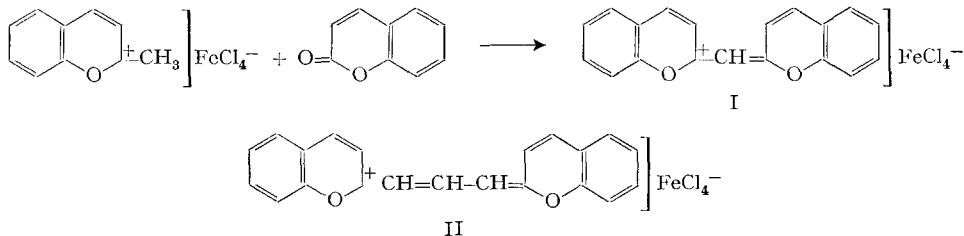


203. Über Methinfarbstoffe aus Tetrahydroxanthylumsalzen I

von Wilhelm Stevens¹⁾ und Robert Wizinger

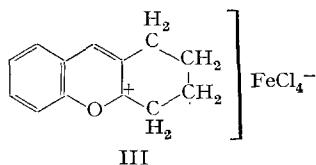
(4. VIII. 61)

Im Jahre 1934 erhielten RIESTER & WIZINGER²⁾ durch Kondensation von 2-Methylbenzopyryliumsalz^{1,3)} mit Cumarin in einem Gemisch von Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid das Bis-[2-(Benzopyrylo)]-monomethincyanintetrachloroferrat (I) und durch Kondensation von 2 Mol. Methylbenzopyryliumsalz mit Orthoameisensäureester das entsprechende Trimethincyanin (II):



Das Methylbenzopyryliumsalz ist eine ziemlich empfindliche Substanz. Schon bei längerem Stehen, rasch aber in Lösung, insbesondere bei Gegenwart von Wasser oder schwachen Protonenakzeptoren wandelt es sich in ein rotes Produkt unbekannter Konstitution um. Infolgedessen ist die Ausbeute an beiden Methinen gering und deren Reinigung ziemlich schwierig. Aus dem gleichen Grunde lassen sich auch andere Kondensationsreaktionen z. B. mit Aldehyden oder Ketonen meist schlecht durchführen.

Wesentlich beständiger ist das von BORSCHE & GEYER⁴⁾ durch Kondensation von Salicylaldehyd mit Cyclohexanon dargestellte Tetrahydroxanthylum-tetrachloroferrat (III):



Zwar entstehen auch hier beachtliche Mengen unverwertbaren Harzes, doch ist der dadurch bedingte Ausfall ganz wesentlich geringer als bei der Darstellung von Methylbenzopyryliumsalz. Das Rohprodukt lässt sich durch Umkristallisieren leicht reinigen, und das Reinprodukt ist längere Zeit haltbar. Aus diesem Grunde hofften wir, aus dem Tetrahydroxanthylumsalz leichter symmetrische und auch unsymmetrische Methinfarbstoffe erhalten zu können.

¹⁾ W. L. STEVENS, Diss. Bonn 1938.

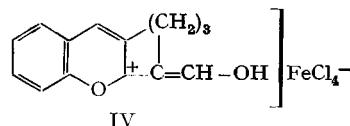
²⁾ O. RIESTER, Diss. Bonn 1937; R. WIZINGER, Z. ang. Chem. 51, 895 (1938).

³⁾ H. DECKER & TH. v. FELLENBERG, Liebigs Ann. Chem. 356, 299 (1907); 364, 22 (1908).

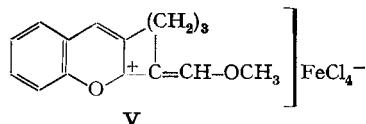
⁴⁾ W. BORSCHE & A. GEYER, Liebigs Ann. Chem. 393, 30 (1912).

Die Bezeichnung Tetrahydroxanthylumsalz ist etwas irreführend. Es handelt sich nämlich eigentlich nicht um ein Xanthylumsalz, sondern um ein α -Methylbenzopyryliumsalz, in welchem eine Trimethylenbrücke von der α -ständigen Methylgruppe zum β -C-Atom führt.

