

ÜBER DIE CHEMIE SUBSTITUIERTER BENZOCHINONE—XI¹

UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON 3-HYDROXYPHENOXAZONEN-(2)

W. SCHÄFER und H. SCHLUDE

Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Received in Germany 14 May 1971; Received in the UK for publication 26 May 1971)

Zusammenfassung—Substituierte 2,5-Dimethoxy- und 2,5-Diphenoxy-benzochinone-(1,4) reagieren mit *o*-Aminophenolen zu substituierten 2-Phenylamino-5-methoxy(phenoxy)benzochinonen, die mit Halbketalen in einem von der Substitution der Komponenten und dem Lösungsmittel abhängigen Gleichgewicht stehen. Die Halbketale liefern mit Säure 3-Hydroxyphenoxazone-(2).

Abstract—Substituted 2,5-dimethoxy- and 2,5-diphenoxy-1,4-benzoquinones react with *o*-aminophenols to give an equilibrium mixture of 2-phenylamino-5-methoxy(phenoxy)-1,4-benzoquinones and semiketals. The equilibrium depends on the substitution of the components and the solvent. The semiketals are transformed to 3-hydroxy-2-phenoxazones in acid solution.

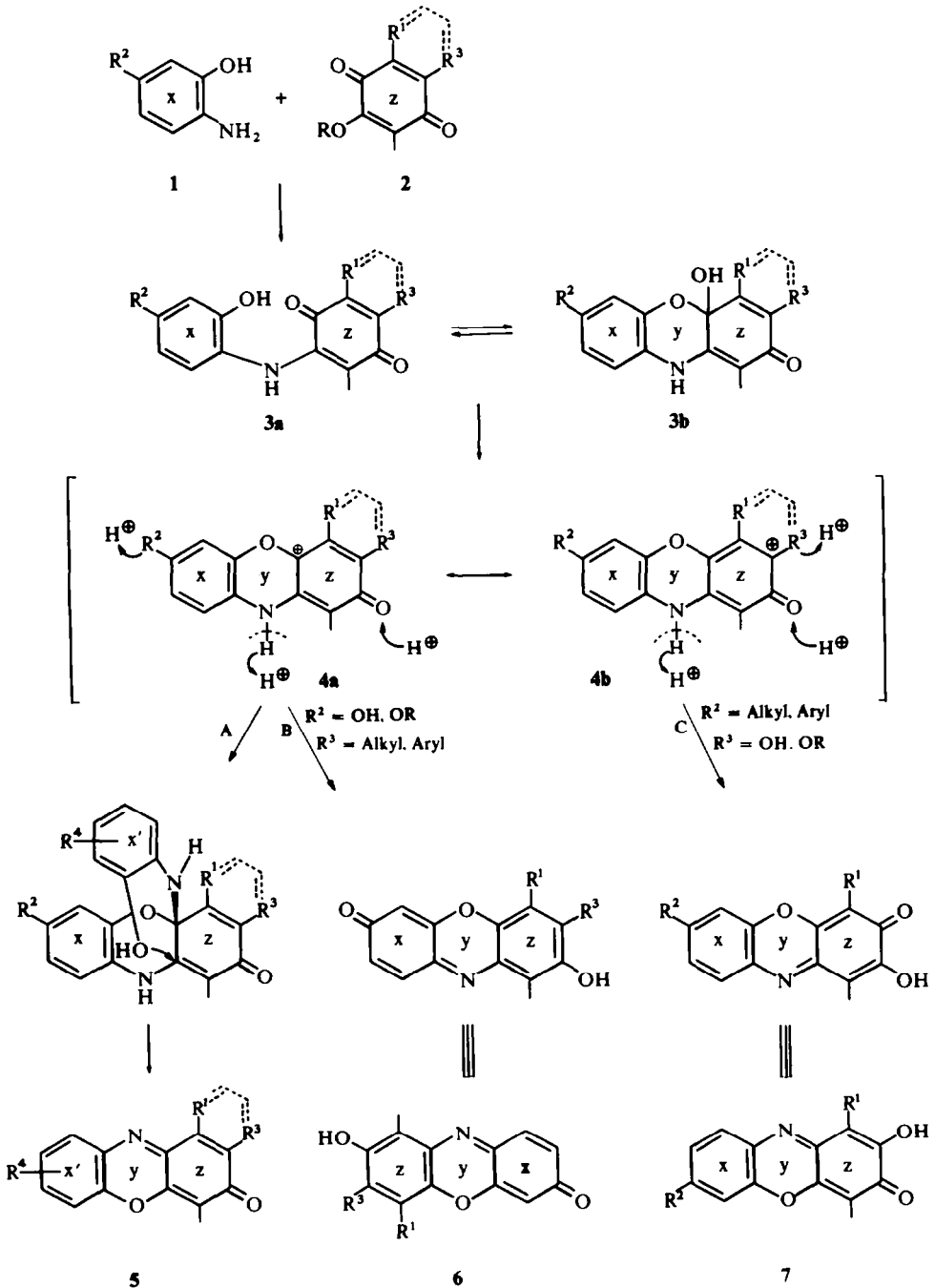
Die Kondensation von *o*-Aminophenolen mit Hydroxychinonen und Hydroxychinonderivaten ist ein variationsfähiges Verfahren zur Darstellung von 3-Hydroxyphenoxazonen. Die Methode wurde bereits von Kehrmann *et al.* angegeben,^{2,3} von uns vielfach eingesetzt,^{4,5} von Brockmann bei der Synthese des Aktinomycinchromophors⁶ und von Musso *et al.* bei der Synthese der Orceine erfolgreich angewandt.⁷ Die Reaktion von *o*-Aminophenolen und 2-Hydroxynaphthochinonen verläuft nach dem im Reaktionsschema 1 skizzierten Weg A:⁷⁻¹¹

Die aus den Reaktionskomponenten 1 und 2 durch nucleophile Substitution der Hydroxylgruppe entstehenden Aminochinone 3a stehen mit sog. Halbketalen 3b im Gleichgewicht, die in saurer Lösung die tertiäre Hydroxylgruppe zu Phenoxazoniumionen 4 abspalten. Aus diesen werden durch eine *o*-Aminophenol-Austauschreaktion Benzphenoxazone vom Typ 5 (R¹ und R³ Teil eines Aromaten) gebildet.

