

Zusammenfassung.

Es werden die Eigenschaften und die gegenseitige Umwandlung der beiden Isomeren: Acetyl-digitoxin- α und Acetyl-digitoxin- β beschrieben.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

164. Acetyl-gitoxin- α und Acetyl-gitoxin- β .

31. Mitteilung über Herzglykoside¹⁾

von A. Stoll, A. von Wartburg und W. Kreis.

(26. IV. 52.)

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ haben wir über die Eigenschaften und die gegenseitige Umwandlung der beiden isomeren Acetyl-digitoxine berichtet. Eines dieser Isomeren, das Acetyl-digitoxin- β , das durch enzymatische Abspaltung der Glucose aus dem Lanatosid A erhalten werden kann, ist neuerdings auch in der *Digitalis ferruginea* als genuines Naturprodukt nachgewiesen worden²⁾. Die entsprechenden Abbauprodukte von Lanatosid C, das Acetyl-digoxin- α und das Acetyl-digoxin- β sind bereits in einer früheren Arbeit beschrieben³⁾ und seither auch als Naturprodukte (*Digorid A* und *Digorid B*) in der *Digitalis orientalis* angetroffen worden⁴⁾.

Von dem sich vom Lanatosid B ableitenden traubenzuckerfreien Glykosid, dem Acetyl-gitoxin, wurde in einer früheren Mitteilung³⁾ nur eine Form beschrieben, wobei bereits auf gewisse Schwierigkeiten bei der Reinigung der Präparate hingewiesen wurde. Das bei der enzymatischen Hydrolyse erhaltene Abbauprodukt ist auf Grund der damals vorliegenden nadelförmigen Kristalle, in Analogie zum Acetyl-digitoxin- β und zum Acetyl-digoxin- β , unter Vorbehalt der β -Reihe zugeordnet worden; der Drehwert der α -Form war uns damals noch nicht bekannt. Wir bezeichnen, wie früher schon bemerkt, Verbindungen mit dem höheren Drehwert in Pyridin als β -Formen.

Wir haben seither eine etwas grössere Menge von reinem Lanatosid B enzymatisch abgebaut und die glucosefreien Abbauprodukte eingehender untersucht, wobei es gelang, die α - und die β -Form des Acetyl-gitoxins in einheitlichem Zustand zu gewinnen und zu charakterisieren. Auf Grund unserer neuen Befunde stellen wir fest, dass wir früher in der Hauptsache die α -Form in Händen hatten, und

¹⁾ 30. Mitteilung, *Helv.* **35**, 1318 (1952).

²⁾ A. Stoll & J. Renz, *Helv.* **35**, 1310 (1952).

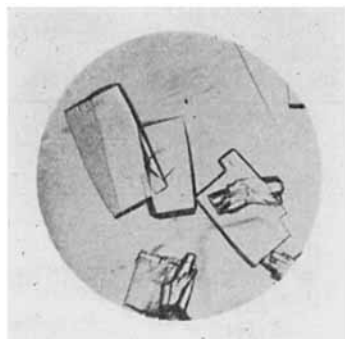
³⁾ A. Stoll & W. Kreis, *Helv.* **17**, 592 (1934).

⁴⁾ C. Mannich & W. Schneider, *Arch. Pharm.* **279**, 223 (1941).

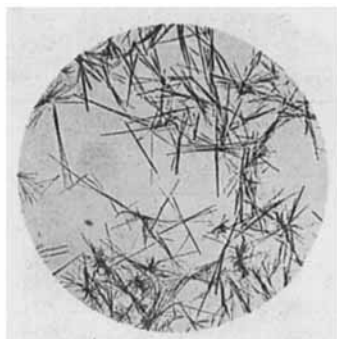
zwar Präparate, die eine kleine Menge des β -Isomeren enthielten. Wir beobachteten jetzt, dass das α -Isomere des Acetyl-gitoxins bei der Kristallisation in den sonst für die β -Formen charakteristischen langen, dünnen Prismen auftreten kann, wenn es vom β -Isomeren auch nur wenig beigemischt enthält. Die Kristallaufnahme in der früheren Arbeit (loc. cit., 1934) zeigt denn auch deutlich die für das reine β -Isomere charakteristischen Nadeln, während die spez. Drehung ($+15,7^\circ$ in Pyridin) nach unsern jetzigen Messungen mit derjenigen der α -Form übereinstimmt.

