

Mitteilung aus der Chemischen Abteilung des Chemotherapeutischen
Forschungsinstitutes „Georg-Speyer-Haus“ Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto)

Über Fett-acylierte Triaryl-methanfarbstoffe

Von Th. Wagner-Jauregg und K. Reinemund

(Eingegangen am 7. Februar 1938)

Im Rahmen einer chemotherapeutischen Untersuchung schien uns die Heranziehung von Substanzen wünschenswert, in denen im gleichen Molekül ein Triaryl-methanfarbstoff mit einem höheren Fettsäurerest vereinigt ist. Im folgenden beschreiben wir die Darstellung und Eigenschaften einiger derartiger Verbindungen.

Die Einwirkung von destilliertem Chaulmoograsäurechlorid auf Fuchsin in heißem Pyridin lieferte Di-chaulmoogroyl-fuchsin¹⁾, gleichgültig ob die beiden Komponenten im molekularen Verhältnis 2:1 oder 1:1 zur Umsetzung gebracht wurden. Die Darstellung eines Mono-chaulmoogroyl-fuchsins war uns nicht möglich; ein Unterschied der Reaktionsfähigkeit der beiden primären Aminogruppen des Fuchsins ließ sich demnach bei dieser Reaktion nicht feststellen.

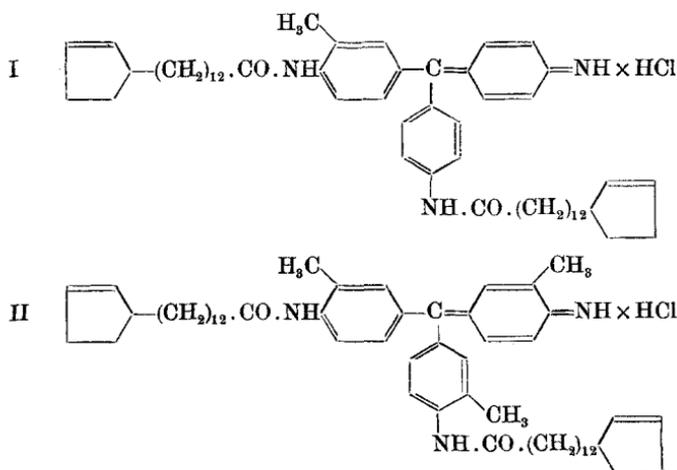
Das Di-chaulmoogroyl-fuchsin (I) ist ein dunkelrotviolettes, amorphes Pulver. Die Löslichkeitseigenschaften des acylierten Farbstoffes sind im Vergleich mit denen des Fuchsins in wesentlicher Weise verändert. Die Substanz ist in Wasser und verd. Salzsäure vollkommen unlöslich. Von Äther, Benzol, Alkohol oder Eisessig wird der acylierte Farbstoff mit dunkelrotvioletter Farbe aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung

¹⁾ Dem Nomenklatur-Vorschlag von Th. Wagner-Jauregg u. H. Arnold [Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1459 (1937)] entsprechend ist der Rest der Chaulmoograsäure als „Chaulmoogroyl-“ zu bezeichnen, um eine Unterscheidung von dem zugehörigen Alkylrest („Chaulmoogryl-“) zu ermöglichen.

ist er durch Petroläther wieder ausfällbar. Aus Benzol kann man ihn an Aluminiumoxyd adsorbieren, wodurch eine chromatographische Reinigung möglich ist.

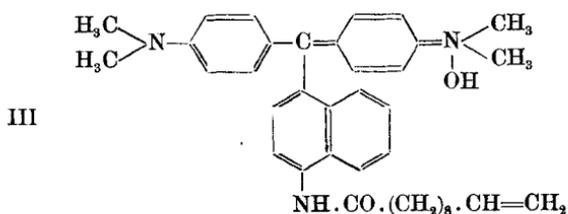
Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften ergab auch die Acylierung des Fuchsins mit Undecylensäure-chlorid und des Neufuchsins mit Chaulmoogroyl-chlorid in Pyridin (II). Dagegen war es auf diesem Wege nicht möglich, den Chaulmoograsäurerest in Tryparosan einzuführen.

