

nicht übliche sterische Bestandteile (d-Aminosäuren, l-Zucker) nachgewiesen worden⁴¹⁾, und es ist daher wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß ein Zusammenhang zwischen der sterisch unnatürlichen Form und der antibiotischen Wirksamkeit bestehen wird. Im Falle des Penicillins ist bewiesen, daß die antibiotische Wirksamkeit an die d-Form des Dimethylcysteins gebunden ist⁴²⁾.

Nach Vorstellungen von Lettré und von Tschesche⁴³⁾ kann man vermuten, daß die Antibiotika auf Grund ihrer sterisch unnatürlichen Bestandteile mit lebenswichtigen Gruppierungen im Bak-

⁴¹⁾ Linnell, Smith, Quat. J. Pharmac. Pharmacol. Vol. XXI S. 121 [1948].

⁴²⁾ Du Vigneaud u. Mitarb., Science [New York] 104, 431 [1946].

⁴³⁾ R. Tschesche, Pharmazie 3, 1 [1948].

terienorganismus unter Bildung partieller Racemate reagieren und so diese Zentren blockieren. Tschesche und Bethge konnten aber außerdem am Beispiel des Ergotamins zeigen (welches α-Prolin enthält), daß eine sterisch unnatürliche Konfiguration eine antibiotische Wirksamkeit allein nicht bedingt oder bedingen muß. Vielmehr ist wohl anzunehmen, daß darüber hinaus in irgendeiner Form eine Verwandtschaft oder Ähnlichkeit bezüglich der ganzen Molekel des Antibiotikums zu lebenswichtigen Zellen im Mikroorganismus bestehen muß⁴⁴⁾.

Eingeg. am 3. Sept. 1948.

[A 143]

⁴⁴⁾ Über „ähnliche“ Verbindungen vergleiche: Lettré, Ergebn. Enzymforsch. Bd. IX S. 1.

Reaktionen heterocyclischer Verbindungen mit aktiver Methylen-Gruppe¹⁾

Von Dr. M. COENEN, Uerdingen. Mitteilung aus dem Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Werk Uerdingen

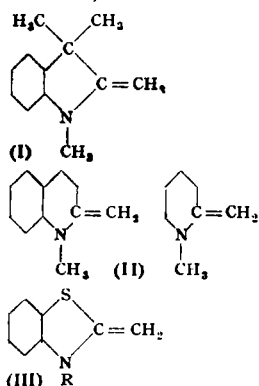
Unter Verbindungen mit aktiver Methylen-Gruppe versteht man in der organischen Chemie ganz allgemein solche, deren Wasserstoffatome durch die Nachbarschaft aktivierender Gruppen derart gelockert sind, daß sie sich leicht in Kondensations- und Substitutionsreaktionen gegen andere Atome austauschen lassen. Zu dem seit langem bekanntesten Typ dieser Verbindungsklassen gehören u. a. Substanzen wie Acetessigester, Cyanessigester und Malonsäureester. Bei diesen Verbindungen bewirkt die Nachbarschaft der CO- und CN-Gruppen eine Aktivierung der mit ihnen verbundenen Methylen-Gruppe. Die Aktivität der Wasserstoffatome an der Methylen-Gruppe ist besonders charakterisiert durch die Ausbildung tautomerer Gleichgewichte und die Ersetzbarkeit der H-Atome durch Alkalimetall.

Durch die Entwicklung der Chemie der Polymethin-Farbstoffe wurde im Gebiet der Heterocyclen eine weitere eigenartige Klasse von Verbindungen mit aktiver Methylen-Gruppe zugänglich gemacht und in den letzten 20 Jahren systematisch untersucht. Ihr gemeinsames Bauprinzip ist von dem des Acetessigester-Typs völlig verschieden, obwohl sich in der Reaktionsfähigkeit zwischen beiden Verbindungstypen eine Reihe von Parallelen neben bedeutsamen Unterschieden zeigen lassen. Letztere zeigen sich vor allem im Fehlen tautomerer Umlagerungen durch H-Wanderung und in der Indifferenz gegen Alkalimetalle²⁾. Charakteristisch ist eine Methylen-Gruppe, die an ein C-Atom des heterocyclischen Ringsystems doppelt gebunden ist, das seinerseits unmittelbar oder über Doppelbindungen mit einem Heteroatom des Ringes verknüpft ist. Vertreter dieser Verbindungsklassen gehören den verschiedensten heterocyclischen Reihen an.

Die älteste rein dargestellte Verbindung dieser Art ist das von E. Fischer synthetisierte und nach ihm als Fischersche Base benannte 1,3,3-Trimethyl-2-methylenindolin, das er durch Methylierung von α-Methylindol erhielt und zunächst irrtümlich als Chinolin-Derivat auffaßte³⁾. Erst 10 Jahre später erkannte Brunner die wahre Struktur als Indol-Derivat⁴⁾ und stellte die heute gültige Formel auf: (I)

In der Chinolin- und Pyridin-Reihe kennt man seit langem die sog. N-Alkyl-α-Chinolon-⁵⁾ und -Pyridonmethide⁶⁾ der allgemeinen Formel (II) ebenso wie die γ-Derivate.

Das entsprechende Benzthiazol-Derivat der Formel (III) ist von W. König beschrieben worden⁷⁾. Auch entsprechende Verbindungen in stickstoff-freien heterocyclischen Klassen kann man zumindest in Lösungen gewinnen, wie z. B. das 2-Methylen-4,6-



¹⁾ Das aus der Literatur und eigenen Veröffentlichungen entnommene Material wurde aus bisher unveröffentlichten Arbeiten des Verfassers ergänzt.

²⁾ Eine systematische Untersuchung über die Metallisierbarkeit aktiver heterocyclischer Methylenbasen steht noch aus. Rein qualitativ zeigte sich, daß sie Alkalimetall nicht zu lösen vermögen und sich bei ihnen durch die übliche Zerewitinoff-Methode keine aktiven H-Atome nachweisen lassen.

³⁾ E. Fischer, A. Stecher, Liebigs Ann. Chem. 242, 351 [1887]; Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 818 [1887]; E. Fischer u. Meyer, ebenda 23, 2632 [1890].

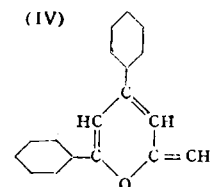
⁴⁾ Brunner, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 612 [1898].

⁵⁾ Rosenhauer, ebenda 59, 946–48 [1926].

⁶⁾ W. Schneider, K. Gaertner, A. Jordan, ebenda 57, 522–32 [1924].

