

116. Hans-Joachim Bielig, Gerhard Lützel und Arno Reidies*): Spaltung von Disulfiden zu Arsen(III)-mercaptiden

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 28. November 1955)

Aliphatische und aromatische Disulfide werden in wäßrig- oder alkoholisch-alkalischer Lösung mit Alkaliarsenit reduzierend zu Thiolen gespalten. Diese setzen sich beim Ansäuern mit überschüssiger Arsen(III)-Verbindung zu gut kristallisierenden Arsen-trimercaptiden, $\text{As}(\text{SR})_3$, um, die sich wie „stabilisierte Formen“ der freien Thiole verhalten. Aus den Trithioarseniten erhält man die Mercaptoverbindungen durch Hydrolyse mit Salzsäure-Eisessig in Gegenwart von Schwefelwasserstoff zurück. Die Beziehungen zwischen Arsen-mercaptiden, Disulfiden und freien Thiolen werden am Beispiel des 2,6-Dinitro-4-mercapto-phenols und seiner Methyläther genauer abgehandelt. Arsen-tris-phenylmercaptid hemmt das Wachstum von *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Saccharomyces carlsbergensis* total in einer Konzentration von $1.7-6.8 \cdot 10^{-5}$ g/ccm.

Präparative Grundlagen und Reaktionsverlauf

In dieser Zeitschrift hat A. Gutmann¹⁾ berichtet, daß Disulfide wie Diamyl- Diphenyl- oder Äthylphenyl-disulfid, bei arsenometrischer Titration Arsenit oxydieren, wobei die zugehörigen Mercaptoverbindungen gebildet werden. Nähere experimentelle Angaben fehlen. Wir haben das Verfahren der Arsenitspaltung von Disulfiden präparativ angewandt und dabei gefunden, daß man in Anwesenheit überschüssigen Reduktionsmittels an Stelle der freien SH-Verbindungen, R-SH, deren Arsen(III)-mercaptide, $(\text{RS})_3\text{As}$, erhält:

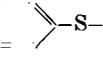
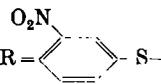
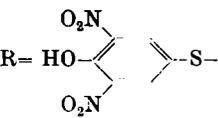
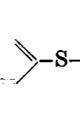


Ihre praktische Darstellung ist einfach: Gleiche molare Mengen von Disulfid und Arsen(III)-oxyd läßt man einige Minuten in 1*n* wäßriger Natron- oder 1*n* alkoholischer Kalilauge sieden, kühlt und säuert auf p_{H} 4–5 an. Die schwer löslichen Arsen-trimercaptide fallen hierbei unmittelbar kristallisiert in Ausbeuten bis zu mehr als 80% d. Th. an. Tafel I enthält die auf diesem Wege gewonnenen Arsen(III)-mercaptide zusammen mit den Disulfiden, aus denen sie entstanden sind.

*) Aus den Diplomarbeiten von A. Reidies, Freiburg i. Br. 1954, und G. Lützel, Heidelberg 1955. Vorgetragen auf der Chemie-Dozententagung Erlangen am 30. 4. 1954; vergl. Angew. Chem. **66**, 337 [1954].

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 2365 [1923].

Tafel I. Arsen(III)-mercaptide aus Disulfiden

Formel-Nr. Literatur zur Dar- stellung	Arsen-trimercaptid (R) ₃ As und Ausgangs-disulfid R-R	Aussehen und Ausbeute	Schmp. °C	Löslichkeit ^{*)}
I 4)	R = C ₆ H ₅ S-	farblose Stäbchen (aus Methanol) 78% d. Th.	95*)	ll in Äther, Benzol, Alko- hol, sl in Wasser
		farblose Nadeln (aus Äthanol)	61	ll in Äther, Benzol, Alko- hol, sl in Wasser
II 5)	R = HO- 	farblose Stäbchen (aus Benzol) 83% d. Th.	159	ll in Alkohol und Äther
		farblose Nadeln (aus Wasser)	151	ll in Alkohol und Äther
III 6)	R = 	schwach gelbe Na- deln (aus Äthanol) 58% d. Th.	119	ll in Alkohol, l in Äther
		gelbe Nadeln (aus Äthanol)	82	ll in Alkohol und Äther
IV X	R = HO- 	orangefelbe Nadeln (aus Benzol-Benzin) 70% d. Th.	144	ml in Benzol, sl in Äther, ul in Benzin
		gelbe Prismen (aus Dioxan-Wasser)	143	ll in Eisessig u. Dioxan, ml in Benzol, sl in Äthanol u. Benzin
V XI	R = H ₃ CO- 	farblose Nadeln (aus Benzol-Benzin) 63% d. Th.	109	ll in Benzol, ul in Benzin
		schwach gelbe Pris- men (aus Benzol- Benzin)	167	ll in Benzol, ul in Benzin
VI 7)	R = HO ₂ C·CH(NH ₂)· CH ₂ ·S-	farblose Nadeln (aus Wasser) 77% d. Th.	235 Zers.**) [α] _D ²⁰ : +38 ± 1° (n/2 HCl)	sl in Wasser, ul in Alkohol, Äther, Benzol
		sechseckige Tafeln (aus Wasser)	261 Zers.7) [α] _D ¹⁸ : -220 ± 10° (n/10 HCl)	sl in Wasser, ul in Alkohol, Äther, Benzol

^{*)} l = löslich, ll = leicht löslich, ml = mäßig löslich, sl = schwer löslich, ul = unlöslich.

^{*)} Schon aus Thiophenol und Arsenrichlorid dargestellt⁸⁾; Schmp. 95°.

^{**)} Bereits aus Cystein-hydrochlorid und Arsenrichlorid gewonnen³⁾; Zers.-Pkt. 260°.

²⁾ R. Klement u. R. Reuber, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1761 [1935].

³⁾ J. M. Johnson u. C. Voegtlin, J. biol. Chemistry **89**, 27 [1930].

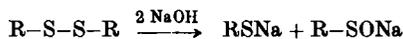
⁴⁾ B. Holmberg, Liebigs Ann. Chem. **359**, 81 [1908].

⁵⁾ R. Leuckart, J. prakt. Chem. [N.F.] **41**, 179 [1890].

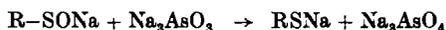
⁶⁾ S. d. Versuchsteil dieser Arbeit. ⁷⁾ Präparat d. Hoffmann-La Roche A.G., Basel.

Ihre Bildung verdanken die Arsen(III)-mercaptide, die, von der Arsenigen Säure abgeleitet, auch als Trithioarsenite bzw. Sulfarsenigsäureester²⁾ bezeichnet werden können, offenbar folgenden Reaktionsschritten:

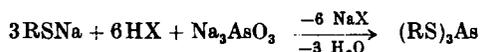
1. Alkalische Spaltung des Disulfides im Sinne der Vorstellungen von E. Fromm⁸⁾ und A. Schöberl^{9, 10)}.



2. Reduktion der neben Thiolat auftretenden Sulfensäure zu weiterem Thiol:



3. Reaktion von entstandener SH-Verbindung zum Arsen-trimercaptid beim Ansäuern:



Die rasch verlaufende Reduktion durch Arsenit hindert die primär gebildete Sulfensäure an der sonst stattfindenden Disproportionierung zu Sulfhydrylverbindung und Sulfinsäure oder an ihrem Zerfall zu Carbonylverbindung, Schwefel und Sulfid⁹⁾. Arbeitet man so, daß in der zweiten Stufe alles As^{III} zu As^{V} oxydiert wird, so erhält man beim Ansäuern unmittelbar die freie SH-Verbindung, da, wie wir uns überzeugt haben, 5-wertiges Arsen unter den vorliegenden Bedingungen nicht zu einem Arsen-mercaptid führt. Voraussetzung hierfür ist allerdings der (bei der Thioarsenit-Bildung nicht nötige) Ausschluß des Luftsauerstoffs, da sonst das Disulfid oxydativ partiell oder total zurückentsteht.

Arsen(III)-mercaptide waren bereits bekannt. Man hatte sie jedoch ausschließlich aus den freien Mercaptoverbindungen erhalten. Die erste Verbindung dieser Art dürfte das Arsen-trixanthogenat, $\text{As}(\text{S} \cdot \text{CS} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5)_3$, gewesen sein, das nach N. Tarugi und F. Sorbini¹¹⁾ beim Ansäuern einer alkalischen Lösung von Arsenit und Xanthogenat entsteht. Das Arsen(III)-mercaptid des Cysteins (VI) haben einerseits R. Labes¹²⁾ aus der freien Aminosäure und Arsenik in Acetatpuffer, andererseits J. M. Johnson und C. Voegtlin³⁾ aus Cystein-hydrochlorid und Arsen(III)-chlorid in Äthanol dargestellt. Nach unseren im Versuchsteil niedergelegten Erfahrungen kann das L(+)-Arsen-tris-[β -amino- β -carboxy-äthylmercaptid] (VI) außer aus Cystin und Arsen(III)-oxyd in Natronlauge auch aus Cystein-hydrochlorid auf direkte Weise mit mehr als 80-proz. Ausbeute besonders leicht gewonnen werden. Seine Identität mit dem aus L(-)-Cystin gewonnenen Präparat beweisen insbesondere die Drehung, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} : +36.5 \pm 1^\circ$, und das Infrarotspektrum (Abbild. 3a). Während L(-)-Cystein schon in Salzsäure positiv und nur als reines

⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3397 [1908]; Liebigs Ann. Chem. **426**, 313 [1922].

