

pumpe bei 56° (siedendes Aceton) bis zur Gewichtskonstanz (1 Stde.) belassen.

Angewandt wurden: 3.0206 g Salvarsan.

Gewicht des Schiffchens + Salvarsan: 19.2984 g.

Nach 2 Stdn. war Gewichtskonstanz erreicht: 19.1725 g.

Vom 23. 12. bis 29. 12. 1924 wurde Sauerstoff, aus der Bombe entnommen, über das Salvarsan geleitet.

Danach betrug das Gewicht des Schiffchens + Salvarsan: 19.2350 g. Nach 1-stdg. Verweilen im Hochvakuum bei 56° betrug das Gewicht: 19.1720 g. Das Gewicht blieb konstant. Weitere Versuche lieferten immer dasselbe Ergebnis.

Versuche mit schwach erwärmtem (56°) Salvarsan gaben beim Sauerstoff-Überleiten eine geringere Gewichtszunahme, die nach einstündigem Aufenthalt im Hochvakuum bei 56° ebenfalls verschwand. Schon dieses Verhalten, relativ größere Sauerstoff-Aufnahme bei niedriger als bei höherer Temperatur, spricht für Adsorption des Sauerstoffs.

Der Arsengehalt war vor und nach den Versuchen immer der gleiche. Auch die biologischen Versuche ließen keine Änderung in der Zusammensetzung der verschiedenen Präparate erkennen.

190. Ernst Maschmann:

Über das Verhalten verschiedener Arsenobenzole gegen molekularen Sauerstoff (II.).

[Aus d. Chem. Abteil. d. Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 9. November 1925.)

Nach der allgemein verbreiteten Auffassung führt die Einwirkung von molekularem Sauerstoff (Luft) auf die wäßrigen Lösungen von Salvarsan, Salvarsan-Natrium, Neo-salvarsan und den von diesen sich ableitenden „Salvarsan“-Präparaten in der Hauptsache zur Bildung der entsprechenden Arsinoxyde. Diese Annahme, die sich nicht auf einen chemischen Beweis stützt, verdankt ihre Entstehung der Tatsache, daß die Lösungen der „Salvarsane“ beim Stehen an der Luft eine Zunahme ihrer Toxizität erfahren, die z. B. im Falle des Salvarsan-Natriums derjenigen des 3-Amino-4-oxy-phenylarsinoxyds nahe kommt. Nach unveröffentlichten Versuchen von W. Kollé erfahren auch solche Arsenverbindungen, die nur an der *o*-Amino-oxy-Gruppierung oxydiert sind, eine merkliche Steigerung ihrer Toxizität. So wird z. B. durch eine solche Veränderung die Toxizität der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure um das 5-fache gesteigert.

Nach der aus der Toxizitäts-Steigerung gefolgerten Auffassung des Oxydationsverlaufs sollte man erwarten, daß der Sauerstoff-Aufnahme eine stöchiometrisch verlaufende Reaktion zugrunde liege. Unter den von mir gewählten Versuchsbedingungen, die mir für die Untersuchung des Verhaltens der Präparate gegen molekularen Sauerstoff die eindeutigsten Ergebnisse versprochen, habe ich bei keinem „Salvarsan“-Präparat einen einheitlichen Reaktionsverlauf feststellen können. Allein schon die sichtbaren Veränderungen der Lösungen beim Schütteln mit Sauerstoff verlangen eine andere Deutung des Oxydationsverlaufs. Vor allem aber zeigen die Versuche, daß der Arsenogruppe in den gelösten Präparaten der „Salvarsan“-Reihe nicht die Empfindlichkeit gegen molekularen Sauerstoff

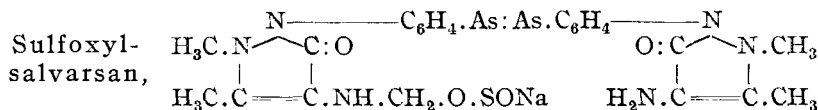
zukommt, die man eigentlich auf Grund überkommener Ansicht und im Hinblick auf die Reaktionsfähigkeit der Grundsubstanz, des Arsenobenzols, erwarten sollte. Obwohl einzelne Präparate erhebliche Mengen Sauerstoff absorbieren, so ist doch dieser Verbrauch in der Hauptsache bedingt durch die Substituenten, die die Präparate im aromatischen Kern tragen. So zeigt sich denn auch da, wo diese gegen Sauerstoff verhältnismäßig unempfindlich sind, wie z. B. im Sulfit-salvarsan, daß die Lösung längere Zeit gegen Sauerstoff indifferent und die nach langer Behandlung schließlich aufgenommene Menge Sauerstoff gegen die anderer Präparate sehr gering ist.

