

NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchung der Struktur und Lösungsgleichgewichte von Hydroxyethylaminotoluchinonen

M. Schubert-Zsilavec^{1,*} und J. Reiner²

¹ Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

² Abteilung für Zentrale Analytik, Universität Bayreuth, Bayreuth, Bundesrepublik Deutschland

NMR-Spectroscopic and Mass-Spectrometric Study of Structure and Solution Equilibria of Hydroxyethylaminotoluquinones

Summary. The constitution of hydroxyethylaminotoluquinones have been assigned by means of modern NMR-techniques. The solution equilibria constants have been determined by recording ¹H-NMR spectra at different temperatures. The reaction of compounds **2a₁** and **2c₁** with acetic anhydride leads to the corresponding acetyl derivatives with quinone skeleton. The mass spectra of **2a₁-c₁** are discussed on basis of the fragmentation pattern.

Keywords. Hydroxyethylaminotoluquinones; Constitution; Solution equilibria; Solution equilibria constants; Nuclear magnetic resonance; MS.

Einleitung

Über die Synthese und physikalisch-chemischen sowie dipolarophilen Eigenschaften der 1,4-Benzochinone vom Typ **2a-c** wurde bereits mehrfach und ausführlich berichtet [1–5]. Bei den analogen Derivaten **2a₁-c₁** des Toluchinon **1b**, deren solvato- und thermochromen Eigenschaften ebenfalls auf einem Chinon-Chinol-Gleichgewicht beruhen, führten Analogiegründe zu dem Schluß, daß der basische Aminrest in *p*-Stellung zur Methylgruppe steht [6]. Ein eindeutiger Beweis für die Konstitution wurde jedoch nicht erbracht.

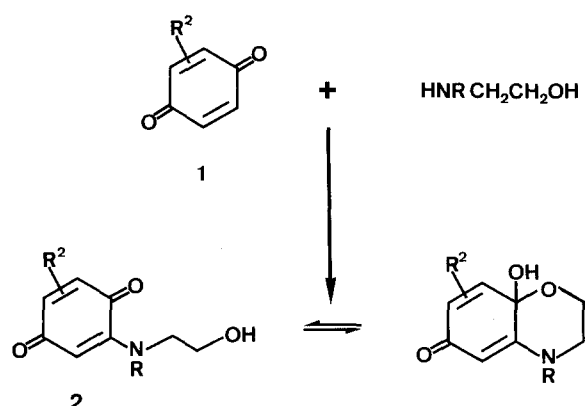
Zur endgültigen Sicherung der genauen Struktur der Toluchinonderivate **2a₁-c₁** und zur Erweiterung der Kenntnisse über deren Lösungs- und Gasphasengleichgewichte, insbesondere zur Bestimmung der temperaturabhängigen Gleichgewichtskonstanten wurden NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen durchgeführt. Konstitutionsfixierte Derivate der Chinonformen von **2a₁-c₁** wurden durch Acetylierung mit Acetanhydrid hergestellt.

* Dzt. Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität Ulm, Ulm, Bundesrepublik Deutschland

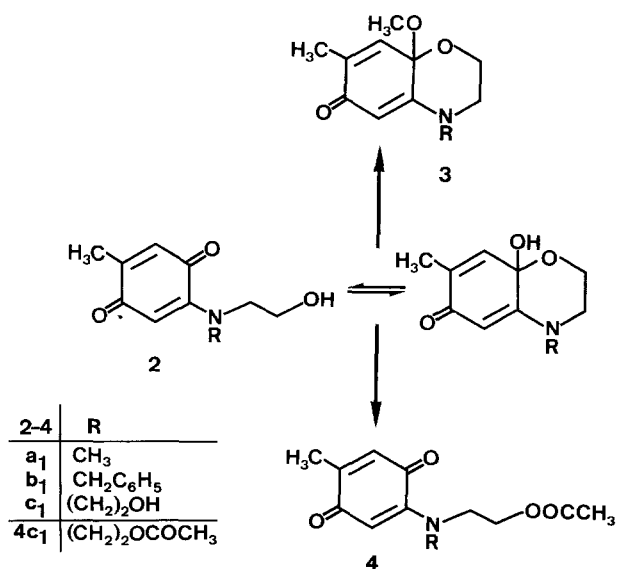
Ergebnisse und Diskussion

Konstitutionsbestimmung

Eindeutige Beweise für die Konstitution der Aminotoluchinonderivate **2a₁-c₁** konnten nunmehr durch Kern-Overhauser-Experimente [7] sowie durch Aufnahme von invers detektierten ¹³C, ¹H-NMR-Spektren [vgl. Lit. 8] erbracht werden. Bei selektiver Einstrahlung der Resonanzfrequenzen der Methylgruppe in Position 5 der Chinolform von **2b₁** erfolgt eine Kern-Overhauser-Signalverstärkung (NOE) für das olefinische Proton H-6, nicht aber für jenes der chinolischen OH-Gruppe, was



