

Horst Wunderer

Darstellung und Eigenschaften von Jodamino-*p*-benzochinonen

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 23. Juni 1972)

Durch Oxydation von 2-Jod-5-amino-phenolen **6** mit *Fremy*-Salz werden die 2-Jod-5-aminochinone **3** dargestellt. 2,6-Dijod-3-amino-chinone **4** erhält man durch Oxydation der Di- und Triiodaminophenole **7** und **8** oder durch Jodierung der Enamine **3**. Die 2-Jod-3-amino-chinone **2** sind in gleicher Weise aus den Enaminen **1** zugänglich. Die spektroskopischen Daten und Redoxpotentiale der Verbindungen werden angegeben.

Synthesis and Properties of Iodoamino-*p*-benzoquinones

2-Iodo-5-aminoquinones **3** are synthesized by oxidation of 2-iodo-5-aminophenols **6** with *Fremy*-salt, 2,6-diiodo-3-aminoquinones **4** are obtained by oxidation of the di- or triiodo-aminophenols **7** and **8** or by iodination of the enamines **3**. 2-Iodo-3-aminoquinones **2** are formed by iodination of the enamines **1**. The spectroscopic data and the oxidation-reduction potentials of the quinones are reported.

Zur Charakterisierung von Arzneimitteln mit 3-Amino-phenolstruktur eignet sich die Oxydation mit Kaliumjodat in saurer wäßriger Lösung, die zu Amino-*p*-benzochinonen, deren jodierte Analogen und Jodaminophenolen führt^{1–4}). Im folgenden wird über die Synthese und die Eigenschaften der Jodaminochinone berichtet.

In der Gruppe der Jodaminobenzochinone ist bisher nur das bicyclische *o*-Chinonderivat 7-Jod-adrenochrom **5** bekannt, dargestellt aus Adrenalin durch Oxydation mit Jod, mit Kaliumjodat oder durch Jodierung von Adrenochrom^{5,6}).

Das liegt nicht allein an der Labilität von Aminochinonen, die zur Polymerisation, zur Oxydation und — als vinyloge Amide — zur Hydrolyse neigen⁷). Jod lässt sich nämlich nicht auf dem für Halogenchinone üblichen Syntheseweg durch 1,4-Addition von Halogenwasserstoff einführen, da selbst das Redoxpotential von Aminochinonen positiver ist als das des Systems J^\ominus/J_2 . Die Jodierung durch elektrophile Substitution mißlingt am Benzochinon ebenfalls⁸). Sie verläuft nur in *o*-Stellung zu Donatorsubstituenten erfolgreich, z. B. bei Hydroxychinonen⁹) und, wie später gezeigt wird, bei Aminochinonen, die als Enamine betrachtet wer-

1) *H. Wunderer, Pharmaz. Ztg.* **115**, 199 (1970).

2) *H. Wunderer, Arch. Pharmaz.*, im Druck.

3) *H. Wunderer, Arch. Pharmaz.*, im Druck.

4) *H. Wunderer, Arch. Pharmaz.*, im Druck.

5) 5a) *R. A. Heacock, O. Hutzinger, B. D. Scott, J. W. Daly* und *B. Witkop*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1825 (1963); 5b) *G. L. Mattok* und *D. L. Wilson*, *Canad. J. Chem.* **45**, 327 (1967).

6) 6a) *J. D. Bu'Lock* und *J. Harley-Mason*, *J. chem. Soc. [London]* **1951**, 712; 6b) *H. Sobotka* und *J. Austin*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3077 (1951).

7) *J. Cason* in *Org. Reactions*, Vol. IV, John Wiley & Sons, New York 1949.

8) *A. Roedig* in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Bd. V/4, 4. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.

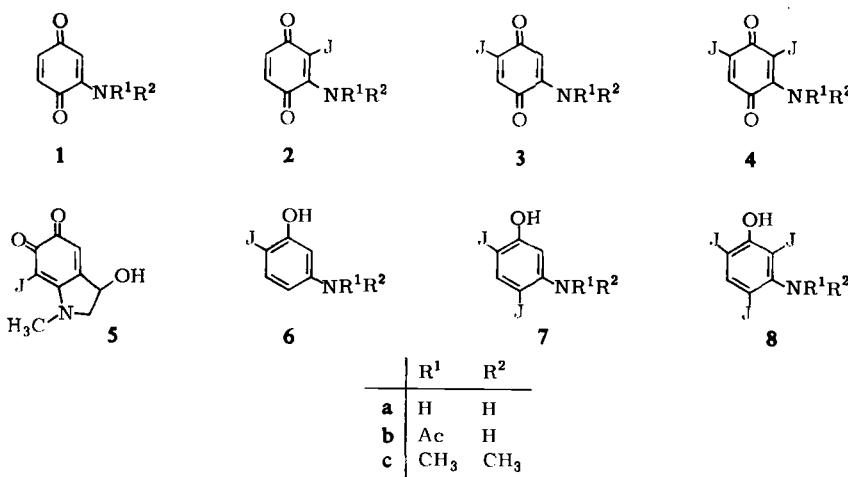
9) *F. Kehrmann*, *J. prakt. Chem.* **40**, 481 (1889).

den können¹⁰⁾. Jodaminochinone, die Jod in *m*- oder *p*-Stellung zur Aminogruppe tragen, sind deshalb nur durch Einführung der Aminogruppe in Jodbenzochinone oder durch Oxydation von Jodaminophenolen zugänglich. Der letztere Weg wird hier untersucht, nachdem die 2-Jod-5-amino-phenole **6** als Schlüsselverbindungen kürzlich erstmals dargestellt werden konnten⁴⁾.

