

Zusammenfassung.

Die Phosphorylierung des Aneurins durch eine aus ortho-Phosphorsäure durch Erhitzen hergestellte Lösung von meta-Phosphorsäure wurde erneut untersucht. Hierbei ermittelte man die genaueren Bedingungen, unter welchen Aneurin-triphosphorsäure-ester und Aneurin-diphosphorsäure-ester (Cocarboxylase) erhalten werden können.

Aneurin-triphosphorsäure-ester und Aneurin-diphosphorsäure-ester besitzen praktisch dieselbe Wirksamkeit als Cocarboxylase. Ersterer geht durch Hydrolyse äusserst leicht in letzteren über.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

199. Metallindikatoren II.

Beziehungen zwischen Struktur und Komplexbildungsvermögen bei Verwandten des Murexids

von H. Gysling und G. Schwarzenbach.

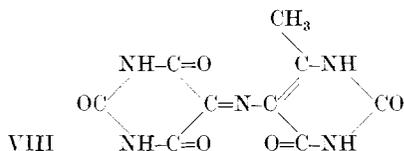
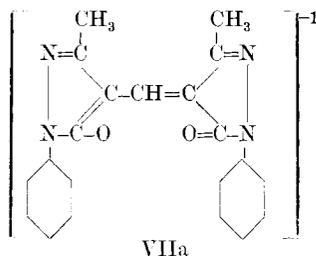
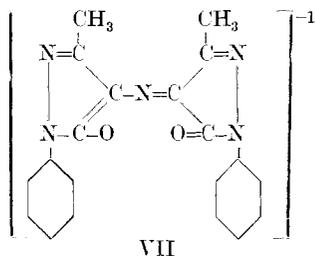
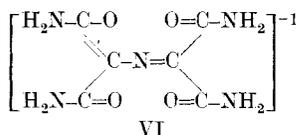
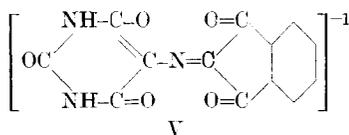
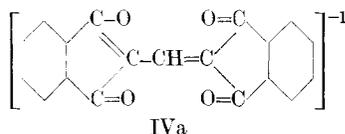
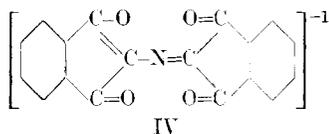
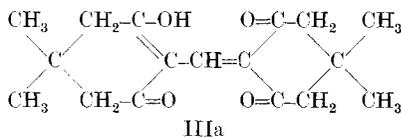
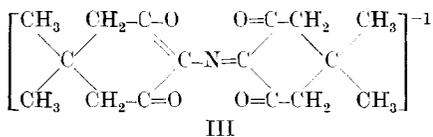
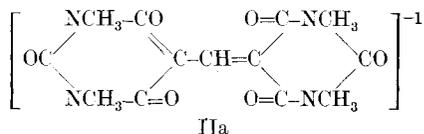
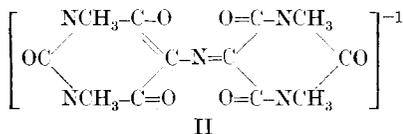
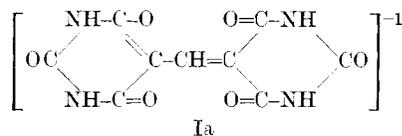
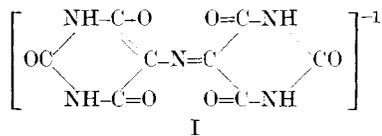
(14. VI. 49.)

Im Artikel „Metallindikatoren I“ haben wir gezeigt, dass das Purpureation I mit Ca^{+2} und anderen zweiwertigen Metallionen einfache Komplexe der Zusammensetzung $[\text{MeFrb}]$ (Me = Metallion, Frb = Farbstoffion) bildet¹⁾, wobei sich die Stabilität der Assoziate mit verschiedenen Metallionen als sehr unterschiedlich erwies. Da offenbar nicht nur die Koordinationstendenz und der Ionenradius des betreffenden Metallions, sondern ausserdem die räumliche Anordnung der bei der Komplexbildung als Liganden dienenden Gruppen des Farbstoffions massgebend sind, möchten wir nun darüber berichten, wie sich das Komplexbildungsvermögen und die Lichtabsorption bei allmählicher Abwandlung des Farbstoffskelettes verändern. Es wurden dazu systematische Messungen an den in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen ausgeführt.

Die Anionen I bis VII sind molekulare Resonanzsysteme mit einem zentralen Stickstoffatom ($-\text{N}=\leftrightarrow=\text{N}-$), welches mit demjenigen des Nitritions vergleichbar ist. Wir wollen diese Farbstoffe Azinfarbstoffe nennen. Bei den Anionen Ia, IIa, IIIa, IVa und VIIa ist das zentrale ($-\text{N}=\$) durch die Gruppe ($-\text{CH}=\$) ersetzt, weshalb wir diese Verbindungen als Methine bezeichnen wollen. Die Farbstoffe mit den Anionen von: I: Azin-bis-barbitursäure (Anion des Murexids),

¹⁾ Helv. **32**, 1314 (1949).

Tabelle 1.

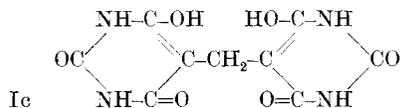


II: Azin-bis-(1,3-dimethyl-barbitursäure) (Tetramethyl-murexid), IV: Azin-bis-indandion, V: Barbituryl-azin-indandion, VI: Azin-bis-malondiamid (Violith), VII: Azin-bis-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon) (Anion der Rubazonsäure), IIIa: Methin-bis-dimedon (als tautomere

Spiranform) und VIIa: Methin-bis-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon), sind in der Literatur schon beschrieben worden. Die Verbindungen mit den Anionen: III: Azin-bis-dimedon, Ia: Methin-bis-barbitursäure und IIa: Methin-bis-(1,3-dimethyl-barbitursäure) sind von uns erstmals hergestellt worden. Auch die Verbindung VIII ist neu.

Methin-bis-barbitursäure (Ia).

Nach einer Reihe von erfolglosen Versuchen, bei welchen höher-kondensierte Verbindungen entstanden, gelang es, die dem Anion Ia zugrunde liegende Säure $\{C_9H_6O_6N_4\}$ durch Kondensation von Barbitursäure mit Ameisensäure zu erhalten. Die Konstitution wurde durch Reduktion zur Methylen-dibarbitursäure (Ic) sichergestellt, die sowohl mit amalgamiertem Aluminium, als auch mit Palladiumkohle und Wasserstoff gelingt. Im letzteren Falle wird dabei genau 1 Mol. H_2 aufgenommen.

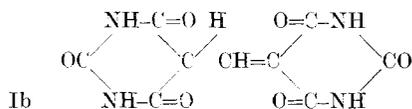


Die Konstitution der Methylen-dibarbitursäure, eine Verbindung, die in der Literatur ebenfalls noch nicht beschrieben ist, ergab sich mit Hilfe zweier einfacher Synthesen, indem diese zweiprotonige Säure sowohl durch Kondensation von Methylen-dimalonester mit Harnstoff als auch aus Barbitursäure und Formaldehyd erhalten werden konnte.

Die Methin-bis-barbitursäure bildet blassgelbe Blättchen, die in Wasser mit intensiv gelber Farbe löslich sind. In nichtbasischen organischen Solventien löst sich die Säure praktisch nicht. Wird ihre wässrige Lösung mit $\{NaOH\}$ neutralisiert, so fällt das schwerlösliche Mononatriumsalz $\{Na(C_9H_5O_6N_4)\}$ aus, welches bei weiterer Zugabe von Lauge wieder in Lösung gebracht werden kann, wobei sich die Farbe nach Dunkelgelb vertieft. Offenbar treten dabei, genau wie beim Purpureation, die Protonen der Imidogruppen aus. Gibt man zu der gelben wässrigen Lösung des Methins Mineralsäure, so beobachtet man erst dann einen Rückgang der Farbe, wenn die Mineralsäure eine Konzentration von etwa 1-n. erreicht hat. Die dem Anion Ia zugrunde liegende Methin-bis-barbitursäure ist also von ähnlicher Stärke wie die Purpursäure mit einem p_K -Wert von etwa 0. Im Absorptionsspektrum des Methin-bis-barbiturates¹⁾ zeigt sich, dass der durch Mineralsäure bewirkte Farbrückgang einfach in einer Depression der Bande bei $\lambda_{max} = 413 m\mu$ besteht, die in sehr stark saurer Lösung schliesslich völlig verschwindet, wobei die Lösung ganz farblos wird. Das weist darauf hin, dass das Proton an das Kohlen-

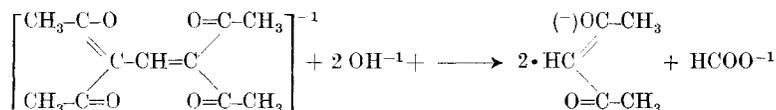
¹⁾ Fig. 3, Helv. **32**, 1323 (1949).

stoffatom 5 eines der beiden Barbitursäurereste tritt, so dass der freien Farbstoffsäure die Konstitution einer Oxo-Verbindung Ib und nicht diejenige eines Enols zukommt:



Weder in neutraler noch in alkalischer Lösung kann man durch Zugabe von Metallionen: Erdalkalien, Zn^{+2} , Cd^{+2} , Cu^{+2} etc. irgendwelche Farbeffekte erzeugen. Das Methin-bis-barbiturat Ia bildet somit keine stabilen Metallkomplexe. Offenbar ist das zentrale Stickstoffatom mit seinem einsamen Elektronenpaar ausschlaggebend für die Fähigkeit des Purpureations, Metallionen komplex binden zu können.

