

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

## Die Umsetzung des 1,2-Naphthochinons mit Arylhydrazinen

H.-J. KALLMAYER und C. KRUPPERT

1,2-Naphthochinon (**8**) reagiert mit den Arylhydrazinen **2** in essigsaurer Lösung zu 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazenen **13** bzw. 2-Arylazo-1-naphtholen, wobei keine 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinone **11** erhalten werden. In neutraler, methanolischer Lösung hingegen reagiert 1,2-Naphthochinon (**8**) mit den gleichen Arylhydrazinen **2** zu 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazenen **13** und zu 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinone **11**. Das Entstehen der Arylhydrazone **13** in neutraler Lösung ist bemerkenswert, weil 1,4-Naphthochinon (**1**) in neutraler Lösung mit Arylhydrazinen **2** nicht zu Arylhydrazenen **6** kondensiert und weil Arylhydrazone üblicherweise in saurer Lösung kondensiert werden.

### Reaction between 1,2-naphthoquinone and arylhydrazines

1,2-Naphthoquinone (**8**) reacts with arylhydrazines **2** in acetic solution to give 1,2-naphthoquinone-2-arylhydrazenes **13** and 2-arylazo-1-naphtholes, respectively. 4-Arylhydrazino-1,2-naphthoquinones **11** are not obtained. On the other hand **8** reacts with the same arylhydrazenes **2** in neutral methanolic solution to give **11** and **13**. The formation of **13** is remarkable, because 1,4-naphthoquinone (**1**) does not react with arylhydrazenes **2** in neutral methanolic solution to give **6** and because arylhydrazenes usually are condensed in acidic solution.

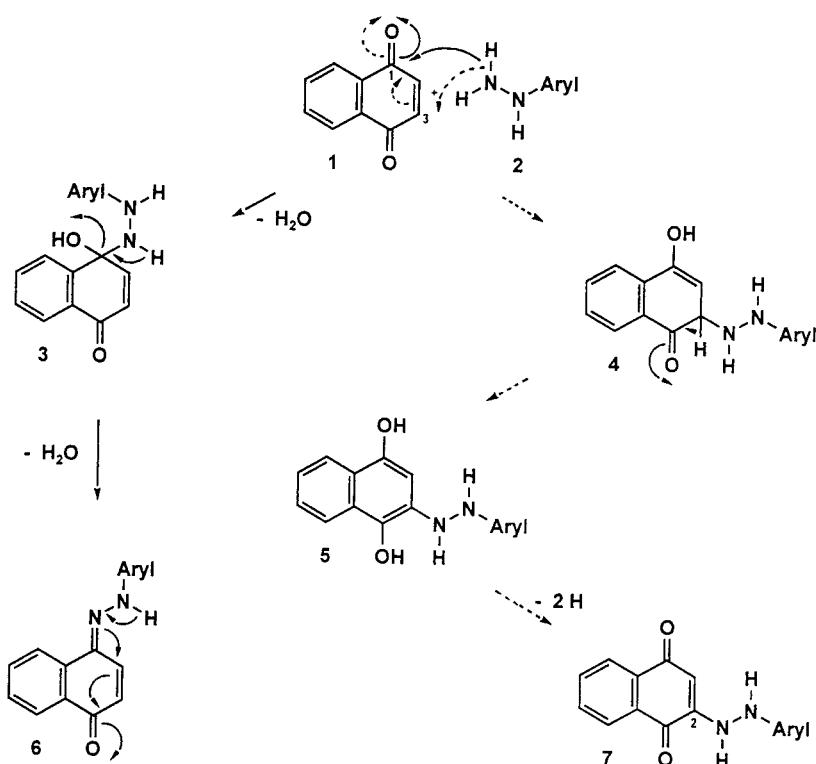
### 1. Einleitung

1,4-Naphthochinon (**1**) addiert in essigsaurer Lösung Arylhydrazine **2** nur direkt an eine seiner Carbonylfunktionen, im Sinne der ausgezogenen Pfeile in Schema 1. Die Dehydratisierung der dabei entstehenden Halbaminale **3** führt zu 1,4-Naphthochinon-1-arylhydrazenen **6** bzw. 4-Arylazo-1-naphtholen, die als einzige Reaktionsprodukte isoliert wurden. In neutraler, methanolischer Lösung hingegen addiert 1,4-Naphthochinon (**1**) die Arylhydrazine **2** offenbar nur vinylog an eine Carbonylfunktion im Sinne

