

177. Über 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinon, eine carcinostatisch wirksame Verbindung

von A. Marxer.

(25. VIII. 55.)

Eine Arbeit von *Domagk, Petersen & Gauss*¹⁾ über das 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon I veranlasste uns, in einer vorläufigen Mitteilung²⁾ über das Ergebnis eigener Versuche zu berichten, die ein bei dieser Synthese mitunter anfallendes farbloses Nebenprodukt betreffen. Nach *Loustalot, Schär & Meier*³⁾ kommt dieser Verbindung bei peroraler Gabe gegenüber sieben verschiedenen überimpfbaren Mäuse- und Rattentumoren eine starke carcinostatische Wirkung zu. Insbesondere scheint damit möglicherweise eine Substanz gefunden zu sein mit spezifisch tumorhemmender Wirkung, da lebhaft proliferierende normale Gewebe keine Veränderung zeigen.

Vor wenigen Wochen ist nun eine sehr ausführliche Arbeit von *Petersen, Gauss & Urbschat*⁴⁾ erschienen. Die darin beschriebenen Äthylenimino-chinone umfassen einen grossen Teil der von uns hergestellten Verbindungen. Im vorliegenden Beitrag soll daher jener Teil unserer diesbezüglichen Arbeiten diskutiert werden, der die farblosen Nebenprodukte zum Gegenstand hat.

Nach der Literatur⁵⁾ entstehen dibasisch substituierte Chinone z. B. durch Einwirkung von 2 Mol primärer oder sekundärer Amine auf 3 Mol Benzochinon.

Werden weniger als 3 Mol Benzochinon angewandt, so bildet sich nebst einer beträchtlichen Menge Harz auch weniger Aminochinon. Aminohydrochinone als Endprodukte sind u. W. auf diese Art bis jetzt nicht erhalten worden.

Wird weniger Amin angewandt, etwa auf 2 Mol Chinon nur 1 Mol Amin, so werden mitunter Monoamino-chinone isoliert. Diese sind aber meist unbeständig und disproportionieren beim Umkristallisieren oder Erhitzen in Diaminochinone + Benzochinon.

Liessen wir Äthylenimin auf Chinon im Mol-Verhältnis 2:3 einwirken, so erhielten wir ebenfalls das beschriebene 2,5-Bisäthylenimino-benzochinon (I). Wie in der vorläufigen Mitteilung²⁾ gezeigt wurde, verläuft die Reaktion jedoch anders, wenn auf ein oder mehr Mole Äthylenimin nur 1 Mol Benzochinon verwendet wird. Zwar bildet sich anfänglich ebenfalls etwas Bis-äthylenimino-benzochinon

¹⁾ *G. Domagk, S. Petersen & W. Gauss, Z. Krebsforschung* **59**, 617 (1954). Nach diesen Autoren hemmt das Chinon das Wachstum des auf Ratten intramuskulär implantierten *Yoshida*-Sarkoms (Ascites-Form).

²⁾ *A. Marxer, Experientia* **11**, 184 (1955).

³⁾ *P. Loustalot, B. Schär & R. Meier, Experientia* **11**, 186 (1955).

⁴⁾ *S. Petersen, W. Gauss & E. Urbschat, Angew. Chem.* **67**, 217 (1955).

⁵⁾ Vgl. z.B. die Zusammenfassung bei *M. Martynoff & G. Tsatsas, Bull. Soc. chim. France* **14**, 52 (1947); ferner *C. J. Cavallito, A. E. Soria & J. O. Hoppe, J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2661 (1950).

(I); bei längerer Dauer der Reaktion erscheint jedoch ein weissliches bis cremefarbenes mikrokristallines Pulver. Bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen (vgl. exp. Teil) kann die Bildung des Chinons I überhaupt umgangen werden. Das weissliche Kristallpulver besteht nach Analyse und Eigenschaften aus 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (II).

Dieses Resultat war für uns überraschend, hatten wir doch viel eher die Bildung von Polymeren erwartet. So werden andere Äthylenimine, z. B. das bei Leukämie und Lymphosarkom wirksame Tris-äthylenimino-triazin (TEM) bei Reaktionstemperaturen um 80° in ein Polymerisat übergeführt. Eine ähnliche Ansicht vertreten auch *Petersen*¹⁾ und Mitarbeiter über dieses Nebenprodukt:

„Bei der Herstellung von 2,5-Bis-äthylen-imino-benzochinon ist dessen baldige Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch erforderlich, da sonst — offenbar durch das Hydrochinon oder andere phenolische Stoffe — eine weitgehende Umwandlung zu polymeren Substanzen stattfindet.“

Wie im folgenden gezeigt wird, hat sich diese Auffassung nicht bestätigt.

Für eine polymere Struktur und gegen die von uns angenommene Formulierung als Aminohydrochinon II sprachen scheinbar folgende 3 Tatsachen:

1. Die neue Verbindung schmilzt nicht bei der üblichen Bestimmung und im evakuierten Rohr, sie verkohlt ab 220°.

2. Sie ist beinahe unlöslich in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln.

3. Auch in feuchtem Zustand ist sie bemerkenswert beständig, beständiger als die üblichen o-Aminophenole.

Demgegenüber stehen folgende Tatsachen:

1. Die Verbindung II ist in verd. Natronlauge löslich (Ausschluss einer Bis-morpholin-Struktur).

2. Sie wird von überschüssigem Benzochinon bei 80° glatt zum 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon (I) oxydiert.

3. Umgekehrt lässt sie sich durch Reduktion mittels Nickel und Wasserstoff oder Natriumdithionit aus dem Chinon I gewinnen²⁾.

Diese Befunde zeigen eindeutig, dass das weisse Produkt die Äthylenimino-hydrochinon-Struktur II haben muss.

Die auffällige Unlöslichkeit der Verbindung in Lösungsmitteln und ihre schwere Schmelzbarkeit legten den Gedanken nahe, dass das 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon nicht als solches (II), sondern in der Form eines Salzes III vorliegt. Das IR.-Spektrum

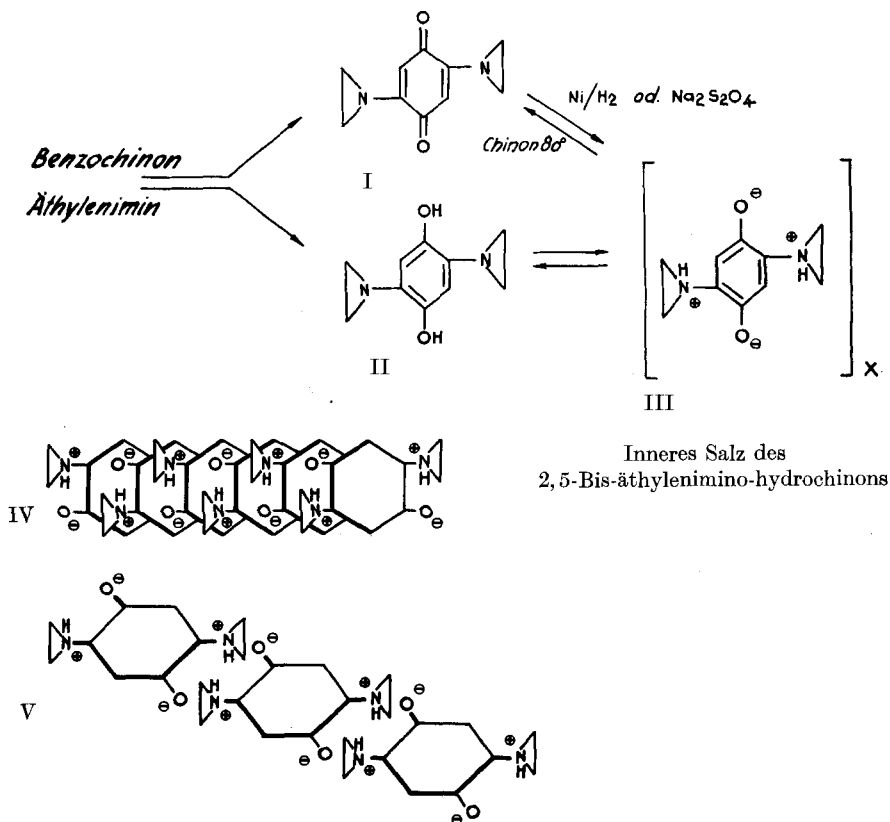
¹⁾ *S. Petersen, W. Gauss & E. Urbschat, Angew. Chem.* **67**, 217 (1955).