Das Verhalten der Präparate in Lösung, wie in fester Form läßt erkennen, daß durch die Einführung mehrerer Substituenten in den Benzolkern die Reaktionsfähigkeit der Arsenogruppe mit molekularem Sauerstoff, wie sie ihr im Arsenobenzol eigen ist, stark herabgesetzt ist.

Zu diesen Schlußfolgerungen halte ich mich besonders durch die Beobachtungen, die beim Schütteln von 6- und 10-proz. Lösungen des Neo-salvarsans, Sulfit-salvarsans und Sulfoxy-salvarsans gemacht wurden, berechtigt. Diese Versuche will ich im Folgenden zuerst anführen.

Neo-salvarsan, $(\text{HO})^4(\text{H}_2\text{N})^3\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{As}\cdot\text{As}\cdot\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{SONa})^3(\text{OH})^4$, wird in wäßriger Lösung, die neutral reagiert, sehr rasch von Sauerstoff angegriffen, so daß alsbald nach dem Beginn des Schüttelns eine lebhaft Absorption einsetzt. Im Zusammenhange damit stehen zwei sichtbare Veränderungen: Eine starke Verfärbung der Lösung nach Rot- bis Schwarzbraun und eine erhebliche Abscheidung eines braunschwarzen Niederschlages. Die Menge Sauerstoff, die z. B. 3 g Neo-salvarsan (hyraldit-frei) aufzunehmen vermögen und die ungefähr 130 ccm (0°, 760 mm) beträgt, ist nach längstens 48 Stdn. absorbiert.

Sulfit-salvarsan, $(\text{HO})^4(\text{H}_2\text{N})^3\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{As}\cdot\text{As}\cdot\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{SO}_2\text{Na})^3(\text{OH})^4$, das wie Neo-salvarsan aus Salvarsan dargestellt wird, von jenem nur durch den Mehrgehalt von einem Atom Sauerstoff verschieden ist, nimmt in Lösung, die neutral reagiert, innerhalb 36 Stdn. trotz intensivster Behandlung keinen Sauerstoff auf. Die Lösungsfarbe bleibt unverändert rein gelb, und keinerlei sichtbare Beobachtungen deuten auf irgendeine Reaktion hin. Erst nach 6-tägigem Schütteln nehmen z. B. 3 g Sulfit-salvarsan in Lösung 57 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff auf; dabei verändert sich die gelbe Lösungsfarbe und geht in Braunrot über.



wird in wäßriger Lösung, die neutral reagiert, langsam von Sauerstoff angegriffen, ohne daß sich dabei die Lösungsfarbe wesentlich ändert und ein Niederschlag auftritt. Die aufgenommene Menge Sauerstoff während 6 Tagen ist gegenüber der von Neo-salvarsan gering; sie beträgt für 3 g Substanz etwa 59 ccm (0°, 760 mm).

Daß die Reaktionsfähigkeit der Arsenogruppe in den an derselben Stelle substituierten Arsenobenzolen Neo- und Sulfit-salvarsan, die nur durch den Sauerstoff-Gehalt (Differenz 1 Atom O) unterschieden sind, eine verschiedene wäre, dafür bieten weder theoretische Erwägungen, noch biologische und chemische Untersuchungen irgendwelche Anhaltspunkte. Auch

