

versetzt. Beim Anreiben krystallisierte das Chlorhydrat des 6-Oxy-chinolin aus, das mit Äther-Alkohol (3:1) gewaschen wurde; Ausbeute 4.3 g. Zur Reinigung wurde in wäßr. Lösung mit 0.2 g Tierkohle gekocht und das heiße Filtrat mit der Lösung von 1 g Natriumhydroxyd und 0.3 g Essigsäure versetzt. Die ausgeschiedene freie Base wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet (2.6 g). Die Verbindung wurde durch ihren Schmelzp. (193°) und durch die Überführung in das 5-Brom-6-oxy-chinolin (Schmp. 185—186°⁵⁾) mit 6-Oxy-chinolin identifiziert.

Isolierung von 8-Oxy-chinolin.

Das Filtrat vom 6-Oxy-chinolin-Chlorhydrat wurde durch Kochen vom Äther und Alkohol befreit, mit 80 ccm Wasser verdünnt und mit einer Lösung von 6 g kryst. Natriumacetat versetzt. Nach dem Absetzen schmieriger Substanzen wurde mit 50 ccm Benzol ausgeschüttelt und das Benzol abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl wurde beim Reiben bald krystallinisch. Ausbeute 0.5 g ziemlich reines 8-Oxy-chinolin.

Aus der nach dem Ausschütteln mit Benzol zurückgebliebenen wäßr. Lösung wurden durch Extraktion mit Benzol noch weitere 2 g 6-Oxy-chinolin isoliert.

482. Karl Burschkies und Max Rothermundt: Zur Kenntnis aromatischer Schwefel-Arsen-Verbindungen.

[Aus d. Chemotherapeut. Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 7. November 1936.)

Von den organischen Verbindungen des Arsens mit Schwefel sind vorwiegend am Arsen geschwefelte Derivate aromatischer Arsenverbindungen bekannt, die sich durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkalien auf die entsprechenden Sauerstoffverbindungen bilden. In den letzten Jahren hat H. J. Barber¹⁾) aromatische, an den Kern gebundene Schwefelgruppen enthaltende Arsenverbindungen hergestellt, über die in therapeutischer Hinsicht nichts bekannt geworden ist.

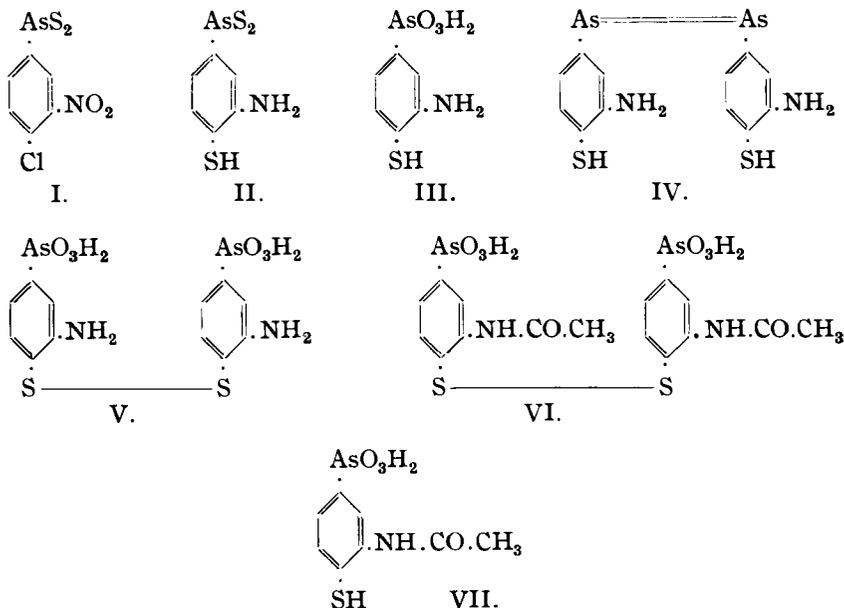
Wir haben nun einige Thio-Arsenverbindungen hergestellt, die den Oxy-amino-phenyl-Arsenverbindungen analog sind, die in die Therapie Eingang gefunden haben, in der Hoffnung, auch hier brauchbare Arsenikalien zu erhalten.

Als Ausgangsmaterial diente die 3-Nitro-4-chlor-phenyl-arsinsäure, die in Essigsäure gelöst, mit Schwefelwasserstoff zum 3-Nitro-4-chlor-phenyl-arsendisulfid (I) umgesetzt wurde. Durch Kochen mit Natriumsulfid in alkoholisch-wäßriger Lösung entstand das 3-Amino-4-thio-phenyl-arsendisulfid (II), das sich, in Soda gelöst, mit Bleicarbonat am Arsen entschwefeln ließ. Die so erhaltene 3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure (III) wurde nach den bekannten Verfahren zu 3,3'-Diamino-4,4'-dithio-arsenobenzol (IV) reduziert und erwies sich identisch mit der von Barber in nicht ganz reinem Zustand hergestellten Verbindung.