In der Viktoriablaugruppe stellten wir Säurederivate desjenigen violettblauen Naphthyl-diphenyl-methanfarbstoffes her, der durch Kondensation von Michlers Hydrol mit α -Naphthylamin und nachfolgende Oxydation entsteht. Die Umsetzung mit Undecylensäurechlorid ergab ein Acylierungsprodukt, das wir in Form der grün gefärbten Base (III) isolierten. Der Umschlag der Farbe von Blau nach Grün ist auch bei der Einführung des Essigsäurerestes in die Aminogruppen der Naphthyl-diphenyl-methanfarbstoffe beobachtet worden ¹⁾, ebenso bei der Nitrosierung von Viktoriablau BA ¹⁾ ²⁾. In 2 n-Salzsäure löst sich der Farbstoff III mit rotvioletter Farbe. Bei dem entsprechenden Chaulmoograsäurederivat ist die Basizität offenbar schwach ausgeprägt, da die Farbsalze leicht hydrolytisch zur Carbinolbase gespalten werden.



¹⁾ E. Noelting, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1919 (1904).

²⁾ DRP. 66792.



Beschreibung der Versuche

Chaulmoograsäure-chlorid (Hydnocarpussäure-chlorid)

Die Darstellung erfolgte durch Einwirkung von Phosphor-trichlorid auf das „Gemisch der Fettsäuren des Chaulmoogra-öles“ bei 70—80°, nach C. Naegeli und E. Vogt-Markus¹⁾. Unser Ausgangsmaterial, das wir der I. G. Farbenindustrie A. G., Werk Elberfeld, verdanken, enthielt neben Chaulmoograsäure (C₁₈H₃₂O₂) auch Hydnocarpussäure (C₁₆H₂₈O₂). In der Literatur wird angegeben, daß das Chaulmoograsäurechlorid nicht destilliert werden könnte. Bei Verwendung von Chaulmoografettsäuren, die mehrmals im Hochvakuum destilliert worden waren, war es uns möglich, das Chlorid der Chaulmoograsäure und der Hydnocarpussäure unter stark vermindertem Druck zu destillieren. Bei der ersten Destillation bleibt ein ziemlich beträchtlicher Rückstand im Kolben. Bei nochmaliger Destillation geht das Gemisch der Chloride der Fettsäuren des Chaulmoograöles als fast farbloses Öl zwischen 150—175° bei 0,3 mm über. Durch fraktionierte Hochvakuumdestillation läßt sich das tiefer siedende Hydnocarpussäure-chlorid vom höher siedenden Chaulmoograsäure-chlorid größtenteils abtrennen.

Chaulmoograsäure-anhydrid (Hydnocarpussäure-anhydrid). Aus manchen Proben des Säurechlorides, die nicht besonders sorgfältig fraktioniert worden waren, schied sich beim Stehen im Eisschrank eine feste Substanz ab. Diese verdankt ihre Entstehung offenbar der Einwirkung des Fettsäurechlorides auf überschüssige Fettsäure und ist wahrscheinlich Chaulmoograsäure- bzw. Hydnocarpussäure-anhydrid. Durch wiederholte Umkrystallisation aus Essigsäure-anhydrid ließ sich die Substanz reinigen und schmolz dann bei 53—55°. Auch beim

¹⁾ Hely. chim. Acta 15, 65 (1932).

längeren Kochen von Chaulmoograsäure mit Essigsäure-anhydrid wird ein Teil der Fettsäure in ihr Anhydrid verwandelt. Zur Analyse wurde über Natronkalk im Hochvakuum getrocknet.

4,298, 3,842, 3,780 mg Subst.: 12,49, 11,15, 10,35 mg CO₂, 4,425, 3,99, 3,85 mg H₂O.

	Gef. C	79,25, 79,14, 79,02	H	11,52, 11,62, 11,40
Chaulmoogra- säure-anhydrid	}	C ₃₆ H ₆₂ O ₃ (542,5)	Ber. C	79,63
			H	11,51
Hydnocarpus- säure-anhydrid	}	C ₃₂ H ₅₄ O ₃ (486,4)	„ „	78,94
			„ „	11,19

Die Zerewitinoff-Bestimmung zeigte die Abwesenheit von aktivem Wasserstoff an.

