

34. Ernst Maschmann:
Zur Kenntnis organischer Arsenverbindungen,
II.: Über mercurierte Arylarsinsäuren¹⁾.

[Aus d. Chem. Abteilung d. Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 4. Januar 1926.)

Die Arylarsinsäuren, die bis jetzt mercuriert wurden²⁾, haben durch die Einführung des Quecksilbers keine Steigerung ihres chemotherapeutischen Indexes erfahren und deshalb keine praktische Bedeutung für die Therapie der Syphilis erlangt.

Da erneut die dem Salvarsan zugrunde liegende 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure und ihr Acetylderivat therapeutisches Interesse gewinnen, wurde versucht, sie zu mercurieren, um den Einfluß, den das „kernständige“ Quecksilber auf das chemotherapeutische Verhalten der Arsinsäuren ausübt, festzustellen.

G. W. Raiziß, J. A. Kolmer und J. L. Gavron³⁾ beschreiben eine 3-Amino-4-oxy-5-acetatquecksilber-phenylarsinsäure, deren Eigenschaften nicht mit der ihr gegebenen Konstitution im Einklang steht. Dieselben merkwürdigen Verschiedenheiten zwischen angenommener Konstitution und chemischem Verhalten zeigen auch andere von den Forschern dargestellte quecksilberhaltige Arsinsäuren.

Bei allen Verbindungen nehmen die amerikanischen Autoren an, daß das Quecksilber in Form von Acetat-quecksilber im Kern haftet. Dieser Annahme widerspricht allein schon die Darstellungsweise der meisten Körper, da hierbei 1 Mol. der Di-natriumsalze der Arsinsäuren mit 1 Mol. Quecksilberacetat umgesetzt wird. Essigsäure-Bestimmungen an Präparaten, die nach den angegebenen Vorschriften hergestellt waren, bestätigen die Abwesenheit eines am Quecksilber haftenden Essigsäure-Restes im Molekül.

Am auffallendsten ist das Verhalten fast aller angeführten Verbindungen gegen Schwefelammonium; durch dieses wird das Quecksilber, wie die Autoren angeben und ich bestätigen konnte, in der Kälte sofort als Schwefelquecksilber abgeschieden. Schon aus diesem Grunde enthalten die von Raiziß, Kolmer und Gavron beschriebenen Verbindungen das Quecksilber nicht im Kern; denn das Charakteristikum einer mercurierten Verbindung ist, daß sie bei Raumtemperatur erst nach längerer Zeit, sofort aber nur während oder nach dem Aufkochen, ihr Quecksilber als Sulfid abgibt.

Allerdings können diese Reaktionen je nach der Art der Substituenten im Kern aromatischer Quecksilberverbindungen Übergänge zeigen; im vorliegenden Falle jedoch ist der Ausfall der Reaktion so scharf und eindeutig, daß sie eine Kohlenstoff-Bindung des Quecksilbers ausschließt⁴⁾.

Außerdem zeigen manche der Verbindungen ein mit ihrer Konstitution unvereinbares Verhalten gegen Alkalien. So ist „3.5-Dinitro-4-hydroxy-

¹⁾ I. Mitteilung: B. 57, 1759 [1924].

²⁾ siehe: F. C. Whitmore, Organic compounds of mercury, New York [1921], S. 356. — G. W. Raiziß und J. L. Gavron, Organic arsenical compounds, New York [1923], S. 378. — H. Bauer und L. Benda, Handbuch der Salvarsan-Therapie, herausgeb. von W. Kolle und K. Zieler, Berlin [1924], Bd. I, S. 423.

³⁾ Journ. biol. Chem. 40, 533 [1919].

⁴⁾ Deshalb können auch die erhobenen biologischen Befunde nicht für mercurierte Arsinsäuren in Anspruch genommen werden.

phenylarsenic-acid-mercuric-acetate, only partially soluble in dilute sodium hydroxyd“, „4-Carboxyphenylarsenic-acid-mercuric-acetate, insoluble in sodium hydroxyd“ unter Bildung eines gelben Niederschlags. Letzterer ist nach der Untersuchung reines Quecksilberoxyd. Gerade von einer mercurierten *p*-Carboxy-phenylarsinsäure dürfte man erwarten, daß sie unzersetzt in Alkalien löslich wäre.

