

ÜBER DIE CHEMIE SUBSTITUIERTER BENZOCHINONE—XII¹

SYNTHESE UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTER TRIPHENDIOXAZINE

W. SCHÄFER, I. GEYER und H. SCHLUDE

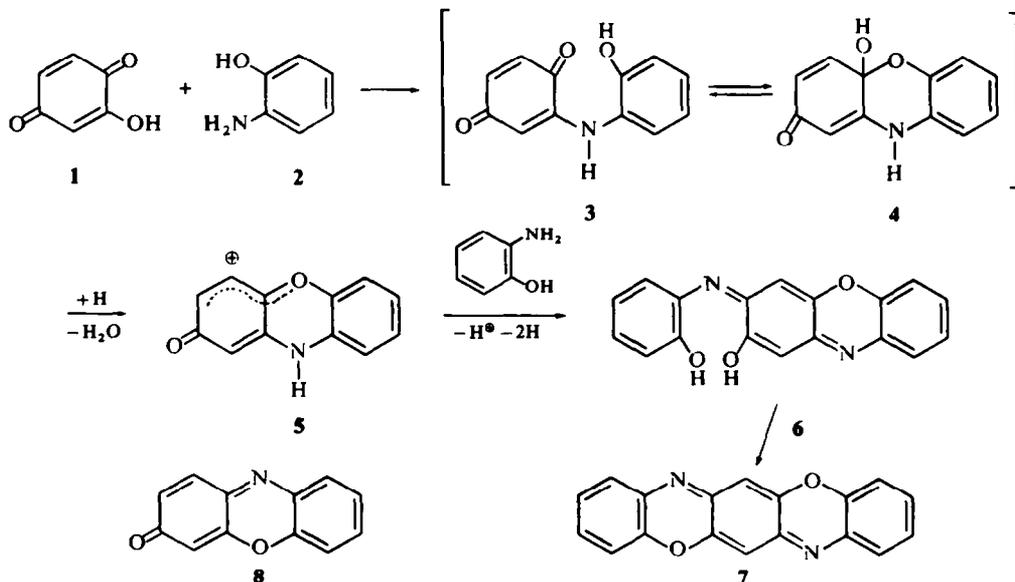
Max Planck Institut für Biochemie, 8 München 2

(Received in Germany 2 December 1971; Received in the UK for publication 31 December 1971)

Zusammenfassung—Substituierte 2-Phenylamino-5-methoxybenzoquinone-(1,4), die mit Halbketalen in einem von der Substitution der Komponentenn und dem Lösungsmittel abhängigen Gleichgewicht stehen, liefern in Eisessig mit *o*-Aminophenolen Triphendioxazine. Die Synthese ist für die Struktur beweisend.

Abstract—The equilibrium mixture of 2-phenylamino-5-methoxy-1,4-benzoquinones and semiketals, which depends on the substitution of the components and on the solvent, reacts with *o*-aminophenols in acetic acid to give triphendioxazines. The synthesis unequivocally proves the structure

