

Isomerenbildung bei der Umsetzung von Benzofurazan-*N*-oxiden mit Phenolat-Anionen

Georg-W. Ludwig und Helmut Baumgärtel*

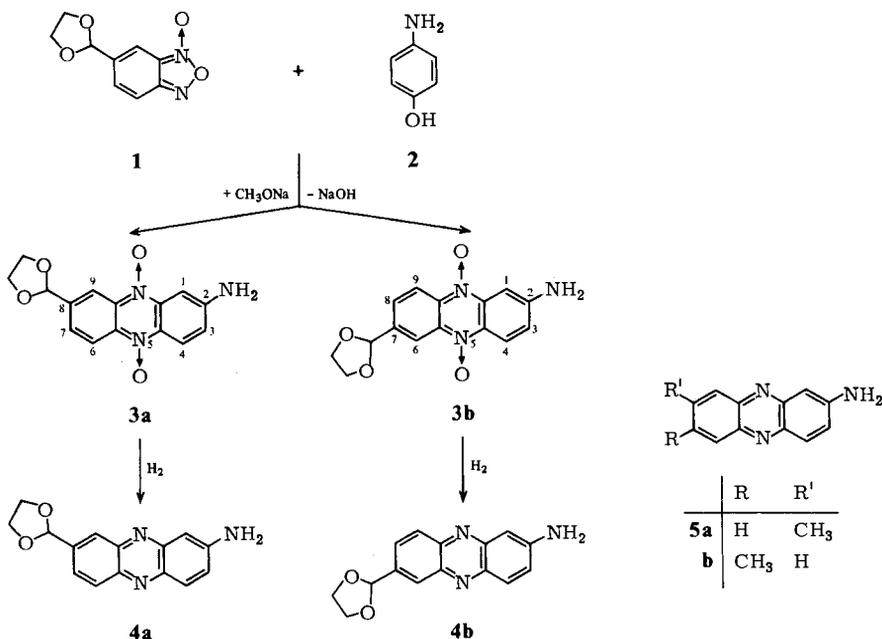
Institut für Physikalische Chemie der Freien Universität Berlin,
Takustr. 3, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 28. Dezember 1981

Formation of Isomers in the Reaction of Benzofurazan *N*-Oxides with Phenolate Anions

Benzofurazan 1-oxide **1** reacts with 4-aminophenol in the presence of NaOCH₃ to form the isomeric phenazine 5,10-dioxides **3**, which are reduced to phenazines **4**.

Die Kondensation von Benzofurazan-*N*-oxiden mit Nucleophilen ist seit 1965 bekannt¹⁾ und wird in vielfältiger Weise zur Synthese von heteroaromatischen *N*-Oxiden eingesetzt^{2,3)}. Mit Phenolaten erhält man Phenazin-5,10-dioxide²⁻⁷⁾. Über das Auftreten von Isomerengemischen, wie man es eigentlich erwarten sollte, wurde bisher nicht berichtet.



Um Derivate aminosubstituierter Phenazincarbaldehyde als neuartige Vitalfarbstoffe^{8,9)} für die Cytologie zu synthetisieren, haben wir 5(6)-(1,3-Dioxolan-2-yl)benzofurazan-1-oxid (**1**) mit 4-Aminophenol (**2**) in Gegenwart von Natriummethanolat umgesetzt. Wird die Umsetzung in

Analogie zur Literatur⁵⁾ in siedendem Methanol durchgeführt, erhält man, vermutlich auf Grund von Redoxreaktionen, undefinierte Produktgemische. Arbeitet man jedoch bei niedriger Temperatur, so fällt aus der tief rotvioioletten Lösung ein kristallines Produkt an, das sich chromatographisch als nicht einheitlich erweist. Eine Trennung auf einer Kieselgelsäule ergibt zwei isomere Phenazin-5,10-dioxide **3a** und **b**.

Durch katalytische Desoxygenierung¹⁰⁾ mit Wasserstoff/Raney-Nickel konnten daraus die isomeren Phenazine **4a** und **b** erhalten werden.

Die Strukturzuordnung der Isomeren gelang mittels ¹H-NMR-Spektroskopie (Tab. 1). Ausgangspunkt der Interpretation sind die Spektren von **4a** und **b**. Signale gleichen Kopplungsmusters im Aromatenbereich treten stets paarweise auf. Wegen des ausgeprägten +M-Effekts der Aminogruppe wird das Signal eines solchen Paares, das bei höherem Feld erscheint, einem Proton des aminosubstituierten Benzoanellanden, das bei tieferem Feld einem Proton des acetalsubstituierten Benzoanellanden zugeordnet. Aus der Zuordnung der Doppeldubletts bei 7.60 bzw. 7.71 ppm zu 7-H bzw. 8-H kann die Entscheidung getroffen werden, welches Isomere das 2,8- und welches das 2,7-Substitutionsmuster aufweist. Sie gelingt durch Vergleich mit den Spektren von 2-Aminophenazin¹¹⁾ und mit denen des Isomerenpaares 2-Amino-8-methylphenazin (**5a**) und 2-Amino-7-methylphenazin (**5b**)¹²⁾.

