

280. G. Giemsa und C. Tropp:
Synthese polypeptid-artiger Derivate der Arsanilsäure.

(Eingegangen am 26. Juni 1926.)

Der Arbeit lag eine chemo-therapeutische Fragestellung zugrunde. Nachdem es als erwiesen gelten kann, daß die von Jacobs und Heidelberger aufgefundene Glycyl-arsanilsäure auf verschiedene Trypanosomen-Arten in dem hiermit infizierten Wirtsorganismus stärker einwirkt als die einfache *p*-Aminophenyl-arsinsäure, sollte untersucht werden, in welchem Maße die antiparasitären Fähigkeiten des Atoxyls nach Einführung längerer, polypeptid-artiger Seitenketten in sein Molekül beeinflußt werden.

Es wurde deshalb die Diglycyl-, Triglycyl-, Tetraglycyl-arsanilsäure nebst mannigfachsten Derivaten synthetisiert¹⁾. Biologische Versuche lehrten, daß die Wirksamkeit dieser neuen Verbindungen die des Atoxyls fast durchweg und oft nicht unwesentlich übertraf, daß sie aber über die der Glycyl-arsanilsäure kaum hinausging. Hiernach darf wohl angenommen werden, daß diese Seitenketten im Organismus schnell und leicht abgebaut werden, so daß die therapeutische Aktion in der Hauptsache von der als Rumpfsubstanz zurückgebliebenen Glycyl-arsanilsäure ausgeübt wird. Geprüft wurden die Substanzen an einem hier gezüchteten, gegen Arsen relativ resistenten Stamm von Nagana-Trypanosomen (Stamm 30) im Mäuse-Versuch.

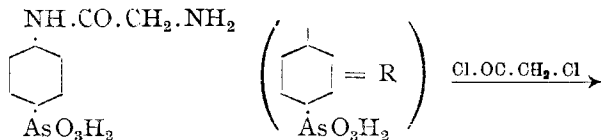
Als Ausgangsmaterial für die nachfolgenden Synthesen diente das im Handel erhältliche Atoxyl mit 4–5 Mol. Wasser. Jacobs und Heidelberger²⁾ gelangten zur Glycyl-arsanilsäure über die Chloracetyl-arsanilsäure, die sie durch mehrstündiges Erwärmen von trockner Chlor-essigsäure mit Arsanilsäure und Ausgießen des Reaktionsgemisches in gesättigte Kochsalz-Lösung erhielten. Eine deutsche Patentvorschrift³⁾ gibt an, Arsanilsäure mit Chlor-acetylchlorid zu durchtränken, worauf unter Selbsterwärmung Reaktion eintritt. Bei diesen beiden Methoden konnte die Ausbeute nicht über 75% gesteigert werden. Für unsere Versuche wendeten wir generell die bekannte Synthese von Polypeptiden mittels Halogenacylverbindungen in alkalischer Lösung an. Eine kleine Modifikation, Verdünnen des Halogenacyls und Übersichten des Reaktionsgemisches mit Äther als Schutz gegen zu schnelle Verseifung, lieferte durchweg befriedigende Ausbeuten. Die Chloracetyl-arsanilsäure konnte so in einer durchschnittlichen Ausbeute von 92% erhalten werden.

Der Ersatz des Halogens gegen die Aminogruppe ging in allen Fällen sehr leicht. Immer genügte die Einwirkung der Brutschrank-Wärme während einer Nacht. In gerader Reihe wurden so die Diglycyl- (II), Triglycyl- (IV) und Tetraglycyl-arsanilsäure (VI) aufgebaut. Arsanilsäure ist leicht löslich in heißem Wasser und auch in Methylalkohol, eine Eigenschaft, die keiner der freien synthetisierten Polyglycyl-arsinsäuren zukommt. Sie sind in den bekannten organischen Lösungsmitteln unlöslich. Mit viel heißem Wasser wird zwar eine Lösung erzielt, doch nimmt die Löslichkeit mit wachsen-

¹⁾ Tropp, Synthese polypeptid-artiger Derivate der Arsanilsäure, Dissertat., Würzburg 1926.

²⁾ C. 1920, I 367, 616. ³⁾ D. R. P. 191548 (C. 1908, I 779).

dem Molekulargewicht ab. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen E. Fischers⁴⁾, der bei den Di-, Tri-, Tetra- und Penta-Derivaten des Glycylglycins in gerader Reihe mit steigendem Molekulargewicht auch abnehmende Wasser-Löslichkeit feststellte. Bei der Tri- und Tetraglycyl-arsanilsäure macht sich schon durch das ansehnliche Molekül eine große Neigung zur Bildung übersättigter wäßriger Lösungen bemerkbar, die Krystallisationsfähigkeit ist sehr erschwert und zum Teil sogar aufgehoben. Reichlicher Alkohol-Zusatz bewirkt eine Ausfällung, die sich ohne Zweifel als krystallin erweist, aber bei der Tetraglycyl-arsanilsäure nicht mehr eine eindeutige Krystallstruktur erkennen läßt.



- I. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.Cl.
- II. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH₂.
- III. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.Cl.
- IV. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH₂.
- V. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.Cl.
- VI. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH₂.
- VII. R.NH.CO.CH₂.NH.COOC₂H₅.
- VIII. R.NH.CO.CH₂.NH.COOH.
- IX. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.COOC₂H₅.
- X. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH₂.NH.COOH.
- XI. R.NH.CO.CH(Br).CH₃.
- XII. R.NH.CO.CH(NH₂).CH₃.
- XIII. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH(Br).CH₃.
- XIV. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH(NH₂).CH₃.
- XV. R.NH.CO.CH(Br).CH₂.CH(CH₃)₂.
- XVI. R.NH.CO.CH(NH₂).CH₂.CH(CH₃)₂.
- XVII. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH(Br).CH₂.CH(CH₃)₂.
- XVIII. R.NH.CO.CH₂.NH.CO.CH(NH₂).CH₂.CH(CH₃)₂.

