

Triacetylderivat von VIII. 30 mg des obigen erythro-N-Acetylderivates von VIII, Smp. 70–71°, wurden mit 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 5 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde eingedampft, in Äther aufgenommen und mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Pentan kristallisierten 35 mg Triacetylverbindung, Smp. 83–84°. Aus Äther-Pentan, Smp. 83–84°.

$C_{24}H_{43}O_5N$	Ber. C 67,73	H 10,18	O 18,80%
(425,59)	Gef. „ 67,84	„ 10,02	„ 18,99%

Die Analysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. Thommen), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, (Leitung Dr. H. Gysel) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden von den Herren Dr. P. Zoller und K. Stich aufgenommen.

SUMMARY.

The synthesis of *erythro-trans*-1,3-dihydroxy-2-amino-4-octadecene (VII), rac. sphingosine, and of its *erythro-cis*, *threo-trans* and *threo-cis* forms, is described.

The common precursors are 2-hexadecyne-1-al (II) and nitroethanol, condensation of which yields equal amounts of the *erythro* and *threo* forms of 1,3-dihydroxy-2-nitro-4-octadecyne (III). Since the latter can be converted to intermediates of *erythro* configuration, the synthesis of sphingosine is practically stereospecific.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

131. Über Tetracyclin-ähnliche Komplexbildner

von A. Moshfegh, S. Fallab und H. Erlenmeyer.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(14. V. 57.)

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen haben zur Vermutung geführt, dass die bakteriostatische Wirkung gewisser Verbindungen¹⁾, darunter auch der natürlichen Tetracycline²⁾, mit der Fähigkeit dieser Verbindungen, Metallionen komplex zu binden, in Zusammenhang zu bringen ist. Der Mechanismus einer solchen Wirkung wird in einer Störung der die Metallenzyme beherrschenden Dissoziationsgleichgewichte zu suchen sein³⁾.

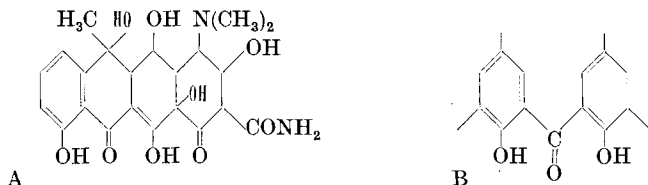
Im folgenden beschreiben wir die Synthese von Verbindungen, die nach zwei Gesichtspunkten mit den Tetracyclinen (z. B. mit Terramycin, A) als strukturverwandt zu bezeichnen sind: 1. Ähnliche Raumerfüllung; 2. Entsprechende Chelatgruppen.

¹⁾ H. Erlenmeyer, J. Bäumler & W. Roth, Helv. **36**, 941 (1953).

²⁾ A. Albert, Nature **172**, 201 (1953).

³⁾ S. Fallab & H. Erlenmeyer, Helv. **40**, 363 (1957).

Wir interessierten uns in diesem Zusammenhang vor allem für Derivate des 2-kernigen Systems der Struktur B, d. h. des 2,2'-Dihydroxybenzophenons.



Wir benützten zur Darstellung die von A. Baeyer⁴⁾ aufgefundene Synthese von Diphenylmethanderivaten aus Benzolderivaten und Formaldehyd. p-Chlorphenol (I) ergab mit Formaldehyd unter Zusatz von Methanol und Schwefelsäure in über 90-proz. Ausbeute 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan (II)⁵⁾. Aus II stellten wir mit Diäthylsulfat den Diäthyläther III dar — die gleiche Verbindung wurde auch aus p-Chlorphenetol und Formaldehyd erhalten —, dessen Methylengruppe sich mit CrO_3 in Eisessig leicht zur Carbonylgruppe oxydieren liess. Das so erhaltene Benzophenonderivat IV wurde der Ätherspaltung mit AlCl_3 in CS_2 unterworfen und die so erhaltene Dihydroxyverbindung V⁶⁾ in ihr Diacetylderivat VI übergeführt, aus dem durch Fries-Umlagerung das 2,2'-Dihydroxy-3,3'-diacetyl-5,5'-dichlorbenzophenon (VII) gewonnen wurde. Oxydation mit NaOJ führte schliesslich zur Dicarbonsäure VIII. Die beiden letztgenannten Verbindungen können auf Grund ihrer Struktur als Terramycin-ähnliche Komplexbildner aufgefasst werden.

