

Der nach Fermentierung aus *S. Ledenii* erhaltene Extrakt gab vier Flecke mit Wanderungsgeschwindigkeiten, die Emicymarin, Cymarol, Cymarin und Periplocymarin entsprechen.

Die Samen von *S. Ledenii* dürften demnach dieselben Hauptglykoside enthalten wie *S. Eminii* und *S. Nicholsonii*, während bei *S. kombé* und *S. hispidus* die zwei Periplogeninglykoside (Emicymarin und Periplocymarin) fehlen.

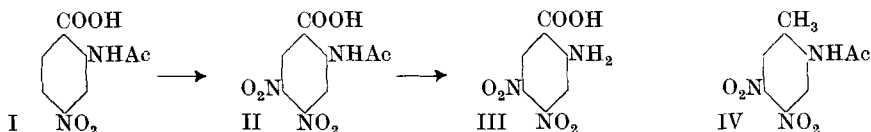
Pharmazeutische Anstalt und Organisch-chemische Anstalt  
der Universität Basel.

## 222. Sur l'acide dinitro-4,5-anthranilique

par Henri Goldstein et Roland Jaunin.

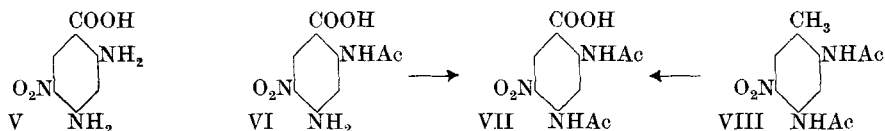
(23 VII 51)

Par nitration de l'acide nitro-4-acétamino-2-benzoïque (I)<sup>1</sup>), nous avons obtenu l'acide dinitro-4,5-acétamino-2-benzoïque (II) qui a donné par saponification l'acide dinitro-4,5-anthranilique (III).



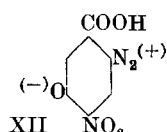
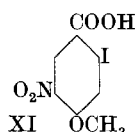
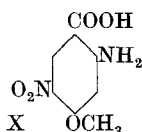
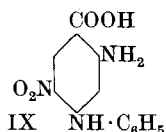
Afin de prouver que le deuxième groupe nitro est entré en position 5, nous avons préparé l'acide II par oxydation du dinitro-4,5-acétamino-2-toluène (IV) et constaté l'identité des deux produits.

Dans l'acide III, le groupe nitro situé en 4 est mobile et se laisse remplacer par un groupe amino sous l'action de l'ammoniaque; on obtient ainsi l'acide nitro-5-diamino-2,4-benzoïque (V); l'acide II se comporte de la même façon: traité par l'ammoniaque, il donne le composé VI. Afin de prouver que le remplacement du groupe nitro a eu lieu en position 4, nous avons transformé le composé VI en dérivé diacétylé VII et identifié ce dérivé avec le produit obtenu par oxydation du nitro-5-diacétamino-2,4-toluène (VIII).



<sup>1)</sup> Wheeler & Johns, Am. **44**, 443 (1910).

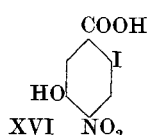
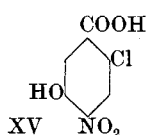
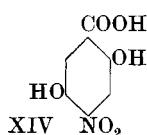
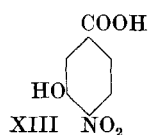
Sous l'action de l'aniline, l'acide III échange son groupe nitro-4 contre un groupe phénylamino et se transforme en acide nitro-5-anilino-4-amino-2-benzoïque (IX); de même, en traitant l'acide II par l'aniline, on obtient l'acide nitro-5-anilino-4-acétamino-2-benzoïque, qui donne par saponification l'acide IX.



L'action de la potasse caustique dissoute dans l'alcool méthylique permet de remplacer le groupe nitro-4 de l'acide III par un groupe méthoxy et conduit à l'acide nitro-5-méthoxy-4-amino-2-benzoïque (X); lorsqu'on effectue la même réaction avec l'acide II, il se produit simultanément la saponification du groupe acétamino et on obtient aussi l'acide X. Celui-ci a été transformé, par réaction diazoïque, en acide nitro-5-méthoxy-4-iodo-2-benzoïque (XI).

