

ÜBER DIE CHEMIE SUBSTITUIERTER BENZOCHINONE – XIV¹

SYNTHESE VON 2,3-DIHYDRO-1,4-BENZOXAZIN-6,7- CHINONEN

W. SCHÄFER UND A. AGUADO
Max-Planck-Institut für Biochemie 8033 Martinsried/München

(Received in Germany 3 March 1973; Received in UK for publication 18 April 1973)

Zusammenfassung – 2,5-Bisanilino-3-acetyl(carbomethoxy)-benzochinone **1** reagieren mit substituierten 2-Hydroxyäthylaminen über 2-(2-Hydroxyalkylamino)-5-anilino-3-acetyl(carbomethoxy)-chinone **2** zu 2,3-Dihydro-1,4-benzoxazin-6,7-chinonen **5**.

Abstract – 2,5-Bisanilino-3-acetyl(carbomethoxy)-benzoquinones react with substituted 2-hydroxyethylamines to give 2-(2-hydroxyethylamino)-3-acetyl(carbomethoxy)-benzoquinones. These are converted to 2,3-dihydro-1,4-benzoxazine-6,7-quinones **5**.

In Fortsetzung unserer Arbeiten zur Gewinnung heterocyclischer Chinone nach dem Prinzip der Ankondensation eines Heterocyclus an das Chinonsystem²⁻⁴ beschreiben wir eine Synthese substituierter Benzoxazinchinone, die diese bisher kaum beschriebene Substanzklasse leicht zugänglich macht.

Baxter und Mitarbeiter^{5,6} haben durch Behandlung von 2,5-Dimethyl-3,6-bisäthanolamino-1,4-benzochinon mit konz. Schwefelsäure in geringer Ausbeute das 5,8-Dimethyl-1,4-benzoxazin-6,7-chinon gewonnen. Unsere Synthese schliesst sich hinsichtlich der Methode und des Reaktionsmechanismus an die früher beschriebene Synthese von 2-Hydroxy-3H-3-phenoxazinonen an.⁴

SYNTHESE

Setzt man das leicht zugängliche 2,5-Bisanilino-3-acetyl(carbomethoxy)-benzochinon **1**³ mit Äthanolaminen um, so entstehen durch nucleophile Substitution der Anilino-Gruppe an C-2 die Aminochinone **2** in hoher Ausbeute. Der Aminaustausch gelingt mit Acetylchinonen in Tetrahydrofuran oder in siedendem Methanol innerhalb weniger Minuten vollständig; die Carbomethoxychinone erfordern Reaktionszeiten von einigen Stunden. Die Aminochinone **2** kristallisieren in reiner Form aus den Reaktionsansätzen aus. Letztere gehen in Methanol oder Tetrahydrofuran/Methanol-Mischungen mit verdünnter Salzsäure nahezu quantitativ in die Benzoxazin-o-chinone **5** über. Die Überführung von **1** in **5** gelingt auch ohne Isolierung von **2**.

Man hat anzunehmen, dass sich die alkoholische Hydroxylgruppe unter Ausbildung eines Halbketals^{4,7,8} **3** an die Chinoncarbonylgruppe addiert,

dieses in saurer Lösung in ein Carbonium-Immonium **4** übergeht, das zum Benzoxazin-o-chinon **5** hydrolysiert wird.²

