

Sikkativ hervorragend auf und werden heute für einige Spezialzwecke sehr geschätzt. So stellt man auf diese Weise bunte stanzfähige Emaillen für Blechlackierung her, die unübertroffen in Widerstandsfähigkeit sind, und fabriziert vor allem auf dieser Basis weiße Tuben-emaillen in einer früher nicht gekannten Qualität der weißen Färbung, Haltfestigkeit, Elastizität und chemischen Widerstandsfähigkeit. Auch für solche Lacke und Lackfarben, die ohne Anwendung von Wärme an der Luft trocknen, sind Phthalsäureharztypen entwickelt worden, ein Gebiet, das allerdings noch recht ausbaufähig ist. Die Lebensdauer der meisten dieser synthetischen Produkte ist größer als die der alten Ölemaillen, vor allem wohl deshalb, weil bei den synthetischen Produkten der eigentliche Oxydations- und Polymerisationsprozeß sehr bald fast ganz zum Stillstand kommt, während er bei Ölemaillen dauernd fortschreitet. Auch ist es bekanntlich möglich, bei Phthalsäureharzen die Weiteroxydation durch kleine Mengen von Antioxydantien zu verhindern.

Aus demselben Grunde scheinen sich auch die Phthalsäureharzemulsionen, in denen trocknende Phthalsäureharze in geeigneter Weise mit Wasser emulgiert sind, für Anstrichzwecke zu bewähren. Die bisherigen Erfolge sind hervorragend, vor allem für den Anstrich von Hausfassaden, wo das Bindemittel mit dem Mörtelputz reagiert und Überzüge liefert, welche waschfest sind und eine viel größere Wetterbeständigkeit aufweisen als alle anderen für diesen Zweck bisher benutzten Anstrichmittel.

Wer die Patentliteratur auf diesem Gebiete verfolgt, weiß, welche außerordentliche wissenschaftliche und technologische Arbeit auf dem Gebiete der Kunstharze dauernd geleistet wird, und nach den Erfahrungen auf anderen Gebieten darf damit gerechnet werden, daß langsam aber sicher die synthetischen Materialien immer mehr an Boden gewinnen werden. Ein wesentliches Hindernis für diese Bewegung ist nur der Umstand, daß alle natürlichen Rohstoffe einen abnorm niedrigen Preisstand haben. [A. 53.]

Über Alkoxypyridin-arsinsäuren.

Von Prof. Dr. A. BINZ, Dr. H. MAIER-BODE und Dr. K. MORISAWA.

XVII. Mitteilung zur Kenntnis des Pyridins von A. Binz und C. Rätth aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.

(Eingeg. am 8. Januar 1933.)

Die vorige Mitteilung¹⁾ hatte N-Alkyl-2-pyridonarsinsäuren (I) zum Gegenstand, die durch Alkylieren von 2-Pyridon-5-arsinsäure mit Alkyljodiden in methanolischem Kali gewonnen waren. Wir haben jetzt durch Umsetzen von 2-Chlorpyridin-5-arsinsäure mit Natriumalkoholaten die isomeren 2-Alkoxypyridin-5-arsinsäuren (II) dargestellt.

Die Berechtigung der Formulierungen I und II (s. die Tabelle) ergibt sich aus dem, was von analogen Umsetzungen bekannt ist²⁾.

Von den 2-Alkoxypyridin-5-arsinsäuren, die wir in Form ihrer Methyl-, Äthyl-, Propyl-, n-Butyl-, i-Amyl-, sec-Octyl-, Laurylverbindungen kennenlernten, lösen sich die erste und die letzte leicht in Wasser, die anderen schwer. Die Amylverbindung fällt durch ihre Löslichkeit in Äther und ihren relativ niedrigen Schmelzpunkt auf. Die anderen Glieder dieser Reihe sind bei 260° noch nicht geschmolzen, im Gegensatz zu den Isomeren vom Typus I, welche alle meßbare Schmelz- oder Zersetzungspunkte zeigen. Weitere rein chemische Einzelheiten sind aus dem experimentellen Teile ersichtlich.

Die Prüfung der biochemischen Eigenschaften der beiden isomeren Reihen I und II war von Interesse, um die etwaige Abhängigkeit der Wirkungen sowohl von der Länge der Alkylketten als auch von ihrer Stellung einmal am Sauerstoff, das andere Mal am Stickstoff festzustellen. Wir beschränken uns einstweilen auf die Mitteilung der für die Verträglichkeit resp. Giftigkeit geltenden Zahlen. Angaben über die Heilwirkungen sollen in anderem Zusammenhange erfolgen.

