

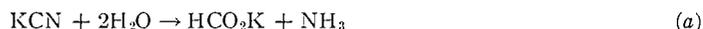
CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE VON RICHTER  
IV. COMMENTAIRES CONCERNANT LA RÉACTION<sup>1</sup>

E. CULLEN<sup>2</sup> ET PH. L'ÉCUYER

RÉSUMÉ

Il existe une relation entre l'anhydride carbonique et les composés azoxyques formés au cours de la réaction. Ces composés azoxyques, dans la série du benzène, ne donnent pas les acides benzoïques attendus, lorsqu'ils sont soumis aux conditions de la réaction. Par contre, dans la série du naphthalène, les composés qui ont été isolés et dont la formule empirique correspond aux composés azoxyques attendus se transforment en acides naphthoïques. Enfin, le 2-nitro-5-chlorobenzonitrile ne produit pas de composé azoxyque, ni d'acide *m*-chlorobenzoïque.

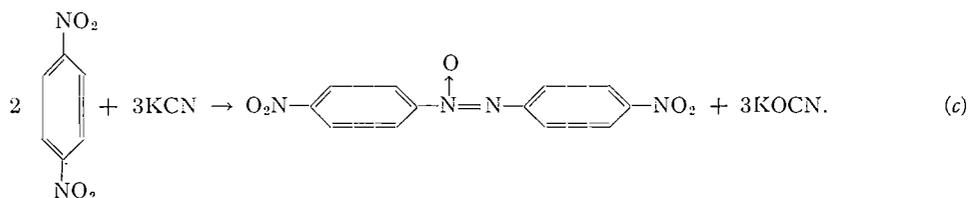
Durant la réaction de von Richter,<sup>3</sup> il se forme de l'ammoniac. Celui-ci peut provenir de l'hydrolyse de la fonction nitrile qui se fixe à l'anneau benzénique et d'une certaine quantité de cyanure ou de cyanate de potassium. L'hydrolyse du cyanure de potassium (a) est, toutefois, extrêmement lente à la température d'ébullition. Nous avons constaté que seulement 7% du cyanure s'hydrolyse en acide formique et en ammoniac, lorsqu'on fait bouillir à reflux pendant 48 heures une solution de cyanure de potassium dans l'éthanol à 50%.



En milieu aqueux, le cyanure de potassium s'oxyde en cyanate aux dépens d'un groupe nitré (1) et le cyanate s'hydrolyse ensuite en ammoniac et bicarbonate de potassium (b). Ainsi, dans la réduction du *p*-dinitrobenzène en 4,4'-dinitroazoxybenzène, le rendement du composé azoxyque est proportionnel à la quantité de cyanate qui se forme durant la réaction. Cependant en solution alcoolique, le rendement du composé azoxyque est beaucoup plus faible, le groupe nitré étant en majeure partie substitué par la fonction oxalcoyle. Durant la réaction de von Richter dans l'éthanol à 50%, il se forme aussi de l'anhydride carbonique. Nous l'avons dosé pour nous rendre compte de la proportion de la substance nitrée de départ qui est réduite de cette façon.



Après 4 heures d'ébullition à reflux dans le 2-éthoxyéthanol à 50%, il s'est formé pour 1 mole de *p*-chloronitrobenzène, 0.148 mole de gaz carbonique et 0.031 mole de 3,8-dichloro-6-iminoquinazolo[1,2,2',3']indazol (III) (2). D'après la quantité d'anhydride carbonique dégagé, il aurait dû théoriquement s'être formé 0.049 mole du composé azoxyque II, si on se réfère à (c):



<sup>1</sup>Manuscrit reçu le 11 octobre 1960.

