

Über Cyaninfarbstoffsynthesen. III.¹⁾ Konstitution des Farbstoffes, der bei der Kondensation von N,N-Dimethylthiopropionamid-S-phenacylbromid mit Salicylaldehyd entsteht

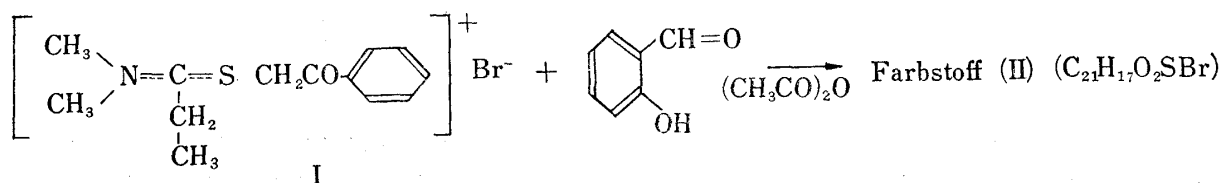
HIROYOSHI YAMAGUCHI

Forschungslaboratorium der Konishiroku Photoindustrie AG.²⁾

(Eingegangen am 17. Juli 1967)

Wenn N,N-Dimethylthiopropionamid-S-phenacylbromid mit Salicylaldehyd in Acetanhydrid umgesetzt wird, so entsteht ein unbekannter roter Farbstoff. Bei der Ermittlung zeigte es sich, daß es sich um [Benzo-3-methyl- α -pyranyl-(2)]-[5-phenyl-1,3-oxathiolium]-methyl-methin-bromid handelt.

Wie bereits kurz mitgeteilt wurde,³⁾ setzt sich N,N-Dimethylthiopropionamid-S-phenacylbromid (I) beim Erwärmen in Acetanhydrid glatt mit Salicylaldehyd zu einem unbekanntem, roten Farbstoff (II) um. Der Farbstoff schmilzt nicht bis 300°. Er ist in Methanol mit roter Farbe löslich. Die Lösung zeigt ein Absorptionsmaximum bei 512 m μ mit Schultern bei 480 m μ und 540 m μ . Die Analyse ergab ein Atomverhältnis von C₂₁H₁₇O₂S Br. II enthält keinen Stickstoff. Damit zeigt sich, daß die C-N Bindung in I bereits bei der Umsetzung gelöst und die Dimethylaminogruppe abgespalten wurde.



Schema 1

Wenn die Umsetzung dieser zwei Komponenten, I und Salicylaldehyd, in Acetanhydrid unter Abspaltung der Dimethylaminogruppe in Mol-Verhältnis 1:1 verlaufen wäre, sollte die Kohlenstoffatomzahl in II 18 sein. II enthält jedoch 21 Kohlenstoffatome. Die Herkunft der drei übrigen Kohlenstoffatome war anfangs nicht klar. Man konnte vermuten, daß diese drei Kohlenstoffatome vom Lösungsmittel, bzw. Acetanhydrid stammen. Wenn diese Reaktion aber in Propionsäureanhydrid statt Acetanhydrid durchgeführt wird, so erhält man ebenfalls goldglänzende, rote Tafeln, deren Identität mit II sich durch Kongruenz der IR-Spektren erwies. Damit war ausgeschlossen, daß diese drei Kohlenstoffatome vom Lösungsmittel stammen konnten. Da im IR-Spektrum von II keine C=O oder -OH Banden mehr vorkommen, müssen die C=O Gruppen und die OH Gruppe im Ausgangsmaterial I und im Salicylaldehyd reagiert haben und nicht mehr als C=O oder -OH vorliegen.

