

## 6. Verhalten von Cumarin-dibromid gegen Pyridin.

Cumarindibromid wurde nach der Vorschrift von Perkin<sup>1)</sup> durch Behandeln einer Schwefelkohlenstofflösung von Cumarin mit Brom erhalten. Farblose Krystalle vom Schmp. 105°.

Erwärmt man Cumarinbromid 1—3 Stunden lang auf dem Wasserbad mit Pyridin, so entsteht ein dunkelbraunes, krystallinisches Reaktionsprodukt, welches nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol farblose, lange, prismatische Nadeln vom Schmp. 110° bildet. Daß in diesen Nadeln Monobrom-cumarin vorliegt, dessen Schmelzpunkt in der Literatur zu 110° angegeben ist, zeigt die nachstehende Brombestimmung:

0.1009 g Sbst.: 0.0843 g AgB.

Ber. Br 35.52. Gef. Br 35.55.

Eine Mischprobe von Cumarindibromid und dem Pyridin-Einwirkungsprodukt schmolz bei 71—72°, zeigte also starke Depression.

Zürich, Chemisches Universitäts-Laboratorium, im Mai 1915.

## 129. P. Karrer:

Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen. X.<sup>2)</sup>Über *ortho*-carboxyliertes Diamino-dioxy-arsenobenzol.

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

(Eingegangen am 4. Juni 1915.)

Eine größere Reihe von Arbeiten, die in letzter Zeit in unserm Institut auf Veranlassung von Exz. Ehrlich ausgeführt wurden, beschäftigte sich mit der Darstellung von Salvarsanderivaten, die in *ortho*-Stellung zum Arsen verschiedene Substituenten aufweisen. Heute soll hier kurz über ein solches Diamino-dioxy-arsenobenzol berichtet werden, das in *ortho*-Stellung zum Arsen die Carboxylgruppe trägt<sup>3)</sup>.

Als Ausgangsprodukt diente die Nitro-anthranilsäure<sup>4)</sup> (NH<sub>2</sub>:COOH:NO<sub>2</sub> = 1:2:4). Ihre Diazoverbindung liefert mit Natrium-

<sup>1)</sup> A. 157, 116 [1871].

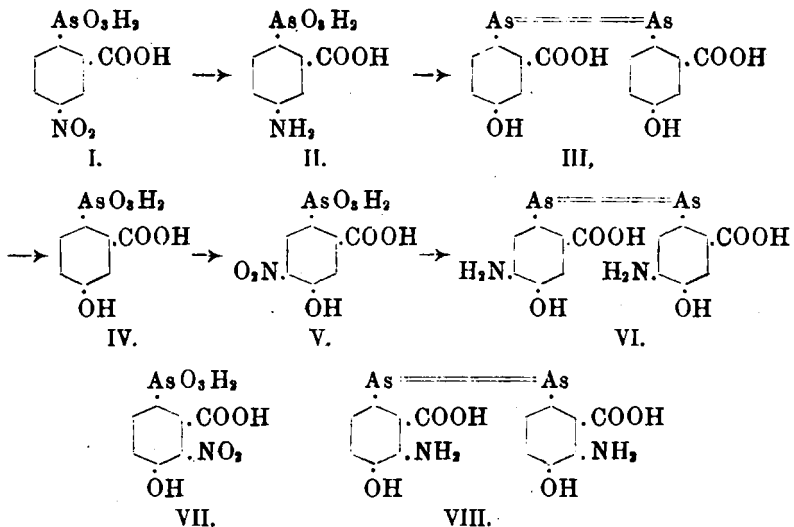
<sup>2)</sup> IX. Mitteilung, B. 48, 305 [1915].

<sup>3)</sup> Nach Niederschrift dieser Arbeit erschien die Publikation von A. Michaelis: Über Arseno-benzoesäuren (B. 48, 870 [1915]). Hierzu möchten wir bemerken, daß natürlich im Georg-Speyer-Haus schon seit langem Arseno-benzoesäuren und Substitutionsprodukte davon hergestellt worden waren. So wurden speziell die 4-Acetamino-3-carboxy-phenylarsinsäure (Kahn u. Benda, B. 41, 3861 [1908]), die 4-Amino-3-carboxy-phenylarsinsäure (l. c.) und die 4-Oxy-3-carboxy-phenylarsinsäure (l. c.) zu den Arsenoverbindungen reduziert.

