

Abschliessend möchten wir nochmals bemerken, dass wir uns des hypothetischen Charakters des Vorschlages über den Versteifungsmechanismus der Thymonucleinat-Molekel voll bewusst sind.

Herrn Prof. Ch. Sadron möchten wir auch an dieser Stelle für wertvolle Anregungen und für die Möglichkeit, die Messungen an seinem Institut auszuführen, unsern Dank aussprechen. Der eine von uns (H. Sch.) hat ferner der „Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie“ für die Gewährung eines Stipendiums zu danken.

Zusammenfassung.

Die Orientierungswinkelkurven eines Präparates von Natrium-thymonucleinat erwiesen sich als vom NaCl-Gehalt der Lösungen unabhängig, woraus auf starre, stäbchenförmige Gestalt der Molekeln geschlossen wird. Ein Modell für eine starre Thymonucleinat-Molekel wird zu begründen versucht.

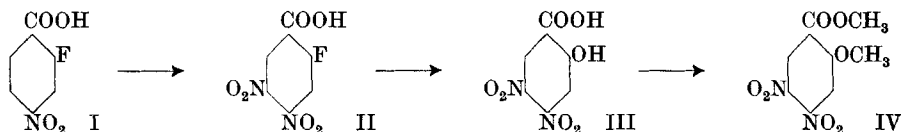
Strasbourg, Centre d'Etudes de Physique Macromoléculaire.

162. Sur les acides nitro-4- et dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïques

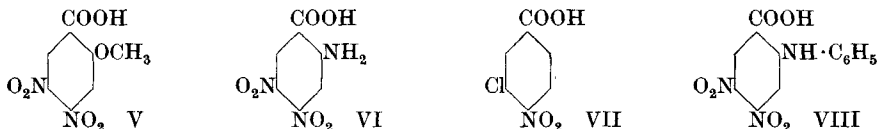
par Henri Goldstein et Michel Urvater.

(25 V 51)

Par nitration de l'acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque (I)¹, nous avons obtenu l'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque (II).



Dans l'acide dinitré, l'atome de fluor est très mobile et se laisse remplacer par un groupe hydroxyle sous l'action d'un alcali dilué; nous avons ainsi réussi à isoler l'acide dinitro-4,5-salicylique (III), qui était inconnu; celui-ci, traité par le diazométhane, s'est transformé en dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoate de méthyle (IV), identique au composé obtenu par estérification de l'acide dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoïque (V)², ce qui confirme les constitutions admises.



¹) Schmelkes & Rubin, Am. Soc. **66**, 1632 (1944).

²) Helv. **24**, 30 (1941).

Sous l'action de la potasse caustique dissoute dans l'alcool méthylique, l'acide dinitré II donne, à froid, un mélange des acides dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoïque (V) et nitro-5-diméthoxy-2,4-benzoïque, respectivement identiques aux composés décrits précédemment¹⁾.

L'action de l'ammoniaque sur l'acide dinitré II, à froid, permet de remplacer l'atome de fluor par un groupe amino et conduit à l'acide dinitro-4,5-anthranilique (VI), identique au composé obtenu par nitration de l'acide nitro-4-acétamino-2-benzoïque et saponification subséquente²⁾. Par diazotation de l'acide VI en milieu chlorhydrique et traitement du diazoïque par l'alcool éthylique, nous avons obtenu l'acide nitro-4-chloro-3-benzoïque (VII): outre l'élimination du groupe amino, il s'est donc produit un remplacement du groupe nitro-5 par un atome de chlore. Afin d'identifier l'acide VII, nous l'avons préparé par oxydation du nitro-4-chloro-3-toluène³⁾.

L'acide dinitré II réagit à froid avec l'aniline en donnant l'acide dinitro-4,5-anilino-2-benzoïque (VIII); par chauffage avec l'aniline, celui-ci se transforme en acide nitro-5-dianilino-2,4-benzoïque, identique au composé décrit précédemment⁴⁾.