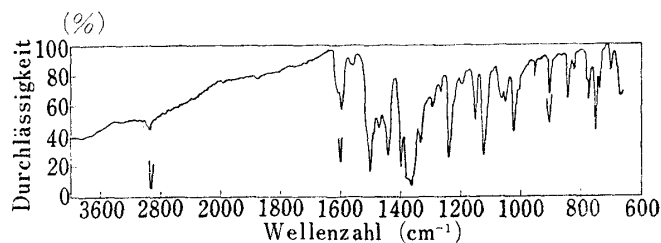


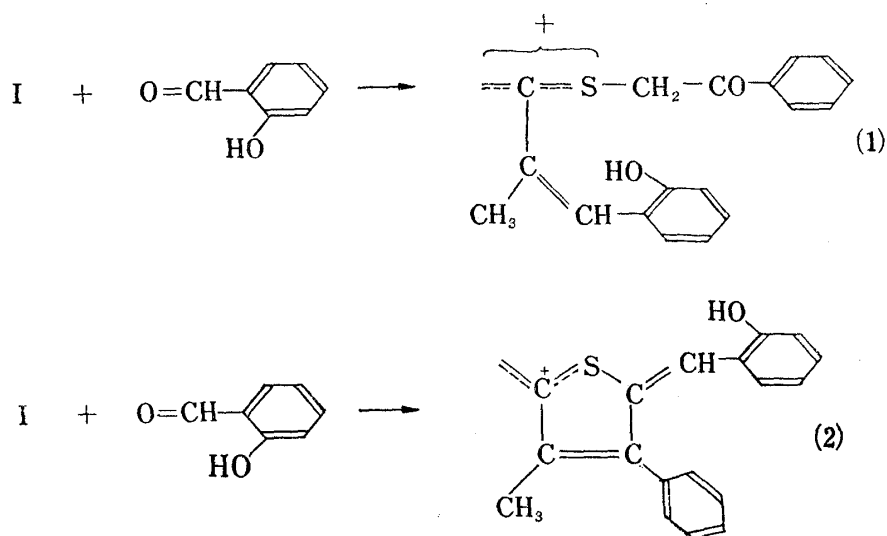
Abbildung 1. IR-Spektrum von II (KBr)

1) Serie II. Lit. 3).

2) Standort: 6838 Hino, Hino-Shi, Tokyo.

3) H. Yamaguchi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 16, 448 (1968).

Im NMR-Spektrum von II wurden außer aromatischen Protonensignalen zwei benachbarte Signale bei 7.22τ (Singlett) und 7.19τ (Singlett) beobachtet. In diesem Spektrum fehlten die gekoppelten Banden der Äthylgruppe. Nach der Konstitution von I könnten sowohl die CH_2 -Gruppe in C_2H_5 als auch die CH_2 -Gruppe zwischen Schwefelatom und Carbonylgruppe reagieren. Das NMR-Spektrum zeigte, daß die Äthylgruppe in I im Farbstoff (II) nicht unverändert bestehen bleibt, sondern daß an der CH_2 -Gruppe im Äthylrest von I eine Umsetzung erfolgt. Dafür gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder setzt sich die $\text{C}=\text{O}$ Gruppe des Salicylaldehyds mit der CH_2 -Gruppe in C_2H_5 (Gleichung 1) oder mit der CH_2 -Gruppe zwischen S-Atom und Carbonyl um (Gleichung 2), wobei gleichzeitig eine innermolekulare Kondensation unter Bildung eines Thiophenrings stattfindet.



Schema 2

Suspendiert man den Farbstoff (II) in Methanol und gibt man unter Rühren tropfenweise Natronlauge zu, so lösen sich die roten Kristalle bald auf und die zuerst rote Lösung entfärbt sich völlig. Aus dieser klaren Lösung scheiden sich die Kristalle (III) bald ab. Man kann sie aus Methanol als weiße Säulen umkristallisieren. Ihr Schmelzpunkt liegt bei $119\text{--}120^\circ$. Die Analyse entspricht der Formel $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$.

