

2-(*N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzochinone aus *p*-Benzochinonen und primären aliphatischen Aminen

Untersuchungen über Chinone, 6, Mitt.

Robert Ott*, Erfried Pinter und Peter Kajtna

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 15. Juni 1979. Angenommen 13. Juli 1979)

2-(N-Alkyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzoquinones from p-Benzoquinones and Primary Aliphatic Amines. Studies on Quinones VI

In acetic (aqueous or chloroform) solution *p*-benzoquinones yield with primary aliphatic amines mainly 2-(*N*-alkyl-*p*-hydroxy-anilino)-1,4-benzoquinones besides the 2-alkylamino- and 2,5-bis(alkylamino)-quinones. The methyl-, ethyl-, *n*-propyl-, *n*-butylhomologues of *p*-benzoquinone and the isomer methylderivatives of toluquinone are described. Their structure were established by spectroscopic (UV/VIS, IR, NMR) methods and by synthesis of the methyl derivative **3a** from *p*-benzoquinone and *p*-hydroxy-*N*-methylaniline. The influence of other acids on the reaction was studied.

(Keywords: *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino-1,4-quinones; Quinones; Solvent influence)

Einleitung

In der vorhergehenden Mitt.¹ dieser Reihe haben wir gezeigt, daß bei der lange bekannten und vielfach untersuchten Reaktion von *p*-Benzochinon mit Aminen im Falle der primären aliphatischen Amine in fast allen untersuchten Lösungsmitteln neben den 2,5-Bis(alkylamino)-1,4-benzochinonen 9-Alkyl-3-alkylamino-6-hydroxy-1,4-carbazolchinone entstehen: Durch entsprechende Wahl der Reaktionsbedingungen werden letztere zu den Hauptprodukten, womit ein einfacher Weg zur Darstellung dieser heterocyclischen Chinone gegeben ist. Die Monosubstitutionsprodukte treten nur in geringer Menge als Zwischen-

* Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner, Universität Graz, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

produkte auf*. Bei den primären und sekundären aromatischen Aminen ist der Reaktionsverlauf nach eingehenden Untersuchungen von *Suida* und *Suida*² vom Lösungsmittel abhängig: In alkoholischer Lösung werden nur Dianilidochinone, in wäßriger, schwach essigsaurer Lösung jedoch mit wenigen Ausnahmen vorwiegend, teilweise ausschließlich, Monoanilidochinone erhalten. Auf diese Weise wurden seither von verschiedenen Autoren³⁻⁶ eine große Anzahl Monoanilidochinone synthetisiert. Wir haben deshalb das Verhalten primärer aliphatischer Amine unter diesen Bedingungen eingehender untersucht.

