

H. J. Kallmayer\*)

## Synthese und Eigenschaften alkylierter Aminonaphthochinone\*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg  
(Eingegangen am 25. Januar 1974).

Äthanolamin reagiert mit 2-Methylnaphthochinon zu 2-Methyl-3-hydroxyäthylamino-1,4-naphthochinon (I). Die entsprechende Reaktion des Äthylendiamins führt zu 2,3,4-Trihydro-5-methyl-6-oxo-benzo-[f]-chinoxalin (VI). Analog kondensiert Trimethylendiamin, wobei das ringoffene Aminopropyl-aminochinon VIII isoliert wird. Tetra-, Penta- und Hexamethylendiamin reagieren nur zu ringoffenen Aminochinonen, deren Monoacetate dargestellt werden. Alle ringoffenen Reaktionsprodukte hydrolysieren als vinyloge Säureamide in saurem Milieu zu 3-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (III).

### Synthesis and Properties of Alkylated Aminonaphthoquinones

The reaction of ethanolamine with 2-methylnaphthoquinone leads to 2-methyl-3-hydroxyethylamino-1,4-naphthoquinone (I). The analogous reaction of ethylenediamine leads to 2,3,4-trihydro-5-methyl-6-oxo-benzo-[f]-quinoxaline (VI). The reaction of trimethylenediamine results in an analogous condensation product. In this case the ring-open aminopropyl-aminoquinone VIII is isolated additionally. Tetra-, penta- and hexamethylenediamine only react to give ring-open aminoquinones, the monoacetates of which are synthesized. All ring-open reaction products are vinylogous amides and are hydrolysed in acidic media to give 3-hydroxy-2-methyl-naphthoquinone (III).

In der pharmazeutischen Analytik interessieren Reagentien mit freier Hydroxy- bzw. Aminogruppe an einem im Sichtbaren absorbierenden chromophoren System, wie das N-(Naphthyl-4-azo-benzol)-äthylendiamin<sup>1)</sup>.

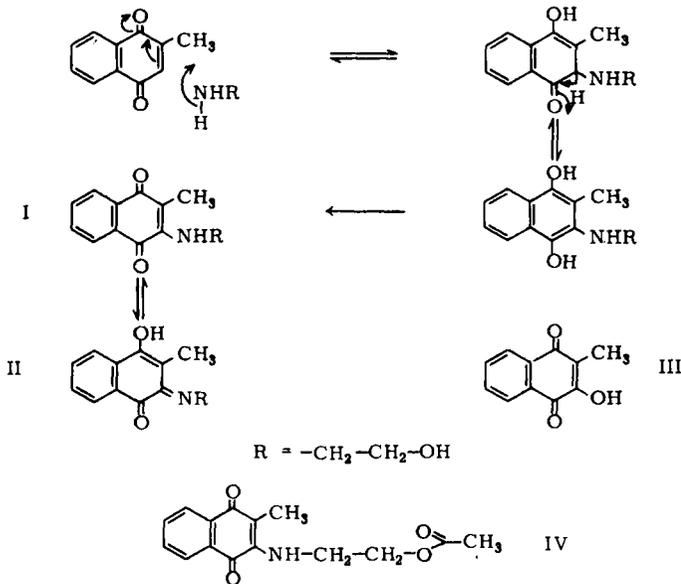
Die vorliegende Arbeit prüft die Möglichkeit, entsprechend reaktive Alkohole und Amine an Chinone zu derartigen Verbindungen zu addieren. Als Additionsbestandteile wurden Äthanolamin und Äthylendiamin gewählt, die reaktiver sind als ihre aromatischen Analogen und deren Aminogruppe leicht an ein Chinon addiert wird. Äthylendiamin wurde bereits zur kolorimetrischen Bestimmung von Chinonen herangezogen, die Farbprodukte sind nicht isoliert<sup>2)</sup>. Vom Äthanolamin hingegen wurden zahlreiche N-alkylierte Derivate durch Umsetzen mit Chinonen kristallin erhalten<sup>3)</sup>.

\*) Herrn Prof. Dr. C. Seelkopf zum 70. Geburtstag gewidmet.

