

filtriert und zur Wasserstoffperoxid-Bestimmung verwendet. Nach jeder Probenentnahme wurden die Lösungen wieder mit Sauerstoff überschichtet. Für die colorimetrische Wasserstoffperoxid-Bestimmung nach der Titansulfat-Methode⁶⁾ wurde ein BECKMAN-Spektralphotometer verwendet. Dasselbe Gerät diente auch zur Bestimmung des Benzaldehydgehaltes durch Messung der optischen Dichte der Lösungen bei 248 m μ , sowie zur Aufnahme des Absorptionsspektrums der Desoxyribonucleinsäure im ultravioletten Gebiet. Zur Denaturierung der letzteren wurden zu 1 ml der 0,07-proz. Natrium-desoxyribonucleinat-Lösung 2,5 ml 0,1N Salzsäure gefügt, die Mischung über Nacht bei 37° stehengelassen und nachher für die Absorptionmessungen mit Wasser auf 25 ml aufgefüllt.

SUMMARY

Tumour inhibiting methylhydrazino compounds such as 1-methyl-2-benzylhydrazine phosphate and 1-methyl-2-(*p*-isopropylcarbonyl-benzyl)-hydrazine hydrochloride in aqueous solution in the presence of molecular oxygen cause a degradation of deoxyribonucleic acid (DNA), whereby the DNA molecule is split into smaller fragments without substantial destruction of its double helix structure. This degradation is inhibited by catalase, by peroxydase and by cysteamine, whereas cysteine has only a minor influence. The degrading action on DNA of the methylhydrazino compounds is due to the formation of hydrogen peroxide during their autoxidation. From experimental evidence it is concluded that hydrogen peroxide is formed by a chain reaction with free radicals as intermediates. In the course of autoxidation of the methylhydrazino compounds, strong reducing agents are formed which can cause the formation of OH radicals from hydrogen peroxide. As is known, the latter radicals are very reactive and can cause the degradation of DNA. DNA can be used as a reagent for indicating the presence of OH radicals. It cannot be claimed at present that an attack on DNA is the deciding factor for the cytotoxic effect of the methylhydrazino compounds.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

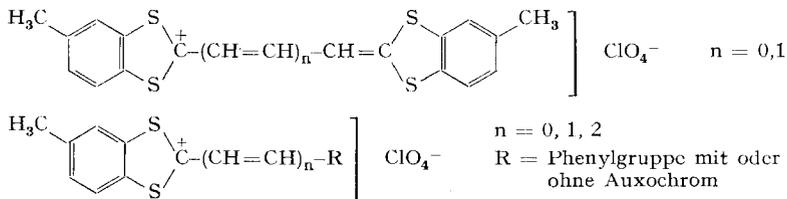
244. Über Dithyliumcyanine (III)¹⁾ und Oxathyliumcyanine (I)

von R. WIZINGER und D. DÜRR²⁾

Herrn Prof. THÉODORE POSTERNAK zum 60. Geburtstag zugeeignet

(21. VIII. 63)

In den beiden ersten Mitteilungen über Benzdithyliumfarbstoffe¹⁾ berichteten SODER & WIZINGER über neuartige Cyanine folgenden Aufbaus:

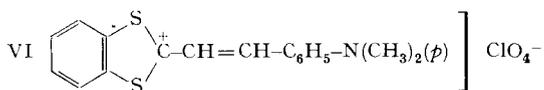
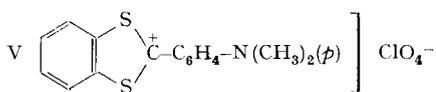
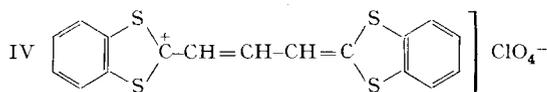
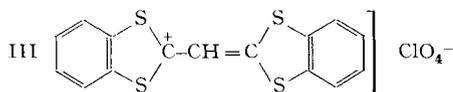
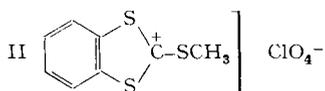
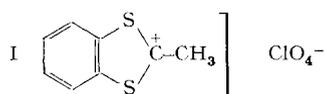


¹⁾ I & II: L. SODER & R. WIZINGER, *Helv.* 42, 1479, 1732 (1959); siehe auch: vorläufige Mitteilung *Chimia* 12, 99 (1958).

²⁾ D. DÜRR, Diss. Basel 1961.

Da als Ausgangsmaterial das käufliche Toluoldithiol benutzt wurde, tragen diese Farbsalze stets eine Methylgruppe in *p*-Stellung zu einem der Schwefelatome. Wenn nun auch angenommen werden darf, dass diese Methylgruppe nur einen geringen Einfluss auf die Lage der Absorptionsmaxima ausübt, war es doch für eine wissenschaftlich saubere Erfassung der Beziehungen zwischen Konstitution und Farbe, insbesondere für den Vergleich mit anderen Klassen von Methinfarbstoffen, z. B. der Benzthiazol-, Benzoxazol- und verwandter Reihen, unerlässlich, wenigstens die wichtigsten Vertreter der Benzdithylium-Farbstoffe ohne diese störende Methylgruppe zu synthetisieren. Präparativ bringt das Schliessen dieser Lücke naturgemäss nichts Neues. Der Bericht darf daher sehr kurz gefasst sein.

Die beiden Ausgangsmaterialien, das Benzoldithiol (Dithiobrenzcatechin) und das 2-Thion-benz-1,3-dithiol, wurden nach den Angaben der Literatur³⁾ dargestellt. Im übrigen wurde nach den von SODER & WIZINGER angegebenen Methoden gearbeitet. Es wurden dargestellt:



2-Methyl-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Durch Kondensation von Dithiobrenzcatechin und Acetylchlorid bei Gegenwart von Überchlorsäure.

2-Methylthio-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Durch Addition von Dimethylsulfat an 2-Thion-benz-1,3-dithiol und Umsatz mit Überchlorsäure.

[Bis-2-(benz-1,3-dithylium)]-monomethincyanin-perchlorat. Aus I und II durch Erhitzen in Eisessig. Lösung in Eisessig blaurot, λ_{max} 504 μ (514 μ).

[Bis-2-(benz-1,3-dithylium)]-trimethincyanin-perchlorat. Aus I mit Orthoameisenester in Acetanhydrid. Lösung in Eisessig blaugrün, λ_{max} 654 μ (666 μ).

