

Albert Heesing und Ubbo Wernicke

## Zur Chemie der Guanidino-chinone und *N*-Guanyl-chinon-imine

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 6. Mai 1968)

Erstmalig synthetisierten wir Guanidino-chinone (**2**), *N*-Guanyl-chinon-imine (**7**) und als cyclische Vertreter 2-Imino-2.6-dihydro-benzimidazolone-(6) (**8**). Die besonderen Eigenschaften dieser Stoffe resultieren aus der Elektronen-Akzeptor-Wirkung der Chinon-Systeme, die je nach der Struktur die Basizität der Guanidgruppen fast vollständig aufheben kann.

Das Guanidinium-Ion zeichnet sich aus durch die Mesomerie zwischen drei gleichen Grenzstrukturen. Entgegen anfänglichen falschen Abschätzungen<sup>1)</sup> wird dies durch Alkylreste kaum geändert<sup>2)</sup>. Erst Substituenten, die durch mesomere (Aryl<sup>3)</sup>, Nitro<sup>4)</sup> etc.) oder induktive Effekte (Halogen<sup>5)</sup>) die Elektronendichte an einzelnen N-Atomen erheblich verändern, verringern die Basizität des Guanidins.

Uns interessierte die Wechselwirkung zwischen Chinon- und Guanidin-Systemen. Derartige Stoffe sind entgegen verschiedenen Literaturangaben<sup>6)</sup> bisher unbekannt. Wir konnten nämlich zeigen, daß bei der oxydativen Kondensation von Phenolen mit Guanidinen das Guanidin-Gerüst zu Chinon-semicarbazonen umgelagert wird<sup>7)</sup>.

Wir stellten jetzt erstmals Stoffe dar, die Guanidin- und Chinon-Systeme enthalten.

### 1) Guanidino-naphthochinone

Diese Stoffe ließen sich in guter Ausbeute darstellen, wenn der Guanidin-Rest durch zwei tert.-Butyl- oder Cyclohexylreste vor weitergehender Oxydation geschützt war. Die Synthese der entsprechenden Hydrochinone **1a**, **b** gelang durch Umsetzung von Amino-dihydroxy-naphthalinen mit Carbodiimiden unter Stickstoff; ihr Redoxpotential ist soweit herabgesetzt, daß sie schon in neutraler Lösung durch den Luft-sauerstoff schnell zu Chinonen (**2a**, **b**) dehydriert werden.

Der  $pK$ -Wert des Dihydroxy-Derivats **1a** (8.3) liegt nur wenig unter dem Literaturwert für Phenyl-guanidin ( $pK'_a = 10.8^{3)}$ ) und dem von uns für *N,N'*-Di-tert.-butyl-*N''*-[4-hydroxy-phenyl]-guanidin (**5**) ermittelten Wert von  $pK'_a = 10.1$ . Da zudem

<sup>1)</sup> L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond, 3. Aufl., S. 286, Cornell University Press, Ithaka 1960.

<sup>2)</sup> S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. chem. Soc. [London] 1951, 2492.

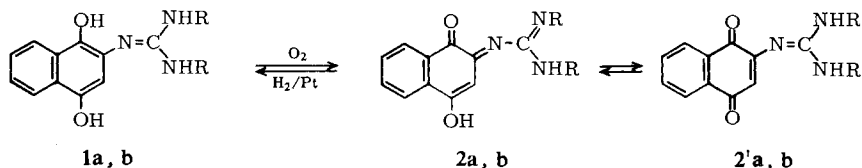
<sup>3)</sup> R. C. Hirt, F. Halverson und F. T. King, Spectrochim. Acta 1959, 962.

<sup>4)</sup> J. E. De Vries und E. St. Clair Gautz, J. Amer. chem. Soc. 76, 1008 (1954).

<sup>5)</sup> A. Heesing und G. Maleck, Tetrahedron Letters [London] 1967, 3851.

<sup>6)</sup> W. R. Fearon, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. 22, 415 (1951); K. R. Bhattacharya, J. Datta und D. K. Roy, Arch. Biochem. Biophysics 77, 297 (1958).

<sup>7)</sup> A. Heesing und K. Hoppe, Chem. Ber. 100, 3649 (1967).



