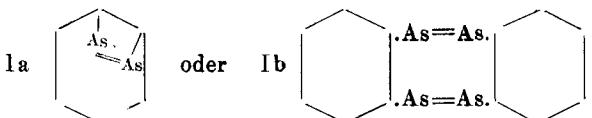


**65. H. Lieb und O. Wintersteiner: Aromatische Diarsinsäuren und deren Reduktionsprodukte (II. Mitteilung).**

[Aus d. Medizin.-chem. Institut d. Universität in Graz.]

(Eingegangen am 4. Mai 1922.)

In der ersten Mitteilung berichtete H. Lieb<sup>1)</sup> über die Darstellung der *p*- und *m*-Phenylendiarsinsäuren und deren Reduktion zu arsenobenzol-artigen Verbindungen von der Zusammensetzung  $C_6H_4As_2$  oder  $C_{12}H_8As_2$ . Während diese Reduktion damals durch phosphorige Säure erst im geschlossenen Rohr bei mehrstündigem Erhitzen auf 210—220° erzielt werden konnte, gelang uns diese später ganz glatt und einfach durch kurzes Kochen der Diarsinsäuren mit unterphosphoriger Säure im offenen Gefäß. Auch die *o*-Phenylendiarsinsäure, dargestellt nach den Angaben von L. Kalb<sup>2)</sup>, ließ sich mit unterphosphoriger Säure quantitativ in die analoge Arsenoverbindung folgender Struktur reduzieren:



Die auf diesem Wege erhaltenen Reduktionsprodukte sind hellgelbe, amorphe Pulver, die sich an der Luft bald oxydieren, was sich äußerlich schon dadurch bemerkbar macht, daß die oberflächlichen Schichten farblos werden. Da sie in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich sind, ihr Molekulargewicht also nicht ermittelt werden konnte, suchten wir in weiteren Versuchen durch Einführung von Substituenten in den Benzolkern zu löslichen Produkten zu gelangen.

Zu diesem Zwecke wählten wir als erstes Ausgangsmittel das *o*-Nitranilin, das sich nach E. Mameli<sup>3)</sup> durch Zusammenschmelzen mit Arsensäure sehr leicht und mit guter Ausbeute in die [3-Nitro-4-amino-phenyl-1]-arsinsäure überführen läßt. Als Nebenprodukt entsteht dabei die Bis-[nitro-3-amino-4-phenyl-1]-arsinsäure,  $[(NO_2)(NH_2)C_6H_3]_2AsO \cdot OH$ . Diese Säure wird in der Arbeit von Mameli nicht erwähnt, wurde aber im Jahre 1919 von R. G. Fargher<sup>4)</sup> auf anderem Wege erhalten.

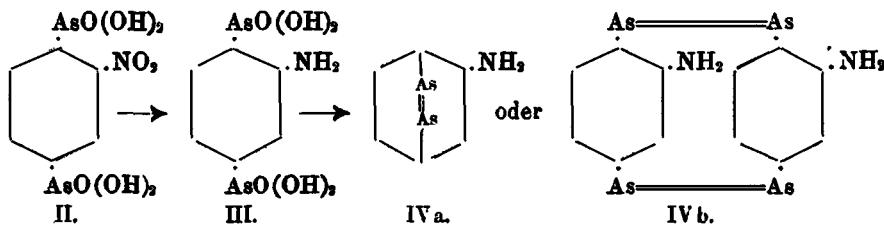
Indem wir die [Nitro-amino-phenyl]-arsinsäure diazotierten — die Angabe Mamelis<sup>5)</sup>, daß sie nicht diazotierbar sei, ist, wie schon J. Benda<sup>6)</sup> festgestellt hat, unrichtig — und bei schwach saurer Reaktion mit arseniger Säure kupplten, erhielten wir in guter Ausbeute (rd. 70% d. Th.) die [2(3)-Nitro-phenyl-1.4]-diarsinsäure (II), die aus Wasser in farblosen Prismen krystallisiert. Diese konnten wir nun entweder stufenweise oder durch energische Reduktionsmittel sogleich total reduzieren. Die stufenweise Reduktion führte über die Amino-diarsinsäure, das Amino-arsenoxyd, schließlich zur Amino-arsenoverbindung, die totale Reduktion mit unterphosphoriger Säure sofort zur Amino-arsenoverbindung.

<sup>1)</sup> B. 54, 1511 [1921]. <sup>2)</sup> A. 423, 72 [1921].

<sup>3)</sup> C. 1909, II, 1856; nach Boll. Chim. Farm. 48, 682.

<sup>4)</sup> C. 1920, I 826; Soc. 115, 982 [1919]. <sup>5)</sup> I. c. <sup>6)</sup> B. 44, 3578 [1911].

