

Beiträge zur Kenntnis der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs.

Über die Einwirkung von Diazomethan auf einige Farbstoffe und auf wasserfreies Eisenchlorid.

Von

William Küster.

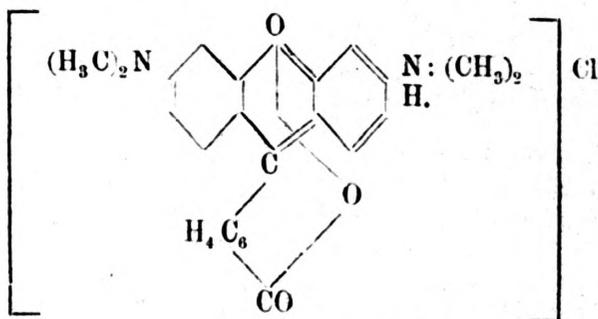
(Mitteilung aus dem Laboratorium für organische und pharmazentische Chemie
der Technischen Hochschule Stuttgart.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. Januar 1920.)

Nach der jetzt üblichen Formulierung wird das Halogen des Hämins in Bindung mit dem Eisen, also z. B. als Chlorferrigruppe FeCl vorhanden, angenommen. Indessen war es nicht ausgeschlossen, daß auch eine Bindung an den Stickstoff vorliegen könne. Für Pseudohämine wurde eine solche von mir in Betracht gezogen, für echte Hämine des α - wie des β -Typus eine Bindung des Halogens mit Teilbeträgen seiner Valenz sowohl an das Eisen wie an die basischen Stickstoffatome. Nun war bei der Einwirkung von Diazomethan auf verschiedene Hämine, die in Bezug auf die Veresterung je nach dem verwendeten Hämin bemerkenswerte Unterschiede ergeben hatte, eine Herausnahme von Halogen niemals beobachtet worden. So war es jedenfalls von Wert, einmal die salzsauren Salze von Farbstoffen bekannter Konstitution der Einwirkung von Diazomethan zu unterwerfen, anderseits auch wasserfreies Eisenchlorid in dieser Hinsicht zu untersuchen.

Als Resultat dieser von Herrn Dipl. Ing. Dr. O. Kusch ausgeführten Versuche kann angegeben werden, daß echte Hämine dem wasserfreien Eisenchlorid, das durch Diazomethan nur wenig verändert wird, eher an die Seite zu stellen sind als den salzsauren Salzen von Di- und Triphenylmethanfarbstoffen, denen Salzsäure sehr leicht entzogen wird, wobei es

zur Bildung von Chlormethyl kommt. Etwas schwerer reagierte das salzsaure Salz eines Furyl-Methylindolenylmethans. Beim Kristallviolett wurde außerdem Reduktion zur Leukobase beobachtet, bei einem salzsauren Rhodamin endlich trat keine Veresterung ein, wonach das Karboxyl nicht frei sein kann. Es muß also als eine Oxoniumverbindung:

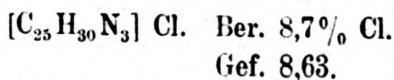


angesprochen werden, worauf Noelting¹⁾ bereits hingewiesen hat.

Experimenteller Teil.

A. Einwirkung von Diazomethan auf Kristallviolett.

Die Reinheit des verwendeten Farbstoffs ergab sich aus folgender Analyse: 0,1374 Substanz (100%) = 0,0480 AgCl.



1 g wurde in 100 ccm reinem Aceton gelöst und in die Lösung das aus 2,5 ccm Nitrosomethylurethan entwickelte Diazomethan²⁾ (theoretisch wäre das eine Menge von 0,5 g, die vier Molekülen auf ein Molekül Kristallviolett entspricht) geleitet, wobei lebhaft Gasentwicklung eintrat. Das Gas

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 38, S. 3516 (1905).

