

18-Nor-progesteron (XVI). Zu einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in 35 ml Äther, bereitet aus 1,5 g Magnesium und 5,95 g Methylbromid, tropfte man innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 107 mg Nitril XXI vom Smp. 185–186° in 15 ml Äther zu. Dann wurde unter Rühren 2 Tage unter Rückfluss gekocht. Unter Eiskühlung wurden anschliessend sorgfältig 25 ml Eisessig zuge tropft, darauf wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und nach Abdampfen des Äthers 30 Min. bei 100° gehalten. Die kalte Reaktionslösung verdünnte man mit Wasser und Äther und wusch die organische Schicht wiederholt mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Der Rückstand (117 mg) des Äther-Extraktes wurde an Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Mit den Petroläther-Benzol-(4:1)- und (7:3)-Fraktionen liessen sich 69 mg kristalline Verbindung XVI eluieren, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther-Äther bei 110–111° schmolz. Das auf diese Weise gewonnene 18-Nor-progesteron (XVI) erwies sich mit dem weiter oben beschriebenen Präparat in jeder Beziehung als identisch.

18-Nor-13 α ,17 α -progesteron (XXIV). Das aus 108 mg Nitril XXII vom Smp. 145–146° in analoger Weise gewonnene 18-Nor-13 α ,17 α -progesteron (95 mg) schmolz aus Benzin-Äther umkristallisiert bei 139–141°. $[\alpha]_D^{20} = +34,8^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: Absorptionsmaximum bei 245 m μ , $\log \epsilon = 4,0$.

$C_{20}H_{28}O_2$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,77 H 9,26%

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung W. MANSER) sowie im Mikrolaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Leitung Dr. H. GYSEL) ausgeführt.

Zusammenfassung

Es wird die Synthese des 18-Nor-progesterons und analoger 18-Nor-Derivate beschrieben.

Organ.-chem. Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

110. Zur Konstitution von Benzophenon-2-carbonsäure-Derivaten

von W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. G. Stoll

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(16. III. 59)

Wie wohl erstmals HALLER & GUYOT¹⁾ erkannt haben, vermag die Benzophenon-2-carbonsäure tautomer zu reagieren, indem sich die daraus hergestellten Verbindungen teils von der normalen, teils von der Pseudo-(ψ -)Formel (I bzw. II) ableiten. Die Säure selbst liegt im festen Zustand²⁾ ausschliesslich, in Lösung³⁾⁴⁾⁵⁾ ganz überwiegend als normale Ketocarbonsäure vor. Von den Estern sind beide Isomeren bekannt. Sie sind besonders von HANS MEYER⁶⁾⁷⁾⁸⁾ eingehend untersucht worden,

¹⁾ A. HALLER & A. GUYOT, Bull. Soc. chim. France (3) **25**, 49 (1901).

²⁾ K. W. F. KOHLRAUSCH & R. SEKA, Ber. deutsch. chem. Ges. **77**, 469 (1944).

³⁾ A. HANTZSCH & A. SCHWIETE, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 213 (1916).

⁴⁾ M. S. NEWMAN & CH. W. MUTH, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4627 (1951).

⁵⁾ S. WAWZONEK, H. A. LAITINEN & S. J. KWIATKOWSKI, J. Amer. chem. Soc. **66**, 827 (1944).

⁶⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **25**, 475 (1904).

⁷⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **25**, 1177 (1904).

⁸⁾ G. EGERER & H. MEYER, Mh. Chem. **34**, 69 (1913).

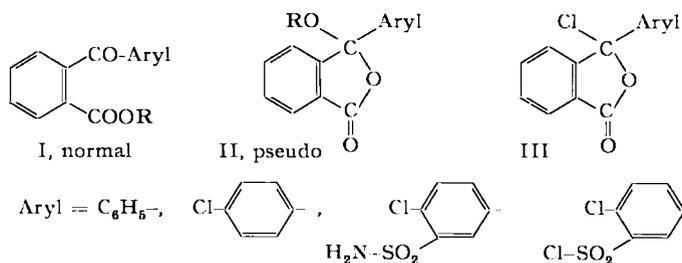
der auch bereits ihre Struktur auf chemischem Wege festgestellt hat⁹⁾. Die getroffenen Zuordnungen sind seither wiederholt mit Hilfe von physikalisch-chemischen Methoden bestätigt worden (UV.-Spektren³⁾¹⁰⁾¹¹⁾, RAMAN-Spektren²⁾, Molrefraktion⁸⁾¹²⁾, Polarographie⁵⁾) und scheinen völlig gesichert. Die Mitteilungen über die Struktur des Säurechlorids⁷⁾¹³⁾, der Anhydride⁸⁾¹⁰⁾ und von Amiden¹⁴⁾-¹⁸⁾ sind dagegen nicht widerspruchsfrei.

Voreiniger Zeit stellten wir im Zusammenhang mit der Untersuchung von Sulfamylgruppen enthaltenden Benzophenonderivaten¹⁹⁾, die z. T. hohe diuretische Wirksamkeit besitzen, auch einige Derivate der Benzophenon-2-carbonsäure her, deren Struktur wir mit Hilfe von chemischen und physikalischen Methoden aufzuklären versuchten. Dabei wurden ausser den uns besonders interessierenden Derivaten der 3'-Sulfamyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure zum Vergleich auch einige Derivate der unsubstituierten Benzophenon-2-carbonsäure und ihres 4'-Chlor-substitutionsprodukts untersucht. Die Befunde gestatten einige Präzisierungen unserer bisherigen Kenntnisse über das chemische Verhalten dieser Verbindungen und sollen deshalb hier kurz beschrieben werden.

Es ergaben sich folgende Resultate:

Carbonsäuren. Die als Ausgangsmaterialien benützten Benzophenon-2-carbonsäuren (Nr. 3, 11, 16 und 17²⁰⁾) lagen, wie das von der Benzophenon-2-carbonsäure bekannt ist, in festem Zustand vollständig und in Lösung weitgehend als Ketocarbonsäuren I vor. Immerhin liess sich in allen untersuchten Fällen die Lactolform II in Dioxanlösung an einer schwachen Bande bei 5,62 μ erkennen (Tab. 1).

Säurechloride. Die untersuchten Säurechloride (Tab. 2, Nr. 19, 21, 23, 24) lagen immer in der ψ -Struktur III vor. Obwohl wir die Chloride mittels PCl_5 , PCl_3 und SOCl_2 hergestellt und z. T. auch die Rohprodukte untersucht haben, konnten wir bisher ein normales Ketocarbonsäurechlorid nicht einmal als Nebenprodukt feststellen. Dies bestätigt den Befund von H. C. MARTIN¹³⁾.



⁹⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **28**, 1231 (1907).

¹⁰⁾ H. SCHMID, M. HOCHWEBER & H. v. HALBAN, Helv. **31**, 354 (1948).

¹¹⁾ R. CRIGEE, P. DEBRUYN & G. LOHAUS, Liebigs Ann. Chem. **583**, 22 (1953).

¹²⁾ K. v. AUWERS & A. HEINZE, Ber. deutsch. chem. Ges. **52**, 584 (1919).

¹³⁾ H. C. MARTIN, J. Amer. chem. Soc. **38**, 1142 (1916).

¹⁴⁾ C. GRAEBE & F. ULLMANN, Liebigs Ann. Chem. **291**, 8 (1896).

¹⁵⁾ C. BÉIS, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **139**, 61 (1904).

¹⁶⁾ N. RABJOHN, M. F. DRUMM & R. L. ELLIOTT, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1631 (1956).

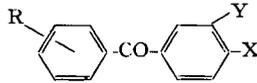
¹⁷⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **28**, 1211 (1907).

¹⁸⁾ S. WAWZONEK, H. A. LAITINEN & S. J. KWIATKOWSKI, J. Amer. chem. Soc. **66**, 830 (1944).

¹⁹⁾ Der Inhalt dieser Mitteilung ist Gegenstand mehrerer Patentanmeldungen.

²⁰⁾ Diese Nummern beziehen sich auf die Substanznummern in den Tab. 1 bis 3.

