour de quelques heures en présence d'acide minéral, cette solubilité disparaît (actonisation de la substance). Par recristallisation dans l'acide acétique, on récupère le produit de transposition de départ à l'état pur.

Le produit ne libère pas l'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium dans les conditions du titrage d'après Valeur. Il ne réagit pas avec le cyclo-pentadiène ou avec l'ortho-phénylène-diamine.

Après un traitement de 10 h à l'ébullition, en atmosphère d'azote, dans KOH méthylalcoolique 1-n., on récupère 67% du produit de départ. Après 10 h d'ébullition à reflux dans une solution 1-n. de H_2SO_4 dans l'acide acétique à 80%, on retrouve 80% de substance inaltérée.

Titrage. Le produit (11—12 mg) a été dissous à chaud dans un excès de NaOH 0,1-n.; après dilution à 50 cm³, on titre en retour en présence de bleu de bromothymol.

Mol. NaOH consommées par mol. de substance: Calculé 2,00 Trouvé 2,12

¹⁰⁾ Z. angew. Chem. **44**, 850 (1931).

Le titrage a aussi été effectué par voie potentiométrique. On a trouvé pour l'acide bi-basique formé par hydrolyse du double groupement lactonique approximativement: $pK_2 = 6,5$; $pK_1 = 2,5$.

Dérivé acétylé. Il s'obtient par 1—2 min de chauffe à ébullition en présence d'une partie d'acétate de sodium anhydre et de 10 parties d'anhydride acétique, ou encore à froid, en présence d'un mélange de 95 vol. d'anhydride acétique et de 5 vol. d'acide sulfurique concentré. Recristallisé dans l'acide acétique glacial, le produit fond à 214—215°.

$C_{16}H_{12}O_8$	Calculé C 64,00	H 4,03%	Pds mol. 300
	Trouvé „ 64,10	„ 4,03%	„ 324 (<i>Rast</i>)

Le même produit est présent dans le mélange résultant de la réaction de *Thiele* sur l'hydroxy-2-ditoluquinone¹¹⁾.

On a préparé d'autre part, par traitement avec l'anhydride chloracétique en présence de pyridine, le dérivé chloracétylé de F. 249°, et au moyen du chlorure de *o*-chlorobenzoyl en présence de pyridine, le dérivé *o*-chlorobenzoylé de F. 233°.

Dérivé méthylé VII. 1 g de produit de transposition est dissous à chaud dans 12 cm³ NaOH 1-n. Après refroidissement, on ajoute 3 cm³ de sulfate de méthyle et 16 cm³ NaOH 2,4-n., et agite 20 min; cette suite d'opérations est encore répétée 4 fois. Finalement on laisse reposer 4 h après adjonction de 16 cm³ NaOH 2,4-n. On acidifie au congo au moyen d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé, essoré et lavé au bout d'une heure, est presque entièrement soluble dans l'hydrogénéocarbonate de sodium. Recristallisé dans l'acide acétique glacial, il perd toute propriété acide par suite de lactonisation, et sa solubilité dans l'acide acétique diminue considérablement. Obtenu 0,74 g (aiguilles rouge vif) de F. 225—226°.

$C_{15}H_{12}O_5$	Calculé C 66,17	H 4,44	—OCH ₃ 11,40%
	Trouvé „ 66,12	„ 4,62	„ 11,34%

Dérivé dihydrogéné XXII. Une suspension de 100 mg de produit de transposition dans 2 cm³ d'acide acétique glacial est chauffée à l'ébullition; on introduit d'un coup 300 mg de poudre de zinc. La couleur du liquide pâlit rapidement. Au bout de 30 sec on essore et lave le zinc rapidement à l'acide acétique chaud; les filtrats sont versés dans 10 vol. d'eau glacée. Après quelques heures à 0°, le produit orange séparé (70 mg) est essoré et recristallisé dans 15—20 parties d'acide acétique. Aiguilles ou tablettes beige de F. 225—226° donnant une coloration verte fugace avec le chlorure ferrique.

