

Zur Chemie der vicinalen Triketone*, 4. Mitt.¹

Synthesen von Heterocyclen, 167. Mitt.

Von

Helga Wittmann, H. Platzer, H. Sterk, A. K. Müller und
E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 9. November 1971)

The Chemistry of Vicinal Triketones, III., Syntheses of Heterocycles

o-Halogenated (o,o'-dihalogenated) anilines react with phenalentrione (*PT*) in boiling xylene or acetic acid to give 7*H*,8*H*-naphtho[1,8—*bc*]phenoxazin-7-one derivatives. The analogous reaction with 2,6-dimethyl- or 2,6-diethyl-aniline in xylene gives oxazepines, while in acetic acid preferential addition of the aniline with the para position to the NH₂-group to the central C=O-group of *PT* occurs. It can be shown, that the first step in the ring closure reaction is the formation of semi-aminals.

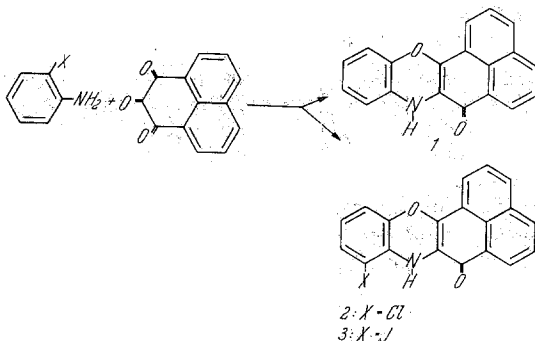
Es wird gezeigt, daß Aniline, die in 2- bzw. 2,6-Stellung halogensubstituiert sind, mit Phenalentrion (*PT*) in Xylol oder Eisessig zu den entsprechenden 7*H*,8*H*-Naphtho[1,8—*bc*]phenoxazin-7-on-derivaten reagieren. Die analoge Umsetzung mit 2,6-Dimethyl- bzw. 2,6-Diäthyl-anilin in Xylol führt zu Oxazepinen, während in Eisessig bevorzugt Addition des zur NH₂-Gruppe in p-Stellung befindlichen H-Atoms an die mittelständige C=O-Gruppe des *PT* stattfindet. Es wird experimentell bewiesen, daß diese Ringschlußreaktion über primär gebildete Halbaminale abläuft.

In einer kurzen Mitteilung¹ ist berichtet worden, daß die Umsetzung von 1,2,3-Trioxo-2,3-dihydrophenalen (Phenalentrion, *PT*) mit Anilin nicht, wie *Errera* und *Sorges*² angeben, zur *Schiffschen* Base, sondern zum 7*H*,8*H*-Naphtho[1,8—*bc*]phenoxazin-7-on (**1**) führt. Ebenso reagieren p-substit. Aniline zu den entsprechenden Phenoxazinderivaten.

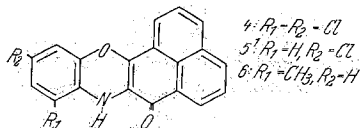
In Weiterführung dieser Untersuchung ist zunächst geprüft worden, ob ein solcher Ringschluß zum Phenoxazingerüst auch bei Verwendung von o-substit. Anilinen möglich ist.

* Herrn Prof. Dr. O. Kratky, Graz, mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

Erhitzt man *PT* mit der 10fachen Menge o-Chloranilin in Xylol zum Sieden, so tritt alsbald intensive Blaufärbung auf. Nach etwa 10 Min. ist die Reaktion beendet und beim Abkühlen fallen blaue Nadeln (52% d. Th.) aus, die bei 259° schmelzen. Das Produkt ist halogenfrei und identisch mit dem aus Anilin und *PT* erhaltenen Naphthophenoxazinon¹ **1**. Aus der eingeengten Mutterlauge läßt sich eine kleine Menge (~10%) eines chlorhaltigen Produktes gewinnen, welches auf Grund der Elementaranalyse und der spektroskopischen Daten als 9-Chlor-7*H*,8*H*-naphtho-[1,8-*bc*]phenoxazin-7-on (**2**) erkannt worden ist. Führt man dieselbe Reaktion in Eisessig als Lösungsmittel durch, so verläuft sie wesentlich rascher, wobei **2** als Hauptprodukt (51% d. Th.) und **1** nur in geringer Menge entsteht.



