

durch geringe Mengen einer Nitroverbindung und hatte eigentümlichen Geruch. Wir destillierten die Hälfte des Flüssigkeitsvolumens ab, um entstandene flüchtige Carbonsäuren von nicht flüchtigen zu trennen. Der im Destillationsgefäß verbliebene Flüssigkeitsrückstand wurde auf dem Wasserbad vollständig eingedampft, wobei sehr geringe Mengen eines gelblichen, feuchten Breies zurückblieben. Es gelang nicht, darin Oxalsäure nachzuweisen.

Das Destillat zeigte ausgesprochenen Geruch nach Buttersäure. Wir erwärmten eine kleine Probe davon mit konzentrierter Schwefelsäure und Äthylalkohol, wobei sehr deutlich der charakteristische Ananasgeruch des Buttersäure-äthylesters auftrat. Zum weiteren Nachweis der Buttersäure neutralisierten wir die saure Lösung des Destillats mit Natronlauge und dampften auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Der Trockenrückstand lieferte beim Destillieren mit starker Schwefelsäure 0.6 g Buttersäure, die von 150—160° übergingen.

Es gelang, die Buttersäure noch weiter durch das schwer lösliche Silbersalz zu identifizieren, das wir zum Vergleich auch aus käuflicher Buttersäure darstellten.

229. L. Benda: Über das 3.6-Diamino-acridin.

[Aus dem Laboratorium von L. Cassella & Co., Mainkur b. Frankfurt.]

(Eingegangen am 7. Juni 1912.)

Veranlaßt durch Beobachtungen, die er im Verlauf seiner Untersuchungen über die Einwirkung von Farbstoffen auf Trypanosomen und analoge Krankheitserreger gemacht hatte, und die an anderer Stelle, gleichzeitig mit den darauf bezüglichen Versuchen mitgeteilt werden sollen, wünschte Hr. Geh. Rat Ehrlich, die Muttersubstanz der Acridinfarbstoffe, das 3.6-Diamino-acridin, namentlich aber dessen nur am Ringstickstoff alkylierte, bisher nicht bekannte Derivate in größerem Maßstabe biologisch zu prüfen.

Das 3.6-Diamino-acridin war bisher technisch nicht darstellbar. M. Schöpff¹⁾ erhielt es, indem er das — schwer zugängliche — Diamino-acridon (Formel I) in alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam reduzierte. Er erwähnt auch, daß Gram²⁾ durch Erhitzen von Tetraamino-diphenylmethan (Formel II) mit Salzsäure im Rohr auf 170° Diaminoacridin bekommen habe. Man erhält aber auf diese Weise als Rohprodukt eine schwarze, amorphe Masse, aus der nur

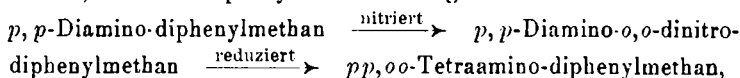
¹⁾ B. 27, 2320 [1894].

²⁾ Inaug.-Dissert., Jena 1892.

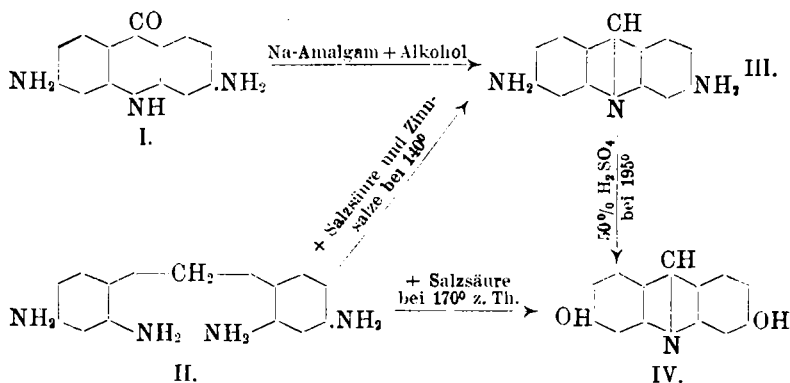
auf umständlichen Wege und in schlechter Ausbeute Diaminoacridin gewonnen werden kann. Wie unten gezeigt werden soll, wird nämlich Diaminoacridin (III) beim Erhitzen mit Säuren auf höhere Temperatur zersetzt. Es bildet sich dabei in ziemlich guter Ausbeute Dioxy-acridin (IV).

Außerdem ist das Tetraamino-diphenylmethan ¹⁾ ein nur schwierig zu isolierender Körper. Es muß daher auch die Gramsche Methode, die im Prinzip der Darstellung von Acridingelb und Acridinorange nachgebildet ist, in der von Gram ihr gegebenen Form als technisch unbrauchbar bezeichnet werden.

Für die Darstellung des Tetraamino-diphenylmethans wählte ich den von Gram (loc. cit.) beschrittenen Weg, welcher dem in der Technik ausgeübten Verfahren der Darstellung von *p,p*-Tetramethyldiamino-*o,o*-diamino-diphenylmethan analog ist:



umging aber die Schwierigkeit der Isolierung der zuletzt genannten Base, indem ich direkt die rohe, zinnhaltige Reduktionsflüssigkeit unter Druck erhitze. Es zeigte sich, daß unter diesen Bedingungen der Ringschluß schon bei etwa 135—140° erfolgt. Man erhält als Rohprodukt ein schön krystallisiertes Zinndoppelsalz, aus welchem mühelos Diamino-acridin gewonnen werden kann ²⁾.



