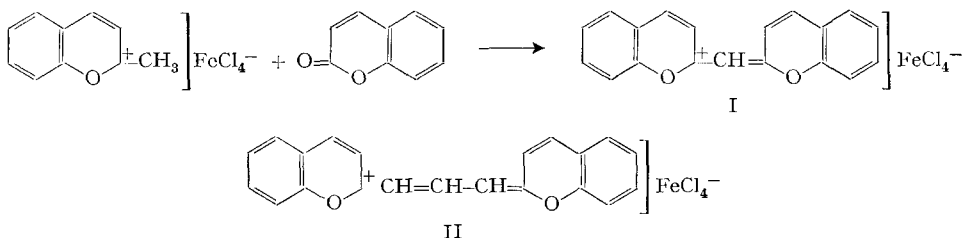


## 203. Über Methinfarbstoffe aus Tetrahydroxanthyliumsalzen I

von Wilhelm Stevens<sup>1)</sup> und Robert Wizinger

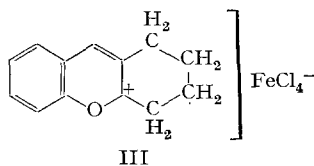
(4. VIII. 61)

Im Jahre 1934 erhielten RIESTER & WIZINGER<sup>2)</sup> durch Kondensation von 2-Methylbenzopyryliumsalz<sup>1)3)</sup> mit Cumarin in einem Gemisch von Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid das Bis-[2-(Benzopyrylo)]-monomethincyanintetrachloroferrat (I) und durch Kondensation von 2 Mol. Methylbenzopyryliumsalz mit Orthoameisensäureester das entsprechende Trimethincyanin (II):



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

Wesentlich beständiger ist das von BORSCHÉ & GEYER<sup>4)</sup> durch Kondensation von Salicylaldehyd mit Cyclohexanon dargestellte Tetrahydroxanthylum-tetrachloroferrat (III):



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

<sup>1)</sup> W. L. STEVENS, Diss. Bonn 1938.

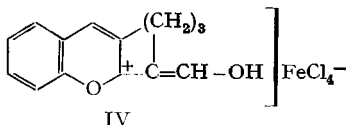
<sup>2)</sup> O. RIESTER, Diss. Bonn 1937; R. WIZINGER, Z. ang. Chem. 51, 895 (1938).

<sup>3)</sup> H. DECKER & Th. v. FELLEBERG, Liebigs Ann. Chem. 356, 299 (1907); 364, 22 (1908).

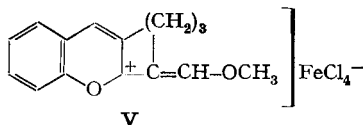
<sup>4)</sup> W. BORSCHÉ & A. GEYER, Liebigs Ann. Chem. 393, 30 (1912).

Die Bezeichnung Tetrahydroxanthyliumsalz ist etwas irreführend. Es handelt sich nämlich eigentlich nicht um ein Xanthyliumsalz, sondern um ein  $\alpha$ -Methylbenzopyryliumsalz, in welchem eine Trimethylenbrücke von der  $\alpha$ -ständigen Methylgruppe zum  $\beta$ -C-Atom führt.

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



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



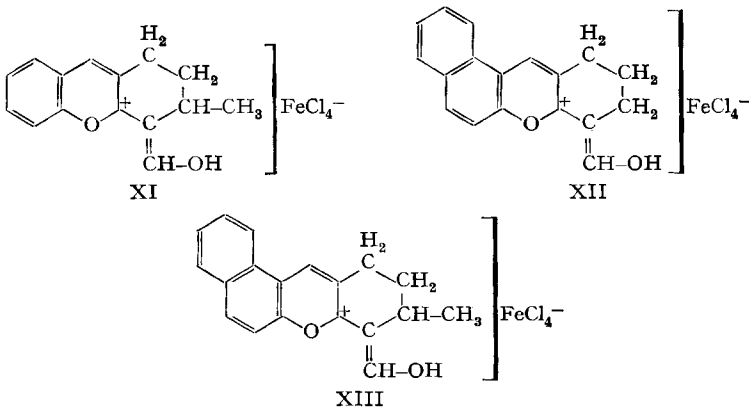
Die leichte Aufspaltbarkeit zum Hydroxymethylenkörper erklärt sich aus dem azidifizierenden Einfluss des  $\alpha$ -C-Atoms<sup>5)</sup>, welches dem Carbeniumzustand noch ziemlich nahe steht, d. h. einen beachtlichen Elektronen hunger besitzt und dadurch der Methoxygruppe den Charakter eines Esters einer starken Säure verleiht. Die Reaktion entspricht der sehr leicht vor sich gehenden Umwandlung von Äthoxymethylenacetessigester in Hydroxymethylenacetessigester. Dass wirklich das Aldehydsalz vorliegt, ergibt sich zunächst aus einigen typischen Aldehydreaktionen. Fuchsin-schweflige Säure wird gerötet, FEHLING'sche Lösung wird reduziert, mit Dinitrophenylhydrazin entsteht ein rotes Dinitrophenylhydrazon. Ferner kondensiert sich das Produkt mit Verbindungen, welche eine reaktive Methylengruppe besitzen, und mit einer Reihe der zur Synthese von Methinfarbstoffen üblichen  $\alpha$ -Methylcycloimoniumsalze. Erwärmt man das Aldehydsalz mit der äquivalenten Menge Tetrahydroxanthyliumsalz in Essigsäureanhydrid kurze Zeit zum Sieden, so lässt sich der ursprünglich erwartete symmetrische Methinfarbstoff VI fassen. Vom Dibenzopyrylotrimethincyanin (II) unterscheidet sich das neue Farbsalz durch die zweimalige Einführung des Ring-

