

Nouveaux colorants azoïques dérivés des composés à méthyle réactif

Par H. WAHL

Université de Nancy

Entamée il y a environ dix ans, l'étude de cette réaction a fait l'objet d'un exposé d'ensemble en 1956. Aujourd'hui, je voudrais seulement esquisser les voies dans lesquelles se sont poursuivis les travaux de mon laboratoire avec Mlles LE BRIS et ALEXANDRE, MM. GAULT, PIERROT et † ROLAND.

Je rappelle d'abord que les sels quaternaires en question, et quelquefois les bases elles-mêmes, donnent naissance, par une réaction de double copulation sur le méthyle réactif à des composés disazoïques que j'ai proposé de nommer pseudo-formazanes, en raison de leurs analogies et de leurs légères différences avec les formazanes classiques.

Une des possibilités d'emploi éventuel de ces composés réside dans la formation par oxydation de sels de tétrazolium incolores utilisables comme indicateurs d'oxydo réduction aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Tandis que les amines simples donnent des colorants rouges ou bruns peu intéressants pour les applications histo- ou

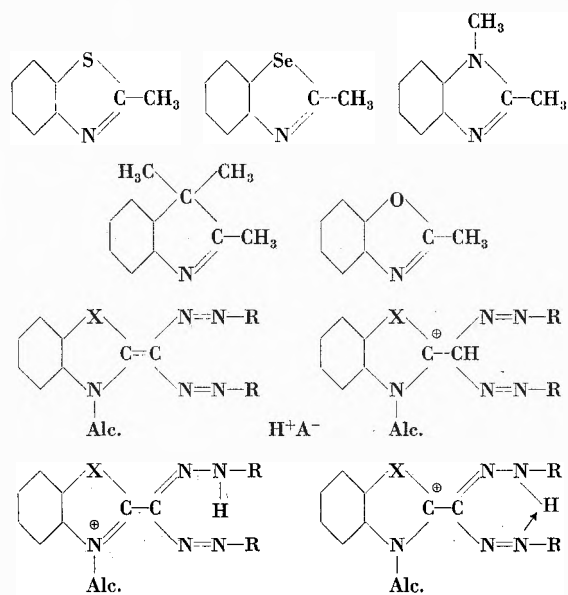
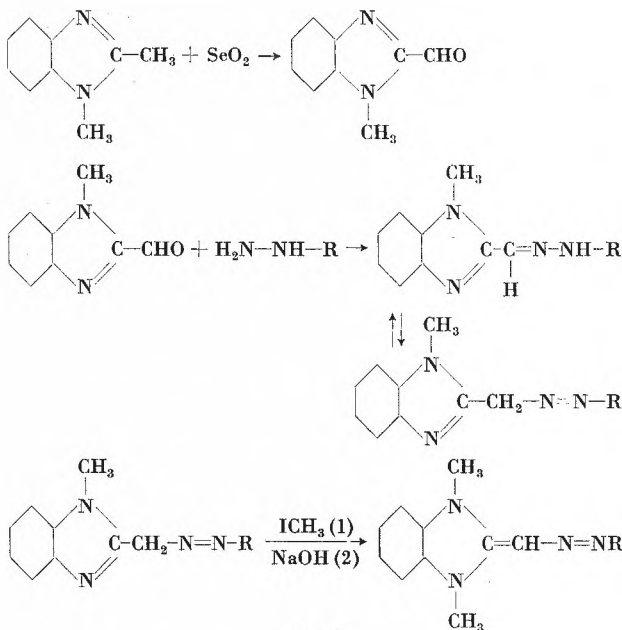
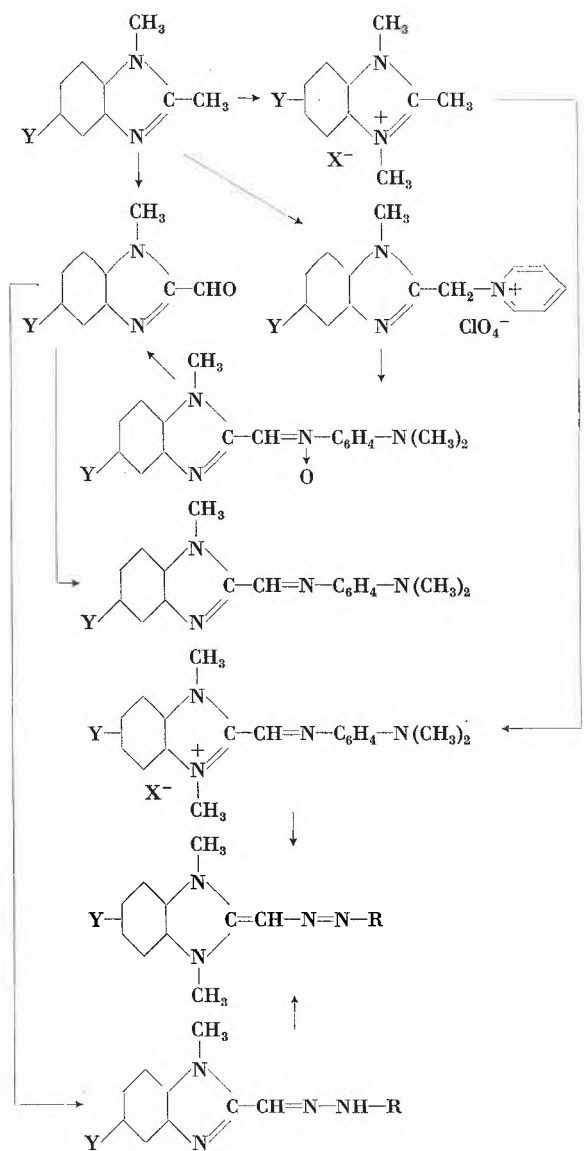