Die von Musso *et al.* in der Benzochinonreihe durchgeführten Kondensationen zeigten, dass man hier mit mehreren gleichzeitig ablaufenden Reaktionsfolgen zu rechnen hat.⁷ Die Bildung der 2-(*o*-Hydroxyphenylamino)-benzochinone-(1,4) 3a aus 1 und 2, die Addition der phenolischen Hydroxylgruppe an die Chinoncarbonylgruppe (→3b) und die Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe zum Phenoxazoniumion 4a →4b verlaufen analog der Reaktion in der Naphthochinonreihe. Die dann folgenden Reaktionen sind von der Substitution des Phenoxazoniumions und vom Reaktionsmedium abhängig:

(1) Auf dem Reaktionsweg A entsteht, wie in der Naphthochinonreihe, das Phenoxazon 5; das vom Endprodukt aus gesehen falsch an das Chinonsystem angefügte *o*-Aminophenol wird eliminiert.

(2) Ist der Rest R² im *o*-Aminophenol in *p*-Stellung zum Stickstoff eine Hydroxylgruppe oder eine Alkoxygruppe und der Rest R³ im Chinon ein Alkyl- oder Arylrest, so kann das durch Mesomeric stabilisierte Kation 4 über die Anlagerung eines



Protons an die Chinoncarbonylgruppe und die Abspaltung von Protonen vom Stickstoff und der phenolischen Hydroxylgruppe (bei $R^2 = OCH_3$ unter Hydrolyse) zum Phenoxazon **6** umklappen (Weg B): der chinoide Kern z wird benzoid, der ursprünglich benzoide Kern x wird chinoid. Dieser Reaktionsweg erscheint ener-

getisch günstiger als die *o*-Aminophenol-Austauschreaktion des Reaktionsweges A. In der Tat isolierten Musso *et al.* bei der Synthese des α -Hydroxyorceins 13% Phenoxazon analog 5 und 38% Phenoxazon analog 6. Die Reaktionswege A und B wurden in der Benzochinonreihe ohne Isolierung der Zwischenstufen aus der Analyse der bei der Kondensation entstehenden Produktgemische erschlossen.⁷

Aus dieser Kenntnis lässt sich ein weiterer energetisch günstiger Reaktionsweg ableiten: Ist im Chinon 2 und damit im Chinonteil des Phenoxazoniumions 4 der Rest R³ eine Hydroxyl- oder Alkoxygruppe, so sollte, wiederum unter Anlagerung und Abspaltung von Protonen, der chinoide Kern z selbst umklappen können. Damit entstehen als Reaktionsprodukte schwerlösliche 3-Hydroxyphenoxazone-(2) 7.

In der Praxis kann der Reaktionsablauf aus zwei Gründen noch mehr kompliziert werden: (a) Chinone und *o*-Aminophenole sind Redoxsysteme. Man muss bei ungünstigen Redoxpotentialen der Reaktionspartner mit der Entstehung von Chinoniminen und Hydrochinonen rechnen. (b) Die Kondensationen wurden bisher in saurem Reaktionsmedium (Eisessig, Methanol/Salzsäure) durchgeführt. Dabei werden entstehende Chinonimine zu Chinonen hydrolysiert, die ihrerseits wieder mit *o*-Aminophenolen zu neuen Phenoxazonen und Triphenioxazinen reagieren können.⁷ Als Folge dieser Nebenreaktionen entstanden bisher stete Produktgemische, zumal es nicht gelang, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

An eine Phenoxazonsynthese, die unter milden Reaktionsbedingungen zu einheitlichen, durch die Synthese in ihrer Struktur festgelegten, Produkten führen sollte, sind deshalb folgende Forderungen zustellen:

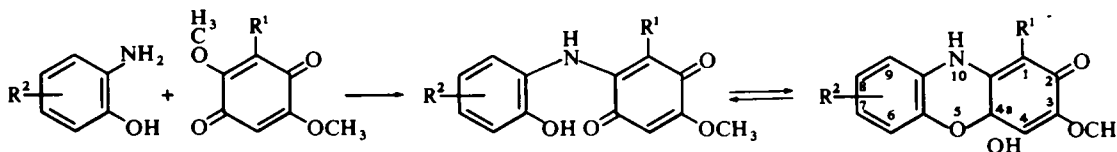
(1) Die Ausgangsprodukte, *o*-Aminophenole und Hydroxychinone sollen so substituiert sein, dass die Reaktion eindeutig nach Weg C des Reaktionsschemas ablaufen kann.

(2) Die als Zwischenstufen auftretenden Aminochinone \rightleftharpoons Halbketale sollten isoliert werden; ihre Bildung sollte zur Vermeidung von Redoxreaktionen schnell und zur Verhinderung der Hydrolyse evtl. entstehender Chinonimine in neutralem Medium erfolgen.

Diese Bedingungen konnten an den in dieser Arbeit beschriebenen Beispielen erfüllt werden. Die Experimenten geben zugleich die Grenzen der Anwendbarkeit der Methode an.¹²

Herstellung der Halbketale

Äquimolekulare Mengen substituierter Dimethoxy- und Diphenoxybenzochinone-(1,4)¹ und *o*-Aminophenole reagieren in Methanol bei Raumtemperatur in ca 30 Min. in hohen Ausbeuten zu Aminochinonen die in Lösung mit Halbketalen im Gleichgewicht stehen. Wird zur Umsetzung absol. Methanol verwendet, so können an Stelle der Halbketale Ketale entstehen; wir können jedoch noch keine Reaktionsbedingungen angeben, unter denen die Ketale sicher gebildet werden. Die Reaktionen verlaufen dann schnell und eindeutig, wenn mit dem Substituenten R¹ eine Carbonylgruppe direkt an das Chinonsystem angegliedert ist. 3-Carbomethoxy-(2, R¹ = COOCH₃) und 3-Acetylbenzochinone-(1,4) (2, R¹ = COCH₃) liefern reine Produkte in hoher Ausbeute, während mit dem 3-(γ -Oxobutenyl)-benzochinon-(1,4) (2, R¹ = CH=CHCOCH₃) und dem Aldehydactalbenzochinon-(1,4) (2, R¹ = CH(OCH₃)₂) schwer trennbare Produktgemische entstehen. Dieses Ergebnis ist wie folgt zu deuten: (a) durch die Angliederung der Carbonylgruppe an das Chinonsystem wird die nucleophile Reaktivität am C-Atom zwischen der Carbonylgruppe und dem Chinoncarbonyl erhöht. Die nucleophile Substitution als Primärschritt der



