Zur Synthese von substituierten Phenazinen aus Benzofurazanoxid und Hydrochinonen [1]

Synthesis of Substituted Phenazines from Benzofurazanoxid and Hydroquinones [1]

A. Römer* und M. Sammet

Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln, Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

Z. Naturforsch. **38b**, 866–872 (1983); eingegangen am 28. Februar 1983

Phenazine, Synthese, Hydrochinone

The sterical course of the formation of substituted phenazines from benzofurazanoxid and hydroquinone derivatives was investigated. The additional functional group of the hydroquinone determines the substitution pattern and the product ratio of the phenazines formed.

Bei der Synthese von substituierten Phenazinen müssen die Substituenten in den zum Aufbau des heterocyclischen Grundkörpers verwendeten aromatischen Vorstufen bereits enthalten sein. Elektrophile Substitutionen am Phenazin gelingen, wenn überhaupt, nur in unbefriedigender Ausbeute und führen zu Isomerengemischen [2].

Zwei gangbare Synthesewege sind bisher für substituierte Phenazine beschrieben worden, die beide die Bildung des heterocyclischen Ringes des Grundkörpers beinhalten [3–6]:

Schema I. Synthese von substituierten Phenazinen.

Besonderes Interesse fand die einstufige Synthese II, die von Benzofurazanoxid und Hydrochinonen ausgehend, in guten Ausbeuten direkt zu definierten Di-N-Oxiden der 2-Hydroxyphenazine führt [3–6]. Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Chemie und Biochemie der Phenazine [8] synthetisierten wir Phenazinderivate auch nach dieser Methode und erhielten in Abhängigkeit von der Art des Substituenten des Hydrochinons unterschiedliche Substitutionsmuster und Isomerengemische.

Die Literaturangaben über die Syntheseprodukte aus derartigen Umsetzungen waren widersprüchlich und ergaben kein einheitliches Bild [4–6]. So fanden wir bei der Reaktion von Carbomethoxyhydrochinon mit Benzofurazanoxid ausschließlich 1-Carbomethoxy-2-hydroxyphenazindi-N-oxid, während Abu El-Haj und Mitarbeiter [6] von 2-Carbomethoxy-3-hydroxyphenazindi-N-oxid als einzigem Produkt berichteten, und bei der entsprechenden Herstellung von Chlorphenazinen erhielten wir nicht wie von Ley *et al.* [5] angegeben, ein einheitliches Produkt, sondern ein Gemisch von drei Isomeren.

Als Mechanismus für diese Kupplungsreaktion wurde von El-Haj *et al.* [6] der nucleophile Angriff eines Phenolat-anions am Stickstoff des Furazan-systems unter Ausbildung eines Nitroso-Anions angegeben. Dieses stabilisiert sich seinerseits durch Übertragung der negativen Ladung auf ein Sauerstoffatom der Hydrochinoneinheit. Anschließendes Protonieren und Eliminieren von Wasser führt so zu den Phenazindi-N-oxiden.

Schema II. Mechanismus der Kupplungsreaktion von Benzofurazanoxid und Hydrochinon.

* Sonderdruckanforderungen an Dr. A. Römer.

Diesen Mechanismus zugrundelegend kann ein Substituent R im Hydrochinon, wie im folgenden Schema III gezeigt, alle drei möglichen Positionen relativ zu der Hydroxylfunktion am C-2 der Phenazine einnehmen.

Schema III. Substituentenanordnungen bei den Phenazinen, die aus den unterschiedlich formulierten Hydrochinonanionen folgen.

Um Vorhersagen über die zu erwartenden Produkte treffen zu können, untersuchten wir den dirigierenden Einfluß der Substituenten R. Dabei wurden sowohl Elektronen liefernde als auch abziehende Substituenten eingesetzt. Wie Tab. I zeigt,

Tab. I. Reaktionsprodukte der Umsetzung von Benzofurazanoxid mit R-substituierten Hydrochinonen.

Substituent R	Substitutionsmuster			Verlust von R
	1,2	2,3	2,4	
OCH ₃	—	100	—	—
CH ₃	—	66	33	—
Br	—	15	15	70
Cl	33	33	33	—
CO ₂ CH ₃	100	—	—	—
COCH ₃	100	—	—	—
CN	100	—	—	—
CO ₂ H	—	—	—	100

Die Zahlen geben die prozentuale Zusammensetzung der gebildeten Phenazingemische an.

finden wir eine klar dirigierende Wirkung der Substituenten, wenn man diese nach ihren Hammett-Konstanten ordnet. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbildung zwischen dem Substituenten und einer Hydroxylgruppe des Hydrochinons scheint den sterischen Verlauf der Reaktion nicht zu beeinflussen, wie ein Vergleich der Umsetzungen mit Cyanhydrochinon einerseits und Acetyl- und Carbomethoxyhydrochinon andererseits zeigte.