<sup>4)</sup> A. 195, 21; B. 30, 1097 [1897].

arsenit umgesetzt in sehr glatter Reaktion und guter Ausbeute die 2-Carboxy-4-nitro-phenyl-1-arsinsäure (Formel I). Die Reduktion dieser Nitroverbindung gelingt, wenn auch in mäßiger Ausbeute mittels Eisenoxyduls<sup>1)</sup>. Um große Verluste bei der Isolierung der 2-Carboxy-4-amino-phenylarsinsäure zu vermeiden, wurde auf ihre Isolierung verzichtet, vielmehr ihre schwefelsaure Lösung direkt diazotiert und zum Phenol verkocht.

Die 2-Carboxy-4-oxy-phenylarsinsäure (Formel IV) ist sehr leicht löslich, weshalb ihre Abscheidung aus der wäßrigen Lösung ohne weiteres nicht leicht gelingt. Ich arbeitete darum die Reaktionsflüssigkeit nicht auf die Arsinsäure, sondern direkt auf die Arseno-Verbindung (III.) auf. Diese fällt in gelblichen Flocken aus, wenn man die Lösung der Arsinsäure mit unterphosphoriger Säure erwärmt. Sie ist leicht löslich in Natronlauge, aber auch in Soda und Natrium-



bicarbonat, und ist gegen Säuren, im Gegensatz zum Arsenophenol, nicht empfindlich.

Es gelingt nun sehr leicht, dieses 2,2'-Carboxy-4,4'-arsenophenol mit Wasserstoffsperoxyd zur Arsinsäure zurückzuoxydieren und letztere Verbindung so in guter Ausbeute zu erhalten. Sie ist hübsch krystallisiert (in Nadeln), rein weiß, in kaltem und heißem Wasser sehr leicht löslich.

<sup>1)</sup> Vergl. L. Benda, B. 44, 3302 [1911], Darstellung der *p*-Phenylendiaminarsäure.

Die Nitrierung mit 1 Mol. Salpetersäure liefert eine Mononitroverbindung, für die zwei Formeln (V und VII) in Betracht zu ziehen sind. Je nachdem die Nitrogruppe in Stellung 3 oder 5 eintritt, muß in der Verbindung die 2-Carboxy-3-nitro-4-oxy-phenylarsinsäure oder die 2-Carboxy-5-nitro-4-oxy-phenylarsinsäure vorliegen. Nach der unten beschriebenen Methode konnte bewiesen werden, daß die Nitrogruppe die Stellung 5 aufsucht.

Die durchgreifende Reduktion der Nitro-2-carboxy-4-oxy-phenylarsinsäure liefert ein Diamino-dioxy-dicarboxy-arsenobenzol in dem nur noch die Stellung der beiden Aminogruppen unsicher ist, indem dieselben nach Formel VI in *p,p'*-Stellung oder aber nach Formel VIII in *o,o'*-Stellung zu den Carboxylgruppen stehen können. Für den Konstitutionsbeweis wurde die von mir früher beschriebene<sup>1)</sup> Methode angewandt, die darauf beruht, daß aus Arsenverbindungen durch hydrolytische Spaltung das Arsen abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Diese Methode ist der allgemeinsten Anwendung fähig und hat bisher noch bei keiner Arsenverbindung versagt. Sie darf deshalb als der einfachste Weg zur Konstitutionsaufklärung von Arsenverbindungen bezeichnet werden. In dem vorliegenden Fall verläuft die Hydrolyse allerdings nicht so leicht wie beim 2.2'.4.4'-Tetramino-arsenobenzol, man muß die wäßrige Lösung schon viele Stunden erhitzen, bis die Zersetzung eine vollkommene ist.

Je nachdem unserm carboxylierten Salvarsan die Formel VI oder VIII zukommt, mußte die hydrolytische Spaltung die 3-Oxy-4-amino-benzoesäure oder die 3-Oxy-2-amino-benzoesäure liefern. Erstere Verbindung wurde von Einhorn beschrieben<sup>2)</sup>, ihr Schmelzpunkt liegt bei 216°. Die 3-Oxy-2-amino-benzoesäure hat O. Keller erhalten<sup>3)</sup>, er gibt ihren Schmelzpunkt mit 164° an. Die von uns aus dem carboxylierten Salvarsan isolierte Amino-oxy-benzoesäure schmolz bei 214—215° und zeigte auch sonst alle Eigenschaften des von Einhorn beschriebenen Körpers, speziell auch die Blaufärbung mit Eisenchlorid, Löslichkeit in Aceton, Alkohol usw. Eine Mischprobe mit 3-Oxy-4-amino-benzoesäure gab keine Schmelzpunktsdepression. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß sie mit der Einhorn'schen Säure identisch ist. Daraus geht hervor, daß unserem carboxylierten Diamino-dioxy-arsenobenzol die Formel VI zukommt, und ferner daß die oben beschriebene Nitro-oxy-carboxy-phenylarsinsäure die 5-Nitro-4-oxy-2-carboxy-phenylarsinsäure ist.

