

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE VON RICHTER

I. SUR L'IDENTIFICATION DE QUELQUES PRODUITS ACIDES¹

E. CULLEN² ET PH. L'ÉCUYER

RÉSUMÉ

La réaction de von Richter avec le *p*-chloronitrobenzène fournit, outre l'acide *m*-chlorobenzoïque attendu, un mélange de produits dont le 4,4'-dichloro-2,2'-dicarbamylazobenzène, le 3,8-dichloro-6-cétoquinazolo[1,2,2',3']indazol et l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique. Ce dernier se transforme en la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxoindazol-(2)]-benzoïque par sublimation.

Avec le nitrobenzène, outre l'acide benzoïque, seul le 6-cétoquinazolo[1,2,2',3']indazol a été isolé.

Dans le but de déterminer la position des substituants dans les dérivés du nitrobenzène, von Richter (1, 2, 3) a fait réagir les dérivés nitrés du nitrobenzène avec le cyanure de potassium en solution alcoolique. Comme il obtenait des acides carboxyliques et que la réaction était invariablement accompagnée de la perte d'un groupe nitré, il supposa que le groupement nitrile substituait le groupe nitré et se transformait en groupement carboxylique. Toutefois, à la suite d'études de structures exécutées concurremment par Griess (4) et Korner (5), von Richter (6) dut admettre que le groupement nitrile se fixe en ortho de la fonction éliminée au lieu de déplacer directement le groupe nitré, ce qui a depuis été vérifié par Holleman (7) et tout récemment par Bunnett, Cormack et McKay (8). La transformation du *p*-bromonitrobenzène en acide *m*-bromobenzoïque peut servir d'exemple de cette réaction.

Sauf le travail de Holleman, la réaction est demeurée dans l'oubli jusqu'en 1950 alors que Bunnett et des collaborateurs (8, 9, 10) entreprirent d'en étudier la portée et le mécanisme. En plus de confirmer les résultats déjà obtenus par von Richter, ces chercheurs ont étendu le champ des observations antérieures. Ils ont, en particulier, montré qu'il est préférable de faire bouillir les réactifs dans l'alcool aqueux plutôt que de chauffer en tube scellé à 150°; car une température élevée favorise l'hydrolyse du cyanure (9, 11).

Cette réaction fournit, en plus de l'acide attendu, des produits neutres (insolubles en milieu alcalin) et des produits acides (insolubles en milieu neutre ou acide), dont les uns ou les autres prédominent suivant la nature des substituants dans le cycle du benzène (10).

I. RÉACTION AVEC LE *p*-CHLORONITROBENZÈNE (Tableau I)

Suivant les indications de Bunnett (9), nous avons isolé, à partir du *p*-chloronitrobenzène, 10% de produits neutres (A), 37% d'acide *m*-chlorobenzoïque et 12% d'autres produits acides (B). Nous avons réussi à obtenir proportionnellement plus d'acide *m*-chlorobenzoïque et de produits B en modifiant la façon de les isoler.

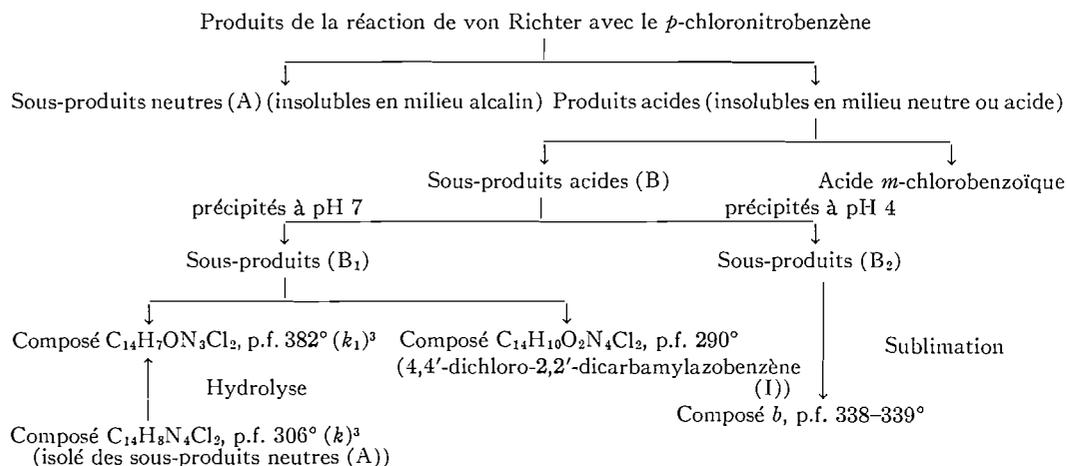
Une fois les produits A essorés, le filtrat est acidifié et les produits acides sont isolés et extraits à la ligroïne dans un Soxhlet. Seul l'acide *m*-chlorobenzoïque se dissout. Les produits B constituent le résidu. Ils peuvent être dissous dans de la soude diluée contenant un peu d'éthanol et séparés en deux groupes de composés: les premiers (B₁) précipitent à pH 7 et les seconds (B₂), à pH 4. Le même résultat est atteint, si les substances B₁

¹Manuscrit reçu le 21 septembre 1960.

Contribution du Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Laval, Québec, Qué.

²Bénéficiaire de bourses d'études accordées par le Conseil national de Recherches du Canada, les firmes C.I.L. et Shell Oil et l'Office de Recherches scientifiques de la Province de Québec.