die Reaktion der Lösung zeigt keine Unterschiede. Und doch ist die absorbierte Menge Sauerstoff und vor allem die Geschwindigkeit der Aufnahme recht verschieden. Das spricht weder für eine primäre Reaktion des Sauerstoffs mit der Arsenogruppe, noch für eine wesentliche Beteiligung dieser an dem Sauerstoff-Verbrauch. Es liegt deshalb der Schluß nahe, daß im Neo-salvarsan primär der Sauerstoff an der bekanntlich sehr labilen Imino-methylen-sulfoxylat-Gruppe angreift und diese in Verbindung mit der *o*-ständigen Hydroxylgruppe die Hauptmenge des Sauerstoffs verbraucht. Dafür sprechen auch die intensiven Farbveränderungen, die ebensowenig durch eine Arsinoxyd-Bildung ihre Erklärung finden, wie das Auftreten des Niederschlages. Diese Beobachtungen wie auch die große Absorptionsfähigkeit der Substituenten werden bestätigt durch das gleiche Verhalten des *o*-Amino-phenol-sulfoxylats bei der Behandlung mit Sauerstoff unter denselben Bedingungen. Daß die Hauptmenge auf Grund der *o*-Amino-phenol-Struktur absorbiert wird, zeigt auch das Verhalten des Sulfoxyl-salvarsans, das nur die Imino-methylen-sulfoxylat-Gruppe besitzt.

Die Reaktion der Arsenogruppe im Neo-salvarsan mit Sauerstoff ist demzufolge eine sekundäre Reaktion und beeinflußt durch die Vorgänge an den Substituenten und der „Auflockerung“, die das Gefüge des Moleküls dabei erleidet. Da im Sulfit-salvarsan die sauerstoff-empfindliche Sulfoxylatgruppe durch die widerstandsfähigere Sulfitgruppe ersetzt ist und die *o*-Amino-oxy-Gruppierung dadurch ihre Reaktionsfähigkeit zum großen Teil einbüßt, erhält das Gesamtmolekül eine gewisse Stabilität, die sich durch eine längere Widerstandsfähigkeit gegen Sauerstoff ausdrückt. Wenn schließlich auch nach langer intensiver Behandlung Sulfit-salvarsan Sauerstoff in geringer Menge aufnimmt, so deutet auch hier die mit der Aufnahme verknüpfte Verfärbung auf eine starke Beteiligung der Substituenten am Verbrauch hin.

3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol verhält sich sehr verschieden gegen Sauerstoff, je nachdem es als Chlorhydrat (Salvarsan)¹⁾ oder Alkaliphenolat in Lösung vorliegt. In Form der Dinatriumverbindung nimmt es die weitaus größte Menge Sauerstoff von allen untersuchten Präparaten der „Salvarsan“-Reihe auf. Der Sauerstoff-Verbrauch beim 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-Dinatrium kommt durch wenigstens zwei zu überblickende Reaktionen zustande, die nebeneinander herlaufen, und die sich zwischen dem Sauerstoff und der *o*-Amino-oxy-Gruppierung bzw. Arsenogruppe abspielen. Erstere Reaktion verläuft mit größerer Geschwindigkeit und ist, wie näher begründet werden soll, der Hauptverbraucher des absorbierten Sauerstoffs.

3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol zeigt als Chlorhydrat (Salvarsan) in 6- und 10-proz. Lösung eine relativ große Beständigkeit gegen Sauerstoff und demgemäß auch nach 6-tägiger Behandlung nur eine geringe Aufnahme von Sauerstoff (vergl. Tabelle 1). Die gelbe Lösungsfarbe verändert sich nicht wesentlich; dagegen steigt die Viscosität an, so daß die Lösung nach und nach sehr zähflüssig wird. Zum Vergleich wurde das

¹⁾ Die von P. Ehrlich und A. Bertheim, B. 45, 756 [1912], für das salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol angeführte Handelsbezeichnung „Salvarsan“ wird neuerdings häufig in der medizinischen Literatur durch „Alt-salvarsan“ ersetzt.

Chlorhydrat des 3.3'.5.5'-Tetramino-4.4'-bis-methylamino-arsenobenzols ebenso behandelt. Eine Zunahme der Viscosität konnte nicht beobachtet werden; dagegen ist sowohl die Verfärbung der Lösung als auch die Sauerstoff-Aufnahme merklich größer als beim Salvarsan.