$C_{14}H_{12}O_5$	Calculé C 64,42	H 4,66%	Trouvé C 64,61	H 4,65%
-------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Dérivé dihydrogéné XXIII de l'éther méthylique VII. Il a été préparé à partir du dérivé méthylé VII du produit de transposition exactement dans les mêmes conditions que le composé précédent. Ce dernier le fournit, d'autre part, par méthylation au moyen du sulfate de méthyle. Aiguilles jaunes de F. 174—175°.

$C_{15}H_{14}O_5$	Calculé C 65,69	H 5,15%	Trouvé C 65,77	H 5,36%
-------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Oxydation chromique. Acide quinonique III: 1,2 g de produit de transposition sont dissous à chaud dans 190 cm³ d'acide acétique glacial stabilisé par distillation sur l'anhydride chromique. On refroidit et introduit, avant que le produit ne commence à cristalliser, 4,65 cm³ d'une solution 6,07-n. d'anhydride chromique dans l'acide acétique (3 at. O actif). On laisse reposer 30 min. Les solutions provenant de 4 opérations semblables sont réunies et versées dans 3 vol. d'eau. On épuise au chloroforme, lave à l'eau et sèche la solution chloroformique sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant dans le vide, le résidu (3,3 g) est mis à digérer avec 10 cm³ d'alcool; la partie non dissoute est reprise par 300 cm³ de chloroforme. La solution chloroformique est d'abord extraite à 4 reprises au moyen de 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium, puis au moyen de carbonate de sodium 1-m.

L'extrait carbonato-sodique acidifié à l'acide chlorhydrique est épuisé au chloroforme. Après dessiccation, la solution organique est évaporée à sec, dans le vide. Le résidu (350 mg) fournit, par recristallisation dans l'acide acétique glacial (50—100 parties),

¹¹⁾ *Th. Posternak, W. Alcalay & R. Huguenin, Helv. 39, 1556 (1956).*

112 mg de plaquettes rouges (losanges) de F. 313—314⁰ (corr.; bloc *Maquenne*). Le produit ne libère pas d'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium.

(C₈H₆O₃)_n Calculé C 64,00 H 4,03% Trouvé C 63,96 H 4,07%

Les trois premiers extraits par l'hydrogénocarbonate de sodium sont réunis, lavés au chloroforme et acidifiés. Le précipité formé est essoré. Le filtrat est extrait au chloroforme et le résidu obtenu après évaporation de cette solution chloroformique est réuni au précipité précédent. Obtenu en tout 1,58 g d'acide quinonique III brut. Par plusieurs recrystallisations dans l'acide acétique glacial, le F. (déc.) s'élève à 239—240⁰ (corr.; bloc *Maquenne*). Plaquettes jaunes de caractère nettement acide au congo.

C₁₄H₁₀O₆ Calculé C 61,32 H 3,68% Trouvé C 61,20 H 3,84%

Chauffée au-dessus de son F. dans un courant d'azote, la substance dégage de l'anhydride carbonique. Le résidu fournit par sublimation dans le vide poussé (150—230⁰; 0,08 mm Hg) des aiguilles rouges de F. 254⁰ et de caractère neutre.

Titrage iodométrique de l'acide quinonique III. Dissoute dans l'acide acétique glacial, la substance III libère de l'iode par addition d'une solution d'iodure de potassium acidifiée à l'acide sulfurique. Titrage au thiosulfate.

Calculé (monoquinone) 2 at. I Trouvé 2,04; 2,12 at. I

Après la décoloration de l'halogène au moyen du thiosulfate, le liquide est extrait au chloroforme. La solution chloroformique lavée à l'eau et séchée laisse, après évaporation, un résidu cristallin. Celui-ci, après recrystallisation dans l'acide acétique, est identifié par son F. et F. de mélange au produit de transposition VIb.

Dérivé acétylé IVb de lactol: 46 mg d'acide quinonique III sont traités par 0,3 cm³ de réactif de *Thiele* à température ordinaire. Au bout de 4 h, les plaquettes hexagonales jaunes du produit de départ se sont converties en aiguilles de même couleur qu'on recrystallise dans l'anhydride acétique. Obtenu 45 mg de F. 240⁰; la substance est de caractère neutre et ne libère plus l'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium.

