

Unsere Versuche lassen erkennen, dass im Gehirn ein rascher Auf- und Abbau von Palmitinsäure stattfindet und die langkettigen, geradzahligen, normalen und substituierten Fettsäuren aus Palmitinsäure durch Kettenverlängerung entstehen.

Die mitgeteilten Untersuchungen wurden mit Mitteln der ATOMKOMMISSION DES SCHWEIZ. NATIONALFONDS durchgeführt, wofür wir bestens danken.

Herrn Dr. HERIBERT WAGNER sind wir für seine wertvollen Ratschläge, insbesondere für die Mitteilung des Verfahrens zur Phosphatidabtrennung, zu Dank verpflichtet.

SUMMARY

Acetate injected into rat brains is rapidly oxidized, a small part, however, is incorporated into the brain lipids. Already after six hours the total fatty acids show a maximum activity, which is highest for palmitic acid. As there is practically no more acetate available after this time, we have to explain later changes of activity as transformations. Cerebrosides were isolated from rat brains 3 and 72 hours after injection. Their fatty acids were separated by gas-chromatography. Palmitic acid had a high initial activity, acids with 18, 20, 22, 23 and 24 C-atoms at the beginning had a low one, which increased remarkably later on. The conclusion may be drawn that palmitic acid has a rapid turnover in brain. It is the precursor for the higher saturated and unsaturated, evennumbered fatty acids, whose rate of synthesis is lower.

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Basel

209. 14 β -Artebufogenin

Über Krötengifte, 29. Mitteilung¹⁾

von M. S. Ragab, Horst Linde und Kuno Meyer

(5. VII. 62)

Resibufogenin (I) wird durch kurzes Erhitzen in Aceton, das katalytische Mengen Perchlorsäure enthält, u. a. zum 14 α -Artebufogenin (III) umgelagert²⁾. Dessen Acetylverbindung IV geht bei der Chromatographie an Al₂O₃ grösstenteils in das isomere 14 β -Keton VI über, das in Kristallen gewonnen werden konnte³⁾. Auch 14 α -Artebufogenin (III) selbst wird durch Al₂O₃ (oder HClO₄) in das isomere Keton V umgelagert, doch scheint hier diese Isomerisierung weniger gut zu verlaufen, denn die rohen Reaktionsprodukte enthielten auf Grund der Papierchromatographie jeweils etwa gleiche Mengen von III und V²⁾. III konnte aus diesen Gemischen leicht durch Kristallisation zurückgewonnen werden. 14 β -Artebufogenin (V) dagegen liess sich nur durch präparative Papierchromatographie als einheitliche Substanz erhalten, die aber bisher nicht kristallisierte³⁾.

Dem 14 β -Artebufogenin (V) kommt besondere Bedeutung zu, da es am Asymmetriezentrum C-14 gleiche Konfiguration (*cis*-Verknüpfung der Ringe C/D) wie die

¹⁾ 28. Mitt.: F. BERNOULLI, H. LINDE & K. MEYER, Helv. 45, 240 (1962).

²⁾ H. LINDE & K. MEYER, Helv. 42, 807 (1959).

herzwirksamen Genine des *Digitalis-Strophanthus*- und des *Scilla-Bufo*-Typs aufweist. Es konnte deshalb vermutet werden, dass V im Unterschied zu 14α -Artebufogenin (mit *trans*-Verknüpfung der Ringe C/D), das nach Befunden von K. K. CHEN in Indianapolis (USA) im HATCHER-Test an der Katze bis zu einer Dosis von 6,525 mg/kg völlig unwirksam ist³⁾, trotz des Fehlens der obligaten HO-Gruppe an C-14 wirksam ist. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, 14β -Artebufogenin (V) in für pharmakologische Versuche genügender Menge herzustellen.

Zur Bereitung von V wurde 14α -Artebufogenin (III) in methanolischer Salzsäure gekocht und das unveränderte III durch Kristallisation grösstenteils abgetrennt. Die öligen Mutterlaugenrückstände, die nach Papierchromatographie vor allem 14β -Artebufogenin (V) enthielten, wurden an Al_2O_3 im Durchlaufverfahren chromatographiert, wobei natürlich ein ganz erheblicher Teil von V wieder in III übergeht. Trotzdem gelang es so, wenigstens einen Teil des 14β -Artebufogenins (V) als einheitliche Substanz jeweils in die ersten Eluate des chromatographischen Auftrennverfahrens zu bringen. V gab in Methanol-Wasser Kristalle vom Smp. 124–130°, $[\alpha]_D = -71,8^\circ$ (in Chloroform). Die Toxizität an der Katze (im HATCHER-Test) beträgt 1,35 mg/kg⁴⁾, liegt somit in der Grössenordnung von derjenigen des Marinobufagins (1,52 mg/kg)⁵⁾ oder der des Gitoxigenins (1,85 mg/kg)⁶⁾.