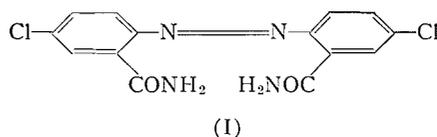
TABLEAU I



sont d'abord précipités dans le filtrat à pH 7, et ensuite les composés B₂ à pH 4. L'acide *m*-chlorobenzoïque est alors obtenu de ces derniers par extraction à la ligroïne.

Nature des produits B₁ et B₂

Du mélange de produits B₁ nous avons isolé deux substances. La première, C₁₄H₇ON₃Cl₂, fond à 382°. D'après un point de fusion mixte et les spectres infrarouges, elle s'est avérée identique à un composé (k₁) obtenu par l'hydrolyse d'une substance (k), p.f. 306°, qui appartient au groupe des produits neutres (A) de la réaction.³ La seconde fond à 290° et a pour formule empirique C₁₄H₁₀O₂N₄Cl₂. Elle possède une fonction azoïque et un groupe amide. Nous sommes d'avis qu'elle est le 4,4'-dichloro-2,2'-dicarbamylazobenzène (I). Bunnett et Rauhut (12) ont récemment isolé une substance analogue, le 4,4'-diméthoxy-2,2'-dicarbamylazoxybenzène, à partir du *p*-nitroanisole.



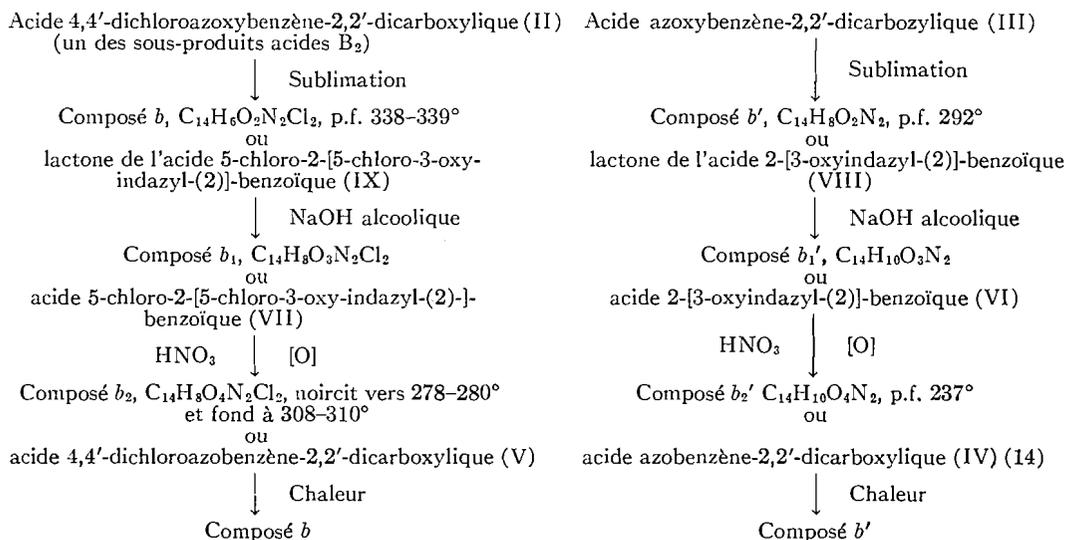
Après avoir extrait l'acide *m*-chlorobenzoïque, nous avons sublimé, sous 12 mm de pression, le résidu des produits acides (B₂). Le sublimé, recueilli entre 180 et 350°, se dissout dans le β-éthoxyéthanol bouillant et fournit par cristallisation une substance (b) de point de fusion de 338-339°. Nous avons tenté de séparer le sublimé par sublimation fractionnée. Trois fractions ont été recueillies entre 180 et 210°, 210 et 290° et 290 et 350°. La troisième fraction contient la substance (b), qui est évidemment un produit de transformation, puisqu'elle n'est plus soluble dans la soude diluée. Quant aux fractions 1 et 2, il a été impossible de les purifier.

Identification du composé b (Tableau II)

D'après son analyse élémentaire, le composé b, p.f. 338-339°, possède la formule brute C₁₄H₆O₂N₂Cl₂. Il est insoluble dans les solvants organiques usuels ainsi que dans les

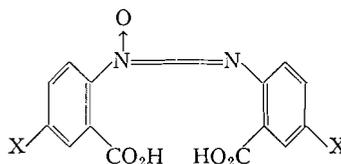
³La description de ces deux substances, k et k₁, et de leurs analogues k' et k₁', paraîtra bientôt dans ce journal.

TABLEAU II

Réactions qui ont conduit à l'identification du composé *b*

alcalis et les acides dilués, mais soluble dans la potasse alcoolique et l'acide sulfurique concentré dans lequel il précipite par addition d'eau.

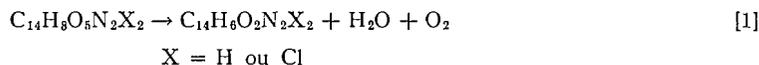
Nous nous sommes rendus compte que cette substance résulte d'une transformation de l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (II) qui se produit au cours de sa sublimation. Désirant vérifier comment cet acide se comporte, lorsqu'il est soumis aux conditions de la réaction de von Richter,⁴ nous l'avons synthétisé suivant la méthode utilisée (13) pour préparer l'acide non-chloré III correspondant. Nous avons constaté que, lorsqu'il est sublimé, il se transforme en la substance *b*, comme le révélant un point de fusion mixte et les spectres infrarouges (Fig. 1).



(II) X = Cl

(III) X = H

Au cours de cette transformation, l'acide perd une molécule d'eau et une molécule d'oxygène (équation 1, X = Cl).