⁹⁾ A. Schöberl u. H. Eck, Liebigs Ann. Chem. **522**, 97 [1936].

¹⁰⁾ A. Schöberl u. T. Hornung, Liebigs Ann. Chem. **584**, 210 [1938]. — A. Schöberl, E. Berninger u. F. Harren, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1645 [1934].

¹¹⁾ Boll. chim. farmac. **51**, 361 [1912]; C. **1912** II, 1398.

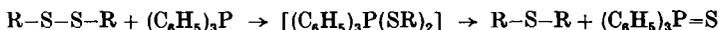
¹²⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **141**, 148 [1929].

Hydrochlorid in Wasser negativ dreht¹³⁾, ist das Arsen-mercaptid VI rechtsdrehend; bei seiner Bildung aus dem stark linksdrehenden L-Cystin erfolgt also Umschlag des Drehsinns.

Arsen-trimercaptide aus Arsenrichlorid und Thiophenolen haben R. Klement und R. Reuber²⁾ im Sulfarsenigsäure-phenylester, Sulfarsenigsäure-benzylester und den entsprechenden *p*-Methylverbindungen beschrieben. Das von uns oben angegebene Verfahren der Bereitung aus den aromatischen Disulfiden verdient außer wegen seiner Einfachheit auch deshalb den Vorzug, weil diese luftbeständigen Ausgangsmaterialien fast durchweg leichter darstellbar als die freien Thiole sind und direkt wieder in die ebenfalls nicht zur Autoxydation neigenden Arsen(III)-mercaptide übergeführt werden.

Versuche zur Disulfidspaltung mit Verbindungen anderer Elemente der fünften Hauptgruppe

Analogien zu der beschriebenen reduktiven Spaltung von Disulfiden mit Verbindungen des 3-wertigen Arsens zu Arsenmercaptiden finden sich hinsichtlich anderer Elemente der 5. Hauptgruppe des periodischen Systems zunächst beim Phosphor. Die Einwirkung von gelbem Phosphor auf Di-*n*-butyl-disulfid bei 200° ergibt in 70-proz. Ausbeute Tri-*n*-butyl-trithiophosphit, $(\text{C}_4\text{H}_9 \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{S})_3\text{P}$; das Verfahren ließ sich auch auf aliphatisch-aromatische und hydroaromatische Disulfide übertragen¹⁴⁾. Nach A. Schönberg und M. Z. Barakat¹⁵⁾ reduziert Triphenyl-phosphin Disulfide unter Bildung instabiler Mercaptide des 5-wertigen Phosphors, die zu Thioäthern zerfallen:



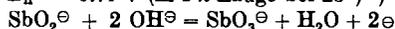
Analoge Thioarsenate sind unseres Wissens bisher nicht bekannt, doch wurde ein *p*-Tolylder der Sulfarsensäure $(\text{H}_3\text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S})_3\text{As=S}$ beschrieben²⁾.

Die naheliegende Frage, ob nicht auch das dem Arsen im periodischen System folgende Antimon in Form von Antimonit befähigt sei, Disulfide reduktiv in Antimon-trimercaptide zu verwandeln, muß nach unseren Versuchen verneint werden.

Vergleicht man die für die Reduktionsreaktionen von Arsenit und von Antimonit in alkalischem Medium bestimmten Redoxpotentiale (E_h)



$$E_h = -0.71 \text{ V (in } 1 \text{ } n \text{ Lauge bei } 25^\circ)^{16)}$$



$$E_h = -0.488 \text{ V (in } 3 \text{ } n \text{ Lauge) bzw. } -0.589 \text{ V (in } 10 \text{ } n \text{ Lauge bei } 20^\circ)^{17)}$$

mit Redoxpotentialen der von Remick¹⁸⁾ als „semireversibel“ bezeichneten Systeme Cystein-Cystin, $E_h = -0.56 \text{ V (in } 1 \text{ } n \text{ Lauge)}^{19)}$, und Thiophenol-

¹³⁾ J. C. Andrews, J. biol. Chemistry **69**, 209 [1926].

¹⁴⁾ D. R. Stevens u. R. S. Spindt, Amer. Pat. 2542370 [1951]; C. **1952**, 1908.

¹⁵⁾ J. chem. Soc. [London] **1949**, 892.

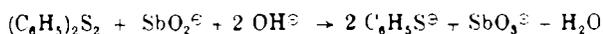
¹⁶⁾ W. M. Latimer, The Oxidation States of the Elements and their Potentials in Aqueous Solutions, S. 106, Prentice-Hall, New York 1938.

¹⁷⁾ G. Grube u. F. Schweigardt, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **29**, 257 [1923].

¹⁸⁾ A. E. Remick, Electronic Interpretations of Organ. Chemistry, 2. Ed., S. 558, J. Wiley & Sons, New York, 1949.

¹⁹⁾ H. A. Lardy, Respiratory Enzymes, S. 79, Burgers Publ. Comp., Minneapolis 1950.

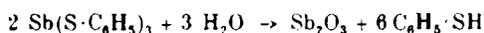
Diphenyldisulfid, $E'_H = -0.11$ V (in 70-proz. Äthanol)²⁰), so ist ein reduzierender Effekt des Antimonits auf die angegebenen Disulfide kaum zu erwarten, selbst wenn man annimmt, daß das Redoxpotential beim Thiophenol ähnlich wie beim Cystein mit zunehmendem p_H negativer wird. Trotzdem haben wir Antimon(III)-oxyd in $3n$ KOH, der niedrigsten Alkalität, in der die Verbindung genügend löslich und das System Antimonit-Antimonat ausreichend konstant ist, auf folgender Reaktionsgleichung entsprechende, äquivalente Mengen an Diphenyldisulfid einwirken lassen:



Trotz 1stdg. Umsetzung bei 80° unter Stickstoff wurden jedoch keine Thiophenolwerte gefunden, die, titrimetrisch nach P. Klason und T. Carlson²¹) bestimmt, über die des Kontrollversuches (Einwirkung von $3n$ KOH allein) hinausgingen. Weniger als 1% Diphenyldisulfid war danach unter den Reaktionsbedingungen zerfallen.

Das Antimon-tris-phenylmercaptid (VII) läßt sich indessen, wie wir im Versuchsteil beschreiben, durch einfaches Zusammengießen der Lösungen von Antimontrichlorid und von Natrium-thiophenolat in absol. Methanol unter Stickstoff als gelbe kristalline Fällung vom Schmp. 70° erhalten. Zu seiner Darstellung war es bisher nötig, die beiden Komponenten im Bombenrohr 8 Stdn. auf 110° zu erhitzen²⁾.

Aus der geringen Hydrolysebeständigkeit der Antimonverbindung, die sich bereits gegenüber Wasser zeigt,



VII

folgt, daß auch mit einem Überschuß an Antimonit ausgeführte Spaltungsversuche von Disulfid, bei denen Thiophenol als Antimon-mercaptid hätte abgefangen werden können, erfolglos bleiben mußten.

Wismut zur Disulfidspaltung anzuwenden, verbietet sich schon wegen der Schwerlöslichkeit des Trioxydes in verdünnten Laugen. Wismut-mercaptide, z. B. vom Thiophenol, sind aus den freien SH-Verbindungen und $BiCl_3$ ²²⁾ oder Triphenyl-wismut²³⁾ gut zugänglich. Der Schmelzpunkt des Wismut-tris-phenylmercaptides liegt mit 91 bis 99° im gleichen Gebiet wie der der analogen Arsenverbindung (I), und beide schmelzen rund 25° höher als die entspr. Antimonverbindung (VII).

Eigenschaften von Arsen(III)-mercaptiden

Die physikalischen Eigenschaften der in Tafel 1 aufgeführten Arsen-trimercaptide lassen sowohl Beziehungen zu den Disulfiden erkennen, aus denen sie entstanden sind, als auch zu den SH-Verbindungen, von denen sie sich ableiten. Ihre Schmelzpunkte liegen im gleichen Temperaturgebiet wie die der zugehörigen Disulfide, wenn noch freie polare Gruppen, z. B. phe-

²⁰⁾ L. R. Rykjan u. C. L. A. Schmidt, Univ. California Publ. Physiol. 8, 257 [1944]; C. A. 38, 2977 [1944]. ²¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 738 [1906].

²²⁾ L. Vanino u. F. Mußgnug, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 21 [1917].

²³⁾ H. Gilman u. H. L. Yale, J. Amer. chem. Soc. 73, 2880 [1951].

molische Hydroxy- oder Carboxygruppen vorhanden sind (z. B. II, IV, VI). Weniger gut wird die Übereinstimmung, wenn solche Substituenten fehlen (Verbindungen I und III), ganz aufgehoben bei *O*-Methylierung (Beispiel V). Bemerkenswert gleichartig sind auch die Löslichkeiten von Arsen(III)-mercaptiden und zugehörigen Disulfiden (Tafel 1), während die entsprechenden Thiophenole durchweg wesentlich leichter löslich erscheinen.