¹⁾ Während Toluyldiamin ($\text{CH}_3:\text{NH}_2:\text{NH}_2 = 1:2:4$) sich mit Formaldehyd glatt zu Tetraamino-ditolylmethan vereinigen läßt, gelingt es nicht, Tetraamino-diphenylmethan (aus *m*-Phenylendiamin) auf diesem Wege zu gewinnen. — Gram stellte es durch Dinitrierung von *p,p*-Diaminodiphenylmethan und nachherige Reduktion des *p,p*-Diamino-*o,o*-dinitrodiphenylmethans dar. Die Isolierung der Tetraamino-Base bereitet jedoch erhebliche Schwierigkeiten.

²⁾ Das Verfahren ist durch das D. R.-P. 230412 (Cassella) geschützt.

Das 3.6-Diamino-acridin verhält sich in mancher Hinsicht wie sein Homologes, die Base des Acridingelbs. Im Gegensatz zu letzterer ist es in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, und sein Chlorhydrat löst sich schon in kaltem Wasser, was für die Färberei von praktischer Bedeutung ist.

Die Ausfärbungen auf tannierter Baumwolle und Leder sind reingelb.

Die Verbindung läßt sich in verdünnter mineralaurer Lösung diazotieren; beim »Verkochen« erhält man aber weder Aminooxy- noch Dioxy-acridin, sondern braune, amorphe, in Alkalien und Säuren unlösliche Produkte.

Dagegen gelang es, das Dioxy-acridin durch Erhitzen von Diaminoacridin mit etwa 45-prozentiger Schwefelsäure im Rohr auf 195° darzustellen¹⁾. Auf dem gleichen Wege konnten die beiden Aminogruppen des unten zu besprechenden 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumsulfats durch Hydroxyl ersetzt werden.

Das in konzentrierter schwefelsaurer Lösung durch Nitrosylschwefelsäure entstehende Tetrazoacridin konnte zu Acridin abgebaut werden²⁾.

Erwähnung verdienen die Farbstoffe, die aus Diamino-acridin mit Formaldehyd und aromatischen Basen entstehen³⁾. Diese Produkte bilden sich, wenn man je ein Molekül salzsaures Diaminoacridin, salzsaures Amin (bezw. zweifach-salzsaures Diamin) und Formaldehyd in wäßriger Lösung oder Suspension bei mäßig erhöhter Temperatur (Wasserbad) auf einander einwirken läßt. Zunächst entsteht bereits in der Kälte ein schwer lösliches, orange gefärbtes Kondensationsprodukt aus dem Diaminoacridin und dem Formaldehyd allein, wobei dieser in die eine Aminogruppe eingreift, beim Erwärmen tritt dann die Reaktion mit dem Amin ein.

Die so gebildeten Farbstoffe unterscheiden sich von dem gelb färbenden Ausgangskörper durch vertiefte Nuance und erhöhte Farbstärke. Je nach der Natur des verwendetenamins (Monamin, Diamin usw.) färben sie tannierte Baumwolle und Leder in eigelben, orangen, phosphinähnlichen bis braunen Nuancen.

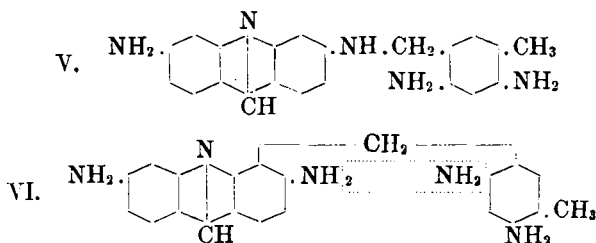
¹⁾ Vergl. hierzu das D. R.-P. 121 686 (Cassella).

²⁾ Otto Fischer und G. Körner (A. 226, 184) haben Chrysanilin zum 9-Phenylacridin, Rich. Meyer (B. 32, 2363 [1899]) hat Benzoflavon zum 9-Phenyl-2.7-dimethylacridin und C. Haase (B. 36, 590 [1903]) hat Acridingelb zum 2.7-Dimethylacridin abgebaut.

³⁾ Die Homologen sind in den D. R.-P. 131 365 und 132 116 (Cassella) beschrieben.

Die Konstitution dieser zum Teil im Handel befindlichen Farbstoffe¹⁾ ist noch nicht aufgeklärt; es ist auch fraglich, ob die Produkte aus Diaminoacridin, Formaldehyd und Monaminen (auch tertiäre Amine, wie Dimethylanilin reagieren) der gleichen Kategorie angehören, wie die aus *meta*-Diaminen erhaltenen. Die letzteren lösen sich in konzentrierter Schwefelsäure mit intensiv roter Farbe, während die ersteren sich orange lösen; das Diaminoacridin selbst ist in konzentrierter Schwefelsäure mit schwach gelber Farbe löslich.