Il nous paraît intéressant de rappeler que, dans l'acide dinitro-4,5-chloro-2-benzoïque⁵⁾ et le dérivé bromé correspondant⁶⁾, le substituant le plus mobile est le groupe nitro-4; le remplacement de l'halogène n'intervient qu'en second lieu, dans des conditions beaucoup plus énergiques. Dans l'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque (II), au contraire, c'est l'atome de fluor qui est remplacé le premier, déjà à froid, tandis que le remplacement du groupe nitro-4 exige des conditions plus énergiques. La règle d'après laquelle la mobilité de l'halogène croît avec son poids atomique est ici en défaut, comme c'est d'ailleurs fréquemment le cas pour les dérivés nitro-halogénés aromatiques. D'autre part, dans le diazoïque dérivant de l'acide VI, c'est le groupe nitro-5 qui est remplacé par un atome de chlore sous l'action de l'acide chlorhydrique; la grande mobilité de ce groupe nitro résulte de l'influence du groupement diazoïque situé en para⁷⁾.

Partie expérimentale.

Tous les points de fusion ont été corrigés.

1. *Acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque* (I). Nous avons utilisé la méthode décrite par *Schmelkes & Rubin*⁸⁾. Toutefois, pour la préparation du nitro-4-fluoro-2-toluène, nous avons trouvé préférable d'effectuer la décomposition thermique du fluoborate diazoïque

¹⁾ Helv. **24**, 30 (1941).

²⁾ Voir une prochaine communication.

³⁾ En collaboration avec *Roland Jaunin*.

⁴⁾ Helv. **20**, 1412 (1937).

⁵⁾ Helv. **20**, 1407 (1937).

⁶⁾ Helv. **26**, 173 (1943).

⁷⁾ Le remplacement d'un groupe nitro par un atome de chlore a déjà été constaté dans un cas analogue par *Meldola & Eyre*, Soc. **81**, 989 (1902).

⁸⁾ Loc. cit.

sans le mélanger avec du sable¹⁾, puis d'isoler le produit par entraînement à la vapeur d'eau; rendement 40—50%; F. 36,5° après cristallisation dans l'alcool dilué. En oxydant 10 g de nitro-4-fluoro-2-toluène par le permanganate de potassium, en présence de sulfate de magnésium, nous avons récupéré 2 g de produit de départ et obtenu 6 g d'acide brut qui a été purifié par cristallisation dans l'eau bouillante; F. 175°.

Ester méthylique. On chauffe 0,7 g d'acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque, 14 cm³ d'alcool méthylique absolu et 0,7 cm³ d'acide sulfurique concentré, à l'ébullition, pendant six heures, puis on élimine un tiers de l'alcool par distillation; la substance se dépose par refroidissement. Rendement 80%. On cristallise dans l'alcool méthylique. Aiguilles incolores, F. 75,5°.

3,713 mg subst. ont donné 6,65 mg CO₂ et 0,98 mg H₂O

C₈H₆O₄NF (199,14) Calculé C 48,25 H 3,04% Trouvé C 48,87 H 2,95%

Ester éthylique. On remplace, dans la préparation précédente, l'alcool méthylique par l'alcool éthylique. Rendement 80%. Tables rectangulaires incolores, F. 74°.

3,987 mg subst. ont donné 7,45 mg CO₂ et 1,35 mg H₂O

C₉H₈O₄NF (213,16) Calculé C 50,71 H 3,78% Trouvé C 50,99 H 3,79%

Chlorure. On chauffe à l'ébullition, pendant trois heures, 2 g d'acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque et 20 cm³ de chlorure de thionyle, puis on élimine par distillation le réactif en excès. Rendement quantitatif. On purifie par cristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. Aiguilles presque incolores (brunâtres), F. 40°.

Amide. On dissout 1 g de chlorure dans 35 cm³ d'éther et agite avec 10 cm³ d'ammoniaque n.; après une dizaine de minutes, on chasse l'éther au bain-marie et essore. Rendement 72%. On cristallise dans l'alcool. Paillettes incolores, F. 157°, peu solubles dans l'eau froide et l'éther, solubles à chaud dans l'eau et le benzène, très solubles dans l'alcool et l'acétone.

