

## CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der  
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN  
GESELLSCHAFT

90. Jahrg. Nr. 4

S. 455—652

HELMUT DORN

ÜBER KERNHALOGENIERTE  $\omega, \omega'$ -BIS-[CARBOXY-PHENOXY]-  
ALKANE UND  $\alpha, \alpha'$ -BIS-PHENOXY-DICARBONSÄUREN

Aus der Pharmazeutischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg.

Leiter: Dr. H. PFANZ

(Eingegangen am 7. Juni 1956)

Die Synthese neuartiger Verbindungen mit vermuteter Gallekontrastfähigkeit aus einfachen, mit 2–4 Halogenatomen substituierten Aromaten wird beschrieben.

In der Entwicklung der Kontrastsubstanzen, die eine röntgenologische Darstellung der Gallenblase und Gallenwege ermöglichen, ist, ausgehend vom „Jodeikon“ (I)<sup>1)</sup> und „Iso-Jodeikon“ (II)<sup>2)</sup>, deren Einführung auf Grund einer früheren Beobachtung der Gallefähigkeit des Tetrachlorphenolphthaleins<sup>3)</sup> erfolgte, eine systematische Vereinfachung des organischen Halogenträgers zu erkennen, deren erster Erfolg das in großem Umfange verwendete „Biliselectan“ (III)<sup>4)</sup> war. Von III als Modell ausgehend, wurden Substanzen des Typs IV<sup>5)</sup>, V<sup>6)</sup>, VI<sup>5a, 6a, 7)</sup> und VII<sup>5d, 8)</sup> aufgebaut, in denen zwecks Verminderung der Toxizität auf einen weiteren aromatischen Kern verzichtet wurde.

Unter diesen werden „Monophen“ (V), „Teridax“ (VII, OH, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und „Telepaque“ (VII, NH<sub>2</sub>, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) als cholecystographische Röntgenkontrastmittel viel verwendet. Die Gegenwart einer freien OH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe, welche die Halogenierung der Grundkörper

1) E. A. GRAHAM und W. H. COLE, J. Amer. med. Assoc. **82**, 613, 1777 [1924].

2) E. A. GRAHAM und Mitarbb., Diseases of the Gall Bladder and Bile Ducts, Lea a. Febiger, Philadelphia 1928, S. 259, 260.

3) J. J. ABEL und L. G. ROWNTREE, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **1**, 231 [1909].

4) M. DOHRN und P. DIEDRICH, Dtsch. Reichs-Pat. 740543, C. 1944 I, 111; Dtsch. med. wschr. **66**, 1133 [1940].

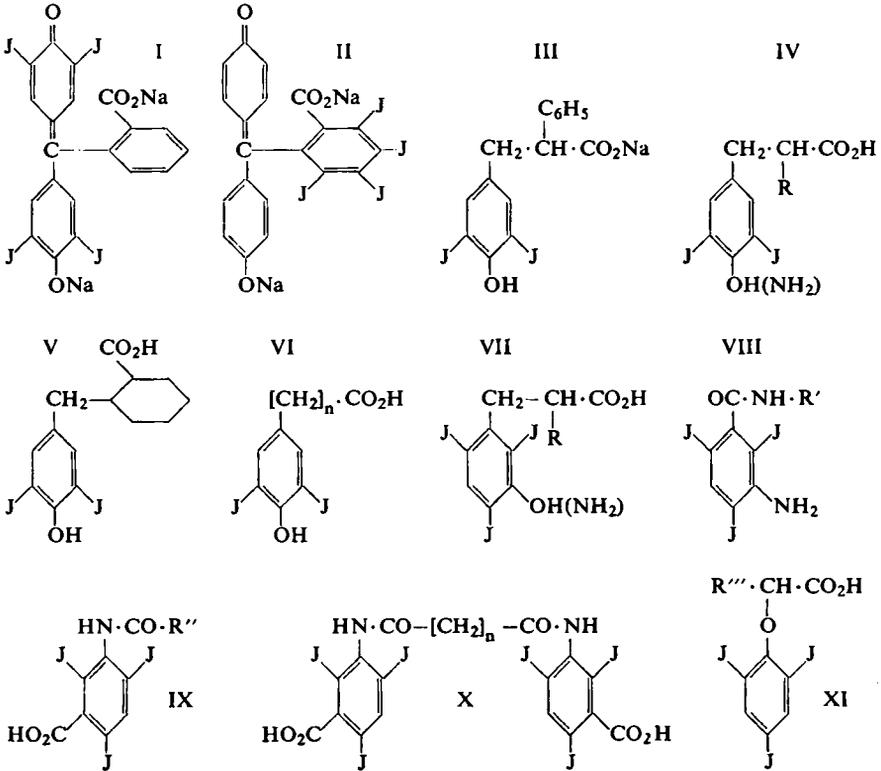
5) D. PAPA, E. SCHWENK, H. BREIGER und V. PETERSON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2619 (a), 4906 (b) [1950]; B. S. EPSTEIN, S. NATELSON und B. KRAMER, Amer. J. Roentgenol. Radium Therapy **56**, 2, 201 [1946] (c); T. R. LEWIS und S. ARCHER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3753 [1949] (d).

6) S. NATELSON, B. KRAMER und R. TEKEL, Amer. Pat. 2400433, C. 1947 I, 73 (a); Amer. Pat. 2496064, C. 1955, 1335 (b).

7) M. G. PRATT, J. O. HOPPE und S. ARCHER, J. org. Chemistry **13**, 576 [1948].

8) D. PAPA, H. F. GINSBERG, I. LEDERMAN und V. DE CAMP, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1107 [1953] (a); S. ARCHER, J. O. HOPPE und T. R. LEWIS, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit. **40**, 617 [1951] (b).

wesentlich erleichtert, wurde für die leichte Absorbierbarkeit sowie Ausscheidung der Substanzen als notwendig erachtet<sup>8a)</sup>, doch ist diese Forderung nicht allgemein gültig.



R = Alkyl, Cycloalkyl  
R'' = Alkyl

R' = Rest einer (un)verzweigten Fettsäure  
R''' = Alkyl, Phenyl, Benzyl

III–VII ist gemeinsam, daß sie eine Gruppe enthalten, in der das Röntgenstrahlen absorbierende Halogen fest gebunden ist, eine lipophile, die Löslichkeit in der Galle bewirkende und zwei hydrophile, die Absorption durch den Darm und Mischbarkeit mit dem Blut vermittelnde Gruppen.

