

17. Otto Neunhoffer und Hans von Hörner: Über eine Synthese von in 2-Stellung substituierten 3-Oxy-naphthochinonen*).

(Eingegangen aus Berlin-Buch am 10. Oktober 1949.)

Durch Kondensation von Homophthalester mit aliphatischen Monocarbonsäureestern, insbesondere Propionsäureester, wurden in 2-Stellung substituierte 1.3-Dioxy-naphthalin-carbonsäure-(4)-ester erhalten. Diese wurden durch ein für den Mechanismus der Autoxydation aufschlußreiches Verfahren in die entsprechenden Oxynaphthochinone übergeführt. Aus Fluorhomophthalester und Propionsäureester wurde Fluorptiokol dargestellt und dessen Wirkung gegen Tuberkuloseerreger geprüft.

Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden zu dem Zweck vorgenommen, eine abwandlungsfähige Synthese für das 3-Oxy-2-methyl-naphthochinon auszuarbeiten, das von R. I. Andersen und M. S. Newmann¹⁾ in menschlichen Tuberkelbazillen entdeckt und als „Phtiokol“ bezeichnet wurde.

Es bestand die Absicht, mit Hilfe der aufgefundenen Synthese einerseits das Redoxverhalten phtiokolähnlicher Stoffe zu studieren und andererseits in das Phtiokol eine chemotherapeutisch wirksame Gruppe einzubauen. Ein in geeigneter Weise im benzoiden Ring modifiziertes Phtiokol sollte infolge der Phtiokol-Gruppierung im chinoiden Ring eine bevorzugte Resorption durch die Tuberkelbazillen erfahren, wobei eine chemotherapeutisch wirksame Gruppe in besonders hoher Konzentration zur Wirkung kommen müßte.

Es erscheint uns wahrscheinlich, daß beispielsweise die Wirkung der Salvarsane auf ähnlichen Ursachen beruht. Denn viele Bakterien verwenden für ihr Redoxsystem Phenazin-Derivate, und da man die organische Gruppierung des Salvarsans als einen günstigen Phenazinbaustein bezeichnen kann, wäre die bevorzugte Resorption hieraus leicht zu erklären.

Der Aufbau des Naphthalinringsystems der Oxynaphthochinone erfolgte durch Esterkondensation zwischen einem Molekül Homophthalester und einem Molekül eines Monocarbonsäureesters; dabei sind grundsätzlich zwei Reaktionsmechanismen möglich ($I \rightarrow II$ und $III \rightarrow IV$).

Isoliert wurden von uns nur Produkte einer Reaktion nach dem Schema ($I \rightarrow II$), also Derivate der 1.3 Dioxy-naphthalin-carbonsäure-(4) (II , $R-R' = H$). Diese verlieren außerordentlich leicht Kohlendioxyd und gehen in die entsprechenden Naphthoresorcine (V , $R=H$) über. Naphthoresorcin und 2-Phenyl-naphthoresorcin (V , $R=C_6H_5$) sind von J. Volhard²⁾ bzw. Th. Zinke³⁾ durch Luftoxydation in die zugehörigen Oxynaphthochinone übergeführt worden, so daß dieser Weg allgemein gangbar erschien ($V \rightarrow VI$).

Die Umsetzung des Homophthalsäureesters mit Äthyl-, Propyl- oder Butylacetat⁴⁾ muß mit einem Überschuß an den betreffenden Estern und an Natrium durchgeführt werden; die günstigsten Reaktionsbedingungen ergaben sich

*) Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde in den Jahren 1937–1944 im Organ.-chem. Institut der Universität und der Techn. Hochschule Breslau durchgeführt.