- 1 J. V. Scudi, *J. biol. Chemistry* **164**, 183 (1946); J. V. Scudi und V. C. Jelinek, *J. biol. Chemistry* **164**, 195 (1946).
- 2 G. E. Mapstone und W. J. Chodkiewicz, *J. Inst. Petroleum* **39**, 379 (1953); H. Karius und G. E. Mapstone, *Chem. Ind.* **1956**, 226; R. J. Lacoste, J. R. Covington und G. J. Frisone, *Analyt. Chem.* **32**, 990 (1960).
- 3 K.H. König, *Naturwissenschaften* **45**, 114 (1958); K.H. König, *Chem. Ber.* **92**, 257 (1959); K.H. König und G. Letsch, *Chem. Ber.* **92**, 1789 (1959).

Um 2,5-Disubstitution, wie sie für 1,4-Benzochinone beschrieben ist<sup>4)</sup> und 2,3-Disubstitution, die am 1,4-Naphthochinon ablaufen kann, auszuschließen, wurde als Chinon 2-Methyl-naphthochinon gewählt.

Dieses Chinon reagiert in Chloroform mit Äthanolamin im Molverhältnis 1 : 1 zu 2-Methyl-3-hydroxyäthylamino-1,4-naphthochinon (I)\*. Das Farbprodukt entsteht aus dem Addukt der N-Base an die vinyloge C=O-Funktion des Chinons, das zum Aminonaphthohydrochinon enolisiert und anschließend durch nicht umgesetztes Chinon zu I oxidiert wird:



Schema 1

- 4 H. Suida und W. Suida, *Liebigs Ann. Chem.* **416**, 113 (1918); K.H. Hasan und E. Stedman, *J. chem. Soc. (London)* **1931**, 2119; S. Kanao und S. Majawa, *J. pharmac. Soc. Japan* **58**, 347 (1938); W.K. Anslow und H. Raistrick, *J. chem. Soc. (London)* **1939**, 1446; M. Martynoff und G. Tsatsas, *Bull. soc. chim. France* **1947**, M 52; C.J. Cavallito, A.E. Soria und J.O. Hoppe, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2661 (1950); R.A. Henry und W.M. Dehn, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 278 (1952); G.H. Moxon und M.A. Slifkin, *J. chem. Soc. (London)* **1972**, 1159.
- 5 O. Fischer und F. Römer, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **41**, 2350 (1908); O. Hinsberg, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **23**, 1393 (1890).
- \* Der Grundkörper des Reaktionsproduktes, das Benzo-[f]-chinoxalin, wird analog aus 1,2-Naphthochinon und Äthylendiamin erhalten<sup>5)</sup>.

Der Struktur eines vinylogenen Carbonsäureamides entsprechend, hydrolysiert I beim Erhitzen in halbkonzentrierter Salzsäure zum 3-Hydroxy-2-methyl-naphthochinon (III). Dieses Chinon<sup>6)</sup>, sowie die analoge Hydrolyse einiger Acylhydrazino-chinone<sup>7)</sup> sind in der Literatur beschrieben.

Nach Azetylieren des Farbproduktes mit Pyridin/Eisessig kann nur das Monoazetat IV isoliert werden. Auch die dc Analyse des Azetylierungsansatzes gibt keinen Hinweis auf ein zweifach azetyliertes Enol II. Dieser Aussage entspricht auch das NMR-Spektrum, das Abb. 1 zeigt, obwohl die NMR-Spektroskopie wenig geeignet ist, ein stark auf seiten des Chinons liegendes Gleichgewicht zwischen I und II anzuzeigen.

