

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. EDOUARD FROMMEL, Directeur de l'Institut de thérapeutique expérimentale, Ecole de Médecine, Genf, für seine freundliche Mitarbeit bei der pharmakologischen Untersuchung dieser Reihe verbindlichst danken. Der University of Illinois, Chicago, U.S.A., sei für die chemischen und pharmakologischen Laboratorien, die mir als Gastprofessor während des akademischen Jahres 1957/58 zur Verfügung gestellt wurden, sowie für ein Research Grant bestens gedankt. Herrn Dr. KURT EDER, Genf, sei für die Mikroanalysen verbindlichst gedankt.

SUMMARY

A further series of butyric acid amides has been synthesised in which the diethyl-amino, pyrrolidino and piperidino groups of previously reported syntheses have been substituted by morpholino groups. The influence of the various groups in the present and in previously reported derivatives on the pharmacology of the series is reported and summarised. The conditions necessary for maximum local anaesthesia and barbiturate potentiation are discussed.

Institut de thérapeutique expérimentale,
Ecole de Médecine, Genève
University of Illinois Professional Colleges,
833, South Wood Street, Chicago 12, Ill., U.S.A.

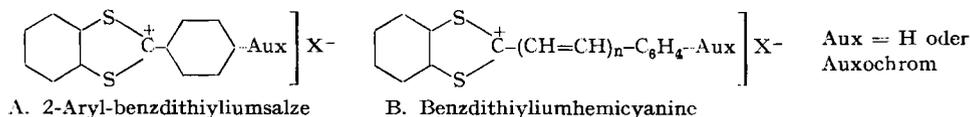
193. Über Benzdithyliumfarbstoffe II¹⁾

von L. Soder und R. Wizinger

Herrn Prof. PAUL KARRER in Verehrung und Dankbarkeit zugeeignet

(1. VII. 59)

In der ersten Mitteilung über Benzdithyliumfarbstoffe¹⁾ wurde die Synthese des symmetrischen Bis-[2-(5-methyl-1,3-benzdithylium)]-mono- und -trimethincyanins beschrieben. Wir haben nun auch die Darstellung unsymmetrischer Benzdithyliumcyanine, von Merocyaninen und Hemicyaninen dieser Reihe in Angriff genommen. In den folgenden Zeilen umreissen wir in einem knappen Überblick die Gruppe der Benzdithyliumhemicyanine. Diese kann man sich abgeleitet denken von den 2-Aryl-benzdithyliumsalzen A durch Einschlebung von Vinylgruppen B.

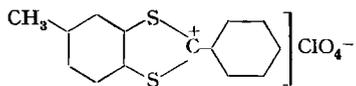
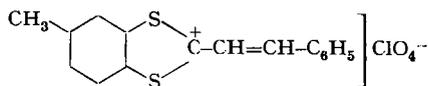
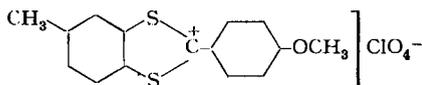
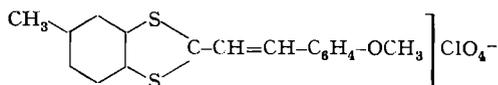
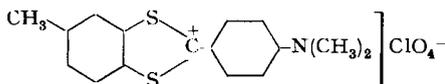
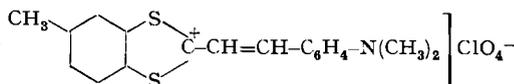


Wie in der ersten Mitteilung erwähnt, haben HURTLEY & SMILES²⁾ einige Verbindungen des Typus A dargestellt durch Kondensation von Benzoldithiol und Benzaldehyd, Anisaldehyd und p-Hydroxybenzaldehyd zu cyclischen Dithioacetalen und anschließende Oxydation mit Salpetersäure. In analoger Weise erhielten sie aus Zimtaldehyd das einfachste Hemicyanin des Typus B. Die Absorptionsmaxima wurden damals nicht ermittelt.

¹⁾ I: L. SODER & R. WIZINGER, *Helv.* **42**, 1733 (1959), siehe auch: Vorläufige Mitteilung, *Chimia* **12**, 79 (1958).

²⁾ W. R. HURTLEY & S. SMILES, *J. chem. Soc.* **1926**, 1821; **1927**, 534.

