

Über Reaktionen von Nitrosophenolen, 2. Mitt.:

Reaktion von 1-Nitroso-2-naphthol mit Orcin

Von

E. Ružička und A. Haviger

Aus dem Institut für organische und analytische Chemie
der Palacký-Universität Olomouc, ČSSR

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 8. August 1967)

In der vorliegenden Arbeit wurde die Reaktion von 1-Nitroso-2-naphthol mit Orcin in Äther bei Anwesenheit von HNO_3 studiert. Als Reaktionshauptprodukte wurden 11-Methylbenzo[*a*]phenoxazon-(9) (**1**) sowie dessen 12-Oxid (**2**) isoliert. Der Reaktionsmechanismus und die Konstitution der erhaltenen Substanzen werden diskutiert. Ferner wurden auch 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (**6**), 11-Methyl-5-äthoxybenzo[*a*]phenoxazon-(9), 11-Methyl-5-methoxybenzo[*a*]phenoxazon-(9) (**4**), 11-Methyl-5-aminobenzo[*a*]phenoxazon-(9) (**7**) und 11-Methyl-5-anilinobenzo[*a*]phenoxazon-(9) (**8**) dargestellt.

In this paper the reaction of 1-nitroso-2-naphthol with orcin in an ether medium in presence of HNO_3 is described. As main products 11-methylbenzo[*a*]phenoxazone-(9) (**1**) as well as its 12-oxide (**2**) were isolated. The reaction mechanism is presented. Identity of the reaction products is verified. 11-methyl-5-hydroxybenzo[*a*]phenoxazone-(9) (**6**), 11-methyl-5-ethoxybenzo[*a*]phenoxazone-(9) (**5**), 11-methyl-5-methoxybenzo[*a*]phenoxazone-(9) (**4**), 11-methyl-5-aminobenzo[*a*]phenoxazone-(9) (**7**) and 11-methyl-5-anilinobenzo[*a*]phenoxazone-(9) (**8**) are prepared.

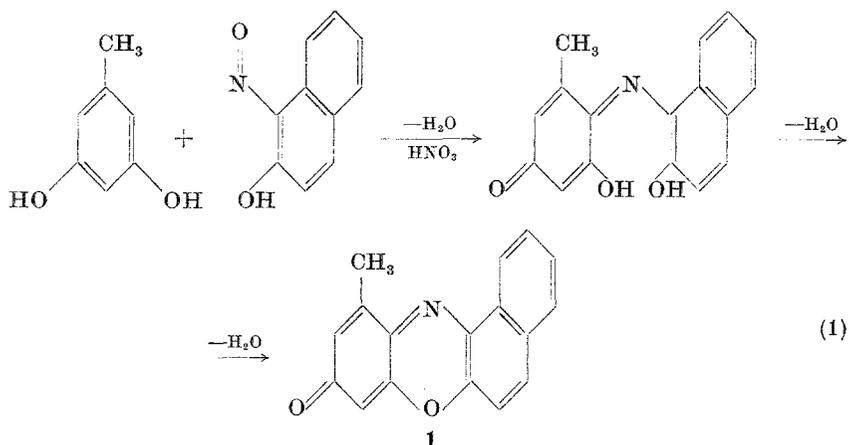
In einer vorangehenden Mitteilung¹ haben wir uns mit der Reaktion von 1-Nitroso-2-naphthol mit Resorcin befaßt und einen Mechanismus dieser Reaktion, der einem von Umeda² veröffentlichten und studierten widerspricht, vorgeschlagen. Umeda setzt voraus, daß es (in Äthanol) in Anwesenheit von HNO_3 primär nur zur Bildung von Benzo[*a*]phenox-

¹ E. Ružička, J. Adámek und Z. Stránský, Mh. Chem. **98**, 2185 (1967).