Im Verlauf der Absorptionsspektren ähneln sich die drei Verbindungstypen außerordentlich. Abbild. 1 gibt diese Verhältnisse für Thiophenol, Diphenyldisulfid und Arsen-tris-phenylmercaptid wieder. In allen 3 Fällen finden sich Maxima bei 238 m μ und Wendepunkte bei 270 m μ . Für die beiden

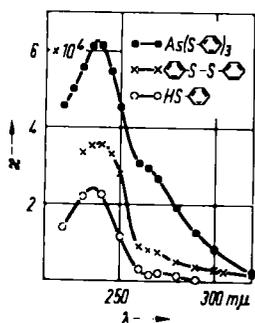


Abbildung 1. Absorptionsspektren von Arsen-tris-phenylmercaptid (●-●-●), Diphenyldisulfid (x-x-x) und Thiophenol (○-○-○) in Äthanol

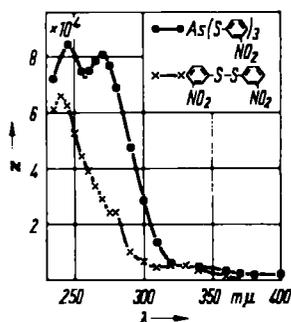


Abbildung 2. Absorptionsspektren von Arsen-tris-[3-nitrophenylmercaptid] (●-●-●) und 3,3'-Dinitro-diphenyldisulfid (x-x-x) in Äthanol

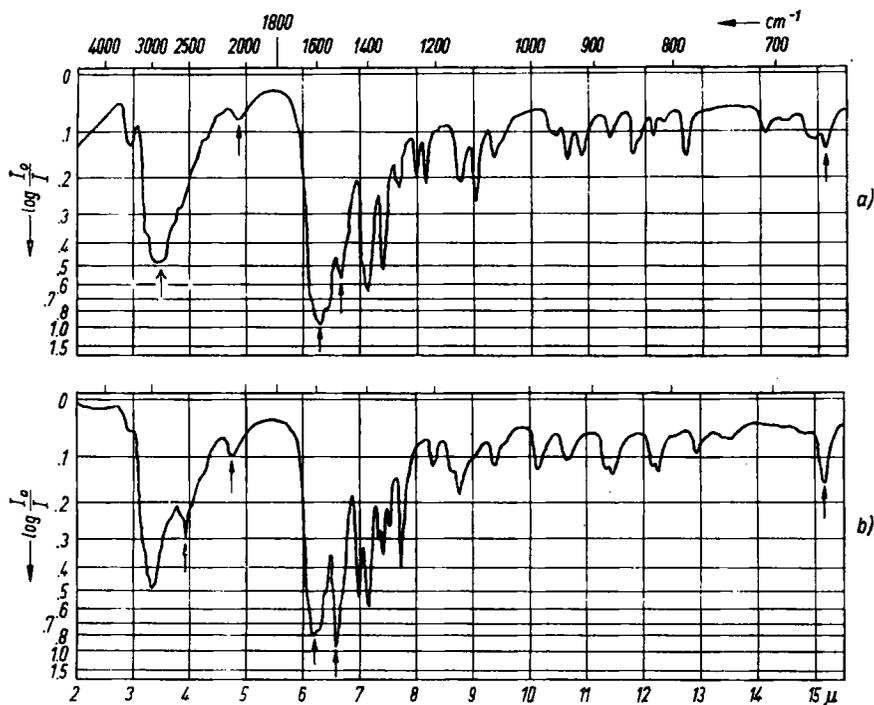
erstgenannten Substanzen schreibt H. P. Koch²⁴) das 238-m μ -Maximum dem einfachen S-Phenyl-Chromophor, den Wendepunkt dem Benzol-Chromophor zu. Diese Zuordnungen gelten offenbar auch für die Arsenverbindung. Eine relativ zum Thiophenol rund 3-fach höhere molare Extinktion der 238-m μ -Bande vom Arsen-trimercaptid (3 S-Phenyl-Chromophore) spricht dafür, daß sich die Konjugationsmöglichkeiten dieser beiden verwandten Substanzen etwa gleichartig verhalten; anders dagegen das Diphenyldisulfid. Ganz ähnlich liegen die Lichtabsorptionsverhältnisse unter den Nitrosubstitutionsprodukten (Abbildung. 2).

Zum Vergleich der beiden Präparate des L(+)-Arsen-tris-cysteinylmercaptides (VI) untereinander und mit ihren Ausgangssubstanzen L(-)-Cystin und L(-)-Cystein haben wir unter anderem die Infrarotspektren (Abbildung. 3a-b*) herangezogen. Cystin wurde im Infrarotgebiet zwischen 5 und 23 μ zuerst eingehend von N. Wright²⁵) untersucht. L(-)-Cystein, das bisher nur als

²⁴) J. chem. Soc. [London] 1949, 394.

*) Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren verdanken wir Hrn. Dr. W. Otting in unserem Institut. ²⁵) J. biol. Chemistry 120, 641 [1937].

Hydrochlorid vermessen worden war²⁶), haben wir aus diesem Salz mit wäßrigem Ammoniak unter Reinstickstoff frei gemacht (–SH-Bande bei 3.94 μ). Die IR-Spektren der beiden auf verschiedenen Wegen gewonnenen L(+)-Mercaptide des Cysteins erwiesen sich als identisch, so daß wir nur dasjenige des



Abbild. 3. Infrarotspektren von

- a) Arsen-tris- $[\beta$ -amino- β -carboxy-äthylmercaptid], $\text{As}(\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\underset{\text{NH}_3^{\oplus}}{\text{CH}}\cdot\text{COO}^{\ominus})_3$,
(VI) aus L(-)-Cystin*)
- b) L(-)-Cystein, $\text{CH}_2\cdot\underset{\text{SH}}{\text{CH}}\cdot\underset{\text{NH}_3^{\oplus}}{\text{CH}}\cdot\text{COO}^{\ominus}$

*) Das Spektrum ist mit demjenigen von VI aus L(-)-Cystein-hydrochlorid identisch.

aus L(-)-Cystin mit alkalischem Arsenit dargestellten Präparates angeben (Abbild. 3a). Der Aminosäurecharakter des L(-)-Cysteins (Abbild. 3b) und des L(-)-Cystins ist in der Arsenverbindung erhalten geblieben; in allen 3 Fällen findet sich Betainstruktur. Aus Tafel 2 geht indessen hervor, daß sich das As(III)-mercaptid gegenüber den Vergleichssubstanzen im $-\text{NH}_3^{\oplus}$ -Gebiet (3.1–4.9 μ ; 3226–2041 cm^{-1}) durch eine stärkere Absorption bei 3.55 μ (2817 cm^{-1}) und eine Verschiebung der bei 4.8 μ (2083 cm^{-1}) auftretenden Bande nach längeren Wellen auszeichnet. Während die Bande Aminosäure I nur beim Cystin von der COO^{\ominus} -Absorption getrennt beobachtbar ist²⁷), zeigen sich in der Lage der

²⁶) J. Cymerman u. J. B. Willis, J. chem. Soc. [London] 1951, 1332.

²⁷) Vergl. H. M. Randall, R. G. Fowler, N. Fuson u. J. R. Dangle, Infrared Determination of Organic Structures, S. 121, D. van Nostrand Comp. Inc., New York 1949.

Tafel 2. Zuordnung einiger Banden im Infrarotspektrum von Derivaten des L(-)-Cysteins

Substanz	Wellenlänge λ in μ							
	NH ₃ [⊖] -Gebiet			COO [⊖]	Aminosäure		C-S	SH
					I	II		
L(-)-Cystein	(3.22)	—	4.75	6.18*	6.58	15.17	3.94	
L(+)-Arsen-tris-cysteinylmercaptid (VI)	3.22	3.55	4.88	6.30*	6.67	15.14**)	—	
L(-)-Cystin	(3.22)	—	4.81	6.30	6.17	6.75	14.87	

*) COO[⊖]- und Aminosäure-I-Absorption überlappen einander.

**) Ob die bei 14.80–14.93 μ auftretende Absorption noch der C-S-Valenzschwingung zukommt, ist unentschieden.

Aminosäure-II-Absorption geringe Unterschiede. Das Arsenmercaptid nimmt mit λ 6.67 μ ($\tilde{\nu}$ 1479 cm^{-1}) eine Stellung zwischen SH- (6.58 μ ; 1520 cm^{-1}) und S-S-Verbindung (6.75 μ ; 1481 cm^{-1}) ein. Ähnlich liegen die Verhältnisse hinsichtlich der C-S-Valenzschwingung, der wir, in Analogie zu der von Cymerman und Willis²⁸⁾ am Cystin getroffenen Zuordnung (14.8 μ ; 675.7 cm^{-1}), die Bandenschwerpunkte 15.14 μ entspr. 660.6 cm^{-1} (L(+)-As-mercaptid) und 15.17 μ entspr. 659.4 cm^{-1} (L(-)-Cystein) zuschreiben. Die Festlegung des Gebietes der As-S-Absorption gegenüber der S-S-Absorption (für Cystin wird 22.02 μ ; 454.1 cm^{-1} angegeben²⁸⁾) steht noch aus, da diese wegen der Masse des As-Atoms und, weil Einfachbindung vorliegt, langwelliger als λ 15.5 μ (645.2 cm^{-1}) erwartet werden muß, was sich mit dem uns zur Verfügung stehenden Steinsalzprisma nicht beobachten ließ.

