

Synthese und Hydrolyse von 3,6-Dialkyl-4,5-bis[di-alkylamino]-1,2-benzochinonen

Gottfried SCHILL, Enno LOGEMANN, Bernhard DIETRICH, Hartmut LÖWER

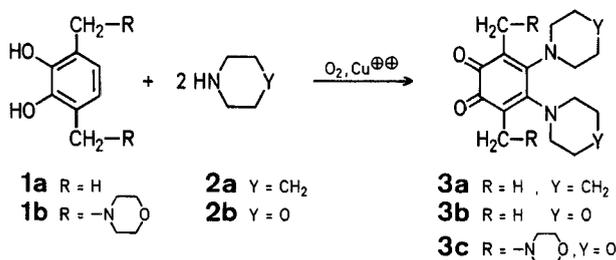
Chemisches Laboratorium der Universität, Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Hans FRITZ

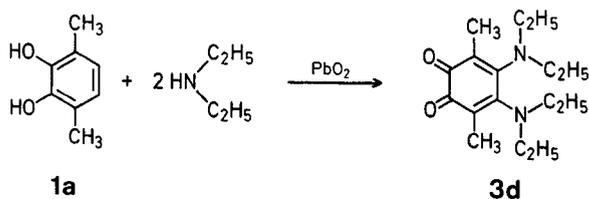
Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

In einem von uns entworfenen und experimentell bearbeiteten Konzept zur Synthese von Molekülen mit Knotenstruktur^{1,2} stellen 3,6-Dialkyl-4,5-bis[di-alkylamino]-1,2-benzochinone Zwischenstufen dar. Ein wichtiger Reaktionsschritt dieses Synthesepfades besteht in der Spaltung der Bindungen zwischen den Amino-Gruppen und dem Chinon-Ring. Die hydrolytische Spaltung eines 3,5-dialkyl-substituierten 4,5-Diamino-1,2-benzochinons wurde von uns bereits früher beschrieben³, die verwendete Ausgangsverbindung war jedoch erst nach einer vielstufigen Synthese zugänglich. Wir haben deshalb die leichter zugänglichen Modellverbindungen **3a-d** synthetisiert und eingehender untersucht.

Zur Synthese der Aminochinone **3a, b, c** haben wir die 3,6-Dialkylbrenzcatechin-Derivate **1a, b** in Methanol mit Piperidin bzw. Morpholin unter Kupfer(II)-Ionen-Katalyse und unter Luftzutritt in Analogie zu dem Verfahren von Brackman und Havinga⁴ umgesetzt. In 60-, 73- und 70%iger Ausbeute erhielten wir die Diaminobenzochinone **3a, b, c**.

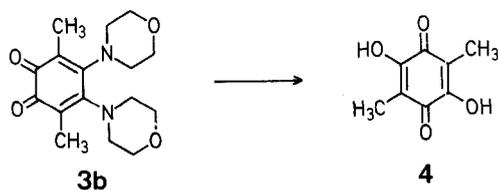


Das nur in geringer Ausbeute entstehende Bis[diethylamino]-Derivat **3d** konnten wir besser durch Dehydrierung von 3,6-Dimethylbrenzcatechin (**1a**) mit Bleidioxid in Benzol in Gegenwart von Diethylamin in Anlehnung an ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Dimethoxy-1,2-benzochinon aus Brenzcatechin⁵ erhalten.



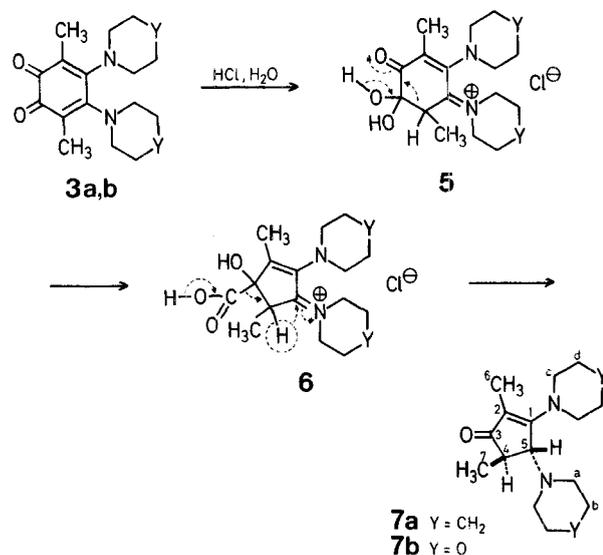
Während die säure-katalysierte Hydrolyse des unsubstituierten 4,5-Bis-morpholino-1,2-benzochinons in guten Ausbeuten 2,5-Dihydroxy-1,4-benzochinon ergibt⁴, ist der Verlauf der Hydrolyse von **3b** stark solvens-abhängig. In Ethanol wird das Hydrolyseprodukt 2,5-Dimethyl-3,6-dihydroxy-1,4-benzochinon (**4**) nur in 25%iger Ausbeute erhalten.

