

**2-(*N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzochinone
aus *p*-Benzochinonen und primären aliphatischen Aminen**

Untersuchungen über Chinone, 6, Mitt.

Robert Ott*, Erfried Pinter und Peter Kajtna

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 15. Juni 1979. Angenommen 13. Juli 1979)

2-(N-Alkyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzoquinones from p-Benzoquinones and Primary Aliphatic Amines. Studies on Quinones VI

In acetic (aqueous or chloroform) solution *p*-benzoquinones yield with primary aliphatic amines mainly 2-(*N*-alkyl-*p*-hydroxy-anilino)-1,4-benzoquinones besides the 2-alkylamino- and 2,5-bis(alkylamino)-quinones. The methyl-, ethyl-, *n*-propyl-, *n*-butylhomologues of *p*-benzoquinone and the isomer methyl derivatives of toluquinone are described. Their structure were established by spectroscopic (UV/VIS, IR, NMR) methods and by synthesis of the methyl derivative **3a** from *p*-benzoquinone and *p*-hydroxy-*N*-methylaniline. The influence of other acids on the reaction was studied.

(*Keywords: N-Alkyl-p-hydroxyanilino-1,4-quinones; Quinones; Solvent influence*)

Einleitung

In der vorhergehenden Mitt.¹ dieser Reihe haben wir gezeigt, daß bei der lange bekannten und vielfach untersuchten Reaktion von *p*-Benzochinon mit Aminen im Falle der primären aliphatischen Amine in fast allen untersuchten Lösungsmitteln neben den 2,5-Bis(alkylamino)-1,4-benzochinonen 9-Alkyl-3-alkylamino-6-hydroxy-1,4-carbazolchinone entstehen: Durch entsprechende Wahl der Reaktionsbedingungen werden letztere zu den Hauptprodukten, womit ein einfacher Weg zur Darstellung dieser heterocyclischen Chinone gegeben ist. Die Monosubstitutionsprodukte treten nur in geringer Menge als Zwischen-

* Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner, Universität Graz, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

produkte auf*. Bei den primären und sekundären aromatischen Aminen ist der Reaktionsverlauf nach eingehenden Untersuchungen von *Suida* und *Suida*² vom Lösungsmittel abhängig: In alkoholischer Lösung werden nur Dianilidochinone, in wäßriger, schwach essigsaurer Lösung jedoch mit wenigen Ausnahmen vorwiegend, teilweise ausschließlich, Monoanilidochinone erhalten. Auf diese Weise wurden seither von verschiedenen Autoren³⁻⁶ eine große Anzahl Monoanilidochinone synthetisiert. Wir haben deshalb das Verhalten primärer aliphatischer Amine unter diesen Bedingungen eingehender untersucht.

Ergebnisse

Wie schon in ¹ erwähnt, verläuft die Reaktion von Benzochinon mit Methylamin in Essigsäure anders als in den übrigen untersuchten Lösungsmitteln. Es entsteht nicht das Carbazolchinon, sondern neben Mono- und Bis(methylamino)-benzochinon vorwiegend eine tiefviolette Verbindung, die auf Grund der elementar- und spektralanalytischen⁷ Daten 2-(*p*-Hydroxy-*N*-methylanilino)-1,4-benzochinon (**3a**) ist. Diese Struktur wurde auch durch Synthese aus Benzochinon und *p*-Hydroxy-*N*-methylanilin analog der Umsetzung mit *o*-Hydroxy-*N*-methylanilin nach *Suida* und *Suida*² bewiesen.

