

Gerhard Schroeder und Wolfgang Lüttke

Mechanismen der Phenazinbildung durch Ringschlußreaktionen, II¹⁾

Über den Mechanismus der Bildung von Benzo[a]phenazin aus 1-Benzolazo-2-anilino-naphthalin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 16. November 1971)

1-Benzolazo-2-anilino-naphthalin (**1**) zerfällt in stark saurer Lösung quantitativ in Benzo[a]phenazin (**3**) und Anilin. Unabhängig von der Acidität des Mediums läuft die Reaktion stets nach erster Ordnung ab. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist der Konzentration an protonierter Azoverbindung proportional. In extrem sauren Medien wird eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Ein Reaktionsmechanismus wird vorgeschlagen.

Mechanisms of the Formation of Phenazines by Ring Closure, II¹⁾

On the Mechanism of the Formation of Benzo[a]phenazine from 2-Anilino-1-benzeneazonaphthalene

In strong acidic solution 2-anilino-1-benzeneazonaphthalene (**1**) is quantitatively decomposed into benzo[a]phenazine (**3**) and aniline. The reaction is of the first order independent of the acidity of the reaction medium. The rate is proportional to the concentration of the protonated azo compound and decreases in very strong acid solution. A mechanism is proposed.

Witt fand bereits 1887, daß substituierte 1-Benzolazo-2-anilino-naphthaline (**1**) in stark saurer Lösung glatt in Benzo[a]phenazin-Derivate (**3**) und Arylamine zerfallen²⁾. Diese Reaktion kann auch zur Synthese anderer Heterocyclen dienen. So lassen sich beispielsweise substituierte Alloxazine (**4**) aus entsprechenden 5-Benzolazo-6-anilino-pyrimidin-Derivaten in hoher Ausbeute darstellen³⁾. Der Mechanismus des Zerfalls der Azoverbindung und der Bildung des Heterocyclus ist bisher noch unbekannt.

Prinzipiell sind folgende Reaktionsweisen denkbar:

A. Der Ringschluß erfolgt direkt von der (protonierten) Azoverbindung aus:

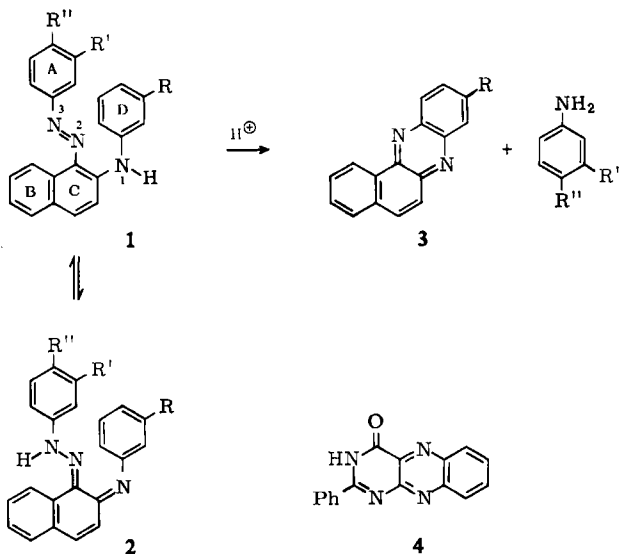
1. durch eine elektrophile Substitution: Der durch Protonierung des Nachbarstickstoffs N-3 positivierter Stickstoff N-2 greift den Phenylkern D elektrophil an.

2. durch eine nucleophile Substitution: In der am Stickstoff N-1 protonierten Azoverbindung **1** wird der Phenylkern D durch den Stickstoff N-2 nucleophil angegriffen.

¹⁾ I. Mittel.: G. Schroeder und W. Lüttke, Chem. Ber. 104, 2908 (1971).

²⁾ O. N. Witt, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 577 (1887).

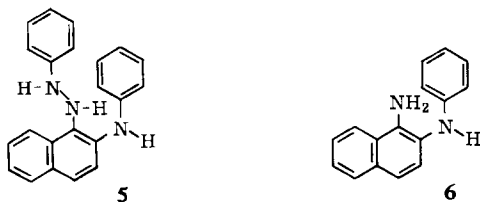
³⁾ F. Yoneda, M. Ichiba, K. Ogiwara und S. Nishigaki, Chem. Commun. 1971, 23.



