

Dieselbe Methode ließ sich auch mit sehr gutem Erfolg auf das *N*-Methyl-chinoliumsulfat anwenden, wobei das *N*-Methyl-*α*-chinolon in fast quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Wir behalten uns vor, von der weiteren Anwendung der Methode demnächst ausführlicher zu berichten.

381. Sigmund Fränkel und Paul Löwy: Über Arsen-Verbindungen der Chinolin-Gruppe.

[Aus dem Chemischen Institut der Ludwig-Spiegler-Stiftung in Wien.]
(Eingegangen am 19. Juli 1913.)

Durch die Konstitutions-Erforschung des Atoxyls, sowie durch die Synthese des Salvarsans hat sich das Interesse in der Arzneimittel-Synthese wieder ungemein den organischen Arsenerivaten zugewendet. Die bis jetzt dargestellten Mittel aus diesen Reihen leiten sich, der Hauptsache nach, insofern sie aromatisch sind, vom Anilin oder der Salicylsäure ab. Wir haben nun die Synthese einer neuen Reihe versucht, welche sich vom Chinolin ableitet, in der Hoffnung, daß wir eine sehr spezifisch wirksame Substanz bekommen, da Chinolin die Grundsubstanz einer Reihe von Alkaloiden bildet, und es ja an und für sich schon sehr stark wirksam ist. Es hat bereits Schiff¹⁾ Chinolin mit Arsentrichlorid behandelt, es fehlen jedoch Analysen der erhaltenen, überhaupt nicht genau beschriebenen Verbindung. Wir haben nun Chinolin, 8-Oxy-chinolin und Tetrahydro-chinolin mit Arsentrichlorid behandelt und die resultierenden Verbindungen analysenrein dargestellt.

Beim Studium dieser Verbindungen ergab es sich, daß es sich in allen Fällen um ein Additionsprodukt handelt. Alle diese Verbindungen sind luftbeständig, zerlegen sich aber schon mit Wasser allein, ebenso auch mit Lauge in die Base, Salzsäure und Arsentrioxyd. Sie entstehen durch Addition von einem Molekül der Base mit einem Molekül Arsentrichlorid. Wir haben diese Körper durch Zusammenbringen der essigätherischen Lösung von Chinolin, Oxy-chinolin oder Tetrahydro-chinolin mit der essigätherischen Lösung von Arsentrichlorid dargestellt; bei Vermischen dieser Lösungen fällt sofort die gewünschte Verbindung krystallisiert heraus.

Diese additive Verbindung wird auch bei Behandlung mit Aluminiumtrichlorid nicht kondensiert.

¹⁾ A. 131, 116.

Da wir Verbindungen erzielen wollten, bei denen Arsen an Kohlenstoff gebunden ist, versuchten wir analog der Béchampschen Synthese Arsensäure unter Druck auf Chinolin einwirken zu lassen. Erhitzt man Arsensäure mit Chinolin auf 200°, so bildet sich arsensaures Chinolin, aber keine Chinolin-arsinsäure. Auch Tetrahydro-chinolin, das mehr chemische Ähnlichkeit mit dem Anilin zeigt, gibt, in gleicher Weise behandelt, nur das arsensaure Tetrahydro-chinolin, aber nicht die gesuchte Tetrahydro-chinolin-arsinsäure.

Da uns eine direkte Aulagerung an einen Kohlenstoff des Chinolin-Ringsystems nicht gelungen war, so versuchten wir von einer schon arsenhaltigen Verbindung auszugehen und diese selbst zu einem Chinolin-Derivat zu kondensieren. Um vom Anilin zum Chinolin zu gelangen, sind 3 Methoden bekannt. Wir versuchten nun, diese drei Methoden: Skraupsche Synthese, Knorr'sche Synthese mit Acetessigester und schließlich die Kondensation mit Acetaldehyd nach Döbner und Miller, auf die Arsanilsäure anzuwenden. Mit Hilfe der Skraupschen Synthese erzielt man wohl bei der Arsanilsäure den Ringschluß zum Chinolin, aber die Arsensäure wurde hier abgespalten, so daß wir von der Arsanilsäure nur zum Chinolin, nicht aber zur gewünschten Chinolin-arsinsäure gelangten. Auch ein Erhitzen der Arsanilsäure mit Acetessigester batte nicht den gewünschten Erfolg, sondern lieferte unveränderte Arsanilsäure.

Hingegen konnten wir die Kondensation der Arsanilsäure mit Acetaldehyd zur Chinaldin-arsinsäure (α -Methyl-chinolin-arsinsäure) in relativ einfacher Weise, wenn auch mit keiner guten Ausbeute, erzielen.

Döbner und Miller¹⁾ haben Anilin mit Aldehyd gut gemischt, bis eine breiige Masse entstand, und dieses Gemisch eine Stunde lang am Rückflußkühler mit Salzsäure gekocht. Dabei erhielten sie ein Gemenge von gleichen Teilen α -Methyl-chinolin und dem tetrahydrierten Produkt, die mit Hilfe ihrer Pikrate trennbar sind.

