

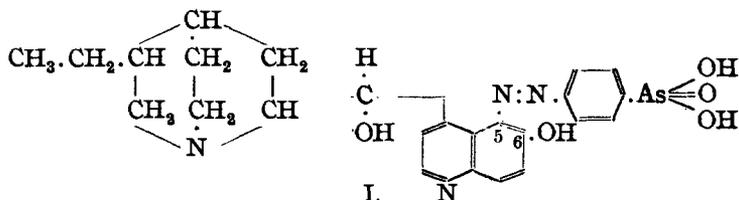
184. Franz X. Erben und Norbert Schniderschitsch:  
 Über ein arsen-haltiges Cuprein-Derivat.  
 (Mitbearbeitet von Wilhelm Vio.)

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Universitäts-Laborat, in Graz.

Mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation.]

(Eingegangen am 18. Februar 1925.)

Wie die Untersuchungen von Jacobs und Heidelberger<sup>1)</sup>, sowie von Giemsa<sup>2)</sup> und seinen Mitarbeitern gezeigt haben, läßt sich Cuprein mit diazotierten Aminen in der Weise kuppeln, daß ein in 5-Stellung substituiertes Cuprein-Azoderivat entsteht. Die präparative Technik war dabei derart, daß das Amin in saurer Lösung diazotiert und dann in alkalischem Medium, in dem sich das Cuprein und seine Derivate lösen, gekuppelt wird. Der unserer Arbeit zugrunde liegende Gedanke war, mit Hilfe obiger Reaktion die Dihydrocuprein-5-azoarsanilsäure (I) darzustellen, wobei für die Wahl gerade dieser Substanz die leichte Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien maßgebend war.



Wie wir bald erkannten, führt in unserem Falle weder die Methodik von Giemsa und Jacobs, noch auch das Arbeiten in essigsauerm Medium zum Ziele, da sich in beiden Fällen Selbstkondensationen der diazotierten Arsanilsäure vollziehen (dies konnten wir durch eigens zu diesem Zwecke angestellte Versuche nachweisen), und dann das wohl auch vorhandene erwünschte Produkt von den Nebenprodukten kaum zu trennen ist. Man kann die Dihydrocuprein-5-azoarsanilsäure nur dann rein isolieren, wenn man die Aciditätsverhältnisse so einstellt, daß das Dihydrocuprein in Alkali gelöst wird und die Acidität der diazotierten Arsanilsäure so bemessen ist, daß am Schlusse der Kupplung genau neutrale Reaktion, gerechnet auf das Mononatriumsalz, herrscht. Außerdem ist die genaue Einhaltung folgender Versuchsbedingungen wesentlich:

2.08 g Arsanilsäure werden in 24 ccm  $n_{1/1}$ -HCl ( $2\frac{1}{2}$  Äquivalente) diazotiert und sofort im Laufe 1 Stde. unter Turbinieren zu einer auf  $-10^{\circ}$  gekühlten Lösung von 3.00 g Dihydrocuprein und 5 g Natriumacetat in 24 ccm  $n_{1/1}$ -NaOH zugetropft. Schon beim ersten Tropfen tritt intensive Rotfärbung ein, dann fällt allmählich ein hellroter Niederschlag, der sich im Laufe des 1-stdg. Rührens und nachfolgenden 2-stdg. Stehens bei etwa  $-5^{\circ}$  vermehrt. Nun wird abgesaugt und eiskalt mit Wasser gewaschen. Das Produkt ist krystallinisch, zinnberrot, wiegt lufttrocken etwa 3.0 g; aus der Mutterlauge können durch Aussalzen mit Natriumacetat noch weitere 0.5 g gewonnen werden. Die Substanz reagiert amphoter, löst sich leicht in Wasser, Säuren und Laugen; im Schmelzpunkts-Röhrchen erhitzt, verfärbt

<sup>1)</sup> Am. Soc. 41, 2131 (C. 1920, I 840).

<sup>2)</sup> B. 52, 906 [1919] (C. 1919, III 53).

sie sich allmählich und zersetzt sich dann bei etwa 208°. Eine aus heißem Alkohol umkrystallisierte Probe zersetzte sich ebenfalls nach vorangegangener Dunkelfärbung bei 218°.