²⁾ In der erwähnten Arbeit von *Petersen et al.*, S. 230, wird die Reduktion auch erwähnt. „Eine Reduktion zu den entsprechenden Hydrochinonen . . . ist in vielen Fällen möglich. Die Hydrierungsprodukte sind aber oft nur wenig beständig, da allmählich eine Rückoxydation zum Chinon eintritt. Diese Erscheinung wird ferner von einer wahrscheinlich durch die Hydroxylgruppen ausgelösten Polymerisation begleitet.“

bestätigt diese Annahme (vgl. Fig. 1). Es fehlt darin eine C=O- oder eine OH-Bande; dafür treten bei 3,67 und 3,88 μ Absorptionen auf, die auf Ladungsverschiebungen hindeuten, weisen doch auch organische Ammoniumsalze Absorptionen in diesem Bereich auf.

Zum Vergleich zeigen wir in Fig. 5 das IR.-Spektrum eines richtigen Ammoniumsalzes der homologen Reihe, des Dihydrochlorides von 2,5-Bis-piperidino-hydrochinon. Man beachte hier die Absorption der Gruppierung N⁺-H zwischen 3,7 und 4 μ .

Diese Resultate scheinen uns beweisend dafür, dass in unserem weissen Nebenprodukt das 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon als Salz vorliegt. Die erwähnten Eigenschaften deuten überdies darauf hin, dass III in den Kristallen nicht monomer ist ($x = 1$), sondern eine Art Ionengitter bildet, in dem die Hydrochinongruppen intermolekular ihre Protonen an die Äthyleniminingruppen abgeben haben. Zwei mögliche Strukturen stellen wir in den Formeln IV und V zur Diskussion. Sowohl aus dieser Formulierung wie auch aus räumlichen Betrachtungen (vgl. S. 1478 und S. 1485) geht hervor, dass der salzartige Aufbau nur im Kristall möglich ist.



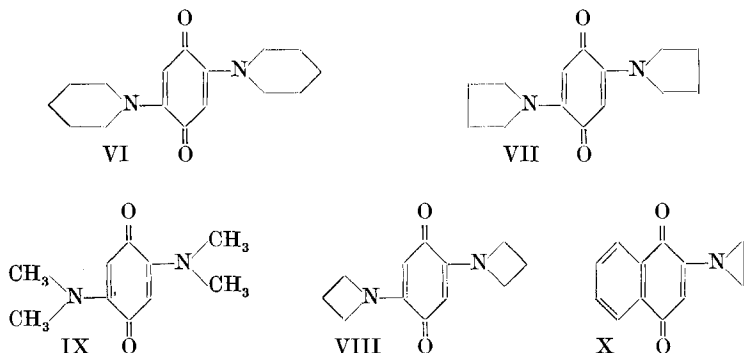
Insbesondere scheint die Formulierung IV den im folgenden diskutierten Befunden gerecht zu werden. Es ist ersichtlich, dass darin, wie auch in V, die Ringe durch vierfache elektrostatische Vernähung zusammengehalten werden.

Bei keinem Aminophenol ist bisher u. W. eine innere Salzbildung beobachtet worden. Das Auftreten innerer Salze in unserem Falle liess vermuten, dass es sich hier um einen ganz neuen Verbindungstypus handelt. Dies legte im Verein mit der überraschenden Tumorstärke eine weitere Bearbeitung nahe.

Zunächst wurde die Reaktion der Ringhomologen des Äthylenimins mit Benzochinon untersucht (vgl. Tab. 1). Darnach ergeben Piperidin und Pyrrolidin unter Bedingungen, die mit Äthylenimin zum Bis-äthylenimino-hydrochinon führten, Diaminochinone, nämlich das 2,5-Bis-piperidino-benzochinon¹⁾ (VI) in Form permanganatfarbiger Prismen und das 2,5-Bis-pyrrolidino-benzochinon (VII) als tief karminrote Platten. Einzig im Falle des Piperidins gelingt es mitunter, nebst viel Harz und Bis-piperidino-benzochinon eine kleinere Menge eines weissen Stoffes zu isolieren, dem nach der Analyse die Formel des 2,5-Bis-piperidino-hydrochinons zuzuschreiben ist²⁾.

Trimethylenimin, das nächsthöhere Homologe des Äthylenimins, liefert wie Pyrrolidin nur ein Chinon, das 2,5-Bis-trimethylenimino-benzochinon (VIII) in violetten Prismen.

Bezeichnenderweise gibt auch Dimethylamin, das ringgeöffnete Äthylenimin, bei der Umsetzung mit Benzochinon nur ein Chinonderivat, das violette 2,5-Bis-dimethylamino-benzochinon (IX)³⁾.



Die Befunde der Umsetzung mit Piperidin zeigen jedoch, dass bei Aminüberschuss und geeigneten Bedingungen möglicherweise auch in anderen Fällen Hydrochinone isolierbar sind; niemals entstehen sie aber

¹⁾ Die Verbindung ist bereits bekannt: *B. Lachowicz*, *Mh. Chem.* **9**, 506 (1888).

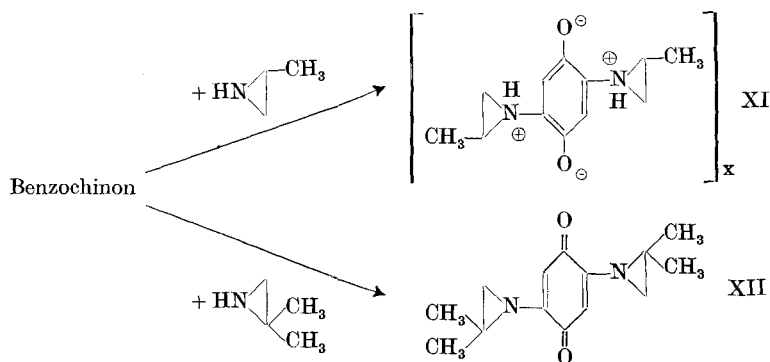
²⁾ Wie wir von Dr. *Petersen* erfahren, ist die Ausbeute an Hydrochinon in siedendem Alkohol sogar recht beträchtlich.

³⁾ *F. Mylius*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 467 (1885); *F. Kehrman*, *ibid.* **23**, 905 (1890).

in der Form und Ausbeute des inneren Salzes III, wie schon das IR.-Spektrum des Bis-piperidino-hydrochinons (vgl. weiter unten) beweist.