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

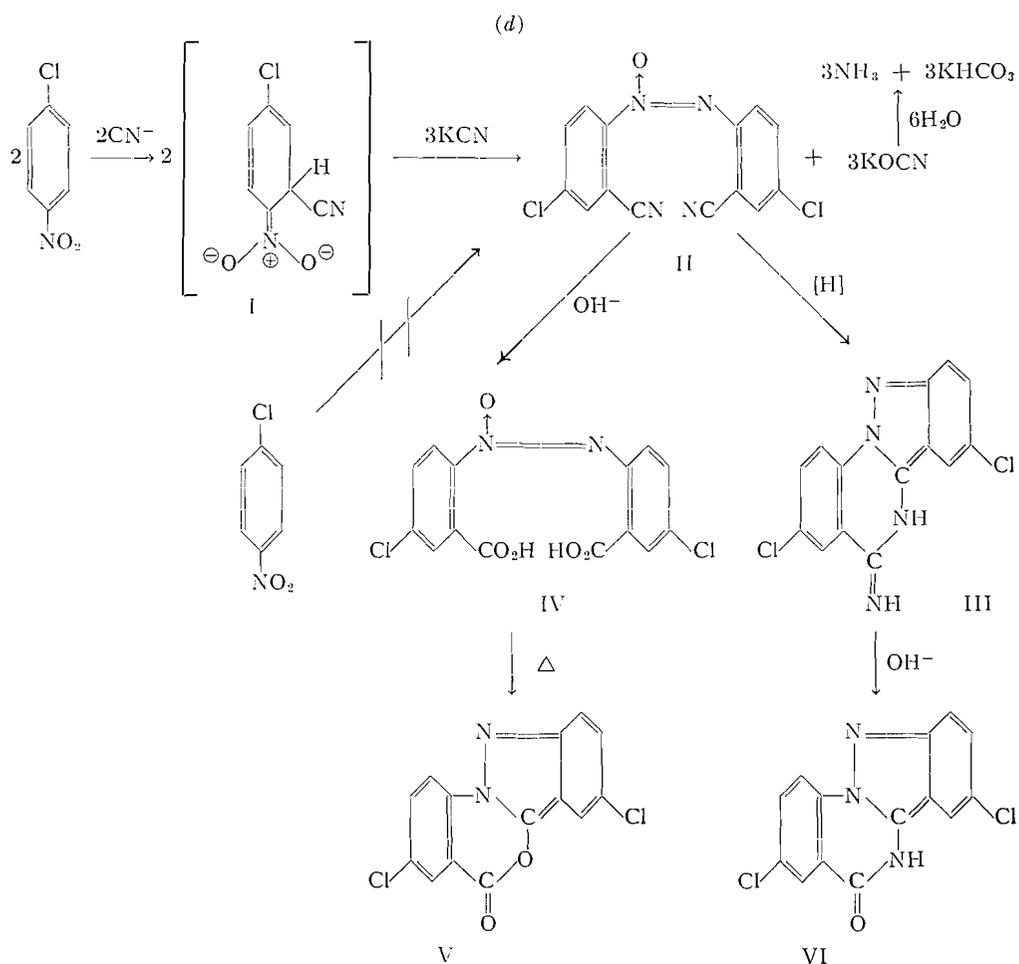
<sup>2</sup>Bénéficiaire de bourses d'études accordées par le Conseil national de Recherches du Canada, les firmes C.I.L. et Shell Oil et l'Office de Recherches scientifiques de la Province de Québec.

<sup>3</sup>Consulter la référence 3 pour la bibliographie des mémoires antérieurs concernant cette réaction.

La différence de 0.018 mole peut provenir d'une part, de l'hydrolyse d'une certaine quantité du composé azoxyque II en l'acide correspondant IV, qui par sublimation se transforme en la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque (V), et d'autre part, de l'hydrolyse partielle du produit neutre III en 3,8-dichloro-6-cétoquinazolo[1,2,2',3']indazol (VI) (3).

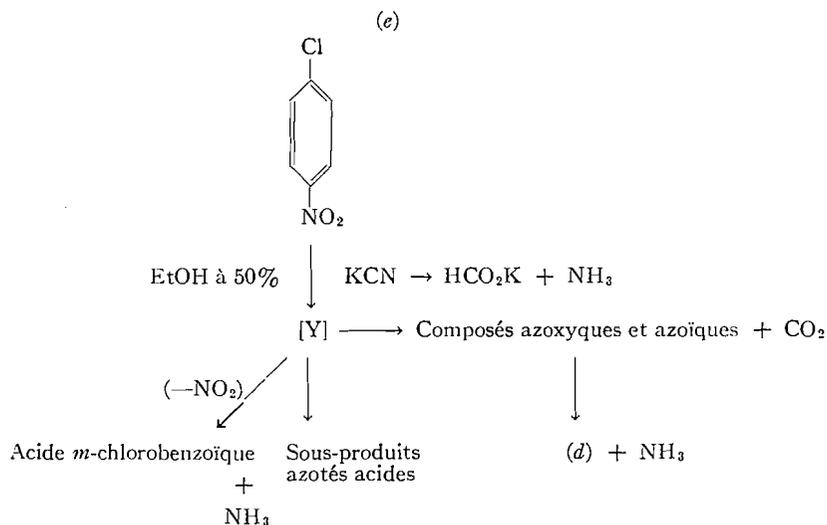
La formation de la substance neutre III qui dépend de celle du 4,4'-dichloro-2,2'-dicyanoazoxybenzène (II) (ou du dicarbamyle correspondant), est ainsi, d'après les résultats précédents, indirectement reliée à celle du cyanate et partant de l'anhydride carbonique (d).

