

Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum
Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica

Václav Stučka; Zdeněk Stránský

Oxazine als Säure-Base-Indikatoren. II. Synthese von Derivaten 9-Dimethylamino
9H-benzo(a)phenoxazonium-chlorids

Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica, Vol.
7 (1966), No. 1, 251--256

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/119856>

Terms of use:

© Palacký University Olomouc, Faculty of Science, 1966

Institute of Mathematics of the Academy of Sciences of the Czech Republic provides access to digitized documents strictly for personal use. Each copy of any part of this document must contain these *Terms of use*.



This paper has been digitized, optimized for electronic delivery and stamped with digital signature within the project *DML-CZ: The Czech Digital Mathematics Library* <http://project.dml.cz>

*Katedra organické, analytické a fyzikální chemie přírodovědecké fakulty
Vedoucí katedry: prof. RNDr. et CSc. Eduard Ružička*

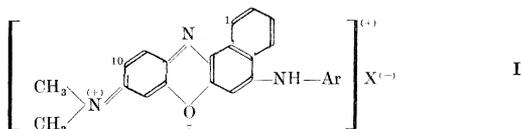
OXAZINE ALS SÄURE-BASE — INDIKATOREN. II
SYNTHESE VON DERIVATEN
9-DIMETHYLAMINO 9H-BENZO(a)
PHENOXAZONIUM-CHLORIDS

VON VÁCLAV STUŽKA UND ZDENĚK STRÁNSKÝ

(Eingelangt am 1. Juni 1965)

Diese Arbeit befasst sich mit der Darstellung einiger Derivate des 9-Dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchlorids (Meldolablauf) mit aromatischen Aminen. Es wurden demnach 5-Arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchloride (I) gewonnen. Diese Stoffe verhalten sich als Säure-Base und Oxydation-Reduktion Indikatoren.

Die ersten Derivate des 9-dimethylamino-9H-benzo(a)-phenoxazoniumchlorids (Meldolablauf) wurden von Hirsch und Kalkhoff², Witt³, Nietzki und Bossi^{4,5}, Gnehm und Rübel⁶, Kehrmann und Herzbaum⁷ hergestellt. Die von ihnen dargestellten Verbindungen I (Formel I) enthielten als Arylgruppe Phenyl, 1-Naphthyl, p-Tolyl, p-Dimethylaminophenyl und p-Sulfophenyl.



In dieser Zeit war deren Darstellung auf die Benützung in der Farbenindustrie eingestellt. In der letzten Zeit wurde wieder die Aufmerksamkeit auf diese Stoffe mit einer chemotherapeutischen Wirkung^{8,9,10,11,12} gelenkt.

Unser Ziel war ein Studium der angeführten Verbindungen als Indikatoren¹. Eine der Fragen, welche zu lösen trachteten, war der Einfluss der Gruppe-Ar (I) auf die Dissoziationskonstante des Indikators. Zu diesem Zweck haben wir eine Reihe neuer Derivate vorbereitet.

Zur Synthese von Farbstoffen der Struktur I stehen drei Verfahren zur Verfügung:

1. Aminierung des Meldolablaufs durch zuständiges aromatisches Amin^{2,3}.
2. Reaktion von 4-Arylamino-1,2-naphthochinon mit 2-Amino-5-dimethylaminophenol³.

3. Kondensation von 5-Dimethylamino-2-nitrosophenol mit N-Arylnaphtylamin⁵.

Wir benützten ausschliesslich die erste Methode.

Experimenteller Teil

Meldolablauf wurde auf übliche Art vorbereitet¹¹.

Aromatische Amine waren Erzeugnisse des VE-Betriebes LACHEMA oder wurden nach bekannten Methoden hergestellt.