2,814 mg subst. ont donné 0,385 cm³ N₂ (17°, 735 mm)

C₇H₅O₃N₂F (184,13) Calculé N 15,22% Trouvé N 15,57%

Anilide. On dissout 1 g de chlorure dans 40 cm³ d'éther, ajoute en agitant 1 g d'aniline dissous dans 15 cm³ d'éther et laisse réagir pendant un quart d'heure à la température ordinaire; puis on ajoute de l'eau, chasse l'éther au bain-marie, acidifie par l'acide chlorhydrique et essore. Rendement 87%. On cristallise dans l'alcool éthylique, en présence de noir animal. Aiguilles jaune clair, F. 171°, très peu solubles dans l'eau et l'éther, solubles dans l'alcool, le benzène et l'acétone.

3,571 mg subst. ont donné 0,353 cm³ N₂ (18°, 735 mm)

C₁₃H₉O₃N₂F (260,22) Calculé N 10,77% Trouvé N 11,21%

2. *Acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque* (II). Pour la nitration de l'acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque, nous avons obtenu les meilleurs résultats en opérant en présence de fluorure de bore²⁾. On dissout 3 g d'acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque dans un mélange de 2,4 cm³ d'acide azotique (d = 1,52) et de 4 cm³ d'acide sulfurique fumant (à 7% SO₃) et chauffe avec précaution, dans un bain d'huile de paraffine, en introduisant un courant de fluorure de bore³⁾ (préparé à partir de 12 g d'anhydride borique, 24 g de fluorure de calcium et 78 cm³ d'acide sulfurique concentré, et purifié par passage sur de l'anhydride borique fondu, puis sur du fluorure de sodium); lorsque la réaction s'est calmée, on chauffe finalement à 160—170° pendant une heure. Après refroidissement, on verse sur de la glace pilée et laisse reposer à la glacière; l'acide dinitré se dépose. Rendement 2,1 g (56%). On cristallise dans le benzène. La nitration est réalisable aussi sans fluorure de bore, dans les mêmes conditions, mais le produit obtenu est beaucoup moins pur.

¹⁾ Le mode opératoire détaillé est décrit dans la thèse de Michel Urvater, Etude de l'acide 4,5-dinitro-2-fluoro-benzoïque, Lausanne, 1950.

²⁾ L'emploi du fluorure de bore dans les nitrations est préconisé par Thomas, Anzietti & Hennion, Ind. Eng. Chem. **32**, 408 (1940).

³⁾ Cf. Boullus & Nieuwland, Am. Soc. **53**, 3835 (1931).

Aiguilles incolores, F. 137°; la substance fond sous l'eau et se dissout facilement dans l'eau bouillante, le benzène, l'éther, les alcools méthylique et éthylique, l'acide acétique glacial, l'acétone et le dioxanne; elle est peu soluble dans le chloroforme, l'éther de pétrole et l'éther acétique. Avec la diméthylamine (solution aqueuse à 30%), on obtient à froid une coloration rouge intense. Sous l'action de la soude caustique diluée, l'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque donne lieu à la formation d'ions F^- et NO_2^- .

3,372 mg subst. ont donné 0,353 cm³ N₂ (17°, 732 mm)

C₇H₅O₆N₂F (230,11) Calculé N 12,17% Trouvé N 11,87%

Ester méthylique. Obtenu d'après la même méthode que le dérivé mononitré correspondant (voir plus haut). Rendement 94%. Paillettes incolores, F. 82°.

9,152 mg subst. ont donné 0,66 mg F

C₈H₅O₆N₂F (244,14) Calculé F 7,78% Trouvé F 7,2%

Ester éthylique. Obtenu d'après la même méthode que le dérivé mononitré correspondant (voir plus haut). Rendement 89%. Aiguilles incolores, F. 63°.