Fig. 1

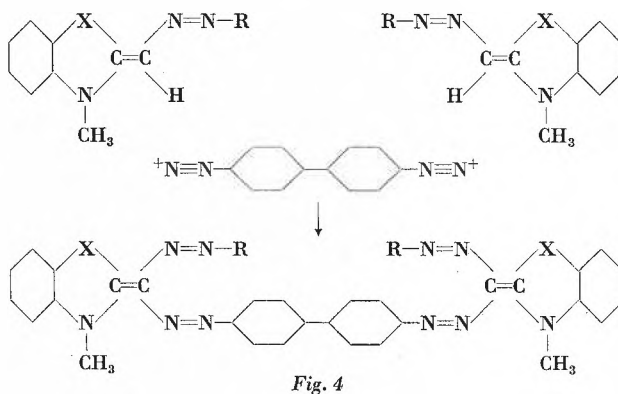
biochimiques, il était intéressant de réaliser un effet bathochrome et la synthèse de colorants bleu ou violet a été tentée avec succès, en utilisant les diamines du diphenyle. Mais la copulation directe de ces diamines donne des mélanges très complexes dont nous n'avons pu séparer des produits purs. Il est donc nécessaire d'entreprendre la préparation en deux phases successives: préparation de monoazoïques dérivés des amines benzéniques puis copulation sur ceux-ci d'une molécule de tétrazobenzidine éventuellement substituée. Ceci a été réalisé parallèlement dans les séries du méthyl 2 benzothiazole et du diméthyl 2-3 benzimidazole, respectivement par Mlles ALEXANDRE et LE BRIS. Seul le monoazoïque de la paranitraniline et du méthylbenzothiazole peut s'obtenir facilement par voie directe. Il suffit, en effet, de mélanger une solution acide du diazoïque de paranitraniline avec celle du méthyl sulfate de méthyl 2 benzothiazolium pour obtenir, en chauffant vers 50 ou

70°, un abondant précipité de chlorhydrate de para-nitrophényl-azométhylène 2 méthyl 1 benzothiazolium.



Les autres monoazoïques ont été obtenus par les voies différentes résumées sur les schémas ci-dessous (fig. 2, 3 et 4) :

- 1° Préparation de formyl 2 benzothiazole ou de formyl 2 méthyl 3 benzimidazole, réaction avec les phénylhydrazines et enfin alcoylation.
- 2° Préparation d'azométhines quaternaires ou de nitrones, hydrolyse et combinaison simultanées avec une hydrazine.



Bien entendu, on a vérifié soigneusement l'identité des produits obtenus par des méthodes différentes, ce qui confirme la structure des produits.

La transformation de ces monoazoïques en tétrakisazoïques s'effectue ensuite en solution pyridique, mais la très faible solubilité de certains produits nous a conduit à utiliser un procédé de copulation en phase hétérogène : chloroforme, pyridine et eau qui donnent en général

d'excellents résultats. On a donc obtenu ainsi les colorants dérivés de la tolidine, de la dichlorobenzidine, de la dianisidine, tandis que les dérivés de la benzidine elle-même sont restés rebelles à toute cristallisation, même en employant des méthodes chromatographiques de purification.

D'une façon générale, les colorants obtenus forment de très beaux cristaux à reflets vert mordoré. Tous donnent des colorations sulfuriques bleu à bleu vert foncé et leurs solutions dans les solvants organiques sont bleues ou violettes. Leurs spectres d'absorption révèlent une notable différence entre les dérivés du thiazole et ceux de l'imidazole. Les premiers ont en effet deux maxima d'absorption et par conséquent une bande assez large dont l'intensité n'est pas très supérieure à celle des diazoïques, tandis que les seconds ont un seul maximum particulièrement aigu et d'intensité considérable.

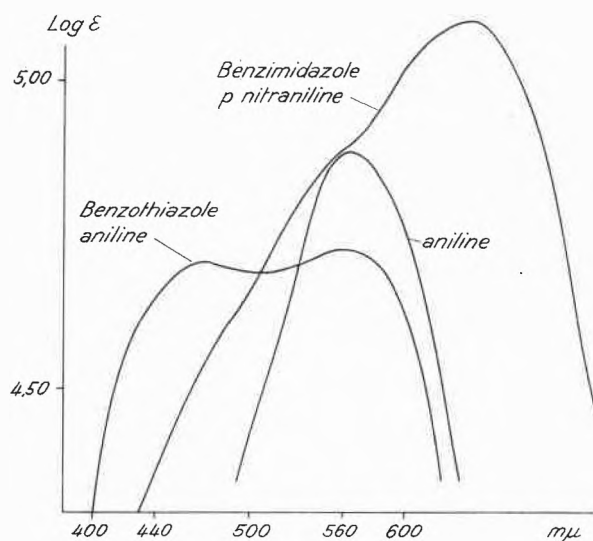


Fig. 5

L'oxydation ménagée de ces colorants par le nitrite d'amyle en milieu acétochlorhydrique donne avec une vitesse variable, des solutions incolores d'où on isole facilement, soit les tétraperchlorates de dibenzimidazolium-tétrazolium, très peu solubles dans l'eau ou l'alcool, ou bien des tétrachlorures très solubles et assez hygroscopiques.