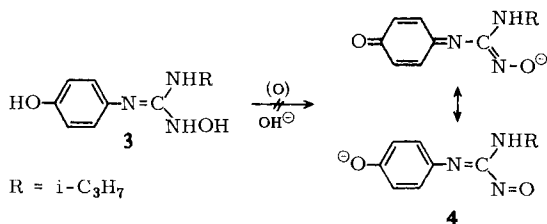
das 4-Methoxy-Derivat von **5**  $pK'_a = 10.0$  zeigte, ist bewiesen, daß diese Dissoziationsstufe auf das Guanidinsystem, nicht auf die phenolische Hydroxylgruppe, zurückzuführen ist.

Deutlich ist der Sprung in der Basizität um drei  $pK$ -Einheiten, wenn das Hydrochinon **1a** ( $pK'_a = 8.3$ ) zum Chinon **2a** ( $pK'_a = 5.4$ ) dehydriert wird. Hier macht sich die starke elektronenziehende Wirkung der Chinon-Gruppe bemerkbar. Die Art der Wechselwirkung zwischen Guanidin- und Chinon-System liegt hier aber nicht fest, da zwei tautomere Formeln (**2**, **2'**) zu formulieren sind.

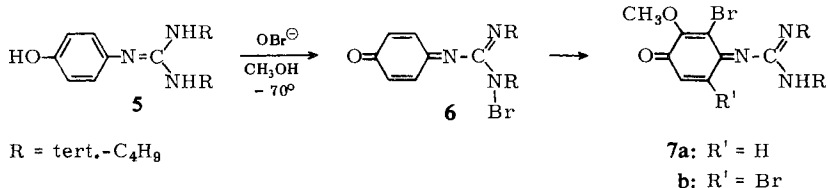
## 2) *N*-Guanyl-chinon-imine

Wir versuchten zunächst, diesen Stofftyp durch Oxydation verschiedener Hydroxyphenylguanidine zu erzielen. Jedoch waren im gesamten pH-Bereich so energische Bedingungen erforderlich, daß die Zwischenstufen sich nicht abfangen ließen.

Wir hofften dann, daß eine *N*-Hydroxygruppe wie in **3** eine gezielte Oxydation im alkalischen Medium fördern würde, da hier ein mesomeriestabilisiertes Anion **4** zu erwarten war. Die Dihydroform **3** eines Vertreters dieser Stoffgruppe erwies sich aber als so oxydationsempfindlich, daß es selbst bei tiefen Temperaturen nicht gelang, die Reaktion auf der Stufe **4** festzuhalten.



Zum Erfolg führte die Oxydation des *N,N'*-Di-tert.-butyl-guanidins **5** unter speziellen Bedingungen:



Mit Hypobromit in Methanol entstand das *N*-Brom-Derivat eines *N*-Guanyl-chinon-imins (**6**), das nur bei  $-70^\circ$  haltbar war und sich bei schnellem Erwärmen explosionsartig zersetzte. Diese Zwischenstufe erklärt, weshalb es uns nicht möglich gewesen war, die scheinbar besser gegen weitergehende Oxydationen geschützten

*N,N,N',N''*-tetrasubstituierten Guanidine auf diesem Wege zu oxydieren: die letzteren können aus strukturellen Gründen keine *N*-Brom-Verbindungen vom Typ **6** bilden.

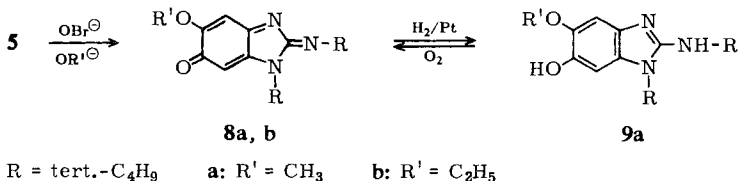
Bei langsamem Erwärmen von **6** in Methanol entstand ein Stoffgemisch, aus dem zwei säure- und alkali-empfindliche *N*-Guanyl-chinon-imine **7a**, **7b** chromatographisch isoliert wurden. Die relative Lage der Substituenten am chinoiden System ergibt sich aus Synthese und NMR-Spektren (bei **7a**: 2 *o*-ständige Protonen:  $\tau$  2.7 und 3.5;  $J = 10$  Hz).

