

- 3 T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, H. Ishimaru, T. Uryu und S. Haga, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1973, 471.
- 4 2. Mitt.: S. Groszkowski und B. Wesolowska, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- 5 H. Stetter und H. Spangenberg, *Chem. Ber.* 91, 1982 (1958).
- 6 S. Gabriel und G. Pinkus, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26, 2210 (1893).
- 7 H. H. Hatt und E. F. M. Stephenson, *J. Chem. Soc.* 1943, 658.
- 8 L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2144 (1963).
- 9 R. Ohme und E. Schmitz, *Z. Anal. Chem.* 220, 105 (1966).
- 10 I. Zugravescu, M. Petrovanu, S. Avramovici und M. Caprosu, *An. Stiint. Univ. "Al. I. Cuza" Iasi, Sect. Ic.* 14, 51 (1968); *C. A.* 70, 77895 (1969).
- 11 R. A. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 877 (1947).

[Ph 363]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 884–888 (1981)

### Chinon-Amin-Reaktionen, 5. Mitt.<sup>1)</sup>

## Die Farbprodukte der Chinhydron/Desipramin-Reaktion\*\*

Hans-Jörg Kallmayer\* und Christiane Tappe

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,  
6600 Saarbrücken

Eingegangen am 16. Januar 1981

---

Chinhydron (1) und Desipramin (2) reagieren zum intensiv roten Monoamino-benzochinon 7 und zum farbschwachen 2,5-Bisamino-benzochinon 9. Phenoxy-benzochinone wie 8 werden nicht beobachtet.

### Quinone-Amine Reactions, V: Colour Products of Quinhydrone/Desipramine Reaction

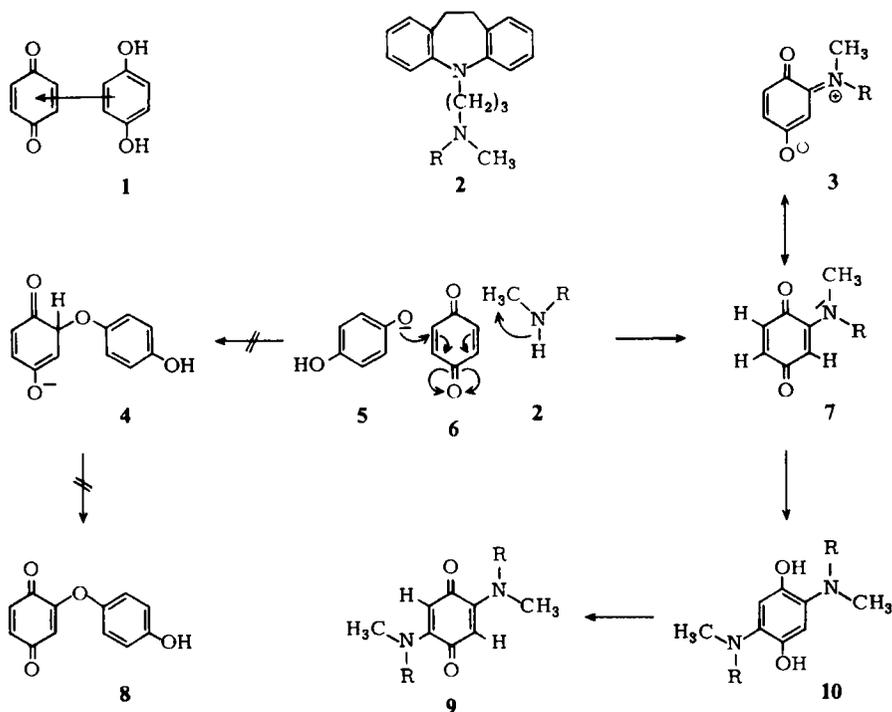
Quinhydrone (1) reacts with Desipramine (2) to yield the intensely red aminobenzoquinone 7 and the weakly coloured 2,5-diaminobenzoquinone 9. Phenoxybenzoquinones like 8 are not observed.