Nach meinen bisherigen, noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen kommt dem Farbstoff aus Diaminoacridin, Formaldehyd und *m*-Toluyldiamin die Formel (V) oder (VI) zu. Da bei der Reaktion



eine Abspaltung von NH_3 bzw. NH_4Cl beobachtet worden war, so nahm ich ursprünglich die Bildung eines neuen Acridinringes (im Sinne der punktierten Linie) an. Diese Formulierung mußte aber fallen gelassen werden, da, wie sich später zeigte, die Ammoniakabspaltung von einer Nebenreaktion herrührte.

Von anderen Derivaten des Diaminoacridins beanspruchen besonderes Interesse seine 10-Alkylacridinium-Verbindungen, die ich auf Veranlassung von Geh. Rat Ehrlich hergestellt habe. Ihre Homologen (aus Acridingelb und Acridinorange) sind bereits durch die schönen Arbeiten von F. Ullmann, dem Entdecker der Acridinium-Farbstoffe, und dessen Schülern bekannt geworden²⁾.

Das 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid besitzt eine außerordentlich intensive trypanocide Kraft, die nicht nur diejenige aller anderen bisher untersuchten Farbstoffklassen weit übertrifft, sondern auch (bei Dosen gleicher Toxizität) etwa dreimal so hoch ist, wie diejenige der homologen, vom Acridingelb abgeleiteten Acridinium-Verbindung, die zum Vergleiche ebenfalls geprüft worden ist.

Mäuse, von 20 g Körpergewicht, die mit einer besonders virulenten Trypanosomenrasse schwer infiziert worden waren, konnten durch

¹⁾ Cassella.

²⁾ F. Ullmann und E. Naef, B. 33, 2470 [1900]; F. Ullmann und A. Marić, B. 34, 4307 [1901].

einmalige Einspritzung eines Kubikzentimeters einer Lösung von 1 g 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid in 5000—5500 g Wasser regelmäßig dauernd geheilt werden.

Bei Verwendung der Homologen-Verbindung (aus Acridingelb) war etwa die dreifache Menge, d. h. 1 ccm einer Lösung von 1:1500—2000, nötig, um die Trypanosomen auf einige Zeit zum Verschwinden zu bringen. Diese Dosis ist jedoch so hoch, daß die meisten Versuchstiere infolge der toxischen Wirkung eingingen.

Es zeigt sich also auch hier der von Ehrlich häufig beobachtete dystherapeutische Einfluß der im Kern sitzenden Methylgruppe¹⁾.

Auf Grund obiger Versuche, die im Georg-Speyer-Haus durch Fräulein Leupold ausgeführt worden sind und deren Einzelheiten an anderer Stelle beschrieben werden sollen, ist das 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid auch beim Menschen erprobt worden, und es hat sich gezeigt, daß relativ kleine Dosen eine erhebliche Beeinflussung des Parasiten der menschlichen Schlafkrankheit ausüben. Ebenso sind bei großen Tieren sehr bemerkenswerte Heilwirkungen erzielt worden.

Experimentelles.

Darstellung von 3.6-Diamino-acridin.

Die Nitrierung des *p,p*-Diamino-diphenylmethans wurde im wesentlichen nach den Angaben von Schnitzspahn²⁾ ausgeführt, jedoch wurde von einer Reinigung des rohen Dinitrokörpers, die sehr umständlich und mit großen Verlusten verknüpft ist, Abstand genommen.

250 g Diamino-diphenylmethan werden in 5 kg Schwefelsäure 66° Bé eingetragen; die Temperatur steigt dabei von 16° auf 40°. Dann wird auf 0° abgekühlt und unter beständigem Rühren bei 0° bis +5° mit 540 g Nitriersäure (entsprechend 160 g HNO₃) nitriert. Man läßt noch 2—3 Stunden bei 8—10° stehen, gießt hierauf auf 17 kg Eis und macht mit 7 kg Ammoniak alkalisch. Dabei soll die Temperatur nicht über 45° steigen. Schließlich wird abgesaugt, mit viel warmem Wasser gewaschen, gepreßt und die Paste, die etwa 900—1000 g wiegt (bezw. durch Zusatz von Wasser auf dieses Gewicht zu bringen ist) der Reduktion unterworfen.

¹⁾ Das Verhältnis von *dosis curativa* zu *dosis toxica*, nach Ehrlich der Maßstab für die Verwendbarkeit eines Heilmittels, wird durch den Eintritt von gewissen Radikalen, wie z. B. NO₂, CH₃ u. a. in den Kern, ungünstig beeinflusst, nämlich vergrößert.

²⁾ J. pr. [2] 65, 318.

