

Durchleiten von Stickstoff bis zum Erkalten fortgesetzt¹¹⁾. Der dreifach durchbohrte Gummistopfen, der die Zu- und Ableitungsröhren und den Hahntrichter zum Einfüllen der Lauge trug, wird jetzt durch einen ungelochten Gummistopfen ersetzt. Nach 72-stdg. Stehen bei kühler Temperatur (0—5°) hat sich ein roter, krystallinischer Niederschlag in der Verjüngung abgesetzt. Die Ausflußspitze der Glasröhre wird nun durch die einfache Bohrung eines Gummistopfens geschoben, der eine zweite, etwa 13 cm lange und 3.5 cm weite Glasröhre verschließt, die seitlich ein Ansatzrohr mit Hahn trägt, das mit der Luftpumpe verbunden werden kann. Sie ist vorher zu $\frac{2}{3}$ mit ausgekochtem Wasser gefüllt und dann evakuiert worden. Läßt man den in der Verjüngung abgesetzten Niederschlag nun durch vorsichtiges Öffnen des Hahnes in die untere Röhre eintreten, so lösen sich die Krystalle mit roter Farbe auf. Das Spektrum dieser Lösung zeigte die für das Hämochromogen charakteristischen zwei Absorptionsstreifen bei γ 520—540 und γ 550—570. Nach zweitägigem Stehen setzte sich ein roter Niederschlag zu Boden, die darüber stehende Flüssigkeit wurde farblos. Ein Abfiltrieren der roten Krystalle in einer Stickstoff-Atmosphäre wurde versucht, ist bis jetzt aber noch nicht gelungen, weil der Niederschlag entweder durch die Filter hindurchging oder die Poren verstopfte, so daß sich das Filtrieren lange hinauszog, wobei der außerordentlich empfindliche Stoff sich trotz der Stickstoff-Atmosphäre veränderte. In Berührung mit Luft bräunt er sich sofort, die Lösung des Oxydationsproduktes zeigt das bekannte Hämatin-Spektrum.

**511. Franz X. Erben, Ernst Philippi u. Norbert Schniderschitz:
Über die Einwirkung von Arsenrichlorid auf Dehydro-chinin, Chinin
und Dihydro-chinin.**

(Mitbearbeitet von Friedrich Sporer und Erwin Diamant.)

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

Mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation.]

(Eingegangen am 11. November 1925.)

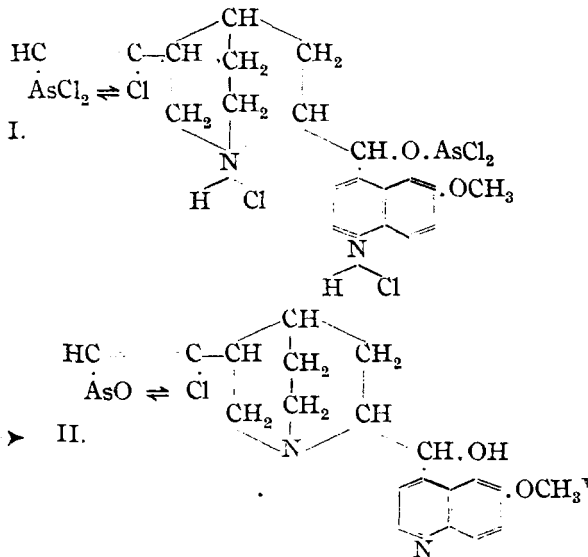
Der Gedanke Emil Fischers, Arsenrichlorid an die dreifache Bindung der Behenolsäure anzulagern und dann durch Austausch zweier Chloratome zum entsprechenden Arsinoxid zu gelangen¹⁾, hat zu einer Reihe wertvoller Arzneimitteln, wie Elarson und Solarson geführt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Übertragung dieses Prinzipes in die Chinin-Reihe, in der wir im Dehydro-chinin einen Vertreter mit dreifacher Bindung kennen. Dasselbe unterscheidet sich strukturell vom Chinin nur dadurch, daß es an Stelle der Doppelbindung der Vinylgruppe eine dreifache Bindung hat. Zu Vergleichszwecken haben wir im Verlaufe der Arbeit auch die Einwirkung von Arsenrichlorid auf Chinin und Dihydro-chinin untersucht und dabei das Auftreten von Arsenigsäureestern beobachtet.