Die Carbäthoxyl- (VII, IX), und Chloracetyl-derivate (I, III, V) der Polyglycyl-arsanilsäuren sind schön krystallin, aber auch in allen organischen Lösungsmitteln kaum merklich löslich. Aus heißem Wasser lassen sie sich gut umkrystallisieren, obwohl auch hier mit wachsendem Molekulargewicht Ähnliches über die Krystallform gilt wie bei den freien Säuren. Ein anderes Derivat, *p*-Anisoyl-glycyl-arsinsäure, zeigt vollkommen veränderte Löslichkeitsverhältnisse. Es ist in Alkohol löslich, unlöslich dagegen in Wasser.

Carbäthoxyl-glycyl-arsanilsäure (VII) läßt sich durch Einwirkung von Natronlauge bei erhöhter Temperatur zu der entsprechenden Carbonsäure, Carboxy-amino-acetyl-arsanilsäure, verseifen. Eine CO₂-Abspaltung wie bei der Carbamin- und Allophansäure tritt nicht ein. E. Fischer⁵⁾ stellte bei analogen Untersuchungen in der Polypeptid-Reihe fest, daß in ähnlichen Fällen die Kohlensäure auffallend fest haftet. So gelang es ihm z. B. einmal, den Carbäthoxyl-diglycyl-glycinester, C₂H₅O₂C.[NH.

4) B. 36, 2982 [1903].

5) B. 37, 2486 [1904].

$\text{CH}_2.\text{CO}]_2.\text{CH}_2.\text{NH}.\text{COOC}_2\text{H}_5$, glatt durch eine gelinde Verseifungsmethode unter Schütteln bei gewöhnlicher Temperatur in Carbäthoxyl-diglycyl-glycin, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}.\text{[NH}.\text{CH}_2.\text{CO}]_2.\text{NH}.\text{CH}_2.\text{COOH}$, und durch kräftigeres Verseifen bei höherer Temperatur in Diglycyl-glycin-carbonsäure zu spalten.

Bei den entsprechenden Versuchen der Carbäthoxyl-diglycyl-arsanilsäure zeigten sich verwickeltere Verhältnisse. Kurzes Erwärmen auf dem Ölbad bei $80-100^\circ$ erwies sich als zu energisch, da durch Abspaltung der Seitenkette Arsanilsäure entstanden war. Mehrstündiges Schütteln auf der Maschine bei gewöhnlicher Temperatur führte zu keiner Verseifung und lieferte das unveränderte Ausgangsmaterial zum größten Teil zurück. Eine 20-stdg. Erwärmung im Brutschrank ergab eine Substanz, deren Arsenwert sich der erwarteten neugebildeten Carboxy-amino-acetyl-glycyl-arsanilsäure (X) sehr nähert; leider gestattete der Materialmangel noch keine endgültigen Untersuchungen.

Alanyl-arsanilsäure (XII), Alanyl-glycyl-arsanilsäure (XIV) und Leucyl-arsanilsäure (XVI) wurden ebenfalls aus der Arsanilsäure bzw. Glycyl-arsanilsäure und den zugehörigen Säurehalogeniden gewonnen. Leucyl-glycyl-arsanilsäure (XVIII) konnte noch nicht wegen überaus starker Hygroskopizität rein und krystallin erhalten werden. Abderhalden und Roßner⁶⁾ fanden ähnliche Verhältnisse bei polypeptid-artigen Ketten des Piperazins. Die Wasser-Löslichkeit nimmt hier mit steigendem Molekulargewicht zu. „Von den gemischten Polypeptiden“, sagt E. Fischer, „verdient die Zunahme der Wasser-Löslichkeit hervorgehoben zu werden, denn sie werden dadurch den natürlichen Peptonen, die ja auch aus verschiedenen Amino-säuren zusammengesetzt sind, ähnlicher.“

Bei den α -Brom-propionyl- (XI, XIII) und α -Brom-isocapronyl-Derivaten (XV, XVII) nimmt zwar auch die Wasser-Löslichkeit mit steigendem Molekulargewicht zu, doch wurde die beste Reinigung durch Auflösen in wenig heißem Alkohol und Eingießen in reichlich kaltes Wasser erzielt. Die Krystalle waren immer sofort analysenrein.

Einen scharfen Schmelzpunkt hat keine Substanz. Sie zersetzen sich meist unter Schäumen bei Temperaturen, die über 200° liegen. Eine Bräunung der Substanz beginnt oft schon viele Grade tiefer.

Beschreibung der Versuche.

Chloracetyl-arsanilsäure.

Zu 20 g des käuflichen Atoxyls (22.5% Wasser-Gehalt) werden in einer geräumigen Pulverflasche, die mit einem Gummistopfen verschlossen wird und ein Steigrohr trägt, 200 ccm Wasser gegeben. Nach Zugabe von 65 ccm *n*-Natronlauge wird gründlich geschüttelt, bis Lösung eingetreten ist. Das Ganze wird in Eiswasser abgekühlt und mit einer ca. 1 ccm hohen Ätherschicht bedeckt, bevor mit dem Hinzufügen von Chlor-acetylchlorid begonnen wird. 11 g Chlor-acetylchlorid (8 ccm) werden mit 30 ccm Äther verdünnt und abwechselnd mit 100 ccm *n*-Natronlauge der Atoxyl-Lösung zugesetzt. Nach jedem Zusatz wird gründlich geschüttelt und darauf geachtet, daß das Reaktionsgemisch sich nicht zu stark erwärmt. Im Scheidetrichter wird vom Äther getrennt, abfiltriert und schwach angesäuert, worauf die erwartete Säure sofort auskrystallisiert. Nach 1-stdg. Stehen hat sich der Nieder-

⁶⁾ H. 144, 219 [1925].

schlag schön abgesetzt; er wird scharf abgenutscht und mit kaltem Wasser salzsäure-frei gewaschen. Das so erhaltene Produkt ist ohne weiteres zu allen anderen Umsetzungen rein genug.