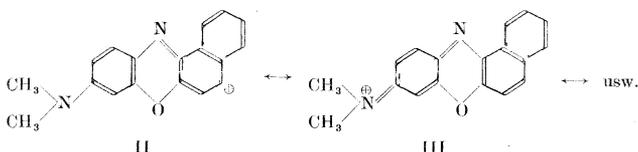
5-Arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchloride. 2 g (0,0065 Mol) Meldolablauf wurden in 25 ml 96 % Äthanol aufgelöst. Der erwärmten Lösung wurde ein 1,1 facher Molarüberschuss aromatischenamins beigefügt. Die Mischung wurde eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht, dann der Kristallisation überlassen. Der ausgeschiedene kristalline Niederschlag wurde nach 24 Stdn. abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Die Ausbeute der Rohprodukte bewegte sich in breiten Grenzen von 23—90 %. Die Rohprodukte wurden aus Äthanol oder Äthanol-Chloroform (7 : 3) umkristallisiert. Bei der Darstellung der freien Base wurde nach der Reaktionsbeendigung eine äquimolare Menge von Ammoniumhydroxyd zugesetzt. Der weitere Fortgang war derselbe. Basen wurden aus Toluol kristallisiert.

5-(2,4-dinitroanilino)-7-dimethylaminophenoxazoniumchlorid wurde analog vorbereitet, es wurde nur in das Reaktionsgemisch 1 g wasserfr. Natriumacetat zugesetzt.

Auf ihre Reinheit wurden die dargestellten Präparate durch Elementaranalyse, Papierchromatographie und Dünnschichtchromatographie geprüft. Durch Papierchromatographie wurde nach den Ausgangsstoffen vor allem nach Meldolablauf gesucht. Die R_f des Meldolablaufs und der Produkte unterscheiden sich scharf voneinander, wie es aus der Tabelle I, wo auch die anderen Ergebnisse zusammengefasst sind, sichtbar ist.

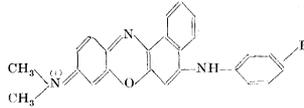
Ergebnisse und Diskussion

Die Reaktion des Meldolablaufs mit aromatischen Aminen ist schon lange bekannt. Das Meldolablauf können wir durch grössere Zahl Mesomerieformeln, z.B. durch II, III, usw., formulieren.



Im sauren Medium (in Form von Salz) nähert sich der tatsächliche Zustand des Moleküls am meisten der durch die Formel III wiedergelegten Form.