Wie die Untersuchung des Reaktionsverlaufs mittels DC ergab, ist die Ausbeute der genannten Reaktionsprodukte und deren Mengenverhältnis von der Konzentration der Essigsäure abhängig: Unter den Bedingungen der Reaktion mit Anilinen wie bei ²⁻⁴ setzt sich Benzochinon mit Methylamin nur in geringem Maße um. Das gebildete Produkt ist **3a**. Erhöhen der Essigsäurekonzentration, wobei gleichzeitig die bessere Löslichkeit des Chinons eine Verminderung des Reaktionsvolumens ermöglicht, führt zu besseren Ausbeuten. In 1- und 2*N*-Säure wird 2-Methylaminobenzochinon neben **3a**, in 50%iger Säure vorwiegend **3a** (23%) neben wenig 2,5-Bis(methylamino)-benzochinon gebildet. In allen Fällen verbleibt — auch bei einem Molverhältnis 1:1 — nicht umgesetztes Benzochinon. In Eisessig entstehen vermehrt dunkelbraune Substanzen. In Chloroform/Eisessig hingegen ist — unabhängig vom Eisessiggehalt (es genügt die dem Amin äquivalente Menge) — wie in 50%iger Essigsäure **3a** das Hauptprodukt [30%, daneben Bis(methylamino)chinon 8%]. Wird hingegen umgekehrt das Chinon in 2*N*-Essigsäure zur alkoholischen Aminlösung zugetropft, entsteht außerdem auch 6-Hydroxy-9-methyl-1,4-carbazolchinon und dessen Methylaminoderivat. Andererseits tritt **3a** auch schon unter den Reaktionsbedingungen nach *Martynoff* und *Tsatsas*³ und ebenso in alkoholischer, in Essigester- und in Chloroform-Lösung auf, allerdings nur als Zwischenprodukt. (**3a** ist aber nicht Vorstufe des Carbazolchinons.)

* Durch entsprechende Versuchsbedingungen ist es uns allerdings gelungen, das bis dahin unbekannte 2-Methylaminobenzochinon in 77%iger Ausbeute zu erhalten.

Verhältnis 3 : 1, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Die Zuordnung der Strukturen zu den beiden Isomeren erfolgte auf Grund der NMR-Spektren, da bei einem der beiden Isomeren und seinem Acetylderivat *m*-Kopplung bei den chinoiden Protonen auftritt. Die Stellung der Methylgruppe im benzoiden Ring konnte auch mit Hilfe von Verschiebungsreagenzien nicht geklärt werden.

Diskussion

Die Entstehung der *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilinobenzochinone aus *p*-Benzochinon und primären aliphatischen Aminen ist nur möglich, wenn neben der normalerweise erfolgenden 1,4-Addition⁸ auch eine 1,2-Addition im Zuge des Reaktionsablaufes stattfindet*. Wie erwähnt, sind diese Verbindungen nicht Zwischenstufen bei der Bildung der Carbazolchinone. Diese entstehen über ein durch C—C-Verknüpfung gebildetes Biphenylderivat¹. Demnach laufen mehrere Reaktionsmechanismen nebeneinander ab, die in Abhängigkeit vom Lösungsmittel bevorzugt zu den 2,5-Bis-alkylaminobenzochinonen oder zu den *N*-Alkyl-alkylamino-hydroxycarbazolchinonen oder zu den *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino-benzochinonen führen. Weitere Versuche zur Klärung der Reaktion zwischen *p*-Benzochinon und primären aliphatischen Aminen sind im Gange.

Die hier beschriebene Reaktion ist ein neuartiger Syntheseweg zur Herstellung von *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilinochinonen, der präparativ recht nützlich sein dürfte. Er geht von leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien aus, ist in der Durchführung einfach und die Ausbeute reicht an jene heran, die bei der Umsetzung von *p*-Benzochinon mit *p*-Hydroxy-*N*-methylanilin erhalten wird.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: *Kofler*-Mikroheiztisch. — Elektronenspektren (UV/S): Beckmann Spectrophotometer ACTA CIII und Perkin-Elmer-UV-VIS-Spectrophotometer 402; Absorptionsmaxima λ in nm; IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Gitterspectrophotometer 225; KBr-Preßlinge, Banden in cm^{-1} ; ¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 32; in CDCl₃, innerer Standard *TMS* [**3b** in (CD₃)₂SO, innerer Standard 3-(Trimethylsilyl)propionsäure-*d*₄ Natriumsalz], δ -Werte. Für die Messung und Auswertung der Spektren danken wir Herrn Dr. A. Fuchsgruber.

