

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. MUKERJEE & A. K. GHOSH, *J. physic. Chemistry* **67**, 193 (1963).
 [2] H. S. FRANK & M. W. EVANS, *J. chem. Physics* **73**, 507 (1945); vgl. auch G. NÉMETHY & H. A. SCHERAGA, *ibid.* **36**, 3382, 3401 (1962).
 [3] A. B. MEGGY, *Discuss. Faraday Soc.* **16**, 149 (1954); vgl. auch G. A. GILBERT, *ibid.* **16**, 234 (1954).
 [4] H. ZOLLINGER, G. BACK, B. MILIĆEVIĆ & A. ROSEIRA, *Melliand Textilber.* **42**, 73 (1961).
 [5] C. ROBINSON & H. A. T. MILLS, *Proc. Roy. Soc. A* **131**, 576, 597 (1931).
 [6] D. E. BURGE, *J. physic. Chemistry* **67**, 2590 (1963); R. PASTERNAK, P. BRADY & H. EHRMANTRAUT, 13th Chem. Engineering Congress, Frankfurt am Main, Juni 1961.
 [7] J. E. LEONARD, 5th Instrumental Methods of Analysis Symposium, Houston, Texas, May 1959.
 [8] R. A. ROBINSON & R. H. STOKES, *Electrolyte Solutions*, Butterworths Sci. Publ., London 1959.
 [9] H. S. HARNED & B. B. OWEN, *The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions*, Reinhold Publ. Corp., New York 1958.
 [10] G. J. JANZ & A. R. GORDON, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 218 (1943); R. W. ALLGOOD & A. R. GORDON, *J. chem. Physics* **10**, 124 (1942).
 [11] R. A. ROBINSON & H. S. HARNED, *Chem. Reviews* **28**, 419 (1941).
 [12] Vgl. z. B. T. FÖRSTER, *Pure & appl. Chemistry* **4**, 121 (1962).
 [13] H. P. FRANK, *J. Colloid Sci.* **12**, 480 (1957).
 [14] Vgl. z. B. J. STAUFF, *Kolloidchemie*, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960.
 [15] P. ALEXANDER & K. A. STACEY, *Proc. Roy. Soc. A* **272**, 274 (1952).
 [16] G. JONES & S. K. TALLEY, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 624 (1933); W. E. JOY & J. H. WOLFENDEN, *Proc. Roy. Soc. A* **134**, 413 (1931).
 [17] H. FALKENHAGEN & E. L. VERNON, *Physik. Z.* **33**, 140 (1932); H. FALKENHAGEN & M. DOLE, *ibid.* **30**, 611 (1929); *Z. physik. Chem. B* **6**, 159 (1929).
 [18] L. SHEDLOVSKY, C. W. JAKOB & M. B. EPSTEIN, *J. physic. Chemistry* **67**, 2075 (1963).
 [19] T. VICKERSTAFF, *The Physical Chemistry of Dyeing*, Oliver and Boyd, London 1954.

114. Un nouveau type de réarrangement de SMILES: la transformation du N-*p*-nitrophénoxy-carbonyl-hydrazobenzène en N-*p*-nitrophényl-hydrazobenzène

par P. Baudet, M. Calin et E. Cherbuliez

(10 III 64)

Par aminolyse de la fonction ester *p*-nitrophénylique, le dérivé *p*-nitrophénoxy-carbonylé de l'hydrazobenzène, C₁₉H₁₅O₄N₃ (I), peut être transformé en semicarbazide [1]¹.

Mais lorsqu'on traite I à reflux avec du glycinate de sodium en milieu dioxanne-eau, ce n'est pas la semicarbazide attendue qu'on obtient, mais une triphénylhydrazine mononitrée, C₁₈H₁₅O₂N₃, formée avec perte de CO₂.

Les cristaux rouge foncé de cette hydrazine, très solubles dans les solvants organiques, présentent en solution alcoolique deux bandes d'absorption, à 240 mμ (ε = 16.330) et 385 mμ (ε = 16.487) (fig. 1); le spectre IR. (nujol) de ce produit est caractéristique d'une hydrazine trisubstituée (v. fig. 2). Sa formule correspond à celle du

¹) Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 1052.

N-*p*-nitrophényl-hydrazobenzène (II). Par hydrogénation catalytique (4 H₂ fixés) cette hydrazine est transformée en aniline et en *p*-aminodiphénylamine, que nous isolons comme chlorhydrates. La structure de ce corps paraît ainsi établie.