1. Darstellung der Chinone

Zur Oxydation der Jodaminophenole eignet sich am besten Dikaliumnitrosodisulfonat (*Fremy-Salz*). *Teuber* stellte damit im Verlauf seiner ausführlichen Untersuchungen Dimethylamino-*p*-benzochinon (**1c**) in guter Ausbeute dar^{11,12)}. Es treten kaum Nebenprodukte auf, die Aufarbeitung gilt im allgemeinen nur der Abtrennung nicht umgesetzter Ausgangssubstanzen. Nachteilig ist lediglich, daß das Löslichkeitsverhalten des Reagenzes wasserhaltige Solventien erfordert, in denen sich einige Jodaminophenole schlecht lösen. Dadurch erklären sich die teilweise geringen Ausbeuten an Chinonen.

Die Oxydation mit Chromsäure, Wasserstoffperoxid in Eisessig oder in Äthanol¹³⁾ bewährt sich wegen der Labilität der Aminochinone nicht zu deren Darstellung, wie die Ausbeuten im Falle des relativ stabilen **4a** zeigen. Die Oxydation mit Thallium(III)-trifluoracetat nach *Mc Killop*¹⁴⁾ eignet sich höchstens zur Darstellung der stabileren Acetaminochinone (z. B. **4b**), wobei aber stets große Mengen schwer abzutrennender Nebenprodukte entstehen.



¹⁰⁾ Daraus ergibt sich auch zwangsläufig, daß Adrenochrom nicht — wie früher angenommen⁶⁾ — an C-2, sondern an C-7 jodiert werden muß, gleichviel, ob es als Amino-*o*-chinon oder als Hydroxy-*p*-chinonimmonium-Zwitterion reagiert.

¹¹⁾ *H.-J. Teuber und M. Hasselbach*, Chem. Ber. **92**, 674 (1959).

^{12a)} Für eine Übersicht siehe *H. Zimmer, D. C. Lankin und S. W. Horgan*, Chem. Reviews **71**, 229 (1971); ^{12b)} Zur Kinetik der Oxydation siehe *K. Maruyama und T. Otsuki*, Bull. chem. Soc. Japan **44**, 2873 (1971), *C. A.* **76**, 13512n (1972).

¹³⁾ *H. W. J. Cressman und J. R. Thirile*, J. org. Chemistry **31**, 1279 (1966).

¹⁴⁾ *A. McKillop, B. P. Swann, M. J. Zelesko und E. C. Taylor*, Angew. Chem. **82**, 84 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 74 (1970).

Tab. 1. Chinone durch Oxydation von 3-Amino-phenolderivaten

Ausgangsverbindung	Oxidationsmittel					KJO ₃ ^{2,3)}
	Tl(O ₂ CCF ₃) ₃	CrO ₃	Isoliertes Chinon (Ausb. in %)	H ₂ O ₂	Fremy-Salz	
3-Amino-phenol	—	—	—	—	—	2a (20) 4a (4)
6a	—	—	—	—	3a (44)	4a (14)
7a	—	—	—	—	3a (3) 4a (21)	4a (6)
8a	4a (3)	4a (0.7)	4a (3)	4a (19)	—	keine Reaktion
3-Acetamino-phenol	—	—	—	1b (31)	1b (14) 3b (0.5)	—
6b	—	—	—	3b (38)	3b (0.5)	—
7b	3b	—	—	3b (48)	4b (8)	keine Reaktion
8b	4b (23)	—	—	4b (48)	—	keine Reaktion
3-Dimethylamino-phenol	—	—	—	1c (51) (45 ¹¹)	1c (21) 3c (1.5)	—
6c	—	—	—	3c (40)	3c (0.1)	—

Tab. 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Oxydationsmethoden einschließlich der Oxydation mit Kaliumjodat^{2,3)}.

1.2 Diskussion der Ergebnisse

3-Acetamino-phenol, 3-Dimethylamino-phenol und die Monojododerivate **6** lassen sich mit Fremy-Salz mit befriedigenden Ausbeuten zu den entsprechenden Chinonen **1** und **3** oxydieren. (Die Isolierung von Amino-*p*-benzochinon aus den roten Oxydationsansätzen von 3-Amino-phenol mißlang dagegen.)

Teuber¹⁵⁾ zeigte, daß ein Chlorsubstituent in *p*-Stellung zur phenolischen Gruppe die Oxydation eines Phenols zum *p*-Chinon nicht verhindert. Erwartungsgemäß entstehen deshalb auch aus den Trijodaminophenolen **8a, b** die Dijodchinone **4a, b**.

Die Dijodaminophenole **7a, b** führen in gleicher Weise primär zu den Jodchinonen **3a, b**, die dann wegen ihres Enamincharakters mit eliminiertem Jod zu den Dijodchinonen **4a, b** weiterreagieren. Die Ausbeute an **4b** bleibt dabei wesentlich kleiner als die an **4a**, da der Acetylrest die Donatorwirkung der Aminogruppe verringert und gleichzeitig die *o*-Stellung sterisch abschirmt¹⁶⁾.

1.3 2-Jod-3-amino- und 2,6-Dijod-3-amino-benzochinone

Der Enamincharakter der Aminochinone ermöglicht eine einfache Darstellungs-methode für die in *o*-Stellung zur Aminogruppe jodierten Chinone **2** und **4**. Dazu

¹⁵⁾ H.-J. Teuber und O. Glossauer, Chem. Ber. **98**, 2643 (1965).