Die Untersuchung wurde dann auf Naphtochinon ausgedehnt, welches bloss 1 Mol Äthylenimin addieren kann. Das erhaltene 2-Äthylenimino-naphtochinon (X) ist inzwischen durch die neueste Publikation von *Petersen et al.*¹⁾ bekannt geworden; uns interessiert hier lediglich, dass kein Hydrochinon als Neben- oder gar Hauptprodukt gebildet wird.

Von besonderem Interesse waren nun die Untersuchungen mit C-Methyl-äthylenimin und C,C-Dimethyl-äthylenimin. Mit ersterem liess sich unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen keine Spur eines Chinons gewinnen, wohl aber entstand das 2,5-Bis-(C-methyl-äthylenimino)-hydrochinon (XI) in recht guter Ausbeute. Das IR.-Spektrum lässt vermuten, dass in den Kristallen ebenfalls ein salzartiger Aufbau vorliegt.



Demgegenüber ergab das C,C-Dimethyl-äthylenimin unter den gleichen Reaktionsbedingungen kein Hydrochinon, sondern das in orangen Blättchen kristallisierende 2,5-Bis-(C,C-dimethyl-äthylenimino)-benzochinon (XII).

Die auffälligen Resultate sind in Tab. 1 zusammengestellt. Es zeigt sich, dass die innere Salzbildung auf einen engen Raum beschränkt ist. Das konstitutive Wirkungsfeld²⁾ scheint gleichermaßen sehr beschränkt.

Aus den in Tab. 1 zusammengezogenen Resultaten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Umsetzung zwischen Benzochinon und den höheren Ringhomologen des Äthylenimins verläuft verschieden von derjenigen mit Äthylenimin selbst (e, f, g).

2. Die Reaktion mit Dimethylamin (h) zeigt, dass zur spontanen Bildung salzartiger Hydrochinone der merkwürdige Äthylenimin-Dreiring nötig ist.

¹⁾ *Angew. Chem.* **67**, 217 (1955).

²⁾ *K. Miescher*, *Proc. Laurentian Hormone Conf.* **3**, 47 (1948); *Experientia* **5**, 1 (1949).

Tabelle 1.

Umsetzung: Chinon + Amin (Verhältnis 1:2,5 bei 60—70°).

Die Anzahl der Kreuze bezeichnet die Ausbeute.

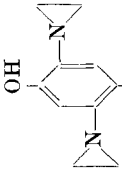

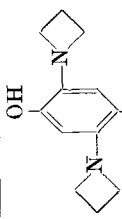

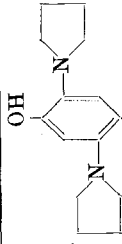

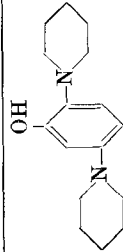

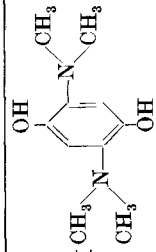

Chinon	Amin	Chinon- bildung	Hydrochinon als inneres Salz
a) Benzochinon	Äthylenimin	—	+++
b) Benzochinon	C-Methyl-äthylenimin	—	+++
c) Benzochinon	C,C-Dimethyl-äthylenimin	+	—
d) Naphtochinon	Äthylenimin	++	—
e) Benzochinon	Trimethylenimin	+++	—
f) Benzochinon	Pyrrolidin	++	—
g) Benzochinon	Piperidin	++	(+)
h) Benzochinon	Dimethylamin	+	—
zum Vergleich: i) Chloranil	Äthylenimin + Red.		+++

3. Aus der Umsetzung von Äthylenimin mit Naphtochinon (d) geht hervor, dass die Möglichkeit einer Struktur IV oder V (beidseitige Anlagerung des Äthylenimins an das Chinon unter Ausbildung der erwähnten 4fachen elektrostatischen Verknüpfung) eine notwendige Bedingung darstellt.

4. Das gegensätzliche Verhalten von C-Methyl-äthylenimin (b) und C,C-Dimethyl-äthylenimin (c) zeigt, dass die Raumerfüllung des Äthyleniminringes von ausschlaggebender Bedeutung ist, lässt doch die voluminösere Dimethylgruppierung die Benzolkerne offenbar nicht mehr nahe genug zusammentreten, um den Protonenaustausch zu IV oder V zu ermöglichen.

Interessante Einblicke lassen sich aus der Hydrierung der erhaltenen Chinone gewinnen. Leicht erhält man dabei die entsprechenden Hydrochinone. In Tab. 2 sind die Eigenschaften der Alkylenimino-hydrochinone vergleichend dargestellt. Zum weiteren Vergleich ist in der untersten Zeile das Dimethylaminoderivat angeführt. In allen Eigenschaften zeigt sich ein Hervorstechen des Äthyleniminoderivates. Die Übergänge zu seinen Ringhomologen sind teils stufenweise überleitend, teils recht schroff. Hervorzuheben ist die Beständigkeit des Bis-äthylenimino-hydrochinons gegen Sauerstoff. Von den Homologen weist auch das Piperidinderivat eine ziemliche Beständigkeit auf; es wird jedoch in Gegenwart von Piperidin rasch oxydiert, ganz im Gegensatz zum Bis-äthylenimino-hydrochinon. Immerhin dürfte diese Beständigkeit des Bis-piperidino-hydrochinons mit ein Grund für sein Auftreten als Nebenprodukt bei der Umsetzung von Benzochinon mit Piperidin sein. Merkwürdig ist die Unlöslichkeit der Hydrochinone XIV und XV in verd. Natronlauge.

Tabelle 2. 2,5-Diamino-hydrochinone.

Hydrochinon	Smp.		IR.-Spektrum Absorption zwischen 3,6 und 4 μ	Löslichkeit		Oxydierbarkeit durch O ₂ als Suspension in Alkohol bzw. Chloroform		pK _s Ausgangsbasis
	Base	Hydrochlorid		Chloroform	Natronlange	allein	in Gegenwart von	
III 	verkohlt	Ring aufgespalten		–	+	nicht	Äthylenimin: nicht Piperidin: kaum NaOH: sehr rasch	8,0 
XIII 	verkohlt		Abnahme der Intensität	–	+	ziemlich rasch	Piperidin: rasch NaOH: sehr rasch	10,8 
XIV 	206–210°	218°		wenig	–	rasch	Pyrrrolidin: sehr rasch NaOH: ziemlich rasch	11,1 
XV 	208–210°	242–244°		+	–	langsam	Piperidin: sehr rasch NaOH: ziemlich rasch	11,2 
XVI 	172–174°	228°	Intensität wie Pyrro- linderivat XIV	+	+	rasch	Piperidin: sehr rasch NaOH: sehr rasch	10,7 

Die IR.-Spektren (Fig. 1–4) zeigen beim Vergleich der diskutierten Ladungsverschiebungen ($3,6-4\ \mu$) einen bemerkenswerten stufenweisen Übergang von der Sechsring- bis zur Dreiringverbindung; hat doch das Piperidinderivat (XV, Fig. 4) keine Ladungsverschie-

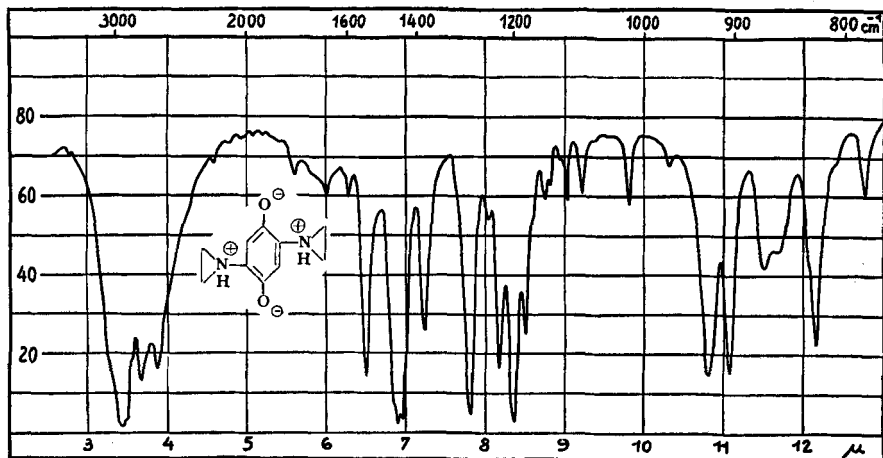


Fig. 1.