Die Reduktion der Nitro-diarsinsäure zur [2(3)-Amino-phenyl-1,4]-diarsinsäure (III) wurde in methylalkoholischer Lösung oder Suspension mit Natrium-amalgam vorgenommen. In reinstem Zustande bildet die Amino-diarsinsäure farblose, aus Wasser krystallisierende, prismatische Säulen. Doch sind die letzten Spuren eines braunen Farbstoffes nur sehr schwer zu entfernen. Unter der reduzierenden Wirkung des Natriumhydrosulfits in alkalischer Lösung erhielten wir, je nach der Dauer der Einwirkung, alkali-lösliche oder alkali-unlösliche gelbe Produkte, ebenso durch kurze Behandlung mit unterphosphoriger Säure ein alkali-unlösliches gelbes Produkt; ihre Reindarstellung und Aufklärung gelang jedoch noch nicht vollständig. Offenbar liegen Oxyde der Amino-diarsinsäure vor. Erhitzt man die Nitro- oder Amino-phenyl-diarsinsäure mit überschüssiger unterphosphoriger Säure im kochenden Wasserbade während 1 Stde., so tritt totale Reduktion zur Amino-arsenoverbindung (IV a, b) ein. Sie bildet im reinen Zustande ein gelbrotes bis rotblaues, amorphes Pulver, das ebenfalls in den gebräuchlichen Lösungsmitteln vollständig unlöslich ist. Die Aminogruppe bewirkt aber, daß das Produkt in sehr verd. Salzsäure löslich ist, wobei sich das Chlorhydrat bildet, welches auf Zusatz von überschüssiger Salzsäure als rotgelbes Pulver ausfällt. Es besteht also bei dieser Verbindung wenigstens die Möglichkeit, durch Umfüllen eine weitere Reinigung vorzunehmen. Die Molekulargewichts-Bestimmung ist jedoch auch hier wegen der praktischen Unlöslichkeit der Verbindung nicht durchführbar, weshalb wir noch nicht entscheiden konnten, ob das der Formel IV a entsprechende monomere 2-Amino-p-arsenophenylen oder das der Formel IV b entsprechende 2,2'-Diamino-p-diarsenobenzol vorliegt.



Sowohl die freie Base, wie auch das daraus darstellbare wasserlösliche Chlorhydrat werden schon durch den Luftsauerstoff langsam oxydiert. Salpetersäure oder Wasserstoffsuperoxyd spalten sie rasch wieder auf, wobei sich Amino-phenyl-diarsinsäure bildet; dabei entstehen auch in Säure unlösliche Zwischenprodukte, die wahrscheinlich mit den bei der stufenweisen Reduktion mit unterphosphoriger Säure entstehenden Zwischenprodukten identisch sind.

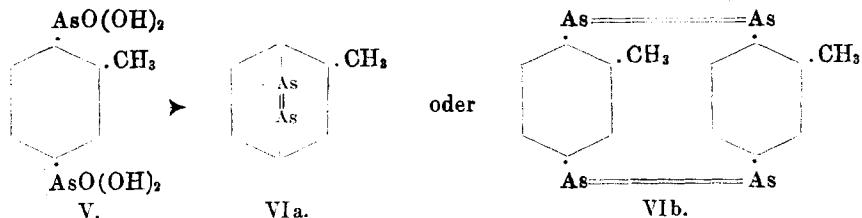
Hr. Prof. Giemsa hatte durch freundliche Vermittlung der Firma C. F. Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, die Liebenswürdigkeit, die biochemische Untersuchung zweier der vorgenannten Präparate durchzuführen, da die Vermutung nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen war, daß ihnen vielleicht wertvolle Wirkungen im Tierkörper eigen sind.

Das eine Ergebnis lautet: »Inzwischen habe ich die o-Amino-p-diarsinsäure (III) und das entsprechende Arsenobenzol (IV) bei Nagami und Recurrens geprüft. Leider war irgend eine Einwirkung der beiden Verbindungen auf diese Parasiten selbst bei höchsten Dosen nicht zu konstatieren. Dabei wirkt die Arsin-

säure trotz des sehr hohen Arsengehaltes auffallend wenig toxisch (Dosis tolerata 0.7 ccm einer 2-proz. Lösung), während die Arsenoverbindung hoch toxisch ist (Dosis tolerata 0.1 ccm einer 0.25-proz. Lösung).«

Das spätere Ergebnis lautet: »Vor einigen Tagen kam die Prüfung der zuletzt übersandten Proben (Arsenobenzol-Chlorhydrat) zum Abschluß. Die Versuche, die an Recurrens- und Trypanosomen-Mäusen (Tryp. brucei) angestellt wurden, haben auch dieses Mal ein völlig negatives Resultat gezeigt, wobei bemerk sei, daß auch die Toxizität die gleiche war wie die des zuerst eingesandten Präparates.«

