

347. Robert Klement und Rudolf Reuber: Über Ester von Sulfosäuren, I. Mitteil.: Ester der Sulfosäuren des Arsens und des Antimons.

[Aus d. Institut für anorgan. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 24. Juli 1935.)

Von den Sulfosäuren sind bisher nur ihre Salze dargestellt worden, andere Abkömmlinge, und vor allem die freien Säuren selbst, sind bis jetzt unbekannt. Es ist deshalb der Versuch unternommen worden, die Ester von Sulfosäuren darzustellen.

Als die bekanntesten Vertreter von Sulfosäuren sind wohl die des Arsens und des Antimons anzusehen, die daher zuerst auf ihre Esterbildung geprüft worden sind. Eine allgemeine Darstellungsart für Ester ist bekanntlich die Umsetzung von Säurechloriden mit Natriumalkoholaten, z. B. $\text{PCl}_3 + 3\text{NaOR} = \text{P}(\text{O.R})_3 + 3\text{NaCl}$. Für die Darstellung von Sulfosäureestern müssen sinngemäß an die Stelle von Natriumalkoholaten Natriummercaptide treten. Diese werden mit den Halogenverbindungen des Arsens bzw. Antimons umgesetzt entsprechend der Gleichung: $\text{AsCl}_3 + 3\text{NaSR} = \text{As}(\text{S.R})_3 + 3\text{NaCl}$.

Es wurden auf diese Weise dargestellt die Phenyl-, *p*-Tolyl-, Benzyl- und *p*-Xylylester der Sulfosäuren des Arsens und Antimons. Im Falle des Arsens werden die absolut-alkohol. Lösungen des Arsen(III)-chlorids und des betr. Natriummercaptids vermischt und einige Zeit erwärmt. Hierbei scheiden sich die in Alkohol meist schwer löslichen Ester aus. Beim Antimon ist diese Darstellungsweise nicht anwendbar, da die Sulfantimonigsäure-ester in Lösung, besonders in alkoholischer, sehr leicht zersetzlich sind. Deshalb werden in diesem Falle die festen Natriummercaptide mit Antimon(III)-chlorid in der Bombe erhitzt und die gebildeten Ester durch geeignete Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die Phenyl- und *p*-Tolyester der sulfarsenigen und der sulfantimonigen Säure, $(\text{C}_6\text{H}_5.\text{S})_3\text{As}(\text{Sb})$ und $(\text{CH}_3.\text{C}_6\text{H}_4.\text{S})_3\text{As}(\text{Sb})$, sind feste, schwach gelb gefärbte Stoffe, die immer etwas nach dem zugrunde liegenden Mercaptan riechen. Die Benzylester und *p*-Xylylester, $(\text{C}_6\text{H}_5.\text{CH}_2.\text{S})_3\text{As}(\text{Sb})$ und $(\text{CH}_3.\text{C}_6\text{H}_4.\text{CH}_2.\text{S})_3\text{As}(\text{Sb})$ sind ölige Flüssigkeiten von erstickendem Geruch, der besonders beim Sulfarsenigsäure-*p*-xylylester Kopfschmerzen und Benommenheit hervorruft. Alle Ester sind, auch im Hochvakuum, nicht destillierbar.

Durch Behandlung mit freiem Schwefel gehen die Ester der sulfarsenigen und sulfantimonigen Säure in die Ester der Sulfarsen- bzw. Sulfantimonigsäure, $(\text{R.S})_3\text{As:S}$ bzw. $(\text{R.S})_3\text{Sb:S}$, über.

Die Sulfosäure-ester des Arsens sind durchweg viel beständiger als die des Antimons, was schon bzgl. des Verhaltens gegen Alkohol weiter oben erwähnt wurde. Besonders unbeständig ist der Sulfantimonigsäure-benzylester, so daß er nur in schlechter Ausbeute dargestellt werden kann. Durch Wasser werden die Ester des Antimons zerstört unter Bildung von Antimonoxyd und des betr. Mercaptans, z. B.: $2\text{Sb}(\text{S.R})_3 + 3\text{H}_2\text{O} = \text{Sb}_2\text{O}_3 + 6\text{R.SH}$. Das Mercaptan wird größtenteils sofort zum entsprechenden Disulfid oxydiert. Die Ester des Arsens werden von Wasser, auch beim Kochen, nur sehr langsam angegriffen.

