

In 4-Stellung substituierte Derivate der 1,3-Dihydroxy-naphthoësäure-(2)*

Von

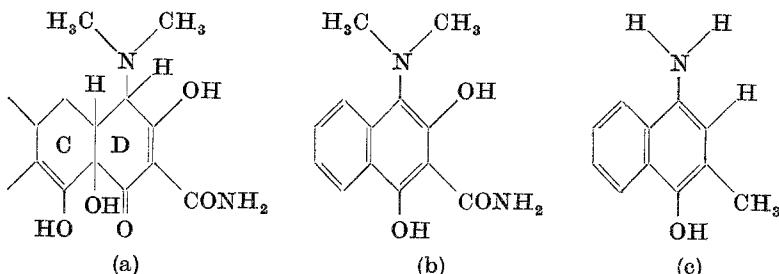
H. Bretschneider und H. Rogenhofer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Zur Prüfung der antibakteriellen Wirksamkeit wird das 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert.

Unter der unbewiesenen Hypothese, daß die chemotherapeutisch aktive Gruppierung der Antibiotica der Tetracyclinklasse sich in dem allen Vertretern gemeinsamen Ring D (Formel a) befindet, wurde die Synthese des 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amids (Formel b) als vereinfachtes Modell der Molekülteile C—D angestrebt. Obgleich diese Verbindung (b) hinsichtlich ihres Oxydationszustandes noch starke Unterschiede gegenüber der Anordnung C—D (Formel a) aufweist, konnten doch von ihr antibakterielle Fähigkeiten erwartet werden. Sie kann nämlich auch als stark abgewandeltes Vitamin K₅ (Formel c) betrachtet werden, von welchem eine hohe, antibakterielle Fähigkeit *in vitro* berichtet wird¹.



* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ C. N. Iland, Nature 161, 1010 (1948); Chem. Abstr. 48, 4054 b, 13818 h (1954).

Das 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid (IV, siehe Formelübersicht) konnte auf zwei Wegen aus dem gut erhältlichen 1,3-Dihydroxynaphthoësäureester² (I) gewonnen werden.

Beim Weg A wurde durch Bromierung von (I) in Chloroform der 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoësäureester (II) in 95%iger Ausbeute erhalten (Vers. 1). [Die Bromierung von (I) in Eisessig mit überschüssigem Brom gibt nach Metzner³ ein Dibromderivat, in welchem ein Brom sich in 4-Stellung befinden muß. Beweis siehe unten.]

Umsatz des Bromesters mit Dimethylamin in Benzol lieferte in 85%iger Ausbeute den 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-ester (III, Vers. 2).

Die nun notwendige Aminolyse der Carbonestergruppierung gelang erst nach einigen Schwierigkeiten — die im Zusammenhang mit Weg B gesondert dargestellt seien — durch Umsatz mit flüssigem NH₃ unter Druck bei Zimmertemperatur. Es ließ sich schließlich das gesuchte (IV) in 66%iger Ausbeute erhalten, wobei die Unbeständigkeit von (IV) die Isolierung erschwerte. (IV) wurde als gelbe, kristalline Base und sauer reagierendes, kristall. gelbes Chlorhydrat erhalten (Vers. 3). Wäßrige Lösungen dieses Salzes scheiden alsbald die Base ab. [Ein ähnliches Basizitätsverhalten wird von dem Dimethylaminoester (III) und Diäthylaminoestersalz (XII, siehe unten) gezeigt und auch von Terramycin berichtet⁴.] Als weitere Veränderung wurde bei längerem Stehen der Lösung des (IV)-Hydrochlorides und Phenolates der Übergang in das 3-Hydroxy-2-carbonamido-naphthochinon-(1,4) (V, Vers. 4) beobachtet. Es sei erwähnt, dass am Vitamin K₅ in wäßriger Lösung ein ähnlicher, hydrolytisch-oxydativer Übergang unter NH₃-Abspaltung in das 2-Methyl-1,4-naphthochinon möglich ist⁵.

Wäßrige Lösungen der Dialkylamino-dihydroxy-naphthoësäureester-hydrochloride (III) und (XII) zeigen unter gleichen Bedingungen nicht diesen Übergang in das Naphthochinonderivat.

Das Vorhandensein der Carbonestergruppe stabilisiert somit die Verbindung gegen hydrolytisch-oxydative Einflüsse, während die Carbonamidogruppe sie offenbar empfindlicher macht.

Weg B. Hier wurde als erster Schritt die Aminolyse des Dihydroxynaphthoësäureesters (I) versucht. Diese Reaktion konnte mit wäßrigem Ammoniak nicht erzielt werden.

² K. Meyer und H. S. Bloch, Org. Synth. Coll. **3**, 637 (1955).

³ H. Metzner, Ann. Chem. **298**, 386 (1897).

⁴ P. P. Regna und I. A. Solomons et al., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4212 (1951).

⁵ P. Sah, Rec. trav. chim. Pays-Bas **60**, 373 (1941); Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 554 (1941). — E. Knobloch, Chem. Abstr. **46**, 10950 f (1952).