---

Bei Umsetzung von Chinhydron (1) mit Desipramin (2) nimmt die methanolische Lösung eine rote Farbe an, die Arzneibücher zum Nachweis des Psychopharmakons nutzen<sup>2-4)</sup>. Chinhydron wird offenbar wegen seiner im Vergleich zu 1,4-Benzochinon größeren Licht-Stabilität eingesetzt. Davon ausgehend, daß das eigentlich reagierende Teilchen des Chinhydrons 1,4-Benzochinon ist, schreibt man die rote Farbe dem 2-Amino- oder 2,5-Bisamino-benzochinon-Derivat 7 oder 9 des Desipramins zu<sup>5,6)</sup>. Die Verbindungen 7 und 9 sind bislang unbekannt, bekannt sind hingegen die CT-Spektren von

\*\* Herrn Prof. Dr. J. Knabe zum 60. Geburtstag gewidmet.

1,4-Benzochinon/Desipramin, an Hand derer die Ionisierungsenergie von **2** bestimmt wurde<sup>7)</sup>. Zur Herstellung der farbigen Lösung haben wir der besseren Ausbeute wegen die freie Desipraminbase mit Benzochinon (**6**) umgesetzt. Der dc-Vergleich dieses Reaktionsansatzes mit dem der Umsetzung Desipraminhydrochlorid/Chinhydron entsprechend der Identitätsprüfung für Desipraminhydrochlorid nach Ph. Eur. 1 hatte keinen Unterschied bezüglich der Produkte erbracht. Im Dc des Reaktionsansatzes **2/6** waren nur zwei farbige Zonen zu erkennen, eine schwach bräunlich-gelbe mit höherem und eine intensiv rote mit niedrigerem Rf-Wert. Beide Verbindungen wurden sc mit Toluol/Aceton (95 + 5) isoliert und an Hand ihrer spektralen Daten als Mono- und Bis-aminobenzochinon **7** und **9** erkannt. Wie im folgenden Schema 1 formuliert, entsteht aus **2** und **6** primär **7**, das nach Addition einer weiteren Molekel **2** Bisaminochinon **9** liefert. Entsprechend dieser Formulierung kann **9** auch aus **7** und **2** hergestellt werden.



Es kann, zumindest unter den gegebenen Reaktionsbedingungen, ausgeschlossen werden, daß die Base **2** die Hydrochinonkomponente von **1** zum Phenolat **5** deprotoniert, und dieses von Benzochinon analog **2** zum Phenoxybenzoquinon **8** addiert wird. Von **8** ist ebenfalls eine rote Farbe zu erwarten<sup>8)</sup>.

Die IR-Spektren von **7** und **9** unterscheiden sich charakteristisch vom Spektrum des Benzochinons (**6**). Während **9** eine C=O-Absorption bei 1681/cm zeigt, sind beim Monoaminochinon **7** zwei C=O-Signale bei 1671 und 1640/cm vorhanden, wobei die Beeinflussung der Signallage durch die Aminsubstitution beim letztgenannten Signal besonders deutlich ist. Nach Arbeiten von Cromwell<sup>9)</sup> und Flett<sup>10)</sup> über die C=O-Absorp-