Die Prüfung der nach den Angaben von Raiziß, Kolmer und Gavron dargestellten Verbindungen mit 2-n. Natronlauge ergibt, daß die quecksilberhaltigen Verbindungen der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure, 3-Nitro-4-oxy-phenylarsinsäure, 3,5-Dinitro-4-oxy-phenylarsinsäure und der 4-Carboxy-phenylarsinsäure Quecksilberoxyd abscheiden.

Hingegen sind in 2-n. Natronlauge die quecksilberhaltigen Produkte der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure, 3,5-Diamino-4-oxy-phenylarsinsäure und 3,5-Diacetyldiamino-4-oxy-phenylarsinsäure glatt löslich; doch scheidet sich aus den Lösungen der beiden ersteren sehr schnell, aus der letzteren langsamer im Maße der Abspaltung ihrer Acetylgruppen, metallisches Quecksilber ab.

Die drei letztgenannten Verbindungen gehören ihrem Verhalten nach zu den von W. Schoeller⁵⁾ als „pseudokomplex“ bezeichneten Quecksilberverbindungen. Die Bildung und Konstitution dieser Körper soll in anderem Zusammenhange näher erörtert werden.

Versucht man, die quecksilberhaltigen Verbindungen der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure und 3,5-Diamino-4-oxy-phenylarsinsäure in die mercurierten Säuren überzuführen, so zersetzen sie sich, wie auch immer die Versuchsbedingungen gewählt werden. Die an und für sich wenig beständigen Körper zerfallen unter Quecksilber-Abscheidung, bevor das Metall von dem Substituenten, an dem es sitzt, an ein Kohlenstoffatom des Kerns gewandert ist. Die Ursache dieser Unbeständigkeit ist die reduzierende Wirkung der Oxy-amino- bzw. Oxy-diamino-Gruppierung. Diese vermögen selbst das „kernständige“, d. h. am Kohlenstoff haftende Quecksilber als Metall abzuscheiden, so daß es auch unmöglich ist, durch Verseifen der mercurierten Acetylverbindungen die mercurierten Oxy-amino- bzw. Oxy-diamino-säuren zur Darstellung zu bringen.

Die Einführung des Quecksilbers in den Kern gelingt außerdem nicht bei der 4-Carboxy-phenylarsinsäure (auch die 3-Carboxy-phenylarsinsäure läßt sich nicht mercurieren) und 3,5-Dinitro-4-oxy-phenylarsinsäure.

Aus den Eigenschaften, die Raiziß, Kolmer und Gavron von ihren Verbindungen angeben, und aus meinen Versuchen geht somit hervor, daß die in dieser Arbeit angeführten quecksilberhaltigen Arsinsäuren der amerikanischen Forscher ihr Quecksilber nicht am Kohlenstoffatom des Kerns gebunden enthalten, und daß einige Arsinsäuren davon überhaupt nicht mercurierbar sind⁶⁾.

⁵⁾ Medizin. Klinik 8, 1200 [1912].

