

Chinolin(2)-carbinol und Chinolin(2)-carbonsäure aus Chinolin(2)-aldehyd

1,1 g Chinolin(2)-aldehyd ergaben bei analoger Arbeitsweise:

0,33 g Chinolin(2)-carbinol, das sind 60% d. Th. Aus wenig Benzol weiße Nadeln, Smp. 65°.

0,30 g Chinolin(2)-carbonsäure, das sind 50% d. Th., in weißen Nadeln vom Smp. 156°.

2-Phenylchinolin(4)-carbinol und 2-Phenyl-einechoninsäure aus 2-Phenylchinolin(4)-aldehyd¹⁰⁾

Aus 0,69 g 2-Phenylchinolin(4)-aldehyd wurden in analoger Reaktion erhalten:

0,345 g 2-Phenylchinolin(4)-carbinol, das sind 100% d. Th. Aus Methanol weiße Kristalle vom Smp. 138°.

0,233 g 2-Phenyleinechoninsäure, das sind 63% d. Th., vom Smp. 204°.

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, Pharmaz. Institut der Univ. Hamburg, Reinbek Bez. Hamburg.

1805. O.-E. Schultz und J. Schnekenburger

4,4'-Dihydroxy-triphenylmethanverbindungen mit basischem Stickstoff als funktioneller Gruppe*)

5. Mitteilung über Laxantien

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

Direktor Prof. Dr. O.-E. Schultz

(Eingegangen am 22. August 1959)

In der letzten Mitteilung¹⁾ wurden ein neues stickstoffhaltiges Derivat des Phenolphthaleins, das 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-carbonamid sowie Versuche zur Darstellung des 4,4'-Dihydroxy-2''-aminomethyl-triphenylmethans beschrieben. Letztere Verbindung stellt das N-Isologe des Phenolphthalols dar und sollte das erste Beispiel einer Reihe von Aminoderivaten des 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethans sein. Im folgenden möchten wir über Darstellung und Eigenschaften dieser Aminoverbindungen berichten.

Im 4,4'-Dihydroxy-diphenyl-pyridyl(2)-methan, das in Form des Diazetats unter dem Namen „Laxans Thomae“ im Handel ist, stellt der basische Stickstoff gleichzeitig ein Glied eines aromatischen Ringes dar. Wir wollten die Funktion eines basischen Stickstoffs in der Seitenkette untersuchen. Die Substitution mit der basischen Seitenkette wurde am dritten (hydroxy freien) Ring des Triphenylmethans vorgenommen, und zwar in o-Stellung zum zentralen C-Atom, da sich letztere 2⁻⁵⁾ gegenüber einer Substitution in der entsprechenden m- und p-Stellung als überlegen erwiesen hatte. Es handelt sich also um Verbindungen der allgemeinen Formel

*) Herrn Prof. Dr. Rosenmund zum 75. Geburtstag gewidmet.

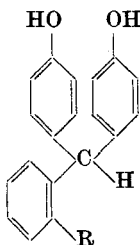
¹⁾ 4. Mitteilung: O. E. Schultz und Jörg Schnekenburger, Arch. Pharmaz. Ber. deutsch. pharmaz. Ges. 291/63, 362 (1958).

²⁾ L. Schmidt, Arzneimittel-Forsch. 3, 19 (1953).

³⁾ L. Geller, Diss. Tübingen 1954.

⁴⁾ O.-E. Schultz und L. Geller, Arch. Pharmaz. Ber. deutsch. pharmaz. Ges. 287/59, 582 (1954).

⁵⁾ L. Schmidt, Arzneimittel-Forsch. 6, 1 (1956).



Da vermutlich eine Verlängerung der Seitenkette auf 2 und mehr Kohlenstoffglieder den Einfluß des Stickstoffs auf die Wirkung der Gesamtmolekel nur noch geringfügig zum Vorschein treten ließ, beschränkte sich die Untersuchung auf 2 Reihen von Substanzen:

1. Der basische Stickstoff sitzt direkt am aromatischen Ring.
2. Zwischen Kern und Stickstoff wird eine CH_2 -Gruppe eingeschoben.

