

### 6. Umsetzung von Methylen-di-(N-isopropylhydroxylamin) mit Cyclohexylisocyanat

3,2 g Methylen-di-(N-isopropylhydroxylamin) (20 mMol) wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und langsam mit 5,0 g Cyclohexylisocyanat (40 mMol) versetzt. Anderntags gab man etwas Petroläther hinzu und konnte durch Aufbewahren im Kühlschrank 3,5 g (44% d. Th.) 1-Hydroxy-1-isopropyl-3-cyclohexylharnstoff ( $\delta$ , R =  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ , R' =  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ) gewinnen. Daten s. Tab. 3 Nr. 3.

### 7. Umsetzung von Methylen-di-(N-isopropylhydroxylamin) mit Phenylisocyanat

3,2 g Methylen-di-(N-isopropylhydroxylamin) (20 mMol) wurden in 30 ml absol. Benzol gelöst und mit 4,8 g Phenylisocyanat (40 mMol) versetzt. Nach 20 Std. waren 0,3 g 1-Hydroxy-1-isopropyl-3-phenylharnstoff ( $\delta$ , R =  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ , R' =  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) auskristallisiert. Physikalische Daten s. Tab. 3 Nr. 4. Durch Zusatz von Petroläther erhielt man nochmals 1,7 g, so daß die Gesamtausbeute 26% d. Th. betrug. Die Mutterlauge engte man ein, löste den sirupartigen Rückstand in Äthanol und isolierte beim Aufbewahren im Kühlschrank 0,5 g (12% d. Th.) 2-Isopropyl-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidon-(5) (20), Schmp. 103—105° (Äthanol);  $\lambda_{(c=0)}$  5,74  $\mu$  (K.Br.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (206,3)

Ber.: C 64,06

H 6,84

N 13,58

Gef.: C 64,24

H 6,91

N 13,63

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 88 Braunschweig, Beethovenstr. 55.

[Ph 278]

A. Kreutzberger

## Die Methinylierung sechsgliedriger Heterocyclen durch s-Triazin

### Synthese von Polymethinfarbstoffen\*)

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 23. März 1966)

Die über den Eingriff nucleophiler Reagenzien erfolgende Ringspaltung des s-Triazins (I) läßt dieses heterocyclische System gleichzeitig als Donator von Methingruppen fungieren. Der unter Einsatz quartärer Methyl-heterocyclen zu Polymethinfarbstoffen führende neue Syntheseweg erweist sich auch bei sechsgliedrigen Heterocyclen als allgemein anwendbar. Die neue Reaktion zur Bildung von Polymethinfarbstoffen wird durch Beispiele der Einwirkung von s-Triazin (I) auf N-Methyl- $\alpha$ -picoliniumjodid (II), N-Methyl- $\gamma$ -picoliniumjodid (V), N-Äthyl-lepidiniumjodid (VIII) und N-Äthyl-chinaldiniumjodid (X) belegt.

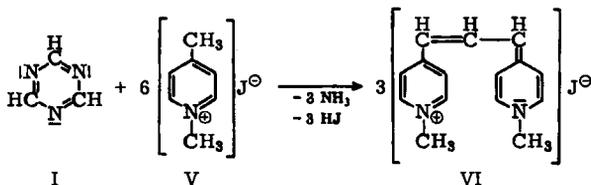
Die durch den Eingriff nucleophiler Reaktionskomponenten in den s-Triazin-kern erfolgende Ringspaltung<sup>1)</sup> wird simultan der Ausgangspunkt von Methingruppen

\*) Aus der vorliegenden Arbeit wurden Teile in Referaten auf dem XXIII. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Münster (Westf.), Sept. 1963, und auf der Nordwestdeutschen Chemiedozententagung, Clausthal-Zellerfeld, Juni 1965, vorgetragen.