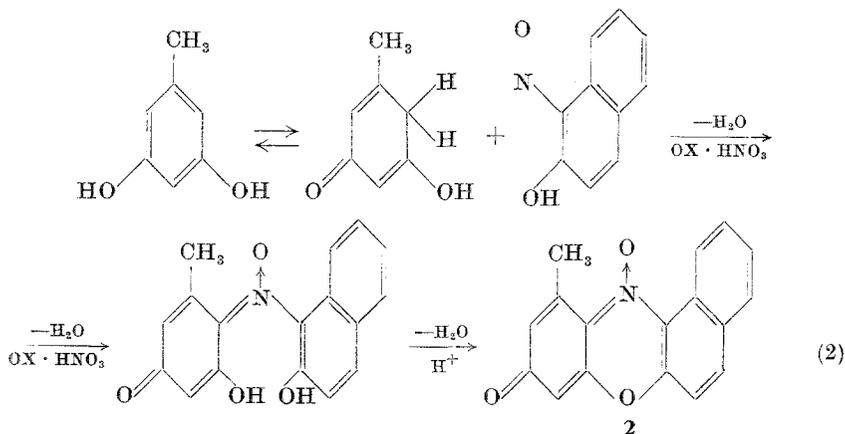
² M. Umeda, J. pharm. Soc. Japan **84**, 846 (1964).

azon-(9) kommt. Demgegenüber machten wir die Ausnahme, daß bei der erwähnten Reaktion als primäres Produkt das 12-Oxid des Benzo[*a*]phenoxazons-(9) entsteht, aus dem sich erst durch den Einfluß des Lichtes sowie der sauren Reaktion das gewünschte Benzo[*a*]phenoxazon-(9) bildet.

Zur Stützung unserer Behauptung haben wir eine analoge Reaktion von 1-Nitroso-2-naphthol mit Orcin in Äther bei Anwesenheit von HNO_3 studiert. Nach *Umedas* Voraussetzungen sollte diese Reaktion im Sinne des nachstehenden Schemas verlaufen:



d. h., bei der Kondensation sollte bloß das 11-Methylbenzo[*a*]phenoxazon-(9) entstehen. In Übereinstimmung mit unserer Auffassung haben wir aber aus dem Reaktionsgemisch nicht nur das bisher unbekannte 11-Methylbenzo[*a*]phenoxazon-(9) (1) isoliert, sondern auch dessen 12-Oxid (2), was für den von uns vorgeschlagenen Mechanismus spricht:



Verbindung **2** wandelt sich, wie schon in den vorangehenden Mitteilungen am 12-Oxid des Benzo[*a*]phenoxazon-(9)¹ sowie am Resazurin³ gezeigt wurde, unter Lichteinwirkung in **1** um. Durch analoge Reak-

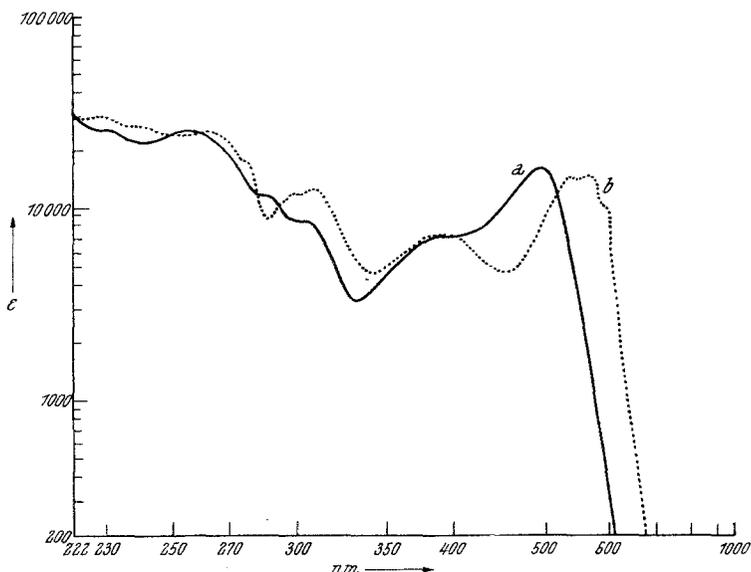
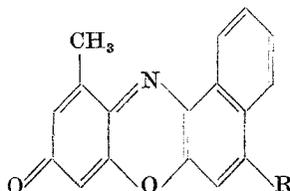


