

SYNTHESE DES N-METHYLOXYNAPHTINDOLCHINONS  
UND N-METHYLNAPHTHOISATINCHINONS.

Von Zenjiro KITASATO und Chuzaburo SONE.

(Unter Beteiligung von Hideo SHISHIDO.)

Eingegangen am 10. November 1930. Ausgegeben am 28. Dezember 1930.

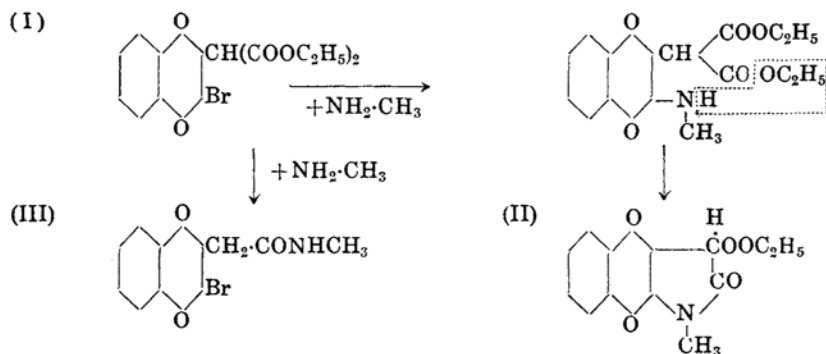
Im Jahre 1927 hat der Eine von uns (Kitasato) aus der Stammrinde von *Nandina domestica*, einem einheimischen Strauch von der Familie Berberidaceae, eine tief blaue krystalline Base Nandazurin [(Schmp. über 350°)<sup>(1)</sup>]

---

(1) *Acta Phytochimica*, **3** (1927), 180.

isoliert. Diese Substanz ist äusserst schwer löslich in organischen Lösungsmitteln und kann nur aus heissem Nitrobenzol, Anilin oder viel Aethylalkohol umkrystallisiert werden. Sie färbt sich durch konzentrierte Schwefelsäure schön violettrot und bildet mit Säuren rotbraun gefärbte Salze. Die Elementalanalyse zeigt, dass dem Nandazurin die Bruttoformel,  $C_{28}H_{18}O_6N_2 \cdot H_2O$  oder  $(C_{14}H_9O_3N)_2 \cdot H_2O$  zukommt. Wegen der Knappheit der uns zur Verfügung stehenden Menge der Substanz steht die Konstitutionsermittlung noch aus.

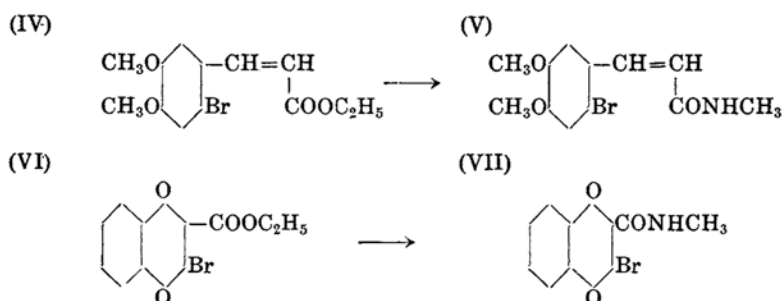
Um die Entstehungsbedingungen und Eigenschaften solcher indigoähnlichen Substanzen näher kennenzulernen, haben wir zunächst die vorliegenden Versuche unternommen. Im Jahre 1899 hat C. Liebermann Aethyloxynaphtindolchinon dargestellt<sup>(1)</sup>. Wir haben jetzt nach seiner Methode N-Methyloxynaphtindolchinon synthetisiert. Zu diesem Zwecke wurde zunächst Brom- $\alpha$ -naphthochinon-malonsäure-äthylester (Schmp.  $102^\circ$ ) (I) aus 2.3-Dibrom- $\alpha$ -naphthochinon und Malonsäureester dargestellt. Durch Einwirkung von Methylamin auf diesen Brom- $\alpha$ -naphthochinon-malonsäureester wurden zweierlei Substanzen erhalten; die eine ist citronengelber N-Methyl- $\alpha$ -naphthindolinon-carbonsäureäthylester (Schmp. ca.  $220^\circ$ ) (II), und die andere, tiefrote Brom- $\alpha$ -naphthochinon-essigsäure-methylamid (Schmp.  $165^\circ$ ) (III). Die Reaktion verläuft also in zwei Richtungen; einerseits reagiert Methylamin zuerst mit Brom und schliesst die so substituierte Methylaminogruppe den Ring unter Mitwirkung der einen der Estergruppen (II), und andererseits reagiert Methylamin nicht mit Brom selbst, sondern mit einer der Estergruppen, wobei der Ringschluss zwischen der so entstehenden Säureamidgruppe und dem Bromatom nicht mehr stattfindet (III).