3. durch eine electrocyclische Reaktion, ausgehend von dem *o*-chinoiden Tautomeren **2** der Azoverbindung **1**.

B. Der Ringschluß erfolgt *nach* Reduktion der Azoverbindung **1** zur Hydrazoverbindung **5** und Protonierung durch eine nucleophile oder eine elektrophile Substitution⁴⁾.

C. Der Ringschluß erfolgt *nach* Reduktion der Azoverbindung **1** zum Diamin **6**: entweder direkt von **6** aus mit anschließender Oxydation oder nach Oxydation zum *o*-Chinondiimin⁴⁾.



Durch kinetische Messungen und ¹⁵N-Markierung gelang es, die Wege B und C auf folgende Weise auszuschließen:

Die primäre Reduktion der Azoverbindung **1** zur Hydrazoverbindung **5** oder zur Diaminoverbindung **6** setzt voraus, daß in der Lösung ein Reduktionsmittel vorhanden ist. Daher sollte die Reaktionsgeschwindigkeit, solange die anfängliche Reduktion die Geschwindigkeit bestimmt, der Konzentration eines Redoxkatalysators in seiner reduzierten Form proportional sein. Aber weder Hydrazine noch die Zugabe des Diamins **6** beschleunigten den Reaktionsablauf.

⁴⁾ Reduktion der Azogruppe *vor* dem Ringschluß zum Heterocyclus fanden wir bei der Phenylrosindulin-Bildung aus 4-Benzolazo-naphthyl-(1)-amin. G. Schroeder und W. Lüttke, Liebigs Ann. Chem. **723**, 83 (1969).

Führt man die Reaktion mit einer Azoverbindung **1** aus, deren Stickstoffatom N-2 durch ^{15}N substituiert ist, und setzt dem Reaktionsgemisch ein mögliches Zwischenprodukt der Reaktion – beispielsweise **6** – zu, dann ist zu erwarten, daß im Endprodukt der ^{15}N -Gehalt etwas erniedrigt ist, da unter den speziellen Reaktionsbedingungen nun auch etwas von dem unmarkierten Zwischenprodukt in das Endprodukt umgewandelt wird. Dies wurde jedoch nicht beobachtet.

Damit sind die Möglichkeiten B und C sicher ausgeschlossen worden. Zu prüfen bleiben die Wege A 1., A 2. und A 3.

Kinetische Untersuchungen der Umsetzung **1** \rightarrow **3** zeigten, daß ihre Reaktionsgeschwindigkeit pH-abhängig ist. Bei niedriger Säurestärke ist $\lg k$ dem Hammettschen H_0 -Wert des Reaktionsmediums proportional. Mit steigender Acidität der Lösung nähert sich die Geschwindigkeitskonstante einem Maximalwert und fällt in sehr stark saurem Medium wieder ab (vgl. Abbild.). Dies deutet darauf hin, daß der Ringschluß von der monoprotonierten Azoverbindung ausgeht. Die Anlagerung eines zweiten Protons an **1** hemmt die Ringschlußreaktion.