Abb. 1. Typische Farbkurven. — 11-Methyl-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (**1**)
— Kurve a 12-N-Oxid des 11-Methyl-benzo[*a*]phenoxazons-(9) (**2**) —
Kurve b. Es wurden $3 \cdot 10^{-5}$ *m*-Lösungen im 96proz. Äthanol benutzt

tionen nach der Methode von *Fischer—Hepp*⁴ wurden aus **1** folgende in der aktiven Position 5 substituierten Derivate bereitet:

- 1: R = H
- 4: R = OCH₃
- 5: R = OC₂H₅
- 6: R = OH
- 7: R = NH₂
- 8: R = NHC₆H₅



Beim 12-Oxid des 11-Methyl-benzo[*a*]phenoxazons-(9) (**2**) sowie beim 11-Methyl-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (**1**) selbst wurde eine Reduktion (in Äthanol) durch Ti³⁺ durchgeführt. Dabei wurde nachgewiesen, daß es sich im Falle der Substanz **1** um einen Zweielektronenaustausch, bei **2** um Vierelektronenaustausch handelt. Für die Konstitution von **2** sprechen

³ E. Ružička, J. Adámek und J. Andree, Mh. Chem. **97**, 1558 (1966).

⁴ O. Fischer und E. Hepp, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1807 (1903).

auch chromatographische Befunde, da **2** wegen des semipolar gebundenen Sauerstoffs stärker polar ist und deshalb an Silicagel in Aceton—Benzol (1:3) einen kleineren R_f -Wert hat als **1**, ähnlich wie beim Resazurin und Resorufin⁵. Ferner wurde die Elementaranalyse der Substanzen **1** und **2** durchgeführt, ihr Oxido-Reduktionscharakter potentiometrisch untersucht sowie ihre Lichtempfindlichkeit und ihre typischen Farbkurven im Vergleich mit Resorufin-Resazurin, Benzo[*a*]phenoxazon-(9), Benzo[*a*]phenoxazon-(9)-12-oxid studiert, wobei die einzelnen typischen Farbkurven sich in ähnlicher Weise unterscheiden wie bei den Verbindungen **1** und **2**: Im Sichtbaren war bei **2** das gespaltene Maximum in Richtung zu höheren Wellenlängen verschoben (Abb. 1).

Experimenteller Teil

*Synthese von 11-Methyl-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (1)*

1,24 g Orcin wurden mit 1,73 g 1-Nitroso-2-naphthol in 150 ml Äther gelöst. Die Lösung wurde auf 0 bis -5°C abgekühlt und tropfenweise unter ständigem Rühren 1,25 ml 65proz. HNO_3 zugegeben. Die anfangs rot-violette ging später in eine braunrote Färbung über. Nach etwa 2 Stdn. begann die Abscheidung einer festen braunroten Substanz, die abgesaugt und mehrmals mit Äther durchgewaschen wurde; sie trennte sich an einer Silicageldünnschicht (in Aceton—Benzol 1:3) in drei Anteile: einen braunen am Start stehbleibenden, einen blavioletten (R_f 0,3) und einen roten (Spur, R_f 0,71). Das Rohprodukt wurde im Benzol gelöst und an einer Silicagelkolonne getrennt. Mit Benzol wurde reines **1**, dann durch Aceton—Benzol (1:3) blaviolettes **2** in Form von dunklen Nadeln gewonnen. **1**, Schmp. 254°C , Ausb. 10—15%; **2**, Schmp. 220°C , Ausb. 8—10% (bez. auf Ausgangsmaterial).

Analyse von **1**

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 78,45, H 4,23, N 5,38.
Gef. C 77,78, H 4,34, N 5,15.