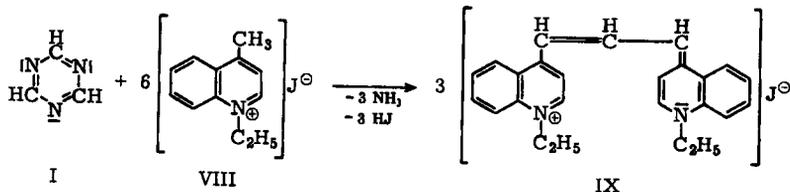
<sup>1)</sup> A. Kreutzberger, Fortschr. chem. Forsch. 4, 273 (1963).



der Orthoameisensäureestermethode. Erst der Einsatz von Chloroform führt unter rigorosen Bedingungen mit V zu einem dunklen Harz, aus dem etwas Farbstoff isoliert werden kann<sup>5)</sup>. Es ist nun gefunden worden, daß aus der Einwirkung von s-Triazin (I) auf V bereits beim mäßigen Erwärmen das Bis[1-methyl-pyridin-(4)]-trimethincyaninjodid (VI) resultiert.



Die Aktivierung einer  $\gamma$ -ständigen Methylgruppe durch den induktiven Effekt eines quartären heterocyclischen Stickstoffatoms findet sich auch in den durch Quaternisierung von Lepidin (VII) erhältlichen Lepidiniumsalzen wieder. So bildet sich beim Erhitzen von N-Äthyl-lepidiniumjodid (VIII) mit Formaldehyd in alkoholischer Natronlauge<sup>9)</sup> oder von N-Äthyl-lepidiniumnitrat mit 2,2'-Bis[äthylformyl-amino]-diphenyldisulfid<sup>10)</sup> der Kryptocyanin genannte und als klassischer photographischer Sensibilisator benutzte Farbstoff bereits in kleiner Menge<sup>10)</sup>. In besserer Ausbeute fällt derselbe Farbstoff durch Einwirkung von Orthoameisensäureäthylester auf VIII an, jedoch wird hierbei eine Trennung von dem sich gleichzeitig und in etwa gleich großer Menge bildenden Neocyanin notwendig<sup>4)</sup> <sup>11)</sup>. Ohne Auftreten des letzteren kann nun das Bis[1-äthyl-chinolin-(4)]-trimethincyaninjodid (IX) in glatter Reaktion aus VIII und s-Triazin (I) erhalten werden.



Zu den in der Frühzeit der Photosensibilisationstechnik zu großer Bedeutung gelangten Polymethinfarbstoffen gehört das Pinacyanol, das in grünglänzenden Kristallen anfällt und Silberhalogenid enthaltende Emulsionen gegen rotes Licht sensibilisiert<sup>12)</sup>. Für diesen Farbstoff sind zahlreiche Darstellungsverfahren aus N-Äthyl-chinaldiniumjodid (X) entwickelt worden, so mit Hilfe von Formaldehyd und Natriumhydroxid<sup>12)</sup> <sup>13)</sup> oder Natriumsulfit<sup>14)</sup>, Chloroform in wäßrig-alkoholi-

<sup>9)</sup> E. Q. Adams und H. L. Haller, J. Amer. chem. Soc. 42, 2661 (1920).

<sup>10)</sup> W. H. Mills und W. T. K. Braunholtz, J. chem. Soc. (London) 123, 2804 (1923).

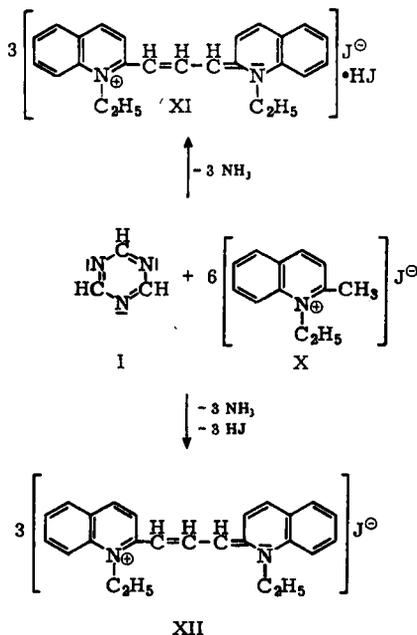
<sup>11)</sup> F. M. Hamer, J. chem. Soc. (London) 1928, 1472.