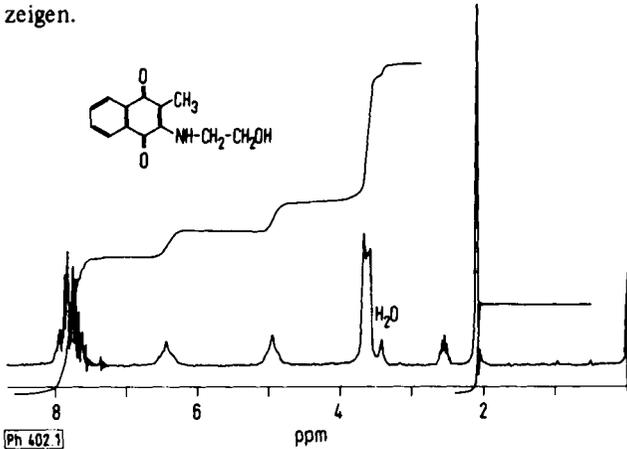


Abb. 1: NMR-Spektren von I in die DMSO-d<sub>6</sub>

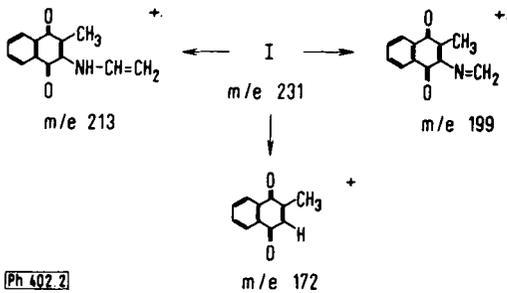
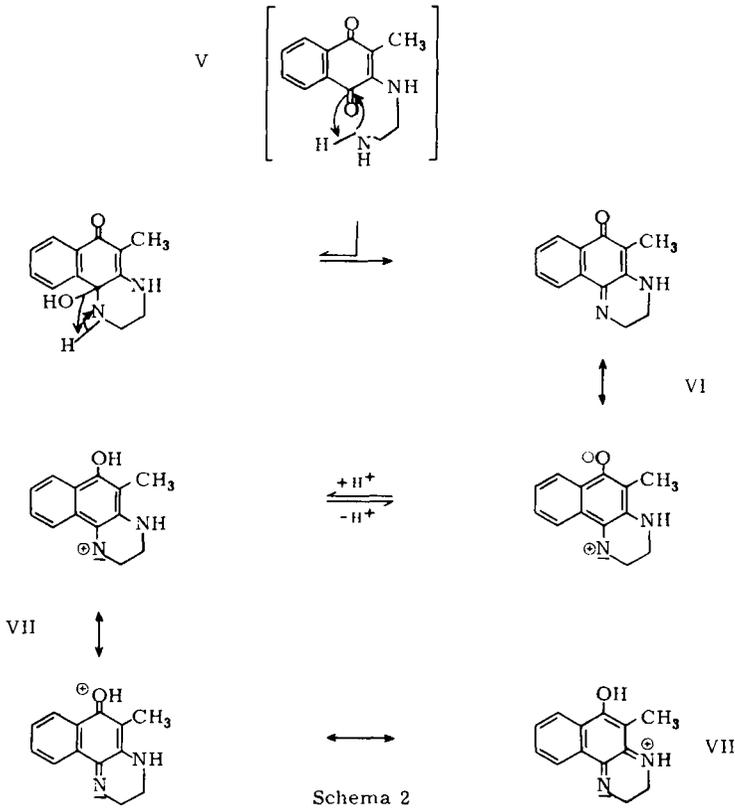
Das Spektrum zeigt zwei Signale bei 4,95 und 6,45 ppm, die je einem Proton entsprechen und mit D<sub>2</sub>O austauschen.

Das Massenspektrum läßt die meist beim Abbau von Chinonen auftretenden Fragmente M-28 und M-56 nicht erkennen<sup>8)</sup>. Die Signale größter Intensität zeigen das Abspalten von Wasser, Methanol sowie des ganzen Substituenten in 3-Stellung, wobei der letzte Schritt zur Ausgangsverbindung Methylnaphthochinon führt. Abb. 2: Wird dieses Chinon nicht mit Äthanolamin, sondern mit Äthylendiamin umgesetzt, so entsteht analog zum Reaktionsablauf nach Schema 1 als Zwischenprodukt wahrscheinlich das 2-Methyl-3-aminoäthyl-amino-naphthochinon (V), das nicht isoliert werden konnte. Es kondensiert zu 2,3,4-Trihydro-5-methyl-6-oxo-benzo-[f]-chinoxalin (VI), das in guter Ausbeute erhalten wird.