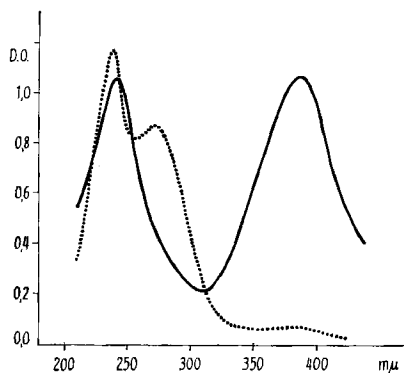


Fig. 1. Spectres UV.

..... N-*p*-nitrophénoxy-carbonyl-hydrazobenzène (I)
 — N-*p*-nitrophényl-hydrazobenzène (II)

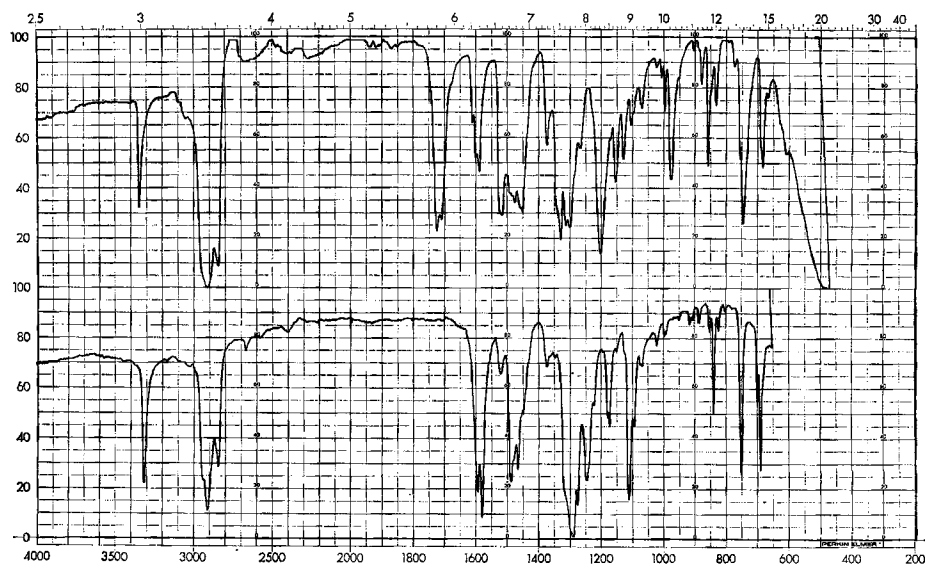
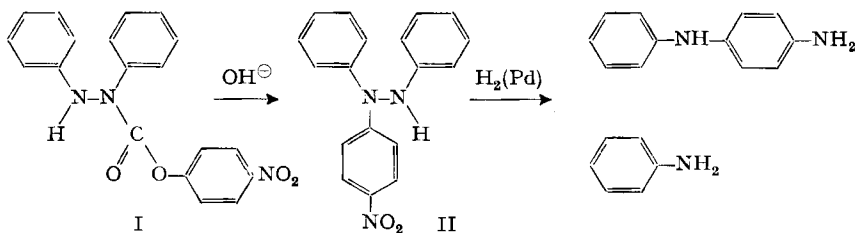
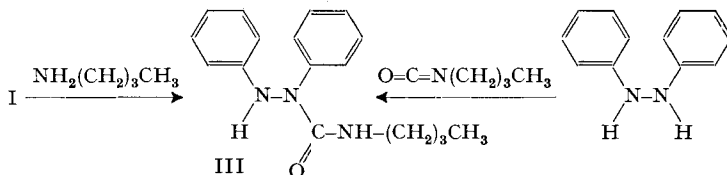


Fig. 2. Spectres IR. (nujol) de I (en haut) et II (en bas)



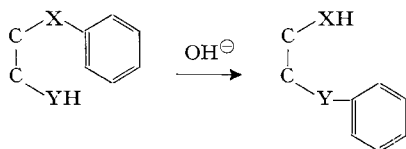
Par ailleurs, la structure de l'hydrazine I est prouvée non seulement par sa synthèse, mais encore par sa transformation en *n*-butyl-diphényl-semicarbazide (III), par aminolyse de I au moyen de la *n*-butylamine. Cette semicarbazide est identique à celle que l'on obtient par réaction de l'isocyanate de *n*-butyle avec l'hydrazobenzène.