Tabelle I
Substituierte 9-dimethylamino-9H-benzo(a)-phenoxazoniumchloride



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analysen		Chromatographie		Ausbeute ^{e)} %	
				ber.	gef.	R ₁ ^{f)}	R ₂ ^{f)}		
1	4-OH	C ₂₄ H ₂₀ N ₃ O ₃ Cl · H ₂ O	435,9	N	9,64	9,84	—	0,36	37 ^{g)}
2	3-Br	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₃ OCl · 2 H ₂ O	516,8	N	8,13	8,13	0,93	0,49	74 ^{h)}
3	4-Br	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₃ OCl	480,8	C	59,96	60,26	0,93	0,50	78 ^{h)}
				H	3,98	4,29			
				N	8,74	8,76			
4	3-I	C ₂₄ H ₁₉ IN ₃ OCl · 2 H ₂ O	563,8	N	7,45	7,20	—	0,50	76 ⁱ⁾
5	4-I	C ₂₄ H ₁₉ IN ₃ OCl · 2 H ₂ O	563,8	N	7,45	7,12	0,90	0,51	83 ⁱ⁾
6	4-CHO	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₃ Cl · 2 H ₂ O	465,9	N	9,02	8,79	0,87	0,46	42 ^{j)}
7	2-COOH	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl	445,9	N	9,42	9,49	0,80	0,14	85 ^{j)}
8	3-COOH	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl · 1 1/2 H ₂ O	472,9	C	63,49	63,58	0,86	0,03	67 ^{j)}
				H	4,91	5,21			
				N	8,88	9,06			
9	4-COOC ₂ H ₅	C ₂₈ H ₂₄ N ₃ O ₃ Cl · 3 H ₂ O	528,0	N	7,96	7,61	0,87	0,53	52 ^{k)}
10	3-NO ₂	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ Cl · 1/2 H ₂ O	455,9	C	63,23	63,49	0,86	0,58	88 ^{l)}
				H	4,42	4,30			
				N	12,29	12,27			
11	4-NO ₂	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ Cl · 1/2 H ₂ O	455,9	N	12,29	12,23	0,84	0,68	84 ^{l)}
12	3,4-di-NO ₂	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ O ₃ Cl	491,9	N	14,24	14,01	—	0,46	74 ^{l)}
13	2-OCH ₃	C ₂₆ H ₂₄ N ₃ O ₃ Cl	445,9	N	9,42	9,34	—	—	47 ^{m)}
14	2,3,4-H	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ O · H ₂ O ⁿ⁾	383,4	C	75,17	75,18	0,87	0,42	57 ⁿ⁾
				H	5,52	5,43			
				N	10,96	11,14			
15	2-CH ₃	C ₂₆ H ₂₂ N ₃ OCl	415,9	N	10,10	9,87	0,91	0,45	43 ^{o)}
16	3-CH ₃	C ₂₆ H ₂₂ N ₃ OCl	415,9	N	10,10	9,83	0,89	0,45	52 ^{o)}
17	4-CH ₃	C ₂₆ H ₂₂ N ₃ O ^{p)}	379,5	N	11,08	11,31	0,88	0,47	47 ^{o)}
18	3-OH	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₃ Cl · 2 H ₂ O	453,9	N	9,26	8,87	—	0,40	34 ^{q)}
19	4-OCH ₃	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₃ Cl · H ₂ O	449,9	N	9,34	9,53	—	0,46	35 ^{q)}
20	3-Cl	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₃ OCl · 2 H ₂ O	472,4	N	8,89	8,57	0,89	0,48	76 ^{r)}
21	4-Cl	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₃ OCl	436,3	N	9,63	9,43	0,90	0,49	90 ^{r)}
22	4-COOH	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₃ Cl	445,9	N	9,42	9,46	0,81	0,04	80 ^{r)}
23	3-OH, 4-COOH	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl	461,9	N	9,09	9,29	0,81	—	74 ^{s)}
24	2,5-diCl	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ OCl · H ₂ O	488,8	N	8,59	8,82	—	0,74	63 ^{t)}
25	2-pyridyl	C ₂₅ H ₁₉ N ₄ OCl · HCl	439,4	N	12,75	12,69	0,81	0,37	70 ^{t)}

Stoffe 1—13 wurde bisher noch nicht dargestellt.

^{a)} Chromatographie auf Whatmannpapier Nr. 1 bei 22 ± 1 °C, System: n-Butanol-Essigsäure-Wasser 4 : 1 : 5, Laufzeit 16 Stdn. R₁-Wert von Meldolablauf ist 0,67, von 9-dimethylamino-5-H-benzo(a)phenoxazon-(5) 0,92.

^{b)} Dünnschichtchromatographie auf Al₂O₃-Schichte (Aluminiumoxid-Reanal, 2. Brockmanngrad, desaktiviert durch 5 Gew.-% konz. HCl). Farbstoffe wurden in der Form von Chlorid im System Benzol-Äthanol 8 : 2 getrennt. Dauer 50 min. R₁-Wert von Meldolablauf ist 0,26, von 9-dimethylamino-5-H-benzo(a)phenoxazon-(5) 0,89.

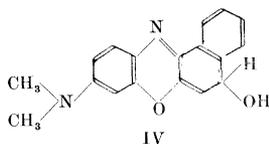
^{c)} Ausbeuten der Rohprodukte.

^{d)} Es wurden freie Basen hergestellt, aus Toluol umkristallisiert.