der unterbrochenen Pfeile. Die Aromatisierung der dabei entstehenden vinylogen Halbaminale **4** führt zu 2-Arylhydrazino-1,4-naphthohydrochinonen **5**, die zu 2-Arylhydrazino-1,4-naphthochinonen **7** dehydrieren [1].

In anderem Zusammenhang haben wir 1,2-Naphthochinon (**8**) mit Arylhydrazinen **2** kondensiert und gefunden, dass der in Schema 1 formulierte pH-abhängige Reaktionsverlauf nicht ohne Weiteres auf diese Kondensationen übertragen werden kann, wovon die vorliegende Mitteilung berichtet [2].

Schema 1



## 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Seit langem ist bekannt, dass 1,2-Naphthochinon (8) mit Arylhydrazinen **2** in saurer Lösung zu 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazenen **13** kondensiert, die aus dem jeweiligen Reaktionsansatz ausfallen und bisher als einzige Reaktionsprodukte angesehen werden [3–5]. Die chromatografische Untersuchung und Aufarbeitung dieser Reaktionsansätze soll zeigen, ob 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazone **13** tatsächlich die einzigen Reaktionsprodukte sind oder ob 1,2-Naphthochinon (8) mit Arylhydrazinen **2**, möglicherweise pH-abhängig wie 1,4-Naphthochinon (1), auch vinylog zu 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinonen **11** reagiert, die den 2-Arylhydrazino-1,4-naphthochinonen **7** entsprechen.

### 2.1. Umsetzung von 1,2-Naphthochinon (8) mit Arylhydrazinen **2** in essigsaurer Lösung

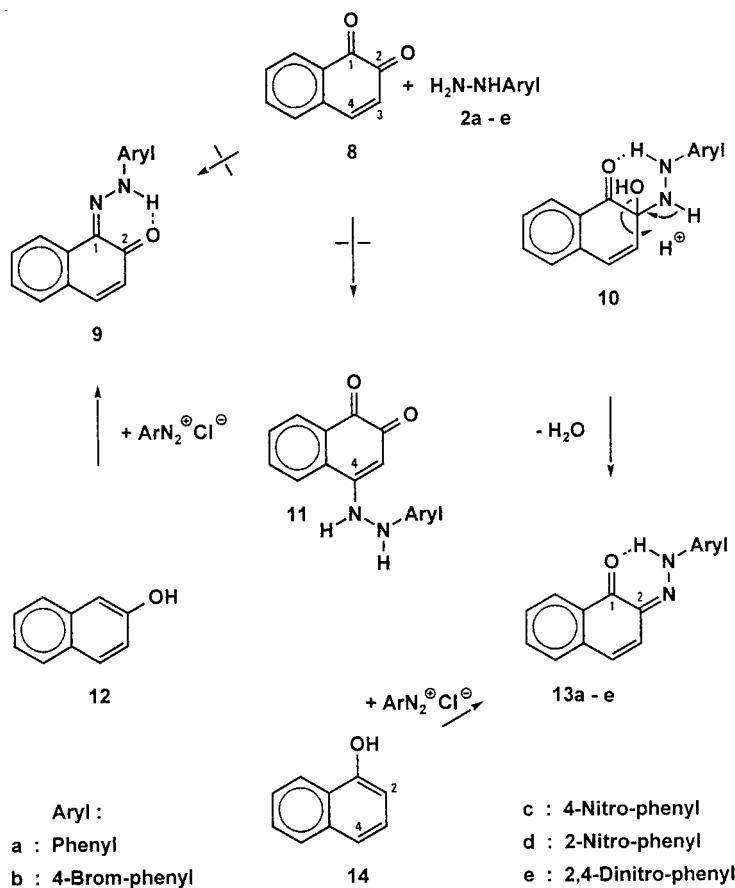
Das gelbe 1,2-Naphthochinon (8) wird mit den farblosen Arylhydrazinen **2a–e** in Eisessig bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei die Reaktionsansätze eine orangerote Farbe annehmen und die roten 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazone **13a–e** ausfallen. Die Arylhydrazone **13** werden zu Vergleichszwecken aus den entsprechenden Aryldiazoniumsalzen und 1-Naphthol (**14**) gegensynthetisiert, im Prinzip literaturbekannt [6], und sc von den in wesentlich höheren Ausbeuten entstehenden, isomeren 4-Arylazo-1-naphtholen getrennt. Dieselben Aryldiazoniumsalze kupplern mit 2-Naphthol (**12**) in hohen Ausbeuten zu roten 1,2-Naphthochinon-1-arylhydrazenen **9**, die dc nachweislich nicht aus **8** und **2a–e** entstehen. Dies ist erwähnens-