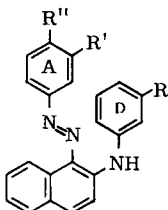
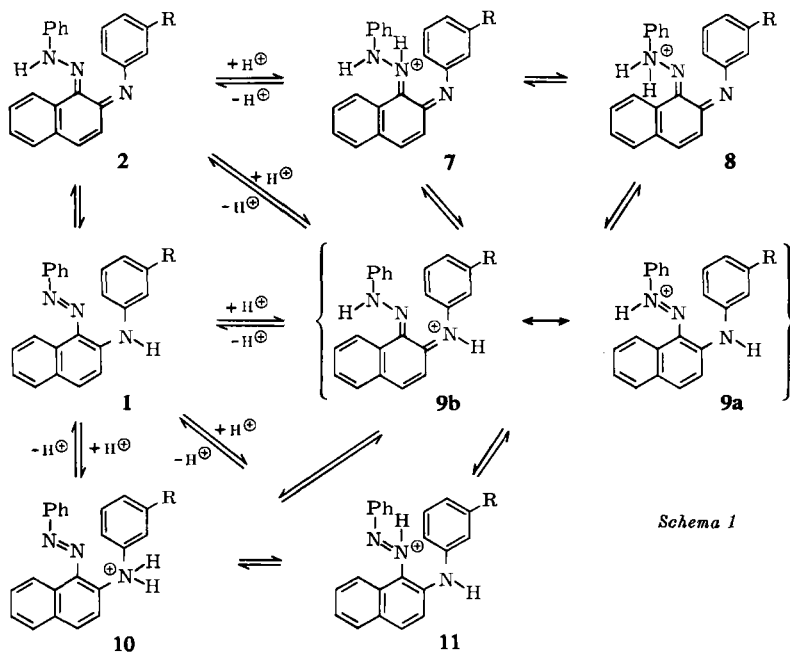
Die monoprotonierte Form liegt, ebenso wie die vieler *p*-Amino-azoverbindungen, überwiegend als **9** vor⁵⁾, da das Maximum ihres längstwelligen Elektronenüberganges um ca. 98 m μ längerwellig liegt als das der unprotonierten Azoverbindung **1**. Die Konzentrationen der einzelnen monoprotonierten Spezies **7**, **8**, **9**, **10** und **11** lassen sich unter den Reaktionsbedingungen spektroskopisch nicht ermitteln. Sie stehen untereinander in einem sehr rasch einstellbaren Protonenaustausch-Gleichgewicht (Schema 1). Daher kann aus der Messung der Reaktionsgeschwindigkeit $d[\mathbf{1}]/dt$ nicht festgestellt werden, von welcher dieser Spezies aus der Ringschluß erfolgt.

Eine Unterscheidung zwischen den Wegen A 1. und A 2. sollte jedoch durch Bestimmung der Substituenteneffekte bei *m*- bzw. *p*-Substitution des Phenylrings D der Verbindung **1** möglich sein. Eine Nitrogruppe in der hier allein betrachteten *m*-Stellung sollte die nucleophile Substitution des Ringes D fördern, die elektrophile hemmen. Die umgekehrte Wirkung ist für die Methoxygruppe zu erwarten. Da diese Substituenten die Basizität des Stickstoffs N-1 stark verändern, ist auch mit einer Änderung der Gleichgewichtslage zwischen den verschiedenen monoprotonierten Spezies der Azoverbindung **1** (vgl. Schema 1) zu rechnen: Wenn $\text{R} = \text{m-OCH}_3$ ist, führt dies zur Erhöhung der Basizität von N-1. Eine Nitrogruppe in der *m*-Stellung des Ringes D ruft die entgegengesetzte Wirkung hervor. Daher sollte für die nucleophile Substitution der zu erwartende Substituenteneinfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit besonders groß sein.

Die Kinetik des Zerfalls der Azoverbindungen **1**–**1d** wurde durch Verfolgung der Extinktionsabnahme bei λ_{max} des längstwelligen Elektronenüberganges untersucht.

Die Reaktion **1** \rightarrow **3** verläuft bezüglich der Azoverbindung **1** nach erster Ordnung; zudem fanden wir in allen Fällen, daß zu jeder Zeit die Zerfallsgeschwindigkeit der protonierten Azoverbindung gleich der Bildungsgeschwindigkeit des Benzophenazins **3** ist. Daraus folgt, daß alle Intermediärprodukte, die im Verlauf der Reaktion auftreten, kurzlebig sind und nur in sehr geringer Konzentration vorliegen.

⁵⁾ E. Sawicki, J. org. Chemistry **21**, 410, 605 (1956); **22**, 365, 621, 915, 1084 (1957).