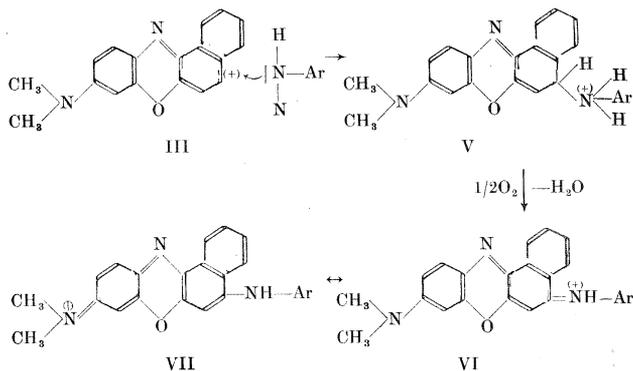
^{e)} Der Stoff wurde aus 96% Äthanol umkristallisiert.

^{f)} Der Stoff wurde aus Äthanol-Chloroform (7 : 3) umkristallisiert.

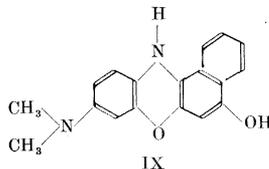
Hantzsch¹⁵ machte auf die Existenz der echten Pseudobase von Meldolablu (IV) aufmerksam, welche sofort nach



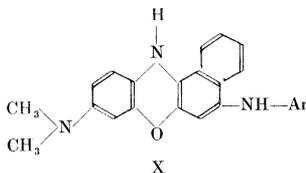
Zufügen einer starken Base (KOH) zum Chlorid des Meldolablaus erfolgt. Wenn wir die Konzentration der OH⁻ Ionen klein halten, z. B. durch Zugabe eines geeigneten Puffers, ist es möglich, die Pseudobasebildung spektrophotometrisch zu verfolgen. Bei der Pseudobasebildung (und analog bei Reaktion mit aromatischem Amin als nukleophilem Reagens) kommt im Augenblick der Reaktion die mesomere Form II zur Geltung. Es entsteht wahrscheinlich vorübergehend eine Pseudobase (V), welche durch Oxydation in Salz des zuständigen Arylaminoderivats VI, bzw. VII übergeht. In saurem Medium kommt es zu keiner Reaktion. Es ist nämlich nötig solchen pH-Wert einzuhalten, bei dem das aromatische



Amin nicht protonisiert wird. Wenn wir die Reaktionsdauer verlängern, entsteht 9-Dimethylamino-5H-benzo(a)phenoxazin-(5) (VIII)¹⁶, welches auch im stark alkalischen Medium durch



Oxydation der echten Pseudobase entsteht. Hantzsch¹⁵ setzte voraus, dass sich die Pseudobase (IV) in einem tautomeren Gleichgewicht mit reduzierter Form 9-Dimethylamino-5H-benzo(a)phenoxazin(-5) (IX) befindet. Die Pseudobase nimmt Luftsauerstoff nur sehr zaghaft und sehr langsam auf. Dagegen wird die reduzierte Form IX im alkalischen Medium augenblicklich in den Stoff VIII oxydiert. Wenn das von Hantzsch angeführte tautomere Gleichgewicht existieren sollte, müsste auch die Pseudobase verhältnismässig rasch Luft aufnehmen. Die reduzierte Form (X) wird durch Luftsauerstoff sauerstoff augenblicklich oxydiert.



Die Entstehung des Nebenproduktes VIII kann man dadurch beschränken, dass man die Reaktion im wasserfreien Medium durchführt. Bei der Darstellung des 2,4-Dinitroarylaminderivats von Meldolablauf haben wir das Medium von äthanol-wasserfr. Natriumacetat benützt. Im saueren und neutralen Medium war es unmöglich dieses Derivat herzustellen. Offensichtlich deswegen, weil der starke Effekt der Nitrogruppen allzusehr das freie Elektronenpaar der Aminogruppe abnimmt. In alkoholischer Lösung und in Anwesenheit von wasserfreiem CH_3COONa kann man auf die Existenz eines Anions von 2,4-Dinitroanilin schliessen, welches bereit ist an der Reaktion teilzunehmen.

Wie aus Tab. I ersichtlich ist, kommt es bei der Chromatographie in dem angeführten System zur vollkommenen Abtrennung des Meldolablauf von den Endprodukten. Die Absonderung des Nebenproduktes 9-Dimethylamino-5H-benzo(a)phenoxazin(-5) ist aber nicht vollkommen. Es wurde daher die Dünnschichtchromatographie benützt, wo man in allen Fällen eine vollkommene Trennung erzielte. Alle R_f -Werte wurden auf 9-Dimethylamino-5-anilino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchlorid als Standard korrigiert. Die Stoffe, welche in der Tab. I unter der Nr. 14 und 17 angeführt sind, wurden als freie Basen dargestellt. Zu deren Identifikation ist der Schmelzpunkt² mit den 256 °C und 250 °C angeführt. Von uns festgestellte Werte korrigierter Schmelz-

пункте waren 256 °C und 263—265 °C. Wir sind aber der Ansicht, dass die Schmelzpunkte kein geeignetes Mittel zur Kontrolle der Reinheit und zur Identifikation sind, da sie von der Geschwindigkeit der Erwärmung abhängig sind und da bei der Feststellung des Schmp. unter Mikroskop Zersetzungsprodukte schon vor dem Schmelzen entstehen.

Das in den Summenformeln angegebene Wasser ist in Molekülen sehr fest gebunden und seinen Inhalt kann man bei 150 °C feststellen. Die Präparate wurden daher vorwiegend vor der Abschaffung dieses Wassers analysiert.

LITERATUR

- [1] *J. Mitt.: Stučka, V., Stránský, Z., Ružička, E.:* Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **28**, 1399 (1963).
- [2] *Hirsch, R., Kalkhoff, F.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, 2992 (1890).
- [3] *Witt, O. N.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, 2247 (1890).
- [4] Cassella & Co D. R. P. 56722.
- [5] *Nietzki, R., Bossi, A.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, 2994 (1892).
- [6] *Gnehm, R., Rübel, E. A.:* J. prakt. Chem. **64**, 497 (1902).
- [7] *Kehrmann, F., Herzbaum, A.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **50**, 873 (1917).
- [8] *Lewis, M. R., Goland, P. P., Slowiter, H. A.:* Cancer Research **9**, 736 (1949).
- [9] *Crossley, M. L., Dreisbach, P. F., Hoffmann, C. M., Parker, R. P., Turner, R. J.:* J. Amer. chem. Soc. **74**, 573, 578, 584 (1952).
- [10] *Clapp, R. C., Clark, J. H., English, J. P., Fellows, C. E., Crotz, R. E., Shepherd, R. G.:* J. Amer. chem. Soc. **74**, 1989 (1952).
- [11] *Yasui, T.:* Ann. Research Inst. Tuberc., Kanazawa Univ. **11**, 265 (1953).
- [12] *Seng, K., Shirley, D. A.:* J. Org. Chem. **26**, 3861 (1961).
- [13] *Kehrmann, F.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 3605 (1905).
- [14] *Meldola, R.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **12**, 2065 (1879).
- [15] *Hantzsch, A.:* Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 2143 (1905).
- [16] *Thorpe, J. F.:* J. chem. Soc. **91**, 324 (1907).

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРКАЗИНОВ В КАЧЕСТВЕ АЦИДОБАЗИЧЕСКИХ ИНДИКАТОРОВ ПРИ СИНТЕЗЫ ДЕРИВАТОВ 9-ДИМЕТИЛАМИНО-9Н-БЕНЗО ФЕНОКСАЗОНИИУМХЛОРИДА

ВАЦЛАВ СТУЖКА И ЭДЕНЕК СТРАНСКИ

В настоящей работе описывается подготовка некоторых дериватов 9-диметиламино-9Н-бензо(а)феноксазонимхлорида (голубого Меллоли) с ароматическими аминами. Таким способом были получены 5-ариламино-9-диметиламино-9Н-бензо(а)феноксазонимхлориды. Эти красители ведут себя как ацидобазические индикаторы.