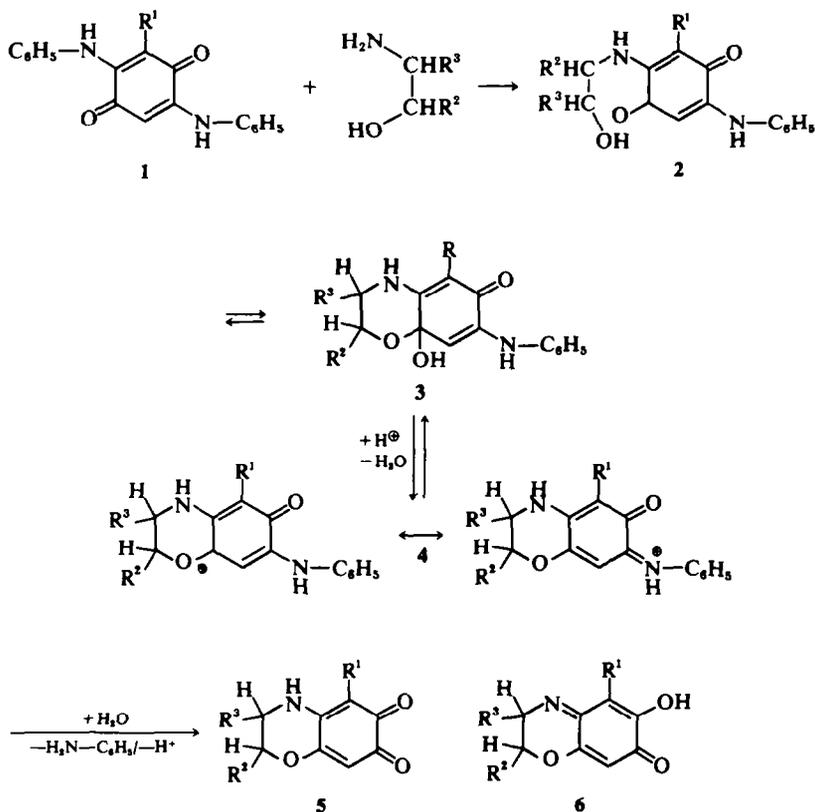
Zur Struktur der Aminochinone **2**

Wie König und Mitarbeiter⁹ fanden, liegen die Addukte von Benzochinon und 2-Alkyl(Aryl)-aminoäthanol **7** im Gleichgewicht mit einer zweiten Form vor. Die Verbindungen sind in unpolaren Lösungsmitteln nahezu farblos, leicht löslich in Alkali, zeigen eine polarographische Doppelstufe und unterscheiden sich von anderen Substitutionsprodukten des Benzochinons deutlich hinsichtlich Thermo-, Salvato-, Piecochromie und Fluoreszenz. Später wurde gezeigt, dass die farblose Form der Aminochinone **7** als Halbketal **8** zu formulieren ist.⁷

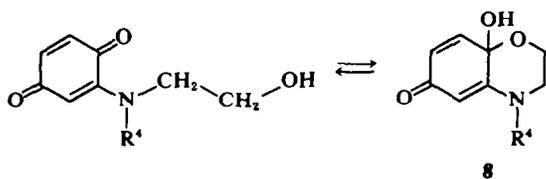
Die Addukte verhalten sich analog den aus Benzo- und Naphthochinonen und o-Aminophenolen und o-Aminothiophenolen gebildeten Aminochinonen \rightleftharpoons Halbketalen, die in einem von der Polarität des Lösungsmittels abhängigen Gleichgewicht vorliegen.^{1,4,8}

Die hier beschriebenen Verbindungen liegen als Aminochinone **2** vor. Wie Tabelle 1 zeigt, stimmen die UV/S Absorptionsspektren in Äthanol und Methylchlorid in der Lage und der Intensität der Banden nahezu überein; sie sind vom gleichen Typ wie die Spektren des 2-Äthyl-amino-5-anilino-3-acetyl(carbomethoxy)-1,4-benzochinons. Die langwelligen Banden bei 350–355 nm und bei 475–500 nm sind für den Chromophor des Aminochinonsystems charakteristisch. Beim Vorliegen einer Halbketalstruktur ist die langwelligste Bande im Bereich um 360 nm zu erwarten.

An den NMR-Spektren (Tabelle 2) einiger Chin-



1, 2, 5	R ¹	R ²	R ³
a	COCH ₃	H	H
b	COCH ₃	CH ₃	H
c	COCH ₃	C ₆ H ₅	H
d	COCH ₃	H	CH ₃
e	CO ₂ CH ₃	H	H
f	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H
g	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	H



7: R⁴ = Alkyl-, Aryl-

one 2 erkennt man, dass die β -Hydroxyäthylaminoseitenkette sterisch fixiert sein muss. So zeigt das NMR-Spektrum von 2d für die Protonen der Methylengruppe neben der alkoholischen Hydroxylgruppe eine unterschiedliche Kopplung ($J = 6.3$ Hz und $J = 4$ Hz) mit dem benachbarten Proton. Die Seitenkette dürfte demnach über eine Wasserstoffbrückenbindung an das Chinonsystem fixiert