Da das Dibenzopyrylotrimethin (II) tiefblau ist, war für den entsprechenden Methinfarbstoff aus Tetrahydroxanthylumsalz ein ähnlicher Farbton zu erwarten. Als wir nun die Lösung des Tetrahydroxanthylumsalzes in Essigsäureanhydrid mit Orthoameisensäure-methylester versetzten, trat zwar Kondensation unter Selbst erwärzung ein, die Lösung färbte sich aber nicht blau oder grün, sondern nur gelb braun mit intensiv gelbgrüner Fluoreszenz, und nach kurzer Zeit kristallisierte das Kondensationsprodukt in gelbbraunen Nadeln aus. Dieses liess sich aus Essigsäure anhydrid leicht umkristallisieren. Analyse und nähere Untersuchung ergaben folgenden höchst überraschenden Befund: Der Orthoameisenester hatte sich nur mit einer Mol. Tetrahydroxanthylumsalz kondensiert. Die Reaktion war also bei der Stufe 1:1 stehengeblieben und war nicht wie sonst üblich bis zur Stufe 1:2, dem Methinfarbstoff, fortgeschritten. Es lag das Salz des ω -Aldehyds vor (sehr wahrscheinlich in der Hydroxymethylenform):



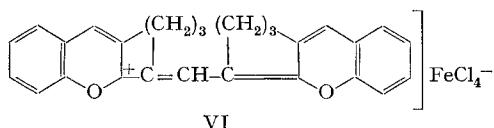
Es muss angenommen werden, dass sich primär der Methoxymethylenkörper bildet:



Die leichte Aufspaltbarkeit zum Hydroxymethylenkörper erklärt sich aus dem azidifizierenden Einfluss des α -C-Atoms⁵⁾, welches dem Carbeniumzustand noch ziemlich nahe steht, d. h. einen beachtlichen Elektronenhunger besitzt und dadurch der Methoxygruppe den Charakter eines Esters einer starken Säure verleiht. Die Reaktion entspricht der sehr leicht vor sich gehenden Umwandlung von Äthoxymethylenacetessigester in Hydroxymethylenacetessigester. Dass wirklich das Aldehydsalz vorliegt, ergibt sich zunächst aus einigen typischen Aldehydreaktionen. Fuchsinschweflige Säure wird gerötet, FEHLING'sche Lösung wird reduziert, mit Dinitrophenylhydrazin entsteht ein rotes Dinitrophenylhydrazon. Ferner kondensiert sich das Produkt mit Verbindungen, welche eine reaktive Methylengruppe besitzen, und mit einer Reihe der zur Synthese von Methinfarbstoffen üblichen α -Methylcycloimoniumsalze. Erwärmst man das Aldehydsalz mit der äquivalenten Menge Tetrahydroxanthylumsalz in Essigsäureanhydrid kurze Zeit zum Sieden, so lässt sich der ursprünglich erwartete symmetrische Methinfarbstoff VI fassen. Vom Dibenzopyrylotrimethincyanin (II) unterscheidet sich das neue Farbsalz durch die zweimalige Einführung des Ring-

⁵⁾ R. WIZINGER, J. prakt. Chem. [2] 157, 129 (1941); Mededelingen van de Vlaamse Chemische Vereinigung 1957, 651, Über einatomige und mehratomige Chromophore.

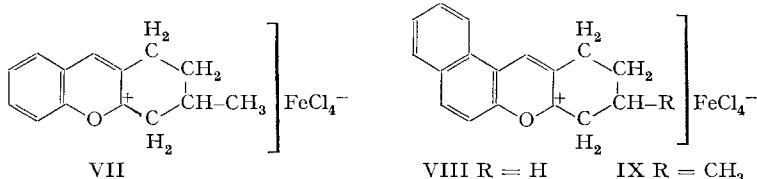
schlusses durch eine Trimethylengruppe. Der Farbstoff gehört also wie Verbindung II zur Klasse der Trimethine oder allgemeiner ausgedrückt zur Klasse der Diencyanine.



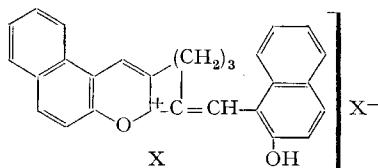
Dieses Beispiel zeigt erneut, dass die Einteilung der Cyaninfarbstoffe nach der im Formelbild erscheinenden Anzahl von Methingruppen irreführend sein kann. Das Wesentliche ist nicht die Zahl der Methingruppen, sondern die Zahl der zwischen Chromophorsystem und Auxochrom eingeschalteten konjugierten Doppelbindungen.

