

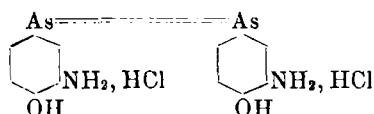
hat eine gelbe Farbe; mit Aminen und Phenolen kuppelt sie zu Azofarbstoffen von sehr verschiedener Farbe, je nach der Art der passiven Komponente. Mit tetrazotiertem Benzidin entsteht ein schwarzer Baumwollfarbstoff, der nochmals diazotiert und mit Naphthol gekuppelt einen kastanienbraunen Farbstoff liefert von starker Farbkraft.

98. P. Ehrlich und A. Bertheim: Über das salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol¹⁾ und seine nächsten Verwandten²⁾.

[Aus der Chem. Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 6. März 1912.)

4-Oxy-phenyl-arsinsäure, sowie ihr Reduktionsprodukt, das *p*-Arseno-phenol, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As} = \text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$, vermochten, wie der eine von uns beobachtet hatte, bei Mäusespirillen eine gewisse günstige Beeinflussung auszuüben. In dem Bestreben, diese spirillocide Wirkung maximal zu steigern, dabei aber gleichzeitig die Schädlichkeit für den spirillenträgenden Organismus, »die Organotropie«³⁾, auf ein Minimum herabzudrücken, haben wir in engster Fühlung mit den Tierversuchen, die der eine von uns in Gemeinschaft mit Hata ausführte, die Atomgruppierung $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As}$ in mannigfaltigster Weise variiert. Von allen hierbei synthetisierten und biologisch erprobten Derivaten erfüllte die gestellten Bedingungen bisher am besten das salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol,



In ihm wurde ein wirklicher Heilstoff gegen die schweren Spirillosen des Menschen, insbesondere die Lues, ferner Framboesie und Recurrens, gefunden. Da die medizinisch-biologischen Einzelheiten und Ergebnisse bereits ausgiebig gewürdigt sind, so genügt

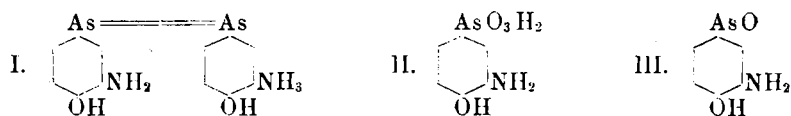
¹⁾ Unter der geschützten Marke »Salvarsan« von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning in den Handel gebracht.

²⁾ Vergl. die D. R.-P. der Farbwerke Höchst 224953 vom 10. 6. 09 [6. 8. 10], C. 1910, II, 701 und 235391 vom 3. 11. 09 [10. 6. 11], C. 1911, II, 172.

³⁾ Vergl. B. 42, 20 u. ff. [1909].

es, an dieser Stelle auf die einschlägige Literatur hinzuweisen¹⁾. Mit der Chemie des Präparates sollen sich die folgenden Zeilen befassen.

Das Ausgangsmaterial für die Bereitung des Salvarsans bildet die 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure²⁾. Sie erleidet unter der Einwirkung starker Reduktionsmittel gleichzeitig an der Nitrogruppe und am Arsensäurerest Reduktion und geht in 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-1,1'-arsenobenzol (I) (Diamino-arsenophenol), die Base des Salvarsans, über. Hierbei treten also keinerlei



Zwischenprodukte in die Erscheinung. Man kann aber auch den Reduktions-Prozeß in mehreren getrennten Phasen durchführen. So entsteht durch partielle Reduktion der Nitrophenol-arsinsäure die 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (II). Behandelt man diese mit gelinden Reduktionsmitteln, so erhält man 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsenoxyd (III). Bei weiterer Reduktion derselben, ebenso auch bei Einwirkung stärkerer Reduktionsmittel auf die Amino-oxy-phenylarsinsäure, resultiert dann schließlich wieder Diamino-dioxy-arsenobenzol. Umgekehrt geht letzteres durch Oxydation zunächst in Amino-oxy-phenyl-arsenoxyd, dann weiter in Amino-oxy-phenylarsinsäure über.

Experimentelles.

3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (II).

Die partielle Reduktion der Nitro-oxy-phenylarsinsäure zur Amino-arsinsäure kann mit Natriumamalgam in früher beschriebener Weise³⁾ bewerkstelligt werden.