Die Gesamtausbeuten an Phenazindi-N-oxiden und die Reaktionsgeschwindigkeiten nahmen erwartungsgemäß ab, wenn man von Elektronen abgebenden zu Elektronen aufnehmenden Substituenten überging. Man kann dies mit der Ausbildung der in dem Schema formulierten anionischen Zwischenstufen rationalisieren, deren nucleophiler Angriff am Benzofurazanoxid die Geschwindigkeit der Reaktion bestimmt. Einen vollständigen Verlust des Substituenten beobachteten wir bei Verwendung von Gentsisinsäure (Carboxyhydrochinon), und im Fall des Bromhydrochinons konnte neben 2-Hydroxyphenazin-5.10-dioxid als Hauptprodukt nur wenig an Brom enthaltenden Phenazinen isoliert werden.

Die Abspaltung der Substituenten erfolgte in beiden Fällen nicht in einer vorgelagerten Zersetzungsreaktion etwa zum Hydrochinon, das dann zu 2-Hydroxyphenazindi-N-oxid führen würde. In Abwesenheit von Benzofurazanoxid konnte unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen weder in der alkalischen Lösung von Gentsisinsäure noch der von Bromhydrochinon als Zersetzungsprodukt Hydrochinon nachgewiesen werden.

Da in alkalischer Lösung die Hydrochinone sich unter Einwirkung von Luftsauerstoff leicht zu stark gefärbten Zersetzungsprodukten umwandeln, wurden die Umsetzungen mit Benzofurazanoxid in Schutzgasatmosphäre durchgeführt, was im Durchschnitt zu einer Ausbeuteverbesserung von etwa 5% führte.

Das nach Ansäuern mit Essigsäure ausfallende Rohprodukt mußte, um Ausbeuteverluste zu vermeiden, mindestens eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt werden. Augenscheinlich verlief die Wasserabspaltung, die zu dem Phenazinsystem führt, recht langsam. Wir untersuchen derzeit, ob sich hier Zwischenprodukte fassen lassen, die den formulierten Mechanismus weiter stützen können.

Zur Vereinheitlichung und zur besseren Charakterisierung der Reaktionsprodukte wurden in den meisten Umsetzungen die stark gefärbten N-Oxide

nur mit kaltem Aceton gewaschen und gleich weiter mit Pd/H₂ reduziert, da zum Teil Gemische aus Di- und den verschiedenen Mono-N-Oxiden vorlagen. Die so erhaltenen Phenazine ließen sich wegen der erheblich besseren Löslichkeit leichter chromatographieren und, falls erforderlich, derivatisieren.

In Tab. I sind die Ergebnisse der Umsetzungen zusammengefaßt. Elektronen liefernde Substituenten wie die Methoxygruppe lenkten die Reaktion so, daß ausschließlich 2,3-disubstituierte Phenazine entstanden. Verwendung von Substituenten, die die Elektronendichte nur wenig erhöhen oder erniedrigen (CH₃, Cl, Br) führte zu Isomerengemischen. Elektronendichte abziehende Reste (CO₂CH₃, COCH₃, CN) fanden sich einheitlich in 1,2-disubstituierten Phenazinen wieder.

Mit Hilfe dieser Ergebnisse kann man abschätzen, welche Reaktionspartner zu einheitlichen Produkten führen und welche nicht. Darüber hinaus lassen sich Vorhersagen treffen, welche Isomere bei diesem Syntheseweg zu erwarten sind.

Experimenteller Teil

Massenspektren: Finnigan 3200 (70 eV) mit Datensystem 6100; Varian MAT 212 (80 eV).

¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 und Bruker WP 60, die δ -Werte sind in (ppm) angegeben.

IR-Spektren: Perkin-Elmer 720.

UV-Spektren: Beckman Modell 25.

Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck).

HPLC: Polygosil 60-D 10 (Macherey-Nagel).

DC: Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator auf Al-Folien (Merck).

Die Mischungsverhältnisse der chromatographischen Laufmittel sind in Volumeneinheiten angegeben.

Umsetzung von Methylhydrochinon mit Benzofurazanoxid

5,44 g (0,04 mol) Benzofurazanoxid (EGA-Chemie, Steinheim) wurden zusammen mit 4,96 g (0,04 mol) Methylhydrochinon (EGA-Chemie) in 50 ml Methanol in N₂-Atmosphäre gelöst. In diese Lösung trug man 0,08 g (0,002 mol) pulverisiertes Natriumhydroxid ein und rührte das Gemisch 4 h bei Raumtemperatur. Anschließend säuerte man mit Essigsäure an und verrührte 1 h. Das ausgefallene, rote Produktgemisch wurde abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet. 5,43 g (56%) Rohausbeute. Zur Charakterisierung wurde ein NMR-Spektrum in D₂O/NaOD aufgenommen, das bei 2,9 ppm und 2,4 ppm die Singulets der

Methylgruppen der isomeren Hydroxymethylphenazindi-N-oxide im Intensitätsverhältnis 1:2 zeigte. Zur weiteren Charakterisierung wurde methyliert.

