

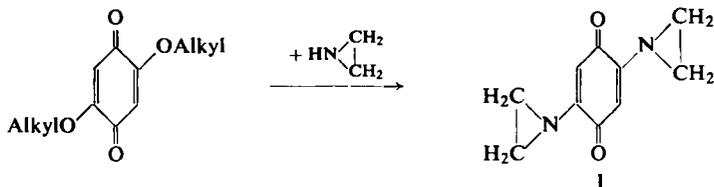
WALTER GAUSS

Über die Umsetzung einiger Alkoxy-*p*-benzochinone mit Äthylenimin

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen
(Eingegangen am 9. Juli 1958)

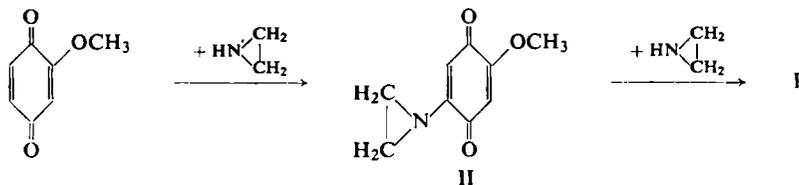
Unter verschiedenen mit Äthylenimin umgesetzten Alkoxy-*p*-benzochinonen kommt dem 2.6-Dimethoxy-benzochinon-(1.4) eine besondere Bedeutung zu. Es liefert in unerwarteter Reaktion nebeneinander 2.6-Bis-äthylenimino-hydrochinon und 2.3.5-Tris-äthylenimino-benzochinon-(1.4).

Die Einführung von Äthyleniminingruppen in das Molekül des *p*-Benzochinons ist bekanntlich vorzugsweise auf 3 Arten möglich: 1. durch Ersatz eines Wasserstoffatoms (Anlagerung und Dehydrierung), 2. durch Austausch von Halogenatomen oder 3. von Alkoxygruppen gegen Äthylenimin¹⁻³). Wie wir schon früher beobachtet haben, werden im Falle der 2.5-Dialkoxy-benzochinone beide Alkoxygruppen durch Äthyleniminreste substituiert, wobei 2.5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (I) entsteht²).



Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Verhalten isomerer Dimethoxy-*p*-benzochinone, des Mono- und des Trimethoxy-*p*-benzochinons gegenüber Äthylenimin und hatte als Ziel die Herstellung von Mono-alkoxy-poly-äthylenimino-*p*-benzochinonen⁴).

Das 2-Methoxy-benzochinon-(1.4) liefert bei vorsichtiger Umsetzung mit Äthylenimin 2-Methoxy-5-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (II). Seine Konstitution wurde durch Übergang in I bei weiterer Äthylenimineinwirkung bewiesen. Der Eintritt eines



¹) G. DOMAGK, S. PETERSEN und W. GAUSS, Z. Krebsforsch. 59, 617 [1954].

²) S. PETERSEN, W. GAUSS und E. URBSCHAT, Angew. Chem. 67, 217 [1955].

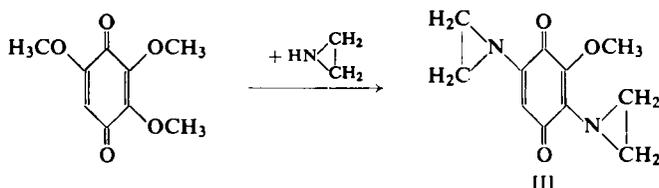
³) W. GAUSS und S. PETERSEN, Angew. Chem. 69, 252 [1957].

⁴) 3.6-Dialkoxy-2.5-bis-äthylenimino-*p*-benzochinone sind pharmakologisch verträglicher als die Grundverbindung I und haben als Cytostatica Interesse erlangt; s. l. c.³).