In Lösungen des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzols in Natronlauge ist die Menge des verbrauchten Sauerstoffs vom Alkalitätsgrade abhängig, und zwar steigt sie mit zunehmender Alkalität stark an. Beim Schütteln mit Sauerstoff fällt vor allem die rasche Veränderung der Lösungsfarbe auf und, damit zusammenhängend, die Beschleunigung der erst träge einsetzenden Sauerstoff-Absorption. Die gelbe Farbe geht ungefähr nach 10 Min. in Schwarzgrün und dann allmählich in Braunrot bis Schwarzbraun über. Kurze Zeit nach dem Auftreten der schwarzgrünen Farbe beginnt trotz stark alkalischer Reaktion die Ausscheidung eines beträchtlichen Niederschlages von schmutzig-grünem Aussehen, der im Laufe der Sauerstoff-Behandlung braun bis schwarzbraun wird. Der Niederschlag tritt um so früher auf, je weniger Alkali zugegen ist, d. h. je nachdem 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol als Mono- oder Diphenolat in Lösung vorliegt (vergl. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Angewandte Substanz	Verbrauchter Sauerstoff in ccm (0°, 760 mm) für 3 g Substanz beim Schütteln während 6 Tagen 6-proz. Lösung
3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-Dichlorhydrat (Salvarsan) ..	34
3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-Mononatrium ²⁾	263
3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzol-Dinatrium ²⁾	335
Neo-salvarsan (As 19%)	165
„ (hyraldit-frei)	130
Sulfit-Salvarsan (As 19%)	57
Sulfoxyl-Salvarsan (As 19%)	59
o-Amino-phenol-sulfoxylat ³⁾	104

Die intensiven Farbveränderungen der Lösung und die Bildung eines beträchtlichen Niederschlages während des Schüttelns finden durch die Annahme, daß die Arsenogruppe der Hauptverbraucher des Sauerstoffs ist und sich dabei Amino-oxy-phenylarsinoxyd bildet, keine befriedigende Erklärung. Die Farbveränderungen werden nur verständlich durch die Annahme einer Reaktion zwischen dem Sauerstoff und der o-Amino-oxy-Gruppierung, wie diese auch am besten erklärt, weshalb es trotz unveränderter Alkalität zur Abscheidung eines Niederschlages kommt. Denn nur durch das Verschwinden der Hydroxylgruppe im Laufe der oxydativen Veränderung der Gruppierung können in Alkali unlösliche Produkte entstehen. Man wird also schon auf Grund der Erscheinungen beim Behandeln alkalisierter Salvarsan-Lösungen mit molekularem Sauerstoff, ohne daß

²⁾ Aus 3 g Salvarsan dargestellt.

³⁾ Angewandt 1.5 g.

man die Feststellungen beim Vergleich von Neo-, Sulfit- und Sulfoxy-salvarsan zur Unterstützung dieser Annahme heranzuziehen braucht, berechtigt sein, als Hauptverbraucher des Sauerstoffs die *o*-Amino-oxy-Gruppierung verantwortlich zu machen.

Zur Unterstützung dieser Annahme wurde ferner untersucht, ob sich auch andere aromatische Substanzen mit der *o*-Amino-oxy-Gruppierung vor allem quantitativ gegen Sauerstoff so verhalten wie 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol. Dabei wiederholten sich die Feststellungen, die bei dieser Arsenoverbindung gemacht wurden: z. B. daß der Verbrauch von Sauerstoff ein geringer ist, wenn die Substanzen als Chlorhydrate oder Basen vorliegen, dagegen ein sehr großer, wenn sie als Phenolate zur Anwendung kommen (vergl. Tabelle 2); daß die Farbveränderung, besonders die primär auftretende schwarzgrüne Farbe und ihr allmählicher Übergang in Braunrot, bei allen Substanzen zu beobachten ist; und weiter, daß beim *o*-Amino-phenol in alkalischer Lösung auch die Ausscheidung eines schwarzbraunen Niederschlages kurz, nachdem die Lösung schwarzgrün wird, beginnt. Die oxydative Veränderung des *o*-Amino-phenols in alkalischer Lösung ist aber tiefgreifender als bei den anderen, zum Versuche herangezogenen Substanzen. Das zeigt nicht nur die größere verbrauchte Sauerstoff-Menge (vergl. Tabelle 2), sondern auch die Beobachtung, daß das Filtrat der oxydierten Amino-phenol-Lösung beim Ansäuern sehr viel Kohlensäure entwickelt. Es scheint, daß, wenn außer der Amino-oxy-Gruppierung noch andere Substituenten, z. B. die Carboxyl- und Arsinsäure-gruppe im Kern sitzen, eine so weitgehende Veränderung des Benzolkerns verhindert wird.