¹¹⁾ Die Lösung des Hämins erfolgt am glattesten, wenn es mit einem Tropfen Alkohol befeuchtet worden ist.

¹⁾ Therapie der Gegenwart 1913, Jan. (C. 1913, I 1715); A. 403, 106 (C. 1914, II 1334).

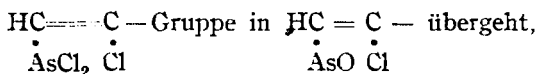
Die Einwirkung von Arsentrichlorid auf Dehydro-chinin-Base unter den unten beschriebenen Bedingungen führte primär zu einem Körper I der Bruttoformel $C_{20}H_{23}O_2N_2Cl_7As_2$, der bei der Umsetzung mit Ammoniumcarbonat-Lösung in einen andern (II) von der Bruttoformel $C_{20}H_{22}O_3N_2ClAs$ — ein Chlor-arsinoso-chinin — übergeht. Diesen beiden Substanzen wären folgende Formelbilder zuzuweisen:



Da die Substanz I als substituiertes Arsentrichlorid recht unbeständig ist, sich unter dem Einfluß von feuchter Luft sofort unter Abgabe von Salzsäure verändert und daher lediglich durch Waschen mit trockenem Chloroform gereinigt werden konnte, II aber bisher nur in amorphem Zustande erhalten wurde, halten wir es nicht für überflüssig, die Gründe darzulegen, welche uns zur Auffassung unserer Produkte als einheitlicher Substanzen und zur Aufstellung obiger Strukturformeln veranlaßten.

Die Bruttoformel von I unterscheidet sich von der Formel des Ausgangsmaterials Dehydro-chinin durch einen Mindergehalt von 1 Atom H und einen Mehrgehalt von 2 As, 7 Cl und 2 H. Wenn wir in Analogie zur Fischer'schen Elarson-Synthese die Addition von 1 Mol. $AsCl_3$ an die dreifache Bindung annehmen, 2 Chlor als 2 HCl an die beiden basischen Stickstoffe des Chinins gebunden denken, so bleibt noch eine Gruppe: $-AsCl_2$ übrig, für deren Bindung wir die sekundäre Alkoholgruppe verantwortlich machen. Für diese Auffassung können wir folgende Stützen beibringen: Von den 7 Chloratomen sind 6 locker, eines aber fest gebunden, denn wenn wir unser Produkt I in Wasser lösten, konnten wir in der Kälte mit Silbernitrat 6 Chloratome ausfällen, während das siebente im Molekül verblieb. Unterworfen wir aber an Stelle des Dehydro-chinins Chinin der Einwirkung von Arsentrichlorid unter gleichen Bedingungen, so resultierte ein Produkt, dessen Analyse, zwar nicht ganz scharf stimmend, aber doch mit aller Deutlichkeit auf die Bruttoformel $C_{20}H_{25}O_2N_2Cl_4As$ hinwies. Hier haben wir also gegenüber dem Chinin einen Mindergehalt von 1 H und einen Mehrgehalt von 2 HCl und einem $AsCl_2$, es bleibt also die Addition eines zweiten Moles $AsCl_3$ aus.

Maßgebend war uns ferner die Analyse und das Verhalten des Körpers II, des Chlor-arsinoso-chinins. II geht aus I lediglich durch Eintragen in Ammoniumcarbonat-Lösung hervor. Dabei vermindert sich die Bruttoformel um 2 HCl, ein $-\text{AsCl}_2$ und 2 Cl, für welche letztere ein O eintritt. Die nächstliegende Deutung ist die, anzunehmen, daß, wie bei der E. Fischerschen Elarson-Synthese, die an die dreifache Bindung angelagerte



und daß das austretende Arsen aus der ester-artigen Bindung mit der sekundären Alkoholgruppe stammt. Die Methoxylgruppe des Dehydro-chinins scheidet für jede Bindung des Arsens aus, sie war im Körper II, wie wir uns durch eine Methoxyl-Bestimmung überzeugten, noch vorhanden.