Wir haben nun zunächst einmal wiederum aus käuflichem Toluoldithiol folgende Farbsalze dargestellt:

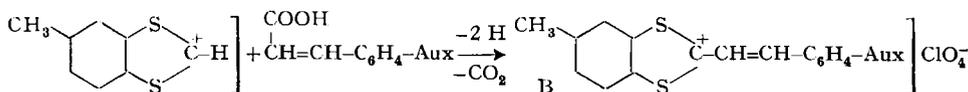
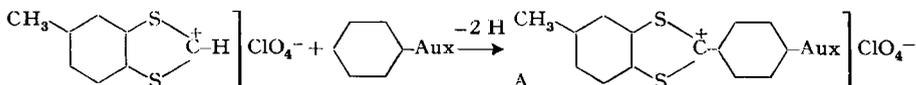
I blassgelb, λ_{max} 388 m μ IV gelb, λ_{max} 446 m μ II gelb, λ_{max} 440 m μ V orange, λ_{max} 512 m μ III karminrot, λ_{max} 536 m μ VI grünstichig blau, λ_{max} 644 m μ

Die Angaben beziehen sich auf die Lösungen in Eisessig.

Zur Darstellung der Verbindungen vom Typus A und B kann die Methode von HURTLEY & SMILES angewandt werden. Diese lässt sich aber im Falle der auxochromhaltigen Aldehyde noch vereinfachen: Man erhitzt einfach Benzaldehyd- bzw. Zimt-aldehydderivat und Dithiol in Alkohol und etwas Überchlorsäure; hierbei findet nicht nur Kondensation zum Leukokörper (Thioacetal), sondern selbsttätige Oxydation zum Farbsalz statt. HURTLEY & SMILES²⁾ hatten diese Tendenz zur Autoxydation schon bei der Kondensation mit p-Hydroxybenzaldehyd beobachtet, und mit 2-Hydroxynaphthaldehyd konnten sie den Leukokörper überhaupt nicht fassen, sondern nur das Dehydrierungsprodukt. Man kann natürlich die Oxydation des Leukokörpers beschleunigen durch Zusatz eines Oxydationsmittels wie Perhydrol oder Benzochinon.

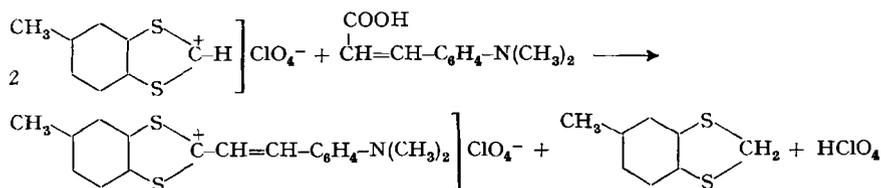
Einfacher noch gelangt man zu den aufgeführten Farbsalzen durch Kondensation des Dithiols mit Benzoesäuren und Zimtsäuren. Die Reaktion verläuft rasch und mit guter Ausbeute in Phosphoroxychlorid.

In der ersten Mitteilung wurde darauf hingewiesen, dass das 5-Methyl-1,3-benzodithiylperchlorat ähnlich wie Flavyliumsalz reagiert. Diese Ähnlichkeit ist nicht beschränkt auf den dort angeführten Fall der Monomethinbildung bei der Kondensation mit 2-Methylbenzodithiylumsalz unter selbsttätiger Dehydrierung. Sie erstreckt sich auf andere Methylcarbeniumsalze, wobei unsymmetrische Cyanine entstehen, auf eine Reihe von Verbindungen mit aktiver Methylengruppe, was zu Mero-cyaninen führt, und insbesondere auf auxochromhaltige Benzolderivate und Zimtsäuren. In den letztgenannten beiden Fällen entstehen die Farbsalze des Typus A