¹⁶⁾ Gleiche Ergebnisse bringt die Oxydation mit Kaliumjodat. Beim 3-Acetamino-phenol und — nun allein aus sterischen Gründen — beim 3-Dimethylamino-phenol treten die in *o*-Stellung zur Aminogruppe jodierten Chinone **2** nicht auf. 3-Amino-phenol liefert dagegen ausschließlich die *o*-Jod-chinone **2a** und **4a** (Tab. 1).

werden die Vorstufen **1** und **3** im Zweiphasensystem mit überschüssigem Jod umgesetzt. Zusatz eines Oxydationsmittels (Kaliumjodat) vermeidet die Reduktion der Chinone durch entstehenden Jodwasserstoff.

Wie Tab. 2 zeigt, sind auch hier die Ausbeuten bei den elektronisch und sterisch desaktivierten Enaminen **1b**, **3b** und bei den sterisch desaktivierten Analogen **1c**, **3c** wesentlich geringer als beim Aminochinon **3a**. Rascher, wenn auch mit schlechteren Ergebnissen lassen sich die *o*-Jod-chinone auch durch Auftragen einer Lösung der Chinone **1** bzw. **3** und Jod in Dichlormethan auf eine Kieselgelsäule und anschließende Chromatographie darstellen.

Tab. 2. Jodierung der Aminochinone

Ausgangsverbindung	Endprodukt (%)
1b	2b (32)
1c	2c (22)
3a	4a (62)
3b	4b (23)
3c	4c (18)

Als einzige Verbindung konnte 2-Jod-3-dimethylamino-*p*-benzochinon (**2c**) nicht kristallin gewonnen werden, da es sich während der Kristallisation selbst bei -20°C stets zersetzt. Die Struktur darf aber aufgrund der Spektren als gesichert gelten. Aus den Zersetzungprodukten läßt sich neben braunen Polymeren in der Hauptsache **1c** und in geringer Menge eine Verbindung isolieren, die nach den Spektren (MS und IR) 2-Jod-3-methylamino-*p*-benzochinon sein muß.

Wie das Kalottenmodell zeigt, wird die Dimethylaminogruppe durch *o*-ständiges Jod aus der Ringebene gedreht. Durch Eliminierung von Jod oder einer Methylgruppe stabilisiert sich **2c** wieder. **4c** ist dagegen beständiger.

Die Aminochinone **2a**, **3a**, **4a** lassen sich mit Acetanhydrid unter Schwefelsäurekatalyse zu den *N*-Monoacetyl derivaten **2b**, **3b**, **4b** acetylieren. **2a** liefert dabei stets Nebenprodukte, die nicht näher untersucht wurden. Sie entspringen wahrscheinlich einer 1.4-Addition von Essigsäure an das Chinon (*Thiele-Acetoxylierung*¹⁷⁾). Zusätzlich entstehen aus **2a** und **4a** geringe Mengen der *N,N*-Diacetate, die sich im DC weniger polar verhalten als die Monoacetate **2b** und **4b** und sich bereits bei der Chromatographie größtenteils in die Monoacetate umwandeln.

2. Strukturbeweise

2.1 *p*-Chinonstruktur

Die Oxydation von Phenolen mit *Fremy*-Salz führt immer dann zu *p*-Chinonen, wenn die *p*-Position zur Hydroxylgruppe frei ist oder durch Halogen substituiert ist^{12a, 15)}. Somit steht die *p*-Chinonstruktur der Verbindung fest. Dies wird durch folgende Tatsachen gestützt:

a) **4a** wurde durch reduktive Desaminierung in 2,6-Dijod-hydrochinon übergeführt.

¹⁷⁾ Zur *Thiele-Acetoxylierung* von Halogenchinonen siehe: ^{17a)} J. M. Blatchly, J. F. W. McOmie und J. B. Searle, J. chem. Soc. [London] C 1969, 1350; ^{17b)} J. M. Blatchly, R. J. S. Green, J. F. W. McOmie und J. B. Searle, ebenda C 1969, 1353.

Durch Vergleich der Redoxpotentiale (siehe Tab. 5) lassen sich die übrigen Verbindungen ebenfalls der *p*-Chinonreihe zuordnen.

b) In den Massenspektren aller Verbindungen finden sich die für *p*-Chinone charakteristischen Bruchstücke, die einer Halbierung des Moleküls entspringen (siehe Tab. 4).

2.2 Stellung der Jodsubstituenten

Bei den Monojodaminochinonen **2** und **3** ergibt sich die Stellung des Jods aus den NMR-Spektren (Tab. 3). Die *o*-ständigen Kernprotonen der Verbindungen **2** erscheinen als AB-Systeme mit Kopplungskonstanten um 10 Hz, die *p*-ständigen der Chinone **3** als Singulets. Weiterhin sind die Monojodchinone **3**, nicht aber die Monojodchinone **2** als Enamine zu den Dijodchinonen **4** zu jodieren.

In der Reihe der Dijodchinone ist für **4a** und **b** die *m*-Stellung der Jodatome durch die Synthese aus den entsprechenden 2,4,6-Trijod-3-amino-phenolen festgelegt. Zum gleichen Ergebnis führt für **4a** die oben erwähnte Desaminierung.

Tab. 3. Resonanzsignale der Kernprotonen (δ in ppm gegen TMS)

Verb.		N(CH ₃) ₂	Lösungsmittel
1b ^{a)}	6.78 m (2H) 7.60 m (1H)		CDCl ₃
1c ^{a)}	6.58 m (2H) 5.61 m (1H)	3.16 s (6H)	CDCl ₃
2a	6.91 (1H) 6.62 (1H) <i>J</i> = 10 Hz		DMSO-d ₆
2b	6.91 (1H) 7.17 (1H) <i>J</i> = 10 Hz		DMSO-d ₆
2c	6.54 (1H) 6.85 (1H) <i>J</i> = 10 Hz	3.16 s (6H)	CDCl ₃
3a	7.60 s (1H) 5.70 s (1H)		DMSO-d ₆
3b	8.05 s (1H) 7.80 s (1H)		DMSO-d ₆
3c	7.40 s (1H) 5.80 s (1H)	3.16 s (6H)	CDCl ₃
4a	7.57 s (1H)		DMSO-d ₆
4b	7.90 s (1H)		DMSO-d ₆
4c	7.45 s (1H)	3.20 s (6H)	CDCl ₃

^{a)} ABX-Systeme, die bei 60 MHz nicht aufgelöst werden.

