

38. Über 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon. Erwiderung¹⁾ auf die Bemerkungen von *W. Gauß, M. Pestemer* und *S. Petersen*²⁾

von *A. Marxer*.

(14. XII. 55.)

*Gauß, Pestemer & Petersen*²⁾ bezweifeln die von uns dem 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (II) zugeschriebene Sonderstellung, die zur Formulierung als intermolekulares Salz³⁾ Anlass gab, trotzdem sie II als ein Polymerisationsprodukt angesehen haben⁴⁾.

Wenn auch diese Verbindung II an ein Polymerisationsprodukt erinnert, führten uns doch folgende gesicherte Tatsachen (T) und folgende Überlegungen (Ü) zur Auffassung von II als Sonderfall einer homologen Reihe, d. h. als intermolekulares Salz³⁾:

1. Das ungewöhnliche Auftreten von Hydrochinonen bei der Reaktion zwischen Benzochinon und Äthylenimin bzw. C-Methyl-äthylenimin im Unterschied zu den meisten anderen Aminen (T).

2. Die Verkohlung an Stelle eines Schmelzpunktes (T).

3. Die beinahe völlige Unlöslichkeit (T).

4. Die IR.-Absorption mit Banden im Bereich von 3,6–4 μ (T).

5. Die rel. hohe Beständigkeit im Vergleich zu anderen Aminohydrochinonen (T).

6. Der Vergleich mit Hydrochlorid-Absorptionen der homologen Reihe (Ü).

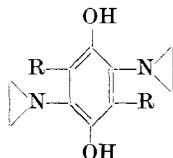
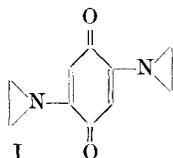
7. Die Möglichkeit einer sandwichartigen Struktur durch besonders günstige sterische und elektrostatische Verhältnisse, die einen hohen Packungseffekt im Kristall zulassen (Ü).

8. Die Verhinderung der Resonanz im an einen Phenylrest gebundenen Äthylenimin (Ü).

9. Der Reaktionsverlauf, der eine neue Interpretation der Aminanlagerung verlangte (T+Ü).

Mit den Punkten 2, 3, 4, 5, 6 und 9 sind *Gauß, Pestemer & Petersen* nicht einverstanden.

a.d 2: Schmelzpunkt: Die Äthylenimino-hydrochinone II, IV, VI, VIII, X haben wie viele Äthylenimine Zersetzungspunkte. VI und VIII schmelzen noch, II und IV⁵⁾ dagegen bleiben fest und verkohlen nur. II zeigt keinen definierten Zers.-Punkt beim üb-



II R = H

IV R = Cl

VI R = SC₂H₅

VIII R = OC₂H₅

¹⁾ Das Redaktionskomitee erklärt hiermit die Diskussion über diesen Gegenstand in den *Helv. Chimica Acta* für geschlossen.

²⁾ *W. Gauß, M. Pestemer & S. Petersen*, *Helv.* **39**, 330 (1956).

³⁾ *A. Marxer*, *Helv.* **38**, 1473 (1955).

⁴⁾ *S. Petersen, W. Gauß & E. Urbschat*, *Angew. Chem.* **67**, 255 (1955).

⁵⁾ Bei raschem Erhitzen Zers.-P. 193°.

lichen langsamen Erhitzen und unter dem Mikroskop⁶). II und IV unterscheiden sich demnach von den anderen Äthylenimino-hydrochinonen. (Zur Interpretation vgl. ad 4 und 6.)

ad 3: Löslichkeit (cf. Tab.1 von *Gauß, Pestemer & Petersen*). In Wasser und organischen Lösungsmitteln ist 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (II) ausserordentlich schwerlöslich. Sogar in Dimethylformamid⁷) ist seine Löslichkeit noch um mehr als 2 Zehnerpotenzen geringer als diejenige z.B. von VI (vgl. unsere Tab.1). Zwischen der schwerlöslichen Gruppe II und IV einerseits und der löslichen Gruppe VI, VIII, X andererseits besteht somit ein Sprung und keine Stetigkeit (Interpretation vgl. ad 4 und 6), trotz der in der Tab. 1 von *Gauß* et al. willkürlich gewählten Anordnung; zudem stimmt die von *Gauß* et al. erwähnte Zunahme der „allgemeinen Löslichkeit“ von VI nach VIII nicht.

Tabelle 1.

Löslichkeiten von II und VIII als Vertreter der schwerlöslichen bzw. der löslichen Gruppe⁸).

