

ÜBER DIE CHEMIE SUBSTITUIERTER p-BENZOCHINONE VI¹⁾

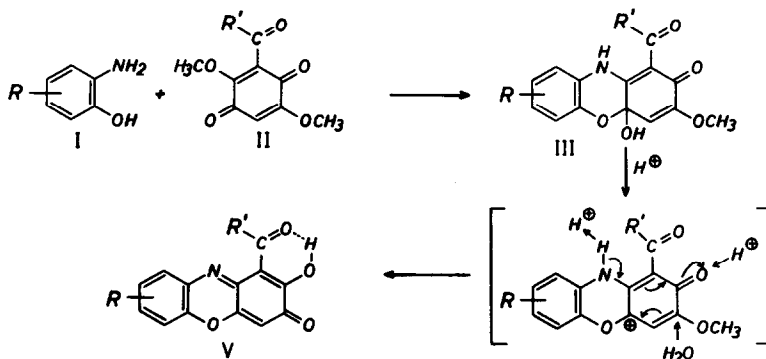
KONDENSATION VON AMINOPHENOLEN MIT SUBSTITUIERTEN
p-BENZOCHINONEN -- SYNTHESE DES CINNABARINS --

W.Schäfer und H.Schlude

Max Planck Institut für Biochemie, München

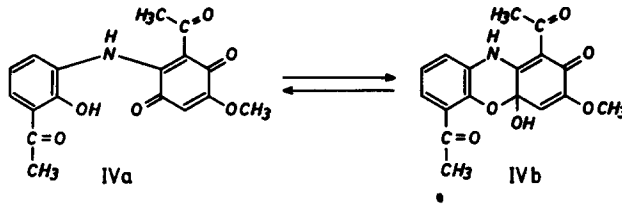
(Received in Germany 12 December 1967)

Die Kondensation von Hydroxychinon-Derivaten mit o-Aminophenolen zu 3-Hydroxyphenoxazonen kann nach drei verschiedenen Reaktionsfolgen ablaufen^{2,3,4,5}). Phenoxazone, die nach dem im Reaktionsschema dargestellten Mechanismus gebildet werden können, sind bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute rein zugänglich.



Die Reaktion von II (R'¹=CH₃) mit stöchiometrischen Mengen 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon (I) in methanol liefert nach 10 Min. das Kondensationsprodukt III (R=COCH₃, R'¹=CH₃), Zerspkt. 275° (90%). Das analoge Kondensationsprodukt aus II und 3-Amino-2-hydroxy-acetophenon (I) kann als Aminochinon IVa oder als Halb-

ketal (Chinol) IVb isoliert werden: aus Benzol krist. IVa in schwarzen Kristallen, aus Methanol IVb in gelben Kristallen, beide vom Zerspkt. 176°.



Die Isomeren sind ineinander umwandelbar. Die Lage des Gleichgewichts ist von der Polarität des Lösungsmittels abhängig; dies zeigen die in verschiedenen Lösungsmitteln gemessenen NMR- und UV-Spektren (Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1 NMR-Spektren der Verbindungen IVa \rightleftharpoons IVb
(ppm, Tetramethylsilan $\delta = 0$ ppm)

	CH ₃ CO-	-OCH ₃	-NH	-OH	CH(Chinol)
IVa in CDCl ₃	2.65;2.65	3.85	13.2	12.8	5.80
IVb in d ₆ -DMSO	2.70;2.50	3.70	13.4	8.4	5.95

Aus den Lösungen der Halbketale III und IV in Methanol krist. beim Ansäuern das 3-Hydroxy-4.5-diacetylphenoxazon-(2) (V:R=COCH₃ an C-5, R'=CH₃) bzw. das 3-Hydroxy-4.8-diacetylphenoxazon-(2) (V:R=COCH₃ an C-8, R'=CH₃) analysenrein aus. Tabelle 3 zeigt 3-Hydroxyphenoxazon-(2), die in Ausbeuten um 80% erhalten wurden. Die Kondensation ist von der Substitution des o-Aminophenols weitgehend unabhängig. Das gilt nicht für den Substituenten R' im Chinon; die Kondensationen verlaufen dann schnell und eindeutig, wenn R'' eine Carbonylgruppe direkt an das Chinonsystem angliedert.

Kürzlich beschrieben wir ein Verfahren zur Überführung der 3-Hydroxy- in 3-Amino-phenoxazon-(2). Die Kombination dieses verfahrens mit der beschriebenen Phenoxazondarstellung erlaubt eine Synthese des Cinnabarins (7,8).