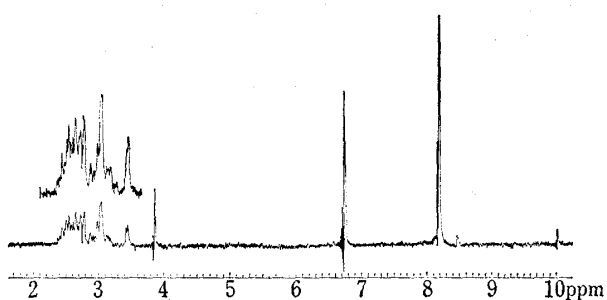
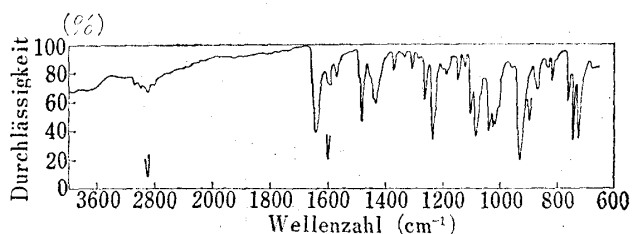
Abbildung 2. NMR-Spektrum von III (CDCl_3)

Abbildung 3. IR-Spektrum von III

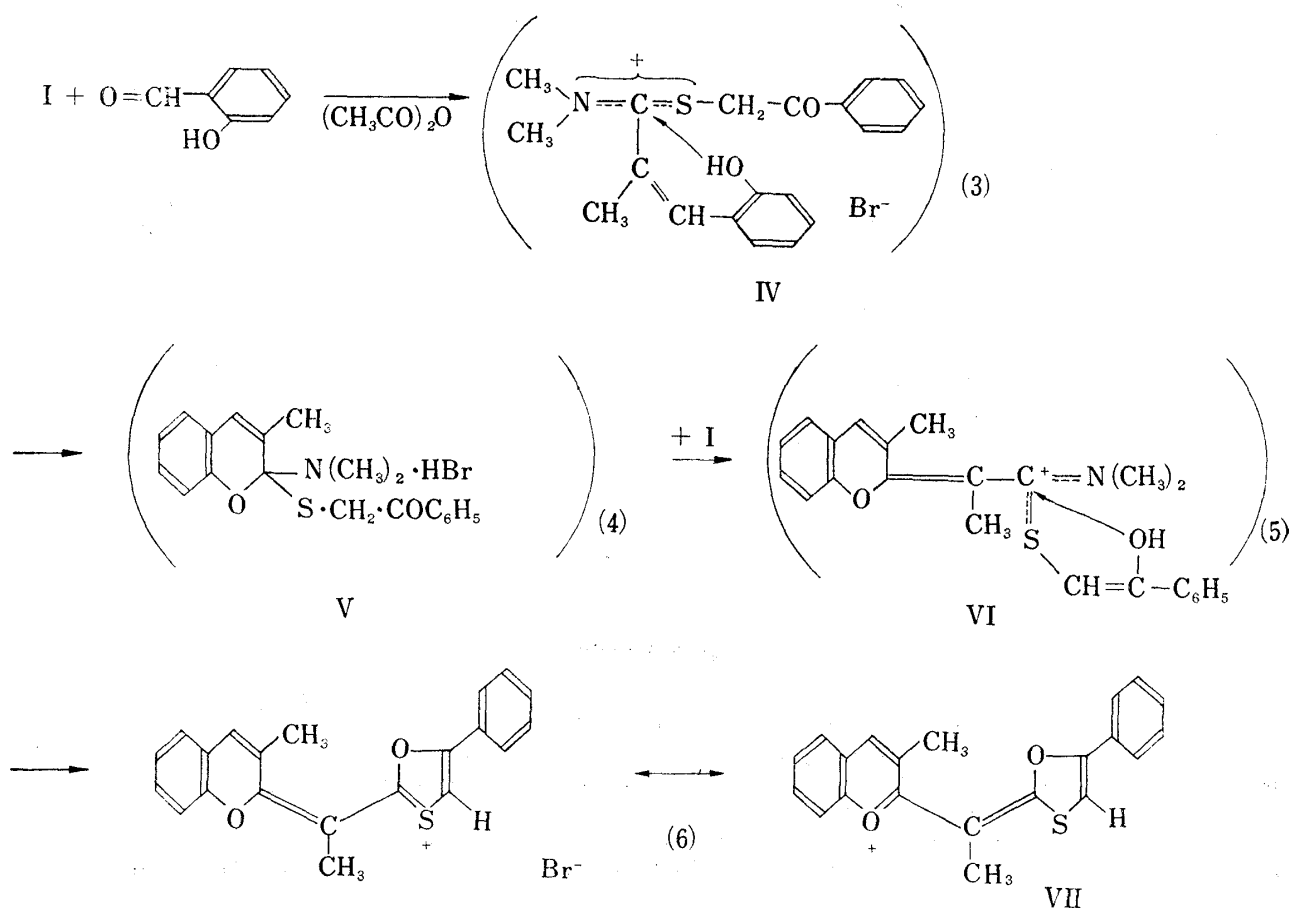
Im NMR-Spektrum von III waren außer den aromatischen Protonen im Bereich $3.5\text{--}2.3\tau$ drei Signale bei 8.18τ (6H), 6.74τ (3H) und 3.85τ (1H) zu erkennen. Die zwei Signale bei 6.74τ und 3.85τ schienen zuerst von Kristallmethanol herzurühren. Aber nach dem völligen Trocknen oder Umkristallisieren aus Äthanol blieben sie unverändert. Wenn man außerdem II in Äthanol statt Methanols mit Natronlauge versetzte, erhielt man ein gelbliches Öl, in dessen NMR-Spektrum das bei 6.74τ liegende Signal in III fehlte. Statt dessen waren die gekoppelten Banden der Äthylgruppe zu erkennen. Aus den oben beschriebenen Versuchen läßt sich ersehen, daß es in III eine Methoxygruppe gibt, die aus Methanol durch eine Reaktion bei Zugabe von