Die Einführung des Methoxy-Restes dürfte auf einer Addition des Solvens an das Chinon-System von **6** mit nachfolgender Dehydrierung beruhen. Da hierzu — wie auch zur Bromierung — mehrere Oxydationsäquivalente erforderlich sind, ist die Ausbeute an **7a** und **7b** schlecht.

Bei der Dehydrierung von **5** zu **7a** sinkt der  $pK'_a$ -Wert von 10.1, der einem Arylguanidin entspricht, auf 2.5, also fast um 8 Einheiten. Durch die Mesomerie zwischen chinoidem und Guanidin-System wird letzteres positiviert und damit seine Protonierung stark behindert. Ein Ausweichen in eine andere tautomere Form ist bei **7** — im Gegensatz zu **2** — nicht möglich.

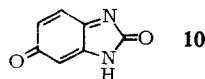
### 3) Cyclische *N*-Guanyl-chinon-imine: 2-Imino-2.6-dihydro-benzimidazol-(6)-Derivate

Bei der Oxydation von **5** mit NaOBr bei  $-70^\circ$  oder auch Raumtemp. entstanden — neben den offenkettigen hellgelben Produkten **7a**, **7b** — je nach den Bedingungen auch rote Produkte **8**, von denen zwei chromatographisch isoliert wurden. Die Alkoxygruppen entsprechen dem als Reaktionsmedium verwendeten Alkohol. Vorversuche zeigten, daß sie durch Cyclisierung aus *N*-Guanyl-chinon-iminen entstanden sind.



Die  $^1\text{NMR}$ -Spektren bestätigen die Strukturen (**8a**: zwei *p*-ständige Protonen am chinoiden System bei  $\tau$  3.7 und 4.0,  $J < 0.5$  Hz). **8a** ist katalytisch reduzierbar zu der autoxydablen Dihydroverbindung **9a**.

Der Einbau des Guanidins in das Imidazol-System **10** führt schon bei der Dihydroform **9a** zu einer starken Abnahme der Basizität ( $pK'_a = 6.0$ ), im Chinon **8a** zum niedrigsten bei diesen Stoffen gefundenen Wert ( $pK'_a < 2^8$ ), infolge gleichzeitiger Einbeziehung des Guanidins in das Imidazol- und Chinon-System.



<sup>8)</sup> Die Bestimmung dieses Wertes wird durch eine säurekatalysierte Umlagerung erschwert. Diese verläuft unter Reduktion des Chinon-Systems sowie unter Abspaltung des Methyl-(Äthyl-) und eines tert.-Butylrestes und wird noch untersucht.

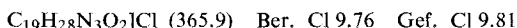
Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung der Arbeit sowie Herrn Dipl.-Chem. *H. Dallmann* für die Aufnahme der NMR-Spektren.

## Beschreibung der Versuche

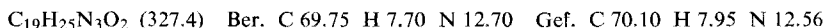
Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren in Deuteriochloroform wurden mit dem Gerät A 56/60 der Firma Varian gemessen.

Die Bestimmung der  $pK'_a$ -Werte erfolgte für Werte über 7 durch potentiometrische Titration, bei den schwachbasischen Stoffen durch Verfolgung der UV-Spektren in verd. Schwefelsäure verschiedener Konzentration.

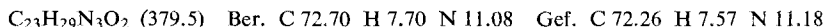
2-[*N,N'*-Di-*tert*.-butyl-guanidino]-1,4-dihydroxy-naphthalin-hydrochlorid (**1a** · HCl): 2.1 g 2-Amino-1,4-dihydroxy-naphthalin-hydrochlorid und 1.6 g Di-*tert*.-butyl-carbodiimid werden in 10 ccm absol. Äthanol 2 Stdn. unter Stickstoff erhitzt. Die beim Abkühlen auskristallisierende Substanz wird aus absol. Äthanol, in das etwas HCl-Gas eingeleitet wurde, mit Petroläther gefällt. Ausb. 2.7 g (74%); Schmp. 188°.  $pK'_a = 8.3$  (in Dioxan/Wasser 1 : 2).