Beim enzymatischen Abbau von Lanatosid B entsteht somit zur Hauptsache das Acetyl-gitoxin- α . Von den beiden Isomeren ist die α -Form leichter zu reinigen; durch Kristallisation aus Chloroform-Äther- und Aceton-Äther-Gemischen wird sie schliesslich einheitlich erhalten und kristallisiert dann in schönen rechteckigen Plättchen (Fig. 1), ähnlich wie die α -Formen des Acetyl-digitoxins und des Acetyl-digoxins. In den Mutterlaugen reichert sich die β -Form an, so dass die rohen Präparate durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt werden können.

Das Acetyl-gitoxin- β kristallisiert dann aus Aceton oder aus Methanol-Wasser in langen, feinen Prismen oder in Nadeln (Fig. 1).



α -Form aus Chloroform-Äther.



β -Form aus Methanol-Wasser.

Fig. 1.

Kristallformen von Acetyl-gitoxin- α und Acetyl-gitoxin- β .

Wir haben einige Eigenschaften der beiden Isomeren in der Tab. 1 (S. 1326) zusammengestellt.

Die β -Form ist gegenüber der α -Form durch einen bedeutend höheren Smp., durch einen höhern Drehwert in Pyridin und durch die Schwerlöslichkeit in Methanol und Aceton ausgezeichnet.

Die Desacetylierung führt bei beiden Acetyl-gitoxinen zu Gitoxin. Die Isomerie ist also auch in der Gitoxinreihe wie beim Acetyl-digitoxin und Acetyl-digoxin wahrscheinlich auf die Stellung der Acetylgruppe zurückzuführen.

Tabelle 1.

Eigenschaften von Acetyl-gitoxin- α und Acetyl-gitoxin- β .

	α -Form	β -Form
Smp. korr. (Kofler-Block) . . .	203—204°	275—276°
Spez. Drehung {		
in Pyridin . . .	+16,0° \pm 2°	+26,9° \pm 2°
in Methanol . . .	+28,7° \pm 2°	— ¹⁾
Löslichkeit ²⁾ {		
in Methanol . . .	71	915
in Aceton . . .	295	2400
Toxizität nach <i>Hatcher</i> ³⁾	0,525	

Wie beim Acetyl-digitoxin und beim Acetyl-digoxin gelingt auch beim Acetyl-gitoxin eine Umwandlung der einen in die andere Form durch Kochen ihrer Lösungen in wässrigen Alkoholen. Die Trennung und Reindarstellung der beiden Isomeren aus Gemischen sind im vorliegenden Fall allerdings mit grösseren Schwierigkeiten verbunden und die Ausbeuten entsprechend niedriger.

Nachdem die drei Isomerenpaare der glucosefreien Abbauprodukte der Lanatoside A, B und C jetzt rein vorliegen, ist ein Vergleich der Drehwerte der einzelnen Verbindungen von Interesse. Acetyl-gitoxin- β weist gegenüber dem α -Isomeren eine um rund 11° höhere spezifische Drehung in Pyridin auf. Wie aus der Tab. 2 hervor-

Tabelle 2.

Spezifische und molekulare Drehungen $[M]_D$ ⁴⁾ der Acetyl-glykoside in Pyridin.

Glykosid	$[\alpha]_D$ ⁵⁾	Differenz der $[\alpha]_D$ -Werte β -Form — α -Form	$[M]_D$	Differenz der $[M]_D$ -Werte β -Form — α -Form
Acetyl-digitoxin- α ⁶⁾ . . .	+ 5°	+ 11°	+ 40°	+ 89°
Acetyl-digitoxin- β ⁶⁾ . . .	+ 16°		+ 129°	
Acetyl-gitoxin- α . . .	+ 16°	+ 11°	+ 132°	+ 90°
Acetyl-gitoxin- β . . .	+ 27°		+ 222°	
Acetyl-digoxin- α ⁷⁾ . . .	+ 22°	+ 11°	+ 181°	+ 91°
Acetyl-digoxin- β ⁷⁾ . . .	+ 33°		+ 272°	

¹⁾ Wegen der Schwerlöslichkeit der β -Form in Methanol konnte keine exakte Bestimmung ausgeführt werden.

²⁾ 1 g Substanz in cm³ Lösungsmittel bei 20°. Über die Bestimmung siehe experimenteller Teil.

³⁾ Den Wert, der an der Katze bestimmt wurde und sich auf 1 kg Tier bei intravenöser Infusion bezieht, verdanken wir Herrn Prof. *E. Rothlin*, Basel.