Der zweimalige Ringschluss mit der Trimethylenbrücke hat einen beachtlichen bathochromen Effekt zur Folge. Die subjektive Farbe ist von blau nach grün vertieft. Das Dibenzopyrrolotrimethin zeigt zwei Maxima bei $655\text{ m}\mu$ und $625\text{ m}\mu$, das neue Methin besitzt zwei scharf ausgeprägte Maxima bei $732\text{ m}\mu$ und $668\text{ m}\mu$.

Nach diesem interessanten Befund stellte sich die Frage, ob nicht auch bei Derivaten des Tetrahydroxanthylumsalzes beim Arbeiten mit einem Überschuss an Orthoameisenester bei niederer Temperatur die ω -Aldehydsalze zu fassen wären, die nachher unter schärferen Bedingungen mit einer zweiten Mol. Tetrahydroxanthylumsalz sich in die Diencyanine umwandeln lassen würden. Verlockend erschien ferner die Möglichkeit der Synthese neuer unsymmetrischer Cyanine und neuer Dienmerocyanine. Nach den Angaben von BORSCHE & WUNDER⁶⁾ stellten wir aus Salicyraldehyd und 3-Methylcyclohexanon das 3-Methyl-tetrahydroxanthylum-tetrachloroferrat (VII) dar, ferner aus 2-Hydroxy-1-naphtaldehyd und Cyclohexanon bzw. 3-Methylcyclohexanon das bisher unbekannte Tetrahydronaphtoxanthylum- und das 3-Methyl-tetrahydronaphtoxanthylum-tetrachloroferrat (VIII bzw. IX).



Hydroxynaphtaldehyd und Cyclohexanon kondensieren sich sehr leicht miteinander im Verhältnis 2:1 unter Bildung des Pyryliumsalzes X⁷⁾. Es gelingt, diese Reaktion



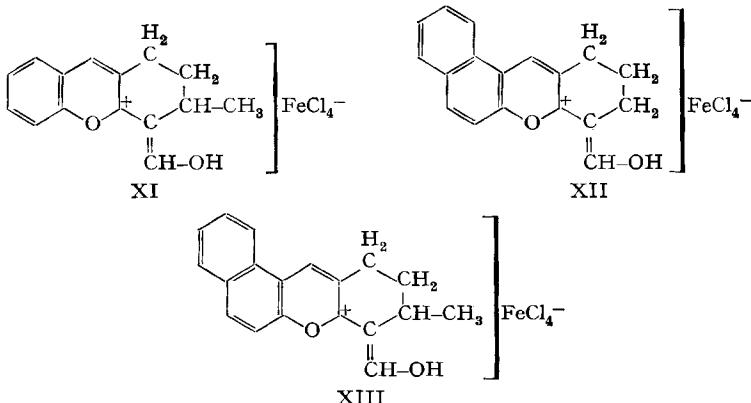
weitgehend herabzusetzen, indem man einen Überschuss an Cyclohexanon (2,5:1) anwendet. Ein grösserer Überschuss hat keine Verbesserung der Ausbeute zur Folge.

⁶⁾ W. BORSCHE & K. WUNDER, Liebigs Ann. Chem. 411, 54 (1916).

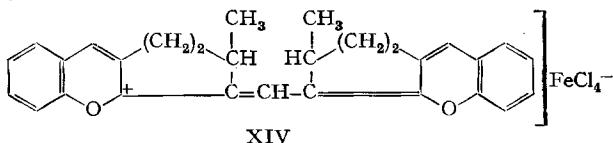
⁷⁾ W. DILTHEY & H. WÜBKEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 966 (1928).

Bemerkenswert ist, dass beim 3-Methylcyclohexanon die Kondensation 2:1 unter den hier angewandten Bedingungen nicht eintritt.