1,2	R	R ²
a	CH ₃	H
b	CH ₂ C ₆ H ₅	H
c	(CH ₂) ₂ OH	H
a ₁ -c ₁		CH ₃



2-4	R
a ₁	CH ₃
b ₁	CH ₂ C ₆ H ₅
c ₁	(CH ₂) ₂ OH
4c ₁	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃

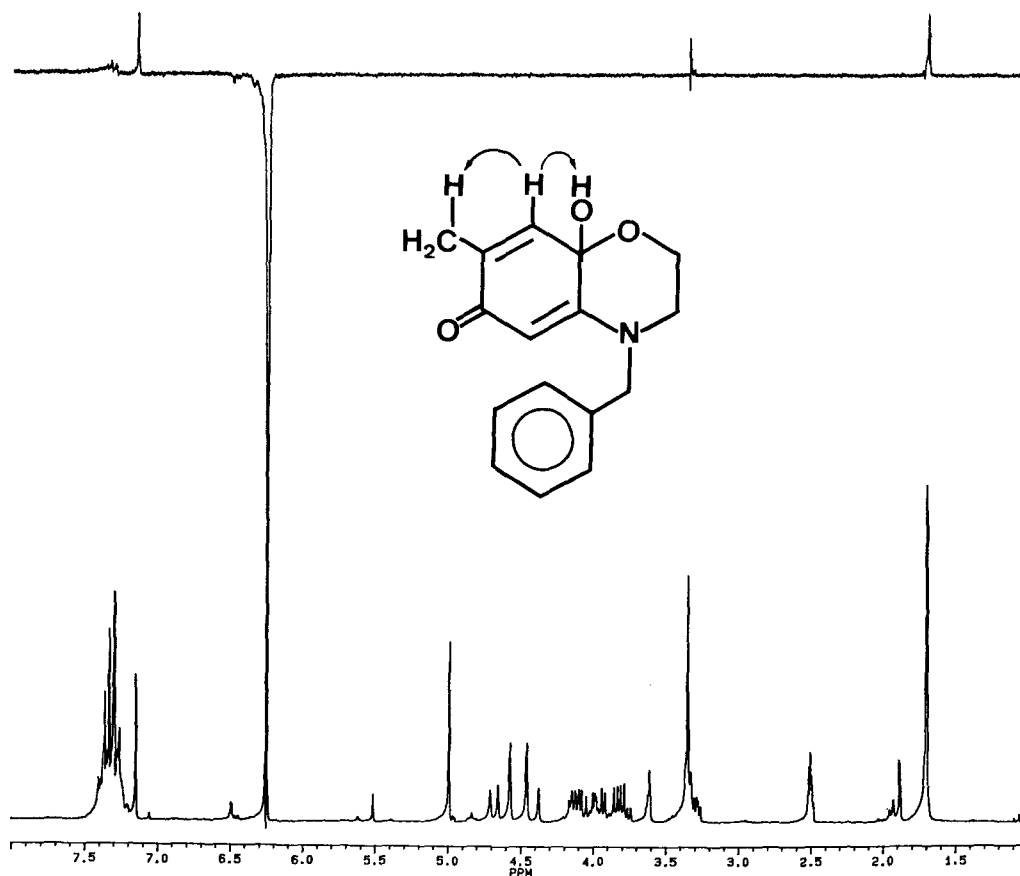


Abb. 1. NOE-Differenzspektrum von **2b₁**

im Falle des „meta-Isomeren“ zu erwarten wäre (die Bezifferung richtet sich jeweils nach dem Chinonringssystem). Führt man das HH-NOE-Differenz-Experiment mit den Resonanzfrequenzen des olefinischen Protons H-6 durch, so tritt im Differenzspektrum sowohl für die chinolische OH-Gruppe als auch für die Methylgruppe ein signifikanter NOE auf (vgl. Abb. 1). Die Nachbarstellung des olefinischen Protons H-6 sowohl zur Methylgruppe als auch zur chinolischen OH-Gruppe wird schließlich auch durch entsprechende Kreuzrelaxationspeaks im 2D-ROESY-Spektrum von **2b₁** bestätigt (rotating frame nuclear-overhauser-enhancement-spectroscopy [vgl. Lit. 9]).

Die Signale im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **3b₁** wurden mit Hilfe von inversen $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -NMR-Spektren zugeordnet, im Zweifelsfall unter Berücksichtigung von Weitbereichskopplungen (vgl. Abb. 2 und Exp. Teil).