Die Ausbeute betrug durchschnittlich $17-18 \text{ g} = 92\%$ d. Th. (auf Arsanilsäure berechnet).

Glycyl-arsanilsäure: Die Methode von Jacobs und Heidelberger (l. c.) wurde etwas modifiziert, wodurch eine um etwa 10% bessere Ausbeute erhalten wurde. 27 g Chloracetyl-arsanilsäure ($\frac{1}{10}$ Mol.) werden mit wenig Wasser in einer gut-schließenden Bierflasche zu einem dicken Brei vermengt und mit der ca. 8-fachen Menge 25-proz. Ammoniaks versetzt. Bei vorsichtiger und langsamer Zugabe unter dauerndem Schütteln tritt sofortige Lösung ein. Das Gemisch wird eine Nacht im Brutschrank erwärmt, in eine geräumige Schale gegossen und bis zur reichlichen Krystall-Abscheidung unter Verdampfung der Hauptmenge des Ammoniaks eingengt.

Reichlich wird mit Wasser verdünnt, wobei fast alles in Lösung geht. Dann säuert man vorsichtig mit verd. Salzsäure an. Es entsteht ein dichter Niederschlag, der aber auf weiteren vorsichtigen Salzsäure-Zusatz wieder zum größten Teil als salzsaures Salz der gebildeten Glycyl-arsanilsäure in Lösung geht. Geringe Mengen von unlöslicher Imino-säure bleiben zurück.

Natriumacetat fällt die freie Säure in gezahnten Blättchen, wie Jacobs und Heidelberger bereits beschrieben haben. Die Ausbeute betrug 18.5 g oder 74% der Theorie.

0.1857 g Sbst.: 16.00 ccm N (21° , 778 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{As}$. Ber. N 10.22. Gef. N 10.24.

Chloracetyl-glycyl-arsanilsäure.

8.1 g Glycyl-arsanilsäure ($\frac{3}{100}$ Mol.) werden in 60 ccm *n*-Natronlauge gelöst und mit 100–150 ccm Wasser verdünnt. 4 g Chlor-acetylchlorid (theoret. 3.3 g) in 30 ccm Äther werden abwechselnd mit 40 ccm *n*-Natronlauge unter kräftigem Schütteln und guter Kühlung zugegeben. Der ganze Vorgang dauert etwa $\frac{1}{2}$ Stde.; dann wird vom Äther getrennt, filtriert und angesäuert. Es fallen reichlich Krystalle aus, die sich nach längerem Stehen im Eisschrank noch vermehren und gut absetzen. Das abgenutschte Produkt wird mit kaltem Wasser salzsäure-frei gewaschen und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Die langsam sich ausscheidenden Krystalle erscheinen unter dem Mikroskop als dünne, durchsichtige Nadelbüschel. Die Substanz ist in sämtlichen organischen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Bei 305° macht sich eine langsame Bräunung bemerkbar, doch liegt der eigentliche Zersetzungspunkt noch höher. Die Ausbeute betrug 8.2 g Reinprodukt oder 80% der Theorie.

0.1487 g Sbst.: 0.0600 g AgCl. — 0.2994 g Sbst.: 8.58 ccm $n/_{10}$ -Kaliumbromat-Lsg.⁷⁾ (Tit. 1.0075). — 0.1623 g Sbst.: 11.2 ccm N (21° , 765 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{ClAs}$. Ber. Cl 10.12, As 21.38, N 7.99.
Gef. „ 9.98, „ 21.64, „ 8.07.

Carbäthoxyl-glycyl-arsanilsäure.

8.5 g Glycyl-arsanilsäure ($\frac{3}{100}$ Mol.) werden in 60 ccm *n*-Natronlauge gelöst und mit 150 ccm Wasser verdünnt. In das gekühlte Gemisch werden unter den bekannten Bedingungen 4.4 g Chlorkohlensäure-ester ($\frac{4}{100}$ Mol.), mit 30 ccm Äther verdünnt, abwechselnd mit 40 ccm *n*-Natronlauge

⁷⁾ Als sehr gut, schnell und zuverlässig hat sich die „Arsen-Bestimmungsmethode für Salvarsan und seine Abkömmlinge“ von A. Kirchner und F. v. Ruppert (Ar. 1924, Heft 6) erwiesen.

gegeben. Die weitere Behandlung ist analog der des vorigen Präparates. Erst nach längerem Stehen in der Kälte und durch Reiben der Gefäßwandung mit einem Glasstab tritt Krystallisation ein. Auch diese Substanz ist in allen organischen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Umkrystallisieren aus heißem Wasser ergibt dünne, durchsichtige, meist zugespitzte Blättchen. Beim Erhitzen im Schmelzpunkts-Röhrchen tritt gegen 275° Bräunung auf. Ausbeute 8 g oder 78% der Theorie.

0.1320 g Sbst.: 11.9 ccm N (24°, 769 mm). — 0.2902 g Sbst.: 6.72 ccm n_{10} -Kaliumbromat-Lsg. (Tit. 1.0075).

$C_{11}H_{15}O_8N_2As$. Ber. N 10.42, As 21.67. Gef. N 10.48, As 21.86.

Carboxy-amino-acetyl-arsanilsäure.

