

52. Synthèse de quelques acides aminohydroxynaphtoïques susceptibles de posséder une activité tuberculostatique

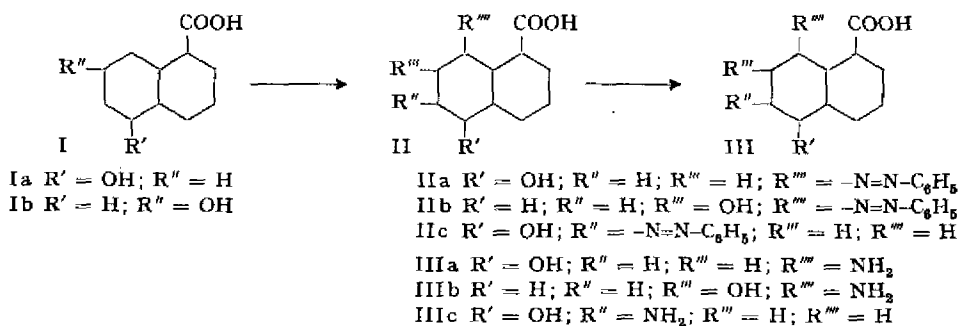
par A. Girardet et N. Lo Russo

(9. X. 65)

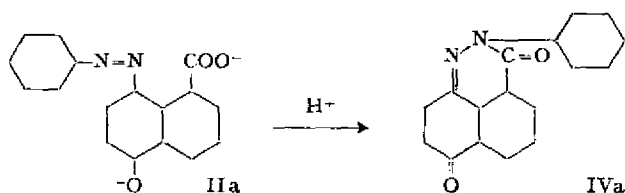
Depuis la découverte par LEHMANN [1] en 1946 de l'action tuberculostatique de l'acide *p*-aminosalicylique (PAS), la synthèse d'isomères et de dérivés de celui-ci a fait l'objet de nombreux travaux [2], mais les différents substituants étaient toujours fixés sur un seul noyau benzénique. Il était donc impossible de prédire l'effet obtenu par la répartition des 3 fonctions actives du PAS sur un noyau naphthalénique. Ceci nous a incité à synthétiser quelques homologues naphthaléniques du PAS dans l'espoir d'y trouver une action bactériostatique semblable.

Nous nous sommes limités ici à faire la synthèse d'acides aminohydroxynaphtoïques hétéronucléaires, c'est-à-dire ayant le groupe carboxyle sur un noyau et les groupes amino et hydroxy sur l'autre.

Comme méthode de synthèse nous avons choisi de coupler un acide hydroxynaphtoïque, en l'occurrence l'acide hydroxy-5-naphtoïque-1 (Ia) et l'acide hydroxy-7-naphtoïque-1 (Ib) avec un sel de diazonium, puis de réduire le composé azoïque.



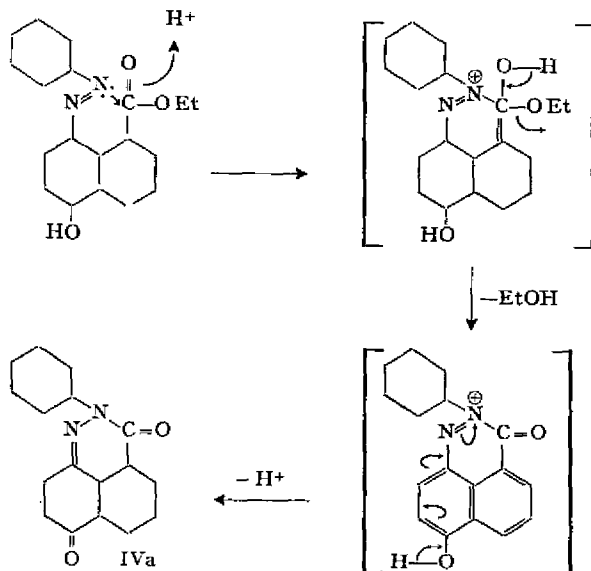
Par couplage de Ia avec le diazobenzène en milieu alcalin, nous obtenons un mélange de 2 isomères [3]: l'acide hydroxy-5-phénylazo-8-naphtoïque-1 (IIa) et l'acide hydroxy-5-phénylazo-6-naphtoïque-1 (IIc). Le rapport *ortho/para* peut être varié selon les conditions de la réaction, par exemple une température élevée et une faible concentration de base favorisent le couplage en *ortho*, cf. [4].



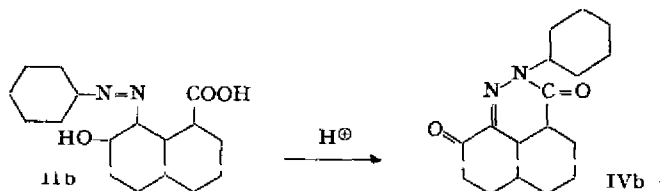
La séparation des 2 isomères est basée sur le fait que le produit de réaction en *para* donne en milieu acide une pyridazone (IVa: phényl-2-dioxo-3,7-dihydro-2,3-7*H*-benzo[de]cinnoline) insoluble dans les alcalis.

Le couplage de l'ester éthylique Va de l'acide hydroxy-5-naphtoïque-1 donne un mélange de IVa et de l'ester éthylique VI de l'acide hydroxy-5-phénylazo-6-naphtoïque-1¹⁾. On obtient VI aussi par estérification de IIc. Par suite de chélation, VI est insoluble dans NaOH; le mélange est séparé par l'éther.

L'obtention de IVa lors du couplage de l'ester Va peut s'expliquer par le mécanisme suivant:



Par couplage de Ib avec le diazobenzène en milieu alcalin, on obtient l'acide hydroxy-7-phénylazo-8-naphtoïque-1 (IIb); celui-ci, par chauffage en milieu acide, perd une molécule d'eau avec formation de la pyridazone IVb (phényl-2-dioxo-3,9-dihydro-2,3-9*H*-benzo[de]cinnoline).



