

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Synthese von 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolinen, ausgehend von 1-Methylamino-2-cyclohexen-(1')-yl-äthan wird beschrieben.

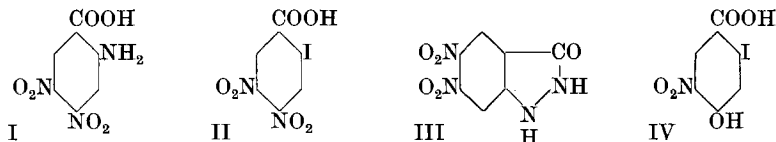
Wissenschaftliche Laboratorien  
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

## 273. Sur l'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque

par **Henri Goldstein** et **Roland Jaumin**.

(3 X 51)

L'acide dinitro-4,5-anthranilique (I)<sup>1</sup> se laisse diazoter normalement lorsqu'on le traite, en solution dans l'acide sulfurique concentré, par le nitrite de sodium solide; sous l'action de l'iodure de potassium, en solution aqueuse, le diazoïque se transforme en acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque (II); toutefois, afin d'éviter l'élimination du groupe nitro-5 par hydrolyse avec formation d'acide nitro-4-diazo-oxyde-2,5-benzoïque, il faut laisser le moins de temps possible le diazoïque en contact avec l'eau.



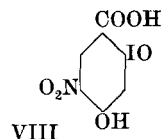
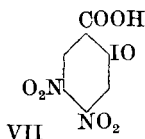
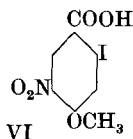
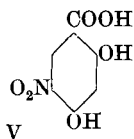
Un produit secondaire de cette préparation est la dinitro-5,6-indazolone (III), dont la formation résulte vraisemblablement de la réduction du diazoïque en acide dinitro-4,5-hydrazino-2-benzoïque (sous l'action de l'anhydride sulfureux formé aux dépens de l'acide sulfurique et de l'iodure de potassium), puis de la cyclisation du dérivé hydrazino<sup>2</sup>).

Dans l'acide II, le groupe nitro situé en 4 est mobile et se laisse remplacer par un groupe hydroxyle sous l'action d'un alcali dilué; on obtient ainsi l'acide nitro-5-hydroxy-4-iodo-2-benzoïque (IV); celui-ci, chauffé avec de la soude caustique diluée en présence de

<sup>1</sup>) *Helv.* **34**, 1860 (1951).

<sup>2</sup>) D'après *Pfannstiel & Janecke*, *B.* **75**, 1097 (1942), la réduction d'un diazoïque en hydrazine par l'anhydride sulfureux est facilitée par l'addition d'iodure de potassium.

poudre de cuivre, échange son atome d'iode contre un groupe hydroxyle et se transforme en acide nitro-5-dihydroxy-2,4-benzoïque (V)<sup>1)</sup>. Cette transformation prouve que le remplacement du groupe nitro a eu lieu en position 4



De même, sous l'action de la potasse caustique dissoute dans l'alcool méthylique, le groupe nitro-4 de l'acide II est remplacé par un groupe méthoxyle et on obtient l'acide nitro-5-méthoxy-4-iodo-2-benzoïque (VI), identique au composé récemment décrit<sup>2)</sup>.

Traité par l'acide azotique fumant, l'acide II est oxydé en dérivé iodésé correspondant (VII); la transformation inverse s'effectue facilement sous l'action de l'iodure de potassium en milieu acide. Dans l'acide VII, le groupe nitro-4 est très mobile; avec un alcali dilué, on obtient déjà à froid l'acide nitro-5-hydroxy-4-iodoso-2-benzoïque (VIII); la constitution de ce composé est prouvée par réduction en dérivé iodé correspondant (IV).

### Partie expérimentale.

Tous les points de fusion ont été corrigés.

*Acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque (II).* On dissout 1 g d'acide dinitro-4,5-anthranilique (I)<sup>3)</sup> dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, ajoute peu à peu 0,31 g de nitrite de sodium solide en refroidissant avec de l'eau glacée, puis laisse réagir 18 h. à la température ordinaire; on verse alors d'un seul coup sur 16 g de glace pilée et introduit immédiatement le mélange dans une solution refroidie à la glace de 4 g d'iodure de potassium dans 8 cm<sup>3</sup> d'eau. Il se produit un dégagement d'azote avec mise en liberté d'iode et l'acide iodé précipite; on laisse reposer 15 min., essore et lave à l'eau; rendement 0,90 à 0,95 g (60—64%); le filtrat et l'eau de lavage contiennent une petite quantité de dinitro-5,6-indazolone (III): voir ci-dessous. On purifie l'acide iodé par cristallisation dans l'alcool dilué, en présence de noir animal; on peut aussi le purifier par oxydation en dérivé iodésé correspondant (VII), puis réduction (voir plus loin).