Weitere Versuche haben die Darstellung von [Methyl-, Oxy- und Chlor-phenylen]-diarsinsäuren, sowie von isomeren [Nitro- und Amino-phenylen]-diarsinsäuren zum Ziele. Von diesen Verbindungen haben wir bisher eine [Methyl-phenyl]-diarsinsäure dargestellt und der totalen Reduktion unterworfen. Diese Versuche wurden gemeinsam mit Hrn. H. Ploth durchgeführt. Als Ausgangsmaterial diente das *o*-Tolidin, das sich durch Zusammenschmelzen mit Arsensäure nach L. Benda<sup>1)</sup>, sowie nach O. und R. Adler<sup>2)</sup> in die [ $\beta$ (*3*-Methyl-4-amino-phenyl-1)-arsinsäure (*o*-Tolidin-arsinsäure)] überführen läßt. Durch Diazotieren dieser Aminosäure und Kuppeln des gebildeten Diazoniumsalzes mit Natriumarsenit-Lösung wurde in allerdings bisher schlechter Ausbeute die [ $\beta$ (*3*-Methyl-phenyl-1,4)-diarsinsäure (V)] erhalten, die aus Wasser in farblosen, schuppenförmigen Blättchen krystallisiert und sich beim Erhitzen über 330° unter Verpuffen zersetzt. Von dieser Säure wurde das krystallisierte, neutrale Natrium- und ein saures Bariumsalz dargestellt. Durch Behandeln mit Schwefelwasserstoff entstand das Methyl-*p*-phenylen-diarsinsulfid,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{AsS})_2$ . Die totale Reduktion der Diarsinsäure wurde hier noch mit phosphoriger Säure durch mehrstündigiges Erhitzen im geschlossenen Rohr auf 190° vorgenommen. Dabei entstand, wie aus den nicht substituierten Diarsinsäuren, ein gelbes, amorphes Produkt, welches weder in Wasser noch in Säuren und Laugen, noch in organischen Lösungsmitteln löslich ist, durch Oxydationsmittel wie Salpetersäure und Wasserstoffsperoxyd aber wieder zur Diarsinsäure aufoxidiert wird. Die Analysen machen es auch in diesem Falle höchst wahrscheinlich, daß das der Formel VIa entsprechende monomere Methyl-*p*-arsenophenyl oder das der Formel VIb entsprechende dimere 2,2'-Dimethyl-*p*-diarsenobenzol vorliegt. Der endgültige Strukturbeweis ist wegen der Undurchführbarkeit einer Molekulargewichts-Bestimmung gegenwärtig nicht zu erbringen.



Diese Untersuchungen erfreuten sich der Unterstützung durch die Notgemeinschaft österreichischer Wissenschaft von seiten der Emergency Society for German and Austrian Science and Art.

<sup>1)</sup> B. 41, 2367 [1908].

<sup>2)</sup> B. 41, 931 [1908].

## Beschreibung der Versuche.

### Darstellung des

*p*-Arsenophenylens oder *p*-Diarsenobenzols (Ia bzw. b).

1.5 g *o*-Phenyldiarsinsäure werden mit überschüssiger unterphosphoriger Säure von der Dichte 1.28 gut verröhrt und sofort erst im siedenden Wasserbade  $\frac{1}{4}$  Stde. digeriert und dann über offener Flamme aufgekocht. Dabei scheidet sich der gesuchte Körper als eigelber, flockiger, amorpher Niederschlag ab. Wegen seiner praktischen Unlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln konnte er nur durch erschöpfendes Auskochen mit Salzsäure und Wasser und schließliches Waschen mit Alkohol gereinigt werden. Ausbeute 0.9 g. Für die Analyse wird die Substanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

4.276 mg Sbst.: 0.041 mg Asche, 4.97 mg CO<sub>2</sub>, 0.75 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>As<sub>2</sub> (225.95) oder C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>As<sub>4</sub> (451.90). Ber. C 31.86, H 1.79, As 66.35.  
Gef. » 32.01, » 1.98, » —

### Darstellung der [3-Nitro-4-amino-phenyl-1]-arsinsäure.

Obwohl diese Arsinsäure schon von E. Mameli<sup>1)</sup> dargestellt und auch schon von Bertheim<sup>2)</sup> auf anderem Wege gewonnen wurde, wollen wir unsere Arbeitsbedingungen doch genau schildern, da sich dabei als Nebenprodukt eine sekundäre Arsinsäure bildet, die Bis-[3-nitro-4-amino-phenyl-1]-arsinsäure, welche in der Arbeit von Mameli nicht erwähnt wird.