Um den Mechanismus dieser auffallenden Reaktion zu erklären, dabei haben wir einige Experimente ausgeführt. Es hat sich gezeigt, dass der

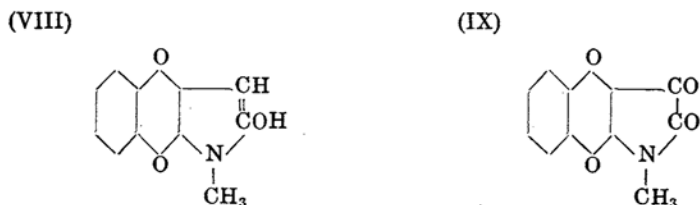
(1) *Ber.*, **32** (1899), 260, 919; **33** (1900), 569.

6-Brom-3,4-dimethoxyzimmtsäureäthylester (Schmp. 114–5°) (IV), dessen Bromatom nicht reaktionsfähig ist, leicht Methylamid (Schmp. 183°) (V) durch Einwirkung von Methylamin bildet, während der Brom- $\alpha$ -naphthochinon-ameisensäureäthylester (Schmp. 119°) (VI), welcher aus 2,3-Dibrom- $\alpha$ -naphthochinon und Ameisensäureester entsteht und ein Atom reaktionsfähigen Brom besitzt, er mit Methylamin das tiefrote Brom- $\alpha$ -naphthochinon-ameisensäure-methylamid (Schmp. 164–5°) (VII) in fast quantitativer Ausbeute gibt. Also in diesem Fall reagiert Methylamin auch gar nicht mit dem reaktionsfähigen Halogenatom, sondern nur mit Estergruppe.



Daraus gehen folgende Tatsachen hervor: (1) wenn das Bromatom nicht reaktionsfähig ist, so reagiert Methylamin natürlich nur mit Ester, um ein Methylamid zu bilden (V); (2) auch wenn das Halogenatom reaktionsfähig ist, reagiert Methylamin viel leichter mit Estergruppe als mit dem Halogenatom und es entsteht ebenfalls nur Methylamid (VII). Nur in dem Falle, wobei ein neuer fünf- oder sechsgleidriger Ring entstehen kann, reagiert Methylamin sehr leicht mit diesem reaktionsfähigen Halogenatom (vergl. II).

Wird der oben erwähnte N-Methyl- $\alpha$ -naphthindolinon-carbonsäureester (II) mit Alkali unter Einleiten von Luft gekocht, so entsteht eine tiefblaue Lösung und nach Ansäuerung mit Essigsäure erhält man schöne tiefblaue Krystalle von N-Methyloxynaphthindolchinon (Schmp. über 300°) (VIII), der durch Oxydation mit Salpetersäure N-Methylnaphtisatinchinon (IX) liefert. Dieses N-Methyloxynaphthindolchinon steht zwar in einigen Eigenschaften sehr nahe dem Nandazurin, obwohl es freilich keine Base wie das letztere ist.