Nous avons aussi dosé l'ammoniac qui se dégage au cours de la réaction du *p*-chloro-nitrobenzène avec le cyanure de potassium dans l'éthanol à 50% ou le 2-éthoxyéthanol à 50%. Dans l'un ou l'autre solvant, la quantité d'ammoniac dégagé correspond à environ 75% de la substance nitrée de départ, les corrections étant faites pour l'apport de l'ammoniac attribuable aux réactions secondaires (a) et (b).



Ces réactions secondaires enlèvent à la réaction de von Richter toute valeur synthétique, parce qu'une réaction d'oxydo-réduction entre le groupe nitré et le cyanure de potassium

accompagne la fixation du groupement nitrile au noyau aromatique. En nous basant sur les observations précédentes et d'autres faites jusqu'ici concernant cette réaction, nous pouvons déduire que celle-ci, en plus de donner naissance à un acide dans lequel le groupe nitré est éliminé, engendre divers composés azotés plus ou moins réduits selon les transformations indiquées en (e), Y représentant un intermédiaire.



Excepté l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique qui se transforme en la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazyl-(2)]-benzoïque, les sous-produits acides (80% du total) ne se subliment pas. Ceci porte à croire que la majeure partie des substances à caractère acide qui accompagnent l'acide *m*-chlorobenzoïque dans le produit de la réaction ne sont pas des dérivés réduits azoïques, azoxyques, hydrazoïques, indazylbenzoïques ou anthraniliques; car ceux-ci sont tous sublimentables.

Dans le but d'observer si un intermédiaire s'accumule durant la réaction, nous avons déterminé la quantité des principales substances qui se trouvent dans le produit de la réaction après une ébullition plus ou moins prolongée des réactifs. Nous présentons au Tableau I les résultats de cette série d'expériences.

Après 2 heures d'ébullition à reflux d'une solution de 0.01 mole de *p*-chloronitrobenzène et de 0.1 mole de cyanure de potassium dans le tétrahydrofur à 50%, tout le *p*-chloronitrobenzène est disparu et le poids des acides bruts ne varie plus, quel que soit le temps de chauffage. Cependant, l'acide *m*-chlorobenzoïque continue de se former lentement pendant encore plusieurs heures au détriment, semble-t-il, des autres produits acides, car le poids de ces derniers diminue proportionnellement à celui de l'acide *m*-chlorobenzoïque qui se forme. De 2 heures à 48 heures, le rendement de l'acide *m*-chlorobenzoïque augmente de 6% alors que celui du résidu acide diminue de 5%. Pendant le même temps, le pourcentage du produit neutre, le 3,8-dichloro-6-iminoquinazolo[1,2,2',3']indazol (V), décroît aussi après avoir atteint un maximum. C'est qu'il s'hydrolyse très lentement dans le milieu réactionnel en 3,8-dichloro-6-cétoquinazolo[1,2,2',3']indazol (VI) (2).

Rauhut et Bunnett ont observé qu'une solution alcoolique diluée de *m*-nitroanisole et de cyanure de sodium donne du 4,4'-diméthoxy-2,2'-dicarbamylazoxybenzène sans acide *m*-anisique, lorsqu'elle est bouillie à reflux (4), mais qu'elle produit 3% d'acide anisique en plus d'un composé neutre non-identifié, lorsqu'elle est chauffée en tube scellé,

TABLEAU I

Pourcentage des produits formés par la réaction du *p*-chloronitrobenzène et du cyanure de potassium dans le tétrahydrofur à 50% en fonction du temps d'ébullition

Temps d'ébullition, heures	<i>p</i> -Chloronitrobenzène récupéré, %	Produits neutres		Produits acides		
		Bruts %	k* %	Bruts %	Acide <i>m</i> -chlorobenzoïque	Résidu %
1/4	45.5	2.0	—	20.2	3.0	17.2
1/2	29.1	12.0	1.6	38.0	8.0	30.0
3/4	14.8	15.8	3.5	52.0	14.6	37.4
1	4.5	17.8	5.2	58.0	18.0	40.0
1 1/2	3.5	14.2	4.5	58.0	20.0	38.0
2	0.0	15.0	4.5	70.0	22.0	48.0
4	0.0	13.0	—	70.0	24.0	46.0
8	0.0	11.5	3.6	70.8	25.0	45.0
24	0.0	—	—	—	29.0	—
48	0.0	9.0	2.6	71.0	28.0	43.0

\*6-Iminoquinazolo[1,2,2',3']indazol.