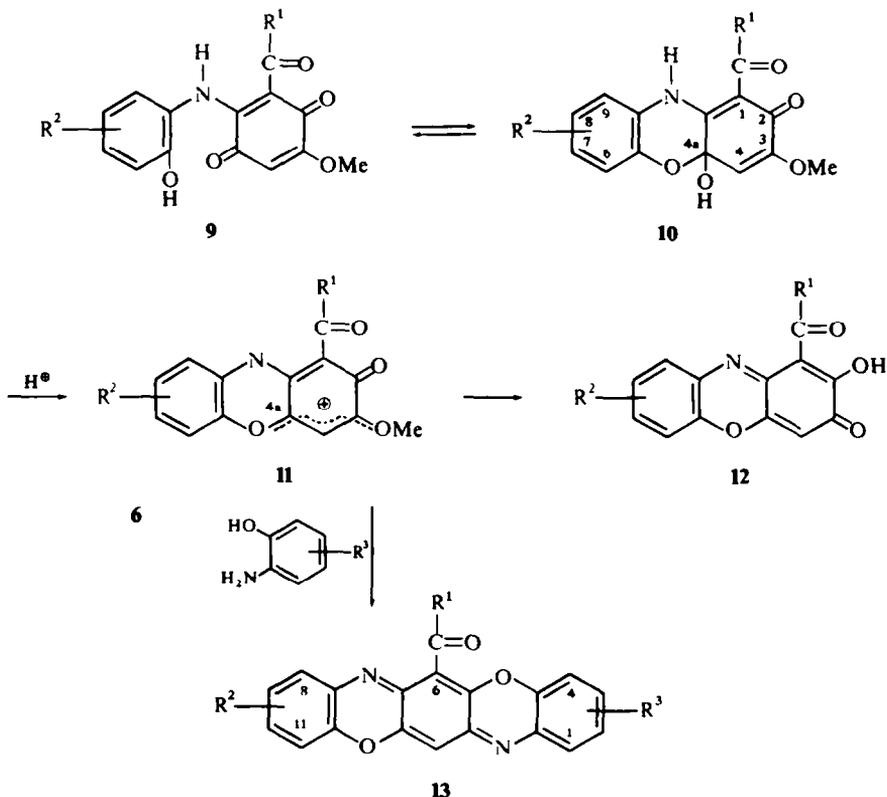
TRIPHENDIOXAZINE² WURDEN BISHER durch oxydative Kondensation von *o*-Aminophenolen in saurem Milieu³⁻⁶ oder durch Reaktion von Hydroxybenzoquinonen mit *o*-Aminophenolen oder Arylaminen^{7,8} dargestellt. Auf der Grundlage der Kenntnisse über den Bildungsmechanismus der Phenoxazone⁹⁻¹² haben Musso und Mitarbeiter einen Mechanismus für die Bildung von Triphendioxazin (7) aus 2-Hydroxybenzoquinon-(1,4) (1) und *o*-Aminophenol (2) vorgeschlagen und durch



die Verwendung von ^{13}C -markiertem Dihydroxybenzochinon-(1.4) gestützt: ^{13}C (1) und (2) reagieren in Eisessig über das Gleichgewicht Aminochinon (3) \rightleftharpoons Halbketal (4) zu einem resonanzstabilisierten Kation (5), das mit weiterem *o*-Aminophenol über (6) den Ring zum Triphendioxazin (7) schliesst. Durch kinetische Untersuchungen der Autoren ist, frühere Befunde bestätigend, ausgeschlossen, dass Phenoxazon-(2) (8) Zwischenprodukt der Triphendioxazinbildung ist. Die postulierten Zwischenstufen (3) bis (6) wurden nicht isoliert.

Wir beschreiben in dieser Arbeit die Isolierung einer Zwischenstufe, welche die Möglichkeit zur strukturbeweisenden Synthese unsymmetrisch substituierter Triphendioxazine eröffnet.

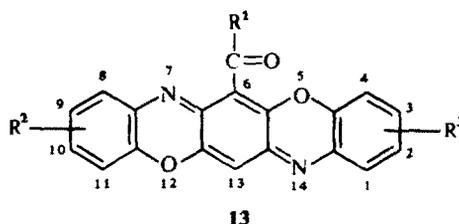
Wie wir gezeigt haben, reagieren substituierte Benzochinone-(1.4)¹⁴ mit *o*-Aminophenolen zu Phenylaminobenzochinonen-(1.4) (9), die mit Halbketalen (10) im Gleichgewicht stehen; die Lage des Gleichgewichts ist von der Substitution der Reaktionspartner und der Polarität des Lösungsmittels abhängig. Die Halbketale können isoliert werden. Sie spalten in Säure die tertiäre Hydroxylgruppe als Wasser zum Phenoxazoniumion (11) ab, das unter Hydrolyse der Methoxygruppe in das 3-Hydroxy-phenoxazon-(2) (12) übergeht.