Wir verwendeten bei unseren Versuchen statt Anilin die Arsanilsäure und an Stelle der Salzsäure Bromwasserstoff. Hierbei fällt schon in der Kälte ein gelber, krystallinischer Niederschlag aus, der sich als ein nicht reines Additionsprodukt von Bromwasserstoff mit der gesuchten Chinaldin-arsinsäure erwies. Durch Auswaschen mit Wasser gelingt es, die Verbindung vom Bromwasserstoff zu befreien und nach Umlösen aus Alkohol die gesuchte α -Methyl-chinolin-arsinsäure zu erhalten. Nach den Beobachtungen von Paul Ehrlich kommt dem dreiwertigen Arsen eine größere Heilwirkung zu, als dem fünfwertigen²⁾. Wir versuchten nun, unsere neue Verbindung durch

¹⁾ Soc. 99, 337—39; C. 1910, II, 1704 und 1911, II, 1186.

²⁾ B. 42, 17 [1909].

Reduktion in das Arsenoxyd überzuführen und erhielten durch Einwirkung von Natrium und Alkohol das gewünschte α -Methyl-chinolin-Arsen oxyd. Wir bleiben nun bemüht, weitere Synthesen in dieser Reihe durchzuführen.

Experimentelles.

Herstellung von Chinolin-Arsentrichlorid, Tetrahydrochinolin-Arsentrichlorid und 8-Oxy-chinolin- Arsentrichlorid.

Diese Körper erhält man, indem man die essigätherische Lösung von einem Mol. Arsentrichlorid mit der äquivalenten Menge essigätherischer Lösung von Chinolin, Tetrahydro-chinolin oder 8-Oxy-chinolin zusammengießt.

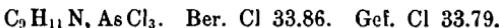
Chinolin-Arsentrichlorid fällt sofort aus, ist weiß, in Alkohol leicht und in Chloroform schwer löslich, in Äther und Benzol unlöslich. Schmp. 138°.

0.2198 g Sbst. verbrauchten 2.12 ccm *n*.-NaOH, um die freigewordene Salzsäure zu neutralisieren.



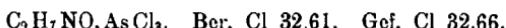
Tetrahydro-chinolin-Arsentrichlorid ist schwach rosa gefärbt, in Alkohol schwerer löslich, in Benzol und Äther unlöslich. Schmp. 134°.

0.3572 g Sbst. verbrauchten 3.4 ccm *n*.-NaOH.



8-Oxy-chinolin-Arsentrichlorid ist ein hellgelber Körper, der in Alkohol mit gelber Farbe löslich ist. In Äther und Benzol unlöslich, in Chloroform schwer löslich. Mit Eisenchlorid tritt eine blaugrüne Färbung ein. Schmp. 168°.

0.3097 g Sbst. verbrauchten 2.85 ccm *n*.-NaOH.



Arsensaures Chinolin.

Dieses Salz wurde zuerst bei dem Versuche erhalten, Chinolin und Arsensäure zusammen im Druckrohre zu erhitzen.

Am besten stellt man es aber dar, wenn man äquivalente Mengen Chinolin und Arsensäure in Wasser auflöst; nach einiger Zeit scheidet sich ein hellgelber, kristallinischer Körper aus, der durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser rein erhalten wird. Dieses Salz krystallisiert in monoklinen und triklinen Plättchen, die hohe Licht- und Doppelbrechung zeigen. Es ist in Wasser leicht, in Alkohol schwerer, in Äther unlöslich. Bei 250° färbt es sich dunkel und bei 272° zersetzt es sich auf dem Bloc Maquenne. Auf Zusatz von Alkali erhält man wieder die freie Base.

0.1639 g Sbst. 7.3 ccm N (18°, 745 mm).

C₉H₇N, H₃AsO₄. Ber. N 5.16. Gef. N 5.09.

Arsensaures Tetrahydro-chinolin.

Dieses Salz erhielten wir zuerst beim Erhitzen von Arsensäure mit Tetrahydro-chinolin auf 200°.

Man stellt es am besten dar, indem man Arsensäure in Wasser löst und dazu eine äquivalente Lösung Tetrahydro-chinolins bringt. Oben schwimmt die ölige Schicht des Tetrahydro-chinolins, die aber mit der Zeit verschwindet, beim Reiben an der Glaswand beginnt die Krystallisation. Das Salz krystallisiert man aus Wasser um. Es krystallisiert in farblosen, triklinen Plättchen, welche deutliche Anwachspyramiden zeigen und eine sehr hohe Doppelbrechung besitzen. In Wasser ist das Salz sehr schwer löslich, in Äther unlöslich, es schmilzt bei 123° auf dem Bloc Maquenne.

Darstellung der Chinaldin-arsinsäure.

Wenn man Arsanilsäure mit Acetaldehyd gut verröhrt, so entsteht sowohl beim Kochen als auch in der Kälte mit rauchender Salzsäure aus dieser Masse eine tiefdunkle, rote Lösung, in welcher Pikrinsäure eine stark verharzende Fällung erzeugt. Verwendet man statt der Salzsäure Bromwasserstoffsäure, so fällt in der Kälte eine krystallinische Verbindung heraus.