Aiguilles jaunâtres, F. 193°, difficilement solubles dans l'eau froide, plus facilement dans l'eau chaude et le benzène, très facilement dans l'alcool, l'éther, l'acétone et l'acide acétique glacial.

3,331 mg subst. ont donné 0,246 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 737 mm)

4,096 mg subst. ont consommé 3,630 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>3</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>I (338,03) Calculé N 8,29 I 37,55% Trouvé N 8,34 I 37,50%

*Dinitro-5,6-indazolone (III).* Le filtrat et l'eau de lavage obtenus après isolement de l'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque (voir ci-dessus) sont réunis, dilués à 60 cm<sup>3</sup> et chauffés 1 à 2 min. à l'ébullition, puis abandonnés une semaine à la température ordinaire; on essore le précipité et lave à l'eau, puis à l'éther. Rendement 0,15 g (15%). On cristallise dans l'alcool dilué, en présence de noir animal.

<sup>1)</sup> Von Hemmelmayr, M. **25**, 25 (1904); **26**, 185 (1905).

<sup>2)</sup> Helv. **34**, 1865 (1951).

<sup>3)</sup> Loc. cit.

Aiguilles jaunes, F. 270—272° avec décomposition, difficilement solubles dans l'eau froide, l'éther et le benzène, plus facilement dans l'eau chaude et surtout dans l'alcool et l'acide acétique glacial. La solution aqueuse est rouge et vire au jaune par acidification; la solution alcoolique est jaune et donne une coloration brune avec le chlorure ferrique; avec la soude caustique 2-n., on obtient une intense coloration violette, virant à l'orangé par dilution; après ébullition avec la soude caustique diluée, on peut déceler la présence d'ions  $\text{NO}_2^-$ .

3,965 mg subst. ont donné 5,42 mg  $\text{CO}_2$  et 0,69 mg  $\text{H}_2\text{O}$

3,340 mg subst. ont donné 0,725 cm<sup>3</sup>  $\text{N}_2$  (20°, 729 mm)

$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_5\text{N}_4$  Calculé C 37,51 H 1,80 N 25,00%

(224,13) Trouvé ,, 37,30 ,, 1,95 ,, 24,27%

*Acide nitro-5-hydroxy-4-iodo-2-benzoïque* (IV). On chauffe 3 min. au bain-marie bouillant 0,6 g d'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque et 12 cm<sup>3</sup> de soude caustique n., laisse refroidir et acidifie par l'acide chlorhydrique concentré. Rendement 0,35 g (64%). On cristallise dans l'alcool dilué, en présence de noir animal.

Aiguilles jaune clair, F. 221—223°, difficilement solubles dans l'eau froide et le benzène, plus facilement dans l'eau chaude, l'alcool, l'éther et l'acide acétique glacial.

4,250 mg subst. ont donné 0,158 cm<sup>3</sup>  $\text{N}_2$  (18°, 730 mm)

$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_5\text{NI}$  (309,03) Calculé N 4,53 Trouvé N 4,19%

*Acide nitro-5-dihydroxy-2,4-benzoïque* (V). On chauffe 30 min. à l'ébullition 0,1 g d'acide nitro-5-hydroxy-4-iodo-2-benzoïque, 2 cm<sup>3</sup> de soude caustique 2-n. et un peu de poudre de cuivre (Naturkupfer C), puis on ajoute un peu d'eau, filtre et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 0,051 g (79%). On cristallise dans l'eau bouillante, en présence de noir animal. Le produit est identique à l'acide nitro-5-dihydroxy-2,4-benzoïque préparé d'après Parekh & Shah<sup>1)</sup> (F. des deux échantillons et de leur mélange: 214—215°).

*Acide nitro-5-méthoxy-4-iodo-2-benzoïque* (VI). On dissout 0,1 g de potasse caustique dans 2 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique absolu, ajoute 0,1 g d'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque et chauffe 30 min. à 50°; après refroidissement, on dilue avec de l'eau et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 0,085 g (89%). On cristallise dans l'alcool méthylique. Le produit est identique à l'acide nitro-5-méthoxy-4-iodo-2-benzoïque récemment décrit<sup>2)</sup> (F. des deux échantillons et de leur mélange: 264—266°).

*Acide dinitro-4,5-iodoso-2-benzoïque* (VII). On dissout 1 g d'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque dans 4 cm<sup>3</sup> d'acide azotique d = 1,52 et chauffe 3 min. au bain-marie bouillant; on verse sur de la glace, essore et lave successivement avec de l'eau, de l'alcool et de l'éther. Rendement 0,97 g (92%). On cristallise dans l'eau bouillante.