Im Phenoxazoniumion (11) kann die positive Ladung über das Enoläthersystem $[-\text{O}-\overset{\text{C}}{\text{C}}-\text{CH}=\overset{\text{C}}{\text{C}}-\text{OCH}_3]^{\oplus}$ delokalisiert sein. Die Halbketale sind deshalb in

schwach saurer Lösung einem nucleophilen Angriff an der Methoxygruppe zugänglich. Entsprechend dieser Vorstellung reagieren die Halbketale (10) mit *o*-Aminophenolen in Eisessig bei 40° zu Triphendioxazinen (13), die in hohen Ausbeuten aus den Reaktionsansätzen ausfallen. Da die Darstellung von (10) nach unserer derzeitigen Kenntnis gelingt, wenn am Chinonteil eine Carbonylgruppe direkt an das Chinonsystem angegliedert ist, können, ausgehend von den Halbketalen (10), erstmals unsymmetrisch substituierte Triphendioxazine, deren Struktur durch die Synthese festgelegt ist, dargestellt werden. Dies ist wichtig, da die in der Regel schwer löslichen Triphendioxazine hinsichtlich ihrer Substitution mit spektroskopischen Methoden nur schwierig untersucht werden können. Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der

TABELLE 1. SUBSTITUIERTE TRIPHENDIOXAZINE



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Nr.	R ¹	R ²	R ³
13-1	Me	H	H	13-9	OMe	H	1-COMe
13-2	Me	H	2-Cl	13-10	OMe	H	4-COMe
13-3	Me	H	1-COMe	13-11	OMe	9-Cl	H
13-4	Me	H	3-COMe	13-12	OMe	9-Cl	2-Cl
13-5	Me	H	4-COMe	13-13	OMe	9-Cl	4-COMe
13-6	Me	8-COMe	1-COMe	13-14	OMe	9-Me	H
13-7	Me	10-COMe	1-COMe	13-15	OMe	9-Me	2-Cl
13-8	Me	11-COMe	H	13-16	OMe	9-Me	2-Me
				13-17	OMe	9-Me	1-COMe
				13-18	OMe	9-Me	3-COMe

nach diesem Verfahren dargestellten Verbindungen. Die Konstitution ist durch die Synthese, die Elementaranalyse und das massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht gesichert.

Folgende Experimente zeigen, dass Halbketale vom Typ (10) und Phenoxazoniumionen (11) Zwischenstufen der Triphendioxazinbildung sind:

- (1) Das Halbketal (10) ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) reagiert mit *o*-Aminophenol in MeOH bei Raumtemperatur nicht, die Reaktion bedarf der Säurekatalyse zur Ausbildung eines Ions vom Typ (11). Darauf haben bereits *Musso* und Mitarbeiter hingewiesen.¹³
- (2) Das Gleichgewicht Aminochinon \rightleftharpoons Halbketal (9) \rightleftharpoons (10) ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) ist in Eisessig auf die Seite des Halbketals verschoben¹; die Verbindung reagiert mit substituierten *o*-Aminophenolen in Eisessig in zwei Tagen in hoher Ausbeute zu den erwarteten Triphendioxazinen. Im Gegensatz dazu liegt das Gleichgewicht (9) \rightleftharpoons (10) ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 6\text{-COMe}$), verursacht durch die Wasserstoffbrückenbindung der *o*-Hydroxyacetophenongruppierung in Eisessig auf der Seite des Aminochinons. Bei

TABELLE 2. UV-SPEKTREN SUBSTITUIERTER TRIPHENDIOXAZINE (λ_{max} , nm / LOGE) $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$
 $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ (5:1)