Il est remarquable que la tendance à la cyclisation de IIa est plus grande que celle de IIb, à tel point que IIa n'est isolable que sous forme de sel tandis que IIb peut l'être à l'état d'acide libre. Pour expliquer cette différence de comportement des 2 isomères, nous pensons pouvoir invoquer un phénomène de chélation qui n'est possible que dans le cas de IIb.

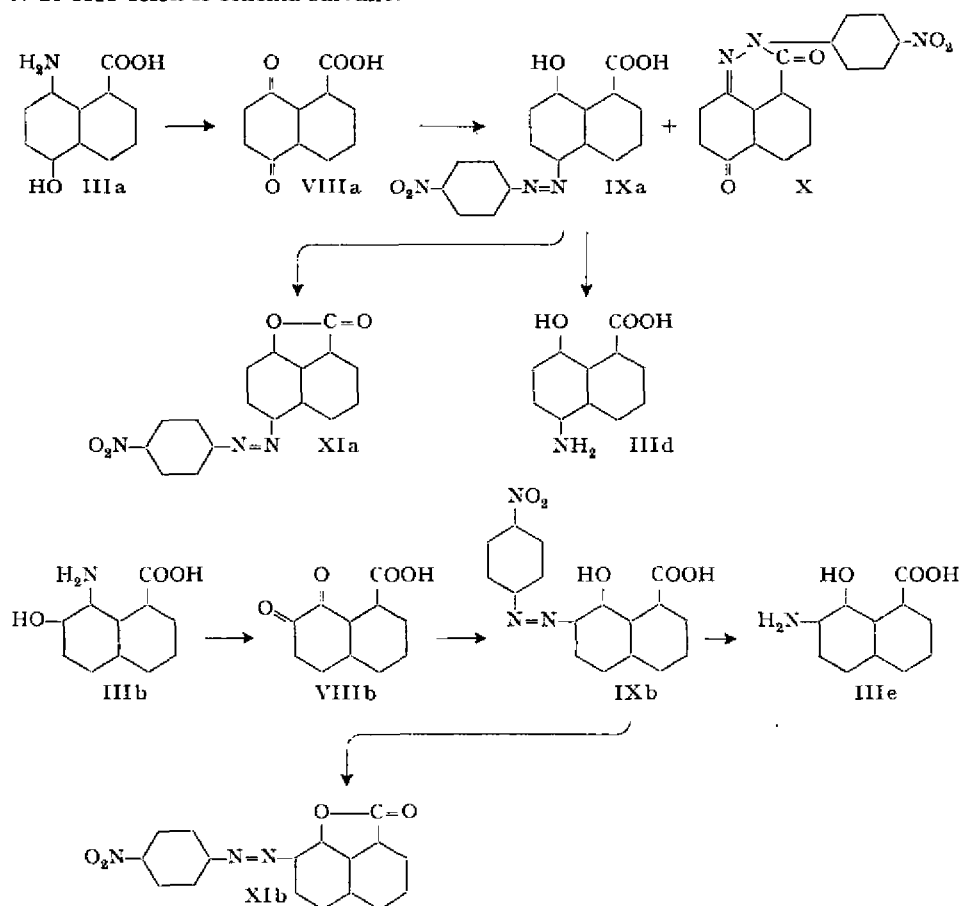
¹⁾ WILLSTÄTTER [3] obtient uniquement un couplage en *ortho*.

La réduction de IIa, IIb et IIc par le dithionite en milieu alcalin donne respectivement les acides hydroxy-5-amino-8-naphtoïque-1 (IIIa), hydroxy-7-amino-8-naphtoïque-1 (IIIb) et hydroxy-5-amino-6-naphtoïque-1 (IIIc).

L'ébullition de IIIa et de IIIb avec un acide minéral les transforme en hydroxy-6-naphtostyryle³⁾ (VIIa) et hydroxy-8-naphtostyryle (VIIb), tandis que IIIc reste inchangé.



Nous avons pu intervertir les groupes amino et hydroxy dans la molécule de IIIa et de IIIb selon le schéma suivant:



³⁾ Les différents auteurs numérotent la molécule du naphtostyryle de nombreuses façons; nous avons adopté la numérotation proposée par PATTERSON, CAPELL & WALKER, Ring Index, 2nd Edition 1960.

L'oxydation de IIIa par le chlorure ferrique donne la carboxy-1-naphtoquinone-5,8 (VIIIa). Sa condensation avec la *p*-nitrophénylhydrazine donne un mélange de 2 corps. La condensation se fait surtout en position 5 du fait de l'encombrement de la position 8 par le groupe carboxyle. La condensation en 8 donne l'acide hydroxy-5-*p*-nitrophénylazo-8-naphtoïque-1, qui, dans le milieu acide de la réaction, se cyclise spontanément en la pyridazone X (*p*-nitrophényl-2-dioxo-3,7-dihydro-2,3-7H-benzo[de]cinnoline). La condensation en 5 donne l'acide *p*-nitrophénylazo-5-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IXa).

La séparation de X et de IXa est possible par le fait que seul IXa est soluble dans les alcalis quoique difficilement; en réalité le produit est insoluble dans l'hydrogène-carbonate à 5% et soluble en traces dans le carbonate à la même concentration. La soude caustique ne le dissout que lentement; la formation de ponts hydrogène pourrait en être la cause. D'ailleurs la littérature [5] fait mention de la faible solubilité de produits isomères dans les alcalis caustiques.

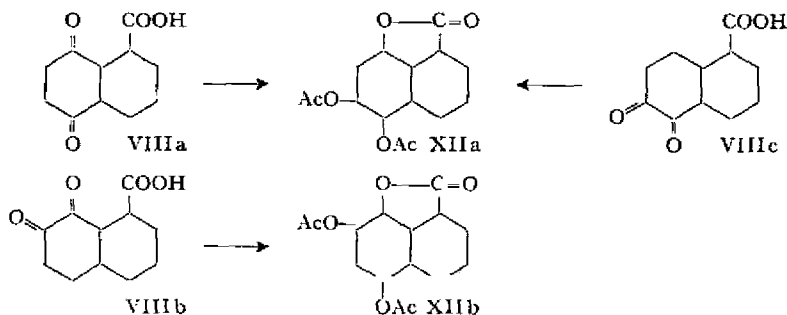
L'oxydation de IIIb par l'acide nitrique à 0° fournit la carboxy-1-naphtoquinone-7,8 (VIIIb). Pour des raisons d'empêchement stérique, la condensation de VIIIb avec la *p*-nitrophénylhydrazine n'a lieu qu'en position β , en donnant l'acide *p*-nitrophénylazo-7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IXb).