Bei der Trocknung im Vakuum für die Analyse wurde ein abnormes Verhalten beobachtet: bei 60—70° und 10 mm nahm die Substanz etwa  $\frac{1}{10}$  ihres Gewichtes zu, gab allmählich wieder  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  dieser Zunahme ab und wurde dann gewichtskonstant. Auch längeres Trocknen im Vakuum bewirkte dann selbst bei 80—90° keine Änderung mehr. Trocknet man aber im Hochvakuum bei gewöhnlicher Temperatur, so wird Wasser nur äußerst langsam entfernt. Dieses Verhalten führt zu dem Schlusse, daß die Substanz oxydiert wird, ehe sie noch ihr hartnäckig gebundenes Wasser abgibt; erst bei höherer Temperatur wird das Wasser entfernt, wobei auch ein unwägbarer weißer Belag sublimiert, in dem mikrochemisch Arsen nachgewiesen werden konnte. Wie die indirekte Analyse ergab, treten aber dabei keine Verluste von Kohlenstoff auf.

Analyse der luft-trocknen Substanz. 5.625 mg Sbst.: 9.95 mg CO<sub>2</sub>, 2.96 mg H<sub>2</sub>O, 0.53 mg Asche. — 7.54 mg Sbst.: 1.935 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.

Gef. C 48.26, H 5.89, As 12.39, Na<sup>3)</sup> 4.08.

Analyse desselben Körpers, getrocknet bei 60—80° im Vakuum. 7.440 mg nahmen zuerst etwa 10% des Gewichtes zu, dann wieder ab und wurden mit einer endgültigen Zunahme von 0.435 mg konstant. Demnach Einwage 7.875 mg. Diese gaben 13.16 mg CO<sub>2</sub>, 3.42 mg H<sub>2</sub>O.

Gef. C 45.59, H 4.86.

Die Auswertung dieser beiden Analysen ergibt, daß der Körper, wie aus der Differenz beider H-Werte hervorgeht, 6.75% Wasser abgibt, andererseits während des Trocknens etwa 14% Sauerstoff (bezogen auf wasserfreie Substanz) aufnimmt. Die Umrechnung der Analysenwerte unter Berücksichtigung dieser Tatsache ergibt für den wasserfreien, nicht oxydierten Körper stimmende Werte.

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>AsNa. Ber. C 53.36, H 5.02, As 13.33, Na 4.09.

Gef. „ 52.03, „ 5.54, „ 13.29, „ <sup>3)</sup> 4.39.

Weiterhin ist aus den Analysen zu ersehen, daß beim Trocknen kein C-Verlust eintritt; denn legt man der Analyse des getrockneten Körpers die Einwage der luft-trocknen Substanz (7.440 mg statt 7.875 mg) zugrunde, so ergibt sich ein C-Wert von 48.26% gegenüber 48.26% bei der ersten Analyse. Der um 1.3% zu tiefe C-Wert erklärt sich wohl durch Beimengung von Dinatriumsalz, der etwas zu hohe H-Wert durch die Hygroskopizität der getrockneten Substanz.

Nun wurde aus dem Natriumsalz die freie Säure dargestellt, und zwar durch tropfenweisen Zusatz sehr verd. Salzsäure bis zum Eintreten einer Fällung. Bei Zusatz von Alkohol schied sich allmählich die Säure krystallinisch ab. Im Schmelzpunkts-Röhrchen erhitzt, färbte sie sich oberhalb 170° allmählich dunkel und schmolz unscharf bei etwa 215° ohne Zersetzung. Auch sie zeigte beim Trocknen dasselbe Verhalten wie ihr Na-Salz.

Analyse der luft-trocknen Substanz. 4.86 mg Sbst.: 8.76 mg CO<sub>2</sub>, 2.73 mg H<sub>2</sub>O, Spur Asche. — 3.235 mg Sbst.: 0.2912 ccm N (19°, 732 mm). — 7.865 mg Sbst.: 1.970 mg Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.

Gef. C 49.17, H 6.29, N 10.13, As 12.10.

