K. Fickentscher

Zur selektiven Einführung der Dimethylamino-Gruppe in Chloranil

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 19. Juni 1968)

Dimethylamin und Chloranil reagieren in N,N-Dimethylformamid unter dem katalytischen Einfluß von Formaldehyd zum blauvioletten 2,3,5-Trichlor-6-dimethylamino-1,4-benzochinon. Die Reaktion kann zum Nachweis von Dimethylamin in zersetztem N,N-Dimethylformamid und zur photometrischen Bestimmung kleiner Mengen Dimethylamin dienen.

Selective Introduction of the Dimethylamino-group in Tetrachloroquinone

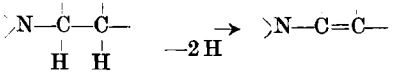
Dimethylamine and 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone react in N,N-dimethylformamide by the catalytic action of formaldehyde to the blue-violet 2,3,5-trichloro-6-dimethylamino-1,4-benzoquinone. This reaction is suitable for the detection of dimethylamine in decomposed N,N-dimethylformamide and for the photometric determination of small quantities of dimethylamine.

Chloranil reagiert mit vielen aliphatischen primären, sekundären und tertiären Aminen unter Bildung farbiger Reaktionsprodukte. An Hand der verschiedenen Farben (rot, blau, violett und smaragdgrün) versuchte *Sivadjan*[1] [2]) die drei Amintypen zu unterscheiden. Bereits *Zincke*[3]) und *Jackson*[4]) haben beobachtet, daß aliphatische und gemischt aliphatisch-aromatische tertiäre Amine, z. B. einfache Dialkylaniline, mit tetrahalogeniertem o-Benzochinon (o-Chloranil) bzw. Chloranil zu tiefgefärbten, sehr labilen Addukten zusammentreten, über deren Struktur nichts ausgesagt werden konnte. Auch *Pfeiffer*[5]) stellt fest, daß einfache Dialkylaniline mit Chloranil in benzolischer Lösung sofort blaue Farben produzieren, deren Ursache chinhydronartige Komplexe sein sollen, in denen die Komponenten locker miteinander verknüpft sind[6]).

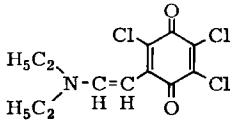
In jüngerer Zeit wurden die Reaktionen von Trialkylaminen mit halogenierten Chinonen, z. B. Chloranil, genauer untersucht[7]). Demnach geben Trialkylamine z. B. mit Chloranil in Benzol sofort rote bis blaue Molekülkomplexe, die mit Mineral-

[1]) *J. Sivadjan*, Bull. Soc. chim. France *1935* (2), 623.
[2]) *S. Dahl*, Analyt. Chem. *25*, 1725 (1953).
[3]) *Th. Zincke*, Ber. dtsch. chem. Ges. *20*, 1776 (1887), *27*, 560 (1894); Liebigs Ann. Chem. *389*, 351 (1913); *417*, 217 (1918).
[4]) *C. L. Jackson* und *L. Clarke*, J. Amer. chem. Soc. *34*, 441—459 (1905); ref. Chem. Zbl. *1905*, I, 30
[5]) *P. Pfeiffer*, „Organische Molekülverbindungen", Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart 1927, 2. Aufl., S. 297.
[6]) *P. Pfeiffer, E. Weitz* und *F. Schmidt*, J. prakt. Chem. *158*, 211 (1941).
[7]) *D. Buckley, S. Dunstan* und *H. B. Henbest*, J. chem. Soc. (London) *1957*, 4880.

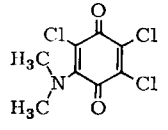
säuren wieder in ihre Komponenten spaltbar sind. Als wesentliche Tatsache wurde jedoch erkannt, daß innerhalb solcher Assoziate bereits bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluß das tertiäre Amin vom halogenierten Chinon in guter Ausbeute zu einem Enamin oxydiert werden kann, wenn das Amin mindestens eine -CH-CH-Gruppe am Stickstoff trägt (Gl. 1).