Hydrochinon	Löslichkeit in mg/cm ³ in				
	Dimethylformamid			Benzol	
	25°	100° ⁷)	150° ⁷)	25°	80°
2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (II)	0,74	4,5	8	≤ 0,02	ca. 0,02
3,6-Diäthoxy-2,5-bis-äthylenimino-hydrochinon (VIII) . .	≥ 91	≥ 200	≥ 200	0,93	> 60

Die Unterschiede sind noch grösser, wenn die Mercaptoverbindung VI herangezogen wird.

ad 4 und 6: IR.-Spektren⁹). Vorgängig einer ausführlichen Diskussion der IR.-Spektren der substituierten Bis-äthylenimino-hydrochinone IV, VI und VIII sei hier festgestellt, dass das IR.-Spektrum des 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-hydrochinons (IV) eine Absorption im kritischen Bereich zeigt, die noch derjenigen des 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinons (II) ungefähr entspricht; die Hydrochinone VI und VIII mit raumfüllenden Substituenten, —SC₂H₅ und —OC₂H₅, lassen jedoch nach unsern IR.-Spektren eine bedeutend geringere Wasserstoffbrückenbildung erkennen¹⁰). In unserer Spektrentabelle¹¹) ordnen wir sie etwa zwischen dem Vierring (Bis-tri-

⁶) Vgl. auch die homologe Reihe in ³), S. 1479. Im Gegensatz zu *Gauß* et al. war bei uns ein Einbringen bei 240° nötig, um eine rasche Zersetzung ohne völlige Verflüssigung herbeizuführen.

⁷) Teilweise (100°) bzw. starke (150°) Zersetzung: Durch Zersetzung kann eine doppelt so hohe Löslichkeit vorgetäuscht werden.

⁸) Für diese Bestimmungen, sowie für kritische Diskussionen sei Herrn Dr. R. *Rometsch* bestens gedankt.

⁹) Für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren sind wir Herrn Dr. *E. Ganz* zu herzlichem Dank verpflichtet.

¹⁰) Es ist also sowohl die Raumerfüllung am Äthyleniminring, wie die der Substituenten R ausschlaggebend. Vgl. unsere räumliche Betrachtung im Zusammenhang mit C-Methyl- und C,C-Dimethyläthylenimin, *Helv.* **38**, 1478 (1955). VI und VIII entfernen sich daher wieder vom Extremfall der H-Brückenbildung (also evtl. der Salzbildung), vgl. in Übereinstimmung damit das Verhalten laut 2 und 3.

¹¹) L. c. ³), S. 1480/81.

methylenimino-hydrochinon) und dem Fünfring (Bis-pyrrolidino-hydrochinon) ein. Dieser Befund hebt erneut das Hydrochinon II und eventuell IV als Extremfall heraus.

Entgegen der Ansicht von *Gauß* et al. halten wir das 2,5-Bis-piperidino-hydrochinon-dihydrochlorid mit seinen $\equiv N^+H$ -Gruppen als Modells substanz für das Äthyleniminderivat II geeignet, ist es doch zweifellos korrekt, im Vergleich zur fraglichen N^+H -Schwingung des Bis-äthylenimino-hydrochinons homologe Modells substanz heranzuziehen, die sicher eine N^+H -Schwingung aufweisen.

Man hat auch bei den Aminosäuren die *Raman*-Spektren der Hydrochloride herangezogen, um zu zeigen, dass sich das Zwitterion vom Hydrochlorid in bezug auf die N-Banden nicht unterscheidet¹²⁾). Auf die fehlende OH-Bande der Hydrochloride haben wir selbst hingewiesen.

Einig gehen *Gauß* et al. mit uns in der Interpretation der Absorptionsbanden zwischen 3,6 und 4 μ als (intermolekulare) Wasserstoffbrücken, deren Grenzfall die (intermolekulare) ionische Bindung ist¹¹⁾. Unserer Abhandlung ist ja die Ansicht zugrunde gelegt, dass es sich um intermolekulare, nicht innermolekulare Kräfte handeln dürfte, die daher auch im Spektrum der gelösten Substanzen nicht in Erscheinung treten (vgl. unsere Formeln IV und V¹⁴⁾).

o-Aminophenol, das in wässriger Lösung nicht als inneres Salz vorliegt, könnte entgegen *Gauß* et al. in der Kristallform doch starke Wasserstoffbrücken aufweisen. Es zeigt in Nujol zwei deutliche, normale NH-Banden. Daher muss entweder a) die H-Brücke nicht zum Stickstoff gehen oder b) auch im Kristall nur ein Teil der Verbindung chelatisiert sein. In Fall a) wäre eine H-Brücke von O zu O zu erwarten. Das IR.-Spektrum von Hydrochinon zeigt aber keine Brückenbildung; die Aminogruppen dürften zum Zustandekommen der fraglichen Absorption notwendig sein.