In alkalischer Lösung wird das Methin-bis-barbiturat Ia langsam hydrolytisch gespalten, indem die gelbe Farbe innerhalb von 1 bis 2 Tagen ausbleicht. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als auch (Claisen¹⁾) fand, dass die von ihm beschriebenen Methine, wie z. B. Methin-bis-malonester, Methin-bis-acetessigester oder Methin-bis-acetylaceton in alkalischer Lösung in die entsprechenden Dicarboxylverbindungen und Formiat gespalten werden, im Falle des Methin-bis-acetylacetons nach:

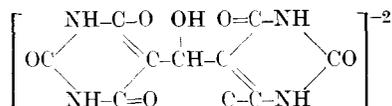


Verschiedene Versuche zeigen, dass die Geschwindigkeit der Hydrolyse der Methin-bis-barbitursäure nicht eine einfache Funktion des p_H -Wertes ist, sondern dass es sich wahrscheinlich um eine allgemeine Basenkatalyse handelt. Besonders rasch erfolgt nämlich die Ausbleichung der Farbstofflösung bei Gegenwart von Aminen, insbesondere von Äthylendiamin, bei dessen Anwesenheit übrigens auch das Murexid und die andern komplexbildenden Azinfarbstoffe rasch zerstört werden.

An das Methin Ia werden jedoch die Basen vorerst angelagert, ohne dass dabei das Skelett der Molekel auseinanderfällt, denn die acidimetrische Titration an der Glaselektrode derartig ausgebleichter alkalischer Lösungen hat gezeigt, dass das Hydrolysenprodukt zwei Protonen zwischen $\text{p}_\text{H} = 2,5$ bis 4 aufnimmt. Aus der einprotonigen Methin-bis-barbitursäure ist also eine zweiprotonige Säure entstanden und es liegt nahe, an eine substituierte Methylene-bis-barbitursäure

¹⁾ A. 297, 89, 91 (1897).

zu denken, der im Falle einer Anlagerung von OH^- die folgende Konstitution zukäme:



Die Anlagerung von Hydroxylionen erfolgt reversibel, indem beim Ansäuern der ausgebleichten Lösung mit Essigsäure deren ursprünglich gelbe Farbe langsam wieder erscheint.

Schliesslich haben wir beim Studium der Ausbleichprozesse die Beobachtung gemacht, dass die Geschwindigkeit der Hydrolyse durch Ca-Ionen katalytisch stark beeinflusst wird¹⁾. Dies geht deutlich aus den Kurven 1 bis 4 der Figur 1 hervor, die dadurch erhalten wurden, dass wir die Abnahme der Farbintensität von 4 Methinlösungen, welche steigende Mengen von Ca^{+2} enthielten, bei einem p_H von 12,30 extinktiometrisch ermittelten.

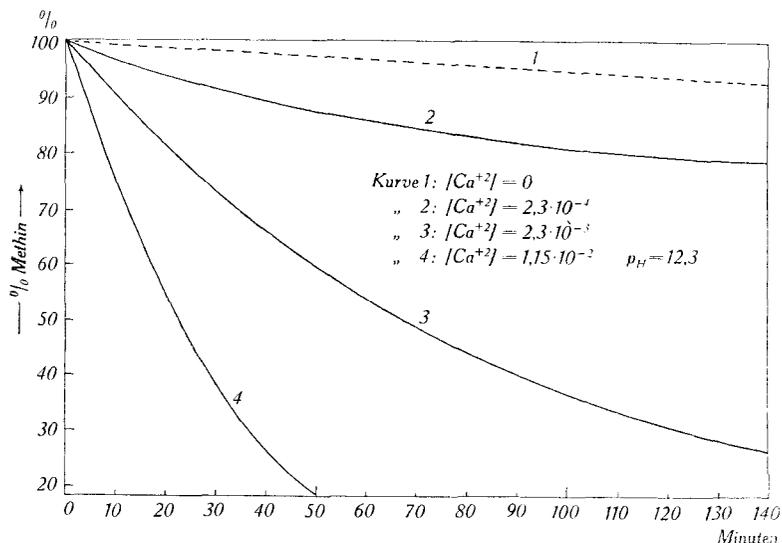


Fig. 1.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass trotz ausbleibender Farbeffekte lose Komplexverbindungen mit Ca-Ionen existieren, über die der Ausbleichprozess verläuft.

Azin-bis-(1,3-dimethyl-barbitursäure) (II).

Das Tetramethyl-murexid (II) haben wir durch Einwirkung von Ammoniumcarbonat auf Tetramethyl-alloxanthin gewonnen; letzteres entstand durch oxydativen Abbau von Coffein nach *Biltz*²⁾.

¹⁾ Dasselbe ist beim Murexid der Fall.

²⁾ *H. Biltz*, B. **45**, 3674 (1912).

Das vollständig methylierte Azin unterscheidet sich in bezug auf Farbe und Komplexbildung nur unwesentlich vom Murexid, wenn wir dessen neutrale oder schwach saure Lösung zum Vergleich heranziehen. Bei der Komplexbildung wird die längstwellige Absorptionsbande bei $\lambda_{\max} = 530 \text{ m}\mu$ wie beim Purpureat nach kürzeren Wellen verschoben, wobei sie ebenfalls höher und schmaler wird, nämlich durch Ca^{+2} nach $\lambda_{\max} = 492 \text{ m}\mu$ und durch Zn^{+2} nach $462 \text{ m}\mu$. Für die Komplexbildungskonstanten wurden: $\log K_{\text{Ca}}^f = 2,7$ und $\log K_{\text{Zn}}^f = 3,2$, also sehr ähnliche Werte erhalten wie für die entsprechenden Komplexe der Purpursäure.

Dagegen unterscheidet sich die Tetramethylverbindung deutlich vom Murexid in alkalischer Lösung. Da das Anion keine Imidprotonen besitzt, die in alkalischer Lösung abgegeben werden können, so tritt hier bei Erhöhung des p_{H} -Wertes kein Farbwechsel ein und die Komplexbildungskonstante ist vom p_{H} unabhängig. Dafür wird das Tetramethyl-murexid oberhalb $p_{\text{H}} = 11$ sehr rasch hydrolytisch gespalten. Diese Tatsache zeigt, dass das Purpureation durch den Verlust von Protonen der Imidogruppen gegen die alkalische Hydrolyse stabilisiert wird. Wir können dies einerseits auf eine Erhöhung der Resonanzenergie des Systems und andererseits auf die Erhöhung der negativen Ladung der Partikel, welche den Angriff des Hydroxylions auf die Kohlenstoffe 5 resp. 5' erschwert, zurückführen.

Methin-bis-(1,3-dimethyl-barbitursäure) (IIa).

Das dem Tetramethyl-murexid entsprechende Methin mit dem Anion IIa haben wir in gleicher Weise wie Ia durch Kondensation von 1 Mol. Ameisensäure mit 2 Molen N,N'-Dimethyl-barbitursäure¹⁾ erhalten. Die freie Säure, die im Gegensatz zu Ia in den organischen Solventien löslich ist, krystallisiert in dünnen, blassgelben, perlmutterartig schimmernden Blättchen, welche sich in Wasser mit intensiv gelber Farbe und stark saurer Reaktion lösen. Bei der Neutralisation der Säure mit NaOH oder KOH fallen wie bei Ia die ziemlich schwer löslichen Alkalisalze: $\{\text{Na} (\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_4)\}$ bzw. $\{\text{K} (\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_4)\}$ aus. Sie werden jedoch durch einen Überschuss von Lauge nicht wieder aufgelöst, da das Methin IIa keine Imidprotonen abgeben kann. Dementsprechend bleibt auch dessen Farbe bei Erhöhung des p_{H} -Wertes von 1 bis 13 unverändert. Erst in mineral-sauren Lösungen bei $p_{\text{H}} \approx 0$ stellt man wie bei Ia einen Farbrückgang fest, woraus wir schliessen, dass auch die Tetramethylverbindung IIa eine starke Säure mit einem p_{K} -Wert von ca. 0 ist. Aus solchen Lösungen kann das Methin durch Chloroform quantitativ ausgeschüttelt werden, wobei die Chloroformlösung nahezu farblos bleibt. Dies weist darauf hin, dass auch hier die Anlagerung des Protons an das Kohlen-

¹⁾ H. Biltz, B. **45**, 3674 (1912); B. **54**, 1035 (1921); Tschow, B. **27**, 3082 (1904).

stoffatom 5 bzw. 5' erfolgt, wobei, wie im Falle von Ib, ein Tetraoxokörper entsteht.

Die Konstitution des Methins IIa ergibt sich aus der einfachen Synthese. Sie wurde zudem durch die Analyse der Alkalisalze sowie durch die katalytische Reduktion mit H_2 zur Methylen-bis-(1,3-dimethylbarbitursäure) sichergestellt.

Azin-bis-dimedon (III).

Das Azin III wurde durch vorsichtige Oxydation von 5-Aminodimedon¹⁾, welches durch Nitrosieren von Dimedon²⁾ und anschließende elektrolytische Reduktion dargestellt worden war, erhalten. Als geeignetes Oxydationsmittel bewährte sich peroxydhaltiger Äther, der auf die auf $p_H = 8,3$ abgepufferte wässrige Lösung des Amins geschichtet wurde. Beim Schütteln färbte sich die wässrige Phase allmählich tief violett-blau. Das Absorptionsspektrum der entstandenen Farbstofflösung: $\lambda_{max} = 570 m\mu$, sowie das Verhalten gegen Metallionen zeigen eindeutig, dass dabei das Anion III entstanden ist. Der Farbstoff ist leider so leicht zersetzlich, dass er nicht in Substanz gefasst werden konnte. Seine Lösung ist hingegen im p_H -Bereich von 7,5 bis 9 so lange stabil, dass damit ohne Schwierigkeiten extinktiometrische Messungen ausgeführt werden konnten. Oberhalb $p_H = 9$ und unterhalb $p_H = 5$ tritt aber rasch die irreversibel verlaufende Hydrolyse ein.