Natronlauge stammt. Versetzte man die Acetonitril-Lösung von III tropfenweise mit Bromwasserstoffsäure, so wurde die farblose Lösung sofort tiefrot und bald schieden sich rote Kristalle aus. Durch die Kongruenz der IR-Spektren wurden sie als der Farbstoff (II) identifiziert. Ganz analog kann man Jodid und Perchlorat von (II) herstellen.

Im IR-Spektrum von III erschien eine ziemlich starke Bande im Doppelbindungsbereich bzw. bei 1648 cm^{-1} . Im Versuch mit LiAlH_4 oder NaBH_4 wurde immer das Ausgangsmaterial (III) zurückgewonnen. Mit KMnO_4 wurde III bei Raumtemperatur glatt oxidiert. Aus den Reaktionsprodukten erhielt man Benzoesäure. Wenn eine Zinkstaubdestillation mit dem Farbstoff (II) unter Argon durchgeführt wurde, so erhielt man fast farbloses Öl, das durch sein IR-Spektrum und 2,4-Dinitrophenylhydrazon als Acetophenon identifiziert wurde. In einem Versuch zur Deschwefelung mit Raney-Nickel wurde auch Acetophenon erhalten. Nach diesen Versuchsergebnissen und der IR-Bande in III muß man annehmen, daß es sich um eine C=C Bindung handelt, die zu einem Phenylrest in konjugierter Stellung steht. Vermutlich befindet sich die C=C Bindung im Farbstoff (II) als ein Teil eines aromatischen Ringes, wobei keine Bande im Doppelbindungsbereich im IR-Spektrum zu erkennen ist. Aber in III ist das konjugierte System in II aufgespalten und von der auftretenden C=C Doppelbindung erscheint eine Bande bei 1648 cm^{-1} . Nach den oben beschriebenen Versuchen läßt sich

vermuten, daß eine Phenylgruppe in III folgendermaßen gebunden ist: $\text{Q}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ (Q; ein Atom außer Kohlenstoff)