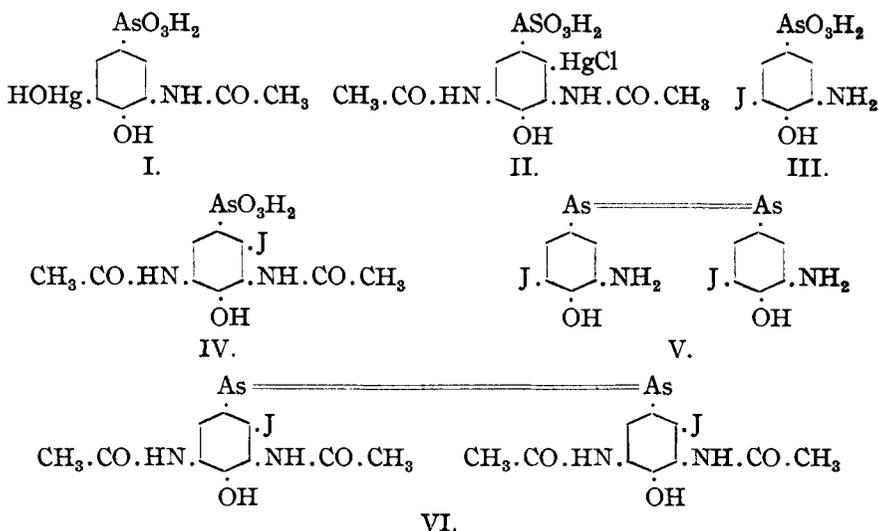
⁶⁾ Als nicht mercurierbar sind aus der Literatur (vergl. Fußnote 1) zu streichen: die mercurierte 3-Amino-4-oxy-, 3,5-Diamino-4-oxy-, 3,5-Dinitro-4-oxy- und 4-Carboxy-phenylarsinsäure. Die Angaben über die mercurierte 3,5-Diacetyldiamino-4-oxy-phenylarsinsäure sind zu berichtigen. Raiziß, Kolmer und Gavron beschreiben in ihrer Arbeit noch einige mercurierte Arsinsäuren, die ich nicht näher untersucht habe, deren angegebene Eigenschaften aber meines Erachtens genügen, um sie ebenfalls als nicht mercuriert anzusprechen.

Die wirklich mercurierten Verbindungen der aus der Arbeit von Raiziß, Kolmer und Gavron angeführten Arsinsäuren darzustellen, gelingt nur bei der 3-Nitro-4-oxy-phenylarsinsäure⁷⁾ und der 3,5-Diacetyldiamino-4-oxy-phenylarsinsäure. Während die erstere nur durch Kochen ihres Quecksilbersalzes in wäßriger Suspension in absehbarer Zeit zu mercurieren ist, erfolgt bei letzterer Säure der Eintritt des Quecksilbers in den Kern einigermassen glatt nur unter den schonendsten Bedingungen.

3-Acetylamino-4-oxy-phenylarsinsäure und 3,5-Diacetylamino-4-oxy-phenylarsinsäure lassen sich am besten, weil ihrer Natur am gemähesten, bei Raumtemperatur mercurieren. Der Verlauf der Reaktion zeigt kleine Unterschiede, über die später in anderem Zusammenhange berichtet werden soll. Die Reaktionsdauer ist bei beiden Arsinsäuren verschieden; die erstere Säure ist ungefähr in 6—7 Tagen, die letztere erst nach ungefähr 30 Tagen mercuriert.

Nur die 3-Acetylamino-4-phenylarsinsäure läßt sich auch in der Wärme, ohne tiefgreifende Zersetzung zu erleiden, mercurieren; bei Wasserbad-Temperatur ist das Quecksilber in ungefähr einer Stunde in den Kern eingetreten.

3-Acetylamino-4-oxy-5-oxymercuri-phenylarsinsäure (I) und 2-Chlormercuri-3,5-diacetyldiamino-4-oxy-phenylarsinsäure (II) sind klar in Soda, Ätzalkalien und Ammoniak löslich. Diese Lösungen scheiden bei alkalischer Reaktion, sobald die *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-Reaktion die freie Aminogruppe anzeigt, langsam Quecksilber aus. Die Verbindungen geben in ammoniakalischer Lösung mit Schwefelammonium erst beim Aufkochen ihr Quecksilber als Sulfid ab.