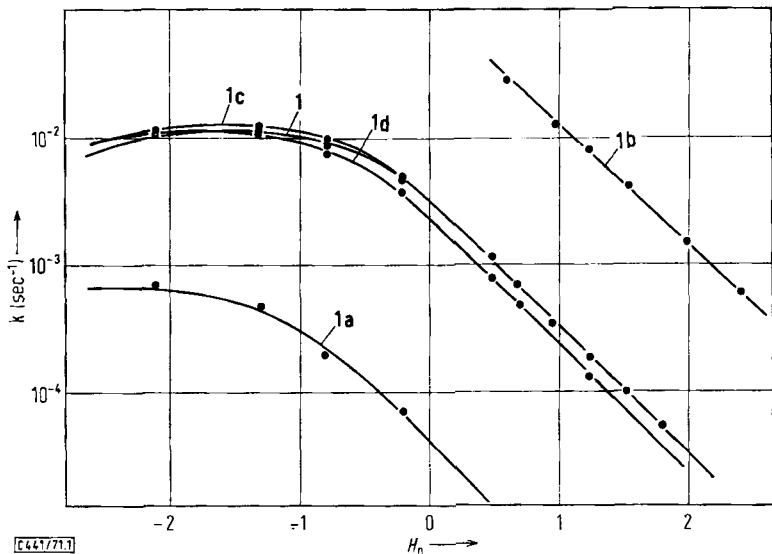
	R	R'	R''
1	H	H	H
1a	NO ₂	H	H
b	OCH ₃	H	H
c	H	OCH ₃	H
d	H	H	OCH ₃

Bei 35° ist die maximale Bildungsgeschwindigkeit des Benzophenazins aus **1b** rund 40mal größer als die aus **1** und rund 800mal größer als die aus **1a** (vgl. Abbild.). Diese Substituenteneffekte sind relativ klein, doch schließen sie eine nucleophile Substitution nach A 2. sicher aus, da für diesen Fall **1a** schneller reagieren sollte als **1b**. Damit kommt **9** als Ausgangsverbindung für den Ringschluß nicht in Frage.

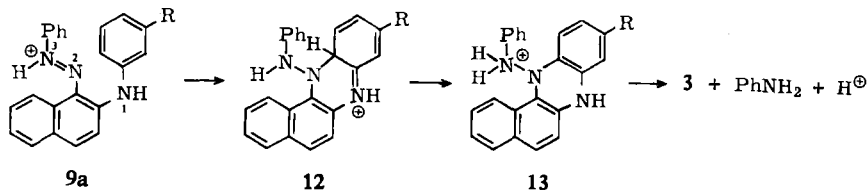
Auch **11** ist auszuschließen, da von dieser Species aus weder durch eine nucleophile noch durch eine elektrophile oder eine electrocyclische Reaktion der Ringschluß erfolgen kann.

Für eine elektrophile Ringschlußreaktion kommt als Ausgangsverbindung **9** in Betracht, wenn das Gewicht der Grenzform **9a** wesentlich überwiegt, weil nur darin N-2 durch Protonierung des benachbarten N-3 zum elektrophilen Agens wird.

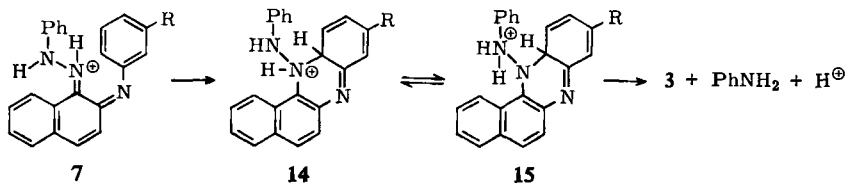
Für diesen Reaktionstyp ist eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von dem Substituenten R zu erwarten. Die beobachtete relativ geringe Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 800 beim Übergang von R = NO₂ zu R = OCH₃ spricht nicht für einen elektrophilen Ringschluß.