<sup>12)</sup> Farbwerke Hoechst, D. R. P. 172 118 (1906); C. 1906 II, 650.

<sup>13)</sup> O. Fischer, J. prakt. Chem. [2] 98, 213 (1918).

<sup>14)</sup> Farbwerke Hoechst, D. R. P. 178 688 (1906); C. 1907 I, 779.

scher Natronlauge<sup>15)</sup>, Glyoxylsäure in verdünnter Natriumcarbonatlösung<sup>16)</sup>. In der Folgezeit erwies sich auch das Orthoameisensäureesterverfahren sowohl in Acetanhydrid<sup>3)</sup> als auch in Pyridin als anwendbar<sup>4)</sup>. Überraschenderweise wird nun X durch den Einsatz von s-Triazin (I) unter Verwendung von Pyridin als Reaktionsmedium in einen blauen Farbstoff überführt, der sich als Bis[1-äthylchinolin-(2)]-trimethin-cyaninjodid-hydrojodid (XI) herausgestellt hat. Erst bei Reaktion zwischen X und I in äthanolischem Kaliumhydroxid wird Bis[1-äthylchinolin-(2)]-trimethincyaninjodid (XII) gewonnen. Daher erschien es merkwürdig, daß jedoch die in Pyridin durchgeführte Reaktion zwischen X und Orthoameisensäureäthylester ausschließlich zu XII führen sollte<sup>4)</sup>. Die Reproduktion dieses Experimentes hat nun ergeben, daß das Endprodukt dieser Reaktion ein Gemisch XI + XII im Molverhältnis von etwa 1 : 2 darstellt, das auf Grund verschiedener Löslichkeit der Komponenten in Äthanol in reines XI und XII getrennt werden kann. Vielleicht ist ein Grund, daß Hamer für das Endprodukt keinen Schmelzpunkt angegeben hat<sup>4)</sup>, darin zu suchen, daß sich ein solcher infolge Vorliegens eines Gemisches nicht eindeutig festlegen ließ. Bei dem Versuch, XII durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure in XI zu überführen, wurde jedoch das Penta-hydrojodid XII · 5 HJ erhalten. Unter milderer Bedingungen, beispielsweise beim Erhitzen von XII mit Jodwasserstoffsäure in Lösungsmitteln, wie Pyridin, beweist sich die große Beständigkeit des Farbstoffes, indem XII unverändert wieder-gewonnen wird.



<sup>15)</sup> *Farbwerke Hoechst*, D. R. P. 200207 (1908); C. 1908 II, 387.

<sup>16)</sup> *Farbwerke Hoechst*, D. R. P. 189942 (1907); C. 1907 II, 2011.

Auf Grund seiner methingruppenliefernden Funktion erweist sich damit das *s*-Triazin als ein sehr geeignetes Agens, um quartäre, methylsubstituierte Heterocyclen in die auch pharmazentisch und biochemisch bedeutungsvollen Polymethin-farbstoffe zu überführen.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmp. stellen im Linström-Kupferblock bestimmte und nach Standardtabellen korrigierte Werte dar.

