

25. Halochrome Molekeln. Synthese und acidobasisches Verhalten substituierter 3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[5*H*-imidazo[2,1-*a*]-isoindolin-5,9'-xanthen]

von Sigmund Gunzenhauser, Bruno Hellrung und Heinz Balli

Institut für Farbenchemie der Universität Basel

(7.XI.78)

Halochromic Molecules. Synthesis and Acidobasic Behaviour of Substituted 3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[5*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindolin-5,9'-xanthenes]

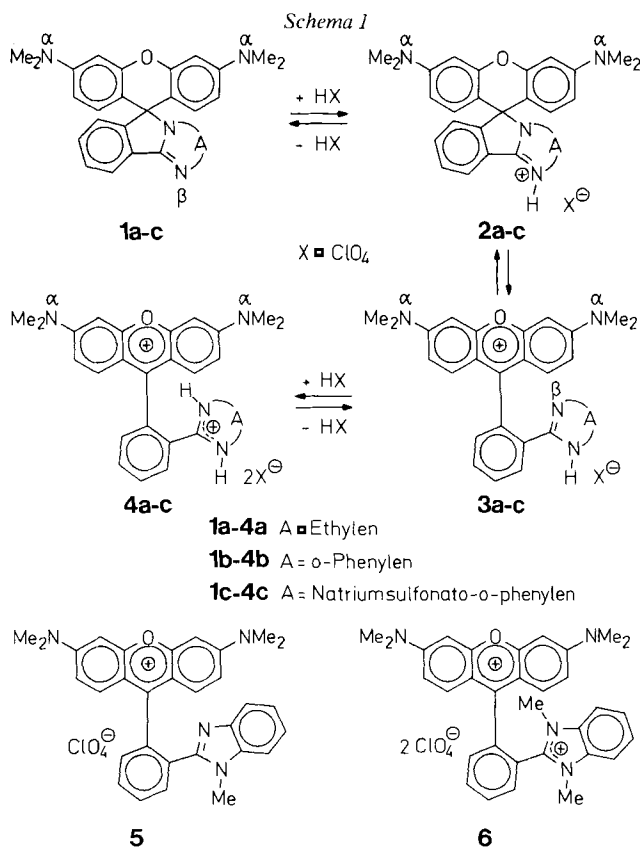
Summary

Substituted 3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[5*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindolin-5,9'-xanthenes] are prepared and their ¹H-NMR. spectra are discussed. An investigation of the complex protonation equilibria is made by stopped flow kinetic and spectrophotometric methods. *pK* values are determined and the results are discussed.

1. Einleitung und Problemstellung. – Heterospirane mit einer Xanthen-Gruppe sind u.a. als Farbbildner von Interesse [1]. Balli & Krüger [2] [3] haben an 3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[6*H*-dibenzo[*c,e*]pyran-6,9'-xanthen] neben Halochromie auch Kryochromie nachgewiesen. Die komplexen Gleichgewichtssysteme wurden von Egger [4] an 3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-2,9'-xanthen] eingehender untersucht. Aus den farblosen Heterospiranen entstehen nach der Öffnung des Pyran- bzw. Furan-Ringes (durch Protonierung, Wärme oder UV.-Licht) die roten Xanthylium-Farbstoffe. Der Substituent an C(9) stellt sich räumlich orthogonal zum Xanthylium-Rest ein. Beide π -Elektronen-Teilsysteme sind entkoppelt, so dass die VIS.-Absorption dieser Farbstoffe durch Änderung des Substituenten an C(9) nur wenig zu beeinflussen ist. Andererseits wird die Kinetik der Ringschlussreaktion und die Gleichgewichtslage durch die Nucleophilie des ringschliessenden Atoms bestimmt, wodurch das chromotrope Verhalten dieser Molekeln steuerbar wird. Das ringschliessende Sauerstoff-Atom kann z. B. durch Stickstoff ersetzt werden. Solche Rhodamin-Derivate wurden als Chromogene für Durchschreibesysteme entwickelt [5]. Gleiter hat deren photochrome Eigenschaften untersucht [6].

Die vorliegende Arbeit handelt von den in *Schema 1* angegebenen Verbindungen.

Das ringschliessende Stickstoff-Atom ist Bestandteil eines Heterocyclus. Von Interesse ist das Halochromie-Verhalten dieser Molekeln, welches durch das zweite, protonierbare Imidazol-*N*-Atom beeinflusst wird. Die Verbindungen



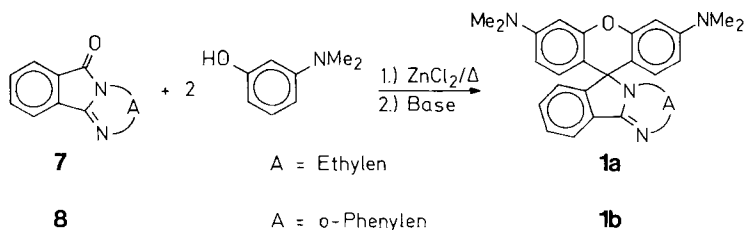
1a-c, **4a-b**, **5** und **6** wurden synthetisiert, ihre Extinktions/pH-Profile vermessen und die Gleichgewichtseinstellung wurde durch Stopped-Flow-Kinetik verfolgt.

2. Synthesen. – Farbstoffe der Xanthen-Reihe werden meist durch Kondensation eines *N,N*-Dialkyl-*m*-aminophenols oder eines Resorcins mit einer Carbonylkomponente (Aldehyd, Säureanhydrid) in Gegenwart saurer Katalysatoren hergestellt [7]. Die Carbonylkomponenten 5*H*-[2]-Imidazolino-[2,1-*a*]isoindolin-5-on (7) [8] bzw. 7*H*-Isoindolino[2,1-*a*]benzimidazol-7-on (8) [9] ergeben mit *m*-Dimethylaminophenol und Zinkchlorid [3] [10] bei 180–220° die Verbindungen **1a** bzw. **1b** (vgl. *Schema 2*).

Die Reinigung erfolgte chromatographisch an Kieselgel mit Essigester. Durch Zugabe von Methanol/Perchlorsäure wurden die Diperchlorate **4a** und **4b** gebildet, welche aus dieser Lösung nach Zusatz von etwas Äther auskristallisierten. Da **4a** sich in Lösung zersetzte, konnte es nur in geringer Ausbeute hergestellt werden. Aus **4a** und **4b** wurden in Methanol durch Zusatz einer wässrigen Base die Spirane **1a** und **1b** zurückerhalten.

Zur Erhöhung der Löslichkeit für die Messungen in wässrigen Medien wurde **1b** mit Schwefelsäuremonohydrat zu **1c** sulfoniert.

Schema 2

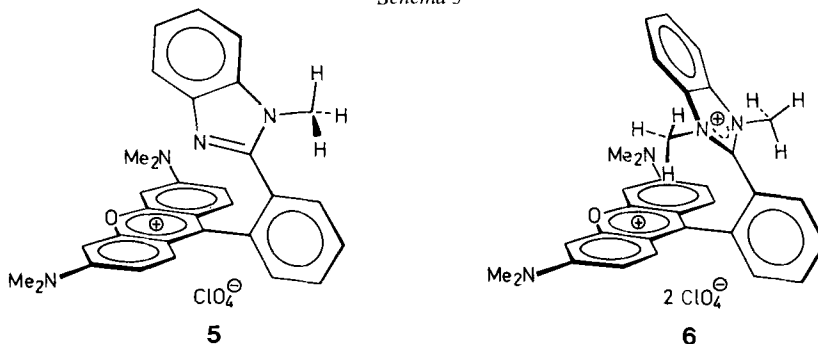


Die Methylierung von **1b** mit Methylfluorosulfonat in trockenem Toluol ergab ein Gemisch, welches dickschichtchromatographisch in zwei Produkte im Verhältnis 3:2 aufgetrennt wurde. Durch Zugabe von Natriumperchlorat kristallisierte aus Methanol **5**. Das andere Produkt **6** liess sich besser durch Methylierung von **1b** mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester in Acetonitril in Gegenwart von Diisopropyläthylamin und anschliessendem Versetzen mit Perchlorsäure herstellen.

