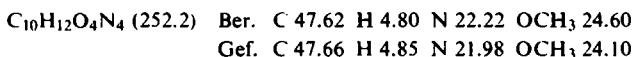
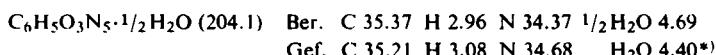


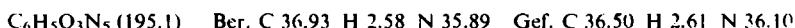
(0.35 g) wird dann noch zweimal aus Wasser umkristallisiert: 0.15 g farblose Nadeln vom Schmp. 226°.



**Leukopterin:** 2 g 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin werden mit 10 g Oxalsäure in der Reibschale gut verrieben. Danach wird im Metallbad langsam auf 200° erhitzt und bei dieser Temperatur 3 Stdn. gehalten. Anschließend löst man das Reaktionsprodukt in verd. heißer Natronlauge, behandelt mit Aktivkohle und läßt das Filtrat in der Siedehitze langsam in 60 ccm 4 n HCl eintropfen. Man sammelt den Niederschlag, löst erneut in verd. Lauge und läßt nun in 200 ccm kochende 2 n HCl eintropfen. Nach Abkühlen wird abgesaugt und bei 110° getrocknet. Ausb. 1.8 g vom Schmp. > 350°.



\* Zur Kristallwasserbestimmung wird die Substanz 7 Tage i. Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 180° getrocknet.



RICHARD NEU

## 5-[INDOLYL-(3)-METHYLEN]-RHODANIN UND DIE DREI ISOMEREN 5-[PYRIDYL-(2, 3 BZW. 4)-METHYLEN]-RHODANINE SOWIE IHR VERHALTEN ALS ORGANISCHE REAGENZIEN

Aus dem Chemischen Forschungslaboratorium der Fa. Dr. Willmar Schwabe,  
G. m. b. H., Karlsruhe  
(Eingegangen am 7. August 1957)

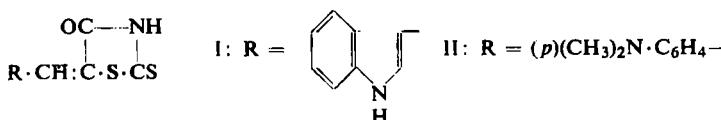
5-[Indolyl-(3)-methylene]-rhodanin aus Indol-aldehyd-(3) und 4-Oxo-2-thion-thiazolidin ermöglicht die Unterscheidung von Kupfer(I)-, von Kupfer(II)- bzw. von Quecksilber(I)- und von Quecksilber(II)-Verbindungen. Ferner kann mit dem Rhodanin der Mikrogramm-Nachweis von Edelmetallen geführt werden. Im Vergleich zum 5-[p-Dimethylamino-benzyliden]-rhodanin weist das Indolymethylene-Derivat analytisch verwertbare Unterschiede auf. — Die drei isomeren 5-[Pyridyl-(2, 3 bzw. 4)-methylene]-rhodanine zeigen eine unterschiedliche Nachweisgrenze für  $\text{Ag}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  und  $\text{Cu}^{2+}$ .

### A. 5-[INDOLYL-(3)-METHYLEN]-RHODANIN (I)

Das bei der Tryptophansynthese aus Indol-aldehyd-(3) und 4-Oxo-2-thion-thiazolidin (Rhodanin) als Zwischenprodukt entstehende 5-[Indolyl-(3)-methylene]-rhodanin (I)<sup>1)</sup> wurde auf seine Verwendbarkeit als organisches Reagenz geprüft, um festzu-

<sup>1)</sup> C. GRÄNACHER und Mitarbb., Helv. chim. Acta 6, 458 [1923]; vgl. L. F. FIESER und M. FIESER, Lehrbuch der organ. Chemie, 1. Aufl., S. 482, Verlag Chemie Weinheim, 1954.

stellen, ob sich damit in Arzneimitteln Metalle in niedrigen Konzentrationen nachweisen lassen.