Wir versuchten auch, die Methylengruppe des Diacetylderivates IX mit verschiedenen Oxydationsmitteln zur Ketogruppe zu oxydieren; da dies nicht gelang, wurde die Diacetylverbindung zunächst einer Fries-Umlagerung unterworfen. Die beiden hierbei entstehenden isomeren, NaOH-löslichen Produkte konnten durch Sublimation getrennt werden. Dem gelben, niedriger schmelzenden Sublimat mit intensiver FeCl_3 -Reaktion kommt die Formel X zu, während der farblose Rückstand, der mit FeCl_3 keine Färbung ergibt, wohl das 2,2'-Dihydroxy-4,4'-diacetyl-5,5'-dichlor-diphenylmethan darstellt. Die Struktur von X konnte durch eine Synthese auf anderem Wege bewiesen werden: Das bekannte 2-Acetyl-4-chlorphenol (XIII), von uns aus dem Acetylderivat XII des p-Chlorphenols I durch Fries-Umlagerung dargestellt, ergab mit CH_2O in guter Ausbeute ebenfalls X.

⁴⁾ A. Baeyer, Ber. deutsch. chem. Ges. **6**, 220 (1873); vgl. auch O. Diels & F. Bunzl, *ibid.* **38**, 1486 (1905).

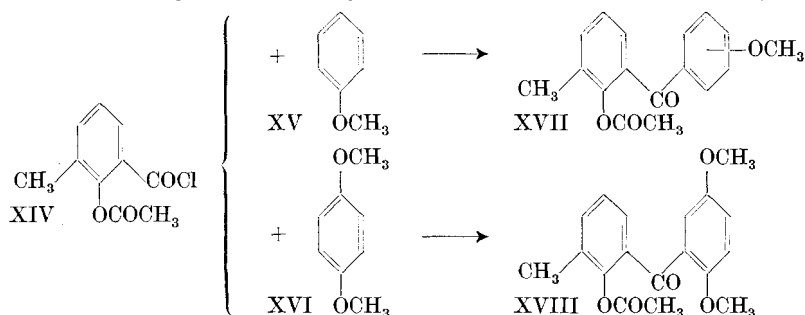
⁵⁾ Vgl. auch USA.-Patent 2.334.408, Chem. Abstr. **38**, 2667 (1944).

⁶⁾ Bei grösseren Ansätzen, speziell bei Verwendung von nicht frisch destilliertem CS_2 , erhält man bei dieser Ätherspaltung ein Gemisch von Dihydroxy- und Hydroxyäthoxy-Verbindung. Letztere geht beim Kochen mit 2-n. NaOH in 2,7-Dichloranthron (vgl. S. N. Dhar, J. chem. Soc. **117**, 1069 (1920)) über. Siehe auch O. Diels & F. Bunzl, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 1494 (1905).

Oxydation von X mit NaOJ führte zur Dicarbonsäure XI. Aus deren Diacetylderivat liess sich jedoch das gewünschte Diacetylderivat von VIII nicht gewinnen.

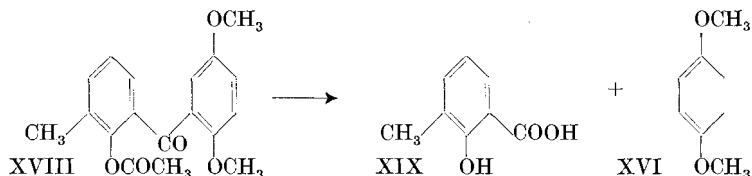
Vor Ausführung der soeben beschriebenen Synthesen hatten wir versucht, die gewünschten Verbindungen mit Hilfe einer *Friedel-Crafts*-Reaktion zu gewinnen. Obwohl diese Versuche nicht zum gewünschten Ziel führten, seien im folgenden einige interessante Ergebnisse mitgeteilt:

Wir setzten zunächst das Säurechlorid der O-Acetyl-o-kresotinsäure (XIV) nach *Friedel-Crafts* einerseits mit Anisol (XV), andererseits mit p-Dimethoxybenzol (XVI) um, wobei die Verbindungen XVII und XVIII entstanden⁷⁾. Versuche, die Methylgruppen in diesen Verbindungen mit CrO_3 in Eisessig, KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ und



H_2SO_4 , sowie SeO_2 zu COOH -Gruppen zu oxydieren, führten jedoch nicht zum Ziel; auch mit PbO_2 in KOH-Schmelze trat nicht die gewünschte Oxydation, sondern Spaltung des Benzophenongerüsts ein, wobei sich neben o-Kresotinsäure und 2-Hydroxy-isophthalsäure aus XVII Anisol, aus XVIII p-Dimethoxybenzol isolieren liessen.

Bei einer Reihe von Versuchen zur Verseifung der Acetylgruppen in XVII und XVIII mit Hilfe von NaOH und Natriummethylat wurde fast quantitativ o-Kresotinsäure (XIX) isoliert, daneben Anisol



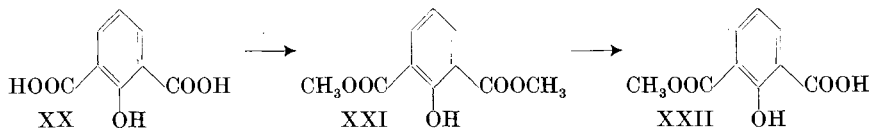
(XV) bzw. p-Dimethoxybenzol (XVI). Analoge Spaltungen bei o-Hydroxyketonen wurden verschiedentlich beobachtet⁸⁾, so auch bei Terramycin⁹⁾.