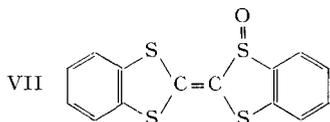
2-[4-Dimethylaminophenyl]-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Aus II mit Dimethylanilin in Eisessig. Lösung in Eisessig blaurot, λ_{max} 536 μ (536 μ).

2-[4-Dimethylaminostyryl]-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Durch Kondensation von I mit Dimethylaminobenzaldehyd in Eisessig. Lösung in Eisessig blaugrün, λ_{max} 640 μ (644 μ).

Die in Klammern angegebenen Zahlen beziehen sich auf die Absorptionsmaxima der analogen Farbsalze aus Toluoldithiol. Die durch die Methylgruppen hervorgerufenen bathochromen Effekte sind, wie erwartet, gering. Sie erreichen in den vorliegenden Beispielen den Höchstwert von 12 μ im Falle des Trimethins IV.

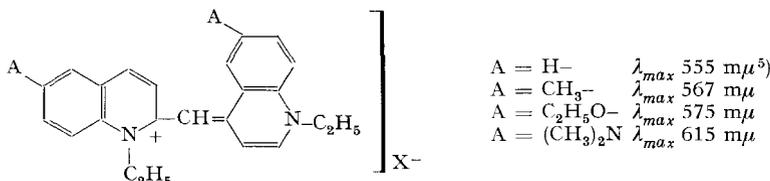
³⁾ W. R. H. HURTLLEY & S. SMILES, J. chem. Soc. 1926, 1824, 1825.

Wie SODER & WIZINGER feststellten, lassen sich durch Kondensation des Methylthio-Salzes mit methylenaktiven Verbindungen auch leicht Merocyanine erhalten⁴⁾! Nach dieser Methode realisierten wir folgendes Beispiel:



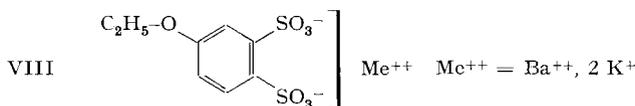
2-[Benz-1,3-dithiol]-oxythionaphten-merocyanin. Aus II und Oxythionaphten in Pyridin. Lösung in Benzol gelb-orange, λ_{max} 462 m μ . (Der entsprechende Farbstoff aus Toluoldithiol⁴⁾ zeigt λ_{max} 464 m μ .)

Trotz ihrer Geringfügigkeit deutet sich in diesen bathochromen Effekten ein Problem grösster Reichweite an. Jedem Methinchemiker ist die Tatsache geläufig, dass die Einführung eines Auxochroms in die *p*-Stellung zur ringschliessenden auxochromen Gruppe des heterocyclischen Rings einen bathochromen Effekt zur Folge hat. Aus der Reihe der Benzoxazol-, Benzthiazol-, Benzselenazol- und Indocyanine sind solche Fälle bekannt, wenn auch das Material noch lückenhaft ist. Sehr einprägsam ist folgende Reihe von Isocyaninen:



Dabei stehen in diesen Fällen die zusätzlichen Auxochrome gar nicht in Konjugation zum Chromophor. Mit der üblichen Annahme einer Elektronenpaar-Mesomerie lässt sich diese Erscheinung nicht zwanglos erklären. Wir begegnen diesem Phänomen auch in anderen Farbstoffklassen. Eine systematische Untersuchung erscheint geboten. Daher haben wir damit begonnen, auch Benzdithylium-Farbstoffe mit Auxochromen in *p*-Stellung zu einem der ringschliessenden S-Auxochrome zu synthetisieren. Bisher liegen Farbsalze mit zusätzlicher Äthoxygruppe vor.

Technische *p*-Phenetidin-*o*-sulfonsäure wurde diazotiert,⁵⁾ das Diazoniumsalz mit Kaliumxanthogenat umgesetzt und die Lösung des Reaktionsproduktes mit Permanganat oxydiert. Die so entstehende – bisher unbekannte – 4-Äthoxy-benzol-1,2-disulfonsäure (VIII) wurde in Form des Barium- und des Kaliumsalzes isoliert und zur Analyse gebracht:



Das Kaliumsalz wurde in üblicher Weise in das Disulfochlorid IX umgewandelt und dieses dann in Äthanol zunächst mit Zinkstaub allein, dann mit Zinkstaub und Salzsäure bei niedriger Temperatur und schliesslich bei Siedetemperatur zum 4-Äthoxy-1,2-dimercaptobenzol (X) reduziert:

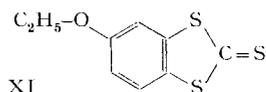


⁴⁾ L. SODER & R. WIZINGER, unveröffentlicht.

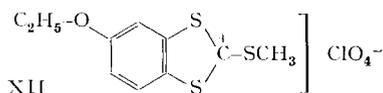
⁵⁾ Angenäherte Werte nach Kurvenbild S. 396 in C. E. K. MEES, The Theory of the Photographic Process. The Macmillan Company, New York 1954.

Die im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen sind unbedingt einzuhalten. Dieses neue Dithiol ist sehr oxydationsempfindlich. Wegen des niederen Schmelzpunktes (32°) verflüssigt sich das Produkt infolge beginnender Autoxydation schon nach kurzer Zeit. Es besitzt einen unangenehmen Geruch und reizt wie das Benzol- und Toluol-dithiol die Haut in unangenehmer Weise unter Bläschenbildung. Mit konz. Schwefelsäure gibt es, im Gegensatz zu den beiden andern Dithiolen, eine intensiv violettblaue Farbreaktion, die beim Eingiessen in Wasser wieder verschwindet. Der Stannokomplex ist deutlich bläustichiger als der rote Komplex des Toluoldithiols.

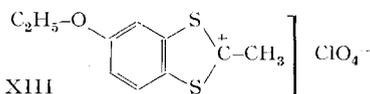
Im Prinzip nach den gleichen Methoden wie bei der Synthese unsubstituierter Benzdithylium-Verbindungen wurden nun dargestellt:



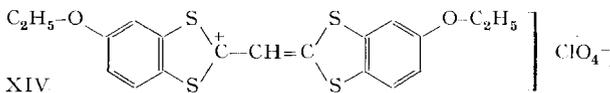
2-Thion-5-äthoxy-benz-1,3-dithiol.
Blassgelb.



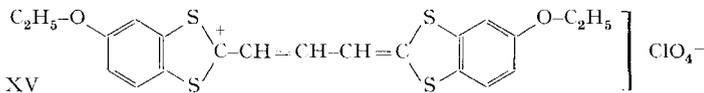
2-Methylthio-5-äthoxy-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Blassgelb.