Die Rhodanine sind durch die Feststellung von F. FEIGL<sup>2)</sup> interessant geworden, daß das farblose Silbersalz des unsubstituierten Rhodanins (mit der Bindung des Metalls an die -- NH-Gruppe) in ein farbiges übergeht, wenn das Rhodanin in 4- oder 5-Stellung substituiert wird. Das 5-[*p*-Dimethylamino-benzyliden]-rhodanin (II) war das erste Reagenz, das ein rotes Silbersalz liefert. Außerdem reagiert das Rhodanin mit Kupfer(I)-, aber nicht mit Kupfer(II)-Verbindungen unter Bildung eines Niederschlags. In gleicher Weise kann das Rhodanin auch zum Nachweis von Edelmetallen verwendet werden.

Auch im Hinblick auf die Möglichkeit zur Verbesserung der analytischen Eigenschaften durch einen zusätzlichen organischen Ring<sup>3)</sup> war es von Interesse, ein Rhodanin, dessen Substituent in 5-Stellung ringförmig gebundenen Stickstoff enthält, auf sein Verhalten gegenüber Metallen zu prüfen, es mit dem bereits als Reagenz verwendeten II (bei dem der Stickstoff des 5-Substituenten außerhalb des Ringes vorliegt) zu vergleichen und seine Empfindlichkeit und Selektivität, z. B. gegenüber Cu<sup>I</sup>- und Cu<sup>II</sup>-Salzen, zu prüfen.

Die Darstellung von I aus Indol-aldehyd-(3) und Rhodanin haben GRÄNACHER und Mitarbb.<sup>4)</sup> zwar beschrieben, aber die Verbindung nicht näher charakterisiert; sie schmilzt nach diesen Autoren oberhalb von 200° unter allmählicher Zersetzung und ist in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Für die Umsetzung von Aldehyden mit Rhodanin sind die verschiedensten Kondensationsmittel angegeben worden, und zwar Eisessig<sup>5)</sup>, Eisessig und Natriumacetat<sup>6)</sup>, alkoholische Natronlauge<sup>7)</sup>, alkoholische Schwefelsäure<sup>8)</sup> oder Salzsäure<sup>9)</sup> sowie Eisessig und wenig Acetanhydrid<sup>10)</sup>. Die Herstellung von in 5-Stellung substituierten Rhodaninen ist in jüngster Zeit mit Eisessig und Natriumacetat beschrieben worden<sup>11)</sup>. Für die Darstellung des Indolyl-methylen-Derivats waren Methanol-Eisessig und Pyridin am geeignetsten (Ausb. 73 und 76%). In gleicher Weise wurden 5-[*p*-Dimethylamino-benzyliden]- und 5-Benzyliden-rhodanin erhalten.

Substituierte Rhodanine wurden wiederholt synthetisiert und ihr Verhalten gegenüber Metallen untersucht. KUEI WANG<sup>12)</sup> stellte das Vanillalrhodanin her und gab 0.01 γ als

<sup>2)</sup> Z. analyt. Chem. 74, 380 [1928]; Nachweis und Bestimmung verschiedener Metalle vgl. F. J. WELCHER, Organic analytical reagents, Bd. III, S. 417, Verlag D. van Nostrand Co., Inc., New York, London, Toronto, 1947.

<sup>3)</sup> R. NEU, Z. analyt. Chem., i. Druck.

<sup>4)</sup> C. GRÄNACHER, M. GERÖ und V. SCHELLING, Helv. chim. Acta 7, 576 [1924].

<sup>5)</sup> R. ANDREASCH und A. ZIPSER, Mh. Chem. 25, 169 [1904].

<sup>6)</sup> R. ANDREASCH und A. ZIPSER, Mh. Chem. 24, 505 [1903].

<sup>7)</sup> R. ANDREASCH und A. ZIPSER, Mh. Chem. 24, 506 [1903].