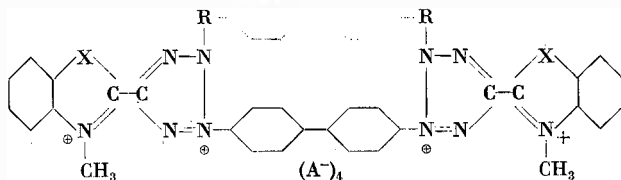


Fig. 6

Les sels de tétrazolium ou de bistétrazolium dérivés du benzimidazole présentent une réaction caractéristique assez remarquable : l'addition de soude ou de potasse à leur solution ou à leur suspension alcoolique incolore

provoque une très rapide coloration bleu à vert différente toutefois de la coloration initiale. On a pu isoler du milieu réactionnel d'une part, de la diméthyl-benzimidazolone cristallisée, d'autre part, un colorant bleu difficile à purifier et qui n'a été obtenu qu'à l'état amorphe pour les diformazanes. Cette coupure de la molécule a lieu à peu près instantanément avec les sels de tétrazolium, mais elle ne se produit pas si on réduit d'abord ceux-ci en formazanes. Le mécanisme de cette ouverture d'une liaison carbone-carbone dans de telles conditions n'est pas connu avec certitude, mais on peut penser qu'elle résulte du caractère électro-captur des atomes d'azote du benzimidazole, faisant apparaître une polarisation de la liaison C-C.

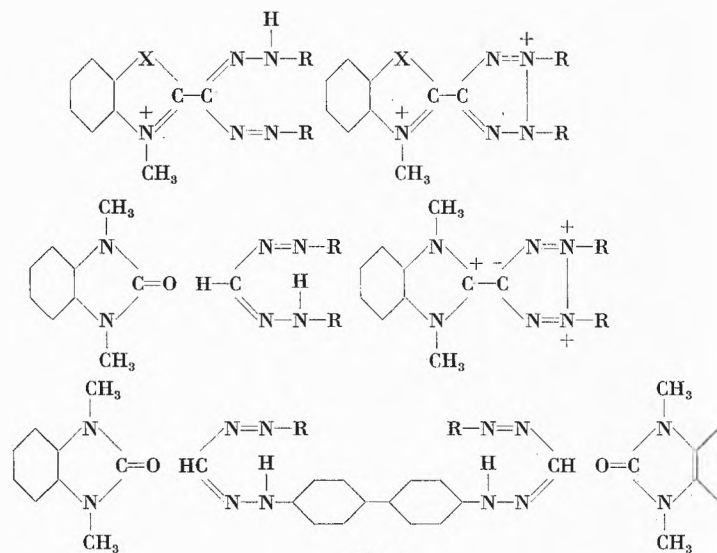


Fig. 7

Cas de l'indolénine et du méthylbenzoxazole

La triméthyl 2-3-3 indolénine présente la double particularité suivante :

- 1° Elle copule très facilement à l'état de base en milieu fortement acide pour donner naissance à des monoazoïques non quaternaires.
- 2° Les sels quaternaires copulent également en donnant des monoazoïques quaternaires en présence de pyridine, de soude ou de divers agents alcalins.

De nombreux essais pour obtenir dans cette série des doubles copulations ont échoué jusqu'au jour où F. GAULT eut l'idée d'opérer en présence d'une grande quantité d'un solvant miscible à l'eau : alcool, dioxane, acétone, etc... Dans ces conditions, aussi bien avec la base qu'avec le sel quaternaire, on obtient directement des diazoïques symétriques. D'autre part, les monoazoïques obtenus plus haut peuvent à leur tour, et dans les conditions analogues, être traités par les diazoïques pour donner naissance à des composés dissymétriques dont toute une série a pu être ainsi préparée. L'effet principal du solvant semble être d'empêcher la précipitation du monoazoïque qui ne paraît capable de réagir qu'à l'état

dissous. Les dérivés de l'indolénine sont très semblables à ceux des séries du benzothiazole ou du benzimidazole.

