

319. Neue, ungewöhnlich verlaufende Arylierungen der 1,5-Dihydroxy-4,8-diaminoanthrachinon-2,6-disulfonsäure mit Kresolen

von Jean-Marie Adam, Peter Hindermann und Tammo Winkler

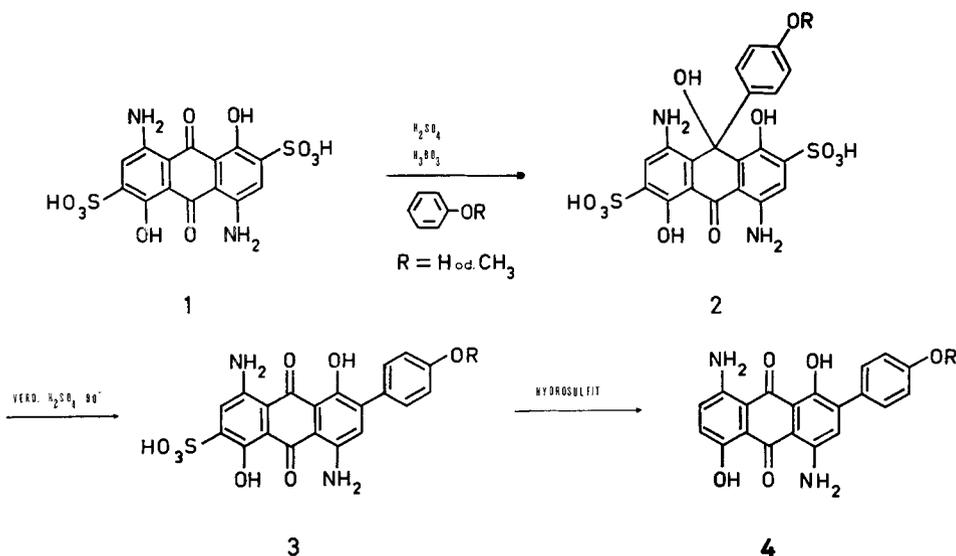
Farbenforschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(31. VIII. 76)

A novel course of a phenylation reaction of 1,5-dihydroxy-4,8-diaminoanthraquinone-2,6-disulfonic acid with cresols. – *Summary.* The arylation of 1,5-dihydroxy-4,8-diaminoanthraquinone-2,6-disulfonic acid with *m*-cresol in conc. sulfuric acid gives in the presence of boric acid a mixture of monosulfonic acids which differ in the substitution of the *m*-cresol moiety. The main product (**8**, 95%) is substituted at the *p*-position to the methyl group, the side product (**12**, 5%) at the *p*-position to the OH group. The monosulfonic acid **8**, which could not be isolated is further sulfonated under the reaction conditions to the disulfonic acid **9**. In the case of *o*-cresol, the cresol moiety is substituted in the *p*-position (**16**) to OH group and in the case of *p*-cresol in the *o*-position (**20**) to OH group. The obtained monosulfonic acids **16** and **20** resp. are partially sulfonated further under the reaction conditions. The new structures are elucidated by ¹H- and ¹³C-NMR. spectroscopy and the pattern of arylation reaction with phenol is discussed.

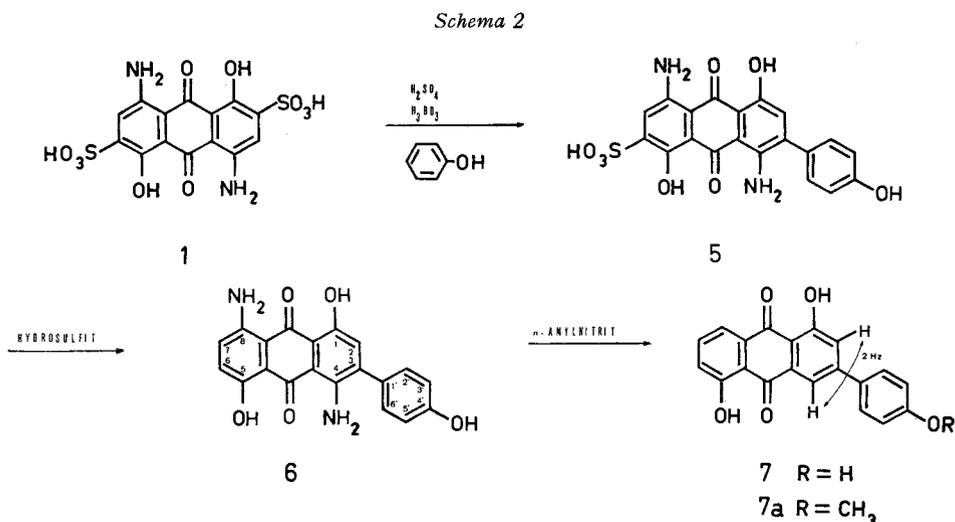
Im Jahre 1925 fand *Robert E. Schmidt* eine äusserst originelle Arylierungsreaktion von 1,5-Dihydroxy-4,8-diaminoanthrachinon-2,6-disulfonsäure mit Phenolen, Anisolen und Naphtholen. Diese Reaktion fand ihren Niederschlag in drei deutschen Patenten [1] und wurde von *R. E. Schmidt* folgendermassen formuliert: 1,5-Dihy-

Schema 1



droxy-4,8-diaminoanthrachinon-2,6-disulfonsäure (= Alizarinsaphirol B, **1**) reagiert bei 0–25° in konz. Schwefelsäure in Gegenwart von Borsäure mit Phenol oder Anisol unter Bildung des Anlagerungsproduktes **2**, welches sich durch Erwärmen mit verd. Schwefelsäure unter Abspaltung der 2ständigen Sulfogruppe (SO₂-Entwicklung) in die entsprechende 2-arylsubstituierte Monosulfonsäure **3** umlagert. Diese kann mit Hydrosulfit in alkalischem Medium unter Eliminierung der 6ständigen Sulfogruppe zum Pigment **4** reduziert werden.

Diese 3stufige Reaktion, kurz *R. E. Schmidtsche* Reaktion genannt, wurde bis zum Jahre 1971 in der Patentliteratur wie oben angegeben formuliert. Dann erfolgte eine grundlegende Änderung dieser Formulierung durch die spektroskopischen Arbeiten von *Venkataraman et al.* [2]. Diese Autoren konnten mit Hilfe der ¹H-NMR.-Spektroskopie eindeutig beweisen, dass die Arylierung nach den beschriebenen Verfahren nicht in 2-Stellung des Anthrachinonkernes, sondern in 3-Stellung erfolgt; die Arylgruppe befindet sich also nicht in *o*-Stellung zur OH-Gruppe sondern in *o*-Stellung zur NH₂-Gruppe. Die Beweisführung ging über die reduktive Abspaltung der beiden NH₂-Gruppen von **6** mit *n*-Amylnitrit und Bildung der Verbindung **7**¹⁾, die im NMR.-Spektrum eine *m*-Kopplungskonstante $J = 2$ Hz aufweist.



Diese Ausgangssituation veranlasste uns, die *R. E. Schmidtsche* Reaktion eingehender zu untersuchen, da bei den drei (*o*-, *m*- und *p*-) Kresolen ein abnormaler Verlauf der *R. E. Schmidtschen* Reaktion beobachtet wurde.