Lorsqu'on diazote l'acide III en solution dans l'acide sulfurique à 50% ou l'acide acétique glacial, on obtient l'acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque (XII); au cours de la diazotation, le groupe nitro-5 est donc éliminé, sous forme d'acide azoteux, et remplacé par un groupe hydroxyle. On peut prouver la formation d'acide azoteux en effectuant la diazotation complète de l'acide III avec le quart seulement de la quantité de nitrite qui serait nécessaire pour une diazotation normale. La grande mobilité du groupe nitro-5 résulte de l'influence du groupement diazoïque situé en para à laquelle s'ajoute celle du groupe nitro-4 situé en ortho<sup>1</sup>).

En traitant le diazo-oxyde XII par l'alcool éthylique, nous avons éliminé le groupement diazoïque et obtenu l'acide nitro-4-hydroxy-3-benzoïque (XIII), identique au composé décrit par *Griess*<sup>2</sup>); cette transformation confirme la constitution admise.



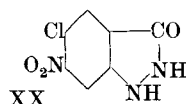
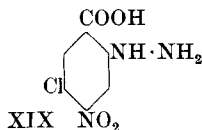
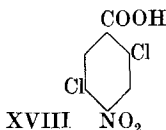
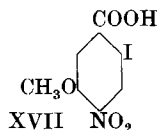
Par chauffage avec de l'acide sulfurique et du sulfate de cuivre en solution aqueuse, le diazo-oxyde XII se transforme en acide nitro-4-dihydroxy-2,5-benzoïque (XIV); sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré et de la poudre de cuivre, le diazo-oxyde donne l'acide nitro-4-hydroxy-5-chloro-2-benzoïque (XV); traité par

<sup>1</sup>) La mobilité d'un groupe nitro dans des cas analogues a déjà été étudiée par *Meldola* et coll.: Soc. **77**, 1172 (1900); **79**, 1076 (1901); **81**, 988 (1902); **87**, 1199 (1905); **91**, 1474 (1907); **95**, 1378 (1909).

<sup>2</sup>) B. **20**, 405 (1887).

l'iodure de potassium en milieu sulfurique, le diazo-oxyde conduit à l'acide nitro-4-hydroxy-5-iodo-2-benzoïque (XVI). En traitant ce dernier composé par le diazométhane, nous avons obtenu le nitro-4-méthoxy-5-iodo-2-benzoate de méthyle, qui a donné par saponification l'acide correspondant (XVII).

En milieu fortement chlorhydrique, la diazotation de l'acide III est accompagnée d'un remplacement du groupe nitro-5 par un atome de chlore et nous avons déjà signalé que, dans ces conditions, l'élimination du groupement diazoïque sous l'action de l'alcool éthylique conduit à l'acide nitro-4-chloro-3-benzoïque<sup>1)</sup>. D'autre part, en traitant la solution chlorhydrique du diazoïque par la poudre de cuivre, nous avons obtenu l'acide nitro-4-dichloro-2,5-benzoïque (XVIII); le même diazoïque a été transformé par réduction au moyen d'anhydride sulfureux en acide nitro-4-chloro-5-hydrazino-2-benzoïque (XIX), qui s'est cyclisé par chauffage avec l'acide chlorhydrique en donnant la nitro-6-chloro-5-indazolone (XX).



### Partie expérimentale.

Tous les points de fusion ont été corrigés.

*Acide nitro-4-acétamino-2-benzoïque* (I). Pour l'acétylation du nitro-4-amino-2-toluène<sup>2)</sup>, Nölting & Collin<sup>3)</sup> chauffent le produit avec de l'anhydride acétique en grand excès, à l'ébullition; nous avons préféré travailler en solution benzénique: 25 g de nitro-4-amino-2-toluène brut sont chauffés 30 min. à l'ébullition avec 120 cm<sup>3</sup> de benzène et 17,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique; on essore après refroidissement et obtient ainsi directement un produit pur: aiguilles légèrement jaunâtres, F. 151—152°, rendement 25—26 g. L'oxydation du nitro-4-acétamino-2-toluène a été effectuée d'après les indications de Wheeler & Johns<sup>4)</sup>; 35 g de produit ont donné 32—33 g d'acide nitro-4-acétamino-2-benzoïque brut (précipité par l'acide chlorhydrique), utilisé tel quel pour la préparation suivante.

*Acide dinitro-4,5-acétamino-2-benzoïque* (II). On introduit 10 g d'acide nitro-4-acétamino-2-benzoïque, par petites portions, dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide azotique d = 1,52 refroidi à 0° et laisse reposer 4 h. à cette température, puis 2 h. à la température ordinaire (20°). On refroidit alors de nouveau à 0° et introduit peu à peu dans le mélange, en agitant constamment, 70 g de glace pilée; le dérivé dinitré précipite; on essore, lave avec de l'acide azotique à 30%, puis avec de l'acide azotique dilué et finalement avec de l'eau; rendement 3,2—3,4 g (27—28%). On cristallise dans l'acide acétique dilué ou, de préférence, dans le dioxane dilué; on obtient ainsi 2,5 g de produit pur.