C₁₆H₁₂O₇ Calculé C 60,76 H 3,83% Trouvé C 60,60 H 4,00%

Oxydation permanganique. Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque (V). 544 mg de dérivé méthylé VII du produit de transposition sont dissous dans 45 cm³ de dioxanne chaud. Après refroidissement, on introduit goutte à goutte, en agitant, 20 cm³ KMnO₄ à 6% (5,6 at. O). L'oxydant est réduit instantanément. On essore le bioxyde de manganèse qu'on lave au moyen d'un mélange de dioxanne et d'eau (2:1 en vol.). Les liqueurs concentrées sous vide à 7—8 cm³ sont traitées à chaud par 0,83 cm³ NaOH 2,4-n. On introduit 1,5 cm³ de sulfate de méthyle, 8 cm³ NaOH 2,4-n. et agite 20 min à la machine. Cette suite d'opérations est répétée encore 4 fois. Le liquide alcalin est concentré sous vide à 1/3 de vol. et acidifié au congo par H₂SO₄ 10-n. On extrait une douzaine de fois à l'éther. Le résidu obtenu après évaporation de l'éther est repris par 10 cm³ d'acétone. On introduit goutte à goutte, en agitant et en refroidissant dans la glace, 1 cm³ KMnO₄ à 6% (0,3 at. O); à ce moment l'oxydant n'est plus réduit instantanément. Après essorage et lavage à l'éther du bioxyde de manganèse, les liqueurs réunies sont évaporées sous vide et le résidu est repris à l'éther. On agite avec de l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux. La fraction soluble isolée, après acidification, par extraction à l'éther (115 mg), cristallise après évaporation du dissolvant. Après reprise par un peu d'éther et filtration, on recrystallise le produit (15 mg) dans 1,5 cm³ d'eau. Longues aiguilles de F. 124—124,5⁰, de même que le F. du mélange avec de l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque¹²).

Hydrazinolyses: a) *du produit de transposition VIb.* On recouvre 1 g de produit de 3 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 98—99%. La substance se dissout avec échauffement. Au bout de 2 h 1/2 de repos, on essore l'hydrazide XIV de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique et on lave à l'alcool méthylique. Par recrystallisation dans 4 parties d'eau, on obtient de fines aiguilles incolores (440 mg) de F. 197—198⁰.

C₉H₁₂O₃N₂ Calculé C 55,12 H 6,16 N 14,29%
 Trouvé „ 54,93 „ 6,07 „ 14,62%

¹²) H. Gilmann, J. Swiss, H. B. Willis & F. A. Yeoman, J. Amer. chem. Soc. **66**, 798 (1944).

La première eau-mère contenant l'excès d'hydrate d'hydrazine est mélangée à l'alcool méthylique de lavage; il se dépose des cristaux de dihydrazide mésoaconique de F. 220° qu'on obtient plus facilement de la manière indiquée ci-après en b).

b) *du dérivé méthylé VII du produit de transposition.* 1 g de dérivé méthylé est traité comme ci-dessus par l'hydrate d'hydrazine. L'hydrazide XV de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique, essoré et lavé 2 fois avec 0,5 cm³ d'alcool méthylique, est recristallisé dans 50 parties de dioxanne. Plaquettes rectangulaires (622 mg) de F. 207 à 209°. Coloration bleu-vert avec le chlorure ferrique en solution alcoolique.

$C_{10}H_{14}O_3N_2$	Calculé C 57,13	H 6,71	N 13,33%
	Trouvé „ 56,96	„ 6,67	„ 13,82%

L'alcool méthylique de lavage et la première eau-mère contenant l'excès d'hydrate d'hydrazine sont mélangés et évaporés à sec dans le vide sulfurique. On reprend par un peu d'alcool méthylique. L'insoluble (467 mg) est extrait par 3 parties d'eau bouillante (on filtre à chaud). Il se sépare de gros prismes de dihydrazide mésoaconique XVI qu'on purifie par recristallisation dans l'eau. Obtenu 320 mg de F. et F. de mélange⁴⁾ 221° (déc.).

