

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.

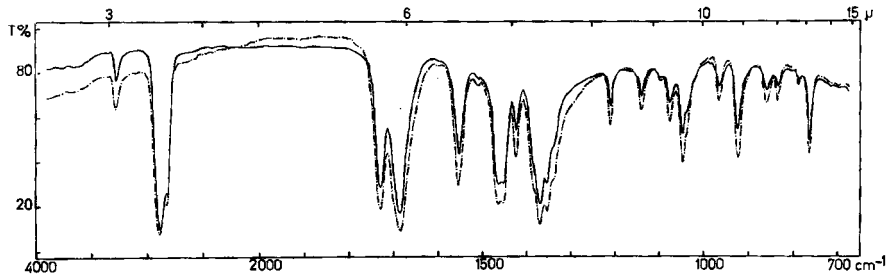
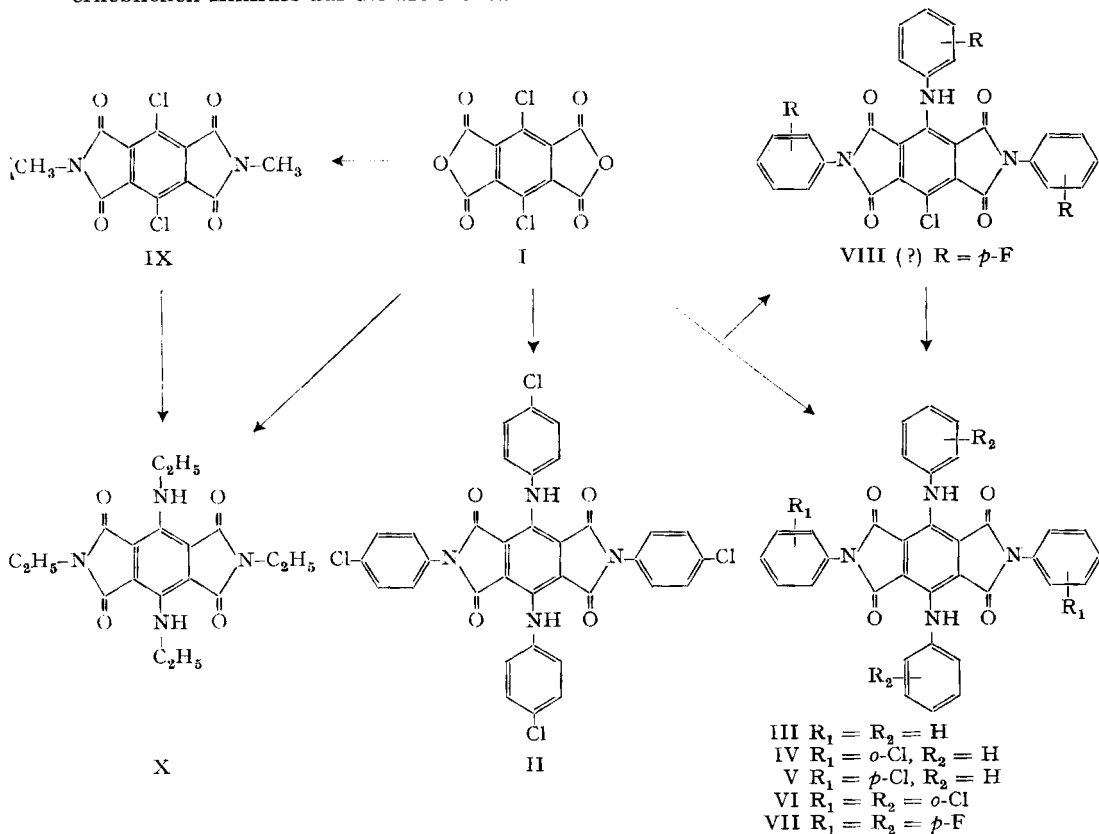
Besser verlief die Umsetzung von I mit *p*-Fluoranilin. Hier erhielt man nach 7-stündiger Reaktionszeit durch Chromatographie des Reaktionsgemisches neben der blauen Verbindung VII (74% d. Th.) noch eine rote, kristalline Verbindung vom Smp. 306° . In der Annahme, dass es sich bei dieser roten Verbindung 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.

wartete 1,4-Di-(*p*-fluoranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-fluorphenyl-imid) (VII) erhielten. Auf Grund dieser Feststellung, der Verbrennungswerte und des IR.-Absorptionsspektrums haben wir für den roten Farbstoff die Strukturformel VIII (?) angenommen. Bei kürzerer Reaktionszeit und kleinerem Überschuss an *p*-Fluoranilin erhielt man hauptsächlich VIII (?) neben nur wenig VII. Es scheint, dass auch hier, wie bei früheren Beobachtungen¹⁾, die Stellung des Halogenatoms im Anilin einen erheblichen Einfluss auf die Kondensation ausübt.



