



# PATENTNI SPIS BR. 4592.

**Deutsche Gold & Silber-Scheideanstalt vorm. Roessler, Frankfurt na Majni.**

Postupak za izradu heterocikličnih arsenovih jedinjenja.

Prijava od 1. aprila 1926.

Važi od 1. decembra 1926.

Traženo pravo prvenstva od 11. aprila 1925. (Nemačka).

Po pronalasku dolazi se do novih arsenovih jedinjenja, koja se s jedne strane odlikuje izvanrednim parazitocidnim dejstvima, a s druge strane neverovatnom neotrovnošću, — na taj način, što se dva razna heterociklična jezgra ili jedno heterociklično jezgro vezuje sa jednim aromatičnim ili alifatičnim radikalom pomoću arsenove grupe. Ovim se dobijaju mešovita (nesimetrična) arseno-jedinjenja heterociklične prirode opšteg tipa  $R-As=AsR'$  gde je R heterocikličan, zamenjen ili nezamenjen radikal, dok R' može biti drugi heterocikličan ili aromatičan ili alifatičan radikal zamenjen ili ne zamenjen.

Za izradu mešovitih heterocikličnih arsenovih jedinjenja pomenute vrste može se postupiti na pr. tako, da se heterociklični oksid arsina odnos. heterociklični halogenid arsina kondenzira sa jednim heterocikličnim ili aromatičnim ili alifatičnim arsinom odn. heterociklični arsin sa heterocikličnim ili aromatičnim ili alifatičnim oksidom arsina odn. halogenidom, ili pak tako, što se smeša iz dve razne heterociklične arsinove kiseline ili arsinoksida ili iz jedne heterociklične arsinove kiseline odn. oksida redukuje sa aromatičnom ili alifatičnom arsinovom kiselinom odn. oksidom, ili što se oksidira odgovarajuća smeša dotičnih arsina ili što se jedno heterociklično arseno jedinjenje preobraća u rastvoru ili suspensiji, eventualno uz zagrevanje sa kojim drugim heterocikličnim arsenovim jedinjenjem ili kakvim aro-

matičnim ili alifatičnim arseno jedinjenjem dejstvom komponenata jedne na drugu — u odgovarajuće mešovito arseno jedinjenje.

Pri izvodjenju kondenzacije arsina sa arsinoksidima odn. arsinhalogenidima opaženo je, da se prisutvom malih količina blagih redukujućih sredstava kao na pr. podfosforaste kiseline, hipofosfita i t. d. mogu dobiti znatna olakšanja za reakciju, koja se pokazuju u vidu daljeg boljeg prinosa.

Takve polazne materije korisno se mogu upotrebiti, na pr. koje sadrže supstituente, koji mogu da izazivaju biološka dejstva ili da utiču na rastvorljivost proizvoda ili da dejstvuju u oba smisla. Kao podesni supstituenti dolaze u obzir na pr. halogene, amino grupe, hidroksil grupe, karboksil grupe, sulfo grupe i t. d. kod supstituenata koji sadrže metalima nadoknadjivi vodonik može se isto neutralisati na pr. alkalijama. Supstituenti se sa svoje strane mogu ponovo zameniti ili naknadno zameniti. Tako se na pr. aminogrupe mogu acetilirati ili zameniti radikalom metilensulfoksilata.

Kao vrlo efikasna pokazala su se takva mešovita arsenojedinjenja, koja prema hetero-atomu na pr. azotu nose u orto položaju supstituente jezgra.

Kod velike hemiske raznolikosti heterocikličnih redova s jedne strane i aromatičnih i alifatičnih s druge strane nije se moglo predvideti, da bi se putevi, koji kod aromatičnih i alifatičnih arsenovih jedinjenja

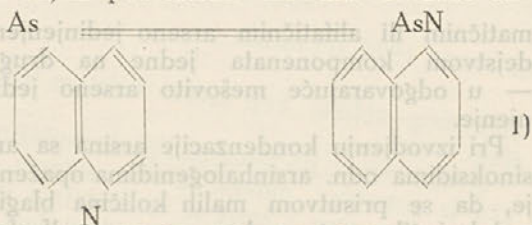


vode ka mešovitim arseno jedinjenjima, pokazali zgodni i kod ovog postupka.

Kao početne materije, koje dolaze u obzir za ovaj postupak na ime heterociklična arsenojedinjenja mogu se dobiti na pr. tako, što se heterociklična aminojedinjenja, na pr. takva, koja kao hetero članove sadrže azot, sumpor, kiseonik i tome slično, posebno ili zajednički diacotiraju i diaco jedinjenja arsenišu postupanjem sa arsenitima ili arsenastom kiselinom. Na ovaj ili koji drugi način dobivene heterociklične arsinske kiseline, mogu se po tom opet redukcijom na pr. sumporastom kiselinom, vodonikom u statu nascendi htdrosulfitom, podfosforastom kiselinom i t. d. prevesti u arsin okside, koji dolaze u obzir kao početne materije ili pak u arsine ili simetrična arseno jedinjenja.