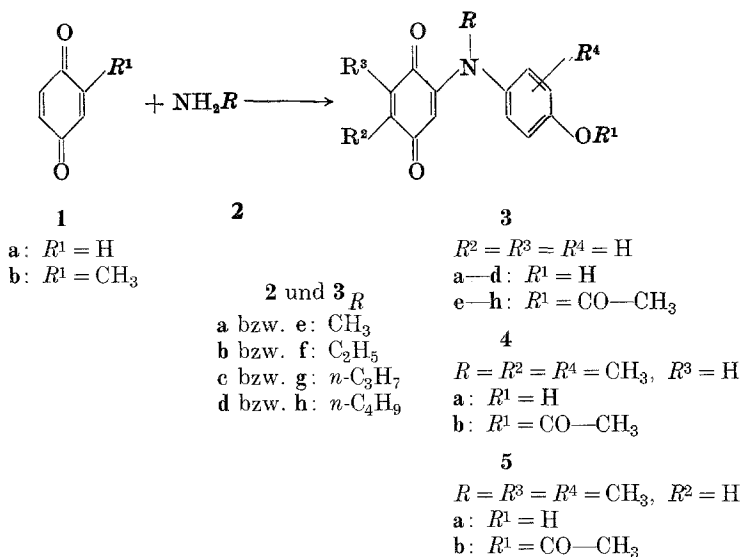
Ergebnisse

Wie schon in ¹ erwähnt, verläuft die Reaktion von Benzochinon mit Methylamin in Essigsäure anders als in den übrigen untersuchten Lösungsmitteln. Es entsteht nicht das Carbazolchinon, sondern neben Mono- und Bis(methylamino)-benzochinon vorwiegend eine tiefviolette Verbindung, die auf Grund der elementar- und spektralanalytischen⁷ Daten 2-(*p*-Hydroxy-*N*-methylanilino)-1,4-benzochinon (**3a**) ist. Diese Struktur wurde auch durch Synthese aus Benzochinon und *p*-Hydroxy-*N*-methylanilin analog der Umsetzung mit *o*-Hydroxy-*N*-methylanilin nach *Suida* und *Suida*² bewiesen.

Wie die Untersuchung des Reaktionsverlaufs mittels DC ergab, ist die Ausbeute der genannten Reaktionsprodukte und deren Mengenverhältnis von der Konzentration der Essigsäure abhängig: Unter den Bedingungen der Reaktion mit Anilin wie bei ²⁻⁴ setzt sich Benzochinon mit Methylamin nur in geringem Maße um. Das gebildete Produkt ist **3a**. Erhöhen der Essigsäurekonzentration, wobei gleichzeitig die bessere Löslichkeit des Chinons eine Verminderung des Reaktionsvolumens ermöglicht, führt zu besseren Ausbeuten. In 1- und 2*N*-Säure wird 2-Methylaminobenzochinon neben **3a**, in 50%iger Säure vorwiegend **3a** (23%) neben wenig 2,5-Bis(methylamino)-benzochinon gebildet. In allen Fällen verbleibt — auch bei einem Molverhältnis 1:1 — nicht umgesetztes Benzochinon. In Eisessig entstehen vermehrt dunkelbraune Substanzen. In Chloroform/Eisessig hingegen ist — unabhängig vom Eisessiggehalt (es genügt die dem Amin äquivalente Menge) — wie in 50%iger Essigsäure **3a** das Hauptendprodukt [30%, daneben Bis(methylamino)chinon 8%]. Wird hingegen umgekehrt das Chinon in 2*N*-Essigsäure zur alkoholischen Aminlösung zugetropft, entsteht außerdem auch 6-Hydroxy-9-methyl-1,4-carbazolchinon und dessen Methylaminoderivat. Andererseits tritt **3a** auch schon unter den Reaktionsbedingungen nach *Martynoff* und *Tsatsas*³ und ebenso in alkoholischer, in Essigester- und in Chloroform-Lösung auf, allerdings nur als Zwischenprodukt. (**3a** ist aber nicht Vorstufe des Carbazolchinons.)

* Durch entsprechende Versuchsbedingungen ist es uns allerdings gelungen, das bis dahin unbekannte 2-Methylaminobenzochinon in 77%iger Ausbeute zu erhalten.

Wir untersuchten auch den Einfluß anderer Säuren (in Chloroform und in wäßriger Lösung) auf die Reaktion: Mit Ameisensäure wird neben **3a** vorwiegend das Carbazolchinon gebildet, Propionsäure verhält sich ähnlich wie die Essigsäure, Mono-, Di- oder Trichloressigsäure ergeben neben **3a** große Mengen dunkelbrauner Substanzen. Bei Einsetzen von Aminhydrochlorid (in alkoholischer Lösung) oder auch schwächerer Mineralsäuren tritt keine Umsetzung ein. Von Bedeutung scheint somit der p_K -Wert der Säure zu sein, wobei in wäßriger Lösung



ein weiterer Protolyt in das Protonierungsgleichgewicht am Chinon-carbonyl eingreift.