IR.-Spektrum von 1,4-Di-äthylamino-pyromellitsäure-di-äthylimid (X)

(—) erhalten aus 1,4-Dichlor-pyromellitsäure-di-methylimid (IX)
 (---) erhalten aus Dichlorpyromellitsäure-dianhydrid (I)

Bei der Umsetzung von 1,4-Dichlor-pyromellitsäure-di-methylimid (IX) mit Äthylamin im Bombenrohr wurden die Imidreste ausgetauscht. An Stelle des erwarteten 1,4-Di-äthylamino-pyromellitsäure-di-methylimids erhielten wir das entsprechende Di-äthylimid $C_{18}H_{22}O_4N_4$ (X) in blauen Kristallen vom Smp. 219°. Im IR.-Absorptionsspektrum (siehe Fig.) zeigt X neben der NH-Bande im 3- μ -Gebiet noch die Carbonyldoublett-Bande im 6- μ -Gebiet (Imid-Ring). Um sicher zu sein, dass hier wirklich ein Imidaustausch stattgefunden hat, wurde noch Dichlorpyromellitsäure-dianhydrid (I) mit Äthylamin im Bombenrohr erhitzt, wobei wiederum X erhalten wurde (Misch-Smp.; IR.-Spektrum, s. Fig.).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. sind nicht korrigiert. Für die Adsorptionschromatographie wurde saures Aluminiumoxid der Akt. II von der Firma WOELM (Eschwege) verwendet. Alle Chromatogramme wurden mit Benzol aufgezogen. Abkürzungen: Ä = Diäthyläther, Be = Benzol, Mchl = Methylchlorid, Me = Methanol, d = Innendurchmesser und l = Höhe der Chromatographiesäule in cm. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Die org. Lösung wurde einmal mit Wasser gewaschen, von überschüssigem Amin durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure befreit, neutral gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet.

Sämtliche Analysesubstanzen wurden im Hochvakuum sublimiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol mit einem PERKIN-ELMER-Spektrograph Modell 21 aufgenommen.

1. 1,4-Di-(*p*-chloranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-chlorphenyl-imid) (II). 2,1 g Dichlorpyromellitsäure-dianhydrid (I) wurden 5 Std. mit 45 g techn. *p*-Chloranilin 5 Std. gekocht (nach ca. 15 Min. färbte sich die Lösung braunrot und wurde später schmutzig-blau). Das noch heisse Reaktionsgemisch wurde mit Me versetzt, in ein Becherglas umgegossen und abgekühlt. Das ausgefallene mikrokristalline, blaue Produkt wurde abgenutscht, mit Me gewaschen und 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei 120° getrocknet. Rohausbeute: 4,45 g (88,5%) 1,4-Di-(*p*-chloranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-chlorphenyl-imid) (II). Die Verbindung ist sehr schwer löslich in Dimethylformamid, *o*-Dichlorbenzol, Chloroform, Dioxan, Pyridin, schwerlöslich in Essigester, Aceton, Be, Mchl, unlöslich in Ä, Cyclohexan, Petroläther, Me, Äthanol, Wasser. Eine Probe des Rohproduktes wurde vorerst einmal grob, dann 2mal zwischen 315° und 365° fraktioniert sublimiert und anschließend noch 2mal bei 325–332° umsublimiert. Smp. über 340°. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3320, 3280 (Schulter?), 1742, 1717, 1685 (?) cm^{-1} .

$C_{34}H_{18}O_4N_4Cl_4$	Ber. C 59,32	H 2,64	N 8,14	Cl 20,60%
(688,34)	Gef. „ 59,06	„ 2,42	„ 8,36	„ 20,62%

2. 1,4-Di-(*o*-chloranilino)-pyromellitsäure-di-(*o*-chlorphenyl-imid) (VI). 1,69 g I wurde 3 Std. mit 30 ml *o*-Chloranilin⁴⁾ unter Rückfluss gekocht. Die Lösung färbte sich rot. Nach Zugabe von weiteren 10 ml *o*-Chloranilin wurde noch 2 Std. gekocht und anschliessend mit Wasserdampf destilliert. Nach der Filtration der zurückgebliebenen Lösung wurde der braunrote Rückstand in ca. 2 l Lösungsmittelgemisch (Ä:Mchl:Be/2:3:1) aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde eingedampft. Der feste, braunrote schaumige Rückstand wurde in wenig Mchl aufgelöst und an einer Aluminiumoxid-Säule (200 g Alox, $d=3$ und $l=25$) chromatographiert. Mit Mchl liessen sich erst eine blaue und dann eine braunrote Zone eluieren. Die Eluate der einzelnen Zonen wurden eingengt und nochmals chromatographiert. Die rein-blaue Zone ergab nach der Abdampfung und Umkristallisation aus Be-Mchl 0,265 g (6,55%) VI. Zur Analyse wurde noch 5mal umkristallisiert und 2mal bei 297–299° sublimiert. Smp. 330–331° (sintert ab ca. 322°). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3270, 1760, 1713 cm^{-1} .

