

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

Zdeněk Stránský; Pavel Capita; Eva Holoubková

Příprava 3- hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazonium chloridu a jeho derivátů

Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica, Vol. 11 (1971), No. 1, 417--420

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/119961>

Terms of use:

© Palacký University Olomouc, Faculty of Science, 1971

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>

PŘÍPRAVA 3-HYDROXY-9-DIMETHYLAMINO-9H-BENZO(A) FENOXAZONIUM CHLORIDU A JEHO DERIVÁTŮ

ZDENĚK STRÁNSKÝ, PAVEL CAPITA A EVA HOLOUBKOVÁ

(Došlo 8. 10. 1968)

5-Arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniové soli a odpovídající base byly v posledních letech v popředí zájmu jako sloučeniny s širokým spektrem chemoterapeutické účinnosti¹ a jako acidobasické indikátory pro nevodné titrace²⁻⁴. V souladu s tím byl značně rozšířen počet syntetizovaných sloučenin uvedené struktury.

Crossley se spolupracovníky⁵ připravil řadu soli a basi 5-arylamino-9-dialkylamino-9H-benzo(a)fenoxazonia, která byla později doplněna Stužkou a Stránským⁶. Analogické 2-hydroxy-5-arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniové soli a base připravili Stránský a Stužka⁷.

V tomto sdělení je popsána příprava dosud neznámého 3-hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridu a jeho 5-arylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridu a jeho 5-arylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridů.

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

p-Nitrosodimethylanilin a aromatické aminy byly výrobky n. p. Lachema, fy Koch-Light nebo laboratorními produkty.

2,6-Dihydroxynaftalen byl připraven alkalickým tavením sodné soli kyseliny 2-naftol-6-sulfonové v litinové nádobě pod dusíkem při 340 °C. Ostatní podrobnosti byly dodržovány podle známého postupu⁸. Překrystalován z benzenu.

3-Hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchlorid: 10 g 2,6-dihydroxynaftalenu ve 40 ml ethanolu bylo smícháno se suspenzí 10 g hydrochloridu p-nitrosodimethylanilinu v 80 ml 50%ního vodného ethanolu a zahříváno do vzniku prvního modrého zbarvení na vodní lázni. Další zahřívání není nutné, exothermní reakce se dokončí samovolně. Vyloučený produkt se rekrystaluje z ethanolu. Vypočteno: 8,57% N; nalezeno: 8,22% N.

3-Hydroxy-5-arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridy: 3mMoly (1 g) 3-hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridu bylo zahříváno k varu pod zpětným chladičem s 9 mMoly aromatického aminu v 70 ml bezvodného ethanolu asi 1/2 hodiny. Po 24 hod. stání při laboratorní teplotě je produkt

odfiltrován a rekrystalován z ethanolu. Base lze připravit analogicky. Po půlhodinovém zahřívání se přidá 0,5–2,0 g bezvodého octanu sodného a ještě se krátce povaří. Další postup je stejný. Některé base lze krystalovat z toluenu. Kontrola čistoty byla provedena elementární analýsou a chromatografií na tenké vrstvě. Přehled připravených sloučenin obecného vzorce A je v tabulce I.

DISKUSE

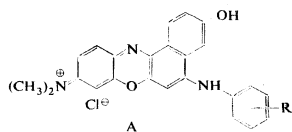
Příprava výchozí sloučeniny 3-hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridu (dále I) nečiní potíží. Je zcela analogická přípravě Meldolovy modře⁹. Ke zvýšení výtěžku, který je 50–60 % není možno doporučit ani delší dobu zahřívání ani přebytek p-nitrosodimethylanilinu a to ze dvou důvodů. Přebytek nitrosokomponenty vyvolává tvorbu bis-oxazinového barviva nitrosokondensací v sousedství volné hydroxylové skupiny. Delší doba zahřívání má za následek tvorbu 3-hydroxy-5-(4-dimethylamino-fenyl)-amino-9H-benzo(a)fenoxazoniumchloridu jako vedlejšího produktu.

Deriváty I byly připraveny aminací arylaminem za současné oxidace vzdušným kyslíkem. Pravděpodobný mechanismus této reakce byl diskutován v předchozích sděleních^{6,7}. Zde zbývá jen porovnat průběh reakce s analogickou reakcí Meldolovy modří a „Muscarinu“.

Addice volného elektronového páru aminoskupiny aromatického aminu do aktivní polohy 5 probíhá u Meldolovy modří poměrně snadno, u „Muscarinu“ daleko obtížněji. Hydroxylová skupina v poloze 2 zaplňuje totiž elektronovou mezeru v poloze 5 a tím znesnadňuje addici elektronového páru. Elektronodonorický účinek této skupiny se projevuje i tím, že vzniklé 5-arylamino-deriváty „Muscarinu“ jsou silnějšími basemi než analogické deriváty Meldolovy modří¹⁰. U základní látky I se hydroxylová skupina v poloze 3 chová jiným způsobem než hydroxyskupina „Muscarinu“. Vzniklé arylamino-deriváty jsou slabšími basemi nejen proti analogickým derivátům „Muscarinu“, ale i proti analogům Meldolovy modře, jak bude uvedeno v následujícím sdělení. Hydroxylová skupina v poloze 3 se chová jako elektronofilní skupina, její induktivní účinek se zdá převládat nad účinkem mesomerním. Logickým důsledkem by mělo být ještě větší zředění elektronů v poloze 5 než u Meldolovy modře a snadnější průběh první fáze reakce t. j. vlastní addice elektronového páru. Přesto jsou výtěžky arylamino-derivátů I nižší než u Meldolovy modře. Určitou roli zde hrají rozdíly v rozpustnostech výchozích látek a produktů. Zatímco Meldolova modř je velmi dobře rozpustná a při reakci vzniká velmi obtížně rozpustný arylamino-derivát, výchozí produkt I je daleko méně rozpustný (při reakci za popsaných podmínek nevede úplně do roztoku) a vzniká produkt, který je sice méně rozpustný než I, ale daleko rozpustnější než arylamino-derivát Meldolovy modře.