à 180° (5). Ceci laisse supposer que le 4,4'-diméthoxy-2,2'-dicarbamylazoxybenzène peut se transformer en acide *m*-anisique en présence de cyanure de sodium; mais, nous avons vérifié que cela ne se produit dans l'éthanol aqueux, ni à l'ébullition dans le glycol à 50%, ni en tube scellé à 180°. Lorsqu'il est bouilli à reflux dans le méthanol avec de l'hydroxyde de potassium, le 4,4'-diméthoxy-2,2'-dicarbamylazoxybenzène se transforme en acide 4,4'-diméthoxybenzène-2,2'-dicarboxylique et non en acide *m*-anisique (4).

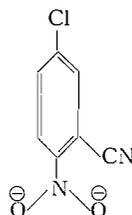
Soumis aux conditions de la réaction de von Richter, l'acide 4,4'-dichloroazoxybenzène-2,2'-dicarboxylique ne subit aucune transformation (5); le 2,2'-dicyanoazoxybenzène donne du 6-iminoquinazolo[1,2,2',3']indazol, mais non de l'acide benzoïque (2); le 2-nitro-4-chlorobenzonitrile ne fournit pas d'acide *p*-chlorobenzoïque (6) et nous avons constaté que l'acide 2-nitro-5-chlorobenzoïque, le 2-nitro-5-chlorobenzonitrile et la 2-nitro-5-chlorobenzamide n'engendrent ni l'acide *m*-chlorobenzoïque, ni aucun des produits azoxyques que fournit normalement la réaction. Ceux-ci sont donc formés au cours de la réaction par la réduction de l'intermédiaire dihydroaromatique I et non des substances aromatiques correspondantes (d).

Von Richter a proposé un mécanisme de la réaction (7), qui a été temporairement accepté par Bunnett et quelques collaborateurs (8). Ce mécanisme supposait qu'un intermédiaire dihydroaromatique (I) se transforme en nitrile par l'addition et l'élimination successive d'un proton, puis qu'il se produit le départ nucléofuge de l'ion nitrite.

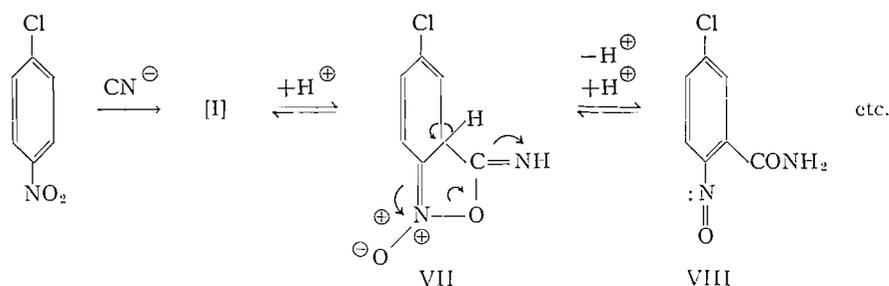
Bunnett et Rauhut (6) ont ensuite suggéré que l'élimination du groupement nitré sous forme de l'ion nitrite passe par l'intermédiaire d'un "imino-anhydride" (imino-isoxazoline) et d'un anhydride mixte de l'acide nitreux et de l'acide carboxylique. Dernièrement, Samuel (9) a observé que, lorsque la réaction est exécutée dans un solvant dont l'eau a été enrichie en isotope <sup>18</sup>O, l'acide carboxylique obtenu ne contient que la moitié de l'oxygène <sup>18</sup>O qu'il devrait posséder si les deux atomes d'oxygène du groupe carboxylique provenaient de l'eau. Il en conclut que l'un des atomes d'oxygène doit provenir du groupement nitré et que cela confirme le mécanisme proposé par Bunnett et Rauhut.