wert, weil 4-Dialkylamino-Derivate des 1,2-Naphthochinons (**8**) mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (**2e**) zu den entsprechenden 4-Dialkylamino-Derivaten des 2,4-Dinitrophenylhydrazons **9e** und des 2,4-Dinitrophenylhydrazons **13e** kondensieren [7]. Der dc Vergleich mit auf anderem Wege hergestellten 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinonen **11** zeigt, dass diese unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht aus **8** und **2a–e** entstehen. Die sc gereinigten 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazone **13a–e** sind literaturbekannt, sie werden in ihren Massenspektren durch Molpeaks und in ihren <sup>1</sup>H NMR-Spektren durch die 3,4-H-Dubletts zwischen δ 7,0 und 7,5 charakterisiert.

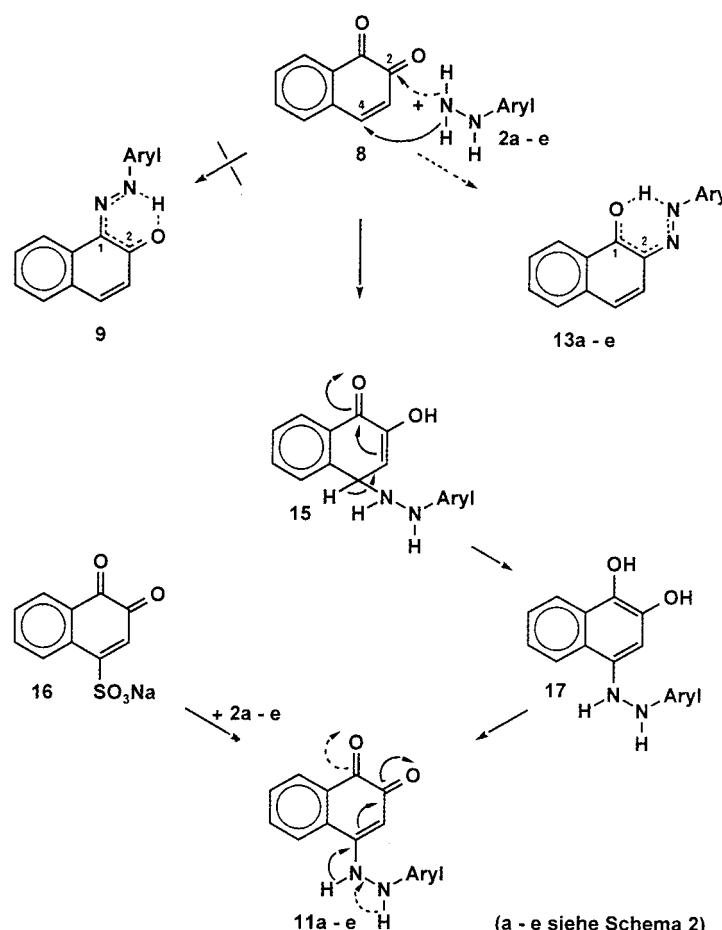
### 2.2. Umsetzung von 1,2-Naphthochinon (8) mit Arylhydrazinen **2** in neutraler, methanolischer Lösung