<sup>8)</sup> S. BONDZYNKI, Mh. Chem. 8, 358 [1887]; G. BARGELLINI, Giorn. Farmac. Chim. Sci. affini 36 II, 134 [1906].

<sup>9)</sup> G. BARGELLINI, I.c. 12). <sup>10)</sup> H. NÄGELE, Mh. Chem. 33, 955 [1912].

<sup>11)</sup> L. M. KULBERG, A. A. PONOMAREW und N. I. DAWYDOWA, C. 1955, 2966.

<sup>12)</sup> Acta chim. sinica 19, 53 [1952].

Nachweisgrenze für Silber an. Analytisch verwertbare Unterschiede wurden mit der Substanz nicht festgestellt, da die Farben der Niederschläge zu wenig voneinander abweichen. KULBERG und Mitarbb.<sup>11)</sup> verglichen das Verhalten einer Anzahl von Rhodaninen gegenüber Metallionen und stellten fest, daß die analytisch aktive Gruppe das Dipolmoment der bei der Reaktion entstehenden Moleköl vergrößert und eine steigende Empfindlichkeit bewirkt. Das Seitenradikal soll die Veränderung der zu- oder abnehmenden Empfindlichkeit des Nachweises mit der Rhodaninmoleköl wesentlich beeinflussen und eine Veränderung des Dipolmomentes soll darüber Aussagen ermöglichen. Als Beispiel für eine gesteigerte Empfindlichkeit von Rhodaninderivaten wird eine Anhäufung von Vinylengruppen angegeben, wodurch die Polarität erhöht wird. Rhodanine aus Protocatechu- und *p*-Anisaldehyd wurden von D. C. BEW und G. R. CLEMO<sup>13)</sup> hergestellt und auf Thioketosäuren weiter verarbeitet; ihr analytisches Verhalten wurde aber nicht untersucht.

A. MACKIE und A. L. MISRA haben Benzylidenrhodanine hergestellt<sup>14)</sup> und für den Nachweis von Metallionen zwei neue Rhodanin-Derivate<sup>15)</sup> beschrieben. Das 4,5-Dehydro-4,5'-bis-[*N*-allyl-rhodanyl]-5-[*p*-dimethylamino-anil] schlägt in Äthanol mit Ag<sup>+</sup> bis zu einer Konzentration von 1:10000 nach Blauviolett um, und das 5-Isonitroso-*N*-allyl-rhodanin gibt in Äthanol mit Ag<sup>+</sup> einen orangefarbenen Niederschlag bei einer Konzentration von 1:5000. Kupfer(II)- und Quecksilber(II)-Verbindungen geben mit den beiden Rhodaninen nur noch eine Farbreaktion aber keinen Niederschlag mehr. In verdünnten Mineralsäuren tritt keine Reaktion mehr ein. Die Autoren nehmen an, daß beim Auftreten eines Niederschlags die Bildung von Chelaten erfolgt. Kürzlich haben noch E. CAMPAIGNE und R. E. CLINE<sup>16)</sup> einige 5-Rhodanine mit aromatischen Aldehyden beschrieben.

Das Verhalten der Indol-Verbindung I und des *p*-Dimethylaminobenzal-rhodanins II gegenüber Metallsalzen zeigte bemerkenswerte Unterschiede, die bei Verwendung fester anorganischer Salze besonders deutlich wurden. Ungelöste Metallsalze wurden wegen der geringen Löslichkeit der einwertigen Kupfer- und Quecksilbersalze verwendet (Tab. 1).