3. Physikalisch-chemische Charakterisierung der Chinone

Die physikalisch-chemischen Daten der Aminobenzochinone stimmen nicht immer mit den Werten analoger Verbindungen überein. Sie werden deshalb im folgenden tabellarisch zusammengestellt und diskutiert.

3.1 Redoxpotentiale

Fieser¹⁸⁾ bestimmte an Naphthochinonen den Einfluß von Substituenten an C-2 auf das Redoxpotential mit Werten von -210 mV für Amino, -67 mV für Acetamino, -181 mV für Dimethylamino und +24 mV für Chlor gegenüber den unsubstituierten Naphthochinonen. Kvalnes¹⁹⁾ gibt den Einfluß von Jod in *p*-Benzochinon mit +26 mV (Monojod-) bzw. +35 mV (Dijod-) in Benzol und mit +7 mV (Monojod-) in 0.5 n H₂SO₄ an und verweist ausdrücklich auf den Stellungseinfluß von Halogensubstituenten.

¹⁸⁾ L. F. Fieser und M. Fieser, Lehrbuch der org. Chemie, 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1960.

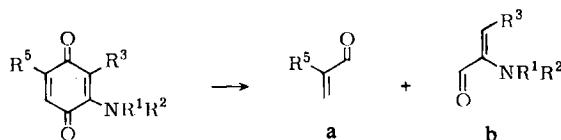
¹⁹⁾ D. E. Kvalnes, J. Amer. chem. Soc. **56**, 667, 670 (1934).

Wie Tab. 5 zeigt, bewirkt auch in der Benzochinonreihe eine Amino-, Dimethylamino- oder Acetaminogruppe eine Erniedrigung des Halbstufenpotentials, während Jod das Potential erhöht. Bei den Acetaminobenzochinonen verursacht ein Jodatom in *o*-Stellung zur Acetaminogruppe (**2b** gegen **1b**, **4b** gegen **3b**) eine stärkere Verschiebung der Halbstufenpotentiale als ein Jodsubstituent in *p*-Stellung (**3b** gegen **1b**, **4b** gegen **2b**), wobei dann die Potentiale positiver liegen als beim Benzochinon. Dies erklärt sich aus dem sterischen Einfluß des *o*-Jodatoms: Die Acetaminogruppe liegt nun nicht mehr in der Ringebene, der Effekt der Donatorgruppe wird damit vermindert. Gleiche Schlüsse lassen sich aus dem chromatographischen Verhalten der Acetaminochinone²⁰⁾ und den Elektronenspektren²¹⁾ ziehen.

Bei den Amino- und Dimethylaminochinonen scheint Jod in *o*-Stellung zur Aminogruppe das Redoxpotential zu erniedrigen (**4a** gegen **3a**, **4c** gegen **3c**). Die Werte dieser *o*-substituierten Chinone **2a**, **4a** und **4c** kann man aber deshalb nicht mit den in dieser Stellung jodfreien Chinonen **1a**, **3a** und **3c** vergleichen, weil hier ein flacher Anstieg der polarographischen Kurve eine Stabilisierung der Semichinonstufe anzeigen.

3.2 Massenspektren

Charakteristisch für *p*-Chinone ist die Halbierung des Moleküls in die Fragmente **a** und **b** unter Elektronenbeschuß²²⁾. Alle Aminochinonderivate folgen dieser Regel (Tab. 4), wenn auch die Intensität der Fragmente klein bleibt, da zusätzlich (und bevorzugt) eine Fragmentierung der Reste erfolgt, was sich insbesondere bei den Acetaminochinonen zeigt. Die Fragmente **b**—CH₃CO sind deshalb bei den Verbindungen **1b**—**4b** aufgeführt.



Tab. 4. Massenspektrometrische Daten der Chinone

Verbindung	a (% relat. Int.)	b (% relat. Int.)	[M+2] ⁺ : [M] ⁺	[M] ⁺
2a	54 (4.5)	195 (2.0)	1 : 20	249
3a	180 (6.5)	69 (1.0)	1 : 23	249
4a	180 (1.5)	195 (1.5)	1 : 28	375
1b	54 (6.3)	111 (0.7) 68 (15)	1 : 38	165
2b	54 (6.5)	237 (0) 194 (3.2)	1 : 1.3	291
3b	180 (3.2)	111 (0.1) 68 (5.8)	1 : 10	291
4b	180 (1.6)	237 (0) 194 (5.3)	1 : 0.7	417
1c	54 (4.3)	97 (1.3)	1 : 24	151
2c	54 (6.1)	223 (0.3)	1 : 6	277
3c	180 (1.5)	97 (0.5)	1 : 25	277
4c	180 (2.5)	223 (0.2)	1 : 12	403

20) H. Wunderer, *J. Chromatogr.* [Amsterdam], im Druck.

21) W. Herre und H. Wunderer, *Tetrahedron* [London], im Druck.

22) J. H. Bowie, D. W. Cameron, R. G. F. Giles und D. H. Williams, *J. chem. Soc. [London]* B 1966, 335.

