

Triacetyllderivat von VIII. 30 mg des obigen erythro-N-Acetylnderivates von VIII, Smp. 70–71°, wurden mit 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 5 Std. bei Zimmer-temperatur 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 nitro-ethanol, 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 Verbindungen<sup>1)</sup>, darunter auch der natürlichen Tetracycline<sup>2)</sup>, 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 sein<sup>3)</sup>.

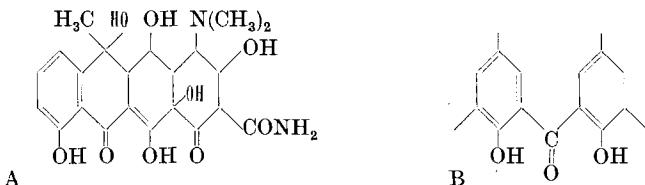
Im folgenden beschreiben wir die Synthese von Verbindungen, die nach zwei Gesichtspunkten mit den Tetracyclinen (z. B. mit Terramycin, A) als strukturverwandt zu bezeichnen sind: 1. Ähnliche Raumerfüllung; 2. Entsprechende Chelatgruppen.

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

<sup>2)</sup> *A. Albert*, *Nature* **172**, 201 (1953).

<sup>3)</sup> *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.



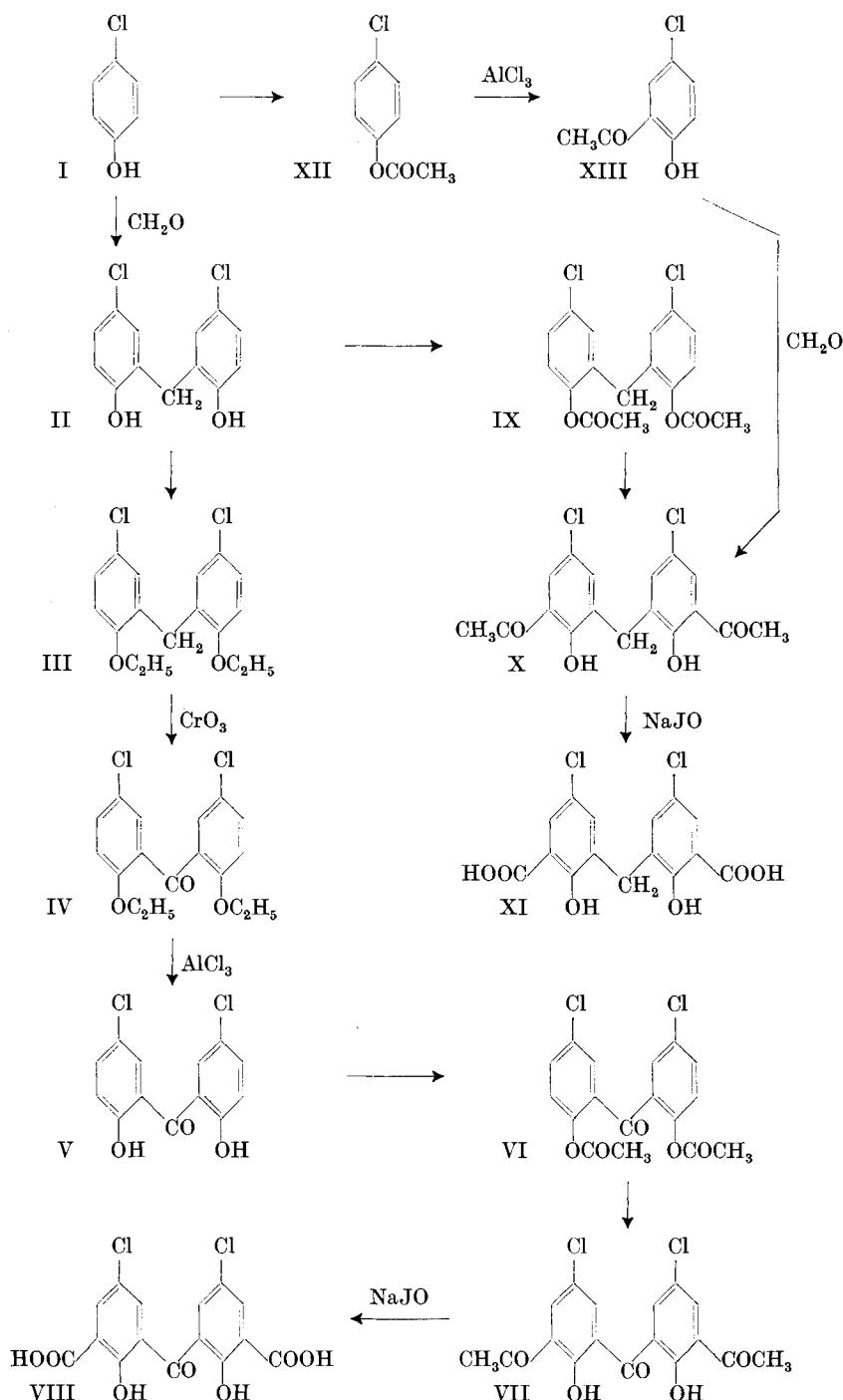
Wir benützten zur Darstellung die von *A. Baeyer*<sup>4)</sup> aufgefundene Synthese von Diphenylmethanderivaten aus Benzolderivaten und Formaldehyd. p-Chlorphenol (I) ergab mit Formaldehyd unter Zusatz von Methanol und Schwefelsäure in über 90-proz. Ausbeute 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan (II)<sup>5)</sup>. 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  $\text{CrO}_3$  in Eisessig leicht zur Carbonylgruppe oxydieren liess. Das so erhaltene Benzophenonderivat IV wurde der Ätherspaltung mit  $\text{AlCl}_3$  in  $\text{CS}_2$  unterworfen und die so erhaltene Dihydroxyverbindung V<sup>6)</sup> in ihr Diacetylterrat VI übergeführt, aus dem durch *Fries*-Umlagerung das 2,2'-Dihydroxy-3,3'-diacetyl-5,5'-dichlorbenzophenon (VII) gewonnen wurde. Oxydation mit  $\text{NaOJ}$  führte schliesslich zur Dicarbonsäure VIII. Die beiden letztgenannten Verbindungen können auf Grund ihrer Struktur als Terramycinähnliche Komplexbildner aufgefasst werden.