⁴⁾ Siehe *D. H. R. Barton*, Soc. **1945**, 813. Molekulare Drehung = $[\alpha]_D \cdot M/100$ (M = Molekulargewicht).

⁵⁾ Abgerundete Mittelwerte.

⁶⁾ *A. Stoll & W. Kreis*, Helv. **35**, 1318 (1952).

⁷⁾ Nach neuen Bestimmungen der Drehwerte der reinen Isomeren in Pyridin haben wir etwas höhere Werte erhalten, als sie in unserer früheren Mitteilung [Helv. **17**, 592 (1934)] angegeben sind.

geht, steht diese Differenz in Übereinstimmung mit den entsprechenden Drehungsunterschieden zwischen der α - und der β -Form der beiden andern Isomerenpaare. Ebenso sind die Differenzen zwischen den molekularen Drehungen $[M]_D$ beider Formen konstant und betragen rund 90° .

Auch die Differenzen der spezifischen Drehwerte zwischen den beiden Formen der acetylhaltigen Glykoside und den entsprechenden acetylfreien Glykosiden sind, wie aus der Tab. 3 hervorgeht, fast gleich gross.

Tabelle 3.

Spezifische und molekulare Drehungen der Acetyl-glykoside (R—OAc) und ihrer acetylfreien Abbauprodukte (R—OH) in Pyridin.

Glykosid	$[\alpha]_D^{20}$ ¹⁾	Differenz der $[\alpha]_D$ -Werte R—OAc — R—OH	$[M]_D$	Differenz der $[M]_D$ -Werte R—OAc — R—OH
Acetyl-digitoxin- α ²⁾ . . .	+ 5 ⁰	+ 12 ⁰	+ 40 ⁰	+ 94 ⁰
Digitoxin ²⁾ . . .	- 7 ⁰		- 54 ⁰	
Acetyl-digitoxin- β ²⁾ . . .	+ 16 ⁰	+ 23 ⁰	+ 129 ⁰	+ 183 ⁰
Acetyl-gitoxin- α . . .	+ 16 ⁰	+ 13 ⁰	+ 132 ⁰	+ 109 ⁰
Gitoxin . . .	+ 3 ⁰		+ 23 ⁰	
Acetyl-gitoxin- β . . .	+ 27 ⁰	+ 24 ⁰	+ 222 ⁰	+ 199 ⁰
Acetyl-digoxin- α ³⁾ . . .	+ 22 ⁰	+ 11 ⁰	+ 181 ⁰	+ 95 ⁰
Digoxin . . .	+ 11 ⁰		+ 86 ⁰	
Acetyl-digoxin- β ³⁾ . . .	+ 33 ⁰	+ 22 ⁰	+ 272 ⁰	+ 186 ⁰

Dieser Befund spricht dafür, dass bei den drei Paaren der acetylhaltigen Glykoside gleichartige Isomerieverhältnisse vorliegen.

Experimenteller Teil⁴⁾.

1. Acetyl-gitoxin- α . Der enzymatische Abbau von Lanatosid B wurde, wie früher beschrieben⁵⁾, durchgeführt. Aus 3,5 g reinem und einheitlichem Lanatosid B konnten 3 g rohes Acetyl-gitoxin erhalten werden. Die klar filtrierte, gelbe Lösung dieses Präparates in 200 cm³ Chloroform wurde mit 300 cm³ Äther verdünnt, wobei sich allmählich rechteckige Plättchen ausschieden. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurde die Ausscheidung abfiltriert und diese nochmals aus Chloroform-Äther umkristallisiert. Es konnten so 2 g eines reinen Präparates von Acetyl-gitoxin- α gewonnen werden, das zur Analyse nochmals aus Aceton-Äther umkristallisiert wurde. Zu diesem Zweck löste man 250 mg des fein gepulverten Produktes in 50 cm³ Aceton bei ca. 50⁰, engte die filtrierte, vollkommen klare Lösung im Vakuum auf ca. 15 cm³ ein und vermischte sie mit dem gleichen Volumen Äther. Es schieden sich rasch rechteckige Platten ab, die bei

¹⁾ Abgerundete Mittelwerte.

²⁾ A. Stoll & W. Kreis, Helv. 35, 1318 (1952).

³⁾ Siehe Anmerkung ⁷⁾, S. 1326.