Di-chaulmoogroyl-fuchsin (I)

3,3 g Fuchsin (bei 100° i. V. über P₂O₅ getrocknet) wurden mit 150 ccm trockenem Pyridin und 5,7 g Chaulmoograsäurechlorid (Sdp._{0,2 mm} = 150—160°) 1—2 Tage auf dem kochenden Wasserbad erhitzt, und nach dem Abgießen vom Ungelösten aus der tief gefärbten Lösung das Pyridin i. V. abgedampft. Die zurückbleibende zähe Masse ging beim Aufnehmen mit wenig Alkohol und verd. Salzsäure bei schwachem Erwärmen in Lösung. Wir verdünnten mit viel Äther und wuschen die ätherische Lösung erst mit verd. Natronlauge, dann mit verd. Salzsäure und schließlich mit destilliertem Wasser; die dabei auftretenden Emulsionen klärten sich nach einigem Stehen. Von Ungelöstem wurde abfiltriert; beim nochmaligen Aufnehmen in verd. HCl-haltigem Alkohol und Ausschütteln, wie oben angegeben, ließ sich daraus noch etwas ätherlösliche Substanz gewinnen. Die vereinigten, getrockneten ätherischen Lösungen wurden zur Trockene verdampft und der Rückstand aus benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus dem Adsorbat ließ sich mit einem Gemisch von 2% Methanol-Benzol eine braun gefärbte Verunreinigung herauslösen. Die darauf folgende Behandlung mit einer Mischung 8% Methanol-Benzol ergab ein nur schwach gefärbtes Waschwasser. Den diacylierten Fuchsinfarbstoff konnten wir mit 32% Methanol-Benzol eluieren. Er wurde aus ätherischer Lösung mit Petroläther (Siedepunkt: bis 40°) umgefällt. Ausbeute: etwa 300 mg.

5,765, 5,578 mg Subst.: 0,262, 0,254 ccm N₂ (22°, 738 mm). —
8,738, 6,260 mg Subst.: 1,100, 0,720 mg AgCl.

C ₅₆ H ₈₀ O ₂ N ₃ Cl (862,1)	Ber. N 4,88	Cl 4,11
	Gef. „ 5,10, 5,11	„ 3,11, 2,84

Der zu geringe Chlorgehalt zeigt an, daß das Farbsalz offenbar leicht zur Base hydrolytisch gespalten wird (vgl. dazu auch S. 251).

Zur Darstellung der Base wurde das Farbsalz in Eisessig gelöst, filtriert und in 10⁰/₀-iges Ammoniak eingerührt. Die ausfallenden, hell rotviolette Flocken wuschen wir mit destilliertem Wasser, bis das Waschwasser keine Reaktionen mit Nessler's Reagens mehr gab. Trocknen über P₂O₅ i. V.

C ₅₆ H ₈₁ O ₃ N ₃ (843,6)	Ber. C 79,8	H 9,57
	Gef. „ 78,86, 78,91	„ 9,47, 9,48

Die etwas zu tiefen C, H-Werte erklären sich durch die Beimengung von Hydnocarpussäure zur Chaulmoograsäure, aus der das zur Reaktion verwandte Säurechlorid hergestellt wurde.

Di-chaulmoogroyl-neufuchsin (II)

Darstellung und Eigenschaften analog der Fuchsinverbindung. Die Substanz wurde nicht chromatographisch gereinigt.

6,410, 6,995 mg Subst.: 0,274, 0,301 ccm N₂ (30°, 749 mm).

C ₅₈ H ₈₄ O ₂ N ₃ Cl (890)	Ber N 4,71	Gef. N 4,74, 4,76
--	------------	-------------------

Darstellung des Farbstoffes III

Die Herstellung der entsprechenden Leukobase durch Kondensation von α -Naphthylamin mit Tetramethyl-diaminobenzhydrol in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Salzsäure wurde von E. Noelting¹⁾ beschrieben. Das Rohprodukt befreiten wir mit Zinnchlorür und Schwefelwasserstoff von gefärbten Verunreinigungen²⁾.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 1908 (1904). Vgl. auch DRP. 27032, Frdl. **1**, 77.