Methylierung der Hydroxy-methylphenazindi-N-oxide

100 mg des Rohproduktes wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit einem Überschuß von etherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen gelassen. Nach Abziehen der Lösungsmittel wurde an Kieselgel chromatographiert (LM: Ethylacetat/CCl₄ 2:1). Es wurden in folgender Reihenfolge eluiert:

3-Methoxy-1-methylphenazin-5-N-oxid

Orange Kristalle; Schmp. 167 °C. UV (MeOH): 223 nm (10600), 274 nm (63600), 376 nm (8900), 438 nm (6100). IR (KBr; cm⁻¹): 2930; 1620; 1600; 1585; 1475; 1400; 1375; 1340; 1290; 1275; 1240; 1205; 1180; 1145; 1110; 1035; 870; 825; 760. NMR (CDCl₃): 2,85, br s (Ar-CH₃); 4,05 s (O-CH₃); 7,37, dq 2,7/1,0 Hz (H-2); 7,8, m (H-7, H-8); 7,87, d 2,7 Hz (H-4); 8,3, m (H-9); 8,75, m (H-6). MS (*m/z*): 240 (M⁺); 224 (M-O); 211; 210; 195; 194; 193; 181; 180. Danach wurde in sehr geringer Menge ein Gemisch zweier Methoxymethylphenazinmono-N-oxide (MS (*m/z*): 240; M⁺) eluiert.

3-Methoxy-2-methylphenazin-10-oxid

NMR (CDCl₃): 2,50, br.s (Ar-CH₃); 4,07, s (O-CH₃); 7,42, s (H-4); 7,8, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-6); 8,57, br.s (H-1); 8,8, m (H-9). MS (*m/z*): 240 (M⁺); 224 (M-O); 209; 197; 193; 181.

3-Methoxy-1-methylphenazin-5,10-dioxid

NMR (CDCl₃): 3,17, br.s (Ar-CH₃); 4,05, s (O-CH₃); 7,17, br.d ~2,7 Hz (H-2); 7,8, m (H-7, H-8); 8,00, d 2,7 Hz (H-4); 8,8, m (H-6, H-9). MS (*m/z*): 256 (M⁺); 241 (M-CH₃); 240 (M-O); 224 (M-2 × O).

3-Methoxy-2-methylphenazin-5,10-dioxid

Hellrote Kristalle, Schmp. > 230 °C. UV (MeOH): 227 nm (8300); 292 nm (43700); 410 nm (6500); 481 nm (7100). IR (KBr; cm⁻¹): 1620; 1600; 1480; 1425; 1340; 1320; 1260; 1240; 1200; 1140; 1090; 1025; 1005; 880; 860; 770. NMR (CDCl₃): 2,50, br.s (Ar-CH₃); 4,12, s (O-CH₃); 7,8, m (H-7, H-8); 7,98, s (H-4); 8,57, br.s (H-1); 8,8, m (H-6, H-9). MS (*m/z*): 256 (M⁺); 240 (M-O); 224 (M-2 × O); 209; 195; 194; 193; 181.

Reduktion der Phenazin-N-oxide

500 mg der roten Phenazin-N-oxide wurden in 500 ml heißem Ethanol gelöst, filtriert und zu vorhydriertem Katalysator (1 Spatelspitze Palladium-Aktivkohle, 10% Pd, in 100 ml Ethanol) gegeben. Es wurde etwa 1 h unter geringem H₂-Überdruck hydriert. Dabei trat ein Farbumschlag nach Gelb-

Grün ein. Nach Filtration versetzte man mit Diazomethan und ließ die Lösung 24 h stehen. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurde an Kieselgel chromatographiert (LM: $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 3:1, dann $\text{CCl}_4/\text{Ethylacetat}$ 1:2) und in folgender Reihenfolge eluiert:

3-Methoxy-2-methylphenazin

Hellgelbe Kristalle; Schmp. 147 °C; 260 mg. UV (MeOH): 257 nm (72200); 369 nm (11900). IR (KBr; cm^{-1}): 3000; 2920; 1630; 1600; 1480; 1465; 1420; 1365; 1300; 1220; 1200; 1150; 1025; 890; 845; 760. NMR (CDCl_3): 2,47, dd 1,2/0,3 Hz (Ar- CH_3); 4,02, s (O- CH_3); 7,28, br.s (H-4); 7,7, m (H-7, H-8); 7,87 br.s (H-1); 8,1, m (H-6, H-9). MS (m/z): 224, 0946 (M^+ ; 224,0950 ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$); 209; 195; 194; 193; 181.

3-Methoxy-1-methylphenazin

Hellgelbe Kristalle; Schmp. 136 °C; 120 mg. UV (MeOH): 258 nm (82700); 354 nm (9900); 390 nm (6600). IR (KBr; cm^{-1}): 2940; 1630; 1600; 1585; 1540; 1480; 1450; 1410; 1330; 1220; 1180; 1140; 1060; 895; 860; 770. NMR (CDCl_3): 2,82, br.s (Ar- CH_3); 3,97, s (O- CH_3); 7,21, d 2,7 Hz (H-4); 7,24, br.d 2,7 Hz (H-2); 7,7, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-6, H-9). MS (m/z): 224 (M^+); 195; 194; 193; 181.