3. ¹H-NMR.-Spektren. – Vergleiche der Resonanzfrequenzen analoger Zwischen- und Endprodukte bzw. bekannter Modellssubstanzen führten zur teilweisen Analyse der meist komplexen Protonensignale. Ausser für **1a** (CDCl₃) wurden alle Spektren in DMSO-*d*₆ mit TMS als internen Standard aufgenommen. Die Xanthylium-Farbstoffe wurden teilweise direkt im Probenröhrchen durch Zugabe von Trifluoressigsäure zu der Lösung des Spirans hergestellt.

Bei den Spiroverbindungen **1a-c** ist die chemische Verschiebung der Dimethylamino-Gruppen kleiner als 3 ppm (**1a**: 2,92, **1b**: 2,89, **1c**: 2,90 ppm; zum Vergleich diene 3,6-Bis(dimethylamino)xanthen: 2,87 ppm). Die chemische Verschiebung der Dimethylamino-Gruppen in ringgeöffneten Salzen ist grösser als 3 ppm (**4b**: 3,16, **4c**: 3,20, **5**: 3,15, **6**: 3,26 ppm; im Vergleichsspektrum von 3,6-Bis(dimethylamino)-xanthyliumperchlorat: 3,18 ppm). Ein Vergleich mit der Signallage bei **5** und **6** weist auf die Deprotonierung von **4b** zu **3b** hin. Das Benzimidazol-*N*-methyl-Signal in **5** erscheint bei 3,96 ppm, wogegen in **6** trotz zusätzlicher positiver Ladung der Pik der beiden *N*-Methyl-Gruppen bei 3,72 ppm liegt, was auf eine unterschiedliche räumliche Anordnung der Benzimidazolreste hindeutet. In **5** kann das freie Elektronenpaar des N-Atoms in Stellung 3 des

Schema 3



Benzimidazols in Wechselwirkung mit der Ladung des Xanthyliumions treten und so die *N*-Methyl-Gruppe in Stellung 1 in einer vom Xanthen-Rest entfernten Stellung fixieren. Dagegen liegen in **6** die beiden äquivalenten Methyl-Gruppen näher in der abschirmenden Region der Xanthenbenzolkern, was zu der Hochfeldverschiebung des *N*-Methyl-Signals führt (siehe *Schema 3*).

Die *m* (6 H) in den Spektren von **1a** im Bereich von 6,6–6,2 ppm bzw. von **1b** und **1c** zwischen 6,6 und 6,1 ppm werden, gestützt auf Untersuchungen von Evans [11] an substituierten Rhodamin-B-Derivaten (6,7 ppm), den Xanthenprotonen zugeordnet. Als weitere Vergleiche dienen 3,6-Bis(dimethylamino)xanthen (7,0–6,3 ppm) und 3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-2,9'-xanthen] mit einem *m* bei 6,5–6,3 ppm [4]. Die Signalbilder der *m* von **1b** und **1c** sind nahezu identisch. Dies schliesst eine Sulfonierung im Xanthen-Rest bei **1c** aus. Eine genauere Lokalisation der Sulfo-Gruppe in **1c** anhand des ¹H-NMR.-Spektrums ist jedoch nicht möglich. Im Spektrum von **5** und **6** sind die Signale der Xanthenprotonen aufgelöst: H–C(4) und H–C(5) ergeben ein *d* (**5**: 6,73 ppm, *J_m* = 2,1 Hz; **6**: 6,85 ppm, *J_m* = 2,4 Hz), H–C(2) und H–C(7) ein *qa* (**5**: 6,91 ppm, *J_m* = 2,1 Hz, *J₀* = 10,0 Hz; **6**: 7,12 ppm, *J_m* = 2,4 Hz, *J₀* = 9,7 Hz) und H–C(1) und H–C(8) ein *d* (**5**: 7,11 ppm, *J₀* = 10,0 Hz; **6**: 7,41 ppm, *J₀* = 9,7 Hz).

Die zwei *t* (*J* = 7,0 Hz) bei 2,40 und 3,20 ppm im Spektrum von **1a** werden dem H–C(3) bzw. dem H–C(2) zugeordnet, in der Annahme, dass N(1) eine Verschiebung nach tieferem Feld bewirkt.

Die übrigen Protonen von **1a** werden als drei *m* (7,05 ppm, 1 H; 7,43 ppm, 2 H; 7,90 ppm, 1 H) registriert, jene von **1b** und **1c** als mehrere nicht analysierbare *m* im Bereich von 8,1–6,7 ppm.

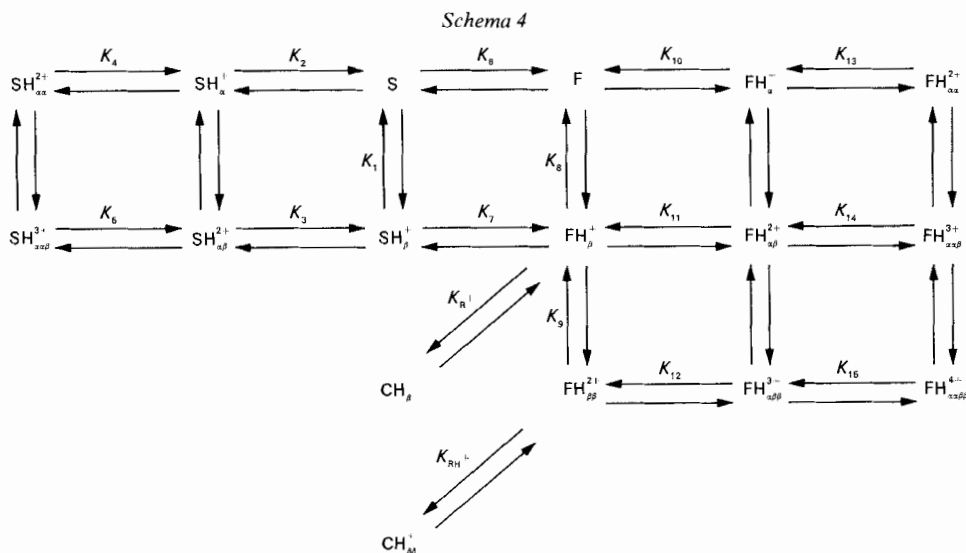
In den Spektren der Lösungen von **1b** und **1c** in DMSO-*d*₆ unter Zugabe von Trifluoressigsäure treten alle Signale nach tieferem Feld verschoben auf; das Spektrum von **1b** wird mit demjenigen des Diperchlorats **4b** identisch. Die aromatischen Protonensignale im Bereich von 8,5–6,7 ppm überlagern sich derart, dass eine Zuordnung der Xanthyliumprotonen nicht möglich ist.