1,2-Naphthochinon (**8**) wird mit den unprotonierten, nucleophilen Arylhydrazinen **2a–e** in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt. Die gelben Reaktionsansätze nehmen eine orangerote Farbe an und nach einiger Zeit fallen die roten 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinone **11a–e** aus, die auch aus 1,2-naphthochinon-4-sulfonsaurem Natrium (**16**) und den Arylhydrazinen **2** erhalten werden. Die kontinuierliche dc Kontrolle der Reaktionsansätze mit Dichlormethan/Methanol (95 + 5, 9 + 1) zeigt, dass langsam und in geringeren Ausbeuten auch 1,2-Naphthochinon-2-arylhydrazone **13a–e** entstehen, im Unterschied zu den entsprechenden Umsetzungen des 1,4-Naphthochinons (**1**), das mit den Arylhydrazinen **2a–e** in neutraler Lösung nicht zu Arylhydrazenen **6** kondensiert [1]. Eine mögliche Erklärung für das Entstehen der 1,2-Naphthochinon-2-aryl-

Schema 2



Schema 3



hydrazone **13** sehen wir in deren Chelatstruktur, die in Schema 3 formuliert ist und die diesen Arylhydrazen eine besondere Qualität verleiht im Hinblick auf die isomeren, nicht chelatfähigen 1,4-Naphthochinon-1-arylhyclazone **6** in Schema 1 [7]. So sind die Chelate **13** um 3 Zehnerpotenzen weniger OH/NH-acid als die Arylhydrazone **6**, und so ist der Deuteriumaustausch bei **13** selbst in der Siedehitze erschwert [8, 9].

Die isolierten 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinone **11a-e** sind in ihren Massenspektren durch Molpeaks gekennzeichnet und ihre IR-Spektren sprechen dafür, dass sie zumindest im kristallinen Zustand als 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon-4-arylhyclazone vorliegen, deren Entstehen bei **11** in Schema 3 mit ausgezogenen Pfeilen angedeutet ist. 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinone **11** sollten nämlich auf Grund ihrer nicht äquivalenten Carbonylfunktion zwei Carbonylsignale zeigen, die im Spektrum des nicht tautomeriefähigen, **11** entsprechenden, 4-N-Methylanilino-1,2-naphthochinons sehr intensiv bei 1635 und 1695 cm<sup>-1</sup> erscheinen. Die isolierten Arylhydrazone **11** hingegen haben in diesem Bereich nur eine intensive Absorptionsbande bei 1630 cm<sup>-1</sup>. Diese entspricht der Carbonylbande des nicht tautomeriefähigen 1,4-Naphthochinon-1-(*N*-methylphenylhydrazons) bei 1640 cm<sup>-1</sup>. In den <sup>1</sup>H NMR-Spektren der isolierten Arylhydrazone **11** erscheint zwischen  $\delta$  = 6,95 und 7,50 nur ein Singulett, das dem jeweiligen 3-H zugeordnet wird.

Charakteristisch sind auch die beiden Signale der aciden, mit D<sub>2</sub>O austauschbaren NH-/OH-Funktionen, die, in Abhängigkeit von Aryl-substituenten, zwischen  $\delta$  = 7,00 und 16,00 erscheinen. In diesem Zusammenhang ist das

aus 1,2-Naphthohydrochinon und Phenyl diazoniumchlorid hergestellte 4-Phenylazo-1,2-naphthohydrochinon zu erwähnen [10, 11], das, im Sinne der ausgezogenen und der unterbrochenen Pfeile, ein Tautomeres von **11a** ist. Die Verbindung wurde erstmals von Zincke und Wiegand auf anderem Wege hergestellt [12] und ist nach ihrem Schmelzpunkt und ihren spektralen Daten nicht mit **11a** identisch. Möglicherweise liegt es, entsprechend den ausgezogenen Pfeilen, als 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon-4-arylhyclazone vor.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben und Geräte [2]

#### 3.2. 1,2-Naphthochinon-2-arylhyclazone 13a-e

Die Suspension von 5 mmol 1,2-Naphthochinon (**8**) in 50 ml Eisessig wird nach Zugabe von 5 Arylhydrazin **2a-e** 6 h bei Raumtemperatur und Lichtschutz gerührt. Der Reaktionsablauf wird dc mit Dichlormethan/Methanol (95 + 5) oder Dichlormethan/Essigsäureethylester (93 + 7) verfolgt und das ausfallende Reaktionsprodukt gegebenenfalls aus Ethanol umkristallisiert. Die Arylhydrazone **13** sind literaturbekannt: **13a** [13], **13b** [14], **13c** [4], **13d** [15], **13e** [16].