Die Tendenz der Arsen(III)-mercaptide zur Hydrolyse führt zu folgendem, durch Basen (z. B. Alkalien, Pyridin) nach der Spaltungsseite hin verschobenen Hydrolysegleichgewicht²⁸⁾:



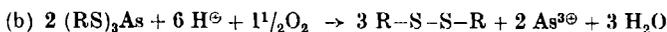
Hierauf beruht es, daß sich die Arsen(III)-mercaptide chemisch wie die freien Thiole verhalten, was sich z. B. darin ausdrückt, daß sie an deren Stelle zur Synthese von Thioäthern herangezogen werden können²⁹⁾. Ihre geringe Luftempfindlichkeit, ihre Kristallisationsfreudigkeit und ihre relativ hohen Schmelzpunkte machen ihre Handhabung außerordentlich bequem, so daß wir sie als „stabilisierte Formen der freien Thiole“ bezeichnen möchten.

Wie ihre Darstellung anzeigt, werden die Arsenmercaptide wegen ihrer Schwerlöslichkeit durch verdünnte Säuren, auch wäßrige Mineralsäuren, in der Kälte nicht angegriffen. Starke Mineralsäuren, z. B. konz. Salzsäure, und

²⁸⁾ Zur Hydrolyse von Arylthioarseniten der Zusammensetzung $\text{Ar} \cdot \text{As}(\text{SR})_2$ vergl. H. J. Barber, J. chem. Soc. [London] 1932, 1365.

²⁹⁾ Vergl. dazu H.-J. Bielig, G. Lützel u. K. Schröder, Chem. Ber. 89 [1956], im Druck.

organische Säuren, z. B. Eisessig, spalten anaerob zu den freien Thiophenolen (a), aerob unter Bildung von Disulfiden (b):



Zur Isolierung der Thiophenole ist es nötig, aus der Eisessig-Chlorwasserstofflösung zuvor das Arsen mit Schwefelwasserstoff als Sulfid zu fällen, da sonst beim Verdünnen das Arsenmercaptid zurückentsteht. Nitrogruppen werden unter diesen Bedingungen reduktiv nicht angegriffen. Das geschilderte Verhalten gegenüber Alkalien und Säuren haben wir genauer an den Arsenderivaten des 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenols und seines *O*-Methyläthers studiert.

Arsen-mercaptide und Disulfide vom 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol und deren Methyläther

Das bisher unbekannte 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX) haben wir als thiolische Schlüsselkomponente zur Synthese des 3.5.3'.5'-Tetranitro-thiothyronins³⁰⁾ aus dem roten, in Nadeln kristallisierenden Kaliumsalz des 4-Äthylxanthogensäure-2.6-dinitro-phenols (VIII)³¹⁾ erstmals dargestellt.

Nach R. Leuckart⁵⁾ erhält man die freien Thiophenole bekanntlich aus den Arylestern der Äthylxanthogensäure beim Verseifen mit alkoholischer Kalilauge. In unserem Falle genügte zur Zerlegung 1 *n* wäßrige Lauge, die das 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol aus dem 4-Äthylxanthogenat in wenigen Minuten bei 90° als Alkalisalz freilegt (Abbild. 4), was sich in einer leuchtend violetten Anfärbung der alkalischen Lösung zu erkennen gibt. Beim Ansäuern scheidet sich das freie Thiophenolderivat ölig ab. Für seine Reindarstellung empfehlen wir, wie im Versuchsteil beschrieben ist, in Anwesenheit eines unpolaren Lösungsmittels, z.B. Benzol, anzusäuern, welches das freigelegte 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX) sogleich aus der wäßrigen Phase aufnimmt. Die Ausbeute beträgt bis 70 % der Theorie.

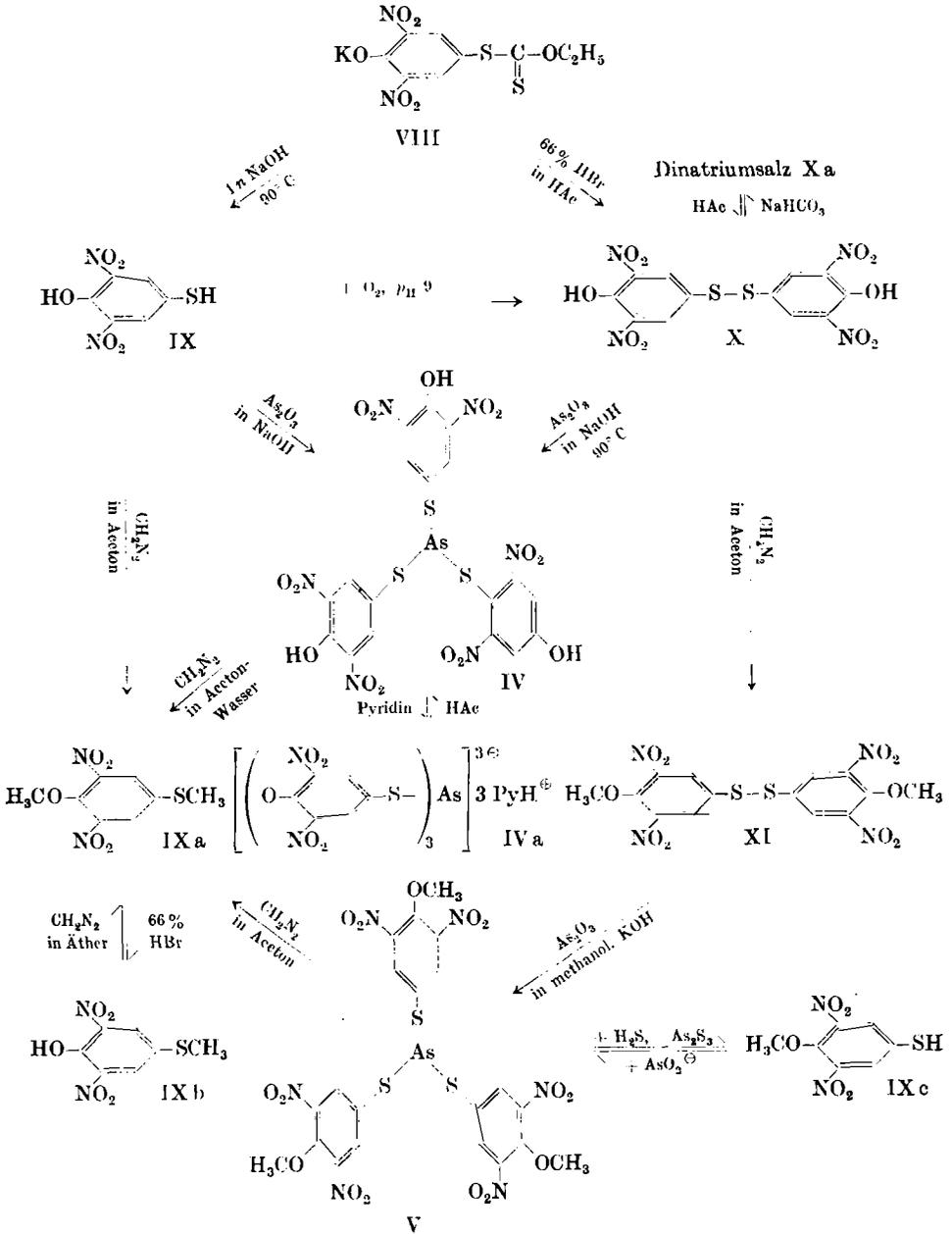
Mit Diazomethan in Aceton erhält man aus IX den ebenfalls noch nicht beschriebenen Dimethyläther, das 2.6-Dinitro-4-methylmercapto-anisol (IXa). Dieses wird durch siedende 66-proz. wäßrige Bromwasserstoffsäure nur am Sauerstoff zum 2.6-Dinitro-4-methylmercapto-phenol (IXb) entmethyliert (Abbild. 4). IXb war bereits von Th. Zincke und W. Glahn³²⁾ aus Anhydro-dimethyl-[3.5-dinitro-4-hydroxy-phenyl]-sulfoniumhydroxyd durch saure Entmethylierung dargestellt worden. Wie aus den Angaben im Versuchsteil hervorgeht, stimmen mit Ausnahme des Schmelzpunktes, den wir mit 97 bis 98° um 7° niedriger gefunden haben, alle Eigenschaften unserer Substanz mit dem Zinckeschen Produkt überein. Das in der Reihe der Methyläther noch fehlende 2.6-Dinitro-4-mercapto-anisol (IXc) haben wir aus dem zugehörigen Arsenmercaptid V durch Erhitzen in Eisessig-konz. Salzsäure (3:1)

³⁰⁾ H.-J. Bielg, A. Reidies u. K. Schröder, *Angew. Chem.* **65**, 599 [1953]; **66**, 140 [1954].