Aux = Auxochrom

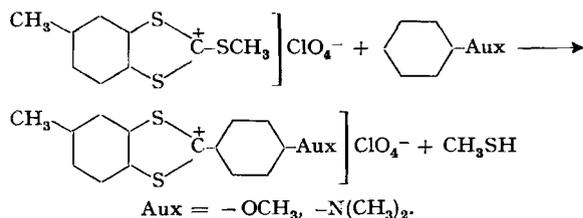
und B. Bei der Kondensation mit Zimtsäuren findet aber gleichzeitig Decarboxylierung statt. Als Wasserstoffacceptor kann ausser Luft auch überschüssiges 5-Methylbenzdithiyliumsals wirken. Dies haben wir im Falle des Farbsalzes VI etwas näher untersucht. Bei Anwendung äquimolekularer Mengen ist nach kurzer Reaktionsdauer die Ausbeute etwa 50%, bei Anwendung von 2 Mol Dithiyliumsals aber praktisch quantitativ. Dies spricht für folgenden Reaktionsverlauf:



Bemerkenswert ist die Tatsache, dass das einfache Benzdithiyliumsals sich schon mit Anisol kondensiert, so dass auch auf diese Weise Farbsalz II erhältlich ist. Noch leichter bildet sich Farbsalz III aus Dimethylanilin. Die Reaktion ist ziemlich weiter Anwendung fähig. In Vorversuchen haben wir Farbsalzbildung noch in folgenden Fällen beobachtet:

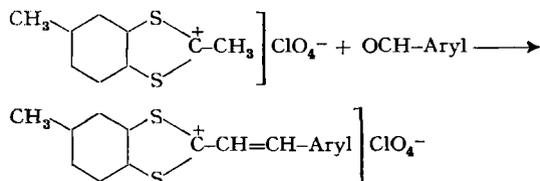
mit Phenol	gelb	α -Naphtoläthyläther	orange
Anilin	orange	α -Naphtol	orange
Methylanilin	rotorange	α -Naphtylamin	rotviolett
Diphenylamin	rotviolett	N-Methylthiodiphenylamin	blau
Triphenylamin	violett	Thiodiphenylamin	blaugrün

Farbsalz II und III wurden schliesslich auch noch dargestellt durch Kondensation von 5-Methyl-2-methylmercapto-1,3-benzdithiyliumsals¹⁾ mit Anisol bzw. Dimethylanilin:



Mit Dimethylanilin war die Ausbeute ausgezeichnet, mit Anisol begreiflicherweise weniger gut. Auch diese Reaktion dürfte allgemeiner Anwendung fähig sein.

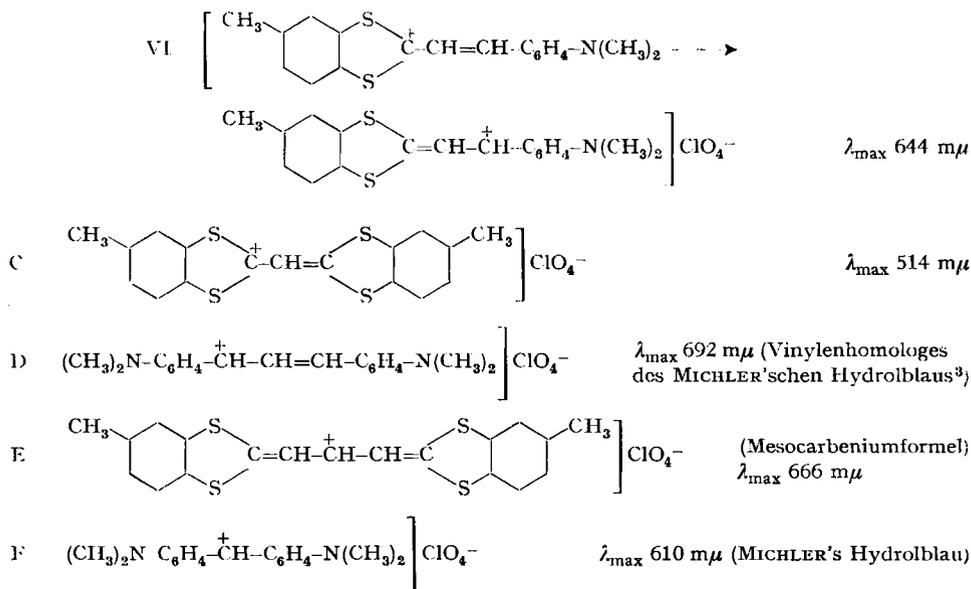
Besonders bequem – eigentlich die klassische Methode zur Darstellung der Hemicyanine – ist die Kondensation des 5-Methyl-2-methyl-1,3-benzdithiyliumsals mit aromatischen Aldehyden. Die Kondensationen verlaufen rasch schon in Eisessig:



Betrachten wir die Angaben über Lösungsfarben und Lage der Absorptionsmaxima der oben angeführten Farbsalze, so fällt zunächst auf, wie stark das Phenyl-

bzw. Styrylbenzodithiyliumsystem auf das Auxochrom anspricht. Die Dimethylamino-
gruppe ruft beim Phenylodithiyliumsystem einen bathochromen Effekt von rund
150 $m\mu$ hervor, in der Styrylreihe sogar einen solchen von rund 200 $m\mu$.

Die Farbsalze mit der Dimethylaminostyrylgruppe VI können wir auffassen ent-
weder als Mischtyp von C und D oder aber als Mischtyp von E und F:

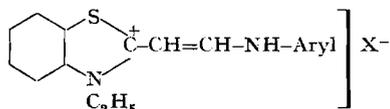


Nach der sogenannten Mittelwertsregel liegt in einem unsymmetrischen Cyanin das Absorptionsmaximum etwa im arithmetischen Mittel der Maxima der beiden symmetrischen Stammtypen, wenn die beiden Endgruppen trotz verschiedener Struktur den gleichen elektronischen Einfluss auf die Methinkette ausüben, das heisst gleich basisch sind. Ist die Basizität verschieden, so liegt das Maximum bei kürzeren Wellen als das arithmetische Mittel. Abweichungen nach längeren Wellen sollen nicht vorkommen.

Errechnen wir nun den Mittelwert für VI aus dem Maximum des Dithiyliummonomethins und dem des Vinylhomologen des MICHLER'schen Hydroblaus, so erhalten wir λ_{\max} 603 $m\mu$. Das Maximum von VI liegt aber bei 644 $m\mu$. Es liegt also ganz eindeutig eine Verschiebung nach längeren Wellen vor, und zwar um den beachtlichen Betrag von + 41 $m\mu$. Damit soll keineswegs behauptet werden, dass die Mittelwertsregel durchbrochen sei, sondern nur gezeigt werden, dass im Monomethin ein Einfluss sich geltend macht, welcher bewirkt, dass dieses eigentlich bei zu kurzen Wellen absorbiert. Errechnen wir aber den Mittelwert aus dem Maximum des Trimethins und dem des MICHLER'schen Hydroblaus, so erhalten wir λ_{\max} 638 $m\mu$. Die Abweichung nach längeren Wellen ist jetzt nur noch + 6 $m\mu$. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass im Trimethin die Störung weitgehend behoben ist. Der abnorm hohe Vinylensprung beim Übergang vom Dithiylmonomethin zum Trimethin,

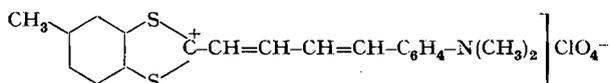
³⁾ R. WIZINGER & H. SCHMIDT, *Chimia* **10**, 93 (1956).

$\Delta = 152 \text{ m}\mu$, ist ebenfalls auf die eigentlich regelwidrig kurzwellige Absorption des Monomethins zurückzuführen. Bei den Methinen der Benzthiazolreihe ist der erste Vinylensprung, wie in der ersten Mitteilung erwähnt, auch über die Norm gross, nämlich $134 \text{ m}\mu$. Nun haben 1956 NYSS & VAN DORMAEL.⁴⁾ festgestellt, dass auch bei Verbindungen des Typus



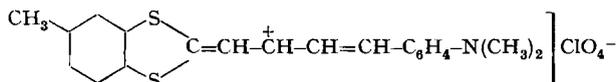
bathochrome Abweichungen über den Mittelwert hinaus vorkommen, nämlich in der Grössenordnung von $8\text{--}15 \text{ m}\mu$. Auch hier ist die Ursache die, dass das Monomethin mit einem eigentlich zu niedrigen Maximum in der Rechnung figuriert.