⁷⁾ Die Stellung der Methoxygruppe in XVII ist noch abzuklären.

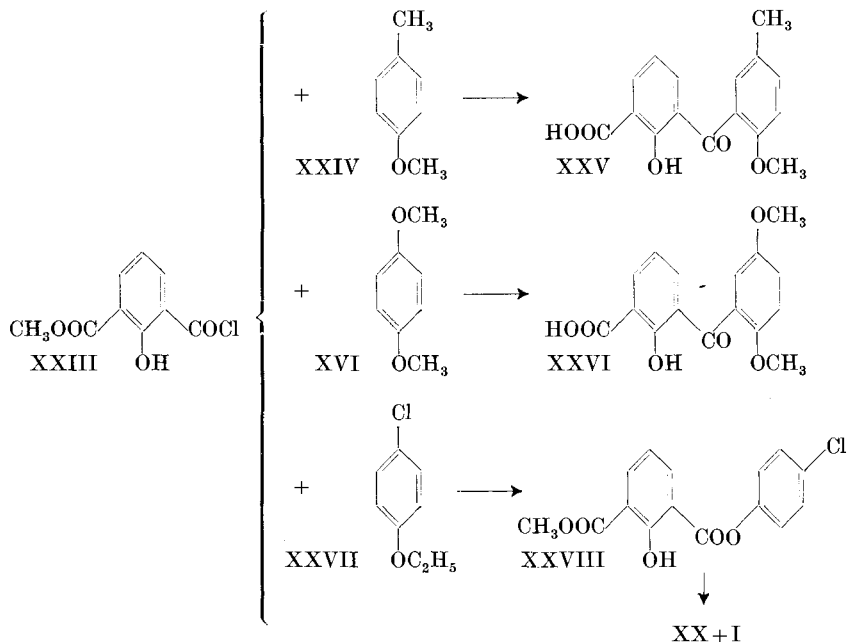
⁸⁾ Vgl. M. Cremer & R. W. Seuffert, Ber. deutsch. chem. Ges. **45**, 2565 (1912).

⁹⁾ R. Pasternack, A. Bavey, R. L. Wagner, F. A. Hochstein, P. P. Regna & K. J. Brunings, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1926 (1952). Zum Mechanismus dieser Spaltungsreaktion vgl. G. A. Swan, J. chem. Soc. **1948**, 1408.

Bei weiteren Vorversuchen gingen wir von 2-Hydroxy-isophthal-säure (XX)¹⁰ aus. XX wurde mit Diazomethan in den Dimethylester (XXI) übergeführt¹¹, dessen partielle Verseifung zu XXII unter An-



wendung von 1 Äquivalent Natrium und H₂O in abs. Methanol in guter Ausbeute gelang¹²). Das daraus mit PCl₅ dargestellte Säurechlorid (XXIII)¹² wurde nun nach *Friedel-Crafts* mit verschiedenen Komponenten umgesetzt:



Während die Reaktionen mit p-Kresolmethyläther (XXIV) und mit p-Dimethoxybenzol (XVI) zu den erwarteten Ketonen XXV und XXVI führten, erhielt man mit p-Chlorphenetol (XXVII) neben viel Ausgangsmaterial den p-Chlorphenylester der 2-Hydroxyisophthal-säure (XXVIII), der sich sauer oder alkalisch glatt zur entsprechenden Säure XX und p-Chlorphenol (I) verseifen liess.

¹⁰ C. Graebe & H. Kraft, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 794 (1906).

¹¹ Die phenolische Hydroxylgruppe wird hierbei — wohl infolge sterischer Hinderung — nicht methyliert. Dies ist auch bei o-Kresotinsäure der Fall.

¹² A. Wohl, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 3474 (1910), stellte XXV aus Salicylsäuremethylester nach Kolbe dar, erhielt aber schlechtere Ausbeuten.

Experimenteller Teil.

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan (II). Zur Lösung von 30 g p-Chlorphenol (I) in 70 cm³ Methanol und 7 cm³ Wasser gibt man bei -10° unter Rühren langsam 120 cm³ konz. Schwefelsäure, wobei eine Erwärmung über 0° vermieden wird. Sodann tropft man unter weiterem Rühren und Kühlen auf -10° während 2 Std. 9,0 g 38-proz. Formalinlösung zu. Anfangs entsteht eine Trübung, die bei weiterem Formalin-Zusatz in einen farblosen Niederschlag übergeht. Man rührt noch 2 Std. bei -5 bis 0°, giesst das Reaktionsgemisch auf 700 g Eis, nutscht den farblosen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 12 mm über CaCl₂. Rohausbeute 29—31 g (ca. 90%).