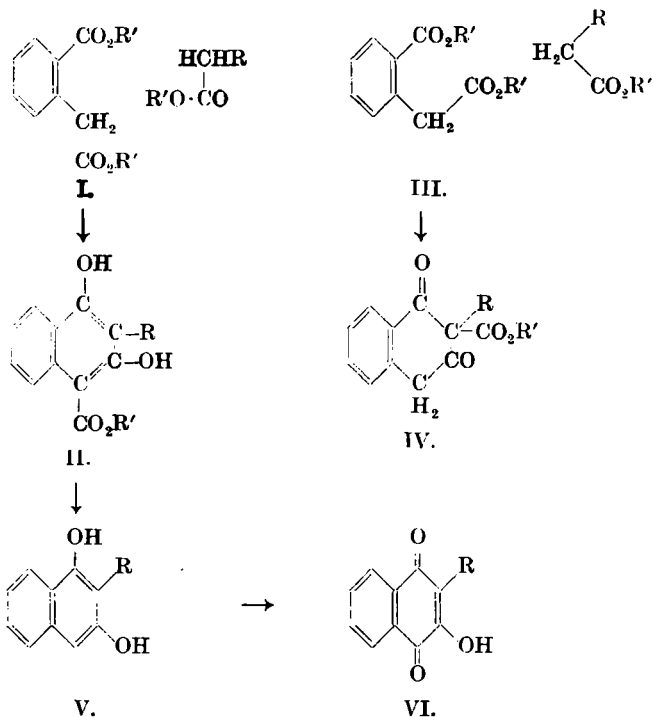
¹⁾ Journ. biol. Chem. **101**, 773 [1933] (C. 1934 II, 3636).

²⁾ A. **206**, 18 [1897].

³⁾ A. **226**, 32 [1884].

⁴⁾ Die Umsetzung des Homophthalesters mit Buttersäureester und die nachfolgende Überführung in das Äthylloxynaphthochinon wurde von O. Ettel mitbearbeitet.

bei der Anwendung von 5 Mol. Monocarbonsäureester und 4 Mol. Natrium auf 1 Mol. Homophthalsäureester. Die Ausbeute an Kondensationsprodukt (II) beträgt dann etwa 42% d.Theorie.



Die gebildeten Dioxynaphthalin-carbonsäureester (II) wurden ursprünglich unter Ausschluß von Sauerstoff alkalisch verseift, worauf die Dioxynaphthalin-carbonsäuren zu den Naphthoresorcinen (V) decarboxyliert wurden. Diese wurden dann in alkalischem Medium mit Sauerstoff oxydiert. Die Ausbeute an Oxynaphthochinonen (VI) betrug bei dieser Oxydation der Naphthoresorcine etwa 32% d.Theorie. Wesentlich höhere Ausbeuten an den Oxynaphthochinonen, bis zu 75% d.Th., lassen sich erreichen, wenn man den entsprechenden Carbonsäure-(4)-ester (II, R = H, R' = C₂H₅) in verdünnter Lauge gelöst in der Kälte mit Sauerstoff schüttelt.

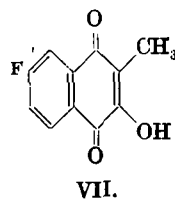
Diese Erhöhung der Ausbeute erscheint uns für Autoxydationsvorgänge von grundsätzlicher Bedeutung zu sein. Bei dem ersten Verfahren, der Oxydation der freien Naphthoresorcine ist das Substrat gegenüber dem Sauerstoff ständig im Überschuß. Bei dem zweiten Verfahren dagegen wird das Naphthoresorcin durch Verseifung und Decarboxylierung nur so langsam in Freiheit gesetzt, daß für eine sofortige, vollständige Oxydation in der Lösung in jedem Fall genügend Sauerstoff vorhanden ist. Der Gesamtvorgang dieser Autoxydation verläuft offensichtlich über sehr reaktionsfähige Zwischenprodukte, die, falls nicht genügend Sauerstoff vorhanden ist, zur Bildung von

Kondensationsprodukten Anlaß geben. Es ist anzunehmen, daß sich auch bei zahlreichen anderen Autoxydationsreaktionen ein wesentlich übersichtlicherer Verlauf erzielen ließe, wenn es gelänge, für einen ständigen Sauerstoffüberschuß zu sorgen.

Die Bildung der reaktionsfähigen Zwischenprodukte ist in dem vorliegenden Fall auch bei der Einhaltung eines Sauerstoffüberschusses dann noch störend, wenn man von unreinem Ausgangsmaterial ausgeht. So ist es z.B. nicht vorteilhaft, das rohe Kondensationsprodukt zwischen Homophthalester und Propionester direkt ohne vorherige Abtrennung der Nebenprodukte der gleichzeitigen Verseifung und Oxydation zu unterwerfen. Nur bei der Kondensation des Homophthalesters mit Buttersäureester, die als Endprodukt 3-Oxy-2-äthyl-naphthochinon-(1.4) ergeben mußte, gelang die Krystallisation der Zwischenprodukte nicht. Hier führte das Verfahren der direkten Oxydation zum Ziel, wenn auch die Ausbeute zu wünschen übrig ließ.