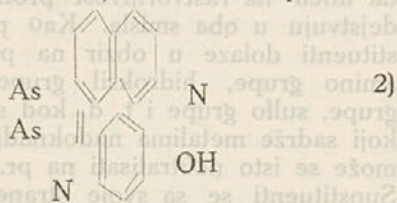
#### Primeri

1. Jedan molekul ana-hinolinarsin kiseline i jedan molekul orto-hinolin-arsin kiseline redukuju se u vodenom rastvoru na 70° dodavanjem podfosforne kiseline. Traženo ar-



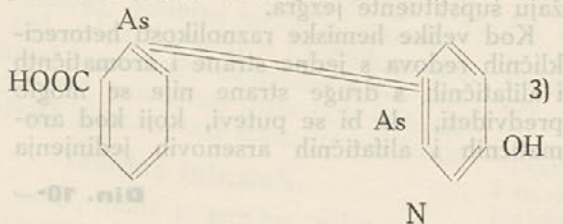
seno jedinjenje dobija se onda kao žuto-crveni amorfni prašak.

2. Vodeni rastvor ekvimolekularnih količina 2-oksi-5 piridil arsin kiseline i orto-hinolinarsin kiseline kiseli se sa hlorovodoničnom kiselinom i redukuje arsin kiselinu na toploti dodavanjem natriumhipofosfata



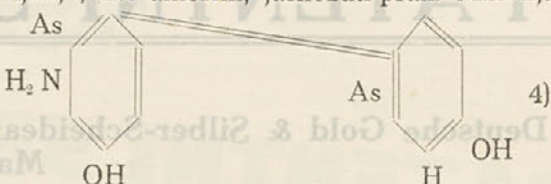
smešanom arseno — jedinjenju. Novo jedinjenje predstavlja žuto-crveni amorfni prašak.

3. Vodeni rastvor ekvimolekularnih količina orto-bercarsin kiseline i 2 oksii-5 piridilarsin kiseline redukuje se na toploti uz dodavanje podfosforaste kiseline. Novo jedinjenje:



obrazuje tako isto amorfni žuto-crveni prah. Tretiranjem sa 1 mol. natronove cedji dobija se u vodi rastvorljiva natriumova so iste.

4. a. 26, 3 gr. 3-nitro4 oksii fenilarsin kiseline rastvaraju se sa 21, 9 gr. 2-oksi-5-piridilarsin kiseline u 0,9 l. vode uz dodatak od oko 30 cm<sup>3</sup>. natronove cedjni. Ovom rastvoru dodaje se uz stalno mešanje smeša od 100 gr. magnezium hlorida i 600 gr. natriumhidrosulfata. Mešajući se silno ova se smeša zagreva 2-3 časa na 60°. Ovde se izdvaja traženo asimetrično arseno jedinjenje, kao amorfni, jasnožuti prah. Materija

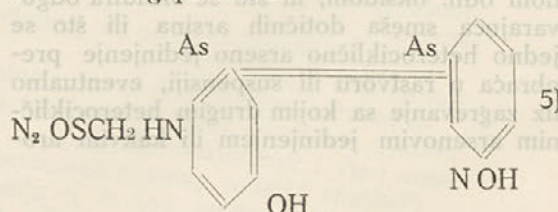


se sisa, pere sa hlorovodoničnom kiselinom, alkoholom i etrom i ona nam predstavlja onda dihlorhidrat. Prskanjem sa malim količinama koncentrisane natronove cedji dobija se tamno obojena homogena masa, koja se onda bistro rastvara u vodi u ma kakvoj koncentraciji.

b) Vodeni rastvor oksida dobivenog iz 21 gr. 2 oksii 5 piridilarsin kiseline meša se sa slankiselim rastvorom arsina, koji je dobijen iz ekvivalentne količine 3-amino 4-oksii fenil-arsin kiseline. Jedinjenje sastavljeno po primeru 4a, ovde se pak izdvaja kao žuti talog. Mala primesa natrium-hipofosfita bladnoj reakcionoj smeši povećava iskorišćenje, koje je skoro ravno teoriskom. Tako dobiveno arseno jedinjenje, čisti se pranjem sa koncentrisanom hlorovodoničnom kiselinom, alkoholom, etrom i onda suši.

c) Ekvimolekularne količine 4,4' dioksi-3, 3'-diamino-arsenobencola i 2,2'-5'5'-diarsenopiridila ostavljaju se da utiču jedan na drugi u vodenoj suspenziji prvenstveno na povećanoj temperaturi i za duže vreme. Pri tom se obe komponente preobraćaju obrazujući asimetrično arseno-jedinjenje, kako se dobija kod 4a. Obrada i čišćenje kao i kod 4a.