Diese pharmakologischen Befunde zeigen, dass die Toxizität der Herzgiftsteroiden u. a. auch von der Art der Verknüpfung der Ringe C/D abhängig ist, dass aber eine HO-Gruppe an C-14 nicht unbedingt, wie dies bis jetzt ganz allgemein angenommen worden war, erforderlich ist⁷⁾.

Die leichte Isomerisierbarkeit von 14α -Artebufogenin (III) zum biologisch aktiven 14β -Artebufogenin (V) eröffnet im Prinzip einen neuen Weg für die Partialsynthese analog gebauter herzwirksamer Steroide. Da aber Ketone vom Typus des 14β -Artebufogenins sehr instabil sind und leicht in die isomeren 14α H-Verbindungen übergehen, ist es von praktischer Bedeutung, die Ketogruppe an C-15, die Anlass zu dem über eine Keto-Enol-Tautomerie verlaufenden Konfigurationswechsel gibt, entweder zu eliminieren oder zu reduzieren. Da die Methoden zur Eliminierung einer Ketogruppe Bedingungen erfordern, die sowohl den Butenolid- als auch den Pentadienolid-Ring angreifen, haben wir uns hier auf die Reduktion der Ketogruppe an C-15 beschränkt und diese in Ermangelung ausreichender Mengen des Ketons V oder seiner Acetylverbindung VI am unwirksamen Keton III studiert.

³⁾ K. MEYER, *Helv.* 35, 2444 (1952).

⁴⁾ Dieser Wert wurde in den pharmakologischen Laboratorien der CIBA A. G., Basel, ermittelt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten.

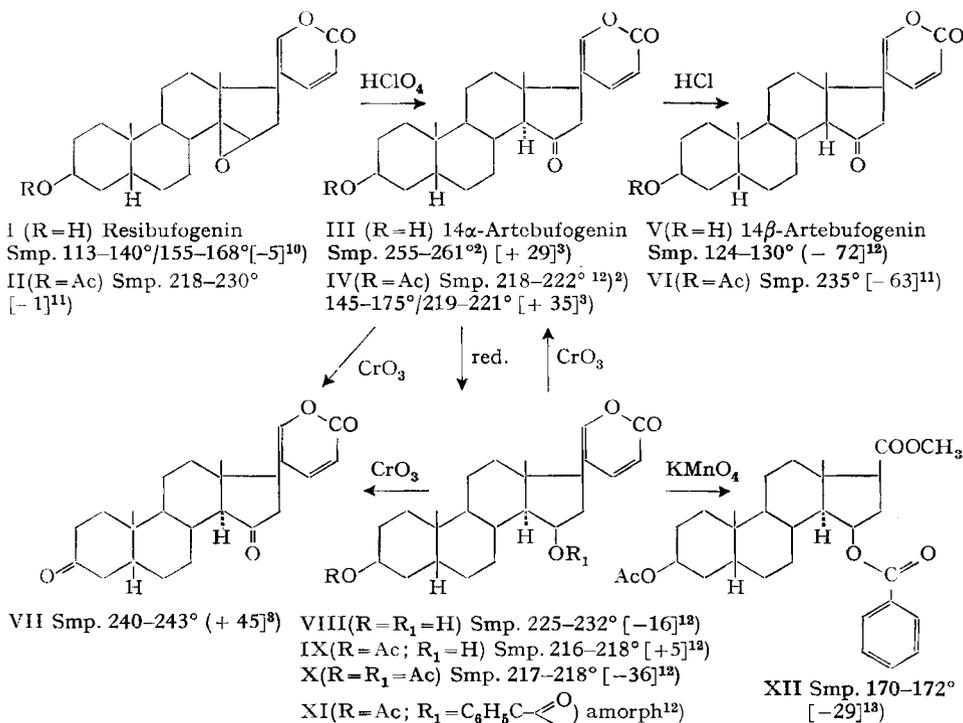
⁵⁾ H. R. URSCHELER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 38, 883 (1955).

⁶⁾ CH. TAMM, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Bd. 13, S. 197, Springer-Verlag, Wien 1956.