Nr.	A	B	C	D	E	A	B - B'	D	E
13-1	242/4-53	255/4-62	445/4-37	472/4-67	502/4-78	251/4-65	276-282/4-43-4-42	539/4-55	641/4-84
13-2	245/4-58	258/4-71	445/4-38	474/4-69	505/4-80	255/4-66	278-285/4-35-4-33	600/4-50	648/4-87
13-3	242/4-49	259/4-56	450/4-38	478/4-68	505/4-79	244/4-51	276/4-31	600/4-57	653/4-84
13-4	234/4-40	264/4-54	450/4-30	482/4-62	513/4-74	254/4-50	289/4-35	600/4-59	645/4-80
13-5		262/5-14	445/4-35	472/4-64	502/4-75	250/4-64	276-282/4-35-4-34	592/4-57	640/4-85
13-6	230/4-78	262/4-40		507/4-43	507/4-43	238/4-50	267/4-47	594/4-30	651/4-52
13-7	227/4-49	268/4-58	462/4-48	488/4-77	522/4-87	249/4-54	269-300/4-49-4-23	598/4-59	650/4-85
13-8	242/4-58	254/4-67	445/4-41	470/4-71	502/4-82	251/4-69	276-83/4-41-4-42	593/4-62	641/4-91
13-9	241/4-51	259/4-55	450/4-37	476/4-67	508/4-78	260/4-52	277-286/4-40-4-35	600/4-56	649/4-87
13-10	242/4-52	257/4-57	440/4-32	469/4-63	500/4-74	256/4-42	284/4-41	585/4-37	635/4-64
13-11	245/4-62	258/4-71	447/4-44	474/4-73	506/4-83	255/4-67	276-284/4-38-4-39	609/4-60	655/4-74
13-12	248/4-58	261/4-69	448/4-36	475/4-67	507/4-80	260/4-72	282-289/4-40-4-41	615/4-58	667/4-82
13-13	244/4-55	260-5/4-66	446/4-38	473/4-68	506/4-79	261/4-67	287/4-34	609/4-50	659/4-70
13-14	244/4-58	255/4-62	445/4-34	476/4-66	508/4-78	254/4-62	277-284/4-33-4-34	600/4-52	660/4-74
13-15	248/4-59	259/4-66	450/4-32	479/4-63	510/4-76	259/4-68	279-287/4-42-4-41	622/4-55	672/4-81
13-16	249/4-72	259/4-79	450/4-32	482-4-65	513/4-78	252/4-70	280-286/4-48-4-50	625/4-62	673/4-89
13-17	244/4-50	260/4-54	450/4-32	483/4-63	515/4-75	261/4-50	287/4-34	625/4-56	673/4-73
13-18	233/4-47	264/4-57	450/4-29	491/4-67	518/4-79	230/4-70	274/4-38	638/4-66	675/4-78

der Reaktion dieser Verbindung mit stöchiometrischen Mengen *o*-Aminophenol entsteht ein Produktgemisch von Triphendioxazinen; mit einem Überschuss an *o*-Aminophenol wird das symmetrisch substituierte Triphendioxazin (13) ($R^2 = R^3 = H$) gebildet. Das bei der Aminochinonbildung mit den Chinonen in Reaktion getretene 3-Amino-2-hydroxyacetophenon wird wieder verdrängt.

(3) Vergleicht man die Bildungsgeschwindigkeit des 2,9-Dichlor-6-carbomethoxy-triphendioxazins (13) ($R^1 = OMe$, $R^2 = 2-Cl$, $R^3 = 9-Cl$) aus dem Halbketal (10) ($R^1 = OMe$, $R^2 = 8-Cl$) bzw. dem 2,5-Dimethoxy-3-carbomethoxybenzochinon-(1.4) und 2-Amino-4-chlorphenol, so beobachtet man bei der Reaktion von Chinon und *o*-Aminophenol eine Latenzzeit, während der das Halbketal gebildet werden kann (Abb. 1). Danach verlaufen die Reaktionen vergleichbar schnell.

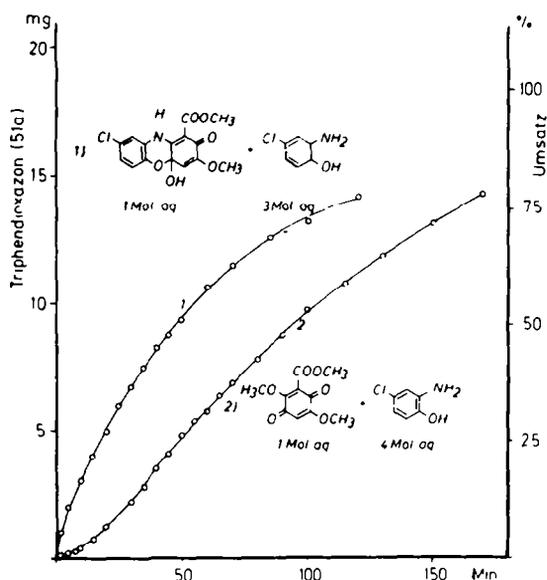


Abb. 1. Kinetik der Bildung von 2,9-Dichlor-6-carbomethoxy-triphendioxazin (13–12).