⁷⁾ W. König, W. Meyer, J. prakt. Chem. (2) 109, 324–44 [1925].

diphenyl-α-pyran (IV) aus dem entsprechenden Pyryliumsulfoacetat⁸⁾; auch hier sind die Wasserstoffatome an der Methylen-Gruppe aktiv. Noch in einer Reihe von anderen heterocyclischen Verbindungsklassen lassen sich entsprechende Methylen-Verbindungen gewinnen, wie z. B. beim Thiazol, Benzoxazol, Benz-selenazol und γ-Pyran. Doch ist in diesen Reihen die Isolierung recht schwierig.

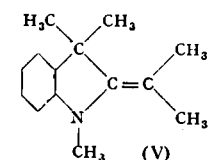


Reaktionen der Fischer-Base

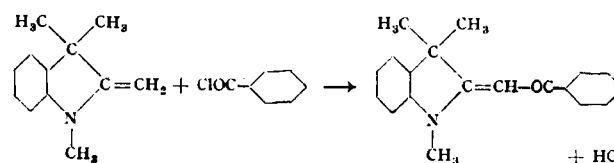
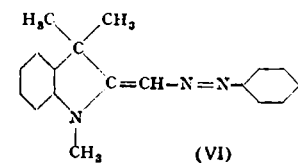
Die chemische Eigenart der aktiven heterocyclischen Methylen-Basen sei nun vor allem an der Reaktionsweise der bisher bestuntersuchten Vertreter der Indol- und Chinolin-Reihe charakterisiert.

Besonders von dem sehr beständigen 1,3,3-Trimethyl-2-methylenindolin (im folgenden als Fischer-Base bezeichnet) und seinen Benzol-Kernsubstitutionsprodukten sind zahlreiche Umsetzungen bekannt geworden. Piccinini⁹⁾ bewies die Substituierbarkeit der H-Atome der Methylen-Gruppe durch Methylgruppen beim Umsatz der Fischer-Base mit Methyljodid u. (V).

W. König konnte zeigen¹⁰⁾, daß die Fischer-Base ähnlich wie Acetessigester mit Diazoniumsalzen unter Ersatz eines H-Atoms der Methylen-Gruppe durch die Azogruppe kuppelt. Er erhielt die Verbindung (VI) aus Fischer-Base und Benzoldiazoniumchlorid.



Bei der systematischen Bearbeitung von Kondensationsreaktionen mit der Fischer-Base zeigte sich weiter deren große Reaktionsfreudigkeit gegen Säurechloride und Säureanhydride^{11,12)}. Erhitzt man z. B. eine Toluol-Lösung der Base mit Benzoylchlorid, so wird nach der Gleichung:



die α-Benzoyl-Fischer-Base sehr glatt gebildet, wobei die freiwerdende Salzsäure, falls sie nicht durch andere alkalische Kondensationsmittel abgefangen wird, sich an ein zweites Mol Fischer-Base addiert. Die Reaktion läßt sich praktisch mit allen organischen Säurechloriden durchführen¹²⁾ (vgl. Tabelle 1).

Ebenso wie mit der Fischer-Base lassen sich Säurechloride auch mit 1-Methyl-2-methylen-1,2-dihydrochinolin und 1-Methyl-2-methylen-1,2-dihydrobenzthiazol umsetzen. Es werden Ketone der Formel:

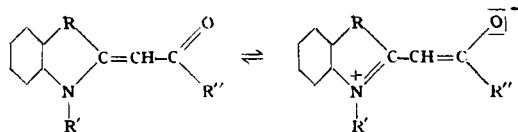
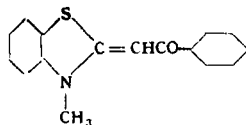
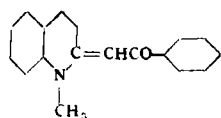
⁸⁾ W. Schneider, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2289 [1921].

⁹⁾ Piccinini, R. A. L. (5) 7 I, 352.

¹⁰⁾ W. König, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 146–48, 892 [1924].

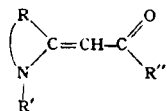
¹¹⁾ Ferratini, Gazz. 24 II 193.

¹²⁾ M. Coenen, E. P. 498012.



erhalten (s. Tab. 1).

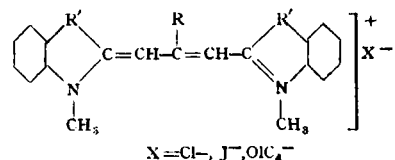
Charakteristisch für die in Tabelle 1 aufgeführten Ketone ist die bereits ins sichtbare Gebiet reichende selektive Lichtabsorption. Sie erklärt sich ähnlich wie die Farbe des Chinolingelbs aus der Mesomerie der Carbonamid Gruppe, von der sich das System:



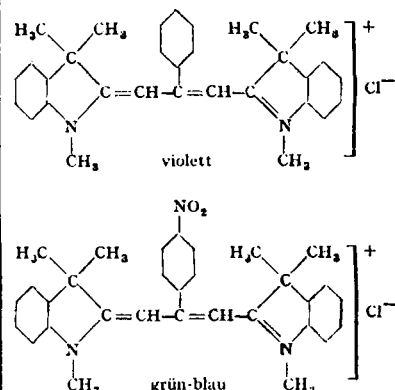
durch Einschaltung einer C=C-Gruppe ableitet¹³⁾. Danach ist die Absorption durch die Mesomerie folgender Grenzzustände bestimmt:

Ist R' ein gesättigter aliphatischer Rest, so liegt das Maximum der Absorption noch im nahen Ultraviolett. Durch Verstärkung des negativen Charakters von R' (R' = C₆H₅, C₆H₄NO₂) wird es immer weiter ins sichtbare Gebiet verschoben, wie ein Vergleich der Lösungsfarben der Ketone 1, 5 und 6 der Tabelle 1 zeigt. Ist R' ein konjugiertes tetraaromatisches System wie bei Keton 7, das man durch Umsatz von Fischer-Base mit Zimtsäurechlorid erhält, so tritt eine zusätzliche Farbvertiefung und -intensivierung auf, die sich noch überraschend steigert, wenn man in 2-Stellung des konjugierten Systems eine Cyan-Gruppe einführt. Die Cyanketone 8, die man durch Umsatz von α-Cyanzimtsäurechlorid mit Fischer-Basen erhält, zeigen bereits Farbstoffcharakter ähnlich dem Chinolingelb. Auch die intensive Farbe der Chinolin-ketone 11 und 12 gegenüber der der entsprechenden Fischer-Basen-Ketone 1a und 5 R=H ist auffallend.

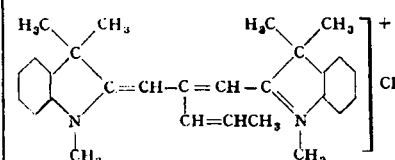
Alle diese Ketone lassen sich ihrerseits wieder zu weiteren Farbstoffsynthesen verwenden, z. B. liefern sie bei der Kondensation mit einem weiteren Mol aktiver heterocyclischer Methylenbasen Farbstoffe¹⁴⁾:



Auch in dieser Reihe fällt die stark farbvertiefende Wirkung einer Nitro-Gruppe im Phenyl-Kern auf, wie der Vergleich der folgenden Farbstoffe zeigt:



Durch Verschmelzen von Crotonyl-Fischer-Base (Nr. 2 Tab. 1) mit Fischer-Base in Phosphoroxychlorid wird ein rot-violetter sehr klarer Farbstoff erhalten, der durch seine verzweigte Methin-Kette bemerkenswert ist.