Durch Kondensation des 2-Methyldithyliumsalzes mit Dimethylaminozimtaldehyd haben wir noch das Vinylenhomologe von VI dargestellt:

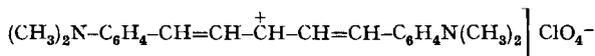


VII Lösung in Eisessig blautichig grün, $\lambda_{\text{max}} 735 \text{ m}\mu$

Die Mesocarbeniumformel



veranschaulicht, dass wir es mit einem Mischtyp aus dem Dithyliumtrimethin und dem Divinylenhomologen des Hydrolblaus zu tun haben:



Divinylenhomologes des Hydrolblaus, $\lambda_{\text{max}} 790 \text{ m}\mu$

Als Mittelwert errechnet sich $728 \text{ m}\mu$. Es liegt also immer noch eine positive Abweichung von $+7 \text{ m}\mu$ vor! Wir wollen die Bedeutung der positiven Abweichungen von rund $6\text{--}7 \text{ m}\mu$, die sich bei den Rechnungen vom Trimethin aus ergeben, nicht überschätzen; auffallend genug bleibt, dass der Wert nicht negativ ist. Besonders aber stellt sich das Problem, warum eigentlich die Monomethine der Benzdithyliumreihe und Benzthiazoliumreihe bei zu kurzen Wellen absorbieren.

Experimenteller Teil

I. 5-Methyl-2-phenyl-1,3-benzdithylium-perchlorat. 0,310 g Toluoldithiol und 0,245 g Benzoesäure werden in 5 ml Phosphoroxchlorid 5 Min. zum Sieden erhitzt. Dann wird in 10 ml Eisessig aufgenommen und in 20 ml Wasser eingetragen, welches 2 ml 70-proz. Überchlorsäure enthält: Flockiger Niederschlag. Umkristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von wenig Tierkohle. – Gelbe Nadeln. Ab 150° Zers. Lösung in Eisessig blassgelb, $\lambda_{\text{max}} 388 \text{ m}\mu$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{ClS}_2$ (342,8) Ber. C 49,16 H 3,24 S 18,75% Gef. C 49,15 H 3,39 S 18,51%

II. 5-Methyl-2-[4-methoxyphenyl]-1,3-benzdithylium-perchlorat. – a) 310 mg Toluoldithiol und 305 mg Anissäure werden mit 5 ml Phosphoroxchlorid 3 Min. zum Sieden erhitzt. Dann wird

⁴⁾ J. NYSS & A. VAN DORMAEL, Bull. Soc. chim. belges **65**, 809 (1956).

in ein Gemisch von 20 ml Eisessig, 5 ml Wasser und 1 ml 70-proz. Überchlorsäure eingetragen. Umkristallisieren aus Eisessig. – Orangefarbene Nadeln. Smp. 224–227° u. Zers. Lösung in Eisessig gelb, λ_{\max} 440 m μ .

$C_{15}H_{13}O_5ClS_2$ (372,8) Ber. C 48,43 H 3,52 S 17,24% Gef. C 48,39 H 3,64 S 17,26%

b) 270 mg 5-Methyl-1,3-benzdithylium-perchlorat¹⁾ und 150 mg Anisol werden in 8 ml Eisessig unter Zusatz von 2 Tropfen Überchlorsäure 5 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein Teil des Reaktionsproduktes aus. Aus der Mutterlauge scheidet sich auf Ätherzusatz eine weitere Menge aus. Umkristallisieren aus Eisessig.

c) Das gleiche Farbsalz bildet sich auch – mit weniger guter Ausbeute – aus 5-Methyl-2-methylmercapto-1,3-benzdithylium-perchlorat¹⁾ (320 mg) und Anisol (300 mg) beim Erhitzen in einem Gemisch gleicher Teile Eisessig und Essigsäureanhydrid (je 5 ml) unter Zusatz von wenig Überchlorsäure (2 Tropfen). Nach dem Abkühlen wird mit Äther gefällt und aus Eisessig umkristallisiert.

III. 5-Methyl-2-[4-dimethylaminophenyl]-1,3-benzdithylium-perchlorat. – a) Analog IIa aus 310 mg Toluoldithiol und 360 mg Dimethylaminobenzoesäure. Umkristallisiert wird durch Auflösen in warmem Nitromethan und Versetzen mit dem vierfachen Volumen Eisessig. – Schwarzrote metallisch grün glänzende Nadelchen. Über 245° Sintern u. Zers. Lösung in Eisessig karminrot, λ_{\max} 536 m μ .