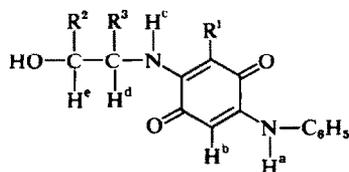
sein. Die beiden an den Stickstoffen gebundenen Wasserstoffe führen zu Signalen bei 8.2–8.3 ppm (H^a, schneller Austausch mit D₂O) und 11.6–13.5 (H^c, langsamer Austausch mit D₂O). Bei 2a ist mit dem langsamen Austausch des Protons H^c bei 13.5 ppm für die Protonen der benachbarten Methylengruppe bei 4.17 der Übergang von einem Multipllett in ein Tripllett verbunden. Daraus folgt zwingend, dass der Wasserstoff tatsächlich am Stickstoff gebunden ist und eine Enolisierung mit der Acetylcarbonylgruppe nicht stattfindet.

Dies erscheint uns bedeutsam bei der Diskussion der IR-Spektren (Tabelle 1). Die Carbomethoxychinone 2e–2g zeigen die CO-Bande der Estergruppe wie zu erwarten bei 1715–1720 cm⁻¹. Bei den Chinonen 2a–2d, die mit einer Acetylgruppe substituiert sind, beobachtet man keine Bande, die der CO-Valenzschwingung der Acetylgruppe zuge-

Tabelle 1. UV/S und IR-Spektren von 2-(2-Hydroxyäthylamino)-5-anilino-3-acetyl(carbomethoxy)-benzochinon(1.4) 2
 $[\lambda_{\max} \text{ nm}/\epsilon \text{ in } \text{Äthanol} \text{ und Methylchlorid}; \text{cm}^{-1}]$

Nr	Chemical Structure			UV/S				TR	
	R ²	R ¹	R ³	A	B	C	D		
—	COCH ₃	H	H*	251/15000 256/14800 244-5/13800	[275/8900] 286/13900 299/13100	350/22000 337/17800 350/20200	500/1360 494/2680 490/1770	1649s*	1614 1580(br)
2a	COCH ₃	H	H	248/13100	300/12800	353/21100	488/1630	1649s	1614 1580(br)
2b	COCH ₃	CH ₃	H	244/14420	291/13900	352/18900	475/1590	1640s	1610 1565(br)
2c	COCH ₃	C ₆ H ₅	H	248/13400 244/12900	297/12400 300/12200	353/19700 352/20300	488/1590 490/1740	1640s	1610 1570(br)
2d	COCH ₃	H	CH ₃	248/13700 245/13100	298/12200 296/13100	355/20400 351/19700	487/1600 485/1820	1645s	1612 1570-90
—	CO ₂ CH ₃	H	H*	247/13500	297/11800	355/19300	490/1650	1720	1650 1615 1580
2e	CO ₂ VH ₃	H	H	246/12700 251/13000	297/11400 (274/11600)	355/18700 350/20800	496/2816 499/1053	1720	1640 1610 1565
2f	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	250/14800 253/15700	(283/8200) (277/11600)	351-5/21000 350/20150	503/1560 496/1390	1720	1648 1612 1575
2g	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	H	250/14860 252/16300	(275/9350) (277/9110) (275/8860) (276/10000)	352/21250 354/22100	500/1270 506/1450	1715	1648 1612 1575

*H statt OH, A = Äthanol, B = Methylchlorid, s = schwach (50% der Int. v. 1580)

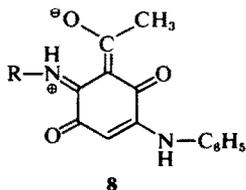
Tabelle 2. NMR-Spektren von 2-(2-Hydroxyäthylamino-5-anilino-3-acetyl(carbomethoxy)-benzochinonen-(1,4) 2 [(in CDCl₃ δ ppm (TMS = 0 ppm))]