Bei der schließlich durchgeführten Reaktion des Esters mit flüssigem Ammoniak wurde in 85%iger Ausbeute das gesuchte 1,3-Dihydroxy-naphthoësäureamid (VI) glatt erhalten (Vers. 5). Diese Verbindung konnte mit 93%iger Ausbeute zum 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid (VII) bromiert werden, in welchem, in allerdings nur 20%iger Ausbeute, das Brom gegen die Dimethylaminogruppe zu dem nach Weg A schon erhaltenen 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid (IV) ausgetauscht wurde (Vers. 6, 7).

Zur Konstitution der oben erwähnten und nachfolgend beschriebenen analogen Produkte:

Daß dem vorstehenden Aminolyseprodukt die angenommene Struktur (VI) und nicht die einer isomeren Hydroxy-aminonaphthoësäure zukommt, wird durch die Überführung in ein O,O,N-Triacetyllderivat (VIII) (Acetylbestimmung) bewiesen, dem diese Konstitution zukommen dürfte. Das Acetyllderivat gibt nämlich bei der O-Acetylverseifung nach *Kunz*⁶ eine wohl lauge- aber nicht NaHCO_3 -lösliche Verbindung, welche somit das N-Acetyl-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid (IX) vorstellen muß. Das Verhalten von (VI) bei der Acetylierung entspricht der Reaktionsweise des Salicylsäureamids bei der Acylierung, welches ein leicht zum N-Benzoylsalicylamid verseifbares O,N-Bisbenzoylderivat⁷ liefert (Vers. 8, 9).

Der Eintritt des Broms in die 4-Stellung bei der Bromierung von (I) und (VI) wurde an Hand von (VII) schließlich dadurch bewiesen, daß das 4-Brom-dihydroxy-naphthoësäureamid (VII) mit alkal. KMnO_4 in hoher Ausbeute zu Phthalsäure (X) und nicht zu einer bromierten Phthalsäure oxydiert wurde (Vers. 10). Allein mit der 4-Stellung des Broms und folglich der Dialkylaminogruppe ist auch die leichte, oben erwähnte Chinonbildung vereinbar.

Einige weitere, sich vom Dihydroxynaphthoësäureester bzw. Brom-dihydroxyester ableitende Derivate:

Kochen des Dihydroxynaphthoësäureesters mit Hydrazinhydrat lieferte eine kristallisierte Verbindung, die infolge extremer Unlöslichkeit und hohen Schmelzpunktes Zweifel am Vorliegen des 1,3-Dihydroxy-naphthoësäurehydrazids (XI) erregte und aus denselben Gründen nicht zur Analyse gebracht wurde. Folgend genannte, unter ähnlichen Bedingungen erhaltene Hydrazinolyseprodukte analysierten aber korrekt, so daß auch für (XI) die angenommene Konstitution zutreffen dürfte: So ergab der analog zu (III) erhaltene 4-Diäthylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäureester (XII) das Hydrazid (XIII). Der Umsatz des Bromesters (II) mit Hydrazin führte zum 4-Hydrazino-1,3-dihydroxy-naphthoë-

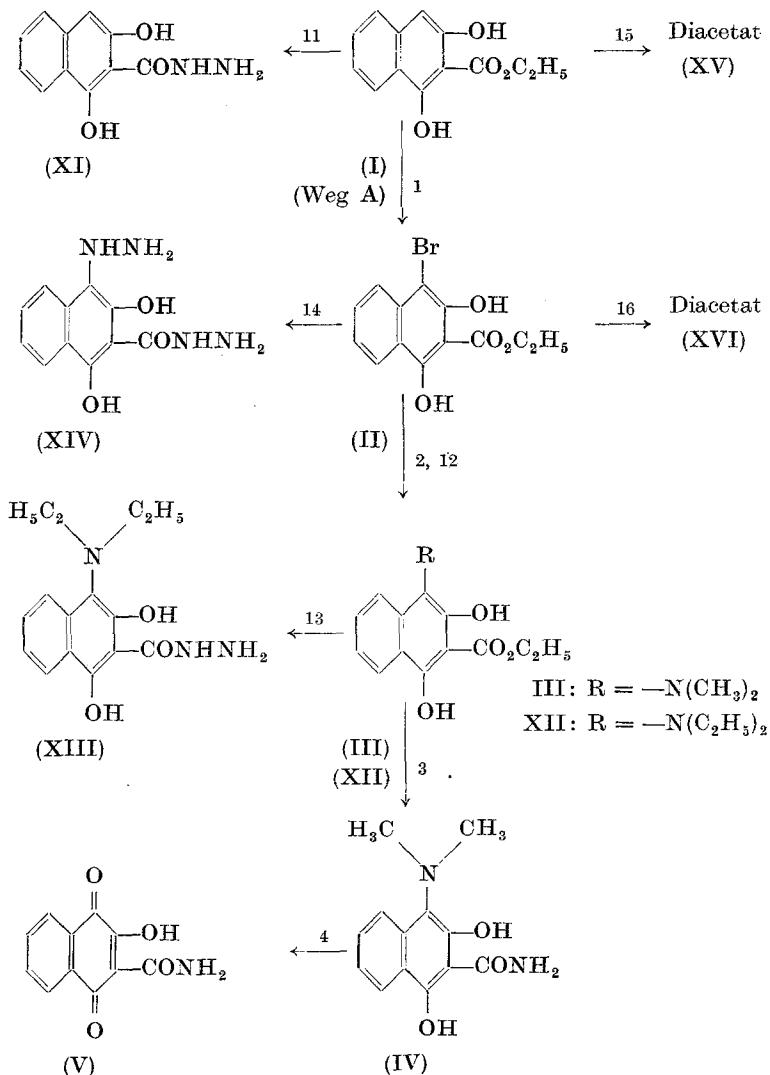
⁶ *J. F. Alicino*, Analyt. Chemistry **20**, 590 (1948).