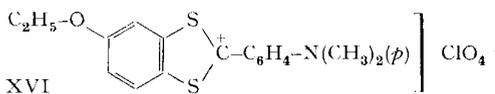
2-Methyl-5-äthoxy-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Schwach gelblich.



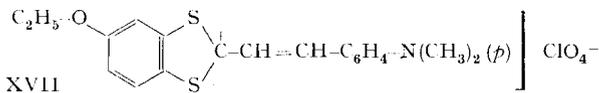
[Bis-2-(5-äthoxy-benz-1,3-dithylium)]-monomethincyanin-perchlorat. Lösung in Eisessig blaurot, λ_{max} 536 m μ (504 m μ).



[Bis-2-(5-äthoxy-benz-1,3-dithylium)]-trimethincyanin-perchlorat. Lösung in Eisessig blaugrün, λ_{max} 684 m μ (654 m μ).



2-[4-Dimethylaminophenyl]-5-äthoxy-benz-1,3-dithylium-perchlorat.
Lösung in Eisessig blaurot, λ_{max} 546 m μ (536 m μ).



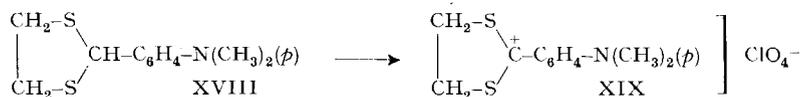
2-[4-Dimethylaminostyryl]-5-äthoxy-benz-1,3-dithylium-perchlorat. Lösung in Eisessig blaugrün, λ_{max} 652 m μ (640 m μ).

Im Interesse einer bequemeren Vergleichsmöglichkeit sind in Klammern die Maxima der unsubstituierten Farbsalze angegeben. Die bathochromen Effekte betragen bei den Hemicyaninen 10–12 m μ (1 C₂H₅-O-), bei den symmetrischen Cyaninen rund 30 m μ (2 C₂H₅-O-).

Wie bei den Farbsalzen aus Toluoldithiol sind auch bei den neuen Farbstoffen aus Benzoldithiol und Äthoxybenzoldithiol die Vinylensprünge beim Übergang von den Monomethinen zu den Trimethinen und beim Übergang von den Dimethylaminophenyl- zu den Dimethylaminostyryl-Verbindungen auffallend gross. Sie erreichen bei den symmetrischen Cyaninen die Werte von 150 $m\mu$ (Benzolreihe), 152 $m\mu$ (Toluolreihe), 148 $m\mu$ (Äthoxybenzolreihe), bei den Dimethylaminophenyl-hemicyaninen 104 $m\mu$, 108 $m\mu$, 106 $m\mu$. Beim 5-Methyl-2-[4-dimethylaminostyryl]-benz-1,3-dithiylum-perchlorat ergab sich der merkwürdige Befund, dass sein Maximum vom Mittelwert, berechnet aus dem Maximum des Monomethins und dem des Vinylenhomologen des MICHLER'schen Hydrolblaus, um 41 $m\mu$ nach längeren Wellen verschoben ist und vom Mittelwert, berechnet aus dem Maximum des Trimethins und demjenigen des Hydrolblaus selbst, immer noch um 6 $m\mu$ ¹). Dieses Bild wiederholt sich nun bei den Hemicyaninen VI und XVII der Benzol- bzw. der Äthoxybenzol-Reihe. Die positiven Abweichungen von den Mittelwerten betragen hier 42 bzw. 8 $m\mu$ und 38 bzw. 5 $m\mu$. Eine Hypothese zur Deutung dieses ungewöhnlichen Phänomens möchten wir vorläufig noch nicht aussprechen.

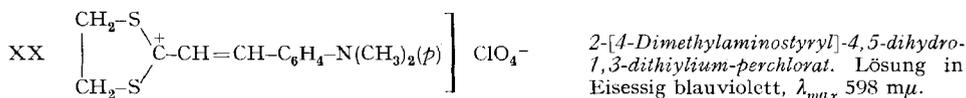
In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob beim Ersatz des aromatischen Systems durch die ringschliessende $-CH_2-CH_2-$ Gruppe diese Anomalitäten erhalten bleiben würden. Als Ausgangsmaterial stand das käufliche Dithioglykol zur Verfügung. Allerdings mussten die Methoden etwas abgeändert werden, da das 2-Methyl-4,5-dihydro-1,3-dithiylum-perchlorat aus Dithioglykol und Acetylchlorid sich als sehr unbeständig erwies. Wohl konnten wir 2-Thion-1,3-dithiolan (Trithio-kohlensäure-äthylenester) aus Dithioglykol und Schwefelkohlenstoff in alkalischer Lösung darstellen, daran Dimethylsulfat addieren und dieses Additionsprodukt in das entsprechende Perchlorat überführen, doch erwies sich dieses Salz als nicht kondensationsfähig. Möglicherweise hat die Methylierung an einem Ringschwefelatom unter Sulfoniumsalz-Bildung stattgefunden. Die gewünschten Farbsalze erhielten wir schliesslich auf folgenden Wegen:

Durch Kondensation von Dithioglykol und Dimethylaminobenzaldehyd mit Chlorzink in Benzol wurde das 2-[4-Dimethylaminophenyl]-1,3-dithiolan (XVIII) erhalten und dieses in Eisessig mit Chloranil bei Gegenwart von Natriumperchlorat zum Farbsalz XIX oxydiert.

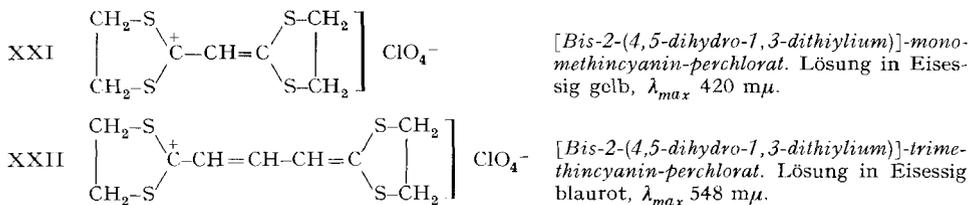


2-[4-Dimethylaminophenyl]-4,5-dihydro-1,3-dithiylum-perchlorat. Lösung in Eisessig orangerot, λ_{max} 496 $m\mu$.

Zur Darstellung des Vinylenhomologen liessen wir auf Dithioglykol Acetylchlorid und Überchlorsäure mit der gebotenen Vorsicht einwirken und fällten das so entstehende 2-Methyl-4,5-dihydro-1,3-dithiylum-salz mit Äther aus. Der sehr unbeständige Kristallbrei wurde sofort mit einer Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd in Eisessig versetzt. Bei kurzem Erwärmen entstand das Hemicyanin XX:



Das Monomethin XXI konnten wir fassen durch Kondensation von Dithioglykol mit Malonsäure in Phosphorylchlorid unter Zusatz von Phosphorpentachlorid. Zum Trimethin XXII führte die Kondensation des unbeständigen Methylcarbeniumsalzes aus Dithioglykol und Acetylchlorid mit Orthoameisenester in Acetanhydrid.