Ca-Ionen erzeugen in der violett-blauen Lösung einen Farbumschlag nach violett-rot: $\lambda_{max} = 542 m\mu$ und die Extinktionskurven von Lösungen mit verschiedenen p_{Ca} -Werten verlaufen alle durch einen scharf ausgeprägten isobestischen Punkt. Die Bildungskonstante des Ca-Komplexes kann daher wie beim Murexid recht genau berechnet werden. Sie beträgt $\log K_{kCa}^f = 3,0$ und ist somit noch etwas grösser als diejenige des Murexides in neutraler Lösung. Die anderen Erdalkalitionen reagieren nicht mit dem Azin III, während Schwermetallionen in der schwach alkalischen Lösung des Farbstoffes Hydroxydfällungen erzeugen. In neutraler oder schwach saurer Lösung treten wie beim Murexid starke hypsochrome Farbeffekte auf; der Farbstoff wird jedoch dabei derart rasch hydrolytisch zersetzt, dass keine genauen Messungen ausgeführt werden konnten.

Ein unerwartetes Verhalten zeigt das Anion III bei Zugabe von Säure. Bei allen übrigen Azinen erfolgt bei der Aufnahme eines Protons ein Farbumschlag nach orange-gelb bzw. gelb und zwar erst bei tiefen p_H -Werten, da die Purpursäure und ihre Verwandten starke Säuren sind. Die Reaktion mit Protonen gleicht also derjenigen mit den komplexbildenden Metallionen, da in beiden Fällen ein ähnlicher

¹⁾ P. Haas, Soc. **91**, 1433 (1907).

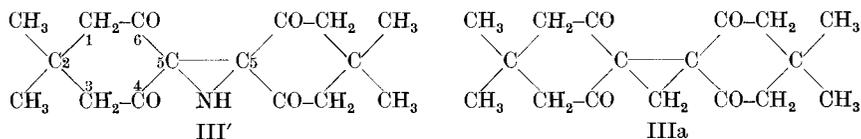
²⁾ Org. Synth. **XV**, 14.

hypochromer Farbeffekt auftritt. Man darf daher annehmen, dass das Proton ebenfalls am zentralen Azinstickstoff angelagert wird. Das Anion III wird dagegen durch Säure vollständig entfärbt, und zwar bereits bei einem p_H von 5. Bei Wiedererhöhung des p_H -Wertes erscheint, sofern man mit der Zugabe von Alkali nicht zu lange wartet, wieder die Farbe des Anions III. Eine colorimetrische Messung hat ergeben, dass die dem Anion III zugrunde liegende Säure einen p_K -Wert von etwa 6,3 besitzt, also im Vergleich zur Purpursäure sehr schwach ist. Wir können die geringe Acidität und den totalen Farbückgang in saurer Lösung nicht auf die gleiche Ursache, nämlich die Anlagerung des Protons an den Azinstickstoff, zurückführen wie bei der Purpursäure. Offenbar wird das Proton in anderer Weise an das Anion III angelagert. Wir müssen in diesem Zusammenhang noch eine weitere Verbindung erwähnen, nämlich:

1,2-Cyclopropan-bis-dimedon,

welches eine tautomere Form des Methin-bis-dimedons (IIIa) darstellt. Dieses Cyclopropanderivat wurde bereits von *Radulescu* und *Georgescu*¹⁾ synthetisiert und beschrieben. Wir haben die Verbindung nach der zitierten Vorschrift durch Oxydation des Dinatriumsalzes des Methylen-bis-dimedons (aus Dimedon und Formaldehyd) mit Jodlösung erhalten. Die recht beständige, vollkommen farblose Verbindung löst sich weder in Wasser noch in Lauge, zeigt also keine aciden Eigenschaften mehr, was mit der von den genannten Autoren gewählten Formulierung des Produktes übereinstimmt. Wir haben uns auch umsonst bemüht, das Cyclopropanderivat in die farbige, tautomere Methinform umzulagern, oder das Methin in ähnlicher Weise wie Ia, IIa, IVa und VIIa zu synthetisieren. Es scheint also, dass die Spiranform bei diesem Dimedonderivat sehr beständig ist.

Demzufolge möchten wir für die dem Anion III zugrunde liegende Säure die Konstitution III' eines dem Spiran IIIa entsprechenden Äthylenimins vorschlagen.



Eine Anlagerung des Protons an das Kohlenstoffatom 5 bzw. 5' erscheint deshalb als weniger wahrscheinlich, weil dabei eine weit stärkere Säure entstehen müsste.

Azin-bis-indandion (IV).

Der sehr beständige, blaue Farbstoff mit dem Anion IV bildet sich bei der bekannten Ninhydrinreaktion der α -Aminosäuren, offen-

¹⁾ Bl. 37 [4] 187 (1925).

bar durch die Einwirkung des aus der Aminosäure stammenden Ammoniaks auf das gleichzeitig bei der Reaktion aus dem Ninhydrin¹⁾ gebildete Hydrindantin. Für die präparative Darstellung des Azins benutzten wir die ausführlichen Vorschriften von *S. Ruhemann* sowie diejenigen von *G. Wanag* und *A. Lode*²⁾. Wir gewannen den Farbstoff sowohl durch Umsatz von Hydrindantin mit Ammoniumacetatlösung als auch durch Kondensation von Aminoindandion und Ninhydrin.

Der in wässriger Lösung blaue Farbstoff zeigt im sichtbaren Spektralgebiet eine symmetrische Absorptionsbande mit dem Maximum bei 570 $m\mu$ und an der Grenze gegen das Ultraviolett eine weitere schmale, ebenso hohe Bande mit dem Maximum bei 402 $m\mu$ (siehe Kurve 1, Fig. 2). Das Farbstoffion IV erleidet, da es keine weiteren Protonen mehr abgeben kann, keine Farbänderung bei Erhöhung des p_H -Wertes von 5 auf 13, während durch Zugabe von Mineralsäure die in diesem Fall sehr beständige, freie Farbsäure in Form von feinen roten Nadeln ausgefällt wird. Sie ist in Wasser derart schwerlöslich, dass die überstehende Mutterlauge vollständig farblos erscheint, währenddem sie von Benzol oder Chloroform mit orange-gelber Farbe leicht aufgenommen wird.

Bei Zugabe von viel Calciumsalz ($[Ca^{+2}] = 2$) zu der neutralen oder alkalischen Lösung tritt ein Farbumschlag nach rotviolett ein, wobei die Absorptionsbande im Sichtbaren nach kürzeren Wellen rückt $\lambda_{max} = 515 m\mu$ und dabei höher wird, während die Bande bei 402 $m\mu$ lediglich eine geringe Depression erleidet (Kurve 3, Fig. 2). Eine Lösung, welche weniger Calcium enthält ($[Ca^{+2}] = 5 \cdot 10^{-2}$) und Zwischenfarbe zeigt, liefert die Extinktionskurve 2, Fig. 2, welche genau durch die isobestischen Punkte bei 544 $m\mu$ und 420 $m\mu$ verläuft und im Gebiet um 400 $m\mu$ eine Zwischenstellung zwischen Kurve 1 und 3 einnimmt. Die Komplexbildungskonstante ist offenbar viel kleiner als diejenige des Murexids, was man schon daraus entnehmen kann, dass für die Erzeugung des Farbumschlages eine Ca-Konzentration von etwa 1 erforderlich ist. Aus den Extinktionskurven 1 bis 3 der Figur 2 berechnet sich für die Bildungskonstante der Wert $K_k^f \cong 8$. Mit den andern Erdalkaliionen reagiert das Azin überhaupt nicht, während Schwermetallionen wie Zn^{+2} , Cu^{+2} und Cd^{+2} unlösliche, rote Niederschläge erzeugen, so dass keine Komplexbildungskonstanten gemessen werden können.

Methin-bis-indandion (IVa).

Auch hier haben wir das dem Azin IV entsprechende Methin mit dem Anion IVa zu Vergleichszwecken hergestellt, und zwar nach den Angaben von *G. Errera*³⁾ durch Kondensation von 2 Molen Indandion

¹⁾ *S. Ruhemann*, Soc. **99**, 792, 1486 (1911).

²⁾ *G. Wanag* und *A. Lode*, B. **71**, 1267 (1938).

³⁾ G. **33** I, 418 (1903).

mit einem Mol. Orthoameisenester. Die freie, dem Methin zugrunde liegende Säure krystallisiert in ziegelroten Nadeln und ist ebenso wie das entsprechende Azin in Wasser vollständig unlöslich. Nach der Neutralisation mit Lauge bildet sich jedoch eine intensiv gelbe Lösung, deren Absorptionsspektrum als punktierte Kurve ebenfalls in der Figur 2 eingezeichnet ist. Das Methin IVa zeigt im Gegensatz zu IV im Spektralbereich von 320 bis 600 $m\mu$ nur noch eine einzige, aber dafür auffallend starke Absorptionsbande bei $\lambda_{\max} = 460 m\mu$. Das Spektrum erleidet also beim Übergang von Azin IV zum Methin IVa eine ähnliche Veränderung wie beim Übergang vom Purpureat I zum Methin-dibarbiturat Ia. Wie die Methine Ia und IIa, zeigt auch IVa bei Zusatz von Metallionen zu seiner neutralen und alkalischen Lösung nicht die geringste Farbänderung und erweist sich ausserdem als vollkommen unempfindlich gegen Hydrolyse in NaOH oder in $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -Lösungen.

Indandionyl-azin-barbitursäure (V).