In der Tabelle sind die dargestellten Verbindungen aufgeführt.

	R	Schmp.	Hydrochlorid	Schmp.
I	$-\text{NH}_2$	215°	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	251°
II	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	187°	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	254°
III	$-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+ \text{Cl}^-$	238°		
IV	$-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_9$	178°	—	
V	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	—	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	264°
VI	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	182°	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	253°
VII	$-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{CH}_2$	206°	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	288°
VIII	$-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}$	228°	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$	285°
IX	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+ \text{Cl}^-$	244°		

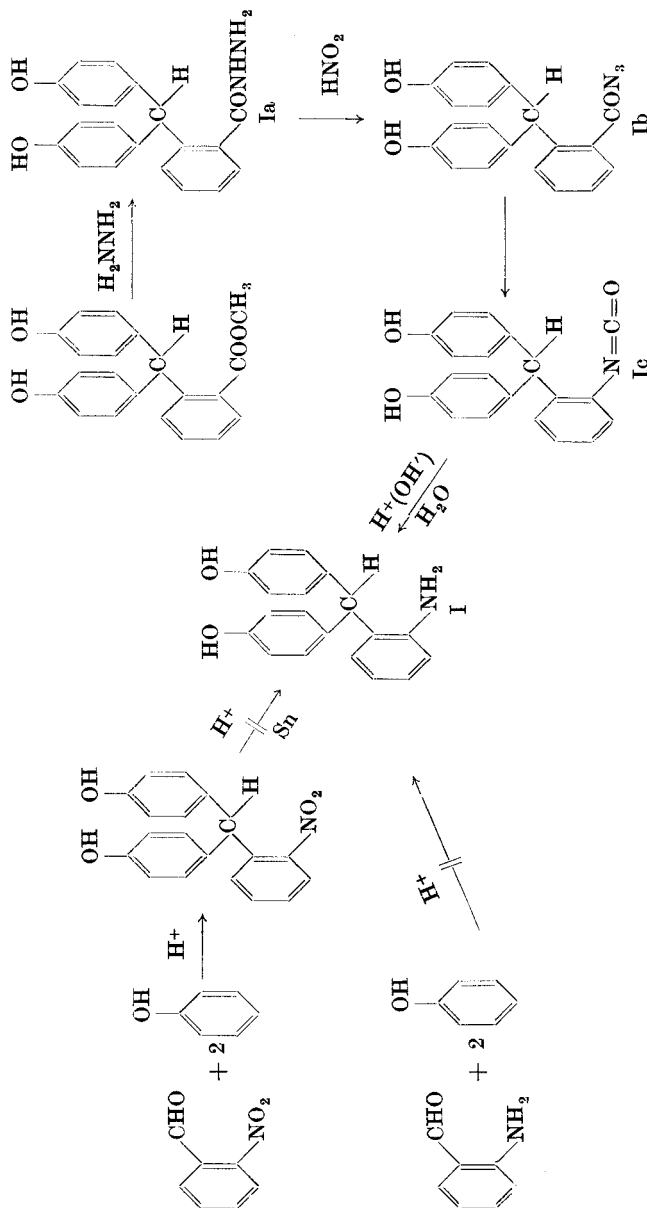
Während die erste Reihe nur ein primäres und ein tertiäres Amin mit 2 Methylgruppen enthält, wurde in der zweiten Reihe auch eine Substitution mit heterozyklisch gebundenem Stickstoff vorgenommen. In beiden Reihen ist noch je eine quartäre Ammoniumverbindung aufgeführt. Diese wurden mit dem Ziel dargestellt, Verbindungen mit quartärem Stickstoff mit eventuell verändertem pharmakologischen Angriffspunkt zu erhalten. Es handelt sich hier um relativ gut wasserlösliche Substanzen, die eventuell injiziert werden können.

