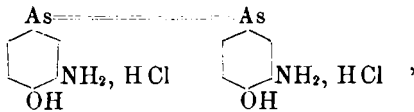


266. A. Bertheim: Zur Kenntnis methylierter Diaminodioxy-arsenobenzole.

[Aus der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]

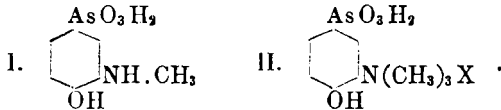
(Eingegangen am 29. Juni 1912.)

Unter den Stoffen, die im lebenden Organismus vorkommen, sowie unter den physiologisch wirksamen Substanzen finden sich so manche, deren Konstitutionsformel methylierte Aminogruppen aufweist. Es schien Ehrlich daher von Interesse, zu untersuchen, welche Verschiebung die biologischen Eigenschaften des salzsauren Diaminodioxy-arsenobenzols¹⁾,



erleiden würden, wenn man sukzessive Methylgruppen in die Aminogruppe einführte. Die gelegentlich dieser Untersuchung neu dargestellten Körper sollen im Folgenden beschrieben und ihr biologisches Verhalten kurz gestreift werden.

Da bei einer direkten Methylierung des Diaminodioxy-arsenobenzols der ungesättigte Charakter der Arsenogruppe²⁾ zu Komplikationen hätte Anlaß geben können, ging ich von der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure³⁾ aus und führte diese zunächst in die entsprechenden methylierten Arsinsäuren, die 3-Monomethylamino-4-oxy-phenylarsinsäure (I), die 3-Dimethylamino-4-oxy-phenylarsinsäure und die 3-Trimethylammonium-4-oxy-phenylarsinsäure (II) über:



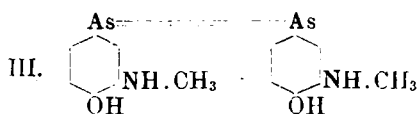
Durch Reduktion dieser Arsinsäuren, z. B. mittels Hydrosulfit, entstanden dann das *symm.* 3,3'-Dimethylamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol (III), das *symm.* 3,3'-Tetramethyl-diamino-4,4'

¹⁾ welches unter dem geschützten Namen »Salvarsan« von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning in den Handel gebracht wird.

²⁾ Vergl. Ehrlich und Bertheim, B. 43, 922, 925 [1910]; 44, 1263 [1911].

³⁾ B. 45, 757 [1912].

dioxy-arsenobenzol und das 3,3'-Hexamethyl-diammonium-4,4'-dioxy-arsenobenzol, bezw. deren Salze.



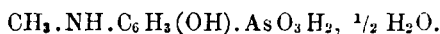
Experimentelles.

3-Methylamino-4-oxy-phenylarsinsäure (I).

Die Darstellung der reinen Verbindung gelang erst nach vielen vergeblichen Versuchen und mit schlechter Ausbeute.

93.2 g Amino-phenolarsinsäure (0.4 Mol.) wurden in 600 ccm Wasser und 42.4 ccm $^{10}/_{10}$ -n. Natronlauge gelöst und bei gewöhnlicher Temperatur mit 20 ccm Dimethylsulfat (0.2 Mol.) verrührt. Nachdem das letztere verschwunden war, begann eine starke Krystallisation. Sobald die um einige Grade gestiegene Temperatur wieder auf den Anfangswert gesunken war, gab man 29 ccm Salzsäure (D. 1.12) und 24 ccm Eisessig zu. Nach ca. 24-stündigem Stehen wurde dann die ausgeschiedene, unveränderte Amino-phenolarsinsäure (58.5 g) abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt. Man ließ nun abermals ca. 24 Stunden im Eisschrank stehen, saugte dann die ausgeschiedene, schön krystallinische, weiße Substanz ab und wusch sie mit Eiswasser völlig aus, was allerdings ziemlich lange dauerte und daher mit Verlusten verbunden war.

Dieser Anschuß¹⁾, ohne weitere Reinigung zur Analyse gebracht, erwies sich als reine Monomethylamino-phenolarsinsäure von der Zusammensetzung:



0.1548 g Sbst.: 0.1857 g CO_2 , 0.0589 g H_2O . — 0.1352 g Sbst.: 6.9 ccm N (20.5°, 705 mm). — 0.2537 g Sbst.: 0.1552 g $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{NAs}$, $\frac{1}{2}$ aq. (256). Ber. C 32.81, H 4.30, N 5.47, As 29.30.