* Eine ähnliche Reaktion, bei der neben der 1,4-Addition auch eine 1,2-Addition erfolgt, wurde von R. Ott et al.⁹ schon bei der Umsetzung von Naphtochinon und verschiedenen 2,6-disubstituierten *p*-Benzochinonen mit einem primären Amin, dem *o*-Phenylendiamin beobachtet.

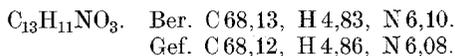
2-(*N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzochinone **3a—d**

Allgemeine Vorschrift: Zur Lösung von 0,1 mol Chinon in 120 ml Chloroform wird die Alkylaminacetatlösung (0,1 mol Alkylamin im jeweiligen Lösungsmittel und 10 ml Eisessig) unter Rühren zugegeben. Nach 12 h Stehen bei Zimmertemperatur wird mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, auf 40 ml eingeeengt und chromatographiert (Kieselgel 60, Merck, 400×30). Die violette Zone enthält das entsprechende Chinon, bei Toluchinon die untere **4a**, die obere **5a**.

Acetylderivate: Man erhitzt mit der 40fachen Menge Acetanhydrid und Natriumacetat 15 min zum Sieden. Beim Zersetzen mit Eiswasser scheiden sich **3e**, **3f**, **4b**, **5b** kristallin ab. Bei **3g** und **3h** wird nach Neutralisation mit NaHCO₃ mit Ether extrahiert. Beim Einengen der Etherlösung kristallisiert **3g**, **3h** nach Entfernung des Ethers durch Anreiben mit Isobutanol.

2-(*p*-Hydroxy-*N*-methylanilino)-1,4-benzochinon **3a**

a) *Nach allgemeiner Vorschrift:* 33%ige ethanolische Methylaminlösung; Ausb. 30% d. Th. Dunkelviolette Prismen aus Benzol, Schmp. 158°.



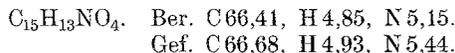
UV/S (EtOH): 514, 234.

IR: 3378 (OH), 1666, 1636 (Chinon).

¹H-NMR: 3,19 (s, 3 H) N—CH₃, 5,65 (s, 1 H) + 6,55 (s, 2 H) 3 chin. H, 6,70 (d, 2 H) + 6,95 (d, 2 H) 4 arom. H, 9,50 (s, b, 1 H) OH.

b) *Durch Umsetzung von p-Benzochinon mit 4-Methylamino-phenolsulfat.* Die Lösungen von 1,08 g *p*-Benzochinon in 100 ml Wasser und 3,44 g 4-Methylamino-phenolsulfat in 150 ml Wasser werden vereinigt. Nach 4 h werden 15 g Natriumacetat zugesetzt; 0,5 g dunkelviolettes Kristallat. Nach säulenchromatographischer Reinigung wie oben 440 mg (38% d. Th.) **3a**. Schmp. und Mischschmp. 158°.

Acetylderivat 3e: Rötlichbraune Prismen aus Petrolether, Schmp. 164°.



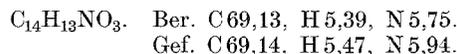
UV/S (EtOH): 500, 250, 220.

IR: 1753 (CH₃—C=O), 1671, 1631 (Chinon).

¹H-NMR: 3,30 (s, 3 H) N—CH₃, 2,30 (s, 3 H) CO—CH₃, 5,85 (d, 1 H) + 6,55 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 7,10 (s, 4 H) 4 arom. H.

2-(*N*-Ethyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzochinon **3b**

70%ige wäßrige Ethylaminlösung; Ausb. 26% d. Th. Dunkelviolette Prismen aus Ether (—20°), Schmp. 140°.



UV/S (EtOH): 516, 224.

IR: 3135 (breit) (OH), 1668, 1631 (Chinon).

¹H-NMR: 1,13 (t, 3 H)—CH₃, 3,75 (b, 2 H) N—CH₂-, 5,66 (b, 1 H) + 6,61 (b, 2 H) 3 chin. H, 6,92 (d, d, 4 H) 4 arom. H, 7,90 (b, 1 H) OH.