Abbild. Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit k der Azoverbindungen **1–1d** bei 35° von der Säurestärke H_0 des Reaktionsmediums



Bei den verbleibenden monoprotonierten Species **7**, **8** und (bei stärkerem Überwiegen der Grenzform **9b**) auch **9** liegt eine *o*-chinoide Bindungsanordnung vor. Hier dürfte der Ringschluß nur durch eine electrocyclische Reaktion vom Typ $3\pi \rightarrow 2\pi + \sigma$ möglich sein, wie es die Folge $7 \rightarrow 14 \rightarrow 15 \rightarrow 3$ verdeutlicht:



Wie das k/H_0 -Diagramm (Abbild.) zeigt, wird die maximale Reaktionsgeschwindigkeit von **1** durch den Substituenten R' bzw. R'' an Ring A nur sehr wenig beeinflusst. Die Substitution am Ring A berührt also den geschwindigkeitsbestimmenden

Schritt nicht. Dies ist verständlich, wenn man annimmt, daß geschwindigkeitsbestimmend der Ringschluß und nicht die Abspaltung des Arylamins ist, auf die gerade die Substituenten R' und R'' einen großen Effekt ausüben sollten.

Mit zunehmender Acidität des Reaktionsmediums überschreitet die Geschwindigkeitskonstante ein Maximum und fällt anschließend ganz langsam ab (vgl. Abbild.). Dies dürfte auf der Abnahme der Konzentration an reaktiver monoprotonierter Azoverbindung bei weiter zunehmender Säurestärke beruhen.

Ebenfalls nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erfolgt die Abspaltung des Wasserstoffs der Verknüpfungsstelle. Dies hat die Untersuchung des kinetischen Isotopieeffektes der an der Verknüpfungsstelle deuterierten Azoverbindung **1a** gezeigt: Weder in stark noch in schwächer sauren Reaktionsmedien war ein kinetischer Isotopieeffekt zu beobachten. Durch Bestimmung des Deuteriumgehaltes im gebildeten Benzophenazin haben wir uns vergewissert, daß kein wesentlicher Anteil des Deuteriums bereits in der stark sauren Reaktionslösung zurückgetauscht und so das Ergebnis verfälscht wird.

Reaktionen, bei denen nicht der Ringschluß, sondern die Abspaltung des Arylamins geschwindigkeitsbestimmend ist, sollten durch Elektronenakzeptoren im Phenylring A beschleunigt, durch Elektronendonatoren verlangsamt werden. Die bereits erwähnte Alloxazinsynthese³⁾ zeigt diesen Effekt; hier ist vermutlich nicht mehr der Ringschluß zum Heterocyclus, sondern die Spaltung in Alloxazinderivat und Arylamin geschwindigkeitsbestimmend. Die Untersuchung dieser Reaktion könnte Aufschluß über den zur Aromatisierung führenden Schritt geben.

Herrn Prof. R. Huisgen sind wir für seine fördernde Kritik zu besonderem Dank verpflichtet. Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Spiteller für die Aufnahme der Massenspektren. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die nachhaltige Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Als Maß für das Fortschreiten der Reaktion diente die Abnahme der Extinktion der Azoverbindung bzw. der protonierten Azoverbindung (Werte in Klammern) bei $\lambda_{\max} 1 = 487$ (ca. 585) m μ , **1a** = 466 (570) m μ , **1b** = 487 m μ , **1c** = 488 (ca. 570) m μ , **1d** = 490 (ca. 610) m μ . Mit einem Cary-14-Spektralphotometer wurde bei $35 \pm 0.3^\circ$ der zeitliche Abfall der Extinktion über mindestens vier Halbwertszeiten stetig registriert.

Die Substanzen wurden dazu in 96proz. Äthanol gelöst (ca. $2 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) und mit dem halben Volumen wäßr. Salzsäure unterschiedlicher Konzentration versetzt, durchgeschüttelt, sofort in Küvetten mit 5 mm Schichtdicke gefüllt und ins Spektrometer gebracht. Bei sehr schnell reagierenden Ansätzen wurden die einzelnen Lösungen zuvor so temperiert, daß nach dem Mischen, das in diesen Fällen in der Küvette geschah, bereits eine Temperatur von ca. 35° erhalten wurde.

Mit jeder Substanz wurden jeweils drei Messungen bei jedem H_0 -Wert ausgeführt. Die Reproduzierbarkeit der Geschwindigkeitskonstanten k lag bei $\pm 3\%$. Halbwertszeiten unter 200 sec und über 10^4 sec ließen sich jedoch nur mit $\pm 4-8\%$ reproduzieren. k erwies sich als unabhängig von der Ausgangskonzentration von **1**.