$C_5H_{10}O_2N_4$	Calculé C 37,97	H 6,37	N 35,43%
	Trouvé „ 37,90	„ 6,51	„ 35,75%

c) *du dérivé dihydrogéné XXII.* 100 mg du dérivé dihydrogéné XXII fournissent, par cristallisation directe, après le traitement par l'hydrate d'hydrazine, 50 mg d'hydrazide XIV de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique de F. 196—198° après recristallisation dans l'eau. La substance gommeuse présente dans la première eau-mère ne fournissant rien de cristallisé, on la chauffe 3 h à l'ébullition avec 4 cm³ de Ba(OH)₂ méthylalcoolique 0,5-n. Le précipité de sel de baryum est essoré et décomposé par la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique. Après évaporation du filtrat du sulfate de baryum, on extrait le résidu à l'éther. Par évaporation lente, la solution étherée dépose des cristaux identifiés par leur F. et F. de mélange (110—112°) à l'acide *d,l*-méthyl-succinique (XXIV).

Ozonation du dérivé dihydrogéné XXIII. 155 mg de dérivé dihydrogéné XXIII de l'éther méthylique du produit de transposition sont dissous dans 7 cm³ de chloroforme. On fait passer pendant 7 min un courant de 10 l/heure d'oxygène à 3% d'ozone, en refroidissant à -10°. La couleur jaune de la solution primitive pâlit considérablement. On concentre dans le vide à 1—2 cm³ et introduit 5 cm³ d'eau. Après un repos de 2 h à température ordinaire, on chauffe 20 min au bain-marie bouillant. La solution aqueuse séparée par décantation d'une matière résineuse non dissoute est évaporée à sec sous vide. Le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle. Par évaporation du solvant, il se dépose des cristaux (20 mg) d'acide *d,l*-méthyl-succinique (XXIV) de F. et F. de mélange 110—112°.

Acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique (XIII). 100 mg d'hydrazide XV (voir ci-dessus) sont chauffés 30 min au bain-marie bouillant avec 2 cm³ NaOH 2-n. Après refroidissement et acidification au congo par HCl conc., on épuise à l'éther. Après évaporation du solvant, le résidu de la solution étherée (84 mg de F. 121°) est recristallisé dans le benzène. F. 121—123°; coloration bleu-vert avec le chlorure ferrique.

$C_{10}H_{12}O_4$	Calculé C 61,21	H 6,17	OCH ₃ 15,82%
	Trouvé „ 61,24	„ 6,32	„ 15,70%

Chlorure de diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzyle XVIII. Dans un ballon à 3 cols muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur mécanique, on introduit 31,5 g de diméthoxy-2,5-toluène (XVII), 120 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 53 cm³ de formol à 38%. L'agitateur étant en marche, on fait passer un courant assez rapide de gaz chlorhydrique sec. Le mélange s'échauffe; au bout d'une heure, lorsque la température commence à redescendre, on chauffe encore une heure au bain d'huile à 95—100°. Après refroidissement, le mélange est extrait 3 fois à l'éther. A ce moment, il se sépare un solide incolore (5—6 g) qui est essoré, lavé à l'éther et recristallisé dans deux parties de benzène. F. 144—146°. Il s'agit du tétraméthoxy-3,3',6,6'-diméthyl-4,4'-diphénylméthane.

$C_{19}H_{24}O_4$	Calculé C 72,13	H 7,65	Pds mol. 316
	Trouvé „ 71,93	„ 7,74	„ 322 (<i>Rast</i>)

Les solutions éthérées réunies sont lavées à l'eau et séchées sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant, on fractionne sous vide et obtient 17,3 g du dérivé du chlorure de benzyle XVIII (Eb. 150—158°; 17 mm Hg) qui cristallisent par refroidissement. On recristallise dans moins d'une partie d'un mélange 1:1 en vol. de benzène et d'éther de pétrole. F. 62—63°.