Derivatisierung, Untersuchung der Chinon-Chinol-Gleichgewichte und Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten

Basierend auf einer früher durchgeführten ^1H -NMR-Studie an den Benzochinonderivaten **2a** und **2c** gelangten Day und Joachim zur Ansicht, daß die thermochromen Eigenschaften der Verbindungen **2** nicht auf einem Chinon-Chinol-Gleichgewicht, sondern auf einem Gleichgewicht zwischen einer

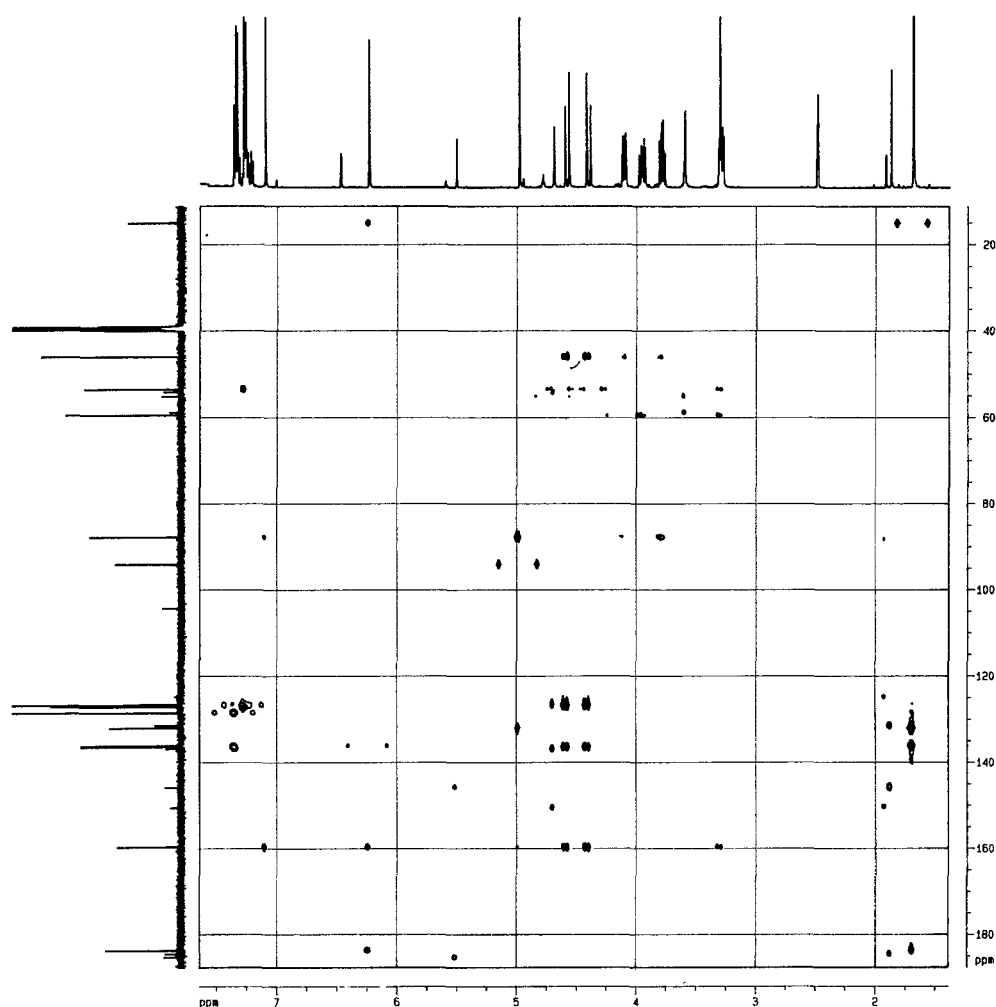


Abb. 2. Inverses long-range C, H-COSY-Spektrum von **2b₁**

Chinol- und einer Betainform beruhen [10]. Begründet wurde dies mit dem Fehlen von entsprechenden Resonanzsignalen der Chinonform in den Protonenspektren beim Erwärmen der Meßlösungen. Der thermochrome Mechanismus wird schließlich mit einer Zunahme der positiven Ladung am Stickstoffatom und einer damit verbundenen Änderung der Ladungsdichteverteilung im Molekül erklärt. Neuere ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen sprechen jedoch für das Vorliegen eines Chinon-Chinol-Gleichgewichtes bei den Chinonen vom Typ **2**. Mit Hilfe von bei unterschiedlichen Temperaturen gemessenen $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren konnten die Gleichgewichtskonstanten näherungsweise – unter Vernachlässigung des Einflusses der Konstitution auf die Relaxationszeiten und den NOE – bestimmt werden [11].

Während nichtgleichgewichtsbildende Derivate **3a₁–c₁** der Chinolformen von **2a₁–c₁** durch Methylierung mit Methyljodid/Silberoxid in Aceton erhältlich sind [4, 12], blieb die Synthese von nichtgleichgewichtsbildenden Derivaten der Chinonform bisher unberücksichtigt. Zu deren Herstellung wurden nunmehr **2a₁** und **2c₁** mit Acetanhydrid in der Siedehitze zu den Acetylverbindungen **4a₁** und **4c₁** umgesetzt.

Nach der üblichen Aufarbeitung (Zersetzung des überschüssigen Acetanhydrids mit Eiswasser) ergab die dünnstichtchromatographische Analyse der Rohprodukte keinerlei Hinweis auf die Bildung von Acetylderivaten der Chinolformen. Die alleinige Bildung von **4a₁** und **4c₁** überrascht insofern, als aufgrund des Chinon-Chinol-Gleichgewichtes bei den Verbindungen **2** die Bildung von Acetylderivaten beider Spezies zu erwarten wäre. Offenbar werden die Acetylderivate der Chinolform in der Siedehitze durch die während der Reaktion gebildete Essigsäure vollständig hydrolysiert. Wird die Reaktion bei Zimmertemperatur durchgeführt, wird auch bei längerem Stehenlassen keine Umsetzung beobachtet.