Arylaminační se opět nedaří provést se silněji basickými aminy, s nimiž reakce vede ke vzniku 3-hydroxy-9-dimethylamino-5H-benzo(a)fenoxazonu-5. Nízký výtěžek při reakci s p-aminofenolem je dán jednak touto vedlejší reakcí, jednak znečištěním reakční směsí oxidačními produkty p-aminofenolu.

Tabulka I



R	Sumární vzorec, molekulová váha	Výtěžek %	Elementární analýza			R _F ^a
			%C	%H	%N	
H	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ · 11/2 H ₂ O 444,9	30	vyp. 64,78 nal. 65,06	5,21 5,37	— —	0,62
4-CH ₃	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ · H ₂ O 449,9	36	vyp. 66,82 nal. 66,93	5,37 5,52	9,34 8,96	0,64
4-OCH ₃	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ · 1/2 H ₂ O 456,9	25	vyp. 65,71 nal. 65,62	5,07 4,94	9,20 9,69	0,66
4-OH	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ · 1/2 H ₂ O 442,9	15	vyp. 65,08 nal. 65,27	4,78 4,83	9,48 9,32	0,49
4-Cl	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ · 1/2 H ₂ O 461,4	42	vyp. 62,46 nal. 63,20	4,37 4,57	9,11 9,01	0,68
4-NO ₂	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₃ O ₄ · 11/2 H ₂ O 489,9	50	vyp. 58,84 nal. 59,03	4,53 4,64	11,43 11,03	—
4-COOH	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ · H ₂ O 479,9	50	vyp. 62,14 nal. 62,57	4,62 4,98	— —	0,01
4-COOC ₂ H ₅	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ 490,0	40	vyp. — nal. —	— —	8,58 8,72	0,65
3-OH	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ · 1/2 H ₂ O 442,9	20	vyp. — nal. —	— —	9,48 9,24	0,54
3-Br	C ₂₄ H ₁₉ BrClN ₃ O ₂ 496,8	35	vyp. 58,02 nal. 58,44	3,86 3,68	— —	0,69
3-NO ₂	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₃ O ₄ · H ₂ O 480,9	45	vyp. 59,94 nal. 59,61	4,40 4,11	— —	0,66
3-COOH	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ · 1/2 H ₂ O 470,9	50	vyp. — nal. —	— —	8,92 8,83	0,03

a ... Chromatografie byla provedena na sypané vrstvě kysličníku hlinitého Reanal, II. stupeň aktivity dle Brockmanna, deaktivovaného 5% váhovými koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Soustava: benzen-ethanol 8 : 2. Teplota 23 ± 1 °C. Doba vyvíjení 40 min. Se všemi látkami byl chromatografován 5-fenylamino-9-dimethylamino-9H-benzo[a]fenoxazoniumchlorid jako standard (R_F = 0,42).

Obsah vody ve vzorcích byl stanoven separátně sušením ve vakuu při 130 °C.

LITERATURA

- [1] *Sen K., Shirley D. A.*: J. Org. Chem. **26**, 3 861 (1961).
- [2] *Davis M. M., Hetzer H. B.*: J. Res. Natl. Bur. Stand. **54**, 39 (1955).
- [3] *Davis M. M., Hetzer H. B.*: Analyt. Chem. **38**, 451 (1966).
- [4] *Stránský Z., Stučka V.*: Chem. zvesti **22**, 341 a 424 (1968).
- [5] *Crossley M. L., Dreisbach P. F., Hofmann C. M., Parker R. P., Turner R. J.*: J. Amer. Chem. Soc. **74**, 578 (1952).
- [6] *Stučka V., Stránský Z.*: Acta Univ. Palack. Olom. **21**, 251 (1966).
- [7] *Stránský Z., Stučka V.*: Monatsh. Chem. **95**, 1 555 (1964).
- [8] *Fieser L. F.*: J. Amer. Chem. Soc. **50**, 461 (1928).
- [9] *Meldola R.*: Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 2 065 (1879).
- [10] *Stránský Z., Stučka V.*: Coll. Czech. Chem. Comm. **33**, 1 802 (1968).

Summary

PREPARATION OF 3-HYDROXY-9-DIMETHYL-AMINO-9H-BENZO(A)PHENOXAZONIUMCHLORID AND ITS DERIVATIVES

Z. STRÁNSKÝ, P. CAPITA, E. HOLOUBKOVÁ

The preparation of 3-hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchlorid as well as 3-hydroxy-5-arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchlorides is described. The course of synthesis with arylaminoderivatives in comparison with course of preparing analogs derivated from Meldola blue and "Muscarin" is discussed.

Zusammenfassung

DARSTELLUNG VON 3-HYDROXY-9-DIMETHYL-AMINO-9H-BENZO(A)PHENOXAZONIUMCHLORID UND SEINEN DERIVATEN

Z. STRÁNSKÝ, P. CAPITA, E. HOLOUBKOVÁ

Die Zubereitung von 3-Hydroxy-9-dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchlorid sowie von 3-Hydroxy-5-arylamino-9-dimethylamino-9H-benzo(a)phenoxazoniumchloriden wird beschrieben. Der Synthesenablauf von Arylaminoderivaten im Vergleich mit dem bei Zubereitung analoger von Meldolas Blau und „Muscarin“ derivierten Verbindungen wird diskutiert.