$C_{10}H_{13}O_2Cl$	Calculé C 59,85	H 6,53	Cl 17,67%
	Trouvé ,, 59,87	,, 6,74	,, 17,60%

Diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétonitrile (XIX). 13,2 g du composé XVIII précédent sont introduits à l'état fondu dans un mélange de 40 g de cyanure de sodium, 65 cm³ d'eau et 70 cm³ d'alcool. Après 20 min d'ébullition à reflux, on chasse l'alcool par distillation, dilue le résidu d'un volume d'eau et extrait à l'éther. Après dessiccation sur du sulfate de sodium et évaporation de l'éther, le résidu est fractionné dans le vide (23 mm Hg); on recueille deux fractions de Eb. 163—166° (8,4 g) et 179—180° (3,0 g). Cette dernière se fige par refroidissement (F. 55—64°); elle peut être recristallisée dans 1—2 parties d'alcool. Obtenu 1,30 g de F. 66°; par recristallisation ultérieure, le F. s'élève à 67—68°.

$C_{11}H_{13}O_2N$	Calculé C 69,09	H 6,85	N 7,33%
	Trouvé ,, 69,24	,, 7,11	,, 7,39%

La première fraction se solidifie partiellement après refroidissement à 0°. Le solide (3,8 g) est fractionné par distillation dans le vide (21—22 mm Hg); on obtient 3,0 g de Eb. 155—156° et 0,54 g de Eb. 165°. La deuxième fraction fournit encore 0,20 g de nitrile; la première fraction se solidifie en majeure partie et fournit des cristaux de F. 28—29° qui, d'après leur composition centésimale et leur teneur en groupe alcoyle, consistent en un mélange de 90% de diméthoxy-2,5-éthoxyméthyl-4-toluène et de 10% d'alcool diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzyle. Par traitement au moyen du gaz chlorhydrique dans l'éther, on régénère le dérivé XVIII du chlorure de benzyle.

Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XX). 1,15 g de dérivé XVIII du chlorure de benzyle sont traités, comme précédemment, par le cyanure de sodium. Le résidu de la solution éthérée n'est pas fractionné, mais soumis directement à la saponification alcaline. On ajoute 6 cm³ d'alcool et une solution de 1,5 g KOH dans 3,8 cm³ d'eau, puis on chauffe 10 h à l'ébullition à reflux. Après addition de 5 cm³ d'eau, on extrait à l'éther pour éliminer les produits neutres. Après acidification à l'acide chlorhydrique concentré, la solution aqueuse dépose 700 mg de F. 124—126°. Par recristallisation dans 60 parties d'eau, le F. s'élève à 131—132°.

$C_{11}H_{14}O_4$	Calculé C 62,84	H 6,71%	Trouvé C 63,05	H 7,06%
-------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Le même produit a été obtenu par méthylation au moyen de sulfate de méthyle, en présence de soude caustique, dans les conditions habituelles, de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique (XIII).

Acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XII). L'acide XII a été obtenu à partir de son hydrazide. 1,78 g d'hydrazide XIV sont traités 7 h à l'ébullition à reflux par 50 parties de HCl 4-n. Après distillation dans le vide de l'acide minéral, le résidu est mis à deux reprises à digérer durant quelques heures avec resp. 6 et 3 cm³ d'eau. Le produit XII essoré, lavé et séché, de F. 157° (déc.) est soumis directement à la lactonisation (voir plus loin). Pas de coloration nette avec le chlorure ferrique; la solution alcaline se colore rapidement en rouge brun à l'air.

Hydroxy-5-méthyl-6-coumaranone-2 (X). a) *Par lactonisation de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XII)*. 220 mg d'acide XII sont distillés dans un tube à boules (0,1 mm Hg; 130—180°). Le distillat (194 mg) fournit par recristallisation dans 20 parties d'eau (éviter de chauffer trop longtemps) des feuillettes de F. 163—164° (rendement 51%). Réaction neutre, pas de coloration nette avec le chlorure ferrique.