Bei Verwendung von sehr reinem Ausgangsmaterial ist ein Umkristallisieren nicht nötig. Andernfalls löst man das Rohprodukt in 120 cm³ NaOH, kocht nach Zusatz von 3 g Tierkohle 10 Min., filtriert und säuert mit 2-n. HCl an. Hierbei fallen farblose, lange feine Kristalle vom Smp. 174—176° aus. Ausbeute 27,5 g (86%). Sublimation bei 144—150°/0,04 Torr ergibt lange Nadeln vom Smp. 176—177°.

C₁₃H₁₀O₂Cl₂ Ber. C 58,01 H 3,71% Gef. C 57,98 H 3,71%

Die Verbindung ist schwer löslich in Benzol, CCl₄, Petroläther und heissem Wasser, leicht in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther und Isopropyläther. Sie gibt in konz. Lösung grünbraune FeCl₃-Reaktion.

2,2'-Diäthoxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan (III). a) Aus p-Chlorphenetol (XXVII) und Formaldehyd. Zu 150 cm³ konz. H₂SO₄ gibt man bei -10° durch einen Tropftrichter 36 g p-Chlorphenetol (XXVII), dann unter gutem Rühren 6 g 38-proz. Formaldehydlösung, die zuvor mit der gleichen Menge Wasser versetzt wurde. Jeder Tropfen der CH₂O-Lösung verursacht Trübung und Erwärmung; die Temperatur darf jedoch 0° nicht übersteigen. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch 3 Std. bei -5° bis 0°, lässt 12 Std. bei 0° stehen, giesst auf 700 g Eis und extrahiert mit 200 cm³ Äther. Aus dem Ätherrückstand lässt sich durch Vakuumdestillation nicht umgesetztes p-Chlorphenetol zurückgewinnen. Der Destillationsrückstand wird aus Benzol oder Petroläther kristallisiert, wobei man 6—8 g der Verbindung III vom Smp. 122—124° erhält.

C₁₇H₁₈O₂Cl₂ Ber. C 62,78 H 5,58% Gef. C 62,59 H 5,80%

b) Aus der 2,2'-Dihydroxyverbindung (II). Zu einer Lösung von 10 g der Dihydroxyverbindung II in 40 cm³ Wasser + 3 g NaOH tropft man unter Rühren und Kühlen 11,6 g Diäthylsulfat, rührt noch ½ Std. und erwärmt dann 2 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss auf 70—80°. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 200 cm³ Äther extrahiert, der Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man nach längerem Stehen 11 g (90%) bräunliche Kristalle vom Smp. 118—122°. Umkristallisieren aus Benzol oder Petroläther ergibt farblose Kristalle vom Smp. 122—124°, identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

2,2'-Diäthoxy-5,5'-dichlor-benzophenon (IV). Zur Lösung von 3,5 g der Verbindung III in 30 cm³ Eisessig fügt man eine Lösung von 4,58 g CrO₃ in 5 cm³ Wasser und erwärmt ganz kurz auf dem Wasserbad, wobei die zunächst braune Lösung unter plötzlichem Aufkochen grüne Farbe annimmt. Die Lösung wird sodann 14 Std. unter Rückfluss zu gelindem Sieden erhitzt, abgekühlt und mit 100 cm³ Wasser verdünnt. Das nach mehrstündigem Stehen auskristallisierte Keton wird abgenutscht und mit 30-proz. Essigsäure und Wasser gewaschen. Rohausbeute 2,7 g (74%), Smp. 99—102°. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert oder bei 60—70°/0,01 Torr sublimiert.

C₁₇H₁₆O₃Cl₂ Ber. C 60,19 H 4,76% Gef. C 60,59 H 5,06%

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-benzophenon (V). Eine Lösung von 6 g der Diäthoxyverbindung IV in 120 cm³ CS₂ wurde nach Zusatz von 30 g fein pulverisiertem AlCl₃ 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach 2 Std. rotorange gefärbte Reaktionsgemisch wurde mit der Zeit zusehends dunkler. Nach Beendigung der Reaktion wurde die CS₂-Lösung vom Bodenkörper (Al-Komplex) abdekantiert und der dunkelrotbraune Rückstand unter Rühren mit 100 cm³ konz. HCl und 200 g Eis zersetzt. Der erhaltene

gelbe Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Rohausbeute an V 4,5 g (97%), Smp. 140–150°. Aus Petroläther 3,7 g gelbe Blättchen vom Smp. 152–155°. Zur weiteren Reinigung wurde in 1-n. NaOH gelöst, 10 Min. mit Tierkohle gekocht, heiss filtriert und mit 2-n. H₂SO₄ angesäuert. Gelbliche Nadeln vom Smp. 152–155°.

C₁₃H₈O₃Cl₂ Ber. C 55,15 H 2,85% Gef. C 55,47 H 2,85%

Die Verbindung ist löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther, Essigester, Eisessig, Benzol und Petroläther, schwer löslich in heissem und unlöslich in kaltem Wasser. Sie gibt braunrote FeCl₃-Reaktion.