4. Thermodynamische und kinetische Untersuchungen der Säure/Base-Gleichgewichte in 64proz. Methanol/Wasser und Wasser (Halochromie). – Die Verbindungen **1b–4b** und **1c–4c** haben erwartungsgemäss in wässriger und alkoholisch-wässriger Lösung stark pH-abhängige Vis.-Spektren. *Figur 1* zeigt das Vis.-Spektrum von **1b–4b**. Das Extinktions/pH*-Profil bei λ = 554 und 566 nm (18.05 und 17.70 kK) lässt zwei Stufen erkennen (vgl. *Fig. 2*); im stark sauren Medium findet man – nicht abgebildet – eine weitere Stufe. Die Auswertung der einzelnen Stufen nach (1) [12] ergibt *n* = 1.0 (vgl. *Fig. 3*), d. h. Einprotonengleichgewichte.

$$\log (E_{\text{I}} - E)/(E - E_{\text{II}}) = n \cdot \text{pH}^* - \text{pK}^* \quad (1)$$

E_I Extinktion bei Grenzwert (sauer), *E_{II}* Extinktion bei Grenzwert (alkalisch), *E* Extinktion bei pH* [13].

Die Spirane **1** haben drei protonierbare *N*-Atome, was zu sechs Prototropie-Formen SH⁺_{αβ} führt. Den Farbstoffen **3/4** mit vier protonierbaren N-Atomen entsprechen neun Prototropie-Formen FH⁺_{αβ}; ausserdem treten mehrere Carbinolbasen CH⁺_{αβ} auf. Alle Prototropie-Formen stehen miteinander im Gleichgewicht.



Schema 4 zeigt den wahrscheinlichsten Zusammenhang der Gleichgewichtsformen. (Die Indizes α und β bezeichnen die Protonierungsstellen, S = Spiran, F = Farbstoff und C = Carbinolbase.)

Die Figuren 1 und 2 zeigen, dass die alkalische Lösung von **1b** nahezu farblos ist, d. h. $K_6 \ll 1$; andererseits entspricht das Absorptionsspektrum im sauren Medium dem der Bezugsverbindung «Pyronin G» (λ_{\max} : 545 nm, $\epsilon_{\max} \approx 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [14]); die geringe Verschiebung der Absorptionsmaxima bei **3b/4b** von 10 und 21 nm ist dem Substituenten in 9-Stellung zuzuschreiben. Daher kann man die Absorptions-

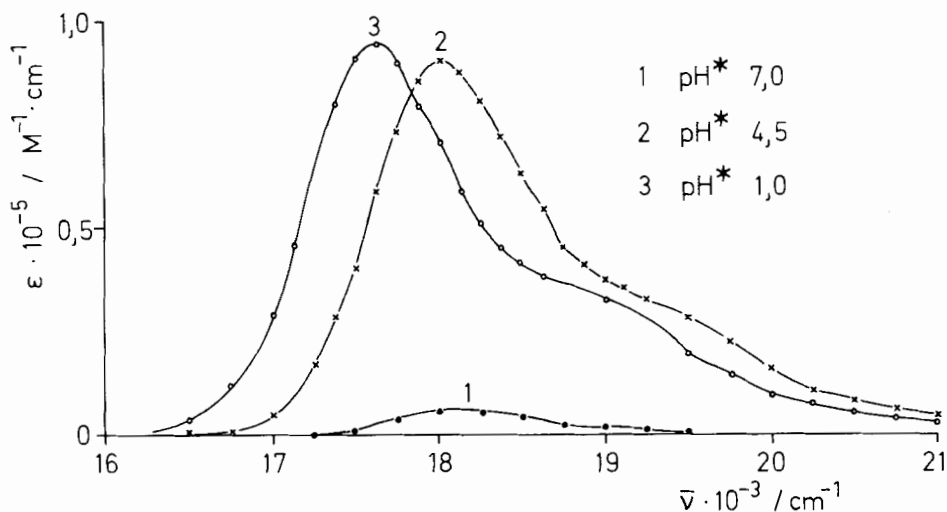


Fig. 1. Vis-Spektrum von **1b-4b** bei pH* 7,0, 4,5 und 1,0 in 64proz. Methanol/ Wasser bei 25°

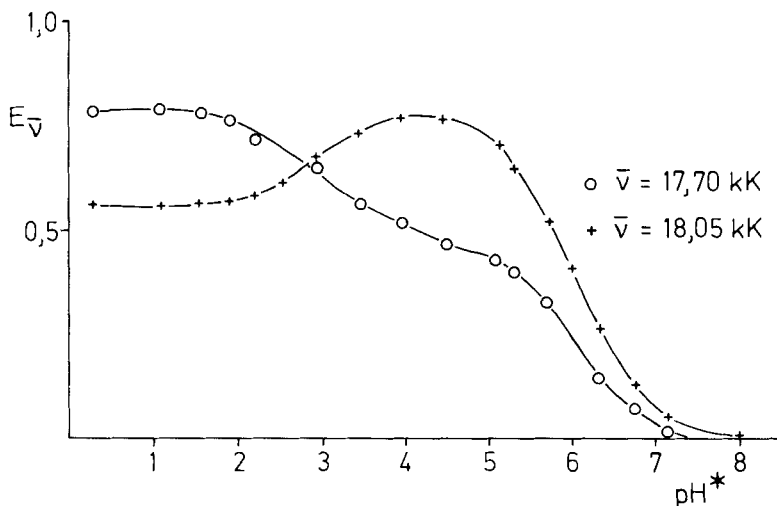


Fig. 2. pH^* -Abhängigkeit der Extinktion $E_{17.70}$ und $E_{18.05}$ für **1b-4b** in 64proz. Methanol/Wasser bei 25° und $\mu = 0.01M$ ($pH^* > 2$)

banden von **1b-4b** (vgl. Fig. 1) bei pH^* 4,5 und 1,0 mit grosser Wahrscheinlichkeit den Prototropieformen FH_β^+ und $FH_{\beta\beta}^{2+}$ zuordnen. Ausserdem werden vermutlich – in Analogie zu «Pyronin G» – die Formen $FH_{a\beta\beta}^{3+}$ bis $FH_{a\beta\beta}^{4+}$ erst im stark sauren Medium auftreten. Die Ableitung des Schemas 4 nach $[FH_\beta^+]/c_0$ und $[FH_{\beta\beta}^{2+}]/c_0$ führt zu den Gleichungen (2), (3) und (4).

$$c_0 = \sum_{i,j,k} ([SH_{a\beta}^{i+}], [FH_{a\beta}^{j+}], [CH_{a\beta}^{k+}]) \quad (2)$$

$$[FH_\beta^+]/c_0 = \{1 + (1/K_7) + (K_1/K_2K_7) + (K_8/K_{10}) + (K_{RH^+}/K_9) + ((K_1/K_7) + K_8 + K_{R^+})/[H^+] + [H^+)((1/K_9) + (1/K_{11}) + (1/K_3K_7) + (K_1/K_2K_4K_7) + (K_8/K_{10}K_{13})) + [H^+]^2((1/K_9K_{12}) + (1/K_3K_5K_7) + (1/K_{11}K_{14})) + [H^+]^3/(K_9K_{12}K_{15})\}^{-1} \quad (3)$$

$$[FH_{\beta\beta}^{2+}]/c_0 = \{1 + K_9((1/K_{11}) + (1/K_3K_7) + (K_1/K_2K_4K_7) + (K_8/K_{10}K_{13})) + (K_1K_9/K_7 + K_8K_9 + K_9K_{R^+})/[H^+]^2 + (K_9 + (K_9/K_7) + (K_1K_9/K_2K_7) + (K_8K_9/K_{10}) + K_{RH^+})/[H^+] + [H^+)((1/K_{12}) + (K_9/K_3K_5K_7) + (K_9/K_{11}K_{14})) + [H^+]^2/K_{12}K_{15}\}^{-1} \quad (4)$$

Die grossen Extinktionskoeffizienten ($\epsilon \approx 10^5 M^{-1} cm^{-1}$) von **3b** und **4b** bei pH^* 4,5 und 1,0 in 64proz. Methanol/Wasser (vgl. Fig. 1) (entsprechende Werte werden auch für **3c** und **4c** gefunden) und das ideale Verhalten bei der graphischen Auswertung der Stufen (vgl. Fig. 3) lässt den Schluss zu, dass die Summe der pH-unabhängigen Glieder (mit Ausnahme von 1) in (3) und (4) *klein* gegenüber eins ist (d. h. $K_7 \gg 1$) und die pH-abhängigen Glieder sich nur geringfügig überlagern.