⁷ *A. W. Titherley* und *W. L. Hicks*, J. Chem. Soc. London **87**, 1217, 1219 (1905). — *Beilstein*, Bd. 10, S. 95.

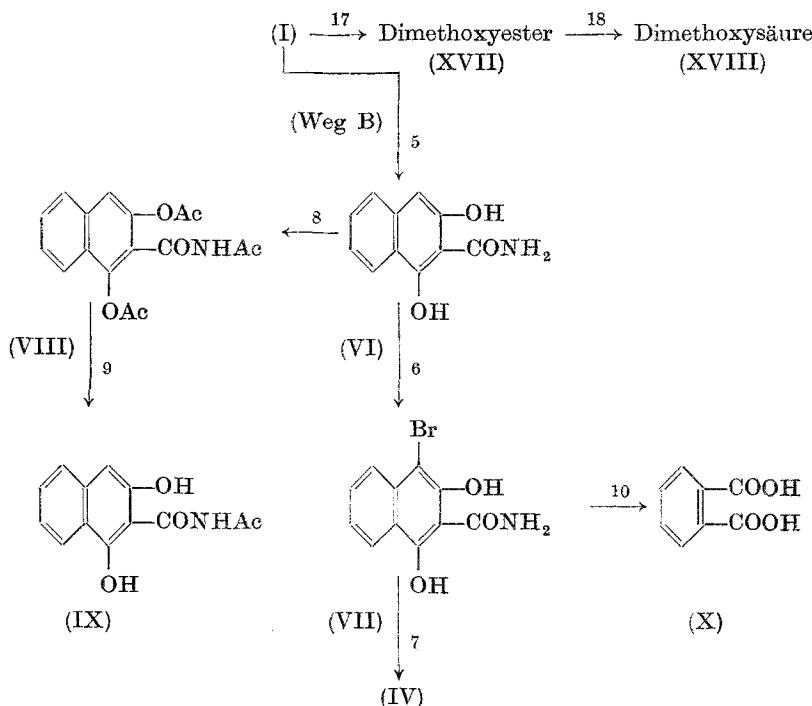
säurehydrazid (XIV), das etwas leichter löslich war als das Hydrazino-derivat (XI, Vers. 11 bis 14).

Zur Farbe der 1,3-Dihydroxy-naphthoësäure-derivate: Die deutlich gelbe Farbe des 1,3-Dihydroxy-naphthoësäureesters ist auch allen anderen Verbindungen dieser Reihe mit freien Hydroxygruppen zu eigen. Durchgreifende Methylierung oder Acetylierung der beiden Hydroxylwasserstoffatome führt hingegen zu praktisch farblosen Verbindungen.

Formelübersicht



Formelübersicht (Fortsetzung)



Als solche farblose Derivate seien die Diacetyl derivate des Dihydroxyesters und Bromdihydroxyesters (XV) bzw. (XVI) sowie das Dimethyl-derivat des Dihydroxyesters (XVII) und schließlich die entsprechende Carbonsäure (XVIII) erwähnt (Vers. 15 bis 18).

Über die antibakteriellen Wirksamkeiten der hier beschriebenen Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

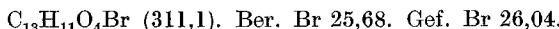
Experimenteller Teil (Versuche H. Rogenhofer)

Versuch 1: 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-äthylester (II)

23,2 g (I)² (0,1 Mol) wurden unter gelindem Erwärmen in 120 ccm Chloroform gelöst, von geringen Verunreinigungen filtriert und in einem Eisbad auf + 5° gekühlt. Innerhalb von 10 Min. wurden in einzelnen Portionen 16 g Brom (= 0,2 g-Atom) (= 5,1 ccm), die in 30 ccm Chloroform gelöst waren, kubikzentimeterweise zugesetzt. Die Bromlösung wurde nach jeder Zugabe rasch entfärbt. Es trat starke HBr-Entwicklung auf und nach 10 bis 15 Min. erstarrte das Ganze zu einem flockigen Kristallbrei. Dieser wurde noch 2 Stdn. in Eisswasser stehengelassen, filtriert und mit 20 ccm Äther ausgewaschen. 26 g hellgelbe, feine Nadeln. Schmp. 168 bis 170°. Die Mutterlauge wurde auf zirka 50 ccm eingeeengt, mit 100 ccm Äther versetzt und im

Eisschrank zur Kristallisation gestellt. Dadurch wurden nochmals 4 g erhalten, die etwas dunkler gefärbt waren, als die 1. Fraktion; Schmp. 167 bis 170°. Totalausbeute 30 g (= 96% d. Th.).