Tout récemment, après avoir constaté qu'il se trouve dans le produit de la réaction du *p*-chloronitrobenzène 50% d'azote et pas plus de 3% de l'ion nitrite qui devrait se former selon le mécanisme précédent, Rosenblum (10) a proposé une ingénieuse modification pour expliquer l'élimination de l'azote qui accompagnerait la formation de l'acide

*m*-chlorobenzoinique; mais néanmoins, il y a lieu de douter de l'existence de l'anion aromatique bivalent

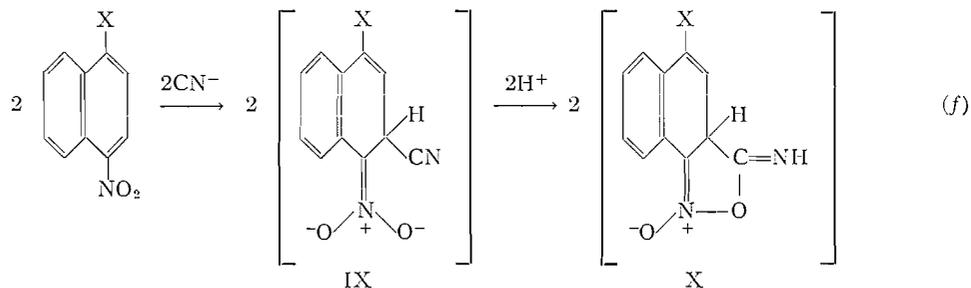


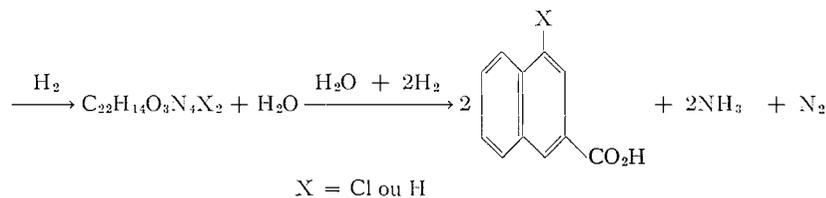
que cet auteur considère comme un intermédiaire de la réaction et qui n'est d'ailleurs pas nécessaire pour interpréter la formation du 4-nitroso-3-carbamylchlorobenzène (VIII), clef de ce nouveau mécanisme. En effet, nous sommes d'avis que la formation de l'intermédiaire VIII peut s'expliquer normalement par l'intermédiaire dihydroaromatique I des mécanismes précédents (6, 8, 9), de la façon suivante:



Quoi qu'il en soit, il est certain que dans la série du benzène, lorsque la substance nitrée est réduite en composés azoxyques ou azoïques, ces derniers ne peuvent pas se transformer en acides benzoïques dans les conditions de la réaction et ils sont isolés tels quels ou sous la forme de dérivés de l'indazol (2, 3). Par contre, dans la série du naphthalène, les substances,  $C_{22}H_{14}O_3N_4Cl_2$  et  $C_{22}H_{16}O_3N_2$ , que nous avons respectivement isolées à la suite de réactions de von Richter avec le 4-chloro-1-nitronaphtalène et le nitronaphtalène suivant des conditions quelque peu modifiées, donnent naissance aux acides 4-chloro-2-naphtoïque et 2-naphtoïque (11), lorsqu'elles sont soumises aux conditions normales de la réaction.

À un atome d'oxygène près, la formule brute  $C_{22}H_{14}O_3N_4X_2$  ( $X = H$  ou  $Cl$ ) est le double de l'intermédiaire X, analogue à l'intermédiaire imino-anhydride proposé par Bunnett pour la réaction dans la série du benzène. Elle suppose l'union de deux molécules du dérivé nitré du naphthalène par réduction (f).





Si ces composés sont vraiment des intermédiaires de la réaction, il faudrait convenir que le mécanisme (du moins dans la série du naphthalène) fait intervenir un composé de réduction qui réunit deux molécules du produit de départ. Nous tentons présentement de trancher cette question.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE<sup>1</sup>

La réaction de von Richter a été exécutée en faisant bouillir à reflux une solution de *p*-nitrochlorobenzène et de cyanure de potassium.

##### *Rendement en fonction du temps*

On fait bouillir à reflux une solution comprenant une partie de *p*-nitrochlorobenzène et quatre parties de cyanure de potassium dans 10 parties de tétrahydrofurfurol à 50% (en volume). Au moment désiré, la réaction est interrompue. Les produits sont isolés et purifiés selon le mode opératoire déjà décrit (3). Les résultats sont présentés au Tableau I.