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten von **3a**, **b**, **4a**, **b** und **5a**, **b**
(270 MHz, DMSO, TMS als innerer Standard, δ -Werte)

	3a	3b	4a	4b	5a	5b
1-H	d 7.36	d 7.32	d 6.86	d 6.86	d 6.83	d 6.92
3-H	dd 7.32	dd 7.29	dd 7.40	dd 7.40	dd 7.34	dd 7.44
4-H	d 8.28	d 8.26	d 7.84	d 7.84	d 7.80	} m 7.95 – 7.83
6-H	d 8.45	d 8.45	d 7.98	d 8.01	d 7.87	
7-H	dd 7.70	–	dd 7.60	–	dd 7.43	
8-H	–	dd 7.77	–	dd 7.71		dd 7.65
9-H	d 8.46	d 8.40	d 7.94	d 7.92	d 7.68	b)
NH ₂	s(br) 6.82	s(br) 6.81	s(br) 6.48	s(br) 6.52	s 6.36	s 6.40
Methin-H	s 5.99	s 5.96	s 5.94	s 5.94	s 2.53 ^{a)}	s 2.55 ^{a)}
Methylen-H	m 4.15 bis 3.98	m 4.14 bis 3.97	m 4.16 bis 4.00	m 4.18 bis 3.98		
<i>J</i> (Hz):	3a: 1/3 = 3/1 = 2.5; 3/4 = 4/3 = 9.5; 6/7 = 7/6 = 9.0; 7/9 = 9/7 = 1.5	3b: 1/3 = 3/1 = 2.0; 3/4 = 4/3 = 9.5; 6/8 = 8/6 = 1.5; 8/9 = 9/8 = 9.0	4a: 1/3 = 3/1 = 2.0; 3/4 = 4/3 = 9.0; 6/7 = 7/6 = 8.5; 7/9 = 9/7 = 1.0	4b: 1/3 = 3/1 = 2.0; 3/4 = 4/3 = 9.0; 6/8 = 8/6 = 1.5; 8/9 = 9/8 = 8.5		

a) CH₃. – b) In 4-, 6-H-Signal enthalten.

In beiden Fällen erscheint das Signal von 8-H um etwas über 0.1 ppm bei tieferem Feld als das von 7-H. Damit ist die oben vorgeschlagene Struktur der Isomeren gesichert. Hieraus ergeben sich auch die Strukturen der *N*-Oxide **3a** und **b**, aus denen die isomeren Phenazine erhalten wurden. In den Spektren von **3a** und **b** fällt eine deutliche Tieffeldverschiebung der Protonen auf, die den *N*-Oxidsauerstoffen benachbart sind. Dies steht in Übereinstimmung mit der Literatur¹³⁾ und wird auf die magnetische Anisotropie der *N*-Oxidgruppierung zurückgeführt.

Wir danken dem *Bundesministerium für Forschung und Technologie* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: unkorrigiert, Büchi-Gerät 510. – NMR: Bruker WH 270. – IR: Perkin Elmer, Gitterspektrometer 580 B. – MS: Varian MAT 112 S, 80 eV.

8-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-phenazinamin-5,10-dioxid (**3a**) und 7-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-phenazinamin-5,10-dioxid (**3b**): Zu einer Mischung von 4.16 g (20 mmol) **1**¹⁴), 2.18 g (20 mmol) **2**, 30 ml THF und 5 ml Methanol wurde nach Abkühlen auf -80°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 0.09 g Natrium in 25 ml Methanol getropft. Während 24 h wurde bis auf Raumtemp. aufgewärmt und dann weitere 24 h gerührt. Dabei schied sich das Isomerengemisch von **3a** und **b** kristallin ab und wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. an Isomerengemisch 3.1 g (52%), Schmp. 188°C . – MS: $m/e = 299 (M^+)$, $283 (M^+ - O)$, $267 (M^+ - 2O)$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (299.3) Ber. C 60.20 H 4.38 N 14.04 Gef. C 59.90 H 4.68 N 13.75

Trennung der Isomeren: Bei der Chromatographie an einer 70-cm-Kieselgelsäule (Woelm, 63–200) mit Aceton als Laufmittel bildete sich eine breite rotviolette Zone aus. Deren vorderer Teil wurde aufgefangen und auf 1/10 eingengt. Nach Versetzen mit Petrolether fiel reines **3a** aus. Analog lieferte der obere Teil der farbigen Zone reines **3b**.

3a: Schmp. 200°C , Ausb. 2.1 g. – IR (KBr): 3330, 3210 (νNH_2), 1333 ($\nu\text{N}-\text{O}$), 1090, 1071 ($\nu\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

3b: Schmp. 198°C , Ausb. 0.90 g. – IR (KBr): 3325, 3190 (νNH_2), 1338 ($\nu\text{N}-\text{O}$), 1090, 1075 ($\nu\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

8-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-phenazinamin (**4a**) bzw. 7-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-phenazinamin (**4b**): In der Schüttelente einer Hydrierungsapparatur wurden 2.0 g **3a** bzw. **b** in 500 ml Ethanol suspendiert, ca. 6 g Raney-Nickel wurden zugesetzt und so lange bei Raumtemp. und Atmosphärendruck hydriert, bis eine fast farblose Lösung entstanden war (Dihydrophenazinbildung). Beim Schütteln der Lösung an der Luft kehrte die orange Farbe von **4a** bzw. **b** wieder zurück. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert. **4a** bzw. **b** fielen in Form rotbrauner Nadeln an.

4a: Ausb. 1.64 g (92%), Schmp. 165°C . – MS: $m/e = 267 (M^+)$. – IR (KBr): 3330, 3200 (νNH_2), 1177, 1090 ($\nu\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

4b: Ausb. 1.59 g (89%), Schmp. 191°C . – MS: $m/e = 267 (M^+)$. – IR (KBr): 3400, 3310, 3170 (νNH_2), 1175, 1139, 1075 ($\nu\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (267.3) Ber. C 67.41 H 4.90 N 15.72 **4a**: Gef. C 67.15 H 4.79 N 15.46

4b: Gef. C 67.18 H 4.78 N 15.52

2-Amino-7-methylphenazin (**5b**): 0.3 g (1.3 mmol) 2-Chlor-7-methylphenazin¹⁵), 4 ml konz. wäßriges Ammoniak und 6 ml Ethanol werden im Bombenrohr 18 h auf 214°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 4proz. Salzsäure extrahiert und die rote Lösung filtriert. Das Filtrat wird mit wäßrigem Ammoniak alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Nach Trocknen und Abziehen des Benzols Ausb. 0.030 g (11%), braunes kristallines Pulver, Schmp. 141°C .

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (209.3) Ber. C 74.62 H 5.30 N 20.08 Gef. C 74.43 H 5.11 N 19.82

¹⁾ M. J. Haddadin und C. H. Issidorides, Tetrahedron Lett. **1965**, 3253.

²⁾ M. J. Haddadin und C. H. Issidorides, Heterocycles **4**, 767 (1976).

³⁾ K. Ley und F. Seng, Synthesis **1975**, 415.

⁴⁾ K. Ley, F. Seng, U. Eholzer, R. Nast und R. Schubart, Angew. Chem. **81**, 569 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 596 (1969).

⁵⁾ M. J. Abu El-Haj, B. W. Dominy, J. D. Johnston, M. J. Haddadin und C. H. Issidorides, J. Org. Chem. **37**, 589 (1972).

- 6) Chas. Pfitzer u. Co., Inc., New York (Erf. J. D. Johnston und M. J. Abu El-Haj), D.O.S. 1927 473 (1970) [Chem. Abstr. 72, 79100 a (1970)].
- 7) M. L. Edwards, R. E. Bambury und H. K. Kim, J. Heterocycl. Chem. 13, 653 (1976).
- 8) H. Harms, Handbuch der Farbstoffe für die Mikroskopie, Staufen-Verlag, Leverkusen 1974.
- 9) R. D. Lillie (Ed. H. J. Conn's), Biological Stains, 9. Auflage, Williams and Wilkins Comp., Baltimore 1977.
- 10) E. Ochiai, Aromatic Amine Oxides, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1967.
- 11) A. Lange, Dissertation, Univ. Freiburg 1980.
- 12) G. Gaertner, A. Graf und I. G. Holliman, Tetrahedron 18, 1105 (1962).
- 13) H.-H. Limbach, W. Seifert, E. Ohmes und H. Zimmermann, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 74, 966 (1970).
- 14) M. L. Edwards und R. E. Bambury, J. Heterocycl. Chem. 12, 835 (1975).
- 15) B. Cross, P. J. Williams und R. E. Woodall, J. Chem. Soc. (C) 1971, 2085.

[447/81]