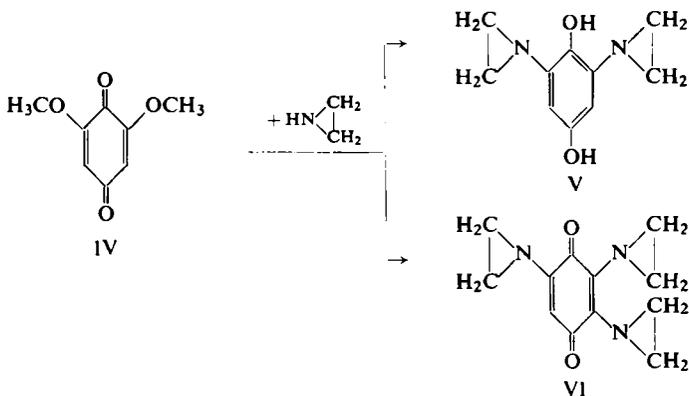
Basenrestes in *p*-Stellung zur Methoxygruppe hat also den Vorrang gegenüber der Substitution der Methoxygruppe.

Ein Monomethoxy-bis-äthylenimino-*p*-benzochinon hofften wir ferner bei der Verwendung von 2.3-Dimethoxy-benzochinon-(1.4)⁵⁾ zu erhalten. Wir rechneten wie beim Methoxy-benzochinon mit dem Ersatz eines der beiden Wasserstoffatome des Chinonkerns durch Äthylenimin und dem nachfolgenden Austausch des *p*-ständigen Methoxyls durch ein zweites Mol. Base, zumal im 2.3-Dimethoxy-naphthochinon-(1.4) und im 2.3.5.6-Tetramethoxy-benzochinon-(1.4) ohnehin jeweils eine von zwei benachbarten Methoxygruppen durch einen Äthyleniminrest substituiert werden kann³⁾. Zwar setzte sich das Chinon in Methanol rasch mit Äthylenimin um, doch gelang es nicht, ein krist. Produkt zu isolieren.

Ein definiertes Monomethoxy-bis-äthylenimino-benzochinon erhielten wir glatt aus 2.3.5-Trimethoxy-benzochinon-(1.4)⁶⁾. Dabei dürften die beiden gegeneinander *p*-ständigen Methoxygruppen gegen Äthyleniminreste ausgetauscht worden sein und die Konstitution III vorliegen.



2.6-Dimethoxy-benzochinon-(1.4)⁷⁾ (IV) reagiert langsamer als seine 2.3- und 2.5-Isomeren und in völlig unerwarteter Weise mit Äthylenimin. Es setzt sich in methanol. Suspension mit einem Basenüberschuß (1 Mol. IV/10 Moll. Base) im Laufe von 40–50 Stdn. bei Raumtemperatur quantitativ um. An die Stelle des schwerlöslichen gelben IV tritt allmählich ein ebenfalls schwerlösliches farbloses Reaktionsprodukt.



⁵⁾ Hergestellt durch Oxydation von 2.3-Dimethoxy-phenol mit Fremyschem Salz nach H.-J. TEUBER und W. RAU, Chem. Ber. **86**, 1036 [1953].

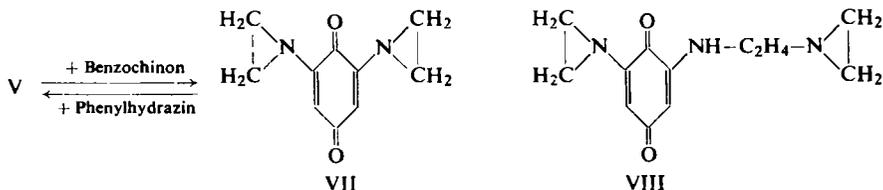
⁶⁾ H. O. HUISMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **69**, 1133 [1950].

⁷⁾ Hergestellt durch Oxydation der Syringasäure mit Fremyschem Salz nach H.-J. TEUBER und W. RAU, Chem. Ber. **86**, 1036 [1953].