Eine Lösung von 31.6 g Nitrophenol-arsinsäure in 600 ccm Methylalkohol wird mit 840 g 4-prozentigem Natriumamalgam unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbade erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nun destilliert man den Alkohol möglichst vollständig ab, nimmt den Rückstand mit 120 ccm Wasser auf, trennt vom Quecksilber und versetzt mit 150 ccm Salzsäure (D. 1.19). Am nächsten Tage wird von ausgeschiedenen Verunreinigungen, Kochsalz usw. abgesaugt, das Filtrat mit Tierkohle gekocht und nach abermaligem Filtrieren mit 10/1-n. Natronlauge versetzt, bis die Reaktion auf Kougo eben verschwindet, während sie auf Lackmus noch stark sauer ist. Hierbei beginnt die Amino-

¹⁾ Vergl. Ehrlich-Hata, Chemotherapie der Spirillosen.

²⁾ Benda und Bertheim, B. 44, 3445 [1911]; Benda, B. 41, 3449 [1911].

³⁾ A. Bertheim, B. 41, 1657 [1908]; Bertheim und Benda, B. 44, 3299 [1911].

oxy-phenyl-arsinsäure sich schön krystallinisch abzuschneiden; zur Vervollständigung der Fällung gibt man noch ca. 25 ccm Eisessig zu, saugt nach völligem Erkalten das — meist etwas gefärbte — Produkt ab, wäscht mit Wasser kochsalzfrei und trocknet im Exsiccator. Ausbeute bis zu 87% der Theorie¹⁾.

Da die Substanz sich nicht gut umkrystallisieren läßt, wurde sie zur Analyse folgendermaßen gereinigt: Man löste 2.3 g in 20 ccm Wasser und 5.2 ccm Salzsäure (D. 1.12), kochte kurz mit Tierkohle auf und fällte das Filtrat mit 5.5 g krystallisiertem Natriumacetat, gelöst in 10 ccm Wasser. Das so erhaltene Produkt war fast weiß und gab nach dem Absaugen, Auswaschen mit Wasser und Trocknen im Exsiccator folgende Zahlen:

0.1727 g Sbst.: 0.1943 g CO₂, 0.0574 g H₂O. — 0.1392 g Sbst.: 7.5 ccm N (18°, 712 mm). — 0.2226 g Sbst.: 0.1476 g Mg₂As₂O₇.

C₆H₅O₄NaAs(233). Ber. C 30.90, H 3.43, N 6.01, As 32.19.

Gef. » 30.68, » 3.72, » 5.92, » 32.01.

Amino-oxy-phenyl-arsinsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser; auch in heißem Wasser löst sie sich nur wenig und scheidet sich beim Erkalten langsam in kleinen Prismen wieder ab. In organischen Lösungsmitteln ist sie ebenfalls sehr wenig löslich. Sie löst sich leicht in Alkalien und wird daraus durch die äquivalente Menge Mineralsäure wieder abgeschieden, während sie im Überschuß der letzteren löslich ist. Im Schmelzrohr erhitzt, färbt sie sich oberhalb 170° allmählich dunkler und zersetzt sich ohne eigentlichen Schmelzpunkt.

Amino-oxy-phenyl-arsinsäure besitzt ferner reduzierende Eigenschaften: sie reduziert Tollenssche Silberlösung in der Kälte allmählich, in der Hitze sofort. Ihre alkalischen Lösungen färben sich an der Luft gelb bis braun, auf Zusatz von ein wenig Natriumhypochlorit tiefdunkel olivgrün; die Lösung in verdünnter Mineralsäure wird durch einen Tropfen Kaliumbichromat schön rot gefärbt.

Das Mono-natriumsalz der Amino-phenol-arsinsäure wird erhalten durch Lösen der Säure in der erforderlichen Menge $\frac{2}{1}$ -n. Natronlauge und vorsichtige Fällung mit Alkohol. Es in Wasser sehr leicht mit neutraler Reaktion löslich und enthält ein oder zwei Mole Krystallwasser.

1.3402 g Sbst.: 0.0922 g Gew.-Verl. (bei 115°).

C₆H₇O₄NaAsNa, 1 aq (273). Ber. H₂O 6.60. Gef. H₂O 6.88.

Ein anderes Präparat ergab:

1.0813 g Sbst.: 0.1430 g Gew.-Verl. (bei 115°).

C₆H₇O₄NaAsNa, 2 aq (291). Ber. H₂O 12.37. Gef. H₂O 13.22.