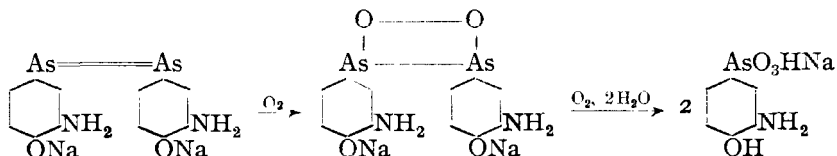
Tabelle 2.

Angewandte Substanz	Verbrauchter Sauerstoff in ccm (0°, 760 mm) für 3 g Salvarsan oder die entsprechende Menge Substanz		
	Chlor- hydrat	Base	Phenolat
<i>o</i> -Amino-phenol	10	51	540 (kräftig. Niederschlag)
3-Amino-4-oxy-benzoesäure.....	16	32	370
3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure ..	19	38	375
3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol	36	75	mono: 265 (kräftig. Niederschlag) di: 340 „ „

Beim alkalisierten Salvarsan war es möglich, die Beteiligung der Arsenogruppe an dem Sauerstoff-Verbrauch durch Isolierung von 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure nachzuweisen. Die Ausbeute beträgt im günstigsten Falle nur 7% der theoretisch möglichen. Daß eine an der *o*-Amino-oxy-Gruppierung nicht veränderte Arsinsäure isoliert wird, darf dadurch erklärt werden, daß der Salvarsan-Anteil, der an der Arsenogruppe oxydiert wird, sehr schnell in Arsinsäure übergeht, die der Hydroxylgruppe das Alkali entzieht, wodurch die Gruppierung gegen Sauerstoff ziemlich widerstandsfähig geworden ist. Immerhin muß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß, wenn auch im geringeren Grade, eine beiderseitige Oxydation stattfindet und eine an der *o*-Amino-oxy-Gruppierung veränderte Arsinsäure gebildet wird. Diese kann sich der Isolierung entziehen und

so den an der Arsenogruppe oxydierten Salvarsan-Anteil geringer erscheinen lassen, als er in Wirklichkeit ist.

Der Nachweis einer Arsinoxyd-Bildung konnte nicht erbracht werden. Vielleicht beruht das Nicht-auffinden entweder darauf, daß das gebildete Arsinoxyd rasch in Arsinsäure übergeht, oder, was wahrscheinlicher ist, daß unter den Versuchsbedingungen beim Übergang von 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol in Arsinsäure die Oxydation ohne Zwischenbildung von Arsinoxyd verläuft, so wie es das folgende Schema andeutet:



Wenn immer die Oxydation der Arsenogruppe beim alkalisierten Salvarsan größeren Umfang als die Versuche erkennen lassen, angenommen hätte, müßte sie sich wenigstens, da die Absorptionswerte der in der Tabelle 2 angeführten Substanzen ziemlich gut übereinstimmen, beim alkalisierten Salvarsan durch einen merkbaren Mehrverbrauch von Sauerstoff kenntlich machen. Da dies nicht der Fall ist, bin ich der Ansicht, daß die Beteiligung der Arsenogruppe am Sauerstoff-Verbrauch auch beim alkalisierten Salvarsan gegenüber der der *o*-Amino-oxy-Gruppierung stark zurücktritt.

Da die *o*-Oxy-amino-Gruppierung durch ihre große Reaktionsfähigkeit die „Salvarsane“ in alkalischer Lösung zu empfindlichen Körpern gegen molekularen Sauerstoff macht, sollte dieses Verhalten eigentlich ihre Verwendung im Arsenobenzol-Molekül ausschließen. Überblickt man jedoch die große Schar der synthetisierten Arsinsäuren und Arsenverbindungen, die nach dem Ehrlich-Bertheimschen Präparat 606 noch dargestellt wurden, so muß gesagt werden, daß keine anderen Substituenten der Phenyl-arsinsäure und dem Arsenobenzol so günstige Eigenschaften für ihre therapeutische Verwendung verliehen haben, wie gerade die *o*-Oxy-amino-Gruppierung.

Beschreibung der Versuche.

Salvarsan

(3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol-Dichlorhydrat).