⁷⁾ K. K. CHEN⁸⁾ hat schon vor einigen Jahren die Vermutung ausgesprochen, dass die Verknüpfungsart der Ringe C/D für die Digitaliswirkung möglicherweise wichtiger ist als die Anwesenheit einer HO-Gruppe an C-14⁹⁾. Ob 14α -HO-Verbindungen vom *Digitalis-Strophanthus*- oder *Scilla-Bufo*-Typ wie die bisher bekanntgewordenen 14α H-Cardenolide unwirksam sind (zumindest im HATCHER-Test an der Katze) ist bisher nicht geprüft worden, da solche Verbindungen – so weit uns bekannt ist – bisher nicht hergestellt worden sind.

⁸⁾ K. K. CHEN & F. G. HENDERSON, *J. medicinal pharmaceut. Chemistry* 3, 111 (1960).

⁹⁾ Siehe Fussnote^{8a)} bei M. FRÈREJACQUE, H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, *Helv.* 39, 1900 (1956).



Ac=CH₃CO-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- bzw. abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

Von REICHSTEIN und Mitarb.¹⁴⁾ sowie von TAMM¹⁵⁾ ist vor kurzem gezeigt worden, dass der Pentadienolidring der Bufadienolide selbst gegenüber NaBH₄, das als mildes Reduktionsmittel gilt, nicht völlig stabil ist. TAMM¹⁵⁾ hat gefunden, dass das von BROWN & McFARLIN¹⁶⁾ beschriebene Lithium-tri-*t*-butoxy-aluminiumhydrid, das unter sehr milden Bedingungen Aldehyde und Ketone reduziert, für die selektive Reduktion von Carbonylgruppen bei Cardenoliden und Bufadienoliden sehr geeignet ist, wobei der Lactonring völlig intakt bleibt. Mit Hilfe dieses neuen komplexen Metallhydrids liess sich 14 α -Artebufogenin (III) in etwas über 40% Ausbeute (bezogen auf die kristallisierte Reinsubstanz) in die 15 β -Hydroxyverbindung VIII überführen. Wesentlich bessere Ausbeuten liessen sich bei der Reduktion des O-Acetyl-14 α -artebufogenins IV zum 15 β -Hydroxyester IX erzielen. VIII und IX gaben bei der Dehydrierung mit CrO₃ VII bzw. IV, woraus sich ergibt, dass an C-14 keine Konfigurationsänderung eingetreten ist. Die aus IX bereitete 16-Benzoxo-Verbindung XI konnte nicht in Kristallen gewonnen werden, war aber papier-

¹⁰⁾ H. LINDE & K. MEYER, *Pharmaceut. Acta Helv.* **33**, 327 (1958).

¹¹⁾ K. MEYER, *Helv.* **35**, 2444 (1952).

¹²⁾ Siehe Exp. Teil.

¹³⁾ A. LARDON, H. P. SIGG & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1457 (1959).

¹⁴⁾ M. BHARUCHA, H. JÄGER, K. MEYER, T. REICHSTEIN & O. SCHINDLER, *Helv.* **42**, 1395 (1959).

¹⁵⁾ CH. TAMM, *Helv.* **43**, 338 (1960).

¹⁶⁾ H. C. BROWN & R. F. McFARLIN, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 252 (1956); **80**, 5372 (1958).

chromatographisch einheitlich und gab beim Abbau mit KMnO_4 in Aceton den bekannten 3β -Acetoxy- 15β -benzoxy- 5β , 17α H-ätiansäure-methylester XII¹³), womit die Konfiguration an C-15 in den Reduktionsprodukten von 14α -Artebufogenin und Acetyl- 14α -artebufogenin entsprechend den Formeln VIII bzw. IX gesichert ist.

Wir danken der MISSION SCOLAIRE DE LA RAU für ein Stipendium (M. S. R.) und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles. – Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