#### Bis[1-methyl-pyridin-(2)]-trimethincyaninjodid (III)

Die durch Erwärmen von 14,1 g (0,06 Mol) *N*-Methyl- $\alpha$ -picoliniumjodid<sup>17)</sup> (II) in 60 ml absol. Äthanol erhaltene klare gelbliche Lösung färbt sich intensiv rot, sobald 1,6 g (0,02 Mol) *s*-Triazin (I) und 40 g 22,4proz. äthanol. Kaliumhydroxidlösung (0,16 Mol KOH) hinzugegeben werden. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad tritt bei Siedebeginn eine dunkelviolette Farbe auf, und dunkelblaue Nadeln fallen innerhalb von 2 Min. aus. Nach einer Gesamtsiedezeit von 5 Min. wird heiß abgesaugt, der Rückstand mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute quantitativ (10,7 g). Durch Umkristallisieren aus Wasser glitzernde, blaue Blättchen vom Schmp. 262—263°.

$C_{15}H_{17}N_3J$ (352,2)	Ber.: C 51,15	H 4,87	J 36,03	N 7,95
	Gef.: C 51,04	H 5,03	J 35,93	N 7,82

#### *N*-Methyl- $\gamma$ -picoliniumjodid (V)

Zwecks Vermeidung einer zu heftigen Reaktion einerseits, aber Erzielung einer möglichst großen Ausbeute andererseits werden in Abänderung bekannter Vorschriften<sup>17-20)</sup> 46,5 g (0,5 Mol)  $\gamma$ -Picolin (IV) tropfenweise zu 106,5 g (0,75 Mol) Methyljodid unter Kühlung und Rühren hinzugegeben, wobei das Reaktionsgemisch allmählich erstarrt. Durch Absaugen und Trocknen wird V in einer Ausbeute von 102 g (87% d. Th.) erhalten. Schmp. der durch Umkristallisieren aus Äthanol erhaltenen farblosen Nadeln 153—154°. Literatur<sup>18-24)</sup>: 149—158°.

#### Bis[1-methyl-pyridin-(4)]-trimethincyaninjodid (VI)

Beim Hinzufügen von 3,2 g (0,04 Mol) I und 80 g 22,4proz. äthanol. Kaliumhydroxidlösung (0,32 Mol KOH) zu der farblosen Lösung von 28,2 g (0,12 Mol) *N*-Methyl- $\gamma$ -picoliniumjodid (V) nimmt das Reaktionsgemisch augenblicklich eine intensive Blaufärbung an. Beim Erhitzen auf dem Wasserbad zum Sieden bildet sich ein dunkelblauer, kristalliner Niederschlag, der nach 10 Min. Sieden heiß abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser, dann mit wenig kaltem Aceton gewaschen und anschließend getrocknet wird. Ausbeute 18,8 g (88% d. Th.). Der Farbstoff kann aus Wasser oder Methanol umkristallisiert werden. Aus Methanol blaue Nadeln vom Schmp. 227—228°.

$C_{15}H_{17}N_3J$ (352,2)	Ber.: C 51,15	H 4,87	J 36,03	N 7,95
	Gef.: C 51,01	H 4,99	J 35,87	N 7,77

<sup>17)</sup> P. Murrill, J. Amer. chem. Soc. 21, 828 (1899).

<sup>18)</sup> K. Whelan und F. J. Welcher, J. chem. Educat. 20, 246 (1943).

<sup>19)</sup> E. D. Bergmann, F. E. Crane jr. und R. M. Fuoss, J. Amer. chem. Soc. 74, 5979 (1952).

<sup>20)</sup> F. E. Crane jr. und R. M. Fuoss, Analytic. Chem. 26, 1651 (1954).

<sup>21)</sup> G. R. Clemon und W. M. Gourlay, J. chem. Soc. (London) 1938, 478.

<sup>22)</sup> E. A. Coulson und J. I. Jones, J. Soc. chem. Ind. 65, 169 (1946).

<sup>23)</sup> E. M. Kosover und P. E. Klinedinst, jr., J. Amer. chem. Soc. 73, 3493 (1956).

<sup>24)</sup> F. G. Mann und F. C. Baker, J. chem. Soc. (London) 1961, 3845.