Die Strukturen der Acetylderivate **4a₁** und **4c₁** sind durch spektroskopische Daten abgesichert: In den IR-Spektren beobachtet man zwei intensive Absorptionen im Bereich von 1620–1690 cm⁻¹ (vgl. Exp. Teil). Anzahl und Bereich stimmen mit den für Carbonylbanden von Aminochinonen typischen Werten überein [13]. Die ¹³C-NMR-Daten von **4a₁** korrelieren sehr gut mit den in der Literatur für die Chinolform von **2a₁** angegebenen Daten [11].

Zur Bestimmung der temperaturabhängigen Gleichgewichtskonstanten wurden von den Toluchinonderivaten **2a₁–c₁** im Temperaturbereich von 26 bis 90 °C Protonenspektren gemessen. In polar-aprotischen Lösungsmitteln, beispielsweise *DMSO-d₆*, liegen **3a₁–c₁** bei niedrigen Temperaturen vorzugsweise in den Chinolformen vor. Wie aus Abb. 3 hervorgeht, behalten die Resonanzsignale beider Formen im untersuchten Temperaturbereich ihre Lage. Bei Temperaturen oberhalb von 50 °C treten jedoch Signalverbreiterungen der chinolischen und der ethanolischen OH-Gruppe ein. Oberhalb von 60 °C geht die Tripletstruktur des Signals der ethanolischen OH-Gruppe verloren. Durch Integration der Protonenspektren wurden die Gleichgewichtskonstanten bei unterschiedlichen Temperaturen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

In Übereinstimmung mit früheren UV-spektroskopischen und polarographischen Untersuchungen [2] wird bei den untersuchten Titelverbindungen mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes am Stickstoff eine Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der Chinolform beobachtet, so daß im Falle von **3c₁** auch bei 90 °C in *DMSO-d₆* die Chinolform überwiegt. Das Fehlen der Protonenresonanzen der Chinolformen bei den von Day und Joachim untersuchten Hydroxyethylamino-1,4-benzochinonen **1a** und **1c** dürfte darauf zurückzuführen sein, daß bei diesen, aufgrund fehlender Alkylsubstitution an der Doppelbindung C⁵=C⁶, das Gleichgewicht stärker als bei den Derivaten des Toluchinons auf die Seite der Chinolform verschoben ist.

Elektronenstoß-Massenspektren

In Abb. 4 sind exemplarisch für die Hydroxyethylaminotoluchinone 70 eV-Spektren von **3c₁** bei unterschiedlichen Proben temperaturen dargestellt (I: 135 °C und II: 210 °C). Dem Spektrum I ist deutlich zu entnehmen, daß aus *M*⁺ (*m/z* = 225) auf dem Weg einer α -Spaltung zunächst ein Methoxyradikal und nachfolgend über eine McLafferty-Reaktion Formaldehyd abgespalten wird. Dieses Fragmentierungsverhalten ist jedoch nur bei der Elektronenstoßanregung der Chinolform von **3c₁** möglich. Untergeordnet wird ein interessantes Fragmentierungsmuster beobachtet, welches bei höherer Proben temperaturen dominiert und charakteristisch für die Fragmentierung der Chinolform ist (vgl. Spektrum II): Unter Wanderung des aciden Wasserstoffatoms der chinolischen OH-Gruppe kommt es primär zur Abspaltung von atomarem Sauerstoff mit anschließendem Verlust eines Methoxyradikals. In geringem Maß werden bei dieser Temperatur auch Fragmentierungen der Chinon-