Par chauffage avec l'anhydride acétique IXa et IXb se transforment en lactones correspondantes (XIa et XIb). Contrairement aux hydroxy-acides IXa et IXb, ces lactones ont donné des résultats d'analyse satisfaisants³⁾.

La réduction de IXa et de IXb nous donne respectivement les acides amino-5-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IIIId) et amino-7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IIIe).

Pour prouver la structure de IIIId et IIIe, nous les avons oxydés en naphtoquinones correspondantes VIIIa et VIIIb, déjà obtenues à partir des hydroxyamines isomères IIIa et IIIb respectivement.

Par la réaction de THIELE, VIIIa et VIIIc donnent le même produit: la lactone de l'acide diacétoxy-5,6-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XIIa); VIIIb donne la lactone de l'acide diacétoxy-5,7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XIIb).



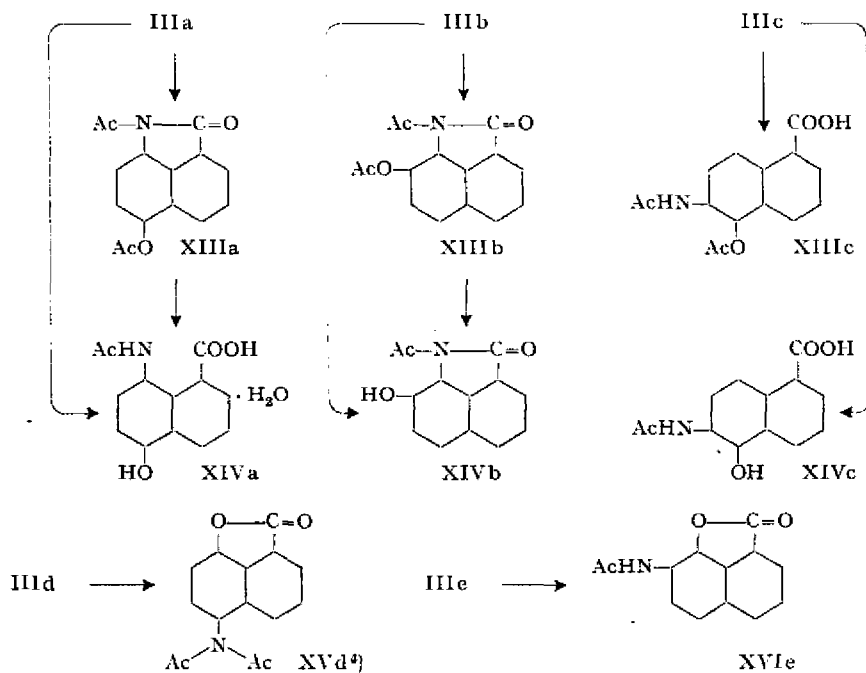
Les acides aminohydroxynaphtoïques IIIa, IIIb, IIIc, IIIId, IIIe sont facilement oxydables à l'air; le blocage des groupes hydroxy et amino par acétylation donne des dérivés parfaitement stables et facilement cristallisables.

³⁾ Pour des produits analogues préparés d'une manière semblable [6] les auteurs disent: «the impurities were almost impossible to remove by repeated crystallisation from any of the solvents tried.»

Les dérivés monoacétylés sont préparés soit directement à partir des acides aminohydroxynaphtoïques, soit par hydrolyse des dérivés diacétylés.

On sait que par chauffage avec l'anhydride acétique il y a cyclisation chaque fois qu'un groupe amino ou hydroxy se trouve en position *peri* par rapport au groupe carboxyle. Ceci est illustré par les cyclisations de IIIa, IIIb, IIIc et IIIe.

Le schéma ci-dessous donne l'ensemble des transformations réalisées avec nos homologues naphthaléniques du PAS.



Les constantes physico-chimiques et les activités physiologiques de ces substances sont à l'étude.

Partie expérimentale

Les F. ont été déterminés sous le microscope et ne sont pas corrigés. Pour l'analyse, les produits ont été recristallisés jusqu'à F. constant, et séchés dans un Abderhalden sous vide. Les microanalyses ont été effectuées par M. le Dr. K. EDER, Ecole de chimie, Genève.

Dérivés de l'acide hydroxy-5-naphtoïque-1 (Ia). - *Acide hydroxy-5-naphtoïque-1 (Ia)*. On dissout 22,3 g (0,1 mole) d'acide de LAURENT (amino-1-naphtalènesulfoniquè-5) dans une solution de 20 ml d'ammoniaque à 10% et 230 ml d'eau. On verse cette solution rapidement, sous agitation, dans 130 ml de HCl conc. à 0°. On ajoute goutte à goutte une solution de 14 g (0,2 mole) de nitrite de sodium dans 50 ml d'eau, en faisant arriver le liquide au-dessous du niveau de la suspension, celle-ci étant maintenue à une température de 0-5°.

Une fois la diazotation terminée, on essore le sel de diazonium, le suspend dans 100 ml d'eau et l'ajoute peu à peu sous agitation à une solution de 12 g (0,18 mole) de KCN et 9 g (0,1 mole) de CuCN⁵⁾ dans 100 ml d'eau. L'addition se fait à température ambiante et se répète chaque fois

4) La formation de ce dérivé N-diacétylé n'est pas certaine.