Diese Ringschlußreaktion, welche unerwarteterweise auch unter Verdrängung eines arom. gebundenen Halogens möglich ist, gab den Anlaß, weitere halogensubstit. Aniline auf diese Reaktion hin zu untersuchen. So reagiert auch 2-Jodanilin sowie 2,4-Dichloranilin jeweils in Xylol oder Eisessig mit *PT* zu den entsprechenden Phenoxazinonen **3**—**5**. Wie Tab. 1 zeigt, erfolgt auch hier der Ringschluß in Xylol bevorzugt unter Halogeneliminierung.



Bei der Umsetzung von 2,6-Dichloranilin in Xylol oder Eisessig ist ebenfalls **2**, wenn auch nur in geringer Ausbeute, erhältlich. Diese Ringschlußreaktion verläuft aber wesentlich besser, wenn man die Komponenten ohne Lösungsmittel kurze Zeit auf etwa 160° erhitzt.

Tabelle 1. 7*H*,8*H*-Naphtho[1,8-*bc*]phenoxazin-7-one

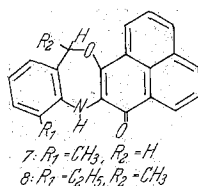
Anilin	Lösungsmittel (Vers. Nr.)	Phenoxazin	Ausb., % d. Th.
2-Chlor-	Xylol (1a)**	1 u. 2	52 (1), 10 (2)
	Eisessig (1b)	2 u. 1	51 (2), 10 (1)
2-Jod-	Xylol (1a)	1 u. 3	40 (1), 29 (3)
2,4-Di- -chlor-	Xylol (1a)	5 u. 4*	51 (5)
	Eisessig (1b)	4 u. 5*	68 (4)
2,6-Di- -chlor-	ohne (1c)	2	58

* Mit *DC* nachgewiesen (Laufmittel: Benzol/CHCl₃ = 1 : 1).

** Siehe Experimenteller Teil.

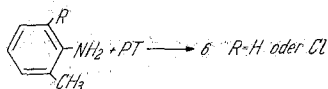
Auf Grund des bemerkenswerten Ergebnisses, daß auch aus 2,6-Dichloranilin in guten Ausbeuten das Phenoxazinderivat **2** gebildet werden kann, sind im folgenden drei weitere 2,6-di-substit. Aniline auf ihr Verhalten gegenüber *PT* untersucht worden.

Unter anderem ist 2,6-Dimethylanilin, das mit *PT* in Alkohol nur bis zur Stufe des Halbaminals³ reagiert, nunmehr in Xylol zur Umsetzung gebracht worden. Überraschenderweise isoliert man aus dem Reaktionsgemisch eine rotviolette Verbindung C₂₁H₁₅NO₂, Schmp. 210—213° (65% d. Th.), deren NMR-Spektrum Protonensignale für eine CH₂-Gruppe (5,6 ppm) und eine CH₃-Gruppe (2,3 ppm) aufweist. Danach hat 2,6-Dimethylanilin mit *PT* unter Ringschluß mit einer o-ständigen Methylgruppe zu einem Oxazepin-derivat **7** reagiert.

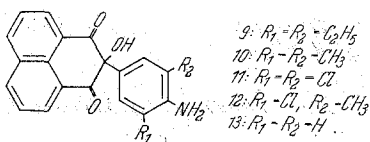


Analog gibt 2,6-Diäthylanilin mit *PT* in Xylol das Oxazepin **8**, und nicht den (sterisch ebenfalls möglichen) Achtring.

Es war nun zu erwarten, daß bei der Umsetzung von *PT* mit o-Tolidin oder 2-Chlor-6-methyl-anilin sowohl Phenoxazin- als auch Oxazepinderivate auffindbar sein sollten. Der Versuch zeigt aber, daß mit beiden Anilinabkömmlingen der Ringschluß zum Phenoxazinderivat **6** bei weitem bevorzugt erfolgt. Die entsprechenden Oxazepine sind nicht isolierbar, man kann sie lediglich chromatographisch als rotviolette Flecke nachweisen.



Neben den gefärbten Hauptprodukten (6—8) aus den Umsetzungen von *PT* mit 2,6-disubstit. Anilinen in Xylol sind noch gelbe Verbindungen (9—12) in geringer Menge isolierbar, deren NMR-Spektren beweisen, daß jeweils Addition der mittelständigen C=O-Gruppe des *PT* an die p-Stellung des Anilins stattfindet.