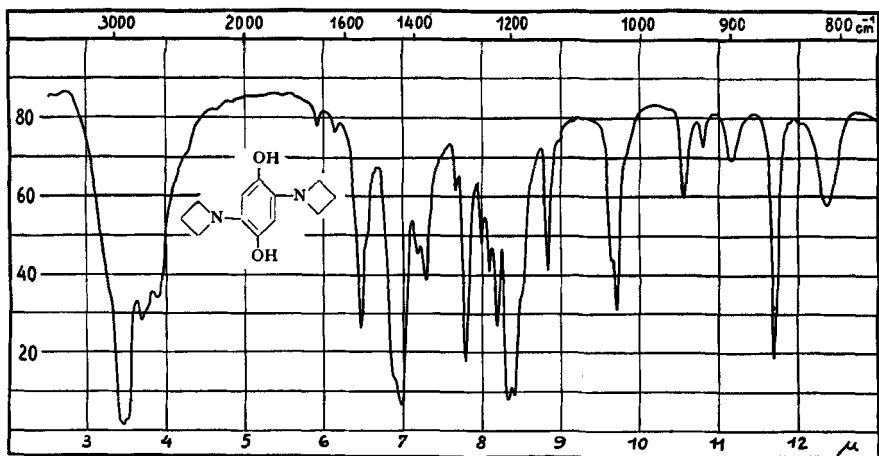


Fig. 2.

bungen, wohl aber eine OH-Bande, während der Fünfring (XIV, Fig. 3) und in vermehrtem Mass der Vierring (XIII, Fig. 2) Ladungsverschiebungen, die hier wohl als (intermolekulare) Wasserstoffbrücken zu deuten sind, aufweisen. Die Grenzform dieser Wasser-

stoffbrücken, die wir im Vergleich mit Hydrochloridabsorptionen (z. B. Fig. 5) bereits als intermolekulares Salz interpretieren, dürfte beim Bis-äthylenimino-hydrochinon (III, Fig. 1) und dessen C-Methyl-Derivat XI erreicht sein.

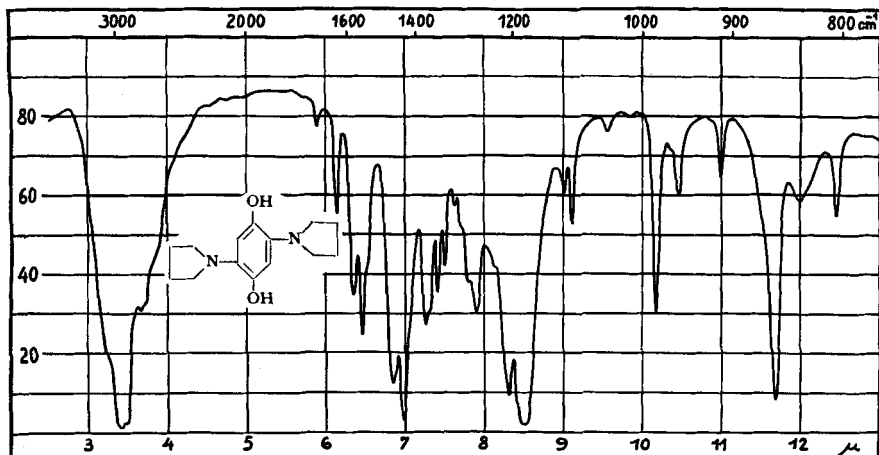


Fig. 3.

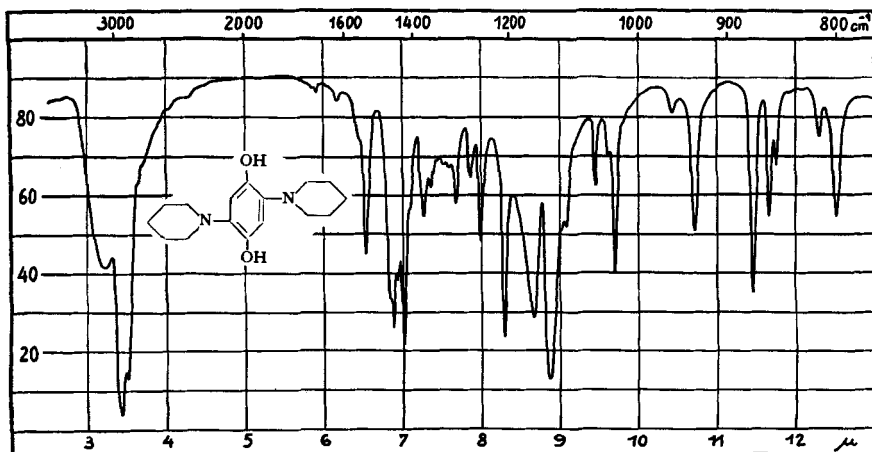


Fig. 4.

Aus räumlichen Gründen ist hier nur das IR.-Spektrum des Bis-piperidino-hydrochinon-dihydrochlorides (Fig. 5) wiedergegeben. Beinahe gleich verläuft die Absorption der Hydrochloride von XIV und XVI im diskutierten Bereich. Keine der drei Verbindungen weist bemerkenswerterweise eine OH-Bande auf.

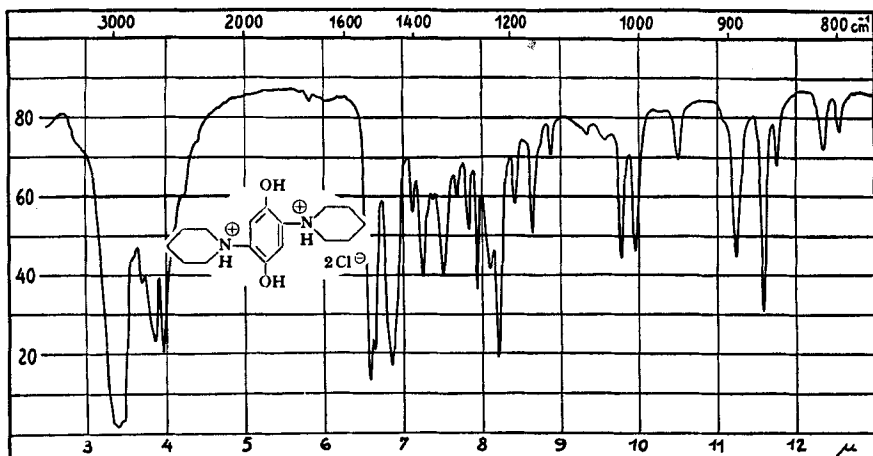
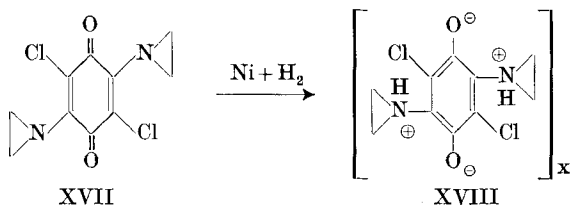


Fig. 5.