Auch Carbonsäuredichloride lassen sich mit Fischer-Base zu Diketonen umsetzen. So erhält man aus Adipinsäuredichlorid das Di-keton 14 der Tab. 1.

Wie in anderen Fällen nimmt bei der Kondensation mit aktiven Methylenbasen das Phosgen eine Sonderstellung unter den Säurechloriden ein. Es gelingt glatt, zwei Mol

Tabelle 1		Konstitution	Eigenschaften			Bemerkungen
			Aussehen	Lösungsfarbe in Benzol	Fp.	
1	R = CO · CH ₃	R' = H R' = OCH ₃	blaßgelbe Schuppen gelbe Nadeln	fast farblos sehr blaß gelb	98–99° 131°	11)
1a	R = CO · CH ₂ Cl	R' = H	blaßgelbe Prismen	fast farblos	117°	d. Ums. m. Chloracetylchlorid
2	R = CO · CH = CHCH ₃	R' = H	gelbe Schuppen	schwach gelb	102–103°	12)
3	R = CO ·	R' = H	blaßgelbe Schuppen	fast farblos	94–95°	d. Ums. m. Cyclohexancarbonsäurechlorid
4	R = CO · CH ₂ ·	R' = H	blaßgelbe Schuppen	fast farblos	103–104°	d. Ums. m. Phenylacetylchlorid
5	R = CO ·	R' = H R' = OCH ₃	gelbe Schuppen gelbe Schuppen	schwach gelb mäßig gelb	138° 131,5°	13)
6	R = CO ·	R' = H R' = OCH ₃	intensiv gelbe Nadeln intensiv orange Nadeln	grüngelb rotst. gelb	152° 178–179°	12)
7	R = CO · CH = CH ·	R' = H	intensiv orange Nadeln	intensiv gelb	191°	d. Ums. m. Zimtsäurechlorid
8	R = CO · C = CH ·	R' = H R' = OCH ₃	intensiv rot-orange Nadeln intensiv dunkelrote Nadeln	sehr intensiv gelborange sehr intensiv braunorange	167,5° 187–188°	d. Ums. m. α-Cyanzimtsäurechlorid d. Ums. m. α-Cyanzimtsäurechlorid
9	R = CO · CH ₃		schwach gelbe Blättchen	blaß gelblich	162°	11)
10	R = CO ·		schwach gelbe Blättchen	blaß gelblich	188–189°	12)
11	R = CO · CH ₂ Cl		gelbe Schuppen	gelb	110° Zers.	d. Ums. mit Chloracetylchlorid
12	R = CO ·		gelbe Nadeln	intensiv gelb	109–110°	13)
13			gelbe Schuppen	mäßig intensiv citronengelb	230–231°	12)
14			gelbl. Pulver	fast farblos	189°	d. Ums. m. Adipinsäurechlorid

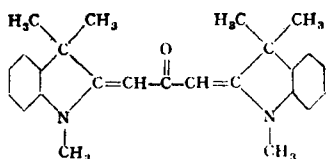
¹³⁾ Piccinini, Gazz. 28 1 193.

¹⁴⁾ E. P. 466 269.

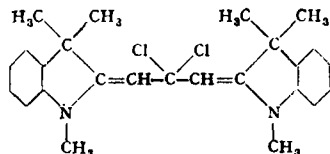
¹⁵⁾ Vongerichten, Rottu, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 1422 [1911].

¹⁶⁾ B. Eistert: Konstitution und Farbe, Habilitationsschrift, Heidelberg 1942, S. 53.

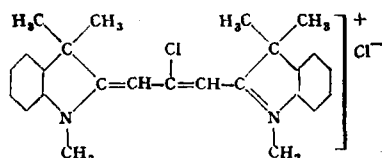
Base mit Phosgen zu dem zweifach ungesättigten Monoketon der Formel:



umzusetzen. Derartige Ketone lassen sich jedoch nicht weiter mit tertiären Basen in Gegenwart von Phosphoroxychlorid kondensieren; vielmehr reagieren sie in ganz anderer Weise, indem sich das vermutlich zuerst von Phosphoroxychlorid gebildete Keton-

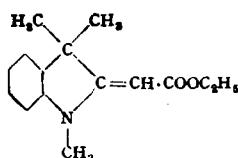


dichlorid spontan in ein scharlachrotes Farbstoffchlorid der wahrscheinlichen Formel:



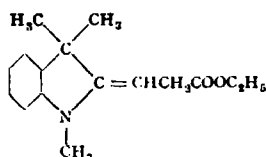
umwandelt. Der Farbstoff ist sehr wahrscheinlich identisch mit dem nach E. P. 373 160 aus zwei Mol Fischer-Base und Tetrachlorkohlenstoff in Essigsäureanhydrid erhaltenen.

Auch andere Derivate der Kohlensäure lassen sich mit Fischer-Base umsetzen¹⁷⁾. So erhält man aus Chlorameisensäureäthylester in glatter Reaktion beim Erhitzen mit Fischer-Base in Toluol-Lösung den ω -Carbonsäureester:



Ähnliche Ester lassen sich aus Chlorameisensäurebenzyl- und -phenylester gewinnen, wobei in gleicher Weise auch 5-Methoxy-Fischer-Base umgesetzt werden konnte. Die Substanzen sind gut kristallisierende, meist schwach gelb gefärbte Verbindungen. Verseifung dieser Ester zu den entsprechenden Carbonsäuren gelang aus Gründen, auf die ich an anderer Stelle näher eingehe, bisher nicht. Die Phenylester dieser Reihe zeigen die Eigenart, sich leicht schon durch bloßes Kochen mit überschüssigen Alkoholen umzuestern. Beim Erhitzen mit freier Fischer-Base in Gegenwart saurer Kondensationsmittel tauscht der Phenol-Rest gegen den Fischer-Basen-Rest aus, so daß auch auf diese Weise das oben erwähnte Keton Nr. 13 der Tab. I erhalten werden kann.