| 1 | | | 2 | | | 3a | | | 3b | | |
|------|-------------------|----------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| Nr. | R ¹ | R ² | Nr. | R ¹ | R ² | Nr. | R ¹ | R ² | Nr. | R ¹ | R ² |
| 3-1 | COCH ₃ | H | 3-13 | COCH ₃ | 7-Cl | 3-13 | COCH ₃ | 7-Cl | 3-13 | COCH ₃ | 7-Cl |
| 3-2 | COCH ₃ | 9-CH ₃ | 3-14 | COOCH ₃ | 8-CH ₃ | 3-14 | COOCH ₃ | 8-CH ₃ | 3-14 | COOCH ₃ | 8-CH ₃ |
| 3-3 | COCH ₃ | 8-CH ₃ | 3-15 | COOCH ₃ | 8-Cl | 3-15 | COOCH ₃ | 8-Cl | 3-15 | COOCH ₃ | 8-Cl |
| 3-4 | COCH ₃ | 7-CH ₃ | 3-16 | COOCH ₃ | 8-COCH ₃ | 3-16 | COOCH ₃ | 8-COCH ₃ | 3-16 | COOCH ₃ | 8-COCH ₃ |
| 3-5 | COCH ₃ | 9-COCH ₃ | 3-17 | COOCH ₃ | 7-COCH ₃ | 3-17 | COOCH ₃ | 7-COCH ₃ | 3-17 | COOCH ₃ | 7-COCH ₃ |
| 3-6 | COCH ₃ | 8-COCH ₃ | 3-18 | COOCH ₃ | 6-COCH ₃ | 3-18 | COOCH ₃ | 6-COCH ₃ | 3-18 | COOCH ₃ | 6-COCH ₃ |
| 3-7 | COCH ₃ | 7-COCH ₃ | 3-19 | COOCH ₃ | 6-COOCH ₃ | 3-19 | COOCH ₃ | 6-COOCH ₃ | 3-19 | COOCH ₃ | 6-COOCH ₃ |
| 3-8 | COCH ₃ | 6-COCH ₃ | 3-20 ^a | COOCH ₃ | 9-CH ₂ OH | 3-20 ^a | COOCH ₃ | 9-CH ₂ OH | 3-20 ^a | COOCH ₃ | 9-CH ₂ OH |
| 3-9 | COCH ₃ | 6-COOCH ₃ | 3-21 ^b | COCH ₃ | 9-COCH ₃ | 3-21 ^b | COCH ₃ | 9-COCH ₃ | 3-21 ^b | COCH ₃ | 9-COCH ₃ |
| 3-10 | COCH ₃ | 9-COOCH ₃ | 3-22 ^b | COCH ₃ | 8-Cl | 3-22 ^b | COCH ₃ | 8-Cl | 3-22 ^b | COCH ₃ | 8-Cl |
| 3-11 | COCH ₃ | 7-COOH | 3-23 ^c | COCH ₃ | H | 3-23 ^c | COCH ₃ | H | 3-23 ^c | COCH ₃ | H |
| 3-12 | COCH ₃ | 9-CH ₂ OH | | | | | | | | | |

^a OC₂H₅ an C-3

^b OCH₃ an C-4a

^c CH₃ an N-10

Halbketalbildung verläuft schnell, und Nebenreaktionen kommen weniger zum Zuge. (b) Die Redoxpotentiale dieser Chinone sind niedriger als dasjenige des unsubstituierten Benzochinone.¹³ Dadurch werden also Nebenreaktionen mögliche Oxydationen der *o*-Aminophenole durch die Chinone erschwert. Beim 2,5-Dimethoxy-3-(γ -oxobutenyl)-benzochinon-(1,4) (2, R¹ = CH=CHCOCH₃) ist einerseits das Redoxpotential mit -50 mV um 600 mV positiver als beim 2,5-Dimethoxy-3-acetylbenzochinon-(1,4) (2, R¹ = COCH₃), andererseits verursacht der Einbau einer Doppelbindung oder die Acetalisierung der Carbonylgruppe eine gegenüber dem Acetylchinon (2, R¹ = COCH₃) verminderte nucleophile Reaktivität an C-2, wodurch die oben beschriebenen Nebenreaktionen begünstigt werden.

Die Reaktionsprodukte werden als gelbe bis gelbbraune Verbindungen isoliert; sie liegen demnach (s.u.) vorwiegend als Halbketale vor. Die Verbindungen sind in festem Zustand mässig stabil, sie zersetzen sich in alkalischer Lösung und werden in saurer Lösung schnell in 3-Hydroxyphenoxazon-(2) umgewandelt (s.u.).

Die Halbketale können Wasser oder Methanol anlagern. Die Verbindung 3-21, die nach der Analyse 1 Moläq. Methanol enthält, verursacht bei der Aufnahme des Massenspektrums während des Aufheizens vorübergehend einen Druckanstieg, der durch die Abgabe des Methanols verursacht wird. Das Methanol kann durch Rühren der Substanz mit Acetanhydrid entfernt und durch Umkristallisieren aus Methanol wieder angelagert werden. Auch aus dem NMR-Spektrum in *d*₆-Dimethylsulfoxid kann der Gehalt an Kristallmethanol ermittelt werden.

Struktur der Aminochinone—Halbketale. Das Gleichgewicht Aminochinon \rightleftharpoons Halbketal wurde in der Naphthochinonreihe experimentell und durch absorptionspektroskopische Messungen gesichert.¹¹ Es ergab sich, dass Aminochinone durch