In gleicher Weise reagieren auch andere primäre aliphatische Amine zu den entsprechenden *p*-Hydroxy-*N*-alkylanilinobenzochinonen. Wir haben die Ethyl-, *n*-Propyl- und die *n*-Butylverbindung (**3b**, **3c**, **3d**) hergestellt; bei diesen Chinonen ist mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes eine Abnahme des Schmelzpunktes und der Kristallisationsfähigkeit zu beobachten, was ihre Reinigung erschwert. So wurden **3c** und **3d** nur als zähe, bis -30° nicht erstarrende Massen erhalten, doch sind die Acetylderivate **3g** und **3h** (wie **3e** und **3f**) gut kristallisierende Verbindungen mit Schmelzpunkten über 100° . Auch bei den Umsetzungen von Benzochinon mit Benzylamin und 2-Hydroxyethylamin entstehen tiefviolette Verbindungen, jedoch haben wir hier wegen der Schwierigkeit der Abtrennung aus dem komplexen Reaktionsgemisch auf ihre Isolierung verzichtet.

Toluchinon verhält sich analog. Mit Methylamin entstehen die beiden isomeren *p*-Hydroxy-*N*-methyltoluidino-toluchinone **4a**, **5a** im

Verhältnis 3 : 1, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Die Zuordnung der Strukturen zu den beiden Isomeren erfolgte auf Grund der NMR-Spektren, da bei einem der beiden Isomeren und seinem Acetylderivat *m*-Kopplung bei den chinoiden Protonen auftritt. Die Stellung der Methylgruppe im benzoiden Ring konnte auch mit Hilfe von Verschiebungsreagenzien nicht geklärt werden.

Diskussion

Die Entstehung der *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilinobenzochinone aus *p*-Benzochinon und primären aliphatischen Aminen ist nur möglich, wenn neben der normalerweise erfolgenden 1,4-Addition⁸ auch eine 1,2-Addition im Zuge des Reaktionsablaufes stattfindet*. Wie erwähnt, sind diese Verbindungen nicht Zwischenstufen bei der Bildung der Carbazolchinone. Diese entstehen über ein durch C—C-Verknüpfung gebildetes Biphenylderivat¹. Demnach laufen mehrere Reaktionsmechanismen nebeneinander ab, die in Abhängigkeit vom Lösungsmittel bevorzugt zu den 2,5-Bis-alkylaminobenzochinonen oder zu den *N*-Alkyl-alkylamino-hydroxycarbazolchinonen oder zu den *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino-benzochinonen führen. Weitere Versuche zur Klärung der Reaktion zwischen *p*-Benzochinon und primären aliphatischen Aminen sind im Gange.

Die hier beschriebene Reaktion ist ein neuartiger Syntheseweg zur Herstellung von *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilinochinonen, der präparativ recht nützlich sein dürfte. Er geht von leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien aus, ist in der Durchführung einfach und die Ausbeute reicht an jene heran, die bei der Umsetzung von *p*-Benzochinon mit *p*-Hydroxy-*N*-methylanilin erhalten wird.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: *Kofler*-Mikroheiztisch. — Elektronenspektren (UV/S): Beckmann Spectrophotometer ACTA CIII und Perkin-Elmer-UV-VIS-Spectrophotometer 402; Absorptionsmaxima λ in nm; IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Gitterspectrophotometer 225; KBr-Preßlinge, Banden in cm^{-1} ; ^1H -NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 32; in CDCl_3 , innerer Standard *TMS* [**3b** in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, innerer Standard 3-(Trimethylsilyl)propionsäure-*d*₄ Natriumsalz], δ -Werte. Für die Messung und Auswertung der Spektren danken wir Herrn Dr. A. Fuchsgruber.

* Eine ähnliche Reaktion, bei der neben der 1,4-Addition auch eine 1,2-Addition erfolgt, wurde von R. Ott et al.⁹ schon bei der Umsetzung von Naphtochinon und verschiedenen 2,6-disubstituierten *p*-Benzochinonen mit einem primären Amin, dem *o*-Phenylendiamin beobachtet.

