

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

Die Reaktion des Iminodibenzyls mit 2,6-Dichlor-1,4-benzochinon-4-chlorimid

H.-J. KALLMAYER, B. THIERFELDER

Eingegangen am 4. September 2002, angenommen am 6. November 2002

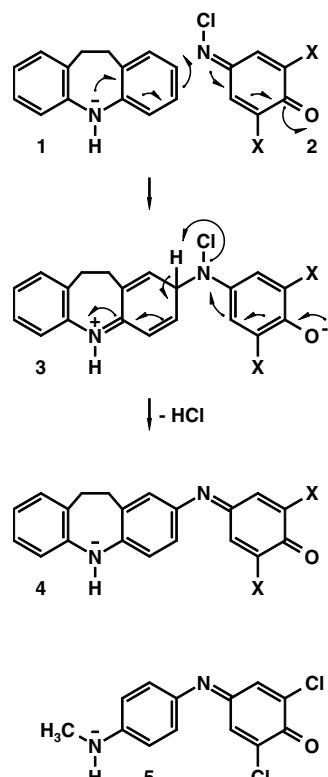
Prof. Dr. Hans-Jörg Kallmayer, Postfach 1150, D-66041 Saarbrücken

Pharmazie 58: 218–219 (2003)

Iminodibenzyl (**1**) ist Edukt und Abbauprodukt der im Europäischen Arzneibuch offizinellen Psychopharmaka Desipramin, Imipramin und Trimipramin [1, 2]. Iminodibenzyl (**1**) steht daher im Mittelpunkt der Reinheitsprüfungen dieser Arzneistoffe und wird nach dünnenschichtchromatografischer Abtrennung durch Besprühen mit Kaliumdichromat/Schwefelsäure als blauer Benzidinchromophor detektiert [3].

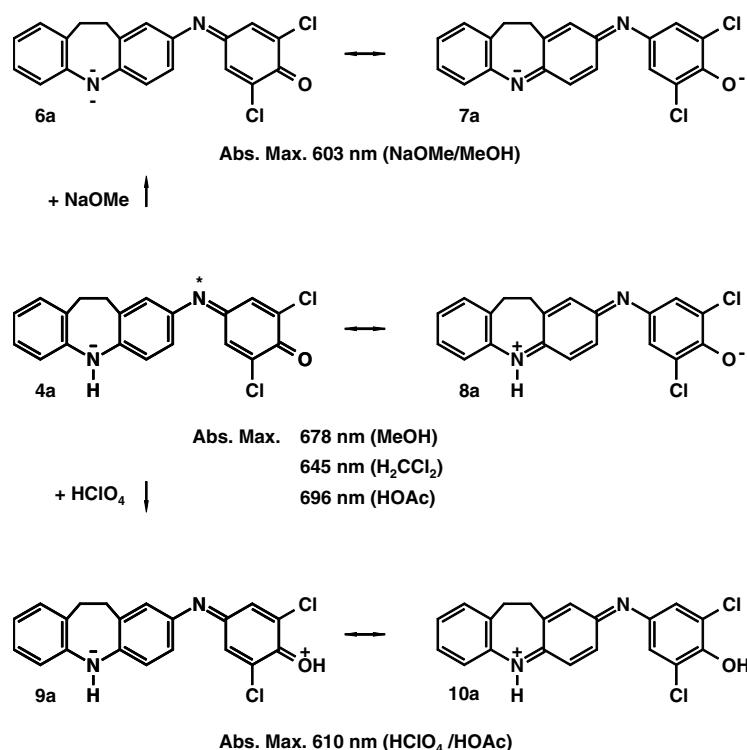
Die vorliegende Mitteilung berichtet von der Umsetzung des Iminodibenzyls (**1**) mit 2,6-Dichlor-1,4-benzochinon-4-chlorimid (**2a**), das als Gibbs Reagens vom Europäischen Arzneibuch und anderen Pharmakopoeen zum Nachweis von phenolischen Verbindungen wie Arbutin oder Pyridoxol eingesetzt wird. Die Umsetzungen von **2a** mit Aminen beschränken sich auf Reaktionen mit Anilin und 4-Methylanilin, die zu entsprechenden Azoverbindungen bzw. Phenylhydrazen führen [4]. Eine solche di-

Schema 1



rekte N-Kupplung ist beim Anilinderivat Iminodibenzyl (**1**) nicht möglich, es reagiert deshalb phenylog zum blau-violetten Dichlorindanilin **4a**. Mit 2,6-Dibrom-1,4-benzo-

Schema 2



chinon-4-chlorimid (**2b**) wird das ebenfalls blauviolette Dibromindanilin **4b** erhalten.