Beim 3-Methyl-tetrahydroxanthylumsalz setzt die Kondensation mit Orthoameisenester in Essigsäureanhydrid schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Selbst erwärzung ein. Bei den beiden Tetrahydronaphthoxanthylumsalzen VIII und IX muss sie erst durch Erwärmen auf ca. 40° in Gang gebracht werden; dann verläuft sie aber sehr lebhaft. In allen drei Fällen bilden sich die ω -Aldehydsalze XI, XII und XIII.



Wie der Aldehyd IV aus Tetrahydroxanthylumsalz kondensiert sich auch der Aldehyd XI aus 3-Methyl-tetrahydroxanthylumsalz mit 3-Methyl-tetrahydroxanthylumsalz (VII) zum symmetrischen Methin XIV. Dieses entspricht in seinen Eigenschaften naturgemäß weitgehend dem symmetrischen Methin VI aus Tetrahydroxanthylumsalz.



Als der Aldehyd XII aus Tetrahydronaphthoxanthylumsalz mit dem Tetrahydronaphthoxanthylumsalz VIII in Essigsäureanhydrid erhitzt wurde, fand merkwürdigerweise keine Kondensation zum Diencyanin statt. Dagegen zeigten Vorversuche, dass sich dieser Aldehyd noch gut mit Tetrahydroxanthylumsalz und 3-Methyl-tetrahydroxanthylumsalz kondensieren lässt. Noch weiter herabgesetzt ist die Kondensationsfähigkeit beim Aldehyd XIII aus 3-Methyl-tetrahydronaphthoxanthylumsalz. Dieser Aldehyd kondensiert sich weder mit dem ihm zu Grunde liegenden Pyryliumsalz noch mit Tetrahydronaphthoxanthylumsalz, 3-Methyl-tetrahydroxanthylumsalz oder Tetrahydroxanthylumsalz selbst. Dagegen kondensieren sich alle vier Aldehydsalze mit 2-Methyl-4,6-diphenyl-pyryliumsalz unter Bildung von unsymmetrischen Pyrylocyaninen.

Über diese unsymmetrischen Pyrylocyanine und weitere Methinfarbstoffe¹⁾⁸⁾ aus den genannten Aldehyden soll in einiger Zeit näher berichtet werden.

⁸⁾ O. BURGER, Diss. Univ. Zürich 1946.

Experimenteller Teil

1. 4-Hydroxymethylen-tetrahydroxanthylum-tetrachloroferrat (IV). 19 g Tetrahydroxanthylum-tetrachloroferrat⁴⁾ bei gewöhnlicher Temperatur in 30 ml Essigsäureanhydrid lösen, filtrieren, mit 15 g Orthoameisensäure-methylester versetzen. Die Kondensation setzt unter Selbsterwärmung ein. Das Kondensationsprodukt kristallisiert innerhalb einer Stunde aus. Aus Essigsäureanhydrid gelbbraune Nadeln, Smp. 162°. Lösung in Eisessig gelbbraun mit intensiver gelbgrüner Fluoreszenz.

$C_{14}H_{13}O_2Cl_4Fe$ (410,9) Ber. C 40,90 H 3,19 Fe 13,59% Gef. C 40,81 H 3,34 Fe 13,41%

2. Bis-[4-(tetrahydroxanthyl)]-monomethincyanin-tetrachloroferrat (VI). 2,05 g (1) und 1,9 g Tetrahydroxanthylumsalz in 25 ml Essigsäureanhydrid 15 Min. auf 80° erwärmen, dann noch 2 Min. zum Sieden erhitzen. Lösung wird intensiv grün. Nach 12 stündigem Stehen Rohprodukt absaugen und mit Äther waschen. Aus Essigsäureanhydrid (nicht zu stark erhitzen!) gelbbraun glänzende Nadeln, Smp. 186° (Zers.). Lösung in Eisessig intensiv grün, in konz. Schwefelsäure zunächst blaugrün, dann rot.