Wenn es auch sehr wahrscheinlich war, daß das Quecksilber in die 5-Stellung der 3-Acetylamino-4-oxy-phenylarsinsäure tritt, so wurde doch sein Ersatz durch Jod durchgeführt, und es wurde der Versuch gemacht, die so entstehende Jod-arsinsäure zu identifizieren; in der Tat erwies sie sich

⁷⁾ vergl. J. Sieglitz, N. Kharasch und M. Hanke, Am. 43, 1185 [1921].

nach vorsichtigem Verseifen mit einer von A. Berthelm⁸⁾ auf anderem Wege synthetisierten 3-Amino-4-oxy-5-jod-arsinsäure (III) identisch. Durch Hydrosulfit wird die Jod-arsinsäure glatt zur entsprechenden Arseno-Verbindung (V) reduziert, die auf Grund des *o*-ständigen Jods auch in Soda leicht löslich ist. Ebenso wurde die 2-Jod-3,5-diacetyldiamino-4-oxy-phenylarsinsäure (IV) dargestellt; auch diese ließ sich mit Hydrosulfit leicht zur entsprechenden Arseno-Verbindung (VI) reduzieren.

Beschreibung der Versuche.

3-Acetylamino-4-oxy-5-oxymercuri-phenyl-1-arsinsäure (I).

2.75 g 3-Acetylamino-4-oxy-phenylarsinsäure werden in 30 ccm eiskaltem Wasser suspendiert, rasch mit 11 ccm 2-n. Natronlauge in Lösung gebracht und unter Umschwenken mit einer eiskalten Lösung von 3.2 g Quecksilberacetat in 2 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser versetzt. Der fast farblos ausfallende Körper ist in Soda und Ätzalkalien klar löslich, gibt aber in ammoniakalischer Lösung auf Schwefelammonium-Zusatz in der Kälte sofort sein Quecksilber als Sulfid ab. Die Suspension bleibt bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen. Nach 6—7 Tagen gibt die ammoniakalische Lösung der Suspension mit Schwefelammonium erst beim Aufkochen das Quecksilber als Sulfid ab. Der nun hellbraun gefärbte Niederschlag wird abgesaugt und nach gutem Waschen mit Wasser getrocknet. Dann wird er mit Methylalkohol einige Zeit geschüttelt, um nicht mercurierte Arsinsäure herauszulösen. Der Körper ist analysenrein. Er zeigt beim Erhitzen bis auf 300° keine sichtbare Veränderung. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Er ist in Soda, Ätzalkalien und Ammoniak löslich und gibt sein Quecksilber erst beim Aufkochen als Sulfid ab. Die Verseifung zur Amino-säure gelingt nicht ohne Zersetzung.

Ganz farblos kann man die Quecksilberverbindung erhalten, wenn man sie rasch in eiskalter verd. Natronlauge löst, mit Tierkohle kurz schüttelt und das klare Filtrat mit verd. Salzsäure ansäuert.

Die Reaktionsdauer kann durch Erwärmen der Suspension auf dem Wasserbade abgekürzt werden. In ungefähr 1 Stde. ist die Mercurierung beendet. Das Reaktionsprodukt ist stärker verfärbt als das bei Raumtemperatur dargestellte. Es kann, wie oben beschrieben, farblos erhalten werden.

0.2056 g Stbst. (über P_2O_5 im Vakuum getrocknet): 5.00 ccm N (16°, 757 mm). — 0.2618 g Stbst.: 6.45 ccm N (16°, 749 mm). — 0.2154 g Stbst.: 0.1012 g HgS. — 0.3224 g Stbst.: 0.1009 g $Mg_2As_2O_7$. — 0.3048 g Stbst.: 6.25 ccm $\frac{1}{10}$ -n. NaOH.

$C_8H_{10}O_6NaAsHg$. Ber. N 2.85, As 15.27, Hg 40.73, $CH_3.COOH$ 12.23.
Gef. „ 2.86, 2.87, „ 15.10, „ 40.50, „ 12.30.

2-Chlormercuri-3,5-diacetyldiamino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (II).