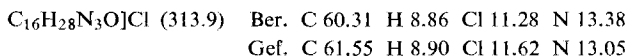
2-[*N,N'*-Di-*tert*.-butyl-guanidino]-naphthochinon-(1,4) (**2'a**): 1.0 g **1a** · HCl wird in 10 ccm Äthanol gelöst, mit 300 ccm Benzol versetzt und mit verd. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt. Das infolge Luftoxydation gebildete Chinon geht mit tieferer Farbe in die Benzolphase. Man schüttelt diese mit Wasser aus, trocknet und engt i. Vak. stark ein. Umkristallisiert wird aus Benzol. Ausb. 0.85 g (95%); Schmp. unscharf ab 160°.  $pK'_a = 5.4$  (in Dioxan/Wasser 1 : 2).



2-[*N,N'*-Dicyclohexyl-guanidino]-naphthochinon-(1,4) (**2'b**): 1.7 g 2-Amino-naphthochinon-(1,4) werden in 8 ccm absol. Äthanol suspendiert und in Gegenwart von Platinoxid hydriert. Nach Zusatz von 2 ccm 5*n* äthanol. Salzsäure werden 2.2 g Dicyclohexylcarbodiimid in 5 ccm Äthanol zugegeben und 1 Stde. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit 300 ccm Benzol und schüttelt mit verd. Hydrogencarbonat-Lösung. Aufgearbeitet wird wie vorstehend. Ausb. 2.7 g (74%); Schmp. 213°.



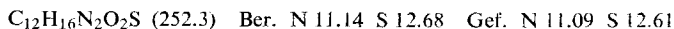
*N,N'*-Di-*tert*.-butyl-*N''*-[4-methoxy-phenyl]-guanidinium-chlorid (**5** · HCl, OCH<sub>3</sub> statt OH): Es wird analog zu **1a** · HCl aus Anisidin-hydrochlorid und Di-*tert*.-butyl-carbodiimid hergestellt. Zur Kristallisation wird die Reaktionsmischung bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Ausb. 2.4 g (76%); Schmp. 153°.  $pK'_a = 10.0$  (in Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1).



*N*-Hydroxy-*N*-isopropyl-*N''*-[4-hydroxy-phenyl]-guanidinium-chlorid (**3** · HCl)

a) 4-Amino-*O*-acetyl-phenol<sup>9)</sup>: Die Acetylierung des *p*-Benzylidenamino-phenols mit Acetanhydrid wird besser mit Pyridin als mit Natriumacetat katalysiert. Ausb. 85% (Lit.<sup>9)</sup>; 30%, kaum reproduzierbar).

b) *N*-Isopropyl-*N''*-[4-acetoxy-phenyl]-thioharnstoff: 15 g 4-Amino-*O*-acetyl-phenol werden in 25 ccm absol. Äthanol suspendiert und mit 11 g Isopropylsenföf versetzt. Man erwärmt vorsichtig bis zum Beginn der exothermen Reaktion und beläßt anschließend noch 20 Min. auf dem Dampfbad. Am nächsten Tage wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 21.5 g (85%); Schmp. 147°.



<sup>9)</sup> *L. Galatis*, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 849 (1926).

c) *N-Isopropyl-N'-[4-acetoxy-phenyl]-carbodiimid*: Zu 5.0 g vorstehender Verbindung in 125 ccm dest. Aceton fügt man bei 50° 10 g getrocknetes *Quecksilberoxid* sowie 100 mg *Schwefelblume* und erhitzt unter gutem Rühren 6 Min. zum Sieden. Das Quecksilbersulfid wird abzentrifugiert und zweimal mit Äther extrahiert. Nach Einengen der Aceton- und Ätherphase wird der Rückstand i. Hochvak. destilliert: Sdp.<sub>0.2</sub> 114°; Ausb. 3.7 g (85%). Das Produkt ist bei 0° weitgehend haltbar.