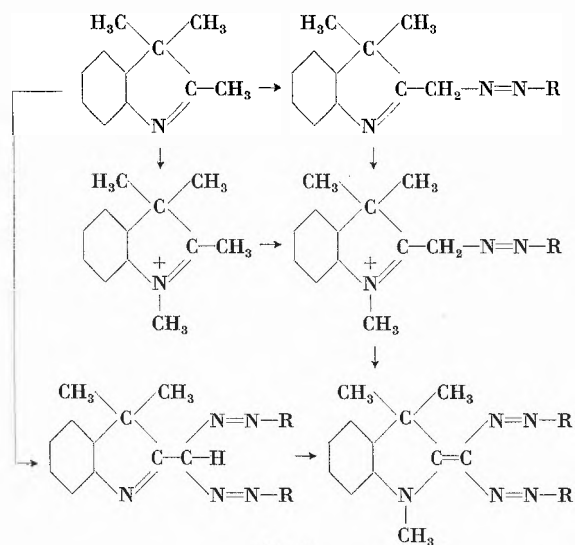


Fig. 8

Ainsi, tous les hétérocycles étudiés peuvent donner, avec une facilité plus ou moins grande, des disazoïques du même type. Toutefois, le méthylbenzoxazole présente une particularité supplémentaire due à la faible stabilité de son hétérocycle. En milieu aqueux, on ne peut obtenir que les azoïques normaux dérivés de l'acétylamino-phénol. Reprenant récemment les essais de M. PIERROT en milieu anhydre avec des sels de diazonium préparés en milieu acéto-éthéré, nous avons pu obtenir d'une façon régulière des rendements de 50 à 60% en colorants disazoïques au cycle ouvert. La réaction ne donne un bon rendement qu'en présence d'une certaine quantité d'alcool dont le rôle reste actuellement assez confus et fait l'objet de travaux en cours.

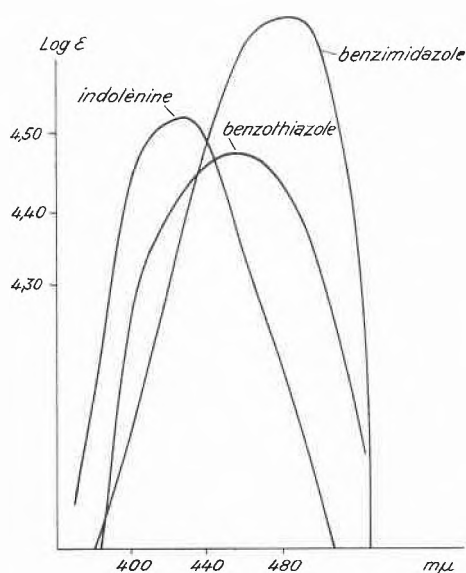


Fig. 9

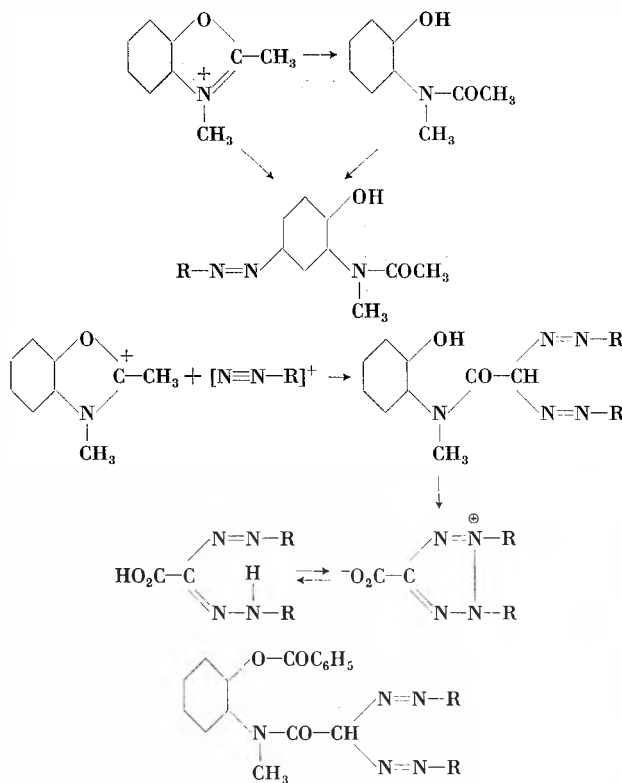


Fig. 10

En possession d'un assez grand nombre d'échantillons de colorants de ces diverses séries, il était naturel d'étudier les variations de l'absorption lumineuse en fonction de la constitution. Dans ce but, les spectres ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre de BECKMAN dans divers solvants : pyridine, dioxanne, alcool. Sans entrer dans une discussion complète qui fera l'objet d'autres publications, on peut résumer nos principales observations de la façon suivante :

La pyridine produit un déplacement bathochrome par rapport au dioxanne de l'ordre de quelques $m\mu$ à 35 $m\mu$ maximum.

Pour les monoazoïques, la méthylation de l'azote entraîne un effet bathochrome dont l'importance varie entre 40 et 150 $m\mu$, selon la nature de l'hétérocycle et celle de l'amine copulée. Cet effet est maximum pour les dérivés de la *p* nitraniline, minimum pour ceux de l'aniline.

Dans les disazoïques, la méthylation de l'azote produit un faible effet bathochrome dans la série du benzothiazole. On constate, dans la même série un léger effet hypsochrome en passant des mono- aux disazoïques correspondants.

Par contre, dans la série de l'indolénine les disazoïques ont une absorption située à des longueurs d'onde plus grandes que celles des monoazoïques. La méthylation de l'azote provoque un effet hypsochrome mais une augmentation de l'intensité d'absorption.