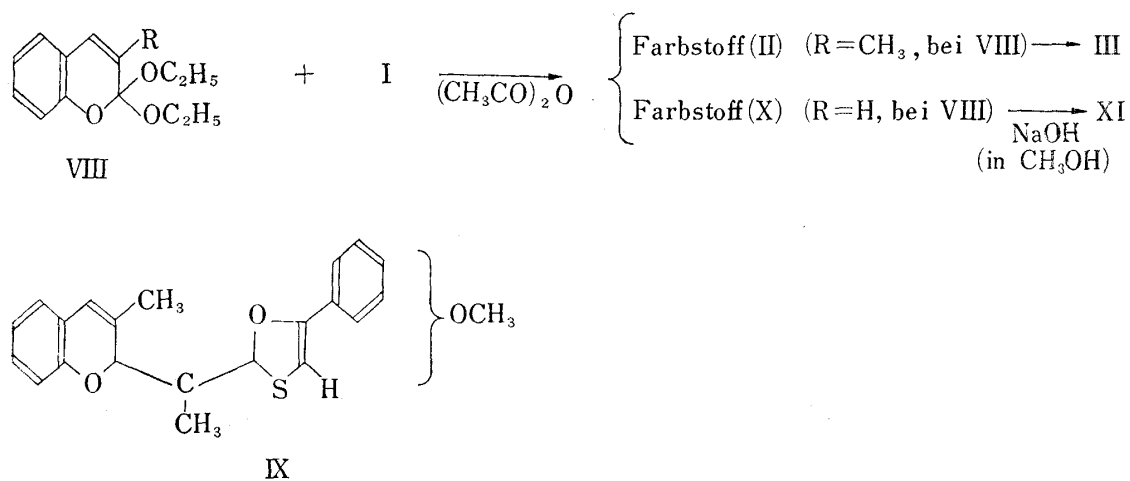
Von den erwähnten beiden Reaktionsmöglichkeiten ist die nach Gleichung 1, d.h. die Kondensation des Salicylaldehyds mit der Äthylgruppe in I die wahrscheinlichere. In der primären Reaktionsstufe sollte in dem angenommenen Zwischenprodukt (IV) ein Ringschluß-



Schema 3

reaktion über den Sauerstoff mit dem leicht positiven zentralen Kohlenstoffatom stattfinden (Gleichung 4). Dieses Zwischenprodukt (V), 3-Methyl-cumarin-S,N-acetal, konnten wir nicht isolieren, aber aus seiner Konstitution läßt sich eine sehr starke Reaktionsfähigkeit erwarten. Nach unserer Vermutung sollte sich V sofort mit dem zweiten Molekül von I unter Abspaltung von Dimethylamin und ω -Mercaptoacetophenon umsetzen (Gleichung 5) und nach anschließender Abspaltung vom Dimethylamin von VI einen unsymmetrischen Monomethin-farbstoff (VII) geben (Gleichung 6).