1,5-Dimethyl-3-oxo-3,5-dihydrophenazin

Rote Kristalle; Schmp. 167 °C; 30 mg. UV (MeOH): 229 nm (24100); 282 nm (22600); 355 nm (6400); 505 nm (5100). IR (KBr; cm^{-1}): 2930; 1635; 1600; 1550; 1475; 1430; 1400; 1375; 1320; 1245; 1170; 1155; 1135; 1035; 1010; 895; 825; 760. NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 2,61, d 1,2 Hz (Ar- CH_3); 3,90, s (N- CH_3); 6,26, d 2,1 Hz (H-4); 6,97 dd 2,1 (1,2 Hz (H-2); 7,7, m (H-6, H-7, H-8); 8,1, m (H-9). MS (m/z): 224 (M^+); 211; 209; 196; 195; 181.

2,5-Dimethyl-3-oxo-3,5-dihydrophenazin

Rote Kristalle; Schmp. > 230 °C; 20 mg. UV (MeOH): 232 nm (15100); 287 nm (21400); 358 nm (5100); 513 nm (4800). IR (NaCl-Kristall; cm^{-1}): 2930; 1625; 1600; 1570; 1515; 1480; 1410; 1370; 1240; 1155; 1025; 890; 840; 765. NMR (CDCl_3): 2,28 br.s (Ar- CH_3); 3,87, s (N- CH_3); 6,67 br.s (H-4); 7,50, br.s (H-1); 7,7, m (H-6, H-7, H-8); 8,0, m (H-9). MS (m/z): 224 (M^+); 211; 196; 195; 181; 180; 179.

Umsetzung von Bromhydrochinon mit Benzofurazanoxid

1,36 g Benzofurazanoxid (0,01 mol) und 1,89 g Bromhydrochinon [13] (0,01 mol) wurden in Gegenwart von 0,4 g NaOH in 50 ml H_2O gekoppelt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das mit Essigsäure ausgefällt, abfiltrierte und mit kaltem Aceton gewaschene Rohprodukt wurde in ethanolischer

Lösung mit Diazomethan methyliert und anschließend gleich mit Wasserstoff und Pd/Kohle als Katalysator reduziert. Man trennte die Brommethoxyphenazine über eine kurze Kieselgelsäule (LM: Chloroform/Aceton 4:1) vom schwarzen Rückstand ab und nahm von dem Gemisch in CDCl_3 ein ^1H -NMR-Spektrum auf, das im Bereich um 4 ppm die Signale der Methoxygruppen im Intensitätsverhältnis 1:5:1 zeigte. Die selben Phenazine wurden an Kieselgel (LM: Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff 2:1) in die einzelnen Komponenten aufgetrennt.

1-Brom-3-methoxyphenazin

NMR (CD_3COCD_3): 4,15, s (O- CH_3); 7,55, d 2,2 Hz (H-4); 7,9, m (H-7, H-8); 8,05, d 2,2 Hz (H-2); 8,4, m (H-6, H-9). MS (m/z): 288/290 (M^+); 258/260; 255/257; 181; 180; 179; 166; 165.

2-Brom-3-methoxyphenazin

NMR (CD_3COCD_3): 4,23 (O- CH_3); 7,55, s (H-4); 7,9, m (H-7, H-8); 8,3, m (H-6, H-9); 8,55, s (H-1). MS (m/z): 288/290 (M^+); 273/275 (M- CH_3); 245/247 (M- CH_3CO); 210; 194; 181; 180; 179; 167; 166; 165.

2-Methoxyphenazin

NMR (CD_3COCD_3) [9]: 4,05, s (O- CH_3); 7,5, m (H-1, H-3); 7,9, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-4, H-6, H-9). MS (m/z) [10]: 210 (M^+); 209; 181; 180; 167. IR (KBr; cm^{-1}): 3040; 2950; 1625; 1595; 1480; 1440; 1360; 1300; 1225; 1200; 1180; 1110; 1015; 965; 905; 840; 820; 770.

Umsetzung von Chlorhydrochinon mit Benzofurazanoxid

In eine Suspension von 4,08 g (0,03 mol) Benzofurazanoxid und 4,32 g (0,03 mol) Chlorhydrochinon (EGA-Chemie) in 50 ml Wasser wurden innerhalb von 5 min unter Wasserkühlung 10 ml wässriger NaOH (0,03 mol) gegeben. Die dunkelbraune Lösung rührte man 1 h, versetzte dann mit 5–6 ml Essigsäure, filtrierte nach weiteren 2 h Rühren den Niederschlag ab, wusch mit Wasser und Aceton und trocknete im Exsiccator (7,06 g). Die N-Oxide wurden in 1 l Methanol gelöst und mit Pd/C und Wasserstoff reduziert. Die Vollständigkeit der Reaktion (~2 h) wurde mittels Dünnschichtchromatographie (SiO_2 ; LM: Chloroform/Ethylacetat 1:1) überprüft und ein Teil der so erhaltenen Chlorphenazine (1 g) der Säulenchromatographie unterworfen: SiO_2 ; LM: 1) Chloroform/Ethylacetat 10:1; 2) 5:1; 3) 1:1. Nach Elution des jeweiligen Phenazins wurde die Polarität des Laufmittels, wie oben angegeben, erhöht.