Zur Analyse wurden 2 g in 20 ccm Chloroform in der Hitze gelöst, filtriert und mit 20 ccm Äther zur Kristallisation gebracht. 1,8 g hellgelbe Nadeln von unverändertem Schmp. (168 bis 170°).



Versuch 2: 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-äthylester (III)

30 g (II) (0,096 Mol) wurden in 1000 ccm absol. Benzol gelöst und mit 15 g Dimethylamin (= 0,33 Mol; in 50 ccm Benzol) 3 Stdn. bei 30 bis 20° stehengelassen. Aus der anfangs hellgelben Lösung fiel schnell Dimethylaminhydrobromid aus und die Benzollösung färbte sich rot. Das ausgesetzte Dimethylamin-HBr wurde abgesaugt, mit etwas Benzol gewaschen und getrocknet. 11 g (= 93% d. Th.).

Die Benzollösung wurde 3mal mit je 100 ccm 10%iger Schwefelsäure in einem Erlenmeyer-Kolben durchgeschüttelt, bis nach der letzten Ausschüttung kein schwerlösliches Sulfat mehr gefällt wurde. Die darüberstehende, klare Benzollösung wurde dekantiert und der feinkristallisierte Niederlschlag abgesaugt und 3mal mit je 50 ccm kaltem Wasser gewaschen. (Eine Probe davon wurde aus Wasser umkristallisiert. Feine, fast farblose Nadeln. Schmp. 190 bis 191° u. Zers.)

Das schwefelsaure Filtrat und das isolierte Sulfat wurden bei bicarbonatalkalischer Reaktion zerlegt und die Base mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach Abdestillieren des Äthers wurden 22,9 g dunkelgelbes Öl erhalten, das beim Abkühlen kristallisierte. Umkristallisiert wurde aus 100 ccm siedendem Methanol, das langsam abgekühlt mit 100 ccm Wasser verdünnt wurde. Die gelb gefärbten Kristalle (Nadeln) wurden abgesaugt und im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet. 22,5 g (= 85% d. Th.) vom Schmp. 78 bis 79°.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. unverändert.



Hydrochlorid: Dargestellt in Äther, mit Äther-Salzsäure. Aus Alkohol-Äther umkristallisiert, wurden gelbgrüne Nadeln erhalten, die in Wasser mit hellgelber Farbe gut löslich sind. Zersp. 270°; Violettfärbung ab 230°.

Sulfat: Feine, fast farblose Nadeln vom Schmp. 190 bis 191° u. Zers.

Versuch 3: 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäureamid-(2) (IV)

a) 2,2 g (III) (= 8 mMol) wurden in einem Rundkolben in 30 ccm flüssigem Ammoniak gelöst (gelbgrüne Lösung) und 3 Stdn. bei — 10° stehengelassen. Dann wurde der Ammoniak im Vak. ohne Erwärmen verjagt und der gelb gefärbte Rückstand im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure stehengelassen. Schmp. 75 bis 76° (III), also Ausgangsester.

b) In ein weites Reagensglas wurden 20 ccm flüssiger Ammoniak gefüllt und darin 11 g (III) (= 0,04 Mol) gelöst. Das Reagensglas wurde in einem verschlossenen Stahlautoklaven 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach dieser Zeit wurde der Inhalt in einen Rundkolben gebracht und der Ammoniak ohne Erwärmen im Vak. abgezogen. Der kristallisierte, goldgelbe Rückstand wurde in 50 ccm Methanol von 30 bis 40° gelöst, mit 100 ccm Wasser ver-

dünnt und in Eiswasser zur Kristallisation gebracht. Nach zirka 15 Min. wurde das hellgelb ausgefallene (IV) abgesaugt, mit etwas wäsr. Methanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. 6,5 g (= 66% d. Th.) vom Schmp. 167 bis 170° u. Zers.

Eigenschaften von (IV): Löslich in Salzsäure, Essigsäure und Natronlauge. Gut löslich in warmem Alkohol, etwas in Äther und Benzol, schwer löslich in Wasser. Fe³⁺-Reaktion (in Alkohol) kurz hellgrün, dann braun.

Zur Analyse wurde *vorsichtig* aus 40° warmem Alkohol umkristallisiert. (Auch aus Benzin möglich.) Hellgelbe Plättchen vom Schmp. 170 bis 171° u. Zers.

$C_{18}H_{14}O_3N_2$ (246,3). Ber. C 63,40, H 5,73, N 11,38.
Gef. C 63,30, H 5,70, N 11,16.