Tab. 1

Farbreaktionen des 5-[Indolyl-(3)-methylen]-I) und des 5-[*p*-Dimethylamino-benzyliden]-rhodanins (II) mit ein- und zweiwertigem Quecksilber mit verschiedenen Anionen, Silber mit verschiedenen Anionen, ein- und zweiwertigem Kupfer, Palladium und Gold

	HgCl	HgCl <sub>2</sub>	HgNO <sub>3</sub>	Hg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Hg(Ac) <sub>2</sub>	HgSO <sub>4</sub>
I	gelb	-	rubinrot ↓	rotviolett ↓	violett → orange	(orange)
II	gelborange	--	rotviolett *	blauviolett *	rosa → gelborange	(bräunlich)
	Pd <sup>II</sup>		AgClO <sub>4</sub>		AgNO <sub>3</sub>	AgCl
I	gelb		zinnoberrot ↓		zinnoberrot ↓	-
II	rotviolett → rotviolett ↓		rotviolett ↓		rotviolett ↓	--
	Cu <sup>I</sup>		Cu <sup>II</sup>		Au <sup>III</sup>	
I	rotorange		gelb		orange	
II	rotorange ↓		orange		orange	

\* Farbe verschwindet

↓ Niederschlag

( ) schwache Farbreaktion

<sup>13)</sup> J. chem. Soc. [London] 1954, 1150.<sup>14)</sup> J. chem. Soc. [London] 1954, 3919.<sup>15)</sup> Chem. and Ind. 1954, 1112.<sup>16)</sup> J. org. Chemistry 21, 32 [1956].

In Lösungen lassen sich mit I und II noch 2.69 γ Silber, Cu<sup>II</sup> mit I bis zu 0.158 γ, mit II nur bis zu 1.58 γ und Cu<sup>I</sup> mit I bis zu 3.17 γ nachweisen, während mit II keine Ausfällung stattfindet. Hg<sup>II</sup> kann mit I und II bis zu einer Menge von 2.5 γ festgestellt werden.

HgO in 2 n Essigsäure läßt sich mit I noch in 0.002 n Lösung bis zu 0.2 γ Hg feststellen, während II keinen Niederschlag gibt.

Für die Tüpfelreaktion wurde das von FEIGL empfohlene Papier (Schleicher & Schüll, Nr. 598 G) mit einer 0.01-proz. alkoholischen Lösung von I bzw. II getränkt und über Nacht an der Luft getrocknet. Die mit I getränkten Papiere zeigen im UV-Licht eine gelbe und die mit II getränkten eine gelborange Fluoreszenz. Die Fluoreszenz der Papiere stört den Tüpfeltest nicht. Generell lassen sich für den Tüpfeltest aber nur dann ähnliche Papiere verwenden, wenn ihnen kein optischer Aufheller zugesetzt ist; durch letzteren wird die Beurteilung des „spot-tests“ im UV beeinträchtigt.

Der große Vorteil der organischen Reagenzien ist die Erkennungsmöglichkeit sehr geringer Mengen der nachzuweisenden Substanzen. Sie sind deshalb für die Papierchromatographie besonders wertvoll. Hierbei gibt die vorher im Tüpfeltest festgestellte Menge vergleichbare quantitative Hinweise.

Für den Tüpfeltest bringt man jeweils 0.02 ccm der Metallsalze in 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001, 0.00005 und 0.00001 n Lösung in Tropfenform auf die mit den Reagenzien getränkten Papiere. Auf diese Weise konnten folgende γ-Mengen an Gold, Silber, Kupfer(I), Kupfer(II) und Quecksilber(II) erkannt werden.

	Au	Ag	Cu <sup>I</sup>	Cu <sup>II</sup>	Hg <sup>II</sup>	Hg <sup>II</sup> O/Essigsäure
I	0.013	0.107	1.27	0.031	0.1	0.821
II	0.013	0.107	1.27	0.031	0.02	8.21

II zeigt im Vergleich mit I im Tüpfeltest noch etwas geringere Mengen von Quecksilber(II)-Salzen, im UV-Licht durch eine schwach blaue Fluoreszenz sichtbar, an. I ist II dadurch überlegen, daß sich noch 0.821 γ HgO in 2 n Essigsäure im Tageslicht besser erkennen lassen.