Le glycinate de sodium ne se trouve pas dans le produit de réaction; il joue donc le rôle d'un catalyseur. En effet, en son absence, l'hydrazine carbonylée I ne subit aucune altération, et malgré la présence d'un reste aryle activé, la fonction ester demeure très stable en milieu aqueux neutre. Elle n'est pas non plus modifiée lorsque l'on porte sa solution dans du toluène à reflux, pendant 5 h.

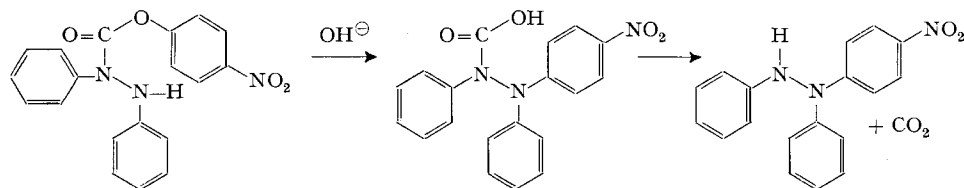
Le glycinate de sodium peut être remplacé par une quantité équivalente d'hydrogénocarbonate de sodium.

Cette transformation entre dans la catégorie des réarrangements signalés par SMILES [2], qu'INGOLD [3] définit comme une substitution intramoléculaire, nucléophile, aromatique. Le noyau aromatique quitte le groupe électro-négatif X le reliant au reste de la molécule, pour se fixer sur l'atome «basique» du groupement Y. X peut être SO_2 , SO, S ou O, et YH peut être $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{CONHR}$, ou $-\text{SO}_2\text{NHR}$.



Comme mécanisme de la réaction, SMILES et coll. [4] ont proposé la conversion de $-\text{YH}$ en $-\text{Y}^-$ sous l'effet d'une base, suivie de l'attaque nucléophile de $-\text{Y}^-$ par le carbone aromatique positif, qui quitte la fonction X; celle-ci devient alors un anion.

Dans le réarrangement de SMILES, les atomes de carbone reliant X à Y peuvent être saturés ou aromatiques. Dans notre cas, $\text{X} = \text{O}$ et $\text{Y} = \text{NC}_6\text{H}_5$; le carbone porteur de Y est remplacé par un atome d'azote.



La fonction nitro située en *para* dans le reste phénoxy de I et l'acidité de NHC_6H_5 (YH) sont les facteurs primordiaux de ce transfert intramoléculaire.

Mais l'effet stérique provoqué par le reste phényle situé sur l'azote porteur du carbonyle doit accroître fortement la vitesse de réaction, comme la présence d'un reste méthyle en *ortho* par rapport à X ($-\text{SO}_2-$) augmente beaucoup la vitesse de

réarrangement de la chloro-3-hydroxy-2-diméthyl-5,6-nitro-4'-diphénylesulfone [5], exemple d'une substance subissant facilement le réarrangement de SMILES.

La transformation du *N-p*-nitrophénoxy-carbonyl-hydrazobenzène en *N-p*-nitrophényl-hydrazobenzène est un exemple d'un nouveau type de la catégorie des réarrangements de SMILES où $\text{HY}-\text{C}-\text{C}-\text{X}-$ est remplacé par $\text{HY}-\text{N}-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{X}-$.



Partie expérimentale. - I. *Méthodes analytiques.* - 1. Les microanalyses ont été faites sur les produits séchés à 78°/0,07 Torr durant 5 h, par le D^r K. EDER du Laboratoire de microchimie analytique de l'Université de Genève.

2. Les F. ont été déterminés sur la platine chauffante de KOFLER et sont corrigés.

3. Les spectres UV. ont été établis à l'aide du spectrophotomètre DU de BECKMAN, dans des cuves de quartz de 10 mm d'épaisseur, avec des solutions à 0,002% dans de l'éthanol absolu.

4. Les spectres IR. ont été déterminés sur une suspension des produits dans le nujol, dans le spectrophotomètre PERKIN ELMER 521.