eine langwellige Absorptionsbande im Bereich um 480 nm ($\log \epsilon$ 3.6–3.8) charakterisiert werden können, während Halbketale eine langwellige Absorptionsbande bei 380 nm ($\log \epsilon$ 4.1–4.4) aufweisen. Das analoge, durch UV-Spektren charakterisierte Gleichgewicht beobachtet man in der Benzochinonreihe. In Tabelle 1 sind die Absorptionsmaxima fünf typischer Beispiele zusammengestellt: das 2-Phenylamino-5-methoxy-3-acetyl-benzochinon-(1,4) (Nr. 1) zeigt das für Aminochinone typische Maximum bei 470 nm. Im 3,4a-Dimethoxy-1,9-diacetyl-2H-phenoxazinon-(2) (Nr. 2) ist die Halbketalform fixiert, das langwellige Absorptionsmaximum liegt bei 394 nm. 3-Methoxy-4a-hydroxy-1-acetyl-2H-phenoxazinon-(2) (Nr. 3) zeigt, obwohl die Möglichkeit zum Gleichgewicht besteht, das Spektrum eines Halbketals, während das 2-(2'-Hydroxy-3'-acetylphenylamino)-5-methoxy-3-acetylbenzochinon-(1,4) \rightleftharpoons 4a-Hydroxy-3-methoxy-1,6-diacetyl-2H-phenoxazinon-(2) (Nr. 5) in einem vom Lösungsmittel abhängigen Gleichgewicht vorliegt (Abb 1): während in Äthanol die Halbketalform überwiegt, wird das Gleichgewicht in unpolaren Lösungsmitteln (Methylenchlorid) auf die Seite des Aminochinons verschoben. In Eisessig verhält sich die Substanz, wahrscheinlich verursacht durch die Protonierung am Stickstoff, wie ein Aminochinon; in Mischungen von Äthanol/Eisessig steigt die Konzentration an Aminochinon mit dem Anteil an Eisessig im Gemisch. Vermutlich behindert bei diesem Beispiel die Wasserstoffbrückenbindung der *o*-Hydroxyacetophenongruppierung die Addition der phenolischen Hydroxylgruppe an das Chinoncarbonyl.

Die Isomeren können rein isoliert werden: das Aminochinon kristallisiert aus Benzol als schwarzes Pulver, das Halbketal erhält man aus Methanol bei tiefer Temperatur als gelbe Kristalle. Beide Isomeren zeigen in den in Abb 1 aufgeführten Lösungsmitteln identische Absorptionsspektren. Die für beide Isomeren in Kaliumbromid gemessenen verschiedenen IR-Spektren bestätigen, dass die gelben und schwarzen Kristalle tatsächlich Isomere sind und das verschiedene Aussehen nicht auf eine unterschiedliche Kristallform zurückzuführen ist. Ob und in welchem

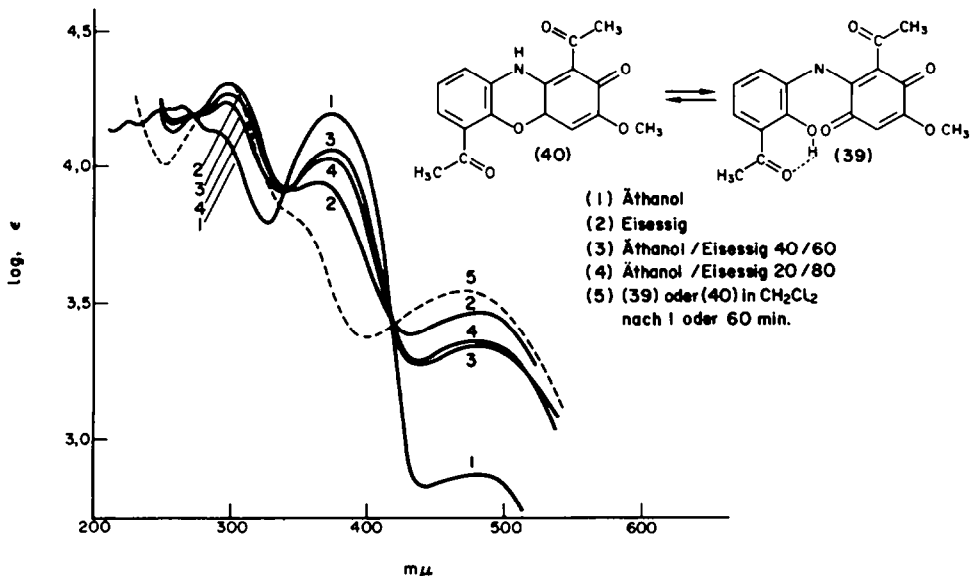
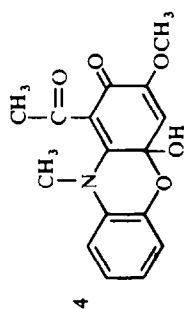


Abb 1. UV-Spektren des Phenylaminochinons-Halbketals 3-8 in verschiedenen Lösungsmitteln

TABELLE I. UV-MAXIMA VON AMINOCHINONEN ↔ HALBKETALEN λ_{\max} nm/(log ϵ)

| | | | | | | |
|---|--|--|----------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | | Äthanol CH ₂ Cl ₂ | 228/4-19 | 295/4-26 278-5/4.30 | 4-70/3-53 4-70/3-48 | |
| 2 | | Äthanol CH ₂ Cl ₂ | 224/4-13 | 243/4-24 242/4-13 | 275/4-24 275/4-16 | 394/4-34 394/4-25 |
| 3 | | Äthanol CH ₂ Cl ₂ Eisessig | 251/4-12 | 257/4-12 259/4-11 256-5/4-13 | 283/4-05 283/4-03 284-5/4-08 | 293/4-05 293/4-02 295/4-06 377-5/4-25 377-5/4-26 379/4-25 |

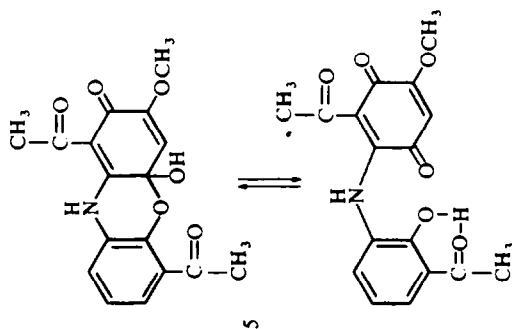


Äthanol

247/4-04

285/4-25

395/3-88



Äthanol
CH₂Cl₂
Eisessig

225/4-17

251/4-21

265/4-22

290/4-13
300/4-33
300/4-33

372/4-21
345/3-82
354/3-82

475/2-86
474/3-50
474/3-52

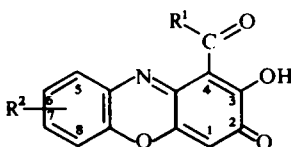
TABELLE 2. UV-MAXIMA DER AMINOCHINONE \rightleftharpoons HALBKETALE
(in Äthanol, λ_{\max} nm/log ϵ)