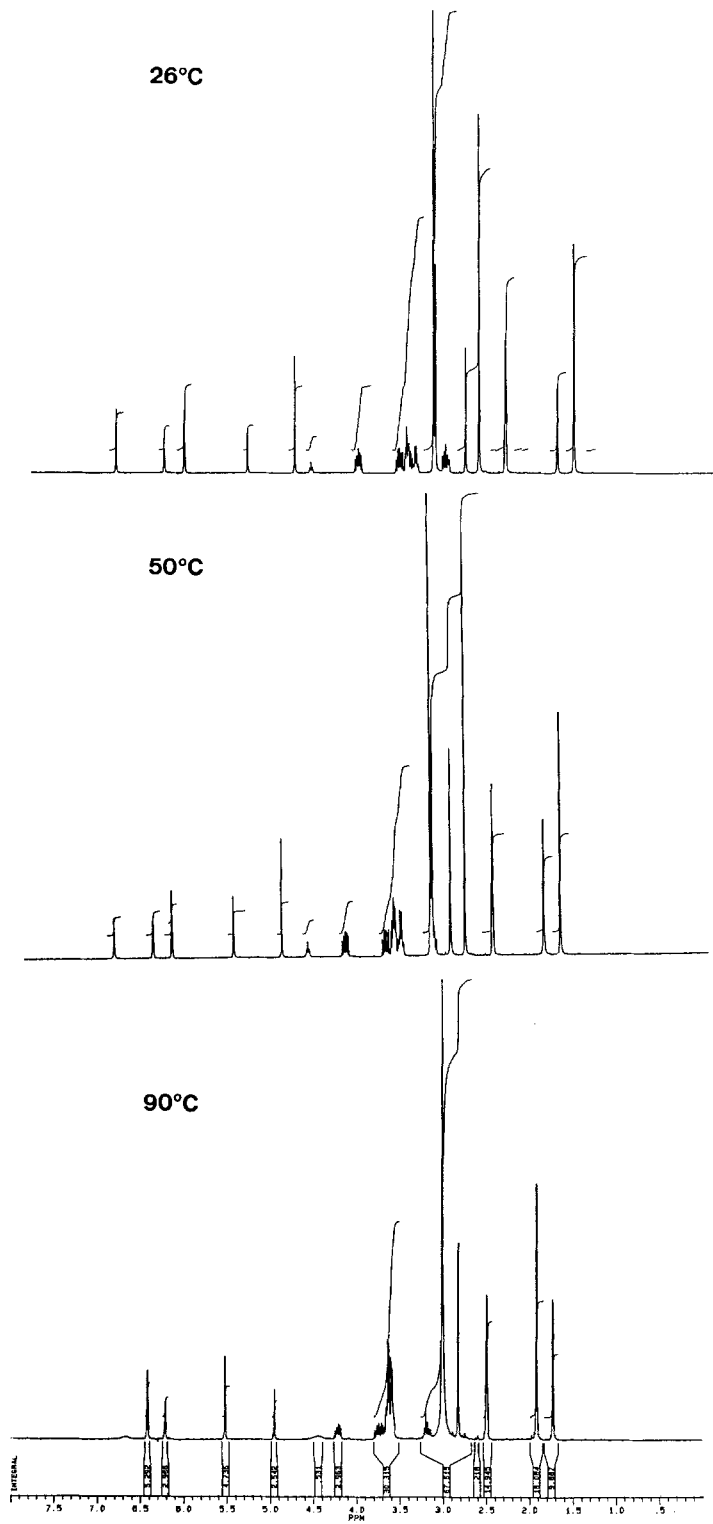


Abb. 3. Protonenspektren von $2a_1$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz)

Tabelle 1. Gleichgewichtskonstanten für 2-Hydroxyethylamino-5-methyl-1,4-benzochinone **2a₁-c₁** (C = Chinolform, Q = Chinonform)

	T in °C	K = [C]*[Q] ⁻¹
2a₁	26	2.57
	50	1.32
	90	0.54
2b₁	26	7.29
	50	2.44
2c₁	26	12.27
	50	5.28
	90	2.06

form beobachtet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß bei den Chinonen des Typs **2** nicht nur in Lösung, sondern auch in der Gasphase ein Gleichgewicht zwischen der Chinon- und Chinolform vorliegt.

M.S.-Z. dankt der Österreichischen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Büchi/Tottoli-Schmelzpunktsapparat. Elektronenspektren (UV/VIS): Perkin-Elmer-UV/VIS-Spectrophotometer 402, Absorptionsmaxima in nm. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspectrophotometer 225. NMR-Messungen: Bruker-AC-200, Bruker-AM-500 und Bruker AMX-500 Spectrometer. Die 2D-ROESY- und inversen ¹³C-¹H-Verschiebungskorrelationsmessungen wurden am Bruker-AMX-500 Spectrometer durchgeführt. Meßsonde: inverser 5-mm-Breitbandmeßkopf. Pulsweiten: 90° ¹H: 9.1 µs, 90° ¹H (über Entkoppler): 6.2 µs, 90° ¹³C: 10.3 µs. Die NOE-Differenzspektren wurden am Bruker AC-200 gemessen. Bei den temperaturabhängigen Messungen diente eine F4-Q Temperatureinheit der Fa. Haake zur Konstanthaltung der Temperatur. Alle Messungen wurden in 5-mm-Meßzellen in *DMSO-d₆* (99.8%) durchgeführt. Vor den Messungen wurde zur Entfernung gelösten Sauerstoffes ca. 10 min mit Argon gespült. Die Deuteriumresonanz des Lösungsmittels diente als Locksignal, die Resonanzen des Lösungsmittels als interne Referenz. Alle 2D-NMR-Daten wurden unter Verwendung der UXNMR Software mit einem Rechner des Geräteherstellers (Aspect X 32) verarbeitet. Typische Parameter der durchgeführten NMR-Experimente: ¹H-NMR-Spektren: Spektrometerfrequenz 500.13 MHz, 32 K Datenpunkte, spektrale Weite: 4100 Hz. ¹³C-NMR-Spektren: Spektrometerfrequenz: 125.75 MHz, 64 K Datenpunkte, spektrale Weite: 27 KHz. Mit Ausnahme des inversen ¹³C, ¹H-Experiments wurden alle 2D-Experimente phasensensitiv unter Anwendung der TPPI-Methode durchgeführt [14]. 2D-ROESY [9]: 1024 Experimente zu je 2 K Datenpunkten, NS: 32, Pulslänge für den spinlock: 250 ms. Inverses ¹³C, ¹H-COSY: 512 Experimente zu je 2 K Datenpunkten, NS = 48, BIRD-Sequenz [15] mit GARP-Entkopplung [16]. Invers detektiertes long-range ¹³C, ¹H-COSY: 512 Experimente zu je 2 K Datenpunkten, NS = 48, J-Filter-Delay: 3.57 ms [17].