6 L.F. Fieser, J. biol. Chemistry 133, 391 (1940).

7 M. Akatsuka, J. pharmac. Soc. (Japan) 83, 440 (1963); 89, 7 (1969).

8 W. Benz, Massenspektrometrie organischer Verbindungen, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt (Main), 1969, S. 186.



VI unterscheidet sich schon in seiner *Farbe* vom Reaktionsprodukt des Äthanolamins. Wie Abb. 5 zeigt, absorbiert I in Chloroform bei 465 nm, während das Absorptionsmaximum von VI bei 425 nm liegt. Auch bei Benzochinonen verschiebt der Ersatz einer C=O-Funktion durch eine Azomethingruppe das Absorptionsmaximum

hypsochrom: Während 1,4-Benzochinon gelb ist, sind sein Mono- und Di-methylimin farblos<sup>9</sup>).

Die Struktur von VI ist durch spektrale Daten gesichert. Das NMR-Spektrum zeigt nur ein saures Proton bei 4,9 ppm, während bei Verbindung V drei Protonen austauschen sollten (Abb. 3).

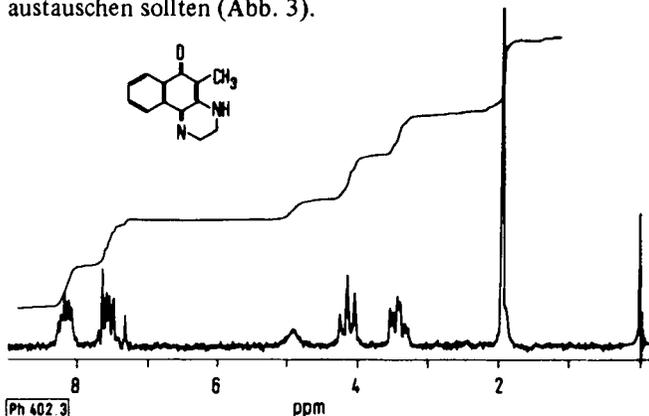
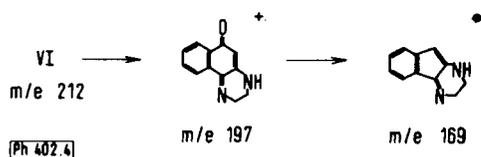


Abb. 3: NMR-Spektren von VI in  $\text{CD}_3\text{Cl}$

Das Massenspektrum zeigt als intensivstes Signal den Molekülpeak  $m/e$  212. Während auch bei dieser Verbindung die typische M-28- bzw. M-56-Fragmentierung fehlt, wird die sekundäre CO-Eliminierung nach primärem Abspalten der Methylgruppe durch die Fragmente  $m/e$  197 und  $m/e$  169 belegt. (Abb. 4).



Im IR-Spektrum ist die C=O-Bande deutlich nach tieferen Frequenzen verschoben. Als Ursache dafür kann nicht der Alkylaminosubstituent in 3-Stellung angesehen werden, denn I zeigt im IR-Spektrum eine C=O-Absorption bei  $1670\text{ cm}^{-1}$ . Eine Erklärung bietet der Austausch der C=O-Gruppe in 4-Stellung durch die Azomethinfunktion. Wie bei  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aminocarbonylen<sup>10</sup>) mindert das freie Elektro-

9 R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4607 (1904); R. Willstätter und A. Pfannenstiel, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2249 (1905).

10 N.H. Cromwell, F.A. Miller, A.R. Johnson, R.L. Frank und D.J. Wallace, J. Amer. chem. Soc. 71, 3337 (1949); N.H. Cromwell, N.G. Barker, R.A. Wankel, D.J. Vanderhorst, F.W. Olson und J.H. Anglin, J. Amer. chem. Soc. 73, 1044 (1951).

nenpaar am Stickstoff die Polarität der Carbonylgruppe, dargestellt durch die ionische Formulierung von VI in Schema 2. Im Sinne dieser Formulierung vermag das Molekül leicht ein Proton zu addieren. Die mesomere Stabilisierung des entstandenen Kations ist in Schema 2 an Hand dreier Grenzstrukturen gezeigt. Sie wird begleitet von einer bathochromen Verschiebung des Absorptionsmaximums im Sichtbaren, die, wie Abb. 5 zeigt, vom pH-Wert der Lösung abhängt:

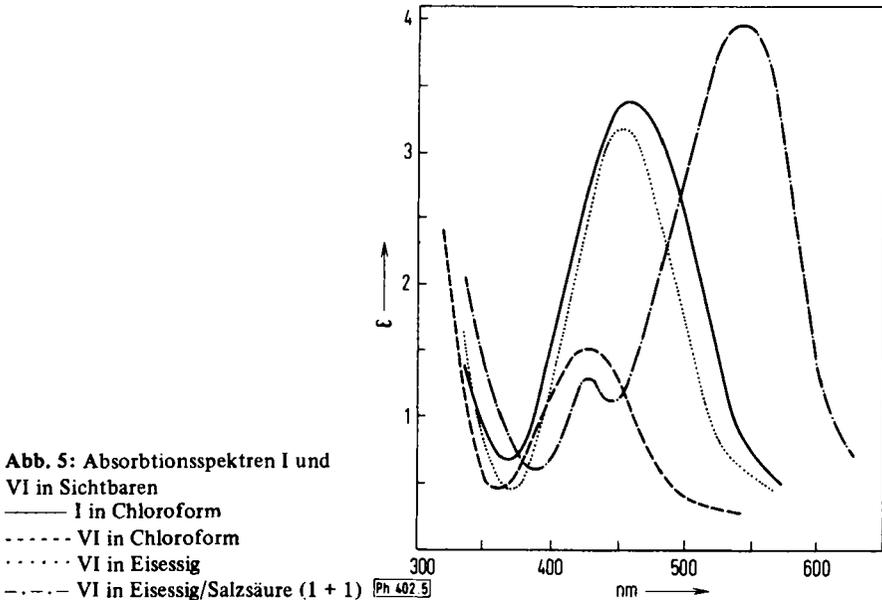


Abb. 5: Absorptionsspektren I und VI in Sichtbaren

— I in Chloroform

- - - VI in Chloroform

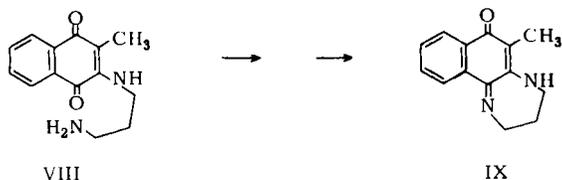
· · · · VI in Eisessig

- · - · VI in Eisessig/Salzsäure (1 + 1) [Ph 402.5]

Während der Wechsel vom Neutralen ins Alkalische die Lage des Absorptionsmaximums von VI offenbar nicht beeinflusst, ist sein Maximum in Eisessig bathochrom von 422 nm nach 454 nm, in Eisessig/Salzsäure 1 : 1 nach 532 nm verschoben. Die Absorptionskurven schneiden sich in einem isobestischen Punkt, auf dessen gesonderte Darstellung verzichtet wird. Aus der rotviolettten Lösung des Kations VII kann VI nach Neutralisieren mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung so wieder unverändert isoliert werden. Folglich ist die Protonierung von VI zu VII eine reversible Reaktion.

Wird als Aminkomponente Trimethylendiamin eingesetzt, so kann das Aminopropylaminochinon VIII isoliert werden. Dies gelingt sowohl beim Arbeiten in Benzol, aus dem das Reaktionsprodukt auskristallisiert, als auch bei so Reinigung an basischem Aluminiumoxid. Wird dieses Adsorbens jedoch gegen das schwach saure Kieselgel ausgetauscht, so dehydratisiert VIII während des Chromatographierens zum 2,3,4,5-H-6-Methyl-7-oxo-naphtho-[1,2-b] [1,4]-diazin (IX). Die Kondensation ist

optisch leicht zu verfolgen am Abnehmen der langsam wandernden, roten Zone von VIII und der Zunahme der schnell laufenden orangegelben Zone von IX.