14 g (0.1 Mol.) reines *o*-Nitranilin werden mit 14 g (0.1 Mol.) Arsensäure verrieben und in einem weiten Reagensglas rasch auf 210° erhitzt, dann die Temperatur auf etwa 205° erniedrigt und unter fortwährendem Rühren 20 Min. weitererhitzt. Die Schmelze gießt man noch heiß in eine Lösung von 10 g Soda in 100 ccm Wasser, läßt erkalten, saugt von dem nicht in Reaktion getretenen Nitranilin ab und säuert das rotgelbe Filtrat mit konz. Salzsäure bis zur deutlichen Kongo-Reaktion an. Es fällt zunächst die schwerer lösliche sekundäre Säure in gelbbraunen Flocken aus. Zur Trennung von der primären Säure benutzt man aber besser ihre äußerst geringe Löslichkeit in heißem Wasser. Nach 12-stündigem Stehen hat sich die Hauptmenge der primären Säure feinkristallinisch abgeschieden und wird zusammen mit der sekundären Säure abgesaugt. Mit einem großen Überschuß von Wasser bringt man die primäre Säure in Lösung, filtriert von der nicht gelösten sekundären Säure ab, behandelt das Filtrat mit etwas Tierkohle und läßt wieder 12 Stdn. zur Krystallisation stehen. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser erzielt man vollständige Trennung der beiden Säuren. Die Ausbeute beträgt 12–14 g des Gemisches beider Säuren, der Anteil an sekundärer Säure etwa 1–1.5 g. Dazu ist aber zu bemerken, daß man den größten Teil des nicht in Reaktion getretenen Nitranilins zurückgewinnen kann.

### Bis-[3-nitro-4-amino-phenyl-1]-arsinsäure.

Das beim Umkrystallisieren der rohen primären Säure zurückbleibende braungelbe Pulver wird in einer reichlichen Menge heißen Methylalkohols gelöst, wobei eine geringe Menge eines braunen Produktes ungelöst bleibt. Beim Erkalten scheidet sich die Säure in rhombischen Täfelchen ab, die nach abermaligem Umkrystallisieren analysenrein sind. Die Säure ist in Wasser und Äthylalkohol fast unlöslich, in Methylalkohol ziemlich schwer löslich und löst sich in heißem Eisessig mit dunklerter Farbe.

<sup>1)</sup> C. 1909, II 1856.

<sup>2)</sup> B. 44, 3092 [1911].

5.183 mg Sbst.: 7.215 mg CO<sub>2</sub>, 1.375 mg H<sub>2</sub>O. — 2.942 mg Sbst.: 0.384 ccm N (22°, 730 mm). — 8.717 mg Sbst.: 3.55 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.  
 $C_{12}H_{11}O_6N_4As$  (342.1). Ber. C 27.70, H 2.90, N 14.66, As 19.62.  
 Gef. » 27.97, » 2.97, » 14.51, » 19.66.

[2(3)-Nitro-phenylen-1.4]-diarsinsäure (II).

12 g [3-Nitro-4-amino-phenyl-1]-arsinsäure wurden in 13.8 ccm 5-n. Natronlauge und 50 ccm Wasser gelöst (zur Bildung des primären Natriumsalzes sind 9 ccm Lauge erforderlich) und mit 47 ccm 1/1-n. Natriumnitrit-Lösung gemischt. Dieses Lösungsgemisch wurde zu 60 ccm 5-n. Schwefelsäure, die auf —6° abgekühlt war, in etwa 30 Min. tropfenweise zugesetzt und dabei die Temperatur gegen das Ende der Diazotierung auf —1° erhöht, da sich das Diazoniumsalz sonst als dicker Krystallbrei ausscheidet und die Verteilung der zufließenden Lösung behindert. Nach Beendigung der Diazotierung wurde wieder auf —5° abgekühlt, mit 27 ccm 5-n. Natronlauge und 50 ccm Wasser allmählich abgestumpft und nun 26 ccm alkalische Natriumarsenit-Lösung<sup>1)</sup>, die vorher mit 30 ccm Wasser verdünnt und mit 2.4 ccm 5-n. Schwefelsäure versetzt worden war, gleichzeitig mit etwa 1 ccm 10-proz. ammoniakalischer Kupfersulfat-Lösung in einem Guß zugegeben. Unter starker Stickstoff-Entwicklung färbte sich die Lösung rotbraun. Die Reaktion war noch lackmus-sauer. Nach 4-stündigem Stehen wurde von geringen Mengen eines amorphen, schwarzbraunen, alkalilöslichen und durch Säuren fällbaren Produktes abfiltriert, das Filtrat mit Tierkohle gekocht und dann auf 120 ccm eingeengt. Nach dem Erkalten krystallisiert der größere Teil der Diarsinsäure, noch etwas verunreinigt durch Natriumsulfat, aus und wird abgesaugt. Aus der Mutterlauge gewinnt man einen weiteren Teil der Säure, indem man sie mit einer konz. Lösung von Zinkacetat versetzt, wodurch sich das Zinksalz der Nitro-diarsinsäure als gelbweisser, voluminöser Niederschlag abscheidet. Nach einiger Zeit wird das Zinksalz abgesaugt und mit starker Salzsäure unter gutem Umrühren zerlegt. Die freie Säure scheidet sich schon nach einigen Minuten als gelbweißes Krystallpulver ab. Ist jedoch die Mutterlauge durch Farbstoffe stark gefärbt, so wird die Ausfällung verzögert. Bei sehr starker Färbung und Verunreinigung der Lösung lässt sich die Diarsinsäure über das Zinksalz überhaupt nicht isolieren. In solchen Fällen muß mit Tierkohle solange gekocht werden, bis die Farbe der Lösung gelb ist. Die rohe Säure, welche noch geringe Mengen eines in Wasser leicht löslichen amorphen, weißen Körpers enthält, wird aus Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert. Sie krystallisiert in beiderseits zugespitzten, farblosen, doppelbrechenden Prismen. Beim Erhitzen zersetzt sie sich bei 239—243° unter Gasentwicklung. Sie ist in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser mäßig löslich, wenig löslich in heißem Methyl- und Äthylalkohol, unlöslich in Aceton, Äther, Benzol, Eisessig. Die Ausbeute beträgt rd. 70% der Theorie.