Darstellung der Verbindungen

Für die Verbindungen der Reihe 1) (I—III) standen zwei Wege zur Verfügung:

- a) Kondensation des entsprechenden Aldehyds mit Phenol,
- b) Abbau der homologen Säure.

Die Kondensation des 2-Aminobenzaldehyds mit Phenol in Gegenwart saurer Kondensationsmittel wie Schwefel- oder Salzsäure läßt sich wegen der Unbeständigkeit des Aldehyds nicht durchführen. *Driver* und *Mok*⁶⁾ versuchten, die Verbindung (I) durch Reduktion des durch Kondensation von 2-Nitrobenzaldehyd mit

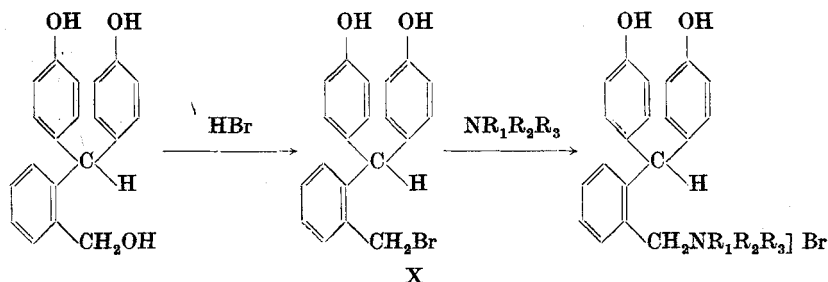


⁶⁾ *Driver* und *Mok*, J. Chem. Soc. [London] 1955, 3914.

Phenol erhaltenen 4,4'-Dihydroxy-2''-nitro-triphenylmethans darzustellen, erhielten aber nur verharzte Produkte. Von den Methoden des Abbaus von Carbonsäuren zu primären Aminen konnten nur solche gewählt werden, in deren Verlauf kein Oxydationsmittel zur Anwendung kam (wegen der Empfindlichkeit der C—H-Bindung am zentralen C-Atom gegen Oxydation). Aus diesem Grunde wurde der Curtius-Abbau durchgeführt, der, von Phenolphthalinester ausgehend, über Hydrazid (Ia), Azid (Ib) und Isocyanat (Ic) zum gesuchten 4,4'-Dihydroxy-2''-amino-triphenylmethan (I) führte.

Die Darstellung von (II) ließ sich durch Kondensation von 2-Dimethylamino-benzaldehyd mit Phenol durchführen. Hier verläuft die Kondensation innerhalb weniger Tage vollständig. Das Jodid des 2-Trimethylammoniumbenzaldehyds ließ sich dagegen nicht mit Phenol zu III kondensieren, vermutlich infolge sterischer Hinderung. Demzufolge mußte auch der andere Weg, die Quarternisierung von II mit Methyljodid oder Dimethylsulfat, nicht leicht verlaufen. Die Reaktion verlief im Einschlußrohr bei Temperaturen unter 50° C und hoher Konzentration an Methylhalogenid während 3—4 Wochen zu etwa 10% d. Th.

Die Verbindungen der Reihe 2) wurden sämtlich durch Umsetzung von 4,4'-Dihydroxy-2''-brommethyl-triphenylmethan (X) mit den entsprechenden Aminen erhalten. Die Reaktionen verliefen infolge der großen Beweglichkeit des Halogens in (X) sehr rasch und quantitativ. Die neuen Verbindungen wurden durch die in Wasser mäßig löslichen Hydrochloride charakterisiert.



(X) ließ sich durch Umsetzung von 4,4'-Dihydroxy-2''-oxymethyltriphenylmethan (Phenolphthalol) mit HBr in Eisessig/Azeton, besser durch Einleiten von trockenem Bromwasserstoff in eine Lösung von Phenolphthalol in trockenem Essigester bei Anwesenheit von $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ darstellen. Bei der Aufarbeitung muß die Einwirkungszeit von Wasser möglichst klein gehalten werden, da das Halogen in der Benzylstellung bekanntermaßen sehr beweglich ist. In reiner Form ist die Verbindung stabil.