Wir versuchten auch, die Methylengruppe des Diacetylterrates 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,  $\text{NaOH}$ -löslichen Produkte konnten durch Sublimation getrennt werden. Dem gelben, niedriger schmelzenden Sublimat mit intensiver  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion kommt die Formel X zu, während der farblose Rückstand, der mit  $\text{FeCl}_3$  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 Acetylterrat XII des p-Chlorphenols I durch *Fries*-Umlagerung dargestellt, ergab mit  $\text{CH}_2\text{O}$  in guter Ausbeute ebenfalls X.

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

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

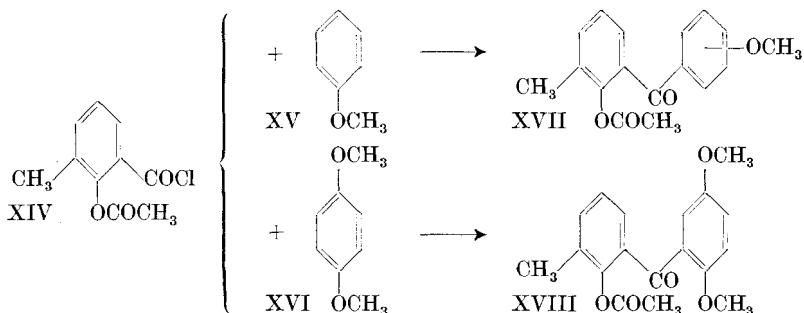
<sup>6)</sup> Bei grösseren Ansätzen, speziell bei Verwendung von nicht frisch destilliertem  $\text{CS}_2$ , erhält man bei dieser Ätherspaltung ein Gemisch von Dihydroxy- und Hydroxyäthoxy-Verbindung. Letztere geht beim Kochen mit 2-n.  $\text{NaOH}$  in 2,7-Dichlorxanthon (vgl. *S. N. Dhar*, J. chem. 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 Diacetyl derivat liess sich jedoch das gewünschte Diacetyl derivat von VIII nicht gewinnen.