¹⁾ Sowohl Quantität als Qualität des Produkts werden günstig beeinflusst, wenn das Natriumamalgam aus reinem Quecksilber und frisch bereitet wird.

3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsenoxyd (III).

Die Darstellung dieser Substanz aus der entsprechenden Arsin-säure verläuft analog der Bereitung des 4-Amino-phenyl-arsenoxyds aus 4-Amino-phenyl-arsinsäure¹⁾; doch arbeitet man zweckmäßig in salzsaurer und weniger verdünnter Lösung.

46.8 g Amino-phenol-arsinsäure werden in 360 ccm Wasser und 208 ccm Salzsäure (D. 1.12) gelöst, 10 g Jodkalium zugefügt und bei gewöhnlicher Temperatur schweflige Säure in mäßigem Strom bis zur annähernden Sättigung eingeleitet. Unter Rühren und guter Kühlung gibt man jetzt tropfenweise konzentriertes Ammoniak zu, bis die Reaktion eben deutlich alkalisch wird. Ein Teil des Reaktionsprodukts ist nun bereits abgeschieden; zur Vervollständigung der Fällung setzt man noch 220 g Kochsalz zu, rührt gut durch, saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn, ohne vorher auszuwaschen, auf Tonplatten im Exsiccator.

Das so erhaltene Amino-oxy-phenyl-arsenoxyd, ein weißes oder schwach rötlich bezw. violett gefärbtes Pulver, ist ein Rohprodukt und enthält wechselnde, aber stets beträchtliche Mengen Kochsalz. Um den Gehalt an reiner Arsenoxydverbindung schnell zu ermitteln, kann man das Präparat mit Jod titrieren, ähnlich wie für *p*-Amino-phenyl-arsenoxyd angegeben²⁾; nur muß man hier in schwach mineralsaurer Lösung³⁾ arbeiten.

0.5268 g rohes Aminophenol-arsenoxyd wurden mit 12.5 ccm $\frac{1}{1}$ -Salzsäure zu 25 ccm gelöst und je 10 ccm der Flüssigkeit, nach dem Verdünnen mit 200 ccm Wasser, der Titration mit $\frac{1}{20}$ -Jod unterworfen. Verbraucht 28.7 ccm $\frac{1}{20}$ -Jod; es berechnete sich daraus, daß dieses Rohprodukt 67.76 % reines Aminophenol-arsenoxyd oder 25.54 % As enthielt.

Zur Kontrolle der Titration wurde der Arsengehalt noch gravimetrisch ermittelt: 0.2451 g Sbst. gaben 0.1285 g $Mg_2As_2O_7$, woraus sich in genügender Übereinstimmung mit dem obigen Wert 25.31 % As berechnet.

Unter Zugrundelegung dieser Wertbestimmung des Rohprodukts beträgt die Ausbeute an Amino-oxy-phenylarsenoxyd bei der obigen Darstellung bis zu 67 % der Theorie. Die Substanz ist leicht löslich in kaustischen und kohlen-sauren Alkalien und in Säuren, auch in Essigsäure, ziemlich löslich in Wasser mit neutraler Reaktion, sehr leicht in Methyl- und Äthylalkohol⁴⁾; in absolutem Äther löst

¹⁾ P. Ehrlich und A. Bertheim, B. 43, 919 [1910] u. ff.

²⁾ loc. cit.

³⁾ Weil nämlich in essigsaurer sowie in bicarbonat-alkalischer Lösung Jod auch auf die nach der Gleichung:

$$(OH)(NH_2)C_6H_3 \cdot AsO + J_2 + 2H_2O = (OH)(NH_2)C_6H_3 \cdot AsO_3H_2 + 2HJ$$

gebildete Aminophenol-arsinsäure einwirkt.

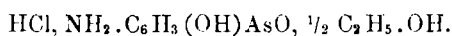
⁴⁾ Wobei kleinere oder größere Mengen anorganischer Salze, speziell Natriumchlorid, ungelöst zurückbleiben.

sie sich nicht, wohl aber in einem Äther, dem eine gewisse Menge Methyl- oder Äthylalkohol zugesetzt wurde.

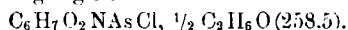
Salzsaures 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsenoxyd. Die Darstellung von reinem Amino-phenol-arsenoxyd stößt auf Schwierigkeiten einmal wegen der Empfindlichkeit, die die Substanz mit andern Arsenoxydverbindungen teilt ¹⁾, dann auch wegen der Löslichkeitsverhältnisse. Ziemlich leicht läßt sich jedoch das Chlorhydrat der Base in reinem Zustande gewinnen.