UV: λ_{max} 260, 290, 310, 405, 500 nm, ϵ 23 300, 12 800, 3240, 4200, 17 000.

Analyse von **2**

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 73,69, H 4,00, N 5,05.
Gef. C 73,92, H 4,23, N 5,03.

UV: λ_{max} 228, 247, 262, 315, 400, 535, 572, 615 nm; ϵ 28 000, 24 400, 2270, 13 400, 7200, 14 000, 16 640, 8300.

*Synthese von 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (6)*

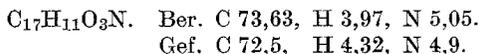
0,1 g **1** wurden in 25 ml 96proz. Äthanol unter Zugabe von 0,5 ml 37proz. HCl gelöst. Dieses Gemisch wurde am Wasserbad unter Rückfluß 12 Stdn. gekocht, bis die ursprüngliche rote Färbung der Suspension in eine gelbbraune übergang und keine Spur **1** bei der Kontrolle an einer Silicagelschicht nachweis-

⁵ E. Ružička und J. Juřina, Mh. Chem. **97**, 129 (1966).

bar war. Darauf wurde dieses Reaktionsgemisch mit 2proz. NaOH unter Farbübergang von Braun in Rotviolett neutralisiert und mit 25proz. Essigsäure angesäuert. Den ausfallenden braunen Niederschlag haben wir abgesaugt, mit destill. Wasser und ein wenig Äther durchgespült und bei 80° C getrocknet. Das Rohprodukt lieferte an einer Silicagelkolonne durch Elution mit Benzol ein gelbes Produkt (5), dessen R_f in Benzol 0,13, in Aceton—Benzol (1 : 3) 0,97 betrug.

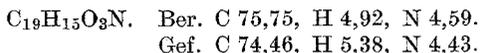
Neben etwas unverändertem 1 (R_f 0,85) haben wir ein reines 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]-phenoxazon-(9), mit R_f 0,66 in Aceton—Benzol 1 : 3, gewonnen. Eindampfen der Lösung gab etwa 20% 11-Methyl-5-äthoxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (5) in Form von gelben, bei 232° C schmelzenden Nadeln und 25% 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) als braunrote bis über 360° C nicht schmelzende Kriställchen; die Ausbeuten sind auf das Ausgangsmaterial bezogen. Am Start blieb ein bis jetzt noch nicht identifizierter violetter Anteil, der mit Methanol zu wandern begann.

Noch reineres 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (6) erhält man durch Extraktion des Rohprodukts (in Benzol) mit 0,2*n*-NaOH, welche das Hydroxyderivat als rotes intensiv fluoreszierendes Natriumsalz aufnimmt; durch Ansäuern mit Essigsäure erhielt man je nach Konzentration einen rotbraunen Niederschlag bzw. mußte bei großer Verdünnung mit Benzol ausgeschüttelt werden; rotbraune Kriställchen des reinen 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazons-(9) (6).



UV: λ_{max} 250, 270, 290, 470 nm; ϵ 11 500, 9202, 5900, 13 360.

11-Methyl-5-äthoxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (5)

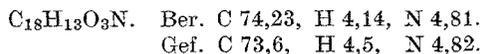


UV: λ_{max} 220, 242, 246, 258, 266, 463 nm; ϵ 22 800, 20 000, 20 400, 9900, 10 200, 19 800.

Darstellung von 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) in Methanol

Die Verhältnisse der Reaktionskomponenten blieben unverändert, nur wurden anstatt Äthanol 25 ml Methanol benutzt. Neben braunrotem 11-Methyl-5-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (6, etwa 25% Ausb., bez. auf Ausgangsmaterial) wurde eine orange gefärbte Substanz, 11-Methyl-5-methoxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (4), R_f 0,11 in Benzol, R_f 0,95 in Aceton—Benzol (1 : 3), Schmp. 276° C, mit ungefähr 18% Ausb. isoliert.