Paquettes jaune clair, F. 238—240° avec décomposition, peu solubles dans l'eau froide, le benzène, l'éther et le chloroforme, solubles dans l'eau bouillante, très solubles dans l'alcool éthylique, l'acétone et l'acide acétique glacial.

3,111 mg subst. ont donné 0,434 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 736 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (269,17) Calculé N 15,61% Trouvé N 15,74%

<sup>1)</sup> Helv. **34**, 1351 et 1354 (1951).

<sup>2)</sup> Préparé d'après Ullmann & Grether, B. **35**, 337 (1902).

<sup>3)</sup> B. **17**, 269 (1884).

<sup>4)</sup> Am. **44**, 443 (1910).

Nous avons obtenu un produit identique en chauffant 0,5 g de dinitro-4,5-acétamino-2-toluène (IV)<sup>1)</sup> avec 25 cm<sup>3</sup> d'eau et 1 g de sulfate de magnésium, à l'ébullition, et ajoutant peu à peu 2 g de permanganate de potassium dissous dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau; au bout de 3 h., on élimine par filtration le dioxyde de manganèse formé, concentre le filtrat à petit volume et laisse refroidir; on filtre à nouveau, afin d'éliminer une petite quantité de produit de départ inaltéré, et précipite par l'acide chlorhydrique concentré. Le rendement est faible (environ 15%) et ce mode d'obtention n'offre d'intérêt que pour l'identification de l'acide dinitro-4,5-acétamino-2-benzoïque (voir la partie théorique).

*Acide dinitro-4,5-anthranilique* (III). On dissout 2,4 g d'acide dinitro-4,5-acétamino-2-benzoïque dans 60 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique bouillant, ajoute 60 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, chauffe à l'ébullition pendant 1 min. et essore après refroidissement. Rendement 1,8 g (90%). On recristallise dans l'alcool dilué.

Paillettes jaune d'or, F. 263—265° avec décomposition, peu solubles dans l'eau, le benzène, l'éther et le chloroforme, solubles dans l'alcool et l'acide acétique glacial. Par chauffage avec la soude caustique diluée, la substance se décompose avec dégagement d'ammoniac.

2,991 mg subst. ont donné 0,505 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 728 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> (227,13) Calculé N 18,50% Trouvé N 18,91%

Le produit est identique à celui obtenu par action de l'ammoniaque sur l'acide dinitro-4,5-fluoro-2-benzoïque<sup>2)</sup>.

*Acide nitro-5-diamino-2,4-benzoïque* (V). On chauffe 1 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique avec 10 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentrée, en tube scellé, au bain-marie pendant 3 h.; le sel d'ammonium de l'acide diaminé cristallise par refroidissement, sous forme d'aiguilles ou de paillettes orangées; rendement 0,79 g (84%).

Pour la purification, le sel de baryum (aiguilles orangées) convient particulièrement; pour l'obtenir, on dissout le sel d'ammonium dans l'eau bouillante, ajoute une solution de chlorure de baryum, en excès, et laisse refroidir. On recristallise dans l'eau bouillante.

Pour mettre l'acide en liberté, on traite une solution aqueuse concentrée du sel de baryum par l'acide acétique dilué. Poudre microcristalline jaune, F. 283—284° avec décomposition, soluble dans le nitrobenzène bouillant et l'acide chlorhydrique concentré, peu soluble dans l'eau et les dissolvants organiques usuels.

2,644 mg subst. ont donné 0,509 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 727 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> (197,15) Calculé N 21,32% Trouvé N 21,52%

*Acide nitro-5-amino-4-acétamino-2-benzoïque* (VI). On chauffe 1 g d'acide dinitro-4,5-acétamino-2-benzoïque avec 12 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentrée, en tube scellé, au bain-marie pendant 1 h.; après refroidissement, on essore le sel d'ammonium du nouvel acide: rendement 0,70 g (74%); par recristallisation dans l'eau bouillante, on obtient de petites aiguilles ou des paillettes jaunes.

On met l'acide en liberté en traitant par l'acide chlorhydrique dilué une solution aqueuse concentrée et froide du sel d'ammonium. On peut le recristalliser dans l'alcool ou l'acide acétique dilué, mais il est préférable de purifier le sel d'ammonium, ce qui permet d'isoler directement l'acide pur. Cristaux microscopiques jaunes, sublimant partiellement dès 220°, F. 283—284° avec décomposition, peu solubles dans l'eau et l'alcool, plus solubles dans l'acide acétique glacial.