Sie wird in einer großen Porzellanschale mit 2 l Salzsäure (spez. Gew. 1.18) fein verrührt und auf 50° angewärmt. Dann trägt man, ohne weitere Wärmezufuhr 450 g granuliertes Zinn ein, wodurch die Temperatur sich auf etwa 110° erhöht. Nach kurzer Zeit ist die Reduktion beendet. Um den Ringschluß zu bewerkstelligen, wird die erhaltene Lösung, die ein Volumen von 2500 ccm besitzt, in einem 3 l fassenden, emaillierten Autoklaven während 4 Stunden auf 135° erhitzt. Nach dem Erkalten werden die abgeschiedenen Krystalle auf einem Saugfilter von der anhaftenden Flüssigkeit getrennt, mit 5 l Wasser aufgeköcht und mit Eisenchlorid-Lösung (Tüpfelprobe mit Ferrocyankalium) versetzt, um beigemengtes Hydroacridin zu oxydieren. Nun wird mit Natronlauge neutralisiert. Man kocht nochmals auf, saugt ab und wäscht den Rückstand mit kochendem Wasser aus. Aus den vereinigten Filtraten krystallisiert ein Gemisch des Diamino-acridins mit seinem Chlorhydrat in prächtigen, orange-gelb bis braun gefärbten Blättern aus. Für die Analyse wurde es zunächst durch Umlösen aus doppelnormaler Schwefelsäure in das Sulfat umgewandelt. Dies ist in Wasser mit orange-gelber Farbe und grüner Fluoreszenz leicht löslich; auf Zusatz von wenig 2-n. Schwefelsäure fällt es in roten, verfilzten Nadelchen aus. — Das aus Wasser einmal umkrystallisierte Produkt enthält auf ein Mol. Diamino-acridin ein Mol. Schwefelsäure.

0.1282 g Sbst.: 15.3 ccm N (15.5°, 714 mm). — 0.2817 g Sbst.: 0.2032 g BaSO₄

C₁₃H₁₁N₃,H₂SO₄. Ber. N 13.68, S 10.42.
Gef. » 13.26, » 9.90.

Zur Überführung in die Base wird das Sulfat in Wasser gelöst und die Lösung in überschüssige verdünnte Ammoniaklösung eingerührt. Die Base fällt in glänzenden gelblichen Nadelchen aus; man saugt ab, wäscht und krystallisiert aus sehr viel kochendem Wasser um. Man erhält bräunlichgelbe, mehrere Zentimeter lange Nadeln bei langsamem, feine verfilzte Nadelchen bei raschem Abkühlen.

0.1344 g Sbst.: 0.3670 g CO₂, 0.0629 g H₂O. — 0.1370 g Sbst.: 25.0 ccm N (21°, 715 mm).

C₁₃H₁₁N₃. Ber. C 74.64, H 5.26, N 20.09.
Gef. » 74.49, » 5.20, » 19.94.

Der Schmelzpunkt des aus Wasser krystallisierten 3.6-Diamino-acridins liegt bei 283° (gemessen am »abgekürzten Thermometer«, dessen tiefster Punkt bei 245° liegt); doch tritt schon bei etwa 260° teilweise Zersetzung ein; bei 279° ist das Produkt schon sehr dunkel gefärbt. — Krystallisiert man das Präparat noch aus Alkohol um,

so sinkt der Schmelzpunkt um etwa 1 Grad. Die Analyse eines solchen Präparats ergab:

0.1459 g Subst.: 0.4005 g CO₂, 0.0720 g H₂O.

C₁₃H₁₁N₃. Ber. C 74.64, H 5.26.

Gef. » 74.80, » 5.40.

3.6-Diaminoacridin löst sich in heißem Wasser mit citronengelber Farbe und hellgrüner Fluorescenz. Auf Zusatz von Mineralsäuren schlägt die Farbe nach orange um, und die Fluorescenz verschwindet. Das Chlorhydrat ist in Wasser leicht löslich (Unterschied von Acridingelb). Auch das Sulfat löst sich in Wasser leicht auf; setzt man jedoch zu seiner wäßrigen Lösung ein paar Tropfen verdünnter Schwefelsäure (oder auch verdünnter Salpetersäure), so erhält man noch bei sehr großer Verdünnung eine Abscheidung von roten, verfilzten Nadeln des Sulfates (bezw. Nitrates).

In Alkohol ist die Base leicht löslich mit intensiv gelbgrüner Fluorescenz; in Benzol löst sie sich selbst in der Hitze nur sehr schwer; auch in Äther ist sie schwer löslich. — Konzentrierte Schwefelsäure löst mit fahlgelber Farbe und bläulichgrüner Fluorescenz; verdünnt man nun mit viel Wasser, so schlägt die Farbe nach orange um. (Acridinorange löst sich in konzentrierter Schwefelsäure gelb, die Farbe wird beim Verdünnen rosa). Diamino-acridin besitzt intensiv bitteren Geschmack, der bei einer Verdünnung von 1 g Chlorhydrat in 20 l Wasser noch deutlich wahrnehmbar ist.

Versetzt man die wäßrige Lösung von 1 Mol. salzsaurem Diamino-acridin mit 1 Mol. Formaldehyd, so entsteht sofort ein orange gefärbter Niederschlag. Fügt man zu dieser Suspension eine Lösung von 1 Mol. zweifach-salzsaurem *m*-Toluyldiamin und erwärmt nun auf dem Wasserbad, so geht der Niederschlag in Lösung. Diese wird tief braun gefärbt und enthält einen neuen Farbstoff, der mittels ZnCl₂ + Kochsalz abgeschieden werden kann. Getrocknet bildet er ein braunschwarzes Pulver mit metallisch grünem Schimmer. Er ist spielend löslich in Wasser mit gelbbrauner Farbe und nur ganz minimaler Fluorescenz; Soda fällt aus dieser Lösung rostbraune Flocken aus. — Bringt man einige Partikelchen des Farbstoffes auf konzentrierte Schwefelsäure, so erhält man eine prächtig kirschrote Färbung; beim Verdünnen der Lösung schlägt die Farbe nach orange um.