Eigenschaften der Aminoverbindungen

Infolge der Anwesenheit von Phenolhydroxyl- und Aminogruppen in der Molekel haben die Verbindungen amphoteren Charakter; sie lösen sich in verd. Alkalilauge, kaum in Alkalicarbonat, nicht in Alkalihydrogencarbonat. Die Salze der Mineralsäuren sind in Wasser mäßig löslich, die Salze fallen jedoch schon bei

geringen Säurekonzentrationen aus. Besser ist die Löslichkeit der Tartrate. Basen wie Salze sind in Methanol und Äthanol gut löslich, mit Ausnahme von VII und VIII sowie deren Hydrochloride. Die Basen sind sehr oxydationsempfindlich; die Lösungen in hydrophilen organischen Solventien färben sich innerhalb kurzer Zeit rötlich.

Experimenteller Teil. (Alle Schmp. korrigiert.)

1.) 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-carbonsäurehydrazid

25,0 g 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-carbonsäuremethylester wurden mit 40 ml 80%igen Hydrazinhydrat 3 Std. am Rückfluß erhitzt. Beim Eingießen in Wasser fiel das Hydrazid kristallin aus. Es wurde zur Entfernung von gleichzeitig gebildeter Carbonsäure mit ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, in verd. Schwefelsäure gelöst, die Lösung filtriert und das Hydrazid mit Natriumhydrogencarbonat gefällt. Nach Umkrist. aus wäßr. Methanol Kristalle vom Schmp. 216°, Ausbeute 77% d. Th.

Hydrochlorid $C_{20}H_{18}O_3N_2 \cdot HCl$: Schmp. 253°.

2.) 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-carbonsäureazid

20,0 g Hydrazid (0,06 Mol.) wurden in 1500 ml dest. Wasser und 75 ml 2 N-Salzsäure gelöst und bei 0–5° C mit einer konz. Lösung von 4,14 g Natriumnitrit langsam unter Rühren versetzt, wobei das Azid in schwach rötlich gefärbten Flocken ausfiel. Es wurde auf einer gekühlten Nutsche abgesaugt, mit Eiswasser nachgewaschen und an der Ölpumpe getrocknet. Zers.-P. 65°.

3.) 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-isocyanat

Das trockene Carbonsäureazid wurde in 100 ml abs. Äther gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und in 350 ml siedendes abs. Benzol getropft unter gleichzeitigem Abdestillieren des Äthers. Nach Entfernung des Äthers wurde noch 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Beim Konzentrieren der heiß filtrierten Benzollösung kristallisierte das Isocyanat aus. Aus 1,2-Dichloräthan Kristalle vom Schmp. 184°. Ausbeute 12,0 g entspr. 63% d. Th.

4.) 4,4'-Dihydroxy-2''-amino-triphenylmethan

6,0 g Isocyanat wurden mit 50 ml 10%iger wäßr. Natronlauge 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, dann mit 2 n-Schwefelsäure bis zur Lösung angesäuert, mit Wasser verdünnt, mit Kohle aufgeköcht, filtriert und das fast farblose Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Das ausgefallene Amin wurde aus 80%igen Methanol umkristallisiert: Rhombische Prismen vom Schmp. 215°. Ausbeute 4,5 g entspr. 82% d. Th.

Hydrochlorid: Schmp. 251°.

$C_{19}H_{17}O_2N \cdot HCl$ (327,6)	Ber.: Cl 10,83	Gef.: Cl 10,24
$C_{19}H_{17}O_2N \cdot HCl \cdot H_2O$ (345,6)	Ber.: Cl 10,26	

5.) 2-Dimethylaminobenzaldehyd

Nach 7) wurde Anthranil mit 4 Mol Dimethylsulfat umgesetzt. Ausbeute an 2-Dimethylaminobenzaldehyd vom K_{p11} 124°: 61% d. Th.