⁵⁾ Claus u. Howitz, Journ. prakt. Chem. [2] **44**, 439 [1891].

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **1931** II, 2556.

Durch Oxydation in alkalischer Lösung wurde die 3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure zu 2,2'-Diamino-4,4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid (V) umgesetzt. Mit Essigsäure-anhydrid entstand das 2,2'-Diacetamino-4,4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid (VI), das durch Reduktion mit Ferrosulfat in alkalischer Lösung die dem Spirocid (Stovarsol) analoge Schwefelverbindung, die 3-Acetamino-4-thio-phenyl-arsinsäure (VII) ergab.



Die so hergestellten Verbindungen stellen amorphe, fast farblose Pulver dar, die keinen Schmelzpunkt besitzen, in Säuren unlöslich, in Alkalien dagegen leicht löslich sind und somit gut zur Injektion verwendet werden können.

Das biologische Verhalten dieser aromatischen Schwefel-Arsen-Verbindungen im gesunden und infizierten Tierorganismus hat die Erwartung, die wir in die Thio-Verbindungen gesetzt haben, nicht erfüllt. Durch Einführung der SH-Gruppe in den Benzolring erhofften wir eine erhöhte Heilwirkung im Vergleich zu den analogen Oxy-Verbindungen zu erzielen. Die in Wasser unlöslichen Verbindungen wurden in verdünnter NaOH in Lösung gebracht und sowohl intravenös wie subcutan an weißen gesunden und infizierten Mäusen ausgewertet. Die geprüften Thio-Verbindungen zeichneten sich durch eine bedeutend höhere Giftigkeit aus als die entsprechenden Oxy-Verbindungen. Die Heilwirkung ist bei diesen Verbindungen nicht, wie wir es aus theoretischen Erwägungen erhofft hatten, gesteigert, sondern fast vollkommen aufgehoben. Selbst bei Verabreichung der höchst verträglichen Menge (Dosis tolerata) und darüber hinaus (Dosis toxica) wurde keinerlei Beeinflussung im Verlaufe der Trypanosomen- oder Recurrens-Infektion beobachtet, geschweige denn eine Heilung der Tiere erzielt. — Somit kommt den von uns hergestellten Schwefel-Arsen-Verbindungen in therapeutischer Hinsicht keine Bedeutung zu.

Beschreibung der Versuche.**3-Nitro-4-chlor-phenyl-arsendisulfid (I).**

10 g 3-Nitro-4-chlor-phenyl-arsinsäure werden, in 100 ccm Essig gelöst, mit der 30-fachen Menge Wasser verdünnt. Dann wird 2 Stdn. Schwefelwasserstoff eingeleitet. Aus der kolloidalen Lösung fällt durch Zusatz von Natriumsulfat das 3-Nitro-4-chlor-phenyl-arsendisulfid aus. Nach wiederholtem Umfällen wird ein farbloses, amorphes Pulver erhalten, das in Alkalien und Schwefelalkalien leicht löslich ist. Es verfärbt sich bereits bei 60°, bei 220° tritt Zersetzung ein.

0.2001 g Sbst.: 0.0949 g AgCl, 0.3228 g BaSO₄. — 0.1995 g Sbst.: 0.1043 g Mg₂As₂O₇.
C₆H₃O₂NCIS₂As (295.53). Ber. Cl 12.00, S 21.70, As 25.37.
Gef. „ 11.73, „ 22.16, „ 25.24.

3-Amino-4-thio-phenyl-arsendisulfid (II).

2.9 g 3-Nitro-4-chlor-phenyl-arsendisulfid werden, in 50 ccm Alkohol mit 12 g Natriumsulfid in 50 ccm Wasser gelöst, 20 Min. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird sodann mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit *n*-Salzsäure angesäuert. Der schwach gelb gefärbte Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, in *n*-Natronlauge gelöst und mit *n*-Salzsäure umgefällt. 3-Amino-4-thio-phenyl-arsendisulfid löst sich leicht in Alkalien und Schwefelalkalien und gibt mit Dimethylamino-benzaldehyd die Ehrlich-, mit Nitroprussidnatrium die Sulhydril-Reaktion.

0.1987, 0.2069 g Sbst.: 0.1154, 0.1201 g Mg₂As₂O₇.
C₆H₆NS₂As (263.15). Ber. As 28.47. Gef. As 28.04, 28.02.

3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure (III).