Beim Hemicyanin XX stellen wir wiederum einen ungewöhnlich grossen Vinylensprung von 102 m μ fest. In der Cyaninreihe beträgt er nicht mehr rund 150 m μ wie bei den Benzdithiylummethinen, sondern nur noch 128 m μ . Trotz diesem Absinken der Grösse des Vinylensprungs bleibt beim Hemicyanin die positive Abweichung vom Mittelwert erhalten. Bezogen auf das Monomethin und das Vinylenhomologe des MICHLER'schen Hydrolblaus als Muttersubstanzen ergibt sich eine Abweichung von +42 m μ , bezogen auf das Trimethin und das Hydrolblau eine solche von +19 m μ . Letztere Zahl ist besonders auffallend. Eine so starke positive Abweichung bei Bezugnahme auf das Trimethin und Hydrolblau ist unseres Wissens noch nicht angetroffen worden.

Schon vor längerer Zeit hatte der eine von uns (R. WIZINGER) Versuche unternommen zur Synthese von Farbstoffen mit dem Benzoxathiylumring als Endglied. Ein Erfolg war diesen Versuchen nicht beschieden gewesen wegen der Unbeständigkeit dieses Ringsystems. Nach den Erfahrungen bei den Dithiylumsalzen wagten wir es, diese Aufgabe erneut in Angriff zu nehmen, und kamen tatsächlich in einigen Fällen ans Ziel. Als Ausgangsmaterial benutzten wir das bereits beschriebene Monothio-brenzcatechin⁶⁾. Die Vorversuche zeigten erneut, dass die erhofften Farbsalze sehr unbeständig sind. Wie leicht der Benzoxathiylumring aufgespalten wird, ergab sich u. a. beim Versuch, durch Einwirkung von Dimethylaminophenyllithium auf Benz-1,3-oxathiol-2-on (aus Monothio-brenzcatechin und Phosgen)⁷⁾ ein Farbsalz nach folgendem Schema herzustellen:

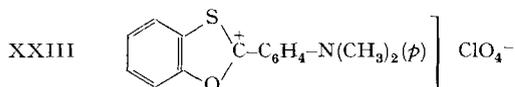


Anstelle dieses Farbsalzes aber entstand Kristallviolett. Beim Nacharbeiten der Vorschriften im experimentellen Teil muss man mit möglichst reinen Ausgangsstoffen arbeiten und die angegebenen Bedingungen genau einhalten. Bei der thermischen Empfindlichkeit der neuen Farbsalze gelang das Umkristallisieren nur in einem Falle. Farbsalz XXIII war so zersetzlich, dass es nicht zur Analyse gebracht werden konnte. Die Farbstofflösungen zersetzen sich in der Wärme rasch; bei gewöhnlicher Temperatur sind sie einige Stunden haltbar. In Pyridin tritt sofort Entfärbung ein, während

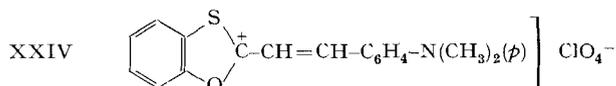
⁶⁾ P. FRIEDLÄNDER & F. MAUTHNER, Chem. Zbl. 1904 II, 1176.

⁷⁾ O. GREENWOOD & H. STEVENSON, J. chem. Soc. 1953, 1514.

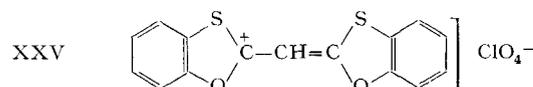
die Benzdithiylum-Farbstoffe in diesem Medium erst nach längerem Erhitzen verblasen. Das Monomethin XXV wurde in Form eines schwerer löslichen Diperchlorats gefasst: in Eisessig spaltet es Überchlorsäure ab und zeigt dann das Maximum des Monosalzes. Trotz aller Schwierigkeiten können wir nun folgende, zu den bisherigen Reihen analoge Farbsalze beschreiben:



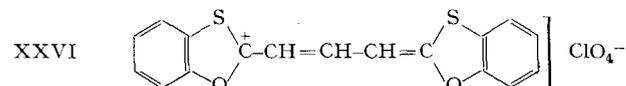
2-[4-Dimethylaminophenyl]-benz-1,3-oxathiylum-perchlorat. Aus Monothiobrenzcatechin und Dimethylaminobenzoessäure in Phosphoroxchlorid. Lösung in Eisessig orangegeb, λ_{max} 480 μ .



2-[4-Dimethylaminostyryl]-benz-1,3-oxathiylum-perchlorat. Durch Umsatz von Monothiobrenzcatechin mit Acetylchlorid und Überchlorsäure zum äusserst unbeständigen 2-Methyl-benz-1,3-oxathiylum-salz und sofortige Kondensation mit Dimethylaminobenzaldehyd in Eisessig. Lösung in Eisessig violettblau, λ_{max} 588 μ .



[Bis-2-(benz-1,3-oxathiylum)]-monomethincyanin-perchlorat. Aus Monothiobrenzcatechin und Mälonylchlorid in Phosphoroxchlorid. Lösung in Eisessig gelb, λ_{max} 440 μ .



[Bis-2-(benz-1,3-oxathiylum)]-trimethincyanin-perchlorat. Aus 2-Methyl-benz-1,3-oxathiylum-perchlorat (vgl. XXIV) und Orthoameisenester in Acetanhydrid bei gewöhnlicher Temperatur unter vorsichtigem Zusatz von Pyridin. Lösung in Eisessig rotviolett, λ_{max} 558 μ .

Der Ersatz eines Schwefelatoms durch Sauerstoff hat, wie erwartet, einen starken hypsochromen Effekt mit sich gebracht (in den vorliegenden Beispielen stark 50 bis nahezu 100 μ). Beim Hemicyanin XXIV ist der Vinylensprung wiederum sehr gross: 108 μ ; in der Methinreihe 118 μ . Wiederum sind beim Hemicyanin die Abweichungen vom Mittelwert positiv, nämlich +22 μ bzw. +4 μ .

Der weitere Ausbau des Arbeitsgebietes ist im Gang.