Chlorhydrat: 1 g (IV) (= 4 mMol) wurde vorsichtig unter gelinder Erwärmung in 40 ccm Alkohol gelöst, mit 100 ccm Äther verdünnt und mit Äther-Salzsäure versetzt. Die nach einiger Zeit ausgefallenen Kristalle wurden isoliert und einmal aus Alkohol-Äther umkristallisiert. 1 g (= 87% d. Th.) gelbgrüne, derbe Kristalle vom Schmp. 190 bis 193° u. Zers. pH einer 0,1%igen Lösung: 2,95. Bezuglich der Unbeständigkeit von wäsr. Lösungen des Chlorhydrats oder Phenolats von (IV) vgl. Vers. 4.

Versuch 4: 3-Hydroxy-2-carbonamid-naphthochinon-(1,4) (V)

1 g (IV) · HCl (= 3,5 mMol) wurde in 40 ccm Wasser gelöst, filtriert und bei 20° in einem offenen Erlenmeyer-Kolben stehengelassen. Nach 5 Stdn. waren zirka 80% (IV) als Base (Schmp. 170°, Vers. 3) ausgefallen. Der Niederschlag wurde durch kurzes Erhitzen auf 100° wieder in Lösung gebracht. Dabei färbte sich die ursprünglich gelbe Lösung ganz dunkel. Nach 48 Stdn. Stehen bei 20° waren 0,7 g schwarzer Niederschlag ausgefallen. Dieser war ohne Rückstand unter Gelbfärbung in 40 ccm heißem Alkohol löslich. Nach Verdünnung mit 50 ccm Wasser kristallisierte (V), noch etwas dunkel gefärbt, aus. 0,5 g (= 65% d. Th.). Feine Nadeln, die ab 190° in großen Nadeln sublimierten und einen Zersp. von 225 bis 228° zeigten.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Es wurden gelbe Nadeln erhalten. Der Zersp. stieg auf 228 bis 230°. Fe³⁺-Reaktion (in Alkohol) rot. Etwas löslich in Bicarbonat unter orangefärbung, löslich in verd. Lauge (orange), daraus mit Säure wieder fällbar (gelb).

$C_{11}H_7O_4N$ (217,2). Ber. C 60,82, H 3,25. Gef. C 60,74, H 3,29.

Versuch 5: 1,3-Dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid (VI)

a) Mit wäsrigem Ammoniak: 2 g (I) wurden mit 40 ccm Alkohol und 2 ccm 17%igem Ammoniak (20 mMol) in N_2 -Atmosphäre 2 Stdn. am Rückfluß erhitzt und dann nochmals mit 2 ccm Ammoniak 2 Stdn. gekocht. Trotz Durchleiten von N_2 färbte sich die Lösung rot. Nach Verdünnen mit 40 ccm Wasser und Ansäuern mit verd. Schwefelsäure kristallisierte (I) wieder aus. 1,7 g, Schmp. 79 bis 81°.

b) Mit flüssigem Ammoniak im Autoklaven: Ein weitumiges Reagensglas wurde zuerst mit zirka 10 ccm flüssigem Ammoniak beschickt und 11,6 g (I) (0,05 Mol) portionsweise zugesetzt, um zu starkes Kochen des Ammoniaks zu vermeiden. Noch an der Glaswand haftende Teile wurden mit 5 ccm Ammoniak abgespült. Es entstand eine dunkelbraune Lösung. Das Reagensglas wurde, in einem Stahlautoklaven verschlossen, 18 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Öffnen wurde ein Großteil des

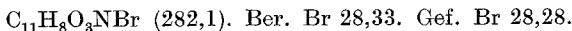
Ammoniaks abkochen gelassen und der noch flüssige Inhalt in einen Rundkolben gespült. Dabei erfolgte spontane Kristallisation. Das braun gefärbte Kristallisat wurde unter mäßigem Erwärmten in 80 ccm Alkohol gelöst, mit 80 ccm Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure schwach angesäuert. Beim Abkühlen fiel (VI) als violettreter Niederschlag aus. Dieser wurde in 100 ccm siedendem Alkohol gelöst, über Kohle filtriert und nach Verdünnung mit 200 ccm Wasser zur Kristallisation gestellt. 8,6 g (= 85% d. Th.) braune Nadeln. Schmp. 175 bis 180° u. Zers. Zur Analyse wurde ein Teil nochmals unter Zusatz von Kohle, dann nur aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln vom Zersp. 176 bis 178°. Löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol, CCl_4 , CHCl_3 ; löslich in 2 n Lauge, unlöslich in NaHCO_3 und Säuren. Mit Fe^{3+} (in Alkohol) tiefgrüne Lösung.