Die Arylierungen, insbesondere mit *m*-Kresol oder *m*-Kresolmethyläther, führen unerwartet in der ersten Isolierungsstufe zu einer Mischung einer Mono- und Disulfonsäure im Verhältnis von ca. 5:95. Mit Hilfe der ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektroskopie gelang es, in Ergänzung zu den Resultaten der indischen Autoren direkt in der Farb-

¹⁾ Die indischen Autoren verwendeten für ihre ¹H-NMR.-Untersuchungen nicht Verbindung **7**, sondern das entsprechende Anisolderivat **7a**, dessen *m*-Kopplungskonstante natürlich die gleiche ist ($J = 2$ Hz).

stoffmolekel, ohne Abbaureaktion, die Resultate von *Venkataraman et al.* bei der normalen *R. E. Schmidtschen* Reaktion zu bestätigen und im Falle der anormalen Reaktion die Konstitution der neuen Verbindungen zu beweisen.

Normale *R. E. Schmidtsche* Reaktion. - Zunächst wurde die Verbindung **6**, erhalten aus einer normalen Arylierung von Alizarinsaphirol B mit Phenol, ohne Eliminierung der beiden NH_2 -Gruppen direkt durch ^{13}C -NMR.-Spektroskopie untersucht. Die Spektren von **6** zeigen eine *m*-Kopplung zwischen $^{13}\text{C}(4)$ und $\text{H-C}(2)$ ($J = 8 \text{ Hz}$) (Fig. 1), eine *o*-Kopplung zwischen $^{13}\text{C}(1)$ und $\text{H-C}(2)$ ($J = 2,8 \text{ Hz}$) und eine weitere Kopplung ($J = 5 \text{ Hz}$), die nach Austausch mit D_2O verschwindet (Fig. 2). Die Arylierung erfolgt aufgrund dieser Spektren eindeutig in *o*-Stellung zur NH_2 -Gruppe, was die Formulierung von *Venkataraman et al.* bestätigt. Andererseits zeigt das ^1H -NMR.-Spektrum von **6** ein $AA'BB'$ -System, das einer Substitution in *p*-Stellung zur OH -Gruppe des Phenolrestes entspricht.

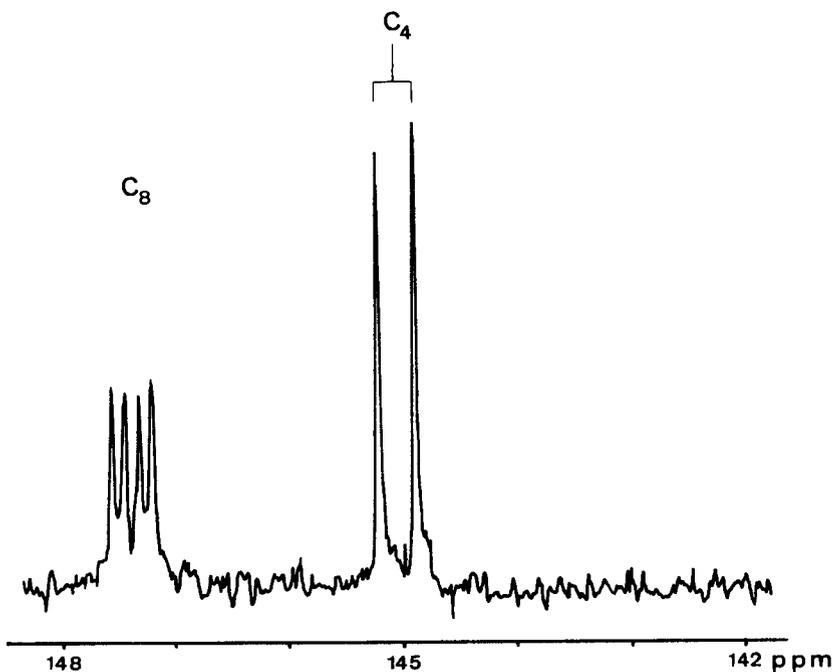
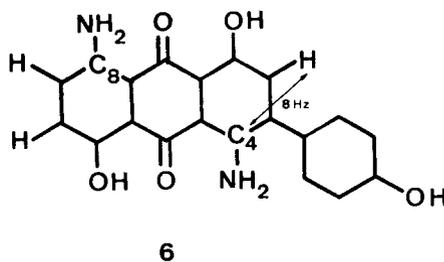
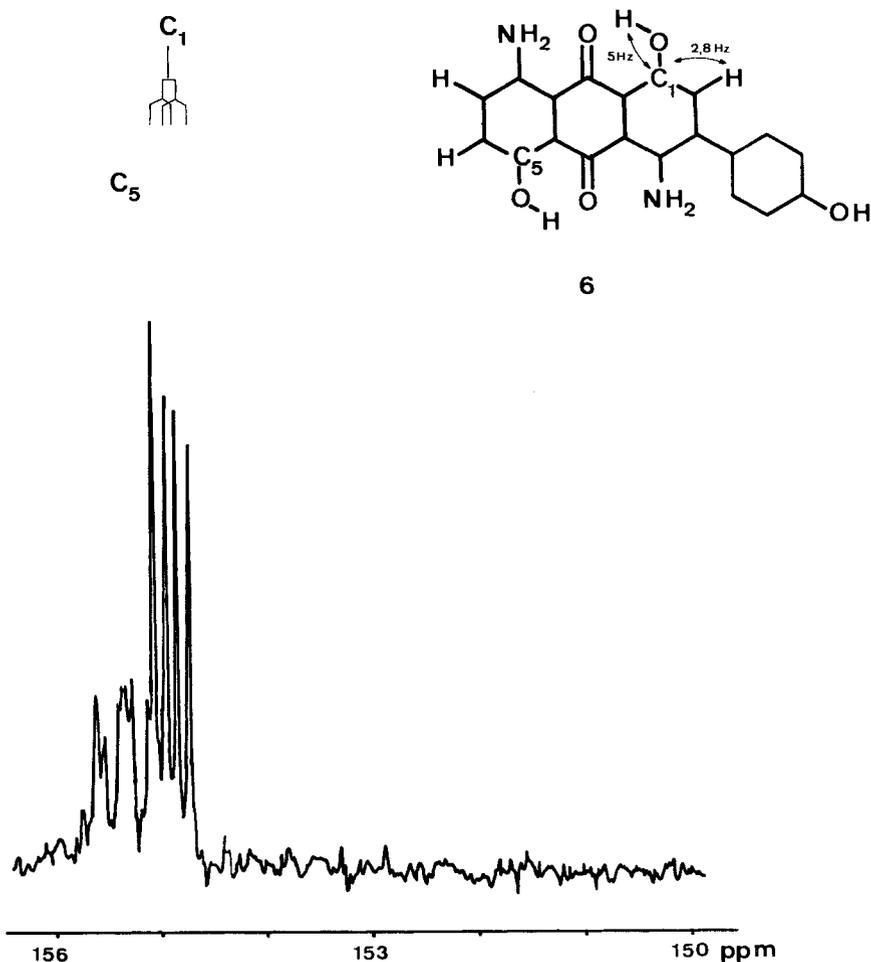
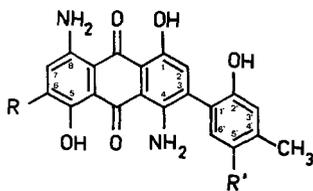