##### *Dosage de l'anhydride carbonique*

Du *p*-chloronitrobenzène (2.0 g), du cyanure de potassium (6.0 g) et du 2-éthoxyéthanol à 50% (30 ml) sont introduits dans un ballon de 100 ml à trois cols dont l'un est pourvu d'un réfrigérant, un autre d'un entonnoir à décantation et le troisième d'un tube de verre qui plonge dans le mélange réactionnel et peut être fermé à l'aide d'un robinet. Le mélange est bouilli à reflux pendant 4 heures, les robinets de l'entonnoir et du tube de verre étant fermés. Une fois la réaction terminée, après quelques minutes de repos à la température ambiante, on relie le réfrigérant à un flacon contenant 225 ml d'eau de baryte par un tube de verre qui plonge dans la solution de baryte. Tout en faisant barbotter un courant d'azote dans le mélange réactionnel, on y introduit, à l'aide de l'entonnoir, un excès d'acide chlorhydrique concentré suffisant pour rendre acide le produit de la réaction et on chauffe pour en chasser tout l'anhydride carbonique.

Le précipité de carbonate de baryum est filtré, lavé à l'eau, suspendu dans 50 ml d'eau, puis transformé en sulfate. Le précipité de sulfate de baryum est essoré, lavé par l'eau, séché et calciné. On obtient 0.4415 g de sulfate de baryum correspondant à 0.00189 mole (0.083 g) d'anhydride carbonique ou à 0.148 mole pour une mole de *p*-chloronitrobenzène. Dans une expérience témoin, sans *p*-chloronitrobenzène, il ne se forme pas d'anhydride carbonique.

##### *Dosage de l'ammoniac*

On introduit dans un ballon de 100 ml à deux tubulures, 2.0 g de *p*-chloronitrobenzène, 6.0 g de cyanure de potassium et 20 ml d'éthanol à 50%. L'un des cols du ballon est muni d'un tube de verre qui s'arrête au-dessus de la surface des réactifs et l'autre, d'un réfrigérant dont l'extrémité est reliée à un flacon laveur renversé et de là à une fiole conique par un tube qui plonge dans 100 ml d'acide chlorhydrique 0.5 N. On chauffe à

<sup>1</sup>Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

reflux pendant 47 heures et laisse ensuite reposer pendant quelques minutes à la température ambiante, tout en faisant circuler un courant d'azote dans l'appareil pour éviter les retours. On ajoute ensuite au mélange réactionnel, 10 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 50% et fait bouillir de nouveau à reflux pendant une heure.

Pour neutraliser l'excès d'acide chlorhydrique 0.5 *N*, il faut 64.3 ml de soude 0.5 *N*. La différence, 35.7 ml (100-64.3), équivaut à 0.0179 mole (0.304 g) d'ammoniac ou 1.41 mole pour 1 mole de *p*-chloronitrobenzène. Une expérience témoin, en l'absence de *p*-chloronitrobenzène, a fourni 0.10845 g d'ammoniac. Ceci indique que 0.4301 g ou 7.18% du cyanure de potassium est hydrolysé durant la réaction.

*Traitement de diverses substances dans les conditions de la réaction de von Richter*

(a) *2,2'*-Dicyanoazoxybenzène

À une solution de 9.0 g de 2-nitrobenzotrile dans 75 ml d'acide acétique et 10 ml d'anhydride acétique on ajoute petit à petit (environ 1¼ heures) 12.0 g de zinc en poudre, sous agitation mécanique et en maintenant la température du mélange entre 30 et 35°. La pâte est ensuite versée dans 1 litre d'eau glacée et essorée. Le précipité est traité par 300 ml d'une solution de carbonate à 10% pendant 15 minutes à 40°, filtré et lavé à l'eau. Le solide est dissous dans de l'éthanol et la solution traitée au noir animal et filtrée. Le 2,2'-dicyanoazoxybenzène (3.9 g; 53% de la théorie) cristallise en fines aiguilles fondant à 192-193° (p.f. lit. 194° (12)).