18.1 g rohes Aminophenol-arsenoxyd (entsprechend 9.95 g reiner Substanz = 0.05 Mol.) wurden mit 40 ccm absolutem Alkohol verrührt und unter Nachspülen mit 12 ccm absolutem Alkohol vom Ungelösten abgesaugt. Zum Filtrat setzt man 420 ccm absoluten Äther und filtriert von geringen, dabei ausgeschiedenen, weiteren Verunreinigungen ab. Zu der klaren Flüssigkeit läßt man jetzt unter Rühren und Kühlen im Kältegemisch 165 ccm absoluten Äther tropfen, dem zuvor die berechnete Menge ²⁾ alkoholischer Salzsäure (0.05 Mol. HCl) zugesetzt wurde. Dabei scheidet sich das Chlorhydrat als weißer, pulveriger Niederschlag ab, der abgesaugt, mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wird. Ausbeute 8.1 g = ca. 62.7 % der Theorie.

Das Produkt ist eine Alkoholverbindung; zur Analyse wurde es bei 65° und 14 mm Druck getrocknet, es besaß dann die Zusammensetzung:



0.1589 g Sbst.: 0.1914 g CO₂, 0.0581 g H₂O. — 0.1445 g Sbst.: 7.5 ccm N (16°, 717 mm). — 0.2197 g Sbst.: 0.1321 g Mg₂As₂O₇. — 0.1818 g Sbst.: 0.1004 g AgCl.



Ber. C 32.50, H 3.87, N 5.42, As 29.01, Cl 13.73.

Gef. » 32.85, » 4.09, » 5.78, » 29.03, » 13.66.

Zum direkten Nachweis des Alkoholgehalts löste man 1 g der Analysensubstanz in 10 ccm Wasser und destillierte an absteigenden Kühler ca. 7 ccm ab; das Destillat gab beim gelinden Erwärmen mit 10-proz. Kalilauge und etwas Jod einen Niederschlag von Jodoform.

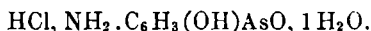
Salzsaures Amino-phenol-arsenoxyd ist äußerst löslich in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, wenig löslich in Eisessig, sehr wenig in Aceton und Äther. Die wäßrige Lösung reagiert neutral auf Kongo, sauer auf Lackmus; sie gibt mit β -naphthochinon-sulfosaurem Natrium einen dunkelroten (alkalilöslichen) Niederschlag und liefert auch mit Aldehyden, besonders Phenol-aldehyden, leicht Kondensationsprodukte. Natriumhydrosulfit erzeugt

¹⁾ P. Ehrlich und A. Bertheim, loc. cit.

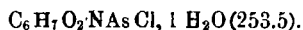
²⁾ Ein Überschuß ist zu vermeiden, weil er die .AsO-Gruppe in .AsCl₂ verwandeln würde; vergl. A. Bertheim, B. 44, 1070 [1911].

selbst in der stark verdünnten, wäßrigen Lösung sofort einen lichtgelben Niederschlag von Diamino-dioxy-arsenobenzol; die konzentriertere Lösung gibt mit Zinnchlorür und überschüssiger Salzsäure eine gelbe Fällung von salzsaurem Diamino-dioxy-arsenobenzol, das sich beim Verdünnen mit Wasser klar löst.

An feuchter Luft¹⁾ zieht das (alkoholhaltige) salzsaure Aminophenol-arsenoxyd energisch Wasser an und beginnt zu zerfließen. Trocknet man jetzt die Substanz wieder über Chlorcalcium bis zur Gewichtskonstanz, so enthält sie keinen Alkohol mehr, dafür aber 1 Mol. Wasser, besitzt also die Konstitution:



0.1193 g Stbst.: 0.1259 g CO₂, 0.0385 g H₂O. — 0.1136 g Stbst.: 5.75 ccm N (14°, 711 mm). — 0.1835 g Stbst.: 0.1135 g Mg₂As₂O₇. — 0.1979 g Stbst.: 0.1093 g AgCl.



Ber. C 28.40, H 3.55, N 5.52, As 29.59, Cl 14.00.

Gef. » 28.78, » 3.61, » 5.63, » 29.86, » 13.66.