Die sehr vorsichtige Umfällung des aus dem Parallelversuch mit Chinin gewonnenen, oben erwähnten Tetrachlorkörpers mit Ammoniumcarbonat lehrte, daß hierbei ein quantitativ halogen-freier Körper entsteht; doch enthielt derselbe noch Arsen in einer Menge, die zwar nicht mehr ganz einem Atom As im Molekül entsprach, aber immerhin noch beträchtlich war. Das an die sekundäre Alkoholgruppe gebundene As haftet also nur locker und wird selbst durch die geringe Alkalität des Ammoniumcarbonates schon abgespalten. Ganz analog verhielt sich das Dihydro-chinin, so daß also das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Doppelbindung ohne Bedeutung ist.

Um zu beweisen, daß in II tatsächlich das an der Vinylgruppe angelagerte Arsen noch vorhanden, die sekundäre Alkoholgruppe frei war, untersuchten wir das Produkt der Benzoylierung von II. Tatsächlich erhielten wir eine Substanz, deren Analyse auf die erfolgte Benzoylierung hinwies. Schließlich verseiften wir noch das Benzoylprodukt und konnten daraus die Benzoesäure, allerdings nur zu etwa 50% der theoretisch erwarteten Menge wiedergewinnen.

Damit glauben wir, den Verlauf der Einwirkung von Arsentrichlorid auf Dehydro-chinin strukturell festgelegt zu haben, wobei allerdings noch die Frage offenbleibt, ob das Arsen an das endständige Kohlenstoffatom der Vinylgruppe und das Chloratom an das dem Loiponring benachbarte tritt, oder, weniger wahrscheinlich, umgekehrt.

Mit dem Studium von Derivaten des Chlor-arsino-chinins, namentlich der Reduktion desselben zum zugehörigen Arsenokörper, sind wir noch beschäftigt.

Beschreibung der Versuche.

1. Einwirkung von AsCl_3 auf Dehydro-chinin.

Je 3 g scharfgetrocknete Dehydro-chinin-Base werden in ca. 20 ccm Chloroform gelöst, in einer Bombe mit 5 ccm AsCl_3 in wenigen ccm Chloroform versetzt und 5 Stdn. möglichst genau auf 150° erhitzt. Schon beim Zugießen des AsCl_3 entsteht ein voluminöser, käsiger Niederschlag, der fast die ganze Masse durchsetzt. Nach dem Erhitzen hat sich das Rohprodukt an den Wänden des Rohres als zähe, olivbraune Masse abgesetzt. Nach Öffnen der Röhre wird der Niederschlag sofort mit trockenem Chloroform mehrmals gewaschen und dann aus dem Rohre durch Evakuieren bei $70-80^\circ$ das noch anhaftende AsCl_3 entfernt. Die sich dabei aufblähende Reaktionsmasse kann

nun leicht im Rohre pulverisiert und herausgebracht werden. Das Pulver wird mit Chloroform digeriert, scharf abgesaugt und wiederholt mit Chloroform gewaschen. Ausbeute: 6—6 $\frac{1}{2}$ g aus 3 g Ausgangsmaterial, d. i. 80—95% der Theorie.

Die Substanz stellt in trockenem Zustand ein glitzerndes, olivbraungrünes Pulver dar, das desto heller ist, je peinlicher auf Ausschluß jeder Feuchtigkeit geachtet wurde, es zersetzt sich an feuchter Luft unter Abgabe von Salzsäuredämpfen.

Die bei 100° in vacuo zur Konstante getrocknete Substanz ergab folgende Analysenwerte:

5.63 mg Sbst.: 6.74 mg CO₂, 1.80 mg H₂O. — 5.78 mg Sbst.: 7.00 mg CO₂, 2.03 mg H₂O. — 6.56 mg Sbst.: 0.245 ccm N (19°, 729 mm). — 3.635 mg Sbst.: 0.1236 ccm N (23°, 726 mm). — 6.358 mg Sbst.: 9.00 mg AgCl. — 7.60 mg Sbst.: 3.02 mg Mg₂As₂O₇. — 7.23 mg Sbst.: 3.015 mg Mg₂As₂O₇.

C₂₀H₂₃O₂N₂Cl₄As₂. Ber. C 33.26, H 3.21, N 3.89, Cl 34.56, As 20.79.