Auch dieses unsymmetrische Azin mit dem Anion V ist bereits von S. Ruhemann¹⁾ hergestellt worden, nach dessen Vorschrift wir die Verbindung durch Kondensation von Uramil und Ninhydrin gewonnen haben. Das Ammoniumsalz mit dem Anion V löst sich leicht in Wasser mit rotvioletter Farbe. Die neutrale Lösung zeigt im Spektralgebiet von 320 bis 600 $m\mu$ zwei symmetrische Absorptionsbanden, nämlich im UV. bei 395 $m\mu$ und im Sichtbaren bei 548 $m\mu$ (siehe Fig. 3, Kurve 1). Bei Erhöhung des p_{H} -Wertes der Lösung gibt das Ion V noch Protonen ab, die aus den Imidogruppen der Barbitursäurekomponente stammen, wobei Farbvertiefung nach violettblau eintritt. Die Absorptionsbande bei $\lambda_{\max} = 548 m\mu$ wandert dabei (in der Fig. 3 nicht eingezeichnet) nach $\lambda_{\max} = 558$ und wird gleichzeitig etwas höher, während diejenige im UV. nach kürzeren Wellen, nämlich von 395 nach 378 $m\mu$ verschoben wird.

Auch dieses Azin zeigt mit den meisten zweiwertigen Metallionen Komplexbildung, wobei für den Ca-Komplex wie beim Murexid eine starke Abhängigkeit der Komplexbildungskonstanten vom p_{H} festgestellt werden konnte. Wir haben aber wegen der grossen Zersetzlichkeit der alkalischen Lösungen dieses Azins darauf verzichten müssen, den Gang der Komplexbildungskonstanten als Funktion der Wasserstoffionenkonzentration genauer zu verfolgen. Immerhin können wir mitteilen, dass die Bildungskonstante des Ca-Komplexes, welche bei $p_{\text{H}} = 6$ den Wert von $\log K_{\text{k}}^{\text{f}} \approx 2$ hat, bei Erhöhung des p_{H} -Wertes auf 12,5 die Grösse von $\log K_{\text{k}}^{\text{f}} = 4,0$ erreicht. Das Zink-Ion erzeugt in der neutralen Lösung des Azins einen sehr auffallenden hypsochromen Farbeffekt von rotviolett nach gelborange. In der

¹⁾ S. Ruhemann, Soc. **99**, 1491 (1911).

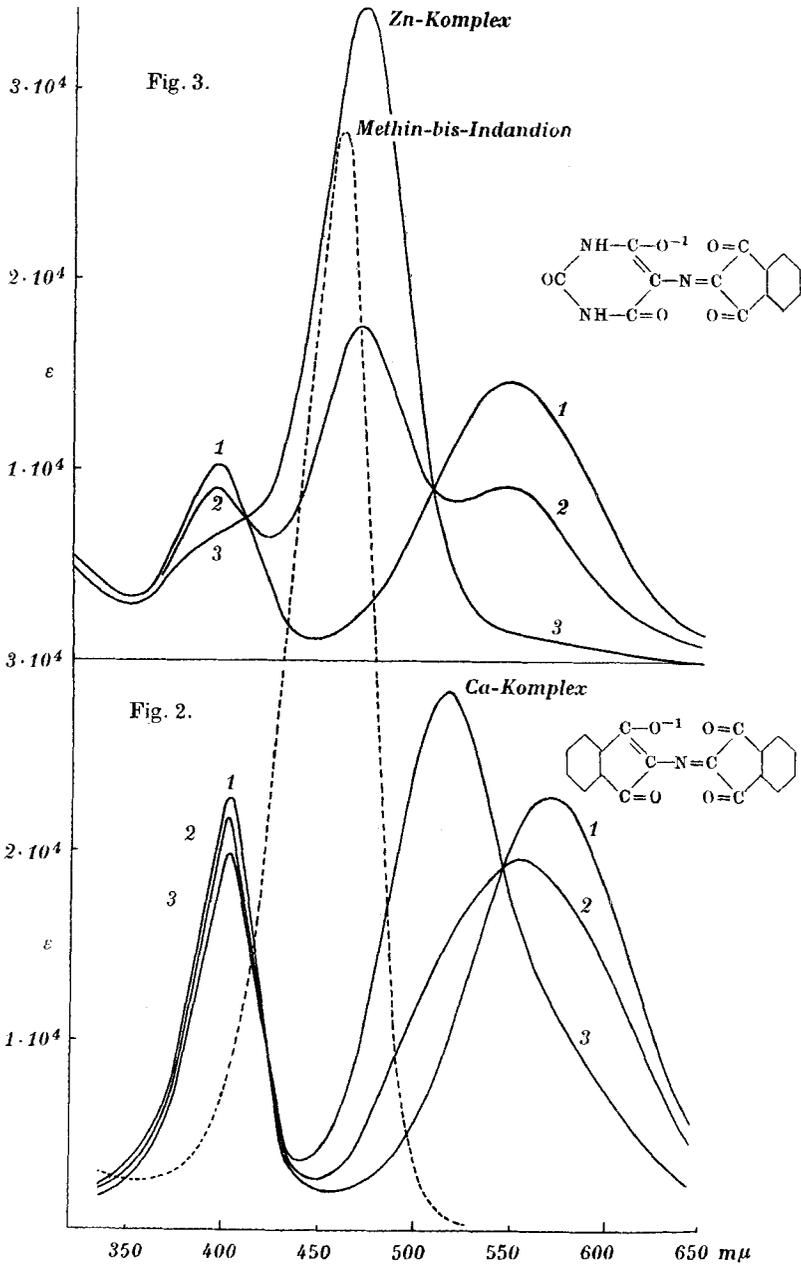


Fig. 2 und 3.

Figur 3 haben wir neben der Extinktionskurve des metallfreien Farbstoffes (Kurve 1) auch diejenige des Zn-Komplexes (Kurve 3) sowie

diejenige einer Lösung mit kleiner Zinkkonzentration (Kurve 2) eingezeichnet. Man erkennt, dass auch bei dieser unsymmetrischen Verbindung in vollkommener Analogie zu den übrigen Azinfarbstoffen isobestische Punkte auftreten. Bei der Komplexbildung wandert die längstwellige Bande nach violett und nimmt dabei auffallend an Intensität zu, während gleichzeitig die im UV. liegende Bande ohne Veränderung ihrer Lage erniedrigt wird. Die Bildungskonstante des Zn-Komplexes bei $p_H = 6$ wurde aus den Daten der Figur 3 zu: $\log K_k^f = 2,3$ berechnet.

Azin-bis-malonamid „Violith“ (VI).

Das offenkettige Tetramid mit dem Anion VI soll nach den Angaben von *D. D. Karve*¹⁾ durch Umsatz von äquivalenten Mengen von Tartron- und Mesoxalsäure-diäthylester mit überschüssigem Ammoniak zu erhalten sein. (Siehe präparativer Teil.) Tatsächlich kann man bei einer derartigen Kondensation leicht violette Farbstoffe erhalten. Es hat sich aber herausgestellt, dass *Karve* offenbar keine einheitliche Verbindung in den Händen hatte. Wir haben die Kondensation unter weiter Variation der Versuchsbedingungen oft wiederholt und die Reaktionsprodukte einem chromatographischen Trennverfahren unterworfen. Dabei wurde schliesslich ein krystallines Pulver erhalten mit einer annähernd richtigen analytischen Zusammensetzung, welches aber offenbar noch nicht ganz einheitlich ist und wahrscheinlich neben dem Tetramid noch etwas Farbstoff enthält, dessen Amidgruppen beim Aufarbeiten der Eluate verseift worden sind.

Das in Wasser leicht lösliche Ammoniumsalz liefert rotviolette Lösungen, welche keine Farbänderung zwischen den p_H -Werten von 1 bis 12 zeigen. Erst bei Zugabe von Mineralsäure ($p_H = 0$) erscheint die orange-gelbe Farbe der freien Säure, die also ähnlich stark ist wie die Purpursäure. Der Violith reagiert bereits in neutraler oder schwach saurer Lösung mit den Schwermetallionen Zn^{+2} , Cd^{+2} und besonders gut mit Cu^{+2} , während Ca-Ionen erst in alkalischem Medium ($p_H > 11$) einen Farbumschlag erzeugen. Im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Azinen tritt beim Violith bei der Anlagerung von Metallionen eine bathochrome Farbverschiebung von violettrot nach violett bis violettblau ein. Diese Sonderstellung verdankt der Violith vielleicht dem offenen Bau seiner Molekel oder der Anwesenheit der gegenüber den Imidogruppen des Purpureates basischeren Amidgruppen. Wir halten es also für möglich, dass die Metallionen in den Komplexen des Violithes auch an dessen frei drehbaren Amidgruppen gebunden sind.

Azin-bis-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon) (VII).

Die Rubazonsäure mit dem Anion VII wird leicht nach der Vorschrift von *Knorr*²⁾ durch Oxydation von 4-Amino-1-phenyl-3-me-

¹⁾ J. Univ. Bombay 1933; C. 1933, 946.

²⁾ A. 238, 192 (1887).

thyl-pyrazolon mit FeCl_3 -Lösung erhalten. Ebenso wie beim Azin-bis-indandion ist auch hier die freie, in weinroten Nadeln krystallisierende Säure sehr stabil und in Wasser vollständig unlöslich. Sie wird aber von Aceton, Chloroform, Benzol usw. reichlich mit dunkelgelber Farbe aufgenommen. Dagegen lösen sich ihre Alkalisalze mit tiefvioletter Farbe in Wasser; die freie Säure ist aber derart schwerlöslich, dass sie bereits durch Essigsäure wieder ausgefällt wird, ob schon sie wahrscheinlich ähnlich stark ist wie die Purpursäure.