Tannierte Baumwolle und Leder werden in phosphinähnlichen, verhältnismäßig sehr lichtechten Nuancen gefärbt.

Die Konstitution dieses Farbstoffes und seiner Analoga (s. Einleitung) ist noch nicht vollkommen aufgeklärt.

Überführung von 3.6-Diamino-acridin in Acridin.

2.1 g Diaminoacridin werden mit 30 g Schwefelsäure (66° Bé) gelöst und bei +5° mit 25 g einer »Nitrose«, enthaltend etwa 2.8 g Nitrosylschwefelsäure (Überschuß), vermischt. Man läßt dann die Temperatur auf ca. +10° steigen. Es entsteht eine gelbbraune Lösung. (Eine Probe hiervon, mit Wasser verdünnt, gibt mit R-Salz eine bläulichrote Färbung; erhitzt man eine verdünnte Probe zum Kochen, so erhält man braune, amorphe Flocken, die in Alkalien und in Säuren unlöslich sind.) Nach einigem Stehen läßt man die konzentrierte schwefelsaure Lösung in 500 ccm siedenden Alkohol eintropfen; sobald eine mit Wasser verdünnte Probe mit R-Salz nicht mehr reagiert, destilliert man den Alkohol ab, verdünnt die rückständige, sirupartige Flüssigkeit mit viel Wasser, filtriert und stellt das Filtrat mit Natronlauge alkalisch. Durch Ausäthern der Flüssigkeit und Eindampfen des ätherischen Auszuges erhält man eine schmutzigbraune, schmierige Masse, aus der mittels Sublimation (Dämpfe reizen heftig zum Niesen) direkt glänzende, farblose Nadeln von charakteristischem, stechendem Geruch gewonnen werden. Sie erweisen sich durch Schmelzpunkt und alle anderen bekannten typischen Eigenschaften als chemisch reines Acridin.

Überführung von 3.6-Diamino-acridin in 3.6-Dioxy-acridin.

Versetzt man die verdünnte, salzsaure Lösung von Diaminoacridin mit wenig Natriumnitrit, so färbt sie sich violett; beim Erwärmen oder bei weiterem Zusatz von Nitrit schlägt die violette Farbe nach schmutzigbraun um, und unter Zersetzung der (mit R-Salz rot kuppelnden) Diazoverbindung fallen braune, amorphe, in Alkalien und Säuren unlösliche Flocken aus.

Dioxy-acridin oder Aminooxyacridin konnten auf diesem Wege nicht erhalten werden. Dagegen gelang es, das erstere durch Erhitzen von Diaminoacridin mit mäßig konzentrierter Schwefelsäure unter Druck herzustellen.

12 g 3.6-Diaminoacridin werden mit 50 ccm Wasser und 40 g Schwefelsäure von 66° Bé fein verrührt und im Rohr 8 Stunden auf 195° erhitzt. Nach dem Erkalten werden die gebildeten dunkelbraunen Krystalle von der nur wenig gefärbten Flüssigkeit getrennt, fein verrieben, mit Wasser gewaschen und dann in 100 ccm *n*-Natronlauge gelöst. Man filtriert von wenig ungelöster Substanz ab und fällt das intensiv gelbe Filtrat mit 200 ccm *n*-Salzsäure. Die ausgefallenen schleimigen Flocken werden auf einem Filter gesammelt und dann mit Wasser ausgekocht, wobei sie in glänzende, bräunliche Nadelchen übergehen.

Sie werden dann in kochender, 2.5-fach *n*-Salzsäure (in welcher sie besser löslich sind als in normaler oder in fünffachnormaler Salzsäure) gelöst. Die beim Abkühlen auskrystallisierenden, bräunlichgelben Lamellen des Chlor-

hydrates werden nochmals aus 2.5-n. Salzsäure umkrystallisiert und dann schließlich entweder durch Lösen in normaler Lauge und Ausfällen mit 25-proz. Essigsäure oder aber durch Lösen in sehr viel verdünnter Salzsäure und Fällen mit Natriumacetat in Dioxyacridin-Base umgewandelt. In beiden Fällen erhält man diese zunächst in Form von eigelben Flocken, die beim Kochen mit Wasser in feine, bronzeglänzende, orange bis ockergelbe, verfilzte Nadelchen übergehen; beim Trocknen verlieren sie den Glanz.