2-(N-Alkyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzochinone 3a—d

Allgemeine Vorschrift: Zur Lösung von 0,1 mol Chinon in 120 ml Chloroform wird die Alkylaminacetatlösung (0,1 mol Alkylamin im jeweiligen Lösungsmittel und 10 ml Eisessig) unter Rühren zugegeben. Nach 12 h Stehen bei Zimmertemperatur wird mit NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, auf 40 ml eingengt und chromatographiert (Kieselgel 60, Merck, 400×30). Die violette Zone enthält das entsprechende Chinon, bei Toluchinon die untere **4a**, die obere **5a**.

Acetylderivate: Man erhitzt mit der 40fachen Menge Acetanhydrid und Natriumacetat 15 min zum Sieden. Beim Zersetzen mit Eiswasser scheiden sich **3e**, **3f**, **4b**, **5b** kristallin ab. Bei **3g** und **3h** wird nach Neutralisation mit NaHCO_3 mit Ether extrahiert. Beim Einengen der Etherlösung kristallisiert **3g**, **3h** nach Entfernung des Ethers durch Anreiben mit Isobutanol.

2-(p-Hydroxy-N-methylanilino)-1,4-benzochinon 3a

a) *Nach allgemeiner Vorschrift:* 33%ige ethanolische Methylaminlösung; Ausb. 30% d. Th. Dunkelviolette Prismen aus Benzol, Schmp. 158° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. C 68,13, H 4,83, N 6,10.
Gef. C 68,12, H 4,86, N 6,08.

UV/S (EtOH): 514, 234.

IR: 3378 (OH), 1666, 1636 (Chinon).

$^1\text{H-NMR}$: 3,19 (s, 3 H) N-CH_3 , 5,65 (s, 1 H) + 6,55 (s, 2 H) 3 chin. H, 6,70 (d, 2 H) + 6,95 (d, 2 H) 4 arom. H, 9,50 (s, b, 1 H) OH.

b) *Durch Umsetzung von p-Benzochinon mit 4-Methylamino-phenolsulfat.* Die Lösungen von 1,08 g *p*-Benzochinon in 100 ml Wasser und 3,44 g 4-Methylamino-phenolsulfat in 150 ml Wasser werden vereinigt. Nach 4 h werden 15 g Natriumacetat zugesetzt; 0,5 g dunkelviolett Kristall. Nach säulenchromatographischer Reinigung wie oben 440 mg (38% d. Th.) **3a**. Schmp. und Mischschmp. 158° .

Acetylderivat 3e: Rötlichbraune Prismen aus Petrolether, Schmp. 164° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 66,41, H 4,85, N 5,15.
Gef. C 66,68, H 4,93, N 5,44.

UV/S (EtOH): 500, 250, 220.

IR: 1753 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1671, 1631 (Chinon).

$^1\text{H-NMR}$: 3,30 (s, 3 H) N-CH_3 , 2,30 (s, 3 H) CO-CH_3 , 5,85 (d, 1 H) + 6,55 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 7,10 (s, 4 H) 4 arom. H.

2-(N-Ethyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzochinon 3b

70%ige wäßrige Ethylaminlösung; Ausb. 26% d. Th. Dunkelviolette Prismen aus Ether (-20°), Schmp. 140° .

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Ber. C 69,13, H 5,39, N 5,75.
Gef. C 69,14, H 5,47, N 5,94.

UV/S (EtOH): 516, 224.

IR: 3135 (breit) (OH), 1668, 1631 (Chinon).

$^1\text{H-NMR}$: 1,13 (t, 3 H) -CH_3 , 3,75 (b, 2 H) N-CH_2 , 5,66 (b, 1 H) + 6,61 (b, 2 H) 3 chin. H, 6,92 (d, d, 4 H) 4 arom. H, 7,90 (b, 1 H) OH.

Acetylderivat 3f: Dunkelbraune Stäbchen aus Petrolether, Schmp. 124°.

$C_{16}H_{15}NO_4$. Ber. C 67,36, H 5,30, N 4,91.
Gef. C 67,30, H 5,34, N 5,06.