Pour les dérivés du benzimidazole, on obtient un effet bathochrome marqué en passant des mono- aux disazoïques.

Tableau 1:
Déplacement du maximum d'absorption en passant des monoazoïques aux disazoïques

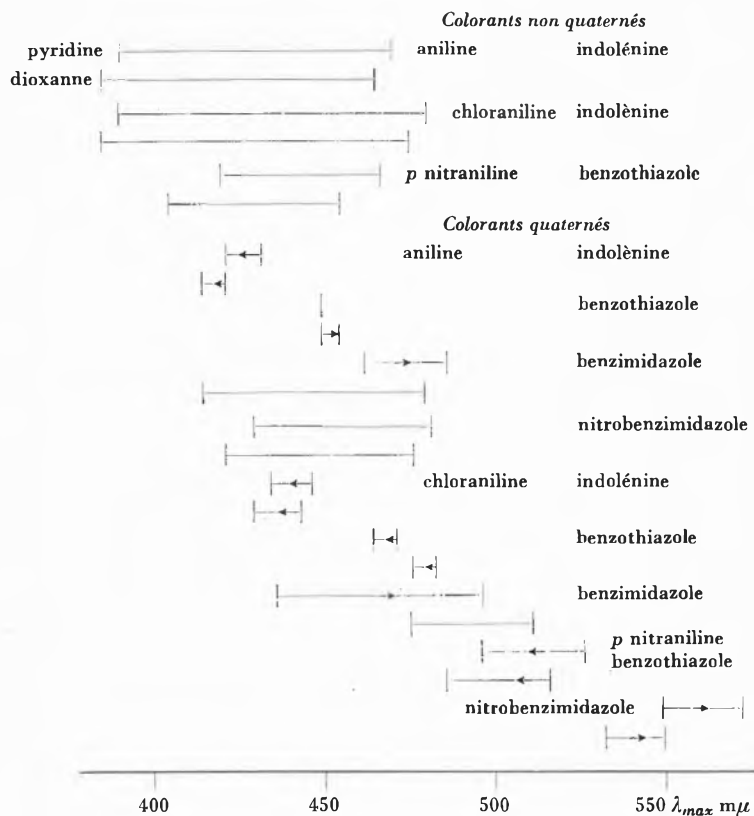


Tableau 2:
Déplacement du maximum d'absorption par méthylation

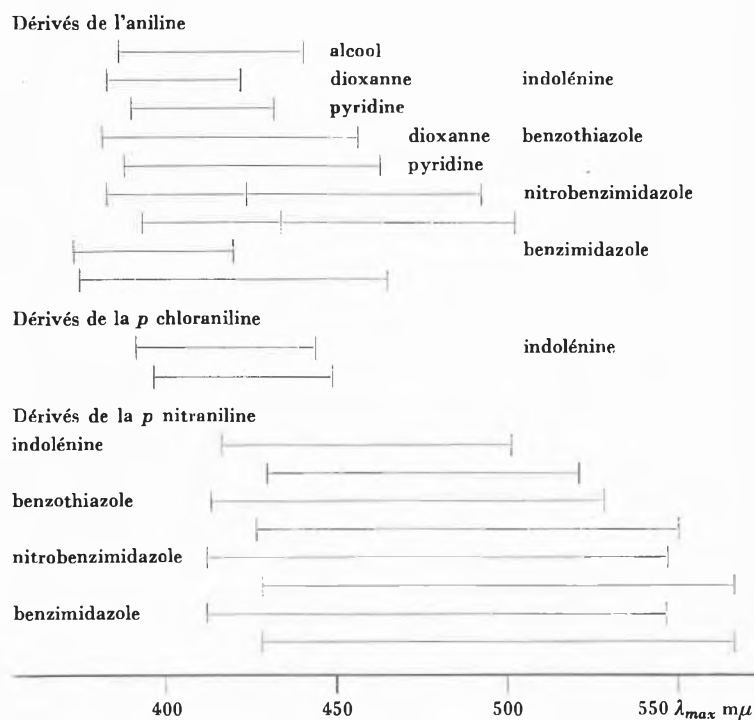
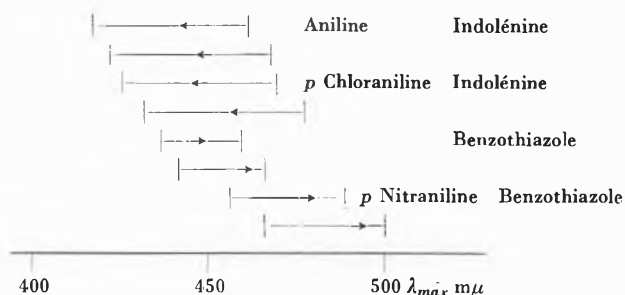