2,2'-Diacetoxy-5,5'-dichlor-benzophenon (VI). Die Lösung von 2,4 g der Dihydroxyverbindung V in 10 cm³ Acetanhydrid wurde mit 1 Tropfen konz. H₂SO₄ versetzt und 1 Std. am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen der abgekühlten Reaktionsmischung mit 100 cm³ kaltem Wasser und Reiben mit dem Glasstab erhält man 3 g farblose Prismen vom Smp. 95–98°. Aus Petroläther schöne Schuppen vom Smp. 98°.

C₁₇H₁₂O₅Cl₂ Ber. C 55,61 H 3,29% Gef. C 55,77 H 3,24%

2,2'-Dihydroxy-3,3'-diacetyl-5,5'-dichlor-benzophenon (VII). 2 g fein pulverisiertes, wasserfreies AlCl₃ wurden in einem Kochglas im Ölbad auf 120–140° erwärmt und unter Rühren mit 1 g der Diacetoxyverbindung VI versetzt. Sodann wurde 30 Min. auf 170–180° erwärmt, die braun-grüne Masse abgekühlt und unter Rühren mit einem Gemisch von 20 cm³ konz. HCl und 40 g Eis zersetzt. Der nach 2stünd. Stehen erhaltene Niederschlag wurde abgenutscht und mit heissem Wasser gewaschen. Rohausbeute 8,8 g (80%), Smp. 212–220°. Aus Aceton Smp. 218–223°, nach Sublimation bei 180–190°/0,01 Torr gelbliche Prismen vom Smp. 222–224°.

C₁₇H₁₂O₅Cl₂ Ber. C 55,61 H 3,29% Gef. C 55,38 H 3,41%

FeCl₃-Reaktion braunrot. Die Substanz ist in Aceton, Dioxan und 1-n. NaOH gut, in Benzol, Petroläther, Äthanol und Methanol schwer löslich; in 4-n. NaOH löst sie sich zunächst, sodann fällt das Na-Salz in Form dunkelgelber rhombischer Kristalle vom Smp. > 360° aus.

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-benzophenon-3,3'-dicarbonsäure (VIII). Zu 1 g der Diacetylverbindung VII in 200 cm³ 1-n. NaOH gibt man eine Lösung von 4 g Jod und 8 g Kaliumjodid in 30 cm³ Wasser, wobei gelbes CHJ₃ ausfällt. Es wurde 1/2 Std. auf 70° erwärmt, 14 Std. bei 20° stehengelassen, vom CHJ₃ filtriert und das Filtrat nach Zusatz von 1 g NaHSO₃ mit 2-n. H₂SO₄ angesäuert. Die hierbei ausfallende gelbe Säure VIII wurde in 100 cm³ Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit 10-proz. NaHCO₃-Lösung behandelt, bis eine Probe des NaHCO₃-Auszugs beim Ansäuern keine Fällung oder Trübung mehr gab. Der NaHCO₃-Auszug wurde nun mit 2-n. H₂SO₄ angesäuert und die ausgefallene gelbe Dicarbonsäure abgenutscht. Ausbeute 0,9 g (90%), Smp. 288–295°. Sublimation bei 260–265°/0,01 Torr (teilweise Zers.) gab gelbe Prismen vom Smp. 295–297°.

C₁₅H₈O₇Cl₂ Ber. C 48,58 H 2,17% Gef. C 48,46 H 1,97%

FeCl₃-Reaktion weinrot. Die Säure ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther, NaHCO₃ und NaOH, schwer in Benzol, Petroläther und heissem Wasser.

2,2'-Dihydroxy-3,3'-diacetyl-5,5'-dichlor-diphenylmethan (X). a) Aus 2,2'-Diacetoxy-5,5'-dichlordiphenylmethan (IX) durch *Fries*-Umlagerung. Zu 2 g fein pulverisiertem AlCl₃ gibt man bei 120–130° unter Rühren 1,5 g der Verbindung IX, steigert die Temperatur auf 170–180° und rührt 30 Min. unter Ausschluss von Feuchtigkeit. Die Reaktion geht hierbei unter starker Rauchentwicklung vor sich. Die grüne Masse wird unter Rühren zu 20 cm³ konz. HCl und 50 g Eis gegeben. Nach 1–2 Std. wird der gelbe Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Aus Aceton oder Äther 1,35 g Kristalle vom Smp. 180–195°. Zur Reinigung wurde bei 155–160°/0,01 Torr sublimiert. Man erhielt als Sublimat 0,14 g X in schwach gelben Prismen, Smp. 202–203°. FeCl₃-Reaktion braun-violett.