1-Chlor-2-hydroxyphenazin

Gelbe Kristalle; 107 mg. UV (MeOH): 262 nm (59000); 364 nm (7000). IR (KBr; cm^{-1}): 2930;

1630; 1490; 1440; 1390; 1330; 1140; 960. NMR (CD_3COCD_3): 7,75, d 9 Hz (H-3); 8,10, d 9 Hz (H-4); 7,9, m (H-7, H-8); 8,1, m (H-6, H-9). MS (m/z): 230/232 (M^+); 202/204; 201/203; 195; 167; 166; 140; 139.

1-Chlor-3-hydroxyphenazin

Gelbe Kristalle; 100 mg. UV (MeOH): 262 nm (10000); 364 nm (1000). IR (KBr; cm^{-1}): 2730; 1650; 1490; 1400; 1300; 1220; 1140; 960. NMR (CD_3COCD_3): 7,40, d 3 Hz (H-2); 7,75, d 3 Hz (H-4); 7,9, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-6, H-9). MS (m/z): 230/232 (M^+); 202/204; 201/203; 195; 167; 166; 140; 139.

2-Chlor-3-hydroxyphenazin

Gelbe Kristalle; 110 mg. UV (MeOH): 260 nm (23100); 265 nm (2900). NMR (CD_3COCD_3): 7,60, d 0,6 Hz (H-4); 7,8, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-6, H-9); 8,26, d 0,6 Hz (H-1). MS (m/z): 230/232 (M^+); 202/204; 201/203; 195; 167; 166; 165; 140; 139.

Herstellung von 2,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester [11]

7,7 g (0,05 mol) 2,5-Dihydroxybenzoesäure wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 1,5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 18 h bei Rückfluß gerührt. Nach Einengen auf etwa 20 ml Volumen wurde in 85 ml Wasser eingegossen, mehrfach mit 15 ml Ether extrahiert, die Etherlösung eingengt und der Rückstand bei 1 Torr destilliert (Sdp. 135–136 °C). Zur weiteren Reinigung kristallisierte man aus Chloroform um. 4,32 g (51%), Schmp. 87–88 °C; Lit. [11]: 86–87 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3330; 1680; 1615; 1505; 1440; 1370; 1340; 1210; 1075; 980; 875; 835; 780. NMR (CD_3OD): 3,92, s (OCH_3); 6,76, d 9,0 Hz (H-3); 6,97, dd 9,0/3,0 Hz (H-4); 7,22, d 3 Hz (H-6). MS (m/z): 168 (M^+); 136 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}$); 108; 80; 52.

Umsetzung von 2,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester mit Benzofurazanoxid

2,37 g (0,014 mol) 2,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester und 1,95 g (0,014 mol) Benzofurazanoxid wurden in 120 ml Wasser mit 0,6 g (0,014 mol) NaOH gelöst. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur versetzte man mit 1,2 ml Essigsäure. Ein braun-violetter Niederschlag fällt aus, der nach 2 h abgenußt und mit Wasser und Aceton gewaschen wurde. 1,7 g (42% d.Th.); DC (LM: Chloroform/Methanol 10:1) ergab, daß sich neben dem Di-N-Oxid auch in geringer Menge ein Mono-N-Oxid gebildet hat, das durch Säulenchromatographie abgetrennt wurde (SiO_2 ; KM: Chloroform/Methanol 20:1).

1-Carbomethoxy-2-hydroxyphenazin-5,10-dioxid

Schmp. 213–215 °C. UV (MeOH): 288 nm; 408 nm; 495 nm. IR (KBr; cm^{-1}): 1735; 1605; 1595; 1555; 1465; 1420; 1340; 1285; 1245; 1230; 1195; 1160; 1145; 1095; 1040; 1020; 1000; 880; 825; 780; 765. NMR (CD_3CDCl_3): 3,98, s (OCH_3); 7,51, d 10,5 Hz (H-3); 7,9, m (H-7, L-8); 8,5, m (H-6, H-9); 8,58, d 10,5 Hz (H-4). MS (m/z): 286 (M^+); 270; ($\text{M}-\text{O}$); 254 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}$); 238; 222; 212; 210; 198; 196; 194; 184; 182; 168; 167; 166; 165; 154; 153.