Nr	R ¹	R ²	R ³	R ¹	H	H ^a	H ^c	R ³ /H ^d	R ² /H ^e	OH
2a	COCH ₃	H	H	2.66,s(3)	6.08,s(1)	8.3*	13.5†	4.17,m(2)	3.93,t(2)	
2b	COCH ₃	CH ₃	H	2.64,s(3)	6.06,s(1)	8.3*	13.5†	[3.7–4.4m(3)]	1.30,d J = 6Hz]	~ 2.6(1)
2c	COCH ₃	C ₆ H ₅	H	2.62,s(3)	6.06,s(1)	8.3*	13.5†	[3.7–4.5m(3)]	7.3,m(5)]	
2d	COCH ₃	H	CH ₃	2.63,s(3)	6.06,s(1)	8.3*	13.4†	1.37,d, J = 6 Hz(3) 5.15,m(1)	3.82 J _{AB} = 11Hz 3.62 J _{AX} = 6.3Hz J _{nx} = 4Hz	~ 2.6(1)
2e	CO ₂ CH ₃	H	H	4.05,s(3)	6.86,s(1)	6.50		4.79	4.14	~ 4.3‡
2f	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	3.87,s(3)	6.00,s(1)	8.3*	11.6†	[4.1–2.7,d(3)]		~ 2.5
2g	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	H	3.84,s(3)	5.98,s(1)	8.24*	11.65*	[~ 4.3(1), 3.42(1) 4.98m(1)]		~ 3.0

*schneller Austausch mit D₂O†langsamer Austausch mit D₂O

‡in Trifluoressigsäure

ordnet werden könnte. Die erste schwache Bande im Bereich 1720–1570 cm⁻¹ liegt bei 1640 cm⁻¹, die Bande bei 1580 cm⁻¹ ist sehr intensiv und breit. Da die Wasserstoffbrückenbindung zur Ester- und Acetylgruppe nur quantitative Unterschiede der Verschiebung der CO-Valenzschwingungsbereiche verstehen lässt, nehmen wir an, dass bei den Chinonen 2a–d eine Dipolstruktur 8 zu diskutieren ist.¹⁰ Die sterisch festgelegte Struktur des Dipols macht verständlich, dass man bei diesen Verbindungen entgegen der Erwartung keine Abhängigkeit der UV/S-Absorptionsbanden von der Polarität des Lösungsmittels beobachtet.



Zur Struktur der Benzoxazinchinone 5

Für die Chinone 5 stehen die Struktur eines *p*-Amino-*o*-chinons 5 und die eines *O*-Hydroxy-*p*-chinonimins 6 zur Diskussion. Baxter und Titmann⁶ haben eine solche Tautomerie für das 2,3-Dehydro-5,8-dimethyl-benzoxazin-6,7-chinon bewiesen. Die von uns hergestellten Verbindungen liegen, unabhängig von der Substitution und der Polarität des Lösungsmittels, nur in der *o*-Chinonform 5 vor. Das NMR-Spektrum von 5a in Deuteriochloroform zeigt ausser den Signalen für die Acetylmethylgruppe bei 2.62 ppm und das Proton an C-8 bei

6.16 ppm ein Multiplett bei 3.78 ppm, ein Triplet bei 4.44 ppm und das Signal der NH-Gruppe bei 13.4 ppm. Beim Austausch mit Deuteriumoxyd geht das Signal bei 3.78 ppm in ein Triplet über. Das gleiche Ergebnis wurde bei 5e durch Entkopplung des Signals bei 11 ppm (in d₆ DMSO) erreicht. Damit ist die Stellung des Wasserstoffs am Stickstoff und die Struktur eines *o*-Chinons für die Beispiele 5a und 5e gesichert (vgl. Tabelle 3).

Die Unabhängigkeit der UV/S-Absorptionsmaxima (Tabelle 4) von der Polarität des Lösungsmittels bestätigt das Ergebnis. Die Ähnlichkeit der Spektren erlaubt die Verallgemeinerung auf alle beschriebenen Chinone 5a–5h.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Max-Planck-Instituts für Eiweiss- und Lederforschung, München, durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit dem IR-Gitter-Photospektrometer 225 von Perkin-Elmer, die UV-Spektren mit dem UV-Spektral-photometer DK-2 von Beckmann, die NMR-Spektren mit dem NMR-Spektrometer HA 100 von Varian und die Massenspektren mit dem Massenspektrometer CH-7 von Varian aufgenommen.

(1) 2-(2-Hydroxyäthylamino)-5-anilino-3-acetyl(carbomethoxy)-1,4-benzochinone 2

Method A. Zur Lösung von 3 mMol 1 in ca. 100 ml Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 4 mMol des entsprechenden 2-Amino-äthanols und verfolgt die Reaktion dünnschichtchromatographisch. Nachdem alles Chinon 1 umgesetzt ist, wird i.Vak. einrotiert und aus Äthanol umkrystallisiert – rote Nadeln.