$C_{12}H_{14}N_2O_2$  (218.2) Ber. C 65.99 H 6.46 N 12.83 Gef. C 65.80 H 6.30 N 13.00

d) *Guanidinium-chlorid* 3 · HCl: 1.4 g *Hydroxylammoniumchlorid* (20 mMol) werden mit 10 ccm *n Natriummethylat* (10 mMol) versetzt und auf -20° gekühlt. Man fügt dann 2.2 g (10 mMol) des obigen *Carbodiimids* hinzu. Nach 10 Min. bei 20° wird vom Natriumchlorid abgesaugt und mit 100 ccm Dichlormethan verdünnt. Man läßt über Nacht auskristallisieren und löst aus Dichlormethan/Aceton (20 : 1) um. Ausb. 1.5 g (61%); Schmp. 178—180°.

$C_{10}H_{16}N_3O_2Cl$  (245.7) Ber. C 48.90 H 6.56 Cl 14.44 N 17.10  
Gef. C 48.67 H 6.57 Cl 14.58 N 16.77

Es gelang nicht, aus der freien Base ein definiertes Oxydationsprodukt zu erhalten; auch milde Oxydationsmittel bewirkten selbst bei -70° weitgehende Zersetzung. Das Salz erwies sich ebenfalls als unbrauchbar.

*N,N'-Di-tert.-butyl-N'-[4-hydroxy-phenyl]-guanidinium-chlorid* (5 · HCl): 1.4 g *4-Aminophenol-hydrochlorid* und 1.6 g *Di-tert.-butyl-carbodiimid* werden in 4 ccm absol. Äthanol 2—3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Am nächsten Tag wird abgesaugt und zweimal aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.7 g (90%); Schmp. 210—211° (Zers.).  $pK'_a = 10.1$  (in Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1).

$C_{15}H_{26}N_3OCl$  (299.8) Ber. C 60.14 H 8.73 Cl 11.84 N 14.01  
Gef. C 60.14 H 8.45 Cl 12.07 N 13.77

*N-[N-Brom-N,N'-di-tert.-butyl-guanyl]-benzochinon-(1.4)-monoimin* (6): Zur Lösung von 3.0 g 5 in 50 ccm absol. Methanol gibt man bei -70° 80 ccm *m methanol*. *Brom-Lösung* von -70° und tropft dann langsam unter gutem Kühlen und Rühren 70 ccm einer *n Natriummethylat-Lösung* von -50° ein. Nach 30 Min. bei -70° saugt man den gelben kristallinen Niederschlag von 6 durch eine gekühlte Fritte ab (Schutzbrille! Die trockne Verbindung ist explosiv). Nach Waschen mit Methanol und wenig Äthylchlorid von -80° wird der Niederschlag sofort in einen gekühlten Kolben gebracht und bei -80° i. Hochvak. trocken gepumpt. Ausb. 2.1 g (62%). Zur Aufbewahrung suspendiert man die Substanz am besten in absol. Methanol bei -80°, ohne vorher mit Äthylchlorid zu waschen.

Einwaagen für die jodometr. Titration in Methanol/Eisessig/Wasser (50 : 30 : 20) sowie für die Brombestimmung nach *Schöniger*<sup>10)</sup> werden bei -80° vorgenommen und die Analysen dann sofort ausgeführt.

$C_{15}H_{22}BrN_3O$  (340.3) Ber. Br 23.53 Gef. Br 22.7 und 24.1

Unter Berücksichtigung von zwei Oxydationsäquivalenten für Br<sup>⊖</sup> sowie zwei Oxydationsäquivalenten für das Chinon wird daraus das Molekulargewicht der Substanz zu 330 bzw. 339 berechnet.

*2-Brom-3-methoxy-N-[N,N'-di-tert.-butyl-guanyl]-benzochinon-(1.4)-1-imin* (7a): Die feuchte *N-Bromverbindung* 6 wird, ohne sie vorher mit Äthylchlorid zu waschen, in 200 ccm absol. Methanol von -70° suspendiert. Unter Rühren läßt man die Temp. auf 0° ansteigen. Es entstehen mindestens 6 Produkte. Man versetzt mit dem doppelten Volumen Äther/Spezialbenzin

<sup>10)</sup> W. Schöniger und D. C. White, *Mikrochim. Acta* [Wien] 1955, 126, und 1961, 453.