Eine befriedigende Beziehung zwischen dem Verhältnis des Hydrochinonpeaks $[M + 2]^+$ zum Chinonpeak $[M]^+$ und dem Redoxpotential²³⁾ lässt sich nur in der Reihe der Acetaminochinone ablesen. Bei allen vermessenen Chinonen ist der M^+ -Peak auch der intensivste, lediglich bei den Acetaminochinonen **2b** und **4b** bildet $M - \text{Acyl}$ den Basispeak.

3.3 IR-Spektren

Die C=O-Valenzschwingung wird bei *p*-Chinonen mit 1655–1662/cm, bei *o*-Chinonen mit 1665–1682/cm mit einer zusätzlichen abgetrennten Vorbande bei 1690 bis 1700/cm angegeben^{24, 25)}.

Bei Aminochinonen kann eine C=O-Valenzschwingung durch mesomere Effekte oder durch Wasserstoffbrückenbindung niederfrequent verschoben werden, während die andere ihre Bandenlage beibehält^{26, 27)}. Daraus resultiert eine Aufspaltung der Bande, die bei allen vermessenen Aminochinonderivaten zu beobachten ist (Tab. 5). Sie tritt auch beim unsymmetrisch substituierten 2,6-Dijod-*p*-benzochinon auf. Die höchstfrequente Carbonylbande liegt bei der Mehrzahl der Chinone eher im Bereich der für *o*-Chinone typischen Wellenzahlen. Diese Verschiebung beobachtet man auch bei Diaminodichlor-*p*-benzochinon²⁸⁾. Die Acetaminochinone **1b**–**4b** besitzen zusätzlich eine Amidcarbonylbande, weshalb wie beim 1-Acetamino-anthrachinon²⁶⁾ abgesehen von **2b** drei C=O-Valenzschwingungen auftreten.

Tab. 5. C=O-Valenzschwingungen der Chinone in KBr (in Klammern Werte in CHCl_3) und Differenz der Halbstufenpotentiale $E^{1/2}$ in mV gegen *p*-Benzochinon ($E_0 = +699$ mV)

Chinon	$\nu\text{C}=\text{O}$	$\Delta E^{1/2}$
2a	1675, 1620 (1680, 1625)	–105
3a	1675, 1625	–70
4a	1670, 1600 (1670, 1605)	–96
1b	1695, 1670, 1655 (1710, 1670, 1655)	–54
2b	1675, 1655	+5
3b	1700, 1660, 1630	–24
4b	1680, 1655, 1640	+18
1c	1670, 1630	–52
2c	1660, 1640	–52
3c	1660, 1600	–52
4c	1660, 1620	–92
2,6-Dijod- <i>p</i> -benzochinon	1670, 1640 (1670, 1640)	+26

3.4 Elektronenspektren

Die Elektronenspektren der jodfreien und der 2-Jod-amino-*p*-benzochinone besitzen normale *p*-Chinonspektren mit einer durch die Aminogruppe bathochrom ver-

²³⁾ J. Heiss, K.-P. Zeller und A. Rieker, Org. Mass. Spectrometr. **2**, 1325 (1969).

²⁴⁾ A. Rieker, W. Rundel und H. Kessler, Z. Naturforsch. **24b**, 547 (1969).

²⁵⁾ W. Otting und G. Staiger, Chem. Ber. **88**, 828 (1955).

²⁶⁾ M. St. C. Flett, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1441.

²⁷⁾ K. Bredereck, L. Banzhaf und E. Koch, Chem. Ber. **105**, 377 (1972).

²⁸⁾ K. Wallenfels und W. Draber, Tetrahedron [London] **20**, 1889 (1964).

schobenen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande²¹⁾, die bei den roten bis blauen Verbindungen **2a**–**4a** und **1c**–**4c** von 500–590 nm, bei den gelben bis orangefarbenen Acetaminoverbindungen **1b**–**4b** als Schulter um 400 nm erscheint. Die Extinktionskoeffizienten dieser Bande sind deutlich erhöht, da dieser Übergang aufgrund der Unsymmetrie nun erlaubt ist²⁹⁾.

Eine signifikante Veränderung erfahren diese Spektren jedoch bei Einführung eines Jodatoms in die *p*-Stellung zur Aminogruppe. Es treten neue intensive Banden zwischen 310 und 370 nm auf. Darüber soll an anderer Stelle eingehend berichtet werden²¹⁾.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden im evakuierten Röhrchen im Schmelzblock nach *Linstrom* bestimmt und sind nicht korrigiert.

NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 in Deuteriochloroform bzw. Deuteriodimethylsulfoxid (E. Merck AG, Darmstadt) mit Trimethylsilan als internem Standard vermessen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit dem Varian MAT SM 1-I-BH bei 70 eV. Für diese Spektren danke ich Herrn Dipl.-Chem. *N. Pelz*.

IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 8 in KBr oder in Chloroformlösung aufgenommen, die Elektronenspektren mit dem Cary 17 in 1.1.1.3.3-Hexafluor-isopropylalkohol (E. Merck AG, Darmstadt).

Die Redoxpotentiale wurden mit dem Polarographen E 261 (Metrohm, Herisau) in Phosphatpuffer pH 2.1/Dioxan (9 : 1) mit einer Quecksilbertropfelektrode aufgenommen. Tropfzeit 0.16 sec. Gegenelektrode Ag/AgCl, durch puffergefüllten Stromschlüssel von der Lösung getrennt. Für die Aufnahme und Diskussion der Polarogramme danke ich Herrn Prof. Dr. *H. Hoffmann*.

Zur Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 0.05–0.2 mm (E. Merck AG, Darmstadt) verwendet, zur präparativen Schichtchromatographie (präp. DC) Kieselgel P (E. Merck AG, Darmstadt), angeschüttelt mit 0.1 n H₂SO₄, Schichtdicke 1.5 mm.

