

62. Neue Äthylenimin-Derivate in der Chinonreihe¹⁾

von A. Marxer.

Herrn Prof. Dr. Rolf Meier zum 60. Geburtstag gewidmet.

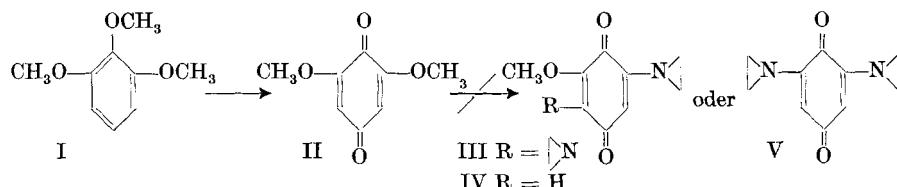
(8. II. 57.)

Durch die Arbeiten des Kreises um Petersen und Domagk²⁾ sowie durch unsere eigenen Veröffentlichungen³⁾ sind einige Äthylenimin-Derivate der Chinon- und Hydrochinonreihe bekannt geworden, die sich durch ihre Wirksamkeit bei experimentell erzeugten Tumoren auszeichneten. Die Untersuchungen am Benzochinon führten zudem in den letzten Jahren immer wieder zu unerwarteten Reaktionen. Über einige davon möchten wir im folgenden berichten.

Es ist bekannt, dass Benzochinon scheinbar unter Substitution zweier H-Atome mit Aminen reagiert, in Tat und Wahrheit jedoch eine doppelte Michael-Addition eingeht unter nachheriger Oxydation zum Chinon. Eine Ausnahme bildet das Äthylenimin³⁾. Es ist ferner bekannt, dass 2,5-Dichlorbenzochinon und Chloranil, ebenso aber 2,5-Dimethoxy-benzochinon unter Elimination mit Aminen reagieren.

Petersen, Gauss & Urbschat haben über die Anwendung dieser Reaktion auf Äthylenimin als Aminkomponente publiziert²⁾.

In der Fortsetzung unserer eigenen Arbeiten interessierten wir uns für monomethoxy-substituierte Äthyleniminochinone. Für diese sollte das bereits von Graebe beschriebene⁴⁾, aus Pyrogalloltrimethyläther (I) leicht herstellbare 2,6-Dimethoxybenzochinon (II) als Ausgangsmaterial dienen. Wir erwarteten, bei der Umsetzung mit Äthylenimin III, IV oder auch V zu erhalten. Keiner der 3 Stoffe wurde jedoch isoliert: 2,6-Dimethoxybenzochinon (II) reagierte unter den angewandten Versuchsbedingungen sehr schwer mit Äthylenimin und anderen Aminen.



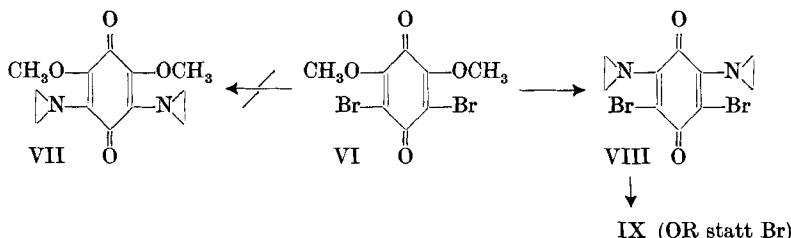
¹⁾ Vorgetragen am 23. 9. 56 an der Sommerversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft in Basel.

²⁾ G. Domagk, S. Petersen & W. Gauss, Z. Krebsforschung **59**, 617 (1954); S. Petersen, W. Gauss & E. Urbschat, Angew. Chem. **67**, 217 (1955); W. Gauss, M. Pestemer & S. Petersen, Helv. **39**, 330 (1956).

³⁾ A. Marxer, Experientia **11**, 184 (1955); P. Loustalot, B. Schär & R. Meier, Experientia **11**, 186 (1955); A. Marxer, Helv. **38**, 1473 (1955); **39**, 335 (1956).