Durch Schwefelalkalien werden die Sulfosäure-ester „verseift“ unter Bildung der Alkalisalze der betr. Sulfosäure und des betr. Mer-

captans, z. B.: $\text{Sb(S.R)}_3 + 3\text{Na}_2\text{S} = \text{Na}_3\text{SbS}_3 + 3\text{R.SNa}$. Beim Ansäuern der sulfalkalischen Lösung fällt das entsprechende Metallsulfid aus, und es tritt der Geruch des betr. Mercaptans auf. Auch bei dieser Reaktion erweisen sich die Sulfosäure-ester des Arsens beständiger als die des Antimons.

Die Prüfung der Präparate auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit wurde in der Chemotherapeutischen Abteilung der I.-G. Farbenindustrie, Werk Höchst, von Hrn. Dr. Schnitzer durchgeführt, wofür wir bestens danken. Es wurden untersucht die *p*-Tolyester der Sulfarsenigsäure, der Sulfarsensäure, Sulfantimonigsäure und Sulfantimonsäure (im Versuchs-Teil mit III, IV, VIII und IX bezeichnet). Die Prüfung bei verschiedenen Trypanosomen-Arten im Mäuse-Versuch ergab, daß einzelnen der Verbindungen eine, wenn auch nur schwache, Wirkung auf die Trypanosomen-Infektion zukommt. So beeinflusste IV die Infektion mit *Tryp. brucei* (Nagana), ebenso VIII. Bei VIII und IX war außerdem eine schwache Wirksamkeit auf *Tryp. congolense* festzustellen, wie sie vielen Antimonverbindungen eigen ist. Bei der *Leishmania*-Infektion des Hamsters waren VIII und IX unwirksam.

Beschreibung der Versuche.

Sulfarsenigsäure-phenylester, $(\text{C}_6\text{H}_5.\text{S})_3\text{As}$ (I).

0.3 Mol Natrium-thiophenolat werden in 100 ccm absol. Alkohol gelöst, die Lösung mit einer Lösung von etwas mehr als 0.1 Mol Arsen(III)-chlorid in 50 ccm absol. Alkohol versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht, wobei sich Natriumchlorid und feine, farblose Nadelchen des Esters ausscheiden. Das Reaktionsprodukt wird mit warmem Benzol ausgezogen. Aus dem im Vakuum eingeeengten Benzol-Auszug scheidet sich der Ester in farblosen, derben Krystallen ab. Ausbeute 85%. Schmp. 95°. Leicht löslich in Benzol, Chloroform und Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in kaltem Alkohol und Äther.

302.9 mg Sbst.: 118.9 mg $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$. — 12.86 mg Sbst.: 22.28 mg BaSO_4 .

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{S}_3\text{As}$ (402.3). Ber. As 18.63, S 23.92.

Gef. „ 18.52, „ 23.80.

Sulfarsenigsäure-benzylester, $(\text{C}_6\text{H}_5.\text{CH}_2.\text{S})_3\text{As}$ (II).

0.3 Mol Natrium-benzylmercaptid werden in 100 ccm absol. Alkohol gelöst; die Lösung wird mit einer Lösung von 0.1 Mol Arsen(III)-chlorid in 50 ccm absol. Alkohol versetzt, wobei unter schwacher Selbsterwärmung sofort Natriumchlorid und ein schwach bräunlich gefärbtes, schweres Öl abgeschieden werden. Nach 30 Min. dauerndem Sieden auf dem Wasserbade werden die alkohol. Lösung und das Öl vom Natriumchlorid abgesaugt, mit Äther nachgewaschen, die äther.-alkohol. Lösung im Vakuum eingeeengt und von dem Öl abgetrennt, das im Vakuum von den letzten Resten Alkohol und Äther befreit wird. Ausbeute 90%. Eine weitere Reinigung ist undurchführbar, da der Ester sich auch im Hochvakuum nicht ohne Zersetzung destillieren läßt. Leicht löslich in Benzol und Äther, schwer löslich in Alkohol.