$C_9H_8O_3$	Calculé C 65,85	H 4,91%	Trouvé C 65,86	H 5,11%
-------------	-----------------	---------	----------------	---------

b) *A partir de l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (XX)*. 740 mg d'acide XX sont chauffés 1 h à l'ébullition à reflux avec 16 cm³ d'acide bromhydrique à 47% (Eb. 123°).

L'acide minéral est chassé par distillation dans le vide et le résidu (600 mg) est desséché dans le vide sulfurique, sur de la potasse solide. Il consiste en un mélange d'acide déméthylé XII et de sa lactone X qu'on sépare aisément en raison de la grande solubilité dans l'eau froide de l'acide XII. Ce dernier est transformé en lactone par distillation dans le vide dans les conditions indiquées en a). F. et F. de mélange: 161—163°.

Méthoxy-5-méthyl-6-coumaranone-2 (XI). 50 mg d'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique (XIII) sont chauffés 45 min à 170—180° au bain d'huile dans une petite éprouvette ouverte. Après refroidissement, on reprend par l'éther et élimine les produits acides par agitation avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La solution étherée laisse, après évaporation, un résidu qu'on recristallise dans 0,4 cm³ d'éther de pétrole. Obtenu 30 mg de F. 103—105°; par recristallisation, le F. s'élève à 104—106°.

$C_{10}H_{10}O_3$	Calculé C 67,40	H 5,66	OCH ₃ 17,41%
	Trouvé ,, 67,51	,, 5,60	,, 17,32%

Synthèse du produit de transposition VIb. Un mélange de 0,078 g d'hydroxy-5-méthyl-6-coumaranone-2 (X), 0,16 g d'anhydride citraconique et 0,02 cm³ de pyridine anhydre est chauffé 4 min dans un petit tube à essai, au bain d'huile, à 155—160° (on peut remplacer la pyridine par 5—6 mg d'acétate de sodium anhydre). On agite constamment au moyen d'une baguette. Le mélange se prend en masse. Après refroidissement, on dissout à chaud dans 2,5 cm³ NaOH 2,3-n., puis on acidifie avec HCl concentré. Le précipité essoré et lavé (70 mg) est recristallisé dans 3,5 cm³ d'acide acétique glacial. Le produit (55 mg; aiguilles rouge brun) est identique d'après ses F. et F. de mélange (272 à 273°) et ses spectres IR. et UV., au produit de transposition VIb.

$C_{14}H_{10}O_5$	Calculé C 65,12	H 3,90%	Trouvé C 64,83	H 3,94%
-------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Synthèse de l'éther méthylique VII. On chauffe 10 min au bain d'huile, à 155—160° dans un petit tube à essai (en agitant au moyen d'une baguette), un mélange de 69 mg de méthoxy-5-méthyl-6-coumaranone-2 (XI), 82 mg d'anhydride citraconique et 7 mg d'acétate de sodium anhydre (on peut remplacer ce dernier par 0,02 cm³ de pyridine anhydre). Après refroidissement et traitement par l'eau bouillante, l'insoluble est recristallisé dans l'acide acétique glacial. Obtenu 44 mg d'aiguilles rouges, identiques d'après les F. et F. de mélange (226—227°) et d'après les spectres IR. et UV., à l'éther méthylique VII du produit de transposition.

$C_{15}H_{12}O_5$	Calculé C 66,19	H 4,41%	Trouvé C 66,13	H 4,58%
-------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Produit de transposition XXVIII de l'hydroxy-2-diméthoxy-4,4'-diquinone:
γ-(oxo-2-hydroxy-5-méthoxy-6-coumaranylidène-3)-α-méthoxy-Δ²-buténolide.

Préparation. On a effectué sans succès des essais d'obtention de l'hydroxy-2-diméthoxy-4,4'-diquinone (II) à partir du pentahydroxy-2,3,6,3',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle (XXVI) dans les conditions décrites²⁾ pour la préparation de l'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4' (I). Le produit brut obtenu ne libère que 8% de la quantité théorique d'iode et se convertit très facilement au contact des acides, en substance XXVIII; il s'agit probablement d'une forme incomplètement lactonisée de cette dernière.