2a₁-2c₁ wurden gemäß Literaturvorschrift [6] hergestellt und vor dem Vermessen mehrmals aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Massenspektren: Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer Finnigan Mat 8500 bei 70 eV-Anregung registriert. Die ¹H-NMR-Daten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

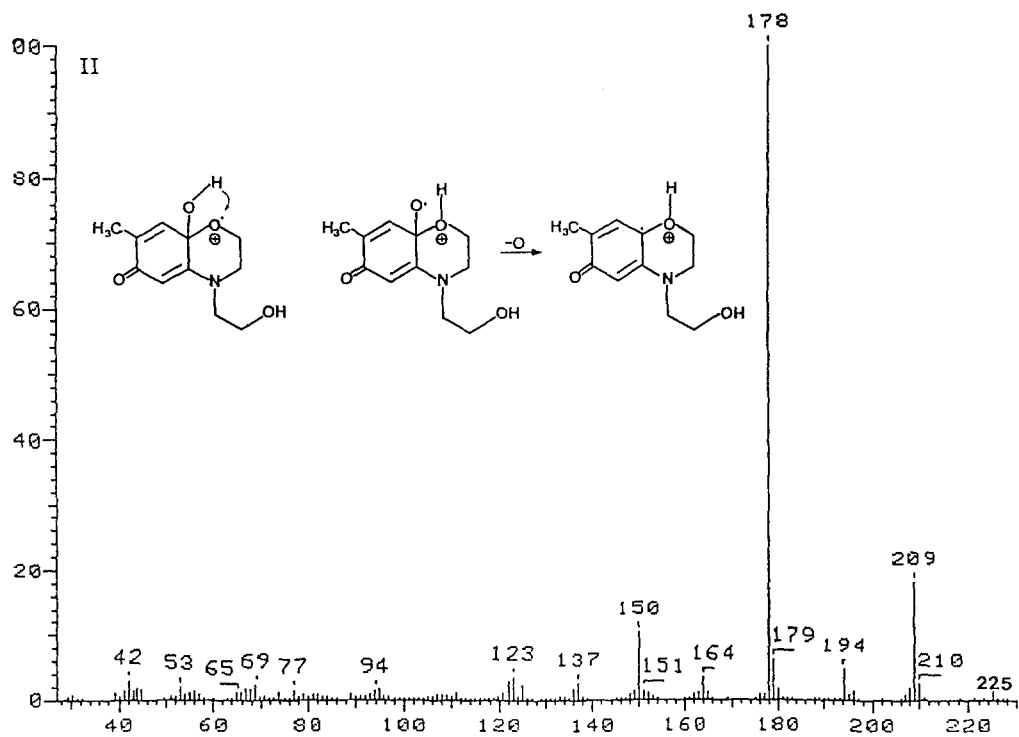
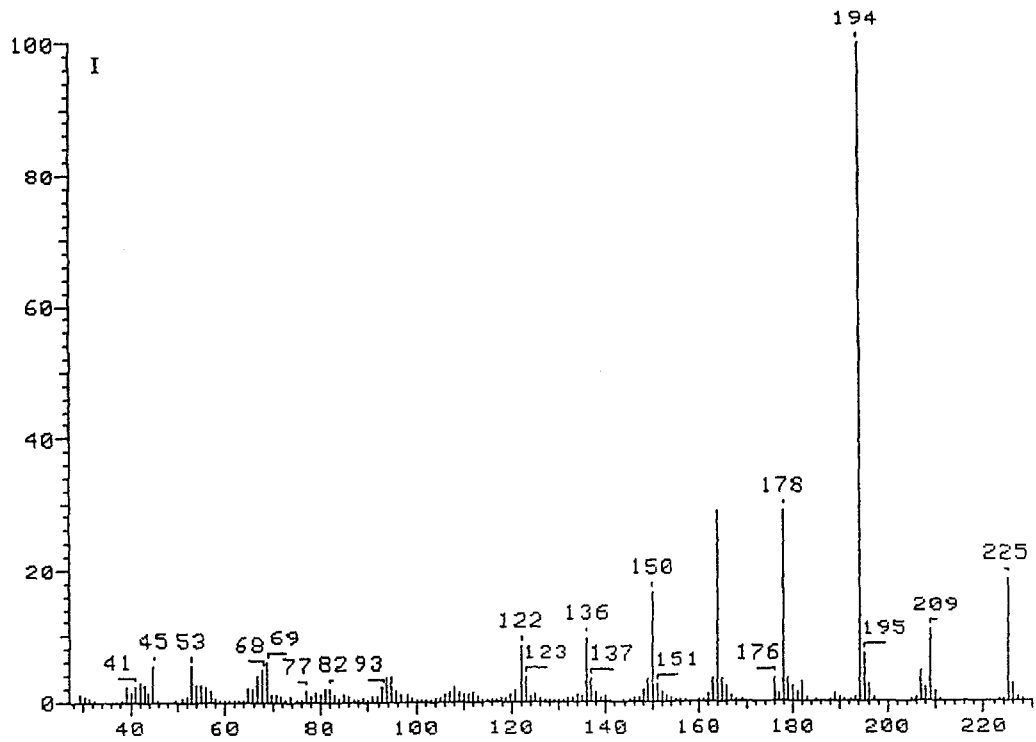
Abb. 4. 70 eV-Massenspektren von $2c_1$