11-Methyl-5-methoxy-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (4)



UV: λ_{max} 220, 242, 246, 258, 266, 457 nm. ϵ 24 600, 19 600, 19 400, 9800, 10 760, 18 000.

11-Methyl-5-amino-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (7)

0,1 g 1 wurden in 10 ml absol. Äthanol mit 0,15 g Hydroxylaminhydrochlorid 8 Stdn. gekocht, bis die hellrote Lösung rotviolett wurde und einen

dunkelvioletten Niederschlag abschied. Der Reaktionsverlauf wurde an einer Silicageldünnschicht bis zum völligen Verschwinden von **1** verfolgt. Bei der Reaktion entstehen kleine Mengen des 5-Äthoxy- (**5**) und 5-Hydroxyderivates (**6**) der Substanz **1**. Das entstandene Gemisch wurde mit Wasser übergossen und mit 0,2*n*-NaOH neutralisiert; der dunkle Niederschlag wurde abgesaugt und nacheinander mit destill. Wasser, verd. Essigsäure, dann wieder mit Wasser und zuletzt mit Äther durchgewaschen und bei 80° C getrocknet. Die dunklen, grünlich glänzenden, bis 360° C nicht schmelzenden Kriställchen sind wieder nicht homogen; sie wurden daher in einem warmen Aceton—Benzol-Gemisch (1 : 3) gelöst und an einer Silicagelkolonne mit Hilfe des angeführten Systems vom restlichen Ausgangsstoff **1** sowie von **5** und **6** getrennt. Elution mit Äthanol gab ein verhältnismäßig reines 5-Aminoderivat **7** (in Aceton—Benzol [1 : 3], R_f 0,1; in 96proz. Alkohol R_f 0,99) in Form einer rotvioletten fluoreszierenden Lösung, aus der beim Eindampfen violette, über 360° schmelzende Kriställchen von 11-Methyl-5-amino-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (**7**) gewonnen wurden, die in nichtpolaren Lösungsmitteln nur schwer löslich sind.

$C_{17}H_{12}O_2N_2$. Ber. C 73,9, H 4,38, N 10,15.

Gef. C 73,6, H 4,56, N 9,89.

UV: λ_{max} 273, 315, 570, 590, 610 nm; ϵ 3500, 1530, 4108, 5360, 6400.

11-Methyl-5-anilino-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (**8**)

0,1 g **1** gingen beim Erwärmen in 0,6 g Anilin unter Erstarrung in eine schwarze Masse über; dann wurden etwa 20 ml absol. Äthanol hinzugegeben und unter Rückfluß gekocht. Nach 6stdg. Sieden wurde mit 0,3 g Anilinchlorhydrat weitergekocht, bis die Färbung von rot in braunviolett überging. Die Reaktion wurde beendet, sobald an einer Silicageldünnschicht Ausgangsstoff **1** im Reaktionsgemisch nicht mehr nachweisbar war. Der überschüss. Alkohol wurde dann abdestilliert, der Rückstand mit Wasser übergossen und abgesaugt; die feste dunkelviolette Substanz wurde mit verd. NH_3 , dann mit verd. Essigsäure, mit Wasser und ein wenig Äther durchgewaschen und bei 60° C getrocknet. An einer Silicagelsäule konnte mit Aceton—Benzol-Gemisch (1 : 3) nicht umgesetztes **1** und eine kleine Menge einer nicht identifizierten violetten Substanz (deren R_f fast dasselbe ist, wie bei **1**) erhalten werden; dann haben wir mit Aceton rotviolettes 11-Methyl-5-anilino-benzo[*a*]phenoxazon-(9) (**8**) (R_f in Aceton—Benzol [1 : 3] 0,2) gewonnen, und schließlich mit Alkohol eine violette nicht identifizierte Substanz, die bis 360° C nicht schmilzt; Stickstoffgehalt 4,3%.

Das 5-Anilino-derivat **8** ist eine braunviolette unter dem Mikroskop intensiv grünlänzende Substanz, die bis zu 360° C nicht schmilzt. Ausb. 30%. In Äthanol löst sich **8** rotviolett und wird bei Säurezugabe gelb.