16.6 g 3,5-Diacetyldiamino-4-oxy-phenylarsinsäure, rasch in 25 ccm 2-n. Natronlauge und 100 ccm eiskaltem Wasser gelöst, werden unter Schütteln mit einer eiskalten Lösung von 16 g Quecksilberacetat in 6 ccm Eisessig und 75 ccm Wasser versetzt. Die Mischung bleibt klar, doch tritt manchmal geringe Verfärbung nach Violett und Schwarzgrün auf (kolloides Quecksilber, durch Spuren nicht vollständig acylierter Arsinsäure bedingt). Erst ungefähr nach 30 Min. beginnt sich die Lösung zu trüben und allmählich

⁸⁾ Unveröffentlicht.

einen braunroten Niederschlag abzuschneiden. Nach Tagen wird er hellbraun. Die Reaktionsmasse wird im Dunkeln bei Raumtemperatur aufbewahrt, bis die ammoniakalische Lösung mit Schwefelammonium erst beim Aufkochen Quecksilbersulfid abscheidet. Dieser Punkt ist ungefähr nach 30 Tagen erreicht. Die Reaktion läßt sich nicht durch Erwärmen beschleunigen, da sonst tiefgreifende Zersetzung eintritt. Der gut mit Wasser gewaschene, noch feuchte Niederschlag wird schnell in kalter verd. Natronlauge gelöst, mit Tierkohle kurz geschüttelt, klar filtriert und das Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert. Es fällt ein schön weißer, krystallinischer Niederschlag aus, der mit Wasser, Holzgeist und Äther gewaschen wird. Ausbeute an analysenreiner Substanz ungefähr 70%.

Die mercurierte Arsinsäure, die scharf bei 234⁰ (unkorr.) schmilzt, ist in Soda, Ätzalkalien und Ammoniak klar löslich, und die ammoniakalische Lösung gibt mit Schwefelammonium erst nach dem Aufkochen Quecksilbersulfid. Auch diese mercurierte Arsinsäure läßt sich nicht verseifen, ohne tiefgreifende Zersetzung dabei zu erleiden. Der Ersatz des Quecksilbers durch Jod bereitete keine Schwierigkeit.

0.2879 g Sbst. (über P₂O₅ im Vakuum getrocknet): 0.2245 g CO₂, 0.0660 g H₂O. — 0.2506 g Sbst.: 10.35 ccm N (21⁰, 752 mm). — 0.4159 g Sbst.: 17.50 ccm N (24⁰, 757 mm). — 0.2124 g Sbst.: 0.0599 g Mg₂As₂O₇, 0.0879 g HgS. — 0.5576 g Sbst.: 19.70 ccm $\frac{1}{10}$ -n. NaOH.

C₁₀H₁₂O₄N₃ClAsHg.

Ber. C 21.17, H 2.13, N 4.94, As 13.22, Hg 35.36, CH₃.COOH 21.17.

Gef. „ 21.27, „ 2.54, „ 4.75, 4.82, „ 13.60, „ 35.68, „ 21.14.

3-Acetylamino-4-oxy-5-jod-phenyl-1-arsinsäure.

Zu der wäßrigen Suspension von 4.9 g 3-Acetylamino-4-oxymercuriphenylarsinsäure wird so lange in kleinen Portionen Jod-Jodkalium-Lösung unter Schütteln zugegeben, als sie noch entfärbt wird. Dabei geht die Arsinsäure in Lösung, während sich Quecksilberjodid abscheidet. Durch verd. Salzsäure aus dem Filtrat gefällt und durch Umlösen gereinigt, erhält man die Jod-arsinsäure als ein schwach hellgelb gefärbtes Pulver. Sie zeigt keinen Schmelzpunkt, sondern erleidet Zersetzung.

Durch gelinde Verseifung gelangt man zur 3-Amino-4-oxy-5-jod-phenylarsinsäure (III), die sich mit der von A. Berthelm auf anderem Wege dargestellten Säure als identisch erwies.

Sie ist leicht löslich in Alkohol, löslich in Holzgeist und ziemlich löslich in Aceton. In noch feuchtem Zustand löst sich die Jod-amino-oxy-phenylarsinsäure leicht in Aceton und wird mit Äther in schneeweißen Flocken aus dieser Lösung ausgefällt.

0.2610 g Sbst. (im Vakuum über P₂O₅ getrocknet): 0.1714 g AgJ. — 0.2563 g Sbst.: 0.1115 g Mg₂As₂O₇.

C₆H₇O₄NJAs. Ber. J 35.36, As 20.90. Gef. J 35.50, As 21.00.