Im Falle b) wird eine Interpretation schwieriger. Die Untersuchung wurde daher auf 2,5-Diamino-hydrochinon (XII)¹⁵⁾ und dessen 3,6-Dichlorderivat XIII ausgedehnt.

3,6-Dichlor-2,5-diamino-hydrochinon (XIII)¹⁶⁾. 20,7 g (0,1 Mol) 3,6-Dichlor-2,5-diamino-benzochinon wurden in 300 cm³ Alkohol mit 10 g *Raney*-Nickel und Wasserstoff reduziert. Das angefallene Gemisch von Hydrochinon und *Raney*-Nickel wurde in 200 cm³ Wasser suspendiert und mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure geschüttelt. Die vom Nickel abgetrennte, sich an der Luft rasch violett verfärbende Lösung wurde mit wenig Dithionit entfärbt und dann mit 200 cm³ gesättigter Natriumacetatlösung gefällt. Erhalten 16 g XIII, sehr empfindlich gegen Luftsauerstoff; nicht schmelzend bis 300°.

$C_6H_6O_2N_2Cl_2$	Ber. C 34,47	H 2,89	N 13,40%
	Gef. „ 34,43	„ 2,74	„ 13,21%

Beide Verbindungen sind als Base recht unbeständig, im Gegensatz zum Bis-äthylenimino-hydrochinon. Beide IR.-Spektren (Nujol) zeigen zwei scharfe NH-Banden

¹²⁾ Vgl. z. B. *E. J. Cohn & J. T. Edsall*, *Proteins, Amino Acids and Peptides* (Reinhold, New York, 1943), S. 15–19.

¹³⁾ Aus Bis-äthylenimino-hydrochinon lässt sich kein Hydrochlorid herstellen; der Dreiring wird von Säuren aufgespalten.

¹⁴⁾ Vgl. l. c. ³⁾, S. 1475.

¹⁵⁾ *F. Kehrman & G. Betsch*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **30**, 2096 (1897). Die Hydrolyse des Diacetylderivates zum Chinon gelang uns nur mit unterschiedlichen Resultaten.

¹⁶⁾ Dihydrochlorid: *H. v. Knapp & G. Schultz*, *Liebigs Ann. Chem.* **210**, 185 (1881).

bei 2,94 und 3,02 μ . Die Absorption der Ladungsverschiebungen könnte man in unserer Spektrenskala¹¹⁾ zwischen dem Vier- und Fünfring einordnen. Es zeigt sich daher die beim o-Aminophenol diskutierte Unsicherheit.

Nachdem uns o-Aminophenol entgegengehalten wurde, haben wir versucht, dem Auftreten dieser NH-Banden zusammen mit Wasserstoffbrücken nachzugehen. Anilinhydrochlorid zeigt keine NH-Banden, ebensowenig das innere Salz Glycin¹²⁾. Aufschlussreich erwiesen sich aber die Aminobenzoesäuren. o- und p-Verbindung, die nach *Cohn & Edsall*¹⁷⁾ in Wasser mehrheitlich nicht ionisiert vorliegen, zeigen in Nujol zwei NH-Banden und eine Absorption im Bereich der Ladungsverschiebungen. Wir möchten dieses Verhalten als Fall b — teilweise Chelatisierung im festen Zustand — interpretieren; denn m-Aminobenzoesäure, die in Wasser weitgehend ionisiert ist¹⁷⁾, weist fest (in Nujol) keine NH-Banden auf, wohl aber eine breite Absorption im Bereich der Ladungsverschiebungen — also völlige „Salzbildung“ in festem Zustand.

Möglicherweise sind demnach o-Aminophenol, sowie die Verbindungen XII und XIII in fester Form Gemische chelatisierter und nicht chelatisierter Anteile¹⁸⁾. In keiner Weise widerlegen diese schwer deutbaren Befunde die von *Gauß* et al. übergangene stufenweise Absorptionzunahme in der homologen Reihe gegen den Dreiring und unsere Interpretation¹¹⁾, nämlich die stufenweise Verstärkung der intermolekularen Wasserstoffbrücken zur möglichen Grenzform, dem intermolekularen Salz.