Gef. » 32.72, » 4.26, » 5.51, » 29.53.

Bei 95° verlor die Substanz 2.75 % an Gewicht, während für $\frac{1}{2}$ aq. sich 3.52 % berechnen. Bei 120° fand zwar weitere Gewichtsabnahme statt, doch deutete die stärker und stärker werdende Braunfärbung auf gleichzeitige Zersetzung.

Die 3-Methylamino-4-oxy-phenylarsinsäure schmilzt bei 263—263.5° unter Zersetzung. Sie zeigt ganz andere Löslichkeitsverhältnisse als die nicht methylierte Verbindung. So ist sie viel

¹⁾ Die Mutterlauge lieferte bei weiterem Einengen im Vakuum einen zweiten Anschuß, der aber keine reine Monomethylverbindung war; die Endlauge enthielt, trotz der Anwendung von nur $\frac{1}{2}$ Mol. Dimethylsulfat, nicht unerhebliche Mengen von Dimethylamino-phenolarsinsäure.

leichter löslich in Wasser und krystallisiert daraus in fächerförmig gruppierten Nadelchen; sie ist ferner leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, heißem Eisessig, 50-proz. Essigsäure, sehr wenig löslich in Aceton, nicht löslich in Äther. In Alkalien und wäßrigen Mineralsäuren ist sie spielend löslich. - Die wäßrigen Lösungen der Säure sind sehr empfindlich; dampft man sie an der Luft auf dem Wasserbade ein, so färben sie sich dunkel und scheiden unangenehme, harzige Zersetzungsprodukte ab. Das Konzentrieren mußte daher im Vakuum bei niedrigerer Temperatur geschehen (vergl. die Darstellung).

symm. 3,3'-Dimethylamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol (III).

Zur Darstellung reduziert man die mit Alkali neutralisierte wäßrige Lösung der Methylamino-phenolarsinsäure bei ca. 50° in bekannter Weise¹⁾ mit Natriumhydrosulfit. Die ausgeschiedene rohe Arsenobase wird, wie früher für die nicht methylierte Verbindung angegeben²⁾, in ihr Dichlorhydrat übergeführt. Dieses bildet ein grauweißes oder gelbliches, mikrokrystallinisches Pulver; seine wäßrige Lösung gibt mit einer Lösung von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in Salzsäure eine braunorange gefärbte Flüssigkeit, aber keinen Niederschlag (Unterschied von der nicht methylierten Verbindung³⁾). Im übrigen ist es dem salzsauren Diaminodioxy-arsenobenzol⁴⁾ ähnlich; wie dieses gibt seine wäßrige Lösung mit verdünnter Schwefelsäure eine Fällung des schwer löslichen Sulfats; auf Zusatz von Natronlauge wird erst die Base gefällt, die dann als Alkaliphenolat mit gelber Farbe in Lösung geht.

3-Dimethylamino-4-oxy-phenylarsinsäure.

Eine Lösung von 46.6 g Amino-phenolarsinsäure (0.2 Mol.) in 300 ccm Wasser und 21.2 ccm ¹⁰/₁-*n*. Natronlauge wurde bei gewöhnlicher Temperatur mit 20 ccm Dimethylsulfat (0.2 Mol.) verrührt. Unter Sauerwerden der Reaktion trat alsbald Krystallisation ein. Nachdem die Temperatur wieder auf ihren Anfangswert gefallen war, wurde durch Zugabe von 20 ccm ¹⁰/₁-*n*. Natronlauge neutralisiert, wobei wieder eine klare Lösung entstand. Nun wurde abermals mit 20 ccm Dimethylsulfat (0.2 Mol.) verrührt, wobei aber eine Krystallisation nicht mehr eintrat. Schließlich versetzte man mit 12 ccm Eisessig, impfte mit ein wenig Ausgangsmaterial und ließ 2 Tage im Eisschrank stehen. Es hatte sich dann eine sehr geringe Menge unveränderter Amino-phenolarsinsäure ausgeschieden, von der abfiltriert wurde.