C₁₇H₁₄O₄Cl₂ Ber. C 58,09 H 3,99% Gef. C 57,88 H 3,78%

Der Rückstand gab aus Aceton wenig 2,2'-Dihydroxy-4,4'-diacetyl-5,5'-dichlor-diphenylmethan in langen farblosen Nadeln vom Smp. 220—223°, keine FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Cl}_2$ Ber. C 58,09 H 3,99% Gef. C 58,75 H 4,06%

b) Aus 2-Acetyl-4-chlorphenol (XIII) und Formaldehyd. Zu 64 g AlCl_3 gibt man bei 150—160° unter Rühren 32 g p-Chloracetoxybenzol (XII), wobei starke HCl -Entwicklung eintritt. Man erwärmt 20 Min. und giesst unter Rühren auf 500 g Eis. Das erhaltene hellgelbe XIII wird filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 31,5 g (98%). Aus Methanol-Wasser farblose Blättchen, Smp. 54°.

Zu 5 g XIII, gelöst in der erkalteten Mischung von 50 cm³ konz. H_2SO_4 und 25 cm³ Methanol, tropft man unter Rühren 2 cm³ 38 proz. Formaldehyd. Man rührt 1 ½ Std. bei 20°, dann 4 Std. bei 60—70°, wobei braunrote Kristalle entstehen. Nach 12stünd. Stehen gibt man unter Rühren 300 cm³ Wasser zu, filtriert, wäscht mit Wasser und trocknet bei 60—70°. Ausbeute 5,15 g (100%), Smp. 195—200°. Sublimation bei 175—185°/0,01 Torr gibt 70% reines X vom Smp. 202—203°. Misch-Smp. mit dem nach a) erhaltenen Präparat gleich.

2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan-3,3'-dicarbonsäure (XI). Zu 1 g der Diacetylverbindung X in 200 cm³ 1-n. NaOH gab man unter Schütteln die Lösung von 4 g Jod und 8 g Kaliumjodid in 30 cm³ Wasser und erwärmte ½ Std. auf dem Wasserbad. Nach 14stünd. Stehen wurde vom gelben CHJ_3 filtriert und das Filtrat nach Zusatz von 0,5—1 g NaHSO_3 mit 2-n. H_2SO_4 angesäuert, wobei die Säure XI als gelber Niederschlag erhalten wurde. Zur Reinigung wurde der Niederschlag mit 100 cm³ Äther extrahiert und der Ätherextrakt so lange mit 10-proz. NaHCO_3 behandelt, bis beim Ansäuern des NaHCO_3 -Auszugs keine Fällung mehr entstand. Der beim Ansäuern der NaHCO_3 -Auszüge erhaltene gelbe Niederschlag wurde bei 230—235°/0,01 Torr sublimiert (teilweise Zers.). Schwach gelbe Prismen, Smp. 280—284°, blauviolette FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{Cl}_2$ Ber. C 50,44 H 2,82% Gef. C 50,43 H 3,06%

2-Acetoxy-3-methyl-x'-methoxy-benzophenon (XVII). Zu 11 g AlCl_3 gibt man bei 5—10° unter Rühren 60 cm³ trockenes CS_2 und 30 g Anisol. Nun lässt man langsam 15 g 2-Acetoxy-3-methyl-benzoylchlorid (XIV) — dargestellt aus der Säure¹³⁾ mit PCl_5 — in 50 cm³ CS_2 zutropfen, wobei sich die Lösung unter HCl -Entwicklung erwärmt und rotorange färbt. Während der Reaktion wird auf 10—15° gekühlt, anschliessend wird 8 Std. bei 20° gerührt, dann mit 100 g Eis und 50 cm³ konz. HCl zersetzt und mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand kristallisieren beim Stehen 5,6 g farblose Rhomboeder vom Smp. 96—99°. Aus Äthanol, Smp. 100—101°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ Ber. C 71,82 H 5,67% Gef. C 71,92 H 5,81%

2-Acetoxy-3-methyl-2',5'-dimethoxy-benzophenon (XVIII). Zu 11 g AlCl_3 gibt man unter Rühren bei 5—10° 60 cm³ trockenes CS_2 und 20 g p-Dimethoxybenzol (XVI). Dazu tropft man im Verlauf von 3—4 Std. 15 g des Säurechlorids XIV in 50 cm³ CS_2 . Die Lösung erwärmt sich unter HCl -Entwicklung und färbt sich braunrot, dann rotviolett. Während der Reaktion kühlt man auf 10—15°, dann wird 16 Std. bei 20° gerührt. Man nutsch ab, zersetzt den Rückstand mit 200 g Eis und 100 cm³ konz. HCl , nimmt in 300 cm³ Äther auf und filtriert vom Ungelösten. Die ätherische Lösung wird nach Extraktion mit NaHCO_3 -Lösung getrocknet und eingedampft. Den Ätherrückstand vereinigt man mit dem bei der Ätherextraktion ungelöst Gebliebenen und erhält 7 g Kristalle vom Smp. 130—136°. Aus Äthanol farblose Prismen, Smp. 139°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Ber. C 68,78 H 5,77% Gef. C 68,63 H 6,03%

