

2. Sur l'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque

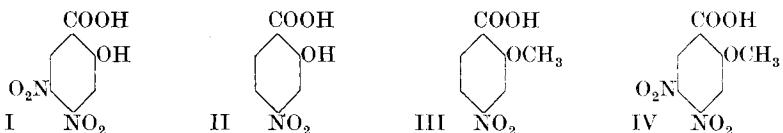
par Henri Goldstein et Alfred Jaquet.

(17. XII. 40.)

L'acide 4,5-dinitro-salicylique (I) est encore inconnu. *Borsche*¹⁾ a tenté de l'obtenir par nitration de l'acide 4-nitro-salicylique (II), mais il a isolé uniquement de la trinitro-résorcine (acide stypnique): la nitration est accompagnée d'une élimination du groupe carboxyle et d'une hydrolyse du groupe nitro situé primitivement en position 4.

En modifiant les conditions de la nitration, nous n'avons pas eu plus de succès. En effet, si l'on nitre peu énergiquement, l'acide 4-nitro-salicylique reste inaltéré; si l'on augmente l'intensité de la nitration, le groupe carboxyle est éliminé, conformément aux observations de *Borsche*.

En remplaçant l'acide 4-nitro-salicylique par son dérivé méthylé III, nous avons constaté que la nitration se produit aisément et conduit au dérivé méthylé de l'acide 4,5-dinitro-salicylique ou acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque (IV); la méthylation de la fonction phénolique a donc pour effet, conformément à la règle générale, d'augmenter la stabilité de la molécule.



Pour prouver que le deuxième groupe nitro est entré en position 5 et que l'acide dinitré correspond, par conséquent, à la formule IV, nous nous sommes basés sur les réactions suivantes:

1. Sous l'action de l'ammoniaque, l'acide dinitré se transforme en acide 5-nitro-4-amino-2-méthoxy-benzoïque (V); en éliminant le groupe amino par réaction diazoïque, nous avons obtenu l'acide 5-nitro-2-méthoxy-benzoïque (VI), identique au composé décrit précédemment par *Simonsen* et *Rau*²⁾. Cette transformation prouve que l'acide dinitré possède un groupe nitro en position 5.

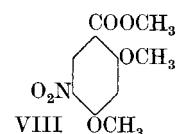
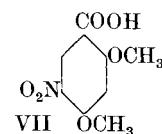
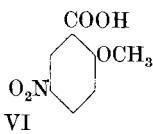
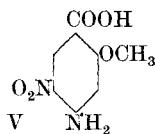
2. En traitant l'acide dinitré par la potasse caustique en solution dans l'alcool méthylique, on obtient l'acide 5-nitro-2,4-diméthoxy-benzoïque (VII); sous l'action de l'alcool méthylique en présence d'acide sulfurique concentré, cet acide donne l'éther-sel correspondant (VIII), identique au composé décrit par *Späth*, *Klager* et *Schlösser*³⁾.

¹⁾ A. 390, 19 (1912).

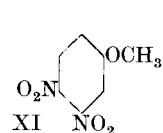
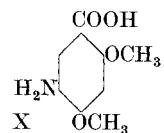
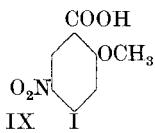
²⁾ Soc. 111, 228 (1917).

³⁾ B. 64, 2209 (1931).

Cette transformation confirme également la constitution attribuée à l'acide dinitré.

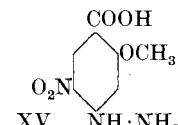
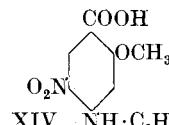
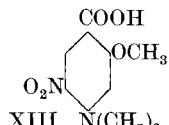
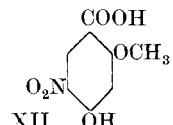


Par réaction diazoïque, nous avons transformé le composé V en acide 5-nitro-4-iodo-2-méthoxy-benzoïque (IX); d'autre part, le composé VII a donné par réduction l'acide 5-amino-2,4-diméthoxy-benzoïque (X).