Je 3 g Salvarsan wurden in 30 ccm bzw. 50 ccm Wasser gelöst und (in der Birne) in einer Sauerstoff-Atmosphäre so lange geschüttelt, bis die Sauerstoff-Aufnahme beendet war. Nach 6 Tagen kam die Aufnahme zum Stillstand. Die Farbe der Lösung hatte sich während der Versuchsdauer nur ganz schwach verändert. Auffallend war die Zunahme der Viscosität, so daß am Ende die Lösung sehr zähflüssig geworden war.

Versuch A: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 23. 7. 1924: 315 ccm (21°, 751 mm); am 30. 7. 1924: 275 ccm (18°, 744 mm).

Versuch B: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 23. 7. 1924: 355 ccm (21°, 751 mm); am 30. 7. 1924: 310 ccm (18°, 744 mm).

Danach verbrauchten 3 g Salvarsan während 6 Tagen in 6-proz. Lösung 34.5 ccm, in 10-proz. Lösung 38.8 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff. Die Konzentration hat somit innerhalb einer geringen Grenze keinen Einfluß auf den Verbrauch an Sauerstoff. Die Sauerstoff-Aufnahme verlief sehr träge.

Da der Zerteilungsgrad des Salvarsans in saurer und alkalischer Lösung keinen wesentlichen Unterschied zeigt, beweist der Versuch eindeutig, daß die Arsenogruppe nicht die Ursache des großen Sauerstoff-Verbrauchs in alkalischer Lösung sein kann.

Arsalyt (3.5.3'.5'-Tetramino-4.4'-bis-methylamino-arsenobenzol-Tetrachlorhydrat).

3 g Arsalyt wurden in 40 ccm Wasser gelöst und (in der Birne) in einer Sauerstoff-Atmosphäre bis zum Stillstand der Sauerstoff-Aufnahme geschüttelt. Auch beim Arsalyt war die Adsorption am 6. Tage ziemlich beendet. Die Lösungsfarbe veränderte sich erst gegen Ende; sie ging von Hellbraun in Dunkelbraun über. Eine merkliche Zunahme der Viscosität war nicht festzustellen.

Versuch A: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 27. 3. 1925: 377 ccm (19°, 746 mm); am 2. 4. 1925: 295 ccm (16°, 756 mm).

Die während 6 Tagen verbrauchte Menge Sauerstoff war somit 65.8 ccm (0°, 760 mm). Die Geschwindigkeit der Aufnahme war sehr gering.

3. Neo-salvarsan.

Je 3 g Neo-salvarsan wurden in 30 bzw. 50 ccm Wasser gelöst und wie oben bis zum Stillstand der Aufnahme des Gases in einer Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Reaktionsdauer betrug 5 Tage. Die gelbe Lösung wurde nach ungefähr $\frac{1}{4}$ Stde. mißfarben, trübte sich darauf und schied langsam einen gelbgrünen, feinen Niederschlag aus. Nach etwa 1 Stde. war die Lösungsfarbe schwarzgrün geworden. Am zweiten Reaktionstage wurde sowohl die Lösung als auch der Niederschlag schwarzbraun; die Farbe blieb nun bestehen.

Versuch A: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 5. 1. 1925: 1004 ccm (19°, 758 mm); am 10. 1. 1925: 802 ccm (17°, 766 mm).

Versuch B: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 5. 1. 1925: 992 ccm (19°, 758 mm); am 10. 1. 1925: 782 ccm (17°, 766 mm).

Daraus berechnet sich für 3 g Neo-salvarsan in 6-proz. Lösung ein Verbrauch von 165.5 ccm, in 10-proz. Lösung von 173 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff. Über die Hälfte des Sauerstoffs wurde in der ersten Stunde verbraucht. Dann verlief die Aufnahme langsam. Der Rückstand, der beim Filtrieren der Endlösung auf dem Filter zurückblieb, war erheblich. Weder aus ihm, noch aus dem Filtrat ließ sich ein einheitliches Produkt isolieren.

Da Neo-salvarsan mit freiem Hyraldit vermischt ist, wurde, um den Mehrverbrauch an Sauerstoff durch diesen auszuschalten und einen Vergleich mit Sulfit- und Sulfoxylat-salvarsan zu gestatten, auch hyraldit-freies Neo-salvarsan in Lösung geschüttelt. Das qualitative Verhalten der Lösung unterschied sich in nichts von einer des hyraldit-haltigen Neo-salvarsans. Dagegen ist die Menge des absorbierten Sauerstoffs geringer. Sie betrug für 3 g Substanz in 30 ccm Wasser nach 6-tägigem Schütteln 130 ccm (0°, 760 mm).