Salzsaures 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-1.1'-arsenobenzol (1)²⁾.

a) Darstellung durch Totalreduktion der 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure. Ein emailliertes Gefäß von ca. 30 l ist mit Rührer und Thermometer versehen und hängt in einem größeren Behälter, der als Wasserbad dient. In das Reaktionsgefäß kommen 13 l Wasser und 513 g krystallisiertes Magnesiumchlorid; hierauf fügt man unter Rühren 2950 g Natrimhydrosulfit (80-proz.) hinzu und unmittelbar hinterher eine kalte Lösung von 197 g 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (0.75 Mol.) in 4.5 l Wasser und 135 ccm ¹⁰/_{1-n}. Natronlauge. Das Reaktionsgefäß wird nun lose mit einem Holzdeckel bedeckt und das Wasserbad mit einem starken Fletscherbrenner derart angeheizt, daß die Temperatur im Reaktionsraum stets 55—60° beträgt. Alsbald beginnt sich ein mikrokrystallinischer, gelber Niederschlag abzuscheiden, dessen Menge mit der Zeit zunimmt; die Reduktion gilt als beendet, wenn eine filtrierte Probe beim Erhitzen sich nicht mehr oder nur noch ganz schwach trübt, welcher Punkt gewöhnlich nach 1½—2 Stunden erreicht wird. Während der ganzen Dauer der Operation ist für energisches Rühren Sorge zu tragen. Die fertig reduzierte Masse wird nun auf eine Nutsche gebracht, der abgesaugte Niederschlag mit Wasser sehr gut gewaschen und schließlich

¹⁾ z. B. wenn man die Substanz neben ein Schälchen mit Wasser unter eine Glasglocke stellt.

²⁾ Vergl. zu dem Folgenden besonders P. Ehrlich und A. Berthelm. B. 44, 1260 u. ff. [1911] (über *p, p'*-Diamino-arsenobenzol).

abgepreßt. Man erhält so ein rohes Diamino-dioxy-arsenobenzol, das noch durch Asche (besonders Calciumsalze), durch schwellige Säure, sowie geringe Mengen an Arsen geschwefelter Substanzen verunreinigt ist. Diese Beimengungen werden entfernt und zugleich das Präparat in eine wasserlösliche, unter den entsprechenden Vorsichtsmaßregeln haltbare Form gebracht, indem man die Robbase in das Dichlorhydrat überführt. Zu diesem Ende löst man den noch feuchten Niederschlag in 1700 ccm Methylalkohol und der berechneten Menge methylalkoholischer Salzsäure (0.75 Mol. HCl) und fällt mit Äther in gleich zu beschreibender Weise. Ausbeute im Durchschnitt 145 g = ca. 82 % der Theorie. Das fertige Präparat wird sofort in hochevakuierte oder mit einem indifferenten Gase gefüllte Röhrrchen eingeschmolzen.

b) Darstellung aus dem Amino-oxy-phenylarsenoxyd. Der Einwirkung von Zinnchlorür sowie von Natriumhydrosulfit auf das Arsenoxyd wurde schon oben gedacht. Ein weiteres Reagens, um die Arsenoxydgruppe zur Arsenogruppe zu reduzieren, ist das Natrium-amalgam¹⁾; zweckmäßig²⁾ wendet man es hier unter Zusatz von Essigsäure derart an, daß die Reaktionsflüssigkeit stets schwach essigsauer bleibt.

9.05 g rohes Aminophenol-arsenoxyd (entsprechend 4.98 g reiner Substanz = 0.025 Mol.) wurden in 30 ccm Wasser und 32 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Essigsäure gelöst und 28.8 g 4-prozentiges Natriumamalgam zugefügt. Unter gelegentlichem Schütteln ließ man bei Zimmertemperatur stehen, wobei ein gelber Niederschlag sich abschied. Nachdem das Amalgam verbraucht war, fügte man wieder 25 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Essigsäure und 28.8 g Natriumamalgam zu und wiederholte dies dann noch einmal. Eine filtrierte Probe gab jetzt mit ein wenig Hydrosulfit keine Reaktion mehr³⁾. Der Niederschlag wurde nun abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen, abgepreßt und in 60 ccm Methylalkohol eingetragen. Nach Zusatz der theoretischen Menge methylalkoholischer Salzsäure (0.025 Mol. HCl) filtrierte man die entstandene Lösung und rührte sie in 700 ccm stark gekühlten Äthers ein⁴⁾. Dabei fiel das salzsaure Diamino-dioxy-arsenobenzol als feiner, mikrokrystallinischer, fahlgelber Niederschlag aus, der abgesaugt, mit absolutem Äther

¹⁾ Vergl. loc. cit.