Die Farbe der Lösungen des Azins VII ändert sich in keiner Weise beim Zusatz von Erdalkalisalzen selbst bis zu deren Sättigungskonzentration. Die Erdalkalitionen werden also nicht komplex gebunden, während bei Zugabe von Schwermetallsalzen zur Farbstofflösung Niederschlagsbildung eintritt. Da das Anion VII ebenso wie das Purpureation ein Azinstickstoffatom besitzt, das ein einsames Elektronenpaar trägt, weist das Ausbleiben der Farbreaktion mit Metallionen bei der Verbindung VII darauf hin, dass bei den Azinen I bis VI nicht nur der zentrale Stickstoff, sondern offenbar auch alle 4 Sauerstoffatome des Resonanzsystems für die Komplexbildung wesentlich sind.

Die Lichtabsorption des in wässriger Lösung tiefvioletten Anions VII gleicht hingegen derjenigen der Azine I bis V ausserordentlich, indem im Sichtbaren bei $\lambda_{\text{max}} = 545 \text{ m}\mu$ eine symmetrische Absorptionsbande mit einem molaren Extinktionsmodul $\epsilon_{\text{max}} = 1,6 \cdot 10^4$ gemessen wurde. Desgleichen tritt beim Ersatz des Azinstickstoffes durch die Methingruppe wie beim Übergang von I in Ia, II in IIa usw., eine hypsochrome Verschiebung der Bande ein, die dabei höher und schmaler wird. Wir haben die Extinktionskurve von

Methin-bis-(1-phenyl-3-methyl-pyrazolon) (VIIa)

bzw. dessen Lösung, die das Anion VIIa enthält, aufgenommen und bei $\lambda_{\text{max}} = 435 \text{ m}\mu$ eine Extinktion von $\epsilon = 2,65 \cdot 10^4$ gefunden. Die Verbindung VIIa wurde durch Kondensation von $\frac{1}{2}$ Mol. Orthoameisensäureester mit 1 Mol. 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon in Eisessiglösung dargestellt (*A. Claisen*)¹⁾. Sie ist ebenso wie VII eine stabile, unlösliche Säure, deren Alkalisalze hingegen mit intensiv gelber Farbe von Wasser aufgenommen werden. Es ist noch zu erwähnen, dass im Gegensatz zu I, Ia, II, IIa, III und V die Verbindungen VII bzw. VIIa gegen alkalische Hydrolyse sehr stabil sind, ähnlich wie IV und IVa und dass daher keine katalytische Beschleunigung der Zersetzung durch Ca-Ionen festgestellt werden konnte.

Barbituryl-azin-(4-methyluracil) (VIII).

Ersetzt man im Purpursäureskelett das Enolathydroxyl durch den Methylrest CH_3- , so entsteht die Partikel VIII, welche kein stark saures Proton mehr besitzt.

¹⁾ A. 297, 37 (1897).

Wir haben die noch unbekannte Verbindung durch Kondensation von 1 Mol. 5-Amino-4-methyl-uracil mit einem Mol. Alloxan erhalten. Ihre Konstitution ergibt sich aus der durchsichtigen Synthese.

Der Farbstoff VIII löst sich nur schlecht in Wasser mit weinroter Farbe, die bei Zugabe von Lauge nach blau-violett umschlägt, da bei der Erhöhung des p_{H} -Wertes offenbar Protonen von den Imidogruppen abgegeben werden. Wegen der grossen Zersetzlichkeit der wässerigen Lösungen haben wir keine acidimetrischen oder colorimetrischen Messungen ausführen können. Durch Metallionen wird weder in neutraler noch in alkalischer Lösung irgendein Farbwechsel hervorgerufen, was, wie beim Pyrazolonderivat VII, darauf hinweist, dass nur diejenigen Azine, welche ein vollständiges zentrales „Purpureatsystem“ mit 4 Sauerstoffatomen besitzen, stabile Erdalkalikomplexe geben können.

Experimenteller Teil.

Wir beschränken uns auf die Beschreibung der Synthesen der von uns erstmals dargestellten Farbstoffe Ia, IIa, III und VIII, während bereits bekannte Verbindungen nur besprochen werden, wenn Ergänzungen zu den Literaturvorschriften notwendig sind.

Am Schluss dieses Artikels werden wir die im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit entstandenen, ebenfalls neuen Bis-barbitursäuren, nämlich die Methylen-bis-barbitursäure und die Äthylen-bis-barbitursäure, eingehend besprechen.

Kalium-Purpureat¹⁾ (I).

Käufliches Murexid wurde mit Wasser von 40° extrahiert, wobei ein erheblicher Teil ungelöst blieb (Uramil, Alloxanthin). Aus dem klaren Filtrat fiel bei Zugabe von gesättigter KCl-Lösung ein feinkristalliner Niederschlag von Kaliumpurpureat aus; aber erst nach viermaliger Wiederholung dieser Operation erhielten wir mit einer Ausbeute von 10% des Ausgangsmaterials ein einwandfreies, NH_4 -freies Präparat. Es zeigte sich in verschiedenen Versuchen, dass es nicht zweckmässig ist, durch sparsame Zugabe von KCl, d. h. langsames Aussalzen, grosse Kristalle zu gewinnen, die sich stets als weniger rein erwiesen, als die rasch auskristallisierten Proben. Den Reinheitsgrad ermittelten wir durch oxydimetrische Titration des katalytisch mit H_2 bei $p_{\text{H}} = 10$ zum Leukokörper reduzierten Farbstoffes mit Ferricyanidlösung, wobei auch bei rasch ausgeführter Titration der Endpunkt durch einen grossen Potentialsprung sicher angezeigt wird²⁾: 40,0 mg K-Purpureat verbrauchten 2,590 cm³ 0,100-n. Ferricyanidlösung, entsprechend 99% der Theorie. Desgleichen ergab die acidimetrische Titration der Leukoverbindung (Barbiturylamin) das theoretisch berechnete Äquivalentgewicht von 307.

Tetramethylmurexid (II).

Nach den Angaben verschiedener Autoren³⁾ wird die Verbindung erhalten, wenn Tetramethyl-alloxanthin in eine heisse Lösung von Ammoniumcarbonat und Ammoniumacetat eingetragen wird. Unter diesen Bedingungen wird jedoch stets ein Teil des Farbstoffes durch Hydrolyse zerstört. Wir konnten aber durch eine Modifikation der Vorschriften einen annähernd quantitativen Umsatz des Tetramethyl-alloxanthins erzielen. Letzteres (aus Koffein nach *H. Biltz*⁴⁾ gewonnen) wurde mit der 20fachen Menge des

¹⁾ Vgl. *Hantzsch*, B. **43**, 92 (1910) sowie *Hartley*, Soc. **87**, 1791 (1905).

²⁾ *Schwarzenbach und Gysling*, Helv. **32**, 1108 (1949).

³⁾ *Brunn*, B. **21**, 514 (1888); *Fr. Fichter*, Helv. **9**, 439 (1926).

⁴⁾ B. **45**, 3672 (1912).

handelsüblichen „Ammoniumcarbonats“ innig verrieben und die Mischung, die sich bereits während dieser Operation rot gefärbt hatte, in einem offenen Rundkolben 8 Stunden bei 60° belassen. Nach dieser Zeit war die Reaktion beendet und der grösste Teil des überschüssigen Ammoncarbonats wegsublimeriert. Der tiefrote Rückstand wurde in kaltem Wasser aufgenommen und durch Zugabe von Ammonchlorid das in roten Nadeln kristallisierende Tetramethylmurexid $\{NH_4 (C_{12}H_{12}O_6N_5)\}$ ausgefällt. Durch nochmaliges Umkrystallisieren in der beschriebenen Weise erhielten wir bereits ein analysenreines Produkt mit einer Ausbeute von 80%, bezogen auf das Tetramethyl-alloxanthin. Die Extinktion dieses Farbstoffes erwies sich auch als identisch mit derjenigen einer im Vakuum sublimierten Probe.

Violith (VI).

3,50 g Mesoxalsäure-diäthylester¹⁾ und 3,52 g Tartronsäurediäthylester (hergestellt durch Reduktion von Mesoxalester mit Pd-Norit und Wasserstoff) wurden in 60 cm³ eisgekühlte konz. wässrige Ammoniaklösung eingetragen und das Reaktionsgemisch in einem verschlossenen Kolben bei ca. 20° aufbewahrt. Bereits nach 2 Stunden war eine deutliche Rotfärbung der Lösung zu beobachten. Die Farbstoffbildung wurde durch laufende Kontrolle der Extinktion der Lösung im Leifophotometer verfolgt und auf diese Weise festgestellt, dass in 60 Stunden das Optimum erreicht war. Nun wurde die tiefviolette Lösung im Vakuum bei 40° zur Trockene eingedampft und der feinpulverisierte Rückstand erschöpfend mit Pyridin von ca. 40° extrahiert, wobei nach den Angaben von *Karve*²⁾ die reine Verbindung zurückbleiben soll. Etwa 100 mg dieses dunkelvioletten Pulvers lösten wir in 500 cm³ Wasser und chromatographierten die neutrale Farbstofflösung an einer 25 cm hohen Säule von $\{Al_2O_3\}$. Das Chromatogramm zeigte deutlich, dass die Farbstofflösung verschiedene Komponenten enthielt. Es hatten sich nämlich folgende Zonen ausgebildet (von oben nach unten): Eine dunkelbraune (ca. 5 mm); anschliessend die dominierende, intensiv violette (ca. 7 cm); dann eine rötliche (ca. 1 cm) und zuletzt eine blass orange-rote ohne scharfe Begrenzung nach unten. Beim Eluieren der sehr fest haftenden violetten Komponente mit Ammoniaklösung trat stets teilweise Ausbleichung ein. Wir haben uns deshalb umsonst bemüht, aus derartigen Chromatogrammen an Aluminiumoxyd die reine Verbindung zu gewinnen. Die violette Komponente, die auch eine gute Affinität zu Cellulose zeigt, liess sich schliesslich durch Chromatographieren an einer Wattesäule vollständig von den andersfarbigen Begleitern trennen. Beim Eindampfen der durch Eluieren mit 0,01-n. NH₃-Lösung gewonnenen Farbstofflösung erhielten wir ein krystallines, dunkelviolettes Pulver mit metallischem Oberflächenglanz. Dieses war im Gegensatz zu dem Produkt von *Karve* nicht mehr hygroskopisch und ergab bei der Analyse ungefähr die richtigen Werte. Es zeigte sich erst später, dass auch der in der beschriebenen Weise gereinigte Farbstoff nicht allen Kriterien der Reinheit standzuhalten vermochte, und wir vermuten, dass beim Aufarbeiten der sehr verdünnten Eluate einzelne Amidgruppen des Violithes verseift worden sind.