### Beschreibung der Versuche.

1. **N-Methyl- $\alpha$ -naphtindolinon-carbonsäureäthylester (II).** Der in unseren Versuchen verwendete Brom- $\alpha$ -naphthochinon-malonsäureester (Schmp. 102°) (I) wurde nach der von C. Liebermann<sup>(1)</sup> angegebenen Methode aus 2,3-Dibrom- $\alpha$ -naphthochinon (Schmp. 218°)<sup>(2)</sup> und Malonsäureäthylester hergestellt. 5 gr. dieses Brom- $\alpha$ -naphthochinon-malonesters werden in 15 gr. absolutem Alkohol suspendiert, mit 5 gr. 33% alkoholischer Lösung von Methylamin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die abgeschiedenen Krystalle werden filtriert und mit Alkohol nachgewaschen. Dann werden sie auf dem Filter in Wasser aufgeschwemmt, wobei sie zum Teil allmählich in schön tiefblaue Lösung gehen und auf dem Filter hübsch rote Krystalle zurückbleiben. Auf Zusatz von Essigsäure zu dieser tiefblauen wässrigen Lösung fallen voluminöse, citronengelbe Krystalle aus. Sie werden aus viel heissem Alkohol umkrystallisiert, woraus sie in citronengelben Nadeln herauskommen, welche bei 190° sich violettblau zu verändern beginnen und bei ca. 220° zersetzt werden.

Anal. 4.454 mg. Subst. gaben 0.183 c.c. N<sub>2</sub> bei 27° und 766.3 mm. (Gefunden: N=4.55%. Berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (299): N=4.68%)

Es ist ziemlich leicht löslich in heissem Alkohol, unlöslich in Wasser und Säuren, dagegen löslich in Alkalien mit tiefblauer Farbe und wird durch Säuren wieder ausgefällt.

2. **Brom- $\alpha$ -naphthochinon-essigsäure-methylamid (III).** Die oben erwähnten hübsch roten Krystalle auf dem Filter werden aus kochendem Alkohol umkrystallisiert, wodurch sie in feuerroten Prismen vom Schmp. 165° erhalten werden.

Anal. 5.305 mg. Subst. gaben 3.244 mg. AgBr; 5.178 mg. Subst. gaben 0.22 c.c. N<sub>2</sub> bei 28° und 756 mm.; 4.127 mg. Subst. gaben 0.00 mg. AgJ. (Gefunden: Br=26.03; N = 4.61; OCH<sub>3</sub> = 0.00%. Berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> Br (308): Br = 25.97; N = 4.55; OCH<sub>3</sub>=0.00%).

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Alkalien und löslich in Alkohol. Ihre rote Farbe verändert sich durch Säure in gelb und kehrt durch Alkali wieder in Rot zurück.

3. **6-Brom-3,4-dimethoxyzimmtsäure-methylamid (V).** 6-Bromveratrumaldehyd wird mit Malonsäure in Pyridinlösung unter Zusatz von wenig

(1) *Loc. cit.*

(2) Miller, *J. Russ. Phys. Chem. Ges.*, **16** (1884), 419.

Piperidin erhitzt. Dabei entsteht 6-Brom-3.4-dimethoxyzimmtsäure, welche aus Alkohol in Nadeln vom Schmp.  $244^{\circ}$  umkrystallisiert (Gef.: C=45.77; H=4.02. Ber. für  $C_{11}H_{11}O_4Br$ : C=45.9; H=3.8%). 20 gr. dieser Säure werden mit 100 gr. absolutem Alkohol und 10 gr. konzentrierter Schwefelsäure 4-5 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht, bis alles in die Lösung geht. Man filtriert die Lösung noch heiss, woraus nach dem Erkalten farblose glänzende Blättchen von 6-Brom-3.4-dimethoxyzimmtsäureäthylester (IV) vom Schmp.  $114-5^{\circ}$  sich ausscheiden. Dieser Ester ist sehr schwer löslich in Alkohol.