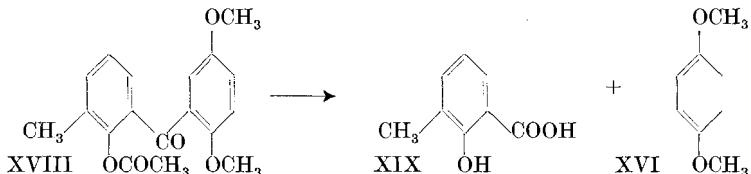
Vor Ausführung der soeben beschriebenen Synthesen hatten wir versucht, die gewünschten Verbindungen mit Hilfe einer *Friedel-Crafts*-Reaktion zu gewinnen. Obwohl diese Versuche nicht zum gewünschten Ziel führten, seien im folgenden einige interessante Ergebnisse mitgeteilt:

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 entstanden<sup>7)</sup>. Versuche, die Methylgruppen in diesen Verbindungen mit CrO<sub>3</sub> in Eisessig, KMnO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> und



H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sowie SeO<sub>2</sub> zu COOH-Gruppen zu oxydieren, führten jedoch nicht zum Ziel; auch mit PbO<sub>2</sub> in KOH-Schmelze trat nicht die gewünschte Oxydation, sondern Spaltung des Benzophenongerüstes 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



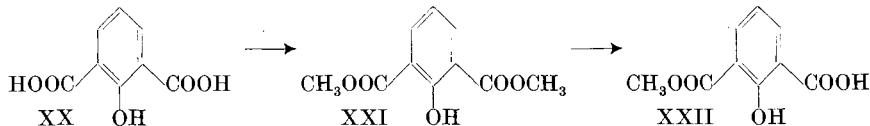
(XV) bzw. p-Dimethoxybenzol (XVI). Analoge Spaltungen bei o-Hydroxyketonen wurden verschiedentlich beobachtet<sup>8)</sup>, so auch bei Terramycin<sup>9)</sup>.

<sup>7)</sup> Die Stellung der Methoxygruppe in XVII ist noch abzuklären.

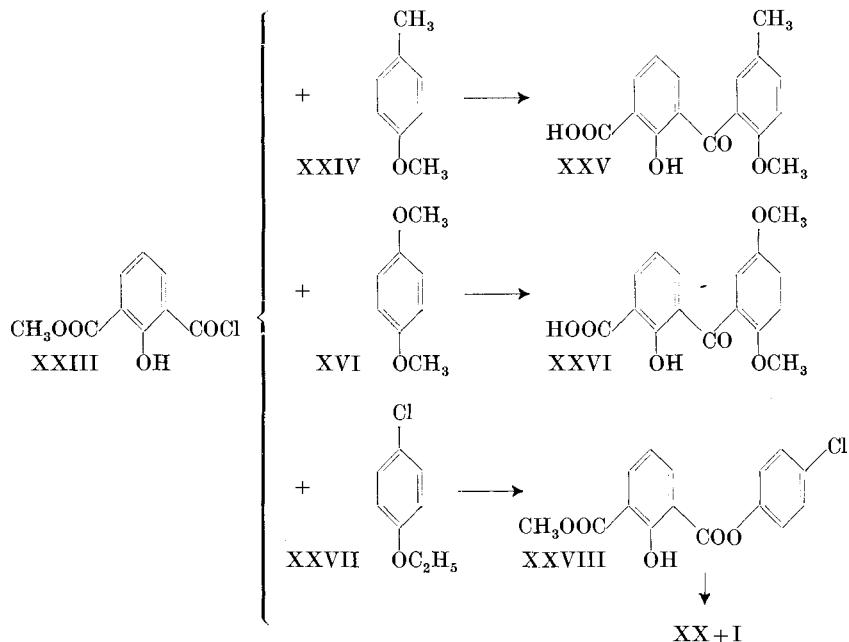
<sup>8)</sup> Vgl. M. Cremer & R. W. Seuffert, Ber. deutsch. chem. Ges. **45**, 2565 (1912).