$C_{34}H_{18}O_4N_4Cl_4$	Ber. C 59,32	H 2,64	N 8,14	Cl 20,60%
(688,34)	Gef. „ 59,37	„ 2,60	„ 8,25	„ 20,50%

Die braunroten Eluate wurden eingedampft und der Rückstand einmal aus Be-Mchl-Aceton umgelöst. Man erhielt 1,617 g braunrotes Pulver, welches nicht weiter untersucht wurde.

⁴⁾ Einmal destilliertes Handelsprodukt.

3. 1,4-Di-(*p*-fluoranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-fluorphenyl-imid) (VII). – a) Aus Dichlorpyromellitsäure-dianhydrid (I). 2,3 g I wurden 7 Std. mit 27,7 g *p*-Fluoranilin⁴) gekocht, wobei die anfänglich dunkelrote Farbe der Lösung in schmutzig-blau übergang. Das beim Abkühlen erhaltene feste Reaktionsgemisch wurde mit warmem Me versetzt, umgerührt, abgenutscht, einige Male mit Me nachgewaschen und getrocknet: 2,98 g. Das Rohprodukt wurde in ca. 600 ml Mchl aufgelöst, auf 5 gleiche Aluminiumoxid-Säulen (je 200 g Alox, $d=3,2$ und $l=21$) verteilt und chromatographiert. Mchl eluierte eine breite, blaue Zone. Alle blauen Eluate wurden vereinigt und eingedampft. Umkristallisation aus Be-Mchl ergab 2,60 g blaues 1,4-Di-(*p*-fluoranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-fluorphenyl-imid) (VII). Bei weiterem Eluieren mit Mchl liess sich noch eine rote Zone isolieren. Nach Abdampfen und Umkristallisation aus Be-Mchl erhielt man 288 mg rotes VIII (?).

Die methanolische Mutterlauge wurde mit der methanolischen Waschlösung vereinigt, auf ein kleines Volumen eingeeengt und in einem Gemisch von Mchl:Be:Ä (3:1:1) aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde eingeeengt und der Rückstand wie oben chromatographiert, was noch 60 mg VII und 232 mg VIII (?) (je einmal umkristallisiert) ergab. Totalausbeute an blauer Verbindung VII: 2,66 g (74,3%); Totalausbeute an roter Verbindung VIII: 0,52 g (16,5%).

Eine Probe VII wurde noch 3mal umkristallisiert und 2mal bei 272–279° sublimiert: Smp. 302–303°. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3300, 1752, 1705 cm^{-1} .

$\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{F}_4$	Ber. C 65,59	H 2,91	N 9,00	F 12,21%
(622,51)	Gef. „ 65,51	„ 2,92	„ 9,17	„ 12,12%

Eine Probe VIII (?) wurde noch 3mal umkristallisiert und 2mal bei 272–274° sublimiert: Smp. 306°. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3280, 1768, 1720, 1710 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3\text{F}_3\text{Cl}$	Ber. C 61,38	H 2,39	N 7,67	F 10,40	Cl 6,47%
(547,85)	Gef. „ 61,34	„ 2,53	„ 7,82	„ 10,28	„ 6,57%

b) Aus VIII (?). 300 mg VIII (?) wurden 5 Std. mit 10,3 g *p*-Fluoranilin⁴) gekocht. Die blau gewordene Lösung wurde in Ä-Mchl aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde eingedampft. Der blaue Rückstand wurde in wenig Mchl aufgelöst und an einer Aluminiumoxid-Säule (200 g Alox, $d=3,6$ und $l=19$) chromatographiert. Der Rückstand der mit Mchl erhaltenen blauen Eluate wurde einmal aus Be-Mchl umkristallisiert: 310 mg (90,8%) 1,4-Di-(*p*-fluoranilino)-pyromellitsäure-di-(*p*-fluorphenyl-imid) (VII). Eine Probe wurde weitere 3mal umkristallisiert und 2mal bei 276–282° sublimiert: Smp. 302–303°.