Mittels Ac_2O wird 9 in ein N-Acetylderivat umgewandelt.

Die Addition verläuft in Analogie zur Umsetzung von Alloxan mit Anilin⁴ sowie von Phenol mit Chinisatin⁵, welche bei saurer Katalyse ebenfalls zu den entsprechenden Carbinolen führt.

2,6-Diäthylanilin reagiert mit *PT* in siedendem Eisessig ausschließlich zum Carbinol 9, während sich Aniline mit wenigstens einer freien o-Position unter analogen Bedingungen bevorzugt zu den Phenoxazinderivaten umsetzen. Beläßt man aber im letztgenannten Fall die Komponenten in Eisessig einige Zeit bei 20°, so bildet sich hier ebenso das Carbinol 13 in etwa 50proz. Ausbeute.

Die Phenoxazine 1—6 sowie die Oxazepine 7 und 8 sind auffallend tief gefärbte Verbindungen, was aus ihrer Struktur nicht unmittelbar abzuleiten ist. Als weitere Besonderheit weisen sie durchwegs eine sehr tiefe Bandenlage (1620/cm) der Carbonylgruppe im IR-Spektrum auf. Deshalb sind die Anregungsenergien nach der HMO-Methode berechnet und mit den Maxima der UV-Absorption verglichen worden. Als Vergleichssubstanzen dienten Benzanthron und Indanthron, da sie strukturelle Ähnlichkeiten mit den vorliegenden Verbindungen bezüglich der Stellung der C=O- sowie der NH-Gruppe aufweisen. Wie Tab. 2 zeigt, ist eine befriedigende Übereinstimmung gegeben. Ein in derselben Tabelle angeführter Vergleich zwischen der C=O-Bandenlage im IR-Spektrum und den berechneten CO-Bindungsordnungen zeigt ebenfalls befriedigende Ergebnisse.

Die angeführten experimentellen Ergebnisse zeigen, daß die Reaktion von *PT* mit Anilin bzw. substit. Anilinen bemerkenswert rasch und in guten Ausbeuten unter Bildung von Phenoxazinen oder Oxazepinen

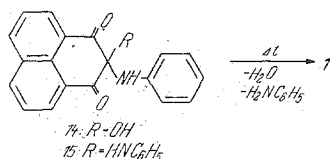
verläuft, wobei formal ein Mol H_2O bzw. HOX abgespalten wird. In Analogie zu den bisherigen Beobachtungen³ über das Verhalten von vic. Triketonen gegenüber prim. Aminoverbindungen sollte als erstes Zwischenprodukt ebenfalls ein Halbaminal entstehen, das dann die beschriebene Ringschlußreaktion eingeht. Deshalb ist der Versuch einer Isolierung eines solchen Halbaminals in Angriff genommen worden.

Tabelle 2. UV-Absorption (in Methanol) und berechnete Anregungsenergien sowie CO-Absorption im IR (in KBr) und berechnete CO-Bindungsordnung

Farbstoff	λ_{max} nm	Anregungs- energie, β	CO im IR, cm^{-1}	Bindungs- ordnung, p_{CO}
Phenoxazin (1)	590	— 0,58	1620	1,84
Oxazepin (7)	538	— 0,67	1620	1,84
Benzanthron	400	— 0,94	1645	1,84
Indanthron	600	— 0,67	1640, 1620	1,84

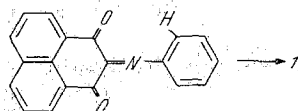
Verreibt man *PT* mit überschüss. Anilin in der Kälte, so bildet sich zunächst eine klare Lösung, die nach etwa 2 Stdn. zu einem Kristallbrei erstarrt. Durch Anreiben mit Äther läßt sich daraus das Halbaminal **14** in reiner Form (90% d. Th.) gewinnen, dessen Konstitution mittels spektroskopischer Daten sowie N-Bestimmung gesichert worden ist. **14** läßt sich nicht umkristallisieren; da es sich beim Erhitzen — mit oder ohne Lösungsmittel — sofort zum dunkelblauen **1** cyclisiert. Diese Reaktion verläuft z. B. in Xylol mit 75proz. Ausbeute. In der gleichen Weise sind weiters noch Halbaminale von *PT* mit 2-Chlor-, 2-Methyl- und 2,4-Dichlor-anilin (Schmp. 140°, 142° bzw. 165° u. Zers.) dargestellt und IR-spektroskopisch identifiziert worden.