Comme l'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque (IV) possède deux groupes nitro en position ortho l'un par rapport à l'autre, il était à prévoir que l'un de ces groupes serait mobile. Or, le nouvel acide peut être considéré comme un dérivé du 3,4-dinitro-anisol (XI); chez ce composé, le groupe nitro mobile est celui qui est situé en position méta par rapport au groupe méthoxyle¹); on pouvait donc s'attendre à ce qu'il en soit de même chez l'acide dinitré. L'expérience confirma pleinement cette supposition: chez l'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque, le groupe nitro situé en position 4 est, en effet, mobile et peut être remplacé facilement par d'autres substituants. Cette propriété nous a permis de préparer un certain nombre de produits de transformation du nouvel acide.

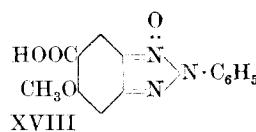
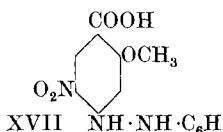
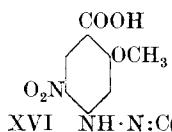
Nous avons déjà mentionné, à propos de la preuve de la constitution de l'acide dinitré, le remplacement du groupe nitro situé en 4 par un groupe amino sous l'action de l'aminonique et par un groupe méthoxyle sous l'action de la potasse en solution dans l'alcool méthylique. De même, lorsqu'on traite l'acide dinitré par un alcali dilué, on obtient l'acide 5-nitro-4-oxy-2-méthoxy-benzoïque (XII); l'action de la diméthylamine donne l'acide 5-nitro-4-diméthylamino-2-méthoxy-benzoïque (XIII) et celle de l'aniline conduit à l'acide 5-nitro-4-phénylamino-2-méthoxy-benzoïque (XIV).



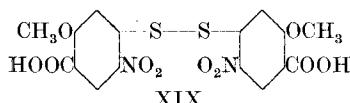
Avec l'hydrazine, on obtient l'acide 5-nitro-4-hydrazino-2-méthoxy-benzoïque (XV); par condensation avec l'acétone, ce com-

¹⁾ Bantlin, B. 11, 2106 (1878); Vermeulen, R. 25, 22 (1906); Topčijev, C. 1936, II, 1910.

posé donne l'hydrazone correspondante XVI. Traité par la phénylhydrazine, l'acide dinitré donne l'acide 5-nitro-4-phénylhydrazino-2-méthoxy-benzoïque (XVII); par chauffage avec l'acide acétique glacial, ce composé se transforme en dérivé triazolique correspondant XVIII.



Finalement, en chauffant l'acide IV avec le disulfure de sodium, nous avons obtenu un dérivé du disulfure de phényle (XIX).



Partie expérimentale.

(Tous les points de fusion ont été corrigés.)

Acide 4-nitro-2-méthoxy-benzoïque (III).

Nous avons préparé la substance par oxydation du 4-nitro-2-méthoxy-toluène. *Simonsen et Rau*¹⁾ ont déjà utilisé cette méthode, mais comme ils ne donnent aucun renseignement concernant le mode opératoire, nous croyons utile de donner quelques détails.

Le 4-nitro-2-méthoxy-toluène a été préparé d'après *Ullmann et Fitzenkam*²⁾. La méthode prend comme point de départ le 4-nitro-2-amino-toluène, obtenu par nitration de l'o-toluidine en milieu sulfurique, d'après *Ullmann et Grether*³⁾; il est inutile d'isoler la nitro-toluidine: après la nitration, nous avons ajouté de la glace au mélange et avons effectué directement la diazotation. Pour la méthylation, nous avons utilisé le 4-nitro-2-oxy-toluène brut. Le rendement total, rapporté à l'o-toluidine soumise à l'opération, atteint 85%. Il est inutile de purifier le produit.

Pour l'oxydation, on chauffe à l'ébullition 30 gr. de 4-nitro-2-méthoxy-toluène brut en suspension dans un litre d'eau et introduit peu à peu, par le réfrigérant, 96 gr. de permanganate de potassium dissous dans deux litres et demi d'eau chaude. L'oxydation est complète après cinq heures de chauffage. On élimine le bioxyde de manganèse par filtration, lave avec de l'eau bouillante, et concentre le filtrat jusqu'à 500 cm³ environ; en acidifiant par l'acide chlorhydrique, on obtient un volumineux précipité d'acide 4-nitro-2-méthoxy-benzoïque; on essore, lave à l'eau et sèche. Rendement: 20 gr. P. de f.: 148°.

Acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque (IV).

On introduit, en agitant, 1 gr. d'acide 4-nitro-2-méthoxy-benzoïque dans un mélange de 6 cm³ d'acide azotique ($d = 1,52$) et de 6 cm³ d'acide sulfurique concentré, préalablement refroidi à 0°. On laisse ensuite reposer pendant une à deux heures à la température ordinaire, puis on verse la solution sur de la glace; l'acide dinitré précipite; on essore et lave à l'eau. Rendement: 1 gr.

¹⁾ Soc. 111, 232 (1917).

²⁾ B. 38, 3790 (1905).

³⁾ B. 35, 337 (1902).

Par cristallisation dans l'eau bouillante, on obtient de longues aiguilles incolores fondant à 144°. La substance fond sous l'eau chaude.

5,135 mgr. subst. ont donné 0,517 cm³ N₂ (23°, 754 mm.)
C₈H₆O₇N₂ Calculé N 11,57 Trouvé N 11,52%

Acide 5-nitro-4-amino-2-méthoxy-benzoïque (V).

On introduit 3 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque dans 30 cm³ d'ammoniaque concentrée, puis on bouché le récipient et laisse reposer douze à quinze heures à la température ordinaire; le sel d'ammonium de l'acide nitro-aminé cristallise peu à peu sous forme d'aiguilles brunes. On essore, dissout dans l'eau chaude, filtre et acidifie par l'acide chlorhydrique; l'acide nitro-aminé précipite. Rendement: 1,6 gr.

Par cristallisation dans l'acide acétique dilué, on obtient des aiguilles jaune citron, fondant à 248°.

4,870 mgr. subst. ont donné 0,558 cm³ N₂ (22°, 748 mm.)
C₈H₈O₅N₂ Calculé N 13,21 Trouvé N 13,05%

Acide 5-nitro-4-acetylamino-2-méthoxy-benzoïque.

On chauffe à l'ébullition pendant une demi-heure 1 gr. d'acide 5-nitro-4-amino-2-méthoxy-benzoïque, 4 cm³ d'anhydride acétique et 0,4 gr. d'acétate de sodium anhydre, puis on ajoute de l'eau et chauffe au bain-marie afin de décomposer l'anhydride en excès. Après refroidissement, on précipite par l'acide chlorhydrique et cristallise dans l'acide acétique dilué.

Petites aiguilles jaunâtres fondant à 193°.

3,020 mgr. subst. ont donné 0,292 cm³ N₂ (22°, 761 mm.)
C₁₀H₁₀O₆N₂ Calculé N 11,03 Trouvé N 11,20%

Elimination du groupe amino de l'acide 5-nitro-4-amino-2-méthoxy-benzoïque.

On mélange 1 gr. d'acide nitro-aminé (V) avec 10 cm³ de soude caustique à 2% et ajoute 0,4 gr. de nitrite de sodium dissous dans 5 cm³ d'eau; la suspension est introduite goutte à goutte dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, en agitant énergiquement et maintenant la température à 0°. On agite encore pendant une dizaine de minutes, puis on filtre rapidement la solution diazoïque, ajoute 5 cm³ d'alcool éthylique et laisse reposer douze heures à la température ordinaire. Il se produit un dégagement d'azote et l'acide 5-nitro-2-méthoxy-benzoïque (VI) se dépose peu à peu. Afin de purifier le produit brut, on essore, dissout dans le carbonate d'ammonium dilué, chauffe à l'ébullition avec du noir animal, filtre et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement: 0,4 gr.

Par cristallisation dans l'eau bouillante, on obtient des cristaux incolores fondant à 162°. La substance est identique à l'acide 5-nitro-2-méthoxy-benzoïque obtenu par nitration de l'acide 2-méthoxy-

benzoïque, d'après *Simonsen* et *Rau*¹). En effet, les deux produits fondent à la même température et il en est de même de leur mélange.