3-Amino-4-oxy-5-jod-phenylarsinsäure und ihr Acetylderivat lassen sich leicht zwischen 40⁰ und 50⁰ mit Hydrosulfit zu den entsprechenden Arsenoverbindungen reduzieren. Diese sind gelblichgraue Pulver, die auf Grund des o-ständigen Jods in Soda-Lösung löslich sind. In Natronlauge sind beide löslich, während in verd. Salzsäure nur die Amino-arsenoverbindung (V) löslich ist.

2-Jod-3.5-diacetyldiamino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (IV).

Diese Säure wird ganz ebenso wie die voranstehende aus der entsprechenden mercurierten Arsinsäure durch Behandeln mit einer Jod-Jodkalium-Lösung erhalten. Die Eigenschaften und ihr Verhalten gleichen der vorhergehend beschriebenen Jod-arsinsäure. Auch sie läßt sich durch Reduktion mit Hydrosulfit bei 40–50° in die entsprechende Arseno-Verbindung (VI) überführen; diese ist nur in Ätzalkalien löslich.

0.1507 g Subst. (im Vakuum über P_2O_5 getrocknet): 0.0778 g AgJ. — 0.2511 g Subst.: 0.0841 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_{10}H_{12}O_6N_2JAs$. Ber. J 27.72, As 16.38. Gef. J 27.91, As 16.17.

35. S. Hennichs:

Aktivität und Eisen-Gehalt hochaktiver Katalase-Präparate.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Stockholm.]

(Eingegangen am 21. Dezember 1925.)

Wenn auch die Rolle, welche die Katalase in lebenden Tier- und Pflanzenzellen spielt, ihrer Art nach noch nicht aufgeklärt ist, so steht es doch außer Zweifel, daß dieses Enzym im Organismus einen wesentlichen Teil des Oxydo-Reduktions-Systemes ausmacht.

„Wir glauben“ — schreibt Wieland¹⁾ — „daß sich schon jetzt eine weitere, sehr verbreitete Enzym-Wirkung auch jenem Reaktionssystem eingliedern läßt, nämlich die katalytische Zersetzung des Hydroperoxyds in Wasser und Sauerstoff, die durch die sog. Katalasen ungemein stark beschleunigt wird.“ Die von Loew²⁾ zuerst geäußerte Auffassung über die Wirkung der Katalase in Zellen hat Wieland in seinen ausgezeichneten Studien über Oxydationsprozesse und deren Katalysatoren allseitig beleuchtet. Nach Wielands Theorie ist das Hydroperoxyd das erste Produkt der Hydrierung des molekularen Sauerstoffs, und es muß auch während der Atmung im Organismus in erster Phase Hydroperoxyd gebildet werden, und zwar durch Oxydation von aktiviertem Wasserstoff mit molekularem Sauerstoff als Acceptor.

In gewissem Gegensatz zu der Atmungstheorie Wielands stehen die von Warburg³⁾ vertretenen Anschauungen. Ausgehend von der Tatsache, daß nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse jede lebende Zelle Eisen enthält, und die seit Lavoisier vielfach betonte Sentenz übernehmend, daß Leben ohne Eisen unmöglich ist, entnimmt Warburg früheren und besonders eigenen experimentellen Ergebnissen die Behauptung: „Der sauerstoff-übertragende Bestandteil des Atmungsfermentes ist Eisen.“ An die Seite spezifischer chemischer Kräfte stellt Warburg als wesentlichen Faktor bei der Atmung der lebenden Substanz die unspezifischen Oberflächenkräfte: „Die Atmung ist eine Reaktion an Oberflächen.“

¹⁾ Wieland, B. 55, 3639 [1922]; siehe auch B. 45, 484 [1912], 47, 2085 [1914], 54, 2353 [1921]. — Wieland und Bergel, A. 439, 196 [1924].

²⁾ O. Loew, U. S. Dep. Agric. Rep. 68 [1901].

³⁾ O. Warburg, siehe den zusammenfassenden Vortrag B. 58, 1001 [1925] und Bio. Z. 152, 479 [1924].