Fräglich bliebe einzig, wieweit man den durch extreme Eigenschaften charakterisierten Endpunkt einer homologen Reihe (hier die Dreiringverbindung) mit dem Grenzfall der Wasserstoffbrücken, also dem ionischen Zustand, rein durch Vergleich einer N⁺H-Absorption identifizieren darf.

ad 5: Oxydation und Reduktion. Die von *Gauß* et al. beobachtete Oxydation von 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (II) zum Benzochinon I gelingt nicht nur, wenn durch Lösen in Natronlauge und Fällen mit Eisessig-Chinon-Gemisch für eine feine Verteilung gesorgt wird, sondern auch ohne diese Umfällung, indem das Hydrochinon II in hydroxyhaltigen Lösungsmitteln, vor allem in Wasser durch Benzochinon ebenso leicht oxydiert wird: 9,6 g (0,05 Mol) 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon und 5,4 g (0,05 Mol) Benzochinon (andere Oxydationsmethode vgl. auch ³⁾) werden mit 80 cm³ Dioxan und 130 cm³ Wasser übergossen und 1 Std. bei 20° gerührt. Man isoliert durch Absaugen, wäscht mit Alkohol, kocht mit 200 cm³ Chloroform aus (650 mg Ausgangsmaterial bleiben ungelöst) und giesst das Filtrat in 300 cm³ Methanol. Erhalten 4,35 g substituiertes Chinon.

In absolutem Alkohol ist die Reaktion etwa 20—50mal langsamer und in Dioxan bei 0—40°, entsprechend unseren publizierten Versuchen, überhaupt kaum nachzuweisen. Unsere Daten, auf die sich die Interpretation des Verlaufs der Reaktion stützt, bedürfen auch hier keiner Einschränkung.

ad 9: Reaktionsschema. Einen aufbauenden Beitrag von *Gauß* et al. stellt die Reduktion des 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinons (I) mit Hydrochinon und Äthylenimin dar, die jedoch unser Formelschema¹⁹⁾ nicht widerlegt, sondern nur eine Möglichkeit für die Überführung des gebildeten Chinonderivates in das entspre-

¹⁷⁾ L. c. ¹²⁾, S. 98 und 127.

¹⁸⁾ Vgl. weiter oben.

¹⁹⁾ L. c. ³⁾, S. 1483.

chende Hydrochinon in einer Nebenreaktion aufzeigt. Dass es sich wirklich um eine Nebenreaktion handelt, wird durch folgende zwei Versuchsreihen wahrscheinlich gemacht:

1. Wird die Reaktion zwischen Äthylenimin und Benzochinon in Alkohol durchgeführt und das gebildete, darin sehr schwer lösliche 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon (I) nach 10 Min. durch Filtration abgetrennt, so bildet sich im Filtrat reichlich Hydrochinon II, ohne dass das schwer lösliche Chinon I nochmals auftritt²⁰). Nach diesem Befund verläuft die Bildung des Hydrochinons II in der Hauptreaktion nicht über das Chinon I.

2. Wenn unser Formelschema¹⁹) die Reaktion richtig interpretiert, so ist bei dauermendem Äthyleniminüberschuss, z. B. bei langsamem Zutropfen von Benzochinon zu überschüssigem Äthylenimin, kein Chinon I zu erwarten. In der Tat entstand so nur das Hydrochinon II: In die Lösung von 25,8 g (0,6 Mol) Äthylenimin in 400 cm³ abs. Alkohol tropft man innert 3 Std. unter Rühren bei 40° (die Reaktion gelingt auch bei 25°) 21,6 g (0,2 Mol) Benzochinon, gelöst in 200 cm³ Dioxan, und rührt 5 Std. weiter. Weder zu Beginn noch am Ende der Reaktion lassen sich je die roten Kristalle des 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinons I nachweisen (I ist in Alkohol, wie auch in Alkohol-Dioxan 2:1 ausserordentlich schwer löslich). Das 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon wird durch Absaugen isoliert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 10–12 g.

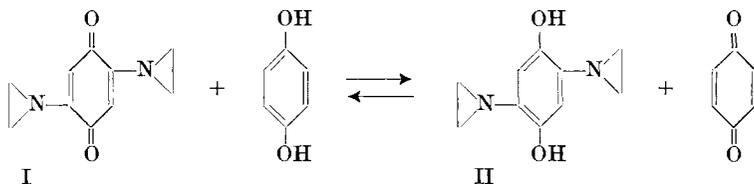
Andere Amine, wie Pyrrolidin und Piperidin gaben unter diesen Bedingungen bezeichnenderweise nur die tiefgefärbten Chinone²¹), obschon die entsprechenden Hydrochinone in Alkohol recht schwer löslich wären:

2,5-Bis-pyrrolidino-benzochinon. Ausführung wie im voranstehenden Versuch mit 42,7 g (0,6 Mol) Pyrrolidin an Stelle von Äthylenimin. Erhalten 10,4 g Bis-pyrrolidino-chinon als karminrote Blättchen vom Smp. 238–240°, klarlöslich in Alkohol, kein Hydrochinon enthaltend.

