

# Synthese von Derivaten des 2-Hydroxy-9-dimethylamino-9*H*-benzo[*a*]phenoxazoniumchlorids

Oxazine als Säure—Base-Indikatoren, 3. Mitt.<sup>1</sup>

Von

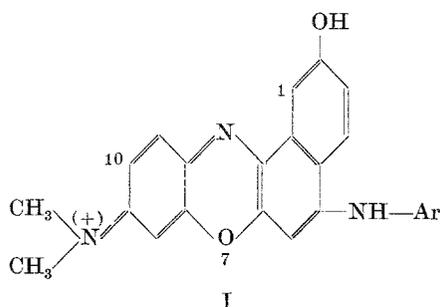
Z. Stránský und V. Stučka

Aus dem Institut für Organische, Analytische und Physikalische Chemie, Naturwissenschaftliche Fakultät der Palacký-Universität, Olomouc (ČSSR).

(Eingegangen am 20. Juli 1964)

Die Mitteilung befaßt sich mit der Darstellung von „Muscarin“-Derivaten mit aromatischen Aminen. Es wurden demnach Salze und Basen von 2-Hydroxy-5-arylamino-9-dimethylamino-9*H*-benzo[*a*]phenoxazonium (I) dargestellt. Die dargestellten Farbstoffe sollen als Indikatoren dienen.

2-Hydroxy-9-dimethylamino-9*H*-benzo[*a*]phenoxazoniumchlorid wurde von *Nietzki* und *Bossi*<sup>2</sup> hergestellt, welche die angeführte Verbin-

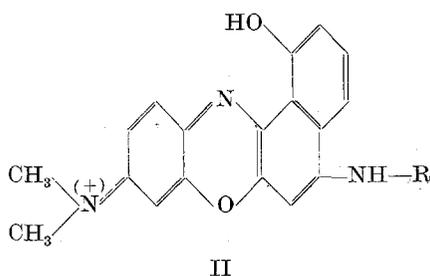


dung „Muscarin“ benannten. Diese Bezeichnung kommt zwar auch einem aus dem Fliegenpilz isolierten Alkaloid zu, wir werden aber in unserer

<sup>1</sup> 1. Mitt.: V. Stučka, Z. Stránský und E. Ružička, Collect. Czechoslov. Chem. Communic. **28**, 1399 (1963); 2. Mitt.: V. Stučka und Z. Stránský, Collect. Czechoslov. Chem. Communic. (im Druck).

<sup>2</sup> R. Nietzki und A. Bossi, Ber. dt. chem. Ges. **25**, 2994 (1892).

Arbeit der Einfachheit wegen diesen Namen benützen; unter dieser Bezeichnung wird der angeführte Farbstoff übrigens industriell hergestellt. Dieselben Autoren haben auch die Darstellung des 2-Hydroxy-5-anilino-9-dimethyl-amino-9*H*-benzo[*a*]phenoxazoniumchlorids beschrieben und führen an, daß man analog auch andere Derivate mit primären aromatischen Aminen und aliphatischen sekundären Aminen darstellen kann. Seit dieser Zeit wurde ähnlichen Verbindungen keine größere Aufmerksamkeit gewidmet, dagegen wurden analoge, vom Meldolablauf abgeleitete Derivate in einer Reihe von Arbeiten<sup>1, 3, 4</sup> synthetisiert. Ähnliche Verbindungen der allgemeinen Formel II,



(wo R = H oder Alkyl ist), wurden von Müller und Psaar<sup>5</sup> hergestellt. Alle angeführten Arbeiten waren auf Verwendung dieser Verbindungen als Farbstoffe eingestellt.

Zur Darstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I kann man verschiedene Methoden verwenden; wir haben die direkte Aminierung des „Muscarins“ durch aromatische Amine benützt. Arylaminoderivate des „Muscarins“ sind bedeutend schwieriger zugänglich als analoge Derivate von Meldolablauf und darum mußten zur Isolierung der Produkte geeignete Methoden verwendet werden.