Fig. 1—5: IR.-Spektren (*Perkin-Elmer*, Mod. 21), NaCl-Prisma, Resolution 4, Response 1/1, Speed 2 min./ μ , Nujol-Paste, Schichtdicke 0,01 mm.

Der stufenweise Übergang vom Bis-äthylenimino- zum Bis-piperidino-hydrochinon im spektroskopischen Verhalten und in den meisten physikalisch-chemischen Eigenschaften steht in einem gewissen Gegensatz zum abrupten Sprung, der bei der Umsetzung mit Benzochinon zwischen dem Äthylenimin und seinen höheren Ringhomologen zu beobachten ist. Dies deutet bereits darauf hin, dass das Bis-äthylenimino-hydrochinon seine Sonderstellung dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren verdanken könnte.



Erwartungsgemäss ergibt das aus Chloranil erhältliche¹⁾ 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon (XVII) bei der Reduktion ein Hydrochinon, das nach dem IR.-Spektrum ebenfalls als intermolekulares Salz (XVIII) vorliegt.

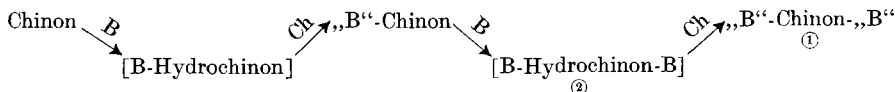
Bevor wir auf eine Diskussion der oben erwähnten Sonderstellung eintreten, sei zunächst der Verlauf der Äthyleniminanlagerung betrachtet (s. Schema):

¹⁾ *Petersen et al.*, l. c.

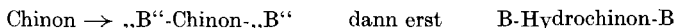
Verlauf der Äthyleniminanlagerung.

B = Base, z. B. Äthylenimin; Ch = Chinon¹).

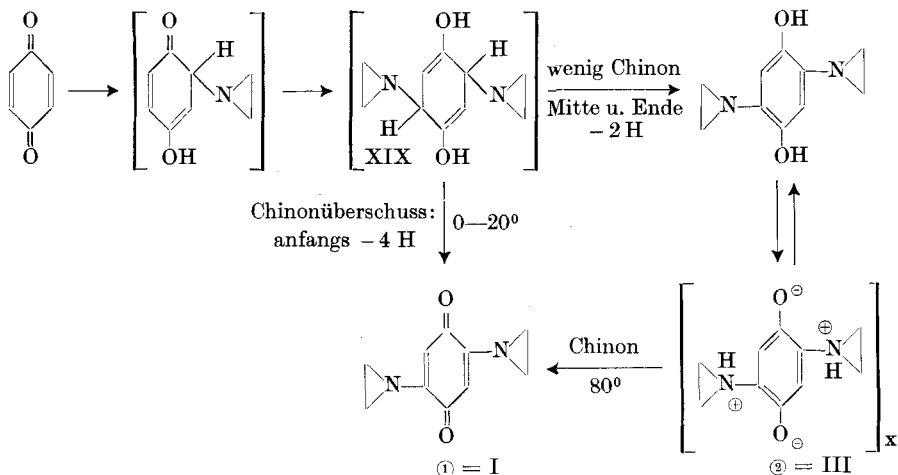
Lehrbuch: •



Praxis:



Deutung:



Nach Lehrbuch und Literatur²⁾ soll die Reaktion zwischen Benzochinon und primären oder sekundären Aminen über basische Hydrochinone ② zum Endprodukt, dem dibasischen Chinon ① verlaufen. Die Bildung dieser basischen Hydrochinone konnte aber bisher noch nie nachgewiesen werden. Entsteht, wie im Falle des Äthylenimins, zuerst das „Endprodukt“ ① und erst im Laufe von Stunden das schwer lösliche „Zwischenprodukt“ ②, so spricht dies eindeutig gegen die herkömmliche Formulierung der Reaktion.

Der Einwand, zuerst formiere sich ein lösliches Hydrochinon ②, das erst allmählich die innere Salzbildung eingehe, lässt sich leicht entkräften, war es doch unmöglich, das innere Salz III durch Lösen in der ber. Menge Alkali (in Dioxan oder Alkohol) und Fällen mit der ber. Menge Eisessig auch nur für einige Sekunden in Lösung zu halten; der Protonenaustausch von II zu III scheint momentan einzutreten.

Es drängt sich daher eine neue Deutung des Reaktionsablaufes auf (vgl. Schema, unten). Die genannten Befunde sprechen

¹⁾ Die Formulierung „B“-Chinon deutet auf die extrem geringe Basizität der Amino-chinone hin.

²⁾ Vgl. die Angaben auf S. 1473.

dafür, das Primärprodukt XIX der *Michael*-Addition, das 2,5-Dihydro-2,5-bis-äthylenimino-hydrochinon, als Zwischenstufe zu formulieren.

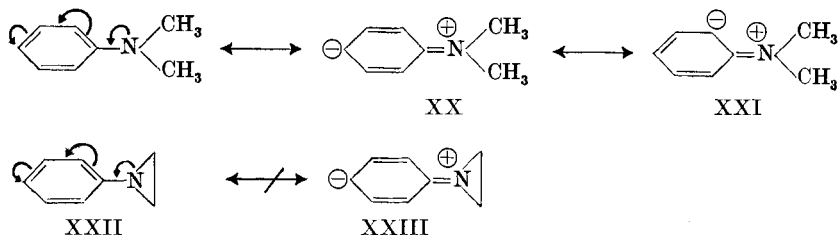
Aus XIX würden anfangs, bei hoher Benzochinonkonzentration, 4 Wasserstoffatome entfernt zum Produkt ①; gegen Mitte und Ende der Reaktion nimmt die geringe Menge vorhandenen Benzochinons aus XIX nur noch 2 Wasserstoffatome weg unter Bildung des inneren Salzes ②. Wie wir zeigten, verläuft die Oxydation von ② \rightarrow ① mit überschüssigem Benzochinon erst bei 80°, nicht aber bei 20 oder 40°; folglich muss das Chinon ① direkt aus XIX entstehen.

Die neue Formulierung, übertragen auf andere Amine¹⁾, dürfte übrigens auch eine Erklärung dafür bieten, dass die Substitution am Benzochinon immer in 2,5-Stellung, nie in der nach alter Formulierung ebenfalls möglichen 2,6-Stellung erfolgt.

Die Bildung des salzartigen Bis-äthylenimino-hydrochinons setzt eigentlich eine hohe Basizität der Äthylenimino-Gruppen voraus. In der Tat beträgt aber die Dissoziationskonstante des Äthylenimins²⁾ bloss 8,05, noch 3 Zehnerpotenzen weniger als die des Piperidins, das nun, wie weiter oben gezeigt wurde, keine Salzbildung erkennen lässt.

Die Basizität spielt jedoch in anderer Form am Aufbau der salzartigen Struktur eine Rolle:

Übertragen wir die für die schwache Basizität der aromatischen Amine verantwortlichen Resonanzformen (z. B. XX und XXI) auf das Phenyläthylenimin (XXII) als Modellsubstanz, so müsste eine mesomere Form nach XXIII mit exocyclischer Doppelbindung formuliert werden.