$C_{16}H_{16}O_4NClS_2$ (389,9) Ber. C 49,80 H 4,18 S 16,92% Gef. C 49,90 H 4,20 S 16,48%

b) 320 mg 5-Methyl-2-methylmercapto-1,3-benzdithylium-perchlorat¹⁾ werden mit 300 mg Dimethylanilin in 10 ml Eisessig erwärmt. Die Reaktion beginnt schon bei Zimmertemperatur und ist nach kurzem Sieden beendet.

c) 270 mg 5-Methyl-1,3-benzdithylium-perchlorat, 150 mg Dimethylanilin und 200 mg Natriumacetat (krist.) werden in 10 ml Eisessig 10 Min. zum Sieden erhitzt, dann über Nacht stehengelassen. Umkristallisieren wie unter a).

d) 310 mg Toluoldithiol und 300 mg Dimethylaminobenzaldehyd werden in 20 ml Alkohol unter Zusatz von 0,2 ml 70-proz. Überchlorsäure 15 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird schwach bläulich rot. Oxydation des gebildeten Leukokörpers zum Farbsalz kann bewirkt werden: 1) durch längeres Stehenlassen an der Luft, 2) durch Zugabe von 0,2 ml Perhydrol, 3) durch Zugabe von 220 mg Chinon. Bei 2) und 3) muss nochmals kurz aufgekocht werden. Umkristallisieren wie unter a).

IV. 5-Methyl-2-styryl-1,3-benzdithylium-perchlorat. – a) Analog IIa aus 310 mg Toluoldithiol und 300 mg Zimtsäure. Umkristallisieren aus Eisessig. – Orangegelbe Nadeln. Smp. ca. 185° (unscharf), bei ca. 220° Zers. Lösung in Eisessig gelb, λ_{\max} 446 m μ .

$C_{16}H_{13}O_4ClS_2$ (368,8) Ber. C 52,10 H 3,55 S 17,39% Gef. C 52,07 H 3,70 S 17,25%

b) Aus 280 mg 5-Methyl-2-methyl-1,3-benzdithylium-perchlorat und 150 mg Benzaldehyd beim Erwärmen in 5 ml Essigsäureanhydrid.

V. 5-Methyl-2-[4-methoxystyryl]-1,3-benzdithylium-perchlorat. – a) Analog IIa aus 310 mg Toluoldithiol und 360 mg 4-Methoxyzimtsäure. Umkristallisieren aus Eisessig. – Violettbraune Nadelchen. Ab 195° Zers. Lösung in Eisessig orange mit rosa Ablauf, λ_{\max} 512 m μ .

$C_{17}H_{15}O_5ClS_2$ (398,9) Ber. C 51,19 H 3,79 S 16,08% Gef. C 51,01 H 3,84 S 15,99%

b) Aus 280 mg 5-Methyl-2-methyl-1,3-benzdithylium-perchlorat und 150 mg Anisaldehyd in 5 ml Eisessig unter Zugabe von 2 Tropfen 70-proz. Überchlorsäure.

c) Analog III d2 oder III d3 aus 310 mg Toluoldithiol und 170 mg Methoxyzimtaldehyd. Umkristallisieren aus Eisessig.

VI. 5-Methyl-2-[4-dimethylaminostyryl]-1,3-benzdithylium-perchlorat. – a) 280 mg 5-Methyl-2-methyl-1,3-benzdithylium-perchlorat und 150 mg Dimethylaminobenzaldehyd werden in 15 ml Eisessig 10 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Farbsalz aus. Umkristallisieren aus Eisessig. – Metallisch grün glänzende Nadeln. Smp. 205° (u. Zers.). Lösung in Eisessig grünstichig blau, λ_{\max} 644 m μ .

$C_{18}H_{18}ClNO_4S_2$ (411,9) Ber. C 52,57 H 4,40 S 15,57% Gef. C 52,37 H 4,49 S 15,53%

b) 270 mg 5-Methyl-1,3-benzdithylium-perchlorat (rund 1/1000 Mol), 100 mg Dimethylaminozimtsäure und 50 mg Natriumacetat (krist.) werden in 25 ml Eisessig 5 Min. zum Sieden erhitzt: Ausbeute fast quantitativ.

