

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.

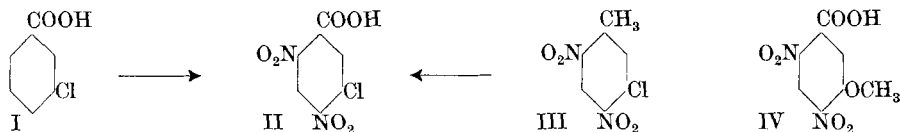
Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

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).

énergique, l'acide nitro-6 se transforme en acide dinitro-4,6 (II), tandis que nous n'avons pas isolé de dérivé dinitré formé à partir de l'acide nitro-2, probablement par suite du trop faible rendement.

Partie expérimentale.

Tous les F. sont corrigés.

1. *Acide m-chloro-benzoïque* (I). Nous avons préparé ce composé par oxydation du m-chloro-toluène, obtenu lui-même à partir de la m-toluidine, d'après les méthodes décrites dans la littérature pour les dérivés ortho correspondants¹).

2. *Acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque* (II). Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, on dissout 12,5 g d'acide m-chlorobenzoïque dans 145 cm³ d'acide sulfurique concentré, chauffe à 40° et ajoute par petites portions 8 g d'azotate de potassium pulvérisé; la température s'élève à 65–70°; on chauffe alors lentement jusqu'à 105° et introduit encore 14 g d'azotate de potassium, en maintenant la température entre 105 et 110°; finalement, on chauffe 15 à 20 min. à 140–145°. Après refroidissement, on verse sur de la glace pilée; le dérivé dinitré précipite; on essore et lave à l'eau. Rendement 13,4–15,5 g (68–78%). On cristallise à plusieurs reprises dans l'eau bouillante ou l'alcool dilué. On peut isoler des eaux-mères une certaine quantité (environ 20%) d'acide nitro-6-chloro-3-benzoïque.

3,936 mg subst. ont donné 0,392 cm³ N₂ (19°, 729 mm)

C₇H₅O₆N₂Cl (246,57) Calculé N 11,36% Trouvé N 11,16%

Paillettes et prismes jaune pâle, F. 182–183° (la substance suinte fortement et commence à sublimer au-dessous de F.), difficilement solubles dans l'eau froide et le chloroforme, plus facilement dans l'eau bouillante, l'éther, le benzène et l'éther acétique, très facilement dans l'alcool et l'acide acétique glacial. La solution aqueuse saturée à froid fait virer le rouge Congo. Lorsqu'elle est impure, la substance fond sous l'eau.

Nous avons obtenu un produit identique (F. et F. du mélange) de la façon suivante: dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, on dissout 4 g de dinitro-4,6-chloro-3-toluène (III)²) dans 30 cm³ d'acide sulfurique concentré chauffé à 45° et ajoute, par petites portions, 3,7 g d'anhydride chromique pulvérisé, en l'espace de 1 h., en maintenant la température entre 40 et 50°; on agite encore pendant 1½ h. à 50°, puis laisse refroidir et verse sur de la glace pilée; le nouvel acide précipite. On essore, redissout dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium en excès, filtre (le résidu insoluble est constitué principalement par du produit de départ inaltéré) et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 1,9 g (41%). On cristallise dans l'alcool dilué, en présence de noir animal.

Ester méthylique. On chauffe 6 h. à reflux 1 g d'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque, 10 cm³ de méthanol absolu et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré; après refroidissement, on précipite par l'eau. Rendement 0,8 g (75%). On cristallise dans le méthanol.

3,898 mg subst. ont donné 5,23 mg CO₂ et 0,58 mg H₂O

C₈H₅O₆N₂Cl (260,59) Calculé C 36,87 H 1,93% Trouvé C 36,62 H 1,66%

Paillettes incolores, F. 110°, difficilement solubles dans l'eau et l'éther, facilement dans le méthanol et l'éthanol.

Ester éthylique. On remplace, dans la préparation précédente, le méthanol par l'éthanol. Rendement 0,75 g (68%).