Fig. 1. ^{13}C -NMR.-Spektrum der Verbindung **6**

Fig. 2. ^{13}C -NMR.-Spektrum der Verbindung 6

Anormale R. E. Schmidtsche Reaktion. - Im Falle des *m*-Kresols ergaben sich unter den Bedingungen der R. E. Schmidtschen Reaktion folgende neue Resultate. Wie schon erwähnt, wird eine Mischung, bestehend aus einer Mono- und einer Disulfonsäure, erhalten. Dieses Gemisch kann durch fraktionierte Kristallisation und durch Säulenchromatographie in seine beiden Komponenten aufgespalten werden. Die zu 95% anfallende Disulfonsäure hat aufgrund einer Untersuchung mit ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektroskopie folgende unerwartete Struktur. Eine der beiden Sulfo- C_6H_4 -Gruppen befindet sich in 5'-Stellung des Kresolrestes, also in *o*-Stellung zur CH_3 -Gruppe und in *p*-Stellung zur OH-Gruppe des *m*-Kresolrestes, und die Verknüpfungsstelle *m*-Kresol-Anthrachinonkern befindet sich in 1'-Stellung, also in *o*-Stellung zur OH-Gruppe des *m*-Kresolrestes und in *p*-Stellung zur CH_3 -Gruppe (Formel 9).



9 R = R' = SO₃H

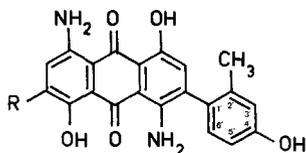
11 R = R' = H

Das ¹H-NMR.-Spektrum der Disulfonsäure **9** zeigt 4 Singulette, die 4 aromatischen Protonen entsprechen 6,77 ppm (H-C(3')), 6,97 (H-C(2)) 7,53 ppm (H-C(6')) und 7,73 ppm (H-C(7)).

Die Abwesenheit einer *o*- oder *m*-Kopplung bedeutet, dass eine der Sulfonsäuregruppen sich in 5'-Stellung des *m*-Kresolrestes befindet. Dieses Resultat wird noch durch folgende chemische Reaktion erhärtet: Die Sulfonsäuregruppe in 6-Stellung des Anthrachinonkerns wird mit Hydrosulfit in alkalischem Medium abgespalten, während die Sulfogruppe des Kresolrestes unter diesen Bedingungen erhalten bleibt und nur mit einer *ca.* 60proz. Schwefelsäure bei 110° eliminiert werden kann.

Der Ort der Substitution im Anthrachinonkern (C(3)) und im *m*-Kresolrest (C(1')) wurde nach Abspaltung der beiden Sulfogruppen durch das ¹³C-NMR.-Spektrum der Verbindung **11** bewiesen. Die *m*-Kopplung zwischen ¹³C(4) und H-C(2) (*J* = 8 Hz) und die *o*-Kopplung zwischen ¹³C(1) und H-C(2) (*J* = 2,5 Hz) zeigen eindeutig, dass die Arylierung in 3-Stellung des Anthrachinonkerns stattgefunden hat. Andererseits stimmen die beobachteten chemischen Verschiebungen der C-Atome des *m*-Kresols mit denjenigen Werten überein, die aufgrund der Angaben der Literatur [3] und des ¹³C-NMR.-Spektrums von **6** berechnet wurden (siehe Tabelle).

Die Monosulfonsäure **12**, die das erwartete Produkt nach Ablauf der normalen *R. E. Schmidtschen* Reaktion darstellt, aber nur zu *ca.* 5% neben der Disulfonsäure anfällt, wurde mit Hydrosulfit in alkalischem Milieu zur Verbindung **13** reduziert. Die isomeren Verbindungen **13** und **11** unterscheiden sich nach dem ¹³C-NMR.-Spek-



12 R = SO₃H

13 R = H

trum nur durch den Ort der Substitution im *m*-Kresolkern. Die beobachteten chemischen Verschiebungen der C-Atome des *m*-Kresolsystems von **13** stimmen mit den berechneten Werten überein (siehe Tabelle).

Chemische Verschiebungen der C-Atome des *m*-Kresolrestes (in ppm)

		C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	C(6')
11	Ber.	118,20	155,49	116,63	141,30	122,03	129,99
	Beob.	119,86	154,46	116,73	139,69	120,46	130,58
13	Ber.	127,20	138,99	116,63	157,80	113,03	129,99
	Beob.	125,87	138,99	117,24	157,77	113,50	130,62

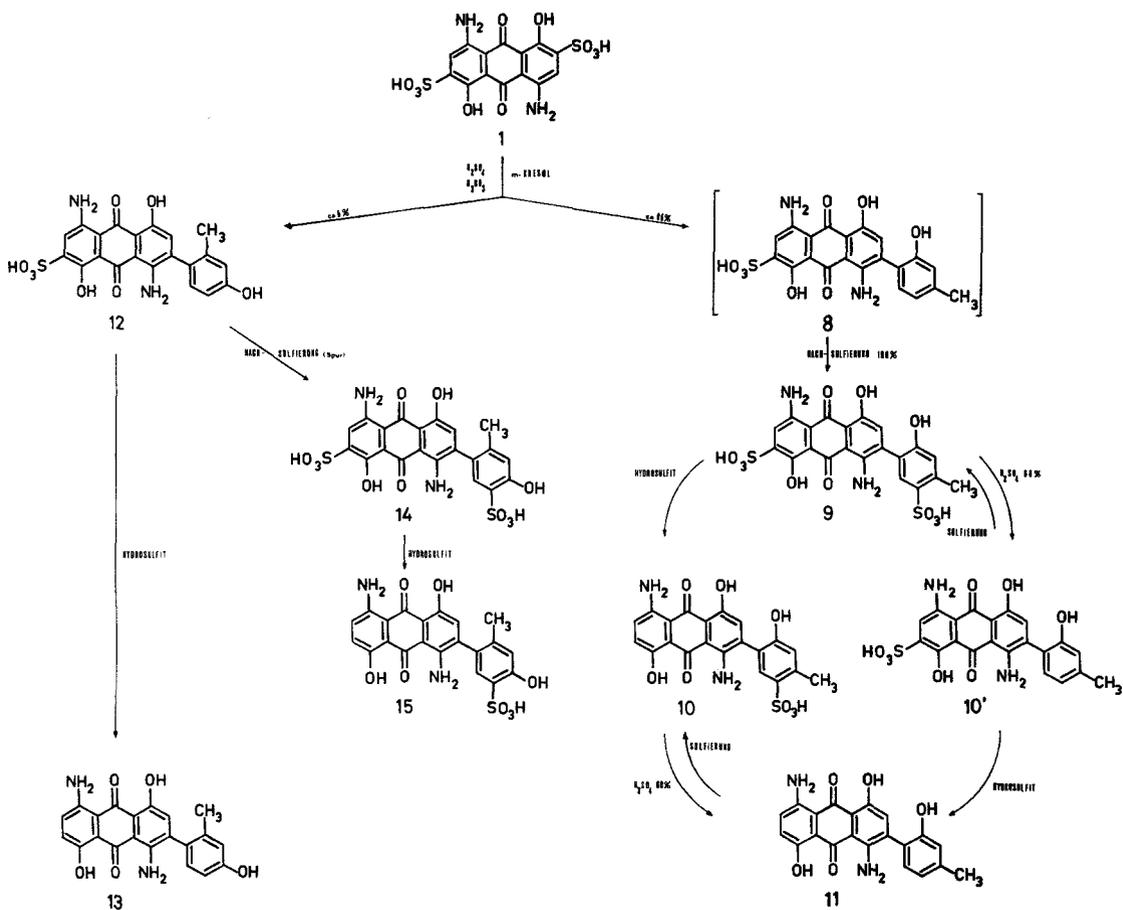
Die *R. E. Schmidtsche* Reaktion mit *m*-Kresol kann also aufgrund dieser Ergebnisse folgendermassen interpretiert werden (siehe *Schema 3*). Unter Eliminierung der 2ständigen Sulfogruppe findet eine Arylierung in 3-Stellung des Anthrachinonkerns, also in *o*-Stellung zu einer NH₂-Gruppe, statt. Die Verknüpfung tritt zu ca. 5% in *p*-Stellung zur OH-Gruppe des *m*-Kresolkerns (Verbindung **12**) und zu ca. 95% in *o*-Stellung zur OH-Gruppe des *m*-Kresols (Verbindung **8**) ein. Die Zwischenstufe **8** wird nicht isoliert, sondern unter den Bedingungen der *R. E. Schmidtschen* Reaktion (konz. Schwefelsäure) vollständig in die Disulfonsäure **9** übergeführt.