## N-Äthyl-lepidiniumjodid (VIII)

In Modifizierung der Literaturangaben<sup>25)</sup> wird ein aus 57,2 g (0,4 Mol) Lepidin (VII) und 68,6 g (0,44 Mol) Äthyljodid bestehendes Gemisch auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Bald nach Siedebeginn nimmt die gelbbraune Lösung sirupartige Konsistenz an und erstarrt bereits nach etwa 20 Min. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 92 g (77% d. Th. ber. auf VII). Aus Äthanol feine gelbliche Nadeln vom Schmp. 142—143°.

## Bis[1-äthyl-chinolin-(4)]-trimethincyaninjodid (IX)

Ein aus 17,9 g (0,06 Mol) VIII, 2,4 g (0,03 Mol) I und 50 ml wasserfreiem Pyridin bestehendes gelbbraunes Reaktionsgemisch geht beim Erwärmen auf dem Wasserbad innerhalb von 15 Min. in eine tiefgrüne Lösung über, die insgesamt 1/2 Std. zum Sieden erhitzt wird. Werden zu der viskosen Lösung nach dem Abkühlen 240 ml Wasser hinzugegeben, so bildet sich ein grüner, feinkristalliner Niederschlag; nach Absaugen und Trocknen — 12,8 g (87,5% d. Th. ber. auf VIII). Der Farbstoff fällt beim Umkristallisieren aus Äthanol in Form olivgrüner Nadeln an, die bei 256—257° schmelzen.

$C_{25}H_{25}N_2J$ (480,4)	Ber.: C 62,50	H 5,25	J 26,42	N 5,83
	Gef.: C 62,30	H 5,43	J 26,66	N 5,85

## Umsetzung von N-Äthyl-chinaldiniumjodid (X) mit s-Triazin (I)

a) In Pyridin: Wird ein aus 17,9 g (0,06 Mol) X<sup>26)</sup>, 2,4 g (0,03 Mol) I und 50 ml wasserfreiem Pyridin bestehendes Gemisch auf dem Wasserbad erwärmt, so tritt innerhalb von 3 Min. Grün- und während weiterer 20 Min. Blaufärbung ein, und es scheiden sich dunkelblaue Kristalle ab. Nach Istdg. Reaktionszeit wird das Umsetzungsgemisch abgekühlt, das blaue Kristallisat abgesaugt, mit wenig Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 17,2 g (94,5% d. Th.). Die Substanz ist unlöslich in Wasser, 5proz. Natronlauge und Äther, auffallend leicht löslich in Äthanol, und wird hieraus in stahlblauen Nadeln vom Schmp. 236—237° erhalten: Bis[1-äthyl-chinolin-(2)]-trimethincyaninjodid-hydrojodid (XI). Im Absorptionsspektrum findet sich außer den Maxima bei 604 und 551 eine für XI besonders charakteristische Bande bei 319 nm.

$C_{25}H_{25}N_2J_2$ (608,3)	Ber.: C 49,37	H 4,31	J 41,72	N 4,60
	Gef.: C 49,31	H 4,49	J 41,65	N 4,76

b) In äthanol. Kaliumhydroxid: Eine durch Erwärmen von 17,9 g (0,06 Mol) X und 320 ml Äthanol hergestellte klare Lösung wird bei 35—40° mit 2,4 g (0,03 Mol) I und 40 g 22,4proz. äthanol. Kaliumhydroxidlösung (0,16 Mol KOH) versetzt, wobei die Lösung sofort einen violetten Farbton annimmt. Dieser wechselt beim Erhitzen auf dem Wasserbad nach blaugrün über, während sich gleichzeitig grünliche Kristalle abscheiden. Letztere werden nach Istdg. Sieden und darauffolgendem Abkühlen abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 12 g (83,5% d. Th.). Die Substanz ist nur mäßig löslich in Äthanol, kann aber durch Umkristallisieren aus größeren Mengen dieses Lösungsmittels in Form grüner Nadeln vom Schmp. 298—299° erhalten werden und erweist sich als identisch mit Bis[1-äthyl-chinolin-(2)]-trimethincyaninjodid (XII). Die gemessenen Absorptionsmaxima bei 606 und 561 nm decken sich mit den in der Literatur berichteten<sup>27)</sup>.