$\{NH_4 (C_6H_8O_4N_5)\}$	Ber. C 37,5	H 4,7	N 32,8%
	Gef. „ 36,0	„ 5,4	„ 30,8%

Merkwürdigerweise konnte kein Azinfarbstoff durch Kondensation von Nitrosomalonester mit Malonester oder durch Kondensation von Aminomalonester³⁾ mit Mesoxalsäureester gewonnen werden.

Azin-bis-dimedon (III).

Ausgehend von Malonester und Mesityloxyd, die zu Dimethyl-dihydro-resorcin (Dimedon) kondensiert wurden⁴⁾, erhielten wir über das Nitrosodimedon⁵⁾ schliesslich das Aminodimedon. Durch Kondensation von 2 Molen des Amins unter gleichzeitiger Oxydation entsteht der Azinfarbstoff.

¹⁾ *Curtiss*, Am. **35**, 478 (1906).

²⁾ *D. D. Karve*, J. Univ. Bombay 1933; C. **1933**, 946.

³⁾ *V. Cerchez*, Bl. [4] **47**, 1279 (1930).

⁴⁾ *Organic Synthesis* **XV**, 14.

⁵⁾ *P. Haas*, Soc. **91**, 1433 (1907).

*P. Haas*¹⁾ stellte Aminodimedon durch Reduktion von Nitrodimedon mittels Zinn und Salzsäure her, da, wie er mitteilt, die Operation bei Verwendung des viel bequemer zugänglichen Nitrosokörpers stets zur vollständigen Zersetzung führt. Es schien uns der Mühe wert, dies genauer zu prüfen und nach einigen Versuchen stellte sich heraus, dass die Reduktion darum misslingt, weil der wärmeempfindliche Nitrosokörper beim Kontakt mit dem reagierenden Sn durch Überhitzung zerstört wird. Unsere Versuche, die Reduktion elektrolytisch unter sorgfältiger Kühlung durchzuführen, waren erfolgreich. Ausschlaggebend bei der von uns verwendeten Elektrolysezelle war die gekühlte Kathode, ein zur Spirale geformtes, ca. 1 Meter langes, verzinntes Cu-Rohr, durch welches während des Betriebes Eiswasser geleitet wurde. Ein Rührwerk sorgte weiter dafür, dass die Temperatur der Kathodenflüssigkeit stets unterhalb 8° blieb. Als Diaphragma und Kathodenraum verwendeten wir eine Tonzelle von 300 cm³ Inhalt, die in ein Bad von 1-m. Schwefelsäure als Anodenflüssigkeit tauchte. Die Reduktion wurde bei 3–4 Ampère und direkter Anzapfung der 10-Volt-Hausbatterie durchgeführt. Zur Erhöhung der Löslichkeit der Nitroverbindung wurde der Kathodenflüssigkeit (2-n. HCl) 30 Vol.-% Äthanol zugefügt. Reduziert wurden jeweils Portionen von 5 g des Nitrosodimedons, das unter Turbinieren in der Kathodenflüssigkeit aufgelöst bzw. aufgeschlemmt wurde. Das Ende des Reduktionsprozesses war leicht daran zu erkennen, dass die ursprünglich orange-rote Lösung farblos wurde. Die reduzierte Lösung wurde anschliessend bei vermindertem Druck möglichst rasch eingedampft und der Rückstand des Ammonsalzes in 100 cm³ Alkohol und 20 cm³ Dioxan aufgenommen. Beim Eindunsten des Alkohols im Vakuum fiel das rein weisse Chlorid des Ammoniumdimedons schön kristallisiert aus. Das Dioxan war durch Nebenprodukte braun gefärbt und wurde durch Abnutschen vom Salz getrennt.

Das reine Ammoniumdimedonchlorid lässt sich gut verschlossen längere Zeit aufbewahren; an der Luft zerfliesst es unter Zersetzung zu einer roten Masse. Die Reinheit unseres Präparates kontrollierten wir durch argentometrische Titration des Chloridgehaltes.



Die Ausbeute an Aminodimedon betrug 60% der Theorie, bezogen auf Dimedon.

Die letzte Stufe der Synthese musste jeweils kurz vor Gebrauch der Farbstofflösung durchgeführt werden: 100 mg des Ammonsalzes lösten wir in 100 cm³ Veronalpuffer vom $p_H = 8,2$, fügten ein gleiches Volumen peroxydhaltigen, d. h. alten, am Licht aufbewahrten Äthers zu, worauf im Schüttelzylinder gut durchgemischt wurde. Die Hypophase färbte sich dabei durch den langsam entstehenden Farbstoff tief violett-blau. Durch Kontrolle der Farbintensität konnte der Prozess verfolgt und beim Erreichen des Optimums abgebrochen werden. Die Farbstofflösung wurde anschliessend noch einige Male mit reinem Äther gewaschen und so von eventuell gebildeten, nichtionisierten Nebenprodukten befreit. Derartig bereitete Lösungen, die während einiger Stunden haltbar sind, wurden für die Messungen verwendet und erwiesen sich bei der Aufnahme der Extinktionskurven als identisch. Es ist noch zu erwähnen, dass die Oxydation des Aminodimedons zum Azinfarbstoff auch bei Anwendung anderer Oxydationsmittel, wie z. B. Hypochlorit, prinzipiell gelingt. Da jedoch dieser Prozess langsam verläuft, wird dabei jeweils der grösste Teil des eben gebildeten Azins durch den neuen Zusatz des zu aktiven Oxydationsmittels wieder zerstört, so dass die Aubeuten weit hinter jenen der Peroxydmethode zurückstehen.

Die Lösungen des Azin-bis-dimedons sind, wie wir bereits im theoretischen Teil mitgeteilt haben, nur im p_H -Bereich von 7 bis 9 einigermaßen beständig und es ist uns trotz zahlreicher Versuche nicht gelungen, die Verbindung in kristallisierter Form zu erhalten. Da die Konstitution des Azins durch die einfache Synthese sowie durch seine Eigenschaften (Farbe, Komplexbildung) als gesichert erscheint, haben wir schliesslich auf weitere zeitraubende Versuche zur Krystallisation der Verbindung verzichtet.

¹⁾ *P. Haas*, Soc. **91**, 1433 (1907).

Barbituryl-azin-(4-methyluracil) (VIII).

1,42 g ($1/100$ Mol.) über Phosphorpentoxyd entwässertes Alloxan wurden in einer Mischung von 20 cm³ Dioxan und 30 cm³ Eisessig aufgenommen und nach dem Erwärmen auf 80° in kleinen Portionen 1,41 g ($1/100$ Mol.) 4-Methyl-5-amino-uracil¹⁾ zugefügt. Die Mischung, die sich dabei undurchsichtig dunkel färbte, liess bald einen Niederschlag ausfallen, der, nachdem der Ansatz während 15 Minuten bei der genannten Temperatur belassen war, von der Mutterlauge getrennt wurde. Dieses dunkelrote Krystallisat wurde nun ausgiebig mit warmem Aceton gewaschen und dann während 5 Stunden im Vakuum über Silicagel bei 90° getrocknet.

Der Farbstoff, der kein Enolproton mehr besitzt wie die Purpursäure, ist eine sehr schwache Säure mit einem p_H -Wert von ca. 8. Er löst sich schlecht in Wasser mit rotvioletter Farbe, die bei Zugabe von Lauge nach blau umschlägt, worauf dann rasche Zersetzung eintritt. Mit trockenem Pyridin entsteht dagegen ein recht beständiges, in langen Nadeln krystallisierendes blauvioletttes Additionsprodukt. Die Konstitution der Verbindung wird durch die Elementaranalyse und durch die einfache Synthese sichergestellt. Acidimetrische oder reduktometrische Titration konnten hingegen wegen der Unbeständigkeit der wässerigen Lösungen nicht ausgeführt werden.

$$\left\{ C_9H_7O_5N_5 \right\} \begin{array}{l} \text{Ber. C } 40,8 \quad H \ 2,65 \quad N \ 26,5\% \\ \text{Gef. } \ , \ 40,9 \quad \ , \ 2,73 \quad \ , \ 26,9\% \end{array}$$

Methin-bis-barbitursäure (Ia).

Die Methin-bis-barbitursäure entsteht bei der Kondensation von 2 Molen Barbitursäure mit einem Mol. Ameisensäure, wobei überschüssige, wasserfreie Ameisensäure gleichzeitig als Kondensationsmittel dient.