Die Reaktionslösung wird violett, und schließlich wird noch eine violette, leichter lösliche Substanz abgeschieden, sofern man in nicht zu verdünnter Lösung gearbeitet hat. Nach Tiefkühlung läßt sich das Gemisch der beiden krist. Reaktionsprodukte isolieren und auf Grund der leichten Löslichkeit der violetten Substanz in organischen Lösungsmitteln in seine Komponenten zerlegen. Der farblosen Verbindung kommt, wie weiter unten noch gezeigt werden wird, die Konstitution des 2.6-Bis-äthylenimino-hydrochinons (V) zu, während es sich bei der violetten Substanz um das 2.3.5-Tris-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (VI) handelt.

Die besten Ausbeuten an V und VI erzielt man beim Arbeiten in einer Inertgasatmosphäre; unter Sauerstoff entstehen nur Schmierer und ganz wenig V.

V ist in organischen Lösungsmitteln selbst in der Wärme schwer löslich, kann aber aus Dioxan umkristallisiert werden, wobei man es in rein weißen, rechteckigen Blättchen erhält. V ist nicht identisch mit dem von A. MARXER⁸⁾ und uns⁹⁾ früher beschriebenen 2.5-Bis-äthylenimino-hydrochinon und zeigt keine Neigung zur Oxydation, sondern eher zur Polymerisation, erkenntlich daran, daß mehrere Jahre alte Präparate grau aussehen und nicht mehr klar löslich sind. V wird durch Benzochinon sehr schnell zum entsprechenden, ebenfalls bisher noch nicht beschriebenen Chinonderivat VII oxydiert.



Phenylhydrazin reduziert wieder zum Hydrochinon V. VII erwies sich als nicht identisch mit dem isomeren Bis-äthylenimino-chinon I und dem 4.5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1.2) von L. HORNER und H. LANG¹⁰⁾. Die Struktur eines 2.3-Bis-äthylenimino-benzochinons-(1.4) dürfte nicht zur Diskussion stehen, da bei der Bildung des entsprechenden Hydrochinonderivates aus IV eine wenig wahrscheinliche reduktive Demethoxylierung hätte erfolgen müssen.

Das aus IV neben V erhaltene 2.3.5-Tris-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (VI) fällt schon als Rohprodukt in recht reiner Form an. Es kann aus nicht zu hoch siedenden Lösungsmitteln wie Methanol, Aceton und Essigester umkristallisiert werden und bildet dann kleine violette Stäbchen, die sich in Wasser mit derselben Farbe etwas lösen. Seine Stabilität ist auffallend; selbst viele Monate alte Präparate sind hinsichtlich der Löslichkeit und des Schmelzpunktes unverändert geblieben. Hingegen wirken Reduktionsmittel, Säuren und Alkalien auf VI wie auf andere Chinone und Äthylenimino-chinone rasch verändernd ein.

Die Struktur eines 2-[β-Äthylenimino-äthylamino]-6-äthylenimino-benzochinons-(1.4) (VIII) für die violette Verbindung, möglicherweise entstanden durch Austausch der Methoxyile gegen Äthylenimin und Aufspaltung des einen Ringes durch ein

⁸⁾ Experientia [Basel] **11**, 184 [1955]; Helv. chim. Acta **38**, 1473 [1955]; **39**, 335 [1956].

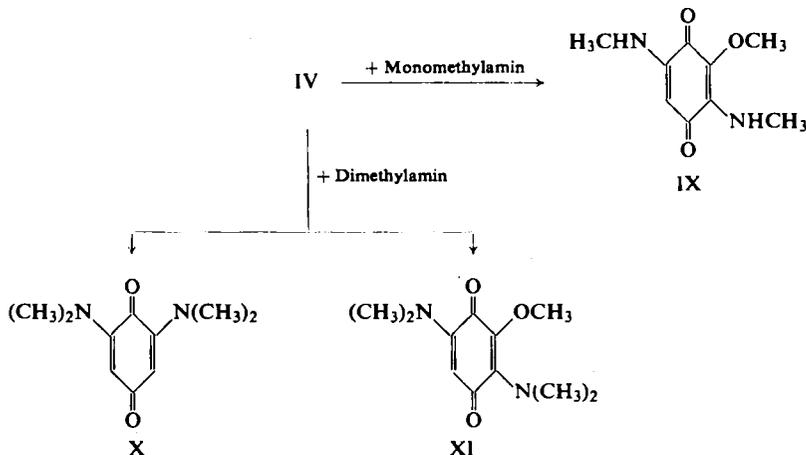
⁹⁾ W. GAUSS, M. PESTEMER und S. PETERSEN, Helv. chim. Acta **39**, 330 [1956]; vgl. l. c.²⁾