II. *Synthèses.* - 1. *n-Butyl-diphényl-semicarbazide.* - a) *Par aminolyse de I.* 0,5 g de I (1,43 mmole) est chauffé 5 h à reflux dans du dioxanne anhydre avec 0,141 ml (1,43 mmole) de *n*-butylamine. Le solvant est alors éliminé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif et l'huile résiduelle est lavée trois fois par une solution d'hydrogencarbonate de sodium 1M et ensuite par de l'eau. L'huile est dissoute dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1:2 en volume), et la semicarbazide, cristallisée à partir de cette solution à 4°. Rendement: 0,29 g (70% de la théorie) de diphényl-1,2-butyl-4-semicarbazide; F. 139-140°. IR.: ν (NH) 3450 et 3270 cm^{-1} , ν (CO amide I) 1650 cm^{-1} , ν (CO amide II) 1540 cm^{-1} , ν (aromatique) 1607 cm^{-1} , ν (phényle) 1495 cm^{-1} , ν (aromatique monosubstitué) 750 et 700 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON}_3$ (283,4) Calc. C 72,31 H 7,59 N 14,92% Tr. C 72,25 H 7,66 N 14,85%

b) *A partir d'hydrazobenzène par action de l'isocyanate de n-butyle.* 4,78 g (48,2 mmoles) d'isocyanate de *n*-butyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 8,9 g (48,2 mmoles) d'hydrazobenzène dans du toluène anhydre. La solution est chauffée 12 h à 80°. Le solvant est alors éliminé sous pression réduite, et le résidu, repris par de l'éther; la semicarbazide cristallise à partir de cette solution; elle est recristallisée dans de l'alcool absolu à 4°. Rendement: 8,62 g (63%); F. 139-140°. Le spectre IR. de la semicarbazide est identique à celui de la semicarbazide obtenue selon a).

2. *N-p-nitrophénoxy-carbonyl-hydrazobenzène (I).* Dans 100 ml de chlorure de méthylène contenant 20,1 g (0,1 mole) de chloroformiate de *p*-nitrophényle, on introduit par petites portions et en refroidissant avec un mélange de glace et de sel, une solution dans 150 ml de chlorure de méthylène de 18,4 g (0,1 mole) d'hydrazobenzène et de 8,7 g (0,11 mole) de pyridine. Après l'adjonction des deux tiers du chloroformiate, le chlorhydrate de pyridine commence à cristalliser. L'introduction du réactif achevée, la suspension est agitée 2 h à température ordinaire. Le chlorhydrate est filtré, et le filtrat, évaporé. On reprend le résidu par de l'eau, puis extrait le produit de de réaction par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée sous pression réduite et l'huile résiduelle est extraite trois fois, à reflux, par de l'éther de pétrole. Après ce traitement, l'huile cristallise à température ordinaire. L'hydrazine est recristallisée dans de l'éther à 4°. Rendement: 20,9 g (60%). F. 97°. UV.: λ_{max} 238 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 16347$), 271 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 12295$), 375 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 866$) (v. fig. 1). IR.: ν (NH) 3360 cm^{-1} , ν (carbonyle ester activé) 1730 et 1710 cm^{-1} , ν (aromatique) 1597 cm^{-1} , ν (C-NO₂) 1525 et 1335 cm^{-1} , ν (C-O-C) 1210 cm^{-1} , ν (aromatique monosubstituée) 750 et 685 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3$ (349,3) Calc. C 65,32 H 4,35 N 12,03% Tr. C 65,22 H 4,35 N 11,92%

III. *Réarrangement du N-p-nitrophénoxy-carbonyl-hydrazobenzène (I) en N-p-nitrophényl-hydrazobenzène (II).* - 1. *En présence de glycinate de sodium.* Une suspension de 0,245 g (3,27 mmoles) de glycine dans 30 ml d'un mélange de dioxanne et d'eau (3:1 en volume) est additionnée de 3,27 ml de soude caustique 1N (3,27 mmoles); le pH de la solution qui en résulte est de 8. On y dissout 1,14 g (3,27 mmoles) de I et chauffe la solution 2 h à reflux. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et la partie insoluble est dissoute dans de l'acétate d'éthyle à partir duquel II cristallise. Rendement: 0,8 g (80%); l'hy-

drazine est recristallisée dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. F. 131°. UV.: λ_{max} 240 m μ ($\epsilon = 16330$) et 385 m μ ($\epsilon = 16487$) (v. fig. 1). IR.: ν (NH) 3300 cm $^{-1}$, ν (aromatique) 1600 et 1585 cm $^{-1}$, ν (C–N–O $_2$) 1625 cm $^{-1}$, ν (phényle) 1492 cm $^{-1}$, ν (aromatique disubstituée) 840 cm $^{-1}$, ν (aromatique monosubstituée) 750 et 685 cm $^{-1}$. La phase aqueuse neutralisée contient la glycine qui n'est par entrée en réaction.