³¹⁾ H.-J. Bielg u. A. Reidies, *Chem. Ber.* **89**, [1956], im Druck.

³²⁾ *Ber. dtsh. chem. Ges.* **40**, 3039 [1907].

unter Einleiten von Schwefelwasserstoff, der gebildete $As^{3\ominus}$ -Ionen als Arsen-sulfid niederschlägt und das Thiol vor Luftsauerstoff schützt, gewonnen.



Abbild. 4. Arsen(III)-mercaptide und Disulfide vom 2,6-Dinitro-4-mercapto-phenol und deren Methyläther

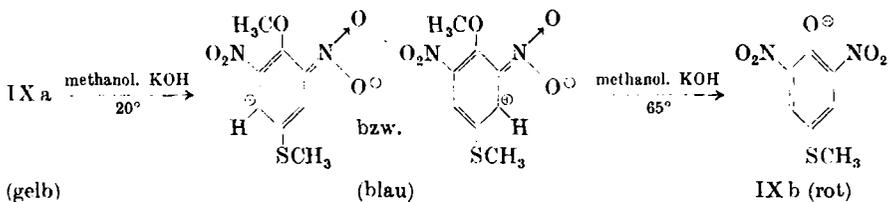
Charakteristisch ist das Verhalten des 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenols (IX) und seiner Methyläther gegen wäßrige und alkoholische Alkalien (Tafel 3). Die unmethylierte Verbindung IX löst sich sowohl in wäßriger wie in methanolischer Kalilauge als auch in Natriumhydrogencarbonat und Ammoniak

mit violetter Farbe, was sich durch die Entstehung des Ions $\left[\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ | \\ \text{O} - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{S} \\ | \\ \text{NO}_2 \end{array} \right]^{2\ominus}$

erklärt. Sowohl der *O*-Methyläther (IX c) als auch der *S*-Methyläther (IX b) zeigen nämlich, in wäßriger Lauge bei Raumtemperatur gelöst, nur orangegelbe (IX c) bis orangefarbene (IX b). Erwärmen in 2*n* KOH beein-

flußt die Farbe des Ions $\left[\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ | \\ \text{O} - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{SCH}_3 \\ | \\ \text{NO}_2 \end{array} \right]^\ominus$ nicht, während sie beim *O*-Methyl-

äther von Orangegelb nach Violett umschlägt, was auf Entmethylierung zum freien 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX) hinweist. Die Empfindlichkeit der OCH₃-Gruppe in 2.6-Dinitro-anisolen gegen Alkalien haben bereits R. Meldola und F. G. C. Stephens³³⁾ beim 2.6-Dinitro-4-acetamino-anisol und M. Kohn und R. Kramer³⁴⁾ beim 4-Chlor-2.6-dinitro-anisol beobachtet. Aus diesem Grunde war es auch nicht möglich, das 2.6-Dinitro-4-amino-anisol über Diazoniumsalz, Xanthogenester und dessen alkalische Verseifung darzustellen. Die *O*-Methyläthergruppe wird offenbar auch in IX a durch warme Alkalien gespalten: In 2*n* wäßriger Kalilauge ist die Substanz kalt unlöslich, geht aber beim Erwärmen bis zum Siedepunkt allmählich mit roter Farbe in Lösung (Bildung von IX b). 10-proz. alkohol. Kalilauge bewirkt in der Kälte innerhalb von 1 Min. eine schön lavendelblaue Lösung, die bei längerem Stehenlassen, rascher in der Wärme, rotstichig und zuletzt rot wird. Wir möchten annehmen, daß diesen Farberscheinungen die folgenden Übergänge zugrunde liegen³⁵⁾:

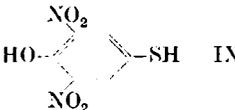
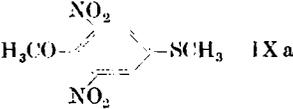
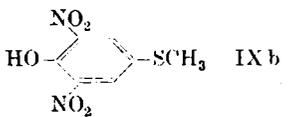
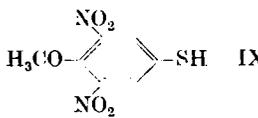


Als Substitutionsprodukt des Monothio-hydrochinons ist das 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX) sehr autoxydabel. Die rotviolette Lösung in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat wird an Luft bereits bei Raumtemperatur unter Bildung des zugehörigen Disulfides (X) oxydiert, dessen Dinatriumsalz (Xa) aus konzentrierter Lösung leuchtend rot auskristallisiert (Abbild. 4). Das noch unbekannte freie 3.5.3'.5'-Tetranitro-4.4'-dihydroxy-diphenyl-

³³⁾ J. chem. Soc. [London] 87, 1199 [1904]. ³⁴⁾ Mh. Chem. 49, 146 [1928].

³⁵⁾ Vergl. hierzu A. Hantzsch u. N. Picton, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 2119 [1909]; J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 233, 205 [1902].

Tafel 3. Farbreaktionen von 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol und seinen Methyläthern mit Alkalien

Substanz	Farbe der		Farbe*) in	
	Kristalle	methanol. Lösung	2n KOH	10-proz. methanol. KOH
 IX As(III)-mercaptid IV	dunkelgelb	gelb	violett	violett
 IX a	kaum gelb	schwach gelb	unlöslich (rot)	lavendelblau (zuerst blau, dann rot)
 IX b	rot	dunkelgelb	langsam rot (rot)	orangerot (rot)
 IX c As(III)-mercaptid V	kaum gelb farblos	schwach gelb schwach gelb	orange gelb (violett) orangerot (violettrot)	violettrot (rotviolett) orangerot (tiefrot)

*) Ohne Klammern bei 20°, in Klammern beim Siedepunkt.

disulfid (X) läßt sich einfacher als über das Thiophenol direkt aus dem 4-Äthylxanthogensäure-2.6-dinitro-phenol-kalium (VIII) darstellen. Während dessen alkalische Verseifung bekanntlich zum 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX) führt, erhält man durch die im Versuchsteil beschriebene Hydrolyse mit siedender 66-proz. wäßriger Bromwasserstoffsäure in Eisessig an Luft unmittelbar dessen Disulfid in mehr als 80-proz. Ausbeute (Abbild. 4). R. Leuckart⁵⁾ hatte in anderen Fällen gezeigt, daß Salzsäure zur Spaltung der Äthylxanthogensäure-ester nicht ausreicht, während mit verd. Schwefelsäure die *S*-Äthyläther der primär gebildeten Thiophenole entstehen.

Das Disulfid X, welches noch 2 freie Hydroxygruppen trägt und durch die oben beschriebene alkalische Arsenitspaltung in das Arsen-trimercaptid des 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenols (IV) übergeht, läßt sich mit Diazomethan in Aceton glatt dimethylieren und das entstandene 3.5.3'.5'-Tetranitro-4.4'-dimethoxy-diphenyldisulfid (XI) ebenfalls in sein Arsen(III)-mercaptid (V) verwandeln.

Die Arsen-trimercaptide IV und V verhalten sich gegenüber wäßrigen bzw. alkoholischen Alkalien ähnlich den freien Thiophenolen (Tafel 3). Aus anaerob gehaltenen Spaltungsansätzen des Arsen-tris-[3.5-dinitro-4-hydroxy-phenylmercaptides] (IV) mit wäßriger Lauge, deren violette Farbe die Bildung des Phenolat-thiophenolat-Ions anzeigt, erhält man im Sinne des oben angegebenen Hydrolysegleichgewichtes beim Ansäuern Arsen(III)-mercaptid zurück. Siedendes Pyridin bewirkt dagegen nur die Bildung des orangeroten Pyridin-salzes IVa, das durch gelindes Ansäuern wieder zerlegt wird und sich zur Reindarstellung von IV besonders eignet (Abbild. 4). Kurzes Erwärmen der Arsenverbindung IV mit gewöhnlichem Eisessig genügt, um das zugehörige Disulfid X durch Luftoxydation von primär freigelegtem Thiol IX entstehen und auskristallisieren zu lassen.