#### 3.3. 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinone 11a-e

Die Lösung von 5 mmol 1,2-Naphthochinon (**8**) in 50 ml Methanol wird nach Zugabe von 5 mmol freiem, nicht protoniertem Arylhydrazin **2a-e** 3 h bei Raumtemperatur und Lichtschutz gerührt. Der Reaktionsablauf wird dc mit Dichlormethan/Methanol (95 + 5 oder 9 + 1) verfolgt und das ausgefallene 4-Arylhydrazino-1,2-naphthochinon **11** aus Dichlormethan umkristallisiert oder mit gleicher Fließmittel nachgereinigt.

##### 3.3.1. 4-Phenylhydrazino-1,2-naphthochinon (**11a**)

Ausbeute: 125 mg (28 % d. Th.) dunkelrote Kristalle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) vom Schmp. 203 °C (Zers.). DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (95 + 5)): R<sub>f</sub> = 0,62. IR

(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320, 3270, 3070, 2920, 1645, 1630, 1615, 1605, 1595.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 7,05 (s, 2 H, 3-H und NH); 7,37–7,42 (m, 3 H, Phenyl-H); 7,48–7,51 (m, 2 H, Phenyl-H); 7,67 (t,  $^3\text{J} = 7,6$  Hz, 1 H, 6 oder 7-H); 7,86 (d,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 1 H, 6 oder 7-H); 8,22 (d,  $^3\text{J} = 7,7$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 8,53 (d,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 8,67 (s, 1 H, NH/OH). UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 (4,20), 270 (sh, 3,84), 294 (sh, 3,78), 332 (sh, 3,70), 479 (4,34). C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Molmasse: ber. 264,3, gef. 264 (ms).

### 3.3.2. 4-(4-Bromphenylhydrazino)-1,2-naphthochinon (11b)

Ausbeute: 248 mg (28% d. Th.) rote Kristalle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) vom Schmp. 157 °C (Zers.) DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9 + 1)): Rf = 0,72. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 2920, 2860, 1640, 1600, 1590.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 7,23 (s, 1 H, 3-H); 7,39–7,57 (m, 5 H, 2', 3', 5', 6' und 6 oder 7-H); 7,65 (s, 1 H, NH); 7,71 (t,  $^3\text{J} = 7,9$  Hz, 6 oder 7-H); 8,14 (d,  $^3\text{J} = 7,3$  Hz, 5 oder 8-H); 8,49 (d,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 5 oder 8-H); 11,02 (s, 1 H, NH). UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 271 (4,29), 303 (sh), 509 (4,26). C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Molmasse: ber. 342,2, gef. 342/344 (ms).

### 3.3.3. 4-(4-Nitrophenylhydrazino)-1,2-naphthochinon (11c)

Ausbeute: 180 mg (23% d. Th.) rote Kristalle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) vom Schmp. 239 °C DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9 + 1)): Rf = 0,83. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3475, 3080, 1610, 1600, 1520.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 7,52 (s, 1 H, 3-H); 7,67–7,69 (m, 3 H, Aryl-H und 6 oder 7-H); 7,74 (dt,  $^3\text{J} = 8,4$  Hz, 1 H, 6 oder 7-H); 8,10 (d,  $^3\text{J} = 6,8$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 8,21–8,23 (m, 2 H, Aryl-H); 8,49 (d,  $^3\text{J} = 8,4$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 10,36 (s, breit, 1 H, NH); 11,43 (s, breit, 1 H, NH). UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 296 (4,06), 366 (4,17), 480 (4,33). C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Molmasse: ber. 309,3, gef. 309 (ms).