5) Le cyanure cuivreux a été préparé selon [7].

que le vif dégagement d'azote s'est calmé. On chauffe ensuite 1 h à 100°, laisse refroidir et essore le précipité de cyanure cuivreux; on lave celui-ci avec quelques ml d'eau; le filtrat et les eaux de lavages sont relargués avec 40 g de NaCl. On abandonne à froid jusqu'à séparation complète. On filtre le sel de l'acide nitrilo-sulfonique obtenu; celui-ci est contaminé par une petite quantité d'azoïque qui le colore en rose. Le filtrat est saturé de NaCl et placé au frigo; on obtient ainsi encore une petite quantité du sel recherché. La purification du produit (22-24 g) se fait par dissolution dans le minimum d'eau, ébullition avec une petite quantité de dithionite jusqu'à disparition de la coloration, et relargage; on peut le recrystalliser dans l'alcool, la purification du produit n'est toutefois pas nécessaire. Il est ensuite placé dans un creuset sur bain de sable avec 78 g de KOH (1,4 mole) et 40 ml d'eau. On chauffe lentement et sous agitation constante à une température ne dépassant pas 150° pour hydrolyser le groupe nitrile; le dégagement d'ammoniaque provoque une mousse abondante. Une fois le dégagement de NH₃ terminé, on élève la température graduellement jusqu'à 260°. On reprend par 200 ml d'eau, et par acidification de la solution on obtient un précipité brut de Ia. Le précipité est dissous dans une solution de Na₂CO₃, on filtre et porte à l'ébullition en présence de charbon; par acidification de la solution on obtient un précipité incolore de Ia. On recrystallise dans l'alcool dilué. F. 236-237°. Rendement de Ia calculé à partir de l'acide de LAURENT: 60-65%⁶⁾.

Ester éthylique de l'acide hydroxy-5-naphloïque-1 (Va). On porte à reflux un mélange de 10 g de Ia, 100 ml d'alcool absolu et 2 ml H₂SO₄ conc. Après 17 h le mélange est traité par la méthode classique. On recrystallise dans un mélange de benzène-ligroïne (1:1). Rendement 76%. F. 113°, Eb. 218-220°/13 Torr⁷⁾.

Couplage de Ia avec le diazobenzène. - 1) A une température moyenne de 20° en milieu tamponné à l'acétate de sodium: On dissout 19 g de Ia (0,1 mole + 0,2 g d'excès) dans une solution de 40,8 g d'acétate de sodium dans 1200 ml d'eau. A cette solution, maintenue à 20°, on ajoute une solution de diazobenzène préparée à partir de 0,1 mole d'aniline. Le précipité rouge formé est constitué par le mélange des isomères *ortho* IIc et *para* IIa; ce dernier se cyclise en IVa.

La suspension des 2 produits est alcalinisée par addition de carbonate de sodium; on filtre: IIc passe dans le filtrat. On recommence le traitement sur le résidu jusqu'à séparation complète des 2 produits. Par acidification du filtrat, IIc précipite. On obtient 64% de IVa et 33% de IIc⁸⁾. Les 2 produits sont d'une bonne pureté et la recrystallisation est inutile. Dans le cas de IVa elle est même indésirable; en effet dans l'étape suivante le produit brut est plus facilement soluble dans la soude caustique que le produit cristallisé. Toutefois si un produit plus pur doit être obtenu, on recrystallise IVa dans l'acide acétique glacial ou dans l'alcool [3]; F. 202-203°. IIc est recrystallisé dans ces mêmes solvants [3]; F. 250-251°.

2) Dans les mêmes conditions que 1), mais à une température moyenne de 35°; on obtient 43% de IVa et 50% de IIc.

3) Dans les mêmes conditions que 1), mais à une température moyenne de 100°; on obtient 38% de IVa et 48% de IIc. Le rendement total est ici en baisse par suite de décomposition du diazoïque.

4) Dans les mêmes conditions que 2), mais avec une concentration d'acétate de sodium 5 fois plus grande, on obtient 56,5% de IVa et 37% de IIc.

5) En milieu faiblement alcalin (neutre à la fin): on dissout 19 g de Ia dans une solution de 12 g de NaOH et 400 ml d'eau. On refroidit à 0° et ajoute une solution de diazobenzène préparée à partir de 0,1 mole d'aniline. Le mélange est acidifié par HCl, on porte à l'ébullition et refroidit; le mélange des 2 produits est séparé comme indiqué sous 1) On obtient 90% de IVa et 7% de IIc.

6) En utilisant 16 g de NaOH (selon 5), on n'obtient plus que des traces de IIc.

Des expériences 1), 2) et 3) on peut conclure que plus la température est élevée, plus le couplage en *ortho* est favorisé; de 4) qu'une concentration élevée en CH₃COONa favorise le couplage en *para*; de 5) et 6) qu'un pH élevé favorise aussi le couplage en *para*.

⁶⁾ Les acides de départ Ia et Ib ont été préparés en modifiant les indications de la littérature [8].

⁷⁾ Selon la littérature [9]: F. 73°, Eb. 212-213°/11 Torr.

⁸⁾ Certains brevets [10] mentionnent qu'en contradiction avec [3], le couplage se fait exclusivement en position *para*.

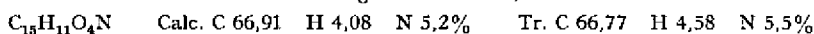
1) *Couplage de Va avec le diazobenzène*: On diazote 1,4 g (0,015 mole) d'aniline et ajoute le sel de diazonium à une solution de 3,24 g (0,015 mole) de Va dans 45 ml d'alcool contenant 6,1 g (0,045 mole) d'acétate de sodium dans 10 ml d'eau. La solution de Va est maintenue à 60–70° durant l'addition du diazobenzène. Le mélange filtré et séché pèse 4 g. On extrait le mélange avec plusieurs portions d'un volume total de 300 ml d'éther à température ordinaire; on obtient 1,7 g de résidu insoluble IVa, F. 209–211°. Le F. du mélange avec IVa obtenu par couplage de Ia en *para* reste inchangé. La solution étherée contenant le produit de couplage en *ortho* (VI) est séchée et évaporée à sec. Le résidu (2,1 g) est recristallisé dans l'alcool: F. 154–155°, précédé par un ramollissement (litt. [3]: F. 161–162).

La préparation de VI par estérification de IIc par l'éthanol en présence de H₂SO₄ conc. donne le même F., simple et du mélange (154–155°).