#### B. 5-PYRIDYL-METHYLEN-RHODANINE

Die in etwa 90-proz. Ausbeute erfolgende Kondensation der drei Pyridinaldehyde mit Rhodanin wurde verschieden durchgeführt, und zwar beim 2-Aldehyd in Methanol-Eisessig, beim 3-Aldehyd in Methanol-Eisessig-Kaliumacetat; beim 4-Aldehyd wurde Natriumacetat verwendet. Ihre Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist gering. Für die analytische Verwendung wurden die drei Rhodanine in Dimethylformamid zu 0.04 % gelöst und mit dieser Lösung auch das Papier (Schleicher & Schüll Nr. 598 G) getränkt und zum Tüpfeltest 0.02 ccm der Metallsalzlösung in der bei der Indol-Verbindung angegebenen Normalität aufgetragen.

Tab. 2. zeigt die Nachweisgrenzen von Silber, Quecksilber(II), Kupfer(I) und Kupfer(II) in γ.

Tabelle 2

Rhodanin	Ag	Hg <sup>II</sup>	Cu <sup>I</sup>	Cu <sup>II</sup>
5-[Pyridyl-(2)-methylene]-	2.14	0.2	0.127	0.031
5-[Pyridyl-(3)-methylene]-	0.107	0.02	0.127	0.062
5-[Pyridyl-(4)-methylene]-	0.214	0.2	0.127	0.062

5-[Pyridyl-(3)-methylene]-rhodanin zeigt eine geringere Menge von Silber und Quecksilber(II), 5-[Pyridyl-(2)-methylene]-rhodanin eine geringere Menge Kupfer(II) an als die übrigen isomeren Verbindungen.

Frl. HANNELORE BREUSCH danken wir für ihre Mitarbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Das *4-Oxo-2-thion-thiazolidin* lässt sich nach B. HOLMBERG<sup>17)</sup> in sehr guter Ausbeute gewinnen. Der Indolaldehyd wurde zuerst nach der mit sehr hohen Ausbeuten verlaufenden Synthese von J. THESING<sup>18)</sup> hergestellt. Das für die Umsetzung von Graminmethosulfat notwendige Phenylhydroxylamin wurde in über 90-proz. Ausbeute nach G. E. UTZINGER<sup>19)</sup> erhalten. Später wurde der *Indol-aldehyd-(3)* in 95-proz. Ausbeute nach dem einfach durchführbaren Verfahren von G. F. SMITH<sup>20)</sup> aus Indol, Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid hergestellt.

#### 5-*Indolyl-(3)-methylene*-rhodanin (I)

a) 5 g *Indol-aldehyd-(3)* und 4.9 g *Rhodanin* werden in 45 ccm Methanol gelöst, 10 ccm Eisessig zugegeben und 2½ Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Gemisch wird in 250 ccm Wasser gegossen, abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Ausb. 6.6 g (73.1 % d. Th.), Schmp. 282°.

b) 5 g *Indol-aldehyd-(3)* und 4.9 g *Rhodanin* in 20 ccm Pyridin werden 4 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eingießen in 700 ccm Wasser, Absaugen und erneutem Verrühren mit 100 ccm Wasser wird bei 50° i. Vak. getrocknet. Ausb. 6.8 g (76 % d. Th.), Schmp. 283–287°. Die weitere Reinigung erfolgte durch Auskochen mit Äthanol aus der Hülse. Die sich ausscheidenden Kristalle schmolzen bei 286–287°.



5-*p-Dimethylamino-benzyliden*-rhodanin (II): Eine Lösung von 5 g *p-Dimethylamino-benzaldehyd* und 5.4 g *Rhodanin* in 45 ccm Methanol wird mit 10 ccm Eisessig 5 Stdn. am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt. Bereits nach 15 Min. Kochzeit färbt sich die Lösung tiefrot. Nach dem Abkühlen wird in 300 ccm Wasser gegossen und abgesaugt. Ausb. 9.1 g (88.7 % d. Th.). Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol 275–280°; rubinrote Nadeln (Lit. 270°<sup>14)</sup>, etwa 282°<sup>21)</sup>.