Absorptionsspektren

Da die Triphendioxazine in EtOH sehr schwer löslich sind, wurden die Absorptionsspektren in Mischungen von EtOH/ $CHCl_3$ und EtOH/Schwefelsäure aufgenommen. Die Absorptionsmaxima sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

In EtOH/ $CHCl_3$ sind zwei Bandengruppen zu unterscheiden: Die Gruppe A–B liegt im Bereich um 233–268 nm. A ist in der Regel eine Inflexion im Anstieg zum Maximum der Bande B. Bei Substitution des Triphendioxazinsystems mit zwei und mehr Acetyl/Carbomethoxygruppen kann die Gruppe zu einer sehr breiten Bande (13–5) oder zu zwei diskreten Absorptionsbanden (13–7) umgebildet sein. Die Bandengruppe C–D–E im Bereich 440–522 nm besteht aus einer Inflexion C und zwei in ihrer Lage und Extinktion charakteristischen Banden D und E, wobei das Maximum der Bande E stets von grösserer Intensität ist, als das der Bande D.

TABELLE 3. SUBSTITUIERTE TRIPHENDIOXAZINE

Nr.	Substanz	Fp.	Summenformel (MG)	Analyse		
				C Ber. Gef.	H Ber. Gef.	N Ber. Gef.
-6-acetyl-triphendioxazin						
13-1	—	297	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ (328·3)	73·16 73·10	3·68 3·49	8·53 8·39
13-2	2-Chlor	294	C ₂₀ H ₁₁ N ₂ O ₃ Cl (362·8)	66·21 65·83	3·06 2·71	7·72 7·98
13-3	1-Acetyl-	259	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ (370·4)	71·34 71·16	3·81 3·96	7·56 7·80
13-4	3-Acetyl	293	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ (370·4)	71·34 70·94	3·81 3·73	7·56 7·61
13-5	4-Acetyl	287	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ (370·4)	71·34 71·11	3·81 3·63	7·56 7·60
13-6	1,8-Diacetyl-	295	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ (412·4)	69·90 69·36	3·91 4·24	6·79 6·52
13-7	1,10-Diacetyl-	265	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ (412·4)	69·90 70·18	3·91 4·02	6·79 6·78
13-8	11-Acetyl	297	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ (370·4)	71·34 71·30	3·81 3·80	7·56 7·38
-6-carbomethoxy-triphendioxazin						
13-9	1-Acetyl-	285	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ (386·4)	68·39 68·06	3·65 3·39	7·25 7·32
13-10	4-Acetyl-	294	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ (386·4)	68·39 68·78	3·65 3·74	7·25 7·18
13-11	9-Chlor-	321	C ₂₀ H ₁₁ N ₂ O ₄ Cl (378·8)	63·42 63·29	2·93 2·94	7·40 7·41
13-12	2,9-Dichlor-	313	C ₂₀ H ₁₀ N ₂ O ₄ Cl ₂ (413·2)	58·13 58·31	2·44 2·55	6·78 6·63
13-13	9-Chlor-4-acetyl-	295	C ₂₂ H ₁₃ N ₂ O ₅ Cl (420·8)	62·79 62·52	3·11 3·11	6·66 6·64
13-14	9-Methyl-	268	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ (358·4)	70·38 70·59	3·94 3·97	7·82 7·64
13-15	2-Chloro-9-methyl-	303	C ₂₁ H ₁₃ N ₂ O ₄ Cl (392·8)	64·21 63·82	3·34 3·37	7·13 7·12
13-16	2,9-Dimethyl-	267	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ (372·4)	70·96 70·51	4·33 4·31	7·52 7·89
13-17	9-Methyl-1-acetyl-	233	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ (400·4)	68·99 69·14	4·03 4·08	7·00 7·00
13-18	9-Methyl-3-acetyl-	317	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ (400·4)	68·99 68·64	4·03 4·39	7·00 7·40