Tableau 3: Méthylation des disazoïques



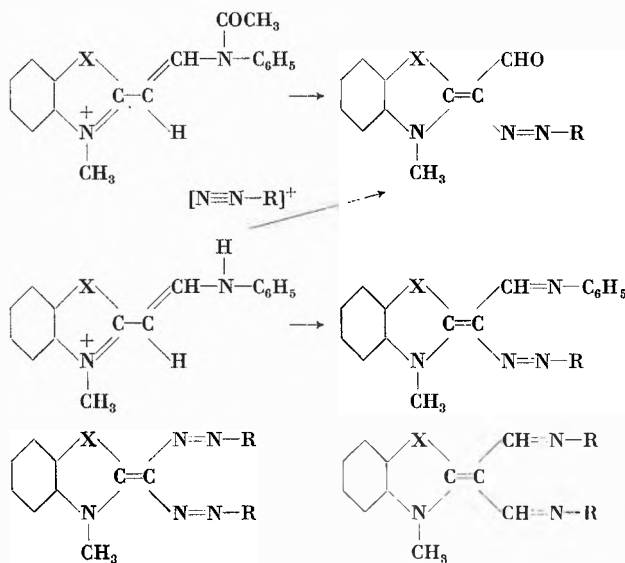
Copulation sur les dérivés acétanilidovinylés et anilino-vinylés

La grande réactivité du groupe méthyle mis en évidence par la double copulation se retrouve-t-elle dans les dérivés substitués ?

Une étude récente de TREIBS et ZIMMER-GALLER donne une réponse positive à cette question dans le cas des cyanines elles-mêmes puisque ces auteurs ont préparé un certain nombre de monoazoïques-cyanines. Depuis longtemps déjà, nous avons envisagé l'examen de cette question et en particulier nous avons étudié le cas des dérivés anilino-vinylés ou acétanilidovinylés qui constituent des intermédiaires très classiques de la chimie des cyanines.

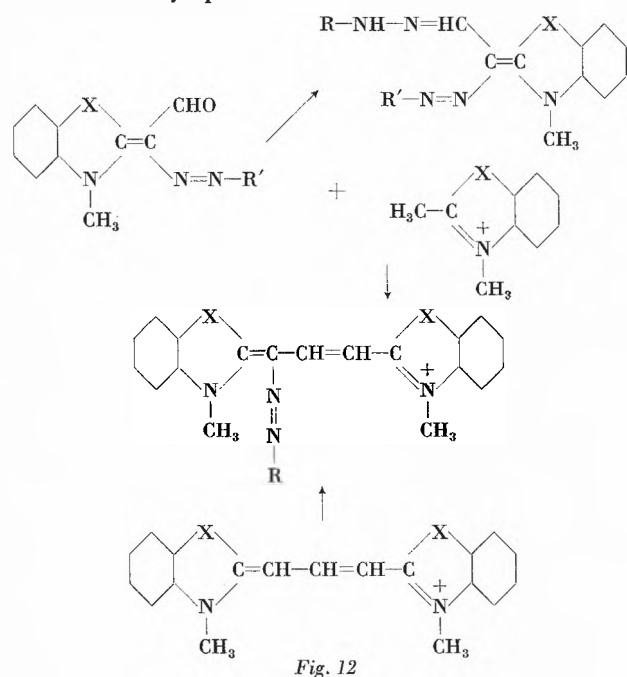
La réaction se révèle particulièrement simple dans le cas des dérivés acétanilidovinylés et conduit aux résultats suivants :

En même temps que le groupe acétanilide est éliminé, il y a copulation sur le carbone 2 avec formation d'un monoazoïque portant un groupe CHO voisin.

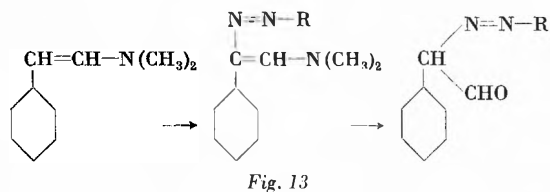


Plusieurs produits de cette série nouvelle ont été obtenus au départ des dérivés du méthylbenzothiazole, du méthylbenzoxazolone associé à la chloraniline ou à la paranitraniline.

La structure proposée résulte non seulement des résultats analytiques mais aussi de la préparation facile de phénylhydrazone caractérisant le groupe aldéhyde. Ce même groupe est aussi mis en évidence par une réaction de condensation avec un sel quaternaire méthyle comme par exemple le méthylsulfate de méthyl 2 benzothiazolium lui-même. Très rapidement se forme une carbocyanine substituée par un reste azoïque et qui apparaît donc comme identique à celle que TREIBS obtient par copulation sur une carbocyanine. Si on utilise au contraire, comme point de départ un dérivé anilino-vinyle, la paranitraniline conduit à des mélanges d'au moins deux colorants d'où on a pu séparer, relativement facilement, un premier composé très soluble dans l'acétone, peu soluble dans la pyridine qui paraît être, d'après sa composition, le dérivé anilino-vinyle azoïque. Dans les eaux mères, on récupère une certaine quantité du composé aldéhydique, déjà obtenu à partir du dérivé acétanilidovinyle.