Versuch 6: 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-amid (VII)

2 g (VI) (= 10 mMol) wurden in 250 ccm absol. Benzol suspendiert und bei Raumtemp. 1,6 g Br_2 (= 0,02 g-Atom = 0,5 ccm), gelöst in 20 ccm Benzol, innerhalb von 15 Min. dem Tempo der Entfärbung folgend, in Anteilen zugesetzt. Nach der letzten Menge blieb die Bromfarbe etwa 1 Min. bestehen. In dieser Zeit hatte sich schon ein voluminöser, gelber Niederschlag von (VII) gebildet. Nach 2 Stdn. Stehen bei 10° wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Benzol und schließlich mit Äther frei von HBr gewaschen und getrocknet. 2,6 g (= 92% d. Th.). Feine, hellgelbe Nadeln.

Löslichkeiten: Fast unlöslich in kaltem, etwas in heißem Benzol, schwer löslich in Äther, ganz gut in heißem Alkohol. Zur Analyse wurde einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Schmp.: ab 270° Dunkelfärbung; schmilzt nicht bis 330°.



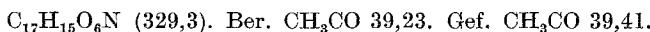
Versuch 7: 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäureamid-(2) (IV)

In einem Glasautoklaven wurden 1,13 g (VII) (= 4 mMol) in 30 ccm absol. Benzol suspendiert, während 10 Min. N_2 durch die Suspension geleitet und dann 5,4 ccm benzol. Dimethylaminlösung (10%ig = 0,54 g = 12 mMol) zugesetzt. Aus der gelb gewordenen Suspension fiel ein braungefärbtes Harz, das bald erstarrte. Es wurde zerkleinert, noch kurz N_2 durchgeleitet und der verschlossene Autoklav 6 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Die Farbe der Lösung änderte sich von gelb nach grün (mit roter Fluoreszenz). Nach dieser Zeit wurde die Lösung mit Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde mit 10 ccm Wasser extrahiert und noch 2mal mit je 25 ccm 2%iger Salzsäure ausgewaschen. (Unlöslich waren 0,6 g amorphes rotes Pulver.) Aus der währ. Lösung fielen bei mit festem Natriumbicarbonat eingestellter, neutraler Reaktion 0,12 g als gelber Niederschlag, wozu noch 0,1 g durch Extrahieren mit Essigester kamen. 0,22 g = 22% d. Th. vom Schmp. 160 bis 165° u. Zers. Nach Umlösen aus Methanol-Wasser: 169 bis 171° u. Zers. Die Verbindung war ident mit der aus Vers. 3 erhaltenen.

Versuch 8: 1,3-Diacetoxy-(N-acetyl)-naphthoësäure-(2)-amid (VIII)

1 g (VI) (= 5 mMol) wurde in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 0,4 g Pyridin (5 mMol) 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der Überschuß an Essiganhydrid wurde im Vak. weitgehend abdestilliert und der braune Rückstand (Öl) mit zirka 5 ccm Wasser verrieben. (VIII) kristallisierte

dabei aus. Das Wasser wurde dekantiert und der Rückstand in 15 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt. 1,3 g (= 79% d. Th.) hellbraun gefärbte Kristalle vom Schmp. 162 bis 165°. Zur Analyse wurde noch 2mal aus Eisessig-Wasser umkristallisiert. Hellgelbe, derbe Nadeln; Schmp. 164 bis 165°.



Versuch 9: O-Acetylbestimmung nach Kunz⁶

2 Einwaagen von (VIII) (148,4 mg bzw. 135,5 mg) wurden in je 30 ccm Aceton p. a. gelöst und mit 20,16 ccm 0,1 n NaOH bzw. 20,18 ccm 0,1 n NaOH 18 Stdn. bei 20° stehengelassen; ebenso eine Blindprobe von 30 ccm Aceton und 20,18 ccm 0,1 n NaOH. Die Blindprobe hatte keinen Verbrauch an Alkali oder Säure ergeben. In den beiden Lösungen wurde der Gehalt an freiem Alkali durch potentiometrische Titration mit 0,1 n HCl ermittelt. Verbrauch an 0,1 n NaOH: 16,87 ccm bzw. 15,96 ccm.

Äquivalentgewicht: 85 bzw. 88. Mittelwert aus beiden Bestimmungen: 86,5.

Berechnet für (VIII): $2 \times \text{CH}_3\text{COO}^- + 2$ Äquivalente zur Phenolatbildung = $\frac{\text{Molgew.}}{4} = \frac{329}{4} = 82,5$.

In der sauren Lösung (bei pH 3 bis 2) begann eine hellgelbe Substanz auszufallen, die abfiltriert und getrocknet einen Schmp. von 183 bis 184° hatte. Feine Nadeln. Sie war nicht ident mit dem Dioxycarbonamid (Schmp. 176 bis 178° u. Zers.), da der Mischschmp. eine deutliche Depression zeigte (164 bis 168°). Es dürfte somit das N-Acetyl-1,3-dihydroxy-carbonsäure-(2)-amid (IX) vorliegen.