Die Massenspektren der Indaniline **4a, b** zeigen die entsprechenden Isotopenmolpeaks, allerdings nicht mit den erwarteten Intensitäten. Die IR-Spektren charakterisieren **4a, b** durch NH-Valenzschwingungen bei 3300/cm als NH-Tautomere, breite OH-Valenzschwingungen bei 3500/cm der möglichen, phenolischen OH-Tautomere fehlen. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen, wohl auf Grund der Schwerlöslichkeit der Indaniline **4a, b**, kein NH-Signal, bei δ 6,89 absorbieren, wie beim Iminodibenzyl, vier aromatische Protonen, zwischen δ 7,06 und 7,10 absorbieren jeweils drei aromatische Protonen. In den UV/Vis-Spektren werden die längstwelligen und fargebenden Absorptionsbanden in Dichlormethan bei 645 nm (**4a**) bzw. 652 nm (**4b**) der Wechselwirkung zwischen 1,4-Benzochinon-monimin-Akzeptor und Arylamin-Donator zugeordnet, die in Schema 2 für **4a** als **8a** formuliert ist [5]. Der Wechsel von Dichlormethan zu Methanol ist mit einem bathochromen Effekt von 33 nm verbunden. Diese positive Solvatochromie ist vom einfachen Indanilin Phenolblau literaturbekannt und wird hier nicht weiter diskutiert [6, 7]. Auffallend ist der hypsochrome Effekt von 85 nm bei der Protonierung von **4a, b**, der auch beim Phenolblau beobachtet wird [8, 9]. Der hypsochrome Effekt der Deprotonierung von **4a, b** beträgt 75 nm und ist natürlich beim Phenolblau nicht möglich. Eine mögliche Erklärung dieser hypsochromen Effekte ist in Schema 2 für **4a** formuliert.

Wir betrachten das deprotonierte **6a** formal als **7a**, mit einem 1,4-Benzochinondiimin-Akzeptor und einem deprotonierten Dichlorphenol-Donator, das protonierte **9a** als **10a**, mit einem protonierten 1,4-Benzochinon-diimin-Akzeptor und einem Dichlorphenol-Donator. Die Protonierung der heterocyclischen Aminfunktion ziehen wir nicht in Betracht, weil diese so ihre Donatorfunktion verlöre und das Absorptionsmaximum bei 610 nm nicht zu erklären wäre. Die Protonierung der exocyclischen, bei **4a** asteriskmarkierten Iminfunktion wird allerdings diskutiert [5]. Das zweite Arylsystem des Iminodibenzyls (**1**) berücksichtigen wir bei diesen Überlegungen nicht weiter, weil das Indophenol **5** in Schema 1 die gleichen hypsochromen Effekte zeigt.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben und Geräte [3]

2. 2,6-Dihalogen-4-iminocyclohexa-2,5-dienone **4a,b**

Die Lösung von 1 mmol 2,6-Dihalogen-1,4-benzochinon-4-chlorimin (**2a, b**) in 40 ml Essigsäure wird mit 1 mmol Iminodibenzyl (**1**) versetzt und nach Zugabe von 20 ml wässriger NaHCO₃-Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das blauviolette Farbprodukt wird in zweimal 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und nach Waschen, Trocknen und Einengen chromatografiert.

2.1. 2,6-Dichlor-4-(5H-10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-2-ylimino)-cyclohexa-2,5-dien-1-on (**4a**)

Ausbeute: 55 mg (6,3% d. Th.) dunkelviolette Kristalle vom Schmpt. >330 °C nach sc Isolierung mit (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)). Dc (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)): R_f = 0,46. IR (KBr, cm⁻¹): 3280, 3250, 3075, 2980, 2930, 2870, 1635, 1610, 1595, 1570, 1485, 1415, 1360. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 3,13 (s, 4 H, -CH₂-CH₂-); 6,90 (s, 4 H, aromat.); 7,06–7,13 (m, 3 H, aromat.); 7,53 (s, 2 H, chinoid). UV/Vis (nm): λ_{max} (log ε) (CH₂Cl₂) = 307 (4,28), 645 (4,28); (DMSO) = 331 (4,16), 673 (4,49); (EtOAc) = 303 (4,17), 647 (4,21); (MeOH) = 299 (4,23), 678 (4,23); (MeOH, MeONa, 0,1 M) = 322 (4,26), 603 (4,27); (HOAc) = 296 (4,20), 396 (4,05), 696 (4,04); (HOAc, HClO₄, 0,1 M) = 288 (3,70), 401 (3,88), 612 (4,15). C₂₀H₁₄Cl₂N₂O (372, 370, 368).