$C_{25}H_{25}N_2J$ (480,4)	Ber.: C 62,50	H 5,25	J 26,42	N 5,83
	Gef.: C 62,36	H 5,09	J 26,37	N 5,64

<sup>25)</sup> A. Miethe und G. Book, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 2821 (1904).

<sup>26)</sup> S. Hoogewerff und W. A. van Dorp, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 3, 337 (1884).

<sup>27)</sup> W. H. Mills und R. C. Odams, J. chem. Soc. (London) 125, 1913 (1924).

### Umsetzung von N-Äthyl-chinaldiniumjodid (X) mit Orthoameisensäure-äthylester

9 g (0,03 Mol) X werden mit 8,9 g (0,06 Mol) Orthoameisensäureäthylester in 40 ml wasserfreiem Pyridin 3 Std. im Ölbad zum Sieden erhitzt. Dabei verschiebt sich nach dem Siedebeginn der Farbton der Lösung über rötlich und violett allmählich nach blaugrün. Die nach dem Abkühlen erhaltene blaugrüne Kristallmasse beträgt 6 g und schmilzt langsam zwischen 223—232°.

Zur Trennung des Substanzgemisches wird einmal mit Äthanol ausgekocht und heiß abgesaugt (Rückstand A). Aus dem heißen Filtrat kristallisiert beim Abkühlen das in Alkohol leicht lösliche XI in stahlblauen Nadeln vom Schmp. 236—237°. Durch Aufarbeiten des Filtrats werden insgesamt 2,6 g (28,4% d. Th. ber. auf X) erhalten.

$C_{25}H_{26}N_2J_2$ (608,3)	Ber.: C 49,37	H 4,31	J 41,72	N 4,60
	Gef.: C 49,52	H 4,52	J 41,59	N 4,49

Der Rückstand A kann durch nacheinanderfolgendes, mehrstündiges Aufkochen mit größeren Mengen Äthanol in Lösung gebracht werden. Beim Abkühlen kristallisiert XII in grünen Nadeln vom Schmp. 298—299°. Gesamtausbeute von 3,4 g (47% d. Th. ber. auf X).

$C_{25}H_{26}N_2J$ (480,4)	Ber.: C 62,50	H 5,25	J 26,42	N 5,83
	Gef.: C 62,30	H 5,11	J 26,31	N 5,66

### Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Bis[1-äthyl-chinolin-(2)]-trimethincyaninjodid (XII)

a) Ohne Lösungsmittel: 1,5 g (0,003 Mol) XII werden mit 6,7 g 57proz. Jodwasserstoffsäure (0,03 Mol HJ) im Ölbad 6 Std. zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen bilden sich rotbraune Schuppen, die abgesaugt und getrocknet werden. Ausbeute: 1,3 g (23,2% d. Th.) an Bis[1-äthyl-chinolin-(2)]-trimethincyaninjodid-pentahydrojodid. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, 5proz. Salzsäure, 5proz. Natronlauge, Äthanol, Äther und Eisessig.

$C_{25}H_{30}N_2J_6$ (1120,0)	Ber.: C 26,81	H 2,69	J 68,01	N 2,49
	Gef.: C 27,09	H 2,63	J 67,76	N 2,67

b) In Pyridin: Bei 2stdg. Erhitzen eines aus 1,5 g (0,003 Mol) XII, 2,2 g 57proz. Jodwasserstoffsäure (0,01 Mol HJ) und 8 ml wasserfreiem Pyridin bestehenden Reaktionsgemisches auf dem Wasserbad tritt keine äußerlich beobachtbare Veränderung ein. Das Ausgangsmaterial XII ist quantitativ zurückzugewinnen.