Diese Halbaminale sind ebenfalls sehr instabil und cyclisieren sich rasch zu den entsprechenden Phenoxazinen. Somit ist experimentell bewiesen, daß die Bildung der Phenoxazine bzw. Oxazepine primär über Halbaminale abläuft. Analog läßt sich auch das aus 2,2-Dichlorphenalen-1,3-dion und Anilin erhältliche Aminal **15** thermisch unter Austritt von Anilin — das gaschromatographisch nachgewiesen wurde — zum Phenoxazin **1** ringschließen.



Da die Cyclisierung der erwähnten Zwischenstufen **14** bzw. **15** so rasch erfolgt, scheint es vorerst unmöglich, den Reaktionsablauf durch

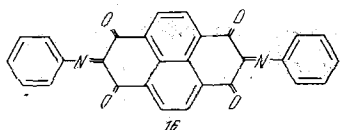
Abfangen eines weiteren Intermediärproduktes zu klären. Man könnte wohl vermuten, daß zunächst unter Austritt von Wasser aus **14** (oder Anilin aus **15**) das entsprechende Azomethin gebildet wird, welches sich dann zum Phenoxazin umlagern müßte; dagegen sprechen jedoch zwei Tatsachen:



1. Die hypothetische *Schiffsche* Base stellt auf Grund der HMO-Rechnung ein sehr stabiles System dar. Vom obersten besetzten Orbital ist keine Reaktion möglich, da der Anilinstickstoff und die Kohlenstoffe des Anilingerüstes Knotenstellen sind.

2. Nach *Lantz* und *Wahl*⁶ läßt sich 1-Phenylimino-1,2-naphthochinon schon bei 60—70° zum Naphthophenoxazin cyclisieren. Hier ergibt die HMO-Rechnung allerdings, daß beim Naphthochinonamyl sowohl am Sauerstoff als auch am Iminostickstoff und an den *o*-Positionen des Anilinrestes Orbitale vorhanden sind, die überlappen können. Beim Phenylimino-naphthochinon⁶ ist also eine elektrozyclische Addition aus dem Grundzustand denkbar, während eine solche für ein Anil des Phenalentrions nicht möglich sein sollte.

Schließlich sei noch erwähnt, daß sich nach unseren Versuchen 1,2,3,6,7,8-Hexaoxo-1,2,3,6,7,8-hexahydropyren⁷ beim 48stdg. Erhitzen mit überschüss. Anilin auf 180° in 66proz. Ausb. zu einer schwach violetten Verbindung **16** umsetzt, welche auf Grund des IR-Spektrums und der N-Bestimmung als 2,7-Diphenylimino-1,3,6,8-tetraoxyphen⁷ (**16**) angesehen werden kann. **16** zeigt außerordentliche Stabilität, und es ist nicht gelungen, dieses Anil in ein ringgeschlossenes Produkt umzuwandeln.



Somit läßt sich abschließend sagen, daß bei der Bildung der Naphthophenoxazinone **1—6** bzw. der Oxazepine **7** und **8** aus *PT* und primären arom. Aminen ohne Zweifel vorerst Halbaminale entstehen, welche aber im weiteren Reaktionsablauf nicht in die entsprechenden Anile übergehen. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, den Mechanismus dieser interessanten Ringschlußreaktion zu klären.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Ciba-Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 7*H*,8*H*-Naphtho[1,8-*bc*]phenoxazin-7-*on*¹ (**1**)

a) Man hält einen Ansatz von 0,21 g *PT* und 1 ml Anilin in 20 ml Xylol 10 Min. am Sieden. Nach dem Erkalten fallen blaue Nadeln aus. Die Mutterlauge wird zur Trockene gebracht und aus dem Rückstand durch Anreiben mit Aceton weiteres **1** gewonnen. Blaue Nadeln, Schmp. (aus Eisessig) 259—260°; Ausb. 0,17 g (63% d. Th.).

b) Analog Vers. 1a mit Eisessig als Lösungsmittel.

c) *Ohne Lösungsmittel*. Reaktionsansatz: 0,21 g *PT* und 1 ml Anilin werden 1 Min. bei 160° gehalten und nach dem Erkalten mit Aceton angerieben; Ausb. 0,18 g (67% d. Th.).

d) *Aus dem Halbaminal 14*. Man hält 0,8 g **14** in 40 ml Xylol 1 Min. am Sieden und saugt nach dem Erkalten ab; Ausb. 0,55 g (73% d. Th.).

e) *Aus dem Aminal 15*. Analog 1 d, aus 0,5 g **15** in 25 ml Xylol; Ausb. 0,25 g.