Tabelle 2 UV-Spektren von Aminochinonen und Halbketalen

(λ (ϵ); [] = Schulter

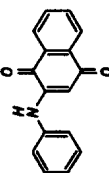
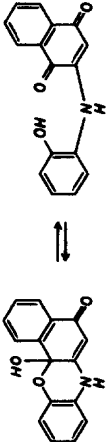
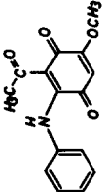
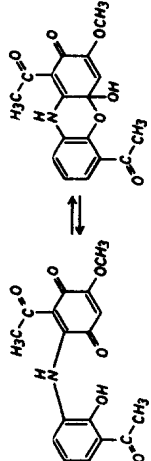
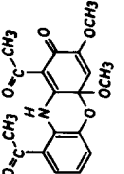
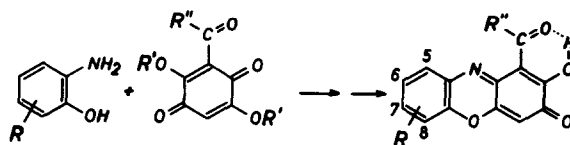
					
	Äthanol	272 (4.51)			465 (3.73)
	Äthanol CH ₂ Cl ₂	280 (4.35) 260 (4.31)	395 (3.87)		480 (3.66) [475 (3.52)]
	Äthanol CH ₂ Cl ₂	295 (4.26) 278.5 (4.30)			470 (3.53) 470 (3.48)
	Äthanol CH ₂ Cl ₂	225 (4.17)	251 (4.21) 265 (4.22)	372 (4.21)	475 (2.86) [474 (3.50)]
	Äthanol CH ₂ Cl ₂	224 (4.13)	243 (4.24)	394 (4.34)	
		--	242 (4.13)	394 (4.25)	

Tabelle 3 3-Hydroxy-phenoxazone-(2)

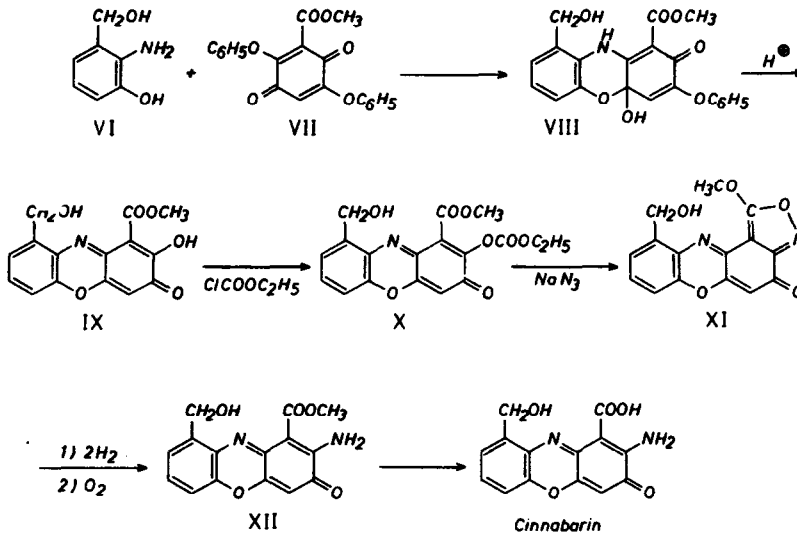


R	R''	Zerspt. ca
-H	-CH ₃	255°
5 -CH ₃	-CH ₃	235°
6 -CH ₃	-CH ₃	190°
7 -CH ₃	-CH ₃	215°
6 -Cl	-CH ₃	305°
7 -Cl	-CH ₃	220°
5 -COCH ₃	-CH ₃	290°
7 -COCH ₃	-CH ₃	255°
5 -COOH ₃	-CH ₃	320-40°
7 -COOH	-CH ₃	220°
5 -CH ₂ OH	-CH ₃	235°
5 -CH=CH-COCH ₃	-CH ₃	-
7 -CH=CH-COCH ₃	-CH ₃	270°
8 -COCH ₃	-CH ₃	250°
-H	-OCH ₃	235°
5 -CH ₂ OH	-OCH ₃	225°

Die Reaktion von äquimol. Mengen VI und VII in methanol liefert das Halbketal VIII als gelbe, Methanol enthaltende Kristalle vom Zerspt. 149° (88%). Das Methanol kann mit Acetanhydrid entfernt werden: gelbe Kristalle (69%) vom Zerspt. ca. 174°. UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda(\epsilon)$ 263(12350), 281.5(13800), 377(17600). IR-Spektrum in KJ: 1616, 1640, 1710 cm^{-1} , 3270 cm^{-1} (breit). NMR-Spektrum in d_6 -DMSO: -OCH₃ 3.78 ppm (sing. 3), -CH₂OH 4.75 ppm (br. 2), 5.9 ppm (br. 1), Chinon-H 6.0 ppm (sing. 1), Ar-H 7.1 - 7.8 ppm (8), Chinol-HO 8.25 ppm (sing. 1), NH 12.5 ppm (br. 1).

