

Über 3,4-Benzoxanthen, 5. Mitt.*:

Direkte Substitution des 3,4-Benzoxanthons

Von

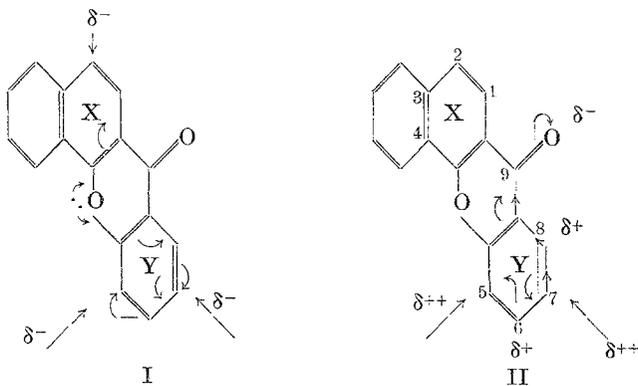
Munir Gindy und Monier Shaker Faltaous

Aus dem Chemistry Department, Cairo University, Giza (Ägypten)

(Eingegangen am 20. November 1962)

Direkte Nitrierung und direkte Bromierung von 3,4-Benzoxanthon greift das Molekül in ein und derselben Stellung an, welche jedenfalls nicht Stellung 7 ist.

In der Literatur findet sich bisher kein Hinweis auf einen Versuch einer Kernsubstitution des 3,4-Benzoxanthons. Um sie zu erreichen, sind drastische Bedingungen notwendig. Man kann dies auf den desaktivierenden Einfluß der im Molekül¹ befindlichen Carbonylgruppe zurückführen. Die induktiven und tautomeren Effekte sowohl der Carbonylgruppe als auch des Ring-Sauerstoffatoms können durch die folgenden Formeln I und II für die jeweiligen Zentren wiedergegeben werden:



* 4. Mitt.: Mh. Chem. **91**, 523 (1960).

¹ Vgl. die direkte Substitution in ähnlichen Molekülen:

(a) Xanthone: C. Graebe, Ann. Chem. **254**, 285 (1889); A. Baeyer, l. c. **372**, 80 (1910); S. Dhar, J. chem. Soc. [London] **109**, 745 (1916).

Demnach sollten die Kohlenstoffatome 2 im Ring (X) und 5 und 7 im Ring (Y) am ehesten einer direkten Substitution zugänglich sein (*Buu Hoï* und *Xuong*² ziehen für die Bromierung des 9-Benzal-3,4-benzoxanthon die Stellung 2 in Betracht, ohne jedoch die Struktur eindeutig beweisen zu können).

Die direkte Bromierung des 3,4-Benzoxanthon konnten wir nur durch Erhitzen einer Suspension von 3,4-Benzoxanthon und Brom in Wasser unter Druck erreichen. Es wurde ein Monobromderivat erhalten.

Die direkte Nitrierung gab ein Mononitro-3,4-benzoxanthon. Die Nitrogruppe war in die gleiche Stellung eingetreten wie das Brom bei der direkten Bromierung. Dies konnte durch Reduktion der Nitrogruppe, Diazotierung und Überführung in das Bromderivat bewiesen werden. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt dieser Verbindung und der oben erhaltenen erwiesen deren Identität.

Zur Aufklärung der Stellung, in welcher diese Substitution stattgefunden hatte, wurden verschiedene Versuche unternommen, sie brachten jedoch kein Ergebnis. Zum Beispiel ließen wir Brom-3,4-benzoxanthon mit Methyljodid nach *Fittig* unter verschiedenen Bedingungen reagieren, um das entsprechende Methylderivat zu erhalten, welches wir mit authentischen Produkten hätten vergleichen können^{3, 4, 5}. Leider wurde bei allen Versuchen die Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

Die *Ullmannsche* Kondensation zur Darstellung von Äthern, die wir auf die unten angegebenen Reaktionspartner anwandten, ließ entweder das Ausgangsmaterial unverändert oder aber die Halogenverbindungen reagierten nach *Ullmann* mit sich selber. Eingesetzt wurden (a) der Methylester der 3-Nitro- oder 5-Nitro-2-chlorbenzoesäure mit α -Naphthol^{6, 7}, (b) der Methylester der 3-Nitro- oder 5-Nitrosalicylsäure oder ihre Acetaminoderivate mit α -Bromnaphthalin³.