44.2 mg Sbst.: 91.58 mg CO_2 , 19.0 mg H_2O . — 139.6 mg Sbst.: 212.1 mg BaSO_4 .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{S}_3\text{As}$ (444.3). Ber. C 56.72, H 4.76, S 21.65.

Gef. „ 56.50, „ 4.89, „ 20.87.

Sulfarsenigsäure-*p*-tolylester, $(\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S})_3\text{As}$ (III).

Darstellung aus Natrium-*p*-thiokresolat entsprechend der Darstellung des Sulfarsenigsäure-phenylesters (I). Der Ester kristallisiert in gelblich gefärbten, nadelförmigen Krystallen. Ausbeute 80%. Schmp. 76°. Leicht löslich in Äther, Schwefelkohlenstoff und Benzol, löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in kaltem Alkohol.

3.818 mg Stbst.: 7.90 mg CO_2 , 1.55 mg H_2O . — 661.1 mg Stbst.: 224.6 mg $\text{Mg}_3\text{As}_2\text{O}_7$, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{S}_3\text{As}$ (444.3). Ber. C 56.72, H 4.76, As 16.78.
Gef. „, 56.44, „, 4.56, „, 16.40.

Sulfarsensäure-*p*-tolylester, $(\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S})_3\text{As}:\text{S}$ (IV).

Eine Lösung von 0.01 Mol Sulfarsenigsäure-*p*-tolylester und etwas mehr als 0.01 g-Atom kryst. Schwefel in 50 ccm Schwefelkohlenstoff wird 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht und hierauf die klare, hellgelbe Lösung im Vakuum eingedunstet. Die zurückbleibende gelbe, zähe Flüssigkeit erstarrt allmählich. Die Krystallmasse wird in wenig absol. Äther gelöst, die Lösung filtriert und im Vakuum eingeeengt. Aus der konz. Lösung kristallisiert beim Kühlen in Eis der Sulfarsensäure-*p*-tolylester in gelblich gefärbten Nadelchen aus (Farbe etwas dunkler als III). Schmp. 74°, Misch-Schmp. mit III 72—73°. Leicht löslich in Äther, Schwefelkohlenstoff, Benzol, schwer löslich in Alkohol.

521.0 mg Stbst., nach dem Carius-Aufschluß auf 50 ccm aufgefüllt; davon ergaben 35 ccm 117.8 mg $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$ und 10 ccm 203.8 mg BaSO_4 .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{S}_4\text{As}$ (476.4). Ber. As 15.73, S 26.93.
Gef. „, 15.70, „, 26.85.

Sulfarsenigsäure-*p*-xylylester, $(\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S})_3\text{As}$ (V).

Die Darstellung aus Natrium-*p*-Methyl-benzylmercaptid und Arsen(III)-chlorid geschieht in entsprechender Weise wie die des Benzylesters (II). Der Sulfarsenigsäure-*p*-xylylester ist ein bei gewöhnl. Temperatur zähflüssiges Öl von erstickendem Geruch, das sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren läßt, weshalb eine Reinigung unmöglich ist. Leicht löslich in Äther und Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in Alkohol.

447.4 mg Stbst.: 129.6 mg $\text{Mg}_2\text{As}_2\text{O}_7$. — 115.0 mg Stbst.: 173.2 mg BaSO_4 .

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{S}_3\text{As}$ (486.4). Ber. As 15.40, S 19.78.
Gef. „, 14.01, „, 20.68.

Das zur Herstellung des verwendeten Natrium-*p*-Methyl-benzylmercaptids benötigte *p*-Methyl-benzylmercaptan wurde aus ω -*p*-Brom-xylyl und methanolfischer Kaliumsulfhydrat-Lösung erhalten als ein benzylmercaptan-ähnlich riechendes Öl vom Sdp.₁₂ 93°.

44.2 mg Stbst.: 112.8 mg CO_2 , 29.4 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{S}$ (138.1). Ber. C 69.51, H 7.30.
Gef. „, 69.60, „, 7.45.