Tabelle 1. IR.- und UV.-Absorption von Benzophenonderivaten der Formel



Nr.	R	X	Y	C=O-Valenzschwingungen in Dioxanlösung		UV.-Maxima (log ε) in Methanollösung
				Diaryl- keton	andere C=O-Gruppen	
1	H	H	H	6,00 μ		252,5 mμ (4,28)
2	2-COOCH ₃	H	H	5,97 μ	5,80 μ: Ar-COOR	247 mμ (4,22)
3	2-COOH	Cl	H	5,95 μ	5,80 μ: Ar-COOH 5,62 μ (schwach): Lacton	254,5 mμ (4,25)
4	2-COOCH ₃	Cl	H	5,95 μ	5,79 μ: Ar-COOR	
5	2-CON(CH ₃) ₂	Cl	H	6,00 μ	6,08 μ: Ar-CONR ₂	260 mμ (4,28)
6	4-CH ₃	Cl	SO ₂ NH ₂	6,01 μ		
7	2,4-(CH ₃) ₂	Cl	SO ₂ NH ₂			257 mμ (4,26)
8	4-COOH	Cl	SO ₂ NH ₂	5,98 μ	5,79 μ: Ar-COOH	262 mμ (4,34)
9	4-SO ₂ NH ₂	Cl	SO ₂ NH ₂	5,98 μ		259,5 mμ (4,38)
10	4-CONH ₂	Cl	SO ₂ NH ₂	5,99 μ	5,92 μ: Ar-CONH ₂	261,5 mμ (4,37)
11	2-COOH	Cl	SO ₂ NH ₂	5,93 μ	5,81 μ: Ar-COOH 5,62 μ (schwach): Lacton	255 mμ (4,23)
12	2-COOCH ₃	Cl	SO ₂ NH ₂			255 mμ (4,25)
13	2-COOC ₂ H ₅	Cl	SO ₂ NH ₂	5,93 μ	5,82 μ: Ar-COOR	
14	2-CON(CH ₃) ₂	Cl	SO ₂ NH ₂	5,97 μ	6,08 μ: Ar-CONR ₂	259 mμ (4,27)
15	2-CON(C ₂ H ₅) ₂	Cl	SO ₂ NH ₂	5,97 μ	6,12 μ: Ar-CONR ₂	259 mμ (4,24)
16	2-COOH	Cl	SO ₂ Cl	5,92 μ	5,82 μ: Ar-COOH 5,62 μ (schwach): Lacton	
17	2-COOH	CH ₃	SO ₂ NH ₂			254 mμ (4,14)

Ester. Die ohne besondere Vorsichtsmassnahmen aus den Säurechloriden und die aus der Säure hergestellten Ester (Nr. 2, 4, 12 und 13) sind einwandfrei wahre Ketocarbonsäureester.

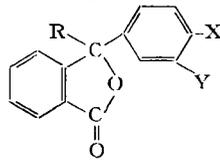
Die Angabe von McMULLEN²¹⁾, wonach sich immer nur die Ester I bilden sollen, ist jedoch unrichtig. Die beiden *ψ*-Ester Nr. 18 und 20 (Tab. 2) konnten ohne wesentliche Schwierigkeiten aus den Säurechloriden und Methanol nach den Literaturangaben⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾²²⁾ hergestellt werden. Man muss dabei beachten, dass sich die *ψ*-Ester nicht nur in saurem Milieu⁸⁾, sondern auch in Gegenwart von Natrium-methylat rasch in die normalen Ester umlagern^{22a)}.

Amide. Die Amide wurden auch bei Abwandlung der Verfahren stets nur in je einer Form erhalten. Während jedoch die N-disubstituierten Amide (Tab. 1, Nr. 5, 14, 15) mit Sicherheit als wahre Ketocarbonsäureamide IV erkannt werden können, müssen sämtliche Amide, die aus den Säurechloriden, oder auch aus den Säuren, mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen hergestellt wurden (Tab. 3, Nr. 27, 28, 33, 37, 39, 40, 41, 42 und 43) als *ψ*-Amide bezeichnet werden, weil sie

²¹⁾ T. C. McMULLEN, J. Amer. chem. Soc. **38**, 1228 (1916).

²²⁾ M. S. NEWMAN & CH. D. McCLEARY, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1537 (1941).

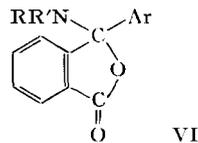
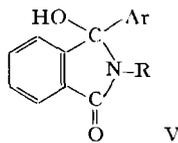
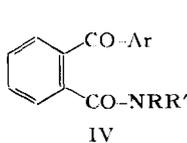
^{22a)} J. R. SCHAEFFGEN, F. H. VERHOEK & M. S. NEWMANN, J. Amer. chem. Soc. **67**, 253 (1945).

Tabelle 2. UV.- und IR.-Absorption von γ -Lactonderivaten der Formel

Nr.	X	Y	R	C=O-Valenzschwingung (Dioxanlösung)	UV.-Spektren in Methanollösung Maxima (log ϵ)	
18 ⁶⁾ 7)	H	H	OCH ₃	5,63 μ	{ 277 m μ (3,16) { 284 m μ (3,15)	
19	H	H	Cl	5,58 μ		
20 ⁸⁾	Cl	H	OCH ₃	5,62 μ		
3	Cl	H	OH	(5,62 μ)		
21	Cl	H	Cl	5,57 μ		
22	Cl	SO ₂ NH ₂	H	5,63 μ		
11	Cl	SO ₂ NH ₂	OH	(5,62 μ)		
23	Cl	SO ₂ NH ₂	Cl	5,55 μ		
24	Cl	SO ₂ Cl	Cl	5,55 μ		
25 ²³⁾				5,69 μ		{ 227,5 m μ (4,01) { 272,5 m μ (3,12) { 280,5 m μ (3,05) sauer: { 218,5 m μ (4,08)
26				5,65 μ		

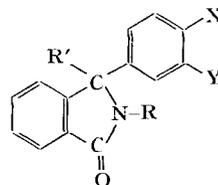
weder im UV.- noch im IR.-Spektrum die charakteristischen Eigenschaften der Ketocarbonsäure-Derivate IV zeigen.

Während für das Säurechlorid und für die Ester nur zwei isomere Formeln möglich sind, kommen für die Amide, wie im Prinzip schon H. MEYER¹⁷⁾ auseinandergesetzt hat, wesentlich mehr Formulierungsmöglichkeiten in Betracht. Ausser der normalen Form IV ist eine Hydroxy-lactam- V, eine Amino-lacton- VI und eine cyclische Iminoäther-Formel VII möglich, neben zwei (tautomeren) Imino-carbonsäure-Formeln VIII.



²³⁾ D. D. WHEELER, D. C. YOUNG & D. S. ERLEY, J. org. Chemistry **22**, 547 (1957).

Tabelle 3. IR.- und UV.-Absorption von Lactamderivaten der Formel



Nr.	X	Y	R	R'	C=O-Valenzschwingung (Dioxanlösung)	ν O-H (Methylenchloridlösung)	ν N-H	UV.-Spektrum in Methanol Max. (log ϵ)
27 ¹⁴⁾	H	H	H	OH	5,83 μ	2,83 μ	2,94 μ	< 220 m μ
28 ²⁴⁾	H	H	C ₂ H ₅	OH	5,88 μ	2,82 μ	—	< 220 m μ
29 ²⁴⁾	«Hydrochlorid von Nr. 28»				5,87 μ ^{a)}	—	—	270 m μ (4,04)
30	H	H	C ₂ H ₅	Cl	5,85 μ	—	—	< 220 m μ
31	H	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	5,87 μ	—	—	< 220 m μ
32	H	H	C ₂ H ₅		5,90 μ	—	—	< 220 m μ
33	Cl	H	H	OH	5,82 μ	2,83 μ	2,93 μ	223 m μ (ca. 4,4)
34	Cl	H	H	Cl	5,80 μ	—	—	< 220 m μ
35	Cl	H	H	OCH ₃	5,82 μ	—	2,94 μ	< 220 m μ
36	Cl	H	H		5,84 μ	—	2,93 μ	< 220 m μ
37	Cl	H	CH ₃	OH	5,87 μ	—	—	223 m μ (ca. 4,4)
38	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	5,85 μ	—	—	223 m μ (ca. 4,4)
39	Cl	SO ₂ NH ₂	H	OH	5,82 μ	—	—	< 220 m μ
40	Cl	SO ₂ NH ₂	CH ₃	OH	5,85 μ	—	—	< 220 m μ
41	Cl	SO ₂ NH ₂	C ₂ H ₅	OH	5,86 μ	—	—	< 220 m μ
42	Cl	SO ₂ NH ₂	C ₄ H ₉ (n)	OH	5,85 μ	—	—	< 220 m μ
43	Cl	SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₁₁ (cyclo)	OH	5,88 μ	2,84 μ	2,93/ 3,03 μ	< 220 m μ
44	Cl	SO ₂ NH ₂	H	OCH ₃	5,80 μ	—	2,93/ 3,01 μ	< 220 m μ
45	Cl	SO ₂ NH ₂	H	OC ₂ H ₅	5,80 μ	—	—	< 220 m μ
46	Cl	SO ₂ NH ₂	H	OC ₄ H ₉ (n)	5,80 μ	—	—	< 220 m μ
47 ²⁵⁾ ²⁶⁾					5,83 μ	2,83 μ	2,93 μ	{ 220 m μ (4,01) { 228 m μ (3,93) { 272 m μ (3,19) { 281 m μ (3,12)
48 ²⁷⁾					5,84 μ	—	2,93 μ	{ < 220 m μ { 241,5 m μ (4,35) { sh271 m μ (3,45) { sh278 m μ (3,43) { sh288 m μ (3,39)

a) In Nujolverreibung. Weitere Banden bei 6,05 μ (C=N), 3,68, 3,91 und 4,08 μ (Hydrochlorid und Carbonsäure).

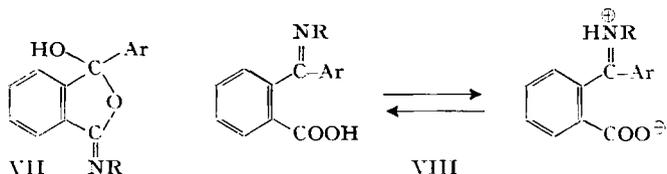
²⁴⁾ F. SACHS & A. LUDWIG, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 388 (1904).

²⁵⁾ A. DUNET & A. WILLEMART, Bull. Soc. chim. France **1948**, 1081.