Das 3.6-Dioxy-acridin ist in kaltem Wasser unlöslich, auch in kochendem Wasser löst es sich nur in Spuren; dagegen löst es sich im Gegensatz zum 2.7'-Dimethyl-3.6-dioxy-acridin¹⁾ in verdünnter Salzsäure (am besten in 2.5-fachnormaler) in der Wärme klar auf; auch in warmer, doppeltnormaler Soda und in Ammoniak löst es sich glatt, ebenso schon bei gewöhnlicher Temperatur in normaler Natronlauge. Die alkalischen Lösungen sind viel intensiver gelb gefärbt, als die salzsaure; beide fluorescieren nur schwach (grün); in Methylalkohol löst sich die Verbindung in der Hitze ziemlich gut mit gelber Farbe und leuchtend grüner Fluorescenz; in Äthylalkohol ist sie nur spurenweise löslich. In 50-proz. Essigsäure löst sie sich leicht mit ziemlich starker Fluorescenz; auch in Eisessig löst sie sich in der Hitze. Dagegen ist sie in den übrigen gebräuchlicheren Lösungsmitteln unlöslich oder nur in Spuren löslich.

Konzentrierte Schwefelsäure löst mit schwach gelblicher Farbe und starker, bläulichgrüner Fluorescenz, die beim Verdünnen mit Wasser abnimmt.

Im Schmelzpunktsröhrchen erhitzt, färbt sich das Produkt bei etwa 275° rot, schmilzt aber bei 300° noch nicht.

Infolge ihrer Unlöslichkeit bzw. Schwerlöslichkeit in indifferenten Lösungsmitteln gelang es nicht, die Substanz als solche umzukrySTALLISIEREN. Die aus dem krystallisierten Chlorhydrat (s. oben) abgeschiedene Base zeigte den richtigen Stickstoffgehalt, dagegen einen zu niedrigen Kohlenstoffgehalt; sie ist außerordentlich schwer verbrennlich.

0.1567 g Subst.: 9.5 ccm N (20°, 746 mm).

$C_{13}H_9O_2N$. Ber. N 6.63. Gef. N 6.90.

Darstellung von 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid²⁾.

Die Alkylierung des Ringstickstoffes des 3.6-Diamino-acridins wurde auf dem Umwege über die Acetylverbindung ausgeführt, nach-

¹⁾ D. R. P. 121686 (Cassella); B. 38, 3787 [1905].

²⁾ D. R.-P. 243085 (Cassella).

dem von F. Ullmann und A. Maric¹⁾ für das Acridingelb angegebenen Verfahren²⁾.

An Stelle von Dimethylsulfat wurde der von F. Ullmann in einer Fußnote (loc. cit.) ebenfalls empfohlene Toluolsulfosäureester verwendet.

Der Methylester der *p*-Toluolsulfosäure, der in der Technik namentlich für die Alkylierung von Hydroxyl und Carboxyl Verwendung findet und dessen Anwendungsgebiet durch F. Ullmann und P. Wenner³⁾ noch wesentlich erweitert worden ist, ist in allen Fällen, ganz besonders aber beim Arbeiten im großen Maßstabe, dem außerordentlich gefährlichen Dimethylsulfat vorzuziehen. Er ist annähernd so reaktionsfähig wie dieses und ist in kristallisiertem Zustande unbegrenzt haltbar⁴⁾.

500 g Diamino-acridin roh (s. oben) werden, mit 1250 ccm Acetanhydrid und 125 g entwässertem Natriumacetat gemischt, auf 80° erhitzt. Ohne weitere Wärmezufuhr steigt nun die Temperatur auf etwa 135°, die Mischung gerät ins Sieden, und es geht vorübergehend alles in Lösung; nach etwa ¼ Stunde ist kein unverändertes Diamino-acridin mehr nachzuweisen (Diazoierungsprobe). Schon in der Hitze bildet sich ein dicker Krystallbrei; man verdünnt mit 3.5 l Wasser, kocht auf, filtriert und überläßt die Lösung der Krystallisation. Nach längerem Stehen wird abgesaugt, das in grünlichgelben Schuppen abgeschiedene essigsäure Diacetamino-acridin in heißem Wasser gelöst und mit 800 ccm Ammoniak (konz.) die acetylierte Base ausgefällt. Man filtriert, wäscht, preßt und trocknet.

Die Alkylierung wird wie folgt ausgeführt: 4 kg Nitrobenzol werden auf 180° erhitzt. Dann werden 400 g Diacetamino-acridin eingetragen, wodurch die Temperatur auf etwa 160° fällt. Man erhitzt von neuem auf etwa 175° und gibt dann auf einmal 330 g Toluolsulfosäure-methylester hinzu, wobei kleine Mengen etwa noch ungelöster Acetylverbindung in Lösung gehen. Die Alkylierung erfolgt momentan. Man erhält eine tiefbraunrote Lösung, aus der sich bald Kry-

¹⁾ B. 34, 4307 [1901].

²⁾ Nach Ullmann können Aminoacridine nur bei Abwesenheit von Säure in Acridinium-Verbindungen übergeführt werden. Es mag hier erwähnt werden, daß durch Erhitzen der entsprechenden Tetraaminodiarylmethanbasen mit Alkoholen und Säuren (unter Druck) Acridinium-Farbstoffe erhalten werden, in denen außer dem Ringstickstoff auch die Aminogruppen alkyliert sind.

³⁾ A. 327, 120; vergl. F. Krafft und A. Roos, B. 26, 2823 [1893], sowie D. R.-P. 112177 (Höchst).