¹⁰⁾ Chem. Ber. **89**, 2768 [1956].

drittes Mol. Base, scheidet aus stöchiometrischen Gründen und wegen des Fehlens einer NH-Bande im IR-Spektrum aus.

Die beschriebene Reaktion zwischen IV und Äthylenimin¹¹⁾ verläuft unerwartet; denn nahe verwandte aliphatische Amine verhalten sich bei der gleichen Umsetzung ganz anders. Bei Verwendung von Äthanolamin beschreibt HUISMAN⁶⁾ die Bildung von 2-Methoxy-3,6-bis-[(β -hydroxy-äthyl)-amino]-benzochinon-(1,4).

Wir fanden, daß IV mit überschüss. Monomethylamin in Methanol bei Raumtemperatur sowohl in Inertgas- als auch in Sauerstoffatmosphäre analog dem Aminoäthanol reagiert und in recht guter Ausbeute IX liefert.



Dagegen konnten aus entsprechenden Ansätzen mit Dimethylamin zwei verschiedene Chinone isoliert werden, und zwar sowohl das durch einfachen Austausch der Methoxygruppen gegen Dimethylaminreste entstandene Chinon X als auch die Verbindung XI. Die Frage, in welcher Weise IV mit Aminen reagiert, ist also nicht ohne weiteres eindeutig zu beantworten.

Das Tris-äthylenimino-benzochinon-(1,4) VI, über dessen chemotherapeutische Eigenschaften erstmalig G. DOMAGK¹²⁾ berichtet hat, besitzt die größte cytostatische Aktivität aller bisher von uns untersuchten Äthyleniminochinone. Besonders eindrucksvoll ist eine von BIERLING im Elberfelder Werk der Farbenfabriken Bayer gemachte Beobachtung, wonach VI noch in einer Verdünnung von 1:1 Milliarde imstande ist, Zellen des menschlichen Plattenepithel-Carcinoms vom Stamm Hela innerhalb von 48 Stdn. zu zerstören. Über klinische Resultate berichteten H. J. WOLF und N. GERLICH¹³⁾.

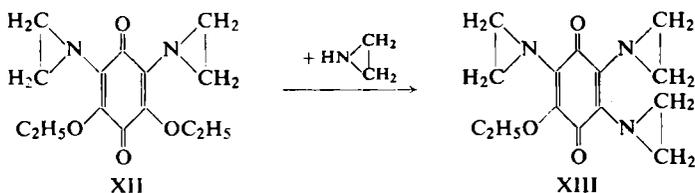
Allerdings ist die erhöhte Wirksamkeit von VI mit einer gesteigerten Unverträglichkeit verknüpft. Wir suchten daher nach einem Monoalkoxy-tris-äthylenimino-benzochinon-(1,4), da durch Einführung von Alkoxygruppen in Äthylenimino-chinone die Verträglichkeit bei etwa gleichbleibender Wirkung erhöht werden kann. In dem von

¹¹⁾ Der Befund von A. MARXER. *Chimia* [Zürich] **10**, 260 [1956] und *Helv. chim. Acta* **40**, 502 [1957], wonach IV nicht oder nur sehr schwer mit Äthylenimin reagiert, bedarf daher einer Korrektur.

¹²⁾ *Der Krebsarzt* **13**, 2 [1958].

¹³⁾ Vortrag, gehalten auf dem VII. Internationalen Krebskongreß in London, 1958.