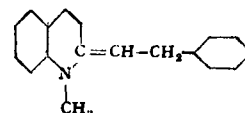
In eine andere Reihe von ω -Carbonsäureestern der Fischer-Base führt der Umsatz mit Chloressigester¹⁷⁾. Die Reaktion verläuft allerdings wesentlich langsamer als die Kondensation mit Chlorameisensäureester. Man muß die Komponenten einige Stunden zusammen auf 140–150° erhitzen, um etwa 50%igen Umsatz zu der folgenden Verbindung zu erzielen:



Es handelt sich um eine Art Alkylierung durch die Chlor-methyl-Gruppe des Chloressigesters. Ähnliche Reaktionen mit Halogenalkylen und aktiven Methyl-Basen führten, wie oben

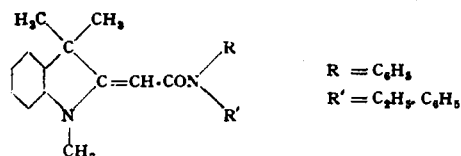
¹⁷⁾ M. Coenen, Chem. Ber., z. Zt. im Druck.

erwähnt, Piccinini mit Jodmethyl an Fischer-Base⁹⁾ und Mills und Raper¹⁸⁾ durch Umsatz von N-Methyl- ω -chinolonmethid mit Benzyljodid zu



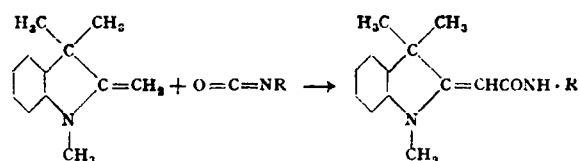
durch.

Im Gegensatz zu den Chlorameisensäureestern reagieren die Harnstoffchloride sekundärer Amine, wie Äthylphenyl- und Diphenylharnstoffchlorid, nur sehr langsam mit Fischer-Base¹⁷⁾. Eine Reaktion vollzieht sich erst beim Zusammenschmelzen der Komponenten oberhalb 100°. Dabei reagiert jedoch das wohl zunächst gebildete Carbonsäureamid der Formel:



mit überschüssiger Fischer-Base weiter. Als Endprodukt läßt sich aus dem Reaktionsgemisch das schon erwähnte Di-Fischer-Basen-Keton (Nr. 13 Tab. I) in größeren Mengen isolieren.

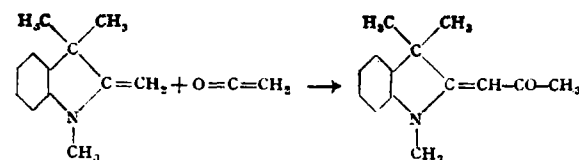
Überraschend glatt verlaufen Anlagerungsreaktionen von Fischer-Base an Isocyanate, wie an anderem Ort ausführlich beschrieben wird¹⁹⁾. Nach der Gleichung:



treten die Komponenten spontan meist unter erheblicher Wärmetwicklung zu ω -Carbonsäureamiden zusammen. In gleichem Sinne reagieren auch 1-Methyl-2-methylen-1,2-dihydrobenzthiazol-, -dihydrochinolin und -dihydropyridin²⁰⁾. In der folgenden Tabelle 2 seien die bisher gewonnenen Verbindungen noch einmal kurz zusammengestellt.

Tabelle 2 ¹⁷⁾ Konstitution		Eigenschaften Aussehen		Fp.	Bemerkungen
1	R = C ₁₈ H ₃₇ R' = H	weißes Pulver		91°	Addition an: Oktadecylisocyanat
2	R = R' = H	weiße Nadeln		145–146°	Phenylisocyanat
			R' = OCH ₃	166°	Phenylisocyanat
3	R = R' = H	gelbliche Schuppen		203–204°	p-Nitrophenylisocyanat
4		oranges Pulver		201°	Phenylisocyanat

Ähnlich wie die Isocyanate reagieren auch Ketene²¹⁾. So läßt sich das aus Acetylchlorid und Fischer-Base erhaltene Keton (Nr. 1 Tab. I) auch aus Keten und Fischer-Base nach der Gleichung:



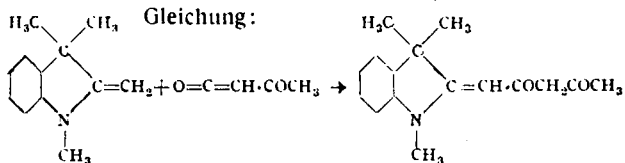
¹⁹⁾ W. H. Mills, R. Raper, J. Chem. Soc. [London] 127, 2466–75.

²⁰⁾ M. Coenen, Chem. Ber. 80, 546–553 [1947].

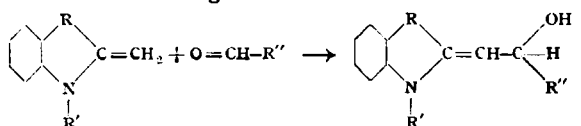
²¹⁾ W. Schneider, l. c.; Liebigs Ann. Chem. 438, 130 [1924].

²²⁾ M. Coenen, DRP. 729849.

darstellen. In eine recht interessante Verbindungsreihe führt der Umsatz der Fischer-Base mit Diketen²²⁾, wobei nach Gleichung:

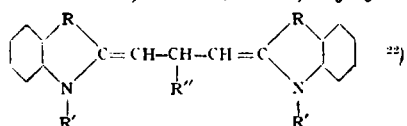


1,3-Diketone erhalten werden, die entsprechend ihrer Konstitution noch vielfache Reaktionsmöglichkeiten bieten. Auch der seit langem bekannte Umsatz der Methylen-Basen mit Aldehyden in sauren Medien, wie Essigsäureanhydrid-Eisessig, läßt sich primär als eine Additionsreaktion auffassen, wobei in erster Stufe wahrscheinlich folgende Reaktion abläuft:

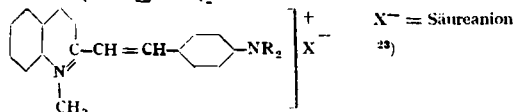


Die so gebildeten Carbinole können nach zwei Richtungen weiter reagieren:

a) entweder mit einem zweiten Mol Methylen-Base unter Bildung eines Methan-Derivates, wenn $\text{R}'' = \text{H}$; C_6H_5

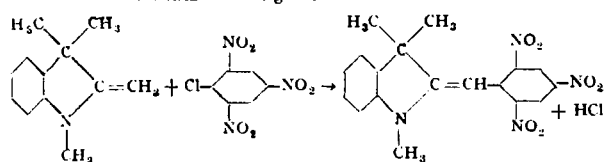


b) oder durch ionoide Abspaltung der OH-Gruppe des Carbinols unter Farbsalzbildung in saurer Lösung, wenn $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5\text{NR}_2$



Zu den besonders charakteristischen Reaktionen der aktiven heterocyclischen Methylenbasen gehört die Farbstoffsynthese mit Polynitrochlorarylen, über die bereits²⁴⁾ ausführlich berichtet wurde. Die damals erhaltenen Ergebnisse seien im folgenden noch einmal kurz zusammengefaßt und durch einige neuere Daten ergänzt.