Les bandes dues à l'absorption des groupes carboxyliques à 3050-2550, à 1420 et 1300 cm⁻¹ dans le spectre infrarouge de l'acide n'apparaissent pas dans celui du composé *b*, qui toutefois montre, à 1700 cm⁻¹, la bande due à la présence du groupe carbonyle.

⁴Il ne change pas.

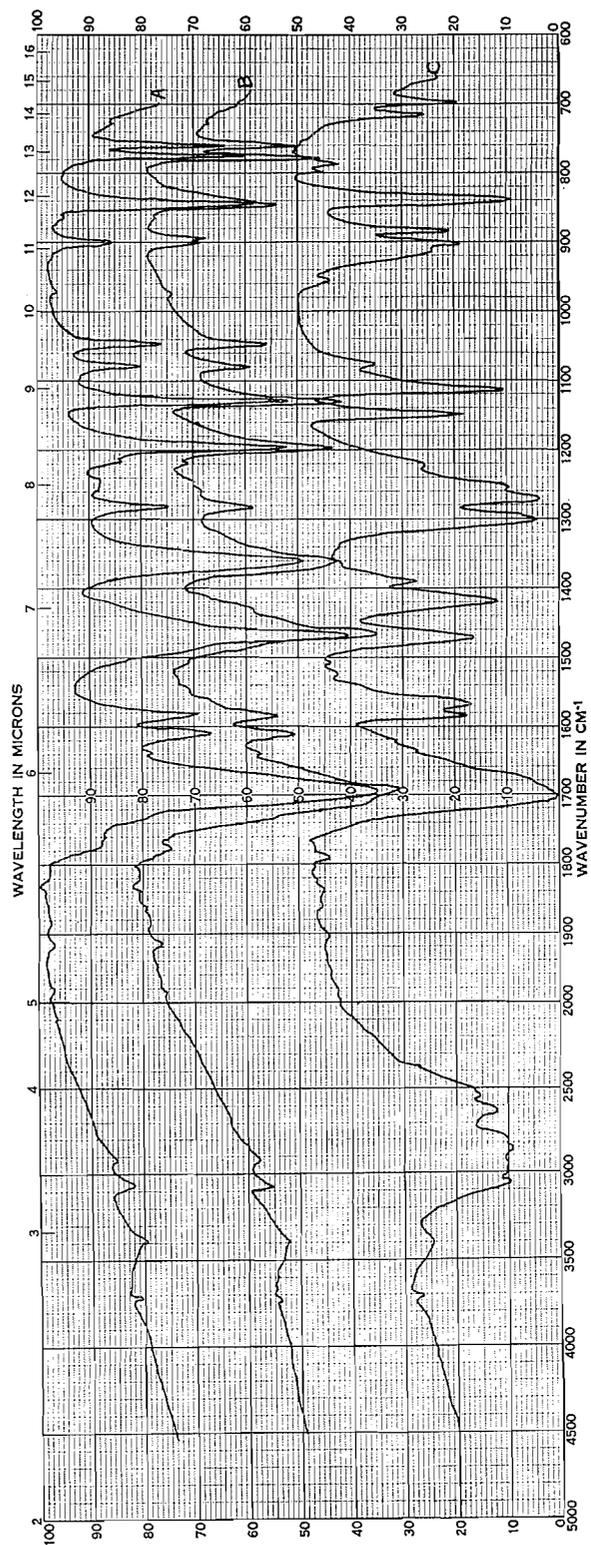


FIG. 1. Spectres infrarouges. (A) Lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazol-(2)]-benzoïque obtenue par sublimation de l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique. (B) Lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazol-(2)]-benzoïque obtenue par sublimation des produits B₂ provenant de la réaction de von Richter avec le *p*-chloronitrobenzène. (C) Acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique.

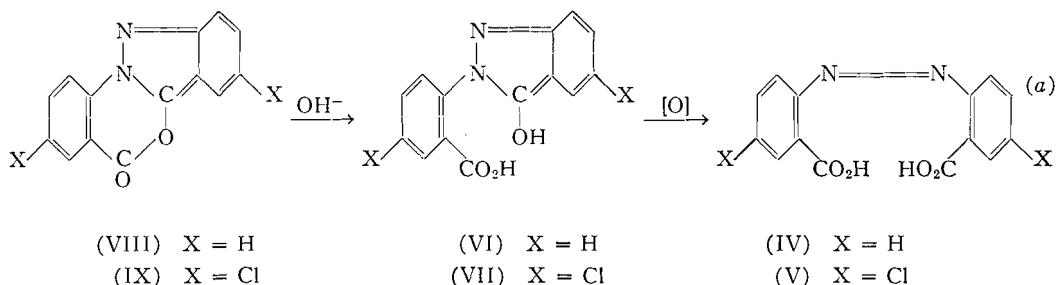
La substance *b* ne possède pas de fonction azoïque, azoxyque, nitrée, amine tertiaire ou amide secondaire. Elle donne le test des 1,2-dicétones, mais n'est pas oxydée par un mélange de peroxyde d'hydrogène et d'acide perchlorique et ne se condense pas avec l'*o*-phénylènediamine. Elle n'est réduite ni par l'étain ou le fer en milieu acide, ni par l'hydrogène et le palladium à la pression atmosphérique.