A. MARXER¹⁴⁾ beschriebenen 3.5-Diäthoxy-2.6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (XII) fanden wir ein hierfür geeignetes Ausgangsmaterial. In alkoholischer Suspension geht es durch Einwirkung von überschüssigem Äthylenimin bei längerer Versuchsdauer sehr glatt in das 5-Äthoxy-2.3.6-tris-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (XIII) über.



Unter Ersatz von nur einer Äthoxygruppe durch einen Äthyleniminrest bleibt die Reaktion auf dieser Stufe stehen. XIII gleicht in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften sehr dem Tris-äthylenimino-benzochinon VI. Es wirkt wie VI stark hemmend auf das Wachstum tierischer Tumorzellen, doch sind die Untersuchungen bezüglich der therapeutischen Breite noch nicht abgeschlossen.

Den Herren Prof. Dr. O. BAYER und Dr. S. PETERSEN danke ich für ihre allzeit gewährte Förderung und ihr Interesse an dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Methoxy-5-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (II): Zu einer aus 37.7 g (0.273 Mol) *Methoxy-benzochinon-(1.4)* und 400 ccm Methanol bestehenden Suspension ließ man bei 0° unter Rühren im Laufe von 1½ Stdn. ein Gemisch aus 7.1 ccm (0.136 Mol) *Äthylenimin* und 40 ccm Methanol tropfen. Man rührte noch kurze Zeit nach, saugte das entstandene II ab und wusch es mit wenig gekühltem Methanol. Das luftgetrocknete Präparat (13.9 g = 57% d. Th.) schmolz bei 170–172° (Zers.). Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methyläthylketon fiel das Präparat in goldschimmernden Blättchen vom Zers.-P. 185–187° an. Zur Analyse wurde 2 Stdn. i. Hochvak. bei 40° getrocknet.

C₉H₉NO₃ (179.2) Ber. C 60.33 H 5.06 N 7.82 O 26.79
Gef. C 60.31 H 5.05 N 7.79 O 27.06

2.5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (I) aus II: 0.18 g (ca. 0.001 Mol) II in 4 ccm Methanol wurden mit 0.52 ccm (0.01 Mol) *Äthylenimin* versetzt. Man erwärmte kurz bis fast zum Sieden, wobei Kristallumwandlung eintrat. Am anderen Tag wurde abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Man erhielt 0.18 g I in orangefarbenen Kristallen vom Zers.-P. 206–207°, der nach Umfällen aus Chloroform/Methanol unverändert blieb. Zur Analyse wurde 1 Stde. im Trockenschrank bei 100° getrocknet.

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.28 H 5.65 N 14.26

2-Methoxy-3.6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (III): 11.9 g (0.06 Mol) *2.3.5-Tri-methoxy-benzochinon-(1.4)*⁶⁾, 150 ccm Methanol und 31.2 ccm (0.6 Mol) *Äthylenimin* wurden unter Eiskühlung vereinigt. Nachdem das Gemisch anschließend mehrere Stdn. ohne Kühlung gerührt worden war, hatte sich ein rotbrauner Brei gebildet, den man bei 0° absaugte und mit gekühltem Methanol wusch. Das Rohprodukt (10.5 g = 80% d. Th.; Schmp. 155°) ergab beim Umkristallisieren aus 200 ccm Essigester 8.7 g reine Verbindung in rotbraunen Nadeln

¹⁴⁾ Helv. chim. Acta 40, 502 [1957].

vom Schmp. 156–157°. Zur Analyse gelangte ein im Vakuumexsikkator über CaCl₂ getrocknetes Präparat.