3,748 mg subst. ont donné 5,44 mg CO₂ et 0,77 mg H₂O

C₈H₇O₆N₂Cl (274,62) Calculé C 39,36 H 2,57% Trouvé C 39,61 H 2,30%

Petites aiguilles incolores, F. 71°. Les solubilités sont analogues à celles de l'ester méthylique.

¹) Voir, par exemple, *Ullmann*, Travaux pratiques de chimie organique, 1913, Dunod éd., Paris, pages 189 et 191.

²) Loc. cit.

Chlorure. On chauffe 10 min. à reflux 1 g d'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque et 5 cm³ de chlorure de thionyle, puis on chasse par distillation le réactif en excès, dont on élimine les dernières traces par chauffage dans le vide. Le produit se solidifie à la glacière. Rendement quantitatif. La purification, qui n'est pas nécessaire pour la préparation de l'amide et de l'anilide, peut être effectuée par cristallisation dans un peu de benzène, en présence de noir animal. Cristaux jaune clair, F. 47°, difficilement solubles dans l'éther de pétrole, plus facilement dans l'éther, très facilement dans le benzène et le chloroforme.

On peut obtenir un produit très pur en chauffant 30 min. au bain-marie 3 g d'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque avec 3 g de pentachlorure de phosphore, puis éliminant par distillation l'oxychlorure de phosphore formé et rectifiant le chlorure d'acide par distillation dans le vide. Eb. ₁₂₋₁₃ 194—195°.

Amide. On dissout 1 g de chlorure dans 15 cm³ d'éther et introduit goutte à goutte, en refroidissant avec un mélange de glace et de sel, 8 cm³ d'ammoniaque n. On acidifie par l'acide chlorhydrique très dilué et élimine l'éther par décantation, puis chauffage au bain-marie. Rendement 81%. On cristallise dans l'alcool.

3,372 mg subst. ont donné 0,495 cm³ N₂ (16°, 737 mm)

C₇H₄O₅N₃Cl (245,58) Calculé N 17,11 Trouvé N 16,81%

Fines aiguilles faiblement jaunâtres, F. 212°, difficilement solubles dans l'eau, l'éther et le benzène, plus facilement dans l'acide acétique glacial et l'acétone, très facilement dans l'alcool bouillant.

Anilide. On dissout 1 g de chlorure dans 15 cm³ d'éther et ajoute lentement, en refroidissant avec un mélange réfrigérant, 0,7 cm³ d'aniline dissous dans 10 cm³ d'éther. On acidifie par l'acide chlorhydrique très dilué et élimine l'éther par décantation, puis chauffage au bain-marie. Rendement 88%. On cristallise dans l'alcool ou l'acétone.

3,294 mg subst. ont donné 0,362 cm³ N₂ (16°, 737 mm)

C₁₃H₈O₅N₃Cl (321,67) Calculé N 13,06% Trouvé N 12,58%

Aiguilles légèrement jaunâtres, F. 226°, insolubles dans l'eau, difficilement solubles dans l'éther et le benzène, facilement dans l'alcool et l'acétone bouillants.

Nitrile. On chauffe 24 h. à reflux 0,5 g de dinitro-4,6-chloro-3-benzamide avec 6 cm³ de chlorure de thionyle; la substance entre peu à peu complètement en solution et il se produit un dégagement de gaz chlorhydrique et d'anhydride sulfureux. On élimine par distillation le réactif en excès. Rendement quantitatif. On cristallise plusieurs fois dans l'alcool.

2,892 mg subst. ont donné 0,470 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₇H₂O₄N₃Cl (227,57) Calculé N 18,47% Trouvé N 18,17%

Le dinitro-4,6-chloro-3-benzonitrile forme des paillettes jaunâtres, F. 156°, insolubles dans l'eau, difficilement solubles dans l'alcool froid, l'éther et le benzène, facilement dans l'alcool bouillant.