In einem Kolben mit Rückflusskühler wurden 20 g wasserfreie, feinst gepulverte Barbitursäure und 60 cm³ wasserfreie Ameisensäure gegeben und die Mischung im Ölbad auf 110—120° erwärmt. Bodensatz und Flüssigkeit nahmen allmählich blassgelbe Farbe an. Nach 6 Stunden wurde die Ameisensäure, welche durch das bei der Kondensation entstandene Wasser verdünnt worden war, durch ein Filterstäbchen abgesaugt und durch frische ersetzt. Die Reaktion wurde während weiterer 10 Stunden in Gang gehalten und darauf die rohe Methin-bis-barbitursäure durch Abnutschen von der Mutterlauge getrennt. Sie enthielt noch verschiedene Nebenprodukte der Kondensation als Verunreinigung, wie z. B. Dibarbitursäure²⁾, die nach dem Lösen des Rohproduktes in Wasser durch Filtration zum grössten Teil aus der Lösung entfernt werden konnte. Ein Probekromatogramm der wässerigen, intensiv gelben Lösung des Methins an Aluminiumoxyd zeigte, dass neben der reingelben Zone (ca. 99%) noch eine rote Komponente in der Lösung enthalten war. Das Methin wurde mit 0,2-m. Phosphorsäure eluiert und das Eluat nach dem Neutralisieren mit Natronlauge im Vakuum eingeeengt, wobei bald das ziemlich schwerlösliche Natrium-methin-bis-barbiturat ausfiel. Die Hauptmenge des Rohproduktes (16 g) wurde hingegen wie folgt aufgearbeitet: 10 g der Rohsäure wurden in einem Liter Wasser von 40° gelöst und durch eine 3 cm hohe Schicht von $\{Al_2O_3\}$ filtriert und so von den Nebenprodukten vollständig befreit. Bei der Neutralisation des Filtrates mit Natronlauge fiel das schwerlösliche Natriumsalz in Form von blassgelben, zu Garben oder Büscheln vereinigten Nadeln aus. Es wurde dann in 500 cm³ Wasser aufgeschlemmt und durch Zufügen von Natronlauge gelöst, wobei die Farbe nach tiefgelb umschlug. Durch Einleiten von CO₂ in die alkalische Lösung wurde wiederum das schwerlösliche Mononatriumsalz des Methins ausgefällt, welches sich bereits als analysenrein erwies. Das bei 100° über Silicagel getrocknete Natrium-methin-bis-barbiturat war wasserfrei und ergab bei der Analyse folgende Werte:

$$\left\{ Na (C_9H_5O_6N_4) \right\} \begin{array}{l} \text{Ber. Na } 7,95 \quad C \ 37,4 \quad H \ 1,74 \quad N \ 19,35\% \\ \text{Gef. } \ , \ 7,8 \quad \ , \ 37,2 \quad \ , \ 1,8 \quad \ , \ 20,0\% \end{array}$$

¹⁾ *Osten*, A. **343**, 137 (1905).

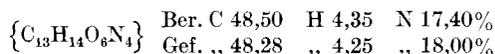
²⁾ *Baeyer*, A. **130**, 129 (1864).

Reduktion: 289,0 mg des Na-Salzes ($= \frac{1}{1000}$ Mol.) in 300 cm³ 0,01-n. Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung verbrauchten bei der katalytischen Reduktion mit Wasserstoff zur Methylen-bis-barbitursäure 25,6 cm³ H₂ (720 mm Hg, 18°), was der Aufnahme von 1,02 Mol. H₂ pro Formelgewicht entspricht.

Im ganzen wurden aus 20 g Barbitursäure 14,5 g reines Natrium-methin-bis-barbiturat gewonnen, entsprechend einer Ausbeute von 64% der Theorie.

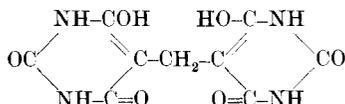
Methin-bis-(1,3-dimethyl-barbitursäure) (IIa).

In ganz ähnlicher Weise wie die Methin-bis-barbitursäure kann auch ihr Tetramethylderivat gewonnen werden: 5 g N,N'-Dimethyl-barbitursäure¹⁾ wurden in 100 cm³ wasserfreier Ameisensäure gelöst und die Mischung während 20 Stunden bei 120° gehalten, wobei eine klare, blassgelbe Lösung entstand. Nach dem Abdestillieren der Ameisensäure nahmen wir den Rückstand in 200 cm³ Wasser auf, neutralisierten die saure Lösung mit Kalilauge und fällten durch Zugabe von 50 cm³ gesättigter KCl-Lösung das ziemlich schwerlösliche Kaliumsalz der Tetramethyl-methin-bis-barbitursäure aus. Letzteres wurde in 200 cm³ Wasser aufgeschlemmt und nach Zugabe von 50 cm³ 2-n. H₂SO₄ aus der sauren Mischung das freie Methin mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat langsam eingedampft, wobei das Methin in prächtig perlmutterartig schimmernden, dünnen Plättchen aus der Lösung ausfiel. Die Ausbeute betrug 4,0 g, entsprechend 78% der Theorie, bezogen auf die Dimethyl-barbitursäure.



Die alkalimetrische Titration des Methins ergab genau den berechneten Wert von 322 für das Äquivalentgewicht.

Methylen-bis-barbitursäure.



Bei unseren ersten Versuchen zur Darstellung der Methin-bis-barbitursäure sind wir auch auf ihr Reduktionsprodukt, die ebenfalls noch unbekannte Methylen-bis-barbitursäure gestossen. Es ist uns zwar nicht gelungen, daraus durch Oxydation das Methin zu gewinnen. Die Verbindung hat uns aber ihres unerwarteten Verhaltens wegen einige Zeit beschäftigt. Wir haben die Methylen-bis-barbitursäure zuerst aus Barbitursäure und Formaldehyd (Synthese a) gewonnen. Trotz der analytisch richtigen Zusammensetzung des Produktes liessen uns die auffallende Schwerlöslichkeit sowie das Ergebnis der acidimetrischen Titration vermuten, dass wir statt der Methylen-bis-barbitursäure ein höheres Kondensationsprodukt ähnlicher Zusammensetzung erhalten hätten. Wir erhielten aber dieselbe Verbindung noch auf zwei anderen, voneinander ganz unabhängigen Wegen, nämlich aus 1,1,3,3-Propan-tetracarbonsäure-äthylester durch Kondensation mit Harnstoff nach Art der *Gabriel-Colmann'schen* Barbitursäuresynthese²⁾ (Synthese b) sowie durch Reduktion der inzwischen auf andere Weise erhaltenen Methin-bis-barbitursäure (c). Die nach den Synthesen a, b und c dargestellten Produkte hatten alle die analytische Zusammensetzung {C₆H₈O₆N₄} und erwiesen sich in allen Eigenschaften als vollkommen identisch, wodurch einwandfrei bewiesen ist, dass nach jeder der drei Methoden wirklich ein und dieselbe Methylen-bis-barbitursäure entsteht.

Sie kristallisiert in kleinen, farblosen Prismen, welche sich, ohne vorher zu schmelzen, oberhalb 300° unter Braunfärbung zersetzen. Sie ist in den organischen Solventien,

¹⁾ *H. Biltz*, B. **54**, 1035 (1921), sowie *Techow*, B. **27**, 3082 (1894).

²⁾ B. **37**, 3657 (1904).

ausser in den Basen, vollkommen unlöslich, während sich in kaltem Wasser nur ca. 300 mg pro Liter lösen. Von wässrigen organischen Basen, wie Diäthylamin, Äthylendiamin oder Tetramethylammoniumhydroxydlösung, wird die Methylendibarbitursäure reichlich aufgenommen. Fügt man zu einer derartigen Lösung Kalium- oder Natriumsalze, so entsteht augenblicklich eine ausserordentlich schwerlösliche, amorphe Fällung. Die Titration der Säure muss deshalb mit Tetramethylammoniumhydroxyd erfolgen.

Titration der Methylen-bis-barbitursäure.

Wir haben erwartet, dass sich die Methylen-bis-barbitursäure ähnlich verhalten würde wie die längst bekannte Hydurilsäure¹⁾, welche sich alkalimetrisch scharf als zwei-protonige Säure titrieren lässt und deren Aciditätskonstanten wir aus der Titrationskurve zu $p_{K_1} \approx 2,5$ und $p_{K_2} = 4,1$ roh ermittelt haben. Eine Titration der Methylen-bis-barbitursäure an der Wasserstoffelektrode zeigt jedoch, dass die Verbindung offenbar nicht vollständig als Dienol vorliegt, wie wir es in der Formel angegeben haben, sondern dass erst nachdem das erste, stark saure Proton ($p_{K_1} \approx 2,7$) abdissoziiert ist, eine langsame Tautomerisierung der Molekel eintritt, worauf dann das zweite Proton allmählich abgegeben wird. Titriert man die freie Verbindung (ca. 30 mg in 100 cm³ Wasser) mit 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd, so werden etwa 1,5 Äquivalente der Base rasch aufgenommen, wobei das p_H allmählich von 3,3 auf 6 ansteigt. Ein erneuter Zusatz von OH⁻ erhöht nun plötzlich das p_H sprunghaft auf 8, worauf es bei längerem Zuwarten wieder absinkt. Diese Erscheinung kann man nun bei jedem erneuten Zusatz des Hydroxydes beobachten, d. h. bis insgesamt zwei Äquivalente OH⁻ eingetragen sind. Erst dann bleibt der p_H -Wert auf dem durch den Zusatz von Lauge bewirkten Anstieg stehen.

Titriert man die mit mehr als 2 Äquivalenten OH⁻ versetzte Lösung mit HCl zurück, so kann man, nachdem die überschüssige Lauge neutralisiert ist, etwas Ähnliches beobachten wie bei der Titration mit Alkali. Bei jedem Zusatz von H⁺ sinkt das p_H um 1½ bis 2 Einheiten ab, um beim Zuwarten wieder anzusteigen. Unterhalb des Neutralisationsgrades 1½ wird die Reaktion aber wieder normal.

Aus diesem Verhalten lässt sich folgern, dass die Methylen-bis-barbitursäure etwa zur Hälfte in der Dienolform und zur andern Hälfte in der Monoenolform vorliegt. Das Monoenol ist eine starke einprotonige Säure, kann aber in langsamer Reaktion noch ein zweites Proton abgeben.

Synthese a.