Die Elementaranalysen führte Fa. Dipl.-Chem. *R. Glier*, Schweinfurt-Sennfeld, durch.

Oxydation mit *Fremy-Salz* (hergestellt nach l. c.^{12a)})

Allgemeine Vorschrift: 10 mMol Aminophenol in 50–100 ccm (bei Acetaminophenolen 250 ccm) Aceton werden unter Rühren in eine Lösung von etwa 8 g *Fremy-Salz* in 400 ccm Wasser und 100 ccm *m*/6 KH₂PO₄-Lösung eingegossen. (Dabei fallen **6b**–**8b** und **8a** teilweise wieder aus.) Man röhrt 1–2 Std., destilliert die Hauptmenge Aceton i. Vak. ab und schüttelt 3 mal mit je 500 ccm Dichlormethan aus. Die organischen Phasen, die neben den Chinonen einen Teil der nicht umgesetzten Ausgangssubstanzen enthalten, werden i. Vak. eingeeengt und chromatographisch aufgetrennt.

2-Jod-5-amino-p-benzochinon (3a): 1.10 g **6a**, 4 g *Fremy-Salz*, SC (Dichlormethan/Äther 9 + 1); Ausb. 140 mg Ausgangssubstanz und 510 mg **3a** (44%), das sich bereits teilweise bei der Kristallisation aus Dichlormethan im Kühlschrank zersetzt. Schwarze, feine Nadeln, Schmp. 126–128° (Zers.).

C₆H₄JNO₂ (249.0) Ber. C 28.94 H 1.62 J 50.96 N 5.63

Gef. C 29.50 H 1.66 J 51.63 N 5.40

²⁹⁾ *S. Dähne, D. Leupold, H. Paul* und *J. Ranft*, Angew. Chem. 77, 1017 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 970 (1965).

Elektr.-Spektr.: 504 nm ($\log \epsilon$ 3.02), 350 Sch (3.75), 318 (3.85), 250 Sch (3.74), 209 (4.43).

Acetylierung mit Acetanhydrid/Schwefelsäure ergibt **3b**, identisch mit dem später beschriebenen Produkt.

2.6-Dijod-3-amino-*p*-benzochinon (4a): 1.50 g **8a**, 2.5 g *Fremy*-Salz, präp. DC (Dichlormethan): 600 mg Ausgangsverbindung, 220 mg **4a** (19%), das aus Dichlormethan/Heptan in schwarzen, groben Nadeln kristallisiert. Schmp. 151–153° (Zers.).

$C_6H_3J_2NO_2$ (374.9) Ber. C 19.22 H 0.81 J 67.70 N 3.74
Gef. C 19.43 H 0.83 J 67.86 N 3.68

Elektr.-Spektr.: 534 nm ($\log \epsilon$ 3.05), 359 (3.67), 314 (3.77), 235 Sch (4.03), 218 (4.36).

Acetylierung mit Acetanhydrid/Schwefelsäure ergibt neben **4b** geringe Mengen (<2%) einer rotorangefarbenen Verbindung. Sie verhält sich im DC weniger polar als **4b** und wandelt sich während der Chromatographie teilweise in **4b** um. Es dürfte hier 2,6-Dijod-3-diacetamino-*p*-benzochinon (**4**, $R^1 = R^2 = Ac$) vorliegen.

$C_{10}H_7J_2NO_4$ Ber. Mol.-Gew. 458.9 Gef. Mol.-Gew. 459 (massenspektrometr.)

IR: 1730 breit ($N(Ac)_2$), 1670; 1650 ($C=O$), 1200/cm ($N-Ac$), kein NH. — NMR: δ 2.22 ppm s, 2.33 s ($N(Ac)_2$), 7.87 s (5-H).

3a und **4a** aus **7a**: 2.00 g **7a**, 4.5 g *Fremy*-Salz, präp. DC (Dichlormethan): 550 mg Ausgangssubstanz, 450 mg **4a** (21%) und 40 mg **3a** (3%).

Dimethylamino-*p*-benzochinon (1c): 2.70 g 3-Dimethylamino-phenol, 16 g *Fremy*-Salz, SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5): 1.53 g (51%), Schmp. 108–110° (Zers.) (Lit.¹¹): 112° (Zers.).

IR: Übereinstimmend mit dem Literaturspektrum¹¹. — *Elektr.-Spektr.*: 527 nm ($\log \epsilon$ 3.65), 255 Sch (3.92), 226 (4.48).

2-Jod-5-dimethylamino-*p*-benzochinon (3c): 950 mg **6c**, 3 g *Fremy*-Salz, präp. DC (Dichlormethan): 250 mg Ausgangssubstanz, 400 mg **3c** (40%), das aus Dichlormethan/Heptan in schwarzen, rot schillernden Plättchen kristallisiert, Schmp. 112° (Zers.).

$C_8H_8JNO_2$ (277.1) Ber. C 34.68 H 2.91 J 45.80 N 5.06
Gef. C 35.12 H 2.86 J 45.85 N 5.11

Elektr.-Spektr.: 548 nm ($\log \epsilon$ 3.18), 356 (3.51), 323 Sch (3.39), 250 Sch (3.72), 225 (4.12).

Acetamino-*p*-benzochinon (1b): 1.51 g 3-Acetamino-phenol, 8 g *Fremy*-Salz, SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5): 710 mg Ausgangssubstanz, 505 mg **1b** (31%), das aus Dichlormethan/Heptan in orangefarbenen Platten kristallisiert, Schmp. 144–147° (Zers.).