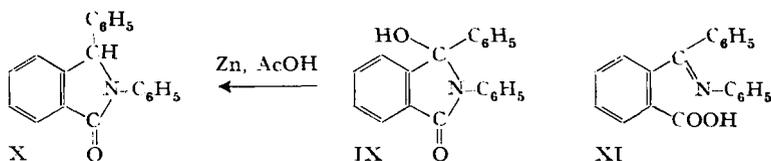
²⁶⁾ A. DUNET & A. WILLEMART, Bull. Soc. chim. France **1948**, 887.

²⁷⁾ A. DUNET & A. WILLEMART, Bull. Soc. chim. France **1948**, 889.

Von diesen Formeln war nach dem Ausschluss der normalen Form IV vor allem die Aminolacton-Form VI in Betracht zu ziehen. Für sie sprach einerseits die Bildung dieser Amide aus den ψ -Säurechloriden und andererseits die Reduktion des Amids



Nr. 39 (Tab. 3) mittels Zink und Salzsäure oder 90-proz. Essigsäure zum Lacton Nr. 22 (Tab. 2). Das letztere Resultat wäre auch von der Formel VII aus verständlich gewesen, schien jedoch gegen die Lactam-Formel V zu sprechen, weil H. MEYER¹⁷⁾ durch Reduktion des als Lactam IX formulierten Anilids (Smp. 221°) 1-Oxo-2,3-diphenyl-isoindolin (X) erhielt²⁸⁾.

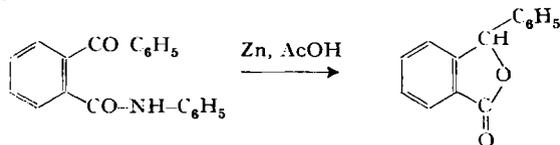


Andererseits scheint das längst bekannte Amid der Benzophenon-2-carbonsäure, das wegen seines Abbaus nach HOFMANN zu 2-Amino-benzophenon¹⁴⁾ ursprünglich als Ketonamid (IV, R = R' = H) aufgefasst wurde, nach dem Smp. mit dem Produkt der GRIGNARD-Reaktion von Phenylmagnesiumbromid mit Phtalimid¹⁵⁾ und mit N-Acetylphtalimid¹⁶⁾ identisch zu sein, das als Derivat der Lactamform (V, R = H) formuliert worden ist. Nach den polarographischen Resultaten¹⁸⁾ soll ein Gleichgewichtsgemisch von ca. einem Drittel Keto-amid-Form mit zwei Dritteln der Lactam-Form vorliegen.

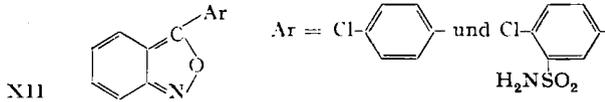
Es war deshalb notwendig, sämtliche möglichen Formeln in Betracht zu ziehen und auf Grund von chemischen und physikalisch-chemischen Befunden zu einer Entscheidung zu gelangen.

In Anbetracht der Möglichkeit von tautomeren Reaktionsweisen der besprochenen ψ -Amide darf man aus Umsetzungsprodukten nur mit grosser Vorsicht auf die Struktur des Ausgangsmaterials schliessen. Die bereits angeführte Reduktion ist ein Beispiel für eine nicht beweiskräftige Reaktion. Auch aus den Ergebnissen des HOFMANN'schen Abbaus der ψ -Amide Nr. 33 und 39 haben wir keine Hinweise auf die Struktur erhalten können. Es entstanden dabei statt der erwarteten Amine¹⁴⁾

²⁸⁾ Dieses Argument verliert allerdings dadurch an Gewicht, dass WAWZONEK und Mitarb.¹⁸⁾ das von MEYER als ψ -Anilid (IX) angesehene Produkt vom Smp. 221° als Anil (XI) betrachten, und dass das nach H. MEYER und nach WAWZONEK als wahres Anilid anzusprechende Produkt vom Smp. 195° bei gleicher Reduktion ebenfalls ein Lacton lieferte¹⁷⁾:



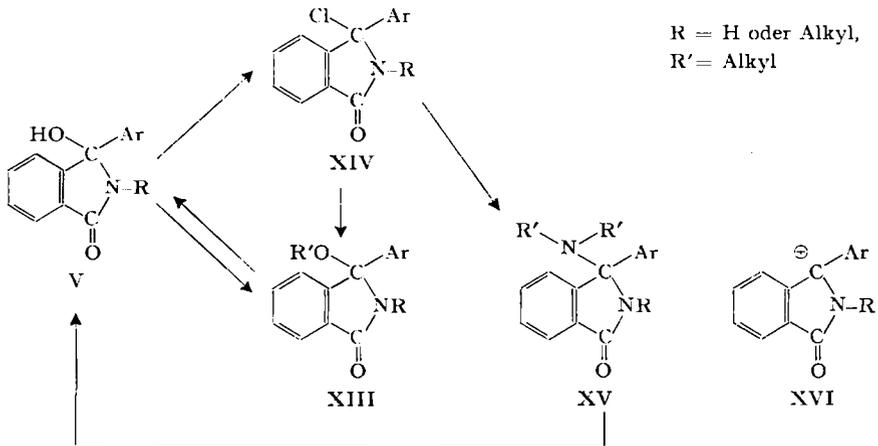
Verbindungen, die 2 H-Atome weniger enthalten und vermutlich als 3-Arylanthranil-Derivate XII anzusehen sind. Ihre Entstehung dürfte darauf zurückzuführen sein, dass die primär gebildeten Amine von der Hypobromitlösung leichter angegriffen werden als das Amid.



Wertvolle Hinweise haben uns dagegen ein paar einfache Reaktionen geliefert, besonders die leichte Bildung von Äthern XIII mit niederen aliphatischen Alkoholen (die Reaktion wurde besonders am Amid Nr. 39 studiert). Die Ätherbildung entzog sich zunächst der Erkenntnis, weil die Summenformel der durch kurzes Kochen des Amids mit Methanol oder Äthanol in Gegenwart von einer Spur Salzsäure erhaltenen Produkte auf $C_{14}H_{11}O_4N_2ClS + R-OH$ lautet und somit das Amid mit Kristallalkohol vortauscht. Beim Äthyläther liess sich jedoch durch KARL-FISCHER-Titration ein Mol. Kristallwasser nachweisen, während der Methyläther später durch azeotrope Destillation mit Benzol wasserfrei erhalten werden konnte. Der Butyläther wurde schon durch Kochen des Amids (Nr. 39) mit Butanol ohne Säurezusatz gebildet und wasserfrei erhalten. Diese Äther können auch aus den ψ -Amiden mit Dimethylsulfat und durch hintereinander folgende Behandlung mit Thionylchlorid und Alkoholen (über die Chloride XIV) hergestellt werden. Über die Chloride lässt sich die Hydroxylgruppe der ψ -Amide auch gegen substituierte Aminogruppen austauschen.

Sowohl die Äther, wie die Aminoderivate XV lassen sich mit verdünnten Säuren leicht wieder zu den ψ -Amiden verseifen, aus denen sie hergestellt wurden.

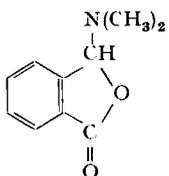
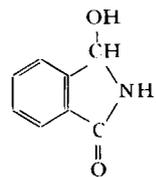
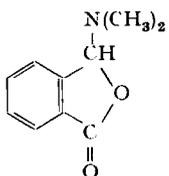
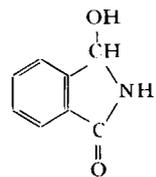
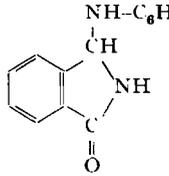
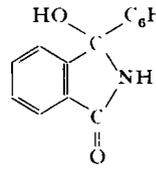
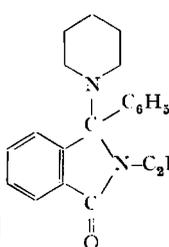
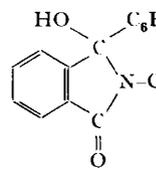
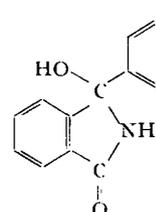
Aus diesen Resultaten muss man schliessen, dass die ψ -Amide eine Hydroxylgruppe aufweisen, die reversibel durch Chlor, Alkoxyl- und Amino-Reste ersetzt werden kann. Diese Tatsache schliesst die Aminolacton-Formel VI aus und erinnert an das Verhalten des Hydroxyphtalimidins (1-Oxo-3-hydroxy-isoindolin)²⁶⁾²⁷⁾. Demgemäss sind die ψ -Amide am besten als Lactame V zu deuten und die angeführten Reaktionen wie folgt zu formulieren:



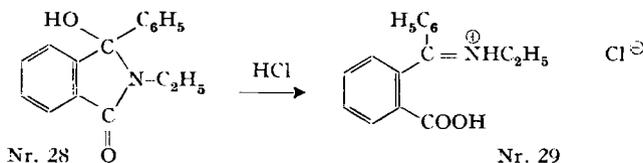
Die auffallende Reaktionsfähigkeit der Substituenten am mittleren Kohlenstoffatom ist durch die intermediäre Bildung des hier besonders stark resonanzstabilisierten Carboniumions XVI verständlich. Dieses erklärt auch die beim Lösen der ψ -Amide in konz. Schwefelsäure auftretende Gelbfärbung.