3 wird aus **1** mit über 95% Ausb. gebildet. Die Abnahme von **1** und die Zunahme von **3** besitzen gleiche Geschwindigkeitskonstanten, was aus der Abnahme der Extinktion der

(protonierten) Azoverbindung **1** und der Zunahme der Extinktion des (protonierten) Phenazins **3** leicht zu ermitteln war. Registriert man während des Reaktionsablaufes zu verschiedenen Zeiten auf dem gleichen Registrierpapier das Spektrum von 260–600 m μ , so beobachtet man isosbestische Punkte, deren Wellenlänge von der Acidität des Mediums abhängt.

Die Acidität (H_0 -Wert) des Lösungsmittels wurde spektroskopisch mit *p*-Nitranilin als Indikator ermittelt.

Alle für die kinetischen Messungen benötigten sowie die isotop-markierten Substanzen wurden durch Kupplung von entsprechend substituierten 2-Anilino-naphthalinen mit Benzoldiazoniumchloriden gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Aluminiumoxid mit Benzol, dem soviel Chloroform beigemischt war, daß der R_F -Wert zwischen 0.5 und 0.8 lag. Anschließend wurde aus Äthanol umkristallisiert. Die Identität dieser Verbindungen ist durch Syntheseweg und Massenspektrum gesichert.

1-Benzolazo-2-anilino-naphthalin (**1**), Schmp. 143°.

1-Benzolazo-2-[*m*-nitro-anilino]-naphthalin (**1a**), Schmp. 180°.

1-Benzolazo-2-[*m*-methoxy-anilino]-naphthalin (**1b**), Schmp. 119°.

1-[*m*-Methoxy-benzolazo]-2-anilino-naphthalin (**1c**), Schmp. 82°.

1-[*p*-Methoxy-benzolazo]-2-anilino-naphthalin (**1d**), Schmp. 146°.

2-[*m*-Nitro-anilino]-naphthalin erhielten wir durch Erhitzen von Naphthol-(2) mit *m*-Nitranilin und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure auf 140°. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid mit Benzol und Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt es bei 132°.

2-[*m*-Methoxy-anilino]-naphthalin gewannen wir durch Erhitzen von 3-Hydroxy-naphthoesäure-(2) mit *m*-Anisidin und gesättigter Hydrogensulfit-Lösung (Bucherer-Reaktion)⁶⁾. Es wurde an Aluminiumoxid mit Benzol chromatographiert und aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 71°.

1-Amino-2-anilino-naphthalin (**6**) ist durch Reduktion von **1** in ammoniakalisch-alkoholischer Lösung mit Zinkpulver bei 60° leicht zugänglich, Schmp. 138°.

Darstellung von deuteriertem 1-Benzolazo-2-anilino-naphthalin und Untersuchung des kinetischen Isotopieeffektes: Durch viertägiges Erhitzen von 1 g 2-Anilino-naphthalin in 20 g Trichloressigsäure und ca. 9 ccm 50proz. Deuterioschwefelsäure auf 90° wurde ein Amin der Zusammensetzung $C_{16}H_{8,4}D_{4,6}N$ erhalten. In dieser Verbindung trugen die 2-, 4- und 6-Position der Anilino-Gruppe 80–90% Deuterium. Der Rest des Deuteriums verteilte sich auf den Naphthalinkern. Durch Kupplung dieses Amins mit Benzoldiazoniumchlorid wurde eine Azoverbindung $C_{22}H_{12,9}D_{4,1}N_3$ gewonnen, die mit alkoholischer Salzsäure in das Benzo[*a*]phenazin $C_{16}H_{6,6}D_{3,3}N_2$ und Anilin gespalten wurde. Die Abnahme des Deuteriumgehaltes von 4.1 auf 3.3 Atome pro Molekül entspricht genau der erwarteten Differenz von 0.8–0.9. Damit ist sichergestellt, daß unter den Reaktionsbedingungen die Phenazinbildung viel rascher abläuft als ein D/H-Austausch in den *o*-Positionen der Anilino-Gruppe.

6) H. T. Bucherer und F. Seyde, J. prakt. Chem. [2] **75**, 273 (1907).