VII. [2-(5-Methyl-1,3-benzdithiylum)]-[1-(4-dimethylaminophenyl)]-tetramethincyanin-perchlorat. 280 mg 5-Methyl-2-methyl-1,3-benzdithiylum-perchlorat und 200 mg Dimethylaminozimtaldehyd werden in 5 ml Essigsäureanhydrid erhitzt, bis die Lösungsfarbe sich von blaugrün nach grünstichig blau verändert hat. Das Farbsalz scheidet sich mikrokristallin ab. Umkristallisieren durch Lösen in warmem Nitromethan und versetzen mit dem vierfachen Volumen Eisessig. – Metallischgrünlänzende Kriställchen. Über 190° Zersetzung. Lösung in Eisessig blaugrün, λ_{\max} 735 m μ .

$C_{20}H_{20}O_4NCIS_2$ (437,9) Ber. C 54,84 H 4,60 S 14,64% Gef. C 54,73 H 4,72 S 14,62%

Zusammenfassung

Die Synthese einiger 2-Aryl-benzdithiylumfarbsalze sowie einiger Benzdithiylumhemicyanine wird beschrieben. Es ergibt sich, dass in zwei Fällen die Mittelwertsregel scheinbar durchbrochen wird. Dieses Problem wird diskutiert.

Institut für Farbenchemie der Universität Basel

194. Die absolute Konfiguration des Sesquiterpenoids Petasin¹⁾ 2)

von Albert Aebi³⁾ und Carl Djerassi

(4. VII. 59)

Petasin⁴⁾ 5), dessen Struktur Ia ohne Berücksichtigung der stereochemischen Verhältnisse kürzlich vorgeschlagen wurde⁴⁾, stellt wohl einen der interessantesten Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* (L.) FL. WETT. dar. Petasin wäre demnach ein Angelikasäureester des Sesquiterpens Petasol (Ib) und würde zu der seltenen Klasse der *Eremophilon*-Sesquiterpene gehören, die nicht der Isopren-Regel folgen. Diese letztere Klasse⁶⁾ besteht aus den natürlich vorkommenden *Eremophilon* (VII), Hydroxy-dihydro-*eremophilon* (VIII) und Hydroxyeremophilon (IX), deren relative⁷⁾ und absolute⁸⁾ Konfigurationen kürzlich festgelegt worden sind.

Die absolute Konfiguration dieser Sesquiterpene ist von einiger Bedeutung. Wie schon früher vorgeschlagen wurde⁹⁾, entstehen sie biogenetisch wohl durch Methylwanderung eines eudalenoiden Vorläufers wie z. B. X. Da die absolute Konfiguration vieler Verbindungen der eudalenoiden Körperklasse eindeutig festgelegt ist (vgl.

¹⁾ 4. Mitt. Über die Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* (L.) FL. WETT. Für frühere Publikationen vgl. Fussnote 4.

²⁾ Part XXVIII, «Optical Rotatory Dispersion Studies». Für frühere Publikationen vgl. N. L. ALLINGER, J. ALLINGER, L. E. GELLER & C. DJERASSI, J. org. Chemistry, im Druck.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: ED. GEISTLICH SÖHNE AG., Wolhusen (LU).

⁴⁾ A. AEBI & T. WAALER, Über die Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* (L.) FL. WETT., Verlag Helbing und Lichtenhahn, Basel 1958. Vgl. auch A. AEBI, T. WAALER & J. BÜCHI, Pharm. Weekblad **93**, 397 (1958).

⁵⁾ A. STOLL, R. MORF, A. RHEINER & J. RENZ, *Experientia* **12**, 360 (1956).

⁶⁾ Für wichtige Literaturdaten vgl. J. SIMONSEN & D. H. R. BARTON, *The Terpenes*, Cambridge University Press, 1952, Vol. III, p. 212–224.

⁷⁾ C. DJERASSI, R. MAULI & L. H. ZALKOW, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3424 (1959); D. F. GRANT, *Acta crystall.* **10**, 498 (1957); D. F. GRANT & D. ROGERS, *Chemistry & Ind.* **1956**, 278.

⁸⁾ L. H. ZALKOW, F. X. MARKLEY & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2914 (1959).

⁹⁾ R. ROBINSON, *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford University Press, 1955, p. 12.