5-*Pyridyl-(2)-methylene*-rhodanin: Eine Lösung von 4 g *Pyridin-aldehyd-(2)* und 5.5 g *Rhodanin* in 20 ccm Methanol wird mit 10 ccm Eisessig 7 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. scheiden sich bereits gelbe Flocken aus. Man gießt in 250 ccm Wasser, saugt

<sup>17)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3068 [1906]. <sup>18)</sup> Chem. Ber. **87**, 507 [1954].

<sup>19)</sup> Liebigs Ann. Chem. **556**, 60 [1944]. <sup>20)</sup> J. chem. Soc. [London] **1954**, 3842.

<sup>21)</sup> C. GRÄNACHER, Helv. chim. Acta **3**, 159 [1920].

ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet bei 50° i. Vak.; Ausb. 7.8 g (87.6 % d. Th.). Nach Umkristallisieren aus der Hülse mit Methanol erhält man grüne Nadeln, Schmp. 253 bis 258°, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich sind.



*5-[Pyridyl-(3)-methylene]-rhodanin:* 3 g Pyridin-aldehyd-(3) und 4.1 g Rhodanin in 40 ccm Methanol werden mit 10 ccm Eisessig und 5 g wasserfreiem Kaliumacetat 2 Std. auf siedendem Wasserbad erhitzt, dann in 300 ccm Wasser gegossen. Nach dem Trocknen bei 50° i. Vak. 5 g (82 % d. Th.), die aus der Hülse mit Methanol umkristallisiert werden. Gelbe Prismen, Schmp. 285—288°.



*5-[Pyridyl-(4)-methylene]-rhodanin:* 3 g Pyridin-aldehyd-(4), 4.1 g Rhodanin, 5 g wasserfreies Natriumacetat und 10 ccm Eisessig werden in 40 ccm Methanol 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Ausb. 5.8 g (95 % d. Th.). Wegen der schlechten Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln wird aus sehr viel Butanon umkristallisiert. Schmp. 295—305°, gelbe Kristalle.



HEINZ REINHARDT und ERICH SCHIEFER

## ÜBER EINIGE DERIVATE DES 2-ÄTHYL-4.6-DIPHENYL-1.3.5-TRIAZINS

Aus der Kunststoffabteilung des Battelle-Institutes e. V., Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 8. August 1957)

Aus dem 2-Äthyl-4.6-diphenyl-1.3.5-triazin wurden die Monochlor- und Monobromäthyl- sowie die Dichlor- und Dibromäthylverbindung hergestellt. Die Äthylverbindung wurde durch thermische Zersetzung in das 2-Vinyl-4.6-diphenyl-1.3.5-triazin übergeführt. Die Vinylverbindung wurde durch Peroxyde zu einer hochmolekularen Verbindung polymerisiert.

Die Trimerisierung von Nitrilen zu symmetrischen Triazinen ist schon längere Zeit bekannt. Es stehen dafür eine Reihe von Verfahren zur Verfügung, die je nach verwendeten Ausgangsnitralen zu mehr oder weniger guten Ausbeuten führen. Am schwersten sind im allgemeinen Nitrile der Trimerisation zugänglich, die in  $\alpha$ -Stellung zur CN-Gruppe Wasserstoff enthalten<sup>1)</sup>. Aromatische Nitrile trimerisieren am leichtesten in Chlorsulfinsäure<sup>2)</sup>. Trichloracetonitril lässt sich leicht in Gegenwart von Salzsäure trimerisieren<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> CH. GRUNDMANN und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **577**, 77 [1952].

<sup>2)</sup> A. H. COOK und D. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. **63**, 278 [1941].

<sup>3)</sup> E. T. MCBEE, Ind. Engng. Chem., ind. Edit. **39**, 391 [1947]; s. auch Dtsch. Reichs-Pat. 699493 und N. TSCHERVERN-IWANOFF, J. prakt. Chem. **46**, 142 [1892]; T. R. NORTON, Amer. Pat. 2525714; C. 1951 II, 1966.