Acide 5-nitro-4-iodo-2-méthoxy-benzoïque (IX).

On mélange 1 gr. d'acide 5-nitro-4-amino-2-méthoxy-benzoïque (V) avec 15 cm³ de soude caustique à 2%, ajoute 2,5 cm³ de nitrite de sodium 2-n. et introduit lentement la suspension dans 15 cm³ d'acide sulfurique 2-n., en agitant énergiquement et maintenant la température à 0°. On agite encore pendant une demi-heure, puis on laisse la température atteindre lentement + 10°; on élimine alors l'acide azoteux en excès par addition d'urée. On refroidit de nouveau à 0° et ajoute, en agitant, 1,5 gr. d'iodure de potassium dissous dans un mélange de 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et de 15 cm³ d'eau; il se produit un vif dégagement d'azote. On agite encore pendant plusieurs heures, en laissant la température atteindre lentement 15°, puis en chauffant finalement jusqu'à 75°. On essore après refroidissement. Rendement: 1,2 gr.

Par cristallisation dans l'alcool dilué, en présence de noir animal, on obtient des aiguilles jaunâtres fondant à 227°.

10,171 mgr. subst. ont donné 7,445 mgr. AgI

C₈H₆O₅NI Calculé I 39,30 Trouvé I 39,57%

Acide 5-nitro-2,4-diméthoxy-benzoïque (VII).

On dissout 1,2 gr. de potasse caustique dans 24 cm³ d'alcool méthylique, ajoute 2,5 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque et chauffe à 50° pendant une demi-heure. Le sel de potassium de l'acide diméthoxylé précipite; on essore après refroidissement, dissout dans l'eau chaude et met l'acide en liberté par addition d'acide chlorhydrique. Rendement: 1,4 gr.

Par cristallisation dans l'alcool méthylique, on obtient de petites aiguilles incolores fondant à 220°.

5,188 mgr. subst. ont donné 0,288 cm³ N₂ (23°, 748 mm.)

C₉H₈O₆N Calculé N 6,17 Trouvé N 6,30%

5-Nitro-2,4-diméthoxy-benzoate de méthyle (VIII).

On chauffe 1 gr. d'acide 5-nitro-2,4-diméthoxy-benzoïque avec 20 cm³ d'alcool méthylique et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré, à l'ébullition, pendant six heures. L'éther-sel cristallise par refroidissement; rendement: 0,9 gr.

Par recristallisation dans l'alcool méthylique, on obtient des aiguilles faiblement jaunâtres fondant à 150°. La substance est identique au 5-nitro-2,4-diméthoxy-benzoate de méthyle obtenu, d'après *Späth, Klager et Schlösser*²), en traitant l'acide 5-nitro-2,4-dioxy-benzoïque par le diazométhane. En effet, les deux produits fondent à la même température et il en est de même de leur mélange.

Acide 5-amino-2,4-diméthoxy-benzoïque (X).

On dissout 12 gr. de chlorure stanneux dans 15 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, chauffe au bain-marie et ajoute par petites

¹⁾ Soc. III, 228 (1917).

²⁾ B. 64, 2209 (1931).

portions 3 gr. d'acide 5-nitro-2,4-diméthoxy-benzoïque; la substance entre en solution avec dégagement de chaleur. On chauffe encore pendant une demi-heure au bain-marie, puis on laisse refroidir; le chlorostannate cristallise. On essore, lave avec un mélange à volumes égaux d'acide chlorhydrique concentré et d'eau, puis redissout dans un grand volume d'eau chaude; il se produit une hydrolyse partielle; on filtre, puis on traite le liquide par l'hydrogène sulfuré, afin d'éliminer l'étain resté en solution; après une nouvelle filtration, on concentre à petit volume. Le chlorhydrate de l'acide aminé se dépose par refroidissement. Rendement: 2 gr.

Pour mettre l'acide aminé en liberté, on dissout le chlorhydrate dans l'eau, alcalinise faiblement par la soude caustique, puis acidifie par l'acide acétique; l'acide aminé précipite; on essore, puis cristallise dans l'alcool.