Die günstigste Möglichkeit, die gebildeten Oxynaphthochinone aus einem Gemisch abzutrennen, ergibt sich auf Grund der Tatsache, daß diese wesentlich stärker sauer sind als Phenole, aber etwas schwächer sauer als die üblichen Carbonsäuren.

Als möglicherweise therapeutisch wirksame Gruppe wurde aus verfahrenstechnischen Gründen und um die Struktur des Moleküls möglichst wenig zu verändern, ein Fluoratom in den benzoiden Ring eingeführt. Die Herstellung des Fluorhomophthalesters auf dem Wege Homophthalsäure \rightarrow Nitrohomophthalsäure \rightarrow Nitrohomophthalester \rightarrow Aminohomophthalester \rightarrow Diazotierung \rightarrow Umsetzung mit Borfluorwasserstoffsäure und thermische Zersetzung bietet keine besonderen Schwierigkeiten. Die Ausbeuten sind bei allen Stufen durchweg gut. Der Fluorhomophthalester ließ sich in ganz analoger Weise wie der Homophthalester selbst mit Propionester und Natrium zum 1.3-Dioxy-2-methyl-7-fluor-naphthalin-carbonsäure-(4)-ester kondensieren. Dieser gab bei der gleichzeitigen Verseifung und Autoxydation das Fluorptiokol (VII), das sich in seinem Aussehen und in seinen Eigenschaften nur wenig vom unsubstituierten Phtiokol unterscheidet. Die genauen Daten der physikalischen Eigenschaften und der Analysen der Produkte der Synthese des Fluorptiokols können hier nicht angegeben werden, da sie durch Kriegseinwirkung verlorengegangen sind. Die Synthese ist jedoch mehrmals mit vollkommen übereinstimmenden Ergebnissen durchgeführt worden.



Die Prüfung des Fluorptiokols bzw. Phtiokols auf ihre Wirksamkeit gegenüber Tuberkuloseerregern wurde im Hygienischen Institut der Universität Breslau von Herrn Prof. Blumenberg im Kulturversuch durchgeführt. Da sich Phtiokol in dem zum Kulturversuch verwendeten Citratgemisch unter Salzbildung mit tieferer Farbe löst, läßt sich sein Verschwinden aus der Lösung genau verfolgen. Sowohl Phtiokol wie Fluorptiokol wurden der Lösung innerhalb weniger Tage, also verhältnismäßig rasch entzogen. Die Geschwindigkeit stimmte bei sämtlichen Kulturen innerhalb der Versuchsfehler überein. Das Wachstum der Kulturen war in beiden Fällen gut, bei den Versuchen mit Fluorptiokol im Durchschnitt etwas besser als bei denjenigen mit unsubstituiertem Phtiokol. Fluorptiokol schädigt also offensichtlich den Organismus der verwendeten Tuberkuloseerreger nicht.

Die Versuche, eines der Zwischenprodukte der Phtiokolsynthese, insbesondere den 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin-carbonsäure-(4)-ester zu nitrieren, führten trotz zahlreicher

Variationen der Versuchsbedingungen nicht zur Bildung einer Nitroverbindung in einer Ausbeute, die für eine Weiterverarbeitung lohnend gewesen wäre. Diese Synthese scheint für die Einführung weiterer Gruppen in das Phthiokol nicht besonders geeignet zu sein. Das Problem der Darstellung von Phthiokol-Derivaten mit chemotherapeutisch wirksamen Gruppen wird jedoch auf anderen synthetischen Wegen weiterverfolgt.

Beschreibung der Versuche.

