

ätiologische Selbständigkeit gegenüber der chondrodystrophischen Skeletterkrankung. Daß das tiefe Eingezogensein der Nasenwurzel bei noch knorpeliger Beschaffenheit der Synchondrosis sphenooccipitalis im Gegensatz steht zu der von Virchow betonten „prämaturnen Synostose“ an dieser Stelle als Ursache, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden.

III.

Zur Kenntnis der Weigertschen Elastinfarbstoffe.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. L. Spiegel, Privatdozent.

Im Jahre 1898 veröffentlichte C. Weigert¹⁾ sein seitdem allgemein eingeführtes Verfahren zur Färbung elastischer Fasern. Dasselbe beruht auf Verwendung von Farbstoffen, die durch Behandlung einer wässerigen Lösung von Fuchsin und Resorcin (oder Phenol bzw. anderen phenolartigen Körpern) mit Eisenchlorid entstehen. Es scheiden sich hierbei Niederschläge ab, die, in Alkohol unter Zusatz von etwas Säure gelöst, direkt für die Färbung benutzt werden. Am meisten Anwendung hat der aus Resorcin erhältliche Farbstoff gefunden.

Über die chemische Natur dieser Farbstoffe ist noch recht wenig bekannt. L. Michaelis²⁾ zeigte, daß nicht nur das Resorcin durch eine ganze Reihe anderer Phenole (nicht aber durch Amine) ersetzt werden kann, sondern auch das Fuchsin durch eine Reihe anderer basischer Farbstoffe und auch durch ungefärbte aromatische Basen, und das Eisenchlorid durch andere Oxydationsmittel. A. Pappenheim³⁾ schließt aus

¹⁾ C. Weigert, Zentralblatt für allgemeine Pathologie. Band IX, Nr. 8/9.

²⁾ L. Michaelis, Deutsche medizinische Wochenschrift. Band XXVII, Seite 219.

³⁾ A. Pappenheim, Monatshefte für praktische Dermatologie. 1904 Heft Juli/Dezember.

diesen und eigenen Versuchen, daß es sich um amphotere Farbstoffe mit sauren und basischen Gruppen handle, die mindestens eine freie, salzbildende Aminogruppe enthalten; eine solche wurde durch die Diazotierbarkeit bei mehreren Vertretern nachgewiesen. Pappenheim zeigte ferner, daß die färbende Wirkung dieser Farbstoffe durch Acetylieren und Jodieren gesteigert werden kann.

Als die Ergebnisse von Pappenheim bekannt wurden, waren Versuche, die Herr Alfred Utermann auf meine Veranlassung unternommen hatte, bereits abgeschlossen. Ihre Ergebnisse bestätigen die Pappenheims, gehen aber insofern weiter, als mit sorgfältiger gereinigten Produkten gearbeitet und deren Zusammensetzung quantitativ ermittelt, auch die Art der Bindung zwischen den Phenolresten und dem Fuchsin mit ziemlicher Sicherheit aufgeklärt wurde.¹⁾

Meine eigene Beschäftigung mit diesen Farbstoffen liegt schon viel weiter zurück. Bereits vor Erscheinen der Weigertschen Mitteilung habe ich, angeregt durch Privatmitteilungen dieses Forschers, einige solche Farbstoffe in trockenem und reinerem Zustande hergestellt. Weigert selbst war von diesen anfangs sehr befriedigt gewesen, hatte sie dann aber zugunsten des nachträglich von ihm unter Verwendung von Resorcin erhaltenen fallen lassen, während P. Roethig²⁾ mit einem meiner Farbstoffe, Kresofuchsin genannt, ebenso gute Ergebnisse wie mit den immerhin etwas umständlich zu bereitenden Weigertschen Farblösungen erzielte.

Meine Farbstoffe waren nach einem dem Weigertschen entsprechenden Verfahren, aber unter Verwendung von Biphenol bzw. 0,0¹-Bikresol gewonnen worden. Ich war hierzu durch die Vermutung gelangt, daß die Wirkung des Eisenchlorids in dem Reaktionsgemisch auf der Bildung von Biphenolen beruhe, einer Bildung, die bei verschiedenen Phenolen unter dem Einflusse verschiedener Oxydationsmittel, darunter auch des

¹⁾ Die Veröffentlichung von meiner Seite mußte verschoben werden, da die betreffende Untersuchung einen Teil der Inaugural-Dissertation des Herrn Utermann (Berlin, 1906) zu bilden bestimmt war.

²⁾ P. Roethig, Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Band LVI, Seite 354.

Eisenchlorids, beobachtet ist.¹⁾ Diese Vermutung hat sich insofern nicht bestätigt, als es nicht gelingt, aus Fuchsin und Biphenol (oder Bikresol) ohne Zusatz eines Oxydationsmittels die Weigertschen Farbstoffe zu gewinnen. Aber in Gegenwart von Eisenchlorid liefern diese Phenole die Farbstoffe in weit besserer Ausbeute und mit viel besseren physikalischen Eigenschaften als die einfachen Phenole.