5.609 mg Sbst.: 4.03 mg CO<sub>2</sub>, 0.89 mg H<sub>2</sub>O. — 4.747 mg Sbst.: 0.171 ccm N (23°, 730 mm). — 15.092 mg Sbst.: 12.58 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.

$C_6H_7O_8NAs_2$  (370.98). Ber. C 19.41, H 1.90, N 3.77, As 40.41.  
 Gef. » 19.60, » 1.78, » 3.99, » 40.24.

<sup>1)</sup> Die Arsenit-Lösung wurde nach H. Schmidt, A. 421, 168 [1920], bereitet.

Bei den Versuchen, das Natriumsalz nach der gewöhnlichen Methode durch Lösen in einem kleinen Überschuß von Naftonlauge oder Soda und Zusatz von Äthylalkohol bis zur beginnenden Trübung oder umgekehrt durch Eingießen der schwach alkalischen Lösung in den Alkohol darzustellen, entstand immer ein gelbes Öl, was schon darauf hindeutet, daß das Natriumsalz zerfließlich sein dürfte. In krystallisiertem Zustande konnte es jedoch in der Weise erhalten werden, daß zur schwach alkalischen, wäßrigen Lösung zuerst Methylalkohol im Überschuß zugesetzt wurde, wobei keine Fällung entstand. Auf weiteren Zusatz von Äthylalkohol bis zur deutlichen Trübung schieden sich nach mehrstündigem Stehen wohlausgebildete, farblose Krystallnadeln aus, die an der Luft zerflossen.

[2(3)-Amino-phenylen-1.4]-diarsinsäure (III).

5 g feinzerriebene [2-Nitro-phenylen-1.4]-diarsinsäure werden mit 200 ccm Methylalkohol aufgekocht. Dabei geht nur ein kleiner Teil der Säure in Lösung, während der größere Teil ungelöst suspendiert bleibt. Nach dem Abkühlen werden 100 g 4-proz. Natrium-amalgam (das ist das Doppelte der berechneten Menge) zugesetzt und auf dem Wasserbade so lange auf 40—50° erwärmt, bis das Amalgam verbraucht ist (10—14 Stdn.), hierauf der Methylalkohol abdestilliert und der Rückstand mit 100 ccm Wasser aufgenommen. Nach der Trennung vom Quecksilber im Scheidetrichter säuert man die stark alkalische Flüssigkeit mit konz. Salzsäure bis zur deutlichen Kongo-Reaktion an, kocht mit Tierkohle, filtriert und engt das Filtrat auf etwa 60 ccm ein. Die Hauptmenge der Amino-diarsinsäure fällt als gelbrotes Krystallpulver, vermengt mit etwas Kochsalz, aus. Aus der Mutterlauge läßt sich noch etwas Säure isolieren, indem man mit Natriumacetat die überschüssige Salzsäure abstumpft und konz. Zinkacetat-Lösung bis zur vollständigen Fällung der Säure zusetzt. Nach dem Absaugen zerlegt man das Zinksalz mit wenig konz. Salzsäure und läßt längere Zeit stehen. Es ist dabei nicht notwendig, gerade bis zur schwachen Kongo-Reaktion zu neutralisieren, wie dies bei der Isolierung von Amino-monoarsinsäuren beachtet werden muß, um die Bildung löslicher Chlorhydrate zu vermeiden, vielmehr beschleunigt ein kleiner Salzsäure-Überschuß das Ausfallen der Amino-diarsinsäure. Zur weiteren Reinigung krystallisiert man aus Wasser mit Tierkohle um oder fällt aus alkalischer Lösung in kleinem Volumen mit Salzsäure. Vollkommen farblos ist die Säure sehr schwer zu erhalten; meist bleibt sie trotz Anwendung von Tierkohle noch schwach rötlichgelb gefärbt. Sie krystallisiert aus Wasser in langen, abgeschrägten Prismen, ist in kaltem Wasser mäßig, in heißem Wasser leicht löslich, in kaltem 96-proz. Alkohol schwer, in heißem leicht löslich, unlöslich in Aceton, Äther, Benzol, Essigester, schwer löslich in kaltem, mäßig in heißem Eisessig. Die Ausbeute beträgt 85—90° der Theorie.

3.825 mg Sbst.: 2.98 mg CO<sub>2</sub>, 0.92 mg H<sub>2</sub>O. — 4.790 mg Sbst.: 0.171 ccm N (19°, 720 mm). — 8.663 mg Sbst.: 7.98 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>6</sub>NAs<sub>2</sub> (341.0). Ber. C 21.17, H 2.67, N 4.12, As 44.08.  
Gef. » 21.25, » 2.69, » 3.95, » 44.47.

Bei den Versuchen, das Natriumsalz darzustellen, treten dieselben Erscheinungen auf, wie bei der Nitro-diarsinsäure.

Amino-p-arsenophenylen  
oder Diamino-p-diarsenobenzol (IVa bzw. IVb).

1 g feingepulverte [2-Nitro-phenylen-1.4]-diarsinsäure wird mit einem großen Überschuß (5—7 ccm) unterphosphoriger Säure von

der Dichte 1.28 übergossen. Bei gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade färbt sich das Gemisch plötzlich dunkel und erstarrt unter starker Wärmeentwicklung und Entweichen von Phosphorwasserstoff zu einem gelbbraunen Brei. Auf weiteren Zusatz einer geringen Menge unterphosphoriger Säure wird so lange im kochenden Wasserbade digeriert, bis eine dickflüssige, dunkelrote Lösung entstanden ist. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird filtriert und das Filtrat mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, wodurch die Arsenobase als rotgelber, voluminöser Niederschlag gefällt und die darüber entstehende Flüssigkeit farblos wird. Nach dem Absaugen und gründlichen Auswaschen des Niederschlages suspendiert man ihn in 20 ccm Wasser und setzt soviel verd. Salzsäure zu, als eben zur Lösung notwendig ist. Überschüssige Salzsäure fällt das Chlorhydrat aus. Aus der Lösung wird die Base durch 1—2 ccm 5-proz. Natronlauge wieder gefällt, auf einem Hartfilter abgesaugt und in der Weise gründlich ausgewaschen, daß man den Niederschlag in eine Schale abklatscht, mit Wasser gut durchröhrt, wieder absaugt und diese Reinigung mehrmals wiederholt. Schließlich wird der Niederschlag auf dem Filter mit Alkohol gewaschen und dann im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Um die Möglichkeit der Oxydation der Substanz völlig auszuschließen, füllten wir den Exsiccator nach einmaligem Evakuieren mit Wasserstoffgas und evakuierten abermals.

Die Aminobase ist ein ockergelbes bis braunrotes, amorphes Pulver, das sich bei 205° dunkel färbt, bei 217—220° allmählich erweicht und zu einer dunklen Flüssigkeit zusammenschmilzt. Sie ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Äther, Aceton, Chloroform, Toluol unlöslich, in Pyridin spurenweise löslich, in kochendem Amylalkohol jedoch unter Entfärbung löslich (Oxydation?). In ganz verd. Salzsäure ist sie leicht löslich und fällt bei stärkerer Salzsäure-Konzentration als Chlorhydrat wieder aus. In verd. Schwefelsäure löst sie sich kaum, in konz. mit dunkelroter Farbe.

Die Analysenprobe enthielt noch 0.7—0.8% Asche. Die analytischen Ergebnisse sind auf aschefreie Substanz bezogen.

4.352 mg Sbst.: 0.037 mg Asche, 4.70 mg CO<sub>2</sub>, 0.97 mg H<sub>2</sub>O. — 4.250 mg Sbst.: 0.226 ccm N (18°, 720 mm). — 10.047 mg Sbst.: 12.78 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NAs<sub>2</sub> (240.07) oder C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>As<sub>4</sub> (481.94). Ber. C 29.88, H 2.09, N 5.81, As 62.21.  
Gef. » 29.71, » 2.52, » 5.95, » 61.90.

Zur Darstellung des Chlorhydrates wird die Base in sehr verd. Salzsäure gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit dem 4-fachen Volumen konz. Salzsäure versetzt. Dabei fällt das Chlorhydrat als amorpher, ziegelroter Niederschlag aus, der auf ein Hartfilter abgesaugt, mit verd. Salzsäure und schließlich mit Alkohol gewaschen wird, um hierauf in derselben Weise getrocknet zu werden wie die freie Base. Beim Erhitzen über 220° zersetzt es sich allmählich unter Dunkelfärbung.

Das Chlorhydrat der Amino-arsenobase ist nach dem Trocknen nur bei Gegenwart von Spuren von Salzsäure wasserlöslich. Zur Herstellung der Lösung verfährt man am besten so, daß man 0.1 g trockne Substanz in 5 ccm Wasser suspendiert und durch Zusatz von 5 ccm  $\frac{n}{10}$ -Salzsäure in Lösung bringt. Nun kann man die zugesetzte Salzsäure durch Zusatz der gleichen Menge  $\frac{n}{10}$ -Natronlauge neutralisieren, ohne daß sich ein Niederschlag bildet.

3.855 mg Sbst.: 3.65 mg CO<sub>2</sub>, 0.88 mg H<sub>2</sub>O. — 6.406 mg Sbst.: 0.303 ccm N (18°, 723 mm). — 4.719 mg Sbst.: 2.49 mg AgCl.

$C_6H_6NAs_2Cl$  oder  $C_{12}H_{12}N_2As_4Cl_2$ .  
 Ber. C 25.95, H 2.18, N 5.05, As 54.04, Cl 12.78.  
 Gef. » 25.82, » 2.55, » 5.28, » — » 13.05.

Die Wasserstoff-Werte sind zwar sowohl bei der Base wie auch beim Chlорhydrat durchwegs um etwa 0.5% zu hoch, doch dürfte dies darauf zurückzuführen sein, daß die Substanzen amorph sind und harträckig Spuren von Wasser zurückhalten.

### Darstellung der [2(3)-Methyl-phenylen-1.4]-diarsinsäure (V).

4 g [3-Methyl-4-amino-phenyl-1]-arsinsäure wurden in 13.8 ccm 5-n. Salzsäure und 35 ccm Wasser unter Erwärmung gelöst und zu der auf  $-2^{\circ}$  abgekühlten Lösung tropfenweise eine wäßrige Lösung von 1.4 g Natriumnitrit zugesetzt. Nach  $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen wurde die überschüssige Salzsäure mit 7 ccm 5-n. Kalilauge abgestumpft und gleich darauf 10.4 ccm Arsenit-Lösung zusammen mit 2 ccm ammoniakalischer Kupfersulfat-Lösung in einem Guß zugegeben, wobei starke Stickstoff-Entwicklung und gelbbraune Färbung der Lösung auftrat. Die Mengen Säure und Lauge sind so berechnet, daß die Flüssigkeit nach der Kupplung gerade schwach alkalisch reagierte. Nach 2—3-stündigem Stehen, wobei sich die Lösung noch dunkler färbte, wurde mit Salzsäure deutlich angesäuert und dabei in größerer Menge ein dunkelbraunes Nebenprodukt ausgefällt. Das Filtrat davon wurde mit Tierkohle gekocht und nach dem Filtern zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde 4-mal mit einem Gemisch von Methyl- und Äthylalkohol extrahiert, die alkoholischen Auszüge bis auf ein kleines Volumen eingeengt und dieses in eine Schale zur Krystallisation ausgegossen. Nach Abfiltrieren der zuerst ausgefallenen organischen Salze wurde weiter eingeengt. Die schmierige, dunkelbraune Flüssigkeit erstarrte nach eintätigigem Stehen zu einem Krystallbrei, der mit etwas Wasser angeführt und dann abgesaugt wurde. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser unter Verwendung von Tierkohle war die [Methyl-phenylen]-diarsinsäure analysenrein. Sie krystallisiert in farblosen, schuppenförmigen Blättchen und hat entsprechend dem Verhalten der einfachen Phenylensäuren keinen Schmelzpunkt, sondern wird beim Erhitzen über  $280^{\circ}$  dunkel, um sich über  $330^{\circ}$  unter Verpuffen zu zersetzen. In reinem Zustand ist sie sowohl in kaltem, wie in heißem Wasser schwer löslich und auch in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln nicht oder nur wenig löslich. Geringe Mengen von braunen, organischen Nebenprodukten, wie auch von anorganischen Salzen erhöhen die Löslichkeit beträchtlich. Durch Erhitzen der Rohsäure mit Magnesia-Mixtur in schwach ammoniakalischer Lösung, wobei ihr Magnesiumsalz als weißer, amorpher Niederschlag ausfällt, gelingt es ebenfalls leicht, die anorganischen Beimengungen zu entfernen. Ausbeute 1 g reine Säure.

5.309 mg Sbst.: 4.834 mg  $CO_2$ , 1.45 mg  $H_2O$ . — 7.625 mg Sbst.: 6.975 mg  $Mg_2As_2O_7$ .  
 $C_7H_{10}O_6As_2$  (340.0). Ber. C 24.71, H 2.97, As 44.09.  
 Gef. » 24.83, » 3.05, » 44.00.

Das Natriumsalz fällt aus der mit Lauge oder Soda schwach alkalisch gemachten Lösung auf Zusatz von Äthylalkohol ölig aus. Trennt man das Öl im Scheide-trichter ab, löst es in Wasser und engt ein, so krystallisiert das Tetra-natriumsalz mit 9 Mol. Wasser. Löst man die Säure in Barytwasser, so erhält man beim Aufkochen der Lösung eine amorphe Fällung des sauren Bariumsalzes.

10.184 mg Sbst.: 5.017 mg Ba SO<sub>4</sub>, 6.629 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.  
 $C_7H_8O_6As_2Ba$ . Ber. As 31.54, Ba 28.90.  
 Gef. » 31.35, » 28.99.

Wurde in die heiße wäßrige Lösung der Diarsinsäure unter Erwärmung auf dem Wasserbade 2 Stdn. Schwefelwasserstoff eingeleitet, so entstand ein blaßgelber, flockiger Niederschlag des [Methyl-p-phenylen]-diarsinsulfids. Nach dem Absaugen des Niederschlages wurde in Ammoniak gelöst und mit verd. Salzsäure das Sulfid wieder ausgefällt und das Umfällen wiederholt. Das Diarsinsulfid war in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich und konnte daher nicht krystallisiert erhalten werden.

Für die Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

9.048 mg Sbst.: 13.98 mg Ba SO<sub>4</sub>, 9.203 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.  
 $C_7H_6S_2As_2$  (304.11). Ber. S 21.04, As 49.30.  
 Gef. » 21.22, » 49.10.

Für die totale Reduktion wurde die [Methyl-phenylen]-diarsinsäure in wenig verd. Natronlauge gelöst, mit etwas mehr als der berechneten Menge phosphoriger Säure versetzt und verschlossen im Hartglasrohr 3—4 Stdn. auf 190° erhitzt. Das Rohr war hernach von einem amorphen, eigelben bis orangegefärbten Niederschlag erfüllt, der nach gründlichem Behandeln mit Wasser, mit Lauge und mit Salzsäure schließlich auf einen Tonteller gestrichen wurde. Das Reduktionsprodukt (VI a, b) ist in allen Lösungsmitteln unlöslich, aber leicht oxydabel. Salpetersäure und Wasserstoffsperoxyd oxyderten es zur Diarsinsäure, die dabei allerdings nur in geringer Menge gewonnen werden konnte.

Für die Analyse wurde es im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

4.352 mg Sbst.: 0.769 mg Asche, 4.57 mg CO<sub>2</sub>, 0.86 mg H<sub>2</sub>O. — 10.258 mg Sbst.: 13.203 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. (Für die As-Bestimmung war die Substanz noch weiter gereinigt worden und dann fast aschefrei.)

$C_7H_6As_2$  (239.97) oder  $C_{14}H_{12}As_4$  (479.94). Ber. C 35.00, H 2.52, As 62.47  
 Gef. » 34.79, » 2.68, » 62.13.

## 56. Sigmund Fränkel, Otto Herschmann und Charlotte Tritt: Über Halogenderivate des Chinins.

[Aus d. Laborat. d. Ludwig-Spiegler-Stiftung in Wien.]

(Eingegangen am 25. November 1922.)

Es sind bereits zahlreiche Versuche unternommen worden, um vom Chinin zu anderen wirksamen Verbindungen zu gelangen. Es erschien uns wichtig, Verbindungen darzustellen, in denen entweder das sekundär-alkoholische Hydroxyl durch eine Aminogruppe ersetzt ist, oder eine Aminogruppe in den Vinylrest eintritt, so daß man im letzteren Falle im Chinin die charakteristische Gruppierung des Äthylamins, welches die sympathomimetischen Basen auszeichnet, erhält. Zu diesem Zwecke haben wir versucht, verschiedene Halogenderivate des Chinins darzustellen, und mit Ammoniak umzusetzen, welche im Folgenden beschrieben sind.

Vorerst haben wir das Chininchlorid, welches von Königs bereits dargestellt war, aber nach dessen Vorschrift nur in schlechter Ausbeute