Sulfantimonigsäure-phenylester, $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{S})_3\text{Sb}$ (VI).

0.3 Mol Natrium-thiophenolat und etwas weniger als 0.1 Mol gepulvertes Antimon(III)-chlorid werden in abwechselnden Schichten in eine Bombe gefüllt. Bereits in der Kälte erfolgt unter Selbsterwärmung teil-

weise Umsetzung unter Verflüssigung und Gelbfärbung. Die Bombe wird 8 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten befindet sich in der Bombe neben Natriumchlorid ein citronengelbes, zähflüssiges Öl, das langsam krystallisiert. Der Inhalt wird mit warmem Benzol ausgezogen, und die gelbe Benzol-Lösung im Vakuum eingeengt. Aus der konz. Lösung scheidet sich der Sulfantimonigsäure-phenylester in großen, hellgelben Krystallen aus. Ausbeute 90%. Schmp. 70—71°. Löslich in Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in Alkohol. Wird an der Luft in ätherischer und alkohol. Lösung schnell, in benzolischer Lösung langsamer oxydiert unter Abscheidung von Antimonoxyd und Diphenyldisulfid.

4.474 mg Sbst.: 7.90 mg CO₂, 1.40 mg H₂O. — 8.934 mg Sbst.: 14.10 mg BaSO₄.

C₁₈H₁₈S₃Sb (449.1). Ber. C 48.09, H 3.37, S 21.42.

Gef. „ 48.16, „ 3.50, „ 21.68.

Sulfantimonigsäure-benzylester, (C₆H₅.CH₂.S)₃Sb (VII).

0.3 Mol Natrium-benzylmercaptid und etwas weniger als 0.1 Mol gepulvertes Antimon(III)-chlorid werden in abwechselnden Schichten in eine Bombe gefüllt. Bereits in der Kälte beginnt die Umsetzung unter Selbsterwärmung, Dunkelfärbung und teilweiser Verflüssigung. Die Bombe wird 11 Stdn. auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten wird der schwarze, halb feste Inhalt mit absol. Äther ausgezogen. Der in Äther unlösliche Rückstand besteht aus Natriumchlorid und Antimon. Nach dem Eindampfen der dunkelbraunen, ätherischen Lösung auf dem Wasserbade bleibt ein dunkelbraunes Öl zurück, aus welchem sich beim Stehen im Kühlschrank im Laufe einer Woche 30 g Dibenzyldisulfid ausscheiden. Das nach dem Absaugen des Disulfids bleibende Öl ist halogen-frei. Es ist auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbar, sondern es zerfällt von 100° ab unter Bildung von Dibenzylsulfid, Dibenzyldisulfid und Abscheidung von fein vertheiltem Antimon. Die Analyse des von Dibenzyldisulfid nicht vollkommen zu reinigenden Öles ergab:

44.70 mg Sbst.: 85.1 mg CO₂, 18.75 mg H₂O. — 134.6 mg Sbst.: 195.5 mg BaSO₄.
— 340.2 mg Sbst.: 114.9 mg Sb₂S₃.

C₂₁H₂₁S₃Sb (491.2). Ber. C 51.34, H 4.31, S 19.58, Sb 24.79.

Gef. „ 51.92, „ 4.69, „ 19.95, „ 24.20.

Sulfantimonigsäure-*p*-tolylester, (CH₃.C₆H₄.S)₃Sb (VIII).

In entsprechender Weise wie bei VI werden 0.3 Mol Natrium-thioresolat und etwas weniger als 0.1 Mol Antimon(III)-chlorid in der Bombe umgesetzt. Nach 10-stdg. Erwärmen auf 90° wird der Inhalt mit absol. Benzol ausgezogen. Aus der im Vakuum eingeengten Lösung scheiden sich derbe, hellgelbe Krystalle des Esters aus. Schmp. 95° unt. Zers. Ausbeute 85%. Leicht löslich in Benzol, Äther und Schwefelkohlenstoff, löslich in Alkohol unter Zersetzung.

30.6 mg Sbst.: 57.5 mg CO₂, 11.0 mg H₂O. — 404.0 mg Sbst.: 101.0 mg Sb.