Herr Utermann hat nun zunächst, um für die Untersuchung möglichst einfache Verhältnisse zu haben, nach Weigerts Verfahren das Phenol-, Kresol- und Resoreinfuchsin dargestellt. Aber es zeigte sich, daß die Ausbeuten an diesen Produkten nach der ziemlich umständlichen Reinigung viel zu gering waren, um ohne sehr großen Zeit- und Materialaufwand die Gewinnung einer zu eingehenderer Untersuchung ausreichenden Menge zu gestatten. Es wurde deshalb auf das Bikresolprodukt zurückgegriffen.

Das Rohprodukt wurde entweder nach dem Weigertschen Verfahren oder in der Weise gewonnen, daß Fuchsin (10 g), Bikresol (13 g) und Eisenchlorid (5 g) bei Wasserbadtemperatur zusammengeschmolzen, die Mischung längere Zeit flüssig erhalten, dann in Alkohol gelöst und mit sehr verdünnter Salzsäure gefällt wurde.

Dieses Rohprodukt enthält, wie alle ähnlichen, noch erhebliche Mengen der Ausgangsmaterialien eingeschlossen. Alle Versuche, durch Umkristallisieren eine Reinigung zu bewirken, scheiterten, da keine Kristallisation zu erzielen war. Es gelang, das Fuchsin durch wiederholte Lösung in 50prozentiger Essigsäure und Fällung mit Wasser oder besser mit sehr verdünnter Salzsäure zu entfernen, das Bikresol durch Extrahieren der getrockneten und fein gepulverten Fällung mit Äther. Das so behandelte Präparat enthielt nun noch merkliche Mengen Eisenchlorid. Zur Befreiung hiervon wurde es in Anilin gelöst und die vom Rückstand abfiltrierte Lösung mit Äther gefällt. Die sich ausscheidenden Flocken wurden auf gehärtetem Filter abgesaugt, mit Äther, dann mit verdünnter Salzsäure und schließlich mit Wasser gewaschen.

Das Bikresolfuchsin ist von schwarzvioletter Farbe. In Alkohol und in starker Essigsäure löst es sich leicht und wird aus den Lösungen durch viel Wasser oder verdünnte Salzsäure in Flocken gefällt. Auch Anilin löst es ziemlich leicht; gleichfalls konzentrierte Schwefelsäure. Aus der fuchsinroten Lösung in dem letztgenannten Lösungsmittel fällt es mit Wasser wieder unverändert aus. Wird die schwefelsaure Lösung

¹⁾ Beilstein, Handbuch der organ. Chemie, 3. Auflage, Band II
Seiten 646, 986.

jedoch nur schwach erwärmt, so wird der Farbstoff sulfoniert und fällt nun durch Wasser in Flocken von mehr bläulicher Färbung aus. Endlich wird Bikresolfuchsin auch von Phenol leicht gelöst und läßt sich aus dieser Lösung mit Wasser ausfällen.

Der ursprünglich als salzsaures Salz entstehende Farbstoff gibt im Laufe der Behandlung mehr oder weniger Salzsäure ab. Das Endprodukt gab daher bei der Analyse Werte, die denen für die freie Base $C_{48}H_{45}N_3O_5$, entstanden aus 1 Mol. Rosanilinbase und 2 Mol. Bikresol unter Austritt von 4 Atomen Wasserstoff, nahestehen. Es wurden neben 0,02 % Asche und 2,2 % Cl in je 3 Analysen

	gefunden	berechnet für $C_{48}H_{45}N_3O_5$
C	76,00—77,13 %	77,47 %
H	6,51—7,03 %	6,10 %
N	5,69—6,50 %	5,66 %
I.	0,2146 g Sbstz. gaben	0,5996 g CO_2 und 0,1259 g H_2O
II.	0,1982 „ „ „	0,5523 „ CO_2 „ 0,1161 „ H_2O
III.	0,2027 „ „ „	0,57325 „ CO_2 „ 0,12825 „ H_2O

Stickstoffbestimmungen:

- IV. 0,1631 g Sbstz. lieferten bei 16° C und 766 mm Barometerstand 8 ccm N.
- V. 0,2297 g Sbstz. lieferten bei 15° C und 764 mm Barometerstand 11,1 ccm N.
- VI. 0,18305 g Sbstz. lieferten bei 14° und 772 mm Barometerstand 10,2 ccm N.