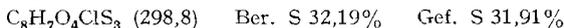
Experimenteller Teil

2-Methyl-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (I). 3 g Dithiobrenzcatechin³⁾ in 10 ml Acetylchlorid lösen. Unter Kühlen und Schütteln langsam tropfenweise 2,5 ml Überchlorsäure (70-proz.) zugeben. Jeder Tropfen ruft heftige HCl-Entwicklung hervor. 15 Min. nach Beendigung der Reaktion unter Schütteln 100 ml Äther zusetzen. Blassgelbe Nadeln. Absaugen, gut mit Äther auswaschen. Produkt ist analysenrein. Smp. 128°. *Sehr explosiv!* Vor Licht geschützt aufzubewahren; wird an der Luft allmählich rot. Ausbeute 69%. λ_{max} 298 μ (in Alkohol und wenig Überchlorsäure).

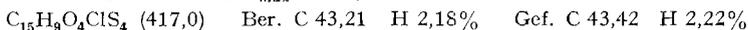
$C_8H_7O_4ClS_2$ (266,7) Ber. Cl 13,29 S 24,04% Gef. Cl 13,08 S 23,77%

2-Methylthio-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (II). 1,84 g 2-Thion-benz-1,3-dithiol³⁾ mit 5 ml Dimethylsulfat langsam auf 160° erhitzen. Nach dem Abkühlen 10 ml Eisessig und 1,2 ml Überchlorsäure (70-proz.) und anschliessend 100 ml Äther zugeben. Blassgelbe Nadeln. Abfiltrieren,

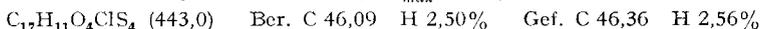
gut mit Äther waschen. Produkt ist analysenrein. Smp. 166° (Verpuffungsgefahr). Ausbeute 1,5 g. λ_{max} 360 m μ (in Eisessig).



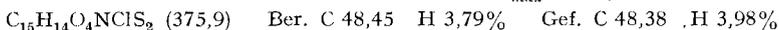
[*Bis-2-(benz-1,3-dithiylum)-monomethincyanin-perchlorat* (III)]. 0,267 g I und 0,299 g II in 30 ml Eisessig 2 Min. zum Sieden erhitzen. Nach dem Erkalten Kristalle abfiltrieren. Umkristallisieren aus Eisessig/Acetanhydrid 1:1. Schwarze Nadeln, Smp. 269° (Zers.). Lösung in Eisessig blaurot. Mit alkoholischer Natronlauge Entfärbung, in Pyridin erst nach längerem Erwärmen. In konz. Schwefelsäure gelbe Lösung. λ_{max} 504 m μ (in Eisessig).



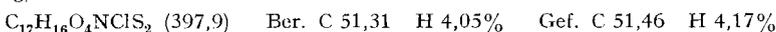
[*Bis-2-(benz-1,3-dithiylum)-trimethincyanin-perchlorat* (IV)]. 0,534 g I mit 0,2 g Orthoameisenester in 10 ml Acetanhydrid 2 Min. erhitzen. Abkühlen lassen, abfiltrieren, umkristallisieren aus Eisessig. Bronzegrün glänzende Nadeln, Smp. 236° (Zers.). Lösung in Eisessig blaugrün. Mit alkoholischer Natronlauge sofort Entfärbung, in Pyridin erst nach längerem Erhitzen. Lösung in konz. Schwefelsäure dunkelgelb. Ausbeute 89%. λ_{max} 654 m μ (in Eisessig).



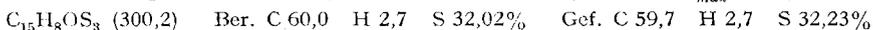
2-[4-Dimethylaminophenyl]-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (V). 0,3 g II mit 0,125 g Dimethylanilin in 10 ml Eisessig kurz zum Sieden erhitzen. Nach Erkalten Kristalle abfiltrieren. Umkristallisieren aus Acetanhydrid. Dunkelrote grünlänzende Nadeln, Smp. 263° (Zers.). Lösung in Eisessig blaurot, in konz. Schwefelsäure gelb. Ausbeute 92%. λ_{max} 536 m μ (in Eisessig).



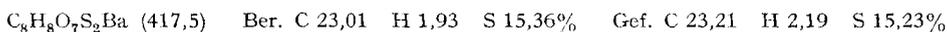
2-[4-Dimethylaminostyryl]-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (VI). 0,27 g I und 0,15 g Dimethylamiobenzaldehyd in 15 ml Eisessig 10 Min. zum Sieden erhitzen. Nach Abkühlen Kristalle abfiltrieren. Umkristallisieren aus Acetanhydrid. Dunkle, bronzeglänzende Nadeln, Smp. 205° (Zers.). Lösung in Eisessig blaugrün, in konz. Schwefelsäure gelb. Ausbeute 95%. λ_{max} 640 m μ (in Eisessig).



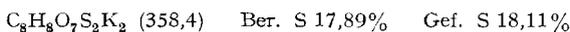
2-[Benz-1,3-dithiol]-oxythionaphthen-merocyanin (VII). 0,3 g II mit 0,15 g Oxythionaphthen in 10 ml Pyridin 3 Min. zum Sieden erhitzen. Kondensationsprodukt mit 75 ml Wasser ausfällen, abfiltrieren, trocknen. Umkristallisieren aus Nitromethan. Dunkelgelbe Nadeln, Smp. 286°. Ziemlich schwer löslich in unpolaren, besser in polaren Lösungsmitteln, gelborange. λ_{max} 462 m μ (in Benzol).



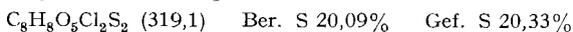
4-Äthoxy-benzol-1,2-disulfonsaures Kalium (VIII). 49 g *p*-Phenetidin-*o*-sulfonsäure (89,9-proz. techn. Produkt der CIBA AG.) mit 500 ml Wasser anrühren und mit Kaliumhydroxid neutralisieren. 14 g Natriumnitrit zugeben, Lösung mit Eis kühlen und unter Rühren in eine Mischung von 100 g Eis und 20 ml konz. Schwefelsäure zufließen lassen. Gelbes Diazoniumsulfonat abfiltrieren, kurz mit Eiswasser waschen und in kleinen Anteilen unter Rühren in gesättigte wässrige Lösung von 32 g Kaliumxanthogenat eintragen: Jeweils heftige Gasentwicklung. Zum Schluss noch 5 Min. zum Sieden erhitzen. Abkühlen lassen und unter Rühren gesättigte Permanganatlösung zufließen lassen, bis die Rotfärbung auch nach 10 Min. Sieden noch bestehen bleibt. Es werden rund 70 g Kaliumpermanganat benötigt. Überschuss an Permanganat mit Alkohol reduzieren. Vom Braunstein abfiltrieren, mit Wasser nachwaschen, vereinigte Filtrate auf rund 600 ml einengen. Beim Abkühlen scheiden sich weisse Nadeln eines Nebenproduktes ab, von denen abfiltriert wird. Filtrat zum Sieden erhitzen und heissgesättigte Lösung von 40 g Bariumchlorid zufügen. *4-Äthoxy-benzol-1,2-disulfon-saures Barium* nach dem Erkalten abfiltrieren und mit kaltem Wasser auswaschen. Weisse Kristallnadeln. In Wasser schwer löslich.