2. Phenoxazine 2—5¹ (siehe Tab. 1)

2 C₁₉H₁₀ClNO₂, Schmp. 220°. Ber. C 71,37, H 3,15, N 4,38, Cl 11,09.
Gef. C 70,91, H 3,22, N 4,40, Cl 11,07.

3 C₁₉H₁₀JNO₂, Schmp. 251°. Ber. J 30,86. Gef. J 29,95.

4 C₁₉H₉Cl₂NO₂, Schmp. 278°. Ber. Cl 19,96. Gef. Cl 19,97.

5¹ Schmp. 325°.

3. 9-Methyl-8,13-dihydro-7*H*-phenaleno[1,2-*b*][4,1]benzoxazepin-7-*on* (**7**)

0,21 g *PT* und 2 ml 2,6-Dimethylanilin in 20 ml Xylol werden 10 Min. lang am Sieden gehalten; nach dem Erkalten wird **7** abgesaugt. Aus der eingengten Mutterlauge läßt sich durch Anreiben mit Aceton eine weitere Menge **7** gewinnen. Aus Eisessig rotviolette Nadeln, Schmp. 210—213°; Ausb. 0,21 g (65% d. Th.).

C₂₁H₁₅NO₂. Ber. C 81,01, H 4,86, N 4,50.
Gef. C 80,43, H 4,86, N 4,46.

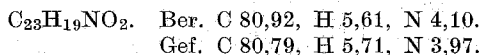
IR-Spektrum in KBr: 3340/cm NH, 1630/cm C=O, 1580 und 1570/cm C=C.

NMR-Spektrum in CDCl₃ (δ in ppm): 5,6 CH₂-7-Ring.

4. 9-Äthyl-13-methyl-8,13-dihydro-7*H*-phenaleno[1,2-*b*][4,1]benzoxazepin-7-*on* (**8**)

Reaktionsansatz analog 3. mit 2,6-Diäthylanilin und **1**. Da aus der erkalteten Reaktionslösung keine Kristalle ausfallen, wird zur Trockene gebracht, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen, 3mal mit verd. HCl und anschließend mit Wasser extrahiert. Die org. Phase wird zur Trockene

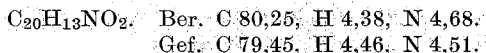
gebracht und der Rückstand aus wenig Äthanol umkristallisiert. Rotviolette Nadeln, Schmp. 122°, Ausb. 0,2 g (59% d. Th.).



NMR-Spektrum in CDCl_3 (δ in ppm): 1,4 und 2,8 CH_3 und CH_2 am C-9, 1,6 und 5,1 CH_3 und CH am C-13 (neben O und $\text{C}=\text{C}$), 6,8—9,0 arom. Protonen.

5. *9-Methyl-7H,8H-naphtho[1,8-bc]phenoxazin-7-on (6)*

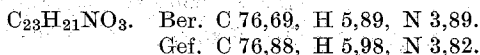
0,21 g *PT* und 1 g 2-Chlor-6-methylanilin bzw. o-Toluidin werden in 20 ml Xylol 30 Min. am Sieden gehalten, das Lösungsmittel entfernt und mit Aceton angerieben. Aus beiden Ansätzen blaue Nadeln aus Äthanol; Schmp. 215—218°, Ausb. 0,18 g (60% d. Th.).



6. *2-(4-Amino-3,5-diäthyl-phenyl)-2-hydroxy-2,3-dihydro-phenalen-1,3-dion (9)*

a) Man hält 0,42 g *PT* und 2 ml 2,6-Diäthylanilin in 20 ml Eisessig 15 Min. am Sieden, saugt nach dem Erkalten ab und bringt die Mutterlauge zur Trockene. Durch Anreiben des Rückstandes mit Äthanol läßt sich weiteres Produkt gewinnen. Aus Benzol gelbe Prismen, Schmp. 245°; Ausb. 0,6 g (82% d. Th.).