Beim Erhitzen von Fischer-Base mit Pikrylchlorid wurde eine intensive Rotfärbung beobachtet; die nähere Untersuchung dieser Reaktion ergab Umsatz nach folgendem Schema:



Das Pikryl-Derivat der Fischer-Base konnte als messingglänzende Prismen isoliert werden. Das genaue Studium der Reaktion zeigte eine fast unbeschränkte Anwendbarkeit auf alle bisher untersuchten aktiven heterocyclischen Methylen-Basen. Auch in Bezug auf die Chlornitroaryl-Komponente ist sie von weiter Variationsmöglichkeit. Wie aus der folgenden Zusammenstellung (Tabelle 3) hervorgeht, verläuft die Reaktion auch an solchen heterocyclischen Ringsystemen, die nur Sauerstoff als Heteroatome enthalten. Andererseits läßt auch das wesentlich schwächer aktive Dinitrochlorbenzol sich noch mit den meisten Methylenbasen umsetzen.

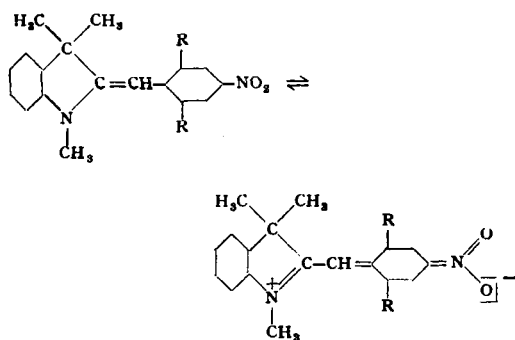
²²⁾ R. Kuhn, A. Winklerstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1737-42 [1932]; Ferratini, Gazz. 24, 11, 194.

²³⁾ W. H. Mills, R. Raper, J. Chem. Soc. [London], 127, 2466-75.

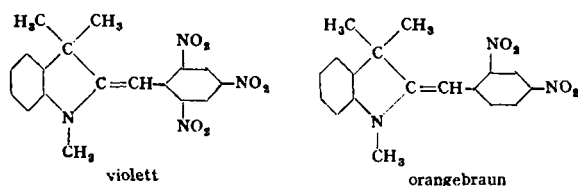
²⁴⁾ R. Wizinger, M. Coenen, J. prak. Chem. (2), 153, 127-159 [1939].

Tabelle 3 ²⁴⁾	Konstitution	Eigenschaften		
		Aussehen	Lösungsfarbe in Benzol	Fp. oder Zersp.
1	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	messingglänzende Krystalle	violettrot	175-177° Zers.
	$\text{R}' = \text{OCH}_3$	braunschwarze Prismen	bläulich violett	188-190° Zers.
2	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	messingglänzende Nadeln	rotorange	139-140°
	$\text{R} = \text{OCH}_3$	messingglänzende Prismen	tiefrot	148°
3	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	messingglänzende Prismen	bläulich rot	220° Zers.
	$\text{R}' = \text{OCH}_3$	blauschwarze Krystalle	rotviolett	174°
4	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	messingglänzende Krystalle	gelbrot	187-188°
	$\text{R}' = \text{OCH}_3$	messingglänzende Krystalle	rot	129-130°
5	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	grün glänzende Krystalle	orangerot	133-134°
	$\text{R}' = \text{OCH}_3$	bronzeglänzende Prismen	tiefrot	150-151°
6	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	fast schwarze Nadeln	braungelb	168°
7	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	grün glänzendes Pulver	gelborange	171-173°
8	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	braunschwarze Blättchen	bläulich rot	135-136°
9	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	braunes Pulver	orange	162-163°
10	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	bronzeglänzende Krystalle	rotstichig blau	193-196° Zers.
11	$\text{R} = \text{NO}_2$ 	schwarze Krystalle	rotviolett	210-212° Zers.
12		bronzeglänzende Krystalle	blauviolett	212-215° Zers.
13		dunkelrote Krystalle	orange	265° Zers.

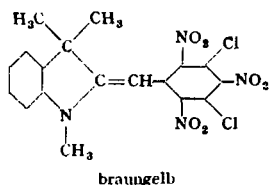
Überraschend ist in dieser Verbindungsklasse die tiefe Farbe der Endprodukte. Sie erklärt sich aus einem ähnlichen Prinzip wie die Farbigeit der Ketone, als Mesomerie etwa zwischen folgenden Grenzzuständen:



wobei die besonders große Farbvertiefung durch die Länge des konjugierten Systems und die große Zahl möglicher ionoider Grenzzustände unter wechselnder Beteiligung aller Nitro-Gruppen deutbar erscheint. Ebenso wie die Reaktionsgeschwindigkeit ist auch die Farbe der Endprodukte wesentlich abhängig von Zahl und Stellung der Nitro-Gruppen oder anderer ähnlich wirkender negativer Reste im Arylkern. Einige aus der Tab. 3 ablesbare Regeln seien hierzu kurz zusammengefaßt: Beim Übergang aus der Reihe der Trinitro-Verbindungen in die der Dinitro-Verbindungen bemerkt man ganz allgemein eine Verschiebung der Absorption nach kürzeren Wellen.

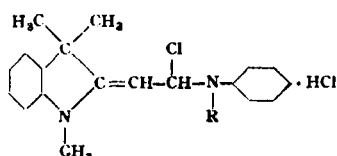


Ihr entspricht eine deutliche Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit des Dinitro-chlorbenzols gegenüber dem Pikrylchlorid. Das Dinitrochlor-naphthalin nimmt eine Mittelstellung sowohl in seiner Reaktionsfähigkeit gegenüber den Methylen-Basen als auch in seiner Wirkung auf die Absorption ein, bezogen auf Dinitro- und Trinitro-chlorbenzol. Überraschend war, daß die Chloratome im sym. Trichlor-trinitrobenzol trotz äußerst geringen Einflusses auf die Reaktionsgeschwindigkeit einen erheblichen hypsochromen Effekt bewirken:

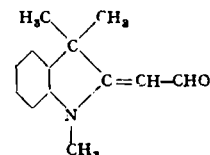


Der Einfluß der Stellung der Antiauxochrome ergibt sich aus der Gegenüberstellung von Nr. 2 und Nr. 7 der Tab. 3. Nr. 2 zeigt infolge der o-p-Stellung der Nitro-Gruppen deutlich tiefere Farbe als Nr. 7, bei dem die Nitro-Gruppen in o,o'-Stellung stehen. Den gleichen Effekt bemerkt man auch in Nr. 8 und Nr. 9, wenn die Nitro-Gruppen als das stärkere Auxochrom gegen Carbäthoxy-Gruppen den Platz tauschen. Hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit gegenüber Methylen-Basen zeigen sich zwischen den isomeren Dinitrobenzoesäure-estern kaum Unterschiede, doch ist in beiden das Cl-Atom deutlich reaktiver als beim 2,4-Dinitro-chlorbenzol, wie aus dem Hinzutritt der dritten negativierenden Gruppe, der Carbäthoxy-Gruppe, nicht anders zu erwarten ist.