3.5 g Carbäthoxyl-glycyl-arsanilsäure ($\frac{1}{100}$ Mol.) werden mit der berechneten Menge *n*-Natronlauge nebst einem kleinen Überschuß, insgesamt 35 ccm, versetzt. 2 Stdn. wird am Rückflußkühler im Ölbad auf ca. 80—100° erwärmt. Nach der Verseifung läßt man langsam erkalten und setzt genau 35 ccm *n*-Salzsäure zu. Beim Verdampfen auf dem Wasserbade unter stark vermindertem Druck fallen beim Einengen auf ein kleines Volumen Krystalle aus. Zur Reinigung wird in der gerade nötigen Menge heißen Wassers gelöst, mit Tierkohle entfärbt und filtriert. Wegen Neigung zur Bildung übersättigter Lösungen tritt eine Krystallisation sehr schwer und sehr langsam ein.

Von organischen Lösungsmitteln ist die Substanz in heißem Methylalkohol leicht löslich. Lange, durchsichtige Spieße, die oft zu Büscheln zusammengelagert, krystallisieren aus. Der Zersetzungspunkt liegt bei 205°. Die Ausbeute blieb trotz mehrerer Versuche schlecht, sie betrug 1.5 g oder 47% der Theorie.

0.3637 g Sbst.: 9.08 ccm n_{10} -Kaliumbromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.1802 g Sbst.: 13.25 ccm N (21°, 776 mm).

$C_9H_{11}O_8N_2As$. Ber. As 23.56, N 8.81. Gef. As 23.51, N 8.72.

p-Anisoyl-glycyl-arsanilsäure. 2.7 g Glycyl-arsanilsäure ($\frac{1}{100}$ Mol.) werden in 20 ccm *n*-Natronlauge gelöst und mit 100 ccm Wasser verdünnt. 2.5 g *p*-Anisoylchlorid, in 30 ccm Äther gelöst, gibt man unter kräftigem Schütteln abwechselnd mit 15 ccm *n*-Natronlauge im Laufe einer halben Stunde in das gut gekühlte Gemisch. Eine weitere Viertelstunde wird noch ab und zu kräftig durchgeschüttelt, um die Reaktion zu vervollständigen. Sodann trennt man vom Äther im Scheidetrichter, schüttelt nochmals mit Äther aus, um eventuell gebildete Anissäure zu entfernen, filtriert und säuert mit verd. Salzsäure schwach an. Ein voluminöses Produkt fällt aus als ganz feines Nadelgewirr. Zur Reinigung wird in Alkohol gelöst und mit viel kaltem Wasser das reine Produkt ausgefällt. Viel heißes Wasser bewirkt zwar auch eine Lösung, doch tritt Hydrolyse ein, und Arsanilsäure wird erhalten. Die Substanz ist in allen anderen organischen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Bräunung unt. Zers. tritt bei 300—302° ein. Es wurden erhalten 3.1 g oder 76% der Theorie.

0.3253 g Sbst.: 6.29 ccm n_{10} -Kaliumbromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.2266 g Sbst.: 13.2 ccm N (23°, 765 mm).

$C_{16}H_{17}O_8N_2As$. Ber. As 18.36, N 6.86. Gef. As 18.21, N 6.76.

Di-glycyl-arsanilsäure.

In einer Selterwasser-Flasche, am besten mit verschraubbarem Verschuß, werden 7 g Chloracetyl-glycyl-arsanilsäure ($\frac{2}{100}$ Mol.) mit wenig Wasser zu einer steifen Paste vermengt. Langsam und unter dauerndem Schütteln gibt man ca. 60 ccm konz. Ammoniak zu, worauf sofortige Lösung

eintritt. Das gut verschlossene Gefäß wird eine Nacht in den Brutschrank gelegt. Am nächsten Morgen wird das Reaktionsgemisch in einen geräumigen Destillierkolben gespült. Nach Einsatz einer Siede-Capillare engt man unter stark vermindertem Druck auf ein kleines Volumen ein. Bald scheiden sich reichlich Krystalle ab, die nach Abkühlung in ein Becherglas gespült werden. Nach Sammeln der ganzen Krystallmenge wird mit Essigsäure schwach angesäuert, gut durchgerührt und gewartet, bis sich alles wieder klar abgesetzt hat. Der Niederschlag wird jetzt abgenutscht, ausgewaschen und mit Essigsäure und Ammoniak umgefällt. Dünne, oft spitze, durchsichtige Blättchen. Bräunung zeigt sich bei 275—280° (unt. Zers.). Die Ausbeute betrug 4.5 g oder 70% der Theorie.

0.1380 g Sbst.: 14.6 ccm N (22.5°, 773 mm). — 0.4026 g Sbst.: 9.79 ccm n_{10} -Kaliumbromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.1828 g Sbst.: 0.2432 g CO₂, 0.0723 g H₂O.

C₁₀H₁₄O₈N₃As. Ber. N 12.69, As 22.64, C 36.25, H 4.26.

Gef. „ 12.44, „ 22.90, „ 36.29, „ 4.43.

Chloracetyl-diglycyl-arsanilsäure.

6.6 g Diglycyl-arsanilsäure ($\frac{2}{100}$ Mol.) werden in 40 ccm *n*-Natronlauge gelöst und mit 150 ccm Wasser verdünnt. Unter den bekannten Bedingungen gibt man 4.3 g Chlor-acetylchlorid ($\frac{4}{100}$ Mol.) in 30 ccm Äther abwechselnd mit 40 ccm *n*-Natronlauge zu. Beim Ansäuern fällt das erwartete Produkt sofort aus. Durch Umkrystallisieren mit der 50-fachen Menge Wasser erhält man große, feine Nadelchen, die oft drusenförmig vereinigt sind. Zersetzung unter Bräunung bei 222—224°. Erhalten wurden 6.5 g oder 80% der Theorie.