14 β -Artebufogenin (V) aus 14 α -Artebufogenin (III). 1,3 g III vom Smp. 254–260° wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 40 ml 2N HCl versetzt und 1 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit verd. Sodalösung gegen Lackmus neutralisiert, im Vakuum vom Methanol befreit, die wässrige Lösung mit Chloroform extrahiert und dieses nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Filtrieren im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand gab aus Aceton-Äther 500 mg kristallisiertes 14α -Artebufogenin. Die Mutterlauge enthielt nach Papierchromatogramm (im System Petroläther-Benzol-(4:6)/Formamid) zur Hauptsache 14β -Artebufogenin (V), das weniger polar ist wie III. Die Chromatographie an Al_2O_3 gab folgendes Resultat: Petroläther-Benzol-(1:3) (6 Fraktionen) und reines Benzol (2 Fraktionen) eluierten 250 mg rohes 14β -Artebufogenin. Die nachfolgenden Fraktionen mit reinem Benzol und Benzol-Chloroform-Gemischen bis Chloroform und Chloroform-Methanol-(19:1) gaben nach dem Eindampfen wieder kristallisiertes 14α -Artebufogenin vom Smp. 248–260°. Das amorphe 14β -Artebufogenin (250 mg) wurde mit etwa 0,5 ml Methanol verflüssigt, mit einigen Tropfen 50-proz. Methanol versetzt und auf -20° abgekühlt. Kristallisation setzte erst nach längerem Reiben mit einem Glasstab ein. Beim Umlösen aus demselben Lösungsmittel bildeten sich nach Animpfen grobe Prismen vom Smp. 124–130°; $[\alpha]_D^{20} = -71,8^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform). 14β -Artebufogenin liess sich bisher auf keine andere Weise – insbesondere nicht aus anderen Lösungsmitteln – kristallisieren. Im Unterschied zu 14α -Artebufogenin, das über Jahre hinweg völlig farblos bleibt, wird V schon im Laufe weniger Monate gelb.

3-O-Acetyl-14 β -artebufogenin (VI). 30 mg V vom Smp. 124–130° wurden in 1 ml Pyridin gelöst, mit 0,7 ml Acetanhydrid versetzt und 16 Std. bei 35° stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 33 mg rohes Acetylprodukt erhalten. Aus Aceton-Äther Kristalle vom Smp. 230–233°, die mit dem früher beschriebenen VI³) keine Smp.-Depression gaben.

Bereitung der «Reduktionslösung» von $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ siehe bei TAMM¹⁸).

3 β ,15 β -Dihydroxy-5 β ,14 α -bufa-20,22-dienolid (VIII) aus 14 α -Artebufogenin (III). Eine Lösung von 1,0 g III vom Smp. 255–261° in 5 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0° mit 25 ml «Reduktionslösung» versetzt und 2 Std. bei 0° stengelassen. Hierauf wurde mit 10-proz. wässriger Essigsäure eben lackmussauer gemacht, mit Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit gesättigter KHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft: 1,0 g Rohprodukt. Aus Aceton-Äther Kristalle vom Smp. 130–135°, die nach Papierchromatographie nicht einheitlich waren. Kristalle und Mutterlaugenrückstände wurden deshalb vereinigt und an 30 g Al_2O_3 chromatographisch aufgetrennt. Benzol-Chloroform-(7:3) bis -(3:2) eluierten 200 mg, welche aus Aceton-Äther kristallisiertes III vom Smp. 255–265° gaben. Mit Benzol-Chloroform-(1:1) bis Chloroform-Methanol-(99:1) wurden 700 mg Substanz von der Säule gelöst. Im Papierchromatogramm [System Formamid/Benzol-Chloroform-(7:3)] 2 Flecke mit Rf-Werten von 0,55 und 0,80 = VIII bzw. III. Aus Äther 275 mg Prismen vom Smp. 210–220° = VIII. (Enthielt nach Papierchromatographie nur noch Spuren III.) Das nicht reduzierte III wurde mit frischem Ausgangsmaterial III ergänzt, wieder wie oben reduziert und aufgearbeitet. Aus total 1,23 g III konnten 57 mg VIII vom Smp. 225–232°, 460 mg VIII vom Smp. 220–230° [papierchromatographisch einheitlich, ebenso im Dünnschichtchromatogramm (System Essigester-Cyclohexan-(7:3))] und 190 mg Mutterlaugenrückstände, die zur Hauptsache VIII enthielten, gewonnen werden. $[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c=0,98$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Äthanol): λ_{max} 300 m μ ; $\log \epsilon=3,78$. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 80° und 0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (386,51) Ber. C 74,57 H 8,87% Gef. C 74,67 H 8,99%

3,15-Diketo-5 β ,14 α -bufa-20,22-dienolid (VII) aus VIII. 21 mg VIII vom Smp. 215–225° wurden in 1 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt, mit N₂ begast und mit 0,03 ml KILIANI-Mischung¹⁷⁾ versetzt. Nach 5 Min. wurde auf Eis gegossen und mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert. Die Auszüge wurden der Reihe nach mit Eiswasser, mit Sodalösung und Eis, und mit Eiswasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft: 22 mg Rückstand. Aus Chloroform-Äther 16 mg feine Nadelchen vom Smp. 235–240°. Nach dem Umlösen aus denselben Lösungsmitteln 12 mg Prismen vom Smp. 236–240°. Misch-Smp. mit authentischem VII⁸⁾ vom Smp. 237–240°: 236–240°.