Der Beweis für die besprochene Struktur der ψ -Amide erfordert als notwendige Ergänzung die Untersuchung der basischen Eigenschaften unserer Verbindungen im Vergleich zu denjenigen von bekannten Modellsstoffen. In Tab. 4 sind die Resultate einiger potentiometrischen Titrations mit Perchlorsäure in Eisessig zusammengestellt. Die bekannten und als Amine formulierten Verbindungen Nr. 25 und 48 liessen sich glatt titrieren, während die ψ -Amide Nr. 27, 28 und 39, ebenso wie die als Lactam bekannte Verbindung Nr. 47 keine Salze bildeten, wohl aber wieder das Aminolactam Nr. 32. Diese Beobachtungen schliessen für die ψ -Amide die Formeln VI, VII und VIII aus, die alle eine basische Gruppe zeigen, welche unter den gewählten Bedingungen titrierbar sein müsste.

Tabelle 4. Potentiometrische Titration einiger ψ -Amide mit HClO_4 in Eisessig

Substanz Nr.		Verbrauch von HClO_4 (Äquiv.)	Substanz Nr.		Verbrauch von HClO_4 (Äquiv.)
25		0,97	47		Spur
48		1,00	27		0,01
32		1,00	28		Spur
			39		0

Gegen die Stichhaltigkeit dieser Überlegungen scheint zu sprechen, dass SACHS & LUDWIG²⁴⁾ aus dem als Lactam (Nr. 28) formulierten Reaktionsprodukt aus N-Äthyl-Phthalimid und Phenylmagnesiumbromid durch kurzes Erhitzen mit Salzsäure ein gegen Wasser beständiges Hydrochlorid isoliert haben. Wir haben uns vergewissert, dass das auf diesem Weg erhaltene Lactam Nr. 28 identisch ist mit dem N-Äthylamid der Benzophenon-2-carbonsäure und haben auch das beschriebene Hydrochlorid hergestellt. Dieses erwies sich jedoch bei der Untersuchung nicht als Hydrochlorid des Lactams, sondern als Hydrochlorid einer Iminocarbonsäure (Nr. 29). Beispielsweise kann man aus der Lösung des Hydrochlorids durch Alkalizusatz das Lactam nicht ausfällen. Vor allem aber zeigt das Lactam Nr. 28 in neutralem und in saurem Methanol praktisch das gleiche UV.-Spektrum ohne starke Bande bei 270 m μ , während das Hydrochlorid bei dieser Wellenlänge intensiv absorbiert (log ϵ = 4,04).



Spektroskopische Resultate. Die tabellarisch zusammengestellten spektroskopischen Daten zeigen klar, dass sich die wahren Benzophenon-Derivate (Tab. 1) leicht erkennen lassen, und zwar im IR.-Spektrum an der C=O-Valenzschwingung des Diarylketons, die in Dioxanlösung bei 5,92 . . . 6,01 μ (1663–1690 cm^{-1}) beobachtet wird, und im UV.-Spektrum an einem intensiven Maximum bei 247–262 m μ (log ϵ ca. 4,3)⁴⁾. Benzophenonderivate mit einem relativ grossen Substituenten in 2-Stellung (z. B. das Carbonsäure-diäthylamid) unterscheiden sich von den übrigen Verbindungen nicht prinzipiell. Die sterische Hinderung durch den o-ständigen Substituenten genügt also nicht, um die Konjugation und damit das besondere spektroskopische Verhalten der Benzophenonderivate zu unterdrücken.

Alle übrigen untersuchten Verbindungen (Tab. 2 und 3) sind durch das Fehlen der beiden genannten Absorptionen²⁹⁾ als ψ -Derivate charakterisiert. Es zeigt sich dabei, dass man mit Hilfe der C=O-Valenzschwingungen noch weiter zwischen Lactonderivaten (5,55 . . . 5,69 μ entspr. 1758 . . . 1802 cm^{-1}) und Lactamderivaten (5,80 . . . 5,90 μ entspr. 1695 . . . 1724 cm^{-1}) unterscheiden kann³⁰⁾.

UV.-spektroskopisch ist zwischen Amino-lactonen VI und Lactamen V eine Unterscheidung ebenfalls möglich, weil die Spektren der basischen Aminoverbindungen beim Übergang von neutraler zu saurer Lösung eine deutliche Veränderung erfahren, während die Spektren der Lactame (z. B. Nr. 39) bei Zusatz von Säure fast unverändert bleiben. Vor allem aber müssten sich im UV.-Spektrum die Iminocarbonsäuren VIII deutlich erkennen lassen, weil Benzophenonimine ähnlich wie die Ketone absorbieren³¹⁾.

²⁹⁾ Die Absorption der Verbindung Nr. 48 bei 241,5 m μ rührt grossenteils vom Anilinrest her.

³⁰⁾ Vgl. Phthalid: $\nu\text{C}=\text{O}$ ca. 1786 cm^{-1} (F. PRISTERA, *Analyt. Chemistry* **25**, 844 (1953)) mit 1-Oxo-isindolin und dessen 2-Methylderivat: $\nu\text{C}=\text{O}$ ca. 1700 cm^{-1} (W. THEILACKER & W. SCHMIDT, *Liebigs Ann. Chem.* **597**, 95 (1956)).

³¹⁾ Benzophenon und Benzophenonimin geben in Alkohol fast identische Absorptionsspektren: J. MEISENHEIMER & O. DORNER, *Liebigs Ann. Chem.* **502**, 156 (besonders 165) (1933). Vgl. hierzu auch das Ketimin Nr. 29 mit einem Maximum bei 270 m μ (log ϵ 4,05) (Hydrochlorid), bzw. mit einer breiten Schulter bei 230–240 m μ (log ϵ 4,16) (nach Zusatz von Alkali).

Somit sind auch aus spektroskopischen Gründen die ψ -Amide als Hydroxylactame V zu formulieren. Im Gegensatz zu den polarographischen Befunden¹⁸⁾ ist in Dioxanlösung kein Gehalt an Keto-amid (IV) zu erkennen. Auch sonst haben wir keinen Anhaltspunkt dafür gefunden, dass die ψ -Amide als Gleichgewicht von mehreren tautomeren Formen vorliegen könnten.

Schwingungsspektren sind schon verschiedentlich zur Unterscheidung von Keto-lactol-tautomeren Verbindungen zugezogen worden (z. B. ²⁾ ³²⁾ und ²³⁾). Bisher wurden dazu die Verbindungen meist im festen Zustand untersucht. Dabei war es leicht möglich, die kurzwellige γ -Lacton-C=O-Valenzschwingung zu erkennen. Störend machte sich bemerkbar, dass offenkettige Keto-ester-Derivate nicht immer zwei deutlich getrennte C=O-Banden geben, weil diese bisweilen zu nahe beieinander liegen³²⁾. Die Durchsicht der publizierten Spektren zeigt ausserdem, dass auch umgekehrt gewisse Lactonderivate zwei C=O-Maxima zeigen, obwohl nur eine C=O-Gruppe vorliegt. Beispiele dafür sind Phtalaldehydsäure und 3-n-Dodecyl-thiophthalid²³⁾ und Phtalid selbst²⁾. Bei der Untersuchung der Amide haben wir diese Aufspaltung bei Aufnahmen im festen Zustand ebenfalls beobachtet. Ausserdem haben sich aber die Frequenzverschiebungen infolge von zwischenmolekularen H-Brücken ungünstig ausgewirkt. Die Unterscheidung zwischen Lactonen und Lactamen wurde erst möglich, als wir auf die IR.-Spektren in Lösung abstellten, wobei wegen der Schwerlöslichkeit eines Teils der untersuchten Verbindungen hauptsächlich Dioxan als Lösungsmittel benutzt wurde.

Für wertvolle Hilfe danken wir den Herren K. O. ALT (IR.-Spektren), R. DELLEY (UV.-Spektren), Dr. R. W. SCHMID (UV.-Spektren), Dr. M. SOLIVA (potentiometrische Titrations und Umfällungsversuche), Dr. K. STAMMBACH und H. SULSER (potentiometrische Titrations), Dr. M. STÖRI (polarographische Reduktionen), Dr. H. STÜRZINGER (Verbindung Nr. 45), Dr. J. VON DER CRONE (Vergleichssubstanzen Nr. 47 und 48) und Dr. H. WAGNER (Mikroanalysen).

Die UV.-Spektren sind auf zwei Spektrographen BECKMAN DK 2, die IR.-Spektren auf einem Spektrographen PERKIN-ELMER, Mod. 21 (NaCl-Prisma), aufgenommen. Zur Polarographie wurde ein Kathodenstrahl-Polarograph K 1000 der Firma SOUTHERN INSTRUMENTS benutzt.

Experimenteller Teil³³⁾

Benzophenon-2-carbonsäure-methylester (Nr. 2³⁴⁾) wurde aus dem mit Phosphortrichlorid oder mit Thionylchlorid hergestellten rohen ψ -Chlorid nach H. MEYER⁶⁾ durch Stehenlassen oder Erwärmen mit Methanol erhalten. Smp. 51–53°.

Der gleiche Ester entstand aus dem mittels SOCl_2 bereiteten rohen Säurechlorid und Natrium-methylat in Methanol und durch Methylierung der Carbonsäure mit Dimethylsulfat in Soda-lösung.

Umlagerung des ψ -Esters (Nr. 18) *zum norm. Ester.* 1 g ψ -Ester, gelöst in 5 ml Methanol, wurde mit einer Lösung von 0,2 g Natrium in 10 ml Methanol gemischt und 10 Min. bei 25° stehen-gelassen. Beim Eingiessen in Eiswasser schied sich der norm. Methyl ester aus. Smp. 47–49° (roh).