Acetylderivat 3f: Dunkelbraune Stäbchen aus Petrolether, Schmp. 124°.

$C_{16}H_{15}NO_4$. Ber. C 67,36, H 5,30, N 4,91.
Gef. C 67,30, H 5,34, N 5,06.

UV/S (EtOH): 500, 253, 219.

IR: 1746 ($CH_3-C=O$), 1671, 1634 (Chinon).

1H -NMR: 1,13 (t, 3 H) $-CH_3$, 3,86 (q, 2 H) $N-CH_2$, 2,29 (s, 3 H) $CO-CH_3$, 5,85 (s, 1 H) + 6,55 (d, 2 H) 3 chin. H, 6,09 (s, 4 H) 4 aromat. H.

2-(p-Hydroxy-N-n-propylanilino)-1,4-benzochinon 3e

n-Propylamin in 5 ml Chloroform; Ausb. 28% d. Th. Dunkelviolettes zähes Öl, auch im Hochvakuum nicht destillierbar; erstarrt bis -30° nicht. Die Verbindung wurde nach mehrmaligen Chromatographieren DC rein erhalten.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. N 5,44. Gef. N 5,16.

UV/S (MeOH): 517, 223.

IR: 3385 (OH), 1688, 1632 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,65 (m, 2 H) $-CH_2$, 3,70 (t, 2 H) $N-CH_2$, 5,51 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 6,80 (d, 2 H) + 6,85 (d, 2 H) 4 aromat. H.

Acetylderivat 3g: Braunrote Plättchen aus Petrolether bzw. Rhomben aus Alkohol/Wasser, Schmp. 114°.

$C_{17}H_{17}NO_4$. Ber. C 68,22, H 5,72, N 4,68.
Gef. C 68,13, H 5,86, N 4,72.

UV/S (MeOH): 490, 251, 218.

IR: 1743 ($CH_3-C=O$), 1671, 1632 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,65 (m, 2 H) $-CH_2$, 3,65 (t, 2 H) $N-CH_2$, 2,30 (s, 3 H) $CO-CH_3$, 5,77 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 7,10 (s, 4 H) 4 aromat. H.

2-(N-n-Butyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzochinon 3d

n-Butylamin in 5 ml Chloroform; dunkelviolettes zähes Öl, erstarrt bis -30° nicht, Reinigung wie bei **3c**. Ausb. 28% d. Th.

$C_{16}H_{17}NO_3$. Ber. N 5,16. Gef. N 5,06.

UV/S (MeOH): 519, 228.

IR: 3450 (OH), 1678, 1634 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,15–1,75 (m, 4 H) $-(CH_2)_2$, 3,70 (t, 2 H) $N-CH_2$, 5,55 (d, 1 H) + 6,45 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 6,82 (s, 4 H) 4 aromat. H, 7,60 (sehr breit, 1 H) OH.

Acetylderivat 3h: Braunrote Prismen aus Isopropanol/Wasser, Schmp. 116°.

$C_{18}H_{19}NO_4$. Ber. C 69,00, H 6,11, N 4,47.
Gef. C 68,49, H 6,18, N 4,47.

UV/S (MeOH): 502, 246, 223.

IR: 1742 ($CH_3-C=O$), 1670, 1632 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,15–1,75 (m, 4 H) $-(CH_2)_2$, 3,67 (t, 2 H) $N-CH_2$, 2,28 (s, 3 H) $CO-CH_3$, 5,73 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,55 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 7,08 (s, 4 H) 4 aromat. H.

2-(4-Hydroxy-2 oder 3-methyl-*N*-methylanilino)-5-methyl-1,4-benzochinon **4a**

33%ige ethanolische Methylaminlösung; Ausb. 20% d. Th. Rotviolette Stäbchen aus Ether (−20°), Schmp. 139°.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. C 70,02, H 5,88, N 5,44.
Gef. C 69,82, H 5,98, N 5,29.