3 β -Acetoxy-15 β -hydroxy-5 β ,14 α -bufa-20,22-dienolid (IX) aus IV. Die Lösung von 287 mg IV vom Smp. 218–222° in 10 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0° mit 12 ml «Reduktionslösung» versetzt und 15 Std. bei 0° stehengelassen. Analoge Aufarbeitung wie oben bei der Bereitung von VIII beschrieben gab 290 mg rohes Reduktionsprodukt, das an 10 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Benzol-Chloroform-(1:1) bis Chloroform eluierten im ganzen 273 mg Substanz. Aus Methanol 135 mg dicke Prismen vom Smp. 216–218° (= IX). $[\alpha]_D^{25} = +5,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c=1,01$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 20 Std. bei 80° und 0,01 Torr getrocknet.

C₂₈H₃₆O₅ (428,55) Ber. C 72,86 H 8,47% Gef. C 72,61 H 8,42%

Acetyl-14 α -artebufogenin (IV) aus IX. Eine Probe von IX wurde analog wie oben bei VII beschrieben dehydriert: feine Prismen vom Smp. 216–220°; Misch-Smp. mit IV: 217–220°.

3 β ,15 β -Diacetoxy-5 β ,14 α -bufa-20,22-dienolid (X). – a) Aus VIII. 150 mg vom Smp. 215–227° wurden in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert (14 Std. bei 40°). Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene rohe Acetylierungsprodukt (182 mg) gab aus Äther-Pentan 150 mg dünne Prismen von X vom Smp. 205–215°. Nach dem Umlösen 135 mg Kristalle 215–217°, die nochmals umkristallisiert bei 217–218° schmolzen. $[\alpha]_D^{25} = -36,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c=1,10$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Methanol): λ_{\max} 300 μ ; $\log \epsilon = 3,77$. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 80° und 0,01 Torr getrocknet.

C₂₈H₃₈O₆ (470,58) Ber. C 71,46 H 8,14% Gef. C 71,40 H 8,24%

b) Aus IX. Eine Probe von IX wurde in Pyridin-Acetanhydrid wie unter a) acetyliert. Das rohe Acetylierungsprodukt gab aus Äther-Pentan feine Prismen vom Smp. 214–217°; Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen X (Smp. 215–217°): 215–217°.

3 β -Acetoxy-15 β -benzoxy-5 β ,14 α -bufa-20,22-dienolid (XI) aus IX. 205 mg IX vom Smp. 213–216° wurden in 3 ml Pyridin gelöst, bei –2° mit 0,4 ml Benzoylchlorid versetzt und 15 Std. bei –2° stehengelassen. Hierauf wurde 0,5 ml Methanol zugegeben und 1 Std. auf 5° gehalten. Nach Zugabe von etwa 5 ml Benzol wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther-Chloroform-(4:1) aufgenommen, die organische Phase der Reihe nach mit verd. HCl, Wasser, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Benzoesäureester XI (250 mg) liess sich auch nach chromatographischer Aufteilung an Al₂O₃ nicht kristallisieren.

KMnO₄-Abbau von 3 β -Acetoxy-15 β -benzoxy-5 β ,14 α -bufa-20,22-dienolid (XI): 3 β -Acetoxy-15 β -benzoxy-5 β ,14 α ,17 α H-äthansäure-methylester (XII). Die Lösung von 175 mg XI (amorph) in 10 ml Aceton wurde mit 180 mg fein gepulvertem KMnO₄ versetzt, 20 Min. geschüttelt, dann mit weiteren 90 mg gepulvertem KMnO₄ versetzt und noch 4 Std. auf der Maschine geschüttelt, wobei ein geringer Überschuss an KMnO₄ übrigblieb. Nun wurde bei 20° im Vakuum vom Aceton befreit, der Rückstand fein pulverisiert, mit Wasser und einigen Tropfen verd. H₂SO₄ (bis eben kongosauer) versetzt und 5mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die einmal mit Wasser gewaschenen Chloroformauszüge wurden vereinigt, im Vakuum auf etwa 5 ml eingengt, mit 20 ml Äther versetzt und durch gehärtetes Papier filtriert. Das klare Filtrat, im Scheidetrichter mit verd. Sodalösung ausgeschüttelt, ergab 65 mg neutrale und 80 mg saure Anteile. Letztere wurden mit ätherischem Diazomethan methyliert und über 3 g Al₂O₃ chromatographiert. Petroläther-Benzol-(2:3) bis Benzol-Chloroform-(3:1) eluierten 53 mg Substanz. Aus Äther-Petroläther farblose Plättchen vom Smp. 170–172°: Misch-Smp. mit authentischem Material¹⁸⁾ (Smp. 170–172°) ebenso. $[\alpha]_D^{25} = -28,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c=0,80$ in Chloroform).