Die Lösung des reinen Methyl esters in konz. H_2SO_4 ist zuerst farblos und gibt mit α -Naphthol keine sofortige Violettfärbung.

ψ -Ester der Benzophenon-2-carbonsäure: 3-Phenyl-3-methoxy-phthalid (Nr. 18). Umsetzung des aus der Carbonsäure mit SOCl_2 hergestellten Säurechlorids mit Methanol nach H. MEYER⁶⁾ gab bei ca. 58–66° schmelzende Kristallite, deren Smp. durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol, Petroläther, Äther und Cyclohexan und Trocknen über P_2O_5 nicht verbessert werden konnte, obwohl das Produkt nach dem IR.-Spektrum vom wahren Ester frei ist. Dagegen stieg der Smp. beim Trocknen über KOH im Vakuum auf 81,5–83°.

Die tiefgelbe Lösung des ψ -Esters in konz. H_2SO_4 gibt beim Zugeben von α -Naphthol sofort eine intensive Violettfärbung.

³²⁾ J. F. GROVE & H. A. WILLIS, J. chem. Soc. **1951**, 877.

³³⁾ Die Smp. sind korrigiert. Bei manchen Verbindungen ist der gefundene Smp., besonders wenn er von Zersetzung begleitet ist, stark von der Geschwindigkeit des Aufheizens und von der subjektiven Beurteilung des Vorgangs abhängig.

³⁴⁾ Die Nummern entsprechen den Substanz-Nummern in den Tab. 1 bis 3.

1-Oxo-2-äthyl-3-phenyl-3-hydroxy-isoindolin (Nr. 28). Das rohe ψ -Chlorid aus 22,6 g Benzophenon-2-carbonsäure und 30 ml SOCl_2 löste man in 50 ml Chloroform und liess die Lösung unter Eiskühlung in 100 ml 75-proz. wässriges Äthylamin und 100 ml Dioxan einfließen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt 21 g eines bei 168–170° schmelzenden Produktes, das sich mit dem nach SACHS & LUDWIG²⁴) aus N-Äthylphtalimid und Phenylmagnesiumbromid hergestellten identisch erwies (Smp., Misch-Smp.).

Das von SACHS & LUDWIG²⁴) als Hydrochlorid beschriebene Produkt (Nr. 29) wurde nach den Literaturangaben hergestellt. Smp. 214–215,5° (roh).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ Ber. C 66,29 H 5,57 Cl 12,26% Gef. C 65,78 H 5,41 Cl 12,01%

Beim Umkristallisieren aus Wasser tritt teilweise Hydrolyse ein und der Smp. geht auf ca. 186° zurück.

1-Oxo-2-äthyl-3-phenyl-3-methoxy-isoindolin (Nr. 31). 12,7 g des ψ -Amids Nr. 28 wurden durch Behandeln mit 20 ml Thionylchlorid in das 3-Chlor-Derivat Nr. 30 verwandelt und nach dem Abdampfen des Thionylchlorids mit 100 ml Methanol übergossen. Nach dem Einengen kristallisierte die Methoxyverbindung aus: 6,6 g, Smp. 67–69° (aus Methanol und dann aus Cyclohexan).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 76,36 H 6,42 N 5,24% Gef. C 76,20 H 6,50 N 5,49%

1-Oxo-2-äthyl-3-phenyl-3-piperidino-isoindolin (Nr. 32). Die wie oben beschrieben aus Nr. 28 hergestellte rohe 3-Chlor-Verbindung wurde in 50 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 25 ml Piperidin versetzt. Das Chloroform wurde hierauf mit Luft abgeblasen und der schmierige Rückstand mit Wasser gewaschen. Beim Verreiben mit Alkohol kristallisierte die Piperidinverbindung aus. 8,3 g roh; Smp. 144–146° (aus Alkohol und dann aus Cyclohexan).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ Ber. C 78,72 H 7,55 N 8,74% Gef. C 78,49 H 7,66 N 8,80%

Das Piperidinderivat löst sich nur wenig in kalter n. Salzsäure. Wenn man es mit ca. 3 Äq. n. HCl 10 Min. unter Rückfluss kocht, kristallisiert beim Erkalten das ψ -Amid Nr. 28 aus (Smp., Misch-Smp.).

ψ -Chlorid der *4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure* (Nr. 21). 39 g 4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure wurden mit 100 ml Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid 5 Std. auf 30–35° erwärmt. Anschliessend wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 66–68°.

Kontrollen mit Hilfe der IR.-Spektren der rohen Chloride zeigten, dass auch mit PCl_5 in Benzol und mit PCl_5 das gleiche ψ -Chlorid gebildet wird.

4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure-methylester (Nr. 4) (vgl. 8)). Die gelbe Lösung von 20 g 4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure in 50 ml 98-proz. Schwefelsäure wurde unter Rühren in 300 ml Methanol gegossen, welches dabei zum Sieden kam. Nach halbstündigem Stehenlassen wurde durch Zugabe von Eis und Wasser auf 1 l verdünnt, wobei der Methylester auskristallisierte. Es wurde abfiltriert, in Wasser angeschlämmt, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und wieder abgesaugt. Ausbeute 16 g. Smp. 110–111° (aus Methanol).

Der gleiche Ester (Smp., Misch-Smp.) wurde auch aus dem ψ -Chlorid (mit SOCl_2 oder mit PCl_5 hergestellt) durch kurzes Erwärmen mit Methanol erhalten. Bei vorsichtiger Aufarbeitung in der Kälte kann dagegen der ψ -Ester⁸) isoliert werden (Smp. 101–102°, Nr. 20).

4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure-dimethylamid (Nr. 5). Das aus 104 g 4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure mit Thionylchlorid wie beschrieben hergestellte rohe ψ -Chlorid liess man unter Eiskühlung bei 15–20° in 384 g 41-proz. Dimethylamin und 260 ml Alkohol eintropfen. Das Dimethylamid kristallisierte aus und wurde nach dem Absaugen aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 98 g vom Smp. 140–142°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$ Ber. C 66,77 H 4,91 N 4,87% Gef. C 66,72 H 4,91 N 5,05%

Dieselbe Verbindung erhielt man aus dem rohen ψ -Chlorid mit Dimethylamin in Dioxan und in Benzol sowie durch 4-stg. Erhitzen des Dimethylammoniumsalzes der 4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure auf 180° im Einschmelzrohr.

ψ -Amid der *4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure*. *1-Oxo-3-(4'-chlor-phenyl)-3-hydroxy-isoindolin* (Nr. 33). 39 g 4'-Chlorbenzophenon-2-carbonsäure wurden mit 100 ml Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid 5 Std. bei 30–35° gehalten. Anschliessend wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert und die zurückbleibende Flüssigkeit bei 20° unter Eiskühlung

in ein Gemisch von 200 ml 25-proz. Ammoniak und 100 ml Alkohol einfließen gelassen. Das ψ -Amid schied sich dabei in Kristallen vom Smp. 192–196° aus. Ausbeute 72% d. Th. Das gereinigte Produkt schmilzt bei 214–217° (aus Alkohol). Das Amid löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit gelber Farbe und lässt sich daraus mit Wasser unverändert ausfällen. Im Gegensatz zur Carbonsäure gibt es mit α -Naphтол in Schwefelsäure keine sofortige Violettfärbung. Es lässt sich polarographisch nicht reduzieren.

$C_{14}H_{10}O_2NCl$	Ber. C 64,73	H 3,89	N 5,39	Cl 13,66%
	Gef. „ 64,63	„ 3,79	„ 5,51	„ 13,75%

Das gleiche ψ -Amid wurde erhalten, wenn das Säurechlorid in Benzollösung mittels PCl_5 hergestellt und die Lösung anschliessend mit NH_3 -Gas umgesetzt wurde und ebenso durch 4-stg. Erhitzen des Ammoniumsalzes der 4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure auf 180° im Rohr.

Reaktionen des ψ -Amids der 4'-Chlorbenzophenon-2-carbonsäure. – 1. *Methyläther (Nr. 35).* 26 g des ψ -Amids Nr. 33 wurden mit 50 ml Thionylchlorid 15 Min. auf 45–50° erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand (Nr. 34) in 50 ml Methanol gelöst. Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus. Beim Umkristallisieren aus Benzol isolierte man neben 3 g unverändertem Ausgangsmaterial 7,2 g der Methoxyverbindung vom Smp. 161°.

$C_{15}H_{12}O_2NCl$	Ber. C 65,80	H 4,42	N 5,12	Cl 12,96%
	Gef. „ 65,91	„ 4,22	„ 5,20	„ 12,84%

Es gelang nicht, diese Verbindung durch Methylierung mit Diazomethan in Dioxan und Äther darzustellen; das ψ -Amid Nr. 33 wurde dabei fast vollständig zurückgewonnen.

2. *1-Oxo-3-(4'-chlor-phenyl)-3-piperidino-isoindolin (Nr. 36).* Das wie vorstehend beschrieben aus 26 g ψ -Amid (Nr. 33) und 50 ml Thionylchlorid hergestellte Rohchlorid wurde in 100 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung portionenweise mit 60 ml Piperidin versetzt. Das Chloroform wurde mit Luft abgeblasen und die so erhaltene halbste Masse mit 50 ml kaltem Alkohol verrührt. Hierauf wurden die Kristalle abfiltriert und bei 20° über Calciumchlorid getrocknet. 28 g, Smp. 205–206°.