⁴⁾ Der Äthylester reagiert weniger gut, als der Methylester, doch habe ich auch ihn mit gutem Erfolge, z. B. bei der Alkylierung von hydroxylhaltigen, alkaliempfindlichen Farbstoffen häufig benutzt (s. z. B. D. R.-P. 148031; Friedl. Bd. VII, 137).

stalle abscheiden. Man läßt 12—15 Stunden stehen, saugt dann ab und wäscht mit Äther das anhaftende Nitrobenzol aus.

Das in verfilzten, orangegelben Nadelchen abgeschiedene toluolsulfosaure Salz des 3.6-Diacetamino-10-methylacridiniums wird nun verseift und gleichzeitig in das Chlorhydrat umgewandelt.

545 g werden mit einer Mischung von 1750 ccm Wasser und 1750 ccm Salzsäure (1.18) mehrere Stunden im Salzwasserbade erhitzt. Es bildet sich eine rote Lösung, aus der sich beim Abkühlen lange, rote Prismen abscheiden. Man trennt sie von der Mutterlauge und trocknet sie.

Das so erhaltene 3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid ist schon in kaltem Wasser außerordentlich leicht löslich mit gelber Farbe. Die konzentrierten Lösungen fluorescieren nicht, erst bei starkem Verdünnen tritt grüne Fluorescenz auf; auf Zusatz von wenig Salzsäure zu dieser fluorescierenden Lösung verschwindet die Fluorescenz, um erst bei weiterem Verdünnen wieder zu erscheinen. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit nur ganz schwach gelblicher Färbung und intensiv bläulichgrüner Fluorescenz; in Alkohol ist sie ziemlich löslich mit leuchtend gelbgrüner Fluorescenz.

Die verdünnte, wäßrige Lösung (1 : 1000) wird auf Zusatz von normaler Natronlauge, doppeltnormaler Soda oder konzentriertem Ammoniak ein wenig heller, bleibt aber vollkommen klar (Unterschied von Diamino-acridin). Auch beim Erwärmen der alkalisierten Lösung tritt weder Trübung noch Dunkel-färbung ein. Überschüssige konzentrierte Natronlauge liefert einen orange gefärbten Niederschlag, der beim Erwärmen fast vollständig in Lösung geht.

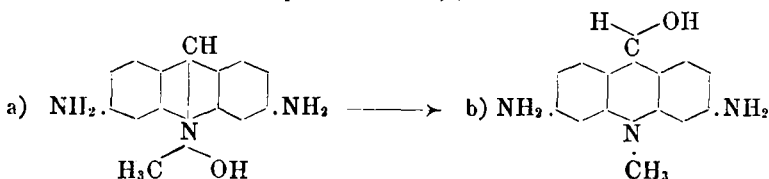
Die 1-proz. Lösung verhält sich gegen die genannten alkalischen Agenzien wie folgt: Konzentriertes Ammoniak gibt eine orange gefärbte, dichte Trübung, die bei weiterem Zusatz von Ammoniak fast vollständig verschwindet. Doppelnormale Soda und normale Natronlauge geben eine ähnliche Fällung, die beim Erwärmen bis auf Spuren in Lösung geht¹⁾.

Zehnfachnormale Natronlauge, in großem Überschuß zugesetzt, gibt eine flockige, ziegelrot gefärbte Fällung, die sich in wenig normaler Salzsäure und auch in viel Wasser klar löst.

Erwärmt man jedoch die konzentrierte alkalische Suspension längere Zeit auf Wasserbadtemperatur, so geht der Niederschlag zum Teil in ein anderes, in Wasser sehr schwerlösliches Produkt über, das aber beim Erwärmen mit Salzsäure wieder in Lösung geht; vermutlich liegen in diesen beiden verschiedenen Verbindungen a) die »echte« quaternäre Ammoniumbase, die, obwohl leicht wasser-

¹⁾ Die Feststellung des Verhaltens verdünnter Lösungen gegen Alkalien war als Grundlage für die therapeutische Anwendung der Verbindung (in Form von Injektionen) erforderlich.

löslich, durch die konzentrierte Lauge eben »ausgesalzen« wurde, und b) die aus ihr durch Isomerisation entstandene »Pseudobase«¹⁾, also ein 3.6-Diamino-methyl-acridol b)²⁾ vor:



Das salzsaure 3.6-Diamino-10-methyl-acridinium färbt tannierte Baumwolle und Leder in rein gelben Tönen, ähnlich den mit 3.6-Diamino-acridin erzeugten. Im Gegensatz zu letzteren sind diese Färbungen seif- und sodaecht, in welcher Beziehung Übereinstimmung mit der von F. Ullmann beschriebenen homologen Verbindung besteht.

Der bittere Geschmack der wäßrigen Lösung ist bei einer Verdünnung von 1 : 40000 noch deutlich wahrnehmbar. Er ist also etwa doppelt so intensiv wie der des 3.6-Diamino-acridins (s. o.).