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

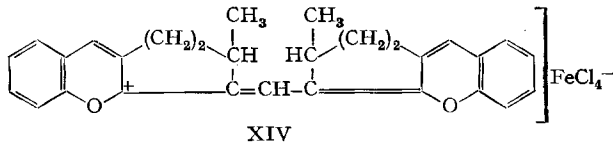


Bemerkenswert ist, dass beim 3-Methylcyclohexanon die Kondensation 2:1 unter den hier angewandten Bedingungen nicht eintritt.

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



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



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

Über diese unsymmetrischen Pyrylocyanine und weitere Methinfarbstoffe<sup>1)8)</sup> aus den genannten Aldehyden soll in einiger Zeit näher berichtet werden.

<sup>8)</sup> O. BURGER, Diss. Univ. Zürich 1946.

## Experimenteller Teil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$C_{18}H_{15}O_2Cl_4Fe$  (424,9) Ber. C 42,38 H 3,55 Fe 13,14% Gef. C 42,34 H 3,94 Fe 13,04%

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

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

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

$C_{19}H_{17}O_2Cl_4Fe$  (475,0) Ber. C 48,02 H 3,60 Fe 11,76% Gef. C 47,76 H 4,02 Fe 11,76%

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

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

## ZUSAMMENFASSUNG

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

Institut für Farbenchemie der Universität Basel

**204. Synthèse d'analogues structuraux de la bradykinine<sup>1)</sup>**

par **St. Guttmann** et **R. A. Boissonnas**

(22 VIII 61)

Immédiatement après que ELLIOTT, LEWIS & HORTON<sup>2)</sup> eurent fait connaître la structure octapeptidique (H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phé-Sér-Phé-Arg-OH) qu'ils proposèrent initialement pour la bradykinine, nous réalisâmes la synthèse de cette structure par *trois* voies<sup>3)</sup> qui conduisirent toutes à un même produit final complètement inactif et différant en outre de la bradykinine par son comportement vis-à-vis de la chymotrypsine.

Nous supposâmes alors que la séquence proposée ne différait que légèrement de celle du produit naturel et que cette différence avait plus de chances de se trouver au milieu de la molécule qu'à une des extrémités de celle-ci. C'est pourquoi nous entreprîmes la synthèse d'autres peptides qui différaient de la structure proposée par la position d'un des acides aminés médians<sup>1)</sup>. L'un de ces octapeptides (H-Arg-Pro-Gly-Phé-Sér-Pro-Phé-Arg-OH) s'étant montré doué d'une certaine activité du type bradykinine<sup>1)</sup>, nous en déduisîmes que sa structure devait probablement être très voisine de celle de la bradykinine et fûmes ainsi amenés à synthétiser<sup>1) 4)</sup> un nonapeptide (H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phé-Sér-Pro-Phé-Arg-OH) qui se révéla posséder toutes les propriétés chimiques<sup>4)</sup> et biologiques<sup>5) 6)</sup> de la bradykinine. Peu après,

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

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

<sup>3)</sup> R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN & P.-A. JAQUENOUD, *Helv.* 43, 1481 (1960).

<sup>4)</sup> R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN & P.-A. JAQUENOUD, *Helv.* 43, 1349 (1960).

<sup>5)</sup> H. KONZETT & E. STÜRMER, *Brit. J. Pharmacology* 15, 544 (1960).

<sup>6)</sup> H. KONZETT & R. A. BOISSONNAS, *Experientia* 16, 456 (1960); H. KONZETT & E. STÜRMER, *Nature* 188, 998 (1960).