Gef. „ 32.66, „ 3.58, „ 4.19, „ 35.01, „ 19.18.

Gef. „ 33.04, „ 3.93, „ 3.75, „ 20.13.

Um zu zeigen, daß 6 Atome Cl locker, eines aber fest gebunden ist, wurde in verd. Salpetersäure gelöst und kalt mit Silbernitrat gefällt.

4.995 mg Sbst.: 5.97 mg AgCl. — Ber. für 6 Atome Chlor: 29.48. Gef. 29.57.

2. Einwirkung von AsCl₃ auf Chinin.

Der Versuch wurde in genau gleicher Weise mit peinlich getrockneter Chinin-Base angesetzt. Das erhaltene Produkt war dunkler und mehr grün gefärbt. Ausbeute: 3.4 g aus 3 g Chinin, d. i. ca. 80% d. Th.

Das Produkt war noch hygroskopischer als das aus Dehydro-chinin und mußte für die Analyse bei 120° in vacuo getrocknet werden.

5.04 mg Sbst.: 8.03 mg CO₂, 2.43 mg H₂O. — 4.56 mg Sbst.: 0.2342 ccm N (24°, 730 mm). — 3.575 mg Sbst.: 3.875 mg AgCl. — 12.46 mg Sbst.: 4.14 mg Mg₂As₂O₇.

C₂₀H₂₃O₂N₂Cl₄As. Ber. C 44.27, H 4.65, N 5.18, Cl 26.16, As 13.83.

Gef. „ 43.47, „ 5.39, „ 5.67, „ 26.81, „ 16.04.

Die Analysenwerte weisen darauf hin, daß die Substanz noch in geringem Maße mit As₂O₃, das sich durch unvermeidliche Spuren von Feuchtigkeit aus dem AsCl₃ gebildet hatte, verunreinigt ist.

3. Einwirkung von AsCl₃ auf Dihydro-chinin

ergab unter gleichen Bedingungen eine Substanz, die ebenfalls mit As₂O₃ verunreinigt war, deren Analyse aber auch auf eine gleiche Formel stimmte.

4.43 mg Sbst.: 4.34 mg AgCl. — 10.40 mg Sbst.: 3.39 mg Mg₂As₂O₇.

C₂₀H₂₇O₂N₂Cl₄As. Ber. Cl 26.07, As 13.78. Gef. Cl 24.24, As 15.73.

4. Chlor-arsinoso-chinin.

Je 1 g des sub 1 beschriebenen Körpers wird in etwa 100 ccm 2-proz. wäßrige Ammoniumcarbonat-Lösung (d. i. das Doppelte der Theorie) in der Kälte eingetragen und 1 Stde. unter Verreiben und Umrühren digeriert. Dann wird abgesaugt und der Niederschlag halogenfrei gewaschen. Es resultiert das Chlor-arsinoso-chinin als hellgraues, amorphes Pulver. Ausbeute: 0.5—0.6 g aus 1 g, d. i. 80—90% d. Th. Die Substanz löst sich in Säuren und wird durch Alkalien gefällt, ist in Alkohol gut, in Chloroform, Äther, Benzol praktisch unlöslich, läßt sich aber mit diesen Lösungsmitteln aus Alkohol kaum fällen. Sie färbt sich ober 140° allmählich dunkler und zersetzt sich, ohne einen Schmelzpunkt zu zeigen. Das Trocknen der Substanz muß

in gut gewaschenem Zustande in vacuo vorsichtig erfolgen, da schlecht gewaschene Produkte mitunter verharzten.

Für die Analyse wurde bei 80—100° in vacuo getrocknet, eventuell vorher noch durch Lösen in verd. Essigsäure und Fällen mit Ammoniumcarbonat gereinigt.

6.12 mg Sbst.: 12.08 mg CO₂, 2.93 mg H₂O. — 5.785 mg Sbst.: 11.38 mg CO₂, 2.62 mg H₂O. — 3.675 mg Sbst.: 0.2078 ccm N (20°, 731 mm). — 3.465 mg Sbst.: 0.198 ccm N (20°, 731 mm). — 5.62 mg Sbst.: 1.785 mg AgCl. — 5.10 mg Sbst.: 1.73 mg AgCl. — 8.00 mg Sbst.: 2.74 mg Mg₂As₂O₇. — 10.855 mg Sbst.: 3.92 mg Mg₂As₂O₇. — 4.707 mg Sbst.: 2.09 mg AgJ. — 5.83 mg Sbst.: 2.54 mg AgJ.