Als leichter zugängliche Substanzen, die sich aus diesen Gruppen aufbauen, gallefähig sind und keine Beziehung mehr zu I haben, wurden schließlich die Derivate der 3-Amino-benzoessäure VIII<sup>9)</sup> und IX<sup>10)</sup> erkannt.

Der eigenen Arbeit, in deren Verlauf das ausgezeichnete Röntgenkontrastmittel „Biligradin“ (X, n = 4)<sup>11)</sup> und Substanzen vom Typ XI<sup>12)</sup> bekannt wurden, liegt

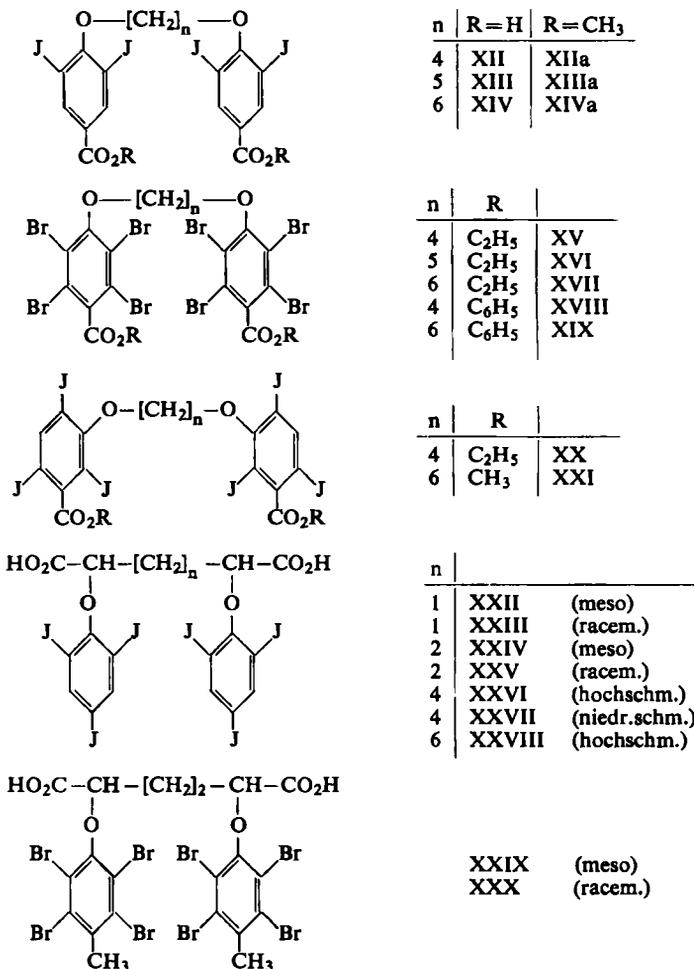
<sup>9)</sup> Amer. Pat. 2680133; C. 1955, 4414.

<sup>10)</sup> V. H. WALLINGFORD, H. G. DECKER und M. KRUTY, J. Amer. chem. Soc. 74, 4365 [1952]. D. R. NEUHAUS, A. A. CHRISTMAN, H. B. LEWIS, J. Lab. clin. Med. 35, 43 [1950]; Proc. Soc. exp. Biol. Med. 78, 313 [1951].

<sup>11)</sup> H. PRIEWE, R. RUTKOWSKI, K. PIRNER und K. JUNKMANN, Chem. Ber. 87, 651 [1954].

<sup>12)</sup> J. REDEL, J. MAILLARD und J. COTTET, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 21, 342 [1954]; H. SUTER und H. ZUTTER, Engl. Pat. 696 265; C. 1955, 7272.

ebenfalls der Gedanke zugrunde, aus leicht zugänglichen und halogenierbaren Verbindungen Substanzen aufzubauen, welche die drei oben genannten Arten von Gruppen enthalten und damit eine Gallefähigkeit erwarten lassen. Als solche Verbindungen wurden halogenierte Hydroxy-benzoesäuren, 2,4,6-Trijod-phenol und 2,4,6-Trijod-anilin ausgewählt. Die aus ihnen synthetisierten Substanzen zeigt die folgende Übersicht.



Diester der kernhalogenierten  $\omega,\omega'$ -Bis-[carboxy-phenoxy]-alkane waren durch Verätherung der entsprechenden halogenierten Hydroxy-benzoesäureester mit  $\omega,\omega'$ -Dibrom-alkanen nach der klassischen Claisenschen Methode gut zugänglich, während ihre Verseifung nur dann möglich war, wenn die beiden *o*-Stellungen zu den veresterten Carboxylgruppen nicht mit Halogen besetzt waren. Im Versuchsteil sind einige Beispiele für die große Beständigkeit der in *o,o,p*-Stellung zu den veresterten Carboxylgruppen substituierten Ester beschrieben, wobei zwischen XV—XIX

(Äthergruppe in *p*-Stellung) und XX, XXI (Halogen in *p*-Stellung) kein Unterschied besteht.

V. MEYER<sup>13)</sup> zeigte in mehreren Arbeiten die abnorm schwierige Veresterung *o,o*-substituierter Benzoesäuren, wenn die Substituenten Cl, Br oder NO<sub>2</sub> waren, F. ASINGER<sup>14)</sup> die abnorme Reaktionsbehinderung bei der Verseifung des 2.4.6-Tribrom-benzanilids im Gegensatz zum 3.4.5-Tribrom-benzanilid.

Die kernhalogenierten  $\alpha,\alpha'$ -Bis-phenoxy-dicarbonsäuren mußten durch Verseifung ihrer Diester, diese aus Dibrom-dicarbonsäureestern und halogensubstituierten Phenolen gewonnen werden, wobei die Reaktionsbedingungen zunächst an der Darstellung der Dimethylester von XXIV und XXV studiert wurden.

Bei der Kupplung von  $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-dimethylester (Isomerenmischung, Sdp.<sub>14</sub> 183–184°) mit 2.4.6-Trijodphenol in absol. Äthanol in Gegenwart von Natriumäthylat und in Methyläthylketon in Gegenwart von Kaliumcarbonat waren die Ausbeuten an Gemisch von XXIV- und XXV-Dimethylester zwar wenig verschieden, doch bewirkte letztere Methode bereits für die Rohprodukte eine weitgehende Trennung der isomeren  $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijodphenoxy]-adipinsäure-dimethylester, was auch für alle übrigen dargestellten Verbindungen dieser Reihe galt.