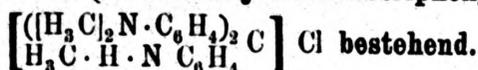
²⁾ Das Diazomethan wurde durch eine mit geschmolzenem und dann fein gepulvertem Kaliumbisulfat beschickte Röhre in aufsteigender Richtung geleitet, um eventuell entstandenes Methylamin abzufangen. Doch war diese Base nach Beendigung des Versuchs nicht nachzuweisen; die durch Kalilauge alkalisch gemachte Lösung des Salzes wurde hierzu destilliert, die Dämpfe in Salzsäure geleitet, die salzsaure Lösung verdampft und der Rückstand in Weingeist aufgenommen. Auf Zusatz von Platinchlorwasserstoffsäure erfolgte eine Abscheidung von wenig farblosen sechseckigen Blättchen, also hatte sich Methylammoniumhexachloroplatineat jedenfalls nicht gebildet.

wurde in einer alkoholischen Lösung von Trimethylamin aufgefangen und nach Beendigung des Versuchs das Lösungsmittel mit dem überschüssigen Trimethylamin abdestilliert, wonach ein zerfließlicher Rückstand hinterblieb, dessen wäßrige Lösung Chlorionen enthielt.

Während des Einleitens von Diazomethan trat in der acetonegen Lösung ein Farbenumschlag von violett nach rot ein, schließlich erschien sie hellgelb gefärbt, welche Farbe vom überschüssigen Diazomethan herrührt. Nach 24 stündigem Stehen wurde das Aceton abdestilliert, wobei sich die gelbe Flüssigkeit allmählich wieder blau färbte. So erschien der Rückstand, 0,95 g, als ein blaugraues Pulver; unter dem Mikroskop waren aber farblose Täfelchen zu erkennen und durch Waschen mit ein wenig Wasser sowie durch Auskochen mit Alkohol konnten 0,8 g farblos erhalten werden, die sich durch den bei 173—174° liegenden Schmelzpunkt und durch den mittels Bleidioxyds oder Kaliumpermanganats in essigsaurer Lösung erfolgenden Übergang in das Farbsalz als Leukobase erwies. Die Analyse bestätigte die Reinheit derselben.

0,1676 Substanz (100°): 0,0 g AgCl (Carius)
 0,1290 " (100°): 0,3790 CO₂ und 0,0948 H₂O.
 C₂₃H₃₁N₃. Ber. 80,42% C. 8,39% H.
 Gef. 80,12 8,16

B. Einwirkung von Diazomethan auf Pyoctaninum coeruleum, wesentlichen aus (Pentamethyltriaminotriphenylmethyl)chlorid



C₂₄H₂₈N₃Cl. Ber. 9,71% Cl
 Gef. 9,24.

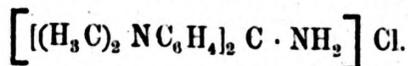
0,5520 Substanz (105°): 0,2100 AgCl (Carius).

Die Durchführung des Versuchs gestaltete sich wie bei dem vorigen, verwendet wurden 0,6 g des Farbstoffs, gelöst in 80 ccm wasserfreien Chloroforms; während der Einwirkung des Diazomethans, die im ganzen 16 Stunden währte, trat ein Farbenumschlag von violett in braun ein. Nach Abdestillation des Chloroforms hinterblieben 0,5 g eines Stoffes, der nur noch 1,29% Chlor enthielt.

0,4020 Substanz (105°): 0,0210 AgCl;

es waren also 86,7% des vorhandenen Halogens durch das Diazomethan entfernt worden.

C. Einwirkung von Diazomethan auf Pyocyaninum aureum (Tetramethyldiaminodiphenyl-amino-methyl)chlorid.



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{Cl}$. Ber. 11,68% Cl.

Gef. 11,92.

0,3354 Substanz (110°): 0,1620 AgCl (Carius).

1 g des Farbstoffs wurden, in 50 ccm Chloroform suspendiert, der Einwirkung von vier Molekülen Diazomethan ausgesetzt, die sich unter lebhafter Gasentwicklung vollzog, zugleich ging die Suspension in eine rotgefärbte Lösung über. Nach 24stündigem Stehen erfolgte die Abdestillation des Chloroforms. Der Rückstand enthielt nur noch 2,43% Chlor, also waren 79,2% des vorhandenen Chlors entfernt worden.

0,1770 Substanz (100°): 0,0180 AgCl.