Une solution de 1.0 g de 2,2'-dicyanoazoxybenzène et de 30 g de cyanure de potassium dans 200 ml de glycol d'éthylène aqueux (90%) est bouillie à reflux pendant 3 heures. Le produit de la réaction traité de la façon habituelle (2) a fourni 0.08 g de 6-iminoquinazolo-[1,2,2',3']indazol, mais pas d'acide benzoïque.

(b) *4,4'*-Diméthoxy-2,2'-dicarbamylazoxybenzène

Le *p*-nitrophénol est méthylé, avec un rendement de 70% de la théorie, par le sulfate de méthyle, suivant les données d'Ullman (13) pour la méthylation de l'*o*-nitrophénol, et transformé en 4,4'-diméthoxy-2,2'-dicarbamylazoxybenzène (4). Ce dernier composé (1.0 g) se décompose, lorsqu'il est traité par la potasse (0.05 g) dans le glycol (10 ml) et ne réagit pas, en tube scellé à 150°, avec du cyanure de potassium (3.0 g) dans l'éthanol à 50% (10 ml).

(c) *2-Nitro-5-chlorobenzamide*

De la 2-nitro-5-chlorobenzamide (3.5 g), obtenue à partir de l'acide 2-nitro-5-chlorobenzoïque préparé selon Bunnett (4), est bouillie à reflux pendant 24 heures avec 10.0 g de cyanure de potassium en solution dans 35 ml d'éthanol à 50%. Le produit de la réaction traité de la façon habituelle (2) ne fournit que des traces d'un produit acide qui n'est pas de l'acide *m*-chlorobenzoïque et un sublimé différent de la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazol(2)]-benzoïque.

(d) *2-Nitro-5-chlorobenzotrile*

Du pentoxyde de phosphore (8.0 g) est intimement mélangé à de la 2-nitro-5-chlorobenzamide (4.0 g) et chauffé sous pression réduite. Le 2-nitro-5-chlorobenzotrile distille à 120°/20 mm Hg. Il cristallise dans l'éthanol en aiguilles jaune pâle et on en recueille 1.53 g (40% de la théorie) fondant à 94°. Calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 46.30%; H, 1.82%; N, 15.50%. Trouvé: C, 46.20%; H, 1.65%; N, 15.40%. Lorsque 0.70 g de 2-nitro-5-chlorobenzotrile est bouilli à reflux pendant 24 heures avec 3.0 g de cyanure de potassium dans 20 ml d'éthanol à 50%, il se dégage de l'ammoniac, mais il ne se forme pas d'acide *m*-chlorobenzoïque. Des produits acides (0.346 g) seule une petite quantité (0.086 g)

d'une substance de p.f. 320° est obtenue par sublimation. Celle-ci n'est pas la lactone de l'acide 5-chloro-2-[5-chloro-3-oxy-indazol-(2)]-benzoïque.

Après avoir bouilli à reflux pendant 24 heures 5.0 g d'acide 5-chloroanthranilique (5) avec 15.0 g de cyanure de potassium dans 50 ml d'éthanol à 50%, 3.0 g (60%) d'acide 5-chloroanthranilique peuvent être récupérés, mais il ne se trouve pas d'acide *m*-chlorobenzoïque.

#### 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. C. A. DE BRUYN et J. W. VAN GUENS. *Rec. trav. chim.* **23**, 29 (1904).
2. E. CULLEN et PH. L'ÉCUYER. *Can. J. Chem.* **39**, 155 (1961).
3. E. CULLEN et PH. L'ÉCUYER. *Can. J. Chem.* **39**, 144 (1961).
4. M. M. RAUHUT et J. F. BUNNETT. *J. Org. Chem.* **21**, 939 (1956).
5. J. F. BUNNETT, J. F. CORMACK et F. C. MCKAY. *J. Org. Chem.* **15**, 481 (1950).
6. J. F. BUNNETT et M. M. RAUHUT. *J. Org. Chem.* **21**, 944 (1956).
7. V. VON RICHTER. *Ber.* **8**, 1418 (1875).
8. J. F. BUNNETT, M. M. RAUHUT, D. KUTSON et G. E. BUSSELL. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5755 (1954).
9. D. SAMUEL. *J. Chem. Soc.* 1318 (1960).
10. M. ROSENBLUM. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3796 (1960).
11. E. CULLEN et PH. L'ÉCUYER. *Can. J. Chem.* **39**, 382 (1961).
12. J. PINNOW et E. MÜLLER. *Ber.* **28**, 149 (1895).
13. F. ULLMANN. *Ann.* **327**, 114 (1903).