3,882 mg subst. ont donné 5,97 mg CO₂ et 0,87 mg H₂O

C₉H₇O₆N₂F (258,16) Calculé C 41,87 H 2,73% Trouvé C 41,97 H 2,51%

Chlorure. Obtenu d'après la même méthode que le dérivé mononitré correspondant (voir plus haut). Rendement 96%. Poudre jaunâtre, F. 63°.

Amide. On dissout 0,6 g de chlorure dans 40 cm³ d'éther, refroidit à –5° et ajoute goutte à goutte et en agitant 5 cm³ d'ammoniaque n.; on laisse alors la température atteindre +5°, agite encore pendant un quart d'heure, puis on acidifie par l'acide sulfurique dilué, chasse l'éther au bain-marie et essore. Rendement 50%. On cristallise dans l'alcool dilué, en présence de noir animal. Aiguilles incolores, F. 162°, insolubles dans l'eau et l'éther, peu solubles dans le benzène, solubles dans l'alcool et l'acétone.

3,054 mg subst. ont donné 0,499 cm³ N₂ (21°, 728 mm)

C₇H₄O₅N₃F (229,13) Calculé N 18,34% Trouvé N 18,17%

Anilide. On dissout 0,4 g de chlorure dans 60 cm³ d'éther, refroidit à –5° et ajoute goutte à goutte et en agitant 0,33 g d'aniline dissous dans 10 cm³ d'éther; on laisse encore réagir une demi-heure à la température ordinaire, puis on acidifie par l'acide sulfurique dilué, chasse l'éther au bain-marie, essore et lave à l'eau. Rendement 72%. On cristallise dans l'alcool en présence de noir animal. Aiguilles jaunes, F. 176°, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'éther et l'éther de pétrole, solubles dans l'alcool, le benzène, l'acide acétique glacial, l'acétone et le dioxanne.

2,910 mg subst. ont donné 0,352 cm³ N₂ (22°, 728 mm)

C₁₃H₈O₅N₃F (305,22) Calculé N 13,77% Trouvé N 13,44%

3. *Acide dinitro-4,5-salicylique* (III). On introduit 0,2 g d'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque dans 3 cm³ de soude caustique n., chauffe au bain-marie bouillant pendant trois minutes, plonge le récipient dans un mélange réfrigérant et acidifie par l'acide chlorhydrique concentré; en grattant les parois, on provoque la cristallisation. Rendement 0,15 g. On purifie par dissolution dans l'eau bouillante, refroidissement brusque et addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré.

Cristaux incolores, F. 192–193°, solubles dans l'eau, l'alcool, le benzène, l'éther, l'éther acétique et le dioxanne, peu solubles dans l'éther de pétrole. La solution aqueuse saturée à 18° possède un pH compris entre 1 et 2 et donne une coloration rouge sang avec le chlorure ferrique. Sous l'action de la soude caustique diluée, à chaud, la substance se décompose sans qu'il soit possible de déceler la formation d'ions NO_2^- .

2,324 mg subst. ont donné 0,247 cm³ N₂ (16°, 727 mm)

C₇H₄O₇N₂ (228,12) Calculé N 12,28% Trouvé N 12,01%

4. *Dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoate de méthyle* (IV). On prépare une solution étherée de diazométhane à partir de 2,5 g de N-nitroso-N-méthylurée, sèche avec quelques pastilles de potasse caustique, filtre et introduit, par petites portions et en agitant, 0,2 g d'acide dinitro-4,5-salicylique; il se produit un dégagement immédiat d'azote. Après un repos

de douze heures à la température ordinaire, on évapore à sec au bain-marie; le résidu est broyé avec de la soude caustique diluée, à froid, puis lavé à l'eau. Rendement 70%. On cristallise dans l'alcool méthylique dilué, en présence de noir animal. Paillettes incolores, F. 131°.