6.) 4,4'-Dihydroxy-2''-dimethylamino-triphenylmethan

5,76 g (0,0385 Mol) 2-Dimethylaminobenzaldehyd und 18,0 g Phenol wurden in 25 ml Eisessig gelöst und mit 75 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 4 Tagen bei Zi.-Temp. hatte sich das Hydrochlorid der Base abgeschieden. Es wurde in 1 Ltr. heißem Wasser gelöst

7) Koepke cit. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Bd. 7/I, pag. 269.

und die Base mit Natriumhydrogencarbonat gefällt. Aus Äther/Benzol Kristalle vom Schmp. 187°. Ausbeute 9,2 g entspr. 75% d. Th.

Hydrochlorid: Schmp. 254°.

$C_{21}H_{21}O_2N \cdot HCl$ (355,6) Ber.: Cl 9,98 Gef.: Cl 9,93

7.) 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-trimethylammoniumchlorid

2,0 g 4,4'-Dioxy-2''-dimethylamino-triphenylmethan wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5,0 g Methyljodid versetzt. Nach 4 Wochen bei 35° C im Einschlußrohr wurden die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert, in Wasser gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat versetzt, von einer geringen Menge tertiärer Base abfiltriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure versetzt. Nach kurzer Zeit fiel das quartäre Ammoniumchlorid aus. Schmp. 238°. Ausbeute 0,23 g entspr. 10% d. Th.

$C_{22}H_{24}O_2NCl$ (369,6) Ber.: Cl 9,59 Gef.: Cl 9,41

8.) 4,4'-Dihydroxy-2''-brommethyl-triphenylmethan

30,6 g (0,1 Mol) 4,4'-Dihydroxy-2''-oxymethyl-triphenylmethan wurden in 150 ml trockenem Essigester gelöst und nach Zusatz von 12 g Magnesiumperchlorat in die Lösung unter Kühlung mit Eiswasser 0,2 Mol trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Nach Stehen über Nacht bei Zi.-Temp. (ca. 16 Std.) wurde ohne Erwärmung i. V. bis auf 100 ml konzentriert, mit 100 ml Äther versetzt, 3mal mit dest. Wasser, 1mal mit ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich wieder mit Wasser säurefrei gewaschen, die organische Phase über Chlorcalcium getrocknet und i. V. bis zur Sirupkonsistenz ohne Erwärmung konzentriert. Der Rückstand wurde unter Erwärmung in 25 ml 1,2-Dichloräthan gelöst, wobei die Verbindung auskristallisierte. Aus 1,2-Dichloräthan Kristalle vom Schmp. 172°. Ausbeute 33,4 g entspr. 90,5% d. Th.

$C_{20}H_{17}O_2Br$ (369,1) Ber.: Br 21,7 Gef.: Br 20,4

9.) 4,4'-Dihydroxy-2''-N-n-butylaminomethyl-triphenylmethan

4,1 g der obigen Brommethylverbindung, in 10 ml Azeton gelöst, wurden langsam zu einer Mischung von 10,0 g n-Butylamin und 10 ml Azeton gegeben. Nach 1-stünd. Erhitzen am Rückfluß auf dem Wasserbad wurde mit dest. Wasser verdünnt, die Base mit 2 n-Schwefelsäure unter Zusatz von wenig Methanol als Salz in Lösung gebracht und mit Natriumhydrogencarbonat ausgefällt. Aus verd. Methanol unter Zusatz von wenig Natriumdithionit Kristalle vom Schmp. 179°.

Das Hydrochlorid konnte nicht kristallisiert werden.

$C_{24}H_{27}O_2N$ (361,2) Ber.: C 79,6 H 7,49 N 3,88
Gef.: „ 75,76 „ 7,55 „ 3,91

10.) 4,4'-Dihydroxy-2''-N,N-dimethylaminomethyl-triphenylmethan

4,0 g Brommethylverbindung, in 20 ml Azeton gelöst, wurden mit 5,0 g 33%iger wäbr. Dimethylaminlösung versetzt und die Mischung 2 Std. auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt, hierauf mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid der Base auskristallisierte. Aus Methanol/Äther Kristalle vom Schmp. 264°.