Versuch zur Oxydation von XVIII mit PbO_2 -KOH-Schmelze¹⁰⁾. Aus 1 g XVIII wurden nach Oxydation mit PbO_2 -KOH-Schmelze — Aufarbeitung wie bei XX beschrieben — 0,5 g saure Anteile und 0,3 g p-Dimethoxybenzol (XVI) erhalten. Sublimation des sauren Anteils bei 120—130°/11 Torr ergibt als Sublimat 0,3 g o-Kresotinsäure,

¹³⁾ R. Anschütz & M. E. Scholl, Liebigs Ann. Chem. **379**, 340 (1911).

Smp. 164⁰, als Rückstand 2-Hydroxy-isophtalsäure (XX), Smp. 242⁰, beide durch Misch-Smp. identifiziert.

Versuche zur Verseifung von XVIII mit NaOH und NaOCH₃. a) 0,3 g XVIII wurden in 20 cm³ 2-n. NaOH 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nun klare Lösung wurde zweimal mit je 50 cm³ Äther extrahiert. Aus dem Äther erhielt man 0,12 g p-Dimethoxybenzol (XVI). Aus der wässrigen Lösung erhielt man beim Ansäuern mit 2-n. HCl 0,14 g o-Kresotinsäure (XIX) in langen Nadeln vom Smp. 164⁰.

b) zu 0,5 g XVIII in 20 cm³ abs. Methanol wurde die Lösung von 0,04 g Na und 0,031 cm³ Wasser in 10 cm³ Methanol gegeben; das Ganze wurde 16 Std. am Rückfluss gekocht, das Methanol abdestilliert und der Rückstand in 20 cm³ Wasser aufgenommen. Der wasserunlösliche Anteil wurde mit Äther extrahiert, aus dem Äther erhielt man 0,2 g p-Dimethoxybenzol (XVI). Ansäuern der wässrigen Lösung mit 2-n. HCl ergab 0,25 g o-Kresotinsäure (XIX) in Nadeln vom Smp. 164⁰.

2-Hydroxy-isophtalsäure (XX)¹⁰. Man erwärmt die Mischung von 300 g KOH, 35 g o-Kresotinsäure (XIX) und 55 cm³ Wasser unter gutem Rühren im Ölbad auf 210–220⁰, gibt während 1 ½ Std. in kleinen Portionen 180–200 g PbO₂ zu und rührt anschliessend noch 20 Min. Man entfernt das Ölbad, versetzt die gelb-orange Schmelze unter Rühren langsam mit 500 cm³ Wasser, filtriert von den Bleioxyden und wäscht mit warmem Wasser nach. Das Filtrat versetzt man vorsichtig mit H₂SO₄ (1:2) bis zum pH 9–10, filtriert vom entstandenen PbSO₄, wäscht mit Wasser nach, dampft im Vakuum auf die Hälfte ein, säuert das Filtrat weiter bis zur lackmussauren Reaktion an und lässt erkalten. Man erhält 35,5 g farblose Nadeln, aus Wasser Smp. 237–240⁰.

2-Hydroxy-isophtalsäure-dimethylester (XXI)¹². 2-Hydroxy-isophtalsäure (XX) wird unter Kühlen und Schütteln mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die Lösung gelb bleibt und sich alle Säure gelöst hat. Nach 14stünd. Stehen wird mit einigen Tropfen Eisessig versetzt (Entfärbung), eingedampft und der Rückstand aus Methanol oder Benzol umkristallisiert. Smp. 70–72⁰, Ausbeute quantitativ.

2-Hydroxy-isophtalsäure-monomethylester (XXII). Zu 14,5 g Dimethylester XXI in 130 cm³ abs. Methanol fügt man in der Siedehitze die Lösung von 1,6 g Na in 30 cm³ Methanol und 1,24 cm³ Wasser, wobei das Na-Salz des Monoesters in gelblichen Nadeln, Smp. > 330⁰, ausfällt. Ausbeute quantitativ. 14 g des Na-Salzes werden in 250 cm³ heissem Wasser gelöst und unter Kühlung mit 2-n. H₂SO₄ angesäuert. Lange, farblose Nadeln, Smp. 132–135⁰.

2-Hydroxy-2'-methoxy-5'-methyl-benzophenon-3-carbonsäure (XXV). Zu 15 g fein pulverisiertem AlCl₃ tropft man unter Rühren bei 0–5⁰ 200 cm³ abs. CS₂, sodann 15 cm³ p-Kresolmethyläther (XXIV) und schliesslich innert 2 Std. 10 g Säurechlorid XXIII¹². Die Lösung färbt sich unter Erwärmung und HCl-Entwicklung rotbraun, am Schluss braungrün. Man rührt noch 8 Std. und lässt 14 Std. bei 20⁰ stehen. Die braungüne Masse wird durch Dekantieren von CS₂ befreit, mit Benzol versetzt und dieses durch Dekantieren entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum gelinde erwärmt und unter Rühren zu 50 cm³ konz. HCl und 150 g Eis gegeben. Die wässrige Suspension wird nun mit 200 cm³ Benzol extrahiert, aus der benzolischen Lösung werden die sauren Anteile mit NaHCO₃-Lösung entfernt.