UV/S (EtOH): 500, 253, 219.

IR: 1746 ($CH_3-C=O$), 1671, 1634 (Chinon).

1H -NMR: 1,13 (t, 3 H) $-CH_3$, 3,86 (q, 2 H) $N-CH_2-$, 2,29 (s, 3 H) $CO-CH_3$, 5,85 (s, 1 H) + 6,55 (d, 2 H) 3 chin. H, 6,09 (s, 4 H) 4 aromat. H.

2-(p-Hydroxy-N-n-propylanilino)-1,4-benzochinon 3e

n-Propylamin in 5 ml Chloroform; Ausb. 28 % d. Th. Dunkelviolettetes zähes Öl, auch im Hochvakuum nicht destillierbar; erstarrt bis -30° nicht. Die Verbindung wurde nach mehrmaligen Chromatographieren DC rein erhalten.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. N 5,44. Gef. N 5,16.

UV/S (MeOH): 517, 223.

IR: 3385 (OH), 1688, 1632 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,65 (m, 2 H) $-CH_2-$, 3,70 (t, 2 H) $N-CH_2-$, 5,51 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 6,80 (d, 2 H) + 6,85 (d, 2 H) 4 aromat. H.

Acetylderivat 3g: Braunrote Plättchen aus Petrolether bzw. Rhomben aus Alkohol/Wasser, Schmp. 114°.

$C_{17}H_{17}NO_4$. Ber. C 68,22, H 5,72, N 4,68.
Gef. C 68,13, H 5,86, N 4,72.

UV/S (MeOH): 490, 251, 218.

IR: 1743 ($CH_3-C=O$), 1671, 1632 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,65 (m, 2 H) $-CH_2-$, 3,65 (t, 2 H) $N-CH_2-$, 2,30 (s, 3 H) $CO-CH_3$, 5,77 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 7,10 (s, 4 H) 4 aromat. H.

2-(N-n-Butyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzochinon 3d

n-Butylamin in 5 ml Chloroform; dunkelviolettetes zähes Öl, erstarrt bis -30° nicht, Reinigung wie bei **3c**. Ausb. 28 % d. Th.

$C_{16}H_{17}NO_3$. Ber. N 5,16. Gef. N 5,06.

UV/S (MeOH): 519, 228.

IR: 3450 (OH), 1678, 1634 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,15—1,75 (m, 4 H) $-(CH_2)_2-$, 3,70 (t, 2 H) $N-CH_2-$, 5,55 (d, 1 H) + 6,45 (d, 1 H) + 6,60 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 6,82 (s, 4 H) 4 aromat. H, 7,60 (sehr breit, 1 H) OH.

Acetylderivat 3h: Braunrote Prismen aus Isopropanol/Wasser, Schmp. 116°.

$C_{18}H_{19}NO_4$. Ber. C 69,00, H 6,11, N 4,47.
Gef. C 68,49, H 6,18, N 4,47.

UV/S (MeOH): 502, 246, 223.

IR: 1742 ($CH_3-C=O$), 1670, 1632 (Chinon).

1H -NMR: 0,90 (t, 3 H) $-CH_3$, 1,15—1,75 (m, 4 H) $-(CH_2)_2-$, 3,67 (t, 2 H) $N-CH_2-$, 2,28 (s, 3 H) $CO-CH_3$, 5,73 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,55 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 7,08 (s, 4 H) 4 aromat. H.

2-(4-Hydroxy-2 oder 3-methyl-*N*-methylanilino)-5-methyl-1,4-benzochinon **4a**

33%ige ethanolische Methyaminlösung; Ausb. 20% d. Th. Rotviolette Stäbchen aus Ether (−20°), Schmp. 139°.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. C 70,02, H 5,88, N 5,44.
Gef. C 69,82, H 5,98, N 5,29.

UV/S (*MeOH*): 520, 258 (s), 237.

IR: 3 220 (OH), 1 668, 1 640 (Chinon).