$C_{27}H_{23}O_2Cl_4Fe$ (577,1) Ber. C 56,17 H 4,01 Fe 9,68% Gef. C 55,88 H 4,16 Fe 9,48%

3. Tetrahydronaphthoxanthylum-tetrachloroferrat (VIII). Mischung von 35 g 2-Hydroxy-1-naphtaldehyd, 50 g Cyclohexanon und 60 ml Eisessig unter guter Kühlung mit Chlorwasserstoffgas sättigen. Lösung wird intensiv rot. 15 Std. stehen lassen; ausgeschiedenes Kondensationsprodukt 2:1 (X) abfiltrieren. Eingießen in ein Gemisch von 70 ml konz. Salzsäure und 130 ml Wasser, 5 Min. zum Sieden erhitzen. Auf etwa 50° abkühlen lassen. Harzartigen Niederschlag abtrennen. Dann mit kleinen Portionen Eisenchlorid-Salzsäure fraktioniert fällen, bis Niederschlag nur noch hellrot ist. Wiederum vom harzartigen Produkt abtrennen und Pyryliumsalz mit Eisessig-Salzsäure vollständig ausfällen. Umkristallisieren aus einem Gemisch von Eisessig und 10% mit Chlorwasserstoff gesättigtem Eisessig. Orangerote Kriställchen, Smp. 151°. Löslich in Äthanol, Eisessig, Essigsäureanhydrid.

$C_{17}H_{15}OCl_4Fe$ (432,9) Ber. C 47,14 H 3,49 Fe 12,90% Gef. C 47,05 H 3,49 Fe 13,18%

4. 3-Methyl-tetrahydronaphthoxanthylum-tetrachloroferrat (IX). Analog (3) aus 35 g 2-Hydroxy-1-naphtaldehyd, 55 g 3-Methylcyclohexanon, 60 ml Eisessig (Bildung eines Kondensationsproduktes 2:1 wurde hier nicht beobachtet). Hellbraune Kristalle (aus Eisessig), Smp. 146° (Zers.). Löslichkeitssverhältnisse ähnlich wie bei 3.

$C_{18}H_{17}OCl_4Fe$ (447,0) Ber. C 48,34 H 3,83 Fe 12,49% Gef. C 48,29 H 4,02 Fe 12,57%

5. 3-Methyl-4-hydroxymethylen-tetrahydroxanthylum-tetrachloroferrat (XI). Analog 1 aus 20 g 3-Methyl-tetrahydroxanthylumsalz, 30 ml Essigsäureanhydrid, 15 g Orthoameisensäure-methylester. Umkristallisieren aus Essigsäureanhydrid, stahlblauglänzende braune Nadeln, Smp. 186°. Lösung in Eisessig gelbbraun mit intensiver gelbgrüner Fluoreszenz.

$C_{15}H_{15}O_2Cl_4Fe$ (424,9) Ber. C 42,38 H 3,55 Fe 13,14% Gef. C 42,34 H 3,94 Fe 13,04%

6. Hydroxymethylen-tetrahydronaphthoxanthylum-tetrachloroferrat (XII). 4,3 g VIII, 15 ml Essigsäureanhydrid und 3,2 g Orthoameisensäure-methylester auf 40° erwärmen. Reaktion setzt unter Selbsterwärmung ein. Temperatur soll 80° nicht übersteigen. Nach Erstarren des Gemisches zu einem Kristallbrei mit Eiswasser abkühlen. Nach 1 Std. absaugen und mit wenig Äther waschen. Aus Essigsäureanhydrid orangerote Nadeln, Smp. 229° (Zers.). Lösungsfarbe in Eisessig orange mit gelbgrüner Fluoreszenz.

$C_{18}H_{15}O_2Cl_4Fe$ (461,0) Ber. C 46,88 H 3,28 Fe 12,12% Gef. C 46,70 H 3,59 Fe 11,93%

7. 3-Methyl-4-hydroxymethylen-tetrahydronaphthoxanthylum-tetrachloroferrat (XIII). Analog dem vorigen aus 4,5 g IX, 15 ml Essigsäureanhydrid, 3,2 g Orthoameisensäure-methylester. Orangerote Nadeln, Smp. 219° (Zers.). Löslichkeit und Farbe ähnlich wie bei XII.

$C_{19}H_{17}O_2Cl_4Fc$ (475,0) Ber. C 48,02 H 3,60 Fe 11,76% Gef. C 47,76 H 4,02 Fe 11,76%

8. Bis-[4-(3-methyltetrahydroxanthyl)]-monomethincyanin-tetrachloroferrat (XIV). Analog VI aus 2,12 g XI und 2 g 3-Methyltetrahydroxanthylumsalz in 25 ml Essigsäureanhydrid. Nach dem Erkalten Reaktionsgemisch mit dem dreifachen Volumen Eisessig versetzen. Aus Essigsäureanhydrid (nicht bis zum Sieden erhitzen) metallisch grünglänzende Kriställchen, Smp. 104° (Zers.). Lösung in Eisessig grün, in konz. Schwefelsäure orangerot.