6 g Arsanilsäure werden mit 21 ccm Acetaldehyd gut verröhrt bis der Aldehyd verbraucht ist. Es findet eine leichte Gelbfärbung statt. Hierauf wird zur Entfernung von überflüssigem Aldehyd die Substanz in einem Exsiccator über Schwefelsäure gestellt, wobei nach einiger Zeit Dunkelrotfärbung stattfindet. Dann werden 48 ccm Bromwasserstoffsäure (spez. Gew. 1.49) zugesetzt, die Substanz löst sich mit dunkelroter Farbe auf und es scheidet sich ein krystallinischer, gelblicher Körper ab. Dieser wird auf Tonplatten aufgestrichen, nachher von der Platte abgenommen und über Kalk und Schwefelsäure im Vakuum gehalten. Aus Alkohol läßt er sich nicht umkrystallisieren, er ist in Wasser und Äther unlöslich. Die Analysen dieser Substanz zeigten, daß wir keine reine Verbindung vor uns haben. Wir versuchten daher, die halogenfreie Substanz darzustellen und diese zu reinigen. Es wurde daher die Bromwasserstoffsäure-Verbindung mit destilliertem Wasser halogenfrei gewaschen und der auf dem Filter befindliche Niederschlag in Alkohol gelöst und mit Wasser verdünnt. Man geht zweckmäßig so vor, daß man diese alkoholisch-wäßrige Lösung im Vakuum eindampft, bis die Ausscheidung des Körpers stattfindet. Manchmal bleibt die Substanz kolloidal gelöst, scheidet sich aber auf Zusatz von wenig Kochsalz leicht aus (falls Kochsalz zur Scheidung verwendet wurde, wird die Substanz halogenfrei gewaschen).

Diese Verbindung fällt als heller Niederschlag aus, der aber beim Filtrieren nachdunkelt und im trocknen Zustande gelb gefärbt ist. Sie ist in Wasser und Äther unlöslich, in Alkohol löslich. In Lauge

und Mineralsäuren ist sie unlöslich. Sie beginnt sich bei 140° zu zer-
setzen und ist bei 170° vollständig verkohlt. Die aus der alkoholischen
Lösung gefällte Substanz wurde für die Analyse über Schwefelsäure
getrocknet.

0.1653 g Sbst.: 0.2715 g CO_2 , 0.0537 g H_2O . — 0.1874 g Sbst.: 0.3081 g
 CO_2 , 0.0644 g H_2O . — 0.1534 g Sbst.: 6.9 ccm N (17° , 745 mm). — 0.1451 g
Sbst.: 6.4 ccm N (17° , 748). — 0.2356 g Sbst.: 0.1260 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NAs}$. Ber. C 44.94, H 3.74, N 5.24, As 28.09.
Gef. » 44.77, 44.81, » 3.61, 3.82, » 5.11, 5.19, » 27.87.

Die Analysen zeigen, daß es sich um eine Substanz mit der
Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NAs}$ handelt, die wir als α -Methyl-chino-
lin-arsinsäure ansprechen. Wir versuchten, zur Konstitutionsermitt-
lung die Substanz mit Ätzkali zu schmelzen und den Arsensäurerest
gegen ein Hydroxyl auszutauschen und so zu einem Oxy-chinaldin
zu gelangen, da bei der Arsanilsäure beim gleichen Verfahren die
Arsensäure abgespalten wird¹⁾; doch ist hierzu eine so hohe Tem-
peratur notwendig, daß unsere Substanz schon früher verkohlte.

Reduktion von α -Methyl-chinolin-arsinsäure zu α -Methyl- chinolin-arsenoxyd.

Man löst die Chinaldinsäure in absolutem Alkohol und gibt unter
guter Kühlung 4 Mol. Natrium zu auf je 1 Mol. der Arsenverbindung.
Nach 2-stündigem Kochen findet man einen sehr geringen gelblichen
oder schwärzlichen Rückstand, den man abfiltriert. Das alkoholische
Filtrat säuert man mit Essigsäure an, es bildet sich ein flockiger
Niederschlag, den man abnutsche und mit Wasser auswäscht. Die
alkoholische Lösung dieser Substanz gibt mit alkoholischer Pikrinsäure
ein Pikrat. Das Chinolin-arsenoxyd beginnt' sich bei 120° zu zersetzen.
Es wird für die Analyse im Vakuum getrocknet.

0.1696 g Sbst.: 8.7 ccm N (18° , 749 mm). — 0.1538 g Sbst.: 0.2897 g
 CO_2 , 0.0464 g H_2O . — 0.1271 g Sbst.: 6.5 ccm N (19° , 744 mm). — 0.2189 g
Sbst.: 0.1447 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OAsN}$. Ber. C 51.5, H 3.43, N 6.01, As 32.1.
Gef. » 51.36, » 3.36, » 5.92, 5.85, » 31.93.

¹⁾ A. 208, 9.