Die zwei Sulfogruppen der Verbindung **9** können unter Bildung des entsprechenden unlöslichen Pigments **11** in folgender Weise abgespalten werden: die in 6-Stellung des Anthrachinonkerns vorhandene Sulfogruppe lässt sich in alkalisch wässrigem Medium mit Hydrosulfit entfernen, während die in 5'-Stellung des externen Phenylkerns stehende Sulfogruppe mit 55–65proz. Schwefelsäure bei 110° hydrolytisch abgespalten werden kann. Die Reihenfolge der Reaktionsschritte ist für die Pigmentbildung unbedeutend, so dass beide folgende Reaktionsfolgen gültig sind: **9** → **10** → **11** oder **9** → **10'** → **11**. **10'** ist demnach identisch mit der nichtisolierten Verbindung **8**. Umgekehrt bildet sich unter den Bedingungen der *R. E. Schmidtschen* Reaktion, also bei 0–25° konz. Schwefelsäure, aus Pigment **11**, die Monosulfonsäure **10** und aus **10'** die Disulfonsäure **9**; die verschiedenen Syntheseschritte werden somit klar ersichtlich.

Es wurde noch eine weitere interessante Reaktion beobachtet. Die zu ca. 5% gebildete Monosulfonsäure **12** wird unter den *R. E. Schmidtschen* Bedingungen unvollständig zur Disulfonsäure **14** weitersulfoniert. Letztere kann in Spuren im Rohprodukt des Arylierungsprozesses mit *m*-Kresol neben den beiden Hauptprodukten **12** und **9** chromatographisch nachgewiesen werden und ist isomer zu **9**. Die Disulfonsäure **14** verhält sich nun anders als die isomere Verbindung **9**. Die Sulfogruppe, die sich in 6-Stellung des Anthrachinonkerns befindet, kann leicht mit Hydrosulfit in alkalischem Medium, unter Bildung der Verbindung **15**, reaktiv abgespalten werden, während die externe Sulfogruppe – sie befindet sich im Gegensatz zu den Verbindungen **9** und **10** nicht in *p*-Stellung zur OH-Gruppe bzw. in *o*-Stellung zur CH₃-Gruppe, sondern in *o*-Stellung zur OH-Gruppe und in *p*-Stellung zur CH₃-Gruppe – sehr schwer hydrolysierbar ist. Aus Verbindung **15** kann durch saure Hydrolyse die Verbindung **13** nicht hergestellt werden, aber aus Verbindung **13** lässt sich unter den Bedingungen der *R. E. Schmidtschen* Reaktion teilweise die Monosulfonsäure **15** herstellen. Diese ist identisch mit der aus der Disulfonsäure **14** durch alkalische Reduktion erhaltenen Monosulfonsäure.

Es sei auch noch vermerkt, dass bei der Arylierung von **1** mit Phenol unter den Bedingungen der *R. E. Schmidtschen* Reaktion keine Sulfonierung am Phenolrest

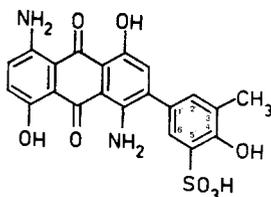
Schema 3



stattfindet. Das arylierte Produkt ist unter üblichen Sulfonierungsbedingungen (Oleum 5–10%) weiter sulfonierbar. Die Sulfo­gruppe befindet sich in *o*-Stellung zur OH-Gruppe und ist nicht mehr hydrolysierbar. In Spuren ist auch das meta-Sulfonierungsprodukt nachweisbar (ca. 1–2%), hier kann die Sulfo­gruppe hydrolytisch entfernt werden. Die aktivierende Wirkung der Methyl­gruppe, wie sie in den Kresolresten vorhanden ist, fehlt. Wenn an­statt von *m*-Kresol in der Arylierungsreaktion *o*- und *p*-Kresol verwendet werden, sind keine Stellungs­isomere in bezug der Stellung der OH-Gruppe zur Verknüpfungs­stelle Arylrest-Anthraquinonkern festzustellen.

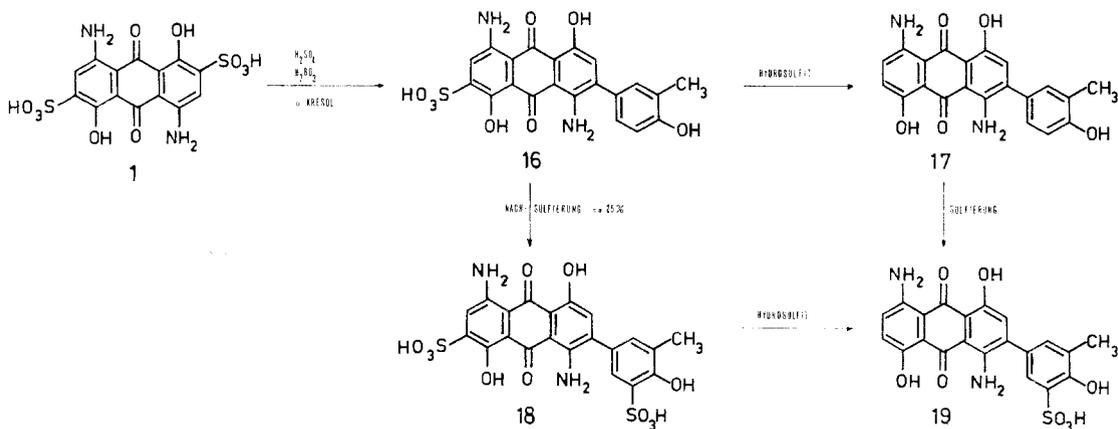
Die *R. E. Schmidtsche* Arylierungsreaktion führt mit *o*-Kresol zu einem Gemisch der Monosulfonsäure **16** und der Disulfonsäure **18** im Verhältnis von ca. 75:25 (Schema 4). Die Struktur von **16** wurde nach der reduktiven Abspaltung der Sulfo­gruppe mit Hydrosulfit zu **17** durch ¹³C-NMR.-Spektroskopie bewiesen. Die chemischen Verschiebungen der C-Atome des *o*-Kresol-Derivates (siehe exper. Teil) zeigen eine Verknüpfung in *p*-Stellung zur OH-Gruppe.