4. Sulfit-salvarsan.

3 g Sulfit-salvarsan wurden in 30 ccm Wasser gelöst und in der Schüttelbirne mit Sauerstoff behandelt. Nach 36 Stdn. ließ der Stand des Sauerstoffs im Meßzylinder noch keine Absorption erkennen. Die gelbe Lösungs-

farbe des Präparates war nicht verändert. In den nächsten Stunden setzte dann ganz langsam die Aufnahme ein, und gleichzeitig damit verfärbte sich auch die Lösung. Nach 6-tägiger Versuchsdauer war die Lösung tief braunrot gefärbt und die Absorption praktisch zum Stillstand gekommen.

Versuch: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 9. 3. 1925: 500 ccm (18°, 750 mm); am 15. 3. 1925: 435 ccm (18°, 753 mm).

Danach haben 3 g Sulfit-salvarsan in 6-proz. Lösung nach 6 Tagen 57 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff verbraucht.

5. Sulfoxyl-salvarsan.

Je 3 g Sulfoxyl-salvarsan wurden in 30 ccm bzw. 50 ccm Wasser gelöst und während 5 Tagen wie oben mit Sauerstoff behandelt. Nach dieser Zeit war die Aufnahme von Sauerstoff zum Stillstand gekommen. Die Lösungs-farbe veränderte sich erst gegen Ende des Versuchs. Sie ging von Gelbrot in Rotbraun über. Abweichend von dem Neo-salvarsan, wurde das Auftreten eines Niederschlages nicht beobachtet.

Versuch A: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 14. 1. 1925: 920 ccm (17°, 766 mm); am 19. 1. 1925: 851 ccm (18°, 774 mm).

Versuch B: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 14. 1. 1925: 968 ccm (17°, 766 mm); am 19. 1. 1925: 893 ccm (18°, 774 mm).

Die aufgenommene Sauerstoff-Menge war somit für die 6-proz. Lösung 59 ccm, für die 10-proz. 67 ccm (0°, 760 mm).

Das Sulfoxyl-salvarsan zeigte ein anderes Verhalten als das Neo-salvarsan. Nicht nur war kein Niederschlag und der für „Salvarsane“ charakteristische starke Farbumschlag aufgetreten, sondern auch die Menge des verbrauchten Sauerstoffs betrug nur ungefähr $\frac{1}{3}$ von der beim Neo-salvarsan.

Beiden Arsenobenzolen ist die Imino-methylensulfoxylsäure-Gruppe und ein Gehalt an freiem Hyraldit gemeinsam; sie unterscheiden sich hauptsächlich dadurch, daß das Neo-salvarsan in *o*-Stellung zu dieser Gruppe noch die Hydroxylgruppe trägt. Nur auf Grund der *o*-Amino-phenol-Struktur ist der Mehrverbrauch des Neo-salvarsans an Sauerstoff gegenüber dem Sulfoxyl-salvarsan zu verstehen.

6. Salvarsan-Base (3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol).

6 g Salvarsan wurden in 40 ccm Wasser gelöst und mit 14 ccm 2-*n*. Natron-lauge die Base ausgefällt. Diese entstandene Suspension wurde 6 Tage in einer Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die gelbgrüne Suspension veränderte langsam ihre Farbe. Nach zwei Tagen ist diese braun und gegen Ende des Versuchs schwarzbraun geworden.

Versuch: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 2. 4. 1925: 380 ccm (19°, 757 mm); am 8. 4. 1925: 218 ccm (19°, 749 mm).

Die 6 g Salvarsan entsprechende Menge „Salvarsan-Base“ hatte somit 148 ccm Sauerstoff (0°, 760 mm) verbraucht. Mehrere Versuche, aus dem Oxydationsprodukt eine einheitliche Substanz zu isolieren, schlugen fehl.

7a. Salvarsan-Dinatrium.