<sup>9)</sup> R. Pasternack, A. Barley, 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)<sup>10</sup>) aus. XX wurde mit Diazomethan in den Dimethylester (XXI) übergeführt<sup>11</sup>), dessen partielle Verseifung zu XXII unter An-



wendung von 1 Äquivalent Natrium und  $\text{H}_2\text{O}$  in abs. Methanol in guter Ausbeute gelang<sup>12</sup>). Das daraus mit  $\text{PCl}_5$  dargestellte Säurechlorid (XXIII)<sup>12</sup>) 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.

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

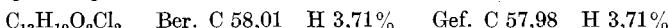
<sup>11)</sup> Die phenolische Hydroxylgruppe wird hierbei — wohl infolge sterischer Hindernisse — nicht methyliert. Dies ist auch bei o-Kresotinsäure der Fall.

<sup>12)</sup> A. Wohl, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 3474 (1910), stellte XXV aus Salicylsäure-methylester nach *Kolbe* dar, erhielt aber schlechtere Ausbeuten.

### Experimenteller Teil.

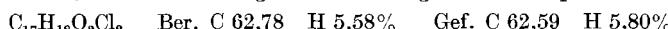
2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan (II). Zur Lösung von 30 g p-Chlorphenol (I) in 70 cm<sup>3</sup> Methanol und 7 cm<sup>3</sup> Wasser gibt man bei -10° unter Röhren langsam 120 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure, wobei eine Erwärmung über 0° vermieden wird. Sodann tropft man unter weiterem Röhren 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 röhrt 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 CaCl<sub>2</sub>. Rohausbeute 29—31 g (ca. 90%).

Bei Verwendung von sehr reinem Ausgangsmaterial ist ein Umkristallisieren nicht nötig. Andernfalls löst man das Rohprodukt in 120 cm<sup>3</sup> 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°.



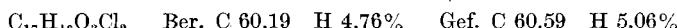
Die Verbindung ist schwer löslich in Benzol, CCl<sub>4</sub>, Petroläther und heissem Wasser, leicht in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther und Isopropyläther. Sie gibt in konz. Lösung grünbraune FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

2,2'-Diäthoxy-5,5'-dichlor-diphenylmethan (III). a) Aus p-Chlorphenetol (XXVII) und Formaldehyd. Zu 150 cm<sup>3</sup> konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibt man bei -10° durch einen Tropftrichter 36 g p-Chlorphenetol (XXVII), dann unter gutem Röhren 6 g 38-proz. Formaldehydlösung, die zuvor mit der gleichen Menge Wasser versetzt wurde. Jeder Tropfen der CH<sub>2</sub>O-Lösung verursacht Trübung und Erwärmung; die Temperatur darf jedoch 0° nicht übersteigen. Nach Beendigung des Zutropfens röhrt man noch 3 Std. bei -5° bis 0°, lässt 12 Std. bei 0° stehen, giesst auf 700 g Eis und extrahiert mit 200 cm<sup>3</sup> 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.



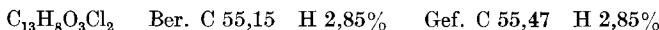
b) Aus der 2,2'-Dihydroxyverbindung (II). Zu einer Lösung von 10 g der Dihydroxyverbindung II in 40 cm<sup>3</sup> Wasser + 3 g NaOH tropft man unter Röhren und Kühlen 11,6 g Diäthylsulfat, röhrt noch 1/2 Std. und erwärmt dann 2 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss auf 70—80°. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 200 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert, der Extrakt mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 cm<sup>3</sup> Eisessig fügt man eine Lösung von 4,58 g CrO<sub>3</sub> in 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt. Das nach mehrständigem 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.



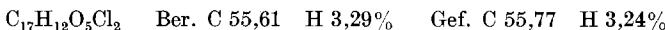
2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-benzophenon (V). Eine Lösung von 6 g der Diäthoxyverbindung IV in 120 cm<sup>3</sup> CS<sub>2</sub> wurde nach Zusatz von 30 g fein pulverisiertem AlCl<sub>3</sub> 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach 2 Std. rotorange gefärbte Reaktionsgemisch wurde mit der Zeit zusehends dunkler. Nach Beendigung der Reaktion wurde die CS<sub>2</sub>-Lösung vom Bodenkörper (Al-Komplex) abdekantiert und der dunkelrotbraune Rückstand unter Röhren mit 100 cm<sup>3</sup> 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. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Gelbliche Nadeln vom Smp. 152–155°.