La méthode de préparation adoptée finalement est la suivante: 3,1 g de pentaphénol XXVI sont dissous dans 100 cm³ d'acide acétique bouillant; on ajoute 20 cm³ d'eau, puis 14,7 cm³ FeCl₃ 2,9-n. Après refroidissement, les cristaux formés (2,0 g) sont essorés et lavés; F. 275—277°. Le produit qui est déjà très pur se laisse recristalliser dans 150 parties d'acide acétique bouillant. L'aspect et les propriétés de solubilité du produit sont très analogues à ceux de la substance de transposition VIb.

$C_{14}H_{10}O_7$	Calculé C 57,94	H 3,47	OCH ₃ 21,38%
	Trouvé ,, 58,10	,, 3,66	,, 21,34%

Traité par le chlorure ferrique dans les conditions ci-dessus, le pentahydroxy-2,3,6,3',6'-diméthyl-4,4'-diphényle (XXVII) fournit exclusivement l'hydroxy-ditoluquinone I.

Titration: Le titrage acidimétrique a été effectué dans les conditions indiquées pour le produit de transposition VIb de l'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4'.

Mol. NaOH consommés par mol. de substance: Calculé 2,00 Trouvé 2,15

Par voie potentiométrique, on trouve approximativement, pour l'acide bibasique formé par hydrolyse du double groupement lactonique: $pK_1 = 2,5$; $pK_2 = 7,5$.

Dérivé méthylé XXXI. Il a été obtenu de la même manière que le dérivé méthylé VII du produit VIb. Rendement 66%. Après recristallisation dans l'acide acétique, F. 238 à 239°.

$C_{15}H_{12}O_7$	Calculé C 59,21	H 3,98	OCH ₃ 30,60%
	Trouvé ,, 59,16	,, 4,03	,, 30,50%

Dérivé acétylé XXX. Préparé de la même manière que le dérivé acétylé du produit VIb; F. 260—261°.

$C_{16}H_{12}O_8$	Calculé C 57,83	H 3,64%	Trouvé C 57,84	H 3,91%
-------------------	-----------------	---------	----------------	---------

Hydrazinolyses: a) *du produit de transposition XXVIII*: 333 mg de produit XXVIII sont dissous dans 1 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 99% et abandonnés une nuit. Après évaporation à sec dans le vide sulfurique, on reprend par 0,8 cm³ d'eau; l'insoluble est essoré et recristallisé 5 fois dans un peu d'eau. Obtenu 95 mg d'hydrazide XXXI de l'acide dihydroxy-2,5-méthoxy-4-phénylacétique, de F. 198—200° (déc.), qui, d'après les chiffres d'analyse, n'est pas tout à fait pur.

$C_9H_{12}O_4N_2$	Calculé C 50,94	H 5,70	N 13,20%
	Trouvé ,, 50,39	,, 6,23	,, 12,90%

Le premier extrait aqueux contient le dérivé pyrazolique XXXIII dont la purification est décrite sous b).

b) *du dérivé méthylé XXXIX du produit de transposition*: 200 mg de dérivé XXIX sont traités par 0,6 cm³ d'hydrate d'hydrazine. Au bout de 5 h on essore et lave à l'alcool méthylique les cristaux séparés (102 mg) qu'on recristallise à 4 reprises, chaque fois dans deux parties d'eau. Obtenu 55 mg de F. 177—178° d'hydrazide XXXII de l'acide hydroxy-2-diméthoxy-4,5-phénylacétique.

$C_{10}H_{14}O_4N_2$	Calculé C 53,09	H 6,24	N 12,39%
	Trouvé ,, 53,21	,, 6,28	,, 12,37%

La première solution-mère est évaporée à sec dans le vide sulfurique; on reprend par 1 cm³ d'eau, filtre et évapore de nouveau à sec. Le résidu est repris par 0,5 cm³ d'eau et additionné de 0,5 cm³ d'acide acétique 1-n., ce qui provoque la cristallisation rapide de l'hydrazide XXXIII de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3. Après plusieurs recristallisations dans l'eau, F. 260° (23 mg). On a indiqué⁷⁾ F. 253—254° et la présence de $\frac{3}{4}$ mol. H₂O de cristallisation retenue avec ténacité. Nos chiffres d'analyse de la substance séchée 15 h dans le vide sulfurique indiquent la présence d'environ 0,2 mol. H₂O.