Um diese Vermutung synthetisch zu beweisen, wurde 3-Methyl-cumarindiäthylacetal (VIII, R=CH₃) nach Meerwein⁴⁾ hergestellt und mit I in Acetanhydrid mit einer Spur von *p*-Toluolsulfonsäure bei 85° erwärmt. Aus der tiefrot gefärbten Lösung schieden sich goldglänzende rote Kristalle aus. Das IR-Spektrum dieses Farbstoffs stimmte mit dem von II völlig überein. Daher ist mindestens die linke Hälfte der Struktur (VII) schlüssig bewiesen. Für die rechte Hälfte, ein bis heute noch nicht bekanntes Ringsystem, 5-Phenyl-1,3-Oxathio-*lium*, können wir den Beweis noch nicht synthetisch erbringen, aber nach den oben beschriebenen Versuchen und der Kenntnis der Struktur der Ausgangsmaterialien haben wir daran keinen Zweifel. Nach der Konstitution von (II) bzw. (VII) kann man III als IX formulieren. Die genaue Stellung der Methoxygruppe in IX können wir noch nicht feststellen. Wenn III die Konstitution (IX) hat, sollte das Signal bei 8.18 τ (6H) in NMR-Spektrum (Abb. 2) von der zufälligen Übereinstimmung der beiden Methyl-Signale stammen. Um diese Vermutung zu beweisen, wurde Cumarin-diäthylacetal⁴⁾ (VIII, R=H) mit I in Acetanhydrid umgesetzt. Bei der nach dem fast gleichen Verfahren gewonnenen Verbindung (XI) erschienen im Methylbereich seines NMR-Spektrums zwei Signale bei 8.08 τ und 6.67 τ mit fast gleichen Intensitäten. Daher sollte das bei 8.18 τ im NMR-Spektrum von III erscheinende Signal eigentlich von zwei Methylsignalen stammen und III die angegebene Konstitution haben. Weitere Ergebnisse aus dem Arbeitsgebiet werden in der folgenden Mitteilung beschrieben.



Experimentelles

Die Schmelzpunkte, die alle mit dem Yanagimoto-Mikroschmelzpunktmessungsapparat bestimmt wurden, sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Nihon-Bunko-Spektrophotometer, Modell DS-301 aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät JNM 3H-60 (Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd) oder Varian A-60 aufgenommen.

Farbstoff (II)—Die Herstellung des Farbstoffs (II) wurde bereits in der Mitteilung II³⁾ beschrieben. *Analyse*: Gef. (Lit. 3). Ber. als C₂₁H₁₇O₂SBr. C, 61.02; H, 4.63; N, 0.00; S, 7.76; Br, 19.33. NMR (CF₃-

4) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, und G. Stopp, *Ann. Chem. Liebigs*, **641**, 1.

COOH), mit $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ als innerem Standard. Singlett (3H) bei 7.22 τ , Singlett (3H) bei 7.19 τ , Multiplett (11H) im Bereich von 2.6—2.0 τ .

Die Umsetzung von I mit Salicylaldehyd in Propionsäureanhydrid—3.16 g (0.01 Mol) I, 1.22 g (0.01 Mol) Salicylaldehyd wurden zu 15 ml Propionsäureanhydrid gegeben und auf dem Wasserbad bei 90° erwärmt. Die Lösung färbte sich sofort tiefrot und die roten Kristalle schieden sich bald aus. Nach fünf Min. wurde die Lösung abgekühlt. Das Produkt wurde abgesaugt und mit Methanol und Äther gut gewaschen. Ausbeute 0.50 g. Goldglänzende rote Tafeln schmelzen nicht bis 300°. Sein IR-Spektrum stimmte mit dem von II völlig überein.

Darstellung von III—2.0 g II wurden in 100 ml MeOH suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit 5% NaOH-Lösung versetzt. Die rote Lösung entfärbte sich sofort und die Kristalle von II wurden bald aufgelöst. Die entstehende farblose Lösung wurde abfiltriert. Beim Stehenlassen schieden sich weiße Säulen aus. Diese konnte man aus Methanol umkristallisieren. Schmp. 119—120°. Ausbeute 1.7 g. Ließ man die Kristalle an der Luft stehen, so färbte sich ihre Oberfläche allmählich hellrot. *Analyse.* Gef. C, 72.12; 72.07, H, 5.35, 5.65, S, 8.94, O, 13.07, 13.11. Ber. als $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ C, 72.50, H, 5.53, S, 8.80, O, 13.17.

Farbstoff (II) aus III—0.35 g III wurden in 20 ml CH_3CN gelöst und unter Rühren mit 20% HBr-Lösung tropfenweise versetzt. Die Lösung schlug sofort nach tiefrot um. Aus der Lösung schieden sich rote Kristalle aus. Die Ausbeute betrug 0.26 g. Das IR-Spektrum stimmte mit dem von II völlig überein.