2.2. 2,6-Dibrom-4-(5H-10,11-dihydrodibenzo[b,f]azepin-2-ylimino)-cyclohexa-2,5-dien-1-on (**4b**)

Ausbeute: 61 mg (15,9% d. Th.) dunkelviolette Kristalle vom Schmpt. >330 °C nach sc Isolierung mit (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)). Dc (Cyclohexan/Diethylether (1 + 1)): R_f = 0,45. IR (KBr, cm⁻¹): 3280, 3250, 3170, 3060, 1635, 1595, 1570, 1485, 1410, 1360. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 3,13 (s, 4 H, -CH₂-CH₂-); 6,87 (s, 4 H, aromat.); 7,06–7,13 (m, 3 H, aromat.); 7,53 (s, 2 H, chinoid). UV/Vis (nm): λ_{max} (log ε) (CH₂Cl₂) = 313 (4,30), 652 (4,42); (DMSO) = 335 (4,42), 667 (4,87); (EtOAc) = 312 (4,03), 651 (4,19); (MeOH) = 311 (4,29), 682 (4,52); (MeOH, MeONa, 0,1 M) = 327 (4,42), 605 (4,46); (HOAc) = 305 (4,09), 393 (3,91), 687 (4,25); (HOAc, HClO₄, 0,1 M) = 289 (3,76), 601 (3,76). C₂₀H₁₄Br₂N₂O (460, 458, 456).

3. 2,6-Dichlor-4-[(4-methylaminophenyl)imino]-cyclohexa-2,5-dienon (**5**)

Die Lösung von 1 mmol 2,6-Dichlor-1,4-benzochinon-4-chlorimin (**2a**) in 40 ml CH₂Cl₂ wird mit 1 mmol N-Methylanilin versetzt und nach Zugabe von 20 ml wässriger NaHCO₃-Lösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der blauviolette Reaktionsansatz wird mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und nach Einengen chromatografiert.

Ausbeute: 67 mg (25,1% d. Th.) dunkelviolette Kristalle vom Schmpt. >330 °C nach sc Isolierung mit (Cyclohexan/Diethylether (1 + 9)). Dc (Cyclohexan/Diethylether (1 + 9)): R_f = 0,72. IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 3120, 1630, 1615, 1590, 1440, 1360. ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2,98 (s, 3 H, N-CH₃); 6,72 (d, ³J = 8,8 Hz, 2 H, aromat.); 7,06 (d, ³J = 8,8 Hz, 2 H, aromat.); 7,54 (s, 2 H, chinoid). UV/Vis (nm): λ_{max} (log ε) (CH₂Cl₂) = 289 (4,09), 367 (3,84), 620 (4,41); (MeOH) = 287 (4,08), 369 (3,84), 653 (4,56); (MeOH, MeONa, 0,1 M) = 280 (4,36), 568 (4,01); (HOAc) = 281 (4,23), 346 (4,04), 572 (4,02), 636 (4,02); (HOAc, HClO₄, 0,1 M) = 277 (4,10), 549 (3,81). C₁₃H₁₀Cl₂N₂O (284, 282, 280).

Literatur

1. Europäisches Arzneibuch 1997, Trimipraminhydrogenmaleat
2. Europäisches Arzneibuch, Nachtrag 2001, Desipraminhydrochlorid, Imipraminhydrochlorid
3. Kallmayer, H.-J.; Trojan, B.: Sci. Pharm. **70**, 1 (2002)
4. Il'ina, I. G.; Laukhin, A. Yu.; Ivanova, E. V.; Butin, K. P.: Zh. Org. Khim. **34**, 1053 (1998)
5. Issa, I. M.; El-Shafei, A. K.; Etaiw, S. H.; El-Kashef, H. S.: J. Prakt. Chem. **320**, 557 (1978)
6. Brooker, L. G. S.; Sprague, R. H.: J. Am. Chem. Soc. **63**, 3214 (1941)
7. Reichardt, C.; Schäfer, G.: Liebigs Ann. Chem. 1579 (1995)
8. Schwarzenbach, G.; Mohler, H.; Sorge, J.: Helv. Chim. Acta **31**, 1636 (1938)
9. Schwarzenbach, G.; Michaelis, L.: J. Am. Chem. Soc. **60**, 1667 (1938)
10. Kallmayer, H.-J.; Thierfelder, B.: Pharmazie **57**, 530 (2002)