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Zur Bestimmung der optischen Drehung wurden die Substanzproben zuvor 1 Std. im Hochvakuum bei 80⁰ getrocknet.

⁵⁾ A. Stoll & W. Kreis, Helv. 17, 592 (1934).

203—204° schmolzen. Zur Analyse wurden die Kristalle 3 Std. über P₂O₅ im Hochvakuum bei 95° getrocknet.

C ₄₃ H ₆₆ O ₁₅	Ber. C 62,75	H 8,08	COCH ₃ 5,23%
(822,96)	Gef. „ 62,54	„ 7,91	„ 5,53%

Titration mit Lauge. 46,7 mg Substanz verbrauchten 1,16 cm³ 0,1-n. NaOH. Äquivalentgewicht: Ber. 411,5, Gef. 402,6.

Für die Acetylgruppe und den Lactonring wurde je 1 Mol Lauge verbraucht.

Optische Drehung. 12,809 mg Substanz in 2,05 cm³ *Pyridin*; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,20^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +16,0^\circ \pm 2^\circ$$

13,218 mg Substanz in 2,00 cm³ *Methanol*; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,39^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +28,7^\circ \pm 2^\circ$$

Das Acetyl-gitoxin- α gibt die gleiche *Keller-Kilian*-Farbreaktion¹⁾ wie das Gitoxin: an der Grenzfläche zwischen der konz. Schwefelsäure und dem sich tiefblau färbenden Eisessig bildet sich eine rein karmिनrote Zone.

Die Löslichkeit von Acetyl-gitoxin- α wurde durch zweistündiges Schütteln eines Überschusses an Glykosid mit dem betreffenden Lösungsmittel bei 20—21° bestimmt. 1 g der α -Form löste sich in 71 cm³ *Methanol* und in 295 cm³ *Aceton*.

Abbau von Acetyl-gitoxin- α zum Gitoxin. Die Lösung von 200 mg der α -Form in 25 cm³ *Methanol* wurde bei Zimmertemperatur mit 25 cm³ 0,2-n. KOH versetzt. Schon nach 1—2 Min. begannen sich kleine Kristalle abzuschneiden, doch wurde die Lösung erst nach 10 Min. mit 0,1-n. HCl neutralisiert. Nach einigem Stehen wurde die kristalline Ausscheidung abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet (160 mg). In 100 cm³ siedendem 75-proz. Alkohol aufgenommen, schieden sich nach dem Verdünnen der Lösung mit 100 cm³ Wasser in kurzer Zeit 100 mg Kristalle ab, die noch einmal aus wässrigem Alkohol umkristallisiert wurden. Die auf diese Weise erhaltenen, für das Gitoxin charakteristischen kleinen Plättchen (90 mg) schmolzen bei 280—282°; Misch-Smp. mit authentischem Gitoxin ohne Depression (Smp. 280—282°). Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum 3 Std. über P₂O₅ getrocknet und dann mit V₂O₅ verbrannt.

C ₄₁ H ₆₄ O ₁₄ (780,92)	Ber. C 63,06	H 8,26%	Gef. C 62,99	H 8,71%
--	--------------	---------	--------------	---------

Optische Drehung. 12,347 mg Substanz in 2,00 cm³ *Pyridin*; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,04^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +3,2^\circ \pm 2^\circ$$

Nicht nur der hohe Smp. und der niedere Drehwert sind charakteristisch für Gitoxin, sondern auch dessen Schwerlöslichkeit in Alkohol.

2. Acetyl-gitoxin- β . Die bei der Isolierung und Reinigung des α -Isomeren anfallenden Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das rohe, gelbgrün gefärbte Produkt (ca. 1,5 g) nahm man in der 60fachen Menge Chloroform auf und chromatographierte die klar filtrierte Lösung nach Zusatz des halben Volumens Äther an einer Säule aus 45 g alkaliarmem Aluminiumoxyd. Die mit Chloroform-Methanol (99:1 und 98:2) eluierten Fraktionen wogen zusammen 0,5 g und kristallisierten spontan. Das Präparat war noch nicht einheitlich, bestand aber zur Hauptsache aus der β -Form. Man löste die fein gepulverte Substanz in der gerade ausreichenden Menge siedendem Aceton, wozu je nach Gehalt an schwerlöslicher β -Form die bis zu 2000fache Menge nötig war. Die klar filtrierte Lösung wurde dann auf dem Dampfbad auf etwa den zehnten Teil konzentriert. Sie schied nach dem Abkühlen das Acetyl-gitoxin- β in schönen, zu Büscheln vereinigten, länglichen Prismen ab. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton schmolz die reine Verbindung bei 275—276°. Zur Analyse wurde sie 3 Std. im Hochvakuum bei 95° über P₂O₅ getrocknet.