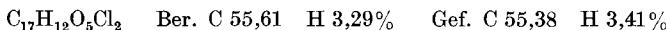


Die Verbindung ist löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther, Essigester, Eisessig, Benzol und Petroläther, schwer löslich in heissem und unlöslich in kaltem Wasser. Sie gibt braunrote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

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

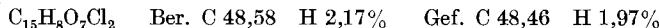


**2,2'-Dihydroxy-3,3'-diacetyl-5,5'-dichlor-benzophenon (VII).** 2 g fein pulverisiertes, wasserfreies AlCl<sub>3</sub> wurden in einem Kochglas im Ölbad auf 120–140° erwärmt und unter Rühren mit 1 g der Diacetoxyverbindung VI versetzt. Sodann wurde 30 Min. auf 170–180° erwärmt, die braun-grüne Masse abgekühlt und unter Rühren mit einem Gemisch von 20 cm<sup>3</sup> 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°.



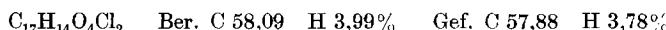
FeCl<sub>3</sub>-Reaktion braunrot. Die Substanz ist in Aceton, Dioxan und 1-n. NaOH gut, in Benzol, Petroläther, Äthanol und Methanol schwer löslich; in 4-n. NaOH löst sie sich zunächst, sodann fällt das Na-Salz in Form dunkelgelber rhombischer Kristalle vom Smp. > 360° aus.

**2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-benzophenon-3,3'-dicarbonsäure (VIII).** Zu 1 g der Diacetylverbindung VII in 200 cm<sup>3</sup> 1-n. NaOH gibt man eine Lösung von 4 g Jod und 8 g Kaliumjodid in 30 cm<sup>3</sup> Wasser, wobei gelbes CHJ<sub>3</sub> ausfällt. Es wurde 1/2 Std. auf 70° erwärmt, 14 Std. bei 20° stehengelassen, vom CHJ<sub>3</sub> filtriert und das Filtrat nach Zusatz von 1 g NaHSO<sub>3</sub> mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Die hierbei ausfallende gelbe Säure VIII wurde in 100 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit 10-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung behandelt, bis eine Probe des NaHCO<sub>3</sub>-Auszugs beim Ansäubern keine Fällung oder Trübung mehr gab. Der NaHCO<sub>3</sub>-Auszug wurde nun mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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°.



FeCl<sub>3</sub>-Reaktion weinrot. Die Säure ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, Äther, NaHCO<sub>3</sub> 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 AlCl<sub>3</sub> gibt man bei 120–130° unter Rühren 1,5 g der Verbindung IX, steigert die Temperatur auf 170–180° und röhrt 30 Min. unter Ausschluss von Feuchtigkeit. Die Reaktion geht hierbei unter starker Rauchentwicklung vor sich. Die grüne Masse wird unter Röhren zu 20 cm<sup>3</sup> 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°. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion braun-violett.