3. *Acide dinitro-4,6-méthoxy-3-benzoïque* (IV). On dissout 1 g de potasse caustique dans 25 cm³ de méthanol absolu et ajoute 1,85 g d'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque dissous dans quelques cm³ du même solvant; il se produit un dégagement de chaleur, le mélange se colore en rouge et le sel de potassium de l'acide IV se dépose peu à peu sous forme de cristaux jaunes. On laisse reposer 12 h. à la température ordinaire, essore, dissout dans un peu d'eau chaude et précipite par l'acide chlorhydrique concentré. Rendement 1,4 g (77%). On cristallise dans l'eau bouillante. La substance est identique à l'acide dinitro-4,6-méthoxy-3-benzoïque préparé d'après Tröger & Eicker¹⁾: F. des deux échantillons et de leur mélange 188—189°; par contre, le mélange de notre substance avec l'acide dinitro-2,6-méthoxy-3-benzoïque accuse une forte dépression.

Pour parfaire l'identification, nous avons transformé, d'après les auteurs ci-dessus, les divers échantillons en anilides correspondantes; là encore, nous avons constaté l'identité des produits obtenus à partir des deux préparations d'acide IV.

1) Loc. cit.

RÉSUMÉ.

La nitration énergique de l'acide m-chloro-benzoïque conduit à l'acide dinitro-4,6-chloro-3-benzoïque (acide chloro-5-dinitro-2,4-benzoïque).

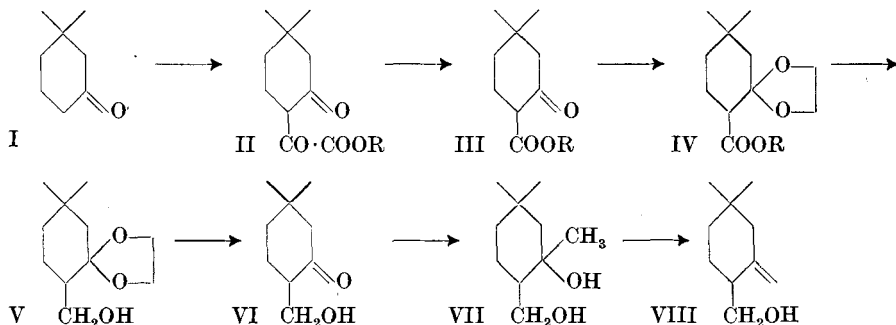
Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

166. Eine Modifikation der Synthese des Cyclolavandulols

von A. Brenner¹⁾ und H. Schinz.

(28. IV. 52.)

Bei der in einer früheren Publikation mitgeteilten Synthese des Cyclolavandulols (VIII) von *U. Steiner & H. Schinz*²⁾ wurde das Zwischenprodukt 1,1-Dimethyl-4-oxymethyl-cyclohexanon-(3) (VI) direkt aus dem Dimethyl-cyclohexanon I durch Kondensation mit Formaldehyd in alkalischem Milieu gewonnen. Die Ausbeute dieser Operation betrug nur ca. 12%. Wir haben nun den Ketoalkohol VI aus Keton I auf einem Umweg hergestellt, indem wir das Prinzip der Lavandulolsynthese von *H. Schinz & G. Schäppi*³⁾ benutzten.



1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (I) wurde mit Oxalsäureester zum Äthoxalylylketon II umgesetzt und dieses zum 1,1-Dimethyl-4-carboxäthyl-cyclohexanon-(3) (III) decarboxyliert. Der β -Ketoester wurde ins Äthylenketal IV verwandelt, welches bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol den Ketalalkohol V ergab. Durch Hydrolyse des Acetals gewann man den freien Ketoalkohol VI. Dieser war nach Smp. und Mischprobe der Allophanate mit dem entsprechenden Präparat der früheren Synthese identisch. Die Überführung des

¹⁾ Vgl. Diss. *A. Brenner*, ETH. 1951, im Druck erschienen.

²⁾ *Helv.* **34**, 1508 (1951).

³⁾ *Helv.* **30**, 1483 (1947).