Darüber hinaus kann die Stellung 7 deshalb ausgeschlossen werden, weil das hier erhaltene Bromderivat sich durch die Mischschmelzprobe als nicht identisch mit einem authentischen 7-Brom-3,4-benzoxanthon⁵ erwies.

b) Phenanthrenchinon: *J. Schmidt* und *E. Junghans*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3556 (1904); *J. Schmidt* und *O. Spoun*, l. c. **55**, 1194 (1922); *A. Werner*, Ann. Chem. **321**, 336 (1902).

c) Anthrachinon: *M. Battegay* und *J. Claudin*, Chem. Zbl. **92**/III/107 (1921); *S. Dhar*, J. chem. Soc. [London] **117**, 1001 (1920).

² J. org. Chem. **16**, 1633 (1951).

³ *M. Gindy* und *I. M. Dwidar*, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1933.

⁴ *M. Gindy* und *I. M. Dwidar*, l. c. **1953**, 893.

⁵ *M. Gindy*, *M. S. Faltaous* und *I. M. Dwidar*, Mh. Chem. **91**, 523 (1960).

⁶ Cf. *W. Knapp*, J. prakt. Chem. [2] **146**, 113 (1936).

⁷ *A. A. Goldberg* und *H. A. Walker*, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1348.

Experimenteller Teil

Brom-3,4-benzoxanthon: Feingepulvertes 3,4-Benzoxanthon (0,5 g), Brom (0,32 g; Molverhältnis 1:1) und Wasser (10 ml) wurden im Bombenrohr eingeschmolzen und 12 Std. auf 100° erhitzt. Das erkaltete Produkt wurde abfiltriert, gewaschen (zuerst mit NaHSO₃-Lösung, dann mit Wasser) und aus Eisessig umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 218° (Ausb. 0,4 g = 63%), Schmelzpunktserniedrigung nach Mischen mit 7-Brom-3,4-benzoxanthon auf 192—213°.

C₁₇H₉O₂Br. Ber. C 62,7, H 2,7, Br 24,6. Gef. C 62,5, H 2,7, Br 23,6.

Es ist leicht löslich in Aceton, Benzol, Alkohol, Essigester und Dioxan, aber unlöslich in Wasser.

Nitro-3,4-benzoxanthon: Ein Gemisch von 0,6 ml HNO₃ (*d* 1,42, 2,2 Mol) und 0,2 ml H₂SO₄ (*d* 1,84) wird unter Rühren in eine kalte Lösung von 1 g 3,4-Benzoxanthon (1 Mol) in 20 ml Eisessig eingetragen. Man läßt langsam auf 20—25°C warm werden und erwärmt anschließend auf dem Wasserbad 30 Min., bis sich gelbe Kristallnadeln abscheiden. Nach Abkühlen filtriert man das gefällte Produkt ab, wäscht nach und kristallisiert aus Eisessig um. Die gelben Nadeln des Nitro-3,4-benzoxanthon zeigen einen Schmp. von 262° (Ausb. 0,8 g = 67%).

C₁₇H₉O₄N. Ber. C 70,1, H 3,0, N 4,81. Gef. C 70,0, H 2,9, N 4,97.

Es ist leicht löslich in Chloroform, wenig löslich in Aceton, Essigester, Essigsäure und Alkohol, unlöslich in Wasser.