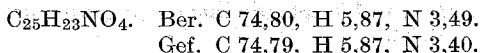
b) Analog 6 a in 30 ml Eisessig 4 Stdn. bei 20°.



IR-Spektrum in KBr: 3380 und 3440/cm OH und NH_2 , 1700 und 1670/cm $\text{C}=\text{O}$, 1620/cm NH_2 .

NMR-Spektrum in *DMSO* (δ in ppm): 1,0 CH_3 , 2,2 CH_2 , 4,8 NH_2 , 6,0 OH, 6,4 arom. Proton (Anilin), 7,2—8,4 arom. Proton (*PT*).

N-Acetylderivat von 9. 0,1 g **9** werden in 10 ml Ac_2O kurze Zeit am Sieden gehalten. Beim Abkühlen erstarrt die Lösung zu einem Kristallbrei. Farblose Nadeln aus Äthanol; Schmp. 295° (Ausb. quantit.).

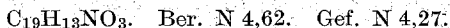


Die Verbindungen **10**—**13** werden analog 6 b dargestellt und IR-spektroskopisch identifiziert. Die Reinigung erfolgt aus Benzol.

Schmp.: **10**: 248°, **11**: 235°, **12**: 264° und **13**: 260° (u. Zers.).

7. *2-Anilino-2-hydroxy-2,3-dihydrophenalen-1,3-dion (14)*

Man verreibt 1 g *PT* und 4 ml Anilin, bis Lösung erfolgt und beläßt 2 Stdn. bei 20°. Der entstandene Kristallbrei wird mit etwa 30 ml Äther angerieben und nach dem Absaugen gut mit Äther gewaschen. Gelbe Kristalle, Schmp. 240° (u. Zers.); Ausb. 1,3 g (90% d. Th.).



IR-Spektrum in KBr: 3380/cm NH und OH, 1710 und 1680/cm $\text{C}=\text{O}$.

8. *2,2-Dianilino-2,3-dihydrophenalen-1,3-dion* (15)

0,27 g 2,2-Dichlorphenalen-1,3-dion werden mit 2 ml Anilin bis zur Lösung verrieben, 1 Stde. bei 20° belassen, der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit einigen Tropfen Anilin und dann mit Äther nachgewaschen, hellgelbes Pulver, das sich ab 80° zu zersetzen beginnt; Ausb. 0,25 g 15 (66% d. Th.).

$C_{25}H_{18}N_2O_2$. Ber. N 7,40. Gef. N 7,62.

IR-Spektrum in KBr: 3370/cm NH, 1715 und 1680/cm C=O.

9. *2,7-Di-(phenylimino)-1,3,6,8-tetraoxo-1,2,3,6,7,8-hexahydro-pyren* (16)

Man erhitzt 0,1 g 1,2,3,6,7,8-Hexaoxo-1,2,3,6,7,8-hexa-hydropyren⁷ in 5 ml Anilin 17 Stdn. auf 180°, verdünnt nach dem Erkalten mit etwa 30 ml Eisessig und saugt ab. Blaßviolette, verfilzte Nadeln aus Eisessig; Schmp. 340°, Ausb. 0,1 g (66% d. Th.).

$C_{28}H_{14}N_2O_4$. Ber. N 6,69. Gef. N 6,87.

IR-Spektrum in KBr: 1705 und 1690/cm C=O, 1660/cm C=N.

Literatur

¹ Als 1. Mitt. gilt: *H. Wittmann, A. K. Müller, G. Würm und E. Ziegler*, Mh. Chem. **101**, 380 (1970); 2. Mitt.: Mh. Chem. **103**, 633 (1972).

² *G. Errera und F. Sorges*, Gazz. chim. ital. **43**, 625 (1913).

³ *H. Wittmann, A. K. Müller und E. Ziegler*, Mh. Chem. **100**, 497 (1969).

⁴ *G. Pellizzari*, Gazz. chim. ital. **17**, 409 (1887).

⁵ *Th. Kappe, E. Ziegler, E. Reichel-Lender und P. Fritz*, Mh. Chem. **100**, 951 (1969).

⁶ *R. Lantz und A. Wahl*, Bull. soc. chim. [5] **2**, 488 (1935).

⁷ *H. Vollmann, H. Becker, M. Corell und H. Streek*, Ann. Chem. **531**, 1 (1937).