(1) 

Das entstehende Enamin reagiert als Nucleophil mit einer 2. Molekel halogeniertem Chinon zu einem blauen oder purpurnen Dialkylaminovinylchinon. Das Umsetzungsprodukt beispielsweise von Triäthylamin mit Chloranil in Benzol ist 2,3,5-Trichlor-6-(diäthylamino-vinyl)-1,4-benzochinon (I). Im Rahmen dieser Untersuchungen[7]) wurde bei der Reaktion von Trimethylamin und Chloranil in Benzol in 4proz. Ausbeute das blaue 2,3,5-Trichlor-6-dimethylamino-1,4-benzochinon (II) erstmalig erhalten.



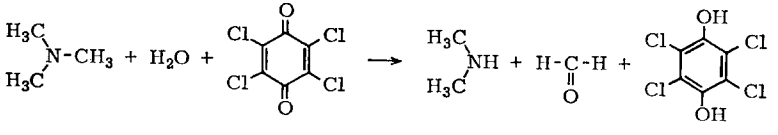
I



II

Der Reaktionsmechanismus wurde nicht untersucht. Die Bildung von II muß durch das Fehlen einer =N—CH—CH-Gruppe im Trimethylamin von dem obigen Schema abweichen und ist folgendermaßen zu deuten:

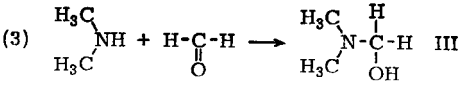
In dem sich zwischen Chloranil und Trimethylamin spontan ausbildenden rötlichbraunen Molekülkomplex erfolgt in geringem Maße eine C—N-Spaltung unter Bildung von Dimethylamin und Oxydation des C_1-Bruchstückes zu Formaldehyd. Dazu ist 1 Mol Wasser nötig (Gl. 2).

(2) 

Diese Reaktion ist aus der Umsetzung von Trimethylamin mit o-Chloranil in ätherischer Lösung bei — 60° bekannt[8]) und erfolgt sehr viel langsamer als die Enamin-Bildung bei Vorhandensein einer =N—CH—CH-Gruppe im tertiären Amin. Dadurch erklärt sich später die sehr niedrige Ausbeute an II bei der Reaktion von Trimethylamin und Chloranil in Benzol.

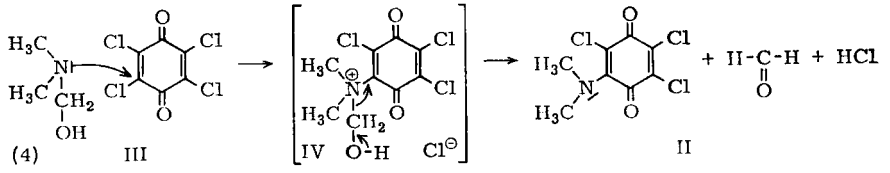
[8]) *L. Horner* und *W. Spietschka*, Liebigs Ann. Chem. *591*, 1 (1955).

Dimethylamin und Formaldehyd reagieren spontan zum Dimethylaminomethanol III (Gl. 3):



(3)

III fungiert als Nucleophil und reagiert mit einer 2. Molekel Chloranil unter Bildung des Zwischenproduktes IV. Dieses zerfällt spontan zu II, HCl und Formaldehyd, der somit bei dieser Reaktion die Rolle eines Katalysators spielt (Gl. 4):

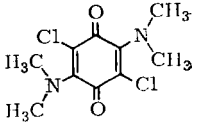


(4) III IV II

Der Beweis für die Richtigkeit der Deutung obiger Reaktion wird durch die Umsetzung von Dimethylamin, Formaldehyd und Chloranil erbracht. Diese Komponenten reagieren in äquimolarem Verhältnis in N,N-Dimethylformamid-Lösung in guter Ausbeute zu II.