$C_8H_7NO_3$ (165.1) Ber. C 58.18 H 4.27 N 8.48 Gef. C 57.85 H 4.27 N 8.35

Elektr.-Spektr.: 382 nm ($\log \epsilon$ 3.29), 257 (4.17), 224 (4.18).

2-Jod-5-acetamino-*p*-benzochinon (3b): 2.00 g **6b**, 6.5 g *Fremy*-Salz, SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5): 650 mg Ausgangssubstanz, 700 mg **3b** (38%), das aus Aceton/Heptan in orangeroten Plättchen kristallisiert, Schmp. 126–128° (Zers.).

$C_8H_6JNO_3$ (291.1) Ber. C 33.01 H 2.08 J 43.60 N 4.81
Gef. C 33.11 H 2.14 J 43.47 N 4.76

Elektr.-Spektr.: 420 nm Sch ($\log \epsilon$ 2.67), 354 Sch (3.54), 313 (3.96), 250 Sch (3.80), 223 (4.32).

Acetylierung von **3a** mit Acetanhydrid/Schwefelsäure (20 : 1) führt zum gleichen Produkt.

2,6-Dijod-3-acetamino-p-benzochinon (4b): 500 mg **8b**, 1 g *Fremy-Salz*, SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5): 100 mg Ausgangssubstanz, 190 mg **4b** (48%), das aus Aceton/Heptan in derben, roten Nadeln kristallisiert, Schmp. 207 – 209°; ab 212° Zers. unter Gasentwicklung.

C₈H₅J₂NO₃ (416.9) Ber. C 23.05 H 1.21 J 60.87 N 3.36
Gef. C 23.09 H 1.17 J 61.05 N 3.39

Elektr.-Spektr.: 435 nm Sch (log ε 3.04), 370 (3.54), 314 (3.70), 240 Sch (3.89), 215 Sch (4.23).

Acetylierung von **4a** mit Acetanhydrid/Schwefelsäure (20 : 1) führt zum gleichen Produkt.

3b und 4b aus 7b: 1.00 g **7b**, 2 g *Fremy-Salz*, SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5): 300 mg Ausgangssubstanz, 350 mg **3b** (48%) und 100 mg **4b** (8%).

Weitere Oxydationen

Mit Tl(O₂CCF₃)₃ nach *Mc Killop*¹⁴⁾: 1.00 g **8a** in 100 ccm Dichlormethan und 5 ccm Trifluoressigsäure wird mit 6 ccm 0.88 m Tl₂O₃ in Trifluoressigsäure versetzt. Nach 6 Std. wird die rotbraune Lösung mit 200 ccm Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Präp. DC (Dichlormethan) liefert 20 mg **4a** (2.6%), identisch mit dem vorher beschriebenen Produkt.

Aus 500 mg **8b** lassen sich auf diese Art 91 mg **4b** (23%) darstellen. Reinigung durch SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5). Aus **7b** entstehen **3b** und **4b**, die lediglich durch DC nachgewiesen wurden.

Mit CrO₃: 7.80 g **8a** in 300 ccm Essigsäure und 300 ccm Dichlormethan werden mit 1.63 g CrO₃ versetzt. Die tiefbraune Lösung wird nach 30 Min. mit 1 l Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Präp. DC (Dichlormethan) ergibt 42 mg **4a** (0.7%).

Mit H₂O₂: 500 mg **8a** in 50 ccm wasserfreiem Eisessig werden mit 0.5 ccm 30 proz. H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 24 Std. wird die rote Lösung mit 1 l Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Präp. DC (Dichlormethan) liefert 12 mg **4a** (3.1%).

Nach Oxydation mit H₂O₂ in Äthanol nach *Cressman*¹³⁾ oder mit rauchender Salpetersäure zwischen –20 und +20° lässt sich in den Reaktionsansätzen kein **4a** nachweisen.

Jodierung der Chinone

2b aus 1b: 2.40 g **1b** und 6 g Jod werden in 200 ccm Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 300 ccm Wasser, 50 ccm 1/6 m KH₂PO₄-Lösung und 500 mg Kaliumjodat wird 14 Std. gerührt. Extraktion mit Dichlormethan und SC (Dichlormethan/Aceton 95 + 5) liefern 1.55 g **1b** und 1.35 g **2b** (32%), das aus Heptan in seidigen, hellorangefarbenen Nadeln kristallisiert. Schmp. 176 – 177° (Zers.).

C₈H₆JNO₃ (291.0) Ber. C 33.01 H 2.08 J 43.60 N 4.81
Gef. C 33.42 H 2.11 J 43.32 N 4.66

Elektr.-Spektr.: 405 nm (log ε 3.22), 300 Sch (3.02), 261 (4.00), 212 (4.12).

4b aus 3b: 2.30 g **3b** werden wie oben jodiert. Chromatographie des Produktes unter gleichen Bedingungen ergibt neben 1.68 g Ausgangsverbindung 760 mg **4b** (23%), identisch mit dem vorher beschriebenen Produkt.

4a aus 3a: 70 mg **3a** werden in 100 ccm n/100 H₂SO₄ gelöst. Nach Zugabe von 50 mg Kaliumjodat wird eine Lösung von 50 mg Jod in 5 ccm Äther zugegeben und 20 Min. gerührt. Extraktion mit Dichlormethan und präp. DC (Dichlormethan) ergeben 65 mg **4a** (62%). **3a** ist nicht mehr nachzuweisen.

2-Jod-3-dimethylamino-*p*-benzochinon (2c) aus 1c: 450 mg 1c in 300 ccm *n*/100 H₂SO₄ werden nach Zugabe von 300 mg KJO₃ mit einer Lösung von 1.2 g Jod in Äther versetzt. Nach 20 Min. Rühren wird mit Dichlormethan extrahiert. SC (Dichlormethan/Petroläther 8 + 2) liefert 110 mg Ausgangssubstanz und 180 mg 2c (22%), das sich beim Kristallisieren stets zerstellt. Die Spektren werden deshalb sofort von der eingegangten Lösung aufgenommen.