C ₄₃ H ₆₆ O ₁₅	Ber. C 62,75	H 8,08	COCH ₃ 5,23%
(822,96)	Gef. „ 62,90	„ 8,14	„ 5,24%

¹⁾ Über die Ausführung der Farbreaktion siehe *A. Stoll & W. Kreis*, *Helv.* **16**, 1073 (1933).

Titration mit Lauge. 60,8 mg Substanz verbrauchten 1,48 cm³ 0,1-n. NaOH. Äquivalentgewicht: Ber. 411,5 Gef. 410,8.

Optische Drehung. 12,629 mg Substanz in 2,00 cm³ *Pyridin*; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,34^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +26,9^\circ \pm 2^\circ$$

Die *Keller-Kiliani*-Reaktion des β -Isomeren entspricht derjenigen der α -Form.

Die Löslichkeit von Acetyl-gitoxin- β wurde, wie bei der α -Form beschrieben, in Gegenwart eines Substanz-Überschusses bei 20–21° bestimmt. Unter diesen Bedingungen löste sich 1 g der β -Form in 915 cm³ Methanol und 2400 cm³ Aceton.

Abbau von Acetyl-gitoxin- β zum Gitoxin. 150 mg fein gepulverte reine β -Form wurden in 75 cm³ heissem Methanol gelöst, die Lösung auf 50 cm³ eingengt, rasch auf 20° gekühlt und, bevor eine Ausscheidung von Acetyl-gitoxin- β begann, unter Kühlung mit 50 cm³ 0,2-n. Kalilauge versetzt. In wenigen Min. trübte sich die Lösung durch ausgeschiedenes Gitoxin und wurde nach etwa 10 Min. mit 0,1-n. HCl neutralisiert. Die gebildeten Kristalle filtrierte man nach einstündigem Stehen bei 0° und kristallisierte sie aus wässrigem Alkohol um. Es schieden sich kleine Plättchen (75 mg) ab, die bei 280–282° schmolzen; Misch-Smp. mit Gitoxin ohne Depression.

Optische Drehung. 12,525 mg Substanz in 2,00 cm³ *Pyridin*; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{20} = +0,04^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{20} = +3,2^\circ \pm 2^\circ$$

Die Eigenschaften des Abbauproduktes aus dem Acetyl-gitoxin- β stimmen mit denjenigen von Gitoxin überein.

3. Umlagerung von Acetyl-gitoxin- α in Acetyl-gitoxin- β . Die Lösung von 3,67 g Acetyl-gitoxin- α in einem Gemisch von 120 cm³ abs. Alkohol und 12 cm³ Wasser wurde am Rückfluss 75 Min. und nach Zugabe von 6 cm³ Wasser weitere 105 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 222 cm³ Wasser, worauf rasch eine kristalline Abscheidung erfolgte, die sich beim Stehen im Eisschrank vervollständigte. Die Lösung des abfiltrierten Präparates (3,31 g) in 230 cm³ Chloroform wurde mit 345 cm³ Äther versetzt, worauf bald eine Kristallisation von rechteckigen Plättchen, die für die α -Form charakteristisch sind, einsetzte. Aber schon nach zwei Std. begann die Abscheidung von uneinheitlichen, drusenförmigen Gebilden, welche die beginnende Kristallisation der bei der Umlagerung entstandenen β -Form anzeigten. In diesem Moment wurde die überstehende klare Lösung abdekantiert. Beim Stehen über Nacht schied sich daraus neben weitem typischen Kristallen der α -Form auch eine grössere Menge der für die β -Form charakteristischen Kristalldrusen ab. Die Lösung wurde wieder abdekantiert und das Kristallisat mit ca. 150 cm³ Aceton verrieben und ausgekocht. Nach dem Erkalten wurde der in Aceton ungelöst gebliebene Anteil (0,52 g), welcher die β -Form des Acetyl-gitoxins angereichert enthielt, abfiltriert und durch Chromatographie an alkaliarmem Aluminiumoxyd gereinigt, indem man die Lösung dieses Präparates in 50 cm³ Chloroform mit 25 cm³ Äther verdünnte und durch eine Säule aus 15 g Al₂O₃ filtrierte. Die mit Chloroform-Methanol (99:1 und 98:2) eluierten Fraktionen lieferten 470 mg eines Präparates, das noch nicht einheitlich war. Es wurde daher in 400 cm³ siedendem Aceton gelöst. Nach dem Filtrieren und Eindampfen der Lösung auf ca. 60 cm³ kristallisierten über Nacht 110 mg kleine, zu Büscheln angeordnete, längliche Prismen, deren Smp. bei 272–276° lag.