C₁₁H₁₂N₂O₃ (220.2) Ber. C 59.99 H 5.49 N 12.72 O 21.80
Gef. C 60.56 H 5.56 N 12.58 O 22.15

2.6-Bis-äthylenimino-hydrochinon (V) und 2.3.5-Tris-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (VI): Zu einer aus 33.6 g (0.2 Mol) *2.6-Dimethoxy-benzochinon-(1.4) (IV)*⁷⁾ und 500 ccm Methanol bestehenden Suspension fügte man bei 0–5° unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre auf einmal 104 ccm (2.0 Mol) *Äthylenimin*. Man ersetzte dann die Eiskühlung durch Wasser von Raumtemperatur und rührte etwa 45 Stdn. unter Überleiten eines schwachen Stickstoffstromes. Nach dieser Zeit war das gelbe Ausgangsmaterial völlig verschwunden, und es hatten sich nebeneinander eine violette (VI) und eine fast farblose Substanz (V) abgeschieden. Man saugte bei –20° ab und wusch mit Methanol, das mit Aceton/Trockeneis vorgekühlt war. Das im Vakuumexsikkator getrocknete Gemisch wog 30.4 g. Man laugte es mit Benzol aus, wobei VI in Lösung ging und V in einer Ausb. von 16.0 g zurückblieb. V schmolz bei 221–222° (Zers.) (nach Einstecken bei 200°) und wurde durch Umkristallisieren aus der 65fachen Menge Dioxan in schneeweißen rechteckigen Blättchen vom Zers.-P 222–224° (bei 220° eingesteckt) erhalten. Zur Analyse wurde i. Hochvak. getrocknet.

C₁₀H₁₂N₂O₂ (192.2) Ber. C 62.48 H 6.29 N 14.58 Gef. C 62.31 H 6.22 N 14.65

Die benzol. Lösung von VI wurde i. Vak. zur Trockne gebracht. Den Rückstand (Schmp. 161–162°) kristallisierte man aus 200 ccm Essigester um, saugte bei –20° ab, wusch mit gut gekühltem Methanol und erhielt nach dem Trocknen 11.5 g reines violettes VI vom Schmp. 162.5–163°. Zur Analyse wurde eine Probe 2 Stdn. i. Hochvak. bei 40° belassen.

C₁₂H₁₃N₃O₂ (231.2) Ber. C 62.32 H 5.67 N 18.17 O 13.84
Gef. C 62.27 H 5.77 N 18.14 O 14.13

Derselbe Ansatz wurde in einer Sauerstoffatmosphäre ausgeführt. Das *2.6-Dimethoxybenzochinon-(1.4)* setzte sich ebenfalls vollständig um, doch wurden bei der Aufarbeitung nur 0.36 g V isoliert. Der Rest war ein Gemisch nicht kristallisierender Produkte, das rasch verharzte.

2.6-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (VII) aus V: Man suspendierte 2.71 g fein verteiltes V in 80 ccm Wasser und fügte unter Eis/NaCl-Kühlung eine Lösung von 1.83 g *p-Benzochinon* in 30 ccm Methanol hinzu. Es entstand eine rote Lösung, die innerhalb weniger Augenblicke zu einem Brei erstarrte. Man saugte sofort ab, wusch mit einem Methanol/Wasser-Gemisch (1:1) von –20° und kristallisierte das rohe VII aus Methanol um. Die reine Verbindung besteht aus roten Nadeln vom Zers.-P. 166–167°. Zur Analyse gelangte eine i. Vak. über P₂O₅ aufbewahrte Probe.

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.11 H 5.34 N 15.06

2-Methoxy-3.6-bis-methylamino-benzochinon-(1.4) (IX)

a) in Sauerstoffatmosphäre: 16.8 g (0.1 Mol) IV wurden unter äußerer Eiskühlung in einer Sauerstoffatmosphäre mit 1 Mol *Methylamin* in 280 ccm methanol. Lösung übergossen. Die Kühlung ersetzte man nun durch Wasser von Raumtemperatur und rührte das Reaktionsgemisch 5 Stdn. Nach dieser Zeit war kein gelbes Ausgangsmaterial mehr vorhanden; an seine Stelle war das ebenfalls schwerlösliche blauviolette IX getreten, das abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurde (6.3 g vom Schmp. 238–239°). Eine aus Äthanol umkristallisierte Probe (Schmp. unverändert) wurde 2 Stdn. i. Hochvak. bei 50° getrocknet und analysiert.