Versetzt man die verdünnte Lösung des Chlorids mit verdünnter Schwefelsäure im Überschuß, so fallen momentan glänzende, rote, verfilzte Nadeln des Sulfates aus. Diese Reaktion tritt noch bei einer Verdünnung von 1:3000 nach einigem Stehen ein. Das so erhaltene Sulfat, das somit bei Gegenwart von freier Säure außerordentlich schwer löslich ist, läßt sich aus Wasser, in welchem es sich in Abwesenheit von Säure leicht löst, umkrystallisieren. Man erhält rote Nadeln, die beim Trocknen violetten Flächenschimmer annehmen. Die Analyse ergab, daß sie auf 1 Mol. Base 1 Mol. Schwefelsäure enthalten:

0.1369 g Sbst.: 16 ccm N (19°, 719 mm). — 0.2225 g Sbst.: 0.1596 g BaSO₄.

C₁₄H₁₅O₄N₃S. Ber. N 13.08, S 9.96.

Gef. » 12.92, » 9.85.

Verdünnte Salpetersäure verhält sich ähnlich.

Mit Natriumnitrit läßt sich die verdünnte salzsaure Lösung diazotieren. Es entsteht eine violette Lösung, die auf Zusatz von überschüssigem Nitrit ihre Farbe nicht verändert (Unterschied von Diamino-acridin s. o.).

Beim Erwärmen der Lösung erhält man auch hier nicht die entsprechende Dioxyverbindung, sondern amorphe, braune, in Säuren

¹⁾ Vergl. Decker, J. pr. [2] 45, 161 [1892]; Hantzsch und Kalb, B. 32, 3109 [1899].

²⁾ Als Derivat des Hydro-acridins eigentlich als 3.6-Diamino-10-methylhydroacridol zu bezeichnen (vergl. Hantzsch und Kalb, loc. cit. »Über Pseudoammoniumbasen«).

und Alkalien unlösliche Flocken. Eine Dioxyverbindung konnte aber durch Erhitzen der Diaminoverbindung mit 45-prozentiger Schwefelsäure auf 190—200° im Rohr erhalten werden.

12 g 3,6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid werden mit 50 ccm Wasser und 40 g konzentrierter Schwefelsäure fein vermischt und 6—7 Stunden auf 190—200° unter Druck erhitzt. Nach dem Erkalten besteht der Rohrinhalt aus granatroten Krystallen und einer braungelben Flüssigkeit (welche auf Zusatz von Natronlauge Ammoniak entwickelt). Man löst die Krystalle in 100 ccm normaler Lauge, filtriert und rührt in eine Mischung von 200 ccm normaler Salzsäure und 50 ccm Wasser ein. Das in orange gefärbten Flocken ausfallende Produkt wird in kochender normaler Salzsäure gelöst und das beim Abkühlen auskrystallisierende Chlorhydrat aus $\frac{2}{3}$ -normaler Salzsäure umkrystallisiert.

Es bildet dann orangerote, verfilzte Nadeln, die in kaltem Wasser nur sehr schwer, ziemlich leicht löslich in heißem Wasser sind; in normaler Salzsäure ist es in der Kälte unlöslich, in der Hitze leicht löslich. In Methylalkohol löst es sich in der Wärme leicht mit gelber Farbe und grüner Fluorescenz; in Äthylalkohol ist es schwerer löslich.

Versetzt man die Lösung des Chlorhydrats mit Natriumacetat oder umgekehrt die alkalische Lösung mit Essigsäure, so erhält man einen ziegelroten, flockigen Niederschlag, der beim Auskochen mit Wasser allmählich in glänzende, orangerote Nadelchen übergeht.

Sie sind in Wasser, selbst in der Siedehitze nur in Spuren löslich; gegen Alkali und Säure verhalten sie sich wie das oben beschriebene Chlorhydrat; die alkalischen Lösungen sind intensiv, die salzsaure Lösung ist nur schwach gelb gefärbt; konzentrierte Schwefelsäure löst mit gelber Farbe und bläulichgrüner Fluorescenz. In 50-prozentiger Essigsäure löst sich die Substanz schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht auf, in Eisessig erst beim Erwärmen. In Methylalkohol ist sie in der Kälte schwer, in der Hitze leicht, in Äthylalkohol selbst in der Hitze nur schwer löslich. In den übrigen gebräuchlichen Solvenzien ist das Produkt nur in Spuren löslich, bezw. unlöslich.

Nach den Ergebnissen der Elementaranalyse liegt in der bei 120° getrockneten Verbindung ein aus zwei Molekülen 3,6-Dioxy-acridiniumbase unter Austritt von einem Mol. Wasser entstandenes Anhydrid vor:

0.1449 g Sbst.: 0.3819 g CO₂, 0.0637 g H₂O. — 0.1556 g Sbst.: 0.4100 g CO₂, 0.0694 g H₂O. — 0.1229 g Sbst.: 6.8 ccm N (20°, 721 mm).

C₂₉H₂₄O₅N₂. Ber. C 71.79, H 5.12, N 5.98.

Gef. » 71.87, 71.84, » 4.88, 4.96, » 6.11.

Im Schmelzpunktröhrchen erhitzt, färbt sich die Verbindung bei 245° rot, fängt bei 260—265° zu sintern an und schmilzt bei 275° (gemessen am abgekürzten Thermometer).