Bei Durchführung der Hydrolyse in Ethylenglykol-dimethylether oder *N*-Methylpyrrolidon entsteht **4** in Ausbeuten von 29 und 56%. Die höchsten Ausbeuten werden in Dimethylsulfoxid oder Dimethylsulfoxid/Diethylenglykol-dimethylether (1:1) mit 73 bzw. 70% erhalten.



Bei Durchführung der Hydrolyse von **3a, b** mit verdünnter Salzsäure in Dioxan, Essigsäure oder Ameisensäure wird nicht Verbindung **4**, sondern in guten Ausbeuten werden farblose Verbindungen erhalten, denen aufgrund der analytischen und spektrometrischen Daten (insbesondere 360 MHz ¹H-N.M.R.- und protonen-unkoppelte ¹³C-N.M.R.-Spektren) die Strukturen **7a, b** zukommen. Die Stereochemie an C-4 und C-5 folgt aus ³J_{H-4, H-5} = 1.8 Hz und ³J_{C-7, H-5} = 5 Hz.

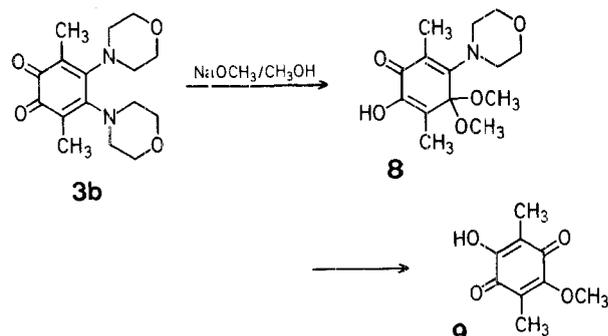
Zur Bildung von **7** nehmen wir an, daß nach Protonierung und Addition von Wasser über **5** unter Ringverengung **6** entsteht. Durch Decarboxylierung und Hydrid-Verschiebung, wie auch schon in einem anderen Fall postuliert wurde⁶, entsteht das Reaktionsprodukt **7**.



Die alkalische Hydrolyse des Diaminochinons **3b** ist ebenfalls solvens-abhängig. In Dioxan oder Pyridin und verdünnter Natronlauge entsteht nur wenig Dihydroxychinon **4**. Bei Durchführung der Hydrolyse in 2 normaler Natronlauge wird **4** in 33%iger Ausbeute erhalten. Wir haben nicht nachgeprüft, ob **4** direkt in alkalischer Lösung entsteht oder erst nach Ansäuern aus einem Zwischenprodukt gebildet wird.

Durch Reaktion des Diaminochinons **3b** mit Natrium-methanolat in Methanol wird unter Ersatz eines Amino-Restes und Addition von Methanol in 74%iger Ausbeute die Verbindung **8** gebildet. Eine Verbindung ähnlicher Struktur, die anstelle des Amino-Restes in 4-Stellung eine Methoxy-Gruppe trägt, wurde bereits früher durch analoge

Umsetzung von 4,5-Dimethoxy-1,2-benzochinon erhalten⁵. Die säure-katalysierte Hydrolyse von **8** führt zu der Verbindung **9**.



360 MHz ¹H- und 90,5 MHz ¹³C-N.M.R.-Spektren wurden mit der Fouriertransform-Technik auf einem Spektrometer HX-360 der Bruker Physik AG aufgenommen. Die Aufnahme von 25,2 MHz ¹³C-Fouriertransform-Spektren erfolgte auf einem XL 100/45 Spektrometer der Varian Associates.