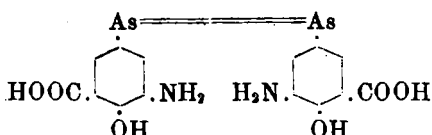
Die biologische Prüfung des carboxylierten Diamino-dioxy-arsenobenzols ergab eine dystherapeutische Wirkung der Carboxylgruppe. Die Dosis toxica betrug  $\frac{1}{1500}$  g pro 20 g Mausgewicht.

<sup>1)</sup> B. 47, 2275 u. ff. [1914]

<sup>2)</sup> A. 311, 43.

<sup>3)</sup> Ar. 246, 1 u. ff.

Anschließend möchten wir noch mitteilen, daß aus Salicylarsinsäure in üblicher Weise durch Nitrieren und folgende Reduktion auch die isomere Diamino-dioxy-arsenobenzol-dicarbon-säure, deren Konstitution der Formel:



entspricht, hergestellt wurde; auch bei dieser Verbindung macht sich der dystherapeutische Einfluß des Carboxyls geltend.

### Experimenteller Teil.

#### 2-Carboxy-4-nitro-phenyl-1-arsinsäure (Formel I).

18 g 5-Nitro-anthranilsäure werden in 100 ccm konzentrierter Salzsäure ( $s = 1.12$ ) und 50 ccm Wasser suspendiert und bei  $+5^\circ$  mit 50 ccm 2*n*-Natriumnitritlösung diazotiert. Dabei geht fast alles in Lösung. Von allfällig ungelösten Partikelchen wird abfiltriert und hierauf zu der klaren Diazolösung eine Lösung von 26 g Natriumarsenit in 50 ccm Wasser zugetropft. Unter starker Stickstoffentwicklung setzt sich die Diazoverbindung mit dem Arsenit um. Zur Vervollständigung der Reaktion wird jetzt noch tropfenweise 10-fachnormale Natronlauge zugefügt, bis die saure Reaktion auf Kongopapier eben verschwindet. Die Nitro-carboxy-phenylarsinsäure fällt dabei als körnig krystallinisches, gelblich gefärbtes Pulver aus. Nach einiger Zeit wird sie abgesaugt und mit kaltem Wasser ausgewaschen. Ausbeute bis zu 22 g. Aus Wasser umkrystallisiert erhält man die neue Verbindung in prachtvollen, schneeweißen Drusen und Nadeln.

Mit Hydrosulfit reduziert, liefert die Nitro-carboxy-phenylarsinsäure nicht die normale Arsenoverbindung, sondern einen leicht löslichen Körper, wahrscheinlich eine Sulfaminsäure, wie das in anderen Fällen schon öfter beobachtet wurde.

0.1751 g Sbst.: 0.1848 g  $\text{CO}_2$ , 0.0360 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_7\text{NAs}$ . Ber. C 28.86, H 2.06.

Gef.  $\gg$  28.78,  $\gg$  2.30.

#### 2-Carboxy-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (Formel IV).

14.5 g 2-Carboxy-4-oxy-phenylarsinsäure werden in einem Gemisch von 98 ccm 10*n*-Natronlauge und 180 ccm Wasser gelöst. Diese Flüssigkeit wird auf einmal in eine  $70^\circ$  warme Lösung von 86 g krystallisiertem Eisensulfat in 200 ccm Wasser gegossen, der ausgefallene Eisenschlamm gut durchgerührt, abgenutscht und noch zweimal mit