tionen von vinylogen und phenylogen Amiden ist die 1640-Absorption der C-4-Carbonylfunktion zuzuordnen, die Teil des vinylogen Amidsystems ist. In der Resonanzschreibweise wird dies durch die mesomeren Formeln **3** und **7** in Schema 1 wiedergegeben. Mit diesen Formulierungen stehen nicht in Einklang die Überlegungen von *Wallenfels* und *Draber*<sup>11)</sup> zur Stereochemie der Dialkylamino-benzochinone sowie Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse von 2,5-Bis-aminobenzochinonen<sup>12)</sup>, die keine Dehnung der C-4-Carbonylbindung zeigt, wie nach **3** ↔ **7** zu erwarten wäre. Die Nichtäquivalenz der beiden C=O-Funktionen geht jedoch auch aus Berechnungen nach der LCAO-MO-Methode hervor<sup>13)</sup>. Das C=O-Signal bei 1675/cm ordnen wir der C-1-Carbonylfunktion zu, die nicht Teil des vinylogen Amidsystems ist. Entsprechend diesen Überlegungen ist im IR-Spektrum von **9** nur eine C=O-Schwingung bei 1640/cm zu erkennen. Russische Autoren haben gezeigt, daß diese C=O-Äquivalenz bei 2,5-, nicht aber bei 2,6-Bisaminobenzochinonen gegeben ist<sup>14)</sup>. Die Signale der C=C- und C=N-Valenzschwingungen erscheinen bei 1600 und 1555/cm. Für die Struktur von **9** ist es nicht ohne Bedeutung, daß im OH-Bereich des IR-Spektrums keine Absorption erfolgt. Damit ist ausgeschlossen, daß es sich bei der farbschwachen Verbindung um **10** handelt. Zur Oxidation solcher Bisamino-hydrochinone werden häufig eigens Oxidationsmittel zugesetzt<sup>15,16)</sup>.

In den Massenspektren von **7** und **9** sind die Molpeaks  $M^+$  372/637 vorhanden, es fehlen jedoch die chinotypischen Fragmentierungen und die direkte C=O-Eliminierung ( $M^+ - 28/56$ )<sup>17)</sup>. Die in den Massenspektren von Desipramin und seinen Analogen auftretenden Fragmente des N-Methyl-, -Ethyl-, -Propyl-iminodibenzyls und des unsubstituierten Iminodibenzyls<sup>18)</sup> sind in den Spektren von **7** und **9** unter den fünf intensivsten Signalen.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **7** und **9** setzen sich nicht additiv aus den Spektren von Desipramin und 1,4-Benzochinon zusammen. Während die Protonen von 1,4-Benzochinonen als Singulett bei 6,85 ppm erscheinen, liegen die Signale der Protonen an C-5 und C-6 von **7** bei 6,30 ppm. Die Signale der Enaminprotonen an C-3 von **7** und an C-3 und C-6 von **9** erscheinen bei 5,40 ppm. Im Desipraminteil von **7** und **9** sind die Methylsignale um 0,35 ppm, und die N-benachbarten Methylensignale um 0,70 ppm zu tieferem Feld verschoben, im Vergleich zur Desipraminbase<sup>19)</sup>.

Die in Dichlormethan aufgenommenen UV/S-Spektren von **7** und **9** sind in Abb. 1 wiedergegeben und zeigen die recht unterschiedliche Farbigkeit der Verbindungen.

**7** ist eine intensiv rote Verbindung mit einem Absorptionsmaximum bei 497 nm und einem log  $\epsilon$ -Wert von 3,65. **9** ist in kristallinem Zustand rötlich und in Lösung sowie auf Kieselgel fast farblos. Sein Absorptionsmaximum ist bathochrom/hypochrom verschoben (508 nm, log  $\epsilon$  2,66). Eine Wechselwirkung zwischen Chinon- und Iminodibenzylteil von **7** und **9**, wie sie vom Molekülmodell her zu erwarten wäre, ist nicht erkennbar, denn **7** und **9** sowie Mono- und 2,5-Bisdimethylamino-benzochinon unterscheiden sich in Lage und Intensität ihrer Absorptionsmaxima nur unwesentlich<sup>20,21)</sup>. Aus analytischer Sicht ist bemerkenswert, daß das fast farblose **9** auch bei Chinon- bzw. Chinhydronüberschuß entsteht, weil dabei sowohl das dem Desipraminnachweis dienende **7** als auch das nachzuweisende Desipramin selbst verbraucht wird, und der analytische Wert von **9** im Rahmen einer Farbreaktion sehr begrenzt ist. Wir werden versuchen, diese Nachteile durch Variation der Chinonkomponente zu beheben.