Schema 3

IX zeigt ein VI sehr ähnliches IR-Spektrum, und beim Übergang vom Neutralen ins Saure erfährt sein Absorptionsmaximum im Sichtbaren eine gleich starke bathochrome Verschiebung, wie sie bei VI auftritt.

Die homologen Tetra-, Penta- und Hexamethyldiamine reagieren mit Methyl-naphthochinon nur zu ringoffenen Aminoalkyl-aminochinonen. Offenbar ist das Entstehen der entsprechenden 8-, 9- und 10-Ringsysteme sterisch wenig begünstigt.

Tabelle 1: Aminoalkylaminochinone und ihre Acetylierungsprodukte

	R		R
X	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$	XIII	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-OAc}$
XI	$-(\text{CH}_2)_5\text{-NH}_2$	XIV	$-(\text{CH}_2)_5\text{-NH-OAc}$
XII	$-(\text{CH}_2)_6\text{-NH}_2$	XV	$-(\text{CH}_2)_6\text{-NH-OAc}$

Die Substanzen X, XI und XII wurden nur amorph erhalten, sind jedoch nach ihren spektralen Daten rein und lassen sich zu den kristallinen Azetaten XIII, XIV und XV umsetzen. In halbkonzentrierter Salzsäure hydrolysieren sie wie I zu 3-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (III).

## Beschreibung der Versuche

### 1) Umsetzung der Amine mit 2-Methylnaphthochinon

Die Lösung von 20 mMol Methyl-naphthochinon und 40 mMol des entsprechenden Amins in 50 ml Benzol wird nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. und an der Luft von möglichem Bodensatz abgossen. Aus den orangeroten Lösungen werden die Farbprodukte sc oder durch Umkristallisieren aus Benzol erhalten. Die Ausb. liegen stets über 60 % d. Th.

IR-Spektren (KBr) in  $\text{cm}^{-1}$ : I: 3280, 3340, 1670, 1600, 1550, 1530, 1500, 1350, 1300, 1280, 1100, 1070. VI und IX: 3300, 1600, 1580, 1570, 1535, 1360, 1340, 1290. VIII, X, XI, XII: 3300, 1670, 1600, 1570, 1500, 1450, 1340, 1300, 1270. NMR-Spektren ( $\text{DMSO-d}_6$ ) in ppm: I und VI s. Abb. 1 und 3. Spektrum von IX analog VI. VIII, X, XI, XII: 1,3–2,0 (Signale der nicht N-benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppen und der Amino-Protonen); 2,0–2,1 (s3); 2,9–3,2 (je ein Multipllett der N-benachbarten  $\text{CH}_2$ -Protonen); 6,4–6,7 (t1); 7,5–8,0 (m4).

Subst.	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp.	Analysen
I	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231 ms)	113–115°	Ber.: C 67,5 H 5,62 N 6,06 Gef.: C 67,3 H 5,58 N 5,97
VI	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (212 ms)	174–175°	Ber.: C 73,6 H 5,65 N 13,2 Gef.: C 73,6 H 5,62 N 13,0
VIII	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (226, M-18 ms)	89–94°	Ber.: C 68,8 H 6,55 N 11,4 Gef.: C 68,6 H 6,54 N 11,3
IX	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (226 ms)	144–146°	Ber.: C 75,2 H 6,20 N 12,4 Gef.: C 75,0 H 6,15 N 12,3
X	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258 ms)	94–96°	Ber.: C 69,8 H 6,99 N 10,8 Gef.: C 69,7 H 6,92 N 10,5
XI	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272 ms)	117–120°	Ber.: C 70,6 H 7,35 N 10,5 Gef.: C 70,3 H 7,31 N 10,1
XII	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (286 ms)	110–115°	Ber.: C 71,3 H 7,68 N 9,79 Gef.: C 70,5 H 7,66 N 9,73

## 2) Azetylierung der Reaktionsprodukte

Je 500 mg der Aminochinone werden wie üblich mit Pyridin/Azetanhydrid azetyliert. Die Ausbeuten sind nach Sc mit Kieselgel und Benzol/Äthanol (4 + 1) praktisch quantitativ. Das Chinoxalin VI und das Diazepin IX lassen sich nicht azetylieren.