²⁾ Wegen der Empfindlichkeit der Aminophenole und des Arsenoaminophenols im besonderen in alkalischen Medien.

³⁾ Die Reduktion war also praktisch vollständig verlaufen, wozu die dreifache theoretische Menge an Natriumamalgam erforderlich war.

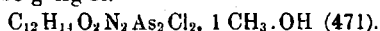
⁴⁾ Alle diese Operationen sind unter möglichstem Luftabschluß vorzunehmen.

gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet wurde. Ausbeute 3.3 g = 56 % der Theorie.

Dieses so dargestellte Chlorhydrat enthielt Methylalkohol; es wurde bei 65° in einem Strom reiner, luftfreier Kohlensäure getrocknet¹⁾ und besaß dann die Zusammensetzung:



0.1741 g Sbst.: 0.2083 g CO₂, 0.0632 g H₂O. — 0.1248 g Sbst.: 6.8 ccm N (14°, 711 mm). — 0.2578 g Sbst.: 0.1708 g Mg₂As₂O₇. — 0.2629 g Sbst.: 0.1638 g AgCl.



Ber. C 33.12, H 3.82, N 5.95, As 31.85, Cl 15.07.

Gef. » 32.63, » 4.06, » 6.06, » 31.99, » 15.41.

Die Analysensubstanz zersetzte sich, je nach der Schnelligkeit des Erhitzens, bei ca. 185—195° unter Schwärzung.

Zum direkten Nachweis des Gehaltes an Methylalkohol destillierte man 2 g des in beschriebener Weise bei 65° getrockneten Präparates mit 10 ccm Wasser am absteigenden Kühler, bis ca. 6 ccm Flüssigkeit übergegangen waren. Im Destillat war die von Mulliken und Scudder²⁾ angegebene Probe auf Methylalkohol deutlich positiv.

c) Eigenschaften und Reaktionen des salzsauren 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzols. Das auf die eine oder andere Weise erhaltene Präparat ist leicht löslich in Wasser, Methylalkohol, Äthylenglykol, Glycerin, wenig löslich in Äthylalkohol, sehr wenig in Eisessig, Aceton, Äther, konzentrierter Salzsäure.

Die gelbe wäßrige Lösung reagiert sauer auf Lackmus; Kongo wird meist eine Spur nach violett verändert. Fügt man tropfenweise Kali- oder Natronlauge zu, so entsteht zunächst kein Niederschlag; die Fällung beginnt erst, nachdem auf 1 Mol. des Dichlorhydrats ca. 1 Mol. Natronlauge verbraucht ist. Führt man jetzt mit dem Alkalizusatz fort, so ist beim Verbrauch von 2 Mol. Natronlauge das ganze freie Diamino-dioxy-arsenobenzol ausgefällt bei neutraler Reaktion der Flüssigkeit. Mit mehr Alkali geht der Niederschlag wieder als Alkaliphenolat in Lösung, und zwar wird zur klaren

¹⁾ Das CO₂, aus Marmor und reiner HCl entwickelt, passierte nacheinander NaHCO₃-Lösung, konzentrierte H₂SO₄, Chlorcalcium, ein kurzes, erhitztes Brennrohr mit einer Kupferoxyd- und zwei reduzierten Kupferspiralen, einen Phosphorperoxyd-Turm und trat dann zu der Substanz. Letztere befand sich im Schiffchen in dem von Rosenheim (Z. a. Ch. 37, 403 [1903]) angegebenen, für derartige Zwecke sehr geeigneten Röhrenkolben; Heizflüssigkeit Methylalkohol. Ans Ende der ganzen Apparatur war noch ein Chlorcalciumrohr geschaltet.

²⁾ Am. 21, 266; C. 1899, 1, 998.

Auflösung im allgemeinen ungefähr so viel Alkali¹⁾ verbraucht, als zur Bildung des »Mononatriumphenolats« theoretisch erforderlich wäre. Die klare, mäßig alkalisch reagierende Phenolatlösung wird durch Kohlensäure gefällt und trübt sich aus diesem Grunde auch beim Stehen an der Luft; in kohlensaurem Natrium ist nämlich das freie Diamino-dioxy-arsenobenzol wenig löslich, unlöslich ist es in Natriumbicarbonat.