$C_{23}H_{16}O_2N_2$. Ber. C 78,4, H 4,54, N 7,97.

Gef. C 77,6, H 4,92, N 7,85.

UV: λ_{max} 275, 285, 320, 400, 508, 550, 575 nm; ϵ 25 000, 25 000, 15 480, 8823, 11 820, 8800.

Benützte Reagentien; Apparatur

Die UV-Spektren wurden in $5 \cdot 10^{-5}$ *m*-Lösungen in 96proz. Alkohol vermessen. Für die Titration mit Ti^{3+} wurde eine $5 \cdot 10^{-3}$ *n*- $TiCl_3$ -Lösung bereitet, indem eine 15proz. $TiCl_3$ (*p. a.*)-Lösung mit soviel HCl verdünnt wurde, daß die Endkonzentration an HCl 0,5*n* betrug. Die $TiCl_3$ -Lösung wurde unter H_2

aufbewahrt, die Titrationsen wurden unter reinem CO_2 durchgeführt; der Titer der TiCl_3 -Lösung wurde täglich kontrolliert. Als Meßapparatur wurde ein Ionoscop (VEB), als Indikationselektrode eine glänzende Platinenelektrode und als Referenzelektrode eine gesätt. Kalomelektrode benutzt.

Die Spektren im UV sowie im sichtbaren Gebiet wurden mit einem Spektrophotometer „Spektromon 201“ durchgemessen, die Infrarot-Spektren an einer Infrascan Hilger—Watts-Apparatur 700 in KBr.

Diskussion

Bei der Substanz **2** geht, wie oben erwähnt, die Reduktion in zwei Phasen vor sich: Die erste stellt eine irreversible Abspaltung eines am Stickstoffatom semipolar gebundenen Sauerstoffs nach Gl. (3) vor, die zweite Reduktionsphase verläuft zweistufig über ein Semichinon nach Gl. (4) — wie schon *Michaelis*^{6, 7} konstatierte, und wie auch schon vor uns gezeigt wurde^{1, 9}. Da die Konstante der Semichinonbildung in einem schwach sauren Medium (0,5*n*-HCl) nur klein ist, haben wir dieses nicht gefaßt. Die beiden Reduktionsphasen verlaufen simultan, wie auch *Twigg*⁸ in seinen Arbeiten über Resazurinreduktion angibt.

Dies gilt vor allem für stark saure Medien, in schwach sauren Lösungen verläuft (überwiegend, bis zu einer 50proz. Reduktion) die Reaktion nach (3). Erst in stark saurer Lösung wird der erste Potentialsprung bis hinter die Grenze der 50proz. Reduktion verschoben, was man so erklären kann, daß ein bestimmter Anteil an Titrationsreagens schon für die Reaktion (4) verbraucht wurde. Was an der Titrationskurve der Verbindung **2** (b) typisch ist, ist gerade ein gleichbleibender Potentialbereich am Anfang der Reduktion — das sogenannte Potentialplateau¹.

*Čihalík*¹⁰ macht auf ähnliche Erscheinungen bei der potentiometrischen Titration von Chloraten, Bromaten und Jodaten mit TiCl_3 -Lösung aufmerksam und beweist, daß man dieselbe Erscheinung bei denjenigen Systemen beobachten kann, bei denen es während der Reduktion zur Bildung von nicht ionogenen Formen kommt; auch hier beweisen die potentiometrischen Kurven ein Potentialplateau. Bei der Titrationskurve der Verbindung **2** (b) kann man voraussetzen, daß der waagrechte Teil der Titrationskurve einer irreversiblen Reduktionsphase entspricht, wobei es zur Abspaltung eines N-oxidischen Sauerstoffs kommt. Als Beweis dafür, daß die erste Reduktionsphase (3) irreversibel ist, ist auch der Verlust des acidobasischen Charakters der Verbindung **2**, die in saurem Medium von der rotvioletten in blauviolette und im alkalischen Medium in Gelborangefärbung übergeht, anzusehen, während die durch Luftoxy-