$C_{19}H_{19}ON_2Cl$	Ber. C 69,81	H 5,87	N 8,57	Cl 10,85%
	Gef. „ 69,81	„ 6,01	„ 8,42	„ 10,68%

Der direkte Austausch der Hydroxylgruppe gegen den Piperidinrest bei 40° gelang nicht. Das Isoindolinderivat Nr. 33 blieb unverändert.

Wenn das Piperidinderivat Nr. 36 mit ca. 3 Äq. n. HCl 10 Min. gekocht wird, kristallisiert beim Erkalten das ψ -Amid Nr. 33 aus. Auch beim Kochen mit Wasser allein findet allmählich Verseifung statt.

3. *HOFMANN'scher Abbau des ψ -Amids (Nr. 33).* Zu einer Aufschlammung von 130 g des ψ -Amids in 400 ml 12,5-proz. Kalilauge wurden bei 10° innert 30 Min. 26 ml Brom getropft. Nach 45 Min. goss man die rötliche und etwas klebrige Suspension in 240 ml einer bei 70–75° gehaltenen 33-proz. Kalilauge und rührte 2 Std. bei dieser Temperatur. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Produkt ergab beim Umkristallisieren 10 g einer Verbindung vom Smp. 156–158°, der vermutlich die Formel des 3-(4'-Chlorphenyl)-anthranils zukommt.

$C_{13}H_9ONCl$	Ber. C 67,99	H 3,51	N 6,10	Cl 15,43%
	Gef. „ 67,98	„ 3,67	„ 6,23	„ 15,50%

Das UV.-Spektrum in Methanol zeigt Maxima bei 252 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,20), 260 $m\mu$ (4,25) und bei 346 $m\mu$ (4,24). Das IR.-Spektrum (Nujolverreibung und Lösungen in Dioxan und Methylchlorid) zeigt weder N-H- oder O-H- noch C=O-Valenzschwingungen, jedoch eine C=C- oder C=N-Valenzschwingung bei 6,11 μ .

4. *Ringschluss zu 3-Chloranthrachinon.* 30 g des ψ -Amids (Nr. 33) wurden mit 100 g 26-proz. Oleum 4 Std. bei 130–135° gehalten. Durch Eingiessen in Wasser, Absaugen und Umkristallisieren aus Aceton erhielt man 11 g 3-Chloranthrachinon vom Smp. 211–212°.

Das gleiche Produkt erhielt man unter gleichen Bedingungen auch aus dem 4'-Chlor-benzophenon-2-carbonsäure-dimethylamid (Nr. 5).

$C_{14}H_7O_2Cl$	Ber. C 69,27	H 2,91	Cl 14,62%	Gef. C 69,23	H 2,93	Cl 14,52%
------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

1-Oxo-2-methyl-3-(4'-chlorphenyl)-3-hydroxy-isoindolin (Nr. 37). 10 g ψ -Chlorid Nr. 21 wurden in 50 ml 35-proz. wässriges Methylamin und 50 ml Methanol eingetragen und damit 15 Min. bei

50° gerührt. Durch Destillation mit Wasserdampf wurden Methanol und Methylamin grossenteils entfernt, wobei das Reaktionsprodukt ausfiel. Ausbeute 8 g, Smp. 196–199,5° (aus Benzol).

$C_{15}H_{12}O_2NCl$ Ber. C 65,80 H 4,42 N 5,12% Gef. C 66,00 H 4,59 N 5,31%

Dieselbe Verbindung wurde durch 4-stg. Erhitzen des Methylammoniumsalses der 4'-Chlorbenzophenon-2-carbonsäure im Rohr auf 180° erhalten.

1-Oxo-2-methyl-3-(4'-chlor-phenyl)-3-methoxy-isoindolin (Nr. 38). Zu einer Aufschlammung von 13 g des ψ -Amids Nr. 27 in 25 ml Dioxan und 100 ml 5-n. Natronlauge wurden innert 30 Min. bei 50° 12,6 g Dimethylsulfat getropft und das Ganze noch 1 Std. bei 90° gerührt. Nach dem Erkalten erhielt man aus der sich abtrennenden Dioxanschicht durch Verdünnen mit Wasser 7,5 g des methylierten Produkts. Smp. 83–85°.

$C_{16}H_{14}O_2NCl$ Ber. C 66,77 H 4,91 N 4,87 Cl 12,33%
Gef. „ 66,82 „ 5,11 „ 5,02 „ 12,44%

3'-Chlorsulfonyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure (Nr. 16). 70 g 3'-Amino-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure wurden bei 70° in 300 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 63 g 38-proz. Salzsäure mit 44 g 40-proz. Natriumnitritlösung bei 10–15° diazotiert.

In der Zwischenzeit wurden 200 ml 30-proz. SO_2 -Lösung in Eisessig bereitet und bei 0–5° mit einer Lösung von 10 g Kupfer(II)-chlorid-dihydrat in 12 ml Wasser versetzt. Die Diazolösung wurde dann unter Rühren in 10 Min. hinzugegeben, wobei die Temperatur auf etwa 30° stieg. Nach 2 Std. wurde abgenutscht, mit warmem Wasser nachgewaschen und im Vakuum bei 70° getrocknet. Ausbeute 88 g, Smp. 175–180,5° unter HCl-Entwicklung bzw. 183–185° (aus Chloroform oder Benzol).

3'-Sulfamyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure (Nr. 17). –a) 45 g 3'-Chlorsulfonyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure (Nr. 16) wurden bei 0–10° in 80 ml konz. Ammoniak eingetragen (ca. 2 Std.). Die Lösung wurde bei 40° über Kohle und Hyflo filtriert, im Vakuum eingengt, dann auf 80° erhitzt und mit Salzsäure angesäuert. Man liess erkalten, nutschte ab, wusch mit Wasser und Essigester. Rohausbeute 23 g. Kristallisation aus Alkohol-Wasser gab 20 g vom Smp. 223–225° (Zers. stark abhängig von der Geschwindigkeit des Erhitzens).

b) Die gleiche Säure wurde auch durch partielle Versifung aus dem ψ -Amid (Nr. 39) erhalten: 23 g des ψ -Amids wurden hiezu mit 40 ml 2-n. Natronlauge 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde heiss über Kohle und Hyflo filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Säure ist mit obigem Produkt identisch.

$C_{14}H_{10}O_5NSCl$ Ber. C 49,49 H 2,97 N 4,13 Cl 10,44%
Gef. a) „ 49,60 „ 2,84 „ 4,28
b) „ 49,65 „ 2,95 „ 4,28 „ 10,39%

Die Säure löst sich in konz. H_2SO_4 mit gelber Farbe; beim Zugeben von wenig α -Naphthol entsteht eine rotviolette Färbung.

3'-Sulfamyl-4'-methyl-benzophenon-2-carbonsäure (Nr. 17) erhielten wir in analoger Weise aus 3'-Amino-4'-methyl-benzophenon-2-carbonsäure (Smp. roh 164°) über die 3'-Chlorsulfonyl-4'-methyl-benzophenon-2-carbonsäure (Smp. roh ca. 163°) in ca. 30-proz. Ausbeute. Smp. 201–202° (aus Wasser).

$C_{15}H_{13}O_5NS$ Ber. C 56,41 H 4,11 N 4,38 S 10,04%
Gef. „ 56,24 „ 4,17 „ 4,30 „ 9,72%

3-(3'-Sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-3-chlor-phtalid (Nr. 23). 10 g 3'-Sulfamyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure (Nr. 11) wurden mit 40 ml Thionylchlorid 3–4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann im Vakuum unter zweimaliger Zugabe von etwas Chloroform abgedampft. Man erhielt 11 g eines pulvrigen weissen Rückstandes, dessen Smp. bei 165–179° (Zers.) liegt. Die Analyse des Rohproduktes ergab:

$C_{14}H_9O_4NSCl_2$ Ber. C 46,94 H 2,53 Cl 19,80% Gef. C 46,88 H 2,59 Cl 19,77%

3'-Sulfamyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure-methylester und -äthylester (Nr. 12 und 13). Zur Herstellung des Methylesters wurden 21 g rohes ψ -Chlorid (Nr. 23) in 80 ml Methanol heiss gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Man engte im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus Essigester um. Smp. 178,5–181,8°.

$C_{15}H_{12}O_5NSCl$ Ber. C 50,92 H 3,42 Cl 10,02% Gef. C 50,86 H 3,40 Cl 10,03%

Der Äthylester wurde analog hergestellt. Smp. 150,5–153°.

$C_{16}H_{14}O_5NSCl$ Ber. C 52,26 H 3,84 Cl 9,64% Gef. C 52,31 H 3,73 Cl 9,75%

3'-Sulfonyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure-dialkylamide. – a) *Dimethylamid* (Nr. 14). 22 g rohes ψ -Chlorid Nr. 23, in 60 ml Chloroform suspendiert, wurden bei 0–10° zu 70 ml wässrigem Dimethylamin (44-proz.) unter Rühren zugegeben. Dann wurde auf 40° erwärmt, Lösungsmittel und Dimethylamin im Vakuum verdampft und der Rückstand kongosauer gestellt. Das Produkt wurde abgenutscht, mit Natriumhydrogencarbonat in Alkohol behandelt und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 11,4 g, Smp. 173–175°.