### 3.3.4. 4-(2-Nitrophenylhydrazino)-1,2-naphthochinon (11d)

Ausbeute: 254 mg (33% d. Th.) rote Kristalle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) vom Schmp. 256 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9 + 1)): Rf = 0,87. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320, 3080, 1630, 1615, 1605, 1580.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 6,95 (s, 1 H, 3-H); 7,52–7,70 (m, Aryl-H, 6 und 7-H); 8,03 (d,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 7,52–7,70 (m, Aryl-H, 6 und 7-H); 8,03 (d,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 8,15 (d,  $^3\text{J} = 8,0$  Hz, 1 H, Aryl-H); 8,49 (d,  $^3\text{J} = 7,0$  Hz, 1 H, 5 oder 8-H); 10,20 (s, breit, 1 H, NH); 11,30 (s, breit, 1 H, NH). UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 231 (4,26), 284 (4,18), 297 (sh), 377 (3,84), 489 (4,22). C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Molmasse: ber. 309,3, gef. 309 (ms).

### 3.3.5. 4-(2,4-Dinitrophenylhydrazino)-1,2-naphthochinon (11e)

Ausbeute: 283 mg (32% d. Th.) rote Kristalle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) vom Schmp. 350 °C. DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (95 + 5)): Rf = 0,87. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3490, 3080, 1615, 1600, 1590, 1520.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d, ppm): 7,00 (s, 1 H, 3-H); 7,57 (t,  $^3\text{J} = 7,4$  Hz, 1 H, 6 oder 7-H); 7,85 (t,  $^3\text{J} = 7,9$  Hz, 1 H, 6 oder 7-H); 8,31 (d,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz, 1 H, 6 oder 8-H); 8,43–8,59 (m, 3 H, 5', 8' und 5 oder 8-H); 8,96 (d,  $^4\text{J} = 2,5$  Hz, 1 H, 3'-H); 16,00 (s, breit, 1 H, NH). UV/Vis (CH<sub>3</sub>OH, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 272 (4,05), 371 (4,06), 490 (4,26). C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, Molmasse: ber. 354,3, gef. 354 (ms).

## Literatur

- 1 Kallmayer, H.-J.; Kruppert, C.: *Pharmazie* **47**, 483 (1992)
- 2 Kallmayer, H.-J.; Bock, U.: *Pharmazie* **54**, 422 (1999)
- 3 Noelting, E.; Grandmoujin, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24**, 1592 (1891)
- 4 Bamberger, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 513 (1897)
- 5 Deorha, D. S.; Mukarji, S. K.: *Indian. J. Chem.* **40**, 899 (1963)
- 6 Bamberger, E.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **28**, 837, 1887 (1895)
- 7 Kallmayer, H.-J.; Bock, U.: *Pharmazie* **53**, 307 (1998)
- 8 Schindelhütte, K. H.: *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Bd. 10/3, S. 223, Stuttgart 1965
- 9 Cox, R. A.; Buncel, E. in Patai, S.: *The Chemistry of the hydrazo, azo, and azoxy groups*, part 2, S. 840, London 1975
- 10 Canady, W. J.; Roe, J. H.: *J. biol. Chem.* **220**, 563 (1956)
- 11 MacGregor, P. T.; Simon, M. S.: *J. Org. Chem.* **54**, 4719 (1989)
- 12 Zincke, Th.; Wiegand, P.: *Liebig's Ann. Chem.* **286**, 58 (1895)
- 13 Zincke, Th.; Bindewald, H.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 3026 (1884)
- 14 Schreiber, J.; Socha, J.; Rotschein, K.: *Collect Czech. Chem. Commun.* **35**, 857 (1970)
- 15 Zincke, Th.; Meinberg, F.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18**, 1888 (1885)
- 16 Weiss-Berg, E.; Wizinger, R.: *Helv. Chim. Acta* **40**, 1056 (1957)

Eingegangen am 14. März 2000  
Angenommen am 22. April 2000

Prof. Dr. H.-J. Kallmayer  
Postfach 11 50  
D-66041 Saarbrücken