Anal. 6.197 mg. Subst. gaben 11.256 mg.  $CO_2$  und 2.754 mg.  $H_2O$ . (Gefunden. C=49.46; H=4.95%. Berechnet für  $C_{13}H_{15}O_4Br$  (315): C=49.52; H=4.76%).

Die Suspension von 10 gr. des Esters in 20 gr. 33% alkoholischer Lösung von Methylamin wird 2 Tage stehen gelassen, bis eine völlige Lösung stattfindet. Nach einem weiteren Tage beginnen Krystalle von 6-Brom-3.4-dimethoxyzimmtsäure-methylamid (V) sich abzuscheiden. Sie werden aus Alkohol umgelöst, woraus sie in farblosen kurzen Prismen vom Schmp.  $183^{\circ}$  auskrystallisieren.

Anal. 6.044 mg. Subst. gaben 9.333 mg. AgJ; 4.693 mg. Subst. gaben 0.206 c.c.  $N_2$  bei  $31^{\circ}$  und 757 mm. (Gefunden:  $OCH_3$ =20.43; N=4.69%. Berechnet für  $C_{12}H_{14}NO_3Br$  (300):  $OCH_3$ =20.66; N=4.67%).

**4. Brom- $\alpha$ -naphthochinon-ameisensäureäthylester (VI).** 2.5 gr. 2.3-Dibromnaphthochinons werden in 25 c.c. absolutem Alkohol suspendiert und mit einer Lösung von 2.7 gr. Ameisensäureäthylester in 15 c.c. Natriumalkoholat (0.88 gr. Natrium in 15 c.c. absolutem Alkohol) versetzt. Die Flüssigkeit wird mit 50 c.c. Wasser verdünnt, und die dabei abgeschiedenen Krystalle werden gesammelt und mit Wasser gewaschen. Die Substanz krystallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp.  $119^{\circ}$ .

Anal. 3.685 mg. Subst. gaben 6.860 mg.  $CO_2$  und 0.976 mg.  $H_2O$ ; 3.206 mg. Subst. gaben 1.943 mg. AgBr. (Gefunden: C = 50.75; H = 2.94; Br = 25.79%. Berechnet für  $C_{13}H_9O_4Br$  (309): C=50.48; H=2.91; Br=25.89%).

Die Substanz ist etwas löslich in heissem Alkohol und schwer löslich in kaltem Alkohol und Äther und unlöslich in Wasser. Sie gibt rote Farb-reaktion mit Schwefelsäure und mit Alkali eine tiefe rote Verbindung.

**5. Brom- $\alpha$ -naphthochinon-ameisensäure-methylamid (VII).** 2 gr. Brom- $\alpha$ -naphthochinon-ameisensäureester werden mit 5 gr. 33% alkoholischen Methylaminlösung über Nacht digeriert. Die abgeschiedenen tiefroten Krystalle werden mit Alkohol gewaschen und aus viel heissem Alkohol umkrystallisiert. Prachtvolle tiefrote Nadeln vom Schmp.  $164-5^{\circ}$ .

Anal. 4.050 mg. Subst. gaben 7.266 mg.  $\text{CO}_2$  und 1.108 mg.  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4.427 mg. Subst. gaben 0.2 c.c.  $\text{N}_2$  bei  $30^\circ$  und 759.5 mm. (Gefunden: C = 48.98; H = 3.04; N = 4.87%. Berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NO}_3\text{Br}$  (294): C = 48.98; H = 2.72; N = 4.76%).

Die Substanz ist schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht löslich in Alkalien und wird durch Säure wieder ausgefällt.

6. N-Methyloxynaphtindolchinon (VIII). 2 gr. des oben beschriebenen N-Methyl- $\alpha$ -naphtindolinon-carbonsäureester (II) werden in 100 c.c. 5% Natronlauge gelöst und mit 20 c.c. 20% Natronlauge unter Durchleiten von Luft-Strome 20 Minuten gekocht. Beim Ansäuern gibt die blaue Lösung reichliche Menge vom tiefblauen Niederschlag, welche durch Umfällen aus alkalischen Lösung mit Säure gereinigt werden. Tiefblaue kupferglänzende krystallinische Substanz vom Schmp. über  $300^\circ$ .