Amino-3,4-Benzoxanthon: Eine Suspension des vorstehend beschriebenen Nitro-3,4-benzoxanthon (1 g; 1 Mol) und Zinn (4 g; 10 Mol) in 5 ml Wasser und 20 ml konz. HCl werden 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach werden weitere 21 ml konz. HCl anteilweise (je 3 ml HCl alle 30 Min.) hinzugefügt und das Erhitzen bis zum Verschwinden der gelben Färbung fortgesetzt. Nach Abkühlung filtriert man das ausgefallene Aminhydrochlorid ab und zersetzt mit verd. NaOH. Die freie Base wird wie üblich aufgearbeitet; sie läßt sich aus Aceton in Form orangefarbener Kristalle erhalten, Schmp. 242°.

C₁₇H₁₁O₂N. Ber. C 78,1, H 4,2, N 5,4. Gef. C 77,8, H 4,2, N 5,5.

Die Base ist löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln; ihre Lösung in Aceton zeigt grüne Fluoreszenz. Ausb. 80%.

0,5 g des Amins werden 1 Stde. mit einer Mischung von Essigsäureanhydrid, Eisessig und geschmolzenem Na-Acetat unter Rückfluß erhitzt und anschließend in Wasser gegossen. Die feste Ausfällung wird wie üblich aufgearbeitet und ergibt nach Kristallisation aus Benzol—Petroläther (50—60°) farbloses *Diacetamino-3,4-benzoxanthon*, Schmp. 238°. Ausb. 68%.

C₂₁H₁₅O₄N. Ber. C 73,0, H 4,3, N 4,0, COCH₃ 26,0.
Gef. C 72,9, H 4,3, N 4,0, COCH₃ 23,0.

Das *Monobenzoylderivat* erhält man auf die übliche Weise durch 20min. Schütteln des Amino-3,4-benzoxanthon (0,4 g) mit Benzoylchlorid (1 g) in 10proz. NaOH. Nach Aufarbeitung kristallisiert man das Benzoylamino-3,4-benzoxanthon, Schmp. 282—283°, aus Dioxan um. Ausb. 89%.

C₂₄H₁₅O₃N. Ber. C 78,9, H 4,1, N 3,8. Gef. C 78,5, H 4,2, N 4,1.

Hydroxy-3,4-benzoxanthon: Eine Suspension des obigen Amino-3,4-benzoxanthon (1 g; 1 Mol) in 50 ml 40proz. Schwefelsäure kühlt man auf 0—5° ab und diazotiert unter Rühren mit 0,5 g (= 2 Mol) NaNO₂ in 10 ml Wasser. Man läßt kurze Zeit bei 25°C stehen und hält dann die Mischung 1 Stde. bei starkem Kochen. Die Fällung wird kalt abfiltriert und durch Umfällen aus verd. KOH gereinigt. Aus Eisessig kristallisieren grünliche Kristalle von Hydroxy-3,4-benzoxanthon, Schmp. 305—307°, aus. Ausb. 30%.

C₁₇H₁₀O₃. Ber. C 77,9, H 3,8. Gef. C 77,8, H 3,8.

Das Diazoniumsalz ist löslich in kaltem Wasser, und seine Lösung kann man bei 20—25°, ohne daß merkliche Veränderungen eintreten, eine Nacht aufbewahren.

Brom-3,4-benzoxanthon: Amino-3,4-benzoxanthon (0,5 g, 1 Mol) wird, wie oben beschrieben, diazotiert. Nach Beendigung der Diazotierung wird bei 0—5° eine Lösung von 1,35 g Kupfer (I)-bromid (2,5 Mol) in 10 ml Bromwasserstoffsäure eingetropft. Man läßt die Temp. auf 25° ansteigen und erwärmt dann noch 30 Min. auf dem Wasserbad. Die Ausfällung filtriert man ab, wäscht nach (NaHSO₃) und entfärbt, indem man ihre Lösung in Essigester durch eine Al₂O₃-Säule (20 cm) laufen läßt. Aus Eisessig scheidet sich das Brom-3,4-benzoxanthon in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 218° ab. Der Misch-Schmp. mit einer durch direkte Bromierung erhaltenen Probe war nicht erniedrigt (s. oben). Ausb. 48%.