4,5-Bis[dialkylamino]-3,6-dimethyl-1,2-benzochinone (**3a, b**); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Eine Mischung aus 3,6-Dimethylbrenzocatechin⁷ (**1a**; 6,22 g, 45 mmol), Piperidin (**2a**) bzw. Morpholin (**2b**) (270 mmol), Kupfernitratt-trihydrat [Cu(NO₃)₂ · 3 H₂O; 1,5 g, 6 mmol] in absolutem Methanol (200 ml) wird unter Luftzutritt 4 d gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Pyridin umkristallisiert.

4,5-Bis-piperidino-3,6-dimethyl-1,2-benzochinon (**3a**); Ausbeute: 8,2 g (60%); grünschwarze, glänzende Nadeln, F: 166–168° (Zers.); R_f = 0,57 (Kieselgel, silanisiert, Butanon).

C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	ber.	C 71,49	H 8,67	N 9,26
(302,4)	gef.	71,49	8,93	8,90

I.R. (KBr): ν = 1625 (C=O); 1600 cm⁻¹ (C=C).

U.V. (Dioxan): λ_{max} = 440 nm (ε = 6790).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 1,63 [s, 12H, (CH₃)₂]; 1,96 (s, 6H, CH₃); 3,13 ppm (s, 8H, CH₂-N).

4,5-Bis-morpholino-3,6-dimethyl-1,2-benzochinon (**3b**); Ausbeute: 10,09 g (73%); braunschwarze Kristalle, F: 241–244° (Zers.). Eine nochmals umkristallisierte Probe zeigt F: 244–245° (Zers.); R_f = 0,66 (Kieselgel, silanisiert, Butanon).

C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄	ber.	C 62,73	H 7,24	N 9,14
(306,4)	gef.	62,73	7,44	8,95

I.R. (KBr): ν = 1625 (C=O); 1600 cm⁻¹ (C=C).

U.V. (Dioxan): λ_{max} = 430 nm (ε = 5095).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 1,96 (s, 6H, CH₃); 3,06 (m, 8H, CH₂-N); 3,83 ppm (m, 8H, CH₂-O).

¹³C-N.M.R. (25 MHz, CDCl₃): δ = 12,52 (CH₃); 50,44 (CH₂-N); 67,28 ppm (CH₂-O); wegen zu geringer Löslichkeit von **3b** in CDCl₃ lag die Signal-Intensität der quartären C-Atome unter der Nachweisgrenze.

4,5-Bis-morpholino-3,5-bis[morpholinomethyl]-1,2-benzochinon (**3c**):

Ein Gemisch aus 3,6-Bis[morpholinomethyl]-brenzocatechin⁷ (**1b**; 1,39 g, 4,5 mmol), Morpholin (2,25 g, 26 mmol), Kupfernitratt-trihydrat [Cu(NO₃)₂ · 3 H₂O; 0,12 g, 0,5 mmol] und Methanol (30 ml) wird 48 h unter Luftzutritt gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen; Ausbeute: 1,5 g (70%); ziegelrotes Pulver, F: 209–214° (Zers.). Eine aus Pyridin umkristallisierte Probe zeigt F: 218–220° (Zers.).

C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₆	ber.	C 60,49	H 7,61	N 11,76
(476,6)	gef.	60,35	7,46	11,61

4,5-Bis[diethylamino]-3,6-dimethyl-1,2-benzochinon (**3d**):

Zu Diethylamin (6,2 g, 85 mmol) und Bleidioxid (30 g, 125 mmol) in absolutem Benzol (20 ml) läßt man unter Rühren und Eisküh-

lung eine Lösung von 3,6-Dimethylbrenzcatechin (**1a**; 2.65 g, 20 mmol) in absolutem Benzol (40 ml) tropfen. Man rührt 1 h bei 24°, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Benzol, bis das Filtrat farblos ist. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum eingedampft und aus Petrolether (Kp: 110–140°) umkristallisiert; Ausbeute: 600 mg (11%); grünschwarze Kristalle, F: 144–145° (Zers.); $R_f = 0.66$ (Kieselgel, silanisiert, Butanon).

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ ber. C 69.03 H 9.41 N 10.06
(278.4) gef. 68.81 9.48 9.66

I.R. (KBr): $\nu = 1625$ (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-N.M.R.}$ (CDCl_3): $\delta = 1.12$ (t, 12H, CH_2-CH_3); 1.86 (s, 6H, CH_3); 3.30 ppm (q, 8H, N- CH_2).