Die Zahlen der Tabelle bedeuten Milligramm Arsinsäure pro Gramm Maus bei intravenöser Anwendung. Die Arsinsäuren wurden in Natronlauge gelöst. Im allgemeinen genügte so viel, wie den Mononatriumsalzen entspricht, nur die N-Äthyl-, Propyl-, Butyl-2-pyridon-5-arsinsäuren wurden als Dinatriumsalze gelöst.

Es bedeuten: D. tox.: Dosis toxica; D. tol.: Dosis maxima bene tolerata.

¹⁾ Siehe XVI. Mitteilung, Binz, Maier-Bode u. Rost, Ztschr. angew. Chem. 44, 835 [1931].

²⁾ H. Meyer, Monatsh. Chem. 28, 47 [1907]. Magidson u. Menschikoff, Ber. Dtsch. chem. Ges. 58, 113 [1925]. Späth u. Koller, ebenda 58, 2124 [1925]. Pieroni, Chem. Ztrbl. 1927, I, 3003. C. Rätth, Liebigs Ann. 484, 52 [1930].

Die Injektionen fanden auch subcutan statt. Die betreffenden Zahlen finden sich für die Arsinsäuren II im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit, für Arsinsäuren I in der vorhergehenden Mitteilung. Sie sind teils identisch mit den intravenös gewonnenen Zahlen, teils, der bekannten Erfahrung entsprechend, etwas höher und geben vergleichsweise ungefähr dasselbe Bild wie die Zahlen der Tabelle, die wir deshalb mit jenen Werten nicht belasten.

	$\text{NaHO}_3\text{As}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{O}$ (I)		$\text{NaHO}_3\text{As}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{OR}$ (II)	
R	D. tox.	D. tol.	D. tox.	D. tol.
Wasserstoff . .	4,5	3,79	4,5	3,79
Methyl	4,17	3,33	1,67	1
Äthyl	2,5	2,0	0,1	0,05
n-Propyl	1,67	1,25	0,05	0,025
n-Butyl	1,0	0,71	0,025	0,01
i-Amyl	0,71	0,5	0,005	0,0025
sec-Octyl			1,67	1
Lauryl, C ₁₂ H ₂₅ .			0,5	0,25

Bei der ersten in der Tabelle aufgeführten Verbindung ist R ein Wasserstoffatom. Es handelt sich hier also um die Stammsubstanz beider Reihen, die 2-Pyridon-5-arsinsäure, die man sich auch als tautomere 2-Oxypyridin-5-arsinsäure³⁾ vorstellen kann. Die betreffenden Zahlen⁴⁾ sind deshalb für diese Verbindung zweimal aufgeführt. Ein Vergleich mit den Verbindungen in den Vertikalspalten, den alkylierten Verbindungen vom Typus I und II, zeigt:

Durch Alkylierung am Stickstoff sowohl wie am Sauerstoff sinken die zur Vergiftung notwendigen Mengen und entsprechend die verträglichen Maximalmengen, und zwar ist bis zu den Amylverbindungen der Abfall um so größer, je länger die Kohlenstoffkette ist. Bei der Octylverbindung erfolgt ein Anstieg und darauf wieder ein Abfall⁵⁾.

Es besteht also eine ähnliche biochemische Abhängigkeit von der Länge der Alkylketten, wie sie, wenn auch in anderer Weise, in der Reihe der alkylierten Hydro-

³⁾ Binz u. Rätth, Liebigs Ann. 455, 129 [1927].

⁴⁾ Binz, Rätth u. Wilke, Biochem. Ztschr. 223, 180 [1930].

⁵⁾ Die Octyl- und Laurylverbindungen vom Typus I haben wir nicht untersucht, weil wir aus äußeren Gründen die Arbeit unterbrechen mußten.

cupreine von *Morgenroth* und *Tugendreich* beobachtet wurde⁹⁾.

Vergleicht man miteinander die Verbindungen in den Horizontalreihen der Tabelle, so ergibt sich:

2. Die Alkylierung am Sauerstoff bewirkt eine viel größere Giftigkeit als die am Stickstoff.

Das Mononatriumsalz der 2-i-Amyloxy-pyridin-5-arsinsäure (24,1% As) dürfte die giftigste aller bekannten Arsenverbindungen sein, ebenso wie das Mononatriumsalz der 2-Oxy-pyridin-5-arsinsäure (resp. der 2-Pyridon-5-arsinsäure), mit 31,3% As, fast die ungiftigste¹⁰⁾.

Ersteres Salz war bei unseren Versuchen intravenös (s. die Tabelle) 900 mal giftiger als das letztere. Subcutan (s. experim. Teil) fanden wir einen noch viel größeren Unterschied, nämlich das 1428fache. Diese große Spanne, bei relativ geringem Unterschied im Arsengehalt, läßt den Einfluß der Moleküle als Ganzes erkennen und zeigt, welche Mannigfaltigkeiten durch Verbindung von Arsen mit stickstoffhaltigen Ringsystemen noch zu erwarten sind, entsprechend dem von *Binz* aufgestellten Arbeitsprogramm⁸⁾.