Um die Gewinnung sterisch einheitlicher Ester zu vereinfachen, wurden als Ausgangsprodukte sterisch einheitliche  $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-dicarbonsäureester verwendet, soweit diese leicht zugänglich sind (*meso*-Dibromester von Glutar-, Adipin-, Sebacin-säure). Es zeigte sich, daß trotzdem jeweils beide Isomeren entstanden, das höherschmelzende allerdings in weit größerer Menge. Da bei der Kupplung ein Angriff am Asymmetriezentrum erfolgt, ist Waldensche Umkehrung (W. U.) möglich.

Z. B. schwankte bei fünf Kupplungen von reinem *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-dimethylester mit Trijodphenol bei einer Gesamtausbeute von 85% d. Th. das Verhältnis an isoliertem XXIV-Dimethylester: XXV-Dimethylester zwischen 89:11 und 93:7. W. U. wurde auch bei XXIX/XXX nachgewiesen. Ausgehend von reinem *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-sebacinsäure-dimethylester wurde zwar nur das hochschmelzende Isomere isoliert, doch waren in den Methyläthylketon-Mutterlaugen niedriger schmelzende, alkaliunlösliche Produkte, wahrscheinlich Gemische beider Isomere vorhanden. Das gleiche gilt, ausgehend von reinem *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-glutarsäure-dimethylester, für die Aceton-Mutterlaugen von XXII, das selbst schwer rein zu erhalten ist, gleichgültig ob man vom Isomerenmischung oder vom sterisch reinen Dibromglutarsäureester ausgeht.

Mit XXIII- verunreinigter XXII-Dimethylester wurde bereits durch  $2n$  NaOH aufgespalten und lieferte 87,5% d. Th. Trijodphenol. Das um eine Methylengruppe längere XXIV und XXV ist durch die großen Trijodphenol-Reste nicht mehr zu stark belastet und die Ätherbindung wie auch in den länger-kettigen Homologen stabil.

Die halogensubstituierten Bis-phenoxy-dicarbonsäuren wurden über ihre schwer wasserlöslichen Di-Na-Salze isoliert und durch Auskochen mit geeigneten Lösungsmitteln, die länger-kettigen auch durch Umkristallisation, gereinigt. Ihre Bis-Diäthanolamin- und -*N*-Methylglucamin-Salze sind in Wasser zu konzentrierten, viscosen Lösungen löslich. Die Säuren und ihre Di-Na-Salze neigen in Wasser zur Bildung von Gelen. Von einigen Verbindungen ist die LD<sub>50</sub> (n. KÄRBER)\* im Versuchsteil angegeben.

<sup>13)</sup> V. MEYER und J. J. SUDBOROUGH, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 511, 1585 [1894]; 28, 1259 [1895].

<sup>14)</sup> J. prakt. Chem. 142, 291 [1935].

\*) Bestimmt im Pharmakol. Laboratorium (Leiter: H. BEKKER) der Pharmazeut. Abtlg.

Die Konfiguration der halogensubstituierten  $\alpha,\alpha'$ -Bis-phenoxy-dicarbonsäuren konnte nicht bewiesen werden. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß die in allen bearbeiteten Beispielen aus *meso*-Dibrom-dicarbonsäureestern unter den milden Bedingungen der Claisen-Verätherung vorwiegend entstandenen Kupplungsprodukte der *meso*-Reihe zuzuordnen sind und die daneben in kleiner Menge gebildeten durch W. U. entstanden, also der *racem*-Reihe angehören.

Um die Konfiguration der Säuren XXIV und XXV zu beweisen, wurde die Aufspaltung mit opt. aktiven Basen versucht. Beide ließen sich mit L-Ephedrin außer in Tetrahydrofuran, aus dem keine diastereomeren Salzpaare auskristallisierten, nicht in Lösung bringen. Aus sehr verd. alkoholischen Lösungen beider Säuren mit (–)Methylglucamin ließen sich mehrere, unscharf schmelzende Salzfraktionen gewinnen, deren wäßrige Lösungen beim Ansäuern Säuren ergaben, die in Tetrahydrofuran gegen reines Tetrahydrofuran keine deutlichen Drehungsunterschiede erkennen ließen.

Um eine evtl. Konfigurationsänderung bei der alkalischen Verseifung streng auszuschließen, wurde versucht, reine *meso*- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure mit Trijodphenol zu kuppeln, doch verliefen die Versuche negativ.

2.4.6-Trijod-anilin konnte unter den beim Trijodphenol angewandten Bedingungen, auch bei sehr langen Reaktionszeiten, nicht mit Bromcarbonsäureestern gekuppelt werden. Die Beweglichkeit des Wasserstoffes der Aminogruppe erwies sich als sehr gering. Das bisher schlecht zugängliche 2.4.6-Trijod-anilin wurde durch Jodierung von Anilin in Methanol mit 4 Moll. Jod/Mol. Anilin und Wasserstoffperoxyd leicht und in guter Ausbeute erhalten, 2.4-Dijod-anilin desgl. mit 3 Moll. Jod/Mol. Anilin.

Herrn Dr. H. PFANZ, Forschungsleiter des VEB FAHLBERG-LIST, habe ich für die Unterstützung der Arbeit vielmals zu danken.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE \*\*)

*2.3.5.6-Tetrabrom-4-hydroxy-benzoesäure-äthylester*: Das nach 9stdg. Einwirkung von 250 ccm *Thionylchlorid* auf 100 g *2.3.5.6-Tetrabrom-4-hydroxy-benzoesäure* (Schmp. 228°) bei 46° erhaltene Gemisch wurde durch eine Glasfilternutsche G 3 gesaugt und überschüss. *Thionylchlorid* im Wasserstrahlvak. abgezogen. Das rohe *Tetrabrom-4-hydroxy-benzoylchlorid* (100 g, Schmp. 125–126°) gab man innerhalb von 40 Min. unter Eiskühlung und Rühren in 600 ccm absol. *Äthanol*. Die Mutterlauge der nach 5 Tagen bei Raumtemperatur ausgefallenen Kristalle (A) wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand aus *Äthanol* umkristallisiert (B). Ausb. A + B 88.9 g (83.3% d. Th.), Schmp. 154–155°; nach Umkrist. aus *Äthanol* weiße Nadeln, Schmp. 158°.

$C_9H_6O_3Br_4$  (481.8) Ber. Br 66.35 Gef. Br 66.7

*2.3.5.6-Tetrabrom-4-hydroxy-benzoesäure-phenylester*: 14.2 g (3/100 Mol) *Tetrabrom-4-hydroxy-benzoylchlorid* lieferten mit 15/100 Mol *Phenol* in 20 ccm absol. Äther nach 4 Tagen bei Zimmertemp. eine Kristallmasse, aus der das *Phenol* mit warmem Wasser herausgelöst wurde. Weiße Nadeln aus *Äthanol*, Ausb. 80.0% d. Th.; Schmp. 183°.

$C_{13}H_6O_3Br_4$  (529.8) Ber. Br 60.33 Gef. Br 60.4

*2.4.6-Trijod-3-hydroxy-benzoesäure-äthylester*: Zur Lösung von 16.6 g (1/10 Mol) *3-Hydroxy-benzoesäure-äthylester* in 70 ccm Essigsäure gab man bei Zimmertemp. innerhalb von

\*\*\*) Schmp. > 250°, bestimmt auf dem Mikro-Heiztisch nach BOETIUS.

30 Min. tropfenweise eine Lösung von 60.9 g *JCl* (3/10 Mol + 25%) in 70 ccm Essigsäure, erwärmte langsam auf 60°, rührte 1 Stde. bei dieser Temp. und 2 Stdn. bei 85°. Darauf ließ man während 45 Min. 300 ccm siedendes Wasser zutropfen, rührte weitere 3 Stdn. bei 85° und ließ einige Stdn. bei 0° stehen. Das nicht völlig kristalline Produkt wurde mit  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{SO}_2$ -Lösung behandelt, unter kaltem Wasser angerieben, wobei es erstarrte. Nach Trocknen an der Luft wurde dreimal aus verd. Essigsäure umkristallisiert: 16.7 g (30.6% d. Th.) farblose Blättchen, Schmp. 118°.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{J}_3$  (543.9) Ber. J 70.01 Gef. J 70.1

Der auf gleiche Art gewonnene *Methylester* schmilzt nach mehrmaliger Umkrist. aus Essigsäure bei 143–144°.

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von XIIa, XIIIa, XIVa und XV–XXI:* 1/10 Mol 3.5-Dijod-4-hydroxy-benzoessäure-methylester (2.3.5.6-Tetrabrom-4-hydroxy-benzoessäure-äthyl- oder -phenylester, 2.4.6-Trijod-3-hydroxy-benzoessäure-äthyl- oder -methylester) kochte man mit 1/20 Mol + 6% des entspr.  $\omega, \omega'$ -Dibrom-alkans, 20 g trockenem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 375 ccm trockenem Aceton (bei XV–XIX) bzw. 350 ccm trockenem Methyläthylketon (bei XIIa, XIIIa, XIVa, XX und XXI) 28 bzw. 24 Stdn. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß. Das nach Abkühlen auf 0° abgesaugte Produkt (A) wurde mit Aceton gewaschen, mit 200 ccm warmem Wasser und 100 ccm 2*n*  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  behandelt. Das nach Einengen der Aceton (Methyläthylketon)-Mutterlauge von A und Abkühlen erhaltene Produkt (B) wurde wie A behandelt. In den meisten Fällen war in A über 90% des Kupplungsproduktes enthalten. A und B wurden gemeinsam zweimal mit je 150 ccm Äthanol (bei XIIIa, XIVa und XX weniger) ausgekocht. Beim Ansäuern der Natriumcarbonat-Extrakte von XV, XVI und XVII wurden kleine Mengen der Ausgangsester zurückgewonnen.

Dargestellte Diester substituierter  $\omega, \omega'$ -Bis-phenoxy-alkane

Verbind.	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber. Br(J)	Gef. Br(J)	Schmp.	Bemerkungen	Ausb. % d. Th.
XIIa	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{J}_4$	862.0	58.89	59.1	207–208°	aus Thf. mit Äthanol, lösl. i. Egr.	95.7
XIIIa	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{J}_4$	876.1	57.95	57.7	149°	weiße Nadeln aus Egr., leicht lösl. i. Bzl.	86.2
XIVa	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{J}_4$	890.1	57.04	57.0	154°	aus Thf. mit Äthanol Blättchen, leicht lösl. i. Bzl.	91.2
XV	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Br}_8$	1017.7	62.82	62.4	215–216°	aus Egr.	95.0
XVI	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Br}_8$	1031.7	61.97	62.1	156°	aus Egr.	98.0
XVII	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Br}_8$	1045.8	61.14	61.1	187.–188°	weiße Blättchen aus Egr.	83.2
XVIII	$\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Br}_8$	1113.8	57.40	57.1	268–269°	aus Thf. mit Äthanol Nadeln	78.0
XIX	$\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Br}_8$	1141.8	55.99	55.9	206–208°	aus Egr.	76.0
XX	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{J}_6$	1141.9	66.69	66.6	155–156°	aus <i>n</i> -Propanol	87.5
XXI	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{J}_6$	1141.9	66.69	66.6	190–192°	A + B mit Egr. ausgekocht, aus wenig Bzl. umkrist.	87.5

Essigsäure-äthylester (Egr.), Tetrahydrofuran (Thf.), Benzol (Bzl.). Die Angaben für XX und XXI beziehen sich auf 1/5 des Ansatzes der allgemeinen Vorschrift.

*1.4-Bis-[2.6-dijod-4-carboxy-phenoxy]-butan (XII):* Man rührte 21.6 g (1/40 Mol) XIIa, 30 g NaOH und 210 ccm Wasser 15 Stdn. in der Siedehitze. Die Suspension des nach Erkalten abgesaugten Di-Na-Salzes von XII in 300 ccm kochendem Wasser säuerte man mit 10 ccm

HCl (*d* 1.19) an, suspendierte das heiß abgesaugte Produkt nochmals in 300 ccm siedendem Wasser und 5 ccm HCl (*d* 1.19), saugte heiß ab, wusch mit siedendem Wasser und kochte die trockene Säure mit Bzl. und Egr. aus: 18.5 g (89.0% d. Th.) *XII*, Schmp. 346–347°, i. Thf. löslich.

$C_{18}H_{14}O_6J_4$  (834.0) Ber. J 60.88 Gef. J 61.0

Das *Di-Na-Salz* von *XII* ist in siedendem Wasser sehr wenig, in kaltem Wasser unlöslich. LD<sub>50</sub> p. o. > 12 g/kg Maus.

*1.5-Bis-(2.6-dijod-4-carboxy-phenoxy)-pentan (XIII)*: Man rührte 21.9 g (1/40 Mol) *XIIIa*, 30 g NaOH und 225 ccm Wasser 9 Stdn. in der Siedehitze. Das nach Erkalten auskrist. Di-Na-Salz von *XIII* kam aus 600 ccm Wasser in glänzenden farblosen Blättchen, deren Lösung in 500 ccm Wasser siedend angesäuert wurde. *XIII* wurde mit Bzl. ausgekocht: 17.4 g (82.0% d. Th.), Schmp. 318–319°.

$C_{19}H_{16}O_6J_4$  (848.0) Ber. J 59.94 Gef. J 59.9

Das *Di-Na-Salz* von *XIII* ist in siedendem Wasser leicht lösl.; 10 g wäßrige Lösg. von 20° enthalten 0.05 g.

*1.6-Bis-(2.6-dijod-4-carboxy-phenoxy)-hexan (XIV)*: 1/40 Mol *XIVa* wurde wie *XIIIa* verseift. Die Reinigung erfolgte wie bei *XIII*: 17.8 g (82.5% d. Th.) *XIV*, Schmp. 322–323°, lösl. in Thf.

$C_{20}H_{18}O_6J_4$  (862.0) Ber. J 58.89 Gef. J 58.9

Das *Di-Na-Salz* von *XIV* ist in siedendem Wasser leicht löslich und kommt aus Wasser in weißen Nadeln; 10 g wäßr. Lösung von 20° enthalten 0.04 g. LD<sub>50</sub> p. o. 7.4 g/kg Maus.

*Verseifungsversuch* mit 1.6-Bis-[2.3.5.6-tetrabrom-4-carboxy-phenoxy]-hexan-diäthylester (*XVII*): Nach 62 stdg. Sieden von 26.2 g *XVII* mit 20-proz. Kalilauge (8 Mol KOH/Mol Diester) wurden 26.0 g unveränderter *XVII* zurückgewonnen.

*Verseifungsversuche* mit 1.6-Bis-[2.3.5.6-tetrabrom-4-carboxy-phenoxy]-hexan-diphenylester (*XIX*): a) Nach 8 stdg. Sieden von 16.3 g *XIX* und 15-proz. methanol. KOH (6 Mol KOH/Mol Diester) auf dem Dampfbad wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Ungelöst blieben 13.9 g unveränderter *XIX*. Beim Ansäuern der wäßr. Lösung Phenolgeruch. Die freie Säure war nicht isolierbar. b) Nach 26 stdg. Kochen von 13.9 g *XIX*, 200 ccm Eisessig und 5 ccm konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden 13.5 g unveränderter *XIX* zurück-erhalten.

*Verseifungsversuch* mit 1.6-Bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-phenoxy]-hexan-dimethylester (*XXI*): Man rührte 4.6 g *XXI*, 6.8 g NaOH und 40 ccm Wasser 21 Stdn., nach Zugabe von 6.6 g NaOH (25-proz. (!) Natronlauge) weitere 20 Stdn. in der Siedehitze. Das nach Erkalten ausgefallene und getrocknete Produkt wurde mit 50 ccm siedendem Bzl. extrahiert. Beim Einengen des Benzolextraktes wurden 3.9 g unveränderter *XXI* zurückgewonnen.

$\alpha, \alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-glutarsäure-dimethylester: 48.0 g 2.4.6-Trijod-phenol kochte man mit 15.9 g (1/20 Mol)  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-glutarsäure-dimethylester (Sdp.<sub>17</sub> 159°, Isomerenngem.), 20.0 g trockenem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 250 ccm trockenem Aceton 20 Stdn. unter Rühren (Braunfärbung). Das nach 48 stdg. Aufbewahren bei 0° abgesaugte Produkt wurde mit 25 ccm Aceton gewaschen, mit 250 ccm Wasser, dann mit 50 ccm *n*/2 NaOH behandelt, mit Wasser gewaschen, mit 150 ccm Äthanol ausgekocht und mit 50 ccm siedendem Äthanol gewaschen: 16.3 g (29.6% d. Th.), Schmp. 168–175°, wenig löslich in Meth., Äthanol, PÄ.; leicht löslich in Bzl., CCl<sub>4</sub>. Durch frakt. Kristallisation aus Methyläthylketon, anschließend Benzoessäure-, Essigester, Butylacetat läßt sich der *Dimethylester* von *XXII* als schwerer löslicher Anteil abtrennen; Schmp. 193–194°.

$C_{19}H_{14}O_6J_6$  (1099.8) Ber. C 20.75 H 1.28 J 69.24 Gef. C 20.81 H 1.30 J 68.7

Aus der i. Vak. eingeengten Aceton-Mutterlauge der 16.3 g wurden weitere 5.9 g (10.7% d. Th.) krist. Produkt isoliert, das nach Waschen mit wenig Aceton,  $n/2$  NaOH und Wasser bei 95 – 125° schmolz. Durch frakt. Krist. aus Äthanol oder n-Propanol isolierte man hieraus den *Dimethylester von XXIII* in glänzenden Blättchen; Schmp. 130°.

$C_{19}H_{14}O_6J_6$  (1099.8) Gef. C 20.75 H 1.29 J 69.5

Aus einem Isomerengemisch mit kleineren Gehalten an Dimethylester von XXIII läßt sich dieser durch Extraktion mit siedendem Äthanol oder n-Propanol nicht beseitigen, obwohl er darin leichter lösl. ist als der Dimethylester von XXII.

Bei Umsetzung von 15.9 g *meso- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-glutarsäure-dimethylester* (Schmp. 44°, Methanol) wie oben (17 Stdn.) wurden 22.9 g (41.6% d. Th.) vom Schmp. 170 – 179° erhalten, aus denen sich wie oben die Verunreinigung mit dem Dimethylester von XXIII sehr schwer abtrennen ließ.

*$\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-adipinsäure-dimethylester*: 96.0 g *2.4.6-Trijod-phenol* (Schmp. 159°, Bzl.), 33.2 g (1/10 Mol) *meso- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-dimethylester* (Schmp. 77°, Meth.), 40.0 g trockenes  $K_2CO_3$  und 500 ccm trockenes Methyläthylketon wurden im Ölbad von 90° 29 Stdn. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß umgesetzt. Das nach Abkühlen auf 3° abgesaugte Produkt wurde mit 50 ccm Methyläthylketon gewaschen, getrocknet, mit 700 ccm Wasser behandelt, bei 80° getrocknet, 15 Min. mit 250 ccm Egr. unter Rückfluß gekocht, siedend abgesaugt und mit 100 ccm siedendem Egr. nachgewaschen: 91.0 g (82.0% d. Th.) *Dimethylester von XXIV*. 2.0 g wurden dreimal mit je 10 ccm Methyläthylketon aufgekocht und abgesaugt: 1.77 g, Schmp. 205 – 206°; wenig löslich in Äthanol, Egr.; löslich in Bzl.; i. Thf. leicht löslich.

$C_{20}H_{16}O_6J_6$  (1113.9) Ber. C 21.56 H 1.45 J 68.37 Gef. C 21.63 H 1.50 J 68.4

Das aus der i. Vak. auf 10 ccm eingeengten Methyläthylketon-Mutterlauge des Dimethylesters von XXIV nach einigen Tagen auskrist. Produkt wurde mit wenig Methyläthylketon gewaschen, getrocknet, mit 50 ccm  $n/10$  NaOH, Wasser und siedendem Äthanol behandelt: 7.9 g (7.1% d. Th.). Nach dreimaliger Umkrist. aus Egr. glänzende Blättchen des *Dimethylesters von XXV*, Schmp. 171 – 172°, in heißem Egr. und Methyläthylketon leichter löslich als der Dimethylester von XXIV.

$C_{20}H_{16}O_6J_6$  (1113.9) Gef. C 21.63 H 1.48 J 68.4

*$\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-korksäure-diäthylester*: 48.0 g *2.4.6-Trijod-phenol*, 19.4 g (1/20 Mol)  *$\alpha,\alpha'$ -Dibrom-korksäure-diäthylester* (Sdp.<sub>8</sub> 191°, Isomerengem.), 20.0 g trockenes  $K_2CO_3$ , 10.0 g wasserfreies  $Na_2SO_4$  und 210 ccm trockenes Methyläthylketon wurden 30 Stdn. wie oben umgesetzt. Das nach 12 stdg. Abkühlen auf 2° ausgefallene Produkt wurde mit 15 ccm Methyläthylketon gewaschen, trocken mit 400 ccm Wasser behandelt, trocken mit 125 ccm Äthanol ausgekocht und mit 50 ccm siedendem Äthanol gewaschen: 22.7 g (38.8% d. Th.) *Diäthylester von XXVI*. Nach zweimaliger Umkrist. aus der doppelten Menge Benzoesäure-methylester 18.0 g, wenig löslich in Meth., Äthanol, Äther, PÄ.; löslich in siedendem Methyläthylketon, Egr., n-Propanol; leicht löslich in Bzl.,  $CHCl_3$ . Nach Umkristallisation aus Egr. Schmp. 157°.

$C_{24}H_{24}O_6J_6$  (1170.0) Ber. C 24.64 H 2.07 J 65.09 Gef. C 24.68 H 2.17 J 64.8

Die nach 8tägigem Aufbewahren bei 0° der i. Vak. auf 45 ccm eingeengten Methyläthylketon-Mutterlauge des Diäthylesters von XXVI ausgefallenen Krist. wurden mit wenig Methyläthylketon gewaschen und dreimal mit je 80 ccm Äthanol ausgekocht: 21.8 g (37.4% d. Th.), Schmp. 86 – 123°. Durch frakt. Umkristallisation aus Methyläthylketon wurde der hierin leichter als der Diäthylester von XXVI lösliche *Diäthylester von XXVII* aus diesem Isomerengemisch abgetrennt und aus wenig Egr. umkristallisiert, Schmp. 102 – 103°.

$C_{24}H_{24}O_6J_6$  (1170.0) Gef. C 24.96 H 2.33 J 64.5

$\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-sebacinsäure-dimethylester: 48.0 g 2.4.6-Trijod-phenol, 19.4 g (1/20 Mol)  $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-sebacinsäure-dimethylester (Schmp. 52°, Meth.), 20.0 g trockenes  $K_2CO_3$  und 250 ccm trockenes Methyläthylketon wurden 25 Stdn. wie oben umgesetzt. Das beim Abkühlen ausgefallene Produkt (A) wurde mit Wasser und 5-proz. Natronlauge, das nach Einengen der Methyläthylketon-Mutterlauge auf 75 ccm auskrist. Produkt (B) mit Methyläthylketon, 5-proz. Natronlauge und Wasser behandelt, Ausb. A + B 45.6 g (78.0% d. Th.) Dimethylester von XXVIII; wenig löslich in Äthanol; löslich in Bzl.,  $CCl_4$ , heißem Methyläthylketon, n-Propanol, Egr.; nach zweimaliger Umkristallisation aus Methyläthylketon Schmp. 142°.

$C_{24}H_{24}O_6J_6$  (1170.0) Ber. C 24.64 H 2.07 J 65.09 Gef. C 24.71 H 2.06 J 64.9

Aus der eingeengten Mutterlauge des Dimethylesters von XXVIII kamen weitere 3.2 g, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Methyläthylketon bei 137–140° schmolzen. Das niedrigschmelzende Isomere war nicht zu isolieren.

$\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.3.5.6-tetrabrom-4-methyl-phenoxy]-adipinsäure-dimethylester: 39.0 g Tetrabrom-p-kresol, 15.3 g meso- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-dimethylester, 18.0 g trockenes  $K_2CO_3$  und 250 ccm Methyläthylketon setzte man 26 Stdn. wie oben um und behandelte das nach Abkühlen abgesaugte Produkt mit Methyläthylketon, n/2 NaOH, Wasser und 150 ccm siedendem Äthanol: 39.0 g (83.5% d. Th.) Dimethylester von XXIX; nach zweimaliger Umkristallisation aus Bzl. feine, weiße Nadeln, Schmp. 217–218°.

$C_{22}H_{18}O_6Br_8$  (1017.7) Ber. C 25.96 H 1.78 Br 62.82 Gef. C 26.03 H 1.83 Br 63.1

Aus der eingeengten Methyläthylketon-Mutterlauge krist. 2.7 g (5.8% d. Th.), die nach Umkristallisieren aus Bzl. und Egr. feine weiße Nadeln vom Schmp. 177° bildeten: Dimethylester von XXX.

$C_{22}H_{18}O_6Br_8$  (1017.7) Gef. C 26.04 H 1.96 Br 62.5

Verseifung von  $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-glutarsäure-dimethylester (Isomerengemisch mit vorwiegend Dimethylester von XXII): Man rührte 6.0 g Diester, Schmp. 168–181°, und 82 ccm 2 n NaOH bis zur völligen Lösg. (14 Stdn.) in der Siedehitze. Das aus der angesäuerten Reaktionslösung ausgefallene Produkt wurde mit 60 ccm und 40 ccm Bzl. extrahiert. Der erste Benzolextrakt enthielt 4.3 g fast weißes, krist. Produkt, der zweite 0.2 g. Aus Bzl. kamen beide in weißen Nadeln, Schmp. 156–157° (keine Depression mit 2.4.6-Trijod-phenol). Ausb. 4.5 g = 87.5% d. Th.

meso- $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-adipinsäure (XXIV): Man rührte 44.6 g des Dimethylesters von XXIV, 32 g NaOH und 500 ccm Wasser 18 Stdn. in der Siedehitze. Bei langsamem Abkühlen auf 0° krist. das Dinatriumsalz von XXIV in glänzenden Blättchen, deren Lösung in 200 ccm siedendem Wasser man mit HCl (1:5) ansäuerte. Die hartfettartige Säure wurde mit siedendem Wasser gewaschen, siedend aus der Lösung in 350 ccm Wasser und 8.0 g Diäthanolamin mit HCl (1:5) gefällt und die trockene Säure nach Auskochen mit 150 ccm Bzl. mit 70 ccm siedendem Äthanol gewaschen: 39.0 g (90.0% d. Th.), Schmp. 313–314°; löslich in Dioxan, Thf., Dimethylformamid oder heißem Cyclohexanon.

$C_{18}H_{12}O_6J_6$  (1085.8) Ber. C 19.91 H 1.11 J 70.13 Gef. C 19.93 H 1.13 J 70.2

Das Bis-Diäthanolamin- (XXIVa) und Bis-[N-Methyl-glucamin]-Salz (XXIVb) von XXIV sind in Wasser sehr leicht löslich. Viscosität der 35-proz. (G/V) Lösung (35 g Salz in 100 ccm Lösung) von XXIVa 970 cP (20°), 200 cP (30°), 80 cP (37°), reinviscos.

LD<sub>50</sub> (30-proz. (G/V) Lösg. von XXIVb,  $p_H$  8.0, 0.1 ccm/Min. i. v.) 2260 mg/kg Ratte.

LD<sub>50</sub> p. o. für XXIV und das Di-Na-Salz von XXIV > 12 g/kg.

*racem.- $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-adipinsäure (XXV)*: Den Dimethylester verseifte man wie den Dimethylester von XXIV, jedoch 25 Stdn. lang. Die wäbr. Lösung des Dinatriumsalzes von XXV erstarrte beim Abkühlen zu einem farblosen Gel. Die heiße wäbr. Lösung säuerte man an und kochte die Säure mit Bzl. und n-Propanol aus; Schmp. 286–287° (Misch-Schmp. mit XXIV 283–285°).

$C_{18}H_{12}O_6J_6$  (1085.8) Gef. C 20.20 H 1.10 J 70.0

*Hochschm.  $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-korksäure (XXVI)*: Man rührte 11.7 g des Diäthylesters, 22 g NaOH (27.5 Mol/Mol Estergruppe) und 200 ccm Wasser 28 Stdn. in der Siedehitze und löste das nach Abkühlen auf 0° abgeschiedene, amorphe Dinatriumsalz in 250 ccm siedendem Wasser. Die filtrierte Lösung säuerte man an, fällte die weiße Rohsäure aus  $n/2$  NaOH um, kochte die trockene Säure mit 80 ccm Bzl. aus und wusch mit 30 ccm siedendem Äthanol: 10.0 g (90.0% d. Th.) XXVI; weiße Nadeln aus Äthanol, Schmp. 256°.

$C_{20}H_{16}O_6J_6$  (1113.9) Ber. C 21.56 H 1.45 J 68.37 Gef. C 21.69 H 1.58 J 68.4

Das *Bis-[N-Methyl-glucamin]-Salz (XXVIa)* von XXVI ist in Wasser sehr leicht löslich. LD<sub>50</sub> (10-proz. (G/V) Lösung von XXVIa, 0.1 ccm/Min. i. v.) 625 mg XXVIa/kg Maus. 500 mg/kg überlebten von 2 Ratten 2, bei 750 mg/kg und 1000 mg/kg von 2 Ratten 2 tot.

*Niedrigschm.  $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-korksäure (XXVII)*: Der Diäthylester wurde verseift wie der Diäthylester von XXVI. Nach Auskochen mit Bzl. wurde die Rohsäure zweimal aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 216–218°.

$C_{20}H_{16}O_6J_6$  (1113.9) Gef. C 21.58 H 1.52 J 68.3

*Hochschm.  $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.4.6-trijod-phenoxy]-sebacinsäure (XXVIII)*: 11.7 g des Dimethylesters wurden wie vorher verseift. Die umgefällte Säure krist. man nach Auskochen mit Bzl. aus n-Propanol um: 7.3 g (63.9% d. Th.) weiße Nadeln, Schmp. 227–228°.

$C_{22}H_{20}O_6J_6$  (1141.9) Ber. C 23.14 H 1.77 J 66.69 Gef. C 23.26 H 1.87 J 66.4

Das *Bis-[N-Methyl-glucamin]-Salz (XXVIIIa)* von XXVIII ist in Wasser sehr leicht lösl.; LD<sub>50</sub> (10-proz. (G/V) Lösg. von XXVIIIa,  $pH$  7, 0.1 ccm/Min. i. v.) 525 mg XXVIIIa/kg Maus, 525 mg/kg Ratte.

*meso- $\alpha,\alpha'$ -Bis-[2.3.5.6-tetrabrom-4-methyl-phenoxy]-adipinsäure (XXIX)*: Man rührte 10.2 g des Dimethylesters, 22 g NaOH und 110 ccm Wasser 16 Stdn., nach Zugabe von 110 ccm Wasser weitere 6 Stdn. in der Siedehitze und säuerte die siedende Suspension an. Das ausgefallene Produkt suspendierte man in 100 ccm siedender 2*n* HCl, saugte ab und trennte durch zweimaliges Auskochen mit 75 ccm Bzl. die Beimengung an unverseiftem Ester ab. Die Rohsäure fällte man aus der heißen wäbr. Lösung ihres Diäthanolaminsalzes (Lösg. beim Erkalten sehr viscos) um: 8.4 g (84.8% d. Th.) XXIX, Schmp. 298–299°.