$C_{16}H_{16}O_4N_2SCl$ Ber. C 52,39 H 4,12 S 8,73% Gef. C 52,12 H 4,06 S 8,75%

b) *Diäthylamid* (Nr. 15): analog hergestellt; Smp. 202–204° (aus Alkohol).

$C_{18}H_{19}O_4N_2SCl$ Ber. C 54,75 H 4,85 Cl 8,98% Gef. C 54,80 H 4,76 Cl 9,03%

In Übereinstimmung mit der spektroskopisch festgestellten Struktur als norm. Ketocarbonsäure amid lässt sich die Verbindung polarographisch reduzieren. $E_{1/2}$ korr. = –1,31 V, –1,36 V und –1,31 V in 0,1-n. Tetrabutylammoniumjodid in 50-proz. Dioxan bzw. in den Pufferlösungen I und II⁵⁾¹⁸⁾.

3-(3'-Chlorsulfonyl-4'-chlor-phenyl)-3-chlor-phthalid (Nr. 24). 74 g gut getrocknete, rohe 3'-Chlorsulfonyl-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure wurden unter Rühren zu 85 ml Thionylchlorid gegeben, wobei die Gasentwicklung spontan einsetzte. Durch allmähliches Erwärmen, am Schluss bis zum Sieden, liess sich die Umsetzung in 2 Std. zu Ende führen. Beim Abkühlen kristallisierte das 3-(3'-Chlorsulfonyl-4'-chlor-phenyl)-3-chlor-phthalid aus.

Das überschüssige Thionylchlorid wurde durch Evakuieren entfernt und der rötliche, kristalline Rückstand aus ca. 120 ml Chloroform umkristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge wurden insgesamt 51 g ψ -Chlorid erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform lag der Smp. bei 142–144,5° (unter leichter Zersetzung).

$C_{14}H_7O_4SCl_3$ Ber. C 44,53 H 1,87 Cl 28,17% Gef. C 44,75 H 1,89 Cl 28,45%

Das gleiche ψ -Chlorid wurde auch erhalten, als die Säure mit Phosphorpentachlorid oder mit Phosphortrichlorid in Chloroform erhitzt wurde.

1-Oxo-3-(3'-sulfonyl-4'-chlor-phenyl)-3-hydroxy-isoindolin (Nr. 39). 15 g ψ -Chlorid Nr. 24 (einmal aus Chloroform umkristallisiert) werden in ca. 35 ml Chloroform bei 60° gelöst und in 50 ml einer gekühlten Lösung von Alkohol-Ammoniak-Wasser (ca. 30:30:40 Gew.%) bei 0–10° unter Rühren zugetropft. Anschliessend wird auf 40° erwärmt und im Vakuum auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingengt. Dabei fällt das ψ -Amid Nr. 39 als Kristallbrei an. Man nutsch ab, wäscht mit warmem Wasser nach und saugt im Vakuum ab.

Dieses Rohprodukt wird von sauren Anteilen auf folgende Weise befreit: Man löst in 140 ml 80-proz. Alkohol in der Hitze, kühlt auf 40° ab, reinigt die Lösung mit Tierkohle (das Kristallisieren setzt nur sehr langsam ein), gibt 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung zu und engt die Lösung im Vakuum auf ca. $\frac{2}{5}$ des ursprünglichen Volumens ein. Dabei scheiden sich 11 g weisse Kristalle ab. Das Produkt wird durch Umkristallisieren aus 50-proz. Essigsäure weiter gereinigt. Smp. ab 218° (Zers.); bei langsamem Erhitzen kann auch der Smp. 262–264° erreicht werden.

$C_{14}H_{11}O_4N_2SCl$ Ber. C 49,63 H 3,27 N 8,27 S 9,45 Cl 10,47%
Gef. „ 49,64 „ 3,27 „ 8,35 „ 9,32 „ 10,50%

Konz. H_2SO_4 löst mit gelber Farbe. α -Naphthol gibt keine Violettfärbung. Die Verbindung war unter den von WAWZONEK und Mitarbeitern⁵⁾¹⁸⁾ angegebenen Bedingungen polarographisch nicht reduzierbar.

Die gleiche Verbindung wurde auch aus 6 g ψ -Chlorid Nr. 23 durch Zugabe zu 40 ml konz. Ammoniak und 20 ml Alkohol in der Kälte erhalten. Aufarbeitung wie vorstehend beschrieben. Ausbeute 3,9 g; Smp. 217° (Zers.), ebenso Misch-Smp. mit dem aus dem Dichlorid Nr. 24 hergestellten Produkt.

Reaktionen des ψ -Amids Nr. 39. – 1. *Hydratbildung.* a) 5,0 g Amid Nr. 39 wurden in der nötigen Menge 2-n. Natronlauge gelöst. Die Lösung wurde auf 1 l verdünnt, filtriert und mit 2-n. Salzsäure kongosauer gestellt. Nach beendeter Kristallisation wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ca. 2 Std. bei 70°/12 Torr getrocknet.

b) Man löste 5,0 g Amid in 30 ml konz. H_2SO_4 und goss sofort in 1 l eisgekühltes Wasser. Nach beendeter Kristallisation wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

$C_{14}H_{11}O_4N_2SCl, H_2O$	Ber. C 47,13	H 3,60	N 7,85	S 8,98	Cl 9,93%
	Gef. „ 47,21	„ 3,75	„ 8,04	„ 9,18	„ 9,94% (a)
	Gef. „ 47,37	„ 3,76	„ 7,96	„ 9,05	„ 10,00% (b)

Das gleiche hydratisierte Amid wird bisweilen auch beim Umkristallisieren aus Wasser erhalten. Während das IR.-Spektrum des festen Hydrats von demjenigen des wasserfreien Amids völlig verschieden ist, sind die Spektren von wasserfreier Form und Hydrat in Dioxanlösung praktisch identisch; jedoch zeigt das Hydrat zusätzlich Banden bei 2,81/2,86 μ (mittel) und bei ca. 6,1 μ (schwach, breit), die auf Wasser zurückgehen.

2. *Reduktion.* 34 g des ψ -Amids Nr. 39 wurden in 800 ml 50-proz. Äthanol gelöst und mit 50 g Zinkstaub unter Rückfluss gekocht. Gleichzeitig liess man innert 2 Std. 330 g konz. Salzsäure eintropfen. Nach weiteren 2 Std. liess man erkalten, filtrierte ab und kochte den Rückstand mit 3 l Äthanol aus. Beim Erkalten kristallisierten aus dem Alkohol 23 g 3-(3'-Sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-phtalid (Nr. 22) vom Smp. 231–233° bzw. 238–239° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{10}O_4NSCl$	Ber. C 51,94	H 3,12	N 4,33	Cl 10,94%
	Gef. „ 51,92	„ 3,09	„ 4,28	„ 10,91%

Reduktion mit Zink und 90-proz. Essigsäure lieferte das gleiche Produkt.

3. *HOFMANN'scher Abbau.* Die Reaktion wurde gleich ausgeführt wie der Abbau des ψ -Amids Nr. 33. Das Produkt wird durch Zusatz von Ammoniumsulfat zur alkalischen Reaktionslösung ausgefällt und aus Alkohol kristallisiert. Smp. 244,5–246°. UV.-Spektrum (in Methanol): Maxima bei 255,5 $m\mu$ (4,25), 261,5 $m\mu$ (4,23) und 348,5 $m\mu$ (4,25). IR.-Spektrum (in Dioxan): 3,12/3,25 μ (NH), keine C=O-Banden, 6,11 μ (C=C oder C=N).

$C_{13}H_9O_3N_2SCl$	Ber. C 50,57	H 2,94	N 9,08	S 10,39	Cl 11,48%
	Gef. „ 50,66	„ 2,91	„ 9,16	„ 10,46	„ 11,50%

4. *Äther des ψ -Amids Nr. 39.* a) *Methyläther (Nr. 44).* 2 g ψ -Amid (Nr. 39) wurden in 110 ml Methanol, welche 0,48 g HCl enthielten, gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann destillierte man das Methanol ab, zuletzt im Vakuum, und kristallisierte den Rückstand aus Methanol um. Smp. 121–123,5° (Zers.). Dieses Produkt enthält Kristallwasser. Nach Lösen in Benzol, Filtrieren und Einengen kristallisiert die wasserfreie Verbindung vom Smp. 198–201°.

$C_{15}H_{13}O_4N_2SCl$	Ber. C 51,04	H 3,72	OCH_3 8,80%	Gef. C 51,23	H 3,74	OCH_3 8,84%
-------------------------	--------------	--------	---------------	--------------	--------	---------------

b) Ebenso wurde mit Äthanol der *Äthyläther* (Nr. 45) hergestellt. Smp. 120–124° (aus Alkohol).

$C_{16}H_{15}O_4N_2SCl, H_2O$	Ber. C 49,93	H 4,42	N 7,28	S 8,32	Cl 9,23%
	Gef. „ 49,91	„ 4,48	„ 7,34	„ 8,43	„ 9,28%
Ber. OC_2H_5	11,70	H_2O 4,68%	Gef. OC_2H_5	11,98	H_2O 5,6% (K. FISCHER)

c) Der *Butyläther* (Nr. 46) wurde durch Erhitzen mit n-Butanol unter Rückfluss erhalten. Smp. 182,5–185,5°.