### Experimenteller Teil

1. „Muscarin“ wurde in üblicher Weise durch Kondensation von p-Nitroso-dimethylanilin mit 2,7-Dihydroxynaphthalin (Umkristallisieren aus Äthylalkohol) hergestellt<sup>2</sup>.

2. *Aromatische Amine* waren Produkte des VE-Betriebes LACHEMA oder sie wurden in üblicher Weise hergestellt.

3. *2-Hydroxy-5-arylamino-9-dimethylamino-9*H*-benzo[*a*]phenoxazine* wurden durch folgende Verfahren hergestellt:

<sup>2</sup> M. L. Crossley, P. F. Dreisbach, C. M. Hofmann, R. P. Parker und R. J. Turner, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 573, 578, 584 (1952).

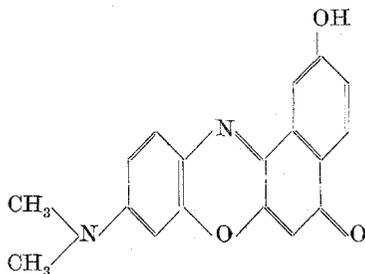
<sup>4</sup> M. R. Lewis, P. P. Goland und H. A. Sloviter, Cancer Res. **9**, 736 (1949).

<sup>5</sup> W. Müller und H. Psaar, US Pat. 2 906 589 (Sept. 29, 1959); Brit. Pat. 812 227 (Apr. 22, 1959).

*Verfahren A.* 2 g (0,0061 Mol) „Muscarin“ wurden in 40 ml Äthanol mit 0,018 Mol des aromatischenamins unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden 2–3 g wasserfr. Natriumacetat zugesetzt und weitere 3–4 Stdn. erhitzt. Nach 24stdg. Stehen wurde die ausgeschiedene Base abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert.

*Verfahren B.* Die wie oben 3–4 Stdn. erhitzte Reaktionsmischung wurde mit einigen Tropfen konz. HCl versetzt und die Mischung 24 Stdn. der Kristallisation überlassen. Das auskristallisierte Produkt wurde im Soxhlet-Apparat, solange sich der Extrakt intensiv violett färbte, mit Wasser vorextrahiert, dann das eigentliche Produkt mit Äthanol extrahiert. Nachher wurde der Farbstoff 2mal aus Äthanol (mit 1 Tropfen konz. HCl) umkristallisiert.

*Verfahren C.* Bei dieser Methode wurde das nach *A* oder *B* erhaltene Rohprodukt (Base beim Verfahren *A*, Chlorid beim Verfahren *B*) auf einer Aluminiumoxidsäule getrennt. Im Falle der Base-Trennung wurde auf dem unaufbereiteten Aluminiumoxid mit Benzol–Äthanol (2:1) gearbeitet, im Falle der Chloridtrennung auf Aluminiumoxid, welches durch 5 Gew.% Eisessig desaktiviert worden war, mit Benzol–Aceton–Äthanol (20:5:1). In beiden Systemen wandert 2-Hydroxy-9-dimethylamino-5*H*-benzo[a]-phenoxazon-(5) (III) am schnellsten,



III

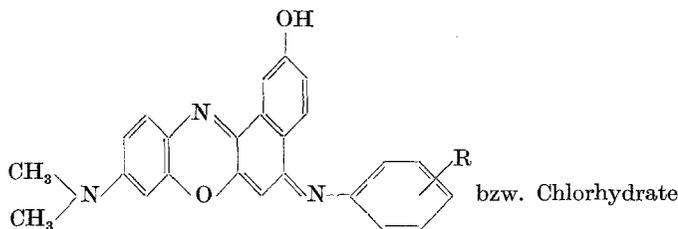
dann folgen unidentifizierte Nebenprodukte und zuletzt der eigentliche Farbstoff; „Muscarin“ bleibt praktisch am Start. Das Eluat wurde (im Vak.) verdampft und aus Äthanol, das mit HCl angesäuert wurde, als Chlorid umkristallisiert.