2,5-Bis-piperidino-benzochinon. Ausführung wie oben mit 51,1 g (0,6 Mol) Piperidin an Stelle von Äthylenimin. Erhalten 17,8 g violette Kristalle vom Smp. 176°, kein Hydrochinon enthaltend. Diese Reaktion ist um so bemerkenswerter, als Piperidin als einziges der anderen geprüften Amine in den früheren Versuchen³) ebenfalls gewisse Mengen substituiertes Hydrochinon geliefert hatte.

Diese Versuche deuten darauf hin, dass die Hydrochinone sich nicht über die Chinone und die Chinone sich nicht über die Hydrochinone bilden, sondern dass beiden möglicherweise ein gemeinsames Zwischenprodukt (vgl. unseren Vorschlag XIX¹⁹)) eigen ist. Zudem beweisen sie nochmals die Stellung des Äthylenimino-hydrochinons als Extremfall.

Die von Gauß et al. untersuchte Nebenreaktion lässt sich wie folgt erklären:



²⁰) Gleiche Resultate ergibt die Umsetzung in Dioxan, doch ist das Chinon I in Dioxan genügend löslich, so dass eine kleine Menge nach der Filtration in der Mutterlauge verbleiben könnte. Dieser Versuch führt bei anderen Aminen zum Chinon.

²¹) Vgl. l. c. ³), Tab. 1, S. 1478.

Das Gleichgewicht der 4 Komponenten in der Reaktionslösung wird durch das zugesetzte Äthylenimin gestört. Letzteres verbraucht Benzochinon, so dass die Reaktion nach rechts ablaufen kann, was ohne Zusatz der Base nicht eintritt.

Statt Äthylenimin kann daher auch jede andere Verbindung, die mit Benzochinon reagiert, eingesetzt werden; die Reaktion gelingt auch mit Basen, wie z. B. Piperidin:

2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon (II) aus 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon. Versuchsordnung von *Gauß et al.*²⁾, aber an Stelle von Äthylenimin 3,46 g (0,04 Mol) Piperidin. Erhalten 3,51 g reines Bis-äthylenimino-hydrochinon.

Analoger Versuch mit 2,5-Bis-piperidino-benzochinon: 5,48 g (0,02 Mol) 2,5-Bis-piperidino-benzochinon werden mit 11,0 g (0,1 Mol) Hydrochinon und 3,46 g (0,04 Mol) Piperidin in 100 cm³ Dioxan 6 Std. unter Luftausschluss bei 80° gerührt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und der Rückstand mit 100 cm³ Alkohol ausgekocht. Es bleibt keine Spur schwer lösliches 2,5-Bis-piperidino-hydrochinon zurück.

Auch das Formelschema dieser eventuellen Nebenreaktion bietet in keiner Weise eine Erklärung für das anormale Verhalten des Äthylenimins.

Auf den Zusammenhang von Konstitution und Wirkung von Chinon I und II Hydrochinon II einzutreten ist wohl verfrüht. Nach *Loustalot, Schär & Meier*²²⁾ hat 2,5-Bis-äthylenimino-hydrochinon bei 7 verschiedenen Tiertumoren eine aussergewöhnlich günstige Wirkung gezeigt.

Zusammenfassung.

Die Einwände von *Gauß, Pestemer & Petersen* gegen die Formulierung des Bis-äthylenimino-hydrochinons als intermolekulares Salz und gegen seine Sonderstellung im Vergleich zu anderen Amino-hydrochinonen werden überprüft. Keiner der Einwände scheint uns stichhaltig.

Die erwähnten Autoren gehen gar nicht auf das Kernproblem ein: das aussergewöhnliche Verhalten von Äthylenimin und C-Methyl-äthylenimin gegenüber Benzochinon, sowie die Stellung des Bis-äthylenimino-hydrochinons in der homologen Reihe der Alkylenimine (mit Einschluss des Dimethylamins). Äthylenimino-hydrochinon und sein C-Methyl-derivat repräsentieren einen Grenzfall. Dieser Tatsache haben wir durch die Formulierung als intermolekulares Salz Ausdruck gegeben. Dabei halten wir es für unwesentlich, ob die durch das tatsächliche Verhalten der Substanz gegebene Sonderstellung durch den Extremfall der vollständigen Ionisierung oder durch stärkste dahin tendierende Wasserstoffbrücken erklärt werden muss.

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

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

²²⁾ *P. Loustalot, B. Schär & R. Meier*, *Experientia* 11, 186 (1955).