0.3255 g Sbst.: 6.34 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.1960 g Sbst.: 0.0681 g Cl. — 0.1642 g Sbst.: 14.5 ccm N (21°, 764 mm).

C₁₂H₁₆O₈N₃ClAs. Ber. As 18.39, Cl 8.70, N 10.31.

Gef. „ 18.34, „ 8.59, „ 10.31.

Carbäthoxyl-diglycyl-arsanilsäure.

6.6 g Diglycyl-arsanilsäure ($\frac{2}{100}$ Mol.) werden in 40 ccm *n*-Natronlauge gelöst, mit 150 ccm Wasser verdünnt. 3 g Chlor-kohlensäure-ester ($\frac{3}{100}$ Mol.) gibt man in bekannter Weise mit 30 ccm *n*-Natronlauge abwechselnd zu. Eine analoge Behandlung wie beim vorigen Präparat liefert nach dem Ansäuern das erwartete Produkt. Die Reinigung ist ebenso; es krystallisieren aus heißem Wasser unregelmäßig geformte, durchsichtige Blättchen, die oft gezahnt sind. Zersetzung unter Aufschäumen tritt bei 295—299° ein. Die Ausbeute ist ganz ausgezeichnet, sie beträgt 7.4 g oder 92% der Theorie.

0.1320 g Sbst.: 11.9 ccm N (24°, 769 mm). — 0.2634 g Sbst.: 5.25 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.0075).

C₁₃H₁₈O₇N₃As. Ber. N 10.42, As 18.59. Gef. N 10.48, As 18.81.

Carboxy-amino-acetyl-glycyl-arsanilsäure.

Erwärmen im Ölbad auf 85—95° mit verd. Natronlauge spaltet von der Carbäthoxyl-diglycyl-arsanilsäure die gesamte Seitenkette ab, und es resultiert Arsanilsäure. 2-stdg. Schütteln auf der Maschine bei gewöhnlicher Temperatur lieferte das unveränderte Ausgangsmaterial zurück, wie im allgemeinen Teil schon erwähnt wurde.

Die Verseifung wurde jetzt im Brutschrank versucht. 4 g Carbäthoxyl-diglycyl-arsanilsäure ($\frac{1}{100}$ Mol.) werden mit 35 ccm *n*-Natronlauge versetzt und ca. 20 Stdn. erwärmt. Nach dieser Zeit fand genau Neutralisation mit 35 ccm *n*-Salzsäure statt. Das ganze Gemisch wurde unter vermindertem Druck auf ein ganz kleines Volumen eingedampft, bis sich an den Gefäßwänden eine Krystallisation bemerkbar machte. Dünne, haarförmige, gebogene Nadeln sind ausgefallen. Die Ausbeute betrug 1.5 g oder 41% der Theorie. Die Löslichkeit in wenig heißem Wasser ist sehr groß. Eine wäßrige Lösung der Substanz reagiert merklich auf Kongopapier. Sie zeigt eine ins Blau gehende Farbvertiefung. Eine Reinigung wurde erzielt durch Suspension in Alkohol, Erhitzen und vorsichtige Wasser-Zugabe in der Hitze bis zur Lösung. Beim Abkühlen krystallisieren kleine Nadeln aus, die oft rosettenförmig angeordnet sind.

0.2316 g Sbst.: 4.80 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.005).

$C_{11}H_{14}O_7N_3As$. Ber. As 19.98. Gef. As 19.52.

Triglycyl-arsanilsäure.

5.8 g Chloracetyl-diglycyl-arsanilsäure ($\frac{3}{100}$ Mol.) werden in einer Bierflasche mit wenig Wasser zu einer Paste angerührt, mit 60 ccm konz. Ammoniak vorsichtig versetzt und eine Nacht in den Brutschrank gelegt. Am nächsten Morgen wird unter stark vermindertem Druck auf ein sehr kleines Volumen eingengt, da wegen der Tendenz zur Bildung von übersättigten Lösungen eine Krystallisation erst bei kleinster Flüssigkeitsmenge eintritt. Die so erhaltenen Krystalle lassen sich aus dem oben angeführten Grunde zur Reinigung schlecht umfällen. Umkrystallisieren aus sehr viel heißem Wasser ist möglich (150—200-fache Menge). Ganz langsam, meist erst nach Tagen, zeigen sich durchsichtige, abgeplattete Nadeln. Die Abscheidung läßt sich aber durch Zugabe der etwa 2-fachen Menge Alkohol wesentlich beschleunigen. Beginnende Bräunung unter Zersetzung bei 220°. Die Ausbeute betrug 2.6 g oder 47% der Theorie.

0.3091 g Sbst.: 6.40 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.1685 g Sbst.: 20.6 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{12}H_{17}O_6N_4As$. Ber. As 19.31, N 14.44. Gef. As 19.50, N 14.17.

Chloracetyl-triglycyl-arsanilsäure.

2.3 g Triglycyl-arsanilsäure ($\frac{1}{200}$ Mol.) werden in 10 ccm *n*-Natronlauge gelöst und mit 100 ccm Wasser verdünnt. In 30 ccm Äther werden 1.1 g Chloracetylchlorid ($\frac{1}{100}$ Mol.) abwechselnd mit 10 ccm *n*-Natronlauge unter kräftigem Schütteln zugegeben. Nach Trennung von Äther und schwachem Ansäuern mit Salzsäure fällt die erwartete Substanz aus; sie wird aus reichlich heißem Wasser umkrystallisiert. Beim Abkühlen entstehen kleine, runde, kugelförmige Gebilde, die aus sehr kleinen Nadelchen zu bestehen scheinen. Bräunung mit beginnender Zersetzung bei 236—239°. Als Ausbeute wurden erhalten 0.9 g analysenreiner Substanz oder 40% d. Th.; doch läßt sich die Ausbeute durch Verarbeitung der Mutterlaugen noch erhöhen.