Tabelle 3. NMR-Spektren von 2,3-Dihydro-1,4-benzoxazin-6,7-chinonen [in CDCl₃ δ ppm (TMS = 0 ppm)]

Nr	R ¹	R ²	R ³	R ¹	H ^b	R ³	H ^d	R ²	H ^e	NH ^c
5a	COCH ₃	H	H	2·62,s(3)	6·16,s(1)	3·78,m(2)	3·68,m(1)	4·44,tr(2)	4·52,m(1)	13·4
5b	COCH ₃	CH ₃	H	2·60,s(3)	6·14,s(1)	3·50,m(1)	3·80,m(2)	1,5,d J = 6Hz(3)	5·35,m(1)	13·3
5c	COCH ₃	C ₆ H ₅	H	2·64,s(3)	6·24,s(1)	3·94,m(2)	3·94,m(2)	7·44,s(5)	5·65,m(1)	12·84
					6·22,s(1)			7·50,s(5)		d ₆ -DMSO
5d	COCH ₃	H	CH ₃	2·60,s(3)	6·13,s(1)	1·41,d J = 6Hz(3)	5·0,m(1)	4·0m(1)	4·4,m(1)	13·6
5e	CO ₂ CH ₃	H	H	3·70,s(3)	6·05,s(1)	3·70,m(2)		4·42,tr(2)		~11·0
5f	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	3·85,s(3)	6·10,s(1)	3·46,m(1)		1·49,d J = 6Hz(3)	4·5,m(1)	d ₆ -DMSO
5g	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	H	3·87,s(3)	6·20,s(1)	3·84,m(2)		7·46,s(5)	5·40,m(1)	~11·4
										11·5

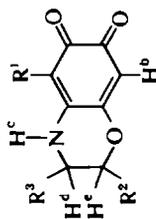


Tabelle 4. UV/S-Spektren von 2,3-Dihydro-1,4-benzoxazin-6,7-chinonen 5 (λ_{max} nm/ ϵ in Äthanol und Methylenchlorid)

Nr	R ¹	R ²	R ³			
5a	COCH ₃	H	H	A	292.5/25200	452/2190
				B	290/21900	447/2130
5b	COCH ₃	CH ₃	H	A	292/21600	450/1950
				B	290/21400	446/2140
5c	COCH ₃	C ⁶ H ₅	H	A	294/22000	454/2000
				B	291/21900	448/2500
5d	COCH ₃	H	CH ₃	A	293/21000	450/1790
				B	293/21000	450/1790
5e	COOCH ₃	H	H	A	270(12100)	308/15600
				B	272(12100)	304/13600
5f	COOCH ₃	CH ₃	H	A	270.5/11750 (277/11600)	307.5/15200
				B	272/11700	304.5/13700
5g	COOCH ₃	C ₆ H ₅	A	A	270/13600 (277/13500)	308/16900
				B	273/14000	305.5/16400

Tabelle 5. 2-(2-Hydroxyäthylamino-5-anilino-3-acetyl(carbomethoxy)-benzochinone-1,4 2

Substanz	Ausbeute %	Zers.pkt. °C	Summenformel MG	Analyse C	H	N
...-5-anilino-3-acetyl-1,4-benzochinon						
2a 2-(2-Hydroxyäthylamino)-...	100	171	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ 300.3	ber. 63.96 gef. 63.87	5.38 5.37	9.34 9.31
2b 2-(2-Hydroxypropylamino)-...	92	132	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ 314.4	ber. 64.95 gef. 64.85	5.77 5.76	8.91 8.81
2c 2-(2-Hydroxy-2-phenyläthylamino)-...	96	178	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ 376.4	ber. 70.20 gef. 70.15	5.36 5.35	7.44 7.28
2d 2-(2-Hydroxy-1-methyläthylamino)-...	96	157	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ 314.4	ber. 64.95 gef. 64.75	5.77 5.75	8.91 8.66
...-5-anilino-3-carbomethoxy-1,4-benzochinon						
2e 2-(2-Hydroxyäthylamino)-...	88	192	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅ 300.3	ber. 60.74 gef. 60.53	5.10 5.08	8.87 8.84
2f 2-(2-Hydroxypropylamino)-...	90	146	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ 314.4	ber. 61.81 gef. 61.77	5.49 5.53	8.48 8.22
2g 2-(2-Hydroxy-2-phenyläthylamino)-...	92	107	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ 376.4	ber. 67.33 gef. 67.38	5.14 5.14	7.14 6.89

Method B. Zur siedenden Lösung von 3 mMol 1 in Methanol fügt man 4 mMol des entsprechenden 2-Aminoäthanol zu und verfolgt die Reaktion dünnenschichtchromatographisch. Nach Beendigung der Reaktion lässt man abkühlen, saugt den kristallinen roten Niederschlag ab und wäscht mit Hexan. Aus den Mutterlaugen erhält man durch Einrotieren und Umkristallisieren weiteres Material.