Die Reinheit der hergestellten Derivate (Tab. 1) wurde durch Elementaranalyse und chromatographisch kontrolliert. Zum Unterschied von den Meldolablauf-Derivaten haben die vom „Muscarin“ abgeleiteten Basen keinen Schmp., sondern zersetzen sich bei höherer Temperatur allmählich.

### Ergebnisse

Die Feststellung von *Nietzki* und *Bossi*<sup>2</sup>, daß Anilin mit „Muscarin“-Salzen leichter reagiert als mit Meldolablauf, halten wir für unhaltbar. Nicht einmal durch vielstündige Erhitzung mit dreifachem (molarem) Überschuß an aromatischem Amin wird „Muscarin“ quantitativ aminiert. Die Erwärmungszeit kann man wegen Entstehung der Nebenprodukte (hauptsächlich III) und Oxydation des aromatischenamins nicht unbeschränkt verlängern. Diese Tatsache erklären wir mit einem ungünstigen

Tabelle 1\*



Nr.	R	Summenformel	Verfahren	Ausb. %	Chromatographie	
					$R_f^a$	$R_f^b$
1.	H	$C_{24}H_{19}N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	A	52	0,88	0,46
2.	4-CH <sub>3</sub>	$C_{25}H_{21}N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	A	46	0,89	0,47
3.	3-CH <sub>3</sub>	$C_{25}H_{21}N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	A	41	0,90	0,47
4.	4-Cl	$C_{24}H_{18}N_3O_2Cl$	A	82	0,91	0,50
5.	3-Cl	$C_{24}H_{18}N_3O_2Cl \cdot H_2O$	A	76	0,93	0,47
6.	4-Br	$C_{24}H_{18}N_3O_2Br \cdot \frac{1}{2}H_2O$	A	85	0,93	0,48
7.	3-Br	$C_{24}H_{19}N_3O_2BrCl \cdot H_2O$	A**	44	0,92	0,51
8.	4-J	$C_{24}H_{18}N_3O_2J \cdot H_2O$	A	90	0,93	0,52
9.	3-J	$C_{24}H_{18}N_3O_2J$	A	83	0,92	0,49
10.	4-NO <sub>2</sub>	$C_{24}H_{18}N_4O_4$	A	65	0,84	—
11.	3-NO <sub>2</sub>	$C_{24}H_{19}N_4O_4Cl \cdot 2H_2O$	A**	72	0,86	0,49
12.	4-OH	$C_{24}H_{20}N_3O_3Cl \cdot H_2O$	C	1,8	0,85	0,37
13.	3-OH	$C_{24}H_{20}N_3O_3Cl$	B	60	0,87	0,42
14.	4-OCH <sub>3</sub>	$C_{25}H_{22}N_3O_3Cl$	C	3,4	0,86	0,50
15.	4-CHO	$C_{25}H_{19}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	A	29	0,87	0,40
16.	4-COOH	$C_{25}H_{20}N_3O_4Cl$	B	23	0,74	0,06
17.	3-COOH	$C_{25}H_{20}N_3O_4Cl \cdot H_2O$	B	18	0,89	0,07
18.	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$C_{27}H_{23}N_3O_4 \cdot H_2O$	A	67	0,90	0,51
	„Muscarin“	$C_{18}H_{15}N_2O_4Cl$	—	—	0,52	0,21
	Stoff III	$C_{18}H_{14}N_4O_3$	—	—	0,96	0,79