Die Homophthalsäure wurde nach dem Verfahren von A. Meyer und R. Vittenet⁵⁾ durch Oxydation von Inden mit Natriumbichromat und Schwefelsäure in wäbrigem Medium bei Siedehitze dargestellt. Das Verfahren liefert sehr gute Ausbeuten, wenn das Inden frisch destilliert ist, und bei größeren Ansätzen sehr intensiv mechanisch gerührt wird. Die Reinigung der Homophthalsäure von mitgebildeter Phthalsäure wurde in der Weise bewerkstelligt, daß die rohe Homophthalsäure im Trockenschrank 24 Stdn. auf 135° erhitzt wurde. Die beigemengte Phthalsäure bildet hierbei das Anhydrid, das absublimiert. Die Überführung in den Äthylester wurde mit Alkohol + Salzsäure in Gegenwart von Benzol vorgenommen, so daß das azeotropische Alkohol-Wasser-Benzol-Gemisch abdestilliert werden konnte; der so erhaltene Ester zeigte den Schmp. 22–23°.

1.3-Dioxy-naphthalin-carbonsäure-(4)-äthylester (II, R=H, R'=C₂H₅): 10 g Homophthalsäure-diäthylester und 19 g Essigsäure-äthylester wurden mit 4 g Natrium im Ölbad 2½ Stdn. gekocht, worauf das Natrium bis auf geringe Spuren gelöst war. Dann wurde mit Eis und verd. Schwefelsäure versetzt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde getrocknet und mit Kohle geklärt. Nach dem Abdestillieren der flüchtigen Stoffe i. Vak. wurde aus Benzol und 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 137–138°. Braunfärbung mit Eisenchlorid; Ausb. nach zweimaligem Umkrystallisieren 3.5 g (35.4% d.Th.).

C₁₃H₁₂O₄ (232.1) Ber. C 67.24 H 5.21 Gef. C 67.57 H 5.29.

Diacetyl-Derivat: Aus 50-proz. Essigsäure feine weiße Nadeln vom Schmp. 108°.

C₁₇H₁₆O₆ (316.1) Ber. C 64.55 H 5.07 Gef. C 64.74 H 4.96.

1.3-Dioxy-naphthalin-carbonsäure-(4) (II, R=R'=H): Die folgenden Reaktionen mußten, soweit sie in alkal. Lösung erfolgten, unter Luftabschluß vorgenommen werden. 2 g 1.3-Dioxy-naphthalin-carbonsäure-(4)-äthylester wurden mit einer Lösung von 3 g Bariumhydroxyd in 80 ccm Wasser 4 Stdn. auf 80° erwärmt. Darauf wurde das Barium mit Natriumcarbonat-Lösung ausgefällt und die 1.3-Dioxy-naphthalin-carbonsäure-(4) mit Salzsäure in Freiheit gesetzt; aus Wasser Nadeln vom Schmp. 66°. Zur Decarboxylierung wurde die Säure 2 Stdn. im Rohr auf 110–120° erhitzt. Auf die Isolierung des Naphthoresorcins (V, R=H) wurde verzichtet; seine Bildung wurde durch die Überführung in 2-Oxy-naphthochinon-(1.4) durch Oxydation in alkal. Lösung mit Sauerstoff bewiesen. Das so erhaltene Oxynaphthochinon stimmte in allen Eigenschaften mit einem Präparat anderer Darstellung überein.

1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin-carbonsäure-(4)-äthylester (II, R=CH₃, R'=C₂H₅): In ein Gemisch von 236 g Homophthalsäure-diäthylester und 510 g Propionsäure-diäthylester werden rasch 92 g Natrium eingepreßt. Unter guter Rückflußkühlung bringt man die Reaktion durch vorsichtiges Erwärmen in Gang. Nach kurzer Zeit muß man durch Außenkühlung die stürmische Umsetzung mäßigen; gegen Ende der Reaktion wird noch kurze Zeit angewärmt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Eis und zersetzt unter guter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure. Der Ätherauszug wird mit Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet; die flüchtigen Bestandteile werden in gutem Vak. abdestilliert. Der gebildete Propionylpropionsäureester soll möglichst vollständig entfernt werden, die Badtemperatur jedoch 100° nicht überschreiten. Das zurückgebliebene Harz wird mit 70-proz. Alkohol aufgenommen, aus dem bei guter Kühlung der 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin-carbonsäure-(4)-äthylester in biegsamen farblosen Nadeln auskrystallisiert. Ausb. nach zweimaligem Umkrystallisieren aus 70-proz. Alkohol 104 g (4.2% d.Th.). Eisenchlorid-Reaktion in alkohol. Lösung: über Gelbgrün nach Olivgrün und Braunschwarz.