In der Folgezeit begannen sich aus dem Filtrat von der Amino-phenolarsinsäure total verschiedene, derbe, durchsichtige Prismen auszuscheiden.

¹⁾ Vergl. B. 44, 1265 [1911]; 45, 761 [1912]. ²⁾ B. 45, 762 [1912].

³⁾ B. 45, 764 [1912].

⁴⁾ Ebenda.

Um sie in größerer Menge zu erhalten, engte man die Flüssigkeit im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und ließ drei Tage im Eisschrank stehen. Die nun in reichlicher Menge ausgeschiedene Substanz wurde abgesaugt und auf Ton abgepreßt. Die Mutterlauge ergab durch weiteres 6-tägiges Stehen einen zweiten, fast ebenso großen Anschuß. Gesamtausbeute 23.05 g = 53.7% der Theorie.

Zur Analyse wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert¹⁾. Man erhielt derbe, anscheinend krystallwasserhaltige Krystalle; beim Trocknen im Exsiccator zerfielen sie zu einem zarten, kaum gefärbten Krystallpulver, das aus reiner, wasserfreier Dimethylamino-phenolarsinsäure bestand.

0.1484 g Sbst.: 0.1990 g CO₂, 0.0648 g H₂O. — 0.1354 g Sbst.: 6.5 ccm N (17°, 716 mm). — 0.2545 g Sbst.: 0.1519 g Mg₂As₂O₇.

C₈H₁₂O₄NAs (261). Ber. C 36.78, H 4.60, N 5.36, As 28.74.
Gef. » 36.57, » 4.89, » 5.32, » 28.82.

3-Dimethylamino-4-oxy-phenylarsinsäure ist mäßig löslich in kaltem, leicht in heißem Wasser, sowie in Alkohol, Eisessig, 50-proz. Essigsäure, sehr leicht in Methylalkohol, wenig in Aceton, nicht löslich in Äther. Von Alkalien, sowie von wäßrigen Mineralsäuren wird sie sehr leicht aufgenommen. Ihr Schmelzpunkt ist ziemlich abhängig von der Ausführung der Bestimmung; bei raschem Erhitzen erweicht die Substanz von ca. 109° an und schmilzt unter Schäumen und Rotbraunfärbung bei 119—121°.

symm. 3.3'-Tetramethyldiamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol wurde analog der Dimethylverbindung (III) durch Reduktion der Dimethylamino-phenolarsinsäure mit Hydrosulfit erhalten und zur Reinigung in das Dichlorhydrat verwandelt. Gelblich-weißes Pulver, leicht löslich in Wasser, löslich in Methylalkohol. Schwefelsäure fällt die wäßrige Lösung nur ganz allmählich; auf Zusatz von Natronlauge fällt zunächst die Base aus, die bei weiterer Alkalizugabe als Phenolat klar in Lösung geht.

Zur schnellen Unterscheidung der tetramethylierten von der dimethylierten Arsenoverbindung löst man die Basen in möglichst wenig dünner Natronlauge (bezw. gibt zur wäßrigen Lösung der Chlorhydrate soviel Alkali, daß eben eine klare Lösung entsteht) und schüttelt mit ein paar Tropfen Essigsäureanhydrid durch: der entstehende Niederschlag ist im Falle der tetramethylierten Verbindung in verdünnter, wäßriger Salzsäure klar löslich und allmählich löslich in Natronlauge, während im Falle der dimethylierten Verbindung der Niederschlag unlöslich in Salz-

¹⁾ Längeres Kochen ist zu vermeiden.

säure, in Alkali aber sofort spielend löslich ist. Die Reaktion dürfte so zu erklären sein, daß im ersteren Falle Acetylierung an der Hydroxylgruppe, im letzteren Acetylierung am Stickstoff erfolgt¹⁾.

3-Trimethylammonium-4-oxy-phenylarsinsäure (II).