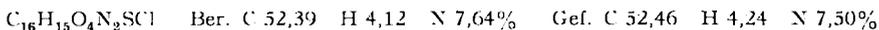
$C_{18}H_{19}O_4N_2SCl$	Ber. C 54,75	H 4,85	OC_4H_9 18,50%
	Gef. „ 54,85	„ 5,01	„ 17,88%

Der Äthyl- und der Butyläther wurden beim Lösen in heisser 50-proz. Essigsäure verseift, so dass in beiden Fällen das ψ -Amid (Nr. 39) auskristallisierte. Der Methyläther kristallisierte unter den gleichen Bedingungen im wesentlichen unverändert wieder aus (Smp. 117–121°, keine Depression mit dem ursprünglichen Methyläther). Er wird jedoch beim kurzen Erwärmen mit viel verdünnter HCl ebenfalls zum Amid (Nr. 39) verseift.

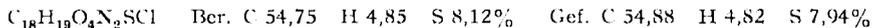
1-Oxo-2-alkyl-3-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-3-hydroxy-isoindoline. – a) N-Methylderivat (Nr. 40). 29 g rohes ψ -Chlorid Nr. 23 wurden in 60 ml Chloroform angeschlämmt und allmählich unter Kühlung bei 0–10° zu 50 ml wässriger 35-proz. Methylaminlösung gegeben. Anschliessend wurde 10 Min. auf 40° erwärmt und dann im Vakuum von Chloroform und Methylamin befreit. Der Rückstand wurde aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 17 g, Smp. 218–226° (Zers.). Nach Entfernung von sauren Anteilen (wie bei der Herstellung des ψ -Amids Nr. 39 beschrieben) und Kristallisation aus Alkohol wurden 8 g des N-Methylderivates vom Smp. 232–234° (Zers.) erhalten.

$C_{15}H_{13}O_4N_2SCl$	Ber. C 51,06	H 3,71	N 7,94	S 9,09	Cl 10,05%
	Gef. „ 51,05	„ 3,49	„ 8,15	„ 9,10	„ 10,00%

b) Das *N*-Äthylderivat (Nr. 41) wurde in entsprechender Weise hergestellt. Smp. 216,5–219° (aus wässrigem Alkohol).



c) Das *N*-Butylderivat (Nr. 42) wurde durch Umsetzung von 20 g rohem ψ -Chlorid mit 30 g *n*-Butylamin in 20 ml Alkohol bei 0–10° erhalten. Nach Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, erhält man 15 g eines Produktes vom Smp. 221,5–224°.



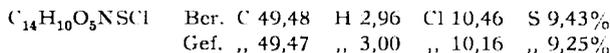
d) Zur Herstellung des *N*-Cyclohexylderivats (Nr. 43) wurden 31 g rohes ψ -Chlorid bei 0–10° zu 33 g Cyclohexylamin, 23 g Triäthylamin und 30 ml Alkohol gegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde auf 40° erwärmt. Lösungsmittel und überschüssige Amine wurden im Vakuum entfernt, das zurückbleibende Produkt in 2-n. NaOH gelöst und durch Zugabe von Ammoniumsulfat in der Wärme gefällt. Smp. 187–190,5° (aus 50-proz. Essigsäure).



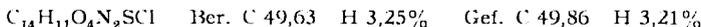
3'-Sulfamyl-4'-chlor-4-methyl-benzophenon (Nr. 6) und 3'-Sulfamyl-4'-chlor-2,4-dimethyl-benzophenon (Nr. 7). 3-Nitro-4-chlor-benzoylchlorid wurde mit Toluol bzw. mit *m*-Xylol nach FRIEDEL-CRAFTS umgesetzt³⁵⁾. Die 3-Amino-4-chlor-benzophenone wurden aus den Nitroverbindungen nach BÉCHAMP hergestellt und, wie für 3'-Amino-4'-chlor-benzophenon-2-carbonsäure beschrieben, über die Diazoniumsalze zu den Sulfochloriden und diese zu den Sulfamylderivaten umgesetzt.

	4-Methyl	2,4-Dimethyl
Nitroketone	Smp. 117–120° (aus Toluol) Ausbeute 73%	Smp. 82–84° (aus Alkohol) Ausbeute 70%
Aminoketone	Smp. 87–90,5° (aus Alkohol) Ausbeute 90%	als Hydrochlorid isoliert und roh verarbeitet
Chlorsulfonylketone	Smp. 119–122° (roh) Ausb. 75% $C_{14}H_{10}O_3SCl_2$ Ber. C 51,06 H 3,04 Cl 21,58% Gef. „ 51,34 „ 2,85 „ 21,26%	Smp. 102–103° (roh) $C_{15}H_{12}O_3SCl_2$ Ber. Cl 20,58% Gef. „ 20,40%
<i>Sulfamyl-ketone</i> : Nr. 6 Smp. 162,5–164° (aus Alkohol)		
$C_{14}H_{12}O_3NSCl$ Ber. C 54,28 H 3,88 Cl 11,47% Gef. C 54,02 H 3,80 Cl 11,34%		
Nr. 7 Smp. 169,5–171,5° (aus Alkohol)		
$C_{15}H_{14}O_3NSCl$ Ber. C 55,64 H 4,33 Cl 10,97% Gef. C 55,67 H 4,23 Cl 10,92%		

3'-Sulfamyl-4'-chlor-4-carboxy-benzophenon (Nr. 8). 67 g 3'-Sulfamyl-4'-chlor-4-methyl-benzophenon (Nr. 6) wurden in 225 ml 2-n. Natronlauge und 500 ml Wasser gelöst und bei 95° durch Eintragen von 80 g Kaliumpermanganat in 1½ Std. oxydiert. Nach Zugabe von wenig Natriumhydrogensulfit wurde heiss abgesaugt und die Lösung kongosauer gestellt. Das Produkt wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 62 g. Nach Umfällen aus Natriumhydrogencarbonatlösung und Kristallisation aus Eisessig lag der Smp. bei 276–278,5°.



3'-Sulfamyl-4'-chlor-4-carbamyl-benzophenon (Nr. 10). Die Carbonsäure Nr. 8 wurde über das Säurechlorid in das Amid verwandelt, wobei wie bei der entsprechenden 2-Carbonsäure (Nr. 11) verfahren wurde. Smp. 244–247° (aus Wasser und aus Alkohol).



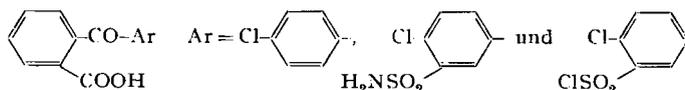
³⁵⁾ W. BLAKEY & H. A. SCARBOROUGH, J. chem. Soc. 1928, 2495.

3',4-Disulfamyl-4'-chlor-benzophenon (Nr. 9). 24,6 g 3',4-Diamino-4'-chlor-benzophenon, das in guter Ausbeute durch Nitrierung von 4-Nitro-4'-chlor-benzophenon und nachfolgende Reduktion mit Eisenpulver und Salzsäure erhalten wurde, wurden in 100 ml Eisessig bei 75° gelöst. Nach Zugabe von 85 g 37,5-proz. HCl wurde auf 5° abgekühlt. Der so erhaltene Kristallbrei wurde mit der berechneten Menge NaNO₂-Lösung bei 5–10° diazotiert, wobei eine klare Lösung des Bisdiazoniumsalzes entstand. Diese liess man in eine eisgekühlte Lösung von 400 ml 30-proz. SO₂ in Eisessig, der unmittelbar vorher 1 g CuCl₂·2H₂O in 10 ml Wasser zugefügt worden waren, rasch einfließen. Dabei bildete sich unter Stickstoffentwicklung das Disulfochlorid, das zuerst amorph ausfiel, aber beim Waschen mit Wasser allmählich durchkristallisierte. Zur Amidierung wurde es in 100 ml Chloroform gelöst und in eine Mischung von 150 ml konz. wässrigem Ammoniak und 150 ml Alkohol einfließen gelassen. Nach einstg. Stehenlassen wurden die Lösungsmittel und das überschüssige Ammoniak durch Einleiten von Dampf vertrieben. Das Disulfonamid Nr. 9 fiel dabei meistens ölig aus und kristallisierte beim Stehenlassen. Ausbeute 10–20 g roh; Smp. 201–202° (aus Alkohol).

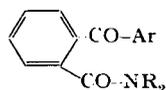
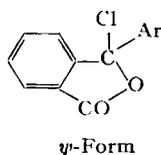
C ₁₃ H ₁₁ O ₅ N ₂ S ₂ Cl	Ber. C 41,65	H 2,96	N 7,48	S 17,10	Cl 9,46%
	Gef. „ 41,79	„ 2,92	„ 7,54	„ 17,19	„ 9,56%

Zusammenfassung

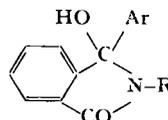
Einige Benzophenon-2-carbonsäuren



liegen in festem Zustand vollständig, in Dioxan- und Methanollösung weitgehend in der angegebenen Struktur vor. Ihre Säurechloride dagegen wurden nach verschiedenen Methoden ausschliesslich in der ψ -Form erhalten.



Ketocarbonsäureamid



Lactamderivat

Diese gibt bei der Umsetzung mit Alkoholen je nach den Bedingungen wahre oder ψ -Ester. Sekundäre Amine liefern wahre Ketocarbonsäureamide, während Ammoniak und primäre Amine ausschliesslich Derivate in der Lactamform geben. Die Gründe für die Zuteilung dieser Strukturen werden diskutiert.

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY A.G., Basel