Anal. 2.908 mg. Subst. gaben 7.385 mg.  $\text{CO}_2$  und 0.988 mg.  $\text{H}_2\text{O}$ ; 3.845 mg. Subst. gaben 0.226 c.c.  $\text{N}_2$  bei  $31^\circ$  und 756 mm. (Gefunden: C = 69.26; H = 3.77; N = 6.28%. Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$  (227): C = 68.72; H = 3.96; N = 6.16. Berechnet für  $(\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N})_2$  (452): C = 69.02; H = 3.54; N = 6.19%).

Diese Substanz ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren, Eisessig und organischen Lösungsmitteln, während sie in Chloroform mit violetter Farbe und in Alkalien mit tiefblauer Farbe löslich ist. Sie zeigt mit konzentrierter Schwefelsäure rotviolette Farbe und diese Farbe verändert sich durch Salpetersäure in gelbliches Rot.

7. Oxydation der N-Methyloxynaphtindolchinon: Entstehung von N-Methylnaphtisatinchinon (IX). 0.5 gr. des N-Methyloxynaphtindolchinon werden in 5 gr. konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit 3 c.c. verdünnter Salpetersäure (1:2) tropfenweise unter Eiskühlung und stetem Umrühren versetzt. Nun giesst man das Reaktionsgemisch auf 50 gr. Eisstücken und die dadurch abgeschiedenen Krystalle werden mit Wasser und Alkohol gewaschen. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig stellt das N-Methylnaphtisatinchinon tiefrote (unterm Mikroskop orangerot) Blättchen vom Schmp.  $268^\circ$  dar. Ausbeute 70%. Die Analyse und Eigenschaften zeigen, dass es ohne Zweifel das N-Methylnaphtisatinchinon (IX) vorliegt.

Anal. 4.145 mg. Subst. gaben 9.844 mg.  $\text{CO}_2$  und 1.039 mg.  $\text{H}_2\text{O}$ ; 4.890 mg. Subst. gaben 0.262 c.c.  $\text{N}_2$  bei  $28^\circ$  und 764 mm. (Gefunden: C = 64.77; H = 2.86; N = 5.88%. Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{O}_4\text{N}$  (241): C = 64.73; H = 2.90; N = 5.81%).

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Alkohol und löslich in Chloroform, Eisessig. Ferner löst sie sich in Alkalien mit blauer Farbe und wird auf Zusatz von Säuren wieder ausgefällt.

8. In folgender Tabelle werden einige Eigenschaften des Nandazurins, N-Methyloxynaphtindolchinons und des Indigos vergleichshalber zusammengestellt.

	Nandazurin	N-Methyloxynaphtindolchinon	Indigo
Farbe der Krystalle	tiefblau, metallglänzend	tiefblau, metallglänzend	tiefblau, metallglänzend
Schmelzpunkt.	über 350°	über 350°	über 350°
In Chloroform.	etwas löslich	löslich	etwas löslich
In Eisessig.	löslich	unlöslich	löslich
In anderen organ. Lösungsmitteln.	äusserst schwer löslich	äusserst schwer löslich	äusserst schwer löslich
In Wasser.	unlöslich	unlöslich	unlöslich
In verd. Alkalien.	unlöslich	löslich	unlöslich
Mit verd. Säuren.	rotbraune Salze bildend	kein Salz bildend	kein Salz bildend
Mit konzentrierter Schwefelsäure.	violettrote Färbung	rotviolette Färbung	blaue-grüne Färbung
Mit Salpetersäure	gelbe Färbung	gelbrote Färbung	gelbe Färbung

Chem. Laboratorium des  
Kitasato Institutes in Tokyo.