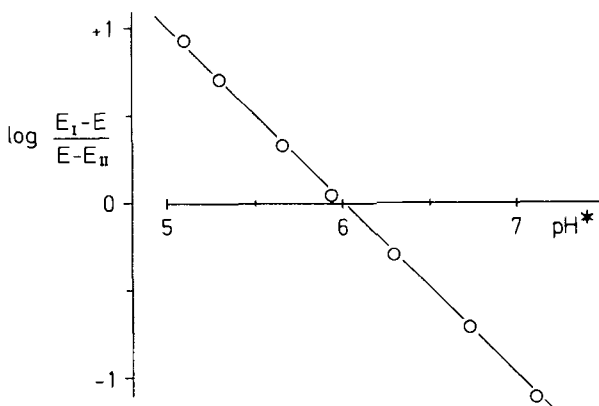


Fig. 3. Graphische Auswertung der ersten Stufe $E_{18,05}/pH^*$ aus Fig. 2 nach (1)

Mit den obigen Folgerungen und $K_6 \ll 1$ lassen sich die Gleichungen (3) und (4) zu den Näherungen (5) und (6) vereinfachen:

$$[FH_{\beta}^+]/c_0 = \{1 + (K'_1/[H^+]) + ([H^+]/K'_2) + ([H^+]^2/(K'_3)^2)\}^{-1} \quad (5)$$

$$[FH_{\beta}^{2+}]/c_0 = \{1 + (K''_1/[H^+]) + ([H^+]/K''_2) + ([H^+]^2/(K''_3)^2)\}^{-1} \quad (6)$$

mit $K'_1 \approx K_1/K_7$, K'_2 und $K'_3 \approx K_9$, $K''_2 \approx K_{12}$, $(K'_3)^2 \approx K_9 K_{12}$ und $(K''_3)^2 \approx K_{12} K_{15}$

Um weitere Informationen über das System zu erhalten, wurde die pH-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{beob} (1. Ordnung) der Spiranringöffnungsreaktion (7) mit Hilfe der «Stopped-Flow»-Technik gemessen.



$$S^* = \sum [SH_{a\beta}^{i+}] \quad (8)$$

$$F^* = \sum [F_{a\beta}^{j+}], [CH_{a\beta}^{k+}] \quad (9)$$

$$k_{\text{beob}} = k_H + k_R \quad (10)$$

In *Figur 4* sind die Messungen für **1c** in Wasser dargestellt.

Man erkennt (von pH 8 aus betrachtet): a) eine *Beschleunigung* mit abnehmenden pH-Werten ($\Delta \log k / \Delta \text{pH} \approx -1$), was auf Säurekatalyse bzw. einen vorgelagerten Protonierungsschritt schliessen lässt; b) nach Durchlaufen eines Maximums eine *Verlangsamung* durch einen weiteren Protonierungsschritt ($\Delta \log k / \Delta \text{pH} \approx +1$); eine *zusätzliche Verlangsamung* durch einen dritten Protonierungsschritt ($\Delta \log k / \Delta \text{pH} \approx +2$).

Aus dem Kurvenverlauf in der *Figur 4* im alkalischen Milieu darf man schliessen, dass der Weg über K_1/K_7 stark bevorzugt wird gegenüber dem Weg über K_6/K_8 (vgl. *Schema 4*).

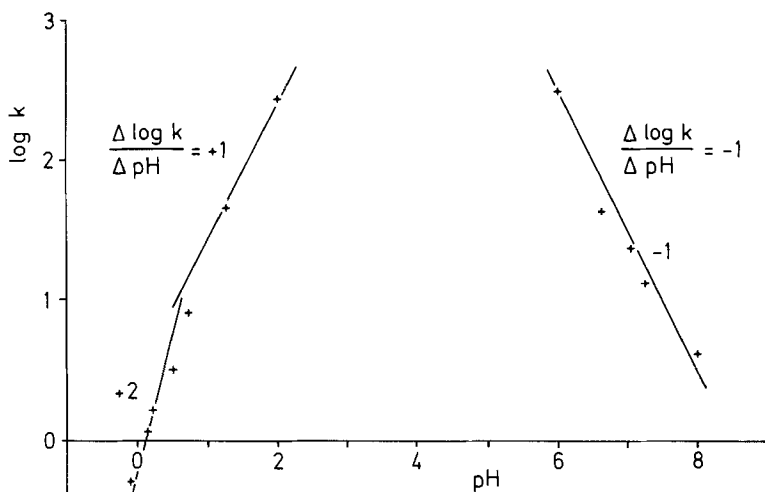


Fig. 4. pH-Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten k_{beob} der Spiranringöffnungsreaktion (7) von **1c** in Wasser bei 4° und $\mu = 0,1\text{M}$ ($\text{pH} > 1$)

Man kann somit für die Geschwindigkeit der Spiranringöffnung aus *Schema 4* und (7) (da $K_7 = k_7/k_{-7}$) ableiten:

$$k_{\text{beob}} = k_7[\text{SH}^+]/\text{S}^* + k_{-7}[\text{FH}^+]/\text{F}^* \quad (11)$$

So ergibt sich für k_{beob} durch Ersatz von $[\text{SH}^+]/\text{S}^*$ und $[\text{FH}^+]/\text{F}^*$ über die «Gleichgewichtsnäherung» [15]:

$$k_{\text{beob}} = k_7 \left\{ \left\{ 1 + (K_1/K_2) + (K_1/[\text{H}^+]) + [\text{H}^+]((1/K_3) + (K_1/K_2K_4)) + [\text{H}^+]^2/K_3K_5 \right\}^{-1} \right. \\ \left. + \{ 1 + (K_8/K_{10}) + (K_{\text{RH}^+}/K_9) + (K_8 + K_{\text{R}^+})/[\text{H}^+] \right. \\ \left. + [\text{H}^+]((1/K_9) + (1/K_{11}) + (K_8/K_{10}K_{13})) + [\text{H}^+]^2((1/K_9K_{12}) + (1/K_{11}K_{14})) \right. \\ \left. + [\text{H}^+]^3/K_9K_{12}K_{15} \right\}^{-1} / K_7 \} \quad (12)$$