Analytische Daten in Tabelle 5.

(2) *Substituierte 2,3-Dihydro-1,4-Benzoxazin-6,7-chinone 5*

Zur gesättigten siedenden methanolischen Lösung der

Chinone 2 fügt man 2.5 N HCl bis zu einer Endkonzentration von 2×10^{-2} . Die Lösung wird bis zum Verschwinden des Chinons 2 (Dünnenschichtchromatographie mit Chloroform auf Kieselgel) am Rückfluss gekocht, dann auf 1/4 Volumen konzentriert, der beim Kühlen gebildete kristalline rote Niederschlag des Chinons 5 abgeaugt und aus Äthanol umkristallisiert (Tabelle 6).

(3) *Eintopfreaktion:*

Die Chinone 1 werden nach Methode B umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird 2.5 N HCl bis zur Endkonzentration von 2×10^{-2} zugefügt, unter Einrechnung des abgespaltenen Anilins und des Überschusses an

Tabelle 6. 2,3-Dihydro-1,4-benzoxazin-6,7-chinone 5

Substanz	Ausbeute %	Zers.pkt. °C	Summen- formel MG	Analyse		
				C	H	N
... 8-acetyl-1,4-benzoxazin-6,7-chinon						
5a 2,3-Dihydro-...	96	190	C ₁₀ H ₉ NO ₄ 207·2	ber. 57·97 gef. 57·92	4·38 4·35	6·76 6·68
5b 2-Methyl-2,3-dihydro	84	193	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ 221·2	ber. 59·72 gef. 59·47	5·01 5·05	6·33 6·32
5c 2-Phenyl-2,3-dehydro	90	205	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ 283·3	ber. 67·83 gef. 67·79	4·62 4·63	4·94 5·06
5d 2-Methyl-2,3-dihydro	82	183	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ 221·2	ber. 59·72 gef. 59·65	5·01 5·00	6·33 6·16
... 8-carbomethoxy-1,4-benzoxazin- 6,7-chinon						
5e 2,3-Dihydro-...	84	178	C ₁₀ H ₉ NO ₅ 223·2	ber. 53·81 gef. 53·78	4·06 4·16	6·28 6·07
5f 2-Methyl-2,3-dihydro-...	84	172	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅ 237·2	ber. 55·69 gef. 55·60	4·67 4·47	5·90 6·24
5g 2-Phenyl-2,3-dihydro-...	85	202	C ₁₆ H ₁₃ NO ₅ 299·3	ber. 61·21 gef. 61·04	4·38 4·46	4·68 4·62

Äthanolamin und die Reaktion wie unter(2) beschrieben zu Ende geführt.

Wir danken Fräulein G. Schild und Fräulein E. Seifert für die Aufnahme der NMR-, UV- und IR-Spektren, Herrn Dr. J. Sonnenbichler für die Hilfe bei der Diskussion der NMR-Spektren.

LITERATUR

¹XIII. Mitteilung, I. Oprean und W. Schäfer, *Liebigs Ann.* **765**, 1 (1972)

²W. Schäfer und H. Schlude, *Tetrahedron Letters* **4313** (1967)

³W. Schäfer und A. Aguado, *Angew. Chem.* **83**, 442 (1971)

⁴W. Schäfer und H. Schlude, *Tetrahedron* **27**, 4721 (1971)

⁵J. Baxter, D. W. Cameron und R. G. F. Giles, *J. Chem. Soc. (C)*, 1325 (1969)

⁶J. Baxter und R. B. Titman, *Ibid.* (C) 2078 (1970)

⁷K. D. McMurtrey und G. D. Daves Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 4252 (1970)

⁸A. Butenandt, E. Biekert und W. Schäfer, *Liebigs Ann.* **632**, 143 (1960)

⁹K. H. König, *Chem. Ber.* **92**, 257 (1959)

¹⁰S. Dähne und D. Leupold, *Angew. Chem.* **78**, 1029 (1966)