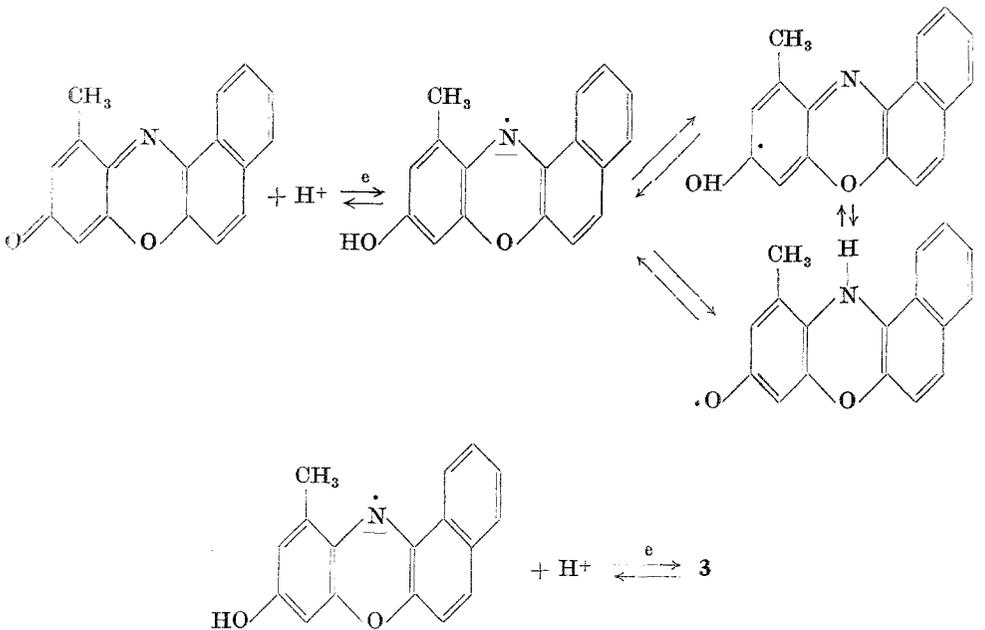
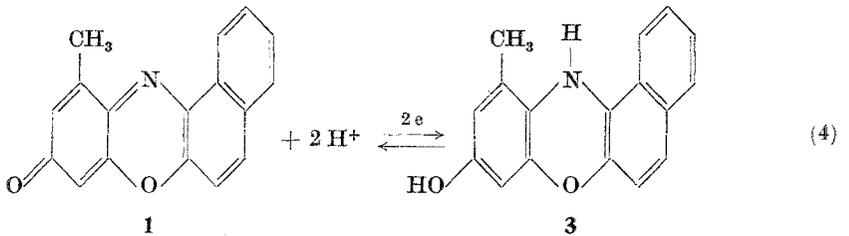
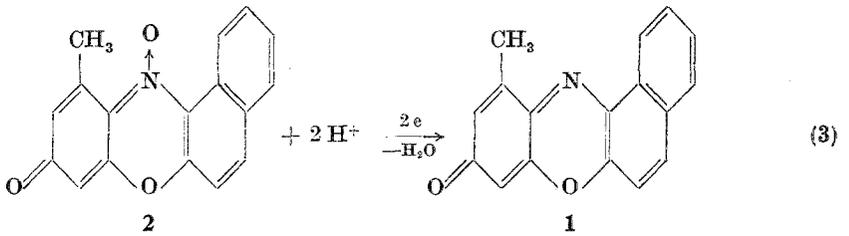
⁶ *L. Michaelis* und *E. S. Hill*, *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 1481 (1933).

⁷ *L. Michaelis* und *Granicke*, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2983 (1917).

⁸ *A. S. Twigg*, *Nature* [London] **155**, 401 (1945).

⁹ *E. Ružička*, *J. Adámek* und *J. Andree*, *Mikrochim. Acta* [Wien] **1966**, 975.