Durch Vorgabe von Grenzbedingungen lässt sich (12) in Teilbereiche auflösen. Man setzt:

$$A = K_1 = K_7(K_8 + K_{\text{R}^+})$$

$$1/B = ((1/K_3) + (K_1/K_2K_4)) = K_7((1/K_9) + (1/K_{11}) + (K_8/K_{10}K_{13}))$$

$$1/C^2 = 1/K_3K_5 = K_7((1/K_9K_{12}) + (1/K_{11}K_{14}))$$

Es folgt für:

a) $A \gg [\text{H}^+] \gg 1/B$

$$k_{\text{beob}} = k_7 \cdot [\text{H}^+] \{ (1/K_1) + (1/K_7(K_8 + K_{\text{R}^+})) \}$$

$$\text{d. h. } \Delta \log k / \Delta \text{pH} = -1.$$

b) $A \lesssim [\text{H}^+] \gtrsim 1/B$

(Übergangsbereich: Durchlaufen des Maximums in Fig. 4).

c) $1/B > [H^+] \gg 1/C$

$$k_{\text{beob}} = k_7 \{ ((1/K_3) + (K_1/K_2K_4))^{-1} + ((1/K_9) + (1/K_{11}) + (K_8/K_{10}K_{13}))^{-1} / K_7 \} / [H^+]$$

 d. h. $\Delta \log k / \Delta \text{pH} = +1$.

 d) $1/C > [H^+]$

$$k_{\text{beob}} = k_7 \{ K_3K_5 + ((1/K_9K_{12}) + (1/K_{11}K_{14}))^{-1} / K_7 \} / [H^+]^2$$

 d. h. $\Delta \log k / \Delta \text{pH} = +2$.

Damit beschreibt (12) die experimentelle Kurve der *Figur 4. Schema 4* und die Gleichungen (3), (4) und (12) lassen sich bei Einführung einer Methylgruppe in **3b** zu **5** und zweier Methylgruppen in **4b** zu **6** wesentlich vereinfachen.

Geht man davon aus, dass die Methylgruppe nur einen geringen Einfluss auf bestimmte Gleichgewichtskonstanten hat, so gehen (3) und (4) in (13), (14) und (15) über ($[FH_\beta^+]$ ist durch die methylierte Verbindung $[FMe^+]$ ersetzt, $[FH_{\beta\beta}^{2+}]$ durch $[FMeH^{2+}]$ und $[FMe_2^{2+}]$).

$$[FMe^+]/c_0 = \{ 1 + (1/K_7) + (K_{RH^+}/K_9) + (K_{R^+}/[H^+]) + [H^+]((1/K_9) + (1/K_{11}) + (1/K_3K_7)) + [H^+]^2((1/K_9K_{12}) + (1/K_3K_5K_7) + (1/K_{11}K_{14})) + [H^+]^3/K_9K_{12}K_{15} \}^{-1} \quad (13)$$

$$[FMeH^{2+}]/c_0 = \{ 1 + K_9(1/K_{11} + 1/K_3K_7) + K_9K_{R^+}/[H^+]^2 + (K_9 + (K_9/K_7) + K_{RH^+})/[H^+] + [H^+]((1/K_{12}) + (K_9/K_3K_5K_7) + (K_9/K_{11}K_{14})) + [H^+]^2/K_{12}K_{15} \}^{-1} \quad (14)$$

$$[FMe_2^{2+}]/c_0 = \{ 1 + K_{RH^+}/[H^+] + [H^+]/K_{12} + [H^+]^2/K_{12}K_{15} \}^{-1} \quad (15)$$

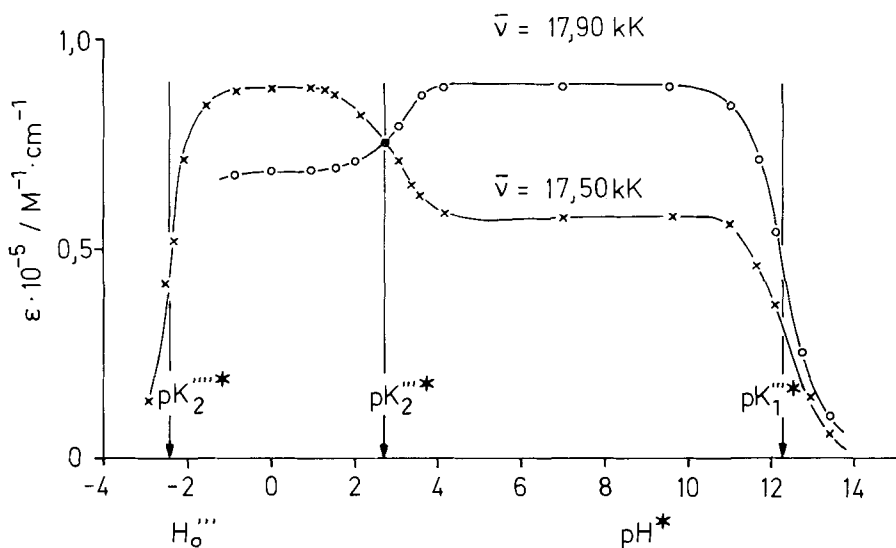


Fig. 5. pH^* -Abhängigkeit der Extinktionskoeffizienten $\varepsilon_{17,50}$ und $\varepsilon_{17,95}$ für **5** in 64proz. Methanol/Wasser bei 25° und $\mu = 0.01 \text{ M}$ ($\text{pH}^* > 2$)

Die Gleichungen (13) und (14) lassen sich zu den Näherungen (16) und (17) vereinfachen:

$$[\text{FMe}^+]/c_0 = \{1 + (K_1'''/[H^+]) + ([H^+]/K_2'') + ([H^+]^2/(K_3'')^2)\}^{-1} \quad (16)$$

$$[\text{FMeH}^{2+}]/c_0 = \{1 + K_1'''/[H^+] + [H^+]/K_2'' + [H^+]^2/(K_3'')^2\}^{-1} \quad (17)$$

mit $K_1''' \approx K_{R^+}$, $K_2'' \approx K_1''' \approx K_9$, $K_2'' \approx K_{12}$, $(K_3'')^2 \approx K_9 K_{12}$ und $(K_3'')^2 \approx K_{12} K_{15}$

Figur 5 zeigt die Extinktions/pH*-Abhängigkeit für **5**. Im neutralen und schwach basischen Milieu findet man eine konstante, grosse Absorption von $\epsilon_{\max} = 9 \cdot 10^4$ bei 17,90 kK; dies bedeutet $K_7 \geq 10$ in (13). Die Gleichgewichtskonstante $K_2'^* \approx K_9$ ($pK_2'^* = 2,80$ bei 25°) entspricht derjenigen der nichtmethylierten Verbindung **4b** ($pK_2'^* = 2,80$). Diese Ergebnisse stützten die vorstehenden Vereinfachungen. Im stark basischen Milieu tritt, vermutlich durch Carbinolbase-Bildung, eine weitere Stufe auf ($pK_{R^+}' = 12,30$ bei 25°), im stark sauren Medium eine zusätzliche Stufe ($pK_2'' = -2,45$ bezüglich H_0'' für HCl in Wasser)¹⁾.

Für die doppelmethylierte Verbindung **6** findet man zwei Stufen mit $pK_{RH^+}' = 9,05$ (25°) und $pK_{12}'' \approx -2,70$ (bezüglich H_0'' für HCl in H_2O)¹⁾ und eine konstante Absorption von $\epsilon_{\max} = 10^5$ bei 17,40 kK im neutralen und sauren Medium (pH* 0 bis 7).