C₉H₁₂N₂O₃ (196.2) Ber. C 55.09 H 6.17 N 14.28 O 24.46
Gef. C 55.33 H 6.30 N 14.20 O 24.48

Das Filtrat des Rohproduktes wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand verblieb eine zähe dunkle Schmiere, aus der sich mit den üblichen Mitteln keine krist. Verbindung abscheiden ließ.

b) in *Stickstoffatmosphäre*: Arbeitet man wie unter a) angegeben, aber in einer Stickstoffatmosphäre, so ist die Umsetzung nach 6 Stdn. beendet. Man erhält 8.5 g (87 % d. Th.) *IX* vom Schmp. 235.5–236° (Mischprobe).

2.6-Bis-dimethylamino-benzochinon-(1.4) (X) und 2-Methoxy-3.6-bis-dimethylamino-benzochinon-(1.4) (XI): 16.8 g (0.1 Mol) *IV* wurden bei 0° in einer Sauerstoffatmosphäre mit 343 ccm einer 1 Mol *Dimethylamin* enthaltenden Methanollösung übergossen. Das Eis wurde sodann durch Wasser von Raumtemperatur ersetzt und bis zum Verschwinden des Ausgangschinons (6 Stdn.) gerührt. Man dampfte die dunkle Reaktionslösung i. Vak. ein und erhielt als Rückstand 21.6 g einer verschmierten, teils violett, teils grün schimmernden Kristallmasse. Diese wurde mit 50 ccm Methanol bei 0° verrührt, das Ungelöste abgesaugt und mit wenig gut gekühltem Methanol gewaschen. Man erhielt 5.2 g eines violetten Produktes vom Schmp. ca. 160–175°, das, einmal aus Essigester umkristallisiert, 3.9 g reines violettes *X* vom Schmp. 184–185° lieferte. Zur Analyse gelangte ein 2 Stdn. i. Vak. bei 60° über P_2O_5 getrocknetes Präparat.

$C_{10}H_{14}N_2O_2$ (194.2) Ber. C 61.83 H 7.27 N 14.42 O 16.48
Gef. C 61.41 H 7.00 N 14.35 O 16.70

Das Filtrat vom rohen *X* wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der verschmierte krist. Rückstand mehrmals mit Petroläther ausgekocht. Die Extrakte klärte man mit Tierkohle und ließ bei –20° kristallisieren, wobei *XI* in dunkelgrünen verfilzten Nadelchen vom Schmp. 72–74° anfiel. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Petroläther wurde *XI* rein mit Schmp. 75–76° erhalten. Analysiert wurde das i. Vak. über P_2O_5 getrocknete Produkt.

$C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224.2) Ber. C 58.91 H 7.19 N 12.49 O 21.40
Gef. C 58.90 H 7.11 N 12.25 O 21.27

Beim Arbeiten unter Stickstoff verläuft die Umsetzung in derselben Weise.

5-Äthoxy-2.3.6-tris-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (XIII): 27.8 g (0.1 Mol) *3.5-Di-äthoxy-2.6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1.4) (XII)*¹⁴, 350 ccm reines Äthanol und 52 ccm (1 Mol) *Äthylenimin* wurden in einer Stickstoffatmosphäre unter Eiskühlung und Rühren miteinander vereinigt. Dann entfernte man die Kühlung und rührte 75 Stdn. bei Raumtemperatur. Das ausgeschiedene *XIII* wurde bei –20° abgesaugt, mit tiefgekühltem Äthanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet (23.2 g vom Zers.-P. 176–178°). Es wurde, 2mal aus der 15fachen Menge Äthanol umkristallisiert, in kleinen violetten, unter dem Mikroskop gelb schimmernden, rechteckigen Blättchen vom Zers.-P. 182–185° erhalten. Ausb. 16.0 g. Zur Analyse gelangte eine i. Vak. über P_2O_5 getrocknete Probe.

$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275.3) Ber. C 61.08 H 6.22 N 15.26 O 17.44
Gef. C 60.90 H 6.02 N 15.30 O 17.60