Im Zusammenhang mit den Reaktionen der aktiven Methylen-Basen mit Verbindungen, die aktive Halogenatome enthalten, sei schließlich noch eine Synthese erwähnt, die bereits technische Bedeutung erlangt hat: die Herstellung von ω -Aldehyden der Methylenbasen durch ihren Umsatz mit Derivaten von Formyl-Verbindungen aromatischer sekundärer Amine. Setzt man Formylmethylanilin mit POCl_3 oder COCl_2 um, so bildet sich das entsprechende Dichlorid. Dieses vermag sich mit Fischer-Base zu kondensieren, wobei unter Substitution an der Methylen-Gruppe zunächst wahrscheinlich folgende Zwischenverbindung entsteht:



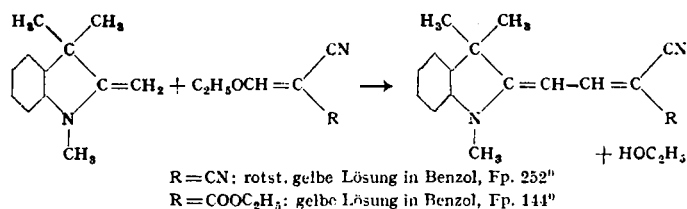
Durch alkalische Verseifung erhält man den freien Aldehyd²⁵⁾:



Diese Aldehyd-Synthese ist überall dort anwendbar, wo die Methylen-Basen gegen die Wirkung saurer Medien stabil sind, vor allem in der Reihe der Fischer-Base und ihrer Substitutionsprodukte.

Neuerdings konnte in Zusammenarbeit mit K. Hamann ein weiterer Typ von Kondensationsreaktionen an der Methylen-Gruppe der Fischer-Basen aufgefunden werden: der Umsatz mit α,α -Dicyan- und α -Cyan- α -carbäthoxy-vinyl- β -äthyläther.

Nach dem Schema:

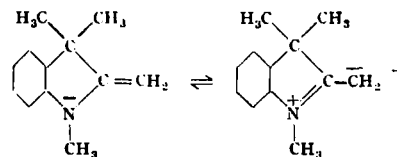


erhält man intensiv gelbe Farbstoffe, die mit den aus dem Umsatz von Fischer-Basen- ω -aldehyden und Malodinitril oder Cyanessig-ester erhaltenen identisch sind.

Vergleich mit den Reaktionen primärer und sekundärer Amine

Überblickt man noch einmal die oben mitgeteilten Reaktionen aktiver Methylen-Basen, so fällt neben einer mehr formalen Ähnlichkeit mit manchen Reaktionen negativ substituierter Methylen-Gruppen vom Acetessigester-Typ vor allem eine sehr enge Verwandtschaft in den chemischen Eigenschaften der Methylen-Basen und der organischen primären und sekundären Amine auf. Es findet sich kaum eine der oben für die Methylen-Basen als charakteristisch erwähnten Reaktionen, die sich nicht ebenso glatt auch an Aminen vollziehen ließe, sei es nun die Kupplung mit Diazoniumsalzen, die Alkylierung oder die Acylierung, der Umsatz mit Chlorameisensäureestern oder die Addition an Isocyanate und Ketene, die Kondensation mit Aldehyden oder mit negativ substituierten Vinyläthern. Für den Fall der Addition an Isocyanate ließen sich sogar nahezu quantitative Übereinstimmungen im Gang der Additionsgeschwindigkeiten von Fischer-Base und Anilin an verschiedene Isocyanat-Typen aufzeigen¹⁹⁾, was nur durch einen bei beiden Partnern übereinstimmenden Reaktionsmechanismus der Addition gedeutet werden kann.

Der Grund für dieses amin-ähnliche Verhalten der Methylen-Basen ist vermutlich darin zu suchen, daß sie in ihrer reaktiven Grenzstruktur unter Ausbildung eines intramolekular-ionoiden Zustandes in eine der Elektronenstruktur der Amino-Gruppe sehr verwandte Form der β - CH_2 -Gruppe mit einem einsamen Elektronenpaar übergehen können:

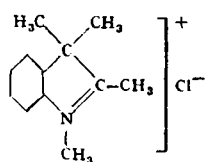


Der Vergleich der CH_2 -Gruppe mit einer NH_2 -Gruppe hinsichtlich der Ladungsverteilung gibt vielleicht eine Deutung für das sehr ähnliche reaktive Verhalten. Für die O-haltigen Heterocyclen gelten die gleichen Überlegungen.

Auch der schon früh erkannte leichte Übergang in Salze durch Addition jeglicher Art von Säuren unterstreicht den amin-artigen

²⁵⁾ N. Roh, G. Kochendörfer, DRP. 677 207, Chem. Zbl. 1936, 1, 2441.

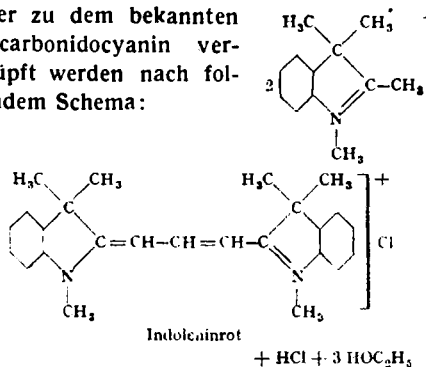
Charakter der Methylenbase²⁶⁾. Das Chlorid der Fischer-Base z. B. läßt sich leicht durch Einblasen trockener HCl in eine benzolische Lösung der Base fast quantitativ gewinnen. Es besitzt die Struktur:



Gegenüber den Salzen von Aminen jedoch, die die Aktivität ihrer H-Atome bei der Salzbildung ja fast völlig einbüßen, behalten die H-Atome in den Methylen-Gruppen der heterocyclischen Basen auch als Salze ihre Reaktionsfähigkeit oft in noch erhöhtem Maße bei.

Synthese von Cyaninfarbstoffen

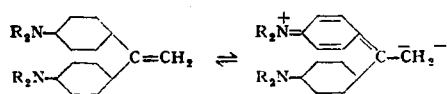
Für die Synthese von Cyaninfarbstoffen ist diese Eigenschaft von sehr großer Bedeutung, beruhen doch gerade auf ihr eine Reihe wichtigster technischer Cyanin-Synthesen. Als Beispiel sei hier nur die Indoleninrot-Synthese von W. König erwähnt²⁷⁾, bei der zwei Mol Salz der Fischer-Base mit Orthoameisensäure-ester zu dem bekannten Tricarbonidocyanin verknüpft werden nach folgendem Schema:



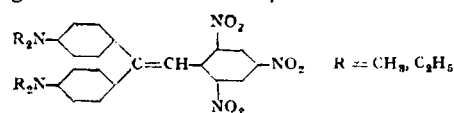
Zahlreiche andere Cyanin-Synthesen unter Verwendung von Salzen der Methylen-Basen verschiedenster heterocyclischer Reihen sind in den letzten 20 Jahren vor allem in der Patentliteratur beschrieben worden, auf die ich hier im einzelnen nicht näher eingehen kann.