Acide hydroxy-5-amino-8-naphtoiique-1 (IIIa). On porte à reflux 27,4 g (0,1 mole) de IVa avec 20 g (0,5 mole) de NaOH et 200 ml d'eau jusqu'à dissolution complète. On filtre, ajoute au filtrat 300 ml d'eau et 53 g (0,3 mole) de Na₂S₂O₄ en une seule fois à température ordinaire. Après quelques minutes la solution se décolore, on filtre si nécessaire et recueille le filtrat directement dans une solution de 150 ml d'acide acétique à 10%, refroidie par addition de glace. On obtient des aiguilles microscopiques blanchâtres de IIIa avec un rendement quantitatif. Le produit s'oxyde rapidement à l'air, spécialement à l'état humide, et prend une coloration violacée. Le lavage du produit à l'alcool puis à l'éther élimine l'aniline et empêche l'oxydation de IIIa par un séchage rapide. En milieu alcalin l'oxydation est très rapide, la solution devient brun foncé en quelques minutes. IIIa est insoluble dans la plupart des solvants organiques; les tentatives de recristallisation sont restées vaines.

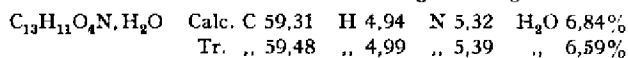
Hydroxy-6-naphtostyryle (VIIa). Par ébullition dans une solution de HCl 2N, IIIa se dissout aussitôt. On filtre rapidement, et le filtrat, qui commence déjà à déposer des cristaux de VIIa, est porté à reflux encore 30 min. On laisse refroidir, filtre, lave à l'eau, puis à l'alcool et à l'éther. On recristallise dans l'acide acétique glacial et obtient de gros cristaux brun-orangé; la pulvérisation de ceux-ci donne une poudre jaune. Un sublimé jaune se forme à température élevée avant que le produit ne fonde à 278°).

Acétoxy-6-N-acétylnaphtostyryle (XIIIa). On porte à reflux durant 2 h un mélange de 5 g de IIIa ou de VIIa et de 100 ml d'anhydride acétique; celui-ci est évaporé sous vide et le résidu est recristallisé dans l'alcool. On obtient des aiguilles incolores, F. 164–165°.



Acide hydroxy-5-acétylamino-8-naphtoiique-1 (XIVa). – 1) *Par hydrolyse sélective de XIIIa*: On chauffe 2,7 g (0,01 mole) de XIIIa avec 100 ml d'une solution de NaOH à 10% jusqu'à dissolution complète. On laisse refroidir, acidifie par HCl dilué et essore le précipité blanc cristallin qui se forme. On recristallise dans l'eau bouillante et obtient de longues aiguilles incolores. Le produit commence à jaunir à 170° et se ramollit à 208° pour fondre finalement à 234–236°.

2) *Par acétylation sélective de IIIa*: on ajoute 15 ml d'anhydride acétique à une suspension de 2,0 g de IIIa dans 40 ml d'eau. On agite fortement puis on chauffe à 100° jusqu'à dissolution complète. On refroidit, filtre le produit cristallin tandis que le filtrat est évaporé sous vide. Ces 2 lots sont recristallisés comme ci-dessus. F. et F. du mélange inchangés.



Le résultat de l'analyse suggère la présence d'une molécule d'eau de cristallisation; celle-ci est éliminée par séchage à 177°/10 Torr. Le produit dépourvu de sa molécule d'eau est hygroscopique.

Acide hydroxy-5-amino-6-naphtoiique-1 (IIIc). On dissout 29,2 g (0,1 mole) de IIc dans une solution de 20 g de NaOH (0,5 mole) dans 500 ml d'eau, à température ordinaire; on ajoute 53 g (0,3 mole) de Na₂S₂O₄ et continue comme pour IIIa. Les tentatives de recristallisation du produit ont échoué.

9) WILLSTÄTTER [3] donne pour le produit préparé différemment un F. de 170° et le décrit comme étant incolore; des brevets [10] [11] procédant d'une façon analogue à la nôtre obtiennent aussi un produit brun F. 278°.

Acide hyaroxy-5-acétylamino-6-naphtoïque-1 (XIVc). A une solution de 2 g (0,01 mole) de IIIc dans 25 ml d'eau contenant quelques mg de dithionite et 0,4 g (0,01 mole) de NaOH on ajoute rapidement 2,0 g (0,02 mole) d'anhydride acétique et agite fortement. Il se forme un précipité blanc de XIVc. On chauffe 5 min. à 100°. Après refroidissement la solution est essorée. On reprend à l'alcool en présence de charbon, filtre, évapore à sec sous vide et recristallise dans l'acide acétique à 50%. F. 223-224°.

$C_{13}H_{11}O_4N$ Calc. C 63,67 H 4,48 N 5,71% Tr. C 63,53 H 4,72 N 5,82%

Acide acétoxy-5-acétylamino-6-naphtoïque-1 (XIIIc). On porte à reflux 5,0 g de IIIc avec 20 ml d'anhydride acétique durant 1 h; on concentre à un très petit volume sous vide et verse le résidu dans 100 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et trituré avec 5 g d'hydrogénocarbonate; on ajoute 50 ml d'eau, filtre et répète le procédé sur le résidu insoluble. Les filtrats réunis sont acidifiés par l'acide acétique, il se forme un précipité blanc de XIIIc que l'on essore. Par recristallisation dans le dioxanne on obtient des aiguilles microscopiques blanches, F. 236-237°.

$C_{18}H_{19}O_6N$ Calc. C 62,71 H 4,52 N 4,87% Tr. C 62,91 H 4,81 N 4,16%

Carboxy-1-naphtoquinone-5,8 (VIIa). On ajoute 23,9 g du chlorhydrate de IIIa (préparé par addition de HCl conc. à la solution dans le carbonate à 0°) à une solution de 65 g (0,24 mole) de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ dans 24 ml de HCl conc. et 200 ml d'eau. La solution est gardée 3 h à température ambiante sous bonne agitation. On filtre le précipité d'aiguilles et recristallise dans l'eau en présence d'une petite quantité de chlorure ferrique et de HCl. On obtient un produit pur avec un rendement quantitatif, F. 205-210° avec décomposition à partir de 190° (WILLSTÄTTER [3] utilise PbO_2 pour l'oxydation).