¹⁷⁾ CrO₃ 266,7 g, 230 ml konz. H₂SO₄ ad 1000 ml Wasser.

¹⁸⁾ Herr Prof. T. REICHSTEIN danken wie bestens für die Überlassung einer Substanzprobe.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gewinnung von kristallisiertem 14β -Artebufogenin = 3β -Hydroxy-15-keto- $5\beta,14\beta$ -bufa-20,22-dienolid aus 14α -Artebufogenin und Versuche zur Reduktion der 15-Ketogruppe im 14α -Artebufogenin werden beschrieben.

14β -Artebufogenin ist der erste Vertreter einer neuen Reihe von herzaktiven C/D-*cis*-Steroidlactonen, die durch das Fehlen der sonst üblichen Sauerstoff-Funktion an C-14 gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu seinem unwirksamen 14α -Epimeren weist 14β -Artebufogenin im HATCHER-Test eine relativ hohe Toxizität auf. Für das Zustandekommen einer Herzwirksamkeit ist also die bisher als unerlässlich angesehene HO-Gruppe am C-14 nicht erforderlich; für die pharmakologische Wirkung sind vielmehr die sterischen Verhältnisse an diesem Asymmetriezentrum ausschlaggebend.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

210. Über Pyromellitsäure- und Cumidinsäure-Derivate

VIII. Teil¹⁾

von H. HOPFF und B. K. MANUKIAN²⁾

(5. VII. 62)

Vor kurzem berichteten wir über die Herstellung einer Anzahl von Derivaten¹⁾ des Dianilino-pyromellitsäure-di-phenylimids (III) und stellten fest, dass die Di-*o*- bzw. Di-*p*-Chlor-Verbindungen IV und V einen Smp. von über 340° aufweisen. Heute beschreiben wir einige weitere hochschmelzende Derivate von III³⁾.

Wird Dichlorpyromellitsäure-dianhydrid (I) 5 Std. mit *p*-Chloranilin gekocht, so erhält man mit ca. 88-proz. Ausbeute das 1,4-Di-(*p*-chloranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-chlorphenyl-imid) (II). Die Verbindung ist schwer löslich in Methylenchlorid, sublimiert erst bei ca. 330° und schmilzt erst über 340° .

Bei der Umsetzung von I mit *o*-Chloranilin erhielt man mit sehr schlechter Ausbeute das 1,4-Di-(*o*-chloranilino)-pyromellitsäure-di-(*o*-chlorphenyl-imid) (VI). Beim Chromatographieren des Reaktionsgemisches liess sich, neben VI, in relativ grossen Mengen eine braunrote Verbindung abtrennen, welche nicht weiter untersucht wurde.

Besser verlief die Umsetzung von I mit *p*-Fluoranilin. Hier erhielt man nach 7-stündiger Reaktionszeit durch Chromatographie des Reaktionsgemisches neben der blauen Verbindung VII (74% d. Th.) noch eine rote, kristalline Verbindung vom Smp. 306° . In der Annahme, dass es sich bei dieser roten Verbindung um eine Zwischenstufe bei der Bildung des Produktes VII handelt, wurde diese mit frischem *p*-Fluoranilin weiter umgesetzt, wobei wir auch mit über 90-proz. Ausbeute das er-

¹⁾ VII. Teil: H. HOPFF & B. K. MANUKIAN, *Helv.* 45, 1287 (1962).

²⁾ Ein Teil dieser Arbeit wurde am IX. ital. chem. Kongress in Neapel (31. V. 1962) erwähnt.

³⁾ Die Verfahren zur Herstellung dieser neuen Körper sind Gegenstand schweizerischer Patentanmeldung.