

Lactobacillus casei.

Acide folique par litre	Acide ptéroylsulfo- glutamique par litre	Mesure néphélométrique après 18 heures	
0	0	40	45
0,1 γ	0	69	75
0	1 000 γ	45	45
0	5 000 γ	45	47
0	10 000 γ	51	56
0,1 γ	1 000 γ	82	82
0,1 γ	5 000 γ	82	85
0,1 γ	10 000 γ	82	85

Pyococcus aureus (sur bouillon de viande ordinaire).

Acide ptéroylsulfo- glutamique par litre	Croissance en	
	10 heures	18 heures
0	++	+++
100 000 γ	++	+++

RÉSUMÉ.

L'acide ptéroylsulfo-glutamique ne présente aucune action inhibitrice vis-à-vis de l'acide folique. Le mode d'action des «antivitamines» est discuté à l'occasion de ce résultat.

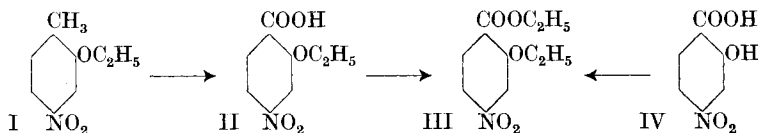
Institut Pasteur de Paris,
Institut de Chimie de l'Université de Zurich.

301. Sur l'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque

par Henri Goldstein et René Brochon.

(15 X 49)

L'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque (II) était inconnu; nous l'avons obtenu par oxydation du nitro-4-éthoxy-2-toluène (I) au moyen de permanganate de potassium.



Nous avons préparé quelques dérivés du nouvel acide, en particulier son ester éthylique III; or nous avons obtenu le même composé par éthylation énergique de l'acide nitro-4-salicylique (IV) au moyen de diazoéthane, ce qui confirme la constitution indiquée.

Partie expérimentale.

Tous les points de fusion ont été corrigés. Les microanalyses ont été effectuées par le laboratoire *Weiser* à Bâle.

Nitro-4-éthoxy-2-toluène (I).

Spiegel, *Munblit* et *Kaufmann*¹⁾ ont préparé ce composé en chauffant le dérivé sodé du nitro-4-hydroxy-2-toluène, parfaitement sec, avec de l'iodure d'éthyle et de l'alcool absolu. Nous avons trouvé plus commode d'effectuer l'éthylation au moyen de p-toluène-sulfonate d'éthyle, en milieu aqueux.

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on dissout 13,3 g de soude caustique dans 250 cm³ d'eau, introduit 50 g de nitro-4-hydroxy-2-toluène brut²⁾, chauffe au bain-marie bouillant et ajoute, dans l'espace d'un quart d'heure, 66 g de p-toluène-sulfonate d'éthyle; on continue le chauffage et l'agitation pendant deux heures; le produit cristallise par refroidissement. Rendement: environ 50 g (85%). On purifie par recristallisation dans 50 cm³ d'alcool bouillant, en présence de noir animal.

Acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque (II).

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 20 g de nitro-4-éthoxy-2-toluène, 40 g de sulfate de magnésium cristallisé et 700 cm³ d'eau, chauffe à l'ébullition et ajoute, dans l'espace de six heures, 40 g de permanganate de potassium dissous dans 1600 cm³ d'eau; on continue encore le chauffage et l'agitation pendant une demi-heure, puis on élimine le bioxyde de manganèse par filtration et extrait soigneusement par l'eau bouillante. La solution est concentrée à petit volume, filtrée, puis acidifiée par l'acide chlorhydrique concentré; l'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque précipite sous forme de flocons blancs. Rendement: 3,5 à 3,8 g (30 à 33%)³⁾. On cristallise dans l'eau bouillante ou l'acide acétique dilué.

Aiguilles incolores, F. 149°, solubles dans l'eau bouillante, très solubles dans les dissolvants organiques usuels sauf l'éther de pétrole.

3,868 mg subst. ont donné 0,225 cm³ N₂ (20°, 720 mm)

C₉H₉O₅N (211,17) Calculé N 6,63 Trouvé N 6,48%

Ester méthylique. On chauffe 1 g d'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque, 20 cm³ d'alcool méthylique absolu et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré, à l'ébullition, pendant six heures, puis on verse dans l'eau froide; l'ester précipite. Rendement: 0,9 g (84%). On cristallise dans l'alcool méthylique.

Aiguilles incolores, F. 72—73°, solubles dans l'alcool et l'éther.