Hydrolyse von **3b** in Dimethylsulfoxid zu 3,6-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-benzochinon (**4**):

Eine Mischung von **3b** (153 mg, 0.5 mmol), Dimethylsulfoxid (10 ml) und 2 normaler Salzsäure (1 ml) wird unter Rühren 45 min auf 100° erwärmt. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Ether. Die etherische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 62 mg (73%) rotes **4**; F: 237–241° (Lit. ⁸, F: 242–243°).

2,4r-Dimethyl-1,5t-bis-piperidino-3-oxo-cyclopenten (**7a**):

Eine Mischung von **3a** (1.0 g, 3.3 mmol), Eisessig (60 ml) und 1 normaler Salzsäure (6 ml) wird, wie bei der Synthese von **7b** beschrieben, umgesetzt und das Produkt aus Petrolether (Kp: 60–70°) umkristallisiert; Ausbeute: 419 mg (46%); farblose Kristalle, F: 84–86° erhalten.

$C_{17}H_{28}N_2O$ ber. C 73.86 H 10.21 N 10.14
(276.4) gef. 73.55 10.13 10.21

I.R. (KBr): $\nu = 1660$ (C=O); 1585 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-N.M.R.}$ (90 MHz, CCl_4): $\delta = 1.04$ (d, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$, $J = 7$ Hz); 1.40–1.8 (m, 12H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, N); 1.76 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}$); 2.21 (m, 1H, H-5); 2.2–2.5 (m, 4H, H-a); 3.28 (m, 1H, H-4); 3.4–3.7 ppm (m, 4H, H-c).

$^{13}\text{C-N.M.R.}$ (90.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.3$ (C-3); 168.8 (C-1); 107.7 (C-2); 71.2 (C-5); 49.8, 49.0 (N- CH_2); 35.6 (C-4); 27.0, 26.4, 24.6, 24.4 (N- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 18.3 (C-7); 10.6 ppm (C-6).

2,4r-Dimethyl-1,5t-bis-morpholino-3-oxo-cyclopenten (**7b**):

Eine Mischung von **3b** (1.53 g, 5 mmol), Eisessig (100 ml) und 1 normaler Salzsäure (10 ml) wird 2 h bei 70° gerührt. Man dampft im Vakuum ein und filtriert den Rückstand mit Ethylacetat durch eine Aluminiumoxid-Säule (15 cm, 2.5 cm \varnothing ; basisch, Aktivitätsstufe II–III). Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird aus Tetrahydrofuran/Petrolether (Kp: 60–70°) umkristallisiert; Ausbeute: 937 mg (67%); farblose Kristalle, F: 106–107.5°. Die Substanz ist wasserlöslich; $R_f = 0.29$ (Aluminiumoxid, Ethylacetat).

$C_{15}H_{24}N_2O_3$ ber. C 64.26 H 8.63 N 9.99
(280.4) gef. 64.09 8.69 9.97

M.S. (70 eV): m/e (%) = 281.1829 (ber. $^{12}\text{C}_{14}^{13}\text{C}_1\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 281.1819, 3), 280.1796 (ber. $^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 280.1786, M^+ , 13), 194.1146 (ber. $^{12}\text{C}_{10}^{13}\text{C}_1\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_2$: 194.1136, 16), 193.1098 (ber. $^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_2$: 193.1102, $\text{M}-\text{Morpholin}$, 100), 192.1021 (ber. $^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 192.1024, 3).

I.R. (KBr): $\nu = 1660$ (C=O); 1580 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-N.M.R.}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.55\text{--}3.85$ (m, 12H, H-b, H-c, H-d); 3.38 (d, 1H, H-5, $J_{\text{H-4,H-5}} = 2$ Hz, $J_{\text{H-5,H-6}} = 1$ Hz); 2.50 (dd, 1H, H-4); 2.4–2.55 (m, 4H, H-a); 1.86 (s, 3H, H-6); 1.17 ppm (d, 3H, H-7, $J = 7.5$ Hz).

$^{13}\text{C-N.M.R.}$ (90.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.0$ (C-3); 166.8 (C-1); 109.7 (C-2); 70.4 ($^1J_{\text{CH}} = 138$ Hz, C-5); 67.4, 67.2 (C-b,d); 48.7 (C-c); 48.2 (C-a); 35.9 (C-4); 18.0 (C-7); 10.3 ppm (C-6).