Versuch 10: Oxydativer Abbau von (VII) zur Phthalsäure

0,28 g (VII) (= 1 mMol) wurden in 5 ccm 10%iger Natronlauge gelöst und in der Siedehitze so lange 10%ige KMnO₄-Lösung zugetropft, bis die Farbe des Permanganats über 15 Min. beständig blieb (Verbrauch zirka 7 ccm). Das überschüssige Permanganat wurde durch Zugabe von Alkohol zerstört. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde in die warme Suspension so lange SO₂ eingeleitet, bis sich der Braunstein gelöst hatte. Die klare, hellgelbe Lösung wurde noch 15 Min. erwärmt, um Alkohol und SO₂ zu entfernen. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther erschöpft. Rückstand: 150 mg Phthalsäure (= 90% d. Th.). Identifizierung: Zirka 3 mg wurden mit ebensoviel Resorzin und einem Tropfen konz. Schwefelsäure 3 Min. auf 150 bis 160° erwärmt, abgekühlt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Der Reagensglasinhalt, in 400 ccm Wasser gegossen, zeigte starke Fluoreszenz (Fluorescein).

Der Rest wurde im Kugelrohr bei 150 bis 160°/20 mm destilliert. 80 mg Phthalsäureanhydrid (= 55% d. Th.), Schmp. 128 bis 129°, desgleichen Mischprobe.

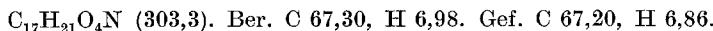
Versuch 11: 1,3-Dihydroxy-naphthoësäure-(2)-hydrazid (XI)

2,32 g (I) (= 10 mMol) wurden in 10 ccm Alkohol gelöst, auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt und während 15 Min. ein kräftiger N₂-Strom durchgeleitet. Dann wurde 1 ccm Hydrazinhydrat (80%ig = 16 mMol) zugesetzt und unter N₂-Einleiten noch weitere 2 Stdn. erhitzt. Nach 30 Min. begann sich bereits das Hydrazid abzuscheiden. Der Niederschlag wurde abgesaugt und nach Waschen mit etwas Alkohol und Äther getrocknet. 1,3 g (= 60% d. Th.) gelbe, feine Nadeln vom Schmp. 276 bis 285° u. Zers.

Die etwas eingeengte Mutterlauge wurde mit 0,5 g Hydrazinhydrat noch 1 Std. erhitzt, wodurch noch 0,7 g derselben Verbindung erhalten werden konnten. Gesamtausbeute: 2,0 g (= 90% d. Th.). Eigenschaften: Fe^{3+} (in Alkohol) violett. Das Hydrazid ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Kleinere Mengen konnten aus siedendem Eisessig und Verdünnen mit Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 286 bis 289° u. Zers. Braunfärbung ab 270°.

Versuch 12: 4-Diäthylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-äthylester (XII)

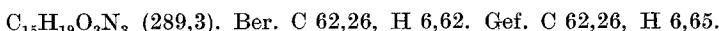
31,1 g (II) (0,1 Mol) wurden in 1 l absol. Benzol bei 50° gelöst und 10 Min. lang bei 20° durch die gelbe Lösung ein kräftiger N_2 -Strom geleitet. Dann wurden 16 g (= 0,22 Mol) Diäthylamin (in 50 ccm Benzol) zugesetzt. Nach 12 Stdn. wurde die rot gefärbte Lösung von Diäthylaminhydrobromid (13 g = 85%) abfiltriert und 5mal mit je 50 ccm 10%iger Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die schwefelsauren Anteile wurden mit Äther überschichtet und mit festem Natriumbicarbonat neutralisiert. (Intermediär fiel auch hier ein schwer lösliches Sulfat.) Nach Abdestillieren des Äthers wurde der gelb gefärbte Rückstand aus 50 ccm Methanol und etwas Wasser umkristallisiert. Es wurden 13 g (= 43% d. Th.) (XII) als gelb gefärbte, derbe Kristalle vom Schmp. 64 bis 66° erhalten. Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert.



Durch Lösen von (XII) in Äther und Zusatz von Äther-Salzsäure wurde das Hydrochlorid von (XII) als schwach gelb gefärbte, in Wasser mit stark saurer Reaktion lösliche Kristalle vom Schmp. 144 bis 148° erhalten. Die Schmelze erstarnte wieder und zeigt einen zweiten Schmp. von 222 bis 224° u. Zers. Aus der währ. Lösung von (XII) · HCl fällt nach einigem Stehen die Base (XII) aus. Fe^{3+} -Reaktion (in Alkohol): grün.

Versuch 13: 4-Diäthylamino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-hydrazid (XIII)

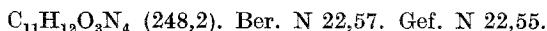
24,7 g (XII) (= 81,5 mMol) wurden unter Erwärmen in 50 ccm Alkohol gelöst und zur Verdrängung des Luftsauerstoffes während der folgenden Reaktion Stickstoff durchgeleitet. Nach Zusatz von 7,5 g Hydrazinhydrat (80%ig = 0,12 Mol), gelöst in 10 ccm Alkohol, wurde die gelb gefärbte Lösung 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt (Rückflußkühler). Der noch während der Reaktion oder nach dem Abkühlen ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen und getrocknet. Es wurden 22 g (= 93% d. Th.) gelbe derbe Kristalle vom Zersp. 161 bis 162° erhalten (XIII). Bei gleichbleibendem Zersp. lassen sich aus 250 ccm Alkohol etwa 6 g umkristallisieren.