⁴⁾ C. Graebe & H. Hess, Liebigs Ann. Chem. **340**, 237 (1905); vgl. H. O. Huisman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **69**, 1133 (1950).

Darum wandten wir uns dem 2,6-Dimethoxy-3,5-dibrom-benzochinon (VI)⁵⁾ zu, in der Hoffnung, daraus mit Äthylenimin das 2,6-Dimethoxy-3,5-bisäthylenimino-benzochinon (VII) zu erhalten. Überraschenderweise wurden jetzt aber beide, vorher so reaktionsträge OCH₃-Gruppen gegen Äthylenimin ausgetauscht, die Bromatome blieben unangegriffen und wir erhielten das 2,6-Bisäthylenimino-3,5-dibrom-benzochinon (VIII).



In VIII liessen sich die beiden Bromatome leicht durch den Alkoholatrest (oder Thioalkoholatrest) ersetzen (z. B. IX R = C₂H₅), so dass wir auf einem Umweg gleichwohl zum Typus VII gelangt sind.

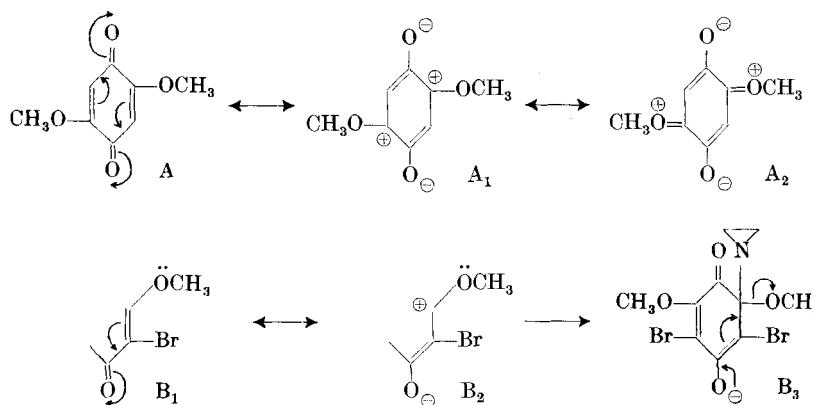
Folgende Tatsachen, für die ein Deutungsversuch gerechtfertigt sein mag, gehen klar aus diesen Reaktionen hervor: 1. Bei der Umsetzung von VI mit Amin wird die Methoxygruppe gegenüber dem Bromatom bevorzugt. 2. In II und VI weisen die Methoxygruppen eine unterschiedliche Eliminierbarkeit auf. 3. 2,6-Dimethoxybenzochinon ist viel reaktionsträger als 2,5-Dimethoxybenzochinon.

Dass 2,5-Dimethoxybenzochinon so reaktionsfähig, 2,6-Dimethoxybenzochinon (II) so reaktionsträger ist, liegt in der vollständigen Resonanzmöglichkeit bei der 2,5-Substitution A₁ und A₂, während beim 2,6-Dimethoxy-Produkt II durch den axial-symmetrischen Bau die beiden Vinylsysteme die gleiche CO-Gruppe konkurrenzieren, so dass sich pro C-OCH₃ höchstens die Hälfte der positiven Ladung von A₁ ausbilden kann. Durch den induktiven Effekt der beiden Bromsubstituenten in VI wird die positive Teilladung im Sinne der Formeln B₁ → B₂ im Vergleich zum 2,6-Dimethoxybenzochinon (II) vergrössert. Der so gewonnene Unterschied in der Energiebilanz scheint im Bromderivat VI genügend, so dass eine Addition von Amin nach B₃ stattfinden kann unter nachfolgender Elimination von OCH₃.