Wirkung auf Mikroorganismen

Die zuerst von A. Heffter und P. Ehrlich³⁶⁾ geäußerte Annahme, daß die chemotherapeutischen und die toxischen Wirkungen von Arsenverbindungen auf einer Reaktion mit zelleigenen Sulfhydrylgruppen als As-Receptoren beruhten, ist besonders durch die Entdeckung der Hemmwirkung von Arseniger Säure auf SH-Enzyme^{37, 38)} experimentell gesichert worden. Offenbar werden dabei Arsen-mercapto-Bindungen an der Fermentoberfläche geknüpft, wodurch der enzymatische Umsatz sinkt³⁹⁾. Ähnliche Vorstellungen sind für die Wirkung von Derivaten des Arsenobenzols, R-As=As-R, der Phenylarsensäure, R-AsO(OH)₂, und des Phenylarsinoxydes, R-AsO, auf Spirochäten, Trypanosomen^{40, 41)}, Bakterien⁴²⁾ und dgl. entwickelt worden, wobei sich die primär durch Reduktion (Arsonsäuren) oder Oxydation (Arsenobenzole) gebildeten Arsinoxyde mit zellspezifischen SH-Gruppen zu Dithioarseniten vereinigen⁴³⁾:



Es erhob sich nun im Rahmen dieser Arbeit die Frage, ob Arsen-mercaptide selbst noch toxische Wirkungen entfalten. Zur Beantwortung haben wir den Einfluß der Arsen(III)-mercaptide des Thiophenols (I) und des Mono-thiohydrochinons (II) auf das Wachstum einiger Mikroorganismen orientierend untersucht*). Tafel 4 zeigt, daß beide Substanzen sowohl das Wachstum von Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) wie von Hefen (*Saccharomyces carlsbergensis*) in Konzentrationen von 10⁻⁴–10⁻⁵ g/ccm total hemmen. Die Hemmung durch Arsen-tris-phenylmercaptid gleicht etwa der durch

³⁶⁾ Vergl. W. Herrmann u. H. Hilmer, *Angew. Chem.* **66**, 349 [1954].

³⁷⁾ V. R. Potter u. K. P. Du Bois, *J. gen. Physiol.* **26**, 391 [1943].

³⁸⁾ J. J. Gordon u. J. H. Quastel, *Nature* [London] **159**, 97 [1947].

³⁹⁾ E. S. G. Barron u. G. Kalnitsky, *Biochem. J.* **41**, 346 [1947].

⁴⁰⁾ C. Voegtlin, *Physiol. Rev.* **5**, 63 [1925].

⁴¹⁾ H. Eagle, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* **66**, 10, 436 [1939].

⁴²⁾ A. Albert, J. E. Falk u. S. D. Rubbo, *Nature* [London] **153**, 712 [1944].

⁴³⁾ E. S. G. Barron u. T. P. Singer, *Science* [New York] **97**, 356 [1943].

*) Die Teste verdanken wir Hrn. Dr. E. F. Möller und Frau H. Mährlein in unserem Institut.

Mapharsen (*m*-Amino-*p*-hydroxyphenyl-arsenoxyd), das nach Albert, Falk und Rubbo⁴²⁾ bei *Staph. aureus* in einer Verdünnung von 1:160000, bei *E. coli* in einer solchen von 1:10000 vollständigen Wachstumsstillstand hervorruft. Chloromycetin wirkt bei *Staph. aureus* vergleichsweise in einer Konzentration von $0.5-1.0 \cdot 10^{-5}$ g/ccm, bei *E. coli* mit $2.5 \cdot 10^{-6}$ g/ccm.

Das bei der Hydrolyse von Arsen-tris-phenylmercaptid an Luft entstehende Diphenyldisulfid hat, wie zum Vergleich in Tafel 4 eingetragen ist, ebenfalls stark wachstumshemmende Eigenschaften. Über die Hemmwirkung aromatischer Disulfide auf Bakterien haben auch M. Tomita und W. Watanabe⁴⁴⁾ berichtet. Da unsere Versuche die Möglichkeit zur Hydrolyse der As-mercaptide durch das Nährmedium (p_H 5-7.2) nicht ausschließen können, erscheint es denkbar, daß gebildetes Disulfid am Gesamteffekt beteiligt ist. Obwohl Untersuchungen über kompetitative Enthemmungen, z. B. mit Cystein, noch ausstehen, sprechen die bisherigen Befunde dafür, daß die Wirkung der Arsen(III)-mercaptide auf einem Austausch von RS-Gruppen der angewandten Arsenverbindung gegen R'S-Gruppen von SH-Fermentsystemen im Sinne von $As/3(SR) + R'SH \rightleftharpoons As/3(SR') + RSH$ beruhen wird.

Tafel 4. Totale Wachstumshemmung von Mikroorganismen durch Arsen-trimercaptide

Mikroorganismus	Substanz und Grenzkonzentration (g/ccm)		
	As(S·C ₆ H ₅) ₃	As(S·C ₆ H ₄ ·OH(<i>p</i>)) ₃	C ₆ H ₅ ·S·S·C ₆ H ₅
<i>Staphylococcus aureus</i> Stamm Bl. Au*)	$1.7 \cdot 10^{-5}$	$3.4 \cdot 10^{-5}$	$8.0 \cdot 10^{-6}$
<i>Escherichia coli</i> Stamm W*) ..	$6.8 \cdot 10^{-5}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$	—
<i>Saccharomyces carlsbergensis</i> Stamm 4228**)	$1.7 \cdot 10^{-5}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$	$1.7 \cdot 10^{-5}$

*) Nährlösung: 2% Pepton, 2% Saccharose-Hydrolysat, 2% Natriumacetat; eingestellt mit Natronlauge auf p_H 7.2 (*S. aureus*) und 6.9 (*E. coli*).

**) Nährlösung: 2% Pepton, 2% Saccharose-Hydrolysat, 2.5% Trinatriumcitrat, eingestellt auf p_H 5.

Beschreibung der Versuche*)

1. Arsen-mercaptide

Arsen-tris-phenylmercaptid (I): 2.0 g (0.01 Mol) nach Holmberg⁴⁾ bereitetes Diphenyldisulfid wird mit 2.2 g (0.011 Mol) Arsen(III)-oxyd in 100 ccm 1 *n* methanol. Kalilauge 3 Min. gekocht, auf Eis gegossen, mit 2*n* H₂SO₄ auf p_H 5 angesäuert und die farblose Fällung aus Methanol umkristallisiert. 2 g (78% d. Th.) farblose, dicke Stäbchen vom Schmp. 94-95°.

C₁₈H₁₅S₃As (402.3) Ber. C 53.74 H 3.73 S 23.91 As 18.62
Gef. C 53.98 H 3.82 S 23.61 As 18.22

Die Substanz ist mäßig löslich in niederen Alkoholen und Benzin; gut in Äther, Dioxan, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff.

⁴¹⁾ J. pharmac. Soc. [Japan] 71, 1198 [1951]; 72, 478 [1952].

*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Arsen wurde jodometrisch nach O. Wintersteiner⁴⁵⁾ bestimmt.

⁴⁵⁾ F. Pregl u. H. Roth, Quant. organ. Mikroanalyse, 5. Aufl., S. 171, Springer, Wien 1947.

Dasselbe Produkt erhält man in gleicher Weise aus 7.2 g (0.065 Mol) Thiophenol und 2.0 g (0.01 Mol) Arsen(III)-trioxyd in 500 ccm 1 n wäßriger, 80–90° warmer Kalilauge mit 74-proz. Ausbeute an reiner kristallisierter Substanz.

Arsen-tris-[4-hydroxy-phenylmercaptid] (II): Zu einer Lösung von 0.8 g (0.004 Mol) Arsen(III)-trioxyd in 50 ccm warmer 1 n KOH gibt man 1.3 g (0.005 Mol) nach Leuckart⁵⁾ dargestelltes 4.4'-Dihydroxy-diphenyldisulfid, hält 3 Min. bei 90°, gießt auf Eis, macht gerade kongosauer und läßt im Kühlschrank kristallisieren. Das auf Ton getrocknete Rohprodukt liefert aus Benzol 1.3 g (83% d. Th.) farblose, dicke Stäbchen vom Schmp. 157–159°.

$C_{18}H_{15}O_3S_3As$ (450.3) Ber. C 48.00 H 3.36 S 21.35 As 16.63
Gef. C 48.44 H 3.51 S 21.51 As 16.27

Arsen-tris-[3-nitro-phenylmercaptid] (III): Das als Ausgangsmaterial zur Spaltung dienende 3.3'-Dinitro-diphenyldisulfid erhält man in gelben Rhomben vom Schmp. 82°, wenn *m*-Nitranilin, nach Leuckart⁵⁾ in den *m*-Nitrophenyl-xanthogensäure-äthylester verwandelt, dieser nach G. M. Bennett und W. A. Berry⁴⁶⁾ zum *m*-Nitro-thiophenol verseift, letzteres in 2 n Ammoniak mit wäßrigem Kalium-hexacyanoferrat (III) bei Raumtemperatur oxydiert und das nach dem Abstumpfen mit Essigsäure ausgeschiedene Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert wird.

0.37 g (0.0012 Mol) des Disulfides löst man zusammen mit 0.2 g (0.001 Mol) Arsen(III)-oxyd in 50 ccm methanol. KOH und behandelt wie zur Darstellung von I weiter. Der durch Säure gefällte, mit heißem Wasser gewaschene Niederschlag liefert aus Alkohol 0.25 g (58% d. Th.) schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 119°. Die Substanz ist leicht löslich in Dioxan, warmem Alkohol, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff, schwer in Wasser, Äther und Benzin.