$C_{29}H_{27}O_2Cl_4Fe$ (504,9) Ber. Fe 9,21% Gef. Fe 9,29%

ZUSAMMENFASSUNG

Methylcarbeniumsalze (z. B. α -Methylcycloimoniumsalze) kondensieren sich normalerweise mit Orthoameisensäureester im Verhältnis 2:1 zu symmetrischen Trimethinen. Es wird nun gefunden, dass bei einigen α -Methylbenzopyryliumsalzen, in welchen durch eine aliphatische Kette ein Ringschluss von der α -ständigen Methylgruppe nach dem β -C-Atom eingeführt ist, die Kondensation in der Stufe 1:1, also in der ω -Aldehydstufe stehen bleibt. Gefasst werden die ω -Aldehydsalze aus Tetrahydroxanthyliumsalz, 3-Methyl-tetrahydroxanthyliumsalz, Tetrahydronaphtoxanthyliumsalz und 3-Methyl-tetrahydronaptokanthyliumsalz. Aus beiden erstgenannten lassen sich unter energischen Bedingungen symmetrische Methinfarbstoffe darstellen, aus den beiden letzteren aber nicht mehr. Die neuen ω -Aldehyde ermöglichen die Synthese zahlreicher unsymmetrischer Pyrrolomethine.

Institut für Farbenchemie der Universität Basel

204. Synthèse d'analogues structuraux de la bradykinine¹⁾

par St. GUTTMANN et R. A. BOISSONNAS

(22 VIII 61)

Immédiatement après que ELLIOTT, LEWIS & HORTON²⁾ eurent fait connaître la structure octapeptidique (H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phé-Sér-Phé-Arg-OH) qu'ils proposèrent initialement pour la bradykinine, nous réalisâmes la synthèse de cette structure par *trois voies*³⁾ qui conduisirent toutes à un même produit final complètement inactif et différant en outre de la bradykinine par son comportement vis-à-vis de la chymotrypsine.

Nous supposâmes alors que la séquence proposée ne différait que légèrement de celle du produit naturel et que cette différence avait plus de chances de se trouver au milieu de la molécule qu'à une des extrémités de celle-ci. C'est pourquoi nous entreprîmes la synthèse d'autres peptides qui différaient de la structure proposée par la position d'un des acides aminés médians¹⁾. L'un de ces octapeptides (H-Arg-Pro-Gly-Phé-Sér-Pro-Phé-Arg-OH) s'étant montré doué d'une certaine activité du type bradykinine¹⁾, nous en déduisîmes que sa structure devait probablement être très voisine de celle de la bradykinine et fûmes ainsi amenés à synthétiser¹⁾⁴⁾ un nonapeptide (H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phé-Sér-Pro-Phé-Arg-OH) qui se révéla posséder toutes les propriétés chimiques⁴⁾ et biologiques⁵⁾⁶⁾ de la bradykinine. Peu après,

¹⁾ Ce travail a déjà fait l'objet d'une communication préliminaire (R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, H. KONZETZ & E. STÜRMER, Experientia 16, 326 (1960)).

²⁾ D. F. ELLIOTT, G. P. LEWIS & E. W. HORTON, communication lue devant la «Biochemical Society (London)» le 8 avril 1960 (Biochem. J. 76, 16P (1960)). Nous remercions très vivement le Dr ELLIOTT de nous avoir communiqué peu avant publication le résultat de ses travaux sur la structure de la bradykinine.

³⁾ R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN & P.-A. JAQUENOUD, Helv. 43, 1481 (1960).

⁴⁾ R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN & P.-A. JAQUENOUD, Helv. 43, 1349 (1960).

⁵⁾ H. KONZETZ & E. STÜRMER, Brit. J. Pharmacology 15, 544 (1960).

⁶⁾ H. KONZETZ & R. A. BOISSONNAS, Experientia 16, 456 (1960); H. KONZETZ & E. STÜRMER, Nature 188, 998 (1960).