5. 2.5 gr. asimetričnog arseno-jedinjenja po 4a rastapaju se u 25 sm<sup>3</sup> vode i mešaju sa rastvorom od 2.3 gr. rongalita u 13 sm<sup>3</sup> vode. Posle višečasovnog stanja i češćeg mućkanja pere se žuti talog vodom i suši pranjem sa alkoholom, etrom. 1 mol. kondenzacionog proizvoda:

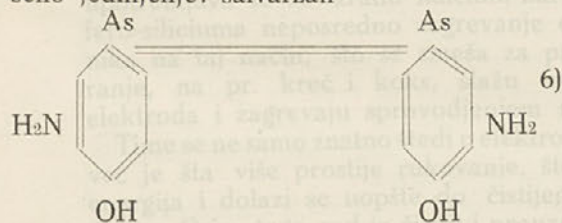




rastvara se lako u vodi, ako joj se dodaju 2 mol. natronove cedji. Rastvaranje u razblaženoj natronovoj cedji i taloženjem sa ekvimolekularnom količinom hlorovodonične kiseline, materija se može dobro očistiti. Ako se sad alkalni rastvor novog jedinjenja uz jako mućkanje sipa u alkohol, onda se taloži natriumova so u žuto crvenim pahuljicama koje se uklanjaju i prverstveno suše alkoholom-etrom. Tako dobivena natriumova so lako se rastvara u vodi.

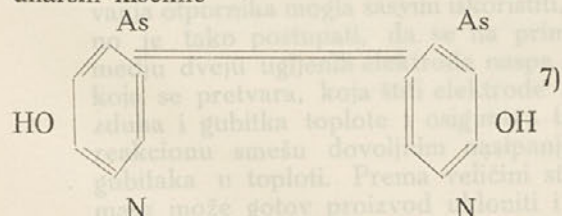
Ovim pronalaskom tehnika je obogaćena u toliko, što često omogućava izradu mešovitih (nesimetričnih) arseno jedinjenja, koja znatno nadmašuje odgovarajuća simetrična arseno jedinjenja. Mnogi su opiti pokazali na pr. da se već pri upotrebi izvanredno malih količina eventualno takvih, koja čine samo jedan mali deo odgovarajućih simetričnih arseno-jedinjenja, dobijaju izvanredna dejstva na ekscitane, koje treba suzbijati. Uspeli smo mnogo puta da samo jednom primenom mešovitih arseno jedinjenja bez recidiva uklonimo izazivače, na pr. tripanosome. Nadmoćnost mešovitih arseno jedinjenja, koja se dobijaju po pronalasku, vidi se jasno na pr. iz uporednih opita, koje smo izveli sa miševima zaraženim sa tripanosoma nagana.

Pri tretiranju takvih miševa, poznato arseno jedinjenje: salvarzan



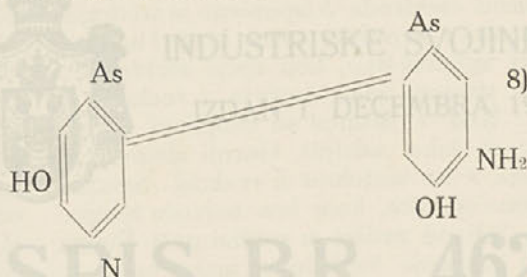
dalo je indeks 1:9.

Simetrično arseno jedinjenje 2-oksi-5-piridilarsin kiseline



dalo je indeks 1:25.

Arseno jedinjenje po pronalasku dobiveno iz obeju komponenta koje se dobija na primer po primeru 4:



dalo je indeks 1'75

Ovde se pod indeksom razume odnos lekovite dejstvujuće doze (dosis kurativa) prema dozi, koju tretirane životinje mogu još podneti (dosis tolerata).

### Patentni zahtevi.

1. Postupak za izradu heterocikličnih arsenovih jedinjenja naznačen time, što se supstituirano ili nesupstituirano heterociklično jezgro vezuje sa drugim supstituiranim ili nesupstituiranim heterocikličnim jezgrima odnosno sa jednim supstituiranim ili nesupstituiranim aromatičnim ili alifatičnim radikalom i to pomoću arsenogrupe, tako da se odgovarajući arseno-oksidi odn. arsinhalogenide kondenzuju sa odgovarajućim arsinima ili redukuje smeša odgovarajućih arsinokiselina ili arsinoksida ili oksidira smeša odgovarajućih arsina, ili preobraćaju odgovarajuća arsenojedinjenja uzajamnim delovanjem u rastvorima ili suspenzijama, eventualno pri povećanoj temperaturi, u mešovita arseno jedinjenja.

2. Postupak po zahtevu 1 naznačen time, što se kao početne materije upotrebljuju heterociklična arsenova jedinjenja, koja u orto položaju prema hetero-članovima na pr. azotu sadrže supstituente na pr. grupe hidroksila, halogene i t. d.

3. Postupak po zahtevima 1 i 2 naznačen time, što se kondenzacija arsina sa arsinoksidima ili arsinhalogenidima vrši u prisustvu malih količina srestava za potpomaganje reakcije, kao što su: podfosforasta kiselina.

Raspored peći, koji bi mogao doći u obzir, predstavljen je na nacrtu e označava zidani peč. Krug dva suprotna zida sprovedene su ugljene elektrode b, kojima se pomoću metalnih spojnih delova c dovodi struja. Elektrode su učvršćene u zidu i izlaze jednim krajem u reakcioni prostor, dok su priključni delovi e napolje. Krajevi koji dolaze u reakcioni prostor okruženi su jednim slojem ugljenog praha d, koji dobro