$C_{18}H_{12}O_6N_3S_3As$ (537.3) Ber. C 40.24 H 2.24 N 7.82 S 17.88 As 13.94
Gef. C 40.57 H 2.34 N 7.90 S 18.20 As 13.47

Arsen-tris-[3.5-dinitro-4-hydroxy-phenylmercaptid] (IV): In eine Lösung von 2.3 g Arsen(III)-trioxyd in 250 ccm 90° warmer, wäßriger 1 n NaOH trägt man unter Rühren 5 g fein gepulvertes 3.5.3'.5'-Tetranitro-4.4'-dihydroxy-diphenyldisulfid (X) ein (größere Ansätze sind nicht vorteilhaft), hält die tiefviolette Lösung noch 3 Min. bei dieser Temperatur, gießt auf überschüssige, Eisstücke enthaltende 2 n H_2SO_4 und wäscht das in gelben Flocken fallende Mercaptid auf der Nutsche mit Wasser. Das Rohprodukt überführt man zur Reinigung in das unten beschriebene Tripyridinsalz, löst dieses in heißem Wasser und fällt das freie Mercaptid wieder mit 2 n Essigsäure oder 2 n H_2SO_4 (Kongopunkt nicht überschreiten). Die abgetrennte Verbindung wird sorgfältig getrocknet und aus trockenem Benzol unter Zugabe von Benzin und Carboraffin umkristallisiert: 3.3–3.9 g (60–70% d. Th.) orangegelbe Nadelchen vom Schmp. 143–144°. Die Substanz ist ziemlich schwer löslich in Äther, leichter in Benzol, unlöslich in Benzin. Aus der warm an Luft bereiteten Lösung in Eisessig scheidet sich mit etwas Wasser das Ausgangsmaterial (X) wieder ab. In Alkalien verhält sich das Arsen(III)-mercaptid wie das freie 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX) (s. Tafel 3).

$C_{18}H_9O_{15}N_6S_3As$ (720.4) Ber. C 29.99 H 1.25 N 11.65 S 13.32 As 10.40
Gef. C 30.19 H 1.56 N 11.54 S 13.26 As 10.14

Tripyridinsalz (IVa): Man löst 20 g rohes Arsen-trimercaptid (IV) innerhalb von 5–10 Min. in 200 ccm siedendem Pyridin, filtriert die rote Lösung und kühlt in Eis. Es fallen 18–20 g (67–74% d. Th.) Pyridinsalz pulvrig an. Aus Acetonitril kristallisiert die Verbindung in langen, orangegelben, dünnen Nadeln vom Zers.-Pkt. 150–153°. Weniger gut sind Wasser oder Alkohol zum Umkristallisieren geeignet.

$C_{33}H_{24}O_{15}N_9S_3As$ (957.7) Ber. C 41.35 H 2.51 N 13.15 S 10.02 As 7.83
Gef. C 40.88 H 2.77 N 12.96 S 9.96 As 7.70

Arsen-tris-[3.5-dinitro-4-methoxy-phenylmercaptid] (V): 1 g (2.18 mMol) 3.5.3'.5'-Tetranitro-4.4'-dimethoxy-diphenyldisulfid (XI) wird mit 0.43 g

⁴⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1927, 1666.

(2.18 mMol) Arsen trioxyd in einem Gemisch aus 50 ccm methanol. 1 *n* KOH und 15 ccm Wasser 2–3 Min. unter Rückfluß gehalten, die himbeerrote Lösung in Eis rasch abgekühlt und sofort mit eiskalter 2*n* H₂SO₄ kongosauer gemacht. Der zuerst rein weiße Niederschlag wird beim Zusammenballen schwach gelb. Das trockene Rohprodukt kristallisiert man mit Benzol-Benzin und etwas Carboraffin um: 0.7 g (63% d. Th.) farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln vom Schmp. 108–109°.

C₂₁H₁₅O₁₅N₆S₃As (762.5) Ber. C 33.20 H 1.97 N 11.02 S 12.58 As 9.84 OCH₃ 12.20
Gef. C 33.51 H 2.12 N 11.39 S 12.87 As 9.14 OCH₃ 12.16

L(+)-Arsen-tris-[β-amino-β-carboxy-äthylmercaptid] (VI): Aus L(-)-Cystin ([α]_D²⁰: -220 ± 10° in *n*/₁₀ HCl): 1 g (5 mMol) Arsen(III)-oxyd löst man heiß in 100 ccm 1*n* KOH, gibt 1.442 g (6 mMol) L(-)-Cystin zu und hält die schwach gelbe Reaktionslösung unter gelegentlichem Umrühren 3 Min. bei 80–90°. Nach Aufgießen auf 100 g Eis und Ansäuern mit Eisessig auf *p*_H 5 erhält man im Kühlschrank innerhalb von 30 Min. 2.3 g Rohkristallisat, das aus 200 ccm acetatgepufferter 2*n* Essigsäure und danach aus 150 ccm heißem Wasser umkristallisiert wird. 1.45 g (66% d. Th.) farblose Nadelbüschel vom Zers.-Pkt. 234–235°.

C₉H₁₈O₆N₃S₃As (435.2) Ber. C 24.84 H 4.13 N 9.65 S 22.10 As 17.21
Gef. C 24.86 H 4.29 N 9.98 S 22.20 As 17.14

Die Substanz ist außer in Alkohol auch in nichtpolaren Lösungsmitteln schwer löslich. Sie ist rechtsdrehend, [α]_D²⁵ = $\frac{0.38 \cdot 100}{2 \cdot 0.5} = +38 \pm 1^\circ$.

Aus L(-)-Cystein-hydrochlorid ([α]_D²⁵: -3° in Wasser; +2° in *n*/₂ HCl): Zu einer auf 80–90° erwärmten Lösung von 0.112 g Arsen(III)-oxyd in 25 ccm 2*n* NaOH gibt man 0.54 g Cystein-hydrochlorid, hält die klare Lösung 3 Min. bei 80–90°, gießt auf Eis und säuert mit Eisessig an. Nach Anreiben, Stehenlassen im Kühlschrank und Umkristallisieren aus 100 ccm Wasser bleiben 0.4 g (80.5% d. Th.) farblose Nadeln vom Zers.-Pkt. 245°, die in ihren Eigenschaften mit den aus L(-)-Cystin gewonnenen übereinstimmen: [α]_D²⁵ = $\frac{0.20 \cdot 100}{2 \cdot 0.275} = +36.5^\circ \pm 1^\circ$ in *n*/₂ HCl.

Gef. C 24.91 H 4.09 N 9.64 S 22.14 As 17.16

2. Antimon-tris-phenylmercaptid (VII)

Zu einer Lösung von 0.124 g Natriummetall (5.4 mMol) in 2.5 ccm absol. Methanol, gemischt mit einer Lösung von 0.59 g (0.55 ccm) Thiophenol in 12.5 ccm absol. Methanol, läßt man unter Stickstoff und Schütteln langsam 0.39 g frisch destilliertes Antimon(III)-chlorid in 10 ccm absol. Methanol bei Raumtemperatur zufließen. Während sich die anfangs gelbe Lösung entfärbt, fällt das gebildete Antimon-trimercaptid aus. Man löst es unter Stickstoff in 10 ccm trockenem Benzol, filtriert rasch und engt das Filtrat im Wasserstrahlvakuum stark ein. Aus dem Konzentrat kristallisieren 0.4 g (52% d. Th.) große gelbe Spieße vom Schmp. 70°, der mit jenem übereinstimmt, den Klement und Reuber²⁾ für die auf anderem Wege dargestellte Substanz gefunden haben.

C₁₈H₁₈S₃Sb (449.1) Ber. C 48.09 H 3.37 S 21.42 Gef. C 48.15 H 3.33 S 21.75

Antimon-tris-phenylmercaptid ist wasserempfindlich, leicht löslich in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Äther und Dioxan, schwer in Äthanol.

3. Thiophenole und Disulfide

2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol (IX): Eine Suspension von 1.5 g 4-Äthylxanthogensäure-2.6-dinitro-phenol-kalium^{33,31} in 200 ccm 1*n* NaOH wird unter Stickstoff 3 Min. auf 90–100° erwärmt, die leuchtend violett gewordene Lösung im Eisbad schnell abgekühlt, mit 150 ccm Benzol überschichtet und sofort nach Ansäuern mit 2*n* H₂SO₄ (Kongo) ausgeschüttelt. Die rote Benzol-Lösung des Thiophenols wird mit Wasser gewaschen und i. Vak. unter CO₂ bei 50–60° Badtemperatur eingetrocknet. Aus Cyclohexan umkristallisiert, fällt das 2.6-Dinitro-4-mercapto-phenol in tiefgelben, farnkrautähnlich verwachsenen Nadelchen vom Schmp. 89–90° an.

C₆H₄O₅N₂S (216.2) Ber. C 33.35 H 1.85 N 12.96 S 14.82
Gef. C 33.65 H 1.94 N 13.18 S 14.99

Die Verbindung ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Aus wäßriger Lösung fallen mit Pb(II)-acetat braunrotes Blei-, mit Cu(II)-sulfat violettertes Kupfer-mercaptid. Die Alkalisalze sind violett. Die violette Lösung von IX in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat oder in Ammoniak entfärbt sich beim Schütteln an Luft durch Bildung des Disulfides X.