21 g Amino-phenolarsinsäure wurden in einer Schüttelflasche mit 210 ccm Methylalkohol und 9 ccm 10-n. Natronlauge übergossen und ohne Rücksicht auf ungelöste Anteile mit 6 ccm Jodmethyl versetzt. Man ließ unter öfterem Umschütteln mehrere Stunden stehen, gab dann wiederum 9 ccm 10-n. Natronlauge und 6 ccm Jodmethyl hinzu und wiederholte diese Prozedur noch einmal am nächsten Tage. Schließlich wurde der Methylalkohol abdestilliert, der Rückstand noch warm mit 27 ccm Eisessig versetzt und nach Zugabe von 150 ccm Alkohol bis zu 24 Stunden stehen gelassen. Die nunmehr ausgeschiedene krystallinische Substanz wurde abgesaugt, erst mit Alkohol, dann mit Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Erhalten 25.3 g.

Dieses Rohprodukt erwies sich als ein Gemisch des quaternären Jodids mit dem Ammoniumhydroxyd. Beim Umkrystallisieren aus Wasser blieb das leichter lösliche Jodid in der Mutterlauge²⁾, während reine Trimethylammonium-phenolarsinsäure,



in glasglänzenden Prismen sich abschied.

0.1625 g Subst.: 0.2189 g CO₂, 0.0809 g H₂O. — 0.1342 g Subst.: 5.7 ccm N (14°, 716 mm). — 0.2592 g Subst.: 0.1374 g Mg₂As₂O₇.

C₉H₁₆O₃NAs (293). Ber. C 36.86, H 5.46, N 4.78, As 25.60.

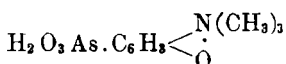
Gef. » 36.74, » 5.57, » 4.76, » 25.59.

Die 3-Trimethylammonium-4-oxy-phenylarsinsäure schmilzt unter Zersetzung bei 262—264°, nachdem sie sich bereits zuvor zunehmend dunkler gefärbt hat. Sie ist in Wasser mit saurer Reaktion auf Lackmus mäßig löslich, wenig löslich in Methylalkohol, noch weniger in Alkohol, Aceton; sie löst sich leicht in Eisessig, 50-prozentiger Essigsäure, wäßrigen Mineralsäuren und Alkalien. Die salzsaure Lösung gibt mit einem Tropfen Bichromat keine Roffärbung. [Unterschied von der Amino-, Methylamino- und Dimethylamino-oxy-phenylarsinsäure.] Bei längerem Erwärmen auf 110—114° verlor

¹⁾ Die Reaktion kann natürlich auch zur Unterscheidung der Dimethylamino-phenolarsinsäure von der Monomethyl-Verbindung dienen. In diesem Falle löst man die Probe in Wasser + Natriumacetat, reduziert mit Hydrosulfit zur Arsenoverbindung, filtriert diese ab, wäscht sie aus und verfährt weiter wie angegeben.

²⁾ aus der es durch starkes Einengen in verfilzten Nadelchen erhalten werden kann.

die Säure 1 Mol. Wasser, wohl unter Übergang in das innere Anhydrid¹⁾:



0.5628 g Sbst.: 0.0347 g Gewichtsverlust.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NAs}$, H_2O (293). Ber. H_2O 6.14. Gef. H_2O 6.17.

Hexamethyldiammonium-dioxy-arsenobenzol

wird durch Reduktion der Trimethylammonium-phenolarsinsäure mit Natriumhydrosulfit bei gewöhnlicher Temperatur erhalten. Es bildet ein hellgelbes Pulver, unlöslich in Wasser, leicht löslich in wäßriger Natronlauge und in verdünnter Salzsäure.

Biologisches.

(Nach Versuchen von Frida Leupold.)

Alle drei methylierten Diamino-dioxy-arsenobenzole erwiesen sich als sehr wesentlich toxischer als die nicht methylierte Verbindung, das Salvarsan. Dimethylamino- und Tetramethyldiamino-dioxy-arsenobenzol besitzen etwa die gleiche Toxizität; eine Maus, die 1 ccm einer Lösung 1:2000 erhalten hat, bleibt am Leben, während eine Dosis 1:1500 tödlich wirkt. Da beim Salvarsan die Dosis 1:200 glatt vertragen wird, sind die beiden methylierten Körper zehnmal so giftig als das Salvarsan. Für die Hexamethyldiammonium-Verbindung ergibt sich eine drei- bis fünfmal höhere Toxizität gegenüber dem Salvarsan.