Reaktionen asymmetrischer Diaryläthylen

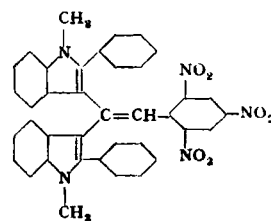
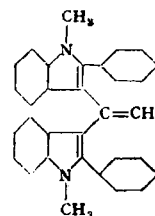
Aus der theoretischen Betrachtung über die Grenzstruktur der heterocyclischen Methylen-Basen läßt sich nun weiter erkennen, daß das mit der Äthylen-Gruppe doppelt gebundene C-Atom nicht notwendig Glied eines Heteroringes sein muß; Bedingung zur Ausbildung der polaren Grenzform ist lediglich, daß die Methylen-Gruppe mit einem einsames Elektronenpaar tragenden Heteroatom in Konjugation steht. Dieses ist z. B. der Fall bei den Tetraalkyl-diaminodiphenyläthylenen²⁸⁾, die etwa zwischen folgenden Grenzzuständen mesomer sind:



Tatsächlich gelang es, auch an diesen Äthylenen einige der oben aufgeführten Reaktionen zu vollziehen. So setzen sie sich z. B. glatt mit Pikrylchlorid zu folgenden Farbstoffen um²⁹⁾:



Auch ein Di-indoly!-äthylen der Formel: das aus dem entsprechenden Diindolyliketon durch Umsatz mit Methylmagnesiumbromid gewonnen werden konnte, ließ sich noch mit Pikrylchlorid in die entsprechende Verbindung der Formel:



überführen, doch versagt diese Reaktion bereits bei dem weniger stark negativ belasteten Nitrochlorarylen. Auch nicht-stickstoffhaltige offene asymmetrische Äthylenen konnten bisher mit Nitrochlorarylen nicht zum Umsatz gebracht werden. Die folgende Tabelle 4 enthält eine Zusammenstellung der bisher aus offenen stickstoffhaltigen Aryläthylenen mit Nitrochlorarylen erhaltenen Verbindungen.

Tabelle 4 ²⁴⁾	Konstitution	Eigenschaften		
		Aussehen	Lösungsfarbe in Benzol	Fp. oder Zersp.
1	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	rotbraune Krystalle	stumpf violettrot	200–202° Zers.
2	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	dunkelbraune Krystalle	stumpf blaust. violett	145–146°
3	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	braunschwarze Schuppen	stumpf gelbrot	238–240°
4	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	schwarze Krystalle	stumpf orangerot	211°
5	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	grünglänzende Prismen	stumpf gelbrot	153–154°
6	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	braunglänzende Nadeln	gelbbraun	185° Zers.
7	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	schwarzes Pulver	rotbraun	179° Zers.
8	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	schwarzes Pulver	stumpf rotbraun	149–150°
9	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	braunes Pulver	stumpf gelborange	212°
10	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	schwarze Schuppen	stumpf rotorange	143°
11	 $R = \text{2,4,6-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2$ $R' = \text{CH}_3$ $R' = \text{C}_2\text{H}_5$	schwarzes Pulver	orangebraun	233–235° Zers.

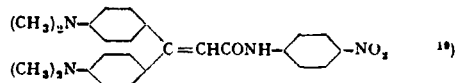
Weiter ließ sich die Addition des Tetramethyl-diaminodiphenyl-äthylens an Isocyanate verwirklichen, wenn auch diese Reaktion erst bei Temperaturen oberhalb 100° und verhältnismäßig langsam verläuft. Mit p-Nitrophenylisocyanat konnte

²⁶⁾ E. Fischer, A. Stecher, Liebigs Ann. Chem. 242, 354. [1887].

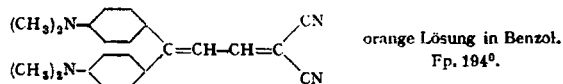
²⁷⁾ W. König, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 3301 [1922].

²⁸⁾ Auf die nahe chemische Verwandtschaft zwischen substituierten Diaryläthylenen und heterocyclischen Methylenbasen weist vor allem R. Wizinger in zahlreichen Arbeiten hin²⁴⁾.

beim Verschmelzen der Komponenten bei 120° glatt die folgende Verbindung erhalten werden:



Schließlich gelang noch der Umsatz basischer Diaryläthylene mit Dicyanvinyläther, wobei die folgende Verbindung gefaßt wurde:



Die hier mitgeteilten Reaktionen einer neuen Klasse von Verbindungen mit aktiver Methylen-Gruppe sind gewiß nur ein enger Ausschnitt der verwirklichten aus der Fülle der möglichen Umsetzungen, die sich aus der erwähnten Analogie zwischen den Methylenbasen und organischen Aminen voraussagen läßt. Weitere Beispiele von Substitutions- und Anlagerungsreaktionen, über die später berichtet werden soll, liegen bereits vor. Lohnend erscheint auch ein Vergleich der chemischen Eigenschaften der ω -Substitutionsprodukte der Methylen-Basen mit denen der entsprechenden Derivate von Aminen. Auch in dieser Richtung sind Arbeiten aufgenommen worden. Zunächst sollte jedoch an Hand besonders prägnanter Beispiele das Prinzip gezeigt werden, daß die chemische Eigenart der Basen mit aktiver Methylen-Gruppe und der ihnen verwandten basischen Diaryläthylene durchgängig beherrscht: die amin-artige Reaktionsweise auf Grund ionoider Grenzzustände an der Methylen-Gruppe.

Zusammenfassung

Heterocyclische Verbindungen, wie 1,3,3-Trimethyl-2-methylenindolin, 1-Methyl-2-methylen-1,2-dihydrochinolin, 1-Methyl-2-methylen-1,2-dihydrobenzthiazol u. a., die in α - oder γ -Stellung zum Heteroatom eine mit dem Ring-C-Atom doppelt verbundene Methylen-Gruppe tragen, die ihrerseits nicht Glied des Ringes ist, zeigen in ihren Reaktionen sehr nahe Verwandtschaft mit organischen Aminen. Durch Kupplung mit Diazoniumsalzen, Kondensation mit Alkylchloriden, Carbonsäurechloriden, Chlorameisensäureestern, nitrierten Chlorarylenen, negativ substituierten Vinyläthern und Addition an Isocyanate, Ketene und Aldehyde lassen sich die H-Atome der Methylen-Gruppe derartiger heterocyclischer Methylen-Basen durch Azo-, Alkyl-, Acyl-, Nitroaryl-, Vinyl- und Alkyliden-Gruppen in gleicher Weise substituieren wie die H-Atome primärer oder sekundärer Amine. Diese chemische Verwandtschaft, die auch in der leichten Säureaddition an die Methylen-Basen zum Ausdruck kommt, läßt sich durch die Annahme reaktiver, intramolekular-ionoider Grenzzustände der aktiven heterocyclischen Methylen-Basen erklären.