200 ccm Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate dampft man sodann in offener Schale so lange ein, bis sich Salze auszuschleiden beginnen. Nun wird mit 25 ccm Salzsäure ( $s = 1.19$ ) kongosauer gemacht, die Flüssigkeit im fließenden Wasser abgekühlt und von dem ausgefallenen Salz abgenutscht. Das klare Filtrat enthält die 2-Carboxy-4-amino-phenylarsinsäure. Auf ihre Isolierung kann für den vorliegenden Zweck verzichtet werden, da sich die Lösung vorteilhaft direkt auf das Phenol aufarbeiten läßt. Zu diesem Zweck verdünnt man sie mit 100 ccm Wasser, neutralisiert mit 10 n-Natronlauge, fügt dann 10 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzu und diazotiert bei  $+5^{\circ}$  mit so viel Nitritlösung, bis Jodkalium-Stärkepapier momentan stark gebläut wird. Diese Diazolösung wird auf dem Wasserbad verkocht. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird filtriert, das Filtrat mit 60 ccm unterphosphoriger Säure (35-prozentig) und etwas Jodkalium versetzt und auf dem Wasserbad so lange erwärmt, bis die Menge des ausgefallenen gelben Niederschlages von 2.2'-Dicarboxy-4.4'-dioxy-arsenobenzols (Formel III) nicht mehr zunimmt, was nach 20—30 Minuten der Fall zu sein pflegt. Diese Arsenoverbindung wird abgesaugt und mit Wasser sehr gut ausgewaschen. Den noch feuchten Niederschlag bringt man in eine kleine Glasschale, fügt 3 ccm Wasser dazu und versetzt jetzt tropfenweise und unter Kühlung mit so viel 30-prozentigem Wasserstoffsperoxyd, bis vollständige Entfärbung eingetreten und der ganze Niederschlag unter starker Erwärmung der Flüssigkeit in Lösung gegangen ist. Die schnell filtrierte Flüssigkeit erstarrt beim Erkalten zu einem Krystallbrei von schneeweißen Nadeln der 2-Carboxy-4-oxy-phenylarsinsäure. Diese werden abgenutscht, mit Eiswasser 2-mal ausgewaschen und auf Ton getrocknet. Die Verbindung ist sehr leicht löslich in heißem und kaltem Wasser, läßt sich aber aus wenig warmem Wasser gut umkrystallisieren.

0,1723 g Sbst. : 0,1999 g  $\text{CO}_2$ , 0,0421 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0,1984 g Sbst. : 0,1162 g  $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$ .

$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_6\text{As}$ . Ber. C 32,05, H 2,67, As 28,63.  
Gef. » 31,64, » 2,73, » 28,26.

#### 5-Nitro-2-carboxy-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (Formel V).

3,9 g 2-Carboxy-4-oxy-phenylarsinsäure werden in 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung unterhalb  $0^{\circ}$  ein Gemisch von 1,3 g Salpetersäure ( $s = 1.42$ ) und 5 ccm Wasser zugetropft. Hierauf läßt man die Temperatur auf  $+10^{\circ}$  steigen und gießt dann auf 75 g Eis. Beim Anreiben der Glaswände krystallisiert die Nitro-carboxy-oxy-phenylarsinsäure in weißen Nadelchen aus. Sie läßt

sich aus Wasser gut umkrystallisieren und zeigt dann einen Zersetzungspunkt von 350—355°.

0.1712 g Sbst.: 0.1721 g CO<sub>2</sub>, 0.0364 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>8</sub>NAs. Ber. C 27.36, H 1.95.

Gef. » 27.42, » 2.38.

5.5'-Diamino-4.4'-dioxy-2.2'-dicarboxy-arsenobenzol  
(Formel VI).

Die Reduktion der Nitro-oxy-carboxy-phenylarsinsäure mittels Hydrosulfits oder salzsaurer Zinnchlorürlösung bietet experimentelle Schwierigkeiten. Geeignet für diesen Zweck hat sich dagegen eine Methode erwiesen, die wir schon früher<sup>1)</sup> empfohlen hatten, nämlich die Anwendung von unterphosphoriger Säure + Jodwasserstoffsäure. Mit diesem Reagens gelingt die Reduktion der Nitro- wie auch der Arsinsäure-Gruppe leicht und man gelangt glatt zu dem carboxylierten Diamino-dioxy-arsenobenzol. Wir verfahren folgendermaßen:

2.2 g Nitro-2-carboxy-4-oxy-phenylarsinsäure werden mit 20 ccm unterphosphoriger Säure (25-prozentig) und 10 ccm Eisessig übergossen und die Flüssigkeit unter Turburieren zum Sieden erhitzt. Dabei fällt das Dinitro-dioxy-dicarboxy-arsenobenzol aus. Fügt man jetzt noch 2—3 g Jodkalium hinzu, so wird unter stürmischer Reaktion die Nitrogruppe reduziert. Die hellgelbe Arsenoverbindung bleibt dabei zum größten Teil ungelöst. Man verdünnt mit 30 ccm Wasser, stumpft mit konzentrierter Natronlauge den größten Teil der Säure ab, trennt die hellgelbe Arsenoverbindung an der Saugpumpe von der Flüssigkeit und wäscht sie mit heißem Wasser, Alkohol und Äther gut aus. Sie ist leicht löslich in Natronlauge, Soda, Natriumbicarbonat und Natriumacetat, sehr wenig in verdünnter und konzentrierter Salzsäure. Mit Dimethylamino-benzaldehyd entsteht ein rotes Kondensationsprodukt. Die Aminogruppe läßt sich leicht diazotieren.