3,935 mg subst. ont donné 6,06 mg CO₂ et 1,25 mg H₂O

C₉H₈O₇N₂ (256,17) Calculé C 42,19 H 3,15% Trouvé C 42,03 H 3,56%

Nous avons obtenu un produit identique en chauffant 0,2 g d'acide dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoïque (V)¹, 4 cm³ d'alcool méthylique absolu et 0,2 cm³ d'acide sulfurique concentré, à l'ébullition, pendant six heures, puis évaporant la moitié de l'alcool. Rendement 90%. Après recristallisation dans l'alcool méthylique dilué: F. 131°, de même pour le mélange des deux échantillons.

5. *Acides nitro-5-diméthoxy-2,4-benzoïque et dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoïque* (V). On introduit peu à peu 0,3 g d'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque dans 3 cm³ d'une solution à 5% de potasse caustique dans l'alcool méthylique, à la température ordinaire (20°), puis on laisse reposer pendant deux heures et essore; on obtient ainsi un produit solide (A) et un filtrat (B).

Le produit solide (A) est traité par l'acide chlorhydrique dilué, puis purifié par plusieurs cristallisations dans l'alcool méthylique dilué, en présence de noir animal. Aiguilles incolores, identiques à l'acide nitro-5-diméthoxy-2,4-benzoïque¹ (F. des deux échantillons et de leur mélange: 220°).

Le filtrat (B) est traité par l'eau et acidifié par l'acide chlorhydrique; le précipité ainsi obtenu est soumis à une cristallisation fractionnée, d'abord dans l'alcool méthylique dilué, puis dans l'eau bouillante. On isole ainsi encore un peu d'acide diméthoxylé, puis de fines aiguilles incolores, identiques à l'acide dinitro-4,5-méthoxy-2-benzoïque (V)¹ (F. des deux échantillons et de leur mélange: 144°).

Rendement (produits bruts): acide diméthoxylé 47%, acide V 32%.

6. *Acide dinitro-4,5-anthranilique* (VI). On introduit 1,3 g d'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque dans 13 cm³ d'ammoniaque à 34%; la substance entre en solution avec une coloration rouge. On laisse reposer douze heures à la température ordinaire (20°), puis pendant quelques heures à 0°: le sel d'ammonium du nouvel acide cristallise. On essore, redissout dans un peu d'eau chaude et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 40%. On cristallise dans l'alcool dilué, en présence de noir animal. Paillettes jaune d'or, F. 263—265° avec décomposition.

4,035 mg subst. ont donné 0,676 cm³ N₂ (19°, 728 mm)

C₇H₅O₆N₃ (227,13) Calculé N 18,50% Trouvé N 18,76%

Nous avons obtenu un produit identique (pas de dépression de F. par mélange) par nitration de l'acide nitro-4-acétamino-2-benzoïque et saponification subséquente; cette méthode de synthèse sera décrite dans une prochaine communication.

7. *Acide nitro-4-chloro-3-benzoïque* (VII)². On met en suspension 0,6 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique dans 3 cm³ de soude caustique 2-n., ajoute 0,18 g de nitrite de sodium et introduit, goutte à goutte et en agitant, dans 8 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, en maintenant la température à 0°, puis on laisse réagir à la glacière pendant quatre heures. On filtre, ajoute au filtrat 3 cm³ d'alcool, laisse reposer vingt-quatre heures à la température ordinaire et essore le précipité cristallin. Rendement 64%. On purifie par dissolution dans le carbonate d'ammonium dilué, chauffage à l'ébullition et addition de permanganate de potassium jusqu'à coloration rose persistante; on ajoute alors quelques gouttes d'alcool, filtre, précipite après refroidissement par l'acide chlorhydrique concentré et cristallise dans l'eau bouillante. Aiguilles incolores, F. 182—183°.

5,046 mg subst. ont donné 0,308 cm³ N₂ (18°, 729 mm)

C₇H₄O₄NCl (201,57) Calculé N 6,95% Trouvé N 6,87%

¹) Loc. cit.

²) En collaboration avec Roland Jaunin.