Petites aiguilles incolores fondant à 199°.

2,861 mgr. subst. ont donné 0,181 cm³ N₂ (24,5°, 750 mm.)
C₉H₁₁O₄N Calculé N 7,11 Trouvé N 7,16%

Acide 5-acétylamino-2,4-diméthoxy-benzoïque.

On chauffe 0,5 gr. de chlorhydrate d'acide 5-amino-2,4-diméthoxy-benzoïque, 2 cm³ d'anhydride acétique et 0,4 gr. d'acétate de sodium anhydre, au bain-marie, pendant une heure, puis on ajoute de l'eau afin de décomposer l'anhydride en excès. Après refroidissement, on précipite par l'acide chlorhydrique et cristallise dans l'acide acétique dilué.

Aiguilles incolores fondant à 217°.

3,142 mgr. subst. ont donné 0,164 cm³ N₂ (23,5°, 750 mm.)
C₁₁H₁₃O₅N Calculé N 5,86 Trouvé N 5,93%

Acide 5-nitro-4-oxy-2-méthoxy-benzoïque (XII).

On chauffe pendant une heure, à l'ébullition, 1,5 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque avec 15 cm³ de soude caustique à 7%; après refroidissement, on acidifie par l'acide chlorhydrique concentré; il se produit un dégagement de vapeurs nitreuses, provenant de la décomposition du nitrite de sodium formé pendant la réaction, et l'acide 5-nitro-4-oxy-2-méthoxy-benzoïque précipite. Rendement: 1,1 gr.

Par cristallisation dans l'eau bouillante, en présence de noir animal, on obtient des aiguilles jaunâtres fondant à 192°.

3,143 mgr. subst. ont donné 0,178 cm³ N₂ (22,5°, 758 mm.)
C₈H₇O₆N Calculé N 6,57 Trouvé N 6,53%

Acide 5-nitro-4-diméthylamino-2-méthoxy-benzoïque (XIII).

On introduit 2 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque dans 3,5 cm³ d'une solution aqueuse de diméthylamine à 33%, puis on chauffe quelques minutes au bain-marie; après refroidissement, on dilue avec de l'eau et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement: 1,4 gr.

Par cristallisation dans l'alcool dilué, on obtient des aiguilles jaune citron, fondant à 208°.

2,485 mgr. subst. ont donné 0,256 cm³ N₂ (23,5°, 750 mm.)
C₁₀H₁₂O₅N₂ Calculé N 11,67 Trouvé N 11,70%

Acide 5-nitro-4-anilino-2-méthoxy-benzoïque (XIV).
(Acide 6-nitro-3-méthoxy-diphénylamine-4-carboxylique.)

On chauffe au bain-marie, pendant une demi-heure, 1 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque finement pulvérisé, 0,5 gr. de carbonate de potassium calciné et 5 cm³ d'aniline fraîchement distillée. Après refroidissement, on essore le produit de condensation, lave avec de l'éther et triture dans un mortier avec de l'acide chlorhydrique dilué. Rendement: 1 gr. On cristallise dans l'alcool.

Petites aiguilles jaune orangé, fondant à 204°.

2,686 mgr. subst. ont donné 0,232 cm³ N₂ (23,5°, 758 mm.)
C₁₄H₁₂O₅N₂ Calculé N 9,73 Trouvé N 9,92%

Acide 5-nitro-4-hydrazino-2-méthoxy-benzoïque (XV).

On dissout 5 gr. d'hydrate d'hydrazine dans 100 cm³ d'alcool, introduit 6 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque et chauffe au bain-marie pendant une demi-heure. Le sel d'hydrazine du nouvel acide se dépose sous forme d'un précipité rouge vif; on essore après refroidissement; rendement: 6 gr.

Le sel d'hydrazine est très peu soluble dans l'alcool; sous l'action de l'eau, il est hydrolysé avec mise en liberté de l'acide.

Par cristallisation dans l'alcool dilué, l'acide forme des aiguilles orangées fondant à 237°.