Im Gegensatz zu dem salzsauren Salz ist das schwefelsaure Diamino-dioxy-arsenobenzol sehr schwer löslich in Wasser; daher geben selbst verdünnte Lösungen des Chlorhydrats mit Schwefelsäure oder Sulfaten einen (gelblichweißen) Niederschlag. Von den zahlreichen Farben- und Kondensationsreaktionen des Körpers sei hier nur eine einzige angeführt. Eine Lösung von *p*-Dimethylamido-benzaldehyd in verdünnter Salzsäure gibt mit Salvarsanlösung Orangefärbung und alsbald einen orangefarbenen Niederschlag. Die Reaktion ist auch bei ziemlicher Verdünnung deutlich; sie läßt sich weiter verschärfen, wenn man der Aldehydlösung etwas Sublimat zusetzt, und ist dann geeignet zum Salvarsannachweis in Körpergeweben.

Mit anderen Arsenoverbindungen teilt das salzsaure Diamino-dioxy-arsenobenzol die Eigenschaft, daß es leicht oxydabel ist. Setzt man es der Luft aus, so enthält es alsbald Amino-oxy-phenylarsenoxyd; ja, die Bildung von Arsenoxydverbindung tritt bereits ein, wenn man das Präparat in den gewöhnlichen Pulvergläsern aufhebt. Diese Tatsache ist für die praktische Anwendung als Heilmittel deshalb von der größten Bedeutung, weil das Amino-oxy-phenylarsenoxyd ca. 20-mal giftiger ist als die reine, salzsaure Arsenoverbindung. Es gelang durch Benutzung der verschiedenen Löslichkeit der Arseno- und der Arsenoxydbase den etwaigen Gehalt des Präparates an letzterer annähernd zu bestimmen.

Zu diesem Ende löst man 1 g salzsaures Salz in 10 ccm Methylalkohol, spült mit Wasser in einen Meßkolben zu 100 ccm, gibt 1.5 g (gefälltes) Calciumcarbonat hinzu und bewirkt durch vorsichtiges Durchmischen die Ausfällung der Arsenobase. Nun füllt man zur Marke auf, filtriert durch ein trocknes Filter und unterwirft 50 ccm des Filtrats, nach Zusatz von 75 ccm

¹⁾ Die Menge schwaukt etwas bei Präparaten verschiedener Darstellung; auch die Art der Auflösung der festen Substanz, ob in reinem Wasser, in alkoholhaltigem Wasser, in physiologischer Kochsalzlösung, sowie die Schnelligkeit des Alkalizusatzes spielen eine Rolle. Minimale Abweichungen bewirken hier Verschiedenheiten; es scheint, als ob kolloidale Vorgänge dabei im Spiele sind.

Wasser, 5 ccm $n/1$ -Salzsäure und Stärkelösung, der Titration mit $1/20$ -n. Jodlösung. Bei guten Präparaten verbraucht man etwa 0.5—0.8 ccm $1/20$ -n. J, was 0.5—0.8% Amino-oxy-phenylarsenoxyl entsprechen würde.

Wahrscheinlich fällt übrigens dieser gefundene Wert gegenüber dem wirklichen noch etwas zu hoch aus, weil auch die Arsenobase unter den eingebaltenen Bedingungen nicht ganz unlöslich sein dürfte¹⁾. — Ein Präparat, das vier Wochen in einem Pulverglase mit eingeschliffenem Glasstopfen aufbewahrt worden war, enthielt 2.44 % Arsenoxyl-Verbindung.

Bei energischerer Sauerstoffeinwirkung auf Diamino-dioxy-arsenobenzol, z. B. beim Behandeln mit Oxydationsmitteln, entsteht Amino-oxy-phenylarsinsäure; so z. B. wenn man der Salvarsanlösung so lange Jodlösung zufügt, als das Jod verbraucht wird.

Diese Reaktion ist bereits von Gaebel²⁾ näher beschrieben und zur quantitativen Salvarsanbestimmung benutzt worden. Es sei nur bemerkt, daß wir in weit verdünnter Lösung als Gaebel titrierten, aber auch stets zu wenig Jod verbrauchten (gefunden durch Titration im Durchschnitt etwa 30—31 % As, während die gravimetrische Bestimmung gegen 32 % As ergibt). Dieses Resultat stimmt mit den früher beim Diamino-arsenobenzol gemachten Beobachtungen überein³⁾. — Ein weiteres Oxydationsmittel, das eine glatte Überführung von Diamino-dioxy-arsenobenzol in Amino-oxy-phenylarsinsäure, wie überhaupt von Arsenverbindungen in die entsprechenden Arsinsäuren bewirkt, ist das Wasserstoffsperoxyd.