Der gelbe Rückstand der Benzollösung (6,2 g, Smp. 150–170⁰, lösl. in 2-n. NaOH) wird 2 Std. mit 2-n. HCl gekocht. Die beim Abkühlen erhaltenen gelblichen Kristalle werden bei 151–153⁰/0,02 Torr sublimiert (schwachgelbe Prismen, Smp. 166–167⁰) und das Sublimat aus Aceton-Petroläther umkristallisiert. Man erhält 0,2 g XXV (s. unten) in schwachgelben Kristallen vom Smp. 166–167⁰, FeCl₃-Reaktion rotviolett, löslich in Aceton, Äthanol, Methanol, Benzol, NaHCO₃.

Der oben erwähnte NaHCO₃-Auszug ergibt beim Ansäuern ein Gemisch der Säuren XX, XXII und XXV. Von diesen ist nur XXV in heissem Wasser schwer löslich. Man kocht das Gemisch mit 100 cm³ Wasser, filtriert heiss und wiederholt diesen Prozess mit 30 cm³ Wasser. Das Ungelöste (0,3 g) wird bei 151–153⁰/0,02 Torr sublimiert. Man erhält

0,2 g Sublimat vom Smp. 166—167°, identisch mit dem oben beschriebenen Produkt (XXV).

$C_{16}H_{14}O_5$ Ber. C 67,12 H 4,93% Gef. C 67,05 H 5,10%

2-Hydroxy-2',5'-dimethoxy-benzophenon-3-carbonsäure (XXVI). Diese Verbindung wurde analog wie XXV dargestellt. Anstelle von XXIV wurden 4 g p-Dimethoxybenzol (XVI) mit 5 g 2-Hydroxy-isophtalsäure-methylester-chlorid (XXIII) in Gegenwart von 7 g $AlCl_3$ in 100 cm³ CS_2 umgesetzt. Nach der Zersetzung des Reaktionsproduktes wurde abgenutscht und der Rückstand mit heissem Wasser behandelt, wobei verseiftes Ausgangsmaterial in Lösung geht. Aus dem Unlöslichen konnte eine kleine Menge der gewünschten Verbindung XXVI isoliert werden. XXVI sublimiert bei 130—133°/0,02 Torr. Schwachgelbe Prismen vom Smp. 147—149°.

$C_{16}H_{14}O_6$ Ber. C 63,57 H 4,67% Gef. C 63,34 H 4,49%

Umsatz von XXIII mit p-Chlorphenetol (XXVII) in Gegenwart von $AlCl_3$. Der Versuch wurde nach der für XXV gegebenen Vorschrift mit 10 g XXIII und einem Überschuss an XXVII in Gegenwart von 12 g $AlCl_3$ in kaltem CS_2 durchgeführt. Das Hydrolyseprodukt wurde in diesem Fall mit Äther extrahiert. Nach der Extraktion mit $NaHCO_3$ bleiben in der Ätherlösung ca. 2 g 2-Hydroxy-isophtalsäure-methylester-p-chlorphenylester (XXVIII). Der $NaHCO_3$ -Auszug enthielt die Säuren XX und XXII.

Der erhaltene Ester XXVIII schmilzt bei 105—106°. $FeCl_3$ -Reaktion braungrün.

$C_{15}H_{11}O_5Cl$ Ber. C 58,74 H 3,62% Gef. C 58,91 H 3,76%

Verseifung mit 2-n. HCl oder 2-n. NaOH (4—6 Std. am Rückfluss) ergab 2-Hydroxy-isophtalsäure (XX) und p-Chlorphenol (I). Bei einem Versuch zur *Fries*-Umlagerung fand Verseifung, grösstenteils zu XX, zu einem kleinen Teil unter Bildung des 2-Hydroxy-isophtalsäure-mono-p-chlorphenylesters statt. Dieser bildet farblose lange Nadeln vom Smp. 172—175°, die bei 125—130°/0,02 Torr sublimieren.

$C_{14}H_9O_5Cl$ Ber. C 57,45 H 3,10% Gef. C 57,97 H 3,36%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

Herrn Dr. B. Prijs danken wir für die Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts.

SUMMARY.

Several benzophenone and biphenylmethane derivatives, structural analogues of terramycine, were prepared using the *Baeyer*, *Friedel-Crafts*, and *Fries* reactions.

Anstalt für anorganische Chemie
der Universität Basel.