D. Einwirkung von Diazomethan auf das salzsaure Salz des Tetramethylrhodamins.

1. Die Darstellung des Salzes erfolgte aus 8,5 g Dimethyl-m-aminophenol und 15 g Phtalsäureanhydrid mit einer Ausbeute von 15 g¹⁾. Es kristallisierte in grünen, metallisch glänzenden Blättchen und zeigte nach dem Trocknen im Vakuum über Kalk den Schmelzpunkt 288—290°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Ber. 7,44% Cl

Gef. 7,08

0,2190 Substanz: 0,0631 AgCl.

Die drei Moleküle Kristallwasser entweichen beim Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure:

0,9301 Substanz verloren 0,1024 H_2O .

$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Ber. 11,32% H_2O

Gef. 11,01.

Das salzsaure Salz ist in Wasser sowie in Alkohol leicht mit karminroter Farbe und orangegelber Fluoreszenz löslich.

¹⁾ Möhlau-Bucherer, Farbenchemisches Praktikum S. 195 (Leipzig, Veit & Co.).

2. Aus der konzentriert-wäßrigen Lösung von 5 g des Salzes wurde durch Fällen mit Natronlauge die Base in prächtigen, grünen, metallisch glänzenden Blättchen in einer Ausbeute von 4,5 g erhalten; sie wurde aus 35%igem Alkohol umkristallisiert.

Beim Erhitzen auf 120—130° nahm sie blaßrote Farbe an, löste sich aber in Äther und Petroläther in geringen Mengen, etwas reichlicher in Benzol, Toluol und Xylol farblos auf. Die Farblosigkeit wird also nach unseren Erfahrungen durch das Lösungsmittel bedingt, während die Angaben von Noelting dahin gedeutet werden können, daß er die feste Base farblos erhalten hat. Nach Abdestillation der Lösungsmittel kristallisierte sie aber wieder mit blaßroter Farbe aus, schmolz bei der von Noelting angegebenen Temperatur von 230—231° und erwies sich durch die Analyse als rein.

0,1886 Substanz (i. V.) verloren bei 130°: 0,0225 g.

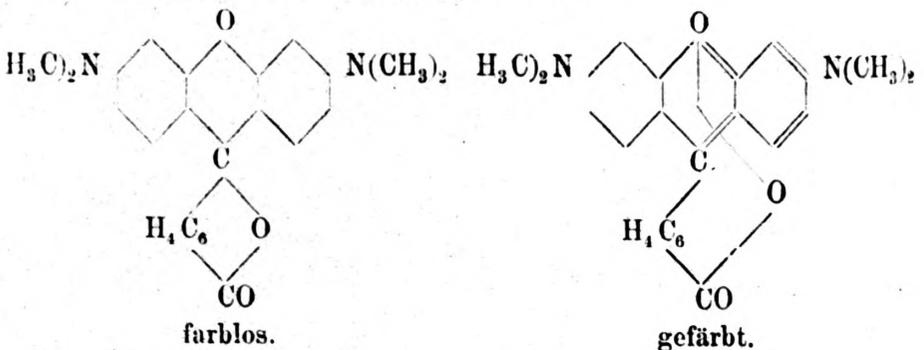
$C_{24}H_{22}O_3N_2 + 3H_2O$. Ber. 12,28% H_2O
Gef. 11,95.

0,2194 Substanz (130°): 0,5986 CO_2 und 0,1110 H_2O

0,1661 „ (130°): 11,2 ccm N_2 bei 21° und 750 mm B.

$C_{24}H_{22}O_3N_2$. Ber. 74,0% C. 5,6% H. 7,25% N.
Gef. 74,49 5,71 7,56.