Einige der genannten Substitutionsreaktionen lassen sich auch auf Äthylen-Derivate übertragen, deren α -C-Atom nicht Glied eines Ringsystems ist, wenn ihre β -CH₂-Gruppe über ein konjugiertes System mit N-Atomen verbunden ist.

Die aus dem Umsatz mit Säurechloriden erhaltenen ω -Ketone der Methylen-Basen lassen sich weiter zu in der Methin-Kette substituierten Cyaninfarbstoffen kondensieren.

Eingeg. am 13. April 1948.

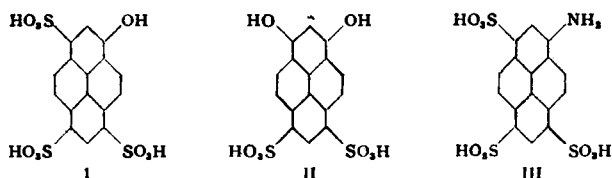
[A 112]

Organische Fluoreszenzfarbstoffe und ihre technische Verwendung Über die „optische Bleiche“*)

Von Dr. SIEGFRIED PETERSEN. Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken „Bayer“, Leverkusen

Als Fluoreszenz bezeichnet man bekanntlich die Eigenschaft, eingestrahktes kurzwelliges Licht in solches anderer, längerer Wellenlänge umzuwandeln. Sie ist sehr vielen organischen Verbindungen gemeinsam; die typischen Vertreter gehören fast ausnahmslos der aromatischen oder heterocyclischen Reihe an; sehr viele enthalten kondensierte Ringsysteme.

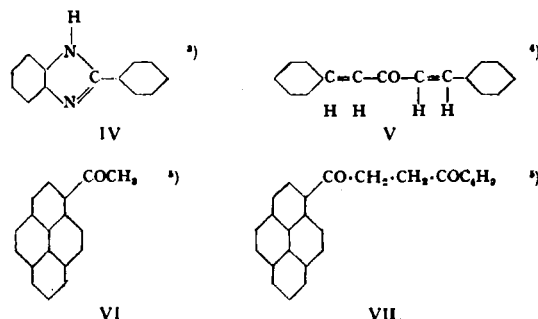
Fluoreszenz ist eine lange bekannte und weit verbreitete Eigenschaft. Bis in die jüngere Zeit bediente man sich ihrer aber ziemlich selten zu technischen Zwecken. Bei gewissen kosmetischen Artikeln schätzte man Farbstoffe wie das Fluorescein, das in Badesalzen z. B. seinen hübschen allgemein bekannten Effekt zeigt. Es sei vermerkt, daß das Fluorescein in jüngerer Zeit durch die Arbeiten im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium des Werkes Leverkusen der ehemaligen I.G. bemerkenswerte Konkurrenten in gewissen Pyren-Derivaten erhalten hat, z. B. in der Oxypyren-trisulfosäure, der Dioxypyren-disulfosäure oder der Aminopyren-trisulfosäure (I-III)¹⁾



Obgleich diese Verbindungen keine chromophoren Gruppen im üblichen Sinne besitzen, fluoreszieren sie gelbgrün, und zwar noch lebhafter als Fluorescein und werden von der kosmetischen Industrie gerne verwendet. Durch Acetylierung der Verbindung III verschwindet der Farbstoffcharakter; jedoch bleibt eine starke blaue Fluoreszenz erhalten. Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die Vitalfärbung von Pflanzen- und Tierzellen sowie Mikroorganismen aller Art hingewiesen, wie sie von S. Strügger²⁾ mit solchen Fluoreszenzfarbstoffen entwickelt wurde.

Ein weiteres Anwendungsgebiet für Verbindungen, die kurzwelliges Licht zu absorbieren bzw. umzuwandeln vermögen, er-

gab sich bei sog. Lichtschutzmitteln, durch die die menschliche Haut oder auch verderbliche Lebensmittel und anderes vor der Einwirkung der ultravioletten Anteile des Sonnenlichtes geschützt werden sollen. Hierbei wird weniger die Fluoreszenz als die starke Lichtabsorption bestimmter organischer an sich farbloser Verbindungen ausgenutzt. Doch begegnet man hier Verbindungstypen, die schon an die später zu besprechenden erinnern. Als besonders wirksam in Hautcremes haben sich z. B. Phenyl-benzimidazol und seine Sulfosäure (IV), sodann Dibenzalacetone (V) oder auch wieder gewisse Pyren-Derivate erwiesen, z. B. VI und VII. Das an sich brauchbare Acetylpyren VI ruft allerdings leicht Hautreizung hervor (W. Siefken).



Auch Chininsulfat und Salol wurden für diesen Zweck vorgeschlagen. Endlich sollen einige der handelsüblichen Sulfonamide, besonders Tibatin⁴⁾, Lichtschutzwirkung besitzen.

Soweit diese Verbindungen die notwendige Löslichkeit aufweisen, hat man sie auch in Kunststoff-Folien als lichtschützendes Verpackungsmaterial eingearbeitet oder zum Schutz von Schaufensterauslagen. Da das Ranzigwerden von Fetten durch UV-Licht beschleunigt wird, imprägnierte man auch Pergament-Einwickelpapiere, so daß sie kein UV-Licht durchlassen. Dazu benötigt man wasserlösliche, am besten substantiv aufziehende Verbindungen. In engerer Wahl stand zeitweise ein Harnstoffamid

*) Vortrag, gehalten auf der Tagung der GDCh. in Hannover am 3. 9. 1948 vgl. diese Ztschr. 61, 36 [1949].

¹⁾ E. Tietze u. O. Bayer, Liebigs Ann. Chem. 540, 189 [1939].

²⁾ Z. B. Dtsch. tierärztl. Wschr. 48, 645 [1940]; 50, 121 [1942]; 53, 145 [1946]; Biolog. Zbl. 59, 409 [1939]; Z. Botanik 35, 97 [1943].

³⁾ DRP 676103 I. G. Merck, Wiegand.

⁴⁾ DRP 652929 Merck.

⁵⁾ DRP 641570 I. G. (Merck, Wiegand, Tietze).

⁶⁾ B. Zerner, Klin. Wschr. 21, 227 [1942]; H. Böhm, J. Wagner, Fette u. Seifen 49, 785 [1942].