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von $2\mathbf{a}_1\text{--c}_1$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz, pax = pseudoaxial, peq = pseudo-equatorial)

	$2\mathbf{a}_1/\text{Q}$	$2\mathbf{a}_1/\text{C}$	$2\mathbf{b}_1/\text{Q}$	$2\mathbf{b}_1/\text{C}$	$2\mathbf{c}_1/\text{Q}$	$2\mathbf{c}_1/\text{C}$
H-3	5.49 s	4.94 s	5.51 s	5.00 s	5.50 s	5.00 s
$\text{C}^5\text{-CH}_3$	1.91 d	1.71 d	1.87 d	1.70 d	1.91 d	1.68 d
H-6	6.44 q	6.21 q	6.48 q	6.25 q	6.45 q	6.19 q
H-7 _{peq}	3.19 m	3.55 m	3.60 m	3.28 m	3.56 m	3.31 m
H-7 _{pax}	3.62 m	3.55 m	3.60 m	3.96 m	3.56 m	3.74 m
H-8 _{peq}	3.72 m	3.68 m	3.60 m	3.79 m	3.65 m	3.94 m
H-8 _{pax}	4.19 m	3.68 m	3.60 m	4.11 m	3.65 m	4.02 m
$\text{NCH}_2(3)$	2.97 s	2.81 s	4.67 s	4.41/4.67	3.56 m	3.65 m
OCH_2	–	–	–	–	3.65 m	3.65 m
OH	4.67 t	7.93 s	4.79 t	6.99 s	4.77 t	7.12 s
Aryl	–	–	7.28 m	7.28 m	–	–

	$^2J_{7\text{ax},7\text{ex}}$	$^2J_{8\text{ax},8\text{eq}}$	$^3J_{7\text{ax},8\text{ax}}$	$^3J_{7\text{ax},8\text{eq}}$	$^3J_{7\text{eq},8\text{eq}}$	$^3J_{7\text{eq},8\text{ax}}$	$^4J_{6,\text{CH}_3}$
$2\mathbf{a}_1/\text{C}$	12.6	10.7	6.8	5.3	1.2	4.9	1.5
$2\mathbf{b}_1/\text{C}$	12.8	10.1	9.5	5.2	1.5	3.5	1.5
$2\mathbf{c}_1/\text{C}$	9.9	10.4	9.8	5.3	–	5.1	1.6

$^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von $2\mathbf{b}_1$ (Q = Chinonform, C-Chinolform): Q: $\delta = 184.47$ (C-1 oder C-4), 183.64 (C-4 oder C-1), 159.59 (C-2), 145.75 (C-5), 136.83 (Aryl-C-1), 132.03 (C-6), 128.48 (Aryl-C-2), 127.10 (Aryl-C-3), 126.94 (Aryl-C-4), 104.27 (C-3), 58.77 (C-8), 55.13 (Benzyl- CH_2), 54.16 (C-7), 15.06 ($\text{C}^5\text{-CH}_3$). C: $\delta = 185.12$ (C-4), 159.65 (C-2), 150.49 (C-5), 136.20 (C-6), 136.04 (Aryl-C-1), 128.53 (Aryl-C-2), 126.77 (Aryl-C-3), 126.58 (Aryl-C-4), 94.03 (C-3), 87.75 (C-1), 59.44 (C-8), 53.49 (Benzyl- CH_2), 46.00 (C-7), 15.09 ($\text{C}^5\text{-CH}_3$).

Acetylierung der Verbindungen $2\mathbf{a}_1$ und $2\mathbf{c}_1$

10 mmol ($2\mathbf{a}_1$: 1.08 g $2\mathbf{c}_1$: 1.09 g) werden mit 10 ml Acetanhydrid und 0.1 g Natriumacetat 15 min zum Sieden erhitzt. Beim Zersetzen der Lösung mit Eiswasser und mehrstündigem Rühren bei Zimmertemperatur werden die Acetylderivate in Rohausbeuten von 80% ($4\mathbf{a}_1$) und 87 ($4\mathbf{c}_1$) in öliger Form erhalten. Zur Reinigung werden die Öle in wenig Chloroform gelöst und an Kieselgel chromatographiert (Kieselgel 60, Merck, 50×3 , mobile Phase: Chloroform). $4\mathbf{a}_1$ und $4\mathbf{c}_1$ erhält man aus den intensiv rot gefärbten Zonen.