Hydrolyse von **3b** mit Natronlauge zu 3,6-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-benzochinon (**4**):

Eine Mischung von **3b** (153 mg, 0.5 mmol) und 2 normaler Natronlauge (10 ml) wird unter Rühren 10 min auf 100° erwärmt. Nach Abkühlen wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, der aus-

fallende Niederschlag abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 28 mg (33%) rotes **4**; F: 243–244°; Lit. ⁸, F: 242–243°.

1,4-Dimethyl-6,6-dimethoxy-2-hydroxy-5-morpholino-3-oxo-1,4-cyclohexadien (**8**):

Eine Mischung von **3b** (612 mg, 2 mmol), Natrium-methanolat (2.0 g) und absolutem Methanol (40 ml) wird 5 h bei 23° gerührt. Man gibt absolutes Benzol (40 ml) zu und sättigt die Mischung mit Kohlendioxid. Anschließend wird filtriert und der Rückstand mit absolutem Benzol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Petrolether (Kp: 90–110°) unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; Ausbeute: 420 mg (74%); gelbe Kristalle, F: 143–147° (Zers.); $R_f = 0.46$ (Kieselgel, Ethylacetat).

$C_{14}H_{21}NO_5$ ber. C 59.35 H 7.47 N 4.94
(283.3) gef. 59.43 7.53 4.82

M.S. (70 eV): m/e (%) = 283 (M^+ , 1.4), 268.1175 ($\text{M}-\text{CH}_3$, 100), ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 268.1185, 253 (46), 238 (24), 223.1212 (49, ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 223.1207), 208 (24), 195 (19), 180 (47), 166 (15), 152 (23), 137 (19), 83 (19).

M.S. (Chemische Ionisation mit CH_4): m/e (%) = 284 ($\text{M} + \text{H}$, 61), 268 ($\text{M}-\text{CH}_3$, 39), 252 (83), 197 (40), 103 (28), 88 (49), 75 (100).

I.R. (KBr): $\nu = 1600\text{ cm}^{-1}$.

$^{13}\text{C-N.M.R.}$ (25 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{DMSO}-d_6$): $\delta = 182.5$ (C-3); 160.3 (C-2); 147.8 (C-5); 115.4, 114.3 (C-1, C-4); 103.3 (C-6); 68.6 (O- CH_2); 51.8 (N- CH_2); 51.2 (OCH₃); 13.8 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}$ -4); 8.4 ppm ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}$ -1).

3,6-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-1,4-benzochinon (**9**):

Eine Lösung von **8** (40 mg, 0.14 mmol) in Methanol (5 ml) wird mit 2 normaler Salzsäure (0.25 ml) versetzt und 2 h bei 22° gerührt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Ether. Die etherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Petrolether (60–70°) umkristallisiert; Ausbeute: 16 mg (63%); karminrote Nadeln, F: 110–111° (Lit. ⁸, F: 165–180°; eine Nachprüfung des Präparates von Lit. ⁸ ergab, daß es stark mit 2,5-Dihydroxy-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon verunreinigt war).

$C_9H_{10}O_4$ ber. C 59.33 H 5.53
(182.2) gef. 59.46 5.41

M.S. (70 eV): m/e (%) = 182 (M^+ , 100), 167 (10), 153 (12), 139 (15), 125 (7), 111 (14), 99 (3), 95 (3), 83 (45), 67 (14), 55 (25).

Für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchungen danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Dr. W. Vetter, Hoffmann-La Roche AG, Basel.

Eingang: 22. Mai 1979

¹ G. Schill, in: *Conformational Analysis*, G. Chiurdoglu, ed., Academic Press, New York, 1971, p. 229.

² G. Schill, G. Doerjter, E. Logemann, H. Fritz, *Chem. Ber.*, im Druck, und dort zitierte Literatur.

³ G. Schill, R. Henschel, J. Boeckmann, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1974**, 709, und dort zitierte Literatur.

⁴ W. Brackman, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **74**, 937 (1955).

⁵ H. W. Wanzlick, U. Jahnke, *Chem. Ber.* **101**, 3744 (1968).

⁶ P. de Mayo, *Molecular Rearrangements*, Vol. 2, Interscience Publishers, New York 1964, p. 971, und dort zitierte Literatur.

⁷ D. L. Fields, J. B. Miller, D. D. Reynolds, *J. Org. Chem.* **29**, 2640 (1964).

⁸ G. Schill, R. Henschel, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **731**, 113 (1970), und dort zitierte Literatur.