5. Zusammenstellung der Messungen und Diskussion. – Die Messungen wurden aus Löslichkeitsgründen in 64proz. Methanol/Wasser (Gew./Gew.) durchgeführt und der pH*-Wert [13] mittels Glas-Einstabmesskette gemessen. Der Elektrodenfehler (Flüssigkeitsgrenzflächenpotential und Mediumeffekt) von +0,15 [16] in diesem Medium wurde korrigiert. Die Messungen im stark sauren Medium¹⁾ wurden in (Methanol/wässriger Salzsäure)-Gemischen durchgeführt.

Tabelle 1. Aciditätskonstanten $K_1'^*$ und $K_2'^*$ der Verbindungen **4b** und **4c** bei T^0 und der Ionenstärke 0,01M (Puffer nach Perrin [20]) in 64 Gew.-% Methanol/Wasser und Temperaturabhängigkeit der Konstanten. (Die Standardabweichung für $pK_1'^*$ und $pK_2'^*$ beträgt ca. $\pm 0,025$, diejenige von ΔH^0 und ΔS^0 ist eingeklammert angegeben)

T^0	3b/4b		3c/4c	
	$pK_1'^*$	$pK_2'^*$	$pK_1'^*$	$pK_2'^*$
17,2	6,00	2,96	6,44	2,16
25,0	5,85	2,80	6,31	2,09
34,6	5,67	2,68	6,20	2,03
ΔH^0 (kJ/mol)	32,5 (1,0)	27,4 (3,0)	23,5 (2,0)	12,7 (1,5)
ΔS^0 (J/K · mol)	– 3 (1)	38 (10)	– 42 (7)	+ 3 (4)

¹⁾ Für die untersuchten Protonierungsgleichgewichte im stark sauren Milieu wäre die Aciditätsfunktion H_+'' anzuwenden; leider sind für diese Funktion und auch für die Aciditätsfunktion H_0'' für HCl/Methanol/Wasser keine Daten referiert. Man findet bei **5** als Steigung n in (1) für die Stufe im stark sauren Medium $n = 1,9$ bezüglich H_0 in Wasser [17], $n = 1,65$ bezüglich H_0 in 61proz. Methanol/Wasser [18] und $n = 1,4$ bezüglich H_0'' in Wasser [19]. Überträgt man die relative Steigung n von H_0 in Wasser zu H_0 in Methanol/Wasser auf den Wert für H_0'' in Wasser, so findet man $n \approx 1,2$, was nahe am geforderten Wert $n = 1,0$ liegt. Daher wurden – in Ermangelung besserer Werte – für die Auswertung der Stufen in HCl/Methanol/Wasser die H_0'' -Werte für HCl in Wasser [19] benutzt.

Tabelle 2. Gleichgewichtskonstanten der Verbindungen **5** und **6** bei 25° in 64proz. Methanol/Wasser (Gew./Gew.) ($\mu = 0,01\text{ M}$) (bzw. 64proz. Methanol/wässrige Salzsäure (Gew./Gew.), $\mu > 0,01\text{ M}$)

	5		6
$pK''' \approx pK_R^* +$	$12,30 \pm 0,10$	$pK_{RH}^* +$	$9,05 \pm 0,05$
$pK_2^{''*}$	$2,80 \pm 0,05$		
$pK_3^{''*}$	$- 2,45^1)$	pK_{12}^*	$- 2,70^1)$
$(pK_3^{''*}(\mathbf{4b})):$	$- 2,40^1))$		

Nach den obigen Ausführungen zu (**5**), (**6**) und (**16**) entspricht die Konstante K_2^* von **4b** und **4c** und $K_2^{''*}$ von **5** angenähert der Konstanten K_9 in *Schema 4*.

Legt man für das 2-Phenyl-1,3-*H*-benzimidazolium-Ion einen pK -Wert von 5,23 (in Wasser bei 25°) [21] zugrunde und berücksichtigt den Mediumeffekt [22] ($-0,8$ bis $-1,0$) und die Substituenteneffekte (Xanthylum- und Sulfogruppe), so kommt man zu pK^* -Werten, die den gefundenen (2,80 und 2,09) ungefähr entsprechen. Auch $\Delta H^\circ = 27,4\text{ kJ/mol}$ (6,55 kcal/mol) und $\Delta S^\circ = 38\text{ J/K} \cdot \text{mol}$ (9 cal/K · mol) für K_2^* von **4b** haben die gleiche Grössenordnung, wie sie z. B. für substituierte Aniline im gleichen Medium gefunden wird [23].

Die Gleichgewichtskonstanten K_1 und K_9 sollten vom Modell her von ähnlicher Grössenordnung sein. Mit $K_1^* \approx K_1/K_7 = 1,4 \cdot 10^{-6}\text{ mol/l}$ und $K_2^* \approx K_9 = 1,6 \cdot 10^{-3}\text{ mol/l}$ (für **4b** bei 25°) wird K_7 zu etwa 10^1 bis 10^3 errechnet, d. h. $K_7 \gg 1$, so dass zusammen mit den obigen Ausführungen zu K_2^* die vereinfachenden Annahmen zu (**5**), (**6**) und (**16**) gerechtfertigt erscheinen. Die Messungen an **6** bestätigen es.

Aus den Messungen an **5** und **6** ergeben sich auch die Gleichgewichtskonstanten der Carbinolbildung $K_R^* + \approx 5 \cdot 10^{-13}\text{ mol/l}$ und $K_{RH}^* = 9 \cdot 10^{-10}\text{ mol/l}$ (vergleichbar mit dem Wert für Pyronin G: $pK_R + = 11,55$ in Wasser bei 25° [24]) und Hinweise auf die Grösse von K_{12}^* ($K_{12}^* \geq 500\text{ mol/l}$ bezüglich $H_0^{''1}$).

Leider lassen sich die kinetischen Messungen an **1b–4b** nicht auswerten, da die Spiranringöffnungsreaktion bei 25° in Methanol/Wasser bereits zu schnell ($\tau < 10\text{ ms}$) für die «Stopped-Flow»-Methode war.

Über die Grösse der Konstanten K_2 , K_3 und K_4 lässt sich aus den Messungen nichts aussagen. Als Vergleichsdaten kann man die für 3,6-Bis(dimethylamino)-xanthen ($pK^* = 4,1/2,5$) und 2,2-Bis(p-dimethylaminophenyl)-2-*H*-naphtho[1,8-*bc*]-furan ($pK^* = 3,47/2,46$ [4]) unter gleichen Bedingungen (25°, $\mu = 0,01\text{ M}$, 64proz. Methanol/Wasser) gemessenen Konstanten der Erst- und Zweitprotonierung heranziehen. Die pK^* -Werte können dann zu 3,5 bis 4,0 (pK_2^*), 3,0 bis 3,5 (pK_3^*) und 2,5 (pK_4^*) geschätzt werden.