²⁾ In Anlehnung an eine Vorschrift zur Reinigung aromatischer Amine von A. Weissberger u. E. Strasser, J. prakt. Chem. [2] **135**, 209 (1932).

Oxydation der Leukobase¹⁾: 17 g Leukobase wurden in 300 ccm abs. Alkohol gelöst, 30 ccm Eisessig hinzugegeben und 10,6 g Chloranil eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde während einer halben Stunde auf dem Wasserbade gelinde erhitzt und darauf der größte Teil des Lösungsmittels i. V. abgedampft. Nun setzten wir eine Lösung von 10 g KOH in 150 ccm Alkohol hinzu, wobei die tief dunkelblaue Farbe der Lösung nach Rotbraun umschlug. Nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand mit destilliertem Wasser aufgenommen, die in dunkel schwarzblauen Flocken ausfallende Farbbase abgesaugt und mit viel destilliertem Wasser gewaschen, und über NaOH und P₂O₅ getrocknet. Ausbeute: 14,7 g (83,5⁰/₀ d. Th.).

5,111 mg Subst.: 0,455 ccm N₂ (24°, 757 mm).

C₂₇H₂₉ON₃ (411,2) Ber. N 10,21 Gef. N 10,20

Acylierung der Farbbase mit Undecylensäurechlorid. 4,1 g Farbbase (¹/₁₀₀ Mol) wurde in 160 ccm trockenem Benzol gelöst, 4,1 g (³/₁₀₀ Mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumcarbonat hinzugegeben und bei Siedehitze im Verlauf einiger Stunden 4,1 g (²/₁₀₀ Mol) Undecylensäurechlorid eingetropft. Die zunächst auftretende Grünfärbung schlug vorübergehend in Braun um. Insgesamt erhitzen wir 12—15 Stunden lang. Nach dem Erkalten wurde die in der Durchsicht bräunlich olivgrüne, stark grün fluoreszierende Lösung filtriert und mit 150—200 ccm Benzol verdünnt. Zur Entfernung von überschüssigen Säurechlorid schüttelten wir 3—4-mal mit 8⁰/₀-iger Kalilauge aus. (Umschlag der Farbe nach Gelbbraun mit nur schwacher grüner Fluorescenz.) Beim darauffolgenden Durchschütteln mit 2n-Essigsäure ging nicht-acylierter Farbstoff mit blauer Farbe in die wäßrige Schicht über. Der benzolischen Lösung, die mit fortschreitendem Ausschütteln immer reiner grün wurde, ließ sich der acylierte Farbstoff mit 2n-Salzsäure entziehen. In Benzol blieb eine gefärbte Verunreinigung zurück. Die intensiv rotviolett gefärbte salzsaure Lösung wurde in einen Überschuß verdünnten Ammoniaks eingegossen, wobei die Farbbase in grünen Flocken ausfiel. Diese wurden mit Wasser und verd. Essigsäure auf dem Filter ge-

¹⁾ Analog Versuchen von O. Fischer, Liebigs Ann. Chem. 206, 130 (1881). DRP. 11412, Frdl. 1, 64.

waschen, wobei sich die verd. Säure mit der dem Ausgangsmaterial eigenen Farbe anfärbte. Die weitere Reinigung erfolgte durch Lösen in Eisessig und Fällen der mit Wasser verd. Lösung mit verd. Ammoniak; die ausfallenden grünen Flocken wurden mit Wasser dekantiert und über P_2O_5 getrocknet.

3,930, 3,810 mg Subst.: 11,45, 11,13 mg CO_2 , 2,82, 2,69 mg H_2O . —
29,66, 36,67 mg Subst.: 2,00, 2,50 ccm N_2 (25°, 747 mm).

$C_{38}H_{47}N_3O_2$ (577,4)	Ber. C 79,1	H 8,21	N 7,28
	Gef. „ 79,45, 79,66	„ 8,03, 7,90	„ 7,59, 7,67

Der Justus Liebig-Gesellschaft danken wir für die Gewährung eines Forschungsstipendiums.