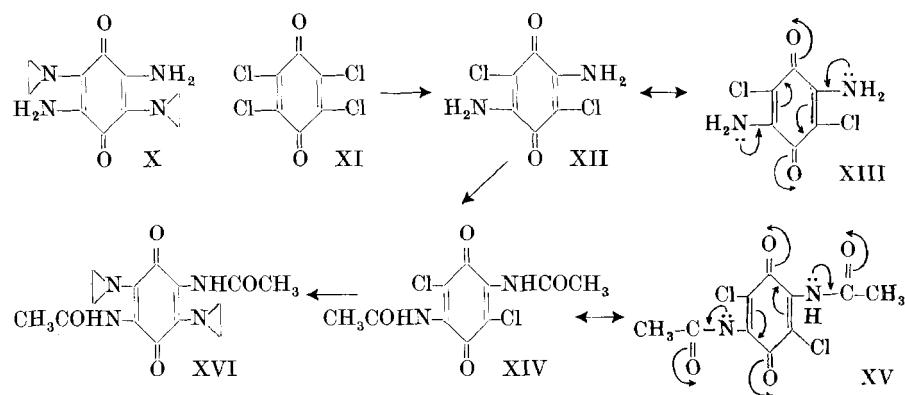
Dass in VI eine Bevorzugung der OCH₃- gegenüber der Br-Gruppe zu sehen ist, dürfte nebst den Resonanzbeeinflussungen (die +Ladung in B₂ wird durch die OCH₃-Gruppe stärker stabilisiert als im umgekehrten Fall durch das Brom) auch sterischen Gründen zuzuschreiben sein. Das Methyl der Methoxygruppe hindert entweder das Heranrücken des Nucleophils oder, beim Angriff von der anderen Seite, das

⁵⁾ R. Robinson & C. Vasey, J. chem. Soc. 1941, 660; Aulin & Erdman, Svensk Kem. Tidskr. 49, 208 (1937).

Umklappen der C-Br-Bindung. Diese beiden Faktoren fallen beim Angriff auf das die Methoxygruppe tragende Kohlenstoffatom weniger ins Gewicht.



Weiterhin beabsichtigten wir, Diamino-äthyleniminochinone vom Typus X herzustellen. Nun reagiert bekanntlich das aus Chloranil erhältliche Diaminodichlorbenzochinon XII nicht mehr weiter mit Aminen. Die Gründe hiefür liegen unserer Auffassung nach in der Mesomerie, bei der die Aminogruppe als Elektronendonator eine für die Addition von Aminen ungeeignete chinoide Form XIII begünstigt.



Diese Beeinflussung der Elektronenverschiebung in XII lässt sich nun durch Acylierung der Aminogruppen weitgehend ausschalten, so dass sich in XIV, dem 2,5-Bisacetylamino-3,6-dichlor-benzochinon⁶⁾, ein additionsfähiges Diensystem XV ausbilden kann. Damit ist die Molekel zur Addition neuer Amine bereit. Wir erhielten tatsächlich mit Äthylen-

⁶⁾ L. F. Fieser & E. L. Martin, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1844 (1935).

imin beinahe quantitativ das 2,5-Bis-acetylamino-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon (XVI)⁷⁾, sowie einige weitere, im experimentellen Teil beschriebene Homologe.

Von Interesse scheint uns, dass die reaktionsfähigen Halogenchinone – also Chloranil und Verbindung XIV – gelbe Farbe zeigen, während die gegen Amine reaktionsträgen Verbindungen XII und XVI violett oder rot gefärbt sind.

Die neuen Typen von Äthyleniminochinonen (IX und XVI) zeigen wiederum gegen transplantierte Tiertumoren ausgesprochen starke Wirkungen⁸⁾.

Experimenteller Teil⁹⁾.

3,5-Dibrom-2,6-dimethoxy-benzochinon (VI)⁵⁾. Die Darstellung dieser Verbindung verursachte uns anfänglich Schwierigkeiten wegen des von *Robinson et al.* ebenfalls erhaltenen farblosen Zwischenproduktes: Die Suspension von 64 g (0,38 Mol) Dimethoxychinon⁴⁾ in 300 cm³ Chloroform wird tropfenweise mit 48 cm³ (149,6 g entspr. 1,88 g-Atome) Brom versetzt, 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen. Die Substanz geht unter Rotfärbung allmählich in Lösung; sehr bald oder oft auch gleichzeitig fällt ein gelbliches bis weisses Produkt aus (Hydrochinonderivat oder Perbromid ?), das nach *Robinson* beim Eindampfen zum Chinon umgewandelt werden soll. Die Versuche zeigten aber, dass so entweder nur dieses Zwischenprodukt oder ein sehr unreines, davon durchsetztes Chinon erhalten wird. Daher wurde folgendermassen verfahren:

Unter Röhren wird der Kolbeninhalt im Vakuum eingedampft. Der feuchte Rückstand wird sofort in 600 cm³ Chloroform suspendiert und unter Röhren 3–4 Std. mit einem kräftigen Sauerstoffstrom behandelt, bis in einer isolierten Probe nur noch rein orange-rote Kristalle des Chinons zu sehen sind. Es wird abgesaugt und die Mutterlauge auf 1/4 eingeengt. Ausbeute 120 g analysenreine Verbindung in prachtvollen roten Blättchen, Smp. 176–178°.

3,5-Dibrom-2,6-bis-äthylenimino-benzochinon (VIII): Zur auf 25° gekühlten Lösung von 65,2 g (0,2 Mol) 2,6-Dimethoxy-3,5-dibrom-benzochinon in 600 cm³ abs. heissem Dioxan wird ein Gemisch von 44,5 g (0,44 Mol) Triäthylamin, 21,5 cm³ (18,1 g = 0,42 Mol) Äthylenimin und 100 cm³ Dioxan getropft. Die Innentemperatur steigt dabei auf ca. 30°. Man röhrt 7 Std. bei Zimmertemperatur, saugt von den gebildeten violetten Kristallen ab und engt die Mutterlauge auf die Hälfte ein, wodurch eine zweite Menge gewonnen wird. Ausbeute 60 g. Smp. 173° (unter Explosion), je nach Art des Erhitzens. VIII ist umkristallisierbar aus Chloroform unter Zusatz von Methanol, leicht löslich in warmem Dioxan und CHCl₃, schwer löslich in Alkohol und Methanol.

C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₂ Br ₂	Ber. C 34,51	H 2,32	Br 45,93%
	Gef. „	34,81	„ 2,60 „ 45,82%

2,6-Bis-äthylenimino-3,5-diäthoxy-benzochinon (IX, R = C₂H₅): Unter Röhren werden 52,2 g (0,15 Mol) 3,5-Dibrom-2,6-bis-äthylenimino-benzochinon in die Lösung von 10 g (0,435 Mol) Natrium in 400 cm³ abs. Alkohol eingetragen. Durch Kühlen mit kaltem Wasser wird die Innentemp. dauernd auf 10–13° gehalten. Man röhrt 7 Std. bei dieser Temperatur. Dann wird abgesaugt und mit sehr wenig Alkohol gewaschen. Der Nutsche-Rückstand wird in 150 cm³ Wasser suspendiert, um das mitausgefallene Natrium-

⁷⁾ Die Verbindung XVI wurde auch von *W. Gauss & S. Petersen* hergestellt (pers. Mitteilung); vgl. Angew. Chem., im Druck.

⁸⁾ *P. Loustalot*, persönliche Mitteilung.

⁹⁾ Smp. nicht korrigiert. – Herrn *J. Lampert* sei für seine tüchtige Hilfe gedankt.

bromid abzutrennen, und von neuem abgesaugt. Die alkoholische Mutterlauge wird auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ verdampft (Vakuum) und liefert eine zweite Menge Chinon mit eher etwas höherem Smp. Ausbeute 21 g. Smp. 118—120°. Quadratische oder rechteckige Platten oder Säulen; etwas löslich in Wasser, kristallisierbar aus CH_3OH und $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, worin IX ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) leicht löslich ist, ebenso wie in Benzol.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. C 60,42 H 6,52 N 10,07%
Gef. „ 60,51 „ 6,66 „ 9,93%

In gleicher Art wurden folgende Verbindungen gewonnen:

2,6-Bis-äthylenimino-benzochinone.