Cette réaction simultanée d'hydrolyse et de copulation s'apparente à celle observée par CRARY et ses collaborateurs, dans le cas du diméthylamino 2 styrène :

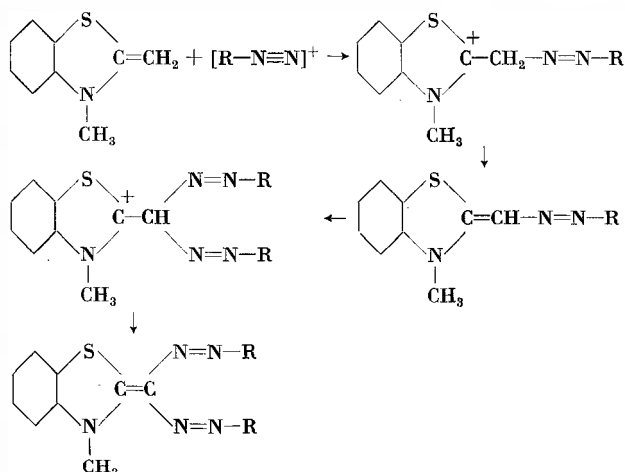


Il est intéressant de noter qu'on arrive ainsi à des produits qui constituent les analogues azotés des dérivés dianilino isopropylidéniques décrits par HAMER et autres dont nous nous proposons de comparer les caractères optiques (cf. fig. 11).

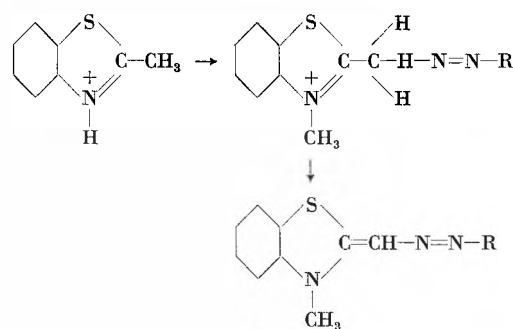
Mécanisme et cinétique de la réaction de copulation

ZOLLINGER a montré que la copulation s'effectue généralement par fixation du cation RN_2^+ sur un carbone puis élimination d'un proton par une réaction acido-base en présence d'un accepteur convenable. Dans le cas des composés à méthyle réactif, on peut se demander quel est l'élément réactionnel et deux hypothèses peuvent être faites :

1° Selon les conceptions de WIZINGER: réaction sur la base méthylène du sel de diazonium puis élimination d'une molécule d'hydracide par une base.



2° Réaction directe de RN_2^+ sur le méthyle puis élimination simultanée de deux molécules d'hydracides.



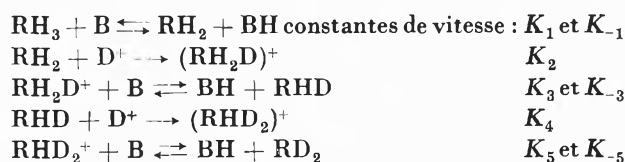
Il paraît raisonnable d'adopter le premier schéma quoique les observations effectuées jusqu'ici ne permettent pas de juger *a priori* du mécanisme. En effet, on a constaté qu'en milieu fortement acide, les bases méthylées copulent très aisément (indolénine, benzothiazole) ; dans ces conditions, l'élément réactionnel est certainement l'ion positif et non un composé éthylénique.

Dans le cas des sels quaternaires, la copulation s'effectue à des pH déjà très bas, 2,5 à 3,0 par exemple pour la chloraniline, 1 à 1,5 pour la paranitraniline. Même dans ces conditions, il apparaît déjà une proportion notable du disazoïque.

Cependant, la base méthylène isolée préalablement ne paraît pas donner les mêmes résultats que le sel quaternaire, même en opérant dans les mêmes conditions de pH. Ainsi que la Société CIBA l'a signalé dans un brevet et conformément à nos propres observations, une solution de base méthylène dans le benzène donne beaucoup plus facilement le monoazoïque que le disazoïque. Il était par conséquent nécessaire d'essayer de pénétrer le mécanisme de ces réactions par des études quantitatives de cinétique. Les premiers résultats ont été obtenus avec le méthyl sulfate de méthyl benzothiazolium et le diazoïque de *p* chloraniline. On a dosé en fonction du temps par une méthode spectrophotométrique l'évolution des proportions de mono et de disazoïques formés en présence d'un gros excès de diazoïque. Pour éviter les difficultés inhérentes aux variations de spectres en fonction du pH et aussi pour stopper la réaction à un instant précis, des prélèvements ont été effectués à des intervalles de temps réguliers et traités par un excédent d'acide sulfurique, préalablement dilué d'une faible quantité d'alcool. Dans ces conditions, le monoazoïque donne une coloration rouge, le disazoïque une coloration bleue, stable l'une et l'autre et permettant une excellente mesure de la concentration respective des deux colorants. Dans le mode opératoire adopté, la loi de BEER est valable et aucune correction n'est nécessaire. Ces mesures ont été effectuées dans un thermostat réglé au dixième de degré et dans des milieux tamponnés de force ionique constante. On a pu alors constater que la réaction se déroule effectivement en deux étapes successives et que la disparition du produit initial s'exprime en fonction du temps par les expressions classiques.