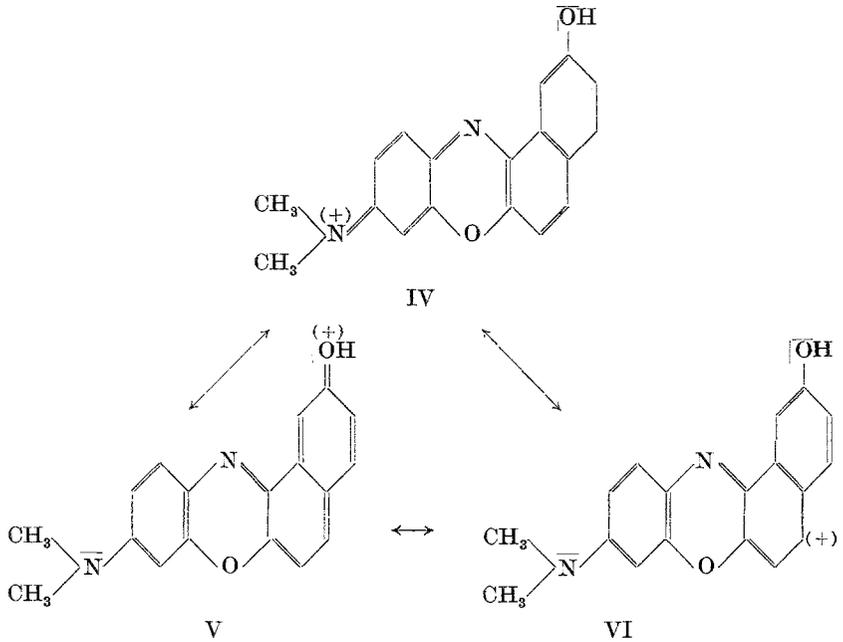
\* Die gef. C-, H- und/oder N-Werte stimmten mit den für die angegebenen Formeln berechnet überein.

\*\* Base wurde nachträglich ins Chlorid übergeführt.

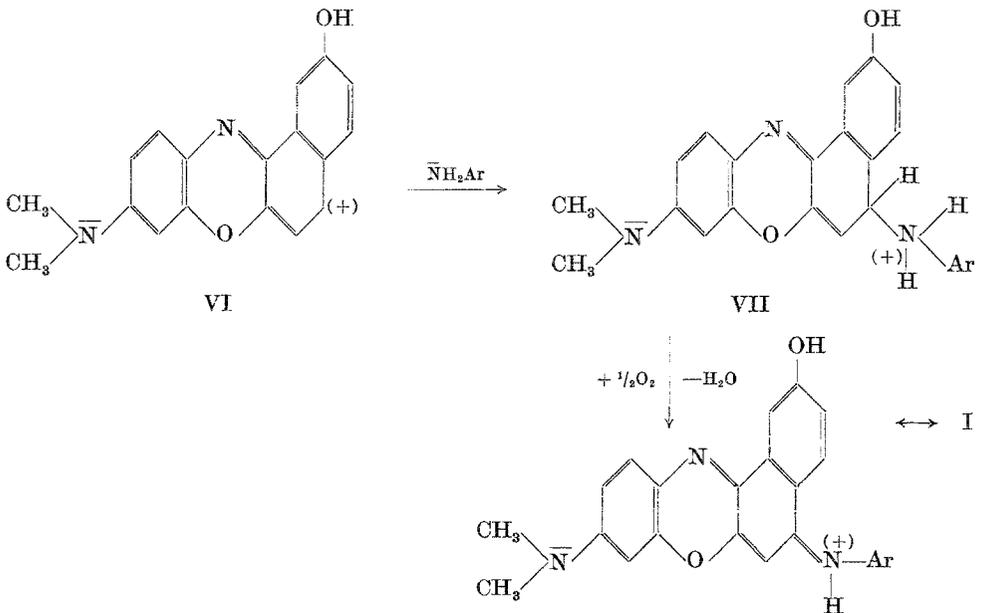
$R_f^a$  = Papierchromatographie auf Whatmanpapier Nr. 1, bei  $22 \pm 1^\circ C$ , Laufzeit 15 Stdn. System: Butanol—Essigsäure—Wasser = 4:1:5.