Jod-3,4-benzoxanthon: Amino-3,4-benzoxanthon wurde wie oben diazotiert (0,2 g, 1 Mol). 0,5 g KJ (in 10 ml Wasser) werden langsam unter Rühren in die gekühlte (0—5°) Diazoniumsalzlösung eingetragen. Man läßt stehen, bis sie Zimmertemp. angenommen hat und erhitzt dann auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Abscheidung einer dunkelbraunen Fällung. Diese wird wie üblich aufgearbeitet. Aus Benzol erhält man stäbchenförmige Kristalle des Jod-3,4-benzoxanthon, Schmp. 238—239°, die im Misch-Schmp. mit der Ausgangssubstanz eine Erniedrigung auf 203—209° zeigen. Ausb. 0,2 g (70%).

C₁₇H₉O₂J. Ber. C 54,9, H 2,4, J 34,1. Gef. C 55,2, H 2,4, J 34,5.

Die Verbindung ist gut löslich in Dioxan, schwer löslich in Benzol oder Eisessig und wenig löslich in Äthylalkohol.

Methylester der 5-Nitroacetylsalicylsäure: 5 g (1 Mol) 5-Nitrosalicylsäuremethylester, Essigsäureanhydrid (20 g) und geschmolzenes Na-Acetat (2 g) werden nach Mischung 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und unter Umrühren in Eiswasser gegossen (200 ml). Der ausfallende Festkörper wird abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Benzol—Petroläther (40—60°) umkristallisiert. Die farblosen Nadeln des 5-Nitroacetylsalicylsäuremethylesters schmelzen bei 76°. Ausb. 4,9 g (83%).

C₁₀H₉O₆N. Ber. C 50,2, H 3,78, N 5,8. Gef. C 50,0, H 3,7, N 5,75.

Die Verbindung ist wenig löslich in heißem Wasser, durch das sie bei längerem Stehen zum freien Phenol hydrolysiert wird, während die Lösung gleichzeitig eine gelbe Färbung annimmt.

5-Amino-acetylsalicylsäuremethylester: 3 g der obigen Nitroverbindung (1 Mol) wurden mittels Al-Amalgam (1,5 g) in Äther (100 ml) reduziert. Jedesmal, wenn während der 2stdg. Reaktion diese nachließ, wurden einige Tropfen Wasser hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde dann filtriert und

der Rückstand gut mit Äther gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel verjagt. Aus Benzol—Petroläther (50—60°) erhält man gelbe Kristalle von 5-Amino-acetylsalicylsäuremethylester, Schmp. 104°. Ausb. 1,6 g (61%).

$C_{10}H_{11}O_4N$ (209). Ber. C 57,85, H 5,3, N 6,7. Gef. (208) C 57,8, H 5,4, N 6,5.

Die Acetoxygruppe wurde bei Benützung aller anderen gebräuchlichen Reduktionsmittel zur freien Hydroxylgruppe hydrolysiert.

5-Acetamino-salicylsäuremethylester: 3 g 5-Nitrosalicylsäuremethylester (1 Mol) wurden in 150 ml Äther durch Al-Amalgam (1,5 g) reduziert; das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Benzol in gelben Nadeln, Schmp. 98°. Ausb. 80%. Die Kristalle wurden in 15 ml Pyridin aufgenommen, auf 0—5° gekühlt und 0,94 g Acetylchlorid (1 Mol) eingetragen. Man läßt 12 Stdn. stehen, gießt dann in kalte verd. Schwefelsäure (20 ml) und arbeitet den ausfallenden 5-Acetaminosalicylsäuremethylester wie gewöhnlich auf. Schmp. (aus Benzol) 147°. Ausb. 56%.

$C_{10}H_{11}O_4N$. Ber. C 57,9, H 5,3, N 6,7. Gef. C 57,9, H 5,3, N 6,6.

Vgl. *Gattermann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 1934 (1894) und *Einhorn* und *Hollandt*, Ann. Chem. **301**, 95 (1898).