Perchlorat von II—0.18 g III wurden in 18 ml CH_3CN gelöst und unter Rühren mit 30% HClO_4 -Lösung tropfenweise versetzt. Aus der tiefrot gefärbten Lösung schieden sich rote Tafeln aus. Das Produkt wurde mit MeOH und Äther gut gewaschen. Nach dem Trocknen betrug die Ausbeute 0.1 g. Es schmilzt bis 300° nicht.

Versuche zur Reduktion von III—i) Mit NaBH_4 : 0.3 g von III wurden in 40 ml MeOH suspendiert. Dann wurden unter Rühren 0.1 g NaBH_4 bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt, dabei wurde aber keine Veränderung beobachtet. Die Lösung wurde dann auf dem Wasserbad für 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus MeOH wurden 0.18 g weiße Kristalle, mit einem Schmp. 119—120° erhalten. Nach dem IR-Spektrum ist es das Ausgangsmaterial III.

ii) Mit LiAlH_4 —0.2 g LiAlH_4 wurden in 17 ml absol. Äther gelöst. In die Lösung wurde 0.7 g III in 25 ml absol. Äther tropfenweise unter Eiskühlung zugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zersetzung von LiAlH_4 mit H_2O und verd. H_2SO_4 wurde die Lösung ausgeäthert und mit K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurden weiße Kristalle erhalten. Ausbeute 0.5 g (aus Methanol). Schmp. 118—119°. Nach dem IR-Spektrum ist es wiederum das Ausgangsmaterial III.

Oxidation von III mit KMnO_4 —1.7 g III wurden in 50 ml Aceton gelöst und unter Rühren mit einer 5%igen wäßrigen Lösung von KMnO_4 tropfenweise bei Raumtemperatur versetzt. Als die Farbe von KMnO_4 nicht mehr verschwand, wurde das ausgeschiedene MnO_2 abfiltriert. Aus dem Filtrat wurden Aceton und Wasser unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben und mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach der Extrahierung mit Äther, Trocknung mit CaCl_2 und Abdestillieren des Äthers erhielt man weiße Kristalle (Schmp. 113—118°). Sie wurden mit Hilfe des IR-Spektrums als Benzoesäure identifiziert.

Zinkstaubdestillation von Farbstoff (II)—1.0 g von II wurden mit 10.0 g getrocknetem Zinkstaub vermischt, in ein Glasrohr (6 mm Durchmesser) gefüllt und unter Argon erhitzt. Das destillierte gelbliche Öl wurde in Äther gelöst, mit H_2O gewaschen und mit K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde fast farbloses Öl erhalten. Das Gas-Chromatogramm zeigt zwei Peaks. Es muß sich bei dem Öl also um zwei Substanzen handeln, von denen bisher nur eine mit Hilfe des IR-Spektrums und seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons (Schmp. 250—251°) als Acetophenon identifiziert werden konnte.

Deschwefelierung von III mit Raney-Nickel (W-2)—3.3 g von III wurden in 200 ml Äthanol gelöst und mit 12 g Raney-Nickel (W-2) versetzt. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad für 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Raney-Nickels wurde Äthanol abdestilliert. Das erhaltene gelbliche Öl, das zwischen Kp 61—76° (6 mmHg) übergang, enthält Acetophenon als eine Komponente, wie durch Vergleich des IR-Spektrums und des 2,4-Dinitrophenylhydrazons festgestellt werden konnte.