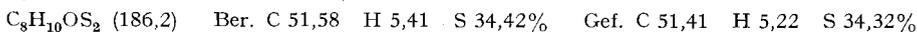
Kaliumsalz: Das Bariumsalz in 200 ml Wasser aufschlemmen, erhitzen und mit konz. Kaliumcarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzen (etwa 25 g Kaliumcarbonat). Bariumcarbonat abfiltrieren und mit Wasser auswaschen. Vereinigte Filtrate zum Trocknen eindampfen. Umkristallisieren aus Wasser/Alkohol 1:2. Ausbeute rund 16 g. Farblose Nadeln. Gut löslich in Wasser, schwer in kaltem Alkohol.



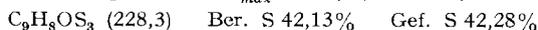
4-Äthoxy-benzol-1,2-disulfochlorid (IX). 5,8 g VIII mit 7 g Phosphorpentachlorid bei 160° (Ölbadtemperatur) umsetzen. Nach dem Erkalten zähe braune Masse auf fein zerstoßenes Eis geben. Produkt abfiltrieren, mit Eiswasser waschen, über Schwefelsäure trocknen. Umkristallisieren aus Äther. Blossgelbe Nadeln, Smp. 107°.



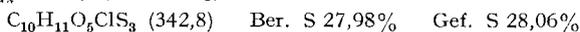
4-Äthoxy-1,2-dimercapto-benzol (X). Zu einem Gemisch von 50 g Zinkstaub und 100 ml Äthanol werden vorsichtig in kleinen Anteilen 17 g IX (Rohprodukt) unter Rühren gegeben. Heftige Reaktion; Temperatur durch Kühlung unter 40° halten. Nach Beendigung der Zugabe noch 30 Min. weiterreagieren lassen. Dann 130 ml konz. Salzsäure zugeben und bei höchstens 30° 30 Min. weiterführen. Weitere 30 ml konz. Salzsäure zugeben und 15 Min. unter Rückfluss erhitzen. Nunnmehr 15 g Zinkstaub und 50 ml konz. Salzsäure zufügen und mit Wasserdampf destillieren. Nach einem klaren alkoholischen Vorlauf geht die wässrige Hauptfraktion über, die durch ölige Tröpfchen von Äthoxydithiobrenzcatechin getrübt ist. Diese erstarren beim Kühlen mit Eis. Abfiltrieren und im Vakuum über Schwefelsäure trocknen (die Schwefelsäure färbt sich tiefblau). Farblose unangenehm riechende Nadeln, die sich an der Luft verflüssigen. Smp. 32°. Ausbeute 5 g (möglichst rasch weiter verarbeiten!).



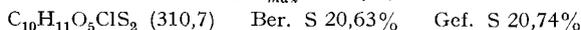
2-Thion-5-äthoxy-benz-1,3-dithiol (XI). 1,7 g X in wenig Alkohol lösen. Mit Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzen und dann mit 5 ml Schwefelkohlenstoff 30 Min. schütteln. Überschüssigen Schwefelkohlenstoff wegdampfen; mit Salzsäure neutralisieren. Niederschlag aus Alkohol oder Aceton umkristallisieren. Gelbe Nadelchen vom Smp. 122°. Gut löslich in den üblichen Lösungsmitteln. Ausbeute fast quantitativ. λ_{max} 380 m μ (in Benzol).



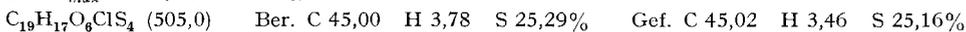
2-Methylthio-5-äthoxy-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (XII). 3 g XI mit 5 ml Dimethylsulfat einige Min. auf 150° erhitzen. Nach dem Abkühlen 15 ml Eisessig und 2 ml Überchlorsäure (70-proz.) zutropfen lassen; dann unter Schütteln 100 ml Äther zugeben. Gelblicher Kristallbrei. Abfiltrieren, gut mit Äther waschen. Produkt ist analysenrein. Blossgelbe Nadeln, Smp. 165° (Zers., ungewöhnlich explosiv). Unlöslich in Wasser, mässig löslich in polaren organischen Lösungsmitteln. Ausbeute 4,5 g. λ_{max} 392 m μ (in Eisessig).



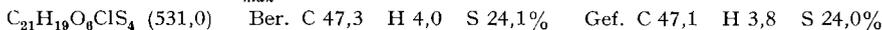
2-Methyl-5-äthoxy-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (XIII). Völlig analog zu I aus 3 g X. Schwachgelbliche Plättchen, Smp. 155° (Zers., sehr explosiv). Vor Licht geschützt aufbewahren. Wird an der Luft rasch rot. Ausbeute 3,2 g. λ_{max} 308 m μ (in Alkohol und wenig Überchlorsäure).



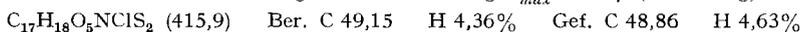
[Bis-2-(5-äthoxy-benz-1,3-dithiylum)]-monomethincyanin-perchlorat (XIV). 0,31 g XIII und 0,35 g XII in 15 ml Eisessig in der Hitze lösen. 2 Tropfen Pyridin zugeben und erkalten lassen. Farbsalz mit 100 ml Wasser ausfällen, abfiltrieren, mit Wasser auswaschen, im Vakuum trocknen. Ausbeute an Rohprodukt 0,49 g. Umkristallisieren aus Acetanhydrid/Nitromethan 2:1. Braunrote grün glänzende Nadeln, Smp. 267° (Zers.). Lösung in Eisessig blaurot, in konz. Schwefelsäure gelb. λ_{max} 536 m μ (in Eisessig).