Compte tenu, en effet, de ce qui précède, on peut écrire les équilibres et réactions suivantes :

Soit RH_3 le sel quaternaire, B une base au sens général, BH son acide conjugué, D^+ le cation diazonium réagissant,



Selon BODENSTEIN, on peut admettre que les concentrations des corps intermédiaires RH_2 , $[RH_2D]^+$, $[RHD_2]^+$ sont stationnaires et un calcul simple montre alors que la disparition du sel quaternaire s'exprime par l'équation :

$$\frac{d[RH_3]}{dt} = \frac{K_1 \cdot K_2 \cdot [D][B][RH_3]}{K_{-1}[BH] + K_2[D]}$$

$[B]$ et $[BH]$ sont liées à la constante d'équilibre acido-base du tampon et à sa concentration totale.

En opérant avec un excès considérable de diazoïque (c'est-à-dire que $[D]$ est constant), il en résulte, pour une température donnée, pour un tampon de concentration et de force ionique constantes une relation linéaire du type :

$$\log \frac{Q}{Q-S} = C \cdot t,$$

dans laquelle Q est la concentration initiale de sel quaternaire, S la somme des concentrations des deux colorants mono et disazoïques à l'instant t .

On constate expérimentalement que la relation $\log \frac{Q}{Q-S}$ est bien représentée par une droite dont la pente est une fonction du tampon. D'autre part, la concentration du monoazoïque croît d'abord pour se fixer à une valeur constante, justifiant l'hypothèse de stationnarité (fig. 16).

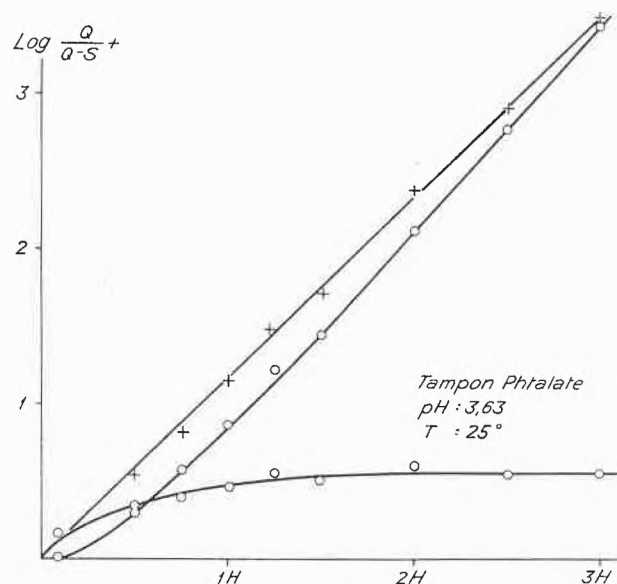


Fig. 16

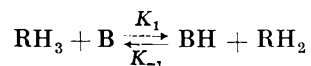
○ Concentration du monoazoïques et du disazoïque

Le tableau suivant donne quelques résultats obtenus à $25^\circ \pm 0,1^\circ$ avec des tampons divers dont la force ionique a été maintenue à 0,25 par des additions de KCl. Le temps est exprimé en heures et les concentrations en 10^{-5} M par litre ($Q = 100 \cdot 10^{-5}$ M).

Concentration totale du tampon	Nature du tampon et pH	Inverse de la pente 1/C
0,05 N	phtalate pH 2,8	174 heures
	pH 3,2	83,6
	pH 3,6	52,1
N	acétate pH 3,8	14,8
	4,0	7,85
0,1 N	idem 3,6	87,0
	4,0	30,5
	4,4	14,0
	5,6	5,4

On remarque bien l'accélération considérable de la réaction avec l'élévation du pH et aussi l'influence de la nature du tampon et de sa concentration.

L'exploitation de ses résultats nécessite la connaissance plus précise de la réaction :



et notamment de ses constantes de vitesse.

Une étude spectrophotométrique doit permettre d'atteindre ces constantes, mais dans la série du benzothiazole des complications apparaissent pour les raisons suivantes :

- 1° La base méthylène isolée à l'état solide n'est apparemment pas le composé supposé (communication de MM. LARIVE et collaborateurs.)
- 2° De plus, la solution de base méthylène en milieu tampon subit au cours du temps une dégradation plus ou moins rapide en fonction du pH, dégradation aboutissant apparemment à une ouverture de l'hétérocycle.

Il en résulte que la méthode spectrophotométrique est difficilement applicable dans ce cas.

Il semble donc plus simple de se consacrer au cas de l'indolénine pour lequel il n'y a pas d'ouverture du cycle et où la copulation donne naissance à un seul produit, le monoazoïque.

Telles sont rapidement résumées les grandes lignes des travaux poursuivis dans mon laboratoire et dont la partie expérimentale fera l'objet de publications ultérieures.

Bibliographie

- CRARY, QUAYLE et LESTER, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 5584.
 TREIBS et ZIMMER-GALLER, *Liebigs Ann. Chem.* 627 (1959) 166.
 WAHL et collaborateurs, *Revue d'ensemble: Ind. Chim. Belge* 22 (1957) 165-75; *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Paris* 245 (1957) 2058-60, 246 (1958) 3472-4; *Bull. Soc. Chim. France* 1959, 343-8; *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Paris* 250 (1960) 136-8, 2908-9; 251 (1960) 1787-9; *Bull. Soc. Chim. France* 1960, 1158-61.