Abschliessend soll darauf hingewiesen werden, dass die Verbindungen **1b** und **1c** einen deutlichen Kryochemie-Effekt [2–4] zeigen: Kühlt man eine farblose oder nur schwach gefärbte Lösung von $pH^* 7$ ab, so wird die Farbe durch Verschiebung der Gleichgewichte (*Schema 4*) zunehmend intensiver.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Mikroheiztisch (*Reichert*, Wien) bestimmt und sind korrigiert. Elementaranalysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der Firmen *Ciba-Geigy AG* und *Sandoz AG* ausgeführt. Die Aufnahme der ^1H -NMR.-Spektren erfolgte auf den Geräten *Bruker* WH-90 und *Varian* A-100; Angaben in ppm (interner Standard: Tetramethylsilan). IR.-Spektren wurden auf einem Gerät *Perkin-Elmer* 337 im Kaliumbromid-Pressling registriert; Angabe in cm^{-1} . Für die Massenspektren stand ein *Hitachi-Perkin-Elmer* RMU-7-Gerät zur Verfügung. Säulenchromatographische Trennungen erfolgten an Kieselgel 60 SC *Merck* 0,063–0,20 mm. Die kinetischen Messungen wurden mit der *Aminco-Morrow*-Stopped-Flow-Apparatur durchgeführt; dazu wurden die Pufferlösungen und die Lösung der Spiran-Verbindung in der jeweils doppelten Endkonzentration vorgelegt, temperiert und nach dem Mischvorgang die Transmissionsabnahme photometrisch verfolgt und auf dem Kathodenstrahl-Oszillographen *Tektronix* Typ RM 564 registriert. pH*-Werte wurden nach [16] [25] mit einer Glaselektrode Typ EA 147 und dem Digital-pH-Meter E 532 (*Metrohm*), geeicht gegen wässrige Standardpuffer nach *Bates* [26], bestimmt und nach (18) [27] mit $\delta = 0,15$ [16] korrigiert.

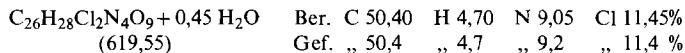
$$\text{pH}^* = \text{pH}_{\text{gemessen}} - \delta \quad (18)$$

Für spektroskopische Messungen wurden die Puffergemische nach *Perrin* [20] ($\mu = 0,01\text{M}$) verwendet. Die Aciditätskonstanten wurden nach (1) und die thermodynamischen Grössen ΔH^0 und ΔS^0 nach (19) (*van't Hoff-Gibbs-Helmholtz*-Gleichung)

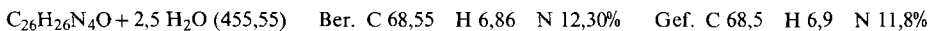
$$\Delta G^0 = -RT \ln K = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (19)$$

mit Hilfe eines programmierbaren Rechners *Compucorp* 145-E (interne Rechenprogramme «pK-Werte») berechnet. Für die Messungen wurden Methanol («*Uvasol*») und Puffersubstanzen (zur Analyse) der Firma *Merck* verwendet.

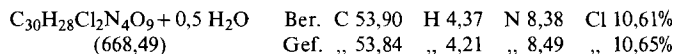
3,6-Bis(dimethylamino)-9-[2-(imidazolin-2-*io*)phenyl]-xanthyliumdiperchlorat (**4a**). Ein Gemisch aus 570 mg (3,3 mmol) 5*H*-[2]-Imidazolino[2,1-*a*]isoidolin-5-on (**7**) [8], 910 mg (6,6 mmol) 3-(*N,N*-Dimethylamino)-phenol und 500 mg wasserfreiem Zinkchlorid wurde 90 Min. unter Rühren auf 180° erhitzt, die erstarrte Schmelze in Chloroform/Methanol 1:1 aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von 10 g Kieselgel zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde auf eine Säule von 60 g Kieselgel (desaktiviert mit 10% Wasser) aufgebracht und mit Essigester eluiert. Nach dem Eindampfen kristallisierten 210 mg (10%) grün glänzende Kristalle aus Methanol/Perchlorsäure nach Zusatz von Äther. Smp. 212° (Zers.). – IR.: 3340 (NH), 2930, 2870, 2815 (N–CH₃), 1100 (Perchlorat, 1190 (C–O–C).



3',6'-Bis(dimethylamino)-*spiro*[5*H*-[2]imidazolino[2,1-*a*]isoidolin-5,9'-xanthen] (**1a**). Eine methanolische Lösung von **4a** wurde bis zur Entfärbung mit wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt und nach Wasserzusatz filtriert. Gelblich-weiße Kristalle aus Aceton/Wasser, zersetzlich. Nach Trocknung ($80^\circ/10^{-2}$ Torr) Smp. 193–198°. – IR.: 2920, 2875, 2805 (N–CH₃), 1120 (C–O–C). – MS.: 410 (100, M^+), 368 (79, $M^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 205 (36, $M^{2+/-}$)



3,6-Bis(dimethylamino)-9-[2-(benzimidazol-2-*io*)phenyl]xanthyliumdiperchlorat (**4b**). Ein Gemisch aus 1,10 g (5 mmol) 7*H*-Isoidolino[2,1-*a*]benzimidazol-7-on (**8**) [9], 1,38 g (10 mmol) 3-(*N,N*-Dimethylamino)-phenol und 1,00 g wasserfreiem Zinkchlorid wurde 90 Min. auf 200–210° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde in Methanol aufgenommen, mit festem Natriumhydroxid verrührt und das Zinkhydroxid durch Zentrifugieren abgetrennt. Das Zentrifugat wurde nach Zugabe von 10 g Kieselgel zur Trockne eingedampft, der pulverförmige Rückstand auf eine mit 60 g Kieselgel beschickte Säule aufgetragen und mit Essigester eluiert. Nach dem Eindampfen kristallisierte aus Methanol/Perchlorsäure 1,00 g (30%) **4b**. Die grün glänzenden Kristalle zerfielen beim Trocknen ($100^\circ/10^{-2}$ Torr) zu einem Pulver. Smp.: 260° (Zers.). – IR.: 2925, 2870, 2810 (N–CH₃), 1190 (C–O–C), 1090 (Perchlorat).



3',6'-Bis(dimethylamino)-spiro[7H-isoindolino[2,1-a]benzimidazol-7,9'-xanthen] (**1b**). Das in Methanol gelöste Diperchlorat **4b** wurde bis zur Entfärbung tropfenweise mit 2N NaOH versetzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde filtriert und der Rückstand aus Propanol/Methanol 2:1 unter Zusatz von stark verd. Natriumcarbonat-Lösung rekristallisiert. Feine weisse Nadeln, Smp. 272–273° (nach Trocknung bei 140°/10⁻² Torr). – IR.: 2890, 2850, 2800 (Aryl-NCH₃), 1115 (C–O–C), 755, 745 (o-disubst. Aromat). – MS.: 458 (100, M⁺), 229 (8, M²⁺).

C₃₀H₂₆N₄O (458,55) Ber. C 78,57 H 5,72 N 12,22% Gef. C 78,3 H 5,7 N 12,4%

3',6'-Bis(dimethylamino)-2(3')-natriumsulfonato-spiro[7H-isoindolino[2,1-a]benzimidazol-7,9'-xanthen] (**1c**). Ein Gemisch aus 400 mg (0,87 mmol) **1b** und 4 ml Schwefelsäuremonohydrat wurde 7 Std. auf 110° erhitzt, anschliessend in Eiswasser gegossen, mit Natriumcarbonat neutralisiert und im Extraktor mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Eindampfen der Chloroformphase wurde das Rohprodukt an 30 g Kieselgel mit Essigester von nicht umgesetztem **1b** befreit. **1c** wurde mit Aceton/Methanol eluiert, das Lösungsmittel eingedampft, der Rückstand in verdünnter, wässriger Natriumcarbonat-Lösung aufgelöst, das Produkt durch Zusatz von Natriumchlorid ausgefällt, zentrifugiert, 2mal mit wenig Wasser gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet: 380 mg (78%) hygroskopische, rot angefärbte Kristallkonglomerate. Smp. > 350°. – IR.: 2895, 2855, 2800 (Aryl-NCH₃), 1220, 1185, 1083, 1030 (–SO₃Na [28] [29]), 1115 (C–O–C), 640 (C–S).