1H -NMR: 2,05 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,11 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 3,35 (s, 3 H) N—CH₃, 5,69 (s, 1 H) + 6,35 (d, 1 H) 2 chin. H, 6,74 (d, 2 H) + 6,84 (d, 1 H) 3 aromat. H, 7,29 (s, 1 H) OH.

Acetylderivat 4b: Ziegelrote Stäbchen aus Benzol bzw. Rhomben aus Alkohol/Wasser, Schmp. 114°.

$C_{17}H_{17}NO_4$. Ber. C 68,21, H 5,72, N 4,68.
Gef. C 68,10, H 5,86, N 4,64.

UV/S (*MeOH*): 490, 252.

IR: 1 761 (CH₃—C=O), 1 668, 1 645 (Chinon).

1H -NMR: 2,01 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,14 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 2,30 (s, 3 H) CO—CH₃, 3,28 (s, 3 H) N—CH₃, 5,84 (s, 1 H) + 6,37 (d, 1 H) 2 chin. H, 6,99 (d, 3 H) 3 aromat. H.

2-(4-Hydroxy-2 oder 3-methyl-*N*-methylanilino)-6-methyl-1,4-benzochinon **5a**

Ausb. 7% d. Th. Rotviolette Stäbchen aus Benzol/Petrolether, Schmp. 168°.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. C 70,02, H 5,88, N 5,44.
Gef. C 70,06, H 5,98, N 5,57.

UV/S (*MeOH*): 513, 257 (s), 236.

IR: 3 210 (OH), 1 678, 1 650 (Chinon).

1H -NMR: 1,95 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,20 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 3,30 (s, 3 H) N—CH₃, 5,75 (d, 2,2 Hz, 1 H) + 6,45 (d, 2,2 Hz, d, 1 H) 2 chin. H, 6,75 (d, 3 H) 3 aromat. H.

Acetylderivat 5b: Hellrote Platten aus Wasser, Schmp. 122—124°.

$C_{17}H_{17}NO_4$. Ber. C 68,21, H 5,72, N 4,68.
Gef. C 67,88, H 5,82, N 4,66.

UV/S (*MeOH*): 492, 253.

IR: 1 750 (CH₃—C=O), 1 676, 1 650 (Chinon).

1H -NMR: 1,83 (d, 3 H) =C—CH₃, 2,05 (s, 3 H) *Ar*-CH₃, 2,20 (s, 3 H) CO—CH₃, 3,18 (s, 3 H) N—CH₃, 5,77 (d, 2,2 Hz, 1 H) + 6,43 (d, 2,2 Hz, d, 1 H) 2 chin. H, 6,90 (d, 3 H) 3 aromat. H.

Literatur

- ¹ R. Ott, E. Pinter und P. Kajtna, *Mh. Chem.* **110**, 51 (1979).
- ² H. Suida und W. Suida, *Ann. Chem.* **416**, 113 (1918).
- ³ M. Martynoff und G. Tsatsas, *Bull. soc. chim. France* **1947**, 52.
- ⁴ M. Z. Barakat, S. K. Shebab und M. M. El-Sadr, *J. Chem. Soc. (London)*, **1958**, 901.

- ⁵ *I. S. Joffe, N. A. Filippova und Y. Ya. Khavin*, Ž. obšč. Chim. **24**, 702 (1954).
- ⁶ *H. Musso und D. Döpp*, Chem. Ber. **99**, 1470 (1966).
- ⁷ *S. Dähne, D. Leupold, und R. Radeaglia*, J. prakt. Chem. **314**, 525 (1972).
- ⁸ *K. T. Finley* in: The Chemistry of Quinoid Compounds (*S. Patai* ed.), Part 2, S. 877 ff. London: John Wiley & Sons. 1974. *H. Ullrich und R. Richter* in Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl., Band 7, 3a Chinone, S. 647 ff., 666 ff., 404 ff., vgl. auch S. 675 ff. Stuttgart: G. Thieme. 1977.
- ⁹ *R. Lachnit*, Dissertation, Univ. Graz, 1970.