

251. Georg Cohn: Zur Kenntniss des Leukomethylenblaus.
(Eingegangen am 28. Mai.)

Leukomethylenblau ist ein so empfindlicher Körper, dass seine Darstellung die grössten Schwierigkeiten bietet. Von seinen Säurederivaten ist bisher nur die Acetylverbindung etwas eingehender untersucht worden. Sie wurde gewonnen, indem man den Farbstoff gleichzeitig acetylirenden und reducirenden Agentien unterwarf. Dieses Verfahren, welches an anderer Stelle ¹⁾ beschrieben worden ist, liefert sehr gute Ausbeuten und gestattet, schnell erhebliche Mengen des Acetylleukomethylenblaus darzustellen. Es hat aber den Nachtheil, dass es keiner Erweiterung fähig ist und bei Anwendung schwächerer Säuren versagt. Da nun die Substitutionsproducte des Leukomethylenblaus therapeutische Bedeutung erlangen können, so wurde ihre Synthese auf einem anderen Wege angestrebt und erreicht.

Es wurde beobachtet, dass das Chlorzinkdoppelsalz des Leukomethylenblaus als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Säurederivaten dienen kann. Dieses Salz ist im Gegensatz zu der freien Base ausserordentlich luftbeständig und kann ohne Mühe in quantitativer Ausbeute isolirt werden. Zur Acylyrirung wird es mit einem Säureanhydrid oder -Chlorid bei Gegenwart einer Base, am besten Pyridin, erhitzt. Das Verfahren ist auf ähnliche Fälle ausdehnungsfähig. Es gestattet die Darstellung einer ganzen Anzahl bisher unbekannter Leukomethylenblauerivate, die nach den älteren Methoden überhaupt nicht erhältlich sein dürften. Die neuen Substanzen zeichnen sich vor dem Acetylleukomethylenblau z. Th. durch grössere Stabilität aus (z. B. die Benzoyl- und Anisyl-Verbindung), z. Th. dadurch, dass sie noch andere, therapeutisch werthvolle Gruppen enthalten (z. B. das Valeryl-derivat).

Benzoylleukomethylenblau: 9 Th. des Chlorzinkdoppelsalzes werden mit 15 Th. Pyridin und 5 Th. Benzoylchlorid 1 Stunde lang gekocht. Fällt man dann die gelbbraune, dicke Lösung mit Wasser, so erhält man einen schmierigen Niederschlag, der sich beim Verreiben mit Natroulauge in ein gelbweisses, körniges Pulver verwandelt. Es wird zur Entfernung von Schmierem in Benzol gelöst und fractionirt mit Petroläther ausgefällt. Aus der klaren, gelblichen Lösung krystallisirt die Substanz farblos aus und schmilzt dann ungefähr bei 162°. Immerhin enthält die so gereinigte Verbindung noch gewisse Beimengungen, die von verdünnter Salzsäure nicht aufgenommen werden und kein einfaches Farbstoffderivat bilden. Man muss also das Benzoylleukomethylenblau aus der salzsauren Lösung durch Ammoniak ausfällen und es schliesslich aus Alkohol umkrystallisiren, um

¹⁾ Arch. d. Pharm. 1899, 385.

es völlig rein (Schmp. 185—187°) zu gewinnen. Es ist in kaltem Alkohol sehr wenig, in heissem reichlich löslich, stark elektrisch und zeigt die typische Reaction mit Eisenchlorid, indem es sich mit diesem Reagens erst grün, dann blau färbt und schliesslich den regenerirten Farbstoff in metallisch-grünen Nadeln abscheidet. Die Substanz bildet ein Doppelsalz mit Eisenschlorid. Ihr Pikrat schmilzt bei 178° unter Zersetzung und ist in Alkohol sehr schwer löslich.

$C_{23}H_{23}ON_3S$. Ber. N 10.8. Gef. N 11.05.

Benzoylleukomethylenblau ist luftbeständig. Es spaltet auch im Organismus den Farbstoff ab.

Ganz analog wird Anisylleukomethylenblau dargestellt. Man wendet gleiche Theile Chlorzinksalz und Anisylchlorid an, kocht ca. 2 Stunden und krystallisirt die Verbindung am besten aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 106—107°. Fast farblose, harte Krystalle, die mit Salzsäure eine klare, ungefärbte Lösung geben. Die schwach gelbe Lösung in concentrirter Schwefelsäure wird beim Erhitzen olivfarbig, dann grün und beim Verdünnen reinblau.

Es gelang nicht, durch Behandlung des Chlorzinkdoppelsalzes mit Benzotrichlorid einen wohlcharakterisirten Körper zu isoliren. Bei der Einwirkung von Benzolsulfochlorid wurde auffallender Weise kein Säurederivat erhalten, sondern der Farbstoff in schön krystallisirter Form regenerirt.

Ungemein glatt reagirt das Chlorzinkdoppelsalz mit aliphatischen Säure-Chloriden und -Anhydriden; so mit Essigsäureanhydrid. Man erhält Acetylleukomethylenblau mit allen seinen charakteristischen Eigenschaften. Propionylchlorid liefert in wenigen Minuten Propionylleukomethylenblau vom Schmp. 145—146° in quantitativer Ausbeute. Harte Krystalle aus Alkohol.

$C_{19}H_{23}ON_3S$. Ber. N 12.32. Gef. N 12.4.

Butyrylleukomethylenblau: Man kocht 10 Th. Zinksalz, 15 Th. Pyridin und 7 Th. Butyrylchlorid 12 Minuten lang. Reinigung wie oben. Schmp. 143°. Gelblich krystallinisches Pulver aus Alkohol.

Valerylleukomethylenblau: Man wendet gleiche Theile Zinksalz und Valeriansäureanhydrid an und kocht 3—4 Stunden lang. Schmp. 155—156°. Ausbeute theoretisch.

Die Einwirkung von Phosphortrichlorid auf das Chlorzinksalz führte zu einem wenig charakteristischen, gelb gefärbten, in Alkohol und Wasser nicht, in Eisessig schwer löslichen Leukoprodukt, das nicht weiter untersucht wurde.

Statt des Zinksalzes kann man auch das in üblicher Weise hergestellte Zinnchloriddoppelsalz des Leukomethylenblaus anwenden. Es wurde schliesslich constatirt, dass man aus Aethylenblau und Neumethylenblau den beschriebenen analoge Verbindungen gewinnen kann.