Die Reaktion scheint für Dimethylamin und Formaldehyd spezifisch zu sein. Mit Diäthylamin, Morpholin oder Piperidin an Stelle von Dimethylamin können keine analogen Monoaminoderivate erhalten werden. Bei Austausch des Formaldehyds gegen Acetaldehyd nimmt die Reaktion einen anderen Verlauf, da Dimethylamin und Acetaldehyd unter Dehydratisierung zum Enamin Dimethylvinylamin reagieren, das sich mit Chloranil zum 2,3,5-Trichlor-dimethylaminovinyl-1,4-benzochinon umsetzt[9]).

Ohne Formaldehyd erhält man bei der Einwirkung von Dimethylamin auf Chloranil, auch bei Einsatz äquimolarer Mengen, in verschiedenen Lösungsmitteln stets das 3,6-disubstituierte IV.



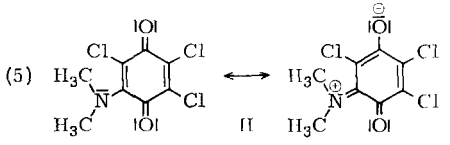
IV

Die Bildung des monosubstituierten II bei Gegenwart von Formaldehyd kann damit erklärt werden, daß durch die elektronegative Hydroxyl-Gruppe in III die Nucleophilie am Stickstoff gegenüber dem Dimethylamin genügend stark herabgesetzt ist, so daß die Aminierung im Chloranil nur einmal eintritt. Möglicherweise spielen dabei auch sterische Einflüsse eine Rolle.

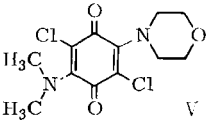
Mit Ausnahme von Morpholin, dessen nucleophiler Charakter durch den Sauerstoff abgeschwächt ist, reagieren die übrigen gebräuchlichen primären und sekundären Amine, wie Methylamin, Äthylamin und Piperidin, mit Chloranil beispielsweise in Dimethylformamid-Lösung ebenfalls stets zu den 3,6-Disubstitutions-

produkten. Mit Morpholin konnte, je nach der eingesetzten Menge, das mono- und das disubstituierte Derivat erhalten werden[9]). Diäthylamin reagiert mit Chloranil in Dimethylformamid nur schwer zum Disubstitutionsprodukt.

Die Farbigkeit von II [λ_{max} (Äthanol) = 247 nm und 545 nm; ε = 13040 und 2600] ist mit dem teilweisen Vorliegen einer polaren Struktur zu erklären (Gl. 5).

(5) 

Die Dimethylamino-Gruppe in II ist nur locker gebunden und wird durch Methylamin, Äthylamin und Piperidin verdrängt. Dabei entstehen in Dimethylformamid-Lösung dieselben 3,6-disubstituierten Amino-Derivate wie bei der Einwirkung der entsprechenden Amine auf Chloranil selbst. Diäthylamin reagiert mit II nicht. Nur mit Morpholin wird aus II das gemischte Amin V erhalten.



N,N-Dimethylformamid ist relativ unbeständig und zersetzt sich bei Lichteinwirkung langsam zu Dimethylamin und Formaldehyd[10]). Die Anwesenheit dieser beiden Spaltstücke in älterem, nicht lichtgeschützt aufbewahrten Dimethylformamid kann in einfacher Weise durch Zugabe von überschüssigem Chloranil erbracht werden. Dabei tritt bereits in der Kälte spontan eine beständige Blauviolettfärbung durch Bildung von II ein. Aus 2 Jahre altem, bei Raumtemperatur und nicht lichtgeschützt aufbewahrten N,N-Dimethylformamid konnte II in einer Ausbeute von etwa 1 g (entsprechend etwa 180 mg Dimethylamin) pro 300 ml isoliert werden.

Die Farbreaktion von Dimethylamin und Formaldehyd mit Chloranil ist sehr empfindlich und kann zur photometrischen Bestimmung von Dimethylamin im μg-Bereich ausgewertet werden. Dabei müssen Formaldehyd und Chloranil im Überschuß vorhanden sein. Als Lösungsmittel eignet sich am besten Dimethylformamid. Andere Amine stören.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. Das Absorptionsspektrum von II wurde mit einem Spektralphotometer Bausch & Lomb „Spectronic 505" aufgenommen (1-cm-Küvetten).

Darstellung von 2,3,5-Trichlor-6-dimethylamino-1,4-benzochinon (II)

a) aus Dimethylamin, Formaldehyd und Chloranil

5,0 g (0,02 Mol) Chloranil werden in 150 ml DMF gelöst. Zur Lösung wird unter Rühren tropfenweise eine Mischung aus 5 ml 40proz. Dimethylamin-Lösung (etwa 0,04 Mol Di-

[9]) *D. Buckley, H. B. Henbest* und *P. Slade*, J. chem. Soc. (London) *1957*, 4891.
[10]) „Organicum", VEB Dtsch. Verlag d. Wissenschaften, Berlin 1967, 6. Auflage, S. 623.

methylamin) und 5 ml Formalin (etwa 0,047 Mol Formaldehyd) zugetropft. Unter gelegentlichem Rühren erwärmt man die tiefviolette Lösung etwa 30 Min. auf 40°. Nach dem Abkühlen werden etwa 200 ml Wasser zugesetzt; nach abermaligem Abkühlen schüttelt man die wäßrige Phase mit insgesamt etwa 800 ml Chloroform aus. Die vereinigte Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen und das Chloroform i. Vak. bei etwa 50° abgezogen. Den Rückstand versetzt man mit Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und trocknet bei 50°. Rohausbeute: 2,6 g (60,4% d. Th.). Blaue Nadeln, Schmp. 118—120° (Äthanol/Wasser). Leicht löslich in Äthanol, Methanol, Chloroform, Dichlormethan, schwer löslich in Äther, sehr schwer löslich in kaltem Wasser.

$C_8H_6Cl_3NO_2$ (254,5)	Ber.:	C 37,76	H 2,38	N 5,51	O 12,34
	Gef.:	C 37,91	H 2,50	N 5,35	O 12,57

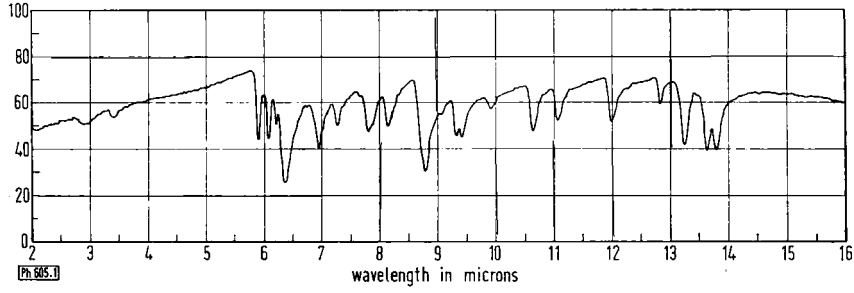


Abb. 1. IR-Spektrum von II (Beckman-IR-5A-Gerät, KBr)

b) aus altem N,N-Dimethylformamid und Chloranil

1,5 g Chloranil wurde zu 300 ml N,N-Dimethylformamid „Merck" gegeben, das in der angebrochenen Originalflasche 2 Jahre bei Raumtemperatur und nicht lichtgeschützt aufbewahrt worden war. Unter schwachem Rühren wurde etwa 30 Min. auf 50° erwärmt, die blauviolette Lösung nach dem Stehen über Nacht mit 500 ml Wasser versetzt und mit insgesamt 1000 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen wurden mit Wasser gewaschen und i. Vak. bei 50° auf 70 ml eingeengt. Nach dem Erkalten filtrierte man vom nicht umgesetzten Chloranil ab und brachte das Filtrat i. Vak. bei 50° zur Trockne. Rohausbeute 1,0 g (entspr. 180 mg Dimethylamin). Blaue Nädelchen (Äthanol/Wasser); im Schmp., Mischschmp. und IR identisch mit II, dargestellt nach a).

Darstellung von 2,5-Dichlor-3-dimethylamino-6-morpholino-1,4-benzochinon (V)

200 mg II werden in etwa 10 ml DMF gelöst. Die Lösung wird unter Rühren nacheinander tropfenweise mit 3 ml Morpholin und 10 ml Wasser versetzt. Nach 1stdg. Stehen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 50° getrocknet. Rohausbeute: 210 mg (78% d. Th.). Gelbbraune Nädelchen, Schmp. 146—148° (Äthanol). In Chloroform und Benzol leicht löslich, in Äthanol mäßig und in kaltem Wasser sehr schwer löslich.

$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_3$ (305,2)	Ber.:	C 47,23	H 4,62	N 9,18
	Gef.:	C 47,22	H 4,52	N 9,45

Darstellung von 2,5-Dichlor-3,6-(bismethylamino)-1,4-benzochinon (VI)

a) aus Chloranil und Methylamin

200 mg Chloranil, in 5 ml DMF gelöst, werden unter Rühren tropfenweise mit 5 ml 33proz. Methylaminlösung und 5 ml Wasser versetzt. Nach 1 Std. wird der Nieder-

schlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50° getrocknet. Rohausbeute: 170 mg (89% d. Th.). Gelbbraune, prismenförmige Nädelchen, Schmp. über 350° (Eisessig). In Äthanol, Chloroform, Benzol und Essigester sehr schwer löslich, in siedendem Eisessig mäßig löslich.

$C_8H_8Cl_2N_2O_2$ (235,1)	Ber.:	C 40,89	H 4,32	N 11,92
	Gef.:	C 40,73	H 4,20	N 12,13

b) aus II und Methylamin

200 mg II werden analog a) behandelt. Rohausbeute: 165 mg (89% d. Th.). Gelbbraune, prismenförmige Nädelchen (Eisessig); im IR identisch mit der nach a) dargestellten Substanz.

Darstellung von 2,5-Dichlor-3,6-(bisdimethylamino)-1,4-benzochinon (VII)

a) aus Chloranil und Dimethylamin

200 mg Chloranil werden analog VIa) mit 5 ml 40proz. Dimethylamin-Lösung behandelt. Rohausbeute: 183 mg (86% d. Th.). Grüngelbe Nadeln, Schmp. 186—188° (Äthanol). In Chloroform sehr leicht löslich, in Äthanol und Benzol schwer und in Wasser praktisch unlöslich.

$C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_2$ (263,1)	Ber.:	C 45,64	H 4,60	N 10,65
	Gef.:	C 45,63	H 4,74	N 10,69

b) aus II und Dimethylamin

200 mg II werden analog a) behandelt. Rohausbeute: 175 mg (85% d. Th.). Grüngelbe Nadeln (Äthanol); im Schmp., Mischschmp. und IR identisch mit der nach a) dargestellten Substanz.

Darstellung von 2,5-Dichlor-3,6-(bisäthylamino)-1,4-benzochinon (VIII)

a) aus Chloranil und Äthylamin

200 mg Chloranil werden analog VIa) und VIIa) mit 2 ml Äthylamin versetzt und analog weiterbehandelt. Rohausbeute: 195 mg (91% d. Th.). Dunkelrote, glänzende, prismenförmige Kristalle, Schmp. 248° (Äthanol/Eisessig). In Benzol sehr schwer löslich, in Äthanol und Chloroform schwer und in Essigester leicht löslich.

$C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_2$ (263,1)	Ber.:	C 45,64	H 4,60	N 10,65
	Gef.:	C 45,94	H 4,74	N 10,44

b) aus II und Äthylamin

200 mg II werden analog a) behandelt. Ausbeute: 180 mg (87% d. Th.). Prismenförmige Kristalle (Äthanol/Eisessig); im Schmp., Mischschmp. und IR identisch mit der nach a) dargestellten Substanz.