Par ébullition dans la soude alcoolique, le composé *b* se transforme en une substance blanche (*b*₁) qui est très soluble dans la soude diluée. Le spectre infrarouge de cette dernière présente les caractéristiques des dimères des acides carboxyliques (bande d'absorption due au groupement carbonyle à 1728 cm⁻¹ et, dans la région de 3100–2400 cm⁻¹, une série de bandes attribuables aux groupes hydroxyles fortement associés par ponts hydrogène).

L'analyse centésimale et le poids moléculaire du produit de saponification *b*₁ correspondent à la formule brute C₁₄H₈O₃N₂Cl₂. Celle-ci ne diffère de celle de la substance *b* que par les éléments d'une molécule d'eau en plus. La substance *b*₁ est oxydée par l'acide nitrique en un produit jaune-orangé, C₁₄H₈O₄N₂Cl₂ (*b*₂), qui noircit vers 278–281° et fond à 308–310°. Sous l'action de la chaleur, elle perd une molécule d'eau et redonne la substance *b*. À ce stade-ci du travail, nous avons poursuivi cette étude de structure en utilisant l'acide azoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (III) correspondant.

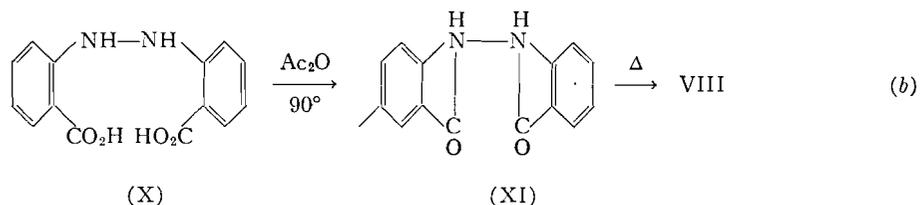
Cet acide non-chloré, C₁₄H₁₀O₅N₂, tel que prévu, se transforme facilement par sublimation (équation 1, X = H) en la substance C₁₄H₈O₂N₂ (*b'*), p.f. 292°, qui est l'analogue du composé *b*. Saponifiée par la soude alcoolique, la substance *b'* donne un composé blanc, C₁₄H₁₀O₃N₂ (*b*₁'), analogue au composé *b*₁. L'oxydation du composé *b*₁' à l'acide nitrique donne un produit orangé, C₁₄H₁₀O₄N₂ (*b*₂'), de point de fusion de 237°, analogue à la substance *b*₂ et identique à l'acide azobenzène-2,2'-dicarboxylique (IV) (14).

Carré (15, 16) a synthétisé ce dernier acide en oxydant l'acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (VI), obtenu par la saponification de la lactone correspondante (VIII) (*a*). Or toutes les propriétés de la substance *b'* montrent qu'elle est identique à la lactone VIII (17). Par analogie, nous pouvons conclure que le composé *b* est la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (IX).

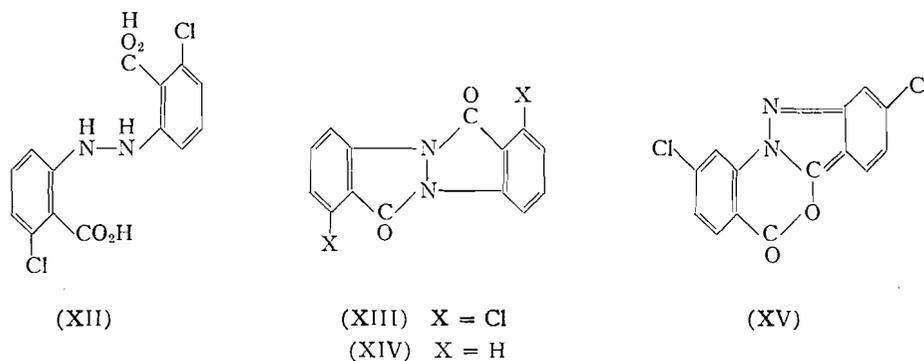


D'ailleurs, le produit *b*₁, qui provient de la saponification de la substance *b*, doit nécessairement être l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (VII); car, le composé jaune-orangé (*b*₂) qu'il donne, lorsqu'il est oxydé par l'acide nitrique, est l'acide 4,4'-dichloroazobenzène-2,2'-dicarboxylique (V) de point de fusion de 308–310°. En effet, un point de fusion mixte et les spectres infrarouges ont montré que ce dernier acide est identique à l'acide que nous avons obtenu par synthèse, en réduisant l'acide 2-nitro-5-chlorobenzoïque par le zinc et la soude en l'acide 4,4'-dichlorohydrazobenzène-2,2'-dicarboxylique et oxydant celui-ci par l'acide nitrique.

Diverses opinions ont été émises concernant la structure de composés du genre de la lactone VIII. Celle-ci peut être obtenue par la déshydratation de l'acide hydrazobenzène-2,2'-dicarboxylique (X). D'après Heller (18), cette réaction se ferait par l'intermédiaire du bisanthranile (XI) (b).



Reich et Merki (19) ont, par ailleurs, transformé le 2-nitro-6-chlorobenzaldéhyde en l'acide 3,3'-dichlorohydrazobenzène-2,2'-dicarboxylique (XII) et, celui-ci en une substance de point de fusion de 347-348°, insoluble dans les acides et les bases, à laquelle ils attribuent la structure dilactame XIII.



D'autre part, par déshydratation de l'acide 5,5'-dichlorohydrazobenzène-2,2'-dicarboxylique, Heller (18) a obtenu un isomère de la substance XIII, fondant à 335°, et lui attribue la structure XV.