 $\text{R}'-\text{N}=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})-\text{C}(=\text{O})=\text{N}-\text{R}'$	Smp. Farbe	Ber. %			Gef. %		
		C	H	X	C	H	X
$\text{R} = \text{SC}_2\text{H}_5$; $\text{R}' = \text{H}$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$)	86—89° grün			O 10,31 N 9,02			O 10,58 N 9,00
$\text{R} = \text{OCH}_3$; $\text{R}' = \text{CH}_3$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$, $1\text{H}_2\text{O}$)	80° (verpufft 150°) violett	56,74	6,80	N 9,45	56,97	6,53	N 9,33
$\text{R} = \text{OC}_2\text{H}_5$; $\text{R}' = \text{CH}_3$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$)	93° braunviolett			N 9,14			N 9,14

2,5-Bisacetamino-3,6-dichlor-benzochinon (XIV), hergestellt nach Fieser⁶).
Homologe 2,5-Bis-acylamino-3,6-dichlor-benzochinone.

 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{R})-\text{Cl}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$	Smp. Farbe	Ber. %			Gef. %		
		C	H	Cl	C	H	Cl
$\text{R} = -\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$)	253° ockergelb	45,16	3,79	22,22	45,40	3,98	22,52
$\text{R} = -\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2$)	251—252° gelborange	48,43	4,65	20,42	48,66	4,60	20,52

2,5-Bis-acetamino-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon (XVI): Zur Suspension von 43,65 g (0,15 Mol) XIV in 500 cm³ Dioxan wird bei Zimmertemperatur unter Rühren das Gemisch von 33,5 g (0,33 Mol) Triäthylamin und 21,29 g (25,5 cm³; 0,495 Mol) Äthylenimin in 100 cm³ Dioxan getropft. Die Temperatur steigt von 25 auf 33°, und die gelben Kristalle werden rot. Man steigert langsam auf 45° und röhrt 9 Std. bei dieser Temperatur. Am anderen Morgen wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen, in 200 cm³ dest. Wasser suspendiert (Entfernung von Triäthylamin-hydrochlorid), wieder abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen.

Ausbeute 40,6 g. Zers.-P. 203° (Verpuffung), ziegelrote Kristalle, beinahe unlöslich in Wasser, Alkohol, Essigester, Dioxan. XVI und seine Homologen enthalten meist nachweisbare Mengen an org. Chlor (0,1—2%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. O 21,03 N 18,41% Gef. O 20,83 N 18,38%

Homologe von Verbindung XVI.

	Smp. Farbe	Ber. %	Gef. %				
		C	H	N	C	H	N
R = NHCOCH ₂ CH ₃ R' = H (C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₄)	213° Zers. himbeerrot		16,86			16,53	
R = NHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃ R' = H (C ₁₈ H ₂₄ O ₄ N ₄)	214° Zers. himbeerrot	59,98 6,71 15,55			59,82 6,95 15,78		
R = NHCOCH ₃ R' = CH ₃ (C ₁₆ H ₂₀ O ₄ N ₄)	199—202° Zers. himbeerrot	57,82 6,07 16,86			57,73 6,23 16,54		
R = NHCOCH ₂ CH ₃ R' = CH ₃ (C ₁₈ H ₂₄ O ₄ N ₄)	209° Zers. hellrot		15,55			15,40	

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Herrn Dr. *E. Jenny* sei für Diskussionen über den Reaktionsmechanismus, Herrn Dr. *P. Loustalot* (Biologische Laboratorien der *CIBA*, Leitung Prof. *R. Meier*), für die Prüfung an Tumoren bestens gedankt.

SUMMARY.

2,6-Dimethoxy-benzoquinone (II) does not react with amines, such as ethylenimine, at room temperature nor at slightly elevated temperatures contrary to 2,5-dimethoxy-benzoquinone. In the 3,5-dibromo-2,6-dimethoxy-benzoquinone (VI), however, the same, previously unreactive methoxy groups are exchanged by amines. The two remaining bromine atoms can then be replaced by alkoxy or thioalkoxy groups (type IX). Reasons for this behaviour are discussed. The two halogen atoms in 2,5-Diamino-3,6-dichloro-benzoquinone are rather unreactive towards further treatment with amines. In 2,5-bis-acylamino-3,6-dichloro-benzoquinones the halogen groups are highly reactive, so that they are exchanged by ethylenimine to give compounds of type XVI.

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