Pour l'identification, nous avons préparé l'acide nitro-4-chloro-3-benzoïque de la façon suivante: dans un appareil muni d'un agitateur mécanique, on introduit 1 g de nitro-4-chloro-3-toluène¹⁾, 50 cm³ d'eau et 2,3 g de sulfate de magnésium cristallisé, chauffe à l'ébullition et laisse couler peu à peu 2,3 g de permanganate de potassium dissous dans 50 cm³ d'eau bouillante; l'oxydation est terminée en trois heures environ; on filtre, concentre la solution et acidifie par l'acide chlorhydrique concentré. Rendement 38%. On cristallise dans l'eau bouillante. F. 182—183°, de même pour le mélange des deux échantillons.

L'acide nitro-4-chloro-3-benzoïque a été préparé pour la première fois, par saponification du nitro-4-chloro-3-benzonitrile, par *Claus & Kurz*²⁾; ces auteurs indiquent F. 185—186°.

8. *Acide dinitro-4,5-anilino-2-benzoïque* (VIII). On broie 0,3 g d'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque avec 0,3 g de carbonate de potassium anhydre, introduit ce mélange dans 1,5 g d'aniline et laisse réagir pendant une heure, à la température ordinaire (18—20°), en agitant de temps en temps. On dilue alors avec de l'éther, essore, puis on triture le produit avec de l'acide chlorhydrique dilué et chauffe légèrement afin de mettre en liberté le nouvel acide. Rendement 63%. On cristallise dans l'alcool dilué. Paillettes jaunes, F. 265 à 268° avec décomposition.

2,532 mg subst. ont donné 0,314 cm³ N₂ (22°, 723 mm)

C₁₃H₉O₆N₃ (303,23) Calculé N 13,86% Trouvé N 13,65%

9. *Acide nitro-5-dianilino-2,4-benzoïque*. On broie 0,1 g d'acide dinitro-4,5-anilino-2-benzoïque avec 0,1 g de carbonate de potassium anhydre, introduit ce mélange dans 7 cm³ d'aniline et chauffe à 190° pendant une heure. Après refroidissement, on dilue avec de l'éther, essore, puis on triture le produit avec de l'acide chlorhydrique dilué et chauffe légèrement. Rendement 87%. On cristallise dans l'alcool, en présence de noir animal. Le produit est identique à l'acide nitro-5-dianilino-2,4-benzoïque décrit précédemment³⁾ (F. des deux échantillons 240° avec décomposition, de même pour leur mélange).

10. *Recherche qualitative du fluor dans les composés organiques*. Nous avons obtenu des résultats rapides et sûrs de la façon suivante: on décompose la substance, d'après *Middleton*⁴⁾, par chauffage au rouge dans un petit tube de verre avec environ 5 volumes d'un mélange de 10 parties de carbonate de sodium anhydre et 1 partie de saccharose; on extrait par l'eau bouillante, filtre, acidifie le filtrat par l'acide acétique et évapore à sec au bain-marie. Le produit obtenu est introduit dans 1 cm³ d'acide sulfurique concentré préalablement chauffé à l'ébullition dans un tube à essais: en présence de fluorure, l'acide sulfurique cesse immédiatement de mouiller les parois, conformément à la constatation de *Fetkenheuer*⁵⁾. Ce test nous a permis de déceler le fluor dans une prise de 0,5 mg de substance, qui en contenait moins de 0,04 mg.

RÉSUMÉ.

La nitration de l'acide nitro-4-fluoro-2-benzoïque conduit à l'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque; grâce à la grande mobilité de l'atome de fluor, ce composé peut être transformé en acides dinitro-4,5-salicylique, dinitro-4,5-anthranilique et dinitro-4,5-anilino-2-benzoïque.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

¹⁾ *Elson, Gibson & Johnson*, Soc. **1929**, 2739.

²⁾ J. pr. [2] **37**, 200 (1888).

³⁾ *Helv.* **20**, 1412 (1937).

⁴⁾ *Analyst* **60**, 154 (1935); C. **1935** II, 2413.

⁵⁾ C. **1922** IV, 7; *Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie*, 8. Auflage, Fluor (1926), page 73.