Durch alkalische Einwirkung von Hydrosulfit auf die Disulfonsäure **18** entsteht die Monosulfonsäure **19**. Deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt 2 Dubletts: das Signal bei 7,26 ppm entspricht dem H-C(2'), dasjenige bei 7,45 ppm ($J = 2$ Hz) dem H-C(6') (siehe Formel **19**).

**19**

Die Monosulfonsäure **19** ist aber auch identisch mit dem Sulfonierungsprodukt von **17**. Dies konnte mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums eindeutig bewiesen werden und zeigt nun klar, dass bei der Reaktion mit *o*-Kresol keine Stellungsisomere auftreten; die OH-Gruppe steht in *p*-Stellung zur Verknüpfungsstelle. Es gelingt nicht, die Sulfogruppe der Monosulfonsäure mit 60proz. Schwefelsäure abzuspalten, was zum Pigment **17** führen würde. Ähnliche Verhältnisse trifft man beim Umsatz mit *p*-

Schema 4

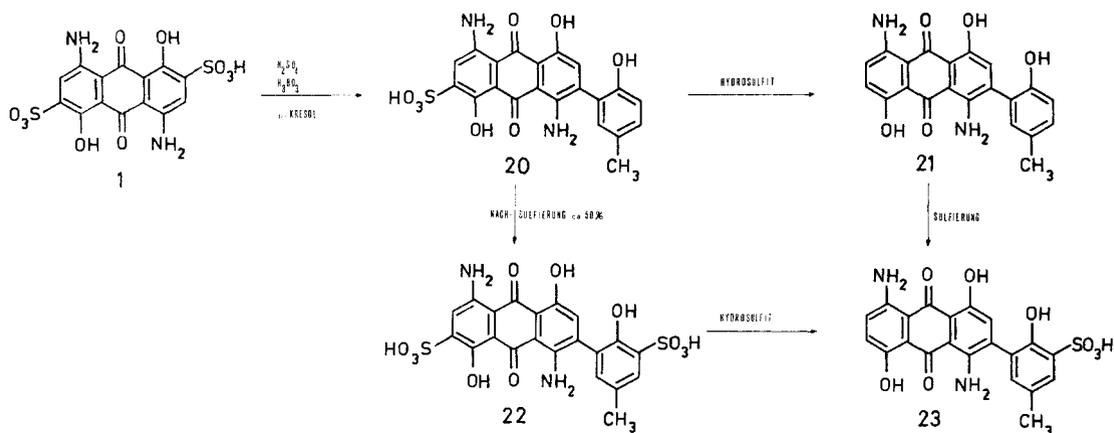


Kresol an. Auch bei diesem *R. E. Schmidtschen* Arylierungsprozess treten keine Stellungsisomere auf. Da die *p*-Stellung zur OH-Gruppe durch CH_3 besetzt ist, wird bei dieser Arylierung die *o*-Stellung zur OH-Gruppe als Verknüpfungsstelle mit dem Anthraquinonkern bevorzugt. Bei der Isolierung dieses Arylierungsproduktes erhält man ein Gemisch bestehend aus der Monosulfonsäure **20** und der Disulfonsäure **22** im Verhältnis von *ca.* 1:1 (Schema 5). Durch reduktiven Abbau mit Hydrosulfit wird aus **20** das Pigment **21** erhalten. Dessen $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum weist eindeutig auf eine Verknüpfung in *o*-Stellung zur OH-Gruppe hin. Die Sulfogruppe der Verbindung **22**, die sich in 6-Stellung des Anthraquinonkerns befindet, kann mit Hydrosulfit

leicht unter Bildung der Monosulfonsäure **23** reaktiv entfernt werden, während die Sulfo­gruppe im *p*-Kresolrest gegen Hydrolyse mit Schwefelsäure wiederum stabil ist. Somit kann Verbindung **23** nicht in das Pigment **21** übergeführt werden; umgekehrt gelingt aber die Sulfonierung des Pigments **21** zu einer Monosulfonsäure, deren ¹H-NMR.-Spektrum mit demjenigen der aus der Disulfonsäure **22** hergestellten Verbindung **23** übereinstimmt.

Zusammenfassend darf man sagen, dass die zur OH-Gruppe *o*-ständigen Sulfo­gruppen im externen aromatischen Kern der Verbindungen **14**, **15**, **18**, **19**, **22** und **23** – wahrscheinlich wegen Chelierung – nicht hydrolysierbar sind. Diese Verbindungen kommen deshalb für die Synthesen von Pigmenten nach der *R. E. Schmidtschen* Reaktion nicht in Betracht. Mit anderen Worten: *o*- und *p*-Kresol eignen sich nicht zur Synthese solcher Pigmente.

Schema 5

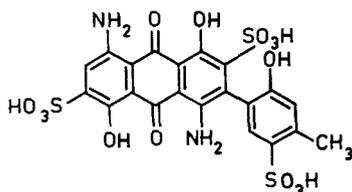


Diskussion des Arylierungsmechanismus. – Bei der Arylierung von 1,5-Dihydroxy-4,8-diaminoanthrachinon-2,6-disulfonsäure mit Phenol wurde beobachtet, dass das Produkt je nach der in der ersten Isolierungsphase angewendeten Temperatur verschieden ist. Bei den normalen Bedingungen einer *R. E. Schmidtschen* Reaktion wird das erhaltene Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und die erhaltene, ca. 20proz. wässrige saure Lösung anschliessend auf eine Temperatur von 90° gebracht, wobei unter Bildung von schwefliger Säure die Monosulfonsäure **5** praktisch quantitativ ausfällt. Wird dagegen nach dem Aufgiessen auf Eis die Reaktionslösung mehrere Stunden auf Raumtemperatur gehalten, fällt neben sehr geringen Mengen der Monosulfonsäure **5**, eine neue Disulfonsäure aus. Für diese in der Literatur noch nicht beschriebene Disulfonsäure konnte mit Hilfe des ¹H-NMR.-Spektrums die Formel **27** abgeleitet werden. Die Disulfonsäure **27** ist in 20proz. Schwefelsäure stabil und kann beispielsweise durch Erwärmen auf 90° nicht in die Monosulfonsäure **5** übergeführt werden. Sie kann also nicht als Zwischenprodukt bei der Bildung der Monosulfonsäure **5** auftreten.

Tatsache, dass die gleichzeitige Arylierung in 3- und 7-Stellung bis jetzt nicht realisiert werden konnte.

Verbindung **26** wurde isoliert, konnte jedoch, wegen ihrer Schwerlöslichkeit, spektroskopisch noch nicht untersucht werden. Bei 90° wird sie thermisch zur Verbindung **5** desulfoniert. Es entweicht schweflige Säure, und der Borsäurekomplex wird hydrolysiert. Bei Raumtemperatur scheint dagegen, dass unter Hydrolyse des Borsäurekomplexes und Reoxydation der Leukoform die Disulfonsäure **27** gebildet wird, wobei die normale Monosulfonsäure **5** nur in untergeordneter Menge in Erscheinung tritt.