Versuch 14: 4-Hydrazino-1,3-dihydroxy-naphthoësäure-(2)-hydrazid (XIV)

15,6 g (II) (= 50 mMol) wurden am siedenden Wasserbad unter N_2 -Atmosphäre in 250 ccm Alkohol suspendiert und in einem Guß 15 ccm Hydrazinhydrat (80%ig = 0,24 Mol) zugesetzt. Unter Wärmeentwicklung trat Lösung ein. Die anfangs gelbe Lösung wurde schnell dunkelgrün und nach etwa 15 Min. begann die Abscheidung von (XIV) als gelbe Nadeln. Nach 2 Stdn. wurde abgekühlt und der Niederschlag isoliert. Es wurden 10 g (= 81% d. Th.) gelbgrüne Nadeln vom Zersp. 204 bis 206° erhalten. Aus 15 ccm Alkohol konnten nur etwa 50 mg umkristallisiert werden. Gelbe

Nadeln; Zersp. 205 bis 206°. Fe³⁺-Reaktion (in Alkohol) braun; gelbgrün löslich in Lauge, etwas schlechter löslich in Mineralsäure.



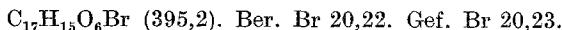
Versuch 15: 1,3-Diacetoxy-naphthoësäure-(2)-äthylester (XV)

1,16 g (I) (= 5 mMol) wurden in 5 ccm Essiganhydrid in der Hitze gelöst und mit 0,79 g (10 mMol) absol. Pyridin 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der hellbraun gefärbte, ölige Eindampfrest wurde nach Entfärbung mit Aktivkohle aus Eisessig-Wasser umkristallisiert. 1,45 g (92% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 56 bis 58°, in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur³.

Versuch 16: 4-Brom-1,3-diacetoxy-naphthoësäure-(2)-äthylester (XVI)

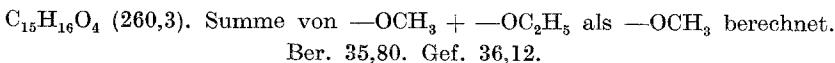
0,62 (II) (2 mMol) wurden in 4 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 0,16 ccm absol. Pyridin 3 Stdn. am Wasserbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierte das Diacetat in farblosen Nadeln aus. Diese wurden zuerst mit etwas Äther gewaschen, dann mit 5 ccm Wasser digeriert und getrocknet. 0,75 g (= 95% d. Th.) vom Schmp. 96 bis 97°.

Nach Umlösen aus 4 ccm Eisessig und Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung in der Hitze wurden 0,7 g vom unveränderten Schmp. 96 bis 97° erhalten.



Versuch 17: 1,3-Dimethoxy-naphthoësäure-(2)-äthylester (XVII)

4,6 g (I) (= 20 mMol) wurden in 100 ccm Äther gelöst und portionsweise mit äther. Diazomethanolösung versetzt. N₂-Entwicklung trat erst nach Zuge von 1 ccm währ. Methanol ein. Nach 12 Stdn. Stehen resultierte ein Öl mit noch positiver Fe³⁺-Reaktion. Nach neuerlicher 12stünd. Reaktion mit äther. CH₂N₂-Lösung wurde das noch immer phenolhaltige Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit 2 n NaOH durchgeschüttelt. Der orange gefärbte Rückstand der nicht phenolischen Anteile kristallisierte gut. (Aus der Wasserphase fiel nach Ansäuern nur wenig gelbes Öl.) 4,5 g (= 86,5% d. Th.). Da durch Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser oder Benzin (XVII) nicht gereinigt werden konnte, wurden 3,3 g im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,2} 140 bis 145°. Das hellgelbe Öl kristallisierte und konnte nun aus Alkohol-Wasser umkristallisiert werden. Es wurden farblose Nadeln vom Schmp. 49 bis 50° erhalten.



Versuch 18: 1,3-Dimethoxynaphthoësäure-(2) (XVIII)

1,7 g (XVII) (= 6,5 mMol) wurden in 15 ccm Alkohol gelöst und mit 1 g KOH, in 1 ccm Wasser gelöst, 3 Stdn. am Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Der Vakuum-eindampfrest wurde in Wasser gelöst und mit verd. Schwefelsäure (1 : 4) angesäuert. Als in üblicher Weise isolierte Carbonsäurefraktion fielen 1,4 g Öl (= 93% d. Th.) an, das zur Kristallisation gebracht werden konnte. Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser leicht ölicher Ausfall. 1,3 g, Schmp. 122 bis 123°. Aus Petroläther Schmp. 128°.