0.3143 g Sbst.: 5.48 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.1476 g Sbst.: 0.0445 g AgCl. — 0.1643 g Sbst.: 16.9 ccm N (21°, 763 mm).

$C_{14}H_{18}O_7N_4ClAs$. Ber. As 16.31, Cl 7.63, N 12.06. Gef. As 16.42, Cl 7.47, N 11.99.

Carbäthoxyl - triglycyl - arsanilsäure: 2.3 g Triglycyl - arsanilsäure ($\frac{1}{200}$ Mol.) werden in 10 ccm *n*-Natronlauge aufgelöst und mit 100 ccm Wasser verdünnt. 1 g Chlor-kohlensäure-äthylester wird abwechselnd zusammen mit weiteren 10 ccm *n*-Natronlauge eingetragen. Auf Ansäuern fällt erst nach einiger Zeit das erwartete Produkt aus. Es wird aus reichlichen Mengen heißen Wassers umkrystallisiert. Kleine, kugel- oder warzenförmige Gebilde. Bräunung mit beginnender Zersetzung bei 259—261°. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 0.96 g oder 42 % der Theorie.

0.2668 g Sbst.: 4.60 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.0075). — 0.1641 g Sbst.: 17.10 ccm N (21°, 775 mm).

$C_{15}H_{21}O_8N_4As$. Ber. As 16.29, N 12.06. Gef. As 16.28, N 12.33.

Tetraglycyl-arsanilsäure.

1.4 g Chloracetyl-triglycyl-arsanilsäure ($\frac{1}{300}$ Mol.) werden in einer Bierflasche mit wenig Wasser angefeuchtet und mit 20 ccm konz. Ammoniak übergossen. Das Gefäß wird fest verschlossen und langsam in einem Wasserbade auf ca. 30—40° erwärmt. Alles geht in Lösung, und es bleibt nur eine milchige Trübung bestehen. Jetzt wird das Gemisch noch 5—6 Stdn. in den Brutschrank gelegt. Nach Ablauf dieser Zeit nimmt man das Gefäß heraus und läßt das Ammoniak noch ca. 1 Tag bei gewöhnlicher Temperatur einwirken. Unter stark vermindertem Druck wird dann zur Trockne eingedampft. Die gebildeten Krystalle werden mit Wasser in ein Becherglas gespült und mit der etwa 250-fachen Menge Wasser bis zur Lösung erhitzt. Nach Zugabe von Tierkohle wird filtriert, abgekühlt und das ca. 2-fache Volumen Alkohol hinzugesetzt. Nach kurzer Zeit bereits tritt Krystall-Abscheidung ein, die sich unter dem Mikroskop als kleine, kugelförmige Aggregate zu erkennen gibt. Ein analysenreines Präparat wurde durch nochmaliges Umkrystallisieren erhalten. Bräunung mit beginnender Zersetzung bei 222—224°. Als Reinausbeute wurden erhalten 0.45 g, was 33.6 % der Theorie entspricht.

0.2061 g Sbst.: 3.67 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.005). — 0.1522 g Sbst.: 20.01 ccm N (23°, 771 mm).

$C_{14}H_{20}O_7N_5As$. Ber. As 16.84, N 15.73. Gef. As 16.77, N 15.38.

α -Brompropionyl-arsanilsäure.

8.6 g Arsanilsäure ($\frac{4}{100}$ Mol.) werden in 80 ccm *n*-Natronlauge aufgelöst und mit Wasser auf ca. 150 ccm verdünnt. Hierzu gibt man, ohne daß Kühlung notwendig ist, tropfenweise 7 g α -Brom-propionylbromid ($\frac{5}{100}$ Mol.) ohne Verdünnung in Äther, abwechselnd mit 50 ccm *n*-Natronlauge. Es ist während der ganzen Reaktion dauernd und kräftig zu schütteln, was auch noch nach beendigter Zugabe $\frac{1}{4}$ Stde. fortgesetzt wird, da die Säurebromide schwerer reagieren als die entsprechenden Chloride. Nach schwachem Ansäuern mit verd. Salzsäure tritt sofort Krystallisation ein. Man läßt eine kurze Zeit im Eisschrank absetzen, nutsch ab und wäscht gut mit kaltem Wasser nach. Die Reinigung erfolgt entweder durch Lösen in viel heißem Wasser oder durch Lösen in wenig heißem Alkohol und Ausfällen mit der 5-fachen Menge kalten Wassers. Lange, durchsichtige, breite Nadeln mit starker Lichtbrechung. Beginnende Bräunung bei 225°, Zersetzung gegen 245°. Erhalten wurden 10.2 g oder 73 % der Theorie.

0.1642 g Sbst.: 5.75 ccm N (21°, 758 mm). — 0.2114 g Sbst.: 0.1140 g AgBr.

$C_9H_{11}O_4NBrAs$. Ber. N 3.98, Br 22.70. Gef. N 4.05, Br 22.95.

Alanyl-arsanilsäure.

4 g α -Brompropionyl-arsanilsäure werden mit wenig Wasser zu einem steifen Brei vermengt und mit 50 ccm konz. Ammoniak langsam unter stetem Schütteln übergossen, worauf sich alles sofort löst. Es wird wie üblich eine Nacht im Brutschrank erwärmt und am nächsten Morgen unter stark vermindertem Druck auf wenige Kubikzentimeter eingeeengt, worauf sich bald Krystalle abscheiden. Man läßt erkalten, schwenkt sie in ein Becherglas, säuert schwach mit Essigsäure an und filtriert sie nach einiger Zeit ab. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in der ca. 200-fachen Menge heißen Wassers, Filtrieren, Erkaltenlassen und Ausfällen mit dem 2-fachen Volumen Alkohol. Durchsichtige, breite Nadeln setzen sich bald ab. Bei 260° tritt Bräunung ein, doch liegt der Zers.-Pkt. über 300°. Die Ausbeute an Reinmaterial betrug 1.2 g oder 33% der Theorie.