Dem Rhodamin ist also nur in den genannten Lösungsmitteln eine Konstitution zuzuschreiben, die wir durch das „benzoïde“ Bild zum Ausdruck bringen, für den festen Zustand müssen wir das „chinoïde“ Bild anwenden und folgern, daß die hier gezeichnete Oxonium-Lactonbildung durch Alkalien schwer zu sprengen ist, weil die entwässerte, blaßrote Base nur spurenweis in 1%iger Soda und nur um wenig besser in stärkeren Alkalien löslich ist:



So führte denn auch die Einwirkung von Diazomethan auf die in Benzol gelöste entwässerte Base zu keiner Veränderung derselben. Eine Methoxylbestimmung mit der wiedergewonnenen, bei $230-231^{\circ}$ schmelzenden Base ergab zwar $1,15\%$ CH_3 ($0,2270$ Substanz [i. V] = $0,0409$ Ag J), doch erfolgte die Abscheidung eines Niederschlags in der Vorlage erst nach $\frac{3}{4}$ Stunden, und es zeigte sich, daß auch die nicht mit Diazomethan behandelte Base nach der angegebenen Zeit durch den Jodwasserstoff eine Zerlegung erfuhr. Es wird also ein Methyl am Stickstoff langsam abgelöst. Dieselbe Beobachtung wurde dann natürlich auch bei der Einwirkung von Diazomethan auf das salzsaure Rhodamin gemacht.

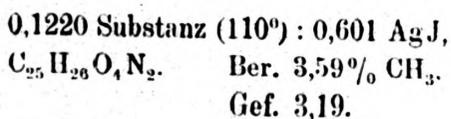
1 g desselben wurde mit 150 ccm Benzol 2 Stunden geschüttelt, um feinste Suspension zu erreichen, worauf das aus 2,5 ccm Nitrosomethylurethan entwickelte Diazomethan eingeleitet wurde. Unter lebhafter Gasentwicklung und Entweichen von Methylchlorid (nachgewiesen als Tetramethylammoniumchlorid) ging die grüne Farbe der Suspension zunächst in eine rote über, dann tritt Lösung ein und die Flüssigkeit erscheint bald nur noch gelb vom überschüssigen Diazomethan. Nach etwa 12stündigem Stehen wurde dann das Benzol zum größten Teil abdestilliert, worauf mit Äther eine Fällung im Betrage von 0,95 g erzielt werden konnte. Sie kristallisierte in schönen roten Blättchen und wies den Schmelzpunkt $230-231^{\circ}$ der wasserfreien Base auf. Bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel trat eine Abscheidung in der Vorlage erst nach einer Stunde auf, also hatte eine Veresterung nicht stattgefunden, woraus der in der Einleitung erwähnte Schluß bezüglich der Konstitution des salzsauren Salzes gezogen werden kann.

$0,1645$ Substanz (i. V.) : $0,0311$ Ag J = $1,2\%$ CH_3 .

Eine Chlorbestimmung nach Carius ergab dann noch, daß $97,4\%$ des im salzsauren Salz vorhandenen Chlors herausgenommen worden waren:

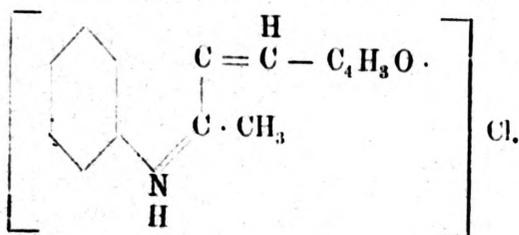
$0,1530$ Substanz (i. V.) : $0,0012$ Ag Cl = $0,19\%$ Chlor.

4. Darstellung des Methylesters des Rhodamins. — In die Lösung von 3 g des salzsauren Salzes in 100 ccm absoluten Methylalkohols wurde $\frac{1}{2}$ Stunde lang Chlorwasserstoff eingeleitet, nach 3stündigem Stehen sodann 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach Abdestillation des Alkohols wurde nun der Rückstand mit Äther versetzt und wäßriges Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzugefügt, wobei eine violette Fällung entstand. Sie wurde samt der wäßrigen Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert und dann abfiltriert, ausgewaschen und getrocknet. Hier lagen 0,7 g der unveränderten Base vom Schmelzpunkt $230-231^{\circ}$ vor. Die rot gefärbten Ätherauszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet, dann der Äther abdestilliert. Es hinterließ ein in Nadeln kristallisierender, violettroter Rückstand im Betrage von 2,1 g, der bei 190° schmilzt, was nur durch Eintauchen der Kapillare in die auf 190° erhitzte Schwefelsäure bestimmt werden konnte, da beim langsamen Erhitzen Sublimation der Substanz eintrat. Daß hier der Ester vorlag, ergab die Leichtabspaltbarkeit von Methyljodid bei der Methoxybestimmung nach Zeisel:



Der Ester ist in 5%iger Sodalösung bei Zimmertemperatur unlöslich, löst sich dagegen in 1%iger Natronlauge bei Zimmertemperatur unter Verseifung mit roter Farbe auf. In Salzsäure ist er gleichfalls mit roter Farbe löslich.