In EtOH/H₂SO₄ ist die letztere Bandengruppe, verursacht durch die Protonierung des Heterozyklus bei minimaler Veränderung der Intensität in den Bereich 550–675 nm verschoben. Das Absorptionsmaximum D in EtOH ist nun wegen der Verbreiterung der Hauptbande E zur Inflexion geworden; die Inflexion C in EtOH/CHCl₃ ist an einer minimalen, aber in ihrer Lage konstanten, Unstetigkeit im Anstieg zur Inflexion D zu erkennen. Die Bandengruppe im niederen Wellenlängenbereich ist umgebildet:

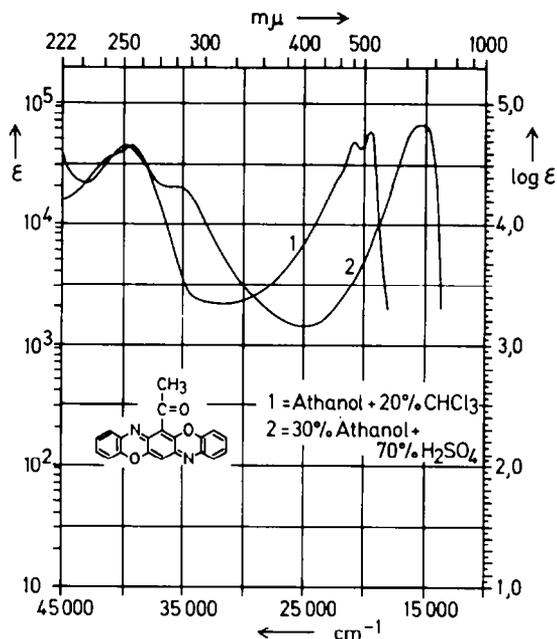


ABB. 2. Absorptionsspektrum des 6-Acetyltriphenioxazins (13-1)

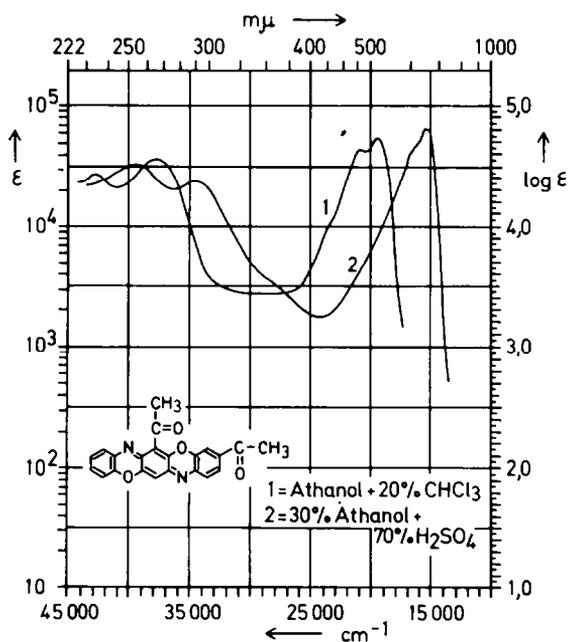


ABB. 3. Absorptionsspektrum des 3,6-Diacetyltriphenioxazins (13-4)

Das Hauptmaximum wird durch die Bande A gebildet, B und B' sind nahe beieinander liegende Maxima, sodass nur eine minimale Abnahme der Absorption zwischen beiden Banden zu beobachten ist. In einigen Fällen ist die Bande A stark verbreitert, sodass B-B' nur als Inflexion erscheint (13-3), oder die Bandengruppe besteht aus zwei getrennten Absorptionsbanden (13-4). Abbild. 2 und 3 zeigen typische Beispiele von Triphendioxazin-Absorptionsspektren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von I. Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach und im Mikroanalytischen Laboratorium des Max Planck Instituts für Eiweiss und Lederforschung, München. Die Massenspektren wurden aufgenommen mit dem Massenspektrometer CH-7 von Varian MAT, GmbH, Bremen, die UV-Spektren mit dem UV-Spektralphotometer DK-2 von Beckmann und dem Spektralphotometer PMQ-2 von Zeiss (Kinetik).