Es fragt sich nun, in welcher Weise die Reste des Bikresols mit dem des Rosanilins verknüpft sind. Die bei den Reinigungsversuchen gemachte Beobachtung, daß bei längerem Stehen des Körpers mit warmem Wasser dieses sich stets wieder rötet, ließ vermuten, daß es einen Zerfall unter Abspaltung von Fuchsin bewirke. Doch konnte auch bei sehr lange fortgesetztem Kochen mit Wasser keine völlige Zerlegung erzielt werden. Eine tiefer gehende Zersetzung erfolgte beim Kochen mit alkoholischem Kali. Hierbei entsteht unter allmählicher schwacher Ammoniakentwicklung eine völlig klare, braunrote Flüssigkeit, in der weder Fuchsin noch Bikresol nachzuweisen waren. Der nach Verjagen des Alkohols verbleibende Rückstand löste sich in Wasser bis auf ein Minimum karminfarbiger Substanz; aus der Lösung fiel bei Zusatz von Salzsäure ein weinroter flockiger Niederschlag, der aus zwei, bezüglich der Lösbarkeit in Alkohol verschiedenen, Verbindungen bestand. Nach Ausweis der Analysen scheint die eine durch Oxydation und Wasseraufnahme, die andere durch Abspaltung von 1 Mol. NH_3 , Reduktion und Wasseraufnahme aus dem Farbstoff entstanden zu sein. Jedenfalls sind beide stickstoffhaltig. Es ist daher anzunehmen, daß Bikresol nicht durch Vermittlung seiner Sauerstoffgruppen mit dem Fuchsin in Verbindung getreten ist, denn eine solche Bindung hätte aller Wahrscheinlichkeit nach bei der Behandlung mit alkoholischem Kali unter Regeneration von Bikresol gesprengt werden

müssen. Es treten also die Bikresolreste mit Kohlenstoffbindung an den Fuchsinrest, und es bleibt nur die Frage, ob sie hier an Stickstoff oder ebenfalls an Kohlenstoff gebunden sind. Im ersten Falle wäre der Farbstoff $\text{HO}-\text{C} \equiv \text{C}_{19} \text{H}_{12} (\text{NH}_2)_3 (\text{C}_{14} \text{H}_{13} \text{O}_2)_2$ zu formulieren, im zweiten $\text{HO}-\text{C} \equiv \text{C}_{19} \text{H}_{14} (\text{NH}_2) (\text{NH} \cdot \text{C}_{14} \text{H}_{13} \text{O}_2)_2$. Es müßten also im ersten Falle 3 Aminogruppen, im zweiten 1 Aminogruppe und 2 Iminogruppen vorhanden sein.

Die Behandlung mit salpetriger Säure mußte hierüber Aufschluß geben. Es wurde in die mit Schwefelsäure versetzte, eisgekühlte Lösung salpetrige Säure, erhalten durch Einwirkung von Salpetersäure auf Arsen-trioxyd, eingeleitet, bis ein kleiner Überschuß davon nachzuweisen war. Die Diazolösung blieb bei Verdünnen mit Wasser fast völlig klar; erst beim Erhitzen schieden sich, unter deutlich sichtbarer Stickstoffentwicklung, braunschwarze Flocken ab. Damit war das Vorhandensein von mindestens einer Aminogruppe nachgewiesen. Aber die abgeschiedenen Flocken enthielten noch Stickstoff, der also nicht in Form von Aminogruppen vorhanden sein konnte. Somit war die erste der obigen Formeln ausgeschlossen. War die zweite richtig, so mußte in den Flocken eine Dinitrosoverbindung vorliegen. Die Liebermannsche Nitroso-reaktion trat nur in ihrem ersten Teile (kirschrote Färbung beim Erwärmen mit Phenol in konzentrierter Schwefelsäure) ein, während der Farbumschlag bei Zusatz von Kalilauge ausblieb. Eine Stickstoffbestimmung ergab 6,92 % N (0,1460 g Subst. ergaben 8,6 ccm N bei 15° und 762 mm), während sich für die entsprechende Dinitrosoverbindung $\text{C}_{48} \text{H}_{42} \text{N}_4 \text{O}_8$ 7 %, für die Mononitrosoverbindung $\text{C}_{48} \text{H}_{43} \text{N}_3 \text{O}_7$ nur 5,43 % berechnen. Damit ist die zweite Formel wohl zur Genüge erwiesen.

Wenn auch die Analysen der dargestellten Verbindungen an Schärfe zu wünschen übrig lassen, was bei dem Fehlen der Kristallisierbarkeit und anderer positiver Merkmale für die Reinheit der Präparate sehr begreiflich ist, so kann doch als Ergebnis der bisherigen Feststellungen ausgesprochen werden, daß bei Herstellung der Weigertischen Farbstoffe, wenigstens des Bikresolfuchsin, Fuchsin sich mit 2 Mol. Phenol in der Weise kondensiert, daß Kernkohlenwasserstoff der Phenole in Verbindung mit Stickstoff von zweien der drei Aminogruppen tritt. Es muß dahingestellt bleiben, wie die Phenolreste auf die beiden Benzolkerne und den Toluolkern verteilt sind; bei der Gleichwertigkeit der zwei Benzolreste ist aber die Anlagerung an diese am wahrscheinlichsten, entsprechend der Formel:

