

330. Erich Benary: Über einige arsen- und antimon-haltige Aminomethylen-derivate aus Oxymethylen-verbindungen.

(Eingegangen am 7. Oktober 1932.)

Das leichte Reaktionsvermögen von Oxymethylen-ketonen mit den Salzen von primären und sekundären Aminen schon in der Kälte bei Anwendung von deren Alkalosalzen unter Wasser-Austritt, insbesondere mit Anilin-Basen¹⁾, führte zu der Vermutung, daß sich die Vereinigung der Oxymethylen-verbindungen mit arsenhaltigen Anilin-Derivaten, z. B. auch mit der *p*-Amino-phenylarsinsäure, gleichfalls leicht vollziehen müßte. Ein derartiges Kuppelungsprodukt dieser Arsinsäure mit Oxymethylen-campher ist bereits beschrieben²⁾. Die Autoren erhielten es beim Erhitzen der freien Oxymethylen-verbindung mit dem Natriumsalz der *p*-Amino-phenylarsinsäure und geben an, daß dies der beste Weg zu seiner Gewinnung sei. Der Versuch lehrte aber, daß man einfacher zu dem gleichen Produkt gelangt, wenn man ohne Wärme-Zufuhr eine wäßrige Salzlösung des Oxymethylen-campfers mit einer Lösung von *p*-Amino-phenylarsinsäure in Mineralsäure, am einfachsten Salzsäure, zusammenbringt. Der Vorteil der Methode ist vor allem der, daß sie auf fast alle Oxymethylen-verbindungen ausdehnbar ist, auch solche, die in freier Form sehr wenig oder gar nicht beständig sind. Solche Stoffe konnten möglicherweise günstige Heilwirkungen im biologischen Versuch entfalten. Aus dem Grunde wurde eine ganze Reihe solcher Derivate untersucht, die sich von der *p*-Amino-phenylarsinsäure, 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure und vom Salvarsan als Arsen-Komponente ableiten.

Was die Art der Oxymethylen-verbindung anlangt, so ist das Verfahren nicht auf Ketone beschränkt, es gelingt z. B. auch mit Formyl-essigester. Handelt es sich um die Herstellung von Oxymethylen-derivaten, deren Beschaffung über die zugehörigen Athoxymethylen-verbindungen führt, wie beim Acetessigester oder Malonester, so kann man die gleichen Stoffe direkt aus den Athoxy-verbindungen herstellen, indem man sie in methylalkohol. Lösung mit der Arsinsäure erwärmt. Angewandt wurden zunächst die einfachsten aliphatischen und aromatischen Oxymethylen-ketone, wie Oxymethylen-aceton und -acetophenon, von anderen cyclischen Ketonen sodann α -Naphthyl-methyl-keton, sowie ein Pyridin- und zwei Chinolin-ketone. Hergestellt wurden ferner einige Derivate des Bis-oxymethylen-acetons, dessen Alkalosalze man nach Willstätter und Pummerer³⁾ leicht durch vorsichtige Aufspaltung des Pyrons mit Alkalilauge gewinnen kann. Bringt man eine so erhaltene Salzlösung mit der bimolekularen Menge z. B. von *p*-Amino-phenylarsinsäure in verd. Salzsäure zusammen, so gelangt man zu Diarsinsäuren vom Typus $\text{CO}(\text{CH}:\text{CH}.\text{NH}.\text{C}_6\text{H}_4.\text{AsO}_3\text{H}_2)_2$. Zu einer Diarsinsäure führt gleichfalls die Umsetzung mit dem Natriumsalz des *enol*-Glutacondialdehyds, $\text{CHO}.\text{CH}:\text{CH}.\text{CH}:\text{CH}.\text{ONa}$, das in diesem Zusammenhang zur Untersuchung herangezogen wurde. Man erhält es leicht bei Aufspaltung von Pyridin nach dem Verfahren von Baumgarten⁴⁾. Bei Kuppelung dieses Salzes mit *p*-Amino-phenylarsin-

¹⁾ B. 63, 1573 [1930]; vergl. B. 20, 2192 [1887].

²⁾ Rupe, Seiberth u. Kussmaul, Helv. chim. Acta 3, 88 [1920]; Dtsch. Reichs-Pat. 325640. ³⁾ B. 38, 1461 [1005]. ⁴⁾ B. 59, 1170 [1926].

säure gewinnt man gleichfalls eine Diarsinsäure: $\text{H}_2\text{O}_3\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$. Hier fällt sofort die freie Säure aus, während bei der Reaktion des Salzes mit salzaurem Anilin das Chlorhydrat der entsprechenden Verbindung erhalten wird⁵⁾.

Erwähnenswert ist — im Hinblick auf die Ähnlichkeit mit dem Tryparsamid — noch der Versuch, zu einer Arsinsäure $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$ zu gelangen. Da sich diese Säure nicht aus dem Formyl-essigester-Derivat herstellen ließ, sollte die Umwandlung des Nitrils $\text{CN} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$, in das Säure-amid angestrebt werden, eine Reaktion, die in letzter Phase scheiterte. Dieses Nitril ließ sich leicht aus dem Salzgemisch herstellen, das man bei Kondensation von Acetonitril mit Ameisensäure-ester in Gegenwart von Natriumäthylat erhält. Es war bisher nicht festgestellt, daß dabei tatsächlich das Salz des Formyl-essigsäurenitrils entsteht. Claisen hat dieses Salz auf anderem Wege, nämlich durch Aufspaltung von Isoxazol mit Natriumäthylat, gewonnen⁶⁾. Kuppelt man das rohe Natriumsalz in der üblichen Weise mit *p*-Amino-phenylarsinsäure, so scheidet sich das erwähnte Arsinsäure-nitril als schwer löslich aus. Nach seiner Menge zu urteilen, wären in dem Rohsalz ca. 7.5 % an Oxymethylen-acetonitril enthalten, wenn die Ausbeute bei der Kuppelungsreaktion quantitativ wäre. Wahrscheinlich ist der Gehalt in dem Salzgemisch also größer.

Was die Prüfung der Arsenverbindungen im Tierversuch anlangt, die sich auf Spirochäten und Trypanosomen erstreckte, so war die Wirkung außerordentlich wechselnd. Von den einfachsten Derivaten waren einige stark wirksam, bald besser gegenüber Spirochäten, bald gegenüber Trypanosomen, z. B. kam das Kuppelungsprodukt aus Salvarsan mit Formyl-essigester dem Neo-salvarsan an Wirkung nahe. Dagegen hatte eine Vergrößerung des Moleküls der angewandten Oxymethylen-verbindung einen ungünstigen Einfluß, wie sich an den Oxymethylen-derivaten der aromatischen und cyclischen Ketone zeigte, insbesondere wirkten die Derivate vom Typus des Malonesters, Acetessigesters und Acetyl-acetons, sowie der Diarsinsäuren aus Bis-oxymethylen-aceton und Glutaconaldehyd wenig oder gar nicht, die aus Methylen-4-acetyl-6-methoxy-chinolin hergestellten Präparate gleichfalls wenig. Das *p*-Amino-phenylarsinsäure-Derivat aus letzterem wurde auch bei Vogel-Malaria, jedoch mit negativem Erfolg, geprüft. Als unwirksam erwiesen sich auch zwei Antimonederivate, die hergestellt wurden. Es waren dies die Reaktionsprodukte aus Oxymethylen-aceton und Formyl-essigester mit *p*-Amino-phenylstibinsäure.

Beschreibung der Versuche.

Methylen-aceton-*p*-Amino-phenylarsinsäure,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$.

Zu einer Lösung von *p*-Amino-phenylarsinsäure in etwa der 8-fachen Menge Wasser, die etwas mehr als die äquivalente Menge Salzsäure enthält, läßt man bei Zimmer-Temperatur langsam eine konz. wäßrige Lösung der äquinolekularen Menge Oxymethylen-aceton-Natrium unter Umschütteln zufüßen. Aus der zunächst klaren, roten Lösung scheidet sich das

⁵⁾ A. 333, 316 [1904]; B. 57, 1626 [1924].

⁶⁾ B. 36, 3666 [1903].

Kuppelungsprodukt binnem kurzem als orangefarbener, mikro-krystallinischer Niederschlag ab. Man wäscht ihn mit wenig Wasser, dann mit Aceton aus. Im Schmelzröhren färbt sich die Substanz oberhalb 165° dunkel und zersetzt sich zwischen $172-174^{\circ}$.

0.2134 g Sbst.: 9.2 ccm N (18° , 754 mm). — $C_{10}H_{12}O_4NAs$. Ber. N 4.92. Gef. N 4.83.

Die Arsinsäure löst sich mäßig in kaltem Wasser, ziemlich in Alkohol, kaum in Aceton, Äther und Benzol. Alkohol. Eisenchlorid erzeugt eine blutrote Färbung. Verd. Natronlauge löst mit orangefarbener Farbe.

Methylen-[methyl-äthyl-keton]-p-Amino-phenylarsinsäure,
 $CH_3.CO.C(CH_3):CH.NH.C_6H_4.AsO_3H_2$,

entsteht analog, wenn man eine konz. wäßrige Lösung des Natriumsalzes, wie man es bei der Kondensation von Methyl-äthyl-keton und Ameisen-säure-ester mit Natriummetall unter Äther gewinnt, zu etwa der gleichen Menge *p*-Amino-phenylarsinsäure in salzsaurer Lösung zufüllen lässt. Es scheidet sich rasch ein orangefarbener Niederschlag ab, den man mit wenig Wasser und Aceton wäscht. Die Arsinsäure zersetzt sich im Capillarrohr gegen 220° unter Braunfärbung und Aufschäumen.

0.2542 g Sbst.: 9.8 ccm N (17° , 754 mm). — $C_{11}H_{14}O_4NAs$. Ber. N 4.70. Gef. N 4.42.

Die Säure ist wenig löslich in kaltem Wasser, leicht in Alkohol, kaum in Äther, Aceton und Benzol; Natronlauge löst mit orangefarbener Farbe. Mit Eisenchlorid gibt die alkohol. Lösung eine dunkelrote Färbung.

Methylen-[methyl-n-propyl-keton]-p-Amino-phenylarsinsäure, entsprechend aus dem Natriumsalz des Oxymethylen-[methyl-n-propyl-ketons]⁷⁾ erhältlich, fällt zunächst als dickes, rotbraunes Öl aus, das allmählich zu einer gelblichen, mikro-krystallinischen Masse erstarrt. Nach Waschen mit Aceton und dann Methylalkohol bildet die Säure ein gelbstichiges Pulver, das sich gegen 215° bräunt und gegen $225-230^{\circ}$ unter Schwarzfärbung zersetzt.

0.2980 g Sbst.: 7.9 ccm N (17° , 760 mm). — $C_{12}H_{16}O_4NAs$. Ber. N 4.41. Gef. N 4.39.

Die Arsinsäure löst sich wenig in kaltem Wasser, aus heißem scheidet sie sich in mikroskopischen kleinen Nadeln aus, in Alkohol, Äther und Aceton löst sie sich kaum.

Methylen-acetophenon-p-Amino-phenylarsinsäure, $C_6H_5.CO.CH:CH.NH.C_6H_4.AsO_3H_2$, fällt sofort als dicker, citronengelber Niederschlag aus, wenn man die wäßrige Lösung von Oxymethylen-acetophenon-Natrium in die salzsaurer Arsinsäure-Lösung einlaufen lässt. Aus Eisessig gewinnt man weiche Nadeln, die sich gegen 330° unter Schwarzfärbung zersetzen. Die Säure ist in Wasser nicht merklich löslich, kaum in Alkohol, Äther, Aceton, Benzol. Natronlauge löst mit orangefarbener Farbe.

0.1046 g Sbst.: 4.0 ccm N (18° , 744 mm). — $C_{13}H_{14}O_4NAs$. Ber. N 4.04. Gef. N 4.30.

Methylen-[methyl- α -naphthyl-keton]-p-Amino-phenylarsinsäure, aus Oxymethylen-[methyl- α -naphthyl-keton]-Natrium⁸⁾, fällt bei der Kuppelung sofort als citronengelber Niederschlag aus; mit Alkohol und Äther gewaschen, bildet sie ein hellgelbes Pulver, das sich gegen 280° unter Aufschäumen zersetzt.

⁷⁾ Benary, Meyer, Charisius, B. 59, 110 [1926].

⁸⁾ Benary, Meyer, Charisius, B. 59, 108 [1926].

Methylen - cyclohexanon - *p* - Amino - phenylarsinsäure entsteht als rasch ausfallende, gelbe Fällung, wenn man eine Lösung von Oxy-methylen-cyclohexanon in der erforderlichen Menge *n*-Natronlauge zu der salzauren Arsinsäure-Lösung fließen läßt. Mit Methylalkohol gewaschen, stellt sie ein hellgelbes Krystallmehl vor, das sich aus Amylalkohol umkrystallisieren läßt. Es ist kaum löslich in organischen Mitteln und zersetzt sich im Capillarrohr gegen 217—218° unter Dunkelfärbung.

0.2114 g Sbst.: 7.6 ccm N (17°, 758 mm). — C₁₃H₁₆O₄NaS. Ber. N 4.31. Gef. N 4.14.

Methylen-campher-*p*-Amino-phenylarsinsäure erhält man, wie vorher, beim Zutropfen einer Alkalisalz-Lösung von Oxymethylen-campher zu der salzauren Arsinsäure-Lösung. Es scheidet sich das Kuppelungsprodukt sofort als gelblicher Niederschlag ab, der bei kurzem Stehen völlig erstarrt. Mit Wasser, dann mit Aceton gewaschen, erwies er sich als identisch mit der bereits von Rupe⁹⁾ beschriebenen Arsinsäure.

Methylen-menthon - *p* - Amino - phenylarsinsäure, analog aus Oxymethylen-menthon, fällt als bald erstarrendes, gelbes Öl aus. Mit Wasser, dann mit Äther gewaschen, läßt sie sich aus Benzol, dem etwas Alkohol zugefügt wird, umkristallisieren. Die Säure C₁₆H₂₂O₄NaS bildet dann weiche, farblose Nadeln, die sich bei 176—178° unter Braunfärbung zersetzen. Sie ist sehr leicht löslich in Alkohol, wenig in Aceton und Benzol, nicht in Äther.

Methylen-aceton-3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure.

Die Umsetzungen mit der Oxy-amino-säure erfolgen entsprechend wie mit der *p*-Amino-phenylarsinsäure, nur ist wegen der schwereren Löslichkeit der Oxy-säure in verd. Salzsäure mehr von letzterer, etwa das Doppelte der äquivalenten Menge, in allen Fällen erforderlich. Beim Einlaufen einer konz. wäßrigen Lösung von Oxymethylen-aceton-Natrium in eine solche Lösung scheidet sich aus der orangefarbenen Lösung sofort ein orangegelber Niederschlag aus, der mit Methylalkohol und Äther gewaschen wurde. Die Arsinsäure färbt sich im Capillarrohr gegen 210° braun und verkohlt dann allmählich, ohne zu schmelzen. Sie ist wenig löslich in Wasser, nicht merklich in Aceton, Benzol und Äther.

Methylen-acetophenon - 3 - Amino - 4 - oxy-phenylarsinsäure, analog mit Oxymethylen-acetophenon-Natrium hergestellt, bildet ein citronengelbes Pulver, das sich im Capillarrohr gegen 235° bräunt und gegen 240° unter Schwarzfärbung und Aufschäumen zersetzt. Die Säure löst sich in Alkohol, Äther und Benzol nicht merklich.

Methylen-cyclohexanon - 3 - Amino - 4 - oxy-phenylarsinsäure, aus Oxymethylen-cyclohexanon. Die Säure bildet ein hellgelbes Pulver, das mit Methylalkohol gewaschen wurde. Sie färbt sich gegen 220° dunkel und schmilzt unter Schwarzfärbung und Zersetzung zwischen 230—235°.

Methylen-essigsäure-äthylester - *p* - Amino - phenyl-arsinsäure, C₂H₅OOC.CH:CH.NH.C₆H₄.AsO₃H₂.

Läßt man in der üblichen Weise eine wäßrige Lösung von Natrium-Formyl-essigester zu einer Lösung von *p*-Amino-phenylarsinsäure

⁹⁾ Helv. chim. Acta 3, 88 [1920].

in verd. Salzsäure einlaufen, so fällt das Kuppelungsprodukt sofort als orangegelber Niederschlag aus, den man mit Aceton auswäscht. Darin, sowie in Äther und Benzol, löst sich die Arsinsäure kaum, wenig in Alkohol; sie schmilzt gegen 168° unt. Zers.

0.2292 g Sbst.: 9.6 ccm N (17°, 750 mm). — C₁₁H₁₄O₄NAs. Ber. N 4.40. Gef. N 4.77.

Das entsprechende Derivat der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure bildet ein braungelbes Pulver. Analog sind die entsprechenden Propyl- und Amylester erhältlich.

Methylen-essigsäurenitril-*p*-Amino-phenylarsinsäure.

Ein Gemisch von Acetonitil und ameisensaurem Äthyl wurde in äquivalenten Mengen zu Natriumäthylat unter absol. Äther gegeben. Es scheidet sich dann allmählich ein dicker, weißer Salzbrei ab. Er wurde nach 12 Stdn. abgesaugt und mit Äther gewaschen; dann wurden 50 g des trocknen Salzes in wässriger Lösung zu einer solchen von 16 g *p*-Amino-phenylarsinsäure in verd. Salzsäure allmählich zufüßen gelassen. An Salzsäure wurde etwas mehr als die zur Zerlegung des Natriumsalzes erforderliche Menge verwandt. Aus der orangefarbenen Lösung fällt das Kuppelungsprodukt allmählich als mikro-krystallinisches, orangefarbenes Pulver aus. Es löst sich beträchtlich in Methylalkohol, kaum in Alkohol, Äther, Benzol und Aceton. Die Arsinsäure zersetzt sich im Capillarrohr unter Aufschäumen zwischen 210° und 230°.

0.1108 g Sbst.: 9.8 ccm N (20°, 758 mm). — C₉H₈O₃N₃As. Ber. N 10.26. Gef. N 10.94.

Um einem Irrtum vorzubeugen, wurde geprüft, ob nicht etwa Diacetonitril bzw. sein Natriumsalz, das ja in dem Salzgemisch enthalten sein dürfte, mit der Arsinsäure kuppelt. Dies ist jedoch nicht der Fall, wie ein Versuch mit reinem Diacetonitril lehrte.

Methylen-[2-methyl-5-acetyl-pyridin]-*p*-Amino-phenylarsinsäure, C₁₅H₁₆O₄N₃As,

gewinnt man aus dem Natriumsalz des 2-Methyl-5-[oxymethylen-acetyl]-pyridins¹⁰) bei der Reaktion mit *p*-Amino-phenylarsinsäure. Die Säure scheidet sich zunächst als klebrige braune Masse ab, die aber bald zu einem orangegelben, festen Produkt erstarrt. Mit Wasser, dann mit Äther gewaschen, stellt sie ein citronengelbes Pulver vor, das gegen 175° sintert und sich gegen 220° unter Aufschäumen zersetzt. In Alkohol und Eisessig ist sie wenig löslich, kaum in Äther, Aceton und Benzol, leicht dagegen in verd. Salzsäure und Sodalösung.

Methylen-[4-acetyl-6-methoxy-chinolin]-*p*-Amino-phenylarsinsäure.

Das erforderliche Chinolin-keton wurde aus Chininsäure-ester nach Rabe, Pasternack und Kindler¹¹) gewonnen. Wegen der Schwerlöslichkeit des Ketons in Äther wurde das äquimolekulare Gemisch von Keton mit Ameisensäure-ester in Benzol zu der molekularen Menge Natriumäthylat unter Benzol gegeben. Es findet rasch die Abscheidung eines bräunlichen Niederschlags statt, der nach 12 Stdn. abgesaugt, mit

¹⁰) Benary, Psille, B. 57, 833 [1924].

¹¹) B. 50, 149 [1917].

Benzol und Äther gewaschen wurde. Er besteht im wesentlichen aus dem Natriumsalz der Oxymethylen-verbindung. Bei Zugabe von Wasser geht fast alles in Lösung. Diese Lösung erzeugte beim Zulaufen zu der erforderlichen Menge *p*-Amino-phenylarsinsäure in verd. Salzsäure sofort eine dicke, orangegelbe Fällung. Sie wurde nach kurzem Stehen abgesaugt, mit Wasser, dann mit Methylalkohol und Äther gewaschen. Die Arsinsäure zersetzt sich gegen 265—266°; sie löst sich nicht merklich in Alkohol. Äther, Benzol, Aceton, wenig in Eisessig.

0.1002 g Sbst.: 5.5 ccm N (22°, 762 mm). — $C_{19}H_{17}O_3N_2As$. Ber. N 6.47. Gef. N 6.20.

Methylen - [4 - acetyl - 6 - methoxy-chinolin] - 3 - Amino - 4 - oxy-phenylarsinsäure wurde in entsprechender Weise hergestellt. Die Säure bildet, mit Alkohol gewaschen, ein rotbraunes Pulver, das sich gegen 205° zersetzt. Es löst sich kaum in Alkohol und Äther, dagegen leicht in Sodalösung und verd. Salzsäure.

0.1502 g Sbst.: 8.1 ccm N (22°, 756 mm). — $C_{19}H_{17}O_6N_2As$. Ber. N 6.26. Gef. N 6.04.

Methylen - [4 - acetyl - 2 - phenyl - chinolin] - *p* - Amino - phenyl-arsinsäure.

4-Acetyl-2-phenyl-chinolin¹²⁾ wurde wie vorstehend, mit Ameisensäure-ester in Benzol kondensiert. Nach dem Zusammengießen der Natriumsalz-Lösung der Oxymethylen-verbindung mit der Arsinsäure-Lösung schied sich allmählich ein rotgelber Niederschlag aus, der mit Wasser, dann mit Aceton und Äther gewaschen wurde. Das orangerote Pulver zersetzte sich im Schmelzröhren gegen 185°. Die Säure löst sich leicht in Alkohol und Holzgeist, kaum in Aceton und Äther.

0.1116 g Sbst.: 5.7 ccm N (22°, 760 mm). — $C_{24}H_{19}O_4N_2As$. Ber. N 5.85. Gef. N 5.76.

Methylen - [malonsäure - äthylester] - *p* - Amino - phenylarsinsäure.

Kocht man Äthoxymethylen-malonsäureester mit der gleichen Menge *p*-Amino-phenylarsinsäure in methylalkohol. Lösung 2 Stdn., so scheidet sich beim Erkalten das Kuppelungsprodukt als weiße Masse ab. Sie wurde in Sodalösung aufgenommen und mit überschüssiger verd. Salzsäure wieder gefällt, worin sie sich nicht löst. So gereinigt, bildet die Säure feine, mikroskopisch kleine Nadeln, die sich gegen 270° unter Schwarzfärbung zersetzen. In Alkohol löst sie sich ziemlich leicht, kaum in Wasser.

0.1724 g Sbst.: 5.6 ccm N (21°, 760 mm). — $C_{14}H_{18}O_7NAs$. Ber. N 3.61. Gef. N 3.68.

Methylen - [acetessigsäure-äthylester] - *p* - Amino - phenylarsinsäure.

Läßt man eine mit Alkali neutralisierte Lösung von Oxymethylen-acetessigester zu einer salzauren *p*-Amino-phenylarsinsäure-Lösung zulaufen, so fällt sofort das Reaktionsprodukt als weißer, voluminöser Niederschlag aus. Er besteht aus mikroskopisch kleinen, derben, sternförmig verwachsenen Spießen oder 4-seitigen Tafeln, die sich gegen 260° bräunen und gegen 270—280° unter Dunkelbraunfärbung zersetzen. Die Säure löst sich wenig in kaltem Alkohol, leichter in heißem, kaum in Äther, Aceton

¹²⁾ vergl. C. 1928, II 941.

und Benzol. Man kann sie auch aus der Äthoxymethylen-verbindung, wie beim Malonester beschrieben, gewinnen.

0.1864 g Sbst.: 6.0 ccm N (18°, 772 mm). — C₁₃H₁₆O₆NAs. Ber. N 3.92. Gef. N 3.76.

Methylen-[acetyl-aceton]-p-Amino-phenylarsinsäure.

Äthoxymethylen-acetylacetone und *p*-Amino-phenylarsinsäure reagieren in methylalkohol. Lösung schon beim Zusammengießen äquivalenter Mengen unter Selbsterwärmung. Man kocht kurze Zeit. Die nach dem Erkalten ausgeschiedene weiße Masse wurde aus soda-alkalischer Lösung mit Salzsäure gefällt und mit Methylalkohol gewaschen. Die Säure wird gegen 235° braun und zerstetzt sich gegen 245—250° unter Schwarzfärbung. Sie löst sich kaum in Alkohol, Aceton, Äther und Benzol. Aus Oxymethylen-acetylacetone gewinnt man sie ebenso leicht auf die übliche Weise.

0.1181 g Sbst.: 4.2 ccm N (21°, 746 mm). — C₁₂H₁₄O₅NAs. Ber. N 4.22. Gef. N 3.93.

Methylen - [γ - chlor - acetessigsäure - äthylester] - *p* - Amino - phenylarsinsäure.

Entsteht aus α -Äthoxymethylen- γ -chlor-acetessigester¹³⁾ beim mehrstündigen Kochen mit *p*-Amino-phenylarsinsäure und Methylalkohol, wie oben. Beim Erkalten schied sich ein warzenförmiger Krystallbrei aus, der in Sodalösung aufgenommen und mit Salzsäure wieder gefällt wurde. Die Säure bräunt sich im Capillarrohr gegen 210° und zerstetzt sich zwischen 235° und 240° unter Schwarzfärbung. Sie löst sich kaum in Alkohol, nicht merklich in Benzol und Äther.

0.2004 g Sbst.: 6.1 ccm N (18°, 760 mm). — C₁₃H₁₅O₆NAsCl. Ber. N 3.53. Gef. N 3.53.

Bis - [methylen - aceton - *p* - Amino - phenyl - arsinsäure],
CO(CH:CH.NH.C₆H₄.AsO₃H₂)₂.

2 g Pyron wurden unter Kühlung in 20 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst¹⁴⁾ und die Lösung nach kurzem Stehen in eine solche von 7 g *p*-Amino-phenylarsinsäure in verd. Salzsäure portionsweise eingetragen. Es fällt sofort ein hellroter Niederschlag aus, der mit Wasser, dann Methylalkohol, zuletzt mit verd. Salzsäure gewaschen wurde. Die Säure bildet ein ziegelrotes Pulver, das sich im Capillarrohr gegen 200° bräunt und gegen 225—230° unter Aufblähen völlig zerstetzt. Sie ist kaum löslich in Alkohol, nicht in Äther, Aceton und Benzol. Alkali löst mit orangefarbener Farbe.

4.601 mg Sbst.: 6.720 mg CO₂, 1.55 mg H₂O. — 0.1000 g Sbst.: 4.4 ccm N (18°, 768 mm).

C₁₇H₁₈O₇N₂As₂. Ber. C 39.07, H 3.48, N 5.36.
Gef. , 39.83, , 3.77, , 5.11.

Das entsprechende Kuppelungsprodukt mit 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure, analog gewonnen, bildet ein dunkelbraunrotes Pulver, das sich in Alkali mit dunkelroter Farbe löst.

¹³⁾ Benary, Ebert, B. 56, 1897 [1923].

¹⁴⁾ vergl. Willstätter u. Pummerer, B. 38, 1469 [1905].

Pentadien-(1.3.5)-Bis-1.5-p-Amino-phenylarsinsäure.

Läßt man eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes des δ -Oxy- α, γ -butadien- α -aldehyds¹⁵⁾ zu einer Lösung von 2 Mol. *p*-Amino-phenylarsinsäure in verd. Salzsäure fließen, so fällt sofort ein rotbrauner Niederschlag aus. Er wurde mit Wasser, dann mit Methylalkohol und Äther gewaschen. Im Capillarrohr zersetzt sich die Säure gegen 180° unter Gasentwicklung. Sie löst sich kaum in Alkohol und Eisessig, nicht in Äther, Aceton, Benzol und Wasser. Alkali löst orangegelb. Essigsäure fällt aus der Lösung die Säure in mikroskopisch kleinen, roten Nadeln.

0.1566 g Sbst.: 7.2 ccm N (18° , 754 mm). — $C_{17}H_{18}O_6N_2As_2$. Ber. N 5.53. Gef. N 5.24.

Das entsprechende Kondensationsprodukt mit 2-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure ist ein braunrotes Pulver, das trocken einen dunkelgrünen Metallglanz aufweist und sich gegen 180 — 185° unter Gasentwicklung zersetzt. Die Arsinsäure ist wenig löslich in Alkohol, nicht in Aceton, Benzol und Äther. Sodalösung löst mit blutroter Farbe, aus der Lösung fällt Mineralsäure die unveränderte Arsinsäure. Dagegen bewirkt Natronlauge sofort Gelbfärbung der Lösung, demnach Veränderung der Substanz.

0.1168 g Sbst.: 5.3 ccm N (20° , 768 mm). — $C_{17}H_{18}O_8N_2As_2$. Ber. N 5.22. Gef. N 5.22.

Methylen-aceton-3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol.

Zu einer wäßrigen Lösung von 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-Chlorhydrat, der man noch etwas Salzsäure hinzufügt, läßt man allmählich eine konz. wäßrige Lösung der gleichen Menge Oxymethylen-aceton-Natrium zulaufen. Es entsteht sogleich ein dicker, orangegelber Niederschlag, den man mit viel Wasser und hiernach mit Methylalkohol auswäscht. Die Substanz bildet dann ein orangefarbenes Pulver, das sich leicht in verd. Natronlauge, kaum in Alkohol, Äther und Aceton löst. Im Capillarrohr färbt es sich gegen 180° dunkel und zersetzt sich gegen 225 — 235° .

0.1578 g Sbst.: 7.8 ccm N (22° , 760 mm). — $C_{20}H_{20}O_4N_2As_2$. Ber. N 5.58. Gef. N 5.57.

Methylen-[methyl-äthyl-keton]-3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol erhält man entsprechend mit dem Natriumsalz des Oxy-methylen-[methyl-äthyl-ketons]. Es ist ein in organischen Mitteln kaum lösliches, orangegelbes Pulver, das sich unter Sintern von 180° ab allmählich orangefarbt und gegen 223° zu einer roten Flüssigkeit schmilzt.

Methylen-[essigsäure-äthylester]-3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol gewinnt man ähnlich bei Anwendung von Natrium-Formylessigester. Es fällt in hellgelben Flocken aus; mit Alkohol und Äther gewaschen, bildet es ein braunes Pulver, das gegen 175° schmilzt. In verd. Alkali löst es sich.

0.2166 g Sbst.: 9.0 ccm N (15° , 748 mm). — $C_{22}H_{24}O_6N_2As_2$. Ber. N 4.98. Gef. N 4.77.

Methylen-aceton-*p*-Amino-phenylstibinsäure.

p-Acetylamino-phenylstibinsäure wurde nach der Angabe von Schmidt¹⁶⁾ verseift, die alkalische Lösung nach dem Erkalten schwach salzsauer gemacht und dann bei Zimmer-Temperatur eine konz. wäßrige

¹⁵⁾ Baumgarten, B. 59, 1170 [1926].

¹⁶⁾ A. 429, 145 [1922].

Lösung von Natrium-Oxymethylen-aceton allmählich zugefügt. Es fällt rasch ein hellgelber voluminöser Niederschlag aus, der, mit Wasser gewaschen, trocken ein hell orangefarbenes Pulver bildet, das sich in organischen Mitteln kaum löst.

Die entsprechend mit Natrium-Formyl-essigsäure-äthylester hergestellte Stibinsäure fällt als dicker, gelblicher Niederschlag aus. Trocken bildet sie ein grünlich-gelbes Pulver.

331. Julius v. Braun und Werner Keller: Synthese von Tetrazol-Verbindungen aus Säurenitrilen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 26. September 1932.)

Blausäure und einige einfache Cyanverbindungen, wie Bromcyan¹⁾, Cyan-ameisensäure-ester¹⁾, Dicyan²⁾ und Cyan-amide³⁾, sind bekanntlich imstande, freie Stickstoffwasserstoffsäure an die Cyangruppe anzulagern, und durch Ringschluß der gebildeten Gruppe $-\text{C}(\text{N}_3):\text{NH}$ zu $-\text{C}=\text{NH}$ tritt dann hinterher leicht Tetrazol-Bildung ein. Bei den Nitrilen $\begin{array}{c} \text{N} & \text{N} \\ || & \backslash \\ \text{N} & \text{N} \\ \backslash & = \\ \text{N} & \end{array}$ der gewöhnlichen organischen Säuren ist diese Reaktion unseres Wissens noch nie durchgeführt worden, und der Grund dafür wurde uns klar, als wir vor einiger Zeit einige dahingehende Versuche mit Nitrilen substituierter Fettsäuren unternahmen, um so zu monoalkylierten, im Alkylrest substituierten Tetrazolen zu gelangen, die uns von pharmakologischen Gesichtspunkten aus interessierten: weder Nitrile von gechlorten, noch von phenoxylierten aliphatischen Säuren ließen sich mit N_3H in Reaktion bringen, ja auch die gewöhnlichen Säurenitrile zeigten kein Aufnahme-Vermögen für Stickstoffwasserstoffsäure.

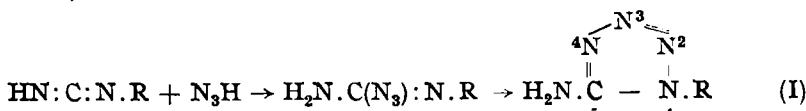
Vor nicht langer Zeit zeigte nun K. F. Schmidt⁴⁾, daß Carbonylverbindungen, die N_3H auch nicht an der C:O-Gruppe addieren, imstande sind, sich mit Leichtigkeit mit dem unter dem Einfluß einer Reihe von Reagenzien, wie Schwefelsäure, Zinntetrachlorid usw., aus der N_3H unter N_2 -Bildung entstehenden Spaltstück $\text{HN}<$ zu vereinigen; der Vereinigung folgt eine Umgruppierung zu einem Säure-amid:



Sollte es gelingen, die Reaktion bei Säurenitrilen durchzuführen, so war mit der Bildung von Carbodiimiden zu rechnen:



und da diese, wie Stollé⁵⁾ und Oliveri-Mandalá⁶⁾ gleichzeitig fanden, leicht ein weiteres Molekül N_3H addieren und dann unter Ringschluß Tetrazole bilden, so war auch hier ein weiterer Reaktionsverlauf nach der Gleichung:



¹⁾ Oliveri-Mandalá, Gazz. chim. Ital. **41**, I 60 [1911].

²⁾ Oliveri-Mandalá u. Passalacqua, Gazz. chim. Ital. **41**, II 430 [1911], **43**, II 465 [1913]. ³⁾ Stollé u. Henke-Stark, Journ. prakt. Chem. [2] **124**, 261 [1930].

⁴⁾ B. **57**, 704 [1924]. ⁵⁾ B. **55**, 1289 [1922]. ⁶⁾ Gazz. chim. Ital. **52**, II 139 [1923].