Lactone de l'acide diacétoxy-5,6-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XIIa). 0,3 g de VIIa est ajouté à 5 ml d'anhydride acétique et 0,5 ml de H_2SO_4 conc. On laisse le mélange quelques minutes à 100°, puis on le verse dans 20 ml d'eau; de belles aiguilles se séparent. On filtre, lave à l'eau et sèche. Le produit cristallise facilement dans l'alcool ou dans un mélange benzène-ligroïne en longues aiguilles blanches, F. 153°.

$C_{15}H_{10}O_6$ Calc. C 62,93 H 3,49% Tr. C 62,99 H 3,69%

Par oxydation de IIIc, par la méthode employée pour l'oxydation de IIIa, on obtient la quinone VIIIc, qui donne ce même produit XIIa. F. et F. du mélange 153°.

Condensation de VIIa avec la p-nitrophénylhydrazine. On ajoute une solution de 1,6 g (0,01 mole + 0,1 g d'excès) de p-nitrophénylhydrazine dans 5 ml de HCl conc. et 35 ml d'eau à 40° à une suspension de 2 g (0,01 mole) de VIIa dans 40 ml d'acide acétique glacial à la même température; on laisse refroidir à température ordinaire et après 4 h on filtre le produit de condensation; on lave successivement avec HCl dilué, H_2O , $NaHCO_3$ et finalement à l'eau. Le produit encore humide est traité par 500 ml de NaOH à 2% à une température de 40°. On filtre la solution bleue et reprend le précipité avec un nouveau volume de NaOH; le procédé est répété jusqu'à épuisement (disparition de la coloration bleue). Les filtrats réunis sont acidifiés par HCl et portés à l'ébullition; le précipité rouge flocculé est filtré, lavé et séché: IXa.

La partie insoluble dans la soude caustique constitue la pyridazone X. On obtient 69% de IXa et 18% de X. Par recristallisation de X dans le xylène, on obtient des aiguilles orange clair, F. 305-307°. Ce produit a été préparé par DZIEWONSKI [12] par une autre méthode; il donne le même F., mais le produit qu'il obtient est rouge.

IXa est insoluble dans l'hydrogénocarbonate à 5%, très peu soluble dans le carbonate à la même concentration, lentement soluble dans la soude caustique à 2%, plus facilement à l'ébullition. La solution est bleu foncé. Un excès de soude caustique donne un précipité du sel sodique. La recristallisation du produit n'est pas facile; une fois recristallisé, il devient insoluble dans les solvants dans lesquels il était soluble à l'état amorphe. Par recristallisation dans le dioxanne, on obtient des aiguilles rouges, F. 222-224°.

$C_{17}H_{11}O_5N_2$ Calc. C 60,53 H 3,26 N 12,46% Tr. C 59,48 H 4,63 N 8,98%

Comme l'analyse n'est pas satisfaisante, nous en avons préparé la lactone.

Lactone de l'acide p-nitrophénylazo-5-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XIa). 3 g de IXa sont dissous dans 200 ml de NaOH à 2% à l'ébullition; on filtre sur G2 et ajoute au filtrat une solution concentrée de 20 g de NaOH. On refroidit (sur glace) et filtre le précipité bleu-noir du sel sodique; on

essore et redissout dans l'eau. La solution est acidifiée par HCl et portée à l'ébullition pour flocculer le précipité. On filtre et sèche à l'étuve. On ajoute 70 ml d'anhydride acétique et quelques gouttes de H_2SO_4 à IXa et chauffe jusqu'à dissolution. On filtre à chaud; des cristaux de XIa commencent déjà à se séparer. La suspension cristalline est refroidie et versée dans 200 ml d'eau; on chauffe à 100, refroidit et filtre la lactone orange obtenue. On recristallise dans l'alcool: F. 232-233°.

$C_{17}H_{19}O_4N_3$ Calc. C 63,94 H 2,82 N 13,16% Tr. C 64,14 H 2,88 N 13,26%

Acide amino-5-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IIId). On purifie 6,7 g (0,02 mole) de IXa via le sel sodique. Celui-ci est redissous dans 500 ml d'eau contenant 6,5 g de NaOH; on porte à l'ébullition, filtre sur G2 et ajoute à la solution bleue 24 g (0,14 mole) de dithionite de sodium en une fois à une température de 50-60°. La couleur vire immédiatement au rouge et devient jaune clair après quelques minutes. On filtre directement dans une solution d'acide acétique à 10%. Le précipité formé est traité comme celui de IIIa, auquel il est très semblable. On obtient des aiguilles légèrement roses avec un rendement de 75-77%.

Par oxydation de IIIId par le chlorure ferrique par la même méthode que pour IIIa, on obtient la même quinone.

Lactone de l'acide diacétylamino-5-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XI'd). On porte à reflux 2 g de IIIId et 20 ml d'anhydride acétique durant $\frac{1}{2}$ h. On verse le mélange dans 100 ml d'eau et chauffe à 100°; on refroidit et filtre le précipité de XVD obtenu. Celui-ci est repris dans 50 ml d'alcool et porté à l'ébullition en présence de charbon. On filtre, distille l'alcool sous pression réduite et recristallise le résidu dans un mélange de benzène-ligroïne (1:3). On obtient des aiguilles blanches transparentes qui deviennent opaques par séchage, F. 183-184°.

$C_{15}H_{11}O_4N$ Calc. C 66,94 H 4,08 N 5,20% Tr. C 67,32 H 4,49 N 5,27%

Dérivés de l'acide hydroxy-7-naphtoïque-1 (Ib). - *Acide hydroxy-7-naphtoïque-1 (Ib)*. On procède comme pour l'isomère Ia, en partant de l'acide de CLEVE (amino-1-naphtalène-sulfonique-7). Après la réaction de SANDMEYER, au lieu de relarguer on évapore la solution à sec et le produit brut (30-33 g) est soumis tel quel à la réaction suivante (hydrolyse et fusion alcaline). Rendement de Ib à partir de l'acide de CLEVE: 45-48%; F. 256-257° [8].

Couplage de Ib avec le diazobenzène: On dissout 19 g de Ib dans une solution de 16 g (0,4 mole) de NaOH dans 200 ml d'eau. On ajoute à cette solution, à une température de 0-5° et sous bonne agitation, une solution de diazobenzène préparée à partir de 0,1 mole d'aniline. Une coloration rouge intense apparaît immédiatement. Une fois l'addition de diazobenzène terminée, on laisse agiter encore 30 min. et acidifie à froid par l'acide acétique dilué; il se forme un précipité rouge vermillon de IIb. Le produit est assez pur pour l'étape suivante; on peut, si nécessaire, le recristalliser dans le dioxanne, mais le temps d'ébullition doit être réduit au strict minimum pour empêcher la cyclisation. Rendement quantitatif; F. 238-240°. - Par ébullition de IIb en milieu acide on obtient IVb.

Acide hydroxy-7-amino-8-naphtoïque-1 (IIIb). On procède comme pour IIIc en partant de IIb et comme pour IIIa en partant de IVb.

Hydroxy-8-naphtostyryle (VIIb). En partant de IIIb, on procède comme pour la préparation de VIIa. VIIb cristallise lentement dans l'éthanol, F. au-dessus de 300°.

$C_{11}H_7O_2N$ Calc. C 71,35 H 3,77 N 7,56% Tr. C 71,35 H 3,92 N 7,56%

Acétoxy-8-N-acétylnaphtostyryle (XIIIb). On porte à reflux durant 2 h un mélange de 5 g de IIIb et 100 ml d'anhydride acétique. On verse la solution dans un excès d'eau; le précipité est filtré, lavé et recristallisé dans l'alcool; on obtient des aiguilles blanches, F. 139°.

Le même produit est obtenu par l'action de l'anhydride acétique sur VIIb.

$C_{18}H_{11}O_4N$ Calc. C 66,91 H 4,08 N 5,2% Tr. C 66,99 H 4,43 N 5,36%

Hydroxy-8-N-acétylnaphtostyryle (XIVb). - 1) *Par hydrolyse sélective de XIIIb*: 1 g de XIIIb est introduit dans 10 ml d'une solution de KOH à 5%; la température de la solution est maintenue à 60° pendant 5 min; la majeure partie se dissout. On filtre, traite le résidu avec une seconde portion de 5 ml de KOH à 5% et chauffe alors à 100° jusqu'à dissolution complète. Ce traitement en 2 étapes empêche une éventuelle double hydrolyse. Les solutions alcalines sont réunies et acidifiées. XIVb précipite, on filtre, sèche et recristallise dans l'alcool. On obtient de belles aiguilles blanches, F. 205-206°.

2) *Par acétylation sélective de IIIb*: 1 g de IIIb est trituré à froid avec un excès d'anhydride acétique. On laisse reposer $\frac{1}{2}$ h et verse le produit dans de l'eau froide. Le précipité est filtré, lavé et recristallisé comme ci-dessus, F. et F. du mélange inchangés.

$C_{13}H_9O_3N$ Calc. C 68,72 H 3,96 N 6,16% Tr. C 68,72 H 3,98 N 6,10%

Carboxy-1-naphtoquinone-7,8 (VIIb). 23,9 g (0,1 mole) du chlorhydrate de IIIb (préparé par dissolution de 1 g de IIIb dans 40 ml HCl 0,5N, addition de 20 ml de HCl conc. et filtrage) sont ajoutés en petites portions durant 1 h à un mélange de 100 ml d'acide nitrique conc. et 100 ml d'eau à une température maintenue entre 0 et 5°. Il y a dégagement de vapeurs nitreuses et la suspension prend une coloration jaune-orange. On laisse agiter encore 2 h pour achever la réaction, dilue avec une quantité égale d'eau, filtre, lave à l'eau et recristallise dans l'acide acétique glacial. On obtient un produit jaune orangé, F. 216–217°.

$C_{11}H_6O_4$ Calc. C 65,35 H 2,97% Tr. C 65,81 H 3,47%

Quinoxaline de VIIIb. On mélange des quantités équimoléculaires de VIIIb et d'o-phénylène-diamine en solution dans le dioxanne à l'ébullition. On laisse reposer 15 min et précipite la quinoxaline par addition d'eau. Par recristallisation dans l'alcool on obtient des aiguilles jaune citron, F. 255–258°.

$C_{17}H_{10}O_2N_2$ Calc. C 74,45 H 3,64 N 10,21% Tr. C 74,62 H 3,85 N 10,19%

Lactone de l'acide diacétoxy-5,7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XIb). La synthèse est semblable à celle de XIIa. On obtient des aiguilles légèrement jaunes par recristallisation dans l'alcool; F. 131–132°.

$C_{13}H_{10}O_6$ Calc. C 62,93 H 3,49% Tr. C 62,99 H 3,60%

Acide p-nitrophénylazo-7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IXb). On suspend 10,1 g (0,05 mole) de VIIIb dans 200 ml de HCl 1N; d'autre part on dissout 7,8 g (0,05 mole + 0,1 g d'excès) de p-nitrophénylhydrazine dans 150 ml d'acide acétique glacial. Les deux solutions sont mélangées à température ordinaire; il se forme immédiatement un précipité rouge cristallin de IXb. On laisse reposer une nuit, filtre et sèche le produit qui pèse environ 14 g. Le produit brut a des reflets vert intense, mais par recristallisation dans le dioxanne on obtient des bâtonnets rouges, F. 284°. – La solution dans les alcalis est bleue; par addition de soude caustique concentrée il se forme le sel sodique qui est soluble à chaud et donne des aiguilles vert foncé par refroidissement. – Pour l'analyse, le produit a été purifié via le sel sodique et recristallisé plusieurs fois dans le dioxanne; comme pour l'isomère IXa, le résultat n'est pas satisfaisant.