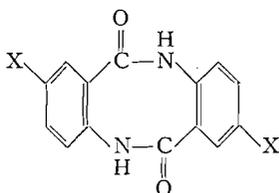
Enfin, à la suite d'une étude des spectres infrarouges du bisanthranile XI de Heller et de la lactone VIII, Mosby (20) prétend qu'il faudrait attribuer au bisanthranile la structure lactone VIII et à la supposée lactone VIII, la structure dilactame XIV.

Nous sommes d'avis que la saponification des substances *b* et *b'* en acides 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïques VII et VI justifie une structure lactone, mais non dilactame. En effet, l'obtention de ces acides VI et VII par la saponification des dilactames XIV et XIII ne pourrait s'expliquer que par une transformation facile des acides hydrazobenzène-2,2'-dicarboxyliques en acides 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïques. Dans ce cas cette transformation devrait alors se produire en premier lieu au moment de la cyclisation au lieu de la transformation en dilactame.

Au cours de cette étude, nous avons voulu synthétiser la 2,9-dichlorophénomazine XVI. Selon Cooper et Partridge (21), l'antranilate de méthyle se condense en présence de sodium métallique et de benzonitrile pour donner la phénomazine (XVII) et un peu de 4-hydroxy-2-phénylquinazoline (XVIII).

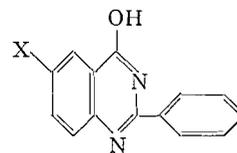
Le 5-chloroantranilate de méthyle peut être préparé en chlorurant l'antranilate de méthyle (22) ou en estérifiant l'acide 5-chloroantranilique (23). Nous l'avons obtenu

en réduisant le 2-nitro-5-chlorobenzoate de méthyle par le fer activé. Le 5-chloro-anthranilate de méthyle se condense dans le xylène en présence de benzonitrile et de sodium métallique; mais nous n'avons isolé que de la 6-chloro-2-phényl-4-hydroxyquinazoline (XIX).



(XVI) X = Cl

(XVII) X = H



(XVIII) X = H

(XIX) X = Cl

II. RÉACTION AVEC LE NITROBENZÈNE

La réaction de von Richter avec le nitrobenzène a fourni de l'acide benzoïque et une substance, $C_{14}H_9ON_3$, fondant à $334-336^\circ$. D'après un point de fusion mixte et les spectres infrarouges, elle s'est avérée identique à un composé (k_1') obtenu par l'hydrolyse d'une substance (k'), p.f. $222-223^\circ$, qui est un produit neutre de la réaction.³

PARTIE EXPÉRIMENTALE⁵

I. RÉACTION AVEC LE *p*-CHLORONITROBENZÈNE

En ce qui concerne la réaction proprement dite, le mode opératoire suivi est, à peu de variantes près, celui de Bunnett et ses collaborateurs (9). Une solution comprenant 1 partie de *p*-chloronitrobenzène et 4 parties de cyanure de potassium dans 10 parties (en volume) d'éthanol à 50% est bouillie à reflux pendant 48 heures. Le produit de la réaction est ensuite étendu à cinq fois son volume avec de l'eau et filtré. (Avant de filtrer, le mélange peut être soumis à une distillation à la vapeur d'eau. Celle-ci permet de récupérer environ 1% de la quantité initiale de *p*-chloronitrobenzène, qui est rapidement entraînée par la vapeur, et d'améliorer de 10% le rendement en acide *m*-chlorobenzoïque.) On obtient ainsi un solide neutre A jaune-verdâtre et un filtrat A.

(1) Isolement de l'acide *m*-chlorobenzoïque

L'acide *m*-chlorobenzoïque peut être extrait du filtrat A selon la méthode de Bunnett (8) ou suivant la modification suivante. Le filtrat A est acidifié à pH 4 et maintenu à 5° pendant au moins 12 heures. Les acides précipités sont alors filtrés et lavés à l'eau. Le filtrat et les eaux de lavage sont extraits au chloroforme et les extraits chloroformés épuisés à la soude 5%. La solution alcaline est chauffée pour en chasser les traces de chloroforme, puis est refroidie et acidifiée. Les acides ainsi précipités sont essorés, ajoutés aux acides déjà isolés, séchés sous pression réduite et extraits à la ligroïne ($E_b = 65-110^\circ$) dans un Soxhlet. Seul l'acide *m*-chlorobenzoïque est extrait. L'extrait est ensuite évaporé à siccité. Le résidu, cristallisé dans le même solvant, fournit l'acide *m*-chlorobenzoïque (rendement 46% de la théorie) de point de fusion de $155-157^\circ$.

⁵Les points de fusion (p.f.) ont été pris en tubes capillaires et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été déterminés au moyen d'un spectromètre Beckman IR4; les solides étaient mélangés à du bromure de potassium et pressés; seules les bandes servant à l'identification des composés sont indiquées; les valeurs en cm^{-1} correspondent au maximum d'absorption, sauf celles qui correspondent aux groupes hydroxyles des acides carboxyliques et qui montrent la région entière de l'absorption. Les microanalyses ont été effectuées par M. W. Manser, Zürich, Suisse.

(2) Isolement et identification d'autres produits

Du filtrat A, en plus de l'acide *m*-chlorobenzoïque, on peut isoler des produits (B) qui précipitent à différents pH.

(a) À pH 7

En ajoutant lentement au filtrat A, refroidi dans un bain glacé, de l'acide chlorhydrique 6 *N* jusqu'à ce que le pH devienne 5, puis la quantité de carbonate de sodium nécessaire pour le ramener à 7, des produits (B₁) (10 à 15% du poids de *m*-chloronitrobenzène de départ) précipitent et sont filtrés.