C₁₄H₁₄O₄ (246.1) Ber. C 68.26 H 5.72 Gef. C 67.97 H 5.47.

⁵⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 194, 1250 [1932].

Diacetyl-Derivat: Darstellung durch Erhitzen des Dioxyesters mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat; Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus 50-proz. Essigsäure 120°.

1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin (V, R=CH₃): Soweit es sich bei den folgenden Umsetzungen um alkal. Lösungen handelte, mußte unter Luftausschluß gearbeitet werden. 20 g 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin-carbonsäure-(4)-äthylester wurden mit 30 g Bariumhydroxyd in 800 ccm Wasser 2 Stdn. auf 80° erwärmt. Darauf wurde das Barium mit Natriumcarbonat-Lösung ausgefällt. Beim Ansäuern der entstandenen Lösung schied sich das 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin aus, das nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 141° schmolz. Braunfärbung mit Eisenchlorid-Lösung.

C₁₁H₁₀O₂ (174.1) Ber. C 75.82 H 5.80 Gef. C 75.84 H 5.57.

Bei der Verseifung war also gleichzeitig Decarboxylierung eingetreten; Ausb. 9.9 g (70% d.Th.).

Diacetyl-Derivat: Farblose Nadeln aus 50-proz. Essigsäure vom Schmp. 120°.

C₁₈H₁₄O₄ (258.1) Ber. C 69.74 H 5.46 Gef. C 69.96 H 5.08.

Phtiochol (3-Oxy-2-methyl-naphthochinon, VI, R=CH₃). 1.) aus 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin (V, R=CH₃): 5 g 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin wurden in 100 ccm 3-proz. Natronlauge gelöst und durch die Lösung ein lebhafter Sauerstoffstrom geleitet; die Lösung färbte sich tief braunrot. Nach dem Ansäuern, Abfiltrieren und Umkrystallisieren aus 60-proz. Alkohol wird das Phtiochol in einer Ausbeute von 1.7 g (32% d.Th.) in gelben Nadeln vom Schmp. 173° erhalten.

2.) aus 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin-carbonsäure-(4)-äthylester: 9.84 g 1.3-Dioxy-2-methyl-naphthalin-carbonsäure-(4)-ester wurden in eine Schüttelente gebracht, in die weiterhin nach gutem Evakuieren 100 ccm 6-proz. Natronlauge eingelegt wurden. Dann wurde mit einem Sauerstoffgasometer verbunden und kräftig geschüttelt. Im Verlauf von etwa 2 Stdn. wurden 1610 ccm Sauerstoff aufgenommen (180% d.Th.). Ein Teil des überschüss. Sauerstoffs konnte als Wasserstoffperoxyd nachgewiesen werden. Nach dem Ansäuern wurden 5.69 g Phtiochol (75% d.Th.) erhalten.

C₁₁H₈O₃ (188.1) Ber. C 70.21 H 4.26 Gef. C 69.98 H 3.87.

Monoacetyl-Derivat: Nach dem Umkrystallisieren aus 25-proz. Essigsäure Schmp. 106°.

C₁₃H₁₀O₄ (230.1) Ber. C 67.80 H 4.39 Gef. C 67.66 H 4.42.

18. Herbert Brintzinger und Joachim Janecke: Notiz über die Darstellung von Halogen-nitro-essigestern.

[Aus dem Institut für Technische Chemie der Universität Jena.]

(Eingegangen aus Heidenheim/Brenz am 11. Oktober 1949.)

Es wird die Darstellung von in α -Stellung gleichzeitig durch Halogen und die Nitrogruppe substituierten Essigsäureestern beschrieben.

Eine große Zahl von Versuchen zur Darstellung des Chlor- bzw. Brom-nitro-essigsäure-phenylesters — also von Verbindungen mit Halogen und Nitrogruppe am gleichen Kohlenstoffatom — verlief zunächst ergebnislos.

Die verschiedenen, anfangs eingeschlagenen Wege zur Herstellung dieser Verbindungen waren:

1.) von Nitroessigsäure ausgehend die Herstellung von Nitroacetylchlorid, Veresterung desselben mit Phenol und Halogenierung des Kaliumsalzes des Nitroessigsäure-phenylesters;