Analyse derselben Substanz, getrocknet im Vakuum bei 60—80°. 5.93 mg nehmen zuerst um 0.59 mg zu, dann um 0.205 mg ab, demnach Einwage 6.315 mg. Diese gaben 10.71 mg CO<sub>2</sub>, 2.79 mg H<sub>2</sub>O.

Gef. C 46.27, H 4.94.

<sup>3)</sup> Der Na-Wert ist aus der Asche unter der Annahme berechnet, daß der Rückstand (0.53 mg!) nach längerem Verweilen des Mikro-Verbrennungsschiffchens an der Luft als Carbonat vorliegt. Eine exakte Na-Bestimmung (neben As) hätte einen größeren Aufwand an Substanz und Zeit beansprucht.

Aus der Differenz der H-Werte folgt, daß die Substanz 9.27%  $H_2O$  abgibt, andererseits rund 17% Sauerstoff aufnimmt. Die Umrechnung auf wasserfreie, nicht oxydierte Substanz ergibt die folgenden Werte.

$C_{25}H_{29}O_5N_4As$  (freie Säure). Ber. C 55.53, H 5.41, N 10.37, As 13.88.  
Gef. „ 54.31, „ 5.80, „ 11.17, „ 13.32.

Die Gegenüberstellung der beiden C-Werte, auf luft-trockne Substanz gerechnet (49.17% und 49.27%), zeigt, daß auch hier beim Trocknen kein C-Verlust stattfand. Der C-Wert ist durch eine Spur Asche etwas gedrückt.

Schließlich wurde das Chlorhydrat der Dihydrocuprein-5-azoarsanilsäure dargestellt, das zwar auch in Wasser und Alkohol recht leicht löslich ist, aber in besonders schönen, orangeroten Nadeln krystallisiert und ohne Gewichtszunahme bis  $120^0$  getrocknet werden kann. Lufttrocken enthält es 2 Mol. Krystallwasser; wasserfrei ist es sehr hygroskopisch.

6.32 mg Sbst. geben im Vakuum bei  $100-120^0$  0.45 mg ab.

Ber. für 2 Mol.  $H_2O$ : 5.88. Gef.  $H_2O$  7.12.

Lufttrockne Substanz. 5.77 mg Sbst.: 10.41 mg  $CO_2$ , 3.03 mg  $H_2O$ . — 3.690 mg Sbst.: 0.3234 ccm N ( $21^0$ , 740 mm). — 5.055 mg Sbst.: 1.055 mg AgCl. — 6.005 mg Sbst.: 1.500 mg  $Mg_3As_2O_7$ .

$(C_{25}H_{29}O_5N_4As), HCl + 2H_2O$ . Ber. C 48.96, H 5.59, N 9.15, As 12.22, Cl 5.78.  
Gef. „ 49.22, „ 5.88, „ 9.91, „ 12.05, „ 5.16.

Substanz im Vakuum bei  $120^0$  getrocknet. 5.87 mg Sbst.: 11.28 mg  $CO_2$ , 2.70 mg  $H_2O$ .

$(C_{25}H_{29}O_5N_4As), HCl$  (wasserfrei). Ber. C 52.02, H 5.24. Gef. C 52.42, H 5.15.

Damit glauben wir, das Chlorhydrat der Dihydrocuprein-5-azoarsanilsäure mit einer Übereinstimmung, wie sie eben bei derart heiklen Substanzen zu erreichen ist, durchanalysiert zu haben und uns damit um so eher begnügen zu können, als wir diese Substanz, die unseres Wissens das erste definierte arsen-haltige Cuprein-Derivat mit chemischer Bindung zwischen As-Komponente und Chinin-Rest darstellt (Oechslein<sup>4</sup>) hat arsen-haltige Chinin-ester beschrieben), auch als Na-Salz und freie Säure analytisch annähernd charakterisieren konnten.

Die pharmakologische Untersuchung der Substanz ist im Gange, und wir bitten die verehrten Fachgenossen, uns das Gebiet arsen-haltiger Chinin-Derivate noch auf einige Zeit überlassen zu wollen.

Die mikro-analytische Durchführung der C-H-Bestimmungen nach Pregl verdanken wir Hrn. Prof. Philippi.

<sup>4</sup>) C. 1911, II 1127, 1912, II 1919.