Hydrolytische Spaltung des 2.2'-Carboxy-4.4'-dioxy-  
5.5'-diamino-arsenobenzols.

0.3 g dieser Verbindung werden in 10 ccm Wasser und etwas Natriumacetat heiß gelöst und diese Lösung im zugeschmolzenen Rohr während 10 Stunden im Wasserbad erhitzt. Dann hat sich ein dicker brauner Niederschlag abgesetzt und die Flüssigkeit ist farblos geworden. Die Röhre wird jetzt geöffnet, so viel Salzsäure zugefügt, bis Kongopapier eben gebräunt wird und das Ganze mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden (zur Entfer-

<sup>1)</sup> D. R.-P. 271894. Ch. Z. 1914, 235 und 256.

nung von Spuren von Essigsäure) mit Natriumbicarbonat und mit entwässertem Natriumsulfat behandelt, filtriert und in einer kleinen Glasschale zur Trockne abgedampft. Es bleibt eine kleine Menge einer bräunlichen, krystallinischen Substanz zurück. Sie ist leicht löslich in Soda, kaum in kaltem Wasser. In Aceton und Alkohol löst sie sich spielend. Die Lösungen geben mit Eisenchlorid eine tiefe Blaufärbung. Der Schmelzpunkt lag bei 214–215°. Die Substanz ist somit die 3-Oxy-4-amino-1-benzoessäure.

### 130. Theodor Westphalen †: Über die Einwirkung von Benzopersäure auf Cholesterin.

(Zur Kenntnis des Cholesterins, XXII; mitgeteilt von A. Windaus<sup>1)</sup>).

[Aus dem Institut für angewandte medizinische Chemie in Innsbruck.]

(Eingegangen am 4. Juni 1915.)

Wie Prileshajew<sup>2)</sup> gefunden hat, gehen ungesättigte Verbindungen beim Behandeln mit Benzopersäure in die entsprechenden

Oxyde über: 
$$\begin{array}{c} -\text{CH} \\ \parallel \\ -\text{CH} \end{array} + \text{O} = \begin{array}{c} -\text{CH} \\ | \\ \text{>O} \\ | \\ -\text{CH} \end{array}$$
. Diese glatt verlaufende Reak-

tion muß, auf das Cholesterin übertragen, zu einem Cholesterin-oxyd führen. Diesen Stoff darzustellen und genau kennen zu lernen hat darum Interesse, weil er möglicherweise identisch sein kann mit dem »Oxy-cholesterin« von Lifschütz<sup>3)</sup>, das im Blut und auch in anderen Organen des Tierkörpers vorkommen soll.

Die Bereitung des Cholesterin-oxyds aus Cholesterin und Benzopersäure gelingt am besten in siedender Chloroformlösung; es bildet sich hierbei ein Gemisch zweier isomerer Oxyde, von denen sich die schwerer lösliche  $\alpha$ -Form leicht rein darstellen läßt, während

<sup>1)</sup> Die vorliegende Arbeit ist von Theodor Westphalen aus Hamburg im Wintersemester 1913/1914 und im Sommersemester 1914 zu Innsbruck ausgeführt worden. Sofort bei Kriegsbeginn hat sich Westphalen als Kriegsfreiwilliger gemeldet und hat erst im Westen, dann im Osten gekämpft. Im Februar ist er vor Grodno gefallen. Meine Schüler und ich, die mit ihm im Oktober 1913 nach Innsbruck übersiedelt sind und ihm in gemeinsamer Arbeit nahe gekommen sind, trauern um den Verlust des edel veranlagten Menschen.  
Windaus.

<sup>2)</sup> B. 42, 4811 [1909]. C. 1911, II, 268.

<sup>3)</sup> H. 50, 437 [1907], Bio. Z. 52, 206 [1913], sowie die folgenden Bände beider Zeitschriften.