| Nr. | | | | | | | |
|------|------------|------------|----------|------------|------------|----------|----------|
| 3-1 | | 251-5/4-12 | 257/4-12 | 283/4-05 | (295/4-02) | 378/4-25 | |
| 3-2 | 220/4-23 | 249/4-07 | 257/4-02 | 285/4-02 | (295/4-00) | 372/4-24 | |
| 3-3 | 220/4-23 | 254/4-18 | 260/4-03 | 283/4-03 | (298/3-99) | 376/2-40 | |
| 3-4 | | 253/4-18 | 260/4-16 | 288/4-04 | (296/4-04) | 382/4-30 | |
| 3-5 | 224/4-18 | 243/4-24 | 275/4-24 | | 313/3-69 | 394/4-34 | |
| 3-6 | 227/4-26 | 241-5/4-27 | 273/4-45 | (295/4-17) | | 373/4-27 | 475/2-60 |
| 3-7 | 229/4-15 | 239/4-07 | 278/4-17 | 290/4-19 | | 380/4-43 | |
| 3-8 | 225/4-17 | 251/4-21 | | 290/4-13 | | 372/4-21 | 475/2-86 |
| 3-9 | 215/4-25 | 237-5/4-17 | 265/4-16 | 289/4-14 | | 375/4-17 | 482/2-80 |
| 3-10 | | 237-5/4-18 | 271/4-25 | | | 385/4-30 | |
| 3-11 | | 246/4-05 | 264/4-16 | 286/4-16 | | 376/4-38 | |
| 3-12 | 220/4-03 | 251/4-10 | 257/4-08 | 283/4-03 | (295/4-00) | 376/4-27 | |
| 3-13 | | 251/4-20 | 258/4-18 | 286/4-11 | (295/4-10) | 375/4-32 | |
| 3-14 | 221-1/4-06 | | 263/4-22 | 278/4-16 | | 378/4-18 | |
| 3-15 | (223/4-18) | | 263/4-31 | (275/4-24) | | 373/4-20 | 495/2-50 |
| 3-16 | | 243/4-29 | 271/4-34 | | | 370/4-19 | 498/2-89 |
| 3-17 | | 236-5/4-14 | | 289/4-31 | | 382/4-05 | |
| 3-18 | | 243-5/4-27 | | 279-5/4-31 | | 367/3-95 | 487/3-36 |
| 3-19 | 230-5/4-32 | | | | 292/4-15 | 355/3-82 | 473/3-39 |
| 3-20 | 218/4-00 | 257/4-04 | 263/4-09 | 281/4-14 | | 375/4-23 | |
| 3-21 | 224/4-18 | 243/4-24 | | 275/4-24 | 313/3-69 | 394/4-34 | |
| 3-22 | 225/4-01 | 255/4-18 | 261/4-21 | 283/4-10 | | 375/4-25 | |
| 3-23 | | 247/4-08 | | 285/4-25 | | 395/3-88 | |

Ausmass dem Gleichgewicht Aminochinon—Halbketal eine Amid-Imid-Tautomerie des vinylogenen Säureamids überlagert ist, kann wegen des Mangels an Vergleichsmaterial noch nicht gesagt werden. Die vergleichsweise geringe Intensität der langwelligen Absorptionsbande des 3-Methoxy-10-methyl-4a-hydroxy-1-acetyl-2H-phenoxazinons-(2) (Nr. 4), in dem die Amidform fixiert ist, ist ein erster Hinweis für eine derartige Tautomerie. Die UV-Maxima der von uns dargestellten Aminochinone \rightleftharpoons Halbketale sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Das Gleichgewicht Aminochinon-Halbketal spiegelt sich auch im Verhalten der Verbindungen gegenüber der nucleophilen Substitution wieder: die *o*-Aminophenolkomponente kann aus den Molekülen verdrängt werden. Das vorwiegend als Halbketal vorliegende 3-1 liefert mit einem fünfzigfachen Überschuss Anilin in Methanol nach 3 Tagen 37% 2,5-Dianilino-3-acetyl-benzochinon-(1,4), während aus dem im Gleichgewicht vorliegenden 3-8 unter den gleichen Bedingungen bereits nach 18 Std. 91% des gleichen Dianilinochinons gebildet werden. Führt man die Reaktion mit Anilin in Benzol durch, so kann das als Zwischenprodukt zu erwartende 2-Anilino-5-methoxy-3-acetyl-benzochinon-(1,4) gefasst werden.

Überführung der Halbketale in 3-Hydroxyphenoxazone-(2). Nach dem im Reaktionsschema 1 beschriebenen Mechanismus sollten Halbketale 3b mit Säure über das Phenoxazoniumion 4 in einer intramolekularen Umordnung 3-Hydroxyphenoxazone-(2) 7 liefern. Dies ist in der Tat der Fall: löst man die Halbketale in wässrig-methanolischer Salzsäure, so kristallisieren die meisten 3-Hydroxyphenoxazone-(2), gegebenenfalls nach Einengen der Lösung, in einigen Tagen in hoher Ausbeute rein aus.



| Nr. | R ¹ | R ² | Nr. | R ¹ | R ² |
|------|-----------------|--------------------------------------|------|------------------|----------------------|
| 7-1 | CH ₃ | H | 7-12 | CH ₃ | 5-COOH |
| 7-2 | CH ₃ | 5-CH ₃ | 7-13 | CH ₃ | 7-COOH |
| 7-3 | CH ₃ | 6-CH ₃ | 7-14 | CH ₃ | 7-Cl |
| 7-4 | CH ₃ | 7-CH ₃ | 7-15 | CH ₃ | 5-CH ₂ OH |
| 7-5 | CH ₃ | 5-COCH ₃ | 7-16 | OCH ₃ | H |
| 7-6 | CH ₃ | 6-COCH ₃ | 7-17 | OCH ₃ | 6-CH ₃ |
| 7-7 | CH ₃ | 7-COCH ₃ | 7-18 | OCH ₃ | 7-COCH ₃ |
| 7-8 | CH ₃ | 8-COCH ₃ | 7-19 | OCH ₃ | 8-COCH ₃ |
| 7-9 | CH ₃ | 5-CH=CHCOCH ₃ | 7-20 | OCH ₃ | 7-Cl |
| 7-10 | CH ₃ | 7-CH=CHCOCH ₃ | 7-21 | OCH ₃ | 5-CH ₂ OH |
| 7-11 | CH ₃ | 7-CH(OCH ₃) ₂ | | | |

Die Hydroxyphenoxazone sind rote, in den meisten Fällen in organischen Lösungsmitteln schwer lösliche Verbindungen, die sich zwischen 200 und 300° zersetzen. Sie gehen in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe in Lösung und fallen beim Verdünnen mit Wasser unverändert wieder aus. Über die spektroskopischen Eigenschaften der Hydroxyphenoxazone werden wir in anderem Zusammenhang berichten.

TABELLE 3. SUBSTITUIERTE 4 α -HYDROXY-3-METHOXY-2H-phenoxazinone-(2)

| Nr. | Substanz | Ausbeute % | Zerspkt. ca. °C | Summenformel Mol.-Gew. | Analyse | | | |
|------|---|-----------------|--------------------|--|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | | | | | C Ber. (Gef.) | H Ber. (Gef.) | N Ber. (Gef.) | Hal Ber. (Gef.) |
| | 4 α -Hydroxy-3-methoxy- ...-2H-phenoxazinon-(2) | | | | | | | |
| 3-1 | -1-acetyl- | 85 | 180 | C ₁₅ H ₁₃ NO ₅ (287.5) | 62.71 62.74 | 4.56 4.62 | 4.88 4.84 | |
| 3-2 | -9-methyl-1-acetyl- | 83 | 190 | C ₁₆ H ₁₅ NO ₅ (301.3) | 63.78 63.84 | 5.02 5.12 | 4.65 4.35 | |
| 3-3 | -8-methyl-1-acetyl- | 80 | 180 | C ₁₆ H ₁₅ NO ₅ (301.3) | 63.78 63.88 | 5.02 4.99 | 4.65 4.56 | |
| 3-4 | -7-methyl-1-acetyl- | 89 | 190 | C ₁₆ H ₁₅ NO ₅ CH ₃ OH (333.3) | 61.25 61.45 | 5.74 5.60 | 4.20 4.48 | |
| 3-5 | -1.9-diacetyl- | 95 | 275 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₆ ·CH ₃ OH (361.3) | 59.83 59.92 | 5.30 5.39 | 3.88 3.89 | |
| 3-6 | -1.8-diacetyl- | 91 | 220 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₆ (329.3) | 62.04 61.89 | 4.59 4.47 | 4.26 4.08 | |
| 3-7 | -1.7-diacetyl- | 86 | 180 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₆ ·CH ₃ OH (361.3) | 59.83 60.15 | 5.30 5.24 | 3.88 4.17 | |
| 3-8 | -1.6-diacetyl- | 76 | 177 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₆ (329.3) | 62.04 60.65 | 4.59 4.61 | 4.26 4.30 | |
| 3-9 | -6-carbomethoxy-1-acetyl- | | 188 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₇ (345.3) | 59.13 59.24 | 4.38 4.35 | 4.06 3.79 | |
| 3-10 | -9-carbomethoxy-1-acetyl- | | 210 | C ₁₇ H ₁₅ NO ₇ (345.3) | 59.13 59.36 | 4.38 4.27 | 4.06 3.81 | |
| 3-11 | -7-carboxy-1-acetyl- | 87 | | C ₁₆ H ₁₃ NO ₇ ·CH ₃ OH (363.3) | 56.20 56.16 | 4.72 4.86 | 3.86 3.87 | |
| 3-12 | -9-hydroxymethyl-1-acetyl- | 90 ^a | | C ₁₆ H ₁₅ NO ₆ (317.3) | 60.56 60.43 | 4.77 4.52 | 4.42 4.20 | |
| 3-13 | -7-chlor-1-acetyl- | 84 | 165 | C ₁₅ H ₁₂ ClNO ₅ ·CH ₃ OH (353.7) | 54.32 54.50 | 4.56 4.55 | 3.96 3.92 | 10.02 10.13 |

| | | | | | | | | |
|------|---|-----------------|------------|---|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|
| 3-14 | -8-methyl-1-carbomethoxy- | 76 | 150 | $C_{16}H_{15}NO_6$ (317·3) | 60·56 60·51 | 4·77 4·71 | 4·41 4·34 | |
| 3-15 | -8-chlor-1-carbomethoxy- | 81 | 200 | $C_{15}H_{12}ClNO_6$ (337·7) | 53·34 53·60 | 3·58 3·71 | 4·15 3·82 | |
| 3-16 | -8-acetyl-1-carbomethoxy- | 77 | 230 | $C_{17}H_{15}NO_7$ (345·3) | 59·13 58·88 | 4·38 4·78 | 4·06 4·04 | |
| 3-17 | -7-acetyl-1-carbomethoxy- | 87 | 203 | $C_{17}H_{15}NO_7$ (345·3) | 59·13 59·19 | 4·38 4·37 | 4·06 4·08 | |
| 3-18 | -6-acetyl-1-carbomethoxy- | 85 | 215 | $C_{17}H_{15}NO_7$ (345·3) | 59·13 59·41 | 4·38 4·17 | 4·06 3·91 | |
| 3-19 | -1.6-dicarbomethoxy- | 73 | 150 | $C_{17}H_{15}NO_8$ (361·3) | 56·51 56·61 | 4·18 4·20 | 3·88 3·95 | |
| 3-20 | -2H-phenoxazinon-(2) 4a-Hydroxy-3-phenoxy-9- hydroxymethyl-1-carbomethoxy- nach Behandlung mit Ac_2O | 85 | 145 177 | $C_{21}H_{17}NO_7 \cdot CH_3OH$ (427·4) $C_{21}H_{17}NO_7$ (385·3) | 61·82 61·81 63·79 63·66 | 4·95 4·86 4·33 4·58 | 3·28 3·41 3·54 3·89 | |
| 3-21 | 3,4a-Dimethoxy-1,9-diacetyl- | 70 | 275 | $C_{18}H_{17}NO_6 \cdot H_2O$ (361·3) | 59·83 59·92 | 5·30 5·39 | 3·88 3·89 | |
| 3-22 | 3,4a-Dimethoxy-8-chlor- | 71 | 185 | $C_{16}H_{14}ClNO_5$ (335·7) | 57·24 57·29 | 4·20 4·35 | 4·17 4·06 | 10·56 10·54 |
| 3-23 | 4a-Hydroxy-3-methoxy-10- methyl-1-acetyl- | 67 ^b | 145 | $C_{16}H_{15}NO_5 \cdot H_2O$ (319·3) | 60·18 60·13 | 5·37 5·24 | 4·39 4·57 | |

^a Umkrist. aus Aceton

^b Umkrist. aus Essigester

TABELLE 4. SUBSTITUIERTE 3-HYDROXY-PHENOXAZONE-(2)

| Nr. | Substanz | Ausbeute % | Zerspkt. ca. °C | Summenformel Mol.-Gew. | Analyse | | | |
|------|---|---------------|--------------------|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| | | | | | C Ber. Gef. | H Ber. Gef. | N Ber. Gef. | Hal Ber. Gef. |
| 7-1 | 3-Hydroxy- -4-acetyl-phenoazon-(2) — | 85 | 180 | $C_{14}H_9NO_4$ (255·2) | 65·88 65·66 | 3·53 3·56 | 5·49 5·81 | |
| 7-2 | -5-methyl- | 89 | 235 | $C_{15}H_{11}NO_4$ (269·2) | 66·91 67·04 | 4·12 4·30 | 5·20 5·22 | |
| 7-3 | -6-methyl- | 89 | 190 | $C_{15}H_{11}NO_4$ | 67·23 | 4·37 | 5·33 | |
| 7-4 | -7-methyl- | 93 | 215 | $C_{15}H_{11}NO_4$ | 66·82 | 4·21 | 5·48 | |
| 7-5 | -5-acetyl- | 96 | 290 | identisch mit authentischem Präparat | | | | |
| 7-6 | -6-acetyl- | 93 | 285 | $C_{16}H_{11}NO_5$ (297·3) | 64·65 64·49 | 3·70 3·91 | 4·71 4·77 | |
| 7-7 | -7-acetyl- | 98 | 255 | $C_{16}H_{11}NO_5$ | 64·57 | 3·98 | 4·74 | |
| 7-8 | -8-acetyl- | 80 | 250 | $C_{16}H_{11}NO_5$ | 64·83 | 3·54 | 4·85 | |
| 7-9 | -5-(γ -oxobutenyl)- | 75 | 250 | $C_{18}H_{11}NO_5$ (323·3) | 66·87 67·25 | 4·05 4·39 | 4·33 4·48 | |
| 7-10 | -7-(γ -oxobutenyl)- | 69 | 270 | $C_{18}H_{11}NO_5$ | 66·64 | 4·18 | 4·32 | |
| 7-11 | -7-dimethoxymethyl- | | 230 | $C_{17}H_{15}NO_6$ (329·3) | 62·00 61·70 | 4·59 4·68 | 4·25 4·03 | |
| 7-12 | -5-carboxy- | 74 | 320 | $C_{15}H_9NO_6$ (299·2) | 60·20 59·67 | 3·03 3·33 | 4·68 4·61 | |

| | | | | | | | | |
|------|---------------------------|----|-----|--------------------|-------|------|------|-------|
| 7-13 | -7-carboxy- | 60 | 220 | $C_{15}H_9NO_6$ | 60-46 | 3-38 | 4-81 | |
| 7-14 | -7-chlor- | 95 | 220 | $C_{14}H_8ClNO_4$ | 58-08 | 2-78 | 4-84 | 12-24 |
| | | | | (289-7) | 58-17 | 3-04 | 5-00 | 12-14 |
| 7-15 | -5-hydroxymethyl- | 96 | 235 | $C_{15}H_{11}NO_5$ | 63-16 | 3-89 | 4-91 | |
| | | | | (285-3) | 63-03 | 4-01 | 5-07 | |
| | 3-Hydroxy-4-carbomethoxy- | | | | | | | |
| | - -phenoxazon-(2) | | | | | | | |
| 7-16 | — | 89 | 235 | $C_{14}H_9NO_5$ | 62-00 | 3-34 | 5-17 | |
| | | | | (271-2) | 62-25 | 3-37 | 5-18 | |
| 7-17 | -6-methyl- | 87 | | $C_{15}H_{11}NO_5$ | 63-16 | 3-89 | 4-91 | |
| | | | | (285-2) | 63-11 | 3-82 | 4-69 | |
| 7-18 | -7-acetyl- | 88 | | $C_{16}H_{11}NO_6$ | 61-34 | 3-54 | 4-47 | |
| | | | | (313-3) | 60-94 | 3-74 | 4-54 | |
| 7-19 | -8-acetyl- | 82 | | $C_{16}H_{11}NO_6$ | 61-25 | 3-85 | 4-46 | |
| 7-20 | -5-hydroxymethyl- | 89 | | $C_{15}H_{11}NO_6$ | 59-80 | 3-68 | 4-65 | |
| | | | | (301-2) | 59-75 | 3-96 | 4-72 | |
| 7-21 | -7-chlor- | 95 | | $C_{14}H_8ClNO_5$ | 55-01 | 2-64 | 4-58 | |
| | | | | (305-7) | 54-64 | 2-93 | 4-73 | |

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von I. Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach und von A. Bernhardt, Mikroanalytisches Laboratorium, Elbach. Die UV-Spektren wurden aufgenommen mit dem UV-Spektralphotometer DK-2 von Beckmann.

Herstellung der Aminochinone—Halbketale (3a \rightleftharpoons 3b). Man vereinigt die Lösungen von jeweils 1 mMol substituiertem *o*-Aminophenol 1 und 1 mMol substituiertem Chinon 2 bei Raumtemperatur und verfolgt die Reaktion dünnenschichtchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol 20:1), destilliert nach erfolgtem Umsatz (*ca* 30 Min.) das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, schlämmt den Rückstand zweimal mit wenig kaltem Methanol auf und entfernt die Waschlösungen. Man spült schliesslich mit Hexan auf eine Nutsche, saugt ab und trocknet. Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert.

Umsetzung des Halbketals 3-1 mit Anilin in Methanol. Die Lösung von 287 mg (1 mMol) 3-1 in 100 ml Methanol wird mit 5 ml (*ca* 50 mMol) Anilin versetzt und 4 Tage stehen gelassen. Nach Verdünnen mit 150 ml Wasser saugt man den Niederschlag ab, wäscht und trocknet: 124 mg (37%) rote Kristalle vom Schmp. 196°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischem 2,5-Dianilino-3-acetylbenzochinon-(1, 4).¹³

Umsetzung des Halbketals 3-8 mit Anilin in Methanol. (165 mg; 0.5 mMol) 3-8 umgesetzt wie oben ergibt 151 mg (91%) 2,5-Dianilino-3-acetylbenzochinon-(1,4) vom Schmp. 198°.

Umsetzung des Halbketals 3-8 mit Anilin in Benzol. 165 mg (0.5) 3-8 werden in der Lösung von 1 ml Anilin (*ca* 10 mMol) in 20 ml absol. Benzol 3 Stdn. am Rückfluss gekocht. Nach Extraktion mit 3 \times 20 ml 1N-Salzsäure wird die Benzolphase getrocknet und deren Rückstand mit Chloroform-Methanol 40:1 über Kieselgel (Merck, unter 0.008 mm, desaktiviert mit 14% Methanol) chromatographiert. Aus der Hauptbande erhält man 51 mg (59%) braune Kristalle vom Schmp. 176°, nach Misch.-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischem 2-Anilino-5-methoxy-3-acetylbenzochinon-(1,4).¹⁴

3-Hydroxy-phenoxazone-(2). Die warme Lösung von 1 mMol Halbketal 3b in 80–200 ml Methanol wird schnell auf Raumtemperatur gekühlt, mit 0.8–2.0 ml 1N-Salzsäure versetzt und 3–5 Tage stehen gelassen. In der Regel kristallisieren die 3-Hydroxyphenoxazone-(2), gegebenenfalls nach Einengen als rote Kristalle aus. Löslichere 3-Hydroxyphenoxazone-(2) gewinnt man wie oben, jedoch in äthanolischer Lösung, aus der man die Produkte mit Hexan zur Abscheidung bringen kann.

2-Nitro-3-(γ -oxobutenyl)-phenol. Die Lösung von 10 g 2-Nitro-3-hydroxybenzaldehyd in Aceton wird mit 1 l 4%-iger Kaliumhydrogencarbonatlösung bei Raumtemperatur gemischt und 24 Stdn. stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird das Aceton i. Vak. abdestilliert und die wässrige Phase mehrfach mit Äther extrahiert. Der Rückstand der Ätherphase wird in der Mischung von 200 ml Methanol und 50 ml 1N Salzsäure 4 Stdn. am Rückfluss gekocht. Nach Auffüllen mit Wasser auf 2 l und Stehen über Nacht saugt man den Rückstand ab, löst erneut in Aceton und klärt mit Carboraffin. Der Rückstand liefert 6.6 g (54%) Rohprodukt, das aus Benzol umkristallisiert farblose Spiesse vom Schmp. 177° liefert. (C₁₀H₉NO₄ (207.2) Ber: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.78. Gef: C, 58.00; H, 4.25; N, 6.68%); UV-Spektrum in Äthanol nm/e 215/16300 (230/13100) 277/14700 325/4630.

Das Produkt wurde mit Raney-Nickel in Methanol zum entsprechenden 2-Amino-3-(γ -oxobutenyl)-phenyl hydriert, welches ohne Isolierung mit den Chinonen umgesetzt wurde.

Das bei der Aldolkondensation als Zwischenprodukt auftretende 2-Nitro-3-(α -hydroxy-oxobutyl)-phenol kann in Ausbeuten bis zu 73% isoliert werden, wenn der Reaktionsansatz mit 0.5N-Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert wird: gelbbraune Kristalle vom Schmp. 177°. (C₁₀H₁₁NO₅ (225.2) Ber: C, 53.33; H, 4.92; N, 6.22. Gef: C, 53.41; H, 5.08; N, 6.23%); UV-Spektrum in Äthanol nm/e 212/11300 (242/1880); 272/1830.

2-Nitro-3-hydroxy-benzylalkohol. Man reduziert 1.67 g (10 mMol) 2-Nitro-3-hydroxybenzaldehyd in 70 ml 0.3N-Natronlauge mit 1 g (*ca* 30 mMol) Natriumborhydrid, säuert nach 30 Min. mit 50 ml 1N-Salzsäure an und extrahiert mit 3 \times 30 ml Äther. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 1.7 g (100%) gelbes Kristallinat vom Schmp. 112–115°. Zur Analyse wird sublimiert: gelbe Nadeln vom Schmp. 116°. (C₇H₇NO₄ (169.1) Ber: C, 49.47; H, 4.18; N, 8.29. Gef: C, 49.60; H, 4.12; N, 7.43%); UV-Spektrum in Äthanol nm/e 212/11420 (238/2260), 275/2000 335/1150. Das Produkt wurde mit Raney-Nickel in Methanol zum 2-Amino-3-hydroxybenzylalkohol hydriert und ohne Isolierung mit den Chinonen umgesetzt.

Herrn Prof. Dr. A. Butenandt und Herrn Prof. Dr. H. Dannenberg danken wir herzlich für die Förderung der Arbeit, Frl. I. Geyer für geschickte experimentelle Mitarbeit und Frl. E. Seifert für die Messung der IR- und UV-Spektren.

LITERATUR

- ¹ X. Mitteilung. W. Schäfer und H. Schlude. *Chem. Ber.* im Druck
- ² F. Kehrman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **28**, 353 (1895)
- ³ F. Kehrman und G. Barche, *Ibid.* **33**, 3067 (1900)
- ⁴ A. Butenandt, E. Biekert, U. Schiedt und Jan R. T. Cromartie, *Liebigs Ann.* **590**, 75 (1954)
- ⁵ A. Butenandt, E. Biekert und W. Schäfer, *Ibid.* **632**, 134 (1960)
- ⁶ H. Brockmann und H. Muxfeldt, *Chem. Ber.* **91**, 1242 (1958)
- ⁷ H. Musso und H. Beecken, *Ibid.* **94**, 585 (1961)
- ⁸ F. Kehrman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40**, 2071 (1907)
- ⁹ F. Kehrman und E. Gauhe, *Ibid.* **30**, 2130 (1897)
- ¹⁰ H. Goldstein und E. Warney, *Helv. Chem. Acta* **11**, 250 (1928)
- ¹¹ A. Butenandt, E. Biekert und W. Schäfer, *Liebigs Ann.* **632**, 143 (1960)
- ¹² W. Schäfer und H. Schlude, *Tetrahedron Letters* 2161 (1968)
- ¹³ W. Schäfer und A. Aguado, *Angew. Chemie*, **28**, 442 (1971)
- ¹⁴ W. Schäfer und H. Schlude, *Tetrahedron Letters* 4307 (1967)