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  $\text{FeCl}_3$ -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  $\text{AlCl}_3$  gibt man bei 150—160° unter Röhren 32 g p-Chloracetoxybenzol (XII), wobei starke HCl-Entwicklung eintritt. Man erwärmt 20 Min. und giesst unter Röhren 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  $\text{cm}^3$  konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 25  $\text{cm}^3$  Methanol, tropft man unter Röhren 2  $\text{cm}^3$  38 proz. Formaldehyd. Man röhrt 1 1/2 Std. bei 20°, dann 4 Std. bei 60—70°, wobei braunrote Kristalle entstehen. Nach 12stünd. Stehen gibt man unter Röhren 300  $\text{cm}^3$  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  $\text{cm}^3$  1-n. NaOH gab man unter Schütteln die Lösung von 4 g Jod und 8 g Kaliumjodid in 30  $\text{cm}^3$  Wasser und erwärmt 1/2 Std. auf dem Wasserbad. Nach 14stünd. Stehen wurde vom gelben  $\text{CHJ}_3$  filtriert und das Filtrat nach Zusatz von 0,5—1 g  $\text{NaHSO}_3$  mit 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert, wobei die Säure XI als gelber Niederschlag erhalten wurde. Zur Reinigung wurde der Niederschlag mit 100  $\text{cm}^3$  Äther extrahiert und der Ätherextrakt so lange mit 10-proz.  $\text{NaHCO}_3$  behandelt, bis beim Ansäuern des  $\text{NaHCO}_3$ -Auszugs keine Fällung mehr entstand. Der beim Ansäuern der  $\text{NaHCO}_3$ -Auszüge erhaltene gelbe Niederschlag wurde bei 230—235°/0,01 Torr sublimiert (teilweise Zers.). Schwach gelbe Prismen, Smp. 280—284°, blauviolette  $\text{FeCl}_3$ -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  $\text{AlCl}_3$  gibt man bei 5—10° unter Röhren 60  $\text{cm}^3$  trockenes  $\text{CS}_2$  und 30 g Anisol. Nun lässt man langsam 15 g 2-Acetoxy-3-methyl-benzoylchlorid (XIV) — dargestellt aus der Säure<sup>13)</sup> mit  $\text{PCl}_5$  — in 50  $\text{cm}^3$   $\text{CS}_2$  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  $\text{cm}^3$  konz. HCl zersetzt und mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttet, 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  $\text{AlCl}_3$  gibt man unter Röhren bei 5—10° 60  $\text{cm}^3$  trockenes  $\text{CS}_2$  und 20 g p-Dimethoxybenzol (XVI). Dazu tropft man im Verlauf von 3—4 Std. 15 g des Säurechlorids XIV in 50  $\text{cm}^3$   $\text{CS}_2$ . Die Lösung erwärmt sich unter HCl-Entwicklung und färbt sich braunrot, dann rotviolett. Während der Reaktion kühlte man auf 10—15°, dann wird 16 Std. bei 20° gerührt. Man nutsche ab, zersetzt den Rückstand mit 200 g Eis und 100  $\text{cm}^3$  konz. HCl, nimmt in 300  $\text{cm}^3$  Äther auf und filtriert vom Ungelösten. Die ätherische Lösung wird nach Extraktion mit  $\text{NaHCO}_3$ -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  $\text{PbO}_2$ -KOH-Schmelze<sup>10)</sup>. Aus 1 g XVIII wurden nach Oxydation mit  $\text{PbO}_2$ -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,

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

Smp. 164°, als Rückstand 2-Hydroxy-isophtalsäure (XX), Smp. 242°, beide durch Misch-Smp. identifiziert.

**Versuche zur Verseifung von XVIII mit NaOH und NaOCH<sub>3</sub>.** a) 0,3 g XVIII wurden in 20 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nun klare Lösung wurde zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> 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. 164°.

b) zu 0,5 g XVIII in 20 cm<sup>3</sup> abs. Methanol wurde die Lösung von 0,04 g Na und 0,031 cm<sup>3</sup> Wasser in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gegeben; das Ganze wurde 16 Std. am Rückfluss gekocht, das Methanol abdestilliert und der Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> 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. 164°.

**2-Hydroxy-isophtalsäure (XX)<sup>10</sup>.** Man erwärmt die Mischung von 300 g KOH, 35 g o-Kresotinsäure (XIX) und 55 cm<sup>3</sup> Wasser unter gutem Röhren im Ölbad auf 210—220°, gibt während 1 1/2 Std. in kleinen Portionen 180—200 g PbO<sub>2</sub> zu und röhrt anschliessend noch 20 Min. Man entfernt das Ölbad, versetzt die gelb-orange Schmelze unter Röhren langsam mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser, filtriert von den Bleioxyden und wäscht mit warmem Wasser nach. Das Filtrat versetzt man vorsichtig mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:2) bis zum pH 9—10, filtriert vom entstandenen PbSO<sub>4</sub>, 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—240°.

**2-Hydroxy-isophtalsäure-dimethylester (XXI)<sup>12</sup>.** 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—72°, Ausbeute quantitativ.