Wir versuchten in einem Falle — bei dem ebenfalls sehr giftigen Na-Salz der 2-Butoxy-pyridin-5-arsinsäure — zu ermitteln, ob die Giftigkeit dem Arsensäurerest oder dem Alkoxyrest in Verbindung mit dem Pyridinring zukommt. In ersterem Falle war zu erwarten, die Giftigkeit werde sich durch Reduktion zum 2-n-Butoxy-pyridin-5-arsinoxid wesentlich steigern lassen. Tatsächlich erwies sich diese von uns dargestellte Verbindung als rund doppelt so giftig (Dos. tox. des Dinatriumsalzes intrav. 0,01, subc. [Nekrose] ebenfalls 0,01, Dos. tol. 0,005 mg), was allerdings für den Übergang einer Arsinsäure in das Arsinoxid nicht viel ist. Inwieweit der Alkaloidcharakter des arsenfreien Teiles des Moleküls für die Giftigkeit in Betracht kommt, ließ sich nicht einwandfrei feststellen, da das von uns dargestellte 2-n-Butoxy-pyridin sich nicht in Wasser löst und nicht so wie die Arsenderivate eingespritzt werden kann. 0,1 g, in 20 cm³ Olivenöl, subcutan der Maus beigebracht, zeigten bei dreiwöchiger Beobachtung keine Giftwirkung. Dies sagt indessen nichts Abschließendes, da man nicht weiß, inwieweit die Substanz resorbiert wurde.

Experimenteller Teil.

2-Methoxy-pyridin-5-arsinsäure⁹⁾.

5 g 2-Chlorpyridin-5-arsinsäure¹⁰⁾ wurden mit einer Lösung von 1,8 g Natrium in 50 cm³ Methanol 13 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Ansäuern mit methanolischem Chlorwasserstoff, Abfiltrieren vom Natriumchlorid, Eindampfen zur Trockne, Entfernen des HCl-Restes über Ätznatron im Vakuum bei 100°, Lösen in wenig Wasser, Entfärben mit Tierkohle, Einengen, Umlösen aus Methanol ergaben sich 1,5 g farblose Blättchen, die bis 260° nicht schmolzen. Leicht löslich in Wasser.

$C_6H_8O_4NaAs$. Ber.: C 30,90; H 3,46; As 32,14.

Gef.: C 30,79; H 3,61; As 31,95.

Subcutan (als Mono-Na-Salz): Dos. tol. 1 mg/g Maus.

2-Äthoxy-pyridin-5-arsinsäure.

Die Darstellung geschah, wie im vorigen Falle, mit Äthanol statt mit Methanol. Ausbeute 1,6 g. Aus Wasser Nadeln, bei 260° noch nicht geschmolzen. Etwas schwerer in Wasser löslich als die Methoxyverbindung.

$C_7H_{10}O_4NaAs$. Ber.: C 34,00; H 4,08; As 30,34.

Gef.: C 33,94; H 3,70; As 29,73.

Subcutan (als Mono-Na-Salz): Dos. tox. 0,25, Dos. tol. 0,1 mg/g Maus.

⁹⁾ Biochem. Ztschr. 79, 257 [1917].

⁷⁾ Noch weniger giftig ist das Mononatriumsalz der N-Acetanino-4-pyridon-5-arsinsäure (*Binz, Maier-Bode, Rost*, a. a. O.).

⁸⁾ Vgl. Ztschr. angew. Chem. 43, 452 [1930], und 1. Mitteilung, *LIEBIGS Ann.* 453, 238 [1927].

⁹⁾ Über die Darstellung der isomeren N-Alkyl-2-pyridon-5-arsinsäuren (Alkyl = CH_3 , bis C_4H_9) siehe *Binz, Röh u. Maier-Bode*, *LIEBIGS Ann.* 478, 22 [1930].

¹⁰⁾ *Binz u. Röh*, ebenda 455, 132 [1927].

2-n-Propoxy-pyridin-5-arsinsäure.

Darstellung wie oben, mit 1,8 g Na in 70 cm³ Propylalkohol¹¹⁾. Ausbeute 3 g. Aus Wasser mit Tierkohle Nadeln. Bei 260° ungeschmolzen. In Wasser schwerer löslich als die Äthoxyverbindung.

$C_8H_{12}O_4NaAs$. Ber.: C 36,77; H 4,63; As 28,71.

Gef.: C 36,52; H 4,71; As 28,43.