Triphendioxazine. Zur Lösung von jeweils ca. 30 mg der *o*-Aminophenole in 3 ml warmen Eisessig (Maximal 40°) wird unter Rühren das Halbketal (Molverh. 3:1) zugefügt. Man rührt weiter, bis sich das Triphendioxazin abscheidet (einige Std.) und lässt dann 3-4 Tage stehen. Nach dem Absaugen wird mit Eisessig und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeuten liegen in allen Fällen über 80%. Die Reinheit der Verbindungen wurde durch die Elementaranalyse der Rohprodukte (Tabelle 3), dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Merck unter 0.08 mm) im System CHCl₃/Aceton 10:1 geprüft. Die Molekulargewichte wurden massenspektrometrisch bestimmt.

Kinetik. 15.0 mg 4a-Hydroxy-3-methoxy-8-chlor-1-carbomethoxy-2H-phenoxazinon-² (10) (R¹ = OMe, R² = 8-Cl) werden in 20 ml Eisessig und 20.0 mg 2-Amino-4-chlor-phenol in 80 ml Eisessig von 50° gelöst. Die Lösungen werden vereinigt und im Thermostaten von 50 ± 0.1° gerührt. Die entnommenen Proben von 1 ml werden mit konz. Schwefelsäure auf 10 ml aufgefüllt. Aus der bei 680 nm gemessenen Extinktion ergibt sich über den molaren Extinktionskoeffizienten $\epsilon = 66550$ der Umsatz. Die analoge Reaktion wurde mit 25.0 mg 2,5-Dimethoxy-3-carbomethoxybenzochinon-(1.4) und 63.3 mg 2-Amino-4-chlor-phenol durchgeführt.

Danksagung—Herrn Prof. Dr. A. Butenandt und Herrn Prof. Dr. H. Dannenberg danken wir herzlich für die Förderung der Arbeit, Frl. E. Seifert und Frau L. Schellong für die Messung der UV- und Massenspektren.

LITERATUR

- ¹ XI Mitteilung: *Tetrahedron* Vol. 27, 4721 (1971)
- ² Übersicht: *The Chemistry of synthetic dyes*, Vol. II, ed. K. Venkataraman, Academic Press 1952.
- ³ P. Seidel, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 23, 182 (1890)
- ⁴ O. Fischer und O. Jonas, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 27, 2782 (1894)
- ⁵ Th. Zinke und A. Hebebradt, *Liebigs Ann Chem.* 226, 61 (1884)
- ⁶ O. Fischer und E. Hepp, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 28, 293 (1895)
- ⁷ F. Kehrmann und H. Cherpillod, *Helv. chim. Acta* 7, 980 (1924)
- ⁸ R. L. Mital and S. K. Jain, *J. Chem. Soc. L.*, 1971, 1875
- ⁹ A. Butenandt, E. Biekert und W. Schäfer, *Liebigs Ann.* 632, 134 (1960)
- ¹⁰ H. Musso und H. Beecken, *Chem. Ber.* 94, 585 (1961)
- ¹¹ H. Beecken und H. Musso, *Ibid.* 94, 601 (1961)
- ¹² W. Schäfer, *Progress in Organic Chemistry*, Vol. 6, 135 ff, ed. J. Cook und W. Carruthers, Butterworth, London 1964
- ¹³ H. Musso, D. Döpp und J. Kuhls, *Chem. Ber.* 98, 3937 (1971)
- ¹⁴ W. Schäfer, R. Leute und H. Schlude, *Ibid.* 104, 3211 (1971)