IR-Spektren (KBr) in  $\text{cm}^{-1}$ : IV: 3350, 1715, 1660, 1610, 1590, 1560, 1440, 1400, 1370, 1350, 1260, 1225. XIII, XIV, XV und azetyliertes VIII: 3340, 3210, 1665, 1545, 1510, 1365, 1350, 1300, 1280. NMR-Spektren ( $\text{DMSO-d}_6$ ) in ppm: IV: 1,9–2,1 (d6); 3,6–4,0 (m2); 4,0–4,3 (m2); 6,4–6,7 (t3); 7,5–8,0 (m4). XIII, XIV, XV und azetyliertes VIII: 1,3–1,7 (Signale der nicht N-benachbarten  $\text{CH}_2$ -Protonen); 1,7–1,9 (s3); 2,0–2,1 (s3); 2,9–3,2 und 3,4–3,7 (die N-benachbarten  $\text{CH}_2$ -Protonen); 6,4–6,7 (t3); 7,5–8,0 (m4). Die Signale der Amidprotonen können nur schwer lokalisiert werden.

## 3) Hydrolyse der ringoffenen Reaktionsprodukte

Die Lösung von 500 mg Aminochinon in 10 ml Äthanol wird mit 50 ml 18proz. HCl versetzt und 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Hydroxychinon III kristallisiert beim Erkalten aus oder wird mit Chloroform extrahiert. Schmp. und spektrale Daten stimmen mit dem in der Lit. beschriebenen 3-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon<sup>6)</sup> überein.

Subst.	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp.	Analysen		
IV	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (273 ms)	110°	Ber.: C 65,9 Gef.: C 65,2	H 5,49 H 5,43	N 5,13 N 5,10
VIII azetyl.	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (286 ms)	99–102°	Ber.: C 67,1 Gef.: C 66,9	H 6,29 H 6,25	N 9,80 N 9,80
XIII	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (300 ms)	89–91°	Ber.: C 68,0 Gef.: C 68,0	H 6,67 H 6,65	N 9,33 N 9,20
XIV	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (314 ms)	105–110°	Ber.: C 68,7 Gef.: C 68,5	H 7,00 H 6,94	N 8,91 N 8,90
XV	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (328 ms)	132–135°	Ber.: C 69,5 Gef.: C 69,1	H 7,31 H 7,25	N 8,53 N 8,48

Anschrift: H.J. Kallmayer, 8700 Würzburg, Am Hubland

[Ph 402]

## Kurzmitteilungen

J. Reisch, M. Gombos, K. Szendrei +) u. I. Novák

### Thebaol, Bestandteil des Opiums ++)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Pharmakognostischen Institut der Medizinischen Universität Szeged (Ungarn)

Benzolextrakte von Opiumproben enthalten - wie dc-Untersuchungen ergaben - je nach Herkunft einen oder mehrere fluoreszierende, lichtempfindliche Bestandteile. Einer dieser Inhaltsstoffe war in allen Proben nachzuweisen und ließ sich durch Sc in reiner Form gewinnen. Aufgrund seiner spektralen Daten und Vergleich mit authentischem Material konnte er als Thebaol 2 identifiziert werden +++).

Thebaol kann u.a. über sein Acetat durch Acetolyse des Thebains (1) dargestellt werden. Bei der Nacharbeit der von Freund und Mitarb.<sup>1)</sup> mitgeteilten Experimente fiel im Verlaufe der sc-Reinigung des Reaktionsansatzes neben dem Acetylthebain (3)

+ ) Derzeitige Adresse: Scientific and Technical Section United Nations Narcotic Division, Genève.

++)47. Mitt.: „Studien auf dem Gebiet der Naturstoffchemie“

46. Mitt.: S.K. Kapoor, J. Reisch u. K. Szendrei, *Phytochemistry* 13, 1018 (1974).

+++ ) Über „stickstofffreie“ Phenanthrene als Naturstoffe s. J. Reisch, M. Báthory, K. Szendrei, I. Novák u. E. Minker, *Phytochemistry* 12, 228 (1973) u. frühere dort zitierte Arbeiten.

1 M. Freund, H. Michaels u. E. Göbel, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 30, 1386 (1897).