Zur präparativen Verwendung von IX kann die verlustreiche Umkristallisation unterbleiben. Ratsam ist es indessen vielfach, an Stelle des freien Thiophenols dessen Arsen(III)-mercaptid (IV) (s. S. 789) einzusetzen.

2.6-Dinitro-4-methylmercapto-anisol (IXa): 1 g IX, dessen Arsen-trimercaptid IV oder das Arsen-tris-[3.5-dinitro-4-methoxy-phenylmercaptid] (V) wird in ätherischer oder acetonischer Lösung mit einem Überschuß äther. Diazomethan-Lösung (bereitet aus 2 g Nitrosomethylharnstoff) unter Eiskühlung versetzt. Die Verätherung ist in wenigen Min. beendet, wie das Aufhören der Stickstoffentwicklung anzeigt und man am Ausbleiben der violetten bzw. orangen Farbreaktion beim Schütteln einer Probe der äther. Lösung mit 2*n* NaOH erkennt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird aus Benzol-Benzin umkristallisiert: Lange gelbe Nadeln vom Schmp. 104°, die, außer in Benzol, in Äther löslich, in Benzin und Wasser unlöslich sind. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

$C_9H_9O_5N_2S$ (244.2) Ber. C 39.35 H 3.30 N 11.46 S 13.11 OCH_3 12.70
Gef. C 39.71 H 3.56 N 11.62 S 13.31 OCH_3 13.16

2.6-Dinitro-4-methylmercapto-phenol (IXb): 0.5 g IXa werden 30 Min. mit 10 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure gekocht, wobei die Substanz alsbald unter Rotfärbung in Lösung geht. Aus dem erkaltenden Reaktionsgemisch kristallisiert das 2.6-Dinitro-4-methylmercapto-phenol in langen roten Nadeln. Diese schmelzen nach mehrfachem Umlösen aus wäßrigem Äthanol bei 97–98°.

$C_7H_6O_5N_2S$ (230.2) Ber. C 36.50 H 2.63 N 12.17 S 13.91
Gef. C 36.82 H 3.00 N 12.10 S 14.14

Alkalien und konz. Schwefelsäure lösen die Substanz mit unveränderter (roter) Farbe. Einwirkung von Diazomethan führt zum Ausgangsmaterial der Darstellung.

2.6-Dinitro-4-mercapto-anisol (IXc): In eine Suspension von 0.6 g des Arsenmercaptides V in 15 cem konz. Salzsäure leitet man Schwefelwasserstoff ein, gibt 50 cem Eisessig zu und erhitzt langsam zum Sieden, wobei eine klare schwach gelbe Lösung entsteht. Bei fortgesetztem Einleiten von H_2S , immer in der Wärme, beginnt sich in wenigen Min. gelbes Arsensulfid abzuscheiden, das sich nach weiteren 10 Min. nicht mehr vermehrt (Prüfung im Filtrat). Abgesaugt wird heiß über etwas Kieselgur auf einer Glasfilternutsche G2 und das klare Filtrat alsbald mit dem gleichen Volumen heißen, Schwefelwasserstoff enthaltendem Wasser verdünnt. Eine zunächst auftretende Trübung oder Fällung kann durch etwas Disulfid XI bedingt sein (keine Farbreaktion mit kalter 2*n* KOH); sie wird abgetrennt. Aus dem Filtrat kristallisieren 220 mg (50% d. Th.) der freien autoxydablen Mercaptoverbindung in glänzenden dreieckigen Blättchen. Sie löst sich in 2*n* KOH mit orangegelber, beim Siedepunkt mit violetter und in methanol. Kalilauge mit rotvioletter Farbe. Die Verbindung wird aus Cyclohexan umkristallisiert und bei 50°/2 Torr über P_2O_5 getrocknet: Fast farblose Nadeln vom Schmp. 95–97°.

$C_7H_6O_5N_2S$ (230.2) Ber. C 36.50 H 2.63 N 12.17 S 13.91 OCH_3 13.48
Gef. C 36.83 H 2.84 N 12.28 S 13.67 OCH_3 13.03

3.5.3'.5'-Tetranitro-4.4'-dihydroxy-diphenyldisulfid (X): Man kocht nicht mehr als 25 g 4-Äthylxanthogensäure-2.6-dinitro-phenol-kalium^{33,31} mit einem vorbereiteten Gemisch aus 100 cem Eisessig und 100 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß. Nach 3–4 Stdn. kristallisiert das Disulfid bereits in der Wärme aus. Abgesaugt wird über eine Glasfritte nach langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur und 12stdg. Aufbewahren im Kühlschrank; mit etwas Eisessig, dann mit Wasser wird HBr-frei gewaschen. Ausb. 12.8 g (84% d. Th.) gelbe Prismen vom Schmp. 142–143° (aus Dioxan-Wasser); löslich in warmem Benzol, Eisessig und Dioxan, wenig in siedendem Äther.

$C_{12}H_6O_{10}N_4S_2$ (430.3) Ber. C 33.43 H 1.39 N 13.02 S 14.78
Gef. C 33.91 H 1.51 N 12.84 S 14.35

Dinatriumsalz (Xa): Man löst das Disulfid X in einem Überschuß heißer Natriumhydrogencarbonat-Lösung und saugt das beim Erkalten ausfallende rote Natriumsalz ab. Umkristallisiert wird aus wenig heißem Wasser, getrocknet über P_2O_5 bei $100^\circ/0.2$ Torr. Das leuchtend rote Kristallpulver explodiert beim Schmelzversuch.

$C_{12}H_4O_{10}N_4S_2Na_2 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (501.3) Ber. Na 9.17 N 11.13 Gef. Na 9.20 N 11.32

3.5.3'.5'-Tetranitro-4.4'-dimethoxy-diphenyldisulfid (XI): Zu einer Suspension von 1 g X in 20 ccm Aceton gibt man unter Eiskühlung eine äther. Lösung von aus 2 g Nitrosomethylharnstoff bereitetem Diazomethan. Unter momentaner Methylierung entwickelt sich lebhaft Stickstoff, wobei die Substanz orangefarben in Lösung geht. Nach 15 Min. verjagt man die Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Eisessig (Kohle) um: 1 g (93% d. Th.) gelbliche kurze Prismen vom Schmp. $166-167^\circ$.

$C_{14}H_{10}O_{10}N_4S_2$ (458.8) Ber. C 36.75 H 2.20 N 12.21 S 13.99 OCH_3 13.52
Gef. C 37.07 H 2.37 N 12.14 S 13.70 OCH_3 13.54

117. Ferdinand Bohlmann, Alfred Englisch, Norbert Ottawa, Hans Sander und Wolfgang Weise: Zur Synthese des Cytisins, III. Mitteil.¹⁾: Totalsynthese des Cytisins

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der
Technischen Hochschule Braunschweig]
(Eingegangen am 8. November 1955)

Ausgehend von geeignet substituierten Chinolizidonen, die auf verschiedenen Wegen erhalten werden konnten¹⁾, wurde nach Öffnung von Ring A der dritte Ring des Cytisingerüsts geschlossen. Die intramolekulare Wasserabspaltung gab dann das Tetrahydrocytisin, das über die Acetylverbindung in das DL-Cytisin übergeführt werden konnte. Die Trennung des Racemates in die Antipoden gelang über die Camphersulfonate. Das erhaltene Cytisin war von natürlichem Cytisin nicht zu unterscheiden.

Das Cytisin, das Hauptalkaloid aus dem Goldregen, ist in seiner Konstitution durch die Arbeiten von R. Ing²⁾, E. Späth³⁾ und F. Galinovsky⁴⁾ geklärt. Die Synthese dieses Alkaloids war dagegen bisher noch nicht gelungen⁵⁾.

In der I. Mitteil.⁶⁾ berichteten wir über die Darstellung des Tetrahydrochinolizons (I). In Analogie zur Synthese dieses Pyridons sollte das Cytisin selbst über geeignet substituierte Chinolizonderivate darstellbar sein¹⁾. In der vorigen Mitteil.¹⁾ wurde die Synthese derartiger Chinolizone beschrieben. Die Hydrierung von II¹⁾ mit Raney-Nickel gab unter Verlust einer Estergruppe in guter Ausbeute den Diester III, der sich mit Lithiumaluminiumhydrid partiell zum Diol V reduzieren läßt.

¹⁾ II. Mitteil.: F. Bohlmann, A. Englisch, J. Politt, H. Sander u. W. Weise, Chem. Ber. 88, 1831 [1955].

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1932, 2778.

³⁾ E. Späth u. F. Galinovsky, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1526 [1932]; 66, 1338 [1933]; 69, 761 [1936]; 71, 721 [1938]; 76, 947 [1943].

⁴⁾ F. Galinovsky, O. Vogl u. W. Moroz, Mh. Chem. 83, 242 [1952].

⁵⁾ E. v. Tamelen u. J. Baran haben in einer im letzten Heft des J. Amer. chem. Soc. 77, 4944 [1955] erschienenen Notiz die Synthese des DL-Cytisins beschrieben.

⁶⁾ F. Bohlmann, N. Ottawa u. R. Keller, Liebigs Ann. Chem. 587, 162 [1954].