Aiguilles incolores, F. 191—192° avec décomposition, insolubles dans l'éther et le benzène, difficilement solubles dans l'alcool éthylique et l'eau froide, plus facilement dans l'eau bouillante et l'acide acétique glacial. Sous l'action de l'iodure de potassium dissous dans l'acide sulfurique dilué, à la température ordinaire, on régénère l'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque.

10,13 mg subst. ont consommé<sup>1)</sup> 0,575 cm<sup>3</sup>  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  0,1-n.

$\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_2\text{I}$  (354,03) Calculé «O» actif 4,52% Trouvé «O» actif 4,54%

*Acide nitro-5-hydroxy-4-iodoso-2-benzoïque* (VIII). On introduit, en agitant, 0,2 g d'acide dinitro-4,5-iodoso-2-benzoïque dans 2 cm<sup>3</sup> de soude caustique 2-n., à la température ordinaire; la substance se dissout complètement, puis un précipité orangé apparaît et la solution ne tarde pas à se prendre en masse. On essore, recristallise dans l'eau bouillante, redissout dans l'eau et précipite par l'acide chlorhydrique. Rendement 0,105 g (57%). Le produit est pur et une cristallisation dans un grand volume d'eau bouillante ne modifie pas F.

Aiguilles incolores, F. 208—210° avec décomposition, insolubles dans l'éther et le benzène, difficilement solubles dans l'alcool, l'acide acétique glacial et l'eau froide, plus

<sup>1)</sup> Chem. Abstr. 37, 5949 (1943).

<sup>2)</sup> Helv. 34, 1865 (1951).

facilement dans l'eau bouillante. Par réduction au moyen d'anhydride sulfureux ou d'iode de potassium en milieu sulfurique dilué, on obtient l'acide nitro-5-hydroxy-4-iodo-2-benzoïque (IV), identique au composé décrit plus haut (F. des deux échantillons et de leur mélange: 221–223°).

12,79 mg subst. ont consommé<sup>1)</sup> 0,780 cm<sup>3</sup> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,1-n.

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>NI (325,03)    Calculé «O» actif 4,92%    Trouvé «O» actif 4,88%

#### RÉSUMÉ.

L'acide dinitro-4,5-iodo-2-benzoïque est obtenu, par voie diazoïque, à partir de l'acide dinitro-4,5-anthranilique. Dans le nouveau composé, le groupe nitro situé en 4 est mobile; il en est de même dans le dérivé iodé correspondant.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

### 274. Strepogenin-Gehalt und «biologische Wertigkeit» von Casein- und Sojaprotein-Hydrolysaten

von Walter Karrer und Hilde Pfaltz.

(3. 10. 51.)

1944 berichteten *Sprince & Woolley*<sup>2)</sup> über einen neuen Wachstumsfaktor für verschiedene Mikroorganismen (z. B. *Lactobacillus casei*) und nannten ihn Strepogenin. Es wurde vermutet, dass er mit früher festgestellten, aber nicht näher untersuchten Wachstumsfaktoren identisch sei. Das Strepogenin wurde in partiell hydrolysiertem Casein gefunden; nicht hydrolysiertes und vollständig hydrolysiertes Casein zeigten diesen Wachstumseffekt bei Mikroorganismen nicht. In der Folge wurde dann bei Ernährungsversuchen an der Maus und an der Ratte die Überlegenheit der enzymatisch dargestellten, also partiellen Eiweisshydrolysate dem Vorhandensein dieses Strepogenins zugeschrieben<sup>3)</sup>. *Woolley* stellte in weiteren Arbeiten fest, dass es sich beim Strepogenin vermutlich um ein wenig stabiles Peptid — vielleicht Tripeptid — oder um einen peptidähnlichen Stoff handelt, über dessen Zusammensetzung aber nichts Genaues bekannt ist.

In den letzten 2—3 Jahren ist es stiller um das Strepogenin geworden. Es erscheinen zwar immer wieder einzelne Arbeiten, die die Bedeutung dieses Wuchsstoffes hervorheben<sup>4)</sup>, doch mehren sich neuerdings die Stimmen, die dem Strepogenin eine ernährungs-

<sup>1)</sup> D'après le mode opératoire décrit *Helv.* **15**, 1103 (1932).

<sup>2)</sup> *H. Sprince & D. W. Woolley*, *J. Exp. Med.* **80**, 213 (1944).

<sup>3)</sup> *Z. B.: D. W. Woolley*, *J. Biol. Chem.* **162**, 383 (1946).

<sup>4)</sup> *Z. B.: F. Rausch & M. Loos*, *Ärzt. Forschung* **4**, 492 (1950).