[Bis-2-(5-äthoxy-benz-1,3-dithiylum)]-trimethincyanin-perchlorat (XV). 0,62 g XIII mit 0,2 g Orthoameisenester und 3 Tropfen Pyridin eine Min. in 10 ml Acetanhydrid erhitzen. Nach dem Erkalten aus verschiedenen Farbstoff abfiltrieren, mit wenig Methanol, Wasser, wieder mit Methanol, schliesslich mit Äther auswaschen: 0,4 g Rohprodukt. Umkristallisieren aus Acetanhydrid/Eisessig 1:1. Bronzegrün glänzende Nadeln, Smp. 245° (Zers.). Lösung in Eisessig blaugrün, in konz. Schwefelsäure dunkelgelb. λ_{max} 689 m μ (in Eisessig).



2-[4-Dimethylaminophenyl]-5-äthoxy-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (XVI). Völlig analog zu V aus 0,35 g XII und 0,125 g Dimethylanilin. Rotbraune Nadeln, Smp. 229° (Zers.). Lösung in Eisessig blaurot, in konz. Schwefelsäure gelb. Ausbeute 0,3 g. λ_{max} 546 m μ (in Eisessig).



2-[4-Dimethylaminostyryl]-5-äthoxy-benz-1,3-dithiylum-perchlorat (XVII). Völlig analog zu VI aus 0,31 g XIII und 0,15 g Dimethylaminobenzaldehyd. Umkristallisieren aus Eisessig. Schwarze Nadeln, Smp. 192° (Zers.). Lösung in Eisessig blaugrün, in konz. Schwefelsäure gelb. Ausbeute 0,3 g. λ_{max} 652 m μ (in Eisessig).

$C_{19}H_{20}O_5NClS_2$ (441,8) Ber. S 14,44% Gef. S 14,39%

2-[4-Dimethylaminophenyl]-1,3-dithiolan (XVIII). 3 ml Dithioglykol mit 4,75 g Dimethylaminobenzaldehyd in 10 ml Benzol lösen, geringe Menge Chlorzink zugeben und erwärmen. Lösung wird gelb und trübt sich durch Abscheidung von Wassertröpfchen. Filtrieren, zur Trockne eindampfen, Rückstand aus Äthanol umkristallisieren. Weisse Nadeln vom Smp. 105°. An der Luft allmählich Rotfärbung. Ausbeute 4,5 g.

$C_{11}H_{15}NS_2$ (225,2) Ber. N 6,22 S 28,45% Gef. N 5,93 S 28,74%

2-[4-Dimethylaminophenyl]-4,5-dihydro-1,3-dithiylum-perchlorat (XIX). 0,675 g XVIII in 10 ml Alkohol und 10 ml Eisessig lösen und mit 0,37 g Natriumperchlorat und 0,74 g Chloranil kurz zum Sieden erhitzen. Nach dem Abkühlen mit 80 ml Äther versetzen und Niederschlag abfiltrieren. Mit Wasser, dann mit etwas Alkohol und schliesslich mit Äther auswaschen: 0,9 g Rohprodukt. Umkristallisieren aus Eisessig. Rote Nadeln, Smp. 205° (Zers.). In Eisessig orangerote, in konz. Schwefelsäure gelbe Lösung. λ_{max} 496 m μ (in Eisessig).

$C_{11}H_{14}O_4NClS_2$ Ber. C 40,80 H 4,36 Cl 10,95 N 4,33%
(323,7) Gef. ,, 40,82 ,, 4,37 ,, 11,14 ,, 4,09%

2-[4-Dimethylaminostyryl]-4,5-dihydro-1,3-dithiylum-perchlorat (XX). - a) 2-Methyl-4,5-dihydro-1,3-dithiylum-perchlorat. Gemisch von 0,5 ml Dithioglykol und 1 ml Acetylchlorid vorsichtig tropfenweise mit 0,7 ml Überchlorsäure (70-proz.) versetzen. Unter heftiger Reaktion bildet sich ein Brei von farblosen Kristallnadeln. Versucht man das Produkt zu isolieren, so verändert es sich rasch unter Rotfärbung. Es muss daher sofort weiterverarbeitet werden.

b) Kondensation zum Farbsalz. Unter a) erhaltenes Reaktionsgemisch mit 20 ml Eisessig versetzen und mit 0,8 g Dimethylaminobenzaldehyd kurz zum Sieden erhitzen. Violette Lösung erkalten lassen, mit ca. 0,5 g wasserfreiem Natriumacetat abpuffern, ausgeschiedenes Farbsalz abfiltrieren, gründlich mit Wasser, dann mit Alkohol, schliesslich mit Äther auswaschen. Umkristallisieren aus Acetanhydrid. Dunkle, grünlänzende Nadeln, Smp. 192° (Zers.). Lösung in Eisessig blauviolett, in konz. Schwefelsäure gelb. λ_{max} 598 m μ (in Eisessig).

$C_{13}H_{16}O_4NClS_2$ Ber. C 44,63 H 4,61 N 4,00 S 10,13%
(349,7) Gef. ,, 44,94 ,, 4,66 ,, 3,78 ,, 10,33%

[Bis-2-(4,5-dihydro-1,3-dithiylum)]-monomethincyanin-perchlorat (XXI). 1 ml Dithioglykol und 0,5 g Malonsäure in 15 ml Phosphoroxychlorid kurz erhitzen, etwas abkühlen lassen, portionenweise 2 g Phosphorpentachlorid zugeben, erkalten lassen. Nach vorsichtiger Zugabe von 0,5 ml Überchlorsäure (70-proz.) mit 100 ml Äther versetzen. Gelborangefarbenen Niederschlag abfiltrieren, mit Äther auswaschen, vier- bis fünfmal mit je 5 ml warmem Aceton behandeln, wobei das Präparat rein gelb wird. Lässt sich, allerdings schwierig, aus Acetanhydrid umkristallisieren. Gelbe Nadeln, Smp. 237° (Zers.). Lösung in Eisessig gelb, in konz. Schwefelsäure blassgelb, in Pyridin zunächst gelb, dann rasch Entfärbung, in alkoholischer Natronlauge sofort Entfärbung. Ausbeute 0,7 g (Rohprodukt). λ_{max} 420 m μ (in Eisessig).