E. Einwirkung von Diazomethan auf das salzsaure Salz des Furyl- α -methylindolenylmethans¹⁾.



¹⁾ Die Bildung eines Kondensationsproduktes aus einem Molekül Furof mit zwei Molekülen α -Methylindol wurde nicht erreicht.

1. Zur Darstellung des Farbsalzes werden 1 g Furol und 1,5 g α -Methylindol in 10 ccm absoluten Methylalkohols gelöst und die Lösung mit 3 Tropfen verdünnter Salzsäure versetzt, wodurch sofort Kondensation erfolgt, kenntlich an der eintretenden Blaufärbung. Allmählich entsteht dann ein blau gefärbter Niederschlag, der, als seine Menge nicht mehr zunahm, abgesaugt und nachgewaschen wurde. Aus heißem Methylalkohol ließ er sich umkristallisieren und erschien dann in kugligen Aggregaten, die bei 300° unter Zersetzung schmolzen.

0,1436 Substanz (100°) : 0,0816 AgCl
 $C_{14}H_{12}ONCl$ Ber. 14,44% Cl,
 Gef. 14,82.

In Wasser und verdünnten Säuren ist das Farbsalz unlöslich, in Chloroform und Äther sehr wenig, in heißem Methylalkohol und Aceton reichlich löslich. Beim Versetzen der methylalkoholischen Lösung mit Natronlauge wird die Base als brauner Niederschlag erhalten.

2. 0,8 g des salzsauren Farbstoffs wurden in 100 ccm trockenen Chloroforms suspendiert und hierzu das aus 3 g Nitrosomethylurethan entwickelte Diazomethan (theoretisch vier Moleküle) geleitet, wobei die blaue Farbe der Suspension in braun überging. Nach 20 Stunden erfolgte die Filtration des suspendierten Stoffes. Die Analyse ergab, daß die Herausnahme des Chlors nur ganz unvollständig erfolgt war.

0,1609 Substanz (100°) : 0,0811 AgCl = 12,46% Chlor.

Weit glatter ging die Reaktion vor sich, als in Aceton-Suspension gearbeitet wurde. Bei gleicher Versuchsanordnung wurde nach Abdestillation des Acetons ein blauschwarzer Rückstand im Betrage von 0,75 g erhalten, der nur noch 0,29% Chlor enthielt:

0,2102 Substanz (110°) : 0,0025 AgCl.

F. Einwirkung von Diazomethan auf wasserfreies Eisenchlorid.

Zur Verwendung gelangte eine 2%ige Lösung von 1 g des Salzes in absolutem Äther. Beim Einleiten des Diazomethans entstand zunächst eine kolloide Ausfällung, die sich

nach einiger Zeit wieder löste, auch machte sich schwache Gasentwicklung bemerkbar. Die mit Diazomethan gesättigte Lösung blieb über Nacht stehen, dann wurde mit Wasser ausgeschüttelt und ein Teil der wäßrigen Lösung zur Analyse verwendet, um das Mengenverhältnis des Chlors zum Eisen festzustellen. Es wurden erhalten: 0,5822 Fe_2O_3 und 2,9100

AgCl, woraus sich berechnet: $\frac{\text{Chlor}}{\text{Eisen}} = \frac{2,78}{1}$.

Da sich im verwendeten Eisenchlorid das Verhältnis $= \frac{2,98}{1}$ ergab (erhalten auf 0,5019 Fe_2O_3 2,6860 AgCl), waren also anscheinend 6,71% des Chlors bei der Behandlung mit Diazomethan abgespalten worden.