Darstellung von 1-Carbomethoxy-2-hydroxyphenazin

140 mg 1-Carbomethoxy-2-hydroxyphenazin-5,10-dioxid wurden in 200 ml Ethanol heiß gelöst und zu vorhydriertem Katalysator (Pd/C) gegeben und 0,5 h hydriert. DC (LM: Chloroform/Ethylacetat 1:1) zeigte einen vollständigen Verlauf der Reaktion an. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels wurde an Kieselgel chromatographiert (LM: Chloroform/Ethylacetat 1:1): Orange-gelbe Kristalle; Schmp. 135 bis 137 °C; 85 mg (68%). UV (EtOH): 215 nm; 248 nm; 353 nm; 385 nm; 410 nm. IR (KBr; cm^{-1}): 3400; 1640; 1600; 1560; 1480; 1445; 1435; 1375; 1360; 1350; 1260; 1215; 1135; 1060; 995; 830; 760. NMR (CDCl_3): 4,13, s ($\text{O}-\text{CH}_3$); ~7,6 breit (OH); 7,43, d 10,5 Hz (H-3); 7,7, m (H-7, H-8); 8,1, m (H-6, H-9); 8,12, d 10,5 Hz (H-4). MS (m/z): 254 (M^+); 222 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}$); 196; 194; 168; 167; 166; 165; 140; 139.

Herstellung von 2,5-Dihydroxyacetophenon [12]

16,5 g wasserfreies ZnCl_2 (0,12 mol) wurden in 15,8 ml Essigsäure (0,27 mol) beim Erhitzen auf 130–140 °C gelöst. Unter Rühren wurden zu der heißen Lösung 11 g Hydrochinon (0,1 mol) gegeben, die Lösung bis zum Sieden erhitzt (155 °C) und auf dieser Temperatur 0,5 h gehalten. Man verdünnte die dunkelrote Lösung mit 25 ml konzentrierter Salzsäure und 25 ml Wasser und kühlte im Eisbad auf 5 °C ab, wobei ein rötlicher Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit einer 10-proz. HCl gewaschen um Zinksalze zu entfernen und zur weiteren Reinigung aus Wasser umkristallisiert. 6,6 g (43%); Schmp. 204 °C. UV (MeOH): 279 nm. IR (KBr; cm^{-1}): 3220; 3060; 1630. NMR (CD_3OD): 2,56, s ($\text{OC}-\text{CH}_3$); 6,80, d 9 Hz (H-3); 7,05, dd 9/3 Hz (H-4); 7,25, d 3 Hz (H-6). MS (m/z): 152 (M^+); 137 ($\text{M}-\text{CH}_3$); 110; 109; 81; 53; 43.

Umsetzung von 2,5-Dihydroxyacetophenon mit Benzofurazanoxid

1,5 g (0,01 mol) 2,5-Dihydroxyacetophenon und 1,35 g (0,01 mol) Benzofurazanoxid wurden in 100 ml Wasser suspendiert. Zu der Suspension ließ man eine Lösung von 0,4 g (0,01 mol) NaOH in 15 ml Wasser unter Rühren langsam zutropfen und zur Vervollständigung der Reaktion eine Stunde bei

Raumtemperatur rühren. Die rot-violette Lösung wurde mit 2 ml Essigsäure versetzt und 1 h weiter gerührt. Dabei fiel ein rot-brauner Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet wurde. 2 g (75%). DC (LM: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$ 20:1:01) zeigte, daß nur *1-Carbomethoxy-2-hydroxyphenazinidi-N-oxid* entstanden war. Schmp. 177–178 °C. UV (MeOH): 270 nm; 312 nm; 505 nm. IR (KBr; cm^{-1}): 3400; 3100; 1705; 1625; 1605; 1565; 1500; 1430; 1350; 1295; 1265; 1245; 1215; 1200; 1150; 1110; 1080; 980; 915; 850; 820; 790. NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$; $\delta_{\text{H}_2\text{O}} = 0$): –2,10, s ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$); 2,36, d 10,2 Hz (H-3); 2,8, m (H-7, H-8); 3,1, m (H-6, H-9); 3,20, d 10,2 Hz (H-4). MS (m/z): 270 (M^+); 255 ($\text{M}-\text{CH}_3$); 254 ($\text{M}-\text{O}$); 228; 227; 200; 199.

Umsetzung von 2.5-Dihydroxybenzoesäure mit Benzofurazanoxid

0,4 g (0,0026 mol) 2.5-Dihydroxybenzoesäure (EGA-Chemie) und 0,5 g (0,0037 mol) Benzofurazanoxid wurden in 25 ml wäßriger NaOH (0,006 mol NaOH) drei Tage gerührt. Nach Ansäuern mit Essigsäure fiel ein braun-roter Niederschlag an, den man filtriert, mit Wasser und Methanol wusch und trocknete. Es handelte sich um *2-Hydroxyphenazin-5.10-dioxid* (0,53 g; 90%). Zur weiteren Charakterisierung wurde mit Diazomethan in DMF methyliert. Säulenchromatographie (SiO_2 ; LM: Ethylacetat/Tetrachlorkohlenstoff 2:1) ergab zwei Fraktionen:

2-Methoxyphenazin-5-oxid

Gelbe Kristalle; Schmp. 170 °C. UV (MeOH): 270 nm (91800); 378 nm (13000). IR (KBr; cm^{-1}): 1620; 1600; 1565; 1475; 1425; 1415; 1355; 1350; 1290; 1260; 1220; 1180; 1115; 1105; 1020; 850; 760. NMR (CDCl_3): 4,03, s (OCH_3); 7,35, d 2,3 Hz (H-1); 7,45, dd 9,5/2,3 Hz (H-3); 7,9, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-9); 8,75, d 9,5 Hz (H-4); 8,9, m (H-6). MS (m/z): 226 (M^+); 225; 210; 183; 181; 180; 179; 167; 155.

2-Methoxyphenazin-5.10-dioxid

Gelbrote Kristalle; Schmp. 188 °C. UV (MeOH): 250 nm (12600); 286 nm (46100); 403 nm (7400); 482 nm (8500). IR (KBr; cm^{-1}): 1615; 1475; 1450; 1430; 1360; 1335; 1280; 1240; 1140; 1085; 1020; 845; 770. NMR (CDCl_3): 4,10, s (OCH_3); 7,50, dd 9,6/2,4 Hz (H-3); 7,9, m (H-7, H-8); 8,02, d 2,4 Hz (H-1); 8,70, d 9,6 Hz (H-4); 8,8, m (H-6, H-9). MS (m/z): 242 (M^+); 241; 227; 226; 225; 210; 199; 197; 196; 195; 183; 181; 180; 179; 167.

Herstellung von 2-Iodhydrochinondimethylether [14]

In einer auf ca. 60 °C erwärmten Lösung von 25 g (0,18 mol) Hydrochinondimethylether (EGA-Chemie) in 50 ml Toluol wurden innerhalb 10 h portionsweise 47,5 g Iod (0,374 mol) sowie 36 g (0,17 mol) HgO gegeben und bis zur Entfärbung der Suspension zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene Roh-

produkt gab man über eine mit trockenem Al_2O_3 gefüllte Säule. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man Iodhydrochinondimethylether durch Vakuumdestillation (Sdp. 118–120 °C; 3–4 Torr). 6,62 g (14% d. Th.); Kp_{10} : 163–165 °C. UV (MeOH): 238 nm (35000); 288 nm (41400). IR (Na-Kristall; cm^{-1}): 3000; 2940; 2830; 1600; 1570; 1490; 1465; 1440; 1390; 1275; 1225; 1185; 1160; 1095; 1050; 1020; 860; 770. NMR (CCl_4): 3,71, s (OCH_3); 3,79, s (OCH_3); 6,66, d 9 Hz (H-6); 6,80, dd 9/2,5 Hz (H-5); 7,31, d 2,5 Hz (H-3). MS (m/z): 264 (M^+); 249 ($\text{M}-\text{CH}_3$); 221; 138; 123; 122; 107; 95; 92; 79; 77; 63; 53; 51.

Herstellung von 2.5-Dimethoxybenzonitril [15]

6 g (0,023 mol) 2-Iodhydrochinondimethylether und 2,06 g (0,023 mol) CuCN wurden in 30 ml absolutem DMF gelöst und 3 h bei 180 °C gerührt. Die heiß filtrierte Reaktionsmischung trug man in eine Lösung von 15 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ in 30 ml halbkonzentrierter HCl ein und ließ sie 3 h bei 70 °C stehen. Der Niederschlag wurde gesammelt und solange mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat völlig farblos war. Umkristallisieren aus Methanol ergab 0,9 g (24,5% d. Th.). Schmp. 79–80 °C. UV (MeOH): 213 nm (22500); 235 nm (11500); 267 nm (8500); 315 nm (5600). IR (KBr; cm^{-1}): 3000; 2980; 2860; 2250; 1580; 1510; 1470; 1445; 1420; 1320; 1290; 1240; 1200; 1190; 1165; 1125; 1040; 1020; 920; 885; 820; 760. NMR (CCl_4): 3,78, s (OCH_3); 3,90, s (OCH_3); 6,9, m (H-3, H-5, H-6). MS (m/z): 163 (M^+); 148 ($\text{M}-\text{CH}_3$); 120; 92; 89; 79; 77; 65; 51.

Herstellung von 2.5-Dihydroxybenzonitril

0,85 g (0,0052 mol) 2.5-Dimethoxybenzonitril, gelöst in 50 ml absolutem Toluol und 18 ml einer 10-proz. AlBr_3 -Lösung in absolutem Toluol wurden 1 h unter starkem Rühren zum Sieden erhitzt, die Lösung anschließend auf 200 ml Eiswasser gegossen und die wäßrige, mit verdünnter HCl auf pH 2 eingestellte Phase 7 h mit Ether extrahiert. Man dampfte die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (LM: Hexan/Isopropanol 5:1). 104 mg (14,3%); Schmp. 163–165 °C. UV (MeOH): 211 nm (23200); 232 nm (9000); 318 nm (4800). IR (KBr; cm^{-1}): 3300; 2250; 1615; 1515; 1460; 1380; 1355; 1265; 1170; 1110; 960; 880; 840; 805; 725. NMR (CD_3OD): 6,9, m (H-3, H-4, H-6). MS (m/z): 135 (M^+); 107; 106; 80; 79; 78; 53; 52; 51.

Umsetzung von 2.5-Dihydroxybenzonitril mit Benzofurazanoxid

90 mg (0,66 mMol) 2.5-Dihydroxybenzonitril wurden mit 91 mg (0,66 mMol) Benzofurazanoxid in 30 ml wäßriger NaOH (0,66 mMol) zur Reaktion gebracht. Nach 30 min säuerte man mit verd. HCl an und wusch den roten Niederschlag aus (137 mg; 81% d. Th.); Schmp. > 360 °C. MS (m/z): 255

($M^+ + 2H$); 253 (M^+); 238; 237; 222; 221; 210; 209; 208; 193; 192; 181; 166. Die DC zeigte nur ein Reaktionsprodukt.

Darstellung von 1-Cyano-2-hydroxyphenazin

120 mg (0,47 mMol) des rot kristallinen Rohproduktes obiger Reaktion wurden in 50 ml heißem Ethanol gelöst und zu vorhydriertem Katalysator (Pd/C) gegeben. Es wurde 2 h hydriert, abfiltriert und zur Trockene eingengt. Säulenchromatographie (LM: MeOH/Ethylacetat 4:1) liefert 61 mg (58% d.Th.) 1-Cyano-2-hydroxyphenazin. Schmp. $> 360^\circ\text{C}$. UV (MeOH): 265 nm (41200); 291 nm (11500); 345 nm (3800); 456 nm (4200). IR (KBr; cm^{-1}): 3400; 2940; 2220; 1630; 1600; 1555; 1490; 1465; 1385; 1135; 1010; 920; 850; 760. NMR (CD_3OD): 7,46, d 9,6 Hz (H-3); 7,9, m (H-7; H-8); 8,2, m (H-6, H-9); 8,20, d 9,6 Hz (H-4). MS (m/z): 221 (M^+); 193; 192; 173; 166; 165.

1-Cyano-2-methoxyphenazin

55 mg (0,25 mmol) 1-Cyano-2-hydroxyphenazin, in 50 ml Methanol gelöst, wurden 1 h mit Diazomethan methyliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographierte man an Kieselgel (LM: Hexan/Isopropanol 1:1). 50 mg (86% d.Th.); hellgelbe Kristalle; Schmp. 210°C . UV (MeOH): 212 nm (9300); 266 nm (35900); 290 nm (20500); 348 nm (4400); 456 nm (4900). IR (KBr; cm^{-1}): 2930; 2240; 1625; 1600; 1520; 1495; 1465; 1435; 1305; 1270; 1130; 1100; 1070; 1030; 845; 810; 760. NMR (CDCl_3): 4,21, s (OCH_3); 7,68, d 9,6 Hz (H-3); 7,8, m (H-7, H-8); 8,2, m (H-6, H-9); 8,41, d 9,6 Hz (H-4). MS (m/z): 235 (M^+); 220; 207; 206; 205; 192; 180; 165.

Dem Verein der Freunde und Förderer der Universität zu Köln möchten wir für die finanzielle Unterstützung danken. Der Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA, danken wir für ein Vergleichsspektrum.

-
- [1] 10. Mitt. zur Chemie und Biochemie der Phenazine. 9. Mitt.: A. Römer und R. B. Herbert, *Z. Naturforsch.* **37c**, 1070 (1982).
 - [2] G. A. Swan und D. G. I. Felton, Phenazines, in: A. Weissberger (Herausg.): *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience Publishers Inc. New York 1957.
 - [3] a) S. R. Challand, R. B. Herbert und F. G. Holliman, *Chem. Commun.* **1970**, 1423;
b) P. K. Brooke, S. R. Challand, M. E. Flood, R. B. Herbert, F. G. Holliman und P. N. Ibberson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 2248.
 - [4] F. Seng und K. Ley, DOS 1670981 (1968) Bayer AG.
 - [5] K. Ley und F. Seng, *Synthesis* **1975**, 415.
 - [6] M. J. Abu El-Haj, B. W. Dominy, J. D. Johnston, M. J. Haddadin und C. H. Issidorides, *J. Org. Chem.* **37**, 589 (1972).
 - [7] M. L. Edwards, R. E. Bambury und H. K. Kim, *J. Heterocyclic Chem.* **13**, 653 (1976).
 - [8] A. Römer, H. Scholl, L. Budzikiewicz, H. Korth und G. Pulverer, *Z. Naturforsch.* **36b**, 1037 (1981).
 - [9] A. Römer, *Org. Magn. Reson.* **19**, 66 (1982).
 - [10] H. Budzikiewicz, D. Stöckl und A. Römer, *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 1307 (1979).
 - [11] J. Forrest und V. Petrow, *J. Chem. Soc.* **1950**, 240.
 - [12] A. Russell und S. F. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2651 (1939).
 - [13] H. Wickelhaus, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **12**, 1500 (1879).
 - [14] H. Brockmann und H. Vorbrüggen, *Chem. Ber.* **95**, 810 (1967).
 - [15] K. Wallenfels und D. Hoffmann, *Tetrahedron* **21**, 2234 (1965).