C₂₀H₂₂O₃N₂AsCl. Ber. C 53.47, H 4.94, N 6.26, Cl 7.90, As 16.71, OCH₃ 6.90.
 Gef. „ 53.85, „ 5.35, „ 6.34, „ 7.86, „ 16.54, „ 5.86.
 Gef. „ 53.66 „ 5.07, „ 6.40, „ 8.39, „ 17.44, „ 5.75.

5. Arsenigsäure-ester des Chinins und Dihydro-chinins.

Aus dem sub 2 beschriebenen Tetrachlorkörper erhielten wir beim Eintragen in Ammoniumcarbonat-Lösung zumeist schmierige, dunkel gefärbte, wenig einladend aussehende Produkte, die sich als praktisch halogenfrei erwiesen, aber noch bedeutende Mengen von Arsen enthielten. Einmal gelangten wir zu einer hellgrauen, pulvrigen Substanz, allerdings in sehr geringer Menge, die wir analysierten.

4.78 mg Sbst.: 10.16 mg CO₂, 2.20 mg H₂O. — 6.915 mg Sbst.: 0.210 mg AgCl. — 10.03 mg Sbst.: 3.245 mg Mg₂As₂O₇.

C₂₀H₂₂O₃N₂As. Ber. C 57.96, H 5.58, Cl —, As 18.11. Gef. C 57.99, H 5.15, Cl 0.75, As 15.62.

Wir schreiben diesem noch mit einer Spur Asche und Chlor verunreinigten Körper die Konstitution eines Arsenigsäure-esters des Chinins zu. Er enthält an der sekundären Alkoholgruppe das As so gebunden: —CH.O.As:O.

Auch das sub 3 beschriebene Produkt lieferte, mit Ammoniumcarbonat behandelt, einen praktisch halogenfreien, aber arsenhaltigen Körper, den Arsenigsäure-ester des Dihydro-chinins.

6. Benzoylierung des Chlor-arsinoso-chinins.

Wenn wir Chlor-arsinoso-chinin, in Benzol suspendiert, mit etwa der dreifachen Menge Benzoylchlorid unter Feuchtigkeits-Abschluß am Rückflußkühler erhitzten, erhielten wir, ohne daß sich eine äußerlich wahrnehmbare Veränderung zeigte, ein Produkt, das, mehrmals mit trockenem Äther gewaschen, folgende Analysenwerte zeigte:

5.51 mg Sbst.: 9.24 mg CO₂, 2.52 mg H₂O. — 4.66 mg Sbst.: 7.85 mg CO₂, 2.02 mg H₂O. — 4.364 mg Sbst.: 0.201 ccm N (19°, 739 mm). — 4.170 mg Sbst.: 3.48 mg AgCl. — 7.07 mg Sbst.: 1.32 mg Mg₂As₂O₇.

C₂₇H₂₈O₃N₂Cl₅As. Ber. C 47.61, H 4.15, N 4.12, Cl 26.02, As 11.02.

C₂₀H₂₁O₂N₂Cl₅As. Ber. „ 41.62, „ 4.19, „ 4.87, „ 30.75, „ 13.01.

Gef. „ 45.75, „ 5.12, „ 5.23, „ 20.64, „ 9.01.

Gef. „ 45.94, „ 4.85.

Den berechneten Zahlen ist die Annahme zugrunde gelegt, daß die Chinin-Base als Bichlorhydrat vorliegt und daß die —As:O-Gruppe des Chlor-arsinoso-chinins sich mit 2 Mol. Benzoylchlorid zur —AsCl₂-Gruppe und Benzoesäure-anhydrid umsetzt. Da zur Entfernung von Benzoesäure und Benzoylchlorid wiederholt gut mit Äther gewaschen werden mußte und dabei Feuchtigkeits-Aufnahme unvermeidlich war, so kann man bei der Zersetzlichkeit der Substanz keine gut stimmenden Analysenwerte erwarten.