C $_{18}$ H $_{15}$ O $_2$ N $_3$ (305,3) Calc. C 70,82 H 5,16 N 13,95% Tr. C 70,80 H 4,98 N 13,80%

2. En présence d'hydrogénocarbonate de sodium. Une solution de 0,482 g (5,73 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium dans 10 ml d'eau est ajoutée à 30 ml de dioxanne contenant 2 g (5,73 mmoles) de I. Le mélange est chauffé 24 h à reflux. Le solvant est alors éliminé sous pression réduite, et l'huile résiduelle, cristallisée dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. Rendement: 1,05 g (60%); F. 131°. Spectre IR. identique à celui du produit obtenu en a).

IV. Stabilité de I en l'absence de base. Chauffé à reflux dans du toluène anhydre pendant 5 h ou dans un mélange dioxanne-eau 3:1 pendant 24 h, I n'a subi aucune altération (spectre IR. et F. (après 1 cristallisation) inchangés).

V. Hydrogénolyse de II. 1,0 g (0,328 mmole) de II dissous dans 100 ml de méthanol contenant 0,394 g d'acide acétique (0,656 mmole) est hydrogéné à la température et la pression ordinaires pendant 60 min en présence de 0,2 g d'oxyde de palladium-sulfate de baryum [6] préalablement hydrogéné. Hydrogène absorbé 311 ml (calculé 293 ml).

Ensuite le catalyseur est éliminé par filtration. Le filtrat incolore, qui se colore rapidement à l'air, est aussitôt évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif. Le résidu est dissous dans la quantité calculée d'acide chlorhydrique dilué dans l'eau (0,656 mmole). Cette solution est extraite trois fois par son volume d'acétate d'éthyle, ce qui élimine les produits d'oxydation des amines obtenues. La phase aqueuse est amenée à sec sous pression réduite et le résidu est repris par du méthanol. Par l'addition d'éther, on obtient un précipité cristallisé qui se compose principalement de chlorhydrate de *p*-aminodiphénylamine (à côté de chlorhydrate d'aniline) comme l'indique le spectre IR. (nujol) de ce précipité, comparé avec les spectres d'échantillons authentiques de chlorhydrate de *p*-aminodiphénylamine et de chlorhydrate d'aniline. En effet, le spectre du chlorhydrate d'aniline présente une bande d'absorption très caractéristique à 2000 cm $^{-1}$, alors que dans cette région le chlorhydrate de *p*-aminodiphénylamine ne possède qu'une faible bande d'absorption à 1950 cm $^{-1}$. Ce précipité est débarrassé du chlorhydrate d'aniline par extraction à l'eau, le chlorhydrate de *p*-aminodiphénylamine (beaucoup moins soluble) est alors isolé à l'état pur. F. 225–230° comme celui d'un échantillon authentique du chlorhydrate de cette amine; pas d'abaissement du F. du mélange. Spectre IR. identique à celui du chlorhydrate authentique. Notons que le chlorhydrate de *p*-aminodiphénylamine est caractérisé en IR. par la bande de vibration NH à 3310 cm $^{-1}$ provenant de la fonction amino diphénylée. Le caractère basique de cette amine est si faible qu'elle se comporte en IR. comme le groupe des amides secondaires à NH dépourvus de liaisons hydrogènes. IR.: ν (NH) 3310 cm $^{-1}$, ν (chlorhydrate) 2580 et 1950 cm $^{-1}$, ν (aromatique) 1592 cm $^{-1}$, ν (phényle) 1510 cm $^{-1}$.

C $_{12}$ H $_{12}$ N $_2$, HCl (220,7) Calc. C 64,10 H 5,96 N 12,73% Tr. C 64,46 H 6,44 N 12,61%

La présence de l'aniline dans les produits d'hydrogénation de II est prouvée par la bande d'absorption très caractéristique que présente son chlorhydrate à 2000 cm $^{-1}$.