4,4'-Dichloro-2,2'-dicarbamylazobenzène (I) et 3,8-dichloro-6-cétoquinazolo[1,2,2',3']indazol (*k*₁).— Les produits B₁ (5.56 g), sublimés, sous 12 mm de mercure entre 180 et 350°, donnent un sublimé jaune-orangé (1.5 g). Lorsque celui-ci est sublimé de nouveau sous pression réduite, on recueille deux portions, l'une (0.386 g) au-dessous, et l'autre (0.919 g) au-dessus de 200°. Cette dernière peut être séparée en deux autres fractions par une troisième sublimation. Le composé qui constitue la première fraction est recueilli au-dessous de 220° et fond à 290°. D'après son analyse élémentaire et ses propriétés, il serait le 4,4'-dichloro-2,2'-dicarbamylazobenzène (I). Calculé pour C₁₄H₁₀O₃N₂Cl₂: C, 49.87%; H, 2.99%; N, 16.62%. Trouvé: C, 50.09%; H, 2.64%; N, 16.85%. Le produit de la deuxième fraction, recueilli entre 250 et 350°, cristallise dans la N,N-diméthylformamide en aiguilles de couleur jaune pâle et de point de fusion de 382°. Un point de fusion mixte de cette substance et du composé *k*₁ (le produit d'hydrolyse d'une substance *k* qui appartient aux produits neutres (A) de la réaction) n'est pas abaissé et les spectres infrarouges des deux sont identiques. Cette substance est le 3,8-dichloro-6-céto-quinazolo[1,2,2',3']indazol.

(b) À pH 4

En portant à 4 le pH du filtrat obtenu en (a) et en procédant de la façon qui est décrite précédemment pour l'extraction de l'acide *m*-chlorobenzoïque à la ligroïne, d'autres produits acides (B₂) ont été isolés. Le résidu de l'extraction à la ligroïne (Eb = 65–110°) constitue ces produits.

Lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (IX) (b).— Tout comme les produits B₁, les produits B₂ (18–20% du poids de *p*-chloronitrobenzène de départ) n'ont pu être séparés que par sublimation. Trois températures ont été arbitrairement choisies pour recueillir trois fractions: (i) au-dessous de 200°, (ii) entre 210 et 240° et (iii) au-dessus de 250°. Il a été impossible de purifier les deux premières substances, soit par cristallisation, soit par sublimation. Le premier composé (i) fond à 205–210°. Calculé pour C₁₄H₈O₇N₄Cl₂: C, 39.54%; H, 4.27%; N, 13.18%. Trouvé: C, 39.70%; H, 4.15%; N, 13.03%. Le second fond à 280–290°. Calculé pour C₁₅H₉O₃N₃Cl₂: C, 51.45%; H, 2.59%; N, 12.00%. Trouvé: C, 51.88%; H, 2.53%; N, 11.60%. Quant à la troisième substance (iii), elle est la plus abondante des trois et correspond à la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque. Elle cristallise dans le β-éthoxyéthanol ou la 3-pentanone en paillettes lustrées de point de fusion 338–339°. Calculé pour C₁₄H₆O₂N₂Cl₂: C, 55.11%; H, 1.98%; N, 9.18%. Trouvé: C, 55.02%; H, 2.14%; N, 9.32%. L'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (0.100 g), dont la synthèse apparaît plus loin, se sublime sous 12 mm de mercure, entre 250 et 350°, pour donner la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (0.053 g) qui, après cristallisation dans le β-éthoxyéthanol, fond à 338°. Un point de fusion mixte d'un mélange de ce composé et de la substance (iii), décrite précédemment, n'est pas abaissé et les spectres infrarouges des deux sont identiques (Fig. 1). Calculé

pour $C_{14}H_6O_2N_2Cl_2$: C, 55.11%; H, 1.98%; O, 10.42%; N, 9.18%; Cl, 23.24%. Trouvé: C, 54.70%; H, 2.32%; O, 10.42%; N, 9.18%; Cl, 22.96%. Les essais de synthèse de l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique à partir de l'acide 5-chloro-2-nitrobenzoïque (4.0 g) selon la méthode utilisée pour la préparation de l'acide 4,4'-diméthoxyazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (12) ou pour celle de l'acide azoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (24) n'ont pas permis d'obtenir l'acide à l'état pur par la cristallisation des produits engendrés. Toutefois, en sublimant ces derniers sous 12 mm de mercure, on recueille, au-dessous de 200°, de l'acide 5-chloroanthranilique (p.f. 213–214°), et, entre 210 et 350°, un sublimé qui cristallise dans le β -éthoxyéthanol en paillettes lustrées de couleur jaune pâle et de point de fusion de 338–339°. Ce dernier est la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (b) identique à la substance (iii). Calculé pour $C_{14}H_6O_2N_2Cl_2$: N, 9.18%. Trouvé: N, 9.11%.

Acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (VII) (b₁).—De la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (b) (0.030 g), dissoute dans 3 ml de soude 5 N et 3 ml d'éthanol, est chauffée à reflux pendant 2 heures. On dilue ensuite par l'eau à 25 ml et acidifie par l'acide chlorhydrique. L'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque précipite. Il cristallise dans l'acide acétique à 80% en lamelles blanches. Spectre infrarouge: —OH(—COOH), 2400–3400 cm^{-1} ; =CO acide, 1730 cm^{-1} . Chauffé au-dessus de 100°, il redonne lentement la lactone de départ. Calculé pour $C_{14}H_8O_3N_2Cl_2$: C, 52.03%; H, 2.49%; N, 8.67%. Trouvé: C, 52.18%; H, 2.37%; N, 8.81%.

Acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (II).—Un mélange d'acide 2-nitro-5-chlorobenzoïque (5.0 g), d'hydroxyde de potassium (5.0 g) et d'éthanol (20 ml) est chauffé au bain-marie durant 2 heures et ensuite évaporé à siccité. Le résidu est dilué par l'eau, refroidi par addition de glace et acidifié par l'acide chlorhydrique. L'acide précipité est agité pendant environ 15 minutes avec 300 ml d'eau de baryte. On filtre, fait barboter un courant d'anhydride carbonique dans le filtrat pour précipiter l'excès de baryte et filtre de nouveau. En acidifiant le filtrat, l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique (1.62 g, 36% de la théorie) précipite. Il cristallise dans l'acide acétique en courtes aiguilles de point de fusion de 272° (avec décomposition). Calculé pour $C_{14}H_8O_5N_2Cl_2$: C, 47.36%; H, 2.27%; N, 7.88%; Cl, 19.96%. Trouvé: C, 47.31%; H, 2.21%; N, 7.67%; Cl, 19.88%.

Acide 4,4'-dichloroazobenzène-2,2'-dicarboxylique (V) (b₂).—À une solution de 0.21 g de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque dans 30 ml de soude à 2%, on ajoute 30 ml d'acide nitrique concentré et chauffe au bain-marie pendant 2 heures. Après un repos de quelques minutes à la température ambiante, on filtre, lave à l'eau et sèche le précipité qui s'est formé. L'acide 4,4'-dichloroazobenzène-2,2'-dicarboxylique cristallise dans l'éthanol en fines aiguilles jaunes qui noircissent vers 278–280° et fondent à 308–310°. Calculé pour $C_{14}H_8O_4N_2Cl_2$: C, 49.57%; H, 2.38%; N, 8.26%. Trouvé: C, 49.46%; H, 2.59%; N, 8.55%. Un point de fusion mixte de cette substance et de l'acide obtenu par synthèse de la façon décrite ci-après n'est pas abaissé. Les spectres infrarouges de l'acide provenant des deux sources différentes sont de plus identiques.

On dissout 4.65 g d'acide 2-nitro-5-chlorobenzoïque dans 30 ml d'éthanol, ajoute à cette solution 6 ml de soude à 50% et chauffe au bain-marie. Sous agitation mécanique, on introduit ensuite peu à peu du zinc en poudre jusqu'à ce que la solution de rouge sombre passe au rouge pâle (environ 2 heures). Après un repos de quelques minutes, le mélange est filtré et le précipité d'oxyde de zinc ainsi que l'excès de zinc est lavé par de

l'éthanol bouillant. Le filtrat est réuni à l'éthanol de lavage, dilué par un égal volume d'eau et acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité jaune pâle, qui se forme, est essoré, lavé à l'eau et séché. On dissout ensuite ce solide (1.15 g) dans 280 ml d'acide acétique bouillant, ajoute 15 ml d'acide nitrique concentré à la solution et la fait bouillir à reflux pendant quelques minutes. À la température ambiante l'acide 4,4'-dichloroazobenzène-2,2'-dicarboxylique cristallise en aiguilles jaune-orangé. Après deux cristallisations dans l'acide acétique, il noircit vers 278–280° et fond à 308–310°. Calculé pour $C_{14}H_8O_4N_2Cl_2$: C, 49.57%; H, 2.38%; N, 8.26%. Trouvé: C, 49.31%; H, 2.51%; N, 8.42%.

4-Hydroxy-6-chloro-2-phénylquinazoline (XIX).—Le 5-chloro-2-nitrobenzoate de méthyle (12) est réduit en 5-chloroanthranilate de méthyle par le fer activé dans le benzène humide selon la méthode générale de Hazlet et Dornfeld (25) avec un rendement de 91%. On introduit ensuite, sous agitation mécanique, 5.0 g de 5-chloroanthranilate de méthyle et 4.2 g de benzonitrile dans un ballon muni d'un réfrigérant et contenant 1.2 g de sodium pulvérisé dans 125 ml de xylène anhydre. Une réaction exothermique s'amorce immédiatement. Une fois celle-ci atténuée (environ une demi-heure), on chauffe à reflux pendant 2 heures et on extrait ensuite à la soude 5 N le produit de la réaction. En acidifiant la solution alcaline, on obtient la 4-hydroxy-6-chloro-2-phénylquinazoline qui cristallise dans le xylène contenant un peu d'éthanol. Son point de fusion est de 292° et le rendement de 1.97 g (27% de la théorie). Calculé pour $C_{14}H_9ON_2Cl$: C, 65.41%; H, 3.54%; N, 10.94%. Trouvé: C, 65.00%; H, 3.53%; N, 10.90%.

Lactone de l'acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (VIII) (b').—L'acide azoxybenzène-2,2'-dicarboxylique se transforme par sublimation en la lactone de l'acide indazylbenzoïque. Sous 12 mm de mercure, lorsque la température du bain atteint 160°, l'acide ramollit, se gonfle et se solidifie de nouveau vers 200°. Il faut alors discontinuer l'opération et pulvériser la masse avant de continuer. Au-dessus de 280°, la sublimation se fait assez rapidement. À partir de 2.0 g de l'acide, on obtient 0.71 g de la lactone de l'acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque. Elle cristallise dans la 3-pentanone ou le β -éthoxy-éthanol en paillettes lustrées de couleur jaune pâle et fond à 292° (p.f. lit. 294° (16)). Calculé pour $C_{14}H_8O_2N_2$: C, 71.18%; H, 3.14%; N, 11.86%. Trouvé: C, 71.02%; H, 3.42%; N, 11.76%.

Acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (VI) et acide azobenzène-2,2'-dicarboxylique (IV) (b₁').—L'acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque est obtenu en faisant bouillir à reflux une suspension de 0.5 g de la lactone de l'acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (obtenu précédemment par sublimation) dans 30 ml de soude 5 N et 30 ml d'éthanol. L'acide isolé (0.49 g) cristallise dans l'eau en lamelles blanches et fond à environ 285° après ramollissement vers 230° (p.f. lit. 230° (16)). De l'acide 2-[3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (0.4 g) dissous dans la soude à 2% (40 ml) est oxydé par l'acide nitrique concentré (40 ml), comme il est décrit précédemment pour l'acide 4,4'-dichloroazobenzène-2,2'-dicarboxylique. L'acide azobenzène-2,2'-dicarboxylique obtenu cristallise dans l'eau et fond à 237° avec décomposition.

II. RÉACTION AVEC LE NITROBENZÈNE

Un mélange de 20.0 g de nitrobenzène, de 60.0 g de cyanure de potassium et de 200 ml de glycol à 90% est bouilli à reflux pendant 3 heures et abandonné à la température ambiante pendant 15 heures. En diluant avec de l'eau à environ 3000 ml, tout comme

dans le cas de la réaction avec le *p*-chloronitrobenzène, on obtient un solide neutre A' jaune-verdâtre et un filtrat A'.

L'acide benzoïque (20% de la théorie) est extrait du filtrat A' en procédant exactement tel que décrit précédemment pour l'acide *m*-chlorobenzoïque. Le résidu de l'extraction à la ligroïne (Eb = 65-110°) contient le produit acide B'.

Isolement et identification du produit acide B'

Le solide B', obtenu précédemment après l'extraction de l'acide benzoïque à la ligroïne, ne se sublime qu'au-delà de 250°, sous 12 mm de mercure. Le sublimé ne correspond pas à la lactone de l'acide 2-[3-oxy-indazol-(2)]-benzoïque, mais bien au 6-cétoquinazolo-[1,2,2',3']-indazol.³ En effet, cristallisé dans l'acide acétique, il fond à 334-336°. Un point de fusion mixte de cette substance et du composé *k'* (le produit d'hydrolyse d'une substance *k'*, un produit neutre de la réaction) n'est pas abaissé. Calculé pour C₁₄H₉ON₃: C, 71.48%; H, 3.85%; N, 17.86%. Trouvé: C, 71.39%; H, 4.14%; N, 17.78%.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Conseil national de Recherches du Canada, les firmes C.I.L. et Shell Oil, ainsi que l'Office de Recherches scientifiques de la Province de Québec pour des bourses d'études accordées à l'un de nous (E. C.).

BIBLIOGRAPHIE

1. V. VON RICHTER. Ber. 4, 21 (1871).
2. V. VON RICHTER. Ber. 4, 459 (1874).
3. V. VON RICHTER. Ber. 7, 1145 (1874).
4. P. GRIESS. Ber. 5, 192 (1872).
5. W. KORNER. Gazz. chim. ital. 306 (1874).
6. V. VON RICHTER. Ber. 8, 1418 (1875).
7. A. F. HOLLEMAN. Rec. trav. chim. 24, 194 (1905).
8. J. F. BUNNETT, J. F. CORMACK et F. C. MCKAY. J. Org. Chem. 15, 481 (1950).
9. J. F. BUNNETT, M. M. RAUHUT, D. KUTSON et G. E. BUSSELL. J. Am. Chem. Soc. 76, 5755 (1954).
10. J. F. BUNNETT et M. M. RAUHUT. J. Org. Chem. 21, 934 (1956).
11. B. MIGRDICHIAN. The chemistry of cyanogen compounds. Reinhold Publishing Corp., New York. 1947. p. 38.
12. M. M. RAUHUT et J. F. BUNNETT. J. Org. Chem. 21, 939 (1956).
13. P. GRIESS. Ber. 7, 1609 (1874).
14. P. FREUNDLER. Bull. soc. chim. France, 32 (3), 449 (1904).
15. P. CARRÉ. Bull. soc. chim. France, 33 (3), 1161 (1905).
16. P. CARRÉ. Bull. soc. chim. France, 35 (3), 1275 (1906).
17. P. FREUNDLER. Bull. soc. chim. France, 31 (3), 862 (1904).
18. G. HELLER. Ber. 49, 523 (1916).
19. S. REICH et W. MERKI. Bull. soc. chim. France, 21 (4), 8 (1917).
20. W. L. MOSBY. Chem. & Ind. (London), 17 (1957).
21. F. C. COOPER et M. W. PARTRIDGE. J. Chem. Soc. 3429 (1954).
22. M. M. ENDICOTT, B. W. ALDEN et M. L. SHERRILL. J. Am. Chem. Soc. 68, 1303 (1946).
23. P. FREUNDLER. Bull. soc. chim. France, 9 (4), 605 (1911).
24. H. W. GALBRAITH, E. F. DEGERING et E. F. HITCH. J. Am. Chem. Soc. 73, 1323 (1951).
25. S. E. HAZLET et C. A. DORNFELD. J. Am. Chem. Soc. 66, 1781 (1944).