Ein Dreiring, z. B. der Cyclopropanring, hat in seinen Eigenschaften weitgehend Doppelbindungscharakter. XXIII würde demnach eine „Kumulenstruktur“ enthalten, die nur ungern eingegangen wird. Dies geht auch aus den Arbeiten von *Roberts*³⁾ hervor, nach denen die Ausbildung eines trigonalen Kohlenstoffs am Dreiring verunmöglicht oder sehr erschwert ist. Aus dem gleichen Grunde verläuft die bekannte⁴⁾ Reaktion zwischen Keten und Diazomethan nicht zum Cyclopropanon mit trigonalem Kohlenstoff, sondern zu dessen Hydrat. Versuche, dieses Hydrat zum Keton zu entwässern, verliefen erfolglos.

¹⁾ Z. B. würde darnach, bei einem Molverhältnis 3:2 (Chinon : Amin) überhaupt keine Hydrochinonstufe ② durchlaufen.

²⁾ Äthylenimin wird von überschüssiger Säure aufgespalten. Die rechnerische Nachprüfung ergab jedoch, dass die Titrationskurve bis zur 50-proz. Neutralisation einen normalen Verlauf hat.

³⁾ *J. D. Roberts*, vgl. z. B. 12th National Org. Chem. Symp. Amer. chem. Soc. **1951**, S. 38; *J. D. Roberts & V. C. Chambers*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5034 (1951).

⁴⁾ *P. Lipp, J. Buchkremer & H. Seeles*, *Liebigs Ann. Chem.* **499**, 1 (1932).

Der quaternäre Stickstoff der Resonanzform XXIII des Phenyläthylenimins hat nun die Konfiguration des Kohlenstoffs im Cyclopropanon. Die Ausbildung einer exocyclischen Doppelbindung, und damit eine Mesomerie nach XXIII, ist daher ebenfalls weitgehend erschwert. Jede Schwächung, vor allem das Ausbleiben der Mesomerie, muss aber, im Vergleich zum Anilintypus, zu einer Zunahme der Basizität führen. *Wepster*¹⁾ hat diese Hypothese 1952 am Beispiel des Benzochinuclidins, bei dem ebenfalls keine Resonanz möglich ist, verifiziert. Demnach sollte das Phenyläthylenimin²⁾ eine starke Base sein.

Beim Übergang von Phenyläthylenimin zum Phenyl-trimethylenimin, zum Phenylpyrrolidin und -piperidin ist eine stufenweise Zunahme der Resonanz anzunehmen. Parallel dazu muss die Basizität rasch abnehmen, so dass, übertragen auf unseren Fall, von einem bestimmten Punkt an — hier vom Trimethylenimin an — sich kein beständiges inneres Salz mehr bilden könnte.

Die erhöhte Basizität des Phenyläthylenimins dürfte im Falle des 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinons noch nicht ausreichen, um mit einem phenolischen Hydroxyl (Phenol $pK_s = 9,95$) von sich aus, z. B. in Lösung, eine Salzbildung einzugehen. Es sind vielmehr zusätzlich die im Anschluss an Tab. 1 diskutierten besonderen Verhältnisse — sehr enge Packung durch 4fache elektrostatische Wechselwirkung (vgl. Naphtochinon mit nur 2 elektrostatischen Haftstellen), sowie bestimmte sterische Bedingungen (vgl. das zu voluminöse C,C-Dimethyläthylenimin) — erforderlich, um die Benzolkerne so nahe zusammenzubringen, dass eine Kristallisation unter Protonenaustausch spontan eintritt (vgl. Formel IV).

So sind also für die Entstehung des neuen Verbindungstyps möglicherweise zwei Faktoren ausschlaggebend:

1. Besonders günstige sterische und elektrostatische Verhältnisse.
2. Die Verhinderung der Resonanz und die dadurch bedingte hohe Basizität der Äthyleniminogruppen am aromatischen Ring.

Jeder der Faktoren für sich dürfte für einen Protonenaustausch zwischen dem phenolischen Hydroxyl und dem Äthylenimin zu schwach sein; erst ihr Zusammenwirken gestattet die Bildung eines salzartigen Körpers.

¹⁾ *B. M. Wepster*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 1171 (1952).

²⁾ Phenyläthylenimin ist von *H. W. Heine*, *B. L. Kapur* & *C. S. Mitch*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1173 (1954), vgl. auch *ibid.*, S. 2503, dargestellt worden. Die Verbindung zersetzt sich in Wasser und Alkohol. Diese Unbeständigkeit hat in unseren Versuchen die Bestimmung der Basizität verunmöglicht. *Heine* hat jedoch eine wichtige Beobachtung gemacht: Phenyläthylenimin wird schon an der Luft zersetzt, wie übrigens auch Äthylenimin selbst. Zersetzung durch Kohlensäure, wie durch Salzsäure, beruht auf vorgängiger Salzbildung, ein indirekter Beweis für die stärkere Basizität der Verbindung. Der einzige Hinweis aus eigenen Versuchen ist, dass Phenyläthylenimin einen mit Methanol befeuchteten Indikatorstreifen von Brillantgelb schwach rötet, im Gegensatz zu Dimethylanilin, mit dem er gelb bleibt (Brillantgelb; Umschlag pH 7,4—8,8).

Experimenteller Teil¹⁾.

Inneres Salz des 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinons (III): 172,8 g Benzochinon (1,6 Mol) werden in 1,4 l Dioxan gelöst und bei einer Innentemperatur von 40–45° innert 20 Min. mit 172 g (4 Mol, 204,8 cm³) Äthylenimin versetzt. Anfänglich ist zur Aufrechterhaltung dieser Temperatur Kühlen mit kaltem Wasser nötig, zum Schluss muss leicht erwärmt werden. Anschliessend wird 4 Std. bei 60° gerührt, wobei anfänglich ausgeschiedene orange Kristalle des 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinons in Lösung gehen. Mit einem vorgeheizten Ölbad von 110° wird die Innentemperatur für 5 Min. auf 90° gebracht, dann wird heiss abgesaugt und mit Dioxan und Alkohol gewaschen. Ausbeute 143 g cremefarbenes Pulver. Kein Smp.: Verkohlen ab 220–240°; unter dem Mikroskop sind keine orangen Prismen des Chinons mehr sichtbar.

$C_{10}H_{12}O_2N_2$ Ber. C 62,48 H 6,29 N 14,58% Gef. C 62,53 H 6,21 N 14,41%

Die Verbindung ist beständig gegen Luft, auch in feuchtem Zustand. Bei Befeuchten mit Natronlauge tritt sofort Oxydation zum Chinon ein.

Gleichzeitiges Einleiten von Sauerstoff in den beschriebenen Ansatz verschiebt die Ausbeute an Hydrochinon unwesentlich. Arbeiten bei 20° unter Einleiten von Sauerstoff lässt etwa 1/4 der Menge an 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon neben 3/4 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon entstehen.

2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon (I): a) Da die Verbindung von *Petersen, Gauss & Urbschat*²⁾ beschrieben worden ist, sei hier lediglich erwähnt, dass wir sie entweder als Nebenprodukt der voranstehenden Umsetzung oder aus 3 Mol Benzochinon + 2 Mol Äthylenimin in Dioxan gewonnen haben. Nach Umkristallisieren aus Chloroform Zers.-P. 201°. Die noch nicht publizierten Analysenresultate lauten:

$C_{10}H_{10}O_2N_2$ Ber. C 63,15 H 5,30 N 14,73% Gef. C 63,30 H 5,54 N 14,47%

b) Aus 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (III): 3,84 g III werden in 100 cm³ Dioxan gelöst und mit 4,32 g Benzochinon versetzt. 7stündiges Rühren bei 40° gab Ausgangsmaterial, 30minütiges Rühren bei 80° gab nach dem Erkalten braunrote Kristalle, die mit heissem Chloroform behandelt werden. Man filtrierte und versetzte mit Methanol, worauf die orangen Prismen des 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinons vom Zers.-Punkt 201° erhalten wurden (Ausbeute 2,5 g). Die Dioxan-Mutterlaugen lieferten eine weitere Menge des roten Chinons mit tieferem Smp.