2-[(2-Acetoxyethyl)methylamino]-1,4-benzochinon ($4\mathbf{a}_1$)

Aus Cyclohexan rote Prismen mit Schmp. 75°C . IR (KBr): $\nu = 1643\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1665 cm^{-1} st ($\text{C}^1=\text{O}$), 1735 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Ester). UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 217, 276, 482$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.00$ d ($J = 1.5\text{ Hz}$, CH_3), 2.02 s (OCOCH_3), 2.97 (NCH_3), 3.84 t ($J = 5.5\text{ Hz}$, NCH_2), 4.26 t ($J = 5.5\text{ Hz}$, OCH_2), 5.59 s (3-H), 6.34 q ($J = 1.5\text{ Hz}$, 6-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 185.53$ (C-1 oder C-4), 181.21 (C-4 oder C-1), 170.52 (CO_2CH_3), 150.10 (C-2), 146.97 (C-5), 131.40 (C-6), 105.35 (C-3), 62.65 (OCH_2), 52.32 (NCH_2), 41.04 (NCH_3), 20.77 (CO_2CH_3), 15.55 (CH_3). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.24): ber. C 60.75, H 6.39, N 5.91; gef. C 60.89, H 6.51, N 5.81.

2-[Bis(2-Acetoxyethyl)amino]-1,4-benzochinon (4c₁)

Aus Cyclohexan rote Nadeln mit Schmp. 64–66 °C. IR (KBr): $\nu = 1664\text{ cm}^{-1}$ (C⁴=O), 1664 cm^{-1} (C¹=O), 1732 cm^{-1} (C=O, Ester). UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 279, 485$. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.92\text{ d}$ ($J = 1.5\text{ Hz}$, CH₃), 2.00 s (CO₂CH₃), 3.71 t ($J = 5.6\text{ Hz}$, NCH₂), 4.81 t ($J = 5.6\text{ Hz}$, OCH₂), 5.72 s (3-H), 6.52 q ($J = 1.5\text{ Hz}$, 6-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 185.49$ (C-1 oder C-4), 185.15 (C-4 oder C-1), 170.58 (CO₂CH₃), 150.24 (C-2), 146.12 (C-5), 131.82 (C-6), 104.79 (C-3), 61.25 (OCH₂), 50.79 (NCH₂), 20.79 (CO₂CH₃), 15.19 (CH₃). C₁₅H₁₉NO₆ (309.31): ber. C 58.25, H 6.20, N 4.53; gef. C 57.17, H 6.05, N 4.23.

Literatur

- [1] König K.-H. (1959) Chem. Ber. **92**: 257
- [2] Rettig H. P., Berg H. (1963) Z. Phys. Chem. **222**: 193
- [3] Schubert-Zsilavecz M., Gusterhuber D., Belaj F. (1990) Monatsh. Chem. **121**: 555
- [4] Schubert-Zsilavecz M. (1991) Monatsh. Chem. **122**: 51
- [5] Schubert-Zsilavecz M., Belaj F., Ott R. (1992) Monatsh. Chem. **123**: 899
- [6] König K.-H., Letsch G. (1959) Ber. **92**: 1789
- [7] (a) Neuhaus D. (1983) J. Magnet. Res. **53**: 109; (b) Kinns M., Sanders J. K. M. (1984) J. Magnet. Res. **56**: 518
- [8] Kessler H., Gehrke H., Griesinger C. (1988) Angew. Chem. **100**: 507
- [9] Bax A., Davis D. G. (1985) J. Magn. Reson. **63**: 207
- [10] Day J. H., Joachim A. (1965) J. Org. Chem. **30**: 4107
- [11] Jancke H., Radeaglia R., Tresselt D., Berg H. (1977) Z. Chem. **17**: 105
- [12] McMurtrey K. D., Daves Jr. G. D. (1970) J. Org. Chem. **35**: 4252
- [13] Wallenfels K., Draber W. (1964) Tetrahedron **20**: 1889
- [14] Marion D., Wüthrich K. (1983) Biochem. Biophys. Res. Commun. **113**: 967; Rance M., Sörensen O. W., Bodenhausen G., Wagner R. R., Wüthrich K. (1983) Biochem. Biophys. Res. Commun. **117**: 479
- [15] Lerner L., Bax A. (1986) J. Magn. Reson. **69**: 375
- [16] Bax A., Subramanian S. (1986) J. Magn. Reson. **67**: 565
- [17] Bax A., Summers H. F. (1986) J. Am. Chem. Soc. **108**: 2093

Eingegangen 21. Dezember 1992. Angenommen 18. Februar 1993