Aber mit dem Eintritt der Methylgruppen war nicht nur eine bedeutende Erhöhung der Toxizität verbunden, sondern auch eine ganz außerordentliche Verschlechterung der Heilwirkung auf Trypanosomen. Die Ammoniumverbindung war ganz unwirksam; die Dimethylverbindung, in einer Menge gleich der Hälfte der tödlichen Dosis angewandt, vermochte die Tiere nur für wenige Tage trypanosomenfrei zu machen, worauf sie am Rezidiv zugrunde gingen. Die Tetramethylverbindung wirkte in der Verdünnung 1:3000 (= $\frac{1}{2}$ dosis letalis für das gesunde Tier) beim kranken Tier noch tödlich, bei 1:4500 wurden die Trypanosomen nicht beeinflußt, so daß das Tier an der Infektion starb.

Zur Diskussion dieses Resultates seien hier eine Anzahl weiterer Beobachtungen herangezogen, die von Ehrlich bei den chemotherapeutischen Untersuchungen des Georg-Speyer-Hauses schon früher gemacht worden sind, und zwar sowohl auf dem Arsen- wie auf dem Farbstoffgebiete. Es hatten sich die 4-Dimethylamino-phenyl-

¹⁾ Dieses Verhalten entspricht demjenigen der Muttersubstanz, des *o*-Trimethylammoniumphenols. Vergl. Griess, B. 13, 247 [1880].

arsinsäure und die der *p*-Amino-phenylarsinsäure homologe 4-Amino-3-methyl-phenylarsinsäure als therapeutisch schlechter erwiesen als die *p*-Amino-phenylarsinsäure selbst. Die Rosanilin-farbstoffe verhielten sich ungünstiger als die Pararosaniline, und analoge Feststellungen wurden in der Acridiniumreihe¹⁾ gemacht. Vergleicht man damit das Verhalten der methylierten Diaminodioxy-arsenobenzole, so kann man zusammenfassend sagen, daß der Eintritt der Methylgruppe dystherapeutisch wirkt.

267. Ludwig Kalb: Über Dehydro-indigo. IV. Zur Kenntnis der Additionsprodukte.

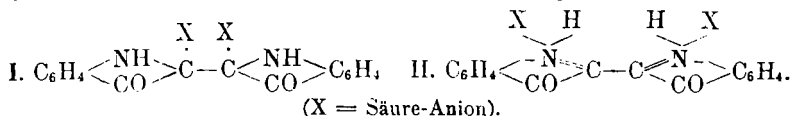
[Mitteilung aus dem Chem. Lab. der Akademie d. Wissensch. zu München.]
(Eingegangen am 27. Juni 1912.)

Im Hauptteil vorliegender Abhandlung wird der Versuch gemacht, die merkwürdigen Eigenschaften der Dehydro-indigo-Säureadditionsprodukte strukturell zu erklären. Das zum Teil schon vorhandene Untersuchungsmaterial²⁾ ist für diesen Zweck durch Heranziehung des Tetrabrom-dehydroindigos und seiner Derivate bereichert worden.

Der Anhang befaßt sich mit der Addition von Blausäure und Phenol an Dehydroindigo.

Konstitution der Säureadditionsprodukte. Dissoziationserscheinungen.

Die relativ leicht stattfindende Bildung und Dissoziation dieser Verbindungen glich so sehr dem Verhalten von Salzen, daß es, trotz mancher dagegen sprechender Beobachtungen, doch angebracht erschien, neben ihrer Formulierung unter Aufrichtung der Doppelbindung (Schema I) auch eine Salzstruktur (II) in Erwägung zu ziehen.



Eine Entscheidung war nicht ohne weiteres zu treffen. Analogiefälle, bei denen sich ebenfalls stärkere Säuren in gleicher Weise wie Blausäure oder Bisulfit an die Azomethingruppe angelagert hätten, waren nicht bekannt. Die Untersuchung der Leitfähigkeiten war aus experimentellen Gründen nicht ausführbar.

Das eingehendere, vergleichende Studium der Dissoziationserscheinungen führte nun vorerst zu einer teilweisen Entscheidung, in-

¹⁾ Vergl. Benda, B. **45**, 1791 [1912].

²⁾ Vergl. I. Mitteilung über Dehydroindigo, B. **42**, 3642 [1909].