2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (III) aus 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon (I): 1,90 g I, suspendiert in 200 cm³ Essigester, werden mit ca. 1 g Raney-Nickel hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (224 cm³) wird sehr rasch aufgenommen. Man saugt vom Katalysator und dem angefallenen 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon ab und isoliert letzteres durch Lösen in 50 cm³ Wasser und 30 cm³ 1-n. Natronlauge unter Kühlen und Luftausschluss, Filtrieren vom Katalysator und sofortiges Fällen mit 15 cm³ 2-n. Essigsäure.

Das weisse Produkt ist identisch mit der oben beschriebenen Verbindung III.

Die im folgenden beschriebenen Aminochinone wurden mit an sich ungünstigen Mengenverhältnissen Chinon zu Amin hergestellt zur Abklärung einer möglichen Aminohydrochinonbildung. Wird speziell auf Chinon hingearbeitet, so empfiehlt sich ein Verhältnis von 3:2 oder Beibehaltung der beschriebenen Mengen unter Einleiten von Sauerstoff.

2,5-Bis-piperidino-benzochinon³⁾ (VI) und 2,5-Bis-piperidino-hydrochinon (XV): 32,4 g (0,3 Mol) Benzochinon, gelöst in 250 cm³ Dioxan, werden unter Wasserkühlung mit 63,8 g (0,75 Mol) Piperidin in 50 cm³ Dioxan versetzt. Die Temperatur wird durch Kühlen bei 40–45° gehalten. Nach 4stündigem Rühren bei 60° saugt man die

¹⁾ Die Smp. sind unkorrigiert.

²⁾ Angew. Chem. **67**, 217 (1955).

³⁾ B. Lachowicz, Mh. Chem. **9**, 506 (1888).

heisse Lösung ab. Im Gegensatz zu den Versuchen mit Äthylenimin hinterbleibt kein schwerlösliches Hydrochinon. Hingegen wird ein lösliches Bis-piperidino-hydrochinon aus der Mutterlauge gewonnen: Beim Kühlen fällt nämlich ein Gemisch von violetten und weissen Kristallen aus. Durch Auskochen mit 150 cm³ Alkohol gehen die violetten Nadeln des 2,5-Bis-piperidino-benzochinons in Lösung. Zurück bleiben die in Alkohol schwer löslichen weissen Blättchen des 2,5-Bis-piperidino-hydrochinons, von denen abgesaugt wird. Aus der alkoholischen Mutterlauge kristallisiert beim Kühlen das erwähnte Chinon. Die ursprüngliche Dioxan-Mutterlauge wird im Vakuum auf 1/3 eingedampft. Die erhaltenen Kristalle bestehen wiederum aus demselben Gemisch violetter und weisser Anteile, nebst leicht löslichen Kristallen von p-Hydrochinon. Es wird ebenfalls mit 200 cm³ Alkohol ausgekocht und wie oben aufgearbeitet. Die Gesamtausbeute an 2,5-Bis-piperidino-benzochinon vom Smp. 176° (*Lachowicz*: 178°) beträgt 18,6 g.

An 2,5-Bis-piperidino-hydrochinon vom Smp. 202–205° wurden 7,7 g gewonnen. Letzteres ist löslich in Chloroform, Dioxan und Toluol, fast unlöslich in Alkohol und beinahe unlöslich in verd. Natronlauge. Gegen Sauerstoff ist es rel. beständig, wird jedoch in Gegenwart von Piperidin rasch zum Chinon oxydiert (vgl. Tab. 2).

$C_{16}H_{24}O_2N_2$ Ber. C 69,53 H 8,75 N 10,14% Gef. C 69,24 H 8,61 N 10,07%

Dihydrochlorid (in Alkohol mit alkoholischer Salzsäure hergestellt): Smp. 242–244°.

$C_{16}H_{26}O_2N_2Cl_2$ Ber. C 55,01 H 7,50% Gef. C 55,13 H 7,73%

Zur Reindarstellung des 2,5-Bis-piperidino-benzochinons leitet man zweckmässig während der ganzen Dauer der Reaktion Sauerstoff ein. Dadurch erhöht sich die Ausbeute an Chinon fast auf das Doppelte und es wird kein Piperidino-hydrochinon mehr beobachtet, ganz im Gegensatz zum Versuch mit Äthylenimin.

In ausgezeichneter Ausbeute wird das 2,5-Bis-piperidino-hydrochinon (XV) aus dem Chinon erhalten: 27,44 g (0,1 Mol) 2,5-Bis-piperidino-benzochinon (VI), in 500 cm³ Essigester suspendiert, werden mit ca. 5 g *Raney*-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist sehr rasch und beträgt 2,4 l (ber. 2,24 l). Man saugt vom Nickel und ausgefallenen Hydrochinon-Derivat ab, löst letzteres mit 300 cm³ 1-n. Salzsäure, trennt ab, bevor grössere Mengen Nickel in Lösung gegangen sind, und fällt sofort mit 100 cm³ Na-Acetat-Lösung (gesättigt). Das kristalline Produkt wird mit Wasser und Alkohol gewaschen. Erhalten 25,65 g, identisch mit der weiter oben beschriebenen Verbindung.

2,5-Bis-pyrrolidino-benzochinon (VII), in der für Bis-piperidino-benzochinon beschriebenen Weise aus 0,3 Mol Benzochinon und 0,75 Mol Pyrrolidin in Dioxan erhalten, kristallisiert in tiefroten, quadratischen oder rhombischen Blättchen, Zers.-P. 238–240°. Es wird bei dieser Umsetzung kein basisches Hydrochinon isoliert. Ausbeute 21 g. In beinahe doppelter Ausbeute wird das Chinon bei gleichzeitigem Einleiten von Sauerstoff gewonnen.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 68,27 H 7,37 N 11,37% Gef. C 68,08 H 7,32 N 11,17%

2,5-Bis-pyrrolidino-hydrochinon (XIV), gewonnen durch katalytische Hydrierung wie Verbindung XV. Zers.-P. 210° (206° Sint.). Schwer löslich in Chloroform, Dioxan und Toluol, fast unlöslich in Alkohol und Essigester.

$C_{14}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 67,71 H 8,12 N 11,28% Gef. C 67,94 H 8,27 N 11,26%

Dihydrochlorid: Smp. 218°.

$C_{14}H_{22}O_2N_2Cl_2$ Ber. C 52,34 H 6,90 Cl 22,07% Gef. C 52,62 H 7,19 N 22,25%

Dieses Hydrochinon wird in alkoholischer Suspension durch Sauerstoff leichter oxydiert als das Piperidinderivat XV, und sehr rasch, wie jenes, bei Zusatz der Ausgangsbasis, hier Pyrrolidin.

2,5-Bis-trimethylenimino-benzochinon (VIII), hergestellt analog wie VI und VII aus 990 mg (0,0173 Mol) Trimethylenimin in 2 cm³ Dioxan und 750 mg (0,007 Mol) Benzochinon in 7 cm³ Dioxan. Es wird kein basisches Hydrochinon erhalten, vielmehr

krystallisieren sofort violette Prismen des 2,5-Bis-trimethylenimino-benzochinons (VIII). Zers.-P. 255—258°, ohne zu schmelzen.