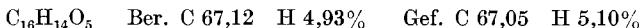
**2-Hydroxy-isophtalsäure-monomethylester (XXII).** Zu 14,5 g Dimethylester XXI in 130 cm<sup>3</sup> abs. Methanol fügt man in der Siedehitze die Lösung von 1,6 g Na in 30 cm<sup>3</sup> Methanol und 1,24 cm<sup>3</sup> Wasser, wobei das Na-Salz des Monoesters in gelblichen Nadeln, Smp. > 330°, ausfällt. Ausbeute quantitativ. 14 g des Na-Salzes werden in 250 cm<sup>3</sup> heißem Wasser gelöst und unter Kühlung mit 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Lange, farblose Nadeln, Smp. 132—135°.

**2-Hydroxy-2'-methoxy-5'-methyl-benzophenon-3-carbonsäure (XXV).** Zu 15 g fein pulverisiertem AlCl<sub>3</sub> tropft man unter Röhren bei 0—5° 200 cm<sup>3</sup> abs. CS<sub>2</sub>, sodann 15 cm<sup>3</sup> p-Kresolmethyläther (XXIV) und schliesslich innert 2 Std. 10 g Säurechlorid XXIII<sup>12</sup>). Die Lösung färbt sich unter Erwärmung und HCl-Entwicklung rotbraun, am Schluss braungrün. Man röhrt noch 8 Std. und lässt 14 Std. bei 20° stehen. Die braungrüne Masse wird durch Dekantieren von CS<sub>2</sub> befreit, mit Benzol versetzt und dieses durch Dekantieren entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum gelinde erwärmt und unter Röhren zu 50 cm<sup>3</sup> konz. HCl und 150 g Eis gegeben. Die wässrige Suspension wird nun mit 200 cm<sup>3</sup> Benzol extrahiert, aus der benzolischen Lösung werden die sauren Anteile mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung entfernt.

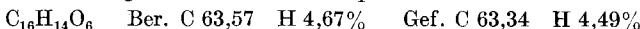
Der gelbe Rückstand der Benzollösung (6,2 g, Smp. 150—170°, lös. in 2-n. NaOH) wird 2 Std. mit 2-n. HCl gekocht. Die beim Abkühlen erhaltenen gelblichen Kristalle werden bei 151—153°/0,02 Torr sublimiert (schwachgelbe Prismen, Smp. 166—167°) und das Sublimat aus Aceton-Petroläther umkristallisiert. Man erhält 0,2 g XXV (s. unten) in schwachgelben Kristallen vom Smp. 166—167°, FeCl<sub>3</sub>-Reaktion rotviolett, löslich in Aceton, Äthanol, Methanol, Benzol, NaHCO<sub>3</sub>.

Der oben erwähnte NaHCO<sub>3</sub>-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 cm<sup>3</sup> Wasser, filtriert heiß und wiederholt diesen Prozess mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser. Das Ungleste (0,3 g) wird bei 151—153°/0,02 Torr sublimiert. Man erhält

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

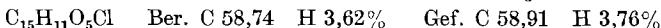


2-Hydroxy-2',5'-dimethoxy-benzophenon-3-carbonsäure (XXVI). Diese Verbindung wurde analog wie XXV dargestellt. Anstelle von XXIV wurden 4 g p-Dimethoxybenzol (XVI) mit 5 g 2-Hydroxy-isophtalsäure-methylester-chlorid (XXIII) in Gegenwart von 7 g  $\text{AlCl}_3$  in 100 cm<sup>3</sup>  $\text{CS}_2$  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°.

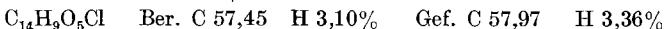


Umsatz von XXIII mit p-Chlorphenetol (XXVII) in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$ . Der Versuch wurde nach der für XXV gegebenen Vorschrift mit 10 g XXIII und einem Überschuss an XXVII in Gegenwart von 12 g  $\text{AlCl}_3$  in kaltem  $\text{CS}_2$  durchgeführt. Das Hydrolyseprodukt wurde in diesem Fall mit Äther extrahiert. Nach der Extraktion mit  $\text{NaHCO}_3$  bleiben in der Ätherlösung ca. 2 g 2-Hydroxy-isophtalsäure-methylester-p-chlorphenylester (XXVIII). Der  $\text{NaHCO}_3$ -Auszug enthält die Säuren XX und XXII.

Der erhaltene Ester XXVIII schmilzt bei 105—106°.  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion braungrün.



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.



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.