Aus der 0.01 mol. methanolischen Lösung des Halbketals kristallisiert beim Ansäuern IX in roten Nadeln analysenrein aus, Zerspt. ca. 225° (75%). UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda(\epsilon)$ 228(32500), 250(22500), 405(22450), 475-480(9050). IR-Spektrum in KJ: 1550, 1600, 1620, 1640, 1655, 1715, 3460 cm^{-1} . NMR-Spektrum in d_6 -DMSO:

$-\text{OCH}_3$ 3.88 ppm (sing.3), $-\text{CH}_2-$ 4.92 ppm (sing.2), Chinon-H 6.5 ppm (sing.1), Ar-H 7.2 - 7.7 ppm (3).



Die Überführung von IX in das gemischte Anhydrid X gelingt mit Chlorameisensäureester/Triäthylamin in absol. Benzol. Man erhält aus Benzol/Hexan rote Kristalle vom Fp 170° (55%). UV-Spektrum in Äthanol: $\lambda(\epsilon) 250(16050), 387(14100), 452(10500)$. IR-Spektrum in KJ: $1728, 1744, 3380 \text{ cm}^{-1}$. NMR-Spektrum in CDCl_3 : C_2H_5- 1.40 ppm (tr.3), 4.37 ppm (quart.2), $-\text{OCH}_3$ 4.0 ppm (sing.3), $-\text{CH}_2-$ 5.0 ppm (br.2), Chinon-H 6.42 ppm (sing.1), Ar-H 7.2 - 7.7 ppm (3).

X liefert mit Natriumazid in Methanol bei Raumtemperatur nach 60 Min. das Isoxazolo-phenoxazon XI¹⁾, das durch Filtration mit Methanol über Aluminiumoxyd (Woelm, neutral Akt.-Stufe I) gereinigt werden kann; Zerspkt. 185° (41%). IR-Spektrum in KJ: $1623, 1648, 3440 \text{ cm}^{-1}$. XI geht mit H_2 /Raney-Nickel in Methanol und Reoxydation des entstandenen Phenoxazins in den Cinnabarinsäureester XII über. Der Kohlensäureester kann ohne Isolierung von XI in XII übergeführt werden: man rührt X in Methanol mit Natriumazid und reduziert nach 45 Min. mit Lithiumborhydrid. Nach dem Ansäuern wird das Methanol mit Chloroform azeotrop abdest. und XII mit Hexan gefällt, Fp. ca. 210° (47%). Aus Butanol/Petroläther ($110-130^\circ$)

erhält man orange Nadeln, nach dem Trocknen im HV bei 120° ein braunes Pulver vom Fp.240°. UV-Spektrum in Äthanol $\lambda(\epsilon)$: 232(49800), 255(2500), 265(21600), 289(6300), 309(5050), 430(3620). Das IR-Spektrum ist identisch mit dem von Cavill veröffentlichten Spektrum ¹⁰⁾. NMR-Spektrum in d_6 -DMSO: $-OCH_3$ 3.88 ppm (sing.3), $-CH_2-$ 5.0 ppm (sing.2), Chinon-H 6.5 ppm (sing.1), Ar-H 7.4–7.85 ppm. Die Überführung von XII in das Cinnabarin XIII erfolgt in 68% Ausbeute mit LiJ in siedendem Pyridin ⁹⁾. Das rote, nicht schmelzende Pulver, unlöslich in Äthanol, Chloroform und Dimethylsulfoxyd ist durch sein Massenspektrum und das mit dem Naturstoff identische IR-Spektrum ^{7,10)} charakterisiert.

Eine nicht strukturbeweisende Synthese des Cinnabarins wurde von Brattesani und Weinstein veröffentlicht ¹¹⁾.

Herrn Prof.Dr.A.Butenandt danken wir für die großzügige Förderung der Arbeit.

- 1) V.Mitsil. W.Schäfer und H.Schlude, Tetrahedron Letters 1967, 4313.
- 2) W.Schäfer, Progress in Organic Chemistry Vol.6, p.135.
- 3) A.Butenandt, E.Biekert und W.Schäfer, Liebigs Ann.Chem. 632, 143 (1960).
- 4) H.Musso und H.Beecken, Chem.Ber. 94, 585 (1961).
- 5) H.Musso, D.Döpp und J.Kuhls, Chem.Ber. 98, 3937 (1965).
- 6) H.Schlude und W.Schäfer, Tetrahedron Letters 1967, 4317.
- 7) J.Gripenberg, Acta chem.scand. 12, 603 (1958).
- 8) W.K.G.Cavill, P.S.Clezy, J.R.Tetaz u.R.L.Werner, Tetrahedron 5, 275 (1959).
- 9) F.Elsinger, J.Schreiber und A.Eschenmoser, Helv. 43, 113 (1960).
- 10) W.K.G.Cavill, B.J.Ralph, J.R.Tetaz u.R.L.Werner, J.Chem.Soc. [London] 1953, 525
- 11) D.N.Brattesani und B.Weinstein, J.heterocycl.Chem. 4, 151 (1967).