$C_{20}H_{14}O_6Br_8$  (989.6) Ber. C 24.27 H 1.43 Br 64.60 Gef. C 24.27 H 1.58 Br 64.6

*2.4-Dijod-anilin*: 87.5 g Jod (3 Moll./Mol. Anilin) löste man in 500 ccm siedendem Methanol zum größten Teil. Diese Lösung und zuletzt das ungelöste Jod gab man innerhalb von 90 Min. bei Zimmertemp. unter Rühren zu einer Lösung von 22.0 g Anilin in 75 ccm Methanol. In das auf 45° gebrachte Reaktionsgemisch ließ man innerhalb 1 Stde. unter Rühren 60 g 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nach 1 stdg. Rühren innerhalb 1 Stde. 20 g 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nach 1 stdg. Rühren innerhalb von 30 Min. 15 g 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nach 1 stdg. Rühren innerhalb von 30 Min. 85 ccm Wasser und 7.5 g 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eintropfen, rührte weitere 90 Min. und kühlte dann auf 0° ab. Das ausgefallene Produkt (92.8 g) kristallisierte man nach Waschen mit Hydrogensulfidlösung und Wasser aus 300 ccm Äthanol mit Aktivkohle um: 59.0 g (72.0% d. Th.) schwach hellbraune Nadeln, Schmp. 94–95°. Gab mit Benzoylchlorid in Äther Benzoesäure-[2.4-dijod-anilid], Schmp. 181° (Äthanol).

*2.4.6-Trijod-anilin*: Die Reaktion erfolgte wie beim 2.4-Dijod-anilin, aber mit 120 g Jod (4 Moll./Mol. Anilin) in 670 ccm Methanol: 103.3 g Rohprodukt, dazu 8.6 g durch Verdünnen der methanol. Mutterlauge mit 500 ccm Wasser. Man kristallisierte mit Aktivkohle in 5 Portionen unter Verwendung der Mutterlaugen aus 500 ccm Bzl. um: 75.4 g (64.5% d. Th.) hellbraune Nadeln, die nach nochmaliger Umkrist. aus Bzl. fast farblos waren; Schmp. 188°.

*Kupplungsversuche mit 2.4.6-Trijod-anilin*: a) 48.0 g *2.4.6-Trijod-anilin*, 16.6 g *meso- $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-adipinsäure-dimethylester*, 20.0 g trockenes  $K_2CO_3$  und 280 ccm trockenes Methyläthylketon rührte man 54 Stdn. in der Siedehitze und behandelte das kalt abgesaugte Produkt mit 200 ccm Wasser: 45.7 g, Schmp. 185–187° (keine Depression mit *2.4.6-Trijod-anilin*). b) 23.6 g *2.4.6-Trijod-anilin*, 1.2 g Natrium in 200 ccm absol. Äthanol und 9.8 g  $\alpha$ -*Brom-n-buttersäure-äthylester* hielt man 22 Stdn. im Sieden, wusch das kalt abgesaugte Produkt mit 200 ccm Wasser und kochte es mit 70 ccm Äthanol aus: 22.5 g, Schmp. 187° (keine Depression mit *2.4.6-Trijod-anilin*).

WILHELM FRIEDRICH und KONRAD BERNHAUER

Beiträge zur Chemie und Biochemie der „Cobalamine“, III<sup>1)</sup>

## ÜBER DEN ABBAU DES FAKTORS A MIT CER(III)-HYDROXYD

Aus dem Biochemischen Forschungslaboratorium  
der Aschaffenburger Zellstoffwerke AG., Stockstadt a. M.

(Eingegangen am 22. Oktober 1956)

Aus dem Cer(III)-Hydrolysat des Faktors A wird nach Chromatographie mit Hilfe der Ionenaustauscher Dowex-2 und Amberlite IRC-50 ein kristallisiertes Nucleosid gewonnen, dessen Eigenschaften für 2-Methyl-7-[D-ribofuranosido]-adenin sprechen. Das elektrophoretische Verhalten von Pseudovitamin B<sub>12</sub> und Faktor A wird näher untersucht.

Wir berichteten vor kurzem über die Spaltbarkeit von B<sub>12</sub>-Faktoren mit Cer(III)-hydroxyd und Isolierung des kristallisierten Nucleosides des Pseudovitamins B<sub>12</sub><sup>1,2)</sup>. Gegenstand dieser Mitteilung ist die analoge Spaltung des Faktors A in präparativem Maßstab und Isolierung des entsprechenden Nucleosides in kristallisiertem Zustand.

Über den Nucleotid-Anteil des Faktors A<sup>3)</sup> war bisher bekannt, daß er 2-Methyladenin<sup>4,5)</sup> und Ribose<sup>4)</sup> enthält. Uns interessierte vor allem die Struktur des Nucleosides, von dem als Folge der Konstitutionsaufklärung des Vitamins B<sub>12</sub><sup>6)</sup> die Kon-

1) II. Mitteil.: W. FRIEDRICH und K. BERNHAUER, Chem. Ber. 89, 2507 [1956].

2) W. FRIEDRICH und K. BERNHAUER, Angew. Chem. 68, 580 [1956].

3) J. E. FORD und J. W. G. PORTER, Biochem. J. 51, V [1952]; Brit. J. Nutrit. 7, 326 [1953].

4) H. W. DION, D. G. CALKINS und J. J. PFIFFNER, J. Amer. chem. Soc. 76, 948 [1954].

5) F. B. BROWN und E. LESTER SMITH, Biochem. J. 56, XXXIV [1954]; F. B. BROWN, J. C. CAIN, D. E. GANT, L. F. J. PARKER und E. LESTER SMITH, ebenda 59, 82 [1955].

6) D. C. HODGKIN, J. PICKWORTH, J. H. ROBERTSON, K. N. TRUEBLOOD, R. J. PROSEN, J. G. WHITE; R. BONNET, J. R. CANNON, A. W. JOHNSON, I. SUTHERLAND, A. R. TODD und E. LESTER SMITH, Nature [London] 176, 325, 328 [1955].