C₃₀H₂₅N₄O₄SNa + 1,5 H₂O Ber. C 61,32 H 4,80 N 9,54 S 5,46%
(587,61) Gef. „ 61,2 „ 4,9 „ 9,7 „ 5,4 %

3,6-Bis(dimethylamino)-9-[2-(1-methylbenzimidazol-2-yl)phenyl]-xanthyliumperchlorat (**5**). Die Lösung von 155 mg (0,33 mmol) **1b** in 25 ml über Natrium getrocknetem Toluol wurde langsam innert 5 Min. mit 7 Tropfen einer Lösung frisch destillierten Methylfluorosulfonates in 5 ml Toluol versetzt. Der Niederschlag wurde nach 10 Min. abfiltriert, in Acetonitril aufgenommen, die Lösung auf mehrere PSC-Kieselgelplatten Merck aufgetragen (ca. 20 mg Rohprodukt pro Platte) und mit Methanol/Eisessig 2:1 entwickelt. Die Frontzone wurde im Heisseextraktor mit Acetonitril extrahiert, die Lösung filtriert, eingedampft und wiederholt aus Methanol/Natriumperchlorat umkristallisiert. Die grün glänzenden Kristalle wurden bei 120°/10⁻² Torr getrocknet. – IR.: 2920, 2855, 2800 (N–CH₃), 1192 (C–O–C), 1090 (Perchlorat).

C₃₁H₂₉ClN₄O₅ + 1,25 H₂O Ber. C 62,52 H 5,33 N 9,41 Cl 5,95 H₂O 3,78%
(595,56) Gef. „ 62,75 „ 5,09 „ 9,56 „ 5,64 „ 3,72%

3,6-Bis(dimethylamino)-9-[2-(1,3-dimethylbenzimidazol-2-yl)phenyl]-xanthyliumdiperchlorat (**6**). Die Lösung von 60 mg **1b** in 10 ml techn. Acetonitril wurde mit einem Überschuss an p-Toluolsulfonsäuremethylester und Diisopropyläthylamin 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde abgekühlt, mit 1 ml konz. Perchlorsäure versetzt, das Rohprodukt mit Äther ausgefällt und abfiltriert. Aus dem Rückstand wurde mit wenig Aceton der Farbstoff **6** herausgelöst. Die Lösung wurde auf 100 g Kieselgel mit einer 0–Iproz. Natriumbromid-Lösung in Methanol chromatographiert (Natriumbromidkonzentration graduell von 0 auf 1% gesteigert). Die Mischfraktionen wurden erneut chromatographiert. Die reinen Fraktionen von **6** wurden eingeeengt, das Natriumbromid durch Zusatz von viel Chloroform ausgefällt und abfiltriert. Nach dem Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand aus Methanol und Perchlorsäure durch Zugabe von Äther kristallisiert. Lange, grün glänzende Nadeln, die beim Trocknen (145°/10⁻² Torr) zu Pulver zerfielen. – IR.: 2930, 2865, 2815 (N–CH₃), 1188 (C–O–C), 1090 (Perchlorat).

C₃₂H₃₂Cl₂N₄O₉ + 1,0 H₂O Ber. C 54,47 H 4,86 N 7,94 Cl 10,05%
(705,55) Gef. „ 54,43 „ 4,75 „ 9,93 „ 10,00%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Garner, Rep. Progr. appl. Chemistry 1972, 135; ibid. 1973, 148.
- [2] U. Krüger, Diplomarbeit, Universität Marburg 1969.
- [3] U. Krüger, Dissertation, Universität Basel 1971; Ger. Offen. 2061601 v. 1.7.1971.
- [4] A. Egger, Dissertation, Universität Basel 1974.

- [5] a) *Nisso Kako Co. Ltd.*, Jap. Pat. 7229662-R; b) *Shin Nisso Kako KK*, Jap. Pat. 51054-623; c) *Asahi, Dow KK*, Jap. Pat. 52145-232; d) *Nisso Kako Co.*, Belg. Pat. 804373.
- [6] *K.-H. Knauer & R. Gleiter*, *Angew. Chem.* 89, 116 (1977).
- [7] *H. R. Schweizer*, in «Künstliche organische Farbstoffe», Springer-Verlag, Berlin 1964.
- [8] *W. Metlesies, T. Anton, M. Chaykovsky, V. Toome & L. H. Sternbach*, *J. org. Chemistry* 33, 2874 (1968).
- [9] *Ph. R. Young*, *J. heterocyc. Chemistry* 9, 371 (1972).
- [10] Analog zu *A. I. Vogel*, in 'A Textbook of Practical Organic Chemistry', 3rd. Ed., Longmans, London 1962, S. 577.
- [11] *N. A. Evans*, *J. Soc. Dyers & Colorists* 1970, 174.
- [12] *A. Albert & E. P. Sergeant*, 'Determination of Ionization Constants', 2nd Ed., Chapman & Hall, London 1971, Kap. 4, S. 44ff.
- [13] *C. L. de Ligny, P. F. M. Luykx, M. Rehbach & A. A. Wienecke*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 79, 699 (1960); *M. Paabo, R. A. Robinson & R. G. Bates*, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 415 (1965).
- [14] *H. Jakobi & H. Kuhn*, *Z. Elektrochem.* 66, 49 (1962).
- [15] *Ch. Wha Pyun*, *J. chem. Educ.* 48, 149 (1971); *H. Mauser*, «Formale Kinetik», Berthelsmann Universitätsverlag, Düsseldorf 1974, S. 124.
- [16] *C. L. De Ligny & M. Rehbach*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 79, 727 (1960); *W. J. Gelsema, C. L. De Ligny & H. A. Blijleven*, *ibid.* 86, 852 (1967); *R. G. Bates, M. Paabo & R. A. Robinson*, *J. phys. Chemistry* 67, 1833 (1963).
- [17] *M. A. Paul & F. A. Long*, *Chem. Rev.* 57, 1 (1957).
- [18] *K. Unverferth, D. Zschiesche & K. Schwetlick*, *Z. physik. Chem. Leipzig* 247, 302 (1971).
- [19] *E. M. Arnett & G. W. Mach*, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 2671 (1964); *ibid.* 88, 1177 (1966).
- [20] *D. D. Perrin*, *Austral. J. Chemistry* 16, 572 (1963).
- [21] *H. Walba & R. Isensee*, *J. org. Chemistry* 26, 2789 (1961).
- [22] *H. Ohtaki & N. Tanaka*, *J. phys. Chemistry* 75, 90 (1971).
- [23] *P. Letellier, R. Gaoriaud & R. Schaal*, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. Sér. C* 271, 1208 (1970).
- [24] *K. Fujiki, Ch. Iwanaga & M. Koizumi*, *Bull. chem. Soc. Jap.* 35, 185 (1962).
- [25] *M. Alfenaar & C. L. De Ligny*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 86, 1185 (1967); *A. van Veen, A. J. Hoefnagel & B. M. Wepster*, *ibid.* 90, 289 (1971); *R. F. Cookson*, *Chem. Rev.* 74, 5 (1974).
- [26] *R. G. Bates*, *J. Res. Nat. Bur. Stand.* 66A, 197 (1962).
- [27] *R. G. Bates*, 'Determination of pH', 2nd Ed., Wiley & Sons, New York-London 1973, S. 244ff.
- [28] *L. J. Bellamy*, in 'The Infrared Spectra of Complex Molecules', 3rd Ed., Chapman & Hall, London 1975.
- [29] *S. Detoni & D. Hadzi*, *Spectrochim. Acta* 11, 601 (1957).