Optische Drehung. 13,085 mg Substanz in 2,00 cm³ *Pyridin*; 2 dm-Rohr; $\alpha_D^{22} = +0,34^\circ \pm 0,02^\circ$.

$$[\alpha]_D^{22} = +26,0^\circ \pm 2^\circ$$

Die Eigenschaften dieser Verbindung stimmen mit denjenigen von Acetyl-gitoxin- β überein. Die Umlagerung der α - in die β -Form vollzieht sich unter den angewandten Bedingungen nur zu einem kleinen Teil, was im wesentlichen verursacht, dass die Isolierung der β -Form aus dem Reaktionsgemisch verlustreich ist. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge gelang es immerhin, noch weitere Mengen der β -Form zu gewinnen.

Auch den Übergang der β -Form in die α -Form haben wir beim Erhitzen von Acetyl-gitoxin- β in wässrig-alkoholischer Lösung beobachtet.

Zusammenfassung.

Es werden die Isolierung, die Eigenschaften und die gegenseitige Umlagerung der beiden Isomeren: Acetyl-gitoxin- α und Acetyl-gitoxin- β beschrieben. Ferner wird auf die Zusammenhänge hingewiesen, die sich aus dem Vergleich der molekularen optischen Drehwerte der drei Isomerenpaare: Acetyl-digitoxin- α und - β , Acetyl-gitoxin- α und - β und Acetyl-digoxin- α und - β ergeben.

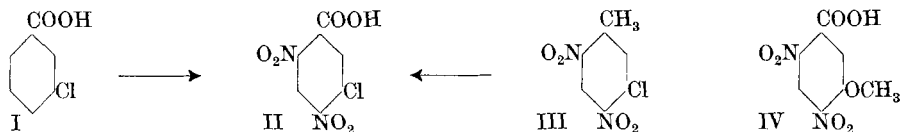
Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

165. Sur l'acide dinitro-4, 6-chloro-3-benzoïque¹⁾

par Henri Goldstein et Roger Stamm.

(28 IV 52)

La nitration énergique de l'acide m-chloro-benzoïque (I), avec formation d'un dérivé dinitré, n'est pas mentionnée dans la littérature; cette réaction nous a conduits à l'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque (II)²⁾.



Pour déterminer les positions occupées par les deux groupes nitro, nous nous sommes basés sur les faits suivants:

1. En oxydant le dinitro-4,6-chloro-3-toluène (III)³⁾ par l'anhydride chromique, nous avons obtenu un produit identique à l'acide II.

2. Sous l'action d'une solution méthanolique de potasse caustique, l'acide II échange son atome de chlore contre un groupe méthoxy et le produit obtenu est identique à l'acide dinitro-4,6-méthoxy-3-benzoïque (IV) préparé d'après *Tröger & Eicker*⁴⁾.

La mononitration de l'acide m-chloro-benzoïque a été étudiée successivement par *Hübner & Ulrich*⁵⁾, *Montagne*⁶⁾ et *Holleman & de Bruyn*⁷⁾; elle conduit à un mélange des acides nitro-2- et nitro-6-chloro-3-benzoïques, celui-ci en quantité prépondérante. Par nitration

¹⁾ Autre désignation: acide chloro-5-dinitro-2,4-benzoïque.

²⁾ *Mittal*, J. Indian Chem. Soc. **19**, 408 (1942), signale avoir obtenu cet acide à partir de l'aldéhyde correspondant, mais il ne décrit pas le mode opératoire, ni les propriétés; en particulier, il ne mentionne pas le F. du nouvel acide.

³⁾ *Reverdin & Crépieux*, B. **33**, 2506 (1900).

⁴⁾ J. pr. [2] **116**, 26 (1927).

⁵⁾ A. **222**, 95 (1884).

⁶⁾ R. **19**, 55 (1900).

⁷⁾ R. **20**, 212 (1901).