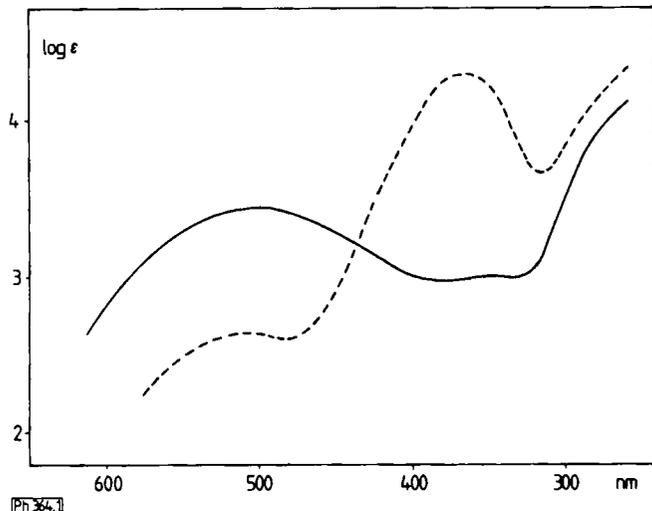


Abb. 1: UV/Spektren (Dichlormethan) von 7 — und 9 - - - -

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit durch Sach- und Personalmittel. Für die Überlassung von Desipramin danken wir der CIBA-GEIGY-GmbH/Wehr/Baden.

### Experimenteller Teil

MS: LKB 9000;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Hitachi-Perkin-Elmer R 24; IR-Spektren: Beckman Spektralphotometer IR 20A; Elektronenspektren: Zeiss M4QIII/PMQII; SC: Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm) „Merck“; DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> „Merck“; Schmp.: Heitzschmikroskop nach Kofler, nicht korrr..

#### 1. Umsetzen von 1,4-Benzochinon (6) mit Desipramin (2)

Aus der wäßrigen Lösung von 1,0 g (3,3 mmol) Desipraminhydrochlorid wird die freie Desipraminbase (2) nach Zugabe von 350 mg wasserfreiem Natriumcarbonat möglichst quantitativ in 4mal 10 ml Dichlormethan aufgenommen. Diese Lösung wird tropfenweise zu der gerührten Lösung von 720 mg (6,6 mmol) 1,4-Benzochinon (6) gegeben. Nach 1 h Stehen bei Raumtemp. und vor Licht geschützt wird sc mit Toluol/Aceton (95 + 5) aufgearbeitet. Dc-Kontrolle: Toluol/Aceton (9 + 1), Detektion Tageslicht und UV 254 nm.

#### 2-[N-Methyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl-amino]-1,4-benzochinon (7)

Ausb. 740 mg (60 % d. Th.), Schmp. 45–50°. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber.: C 77,4 H 6,50 N 7,5 Mol.-Masse 372 Gef.: C 77,1 H 6,46 N 7,5 Mol.-Masse 372 (ms).  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 1,6–2,2 (m,  $^3\text{J}(\text{H-C-C-H}) = 7$  Hz, 2H, C-2, Propylprotonen), 2,85 (s, 6H, N-Methylprotonen), 3,2 (s, 4H, C-10,11), 3,4–4,0 (m,  $^3\text{J}(\text{H-C-C-H}) = 7$  Hz, 4H, C-1,3, Propylprotonen), 5,5 (s, 1H, C-3), 6,5 (m, 2H, C-5,6), 7,15 (m, 8H, Aromatenprotonen). IR (NaCl-Fenster): 3050, 2950, 1675, 1640, 1560.

1480, 750/cm. MS (70 eV):  $m/e = 372$  ( $M^+$  16,0 %), 234 (77,5 %), 222 (38,5 %), 208 (89,1 %), 193 (78,2 %), 151 (100 %). UV/S( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 497 nm (3,65), 255 (4,24).

**2,5-Bis-[N-methyl-3-(10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propylamino]-1,4-benzochinon (9)**

Ausb. 225 mg (25 % d. Th.), Schmp. 140–142°.  $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2$  Ber.: C 79,2 H 6,96 N 8,8 Mol.-Masse 637 Gef.: C 79,0 H 6,94 N 8,8 Mol.-Masse 637 (ms).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,6–2,2 (m,  $^3\text{J}(\text{H-C-C-H}) = 7$  Hz, 4H, C-2-Propylprotonen), 2,88 (s, 6H, N-Methylprotonen), 3,22 (s, 8H, C-10,11), 3,5–4,0 (m,  $^3\text{J}(\text{H-C-C-H}) = 7$  Hz, 8H, C-1,3, Propylprotonen), 5,3 (s, 2H, C-3,6), 7,12 (m, 16H, Aromatenprotonen). IR (NaCl-Fenster): 3050, 2930, 1640, 1600, 1560, 1490, 750/cm. MS (70 eV):  $m/e = 637$  ( $M^+$ , 1,5 %), 234 (16 %), 222 (8,7 %), 208 (23,2 %), 195 (42 %), 180 (100 %), 165 (16 %). UV/S( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 508 nm (2,66), 368 nm (4,34).

**2. Umsetzen von 7 mit Desipramin (2) zu 9**

Die gerührte Lösung von 530 mg (1,4 mmol) **7** in Chloroform wird tropfenweise mit der Lösung von **2**, hergestellt aus 430 mg (1,4 mmol) Desipraminhydrochlorid nach 1., versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemp. und Luftzufuhr, aber vor Licht geschützt, wird **9** sc mit Toluol/Aceton (95 + 5) isoliert. Dc. Kontrolle: Toluol/Aceton (9 + 1), Detektion Tageslicht und UV 254 nm. Ausb. 360 mg (40 % d. Th.).

**Literatur**

4. Mitt.: H. J. Kallmayer und K. H. Seyfang, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 603 (1980).
- Ph. Eur. 1/III, S. 247.
- Brit. 1980, S. 139.
- Fr. IX Désipramine(chlorhydrate de).
- H. Böhme und K. Hartke, Ph. Eur. Kommentar, S. 818, Wiss. Verlagsges. Stuttgart und Govi-Verlag Frankfurt 1978.
- B. Kakac und Z. J. Vejdeck in Handbuch der photometrischen Analyse organischer Verbindungen, S. 479, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- A. Fulton und L.E. Lyons, Aust. J. Chem. 21, 873 (1968).
- O. Diels und R. Kassebart, Justus Liebigs Ann. Chem. 530, 51 (1937).
- N. H. Cromwell, N. G. Barker, R. A. Wankel, P. J. Vandenhurst, F. W. Olson und J. H. Anglin, J. Am. Chem. Soc. 73, 1044 (1951).
- M. St. C. Flett, J. Chem. Soc. A 1948, 1441.
- K. Wallenfels und W. Draber, Tetrahedron 20, 1889 (1964).
- S. Kulpe, J. Prakt. Chem. 312, 909 (1970).
- M. Klessinger, Theor. Chim. Acta 5, 251 (1966).
- B. S. Kikot, A. A. Matveeva, U. S. Martynov, A. N. Makarova und A. Y. Berlin, Zh. Obshch. Khim. 38, 919 (1968); C. A. 69, 72387 (1968).
- R. Baltzly und E. Lorz, J. Am. Chem. Soc. 70, 861 (1948).
- L. Mandell und E. C. Roberts, J. Heterocycl. Chem. 2, 479 (1965).
- Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. VII/3a, S. 729, Thieme-Verlag, Stuttgart 1977.
- K. M. McErlane, N. M. Curran und E. G. Lovering, J. Pharm. Sci. 66, 1015 (1977).
- F. Eiden und E. Schmitz, Pharm. Ztg. 123, 1796 (1978).
- H. J. Teuber und M. Hasselbach, Chem. Ber. 92, 667 (1959).
- UV-Atlas Organischer Verbindungen, Vol. I, Butterworths, London 1966.