$\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{F}_4$	Ber. C 65,60	H 2,91	N 9,00	F 12,21%
(622,51)	Gef. „ 65,40	„ 2,90	„ 9,04	„ 12,24%

4. 1,4-Di-äthylamino-pyromellitsäure-di-äthylimid (X). – a) Aus Dichlorpyromellitsäure-dianhydrid (I). 1,88 g I und 20 g Äthylamin wurden in einem Bombenrohr mit Glaseinsatz auf ca. 180° erhitzt. Aufheizungs- und Reaktionszeit betragen zusammen $8\frac{1}{2}$ Std. Nach Abkühlen und Abblasenlassen des überschüssigen Äthylamins wurde das Reaktionsprodukt mit Me herausgespült, filtriert und der blau-kristalline Rückstand 1 Std. bei 120° getrocknet: 2,02 g (86,1%) 1,4-Di-äthylamino-pyromellitsäure-di-äthylimid (X). Zur Analyse wurde eine Probe 5mal aus Be-Mchl umkristallisiert und 2mal bei 180–185° sublimiert: Smp. 218–219°. IR.-Absorptionsspektrum: siehe Abb.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$ (358,38) Ber. C 60,32 H 6,19 N 15,63% Gef. C 60,22 H 6,15 N 15,59%

b) Aus 1,4-Dichlorpyromellitsäure-di-methylimid (IX). 1,56 g IX und 20 g Äthylamin wurden in einem Bombenrohr mit Glaseinsatz auf ca. 180° erhitzt. Aufheizungs- und Reaktionszeit betragen zusammen $7\frac{3}{4}$ Std. Aufarbeitung wie im Fall 4a). Rohausbeute: 1,39 g (78,0%) 1,4-Di-äthylamino-pyromellitsäure-di-äthylimid (X). Um dessen Gehalt an reinem Diimid zu bestimmen wurden 700 mg Rohprodukt an einer Aluminiumoxid-Säule (200 g Alox, $d=3,3$ und $l=21$) chromatographiert. Die mit Mchl eluierte blaue Zone ergab nach der Abdampfung und nach einmaliger Umkristallisation aus Be-Mchl 502 mg (71,6%) X. Eine Probe wurde weitere 4mal umkristallisiert und 2mal bei 188–192° sublimiert: Smp. 219°. IR.-Absorptionsspektrum: siehe Abb. Misch.-Smp. keine Depression.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$ (358,38) Ber. C 60,32 H 6,19 N 15,63% Gef. C 60,53 H 6,03 N 15,82%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

SUMMARY

1. The condensation of dichloropyromellitic acid dianhydride (I) with substituted anilines (*o*-, *p*-chloro-, *p*-fluoro) gave new derivatives of dianilino-pyromellitic acid di-phenylimide (II, VI, VII).

2. The condensation of dichloropyromellitic acid di-methylimide (IX) or of compound I with ethylamine yielded 1,4-di-ethylamino-pyromellitic acid di-ethylimide (X).

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

211. Die Mischungswärmen und Brechungsindices des binären Systems Wasser-*t*-Butanol bei 25°

von H. Arm

(12. VII. 62)

Im Rahmen von systematischen Untersuchungen der zwischenmolekularen Kräfte organischer Stoffe wurden die Mischungswärmen des Systems Wasser-*t*-Butanol bestimmt, wobei ein früher beschriebenes Kalorimeter zur Anwendung kam¹⁾. In Fig. 1 sind die integralen Mischungswärmen als Funktion des Molenbruches x_2 von *t*-Butanol dargestellt.

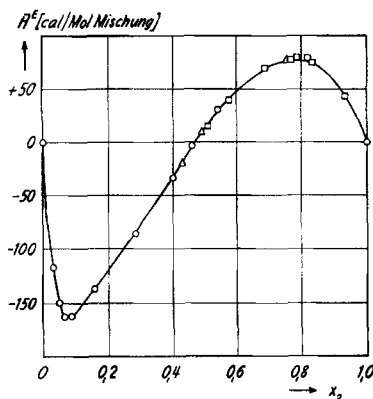


Fig. 1. *Integrale Mischungswärmen des Systems Wasser-*t*-Butanol bei 25°*
(Erklärung der Symbole im Text)

Die Mischungswärmen des untersuchten Systems zeigen einen ähnlichen Verlauf wie diejenigen der Systeme Wasser-Äthanol bei höheren Temperaturen, Wasser-*n*-Propanol und Wasser-Isobutanol²⁾. Eine Diskussion des Verhaltens erfolgt später

¹⁾ H. ARM, *Helv. 45*, 1551 (1962).

²⁾ E. BOSE, *Z. physikal. Chem.* 58, 585 (1907).