$R_f^b$  = Dünnschichtchromatographie auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Schichte (Aluminiumoxid-Reanal, 2. Brockmann-grad, desaktiviert durch 5 Proz. konz. HCl) Temp.  $22 \pm 1^\circ C$ , Dauer 45 Min. System: Benzol—Äthanol = 8:2. Außer beim Verfahren C sind Ausbeuten der Rohprodukte angegeben.

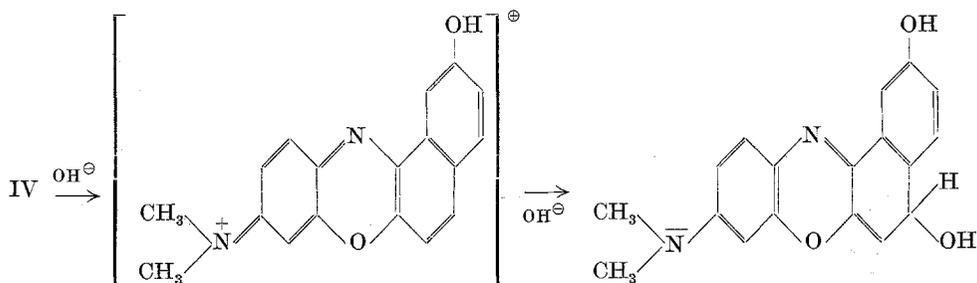
Einfluß der anwesenden —OH-Gruppe auf die Reaktivität der Position 5. Der Mechanismus der Umsetzung des Meldolablaus mit aromatischen Aminen wurde in unserer vorherigen Mitteilung diskutiert<sup>2</sup>. Die Reaktion mit „Muscarin“ muß nach dem gleichen Mechanismus ablaufen, nur ist sie durch die Möglichkeit einer weiteren Mesomerie behindert, welche durch den Einfluß der elektropositiven —OH-Gruppe eine Elektronenabschöpfung aus der Position 5 erschwert (s. nachstehendes Schema):



Für den Verlauf der eigentlichen Reaktion ist die Grenzform VI wesentlich.



VII kann man als eine Pseudobase ansehen, offenbar spielt aber diese Pseudobase im Falle des „Muscarins“ eine geringere Rolle als bei Meldolablauf. Auf die Existenz der echten Pseudobase von Meldolablauf wies *Hantzsch*<sup>6</sup> hin. Die echte, von „Muscarin“ abgeleitete Pseudobase sollte also auch schwerer entstehen. *Hantzsch* gibt an, daß bei Zufügen der äquivalenten Menge NaOH zum Chlorid des Meldolablaufs die Pseudobasebildung so schnell erfolgt, daß man die Umsetzung kinetisch nicht verfolgen kann. Wenn wir aber die aktuelle Konzentration der OH-Ionen genügend klein halten (durch Beigabe eines geeigneten Puffers), ist es möglich, den Prozeß der Pseudobasebildung (s. u.) in geeigneter Weise,



z. B. spektrophotometrisch, zu verfolgen. Wir werden darüber später berichten und stellen vorläufig fest, daß die Geschwindigkeitskonstante der Pseudobasebildung bei „Muscarin“ wirklich kleiner ist als bei Meldolablauf.

Einen Grund für die erschwerte Pseudobasebildung bei „Muscarin“ kann man auch darin sehen, daß „Muscarin“ selbst eine stärkere Base als das Meldolablauf ist und deshalb auch eine größere Bereitwilligkeit für die Bildung einer stark dissoziierten Base besitzt. Daraus folgt auch die größere Basizität der dargestellten Arylaminoderivate, die von „Muscarin“ abgeleitet sind, gegenüber den entsprechenden Verbindungen des Meldolablaufs.

Mit allen chromatographierten Proben ließen wir 9-Dimethylamino-5-anilino-9*H*-benzo[*a*]phenoxazoniumchlorid als Standard mitlaufen.

Nebenprodukte der Synthese sind die Ausgangsstoffe und das Phenoxazon III.

<sup>6</sup> A. *Hantzsch*, Ber. dt. chem. Ges. **38**, 2143 (1905).