UV/S (*MeOH*): 520, 258 (s), 237.

IR: 3 220 (OH), 1 668, 1 640 (Chinon).

1H -NMR: 2,05 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,11 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 3,35 (s, 3 H) N—CH₃, 5,69 (s, 1 H) + 6,35 (d, 1 H) 2 chin. H, 6,74 (d, 2 H) + 6,84 (d, 1 H) 3 arom. H, 7,29 (s, 1 H) OH.

Acetylderivat 4b: Ziegelrote Stäbchen aus Benzol bzw. Rhomben aus Alkohol/Wasser, Schmp. 114°.

$C_{17}H_{17}NO_4$. Ber. C 68,21, H 5,72, N 4,68.
Gef. C 68,10, H 5,86, N 4,64.

UV/S (*MeOH*): 490, 252.

IR: 1 761 (CH₃—C=O), 1 668, 1 645 (Chinon).

1H -NMR: 2,01 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,14 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 2,30 (s, 3 H) CO—CH₃, 3,28 (s, 3 H) N—CH₃, 5,84 (s, 1 H) + 6,37 (d, 1 H) 2 chin. H, 6,99 (d, 3 H) 3 arom. H.

2-(4-Hydroxy-2 oder 3-methyl-*N*-methylanilino)-6-methyl-1,4-benzochinon **5a**

Ausb. 7% d. Th. Rotviolette Stäbchen aus Benzol/Petrolether, Schmp. 168°.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. C 70,02, H 5,88, N 5,44.
Gef. C 70,06, H 5,98, N 5,57.

UV/S (*MeOH*): 513, 257 (s), 236.

IR: 3 210 (OH), 1 678, 1 650 (Chinon).

1H -NMR: 1,95 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,20 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 3,30 (s, 3 H) N—CH₃, 5,75 (d, 2,2 Hz, 1 H) + 6,45 (d, 2,2 Hz, d, 1 H) 2 chin. H, 6,75 (d, 3 H) 3 arom. H.

Acetylderivat 5b: Hellrote Platten aus Wasser, Schmp. 122—124°.

$C_{17}H_{17}NO_4$. Ber. C 68,21, H 5,72, N 4,68.
Gef. C 67,88, H 5,82, N 4,66.

UV/S (*MeOH*): 492, 253.

IR: 1 750 (CH₃—C=O), 1 676, 1 650 (Chinon).

1H -NMR: 1,83 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,05 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 2,20 (s, 3 H) CO—CH₃, 3,18 (s, 3 H) N—CH₃, 5,77 (d, 2,2 Hz, 1 H) + 6,43 (d, 2,2 Hz, d, 1 H) 2 chin. H, 6,90 (d, 3 H) 3 arom. H.

Literatur

- ¹ R. Ott, E. Pinter und P. Kajtna, *Mh. Chem.* **110**, 51 (1979).
- ² H. Suida und W. Suida, *Ann. Chem.* **416**, 113 (1918).
- ³ M. Martynoff und G. Tsatsas, *Bull. soc. chim. France* **1947**, 52.
- ⁴ M. Z. Barakat, S. K. Shebab und M. M. El-Sadr, *J. Chem. Soc. (London)*, **1958**, 901.

- ⁵ *I. S. Joffe, N. A. Filippova und Y. Ya. Khavin*, Ž. obšč. Chim. **24**, 702 (1954).
⁶ *H. Musso und D. Döpp*, Chem. Ber. **99**, 1470 (1966).
⁷ *S. Dähne, D. Leupold, und R. Radeglia*, J. prakt. Chem. **314**, 525 (1972).
⁸ *K. T. Finley* in: The Chemistry of Quinoid Compounds (*S. Patai* ed.), Part 2, S. 877 ff. London: John Wiley & Sons. 1974. *H. Ulrich und R. Richter* in Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl., Band 7, 3a Chinone, S. 647 ff., 666 ff., 404 ff., vgl. auch S. 675 ff. Stuttgart: G. Thieme. 1977.
⁹ *R. Lachnit*, Dissertation, Univ. Graz, 1970.