7.32 g rohes Diamino-dioxy-arsenobenzol (wie es bei der Hydrosulfitreduktion der Nitro-oxy-phenylarsinsäure erhalten wird, vergl. oben) wurden in 120 ccm $n/1$ -Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung und Turbinieren mit 10-proz. Wasserstoffsperoxyd tropfenweise versetzt, bis die gelbe Farbe der Lösung verschwunden war und keine Wärmetönung mehr stattfand. Verbraucht 25 ccm Wasserstoffsperoxyd statt ca. 28 ccm der Theorie. Die Flüssigkeit wurde filtriert und mit 15.6 ccm Salzsäure (D. 1.12) versetzt, worauf eine starke Krystallisation von Amino-oxy-phenylarsinsäure erfolgte. Ausbeute 6.2 g = 66.5 % der Theorie. Die Eigenschaften des Produkts waren die oben angegebenen.

Nicht nur der Sauerstoff ist ein Feind des Salvarsans. Während das feste Präparat in seinen Ampullen durchaus haltbar ist, sind seine wäßrigen und methylalkoholischen Lösungen und noch mehr die alkalischen Mono- und Diphenolatlösungen auch bei vollstän-

¹⁾ Der dadurch entstehende Mehrverbrauch an Jod ist um so beträchtlicher, als die Arsenobase doppelt soviel Jod verbraucht wie die äquivalente Menge Arsenoxylverbindung.

²⁾ Ar. 249, 241—247 [1911]. ³⁾ B. 44, 1263 [1911].

digem Luftabschluß sehr veränderlich. Sie färben sich beim Stehen rot und lassen schließlich unter völliger Entfärbung der Flüssigkeit dunkelrotbraune Niederschläge fallen, die völlig neue Eigenschaften und eine komplizierte Zusammensetzung besitzen. Dies sind jedoch spätere Stadien eines Zersetzungsprozesses; die ersten Anfänge eines solchen sind physikalisch und chemisch kaum nachzuweisen. Hier muß die biologisch-toxikologische Methode helfend eingreifen; sie vermag bei minutiöser Durchführung auch die geringsten Veränderungen des Präparats durch die Erhöhung der Toxizität festzustellen und so den Chemiker zu neuen Versuchen und Verbesserungen anzuregen.

99. Hugo Kauffmann und Paul Pannwitz: Zur Kenntnis der Triphenylcarbinole. III.

(Eingegangen am 1. März 1912.)

Gewisse methoxyhaltige Triphenylcarbinole sind, wie H. Kauffmann in Gemeinschaft mit Ad. Grombach¹⁾ und J. Fritz²⁾ beobachtete, so leicht reduzierbar, daß kurzes Aufkochen mit alkoholischer Salzsäure sie unter Bildung von Acetaldehyd in das entsprechende Triphenylmethan-Derivat verwandelt³⁾. Da zu vermuten ist, daß diese höchst auffällige Eigenschaft im Zusammenhang mit den anderen Eigentümlichkeiten der Triphenylcarbinole steht, haben wir ihre Ursache zu ergründen versucht.

Das Reduktionsverfahren mit alkoholischer Salzsäure leidet unter dem Übelstande, daß es nicht allgemein anwendbar ist, da die Reduktionsprodukte unter diesen Versuchsbedingungen in manchen Fällen leicht verharzen. So wird z. B. das 2.4-Dimethoxy-triphenyl-carbinol wohl sehr leicht reduziert, das Reaktionsprodukt ist jedoch ein Harz, das sich nicht reinigen und näher charakterisieren läßt. Die Schuld an der Verharzung trägt nur der gleichzeitig entstehende Acetaldehyd, der sich mit dem Reduktionsprodukt zu

¹⁾ B. 38, 2702 [1905]. ²⁾ B. 41, 4423 [1908].

³⁾ Hierauf sind wohl auch einige Beobachtungen Gombergs zurückzuführen. Er erhielt beim Umkrystallisieren von Tritolychlormethan aus Alkohol neben Aldehyd Tritolylmethan (B. 35, 2399 [1902]); er hat jedoch dieser Reaktion keine weitere Beachtung geschenkt. An einer anderen Stelle gibt er an, daß beim Kochen von Triphenyljodmethan mit Alkohol Triphenylmethan entsteht (B. 35, 1836 [1902]).