C₂₁H₂₁S₃Sb (491.2). Ber. C 51.34, H 4.31, Sb 24.79.

Gef. „ 51.25, „ 4.04, „ 25.00.

Sulfantimonsäure-*p*-tolylester, $(\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S})_3\text{Sb}:\text{S}$ (IX).

Darstellung entsprechend der des Sulfarsensäure-*p*-tolylesters (IV). Hellgelbe Nadelchen, die an der Luft schnell orange gelb werden. Schmp. 91—93°. Leicht löslich in Benzol, Schwefelkohlenstoff, unlöslich in Alkohol.

393.0 mg Sbst.: 90.2 mg Sb. — 408.2 mg Sbst.: 96.0 mg Sb. — 248.2 mg Sbst.: 445.6 mg BaSO_4 .

$\text{C}_{91}\text{H}_{21}\text{S}_4\text{Sb}$ (523.2). Ber. Sb 23.28, S 24.52.

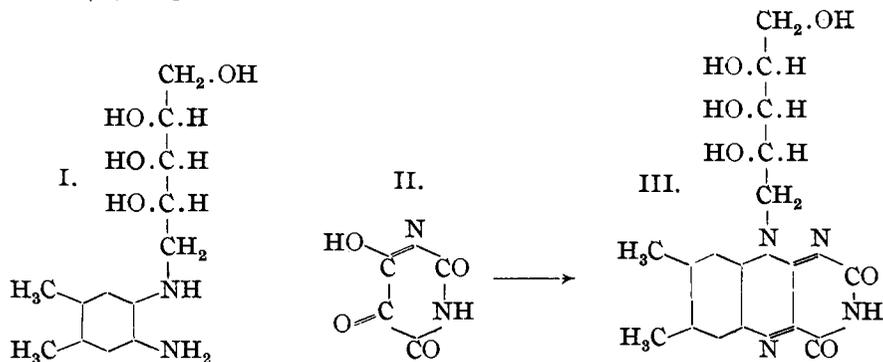
Gef. „ 22.96, 23.52, „ 24.66.

Die Untersuchung über die Ester von Sulfosäuren wird nach allen Richtungen weiter fortgesetzt.

348. Richard Kuhn, Karl Reinemund, Friedrich Weygand und Rudolf Ströbele: Über die Synthese des Lactoflavins (Vitamin B₂).

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 31. Juli 1935.)

Das der Lactoflavin-Formel von R. Kuhn und F. Weygand¹⁾ (III) entsprechende 6.7-Dimethyl-9-*d*-riboflavin erschien synthetisch zugänglich nach der von R. Kuhn und F. Weygand²⁾ aufgefundenen Flavin-Synthese²⁾ durch Kondensation von 1.2-Dimethyl-4-amino-5-[*d*-1'-ribityl-amino]-benzol (I) mit Alloxan, das dabei in der Lactim-Form (II) reagiert.



Dieser Versuch hat der Erwartung gemäß sowohl in Zürich³⁾, wie in Heidelberg⁴⁾ zu einem Flavin geführt, das mit dem von R. Kuhn, P. György und Th. Wagner-Jauregg⁵⁾ aus Milch isolierten Lactoflavin (Vitamin B₂) identisch ist. Führt man die Kondensation mit der berechneten

¹⁾ B. 68, 166 [1935]; dort Formel IV auf S. 167. ²⁾ B. 67, 1409, 1459 [1934].

³⁾ P. Karrer, K. Schöpp u. F. Benz, *Helv. chim. Acta* 18, 426 [1935]; H. v. Euler, P. Karrer, M. Malmberg, K. Schöpp, F. Benz u. B. Becker, *Helv. chim. Acta* 18, 522 [1935].

⁴⁾ R. Kuhn, K. Reinemund, H. Kaltschmitt, K. Ströbele u. H. Trischmann, *Naturwiss.* 23, 260 [1935]; R. Kuhn, *Bull. Soc. Chim. biol.* 17, 905 [1935]; R. Kuhn, *Chem.-Ztg.* 59, 604 [1935]. ⁵⁾ B. 66, 1034 [1933].