$C_{22}H_{23}O_2N \cdot HCl$ (369,6) Ber.: Cl 9,60 Gef.: Cl 9,36

11.) 4,4'-Dihydroxy-2''-N,N-diäthylaminomethyl-triphenylmethan

3,7 g Brommethylverbindung, in 20 ml Azeton gelöst, wurden mit 7,0 g Diäthylamin versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser auf das doppelte Volumen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei das Hydrochlorid der Base auskristallisierte. Es wurde mit Hilfe von wenig Methanol in heißem Wasser ge-

löst und die Base mit Natriumhydrogencarbonat gefällt. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 182°.

Hydrochlorid: Schmp. 253°.

$C_{24}H_{27}O_2N \cdot HCl$ (397,6) Ber.: Cl 8,92 Gef.: Cl 8,87

12.) 4,4'-Dihydroxy-2''-N-piperidinomethyl-triphenylmethan

4,0 g Brommethylverbindung, in 20 ml Azeton gelöst, wurden mit 5,0 g Piperidin versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt, dann mit wenig dest. Wasser verdünnt und mit verd. Salzsäure das Hydrochlorid der Base gefällt. Zur Fällung der Base wurde das Salz in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat gefällt. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 206°.

Hydrochlorid (aus wäbr. Dimethylformamid): Schmp. 288°.

$C_{25}H_{27}O_2N \cdot HCl$ (409,7) Ber.: Cl 8,66 Gef.: Cl 8,57

13.) 4,4'-Dihydroxy-2''-(N-1,4-oxazino)methyl-triphenylmethan

4,0 g Brommethylverbindung wurden unter Erwärmen in 20 ml Morpholin gelöst und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser fiel die Base aus. Aus Methylazetat-Äther gelbl. Kristalle vom Schmp. 228°.

Hydrochlorid: Schmp. 285°.

$C_{24}H_{25}O_3N \cdot HCl$ (411,7) Ber.: Cl 8,62 Gef.: Cl 8,29

14.) 4,4'-Dihydroxy-triphenylmethan-2''-(trimethylammonium)methylbromid

In eine Lösung von 4,0 g Brommethylverbindung in 30 ml abs. Äther wurde trockenes Trimethylamin bis zur beendeten Fällung des quartären Salzes eingeleitet. Das abgeschiedene Methobromid wurde aus heißem Wasser unter Zusatz von Kohle umkristallisiert, wobei zur Herabsetzung der Löslichkeit mit 48% Bromwasserstoffsäure angesäuert wurde. Kristalle vom Schmp. 244°.

$C_{23}H_{26}O_2N Br$ (428,0) Ber.: Br 18,69 Gef.: Br 18,65

Anschrift: Prof. Dr. O.-E. Schultz, Pharmazeut. Inst. der Univ. Kiel, Gutenbergstr. 76.

1806. J. Eisenbrand und H. O. Lohrscheid

Untersuchungen von Spaltprodukten, die bei der Milchsäuregärung aus Azofarbstoffen entstehen*)

I. Azorubin und Echtrot E und deren reduktive Spaltprodukte

Aus dem Chemischen Untersuchungsamt für das Saarland,
Saarbrücken

(Eingegangen am 14. Mai 1959)

Lebensmittelfarbstoffe, also Farbstoffe, die zur künstlichen Färbung von Lebensmitteln dienen, besitzen auch ein erhebliches Interesse für die Färbung von pharmazeutischen Zubereitungen, wie Drageés, Kapseln, Pillen usw. Gemeinsam ist beiden Verwendungen der Durchgang durch den menschlichen Körper.

*) Auszug aus der Dissertation von Hans Otto Lohrscheid, Saarbrücken 1959.