Im Falle einer Arylierung mit *m*-Kresol sollte man bei Raumtemperatur und gleichen Versuchsbedingungen eine Trisulfonsäure der Formel



erwarten. Diese Trisulfonsäure konnte chromatographisch nachgewiesen werden, jedoch gelang ihre Isolierung bis jetzt nicht.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. NMR.-Spektren: die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm, Bezugssignal Tetramethylsilan; $\delta_{\text{TMS}} = 0$), die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett, *br.* = breit. Anordnung der $^1\text{H-NMR}$ -Daten: chemische Verschiebungen in ppm (Signalform, Kopplungskonstante J , Anzahl Protonen, Zuordnung), $^{13}\text{C-NMR}$: chemische Verschiebungen in ppm (Kopplungskonstante $J(\text{C-H})$, Zuordnung).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-6-sulfonsäure (5). In eine Lösung von 21,6 g Orthoborsäure in 800 g 96proz. Schwefelsäure werden bei 45° 43 g **1**, 5-Dihydroxy-4,8-diaminoanthrachinon-2,6-disulfonsäure (**1**) eingetragen. Nachdem alles gelöst ist, kühlt man die Mischung auf 5–8° ab, trägt bei dieser Temp. 11,3 g Phenol ein und rührt 3 Std. bei 5–8° weiter. Die Reaktionsmasse wird dann in 4 l Eis/Wasser gegossen und die erhaltene gelbe, wässrige Anschlämmung 2 Std. auf 90–95° erhitzt. Die Monosulfonsäure **5** scheidet sich unter Entweichen von schwefliger Säure ab. Man lässt erkalten, saugt ab und wäscht mit wenig Wasser neutral.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (6). Die rohe Monosulfonsäure **5** wird in 700 ml Wasser eingetragen und mit NaOH bis pH 7 gelöst. Nach Zusatz von 140 ml Pyridin und 40 ml einer 25proz. Ammoniaklösung wird die Lösung auf 90° erhitzt und innerhalb 1 Std. mit 180 ml einer 10proz. wässrigen Natriumhydrogensulfidlösung tropfenweise versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 23 g. Smp. über 300° (Zers.) (aus Nitrobenzol). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, DMSO-d_6): 6,94 (*s*, 1 H, H–C(2)); 6,85–7,35 (*m*, 4 H, H–C(2'), H–C(6'), H–C(3'), H–C(5')); 7,12 und 7,18 (*AB*-System, $J = 8$, 2 H, H–C(6), H–C(7)); 7,55 (*s*, 2 H, NH_2); 7,97 (*s*, 2 H, NH_2); 9,79 (*s*, 1 H, HO–C(4')); 13,96 (*s*, 1 H, OH); 14,10 (*s*, 1 H, OH). – $^{13}\text{C-NMR}$. (DMSO-d_6): 186,32 (C=O); 185,60 (C=O); 157,90 (C(4')); 155,33 (C(5)); 154,90 (C(1), $J_{\text{C(1),H-C(2)}} = 2,8$, $J_{\text{C(1),HO-C(1)}} = 5$); 147,38 (C(8)); 145,05

(C(4), $J_{C(4), H-C(2)} = 8$); 138,69 (C(3)); 130,09 (C(2'), C(6')); 128,08, 127,71 und 127,31 (C(2), C(6) und C(7)); 126,51 (C(1')); 115,93 (C(5'), C(3')); 113,50 und 112,85 (C(9a) und C(10a)); 108,58 und 107,78 (C(4a) und C(8a)).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-4'-methylphenyl)-anthrachinon-6,5'-disulfonsäure (9) und *1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-6-sulfonsäure (12)*. Es werden 43 g **1** und 13 g *m*-Kresol (anstelle des Phenols) wie bei der Herstellung von **5** umgesetzt. Das feuchte Nutschgut wird in 600 ml Wasser eingetragen, mit NaOH bis pH 7 gelöst, das Natriumsalz durch Zusatz von 15proz. NaCl-Lösung ausgeschieden, abfiltriert, mit 200 ml einer 15proz. wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet. Es werden 45,8 g einer rohen Mischung erhalten, die nach DC. aus einem Gemisch der Disulfonsäure **9** und der Monosulfonsäure **12** im Verhältnis *ca.* 95:5 besteht. Die beiden Säuren wurden folgendermassen getrennt: 45,6 g Rohprodukt werden in 490 ml 80proz. heissem Pyridin gelöst; durch Abkühlen kristallisiert die reine Disulfonsäure **9** aus. (Das Filtrat, welches noch viel von der Disulfonsäure enthält, wird zur Isolierung von **12** aufbewahrt). Ausbeute 26,3 g. $C_{21}H_{14}Na_2N_2O_{11}S_2$. - 1H -NMR. (100 MHz, DMSO- d_6): 2,52 (*s*, 3H, $H_3C-C(4')$); 6,77 (*s*, 1H, $H-C(3')$); 6,97 (*s*, 1H, $H-C(2)$); 7,53 (*s*, 1H, $H-C(6')$); 7,73 (*s*, 1H, $H-C(7)$); 7,4 und 8,1 (*s*, *br.*, je 2H, 2NH₂); 9,8 (*s*, 1H, $HO-C(2')$); 14,12 (*s*, 1H, $HO-C(1)$); 15,01 (*s*, 1H, $HO-C(5)$).