2,940 mgr. subst. ont donné 0,485 cm³ N₂ (21°, 743 mm.)
C₈H₈O₅N₃ Calculé N 18,51 Trouvé N 18,73%

Acide 5-nitro-4-acétylhydrazino-2-méthoxy-benzoïque.

On introduit 1 gr. d'acide 5-nitro-4-hydrazino-2-méthoxy-benzoïque dans 4 cm³ d'anhydride acétique; pour terminer la réaction, on chauffe quelques minutes au bain-marie. Après refroidissement, on traite par l'eau et essore le précipité. Rendement: 1 gr.

Par cristallisation dans l'acide acétique dilué, on obtient de petits cristaux jaunes fondant à 256°. La substance se dissout dans le carbonate de sodium dilué avec une coloration violette.

2,192 mgr. subst. ont donné 0,295 cm³ N₂ (24°, 750 mm.)
C₁₀H₁₁O₆N₃ Calculé N 15,61 Trouvé N 15,27%

6-Nitro-3-méthoxy-4-carboxy-phénylhydrazone de l'acétone (XVI).

On chauffe à l'ébullition pendant deux heures 1 gr. d'acide 5-nitro-4-hydrazino-2-méthoxy-benzoïque avec 40 cm³ d'acétone. Après refroidissement, on précipite par l'eau et essore. Rendement: 1 gr. On cristallise dans l'acétone.

Aiguilles jaune orangé, fondant à 242°.

3,670 mgr. subst. ont donné 0,515 cm³ N₂ (21°, 743 mm.)
C₁₁H₁₃O₅N₃ Calculé N 15,73 Trouvé N 15,93%

Acide 5-nitro-4-phénylhydrazino-2-méthoxy-benzoïque (XVII).

(Acide 6-nitro-3-méthoxy-hydrazobenzène-4-carboxylique.)

On dissout 1,25 gr. de phénylhydrazine dans 25 cm³ d'alcool, introduit 3 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque et chauffe à l'ébullition pendant une heure. Une partie du produit de condensation cristallise par refroidissement; on essore; en ajoutant de l'eau au filtrat, on obtient encore une quantité importante de produit, mais moins pur. Rendement total: 2,6 gr. On purifie par cristallisation dans l'alcool dilué.

Aiguilles jaune orangé, fondant à 193°.

3,098 mgr. subst. ont donné 0,380 cm³ N₂ (24°, 752 mm.)

C₁₄H₁₃O₅N₃ Calculé N 13,86 Trouvé N 13,95%

Acide 2-phényl-6-méthoxy-benzotriazole-3-oxyde-5-carboxylique (XVIII).

On chauffe à l'ébullition, pendant deux heures, 0,5 gr. d'acide 5-nitro-4-phénylhydrazino-2-méthoxy-benzoïque avec 23 cm³ d'acide acétique glacial; après refroidissement, on précipite par l'eau. Rendement: 0,5 gr. On cristallise dans l'alcool dilué.

Aiguilles faiblement jaunâtres fondant à 208°.

3,290 mgr. subst. ont donné 0,417 cm³ N₂ (20°, 761 mm.)

C₁₄H₁₁O₄N₃ Calculé N 14,74 Trouvé N 14,75%

Disulfure de bis-[6-nitro-3-méthoxy-4-carboxy-phényle] (XIX).

On dissout 1,8 gr. de sulfure de sodium et 0,2 gr. de soufre dans 40 cm³ d'alcool, à l'ébullition; on ajoute alors 3 gr. d'acide 4,5-dinitro-2-méthoxy-benzoïque et prolonge l'ébullition pendant deux heures. Le disulfure précipite sous forme de sel sodique; on essore après refroidissement, lave à l'eau et cristallise dans l'acide acétique glacial: on obtient ainsi l'acide libre.

Petites aiguilles incolores, fondant à 264° avec décomposition. La substance jaunit à la lumière, à la température ordinaire.

8,925 mgr. subst. ont donné 8,780 mgr. BaSO₄

C₁₆H₁₂O₁₀N₂S₂ Calculé S 14,05 Trouvé S 13,51%

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.