Darstellung von 2,5-Dichlor-3,6-(bisdiäthylamino)-1,4-benzochinon (IX)

200 mg Chloranil werden in 5 ml DMF gelöst, nacheinander unter Rühren tropfenweise mit 2 ml Diäthylamin und 10 ml Wasser versetzt. Nach Stehenlassen der Lösung über 18 Std. in Eis werden die metallisch glänzenden Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50° getrocknet. Rohausbeute: 130 mg (88% d. Th.). Rotbraune bis tiefschwarze, metallisch glänzende Schuppen bzw. Plättchen von mikrokristallinem Aufbau, die bei längerem Lagern den metallischen Glanz verlieren. Schmp. bei 129° (sintert bei 88° und erhärtet wieder) (Äthanol). In Äthanol, Essigester und Chloroform sehr leicht löslich, in Benzol leicht löslich und in Wasser unlöslich.

$C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_2$ (319,2)	Ber.:	C 52,68	H 6,32	N 8,78
	Gef.:	C 52,72	H 6,31	N 8,79

Darstellung von 2,5-Dichlor-3,6-(bispiperidino)-1,4-benzochinon (X)

a) aus Chloranil und Piperidin

200 mg Chloranil werden analog VIa), VIIa) und VIIIa) mit 2 ml Piperidin versetzt und analog weiterbehandelt. Rohausbeute: 260 mg (93% d. Th.). Grüngelbe, gebogene, zu Büscheln vereinte Nädelchen; Schmp. 134—136° (Äthanol/Wasser). In Benzol und Chloroform sehr leicht löslich, in Äthanol leicht und in Wasser praktisch unlöslich.

$C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_2$ (343,3)	Ber.: C 56,22	H 5,89	N 8,19
	Gef.: C 55,98	H 6,02	N 8,41

b) aus II und Piperidin

200 mg II werden analog a) behandelt. Rohausbeute: 252 mg (93% d. Th.). Grüngelbe, gebogene Nädelchen (Äthanol/Wasser); im Schmp., Mischschmp. und IR identisch mit der nach a) dargestellten Substanz.

Anschrift: Dr. K. Fickentscher, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26. [Ph 605]

P. H. List und H. Hackenberg

Velleral und iso-Velleral, scharf schmeckende Stoffe aus Lactarius vellereus FRIES *) **)

17. Mitt. über Pilzinhaltsstoffe***)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 22. Juni 1968)

Aus dem Wolligen Milchling, Lactarius vellereus FRIES, wurden 2 isomere Stoffe isoliert, die den scharfen Geschmack bedingen. Es handelt sich um Sesquiterpene der Formel $C_{15}H_{20}O_2$, deren Sauerstoffe Aldehydgruppen angehören. Ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften und spektralen Daten werden angegeben.

Velleral and iso-Velleral, two acrid tasting compounds from Lactarius vellereus FRIES

From Lactarius vellereus FRIES two isomer compounds were isolated, which are the acrid tasting principles of this mushroom. They are sesquiterpenes of the formula $C_{15}H_{20}O_2$; their oxygen atoms belong to aldehyde groups. Their physico-chemical behavior and spectral data are presented.

Die sehr ähnlich aussehenden Pilze Pfeffermilchling und Wolliger Milchling erweckten wegen ihres brennend scharfen Geschmackes schon häufig besonderes Interesse. Bisher wurde jedoch das scharf schmeckende Prinzip dieser höheren Pilze nicht isoliert oder näher charakterisiert.

*) Herrn Prof. Dr. Dr. rer. nat. h. c. *H. Böhme* gewidmet.

**) Auszug aus der Dissertation *H. Hackenberg*, Marburg 1967.

***) 16. Mitt. Arch. Pharmaz. *301*, 294 (1968).