0.1688 g Sbst.: 14.2 ccm N (22°, 764 mm). — 0.2653 g Sbst.: 7.38 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.0075).

$C_9H_{13}O_4N_2As$. Ber. N 9.73, As 26.02. Gef. N 9.78, As 26.26.

 α -Brompropionyl-glycyl-arsanilsäure.

8 g Glycyl-arsanilsäure ($\frac{3}{100}$ Mol.) werden in 60 ccm n -Natronlauge gelöst, mit Wasser auf ca. 150 ccm verdünnt und auf die übliche Weise mit 5.5 g α -Brom-propionylbromid ($\frac{4}{100}$ Mol.), abwechselnd mit 40 ccm n -Natronlauge, zur Reaktion gebracht. Beim Ansäuern fällt die erwartete Substanz aus. In wenig heißem Alkohol wird gelöst und durch Abkühlen und Ausfällen mit der ca. 5-fachen Menge Wasser ein analysenreines Präparat erhalten. Feine, durchsichtige, oft drusenförmig vereinigte Nadelchen. Bräunung der Substanz unt. Zers. tritt bei 205° ein. Erhalten wurden 8.5 g, was einer Ausbeute von 70% d. Th. entspricht.

0.1687 g Sbst.: 9.9 ccm N (21°, 760 mm). — 0.2074 g Sbst.: 0.0961 g AgBr.

$C_{11}H_{14}O_6N_2BrAs$. Ber. N 6.85, Br 19.54. Gef. N 6.81, Br 19.72.

Alanyl-glycyl-arsanilsäure.

8 g α -Brompropionyl-glycyl-arsanilsäure ($\frac{2}{100}$ Mol.) werden unter den bekannten Bedingungen mit 80 ccm konz. Ammoniak versetzt. Es tritt sofortige Lösung ein. Das Gemisch bleibt 20 Stdn. im Brutschrank. Die weitere Behandlung ist analog der von Alanyl-arsanilsäure. Die untersuchten Krystalle hatten die Form von mikroskopischen Nadelchen, die drusenförmig angeordnet sind. Die Substanz beginnt sich bei 255° zu verfärben, doch konnte bis 300° kein Zersetzungspunkt festgestellt werden. An Ausbeute wurden erhalten 4 g oder 58% der Theorie.

0.1716 g Sbst.: 17.10 ccm N (18°, 775 mm). — 0.2658 g Sbst.: 6.10 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. (Tit. 1.0075).

$C_{11}H_{16}O_6N_3As$. Ber. N 12.18, As 21.71. Gef. N 11.92, As 21.66.

 α -Brom-*i*-capronyl-arsanilsäure.

8.7 g Arsanilsäure ($\frac{4}{100}$ Mol.), gelöst in 80 ccm n -Natronlauge, werden mit 12.6 g α -Brom-*i*-capronylchlorid ($\frac{7}{100}$ Mol.) unter den bekannten Bedingungen abwechselnd mit 60 ccm n -Natronlauge zur Reaktion gebracht. Nach beendigter Zugabe wird noch $\frac{1}{4}$ Stde. gründlich geschüttelt. Auf Ansäuern mit Salzsäure scheidet sich das erwartete Produkt ölig ab. Im Eischrank ist nach kurzer Zeit alles erstarrt und in der ganzen Flüssigkeits-

menge noch eine reichliche Krystallisation eingetreten. Eine Reinigung wurde am besten erzielt durch Auflösen in wenig heißem Alkohol und Eingießen in die etwa 5-fache Menge kalten Wassers. Zuerst entsteht eine milchige Trübung, die schnell verschwindet. Nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation in langen, feinen, durchsichtigen Nadeln. Bräunung mit beginnender Zersetzung zeigte sich bei 240—243°. An Reinprodukt wurden erhalten 6.5 g oder 43% d. Th., doch läßt sich die Ausbeute noch erhöhen durch Verarbeitung der Mutterlauge.

0.2287 g Sbst.: 0.1090 g AgBr. — 0.1679 g Sbst.: 5.2 ccm N (21°, 762 mm). —
0.1799 g Sbst.: 0.0701 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_{12}H_{17}O_4NBrAs$. Ber. Br 20.28, N 3.56, As 19.02.

Gef. „ 20.28, „ 3.61, „ 18.81.

Leucyl-arsanilsäure.

8 g α -Brom-*i*-capronyl-arsanilsäure ($\frac{2}{100}$ Mol.) werden mit 80 ccm konz. Ammoniak versetzt, 20 Stdn. der Brutschrank-Wärme überlassen und wie bereits bekannt weiterbehandelt. Zur Reinigung wird in der gerade hinreichenden Menge Ammoniak gelöst, wieder mit Essigsäure gefällt, abfiltriert und gründlich mit kaltem Wasser ausgewaschen. Mit großen Mengen Wasser läßt sich auch eine Lösung in der Hitze erzielen. Auf reichlichen Alkohol-Zusatz krystallisiert die Substanz in Form von dünnen Nadelchen, die oft strahlenförmig angeordnet sind, wieder aus. Bräunung und Zersetzung tritt bei 272—275° ein. Die Ausbeute betrug 5 g oder 76% der Theorie.

0.2027 g Sbst.: 4.89 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. — 0.1616 g Sbst.: 11.8 ccm N (19°, 759 mm).

$C_{12}H_{19}O_4N_2As$. Ber. As 22.70, N 8.49. Gef. As 22.72, N 8.52.

α -Brom-*i*-capronyl-glycyl-arsanilsäure.