Immerhin liegen die gefundenen Werte, insbesondes die am schärfsten faßbaren C-Werte, den berechneten des benzoylierten Körpers beträchtlich näher.

Dieser erhaltene Pentachlorkörper wurde nun mit Ammoniumcarbonat-Lösung behandelt, um die freie benzoylierte Chlor-arsinoso-chinin-Base zu erhalten. Das in jeder Hinsicht dem Chlor-arsinoso-chinin ähnliche Produkt ergab:

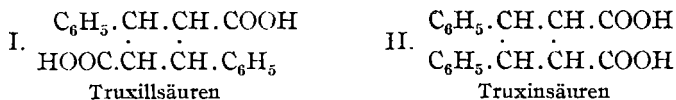
4.47 mg Sbst.: 9.52 mg CO₂, 2.40 mg H₂O. — 6.38 mg Sbst.: 1.84 mg AgCl.
C₂₇H₂₆O₄N₂Cl₅As. Ber. C 58.52, H 4.73, Cl 6.40. Gef. C 58.10, H 6.01, Cl 7.15.

Da wir bei dem amorphen Charakter dieser Substanz und den infolge der Hygroskopizität stets zu hohen H-Werten den Analysenzahlen keine zu große Bedeutung beimessen wollten, verseiften wir das Benzoylprodukt noch durch 1-stdg. Kochen mit Natronlauge. Nach dem Ansäuern wurde die entstandene Benzoesäure ausgeäthert. Sie zeigte nach Umkrystallisieren aus Wasser den Schmp. 119° (gegen 121° der Literaturangaben). Die Ausbeute bei der Verseifung betrug etwa 50% d. Th. Da bei wiederholtem Waschen des Pentachlorkörpers mit Äther und Umfällen mit Ammoniumcarbonat eine mechanische Beimengung von Benzoesäure ausgeschlossen ist, glauben wir den Beweis für das Vorhandensein der freien sekundären Alkoholgruppe in unserem Chlor-arsinoso-chinin erbracht zu haben.

512. Hans Stobbe: Zur Photochemie einiger Zimtsäure-Derivate.

(Eingegangen am 12. November 1925.)

Die stereoisomeren Zimtsäuren werden durch Belichtung ihrer Lösungen, Schmelzflüsse und Krystalle wechselseitig isomerisiert, in letzterer Form aber außerdem (besonders bei Ausschaltung kürzerwelligen U.-V.-Lichtes) zu krystallinischen Dimeren (I und II) polymerisiert¹⁾.



Ganz ähnlich reagieren, hinsichtlich ihres Aggregatzustandes, die Salze der Zimtsäuren. Auch für sie ist Photoisomerisierung in wäßriger Lösung durch Stoermer²⁾, Photodimerisierung in fester Form durch de Jong³⁾ nachgewiesen.

Die flüssigen Äthyl-, Propyl-, *i*-Amyl-, Octyl- und Benzyl-ester der *trans*-Zimtsäure verwandeln sich nach Erlenmeyer⁴⁾, Liebermann⁵⁾ und anderen bei längerem Aufbewahren in anfänglich gallertartige, später opodeldok- oder kolophonium-ähnliche Massen, aus denen amorphe, schwer verseifbare Polyester von wahrscheinlich sehr hoher Molekulargröße isoliert worden sind. Diese freiwillig im Dunkeln verlaufenden Prozesse werden durch Licht wesentlich beschleunigt⁶⁾.

¹⁾ vergl. B. 55, 2225 [1922], 58, 2415 [1925].

²⁾ Privatmitteilung aus dem Jahre 1920, in der auch auf die Photoisomerisierung anderer aryl-acrylsaurer Natriumsalze, B. 44, 656 [1911], 45, 3101 [1912], hingewiesen wird.

³⁾ B. 56, 820 [1923]. ⁴⁾ B. 11, 150, [1878].

⁵⁾ B. 22, 2251 [1889], 44, 842 [1911], 46, 1059 [1913], 48, 1647 [1915].

⁶⁾ Über die Kinetik dieser Prozesse soll demnächst gemeinsam mit Alfred Lippold berichtet werden.