Zur Isolierung der Monosulfonsäure **12** wird die Pyridin-Mutterlauge zur Trockene eingedampft, der Rückstand (19 g) mit Essigester/Pyridin/Wasser 70:25:15 kochend extrahiert und die Lösung kalt filtriert. Nach dem Einengen des Filtrates erhält man 2,9 g der rohen Monosulfonsäure **12**.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (13). 2,7 g rohes **12** werden in 45 ml Wasser und 45 ml Pyridin bei 90° gelöst. Nach Zusatz von 2,5 ml einer 25proz. Ammoniaklösung werden innerhalb 20 Min. 8,5 ml einer 10proz. wässrigen Natriumhydrogensulfid-Lösung zugetropfelt. Der Niederschlag wird kalt abgesaugt, mit Wasser farblos gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,75 g **13**. Zur Reinigung werden 0,5 g an der 100fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Pyridin/DMF 75:20:5 werden 0,35 g der einheitlichen Substanz eluiert, die nach Kristallisation aus Nitrobenzol 0,22 g reines **13** ergibt. *Sm.* 302-303°. $C_{21}H_{16}N_2O_5$. - ^{13}C -NMR. (DMSO- d_6): 186,39 (C=O); 185,80 (C=O); 157,77 (C(4')); 155,34 (C(5)); 154,67 (C(1), $J_{C(1), H-C(2)} = 2,5$, $J_{C(1), HO-C(1)} = 5$); 147,48 (C(8)); 145,40 (C(4), $J_{C(4), H-C(2)} = 8$); 138,99 (C(2')); 137,40 (C(3)); 130,62 (C(6')); 128,46, 128,20 und 127,40 (C(2), C(6) und C(7)); 125,87 (C(1')); 117,24 (C(3')); 113,50 (C(5')); 113,50 und 113,20 (C(9a) und C(10a)); 108,37, 107,78 (C(4a) und C(8a)); 19,38 ($H_3C-C(2')$).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-4'-methylphenyl)-anthrachinon-5'-sulfonsäure (10). 17,65 g der Disulfonsäure **9** werden in 260 ml Wasser bei 90° gelöst. Nach Zusatz von 12 ml einer 25proz. Ammoniaklösung werden innerhalb 55 Min. 78 ml einer 10proz. wässrigen Natriumhydrogensulfid-Lösung zugetropfelt. Das ausgefallene Produkt wird bei 40° abfiltriert und mit warmer 4proz. NaCl-Lösung farblos gewaschen und getrocknet. Ausbeute 12,9 g **10** (nach dem Umkristallisieren aus Pyridin: 10,5 g). $C_{21}H_{15}NaN_2O_8S$. - 1H -NMR. (100 MHz, DMSO- d_6): 2,52 (*s*, 3H, $H_3C-C(4')$); 6,78 (*s*, 1H, $H-C(3')$); 6,96 (*s*, 1H, $H-C(2)$); 7,17 und 7,19 (*AB*-System, $J = 8$, 2H, $H-C(6)$ und $H-C(7)$); 7,54 (*s*, $H-C(6')$).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-4'-methylphenyl)-anthrachinon-6-sulfonsäure (10'). 58 g der Disulfonsäure **9** werden in 1 l 60proz. Schwefelsäure 3 Std. bei 110° gekocht und anschliessend bei 40° auf ein Gemisch von 3 l Eis/10proz. NaCl-Lösung 1:1 gegossen. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Das feuchte Nutschgut wird in 2 l Wasser eingetragen, mit NaOH neutralgestellt und mit 10% NaCl ausgesalzen. Das ausgefallene Natriumsalz von **10'** wird abgenutscht und getrocknet. Ausbeute 45 g (nach Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser 4:1 = 17 g). - 1H -NMR. (100 MHz, DMSO- d_6): 2,29 (*s*, 3H, $H_3C-C(4')$); 6,70-6,85 (*m*, 2H, $H-C(3')$ und $H-C(5')$); 6,97 (*s*, 1H, $H-C(2)$); 7,05 (*d*, $J = 8$, 1H, $H-C(6')$); 7,73 (*s*, 1H, $H-C(7)$).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-4'-methylphenyl)-anthrachinon (11). a) Aus **10**. 48 g der Monosulfonsäure **10** werden in 1 l 60proz. Schwefelsäure von 110° 3 Std. angerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch in 1 l Eis/Wasser gegossen, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 34 g **11**. Das Rohprodukt wird in wenig

heissem Pyridin gelöst, mit Wasser ausgefällt, abgenutscht und getrocknet: 25,5 g reines **11**. Smp. 307° (aus Nitrobenzol). $C_{21}H_{16}N_2O_5$. – ^{13}C -NMR. (DMSO- d_6): 186,30 (C=O); 185,80 (C=O); 155,29 (C(5)); 154,62 (C(1)), $J_{C(1),H-C(2)} = 2,5$, $J_{C(1),HO-C(1)} = 5$; 154,46 (C(2')); 147,39 (C(8)); 145,65 (C(4)), $J_{C(4),H-C(2)} = 8$; 139,69 (C(4')); 136,96 (C(3)); 130,58 (C(6')); 128,96, 128,12 und 127,27 (C(2), C(6) und C(7)); 120,46 C(5'); 119,86 (C(1')); 116,73 (C(3')); 113,55 und 113,02 (C(9a) und C(10a)); 108,24 und 107,84 (C(4a) und C(8a)); 20,93 ($H_3C-C(4')$).

b) Aus **10'**: 48 g der Monosulfonsäure **10'** werden in 1 l Wasser bei 90° gelöst. Nach Zusatz von 40 ml einer 25proz. Ammoniaklösung werden innerhalb 40 Min. 200 ml einer 10proz. Natriumhydrosulfitlösung zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 31 g **11**. Das Rohprodukt wird analog dem Verfahren a) gereinigt und aus Nitrobenzol kristallisiert: 17,9 g, Smp. 307° (keine Schmelzpunktdepression mit dem Produkt des Verfahrens a); eine Mischung im Verhältnis 1:1 der beiden Isomere **11** und **13** gibt eine Schmelzpunktdepression von ca. 30°).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-6,5'-disulfonsäure (14) und *1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-5'-sulfonsäure (15)*. Die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel des rohen Gemisches von **9** und **12** zeigt neben diesen beiden Produkten eine Spur der Disulfonsäure **14**. R_F -Werte (Essigester/DMF/Wasser 70:25:10): **9**: 0,07; **12**: 0,52; **14**: 0,20. Die Struktur der Disulfonsäure **14** wurde in folgender Weise bewiesen: Das **9**, **12** und **14** enthaltende rohe Gemisch gibt nach Reduktion mit Hydrosulfit **10** (aus **9**), **13** (aus **12**) und **15** (aus **14**). R_F -Werte (Essigester/DMF/Wasser 70:25:10): **10**: 0,40; **13**: 1,00; **15**: 0,58. Durch Behandlung des reinen Pigmentes **13** unter den Bedingungen der Schmidtschen Reaktion erhält man neben der unsulfonierten Base eine Monosulfonsäure, die den gleichen R_F -Wert (0,58) wie die Verbindung **15** zeigt.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(3'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-6-sulfonsäure (16) und *1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(3'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-6,5'-disulfonsäure (18)*. 43 g **1** werden analog dem Verfahren für die Herstellung von **5** mit 13 g *o*-Kresol umgesetzt; nach Isolierung des Natriumsalzes werden 62,2 g eines rohen Produktes erhalten, welches aus einem Gemisch der Monosulfonsäure **16** und der Disulfonsäure **18** im Verhältnis von ca. 75:25 besteht. Die beiden Säuren wurden folgendermassen getrennt: 62,2 g Rohprodukt werden in 12 l Wasser eingetragen und nach Zusatz von 1% NaCl wird die Suspension unter ganz schwachem Vakuum abgenutscht und mit 7 l einer 1proz. NaCl-Lösung gewaschen. (Die Mutterlaugen werden zur Isolierung von **18** aufbewahrt.) Das Nutschgut wird in 3 l Wasser angeschlämmt und bei 90° mit 3 l einer 2proz. NaCl-Lösung versetzt. Die Suspension wird heiss abgesaugt und mit einer 1proz. NaCl-Lösung praktisch farblos heiss gewaschen und getrocknet. Ausbeute 25,5 g rohe Monosulfonsäure **16**, $C_{21}H_{15}NaN_2O_8S$.