(1 : 1), schüttelt mehrfach mit dest. Wasser aus und trocknet mit Natriumsulfat. Wegen der Zersetzlichkeit der Stoffe an Kieselgel muß die Säulentrennung schnell erfolgen. Die Ätherphase wird i. Vak. auf wenige ccm eingengt und auf eine Säule von 4 cm  $\varnothing$  und 30 cm Länge gegeben (Kieselgel Merck 0.05–0.2 mm). Man eluiert mit Äther/Spezialbenzin (1 : 10) die zweite gelbe Hauptfraktion. Beim Einengen kristallisiert **7a** in gelben Schuppen aus; es kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 180 mg (8%); Schmp. etwa 140° unter Rotfärbung.  $pK'_a$   $2.5 \pm 0.5$  (in Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1).

$C_{16}H_{24}BrN_3O_2$  (370.3) Ber. C 51.80 H 6.54 Br 21.64 N 11.35 O 8.65  
Gef. C 52.25 H 6.50 Br 22.24 N 11.32 O 8.45

*2,6-Dibrom-3-methoxy-N-[N,N'-di-tert.-butyl-guanyl]-benzochinon-(1,4)-I-imin (7b)*: Die Substanz wird aus der Mutterlauge von **7a** durch Chromatographie (Bedingungen wie bei **7a**; man eluiert mit Äther/Spezialbenzin 4 : 100 die erste gelbe Fraktion) gewonnen. Ausb. etwa 3% mit Schmp. bei etwa 100°.

$C_{16}H_{23}Br_2N_3O_2$  (449.2) Ber. C 42.75 H 5.16 Br 35.59 N 9.36 O 7.12  
Gef. C 43.17 H 5.18 Br 35.75 N 9.17 O 7.09

*5-Methoxy-2-tert.-butylimino-1-tert.-butyl-2,6-dihydro-benzimidazol-(6) (8a)*: 300 mg **5** werden in 10 ccm 0.5 *n* Natriummethylat bei Raumtemp. mit 4 ccm methanol. Brom-Lösung (0.1 ccm Brom auf 3.9 ccm Methanol) versetzt. Nach 3 Min. gibt man die nunmehr tiefrote Lösung zu einem vierfachen Vol. Äther/Petroläther (2 : 1) und schüttelt aus: zweimal mit Wasser, einmal mit 0.1 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, einmal mit gesätt. Hydrogencarbonat-Lösung und viermal mit Wasser. Die Ätherphase wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und das Produkt chromatographiert (Laufmittel: Äther/Spezialbenzin 1 : 2). Ausb. 87 mg (30%) vom Schmp. 172.5° (aus Petroläther);  $pK'_a < 2^8$ ).

$C_{16}H_{23}N_3O_2$  (289.4) Ber. C 66.40 H 7.96 N 14.52 O 11.08  
Gef. C 66.36 H 7.98 N 14.60 O 11.17

*2-tert.-Butylamino-6-hydroxy-5-methoxy-1-tert.-butyl-benzimidazol (9a)*: 400 mg **8a** in 100 ccm Äther werden über Platinoxid hydriert. Unter gereinigtem Stickstoff wird vom Katalysator durch eine Fritte abgesaugt und der Äther ebenfalls unter Stickstoff abgedampft. Die erhaltenen farblosen Kristalle werden mit Petroläther gewaschen. Ausb. quantitativ; Schmp. 177° unter Rotfärbung.  $pK'_a = 6.0$  (in Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1)<sup>8</sup>.

Die Substanz ist autoxydabel. Die Reoxydation zum unveränderten Ausgangsstoff durch Luftsauerstoff tritt in Gegenwart von fein verteiltem Platin in wenigen Stdn. vollständig ein.

*5-Äthoxy-2-tert.-butylimino-1-tert.-butyl-2,6-dihydro-benzimidazol-(6) (8b)*: Die Herstellung erfolgt analog **8a** unter Verwendung von äthanol. Natriumäthylat-Lösung. Die Reaktion verläuft langsamer und noch uneinheitlicher. Ausb. 60 mg (2%) vom Schmp. 170°.

$C_{17}H_{25}N_3O_2$  (303.4) Ber. C 67.30 H 8.32 N 13.86 O 10.56  
Gef. C 67.50 H 8.25 N 13.65 O 10.50

[177/68]