Subcutan (als Mono-Na-Salz): Dos. tox. 0,05, Dos. tol. 0,025 mg/g Maus.

2-n-Butoxy-pyridin-5-arsinsäure.

Darstellung wie oben, mit 1,8 g Natrium in 50 cm³ Butylalkohol. Aus Wasser mit Tierkohle 2,1 g Nadeln. Schwerer in Wasser löslich als die Propoxyverbindung. Bei 260° ungeschmolzen.

$C_9H_{14}O_4NaAs$. Ber.: C 39,26; H 5,13; As 27,25.

Gef.: C 39,09; H 5,40; As 27,19.

Subcutan (als Mono-Na-Salz): Dos. tox. 0,025, Dos. tol. 0,01 mg/g Maus.

2-n-Butoxy-pyridin-5-arsinoxid.

0,5 g 2-n-Butoxy-pyridin-5-arsinsäure, in 20 cm³ Wasser aufgeschlämmt, wurden bei Gegenwart von wenig JH unter Eiskühlung mit SO_2 behandelt, wobei Lösung eintritt. Nach Austreiben des SO_2 mit CO_2 und Alkalisieren mit NH_3 scheidet sich das Arsinoxid aus. Schmp. 186°. Undeutlich kristallin. Ausbeute 0,4 g. Schwer löslich in Wasser, leicht in Natronlauge und in Salzsäure.

$C_9H_{12}O_2NaAs$. Ber.: N 5,81; As 31,10.

Gef.: N 6,24; As 31,28.

2-n-Butoxy-pyridin.

1,3 g Natrium, mit 10 cm³ Butanol umgesetzt, wurden mit 5 g 2-Chlorpyridin im Einschlußrohr 5 Std. bei 200° erhitzt. Nach dem Aufnehmen mit Äther, Filtrieren und Verjagen des Äthers ging das 2-Butoxy-pyridin bei 200° über. 1,1 g farbloses Öl.

$C_9H_{13}ON$. Ber.: C 71,47; H 8,67; N 9,27.

Gef.: C 72,07; H 8,45; N 8,87.

2-i-Amyloxy-pyridin-5-arsinsäure.

5 g 2-Chlorpyridin-5-arsinsäure ergaben bei sechsständigem Erhitzen mit einer Lösung von 1,5 g Natrium in 20 g i-Amylalkohol (γ -Methyl-n-butylalkohol) auf 180° (Ölbadtemp.), Reduktion mit HCl, unterphosphoriger Säure und etwas HJ zur Arsenoverbindung und Reoxydation mit H_2O_2 , aus Wasser 2,5 g farblose Blättchen vom Schmp. 115°. Auffallend ist außer dem niedrigen Schmelzpunkt der Arsinsäure ihre Löslichkeit in Äther, was bei keiner der dargestellten homologen Verbindungen beobachtet wurde.

$C_{10}H_{16}O_4NaAs$. Ber.: C 41,51; H 5,57; As 25,92.

Gef.: C 41,63; H 5,49; As 26,40.

2-sec-Octyloxy-pyridin-5-arsinsäure.

Darstellung wie bei der vorigen Verbindung, mit 1,5 g Natrium in 20 g sec-Octylalkohol (sec-Methyl-n-hexylcarbinol) bei 200°, 6 Std. Aus Wasser 3 g Blättchen, bei 260° nicht geschmolzen.

$C_{13}H_{22}O_4NaAs$. Ber.: C 47,11; H 6,61; As 22,62.

Gef.: C 46,91; H 6,81; As 22,69.

2-Duodecyloxy-pyridin-5-arsinsäure.

Darstellung wie bei der vorigen Verbindung, mit 1,5 g Natrium in 20 g Laurinalkohol, 4 Std. bei 200°. Aus Wasser 1,2 g Blättchen, die bis 275° nicht schmelzen.

$C_{17}H_{30}O_4NaAs$. Ber.: C 52,68; H 7,81; As 19,35.

Gef.: C 52,58; H 7,91; As 20,45.

Die N-Methyl-2-pyridon-5-arsinsäure und die entsprechende N-Äthylverbindung ergaben bei der Maus nervöse Erscheinungen, die subcutane Injektion der ersteren Verbindung war schmerzhaft und verursachte Haarausfall und struppiges Fell. Alle übrigen Verbindungen wurden bis zur Dosis maxima bene tolerata reaktionslos ertragen.

Die Tierversuche wurden in vortrefflicher Weise von Frau Gerda Nossack ausgeführt.

[A. 5.]

¹¹⁾ Zu den Umsetzungen wurden die im Handel erhältlichen, als „reinst“ oder „rein“ bezeichneten höheren Alkohole (*Fränkel u. Landau*) verwendet.