2,922 mg subst. ont donné 0,454 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°, 730 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> (239,19) Calculé N 17,57% Trouvé N 17,57%

*Acide nitro-5-diacétamino-2,4-benzoïque* (VII). On chauffe à l'ébullition pendant 45 min. 0,6 g d'acide nitro-5-amino-4-acétamino-2-benzoïque, 0,4 g d'acétate de sodium anhydre et 3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, puis on ajoute 8 cm<sup>3</sup> d'eau, chauffe au bain-marie afin de décomposer l'anhydride en excès, filtre, et précipite par l'acide chlorhydrique dilué. Rendement 0,5 g (71%). On cristallise dans l'eau bouillante.

<sup>1)</sup> Préparé d'après Morgan & Glover, Soc. 119, 1702 (1921).

<sup>2)</sup> Helv. 34, 1354 (1951).

Petites aiguilles jaune clair, F. vers 135° avec formation d'un liquide très visqueux qui se solidifie complètement à température plus élevée, puis F. 217—219° avec décomposition. La substance est soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et l'acide acétique glacial peu soluble dans l'éther et le benzène.

3,174 mg subst. ont donné 0,430 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 721 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub> (281,22) Calculé N 14,94% Trouvé N 15,02%

Nous avons obtenu un produit identique de la façon suivante<sup>1)</sup>: Le nitro-5-diacétamino-2,4-toluène (VIII) a été préparé d'après *Maron & Salzberg*<sup>2)</sup>; rendement 85%; la purification est facile par cristallisation dans l'acide acétique dilué<sup>3)</sup>. On chauffe à l'ébullition 0,5 g de substance avec 500 cm<sup>3</sup> d'eau et 2 g de sulfate de magnésium, et ajoute peu à peu 40 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5% de permanganate de potassium; au bout de 3 h., on élimine par filtration le dioxyde de manganèse formé, concentre le filtrat à très petit volume et précipite à froid par l'acide chlorhydrique; rendement 0,35 g (58%).

*Acide nitro-5-anilino-4-amino-2-benzoïque* (IX). Un mélange intime de 0,3 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique et de 0,2 g de carbonate de potassium anhydre est introduit dans 2 cm<sup>3</sup> d'aniline et chauffé 5 min. à l'ébullition; après refroidissement, on dilue avec de l'éther, essore, dissout dans l'eau chaude et précipite par l'acide chlorhydrique dilué. Rendement 0,3 g (83%).

Nous avons obtenu un produit identique par saponification de l'acide nitro-5-anilino-4-acétamino-2-benzoïque (voir ci-dessous): 0,6 g de dérivé acétylé dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool bouillant sont traités par 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et chauffés 5 min. à l'ébullition; on essore après refroidissement. Rendement 0,47 g (90%).

On purifie par dissolution dans l'ammoniaque très diluée, à chaud; le *sel d'ammonium* cristallise par refroidissement sous forme de fines aiguilles rouge orangé; après recristallisation dans l'eau bouillante, on met l'acide en liberté par acidification. On cristallise dans l'alcool absolu.

Petites aiguilles orangées, F. 280—282° avec décomposition, difficilement solubles dans l'eau, l'éther et le benzène, plus facilement dans l'alcool absolu et le dioxane bouillants.

2,706 mg subst. ont donné 0,362 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 727 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> (273,24) Calculé N 15,38% Trouvé N 14,86%

*Acide nitro-5-anilino-4-acétamino-2-benzoïque*. Un mélange intime de 1 g d'acide dinitro-4,5-acétamino-2-benzoïque (II) et de 0,5 g de carbonate de potassium anhydre est introduit dans 5 cm<sup>3</sup> d'aniline et chauffé 30 min. au bain-marie; après refroidissement, on dilue avec de l'éther, essore, dissout dans l'eau chaude et acidifie avec précaution par l'acide chlorhydrique dilué. Rendement 1,08 g (92%). On cristallise dans l'alcool.

Aiguilles jaune orangé, F. 252—253° avec décomposition, difficilement solubles dans l'eau, l'éther et le benzène, plus facilement dans l'alcool bouillant.

2,994 mg subst. ont donné 0,363 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 733 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> (315,28) Calculé N 13,33% Trouvé N 13,71%

*Acide nitro-5-méthoxy-4-amino-2-benzoïque* (X). On dissout 0,45 g de potasse caustique dans 10 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique absolu, ajoute 0,6 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique et chauffe 1 h. à l'ébullition. Après refroidissement, on ajoute une solution aqueuse de chlorure de baryum, en excès, ce qui provoque la précipitation du *sel de baryum* du nouvel acide; on purifie ce sel par cristallisation dans l'eau bouillante, puis on met l'acide en liberté en traitant la solution aqueuse du sel par l'acide chlorhydrique concentré. Rendement: 0,4 g (71%). On cristallise dans l'alcool méthylique dilué.

Cristaux microscopiques jaune clair, F. 252—253° avec décomposition, difficilement solubles dans l'eau, l'éther et le benzène, plus facilement dans l'alcool méthylique chaud.

3,350 mg subst. ont donné 0,390 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23,5°, 741 mm)

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (212,16) Calculé N 13,21% Trouvé N 13,07%

<sup>1)</sup> En collaboration avec Mlle *Dahlia Katz*.

<sup>2)</sup> B. 44, 3004 (1911).

<sup>3)</sup> *Ladenburg*, qui a préparé la substance pour la première fois, B. 8, 1211 (1875), ne semble pas avoir essayé ce dissolvant.

Nous avons obtenu un produit identique en remplaçant dans la préparation ci-dessus l'acide dinitro-4,5-anthranilique par son dérivé acétylé (II); toutefois, cette variante n'offre qu'un intérêt théorique, car le rendement est plus faible (45%) et le produit moins pur.

*Acide nitro-5-méthoxy-4-iodo-2-benzoïque* (XI). On dissout 0,5 g d'acide nitro-5-méthoxy-4-amino-2-benzoïque dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, puis ajoute avec précaution 10 cm<sup>3</sup> d'eau; la substance précipite partiellement; on refroidit alors au-dessous de + 5° et ajoute peu à peu 0,18 g de nitrite de sodium dissous dans 2 cm<sup>3</sup> d'eau. On décompose l'acide nitreux en excès au moyen d'acide sulfamique, filtre et ajoute d'un seul coup 1 g d'iodure de potassium dissous dans 3 cm<sup>3</sup> d'eau. Il se produit un vif dégagement d'azote et le dérivé iodé précipite; on complète la réaction en chauffant un instant à l'ébullition. Rendement 0,68 g (89%). On cristallise dans l'alcool méthylique.

Paillettes agglomérées presque incolores (faiblement jaunâtres), F. 264—266°, difficilement solubles dans l'eau et l'éther, plus facilement dans l'alcool méthylique chaud et l'acide acétique glacial.

7,140 mg subst. ont donné 0,270 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 735 mm)

8,375 mg subst. ont donné 6,050 mg AgI

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>NI (323,06) Calculé N 4,34 I 39,29% Trouvé N 4,22 I 39,05%

*Acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque* (XII). On dissout 1 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique dans 6 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et ajoute peu à peu, en refroidissant, 11 cm<sup>3</sup> d'eau; l'acide aminé précipite partiellement; on introduit par petites portions, à la température ordinaire (20°), 0,3 g de nitrite de sodium solide, en agitant continuellement, puis laisse reposer pendant 1 h. La solution brun clair est alors tout à fait limpide; on dilue avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau et abandonne quelques h. à la glacière; le diazo-oxyde se dépose sous forme d'une poudre cristalline jaune, très dense; on essore, lave à l'alcool, puis à l'éther. Rendement 0,75—0,80 g (82—87%).

On peut réaliser la même diazotation en utilisant le quart de la quantité de nitrite de sodium indiquée ci-dessus (voir la partie théorique); la solution devient limpide après 4 h. de repos à la température ordinaire. Rendement 82%.

On peut encore opérer de la façon suivante: 0,2 g d'acide aminé en suspension dans 3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial sont traités peu à peu par 0,06 g de nitrite de sodium solide, à la température ordinaire; les paillettes d'acide aminé se dissolvent progressivement, tandis que le diazo-oxyde se sépare sous forme de poudre jaune; après un repos de 1 h., on ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'alcool, essore, lave à l'alcool, puis à l'éther. Rendement 0,15 g (82%).

Le diazo-oxyde peut être purifié par cristallisation dans l'eau bouillante. Paillettes jaunâtres, déflagrant entre 170 et 180°, très peu solubles dans alcool et l'éther. Déjà à la température ordinaire, le produit sec commence à brunir au bout de quelques h. Avec le  $\beta$ -naphthol, en solution alcaline, on obtient un colorant rouge foncé.

*Acide nitro-4-hydroxy-3-benzoïque* (XIII). Une suspension de 0,2 g d'acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque, fraîchement préparée, dans 4 cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique absolu est chauffée à l'ébullition pendant 3 h.; la substance entre complètement en solution. On élimine l'alcool par distillation, dissout le résidu dans le carbonate d'ammonium dilué, filtre et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 0,09 g (51%). On cristallise dans l'eau bouillante.

La décomposition par l'alcool est terminée en quelques min. déjà si l'on opère en présence de poudre de cuivre, mais le produit obtenu est moins pur.

Le produit est identique à l'acide nitro-4-hydroxy-3-benzoïque préparé, d'après Griess<sup>1)</sup>, par nitration de l'acide m-hydroxy-benzoïque (F. des deux échantillons et de leur mélange: 230—231°).

*Acide nitro-4-dihydroxy-2,5-benzoïque* (XIV). On dissout 0,5 g d'acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque dans un mélange de 4 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et de 4 cm<sup>3</sup> d'eau et laisse couler, goutte à goutte, dans une solution maintenue à l'ébullition de 4 g de sulfate de cuivre dans 4 cm<sup>3</sup> d'eau; on prolonge encore l'ébullition pendant quelques

<sup>1)</sup> B. 20, 405 (1887).

min., puis on refroidit et extrait à l'éther. Rendement 0,35 g (74%). On cristallise dans l'acide acétique dilué.

Aiguilles orangées, sublimant sans altération au-dessus de 170° pour donner de magnifiques cristaux rouges, F. 238—240° avec décomposition, difficilement solubles dans le benzène et le chloroforme, plus facilement dans l'eau, très facilement dans l'alcool, l'éther et l'acide acétique glacial. La solution aqueuse donne une coloration brune avec le chlorure ferrique. Avec l'ammoniaque et le carbonate de sodium, on obtient une coloration rouge, avec la soude caustique 2-n. une coloration violette très intense virant à l'orangé par dilution; les solutions alcalines sont peu stables. Le nitrate d'argent ammoniacal est réduit à froid, la liqueur de *Fehling* à chaud.

3,780 mg subst. ont donné 0,249 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 730 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>6</sub>N (199,12) Calculé N 7,04% Trouvé N 7,37%

Le même composé a été obtenu récemment par oxydation de l'acide nitro-4-salicylique, au moyen de persulfate de potassium en milieu alcalin, par *Bhattacharyya & Seymour*<sup>1)</sup>; d'après ces auteurs, F. 242°.

*Acide nitro-4-hydroxy-5-chloro-2-benzoïque* (XV). On met en suspension 0,5 g de poudre de cuivre (Naturkupfer C) dans 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et ajoute, par petites portions et en agitant, 0,8 g d'acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque fraîchement préparé; la réaction commence déjà à froid; on chauffe finalement 2 min. à l'ébullition, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, abandonne quelques h. à la glacière et essore. Rendement 0,4 g (48%). On recristallise dans l'eau bouillante.

Fines aiguilles jaunes, brillantes, se ternissant rapidement à l'air, sublimant au-dessus de 135° en donnant de fines aiguilles, F. 150—151°, difficilement solubles dans le benzène, plus facilement dans l'eau bouillante, très facilement dans l'alcool, l'acide acétique glacial et l'acétone.

4,839 mg subst. ont donné 3,126 mg AgCl

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>5</sub>NCl (217,57) Calculé Cl 16,30% Trouvé Cl 15,98%

*Acide nitro-4-hydroxy-5-iodo-2-benzoïque* (XVI). Pour cette préparation, il est inutile d'isoler le diazo-oxyde; on diazote 1 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique, en milieu sulfurique, d'après le mode opératoire décrit plus haut, puis on verse la solution brun clair sur 25 g de glace pilée, ajoute 0,5 g d'acide sulfamique et laisse réagir une ou deux min. afin de décomposer l'acide azoteux en excès. On introduit alors 2,5 g d'iodure de potassium en solution aqueuse concentrée; il se produit un vif dégagement d'azote; on complète la réaction en chauffant quelques instants à l'ébullition et essore après refroidissement. Rendement 1,1 g (81%). On cristallise dans de l'eau bouillante acidulée par l'acide sulfurique.

Aiguilles ou paillettes jaunes, F. 156—157°, solubles dans le benzène, très solubles dans l'eau chaude, l'alcool et l'éther; la solubilité dans l'eau diminue en présence d'un acide fort.

4,600 mg subst. ont donné 0,186 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 728 mm)

4,421 mg subst. ont consommé 4,288 cm<sup>3</sup> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,02-n.

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>5</sub>NI (309,03) Calculé N 4,53 I 41,07% Trouvé N 4,54 I 41,04%

*Nitro-4-méthoxy-5-iodo-2-benzoate de méthyle* (ester méthylique de l'acide XVII). On prépare une solution étherée de diazométhane à partir de 1,8 g de N-nitroso-N-méthylurée, sèche avec quelques pastilles de potasse caustique, filtre, refroidit à 0° et introduit, par petites portions et en agitant, 0,75 g d'acide nitro-4-hydroxy-5-iodo-2-benzoïque; il se produit un dégagement immédiat d'azote. Après 12 h. de repos à la température ordinaire, on concentre la solution étherée, essore, triture avec de la soude caustique diluée, à froid, puis lave à l'eau. Rendement 0,65 g (80%). On recristallise dans l'alcool méthylique.

Aiguilles aplaties, jaunâtres, F. 144°, solubles dans l'alcool méthylique bouillant, très peu solubles dans l'eau et l'éther.

3,981 mg subst. ont donné 4,64 mg CO<sub>2</sub> et 0,83 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>NI (337,08) Calculé C 32,07 H 2,39% Trouvé C 31,81 H 2,33%

<sup>1)</sup> Soc. 1950, 1139.

*Acide nitro-4-méthoxy-5-iodo-2-benzoïque* (XVII). On dissout partiellement 0,6 g de nitro-4-méthoxy-5-iodo-2-benzoate de méthyle dans 12 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique, ajoute 6 cm<sup>3</sup> de soude caustique 2-n. et chauffe à l'ébullition pendant dix sec.; la solution obtenue est faiblement orangée et tout à fait limpide; après refroidissement, on dilue avec de l'eau et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 0,52 g (90%). On cristallise dans l'alcool méthylique.

Petits prismes jaunes, F. 223—224°, peu solubles dans l'eau, le benzène et l'éther, solubles dans l'acide acétique glacial et surtout l'alcool méthylique bouillant.

4,128 mg subst. ont donné 0,157 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 731 mm)

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>NI (323,06) Calculé N 4,34% Trouvé N 4,26%

*Acide nitro-4-dichloro-2,5-benzoïque* (XVIII). On met en suspension 0,6 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique dans 3 cm<sup>3</sup> de soude caustique 2-n., ajoute 0,18 g de nitrite de sodium et introduit ce mélange, goutte à goutte et en agitant, dans 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, en maintenant la température à 0°, puis on abandonne à la glacière pendant 4 h. On filtre et ajoute au filtrat 0,3 g de poudre de cuivre (Naturkupfer C); il se produit un vif dégagement d'azote; on complète la réaction en chauffant 2 min. à l'ébullition et essore après refroidissement. Rendement 0,3 g (48%). On recristallise dans l'eau bouillante.

Longues aiguilles incolores, F. 205—206°, difficilement solubles dans le benzène, plus facilement dans l'eau bouillante et surtout dans l'alcool éthylique, l'acide acétique glacial et l'éther.

4,249 mg subst. ont donné 5,145 mg AgCl

C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> (236,02) Calculé Cl 30,05% Trouvé Cl 29,95%

Un brevet de l'I. G. Farbenindustrie AG.<sup>1)</sup> mentionne brièvement l'obtention de l'acide nitro-4-dichloro-2,5-benzoïque par oxydation du nitro-4-dichloro-2,5-toluène; toutefois, ni le mode opératoire, ni les propriétés ne sont décrits.

*Acide nitro-4-chloro-5-hydrazino-2-benzoïque* (XIX). On diazote 0,6 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique d'après le mode opératoire décrit pour la préparation de l'acide nitro-4-dichloro-2,5-benzoïque (voir ci-dessus), ajoute 17 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre et introduit la solution diazoïque, en l'espace de 10 min., dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 6 g de chlorure de sodium, en faisant passer simultanément un courant d'anhydride sulfureux<sup>2)</sup>; on ajoute alors 4 g de chlorure de sodium, introduit le gaz sulfureux encore pendant 15 min., laisse reposer 3 h. à la température ordinaire et essore. On obtient ainsi le *chlorhydrate* de l'acide nitro-4-chloro-5-hydrazino-2-benzoïque; ce sel est très soluble dans l'eau et se décompose par chauffage à 135—140°.

En traitant le chlorhydrate par l'acétate de sodium, on met en liberté l'acide nitro-4-chloro-5-hydrazino-2-benzoïque; toutefois, la purification de ce composé est difficile, en particulier à cause de sa grande solubilité; c'est pourquoi nous avons préféré le caractériser par son produit de condensation avec l'acétone.