3-Methyl-cumarin-diäthylacetal—5.5 g (0.034 Mol) 3-Methyl-cumarin⁵⁾ und 7.0 g Triäthylxonium-fluoroborat⁶⁾ wurden in 9 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei Raumtemperatur zwei Tage stengelassen. Die ausgeschiedenen weißen Kristalle wurden abgesaugt und mit CH_2Cl_2 and Äther gewaschen. Diese Kristalle wurden unter Kühlung mit Eiswasser in eine aus 1.0 g Natrium und 22 ml Äthanol bereitete Natriumäthylat-Lösung eingetragen. Nach 1 Stde. wurde das Äthanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Na_2CO_3 -Lösung versetzt und ausgeäthert und die ätherische Lösung über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand unter vermindertem Druck abdestilliert. Farbloses Öl. Kp 154° (23 mmHg). Ausbeute

5) Y. Mizuno und K. Watanabe, *Yakugaku Zasshi*, **69**, 123 (1949).

6) H. Meerwein, *Org. Synth.*, **46**, 113 (1966).

2.1 g (26% d. Theorie). Das Öl erstarrte beim Abkühlen. Schmp. 31—34°. IR-Spektrum (Flüssigkeit). ν_{\max} Cm^{-1} : 2990, 1490, 1445, 1245, 1205, 1090, 955, 755.

Farbstoff (II) aus I und 3-Methyl-cumarin-diäthylacetal (VIII:R=CH₃)—0.47 g (0.002 Mol) 3-Methyl-cumarin-diäthylacetal und 0.64 g (0.002 Mol) I wurden in 4 ml Acetanhydrid gelöst und mit einer Spur von *p*-Toluolsulfonsäure auf dem Wasserbad bei 90° erwärmt. Die Lösung färbte sich sofort tiefrot, und bald schieden sich rote Kristalle aus dieser Lösung aus. Nach 6 Min. wurde die Lösung abgekühlt. Der Rohfarbstoff wurde abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0.12 g. Das IR-Spektrum dieses Farbstoffs stimmte mit dem von II völlig überein.

Farbstoff (X) aus I und Cumarin-diäthylacetal (VIII: R=H)—2.2 g (0.01 Mol) Cumarin-diäthylacetal⁴⁾ 3.2 g (0.01 Mol) I wurden in 16 ml Acetanhydrid gelöst und mit einer Spur von *p*-Toluolsulfonsäure auf dem Wasserbad bei 90° erwärmt. Nach 5 Min. wurde die Lösung abgekühlt und 0.3 ml 60% HClO₄-Lösung zugegeben. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther versetzt. Der ausfallende rote Farbstoff wurde abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert. Rote Prismen, Ausbeute 0.11 g. Schmp. 279—281° (unter Zers.). IR-Spektrum (KBr) ν_{\max} Cm^{-1} : 1619, 1600, 1535, 1410, 1245, 1085, 805, 757. NMR (CF₃COOH) mit Si(CH₃)₄ als innerer Standard. Singlett bei 7.45 τ , Multiplett im Bereich von 2.7—1.8 τ .

XI aus Farbstoff (X)—0.25 g Farbstoff (X) wurden in 60 ml MeOH suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 5% NaOH-Lösung tropfenweise versetzt. Die Lösung entfärbte sich sofort. Aus der farblosen Lösung schieden sich weiße Kristalle aus. Ausbeute 0.16 g. NMR-Spektrum (in CDCl₃) mit Si(CH₃)₄ als innerer Standard. 8.08 τ (3H) (CH₃-, Singlett), 6.67 τ (3H) (CH₃O-, Singlett).

Anerkennung Den Herren Prof. Dr. E. Ochiai (Univ. Tokio), Prof. Dr. T. Mukaiyama (Tokio Institut für Technik), Dr. H. Tejima (Konishiroku Photo AG.) habe ich sehr zu danken für die stete Förderung und Unterstützung, durch die sie diese Arbeit ermöglichten. Für die Aufnahme der NMR-, UV- und IR-Spektren habe ich den Herren Dr. Y. Kawazoe (Staatliches Zentralinstitut für Krebskrankheit), Dr. N. Takagi (Zentrallabor der Teijin AG.) und Dr. N. Kunimine (Konishiroku Photo AG.) zu danken.