Elektr.-Spektr.: 577 nm (log ε 3.50), 350 Sch (3.03), 270 Sch (3.86), 234 (4.30).

Bei Kristallisationsversuchen aus Dichlormethan/Heptan verbleiben braune harzige Rückstände, aus denen mit Dichlormethan 1c (etwa 35%) und vermutlich 2-Jod-3-methylamino-*p*-benzochinon (2, R¹ = H, R² = CH₃) (etwa 2%) isoliert werden.

C₇H₆JNO₂ Ber. Mol.-Gew. 263.0 Gef. Mol.-Gew. 263 (massenspektrometr.)

IR (KBr): 3280; 1560 (NH), 1670; 1630/cm (C=O).

Im Dünnschichtchromatogramm verhält sich die Verbindung etwas polarer als 2c, sie ist nicht mehr blau wie 2c und 4c, sondern violett wie 3c²⁰. Sie läßt sich nicht jodieren, das Jod muß also an C-2 stehen.

2.6-Dijod-3-dimethylamino-*p*-benzochinon (4c) aus 3c: 750 mg 3c in 500 ccm *n*/100 H₂SO₄ werden wie oben jodiert. SC (Dichlormethan/Petroläther 4 + 6): 150 mg Ausgangssubstanz, 200 mg 4c (18%), das aus Dichlormethan/Heptan in schwarzen, groben Nadeln kristallisiert. Schmp. 99—102° (Zers.).

C₈H₇J₂NO₂ (402.9) Ber. C 23.85 H 1.75 J 62.99 N 3.48
Gef. C 24.32 H 1.73 J 62.08 N 3.55

Elektr.-Spektr.: 589 nm (log ε 3.42), 359 (3.74), 313 (3.69), 255 Sch (3.98), 232 (4.20).

2-Jod-3-amino-*p*-benzochinon (2a): Synthese aus 3-Amino-phenol und Kaliumjodat siehe I. c.²), Schmp. 109—110° (Zers.).

C₆H₄JNO₂ (249.0) Ber. C 28.94 H 1.62 J 50.96 N 5.63
Gef. C 28.78 H 1.67 J 50.65 N 5.55

Elektr.-Spektr.: 506 nm (log ε 3.32), 320 Sch (2.62), 260 (4.01), 216 (4.29).

2a entsteht unter den gleichen Bedingungen aus 2,4-Diamino-phenol-dihydrochlorid (Merck). Die Ausb. beträgt jedoch lediglich 0.3%. Acetylierung von 2a mit Acetanhydrid/Schwefelsäure ergibt in etwa 70 proz. Ausb. 2-Jod-3-acetamino-*p*-benzochinon (2b), identisch mit dem oben beschriebenen Produkt. Daneben entsteht eine rotorangefarbene Substanz in geringer Ausb., die sich während der Chromatographie teilweise in 2b umwandelt. Es sollte sich — entsprechend der Acetylierung von 4a — um 2-Jod-3-diacetamino-*p*-benzochinon (2, R¹ = R² = Ac) handeln.

Außerdem tritt eine farblose Substanz auf, die nicht näher untersucht wurde und Produkt einer Thiele-Acetoxylierung sein dürfte.

Überführung von 4a in 2,6-Dijod-hydrochinon: 150 mg 2,6-Dijod-3-amino-hydrochinon (aus 4a mit Natriumdithionit entsprechend I.c.¹³) werden unter Stickstoffbegasung in 60 ccm einer Mischung aus 1 Teil konz. Schwefelsäure und 4 Teilen 96proz. Äthanol gelöst und bei 4° mit einer Lösung von 45 mg Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 10 Min. bei 10° wird Kupferpulver zugegeben und 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die resultierende rote Lösung wird nach Zugabe von 200 ccm Wasser mit Dichlormethan extrahiert und der eingedampfte Extrakt nach Zugabe von Aktivkohle mit wenig heißem Wasser extrahiert. Aus dem Filtrat kristallisieren beim Abkühlen 18 mg 2,6-Dijod-hydrochinon (12%) in farblosen Nadeln, identisch mit dem nachstehend beschriebenen Produkt.

Synthese von 2,6-Dijod-hydrochinon: Durch Oxydation von Hydrochinondiacetat mit Kaliumjodat in 16proz. Schwefelsäure nach Metzeler³⁰⁾ wurde 2,6-Dijod-p-benzochinon synthetisiert, das mit der von Blatchly beschriebenen Substanz übereinstimmte³¹⁾. Goldgelbe, orange schillernde Plättchen aus Äthanol, Schmp. 180.5—181.5° (Zers.) (Lit.^{17a)}: 180—181°.

Elektr.-Spektr.: 420 Sch nm (log ε 3.16), 372 (3.46), 314 (3.50), 244 (3.93), 212 Sch (4.24), 202 Sch (4.32).

Reduktion mit Schwefeldioxid in währ. Suspension ergibt 2,6-Dijod-hydrochinon. Schmp. 145—146° (Seifert³¹⁾: 144—145°.

³⁰⁾ K. Metzeler, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2554, 3018 (1888).

³¹⁾ Metzeler schlug als Struktur 2,5-Dijod-benzochinon vor, Blatchly et al.^{17a)} bewiesen die m-Stellung der Jodsubstituenten und damit die Identität mit der von R. Seifert, J. prakt. Chem. **28**, 437 (1883), aus p-Nitro-phenol synthetisierten Substanz.