$C_{12}H_{14}O_2N_2$	Ber. C 66,03	H 6,47	N 12,84%
	Gef. „ 65,92	„ 6,44	„ 12,86%

2,5-Bis-trimethylenimino-hydrochinon: Man suspendiert 50 mg Bis-trimethylenimino-benzochinon (VIII) in 3 cm³ Wasser und 2 cm³ 1-n. Natronlauge und gibt sorgfältig Na-Dithionit bis zur völligen Lösung zu. Bevor eine weisse Kristallisation des Natriumsalzes in nennenswertem Umfang einsetzt, fällt man mit 1 cm³ 2-n. Essigsäure und isoliert die weissen Kristalle, die sich an der Luft bald rot anfärben. Kein Smp.: verkohlt ab 250°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 65,43	H 7,32	O 14,53%
	Gef. „ 65,48	„ 7,45	„ 14,63%

2,5-Bis-dimethylamino-benzochinon (IX) vgl. *Mylius*¹⁾; 2,5-Bis-dimethylamino-hydrochinon, erhalten durch katalytische Reduktion, wie XIV oder XV. Smp. 172—174°. Löslich in Chloroform, Dioxan, Alkohol.

Dihydrochlorid (aus Alkohol mit alkoholischer Salzsäure): Zers.-P. 228°.

$C_{10}H_{18}O_2N_2Cl_2$	Ber. C 44,62	H 6,74	N 10,41%
	Gef. „ 44,50	„ 6,69	„ 10,28%

2-Äthylenimino-naphtochinon (X), von *Petersen, Gauss & Urbschat*²⁾ beschrieben. Smp. 174—176°. Die Bildung von 2-Äthylenimino-naphtohydrochinon wurde nicht beobachtet. Die noch nicht publizierte Analyse des Chinons sei hier angeführt:

$C_{12}H_8O_2N$	Ber. C 72,35	H 4,55	N 7,03%
	Gef. „ 72,40	„ 4,60	„ 7,05%

2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-hydrochinon (XVIII): 10,36 g (0,04 Mol) 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon²⁾ werden in 400 cm³ Essigester suspendiert und mit ca. 4 g *Raney*-Nickel bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (900 cm³). Katalysator und ausgefallene Substanz werden abgesaugt und letztere durch Schütteln mit 300 cm³ Wasser und 200 cm³ 1-n. Natronlauge gelöst. Man filtriert vom Katalysator ab und fällt sofort mit 100 cm³ 2-n. Essigsäure. Die so erhaltene Verbindung XVIII wird mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsrohr bei 193° explosive Zersetzung ohne Schmelzen.

$C_{10}H_{10}O_2N_2Cl_2$	Ber. C 46,00	H 3,86%	Gef. C 45,73	H 3,96%
--------------------------	--------------	---------	--------------	---------

C,C-Dimethyl-äthylenimin: nach *Cairns*³⁾ aus 2-Methyl-2-amino-propanol. Sdp. 74—76°.

C-Methyl-äthylenimin: nach gleicher Methode aus Isopropanolamin. Sdp. 64—68°.

2,5-Bis-(C-methyl-äthylenimino)-hydrochinon: Man löst 43,2 g (0,4 Mol) Benzochinon in 350 cm³ Dioxan, lässt bei einer Innentemperatur von 40—45° in 10 Min. 57,0 g (1 Mol) C-Methyl-äthylenimin in 75 cm³ Dioxan zulaufen und rührt anschliessend 5 Std. bei 70°. Wenige Min. nach Beendigung des Zutropfens beginnt ein weisser Niederschlag auszukristallisieren, der sich allmählich verdichtet. Man saugt ab und wäscht mit Dioxan und Alkohol. Erhalten 24 g weisse, mikrokristalline Blättchen, die sich bei 196° explosiv zersetzen, ohne zu schmelzen. Das entsprechende Chinon lässt sich in keiner Phase der Reaktion beobachten.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 65,43	H 7,32	N 12,72%	Gef. C 65,79	H 7,68	N 12,80%
----------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

¹⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, 467 (1885).

²⁾ Angew. Chem. **67**, 217 (1955).

³⁾ *T. L. Cairns*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 871 (1941), und *K. N. Campbell et al.*, Org. Synth. **27**, 12 (1947).

2,5-Bis-(C,C-dimethyl-äthylenimino)-benzochinon: Die Verbindung wird beim Versetzen von 43,2 g (0,4 Mol) Benzochinon mit 71,0 g (1 Mol) C,C-Dimethyl-äthylenimin nach der oben beschriebenen Methode in schlechter Ausbeute (7 g) erhalten. Wichtig war für uns, dass wir kein 2,5-disubstituiertes Hydrochinon, sondern aus der Mutterlauge nebst violett gefärbten Harzen nur das leicht lösliche p-Hydrochinon isolieren konnten. In besserer Ausbeute (53%) wird das 2,5-Bis-(C,C-dimethyl-äthylenimino)-benzochinon bei der Reaktion von 57,1 g (0,528 Mol) Benzochinon in 450 cm³ Dioxan mit 25,0 g (0,352 Mol) C,C-Dimethyl-äthylenimin in 30 cm³ Dioxan unter den beschriebenen Versuchsbedingungen erhalten. Prachtvolle, orange Blätter vom Smp. 186–188°, ziemlich schwer löslich in Alkohol, leicht löslich in Chloroform.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 68,27	H 7,37	N 11,37%
	Gef. „ 68,48	„ 7,17	„ 11,48%

Phenyl-äthylenimin nach *Heine et al.*¹⁾: Ein pK_s der Base ist nicht bestimmbar, da die Verbindung in Wasser oder wässrigem Alkohol sofort polymerisiert. Ein Indikatorstreifen von Brillantgelb, mit Methanol befeuchtet, wird durch einen Tropfen der Substanz leicht gerötet (Umschlag-pH Brillantgelb 7,4–8,8).

Herrn Dr. Dr. h. c. *K. Miescher* sei für manche anregende Diskussion, Herrn Dr. *E. Ganz* für die Bestimmung und Diskussion der IR-Spektren, Herrn Dr. *R. Rometsch* für die Bestimmung und Diskussion der Dissoziationskonstanten herzlich gedankt.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt. Auch ihm sei dafür bestens gedankt.

Herrn *J. Lampert* danke ich für experimentelle Mitarbeit.

SUMMARY.

In the synthesis of 2,5-bis-ethylenimino-benzoquinone from benzoquinone and ethylenimine we isolated as the main product in addition to the desired quinone a white insoluble compound: the internal salt of 2,5-bis-ethylenimino-hydroquinone. We believe this product to represent a new type of compound, since from the series of aminophenols no internal salt seems to have been described. Thus amongst other amines, trimethylenimine, pyrrolidine, dimethylamine give the expected aminoquinones; with piperidine alone bis-piperidino-hydroquinone is formed in considerable quantity, the latter not being an internal salt. Naphthoquinone reacting with ethylenimine gives a quinone derivative. With C,C-dimethylethylenimine a disubstituted quinone has been isolated too, while C-methylethylenimine, in analogy with ethylenimine itself, also forms an internal salt of a hydroquinone, namely 2,5-bis-(C-methylethylenimino)-hydroquinone.

The reason for and the mechanisms of this peculiar formation are discussed. According to *Loustalot, Schär & Meier*²⁾ 2,5-bis-ethylenimino-hydroquinone has proved of remarkable efficacy in seven kinds of transplantable tumors.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 1173 (1954).

²⁾ Experientia **11**, 186 (1955).