Nous adressons nos sentiments de reconnaissance à la Maison F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A. à Bâle dont l'appui a permis la réalisation de ce travail.

RÉSUMÉ

En présence d'une base, le N-*p*-nitrophénoxy-carbonyl-hydrazobenzène subit une transposition en N-*p*-nitrophényl-hydrazobenzène avec élimination de CO $_2$. Cette transformation présente une grande analogie avec le réarrangement de SMILES, dont le schéma est $\text{HY-C-C-X-Ar} \xrightarrow{\text{OH}^-} \text{Ar Y-C-C-X H} (\text{X} = \text{O}, \text{SO}_2, \text{SO}, \text{S}; \text{Y} = -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{NHR}, -\text{CONHR})$. Dans notre cas, X = O et HY-C est remplacé par NH(C $_6$ H $_5$)-N.

Laboratoire de Chimie organique et
pharmaceutique de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. BAUDET, M. CALIN & E. CHERBULIEZ, *Helv.*, à paraître.
 [2] L. A. WARREN & S. SMILES, *J. chem. Soc.* 1937, 914.
 [3] C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry* 1953.
 [4] A. A. LEVY, H. C. RAINS & S. SMILES, *J. chem. Soc.* 1937, 3264.
 [5] J. F. BUNNETT & R. E. ZAHLER, *Chem. Review* 49, 362 (1951).
 [6] R. KUHN & H. J. HAAS, *Angew. Chem.* 67, 785 (1955).

**115. 6-Methyl- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carbonsäure,
 ein neues Ergolinderivat aus Kulturen eines Stammes von
Claviceps paspali STEVENS et HALL¹⁾**

60. Mitteilung über Mutterkornalkaloide [1]²⁾

von H. Kobel, E. Schreier und J. Rutschmann

(4. IV. 64)

Seit die Mutterkornalkaloide als Heilmittel eine grosse Bedeutung erlangt haben, ist immer wieder versucht worden, diese Alkaloide aus Reinkulturen von *Claviceps*-Stämmen auf künstlichen Nährböden oder Nährlösungen zu gewinnen. Solange man diese Versuche mit Roggenmutterkornstämmen durchführte, welche in den Sklerotien hauptsächlich Peptidalkaloide enthielten, waren die Ergebnisse meist negativ, oder die Ausbeuten doch nicht hoch genug, um eine Produktion auf fermentativem Wege zu gestatten. Die höchsten Ausbeuten an Peptidalkaloiden, die bis anhin regelmässig in Standkulturen erreicht wurden, betragen um 160 mg pro Liter Gesamtkultur [2].

Hohe Alkaloidausbeuten in saprophytischen Kulturen wurden erst erhalten, als man *Claviceps purpurea*-Stämme von Wildgräsern, oder *Claviceps*-Stämme anderer Species untersuchte. 1951 begann ABE [3] mit der Veröffentlichung einer Serie von Arbeiten über die Gewinnung der von ihm entdeckten, sogenannten Clavin-Alkaloide aus saprophytischen Kulturen von *Claviceps*-Stämmen, die er auf *Agropyrum*- und *Elymus*-Arten gefunden hatte. Der Sammelbegriff Clavine umfasst eine Anzahl Indolbasen, z.B. V, die im Gegensatz zu den «klassischen» Mutterkornalkaloiden vom Typ des Ergobasins und Ergotamins keine Derivate der Lysergsäure (I) sind, sondern in 8-Stellung des Ergolen- bzw. Ergolin-Systems Substituenten niedrigeren Oxydationszustandes, wie Methyl oder Hydroxymethyl tragen. Von einem Teil dieser Verbindungen darf mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass sie Zwischenstufen auf dem biogenetischen Weg sind, der bei den amidartigen Derivaten der Lysergsäure endet [4]. Die anderen Angehörigen dieser Gruppe scheinen Nebenprodukte zu sein, die an verschiedenen Stellen der Biosynthese abzweigen. Über eine *Claviceps*-Art, die auf *Pennisetum typhoideum* parasitiert, und die *in vitro* unter geeigneten Bedingungen 1 bis 2 g Clavinalkaloide pro Liter produziert, berichteten 1954 STOLL *et al.* [5] und 1957 HOFMANN *et al.* [6].

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Fribourg, 22. 2. 1964, vgl. *Chimia* 18 (im Druck).

²⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1064.