$C_{17}H_{11}O_3N_3$ Calc. C 60,53 H 3,26 N 12,46% Tr. C 61,50 H 3,55 N 11,55%

Nous en avons préparé la lactone.

Lactone de l'acide p-nitrophénylazo-7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XIb). On ajoute à une suspension de 3,37 g (0,01 mole) de IXb dans 100 ml d'anhydride acétique quelques gouttes d'acide sulfurique conc.; la coloration vire du rouge à l'orange. On laisse reposer 15 min, essore et reprend à l'eau. On porte la suspension aqueuse à l'ébullition, filtre et recristallise dans l'acide acétique glacial. Aiguilles orange, F. 255–256°.

$C_{17}H_9O_4N_3$ Calc. C 63,94 H 2,82 N 13,16% Tr. C 64,22 H 3,04 N 13,49%

Acide amino-7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (IIIe). On procède comme pour IIIc et obtient des paillettes jaunes de IIIe avec un rendement de 80%. Comme les autres isomères, le produit s'oxyde rapidement à l'air. Par oxydation au chlorure ferrique par la méthode employée pour la préparation de VIIIa, on obtient VIIIb.

Lactone de l'acide acétylamino-7-hydroxy-8-naphtoïque-1 (XVIe). On procède comme pour la préparation de XIId. On recristallise directement dans l'alcool et obtient de fines aiguilles blanches de XVIc, F. 234–235°.

$C_{13}H_9O_3N$ Calc. C 68,72 H 3,96 N 6,16% Tr. C 68,87 H 4,13 N 6,23%

RÉSUMÉ

Nous avons synthétisé quelques dérivés naphthaléniques portant les substituants de l'acide p-aminosalicylique (PAS), dans l'espoir de leur trouver une action tuberculostatique.

Laboratoire de chimie pharmaceutique,
Université de Lausanne

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. LEHMANN, *Lancet* 250, 15 (1946), cité par *Pharm. Abstr.* 12, 241 (1946).
 [2] G. P. YOUMANS, G. W. RALEIGH & A. S. YOUMANS, *J. Bact.* 54, 409 (1947), cité par *Il Farmaco* 1949, 444; C. L. GOODACRE, B. W. MITCHELL & A. S. SEYMUR, *Quart. J. Pharmacy Pharmacol.* 27, 301 (1949); H. ERLIENMEYER, B. PRIJS, E. SORKIN & E. SUTER, *Helv.* 37, 988 (1948); R. HIRT & H. HURNI, *Helv.* 32, 378 (1949); W. TATERKA, A. DEMOLIS & R. URSPRUNG, *Experientia* 7, 28 (1951).
 [3] R. WILLSTÄTTER, E. ULBRICH, L. POGANY & C. MAIMERI, *Liebigs Ann. Chem.* 477, 161 (1930).
 [4] O. A. STAMM & HCH. ZOLLINGER, *Helv.* 40, 1955 (1957).
 [5] G. T. MORGAN & J. D. MAINSMITH, *J. chem. Soc.* 127, 2866 (1922); A. C. SIRCAR & E. R. WATSON, *J. Soc. chem. Ind.* 32, 642 (1913), cité par *Chem. Zbl.* 1913, II, 1260.
 [6] L. I. SMITH & W. B. IRWIN, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 1036 (1941).
 [7] H. J. BARBER & T. S. WORK, *J. chem. Soc.* 1943, 79.
 [8] F. A. ROYLE & J. A. SCHEDLER, *J. chem. Soc.* 123, 1641 (1923).
 [9] P. FRIEDLÄNDER, H. HEILPERN & M. SPIELFOGEL, *Chem. Zbl.* 1899, I, 288.
 [10] Brevets I.G. cités dans *Chem. Zbl.* 1939, I, 4682; *Chem. Abstr.* 35, 5912 (1941).
 [11] Brevets I.G. cités dans *Chem. Zbl.* 1937, I, 5053.
 [12] K. DZIEWONSKI & T. STOLYHWO, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 57, 1540 (1924).

53. Reaktionen der Salpetersäure mit aliphatischen Verbindungen

3. Mitteilung: Oxydative Spaltung von Mono- und Dicarbonsäuren

von G. Gut, R. v. Falkenstein und A. Guyer

(10. X. 65)

In der 2. Mitteilung [1] wurde über die oxydative Spaltung von Ölsäure mit Salpetersäure berichtet. Ölsäure liefert theoretisch durch Bruch der Doppelbindung eine Mono- und eine Dicarbonsäure mit je 9 Kohlenstoffatomen, nämlich Pelargon- und Azelainsäure. Wird die Reaktion praktisch durchgeführt, so fallen vor allem bei erhöhtem Druck auch eine Reihe von Nebenprodukten an, wie Nitroverbindungen sowie Mono- und Dicarbonsäuren mit einer geringeren Zahl Kohlenstoffatome. Für die Bildung von niedermolekularen Homologen der erwähnten Säuren finden sich in der Literatur verschiedene Erklärungen, wobei dieses Phänomen vor allem von VERKADE *et al.* [2] diskutiert wurde. Die experimentellen Befunde von Oxydations- und Nitrierungsreaktionen [1] [3] und die Untersuchungen über dabei entstandene Dicarbonsäuren lassen den Schluss zu, dass nicht nur Nitroprodukte und Monocarbonsäuren zu Dicarbonsäuren abgebaut werden, sondern dass vor allem auch entstehende höhermolekulare Dicarbonsäuren der Weiterspaltung unterliegen.

1. Dicarbonsäuren. Sebacinsäure wird unter erhöhtem Druck bei einer Temperatur von 120°C von Salpetersäure rasch abgebaut (Fig. 1). Als fassbare, nicht gasförmige Produkte treten praktisch nur Dicarbonsäuren auf, wobei neben Oxalsäure und relativ geringen Mengen anderer Dicarbonsäuren Bernstein- und Glutarsäure den Hauptanteil ausmachen.

Nitrierte Verbindungen finden sich nur in geringen Mengen (unter 1%). Die Anteile an Azelain- und Korksäure betragen 1–2%. Es zeigt sich somit, dass beim Öl-