5.4 g Glycyl-arsanilsäure ($\frac{2}{100}$ Mol.) werden in 40 ccm *n*-Natronlauge gelöst und 8 g α -Brom-*i*-capronylchlorid ($\frac{4}{100}$ Mol.) in 30 ccm Äther, abwechselnd mit 40 ccm *n*-Natronlauge, eingetragen. Analog wie bei α -Brom-*i*-capronyl-arsanilsäure, fiel beim schwachen Ansäuern mit Salzsäure ein öliges Produkt aus, das jedoch auch bald im Eisschrank krystallin wurde. In heißem Wasser sehr schwer löslich, ist eine Umkrystallisation hieraus nicht zu empfehlen. Die Reinigung erfolgt am besten durch Auflösen in heißem Alkohol und Ausgießen in viel kaltes Wasser, worauf bald eine Krystallisation in feinen Nadeln eintritt. Bräunung und Zersetzung bei 240—243°. Die Ausbeute betrug 7 g oder 78% der Theorie.

0.1279 g Sbst.: 0.0530 g AgBr. — 0.1279 g Sbst.: 0.0438 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_{14}H_{20}O_5N_2BrAs$. Ber. Br 17.87, As 16.61. Gef. Br 17.64, As 16.53.

Leucyl-glycyl-arsanilsäure.

4.4 g α -Brom-*i*-capronyl-glycyl-arsanilsäure werden mit Wasser zu einer steifen Paste vermennt und mit 40 ccm Ammoniak 20 Stdn. der Brutschrank-Wärme ausgesetzt. Beim Eindampfen der ammoniakalischen Flüssigkeit unter stark vermindertem Druck zeigte sich ein so starkes Schäumen, daß der Versuch unterbrochen werden mußte. Das Reaktionsgemisch wird in eine flache Schale gegossen und die Flüssigkeit im Schwefelsäure-Exsiccator unter sehr geringem Druck verdunstet, was etwa 1 $\frac{1}{2}$ Tage in Anspruch nahm. Es hinterblieb ein zäher, farbloser Sirup, der spielend leicht in Wasser löslich ist. Schon geringe Mengen heißen absoluten Alkohols

lösen ihn auf. Bei starkem Abkühlen fällt die Substanz in weißen Flocken aus, doch läßt sich unter dem Mikroskop keine Krystallstruktur unterscheiden. Ein Versuch, die Substanz durch Abfiltrieren und abermaliges Auflösen in Alkohol zu reinigen, schlug fehl, da übergroße Hygroskopizität die Oberfläche des abgesaugten Produktes sofort wieder in einen Sirup verwandelte. Als schwerlösliches Salz wurde das Calciumsalz hergestellt. Der Sirup wurde in wenig Wasser gelöst, mit Ammoniak versetzt und zum Kochen erhitzt. In der Hitze gab man Calciumchlorid zu, worauf sich das schwerlösliche Salz sofort abschied. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und calciumchloridfrei gewaschen. Das Calciumsalz gab leider keine einwandfreien Analysenergebnisse, doch kann angenommen werden, daß die erwartete Substanz vorliegt.

0.2642 g Sbst.: 4.82 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. — 0.2105 g Sbst.: 3.8 ccm n_{10} -Bromat-Lsg. $C_{14}H_{20}O_5N_3CaAs$. Ber. As (sek. Salz) 17.63. Gef. As (sek. Salz) 17.18, 17.05.

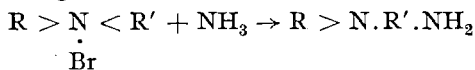
Die Versuche werden fortgesetzt.

Hamburg, Chem. Abtlg. d. Instituts für Schiffs- und Tropen-Krankheiten.

281. Julius v. Braun und Friedrich Zobel: Die relative Festigkeit cyclischer Basen (XI).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 12. Juli 1926.)

Die Umwandlung von Bis-immoniumbromiden mit Ammoniak, die nach der Gleichung:



verläuft, führt bei einer Ungleichheit der beiden Hälften des Spiran-Gebildes zur Aufspaltung desjenigen Ringes, der sich auch bei Anwendung anderer Aufspaltungsverfahren als der weniger fest zusammengefügte erweist¹⁾; bei dieser Übereinstimmung der Ergebnisse kann also die Methode wohl mit sehr hohem Grad von Wahrscheinlichkeit als eine Methode angesehen werden, die in ganz allgemeiner Form ein Urteil über die relative Festigkeit von stickstoff-haltigen Ringgebilden auch in Fällen gestattet, wo eine Kontrolle durch unabhängige Verfahren (Hofmannsche und Bromcyan-Aufspaltung) aus experimentellen Gründen kaum durchführbar erscheint. Das ist insbesondere dort der Fall, wo es sich um den Vergleich eines mit *C*-Alkyl-Resten versehenen, stickstoff-haltigen Ringes mit einem alkyl-freien, wie z. B. Pipecolin und Piperidin, handelt. Die sichere Entscheidung darüber, ob bei der thermischen Spaltung des Pipecolinium-piperidinium-hydroxyds, $C_6H_{12} > N < C_5H_{10}$ ein ungesättigtes, monocyclisches



Amin $C_6H_{12} > N \cdot C_5H_9$ oder $C_5H_{10} > N \cdot C_6H_{11}$ gebildet wird, stößt auf zu große experimentelle Schwierigkeiten; die Möglichkeit, in einwandfreier und durchsichtiger Weise zahlreiche primär-tertiäre Diamine $R > N \cdot R' \cdot NH_2$ (wie z. B. $C_6H_{12} > N \cdot [CH_2]_5 \cdot NH_2$) zu synthetisieren, muß dagegen vielfach zu einer Beantwortung der Frage führen.

¹⁾ J. v. Braun und F. Zobel, A. 445, 247 [1925].