3,760 mg subst. ont donné 7,35 mg CO₂ et 1,69 mg H₂O

C₁₀H₁₁O₅N (225,19) Calculé C 53,33 H 4,92% Trouvé C 53,35 H 5,03%

¹⁾ B. **39**, 3248 (1906).

²⁾ Préparé d'après *Ullmann* et *Fitzenkam*, B. **38**, 3790 (1905). Voir aussi *Helv.* **24**, 32 (1941).

³⁾ Plus de la moitié du nitro-4-éthoxy-2-toluène échappe à l'oxydation; en extrayant le bioxyde de manganèse par l'alcool bouillant, on peut récupérer 10 g de produit inaltéré; d'autre part, une petite quantité passe, sous forme de gouttelettes, dans la solution aqueuse et cristallise par refroidissement.

Ester éthylique III. On remplace, dans la préparation précédente, l'alcool méthylique par l'alcool éthylique absolu. Rendement: 1 g (92%).

Aiguilles incolores, F. 56°, solubles dans l'alcool et l'éther.

3,732 mg subst. ont donné 7,50 mg CO₂ et 1,75 mg H₂O

C₁₁H₁₃O₅N (239,22) Calculé C 55,22 H 5,48% Trouvé C 54,84 H 5,25%

Chlorure. On chauffe à l'ébullition, pendant trois heures, 1,4 g d'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque et 15 cm³ de chlorure de thionyle, puis on élimine par distillation le réactif en excès. Rendement: 1,53 g (100%). On purifie par dissolution dans un peu de benzène bouillant et addition d'un grand volume d'éther de pétrole.

Prismes incolores, F. 66°, très solubles dans le benzène, moins facilement dans l'éther, difficilement dans l'éther de pétrole.

Amide. On dissout 1,5 g de chlorure dans 50 cm³ d'éther et ajoute 7 cm³ d'ammoniaque 2-n, en agitant énergiquement; puis on ajoute de l'eau, chasse l'éther au bain-marie et essore. Rendement: 1,2 g (87%). On cristallise dans l'alcool.

Aiguilles incolores, se transformant entre 165 et 180° en cristaux cubiques fondant à 190° (examen au microscope avec platine chauffante), peu solubles dans l'éther, solubles dans l'alcool et le benzène.

2,500 mg subst. ont donné 0,306 cm³ N₂ (18°, 716 mm)

C₉H₁₀O₄N₂ (210,18) Calculé N 13,33 Trouvé N 13,53%

Anilide. On dissout 0,7 g de chlorure dans 50 cm³ d'éther et ajoute 0,6 g d'aniline dissous dans 10 cm³ d'éther, en agitant énergiquement; on laisse réagir encore cinq minutes, puis on ajoute de l'eau, chasse l'éther au bain-marie, acidifie par l'acide chlorhydrique dilué et essore. Rendement: 0,8 g (90%). On cristallise dans l'alcool, en présence de noir animal.

Aiguilles légèrement jaunâtres, F. 189°, peu solubles dans l'éther, solubles dans l'alcool, l'acide acétique glacial, le benzène et l'acétone bouillants.

3,252 mg subst. ont donné 0,296 cm³ N₂ (21°, 722 mm)

C₁₅H₁₄O₄N₂ (286,27) Calculé N 9,79 Trouvé N 10,04%

Action du diazoéthane sur l'acide nitro-4-salicylique. Pour la préparation du diazoéthane, nous avons utilisé le mode opératoire décrit par *Eistert* dans le cas du diazo-méthane¹⁾; la nitroso-éthylurée a été préparée par condensation du chlorhydrate d'éthylamine avec l'urée, puis nitrosation²⁾.

On introduit à 0°, par petites portions, 1 g d'acide nitro-4-salicylique (IV) dans une solution étherée de diazoéthane préparée à partir de 5 g de nitroso-éthylurée; il se produit un vif dégagement d'azote; on laisse réagir encore pendant trois heures à la température ordinaire, puis on lave la solution étherée avec de la soude caustique diluée et chasse l'éther et le diazoéthane en excès par distillation au bain-marie. Rendement: 0,88 g (68%). On cristallise dans l'alcool.

Le produit est identique au *nitro-4-éthoxy-2-benzoate d'éthyle* (III) (voir plus haut); les deux échantillons fondent à la même température, de même que leur mélange.

RÉSUMÉ.

Les auteurs décrivent la synthèse de l'acide nitro-4-éthoxy-2-benzoïque et de quelques-uns de ses dérivés.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

¹⁾ Z. angew. Ch. **54**, 130 (1941).

²⁾ Cf. la préparation de la nitroso-méthylurée, Z. angew. Ch. **54**, 129 (1941).