2.6 g 3-Amino-4-thio-phenyl-arsendisulfid werden in 200 ccm 2-*n*. Natriumcarbonat gelöst und mit der gerade erforderlichen Menge frisch gefälltem Bleicarbonat erhitzt. Dabei geht das Disulfid in die Arsinsäure über. Aus der alkalischen Lösung wird mit 2-*n*. Essigsäure die 3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure ausgefällt. Schwach gelbe Verbindung, die sich in Alkalien und Alkalicarbonaten löst.

3.275 mg Sbst.: 0.158 ccm N (26°, 761 mm). — 4.697 mg Sbst.: 4.24 mg BaSO₄. — 0.1608, 0.2474 g Sbst.: 0.0998, 0.1535 g Mg₂As₂O₇.
C₆H₆O₃NSAs (249.09). Ber. N 5.62, S 12.87, As 30.09.
Gef. „ 5.51, „ 12.40, „ 29.96, 29.95.

3.3'-Diamino-4.4'-dithio-arsenobenzol (IV).

5 g 3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure werden in 100 ccm Wasser und wenig *n*-Natronlauge gelöst. Hierauf werden 50 ccm 25-proz. unterphosphorige Säure und 10 Tropfen 10-proz. Jodkalium-Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter lebhaftem Turbinieren 2 Stdn. auf 50—60° erhitzt. Sodann wird mit Wasser und Alkohol erschöpfend gewaschen. Die Versuche werden in Stickstoff-Atmosphäre vorgenommen.

2.5 g 3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure werden in 50 ccm 2-*n*. Natronlauge gelöst. Dann werden 15 g Magnesiumchlorid in 100 ccm Wasser zugegeben und mit 40 g Natriumhydrosulfit bei 50—60° 2 Stdn. reduziert. Dabei fällt das 3.3'-Diamino-4.4'-dithio-arsenobenzol aus. Es wird

in *n*-Natronlauge gelöst und mit *n*-Salzsäure umgefällt. Schwach gelbes amorphes Pulver, das sich in Alkalien leicht auflöst, in Säuren dagegen unlöslich ist.

0.1265, 0.1236 g Sbst.: 0.0980, 0.0966 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_{13}H_{12}N_2S_2As_2$ (398.13). Ber. As 37.65. Gef. As 37.40, 37.73.

2.2'-Diamino-4.4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid (V).

5 g 3-Amino-4-thio-phenyl-arsinsäure werden in 50 ccm 2-*n*. Natronlauge gelöst und solange Luft durchgeleitet, bis keine Sulfhydryl-Reaktion mehr festzustellen ist. Das 2.2'-Diamino-4.4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid wird aus der alkalischen Lösung mit verd. Essigsäure ausgefällt, mit Wasser und Alkohol gewaschen und getrocknet. Schwach gelblich gefärbte Substanz, die sich in Alkalien leicht löst.

0.1711, 0.2085 g Sbst.: 0.1065, 0.1297 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_{13}H_{14}O_4N_2S_2As_2$ (496.16). Ber. As 30.22. Gef. As 30.05, 30.03.

2.2'-Diacetamino-4.4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid (VI).

5 g 2.2'-Diamino-4.4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid werden in 50 ccm 2-*n*. Natronlauge gelöst und mit Essigsäure-anhydrid unter lebhaftem Turbinieren acetyliert. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt, in 2-*n*. Natronlauge gelöst und mit verd. Essigsäure wieder ausgefällt. Fast farbloses Pulver, das sich in Alkalien löst.

0.1784, 0.2075 g Sbst.: 0.0953, 0.1121 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_{16}H_{16}O_6N_2S_2As_2$ (580.18). Ber. As 25.84. Gef. As 25.79, 26.08.

3-Acetamino-4-thio-phenyl-arsinsäure (VII).

5.8 g 2.2'-Diacetamino-4.4'-diarsinsäure-diphenyl-disulfid werden in 200 ccm 2-*n*. Natronlauge gelöst, mit 1000 ccm Wasser verdünnt, mit 20 g Ferrosulfat versetzt und kurze Zeit auf 40° erwärmt. Aus der filtrierten alkalischen Lösung wird mit verd. Essigsäure die 3-Acetamino-4-thio-phenyl-arsinsäure ausgefällt. Fast farbloses amorphes Pulver, leicht löslich in Alkalien, unlöslich in Säuren.

6.718 mg Sbst.: 0.280 ccm N (30°, 755 mm). — 0.2093 g Sbst.: 0.1130 g $Mg_2As_2O_7$. — 6.446 mg Sbst.: 4.43 ccm $n_{100}Na_2S_2O_3$.

$C_9H_{10}O_4NSAs$ (291.10). Ber. N 4.81, As 25.75.

Gef. „ 4.66, „ 26.06, 25.76.