$C_4H_6O_2N_4 \cdot 0,2 H_2O$	Calculé C 32,97	H 4,43	N 38,45%
	Trouvé ,, 33,20	,, 4,54	,, 38,42%

Des substances identiques à la précédente, d'après les F., F. de mélange, et les spectres IR., et ayant la même teneur en eau de cristallisation, ont été obtenues par nous dans des conditions analogues, par traitement au moyen de l'hydrate d'hydrazine, de l'oxalacétate d'éthyle, du méthoxy-maléate de méthyle¹³⁾ et du méthoxy-fumarate de méthyle¹⁴⁾.

RÉSUMÉ.

Sous l'action des acides, l'hydroxy-2-ditoluquinone-4,4' (I) se transpose en un isomère. Par dégradation et par synthèse, on a pu lui attribuer la constitution VIb du γ -(*oxo-2-hydroxy-5-méthyl-6-coumarannylidène-3*)- α -méthyl- Δ^2 -buténolide.

¹³⁾ Obtenu d'après A. Rothaas, Liebigs Ann. Chem. **501**, 302 (1933).

¹⁴⁾ Obtenu d'après O. Diels & R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **513**, 129 (1934).

Des essais de préparation de 1'-hydroxy-2-diméthoxy-4,4'-diquinone (II) n'ont permis d'obtenir que le produit de transposition correspondant XXVIII, en raison de la facilité de réarrangement de cette diquinone.

Une interprétation théorique de ces transpositions a été proposée.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université.

190. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger Benzol-4-sulfonsäure-piperidide

von J. Büchi, A. Aebi, Th. Kuhn und E. Eichenberger.

(7. VII. 56.)

A. Einleitung.

Während Jahren wurden erfolglose Versuche unternommen, aus der Morphin-Molekel (I) eine für die analgetische Wirkung wichtige pharmakodynamische Gruppe herauszuschälen; erst nach der Entdeckung der analgetischen Eigenschaften des Dolantins (II) wurde man auf diese Gruppierung aufmerksam. Das von *Eisleb*¹⁾²⁾ beschriebene 1-Methyl-4-phenylpiperidin (VII), das praktisch keine schmerzstillende Wirkung zeigt, wird von *Schaumann*³⁾ als Träger der analgetischen Wirkung oder als sog. „analgiphore“ Gruppe bezeichnet. Auch bei den in der Weiterentwicklung geschaffenen, analgetisch wirksamen Amidon-Verbindungen (III), Ketobemidonen (IV), Benzhydrylsulfonen (V) und Phenylpiperidin-alkylsulfonen (VI) wird diese Gruppierung bei entsprechender Schreibweise sichtbar. Bei den Verbindungstypen III und V, die zur Klasse der basischen Diphenylalkane gehören, wird nach *Bergel*⁴⁾ die Beweglichkeit der offenen basischen Seitenkette durch den zweiten Benzolring so stark eingeschränkt, dass diese Seitenkette funktionell dem Piperidinring gleichzustellen ist. In der Folge haben *Büchi & Prost*⁵⁾ durch die Einführung des N-Tosyl-Restes an Stelle der N-Methyl-Gruppe bei den Phenylpiperidin-alkylsulfonen (VI) Verbindungen synthetisiert, denen auch analgetische Wirkung zukommt. Durch die vorliegende Arbeit versuchten wir abzuklären, ob bei diesem Verbindungstypus die

1) *O. Eisleb*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 1433 (1941).

2) *O. Eisleb*, Medizin und Chemie **4**, 213 (1942).

3) *O. Schaumann*, Die Pharmazie **4**, 364 (1949).

4) *F. Bergel*, Chemistry and Ind. **1949**, 407.

5) *J. Büchi, M. Prost, E. Eichenberger & R. Lieberherr*, Helv. **36**, 819 (1953).