Die Mutterlaugen werden auf 1,8 l eingengt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit einer 5proz. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Ausbeute 10,3 g rohe Disulfonsäure **18**. Zur Reinigung von **18** werden 9 g an der 100fachen Menge Kieselgel mit Essigester/DMF/Wasser 70:25:10 chromatographiert. Durch Eindampfen der DC.-einheitlichen Fraktionen wird ziemlich reines **18** erhalten. Ausbeute 6,1 g (aus 80proz. Alkohol kristallisierbar). $C_{21}H_{14}Na_2N_2S_2O_{11}$.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(3'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (17). 24 g der Monosulfonsäure **16** werden analog dem Verfahren für die Herstellung **6** mit Hydrosulfit reduziert. Es werden 17,5 g rohes **17** erhalten. Zur Reinigung von **17** werden 17,5 g an der 100fachen Menge Kieselgel mit Benzol/Pyridin/Aceton 80:10:10 chromatographiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Nitrobenzol umkristallisiert: 13,4 g reines **17**, Smp. 330–302°. $C_{21}H_{16}N_2O_5$. – ^{13}C -NMR. (DMSO- d_6): 186,3 (C=O); 185,6 (C=O); 156,1 (C(4')); 155,3 (C(5)); 155,0 (C(1)); 147,4 (C(8)); 145,1 (C(4)); 138,9 (C(3)); 131,1 (C(2')); 128,0 127,6 und 127,2 (C(2), C(6), C(7) und C(6')); 126,4 (C(1')); 124,7 (C(3')); 115,2 (C(5')); 113,6 und 112,8 (C(9a) und C(10a)); 108,5 und 107,9 (C(4a) und C(8)); 16,0 ($H_3C-C(3')$).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(3'-methyl-4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-5'-sulfonsäure (19). a) Aus **18**. 5 g der Disulfonsäure **18** werden analog dem Verfahren für die Herstellung von **10** mit Hydrosulfit reduziert. Es werden 3 g der Monosulfonsäure **19** erhalten, die aus Alkohol kristallisiert werden kann. $C_{21}H_{15}NaN_2O_8S$. – 1H -NMR. (100 MHz, DMSO- d_6): 2,25 (s, 3H, $H_3C-C(3')$); 6,94 (s, 1H, H—C(2)); 7,16 und 7,20 (AB-System, J = 8, 2H, H—C(6) und H—C(7)); 7,26 (d,

$J = 2$, 1H, H—C(2'')); 7,45 (d , $J = 2$, 1H, H—C(6'')); 7,5 und 8,0 (s , br., je 2H, 2NH₂); 10,86, 13,95 und 14,07 (s , je 1H, 3OH).

b) *Aus 17*. In 20 g 96proz. Schwefelsäure werden bei 5–8° 1,8 g der reinen Base **17** eingetragen und 3 Std. bei 5–8° gerührt (*Schmidtsche* Bedingungen); die Sulfonierung kann dann durch DC. schon nachgewiesen werden. Es wird noch 20 Std. bei RT. gerührt, dann auf 100 g Eis gegossen, und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Das Nutschgut wird in 50 ml Wasser eingetragen, mit NaOH neutralgestellt und mit 10% NaCl ausgesalzen; 2,2 g **19**. Die ¹H-NMR.-Spektren (100 MHz, DMSO-d₆) der Verbindungen **19** aus **17** und aus **18** stimmen überein.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)-anthrachinon-6-sulfonsäure (20) und **1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)-anthrachinon-6,3'-disulfonsäure (22)**. 43 g **1** werden analog dem Verfahren für die Herstellung von **5** mit 13 g *p*-Kresol umgesetzt und nach Isolierung des Natriumsalzes 44,2 g Rohprodukt erhalten, welches aus einem Gemisch der Monosulfonsäure **20** und der Disulfonsäure **22** im Verhältnis von ca. 50:50 besteht. Die beiden Säuren werden folgendermassen voneinander getrennt: 44,2 g des Gemisches werden an der 100-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester/DMF/Wasser 70:25:10 wird zuerst die Monosulfonsäure **20**, dann die Disulfonsäure **22** eluiert. Durch Eindampfen der DC.-einheitlichen Fraktionen werden 19,7 g reine Monosulfonsäure **20** und 18,1 g reine Disulfonsäure **22** erhalten.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)-anthrachinon (21). 11,1 g der Monosulfonsäure **20** werden analog dem Verfahren für die Herstellung **6** mit Hydrosulfit reduziert. Es werden 7,9 g der Base **21** erhalten, Smp. 272–273° (aus Nitrobenzol). C₂₁H₁₆N₂O₅. - ¹³C-NMR. (DMSO-d₆): 186,34 (C=O); 185,85 (C=O); 155,29 (C(5)); 154,59 (C(1)); 152,30 (C(2')); 147,43 (C(8)); 145,50 (C(4)); 137,05 (C(3)); 130,99 und 130,58 (C(6') und C(4')); 128,90, 128,23 und 127,34 (C(2), C(6) und C(7)); 128,16 (C(5')); 122,39 (C(1')); 116,08 (C(3')); 113,54 und 113,05 (C(9a) und C(10a)); 108,23 und 107,83 (C(4a) und C(8a)); 19,98 (H₃C—C(5')).

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)-anthrachinon-3'-sulfonsäure (23). a) *Aus 22*. 13,1 g der Disulfonsäure **22** werden in 550 ml heissem Wasser und 11 ml einer 25proz. Ammoniaklösung bei 90° gelöst. Dann werden innerhalb 40 Min. 60 ml einer 10proz. wässrigen Natriumhydrosulfitlösung zugetropft und das Gemisch auf 20° abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und in 150 ml heissem Wasser gelöst; die Lösung wird mit Tierkohle versetzt, über Hyflo filtriert und auf ca. 70 ml eingengt, wobei das Produkt ausfällt; Ausbeute: 4 g **23**. C₂₁H₁₅NaN₂O₈S. - ¹H-NMR. (100 MHz, DMSO-d₆): 2,30 (s , 3H, H₃C—C(5')); 7,00 (s , 1H, H—C(2)); 7,06 (d , $J = 2$, 1H, H—C(6')); 7,17 und 7,19 (*AB*-System, $J = 8$, 2H, H—C(6) und H—C(7)); 7,46 (d , $J = 2$, 1H, H—C(4')); 10,75, 13,96 und 14,04 (s , je 1H, 3OH).

b) *Aus 21*. Analog dem Verfahren b) für die Herstellung von **19** werden aus 1,8 g der Base **21** 1,9 g der Monosulfonsäure **23** erhalten. Die ¹H-NMR.-Spektren (100 MHz, DMSO-d₆) der Verbindung **23** aus **21** und aus **22** stimmen überein.

1,5-Dihydroxy-4,8-diamino-3-(4'-hydroxyphenyl)-anthrachinon-2,6-disulfonsäure 27. Man fährt wie bei der Herstellung von **5** mit 43 g **1** und 11,3 g Phenol; nach 3 Std. bei 5–8° wird die Reaktionsmasse in 1 kg Eis gegossen und die erhaltene Lösung 24 Std. bei RT. gerührt, wobei die Disulfonsäure **27** ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 15proz. NaCl-Lösung gewaschen. Das Nutschgut wird anschliessend in 500 ml Wasser angeschlämmt, mit NaOH neutralgestellt und mit 10% NaCl ausgesalzen; Ausbeute: 26,1 g rohe Disulfonsäure **27**. Zur Reinigung wird die rohe Disulfonsäure 2mal aus Pyridin/Wasser 1:1 umkristallisiert. C₂₁H₁₂Na₂N₂O₁₁S₂. - ¹H-NMR. (100 MHz, NaOD 2,5proz.): 7,0–7,30 (m , 4H, H—C(2'), H—C(6'), H—C(3') und H—C(5')); 7,66 (s , 1H, H—C(7)). Wenn das Filtrat von **27** 72 Std. weitergerührt wird, werden 10 g einer Mischung der Disulfonsäure **27** und der Monosulfonsäure **5** erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] IGFA-Patente DRP. 445 269, 446 563, 456 235 vom 17. 4. 1925.
 [2] E. D. Pandhare, V. B. Patil, A. V. Rama Rao & K. Venkataraman, Indian J. Chemistry 9, 1060 (1971).
 [3] J. B. Stothers, Carbon-13-NMR. Spektroskopie, Academic Press, New York 1972.