On chauffe le chlorhydrate avec de l'acétone en grand excès, à l'ébullition pendant 10 min., filtre après refroidissement et précipite par l'eau. On obtient ainsi la *carboxy-2-nitro-5-chloro-4-phénylhydrazone de l'acétone*, avec un rendement d'environ 30% par rapport à l'acide dinitro-4,5-anthranilique mis en œuvre. On cristallise dans l'alcool éthylique. Aiguilles orangées, F. 238—239° avec décomposition, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool chaud et dans l'acétone.

1,910 mg subst. ont donné 0,274 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 734 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Cl (271,66) Calculé N 15,47% Trouvé N 15,92%

*Nitro-6-chloro-5-indazolone* (XX). On diazote 0,6 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique d'après le mode opératoire décrit pour la préparation de l'acide nitro-4-dichloro-2,5-benzoïque (voir plus haut), ajoute 17 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre et introduit le filtrat, en l'espace de

<sup>1)</sup> C. 1931, II, 2057.

<sup>2)</sup> Cette méthode de réduction est préconisée, dans des cas analogues, par Pfannstiel & Janecke, B. 75, 1096 (1942).



10 min., dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau saturée d'anhydride sulfureux, à la température ordinaire, en agitant énergiquement et en continuant à faire passer le gaz sulfureux; on maintient encore le courant gazeux pendant 15 min., ajoute 24 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, chauffe à l'ébullition pendant 20 min.<sup>1)</sup> et essore après refroidissement. Rendement 0,35—0,40 g (62—71%). On cristallise dans l'alcool méthylique dilué.

Paillettes jaunes, F. 266—268° avec décomposition, insolubles dans l'éther et le benzène, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'acide acétique glacial et l'alcool méthylique. Par cristallisation dans l'alcool méthylique pur, on obtient des aiguilles orangées contenant de l'alcool méthylique de cristallisation; celui-ci est éliminé lentement à la température ordinaire, rapidement à chaud, tandis que le produit devient jaune mat, sans modification de F. La substance donne avec une solution de potasse caustique à 40% une coloration bleu violacé, virant par dilution au rouge, puis à l'orangé; avec le chlorure ferrique, en milieu alcoolique, on obtient une coloration brun rouge.

3,269 mg subst. ont donné 0,570 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 725 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl (213,58) Calculé N 19,68% Trouvé N 19,51%

### RÉSUMÉ.

La synthèse de l'acide dinitro-4,5-anthranilique est décrite. Dans ce composé, le groupe nitro situé en 4 est mobile et se laisse remplacer directement par un groupe amino, anilino ou méthoxyle; dans le diazoïque correspondant, au contraire, c'est le groupe nitro situé en 5 qui est mobile et est remplacé facilement par un groupe hydroxyle ou un atome de chlore.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

## 223. Über Inhaltsstoffe von *Crataegus oxyacantha* L.

### 1. Mitteilung: Ursolsäure

von Theodor Bersin und A. Müller.

(27. VII. 51.)

Die als Herzmittel verwendeten Präparate des Weissdornes, *Crataegus oxyacantha* L., sind zwar klinisch<sup>2)</sup> und pharmakologisch<sup>3)</sup> untersucht worden, doch fehlen genaue Kenntnisse über die chemische Natur der Wirkstoffe. Seitdem *Baechler*<sup>4)</sup> aus dem Weissdorn die von ihm als „Crataegussäure“ C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> bezeichnete Substanz isoliert hatte, wurde verschiedentlich erfolglos versucht<sup>5)</sup>, die chemische Natur dieser Verbindung zu ermitteln.

<sup>1)</sup> Cette méthode de cyclisation est décrite, dans des cas analogues, par *Pfannstiel & Janecke*, B. **75**, 1104 (1942).

<sup>2)</sup> *J. Silberstein*, Schweiz. Med. Wschr. **53**, 754 (1923); *F. Mattausch*, Fortschr. Therap. **14**, 315 (1938); *J. D. P. Graham*, Brit. Med. J. **1939**, 114; *G. Schimert*, Neue Med. Welt **1**, 487 (1950).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. *J. D. P. Graham*, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **13**, 49 (1940).

<sup>4)</sup> *L. Baechler*, Diss. Basel, 1927.

<sup>5)</sup> *H. Dieterle & O. Dörner*, Arch. Pharm. **275**, 428 (1937); *R. Ullsperger*, Pharm. **6**, 141 (1951); *H. Schindler*, Arch. Pharm. **284**, 132 (1951).