¹⁰ *J. Čihalík*, *Potenciometrie*, Praha 1961, S. 566, 589.



dation von 11-Methyl-(9)-hydroxy-benzo[*a*]phenoxazin (3) entstandene Substanz diese Eigenschaften nicht aufweist. Auch 2 scheint gegen Licht empfindlich zu sein, vor allem in Äthanollösung; schon nach 6stdg. Stehen am Licht kann man visuell eine Farbänderung beobachten. Nach 24stdg. Belichtung ging die ursprüngliche rote Färbung in eine hellorange über. Eine solche, durch eine Photoreaktion veränderte Lösung wurde an einer

chromatographischen Silikagelschicht mit Aceton—Benzol (1:3) verändert; es wurde nur eine Spur, deren R_f der Substanz **1** entsprach, gefunden. Dabei ist es nicht ohne Interesse, daß eine alkohol. Lösung von **2**, die vier Monate im Dunkeln aufbewahrt wurde, fast keine visuell wahrzunehmenden Änderungen zeigte.

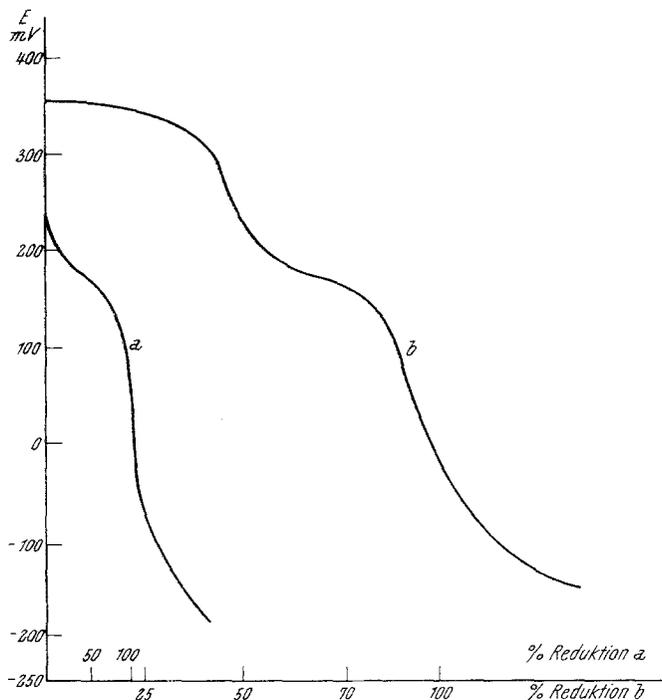


Abb. 2. Verlauf der Reduktion von **1** und **2** durch TiCl_3 -Lösung; Details s. Exper. Teil. Bei der Reduktion wurde $0,01n\text{-TiCl}_3$ (mit $f = 0,160$ bei Substanz **1** und mit $f = 0,400$ bei Substanz **2**) verwendet

Die Verbindung **2** unterliegt in Aceton oder Benzol — also in wenig polaren Lösungsmitteln — fast gar nicht, oder nur in sehr kleinem Ausmaß, einer visuell wahrnehmbaren Farbänderung, selbst nach 48stdg. Belichtung. Zur Bestätigung ihrer Struktur wurden die Spektren der Verbindungen **1**, **2**, **4—8** im sichtbaren sowie im UV-Bereich vermessen. Ähnlich unterscheiden sich im IR **1** und **2** vor allem dadurch, daß bei **2** in der Gegend von 1400 cm^{-1} das neue Band erscheint, das in der vorangehenden Mitteilung einer N—O-Vibration zugeordnet wurde. Eine ausführlichere Analyse der IR-Spektren werden wir in weiteren Mitteilungen veröffentlichen. Man kann jedenfalls sagen, daß alle angeführten Methoden ganz überzeugend dartun, daß **2** wirklich ein 12-Oxid des 11-Methylbenzo[α]phenoxazons-(9) ist.