2,6 g ($\frac{2}{100}$ Mol.) Barbitursäure wurden in 100 cm³ Wasser aufgenommen, 10 cm³ n. KOH zugefügt und zu dieser Lösung vom $p_H = 5,4$ noch 0,1 cm³ Diäthylamin als Katalysator zugegeben. Nach dem Erwärmen der Mischung auf 80° wurde tropfenweise die berechnete Menge Formaldehydlösung ($\frac{1}{100}$ Mol.) zugefügt. Die Lösung trübte sich nach einigen Minuten und liess dann einen weissen Niederschlag fallen. Der Ansatz wurde noch während einer Stunde bei der genannten Temperatur belassen und hierauf durch Zugabe von Salzsäure die schwerlösliche Methylen-bis-barbitursäure vollständig ausgefällt. Zur Reinigung wurde die abfiltrierte Substanz in einer Lösung von Tetramethylammoniumhydroxyd aufgenommen und nochmals mit HCl, diesmal aber ganz langsam, ausgefällt. Durch Digerieren auf dem Wasserbad konnte das Methylen in gut filtrierbarer Form gewonnen werden. Die Krystalle wurden, nachdem sie durch ausgiebiges Waschen mit Wasser von der anhaftenden Salzsäure befreit worden waren, im Vakuum bei 100° getrocknet. Die Ausbeute an reiner Methylen-bis-barbitursäure betrug 1,9 g, entsprechend 70% der Theorie, bezogen auf die Barbitursäure.

Synthese b.

Zwei Mole Malonester wurden nach der Vorschrift von *E. Knoevenagel*²⁾ mit einem Mol. Formaldehyd zu Methylen-bis-malonester kondensiert und aus letzterem durch Einführen der Harnstoffgruppe in die beiden Malonesterfunktionen die Methylen-bis-barbitursäure gewonnen.

¹⁾ *H. Biltz*, A. **404**, 188 (1914).

²⁾ *B.* **27**, 2346 (1894).

17 g ($1/20$ Mol.) Methylen-bis-malonester wurden mit einer Lösung von 2,3 g Natrium in 120 cm³ wasserfreiem Äthanol umgesetzt und hierauf 6 g ($1/10$ Mol.) Harnstoff in 30 cm³ Alkohol zugegeben. Diese Mischung wurde im Ölbad unter peinlichem Ausschluss von Feuchtigkeit auf 80° erwärmt. Innert einer halben Stunde erstarrte der ganze Inhalt des Kolbens zu einer opaleszierenden, gallertartigen Masse. Die Temperatur des Ölbadess wurde nun auf 120° gesteigert und die Reaktion noch weitere 10 Stunden in Gang gehalten. Die Gallerte zerfiel dabei allmählich unter Bildung eines pulverigen, weissen Bodenkörpers (Dinatriumsalz der Methylen-bis-barbitursäure). Letztere konnte daraus durch Umsatz mit Salzsäure gewonnen und in der bereits beschriebenen Weise durch Umkrystallisieren gereinigt werden. Die Ausbeute betrug 4,2 g, entsprechend 32% der Theorie, bezogen auf den Methylen-bis-malonester.

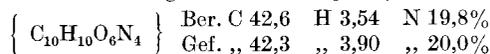
Synthese c.

289,0 mg. Natrium-methin-bis-barbiturat $\{ \text{Na} (\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_6\text{N}_4) \}$ ($1/1000$ Mol.), wurden in 300 cm³ 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxydlösung aufgenommen und nach Zusatz von 10 mg. Pd-Norit in einer Schüttelente mit Wasserstoff reduziert. Die Reaktion setzte augenblicklich ein und dauerte bis zur vollständigen Entfärbung der Lösung 40 Minuten, wobei 25,3 cm³ H₂ aufgenommen wurden. Zur Kontrolle wurde noch eine weitere halbe Stunde mit Wasserstoff geschüttelt, ohne dass noch wesentlich mehr davon verbraucht worden wäre. Der Gesamtverbrauch betrug 25,60 cm³ H₂ (720 mm Hg, 18°), entsprechend 1,02 Mol. H₂ pro Formelgewicht des Methins. Die freie Methylen-bis-barbitursäure wurde aus der vom Katalysator befreiten Lösung durch Zusatz von überschüssiger Salzsäure ausgefällt und in der bereits beschriebenen Art und Weise gereinigt. Ausbeute: 240 mg, entspricht 90% der Theorie.

Die Methin-bis-barbitursäure lässt sich auch in wässriger Lösung glatt mit Aluminiumamalgam zum Methylen reduzieren. Zu einer Aufschlemmung von 2 g Natrium-methin-bis-barbiturat in 100 cm³ Wasser wurden 2 g mit Sublimat angeätzte, ca. 1 cm² grosse Streifen von 0,1 mm starkem Aluminium-Blech gegeben, wobei unter schwacher H₂-Entwicklung und Ausscheidung von Aluminiumhydroxyd die Reduktion des Methins eintrat. In 20 Minuten war die Lösung vollkommen farblos geworden. Nach der Trennung vom überschüssigen Aluminium-Blech wurde das Aluminiumhydroxyd mit 5-n. Salzsäure in Lösung gebracht und dabei die Methylen-bis-barbitursäure gleichzeitig quantitativ ausgefällt. Die Ausbeute an reiner Verbindung betrug nach dem Trocknen 1,7 g, entsprechend 85% der Theorie.

Äthylen-bis-barbitursäure.

Das nächste Glied in der Reihe der homologen 5,5'-verknüpften Bis-barbitursäuren, die ebenfalls noch unbekannt Äthylen-bis-barbitursäure, haben wir durch Kondensation von $1/20$ Mol. Äthylen-bis-malonester mit $1/10$ Mol. Harnstoff dargestellt, und zwar in genau analoger Weise wie die Methylen-bis-barbitursäure nach Synthese b, auf welche wir an Stelle einer Wiederholung der Vorschrift verweisen. Den Äthylen-bis-malonester haben wir aus Magnesiummalonester und Äthylenbromid erhalten¹⁾. Das bei der Kondensation entstandene Dinatriumsalz der Äthylen-bis-barbitursäure wurde mit 5-n. Salzsäure zersetzt, die freie, in Wasser schwerlösliche Säure in Tetramethylammoniumhydroxydlösung aufgenommen und durch Zugabe von HCl erneut, diesmal aber in krystallisierter Form, ausgefällt. Die Ausbeute an reiner Verbindung betrug nach dem Trocknen bei 130° 3,5 g, entsprechend 25% der Theorie, bezogen auf die 18,4 g Äthylen-bis-malonester.



Die Eigenschaften der Äthylen-bis-barbitursäure sind ähnlich wie diejenigen der oben besprochenen Methylenverbindung. Wie bei der letzteren ist die freie Säure in Wasser sehr schwer löslich, während Kalium- oder Natriumionen in der alkalischen

¹⁾ W. A. Noyes und L. P. Kyriakides, Am. Soc. **32**, II, 1058 (1910).

Lösung (in Tetramethylammoniumhydroxyd) Fällungen erzeugen. Die Titration muss deshalb mit der letztgenannten Base erfolgen. Auch hier zeigt sich, dass das erste, stark saure Proton ($p_{K_1} \approx 2,7$) innerhalb eines normal ausgebildeten Puffergebietes austritt, während das zweite erst allmählich mit der Erhöhung des p_H , nämlich zwischen p_H 4 bis 8, abgegeben wird. Nach dem Überschreiten des Neutralisationsgrades $n = 2$ (bei $p_H = 8$) tritt ein kleiner Endsprung auf, so dass sich die Äthylen-bis-barbitursäure scharf als zwei-protonige Säure titrieren lässt.

Zusammenfassung.

1. Methin-bis-barbitursäure (Ia), Methin-bis-(1,3-dimethyl-barbitursäure) (IIa) und Barbituryl-azin-(4-methyl-uracil) (VIII) wurden in reinem Zustande erhalten und charakterisiert. In Lösung konnte der sehr unbeständige Farbstoff: Azin-bis-dimedon (III) erhalten und untersucht werden. Weiter wurden das Reduktionsprodukt von Ia, die Methylen-bis-barbitursäure, sowie die Äthylen-bis-barbitursäure erstmals dargestellt und charakterisiert.

2. Komplexbildungsstudien haben ergeben, dass ein Ersatz der Harnstoffgruppen im Purpureation durch andere Gruppen (in den Verbindungen II, III, IV, V, VI) die Fähigkeit zur Bindung von Metallionen nicht stark verändert. Bei denjenigen Farbstoffen, welche keine Imidogruppen mehr aufweisen (II, III, IV), ist im Gegensatz zum Purpureat die Komplexbildung nicht mehr vom p_H abhängig und bleibt deshalb auch in alkalischer Lösung klein. Ein Ersatz des zentralen (= N—) in I, II, III und IV durch die Gruppe (=CH—) hat den vollkommenen Verlust des Komplexbildungsvermögens zur Folge. Auch die Rubazonsäure (VII) und das Barbiturylazin-(4-methyl-uracil) (VIII) bilden keine Komplexe.

3. Die Azine I, II, III, IV, V und VII zeigen auffallend ähnliche Absorptionsspektren. Die Spektren der Komplexe nehmen eine Stellung zwischen dem Spektrum des metallfreien Azinfarbstoffes und demjenigen des Methinfarbstoffes ein. Die farblose Verbindung IIIa fällt dabei aus der Reihe, da es sich nicht um ein Methin, sondern um ein Cyclopropanderivat handelt. Entsprechendes gilt für die dem Anion III zugrunde liegende Säure, welche farblos ist und deshalb als Derivat des Äthylenimides formuliert wurde.

4. Die Azinfarbstoffe II, III, V und VI werden wesentlich leichter hydrolytisch gespalten als I, während IV und VII viel beständiger sind als I. Das Methin-bis-barbiturat (Ia) wird in alkalischer Lösung langsam entfärbt, ein Prozess, der durch Calciumionen katalytisch beschleunigt wird.

Herrn Dr. *E. Rudin*, Rapperswil, danken wir für die Überlassung grösserer Mengen Barbitursäure.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.