$C_7H_9O_4ClS_4$ (320,8) Ber. C 26,20 H 2,83% Gef. C 25,99 H 2,86%

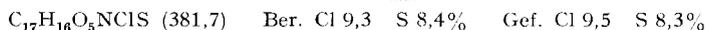
[Bis-2-(4,5-dihydro-1,3-dithiylum)]-trimethincyanin-perchlorat (XXII). XXa darstellen aus 1 ml Dithioglykol, 2 ml Acetylchlorid und 1,4 ml Überchlorsäure (70-proz.). Kristallbrei mit 10 ml Acetanhydrid mischen. Innert 4 Std. tropfenweise mit 2 ml Orthoameisenester versetzen. Die farblosen Nadeln des Ausgangsmaterials wandeln sich allmählich in die metallisch glänzenden des Trimethins um. Nach einem Tag Stehen abfiltrieren, auswaschen mit wenig Eisessig, dann mit Äther. Ausbeute fast quantitativ. Umkristallisieren aus Eisessig/Acetanhydrid 2:1. Bronze-glänzende Nadeln, Smp. 188° (Zers.). Lösung in Eisessig blaurot, in konz. Schwefelsäure gelb, in Pyridin erst blaurot, dann Entfärbung. λ_{max} 548 m μ (in Eisessig).

$C_9H_{11}O_4ClS_4$ (346,8) Ber. Cl 10,22 S 36,97% Gef. Cl 10,30 S 37,07%

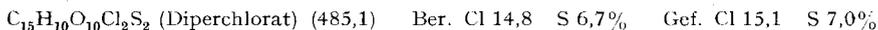
2-[4-Dimethylaminophenyl]-benz-1,3-oxathiylium-perchlorat (XXIII). 1,1 ml Monothiobrenzcatechin mit 1,6 g Dimethylaminobenzoesäure in 15 ml Phosphoroxchlorid kurz erwärmen. Nach dem Erkalten 1 ml Überchlorsäure (70-proz.) vorsichtig tropfenweise unter Kühlung zugeben und mit 80 ml Äther versetzen. Das ausgeschiedene zähe orangefarbene Öl geht durch Behandeln mit Eisessig in rote undeutlich ausgebildete Nadeln über. Smp. 223°. Kristalle zersetzen sich an der Luft unter Entfärbung. Umkristallisation bisher nicht gelungen. Lösung in Eisessig orangefarbt, in konz. Schwefelsäure Entfärbung, desgleichen in Pyridin. λ_{max} 480 m μ (in Eisessig). Keine Analyse infolge Unbeständigkeit des Präparates.

2-[4-Dimethylaminostyryl]-benz-1,3-oxathiylium-perchlorat (XXIV). – a) 2-Methyl-benz-1,3-oxathiylium-perchlorat. 1,1 ml Monothiobrenzcatechin mit 1 ml Überchlorsäure (70-proz.) versetzen. Unter kräftigem Schütteln bei Wasserkühlung 5 ml Acetylchlorid zutropfen. Nach Abklingen der heftigen Reaktion mit 80 ml Äther versetzen. Blassgelbe Kristallschuppen. Ätherschicht abdekantieren. Erneut mit Äther durchschütteln und abdekantieren. Operation wiederholen, bis Ätherschicht farblos ist. Perchlorat in trockenem Zustand sehr explosiv; zerfließt an der Luft in kurzer Zeit. Nur unter Äther einige Zeit haltbar. Muss sofort weiter verarbeitet werden.

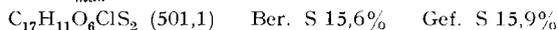
b) Kondensation zum Farbsalz. Äther vom frisch dargestellten Perchlorat abdekantieren und Kristallbrei mit vorbereiteter Lösung von 1,3 g Dimethylaminobenzaldehyd in 10 ml Eisessig versetzen. Auf etwa 80° erwärmen: tiefgelbe Lösung. Abkühlen; so lange vorsichtig Pyridin zutropfen, bis Gemisch rein violettblau geworden ist. Neben farblosen (Pyridiniumperchlorat?) scheiden sich metallisch glänzende Nadeln ab. Auswaschen mit kaltem Eisessig. Umkristallisieren aus Acetanhydrid unter Vermeidung von Temperaturen über 80° und längeren Erhitzens. Grünglänzende Nadeln, Smp. 191° (Zers.). Lösung in Eisessig violettblau, in konz. Schwefelsäure gelb. In Pyridin bereits in der Kälte Entfärbung. Ausbeute 0,55 g. λ_{max} 588 m μ (in Eisessig).



[Bis-2-(benz-1,3-oxathiylium)]-monomethincyanin-perchlorat (XXV). 1,2 ml Monothiobrenzcatechin, 5 ml Phosphoroxchlorid, 0,8 ml Malonylchlorid erhitzen, bis Lösung orange gelb geworden ist. Abkühlen lassen, vorsichtig 0,5 ml Überchlorsäure (70-proz.) tropfenweise zugeben, nochmals kurz erwärmen, abkühlen lassen, Farbsalz mit 80 ml Äther ausfällen. Mit viel Äther auswaschen. Ausbeute 0,2 g. Braungelbes Kristallpulver (Diperchlorat), Smp. 223° (Zers.). In Eisessig gelbe Lösung (Aufspaltung in Monoperchlorat), λ_{max} 440 m μ . Wenig beständig; Lösungen werden bald braun.



[Bis-2-(benz-1,3-oxathiylium)]-trimethincyanin-perchlorat (XXVI). Nach XXIVa aus 2,1 ml Monothiobrenzcatechin frisch dargestellten Kristallbrei von 2-Methyl-benz-1,3-oxathiylium-perchlorat sofort mit 10 ml Acetanhydrid und 2 ml Orthoameisenester versetzen. Vorsichtig Pyridin zutropfen, bis Lösung rein rotviolett ist. Überschuss an Pyridin vermeiden. Nach einiger Zeit Verfärbung nach Rot, durch Zutropfen von Pyridin rotviolette Färbung wiederherstellen, Operation wiederholen, bis Rotviolett färbung bestehen bleibt. Über Nacht stehenlassen. Niederschlag (weisse und dunkle Kriställchen) abfiltrieren, kurz mit Eiswasser, dann mit Äthanol, schliesslich mit Äther auswaschen. Ausbeute 1,6 g. Grünglänzende Nadelchen, Smp. 206° (Zers.). Infolge Zersetzlichkeit Umkristallisation bisher nicht gelungen. In Eisessig rotviolette Lösung, in konz. Schwefelsäure gelb. λ_{max} 558 m μ (in Eisessig).



ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese einiger symmetrischer und unsymmetrischer Cyanine mit dem Benz-1,3-dithiylium-, dem 5-Äthoxy-benz-1,3-dithiylium-, dem 4,5-Dihydro-1,3-dithiylium- und dem Benz-1,3-oxathiylium-Ring als Endglied wird beschrieben. Die Beziehungen zwischen Konstitution und Farbe werden kurz erörtert. In allen Reihen zeigen die Hemicyanine mit Dimethylaminostyrylgruppen kräftige positive Abweichungen vom Mittelwert auf.

Institut für Farbenchemie der Universität Basel