Je 3 g Salvarsan wurden in 16 ccm bzw. 36 ccm Wasser gelöst und mit 14 ccm 2-*n*. Natronlauge alkalisiert. Diese Lösungen wurden während 6 Tagen (in der Birne) in einer Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Sauerstoff-Aufnahme war nach dieser Zeit beendet. Nach 10 Min. langem Schütteln

schlug die gelbe Lösungsfarbe in Schwarzgrün um. Nach ungefähr 1 Stde. fing die Ausscheidung eines schmutzig-grünen Niederschlags an. 24 Stdn. danach war die Farbe der Lösung in Braunrot übergegangen. Nach 2 Tagen hatte auch der Niederschlag diese Farbe angenommen. Hierauf konnte eine Verringerung des Niederschlags beobachtet werden. Die Sauerstoff-Aufnahme war um diese Zeit äußerst träge geworden und kam ungefähr am 6. Tage zum Stillstand.

Versuch A: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 16. 2. 1925: 990 ccm (18°, 749 mm); am 23. 2. 1925: 625 ccm (16°, 748 mm).

Versuch B: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 16. 2. 1925: 1000 ccm (18°, 749 mm); am 23. 2. 1925: 605 ccm (16°, 748 mm).

Im ganzen sind von 3 g alkalisiertem Salvarsan in 6-proz. Lösung 325 ccm, in 10-proz. Lösung 351 ccm (0°, 760 mm) verbraucht worden.

Die Sauerstoff-Aufnahme setzte sofort kräftig ein. Nach 1 Stde. war ungefähr die Hälfte Sauerstoff verbraucht, nach 4 Stdn. ungefähr $\frac{2}{3}$. In den darauffolgenden Tagen ging die Aufnahme nur sehr langsam vor sich.

In gleicher Weise wurden 12 g Salvarsan in 100 ccm Wasser gelöst und mit 56 ccm 2-n. Natronlauge alkalisiert. Nach 6-tägiger Behandlung mit Sauerstoff wurde die Reaktionslösung mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit Essigsäure angesäuert. Nach 24-stdg. Stehen im Eisschrank wurde zentrifugiert und der Rückstand getrocknet. Er wog 10 g. Er wurde, solange noch etwas in Lösung ging, mit Wasser ausgekocht. Die Auszüge, mit Tierkohle aufgekocht und filtriert, schieden beim Erkalten einen hellbraunen, krystallinischen Niederschlag aus. Die gesamte Mutterlauge wurde im Vakuum bis zur erneuten krystallinischen Ausscheidung eingengt. Zusammen betrug die krystallinische Ausscheidung in einem Versuch 0.7 g, in einem zweiten 0.8 g. Schwach hellbraun gefärbte Nadeln; Arsengehalt 32.10%. In salzsaurer Lösung verbrauchte die Substanz kein Jod; Reduktion zur Arsenoverbindung erfolgte in alkalischer Lösung nicht durch Natriumamalgam, sondern nur durch Hydrosulfit in der Wärme. Es kann sich also nur um 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure handeln.

b) Salvarsan-Mononatrium.

3 g Salvarsan wurden in 23 ccm Wasser gelöst und mit 10.5 ccm 2-n. Natronlauge in das Mononatriumsalz übergeführt. Die Lösung, wie oben mit Sauerstoff behandelt, nahm ihn alsbald lebhaft auf, worauf Verfärbung und Trübung eintrat. Schon nach $\frac{1}{4}$ Stde. begann sich ein schmutzig-grüner Niederschlag abzuscheiden. Am Ende des ersten Reaktionstages war die Lösung braunrot, der Niederschlag schmutzig-grün gefärbt. Nach 2 Tagen war auch der Niederschlag braunrot geworden. Die Aufnahme war nach ungefähr 5 Tagen beendet. Die verbrauchte Sauerstoff-Menge betrug für 3 g in Mononatriumverbindung übergeführtes Salvarsan 265 ccm (0°, 760 mm).

c) Da neuerdings das alkalisierte Salvarsan in Glykose-Lösung zur Injektion gelangt, wurde auch der Sauerstoff-Verbrauch einer solchen Lösung gemessen. Es ist möglich, daß in der Lösung teilweise die Hydroxylgruppe mit dem Zucker glykosidisch verbunden ist. Ein Unterschied im Verhalten gegen molekularen Sauerstoff konnte nicht festgestellt werden. Die Aufnahme-Geschwindigkeit des Sauerstoffs und die Mengen waren die gleichen, wie bei der alkalischen Salvarsan-Lösung. Die Konzentration der Glykose hatte ebenfalls keinen Einfluß auf den Verlauf des Versuchs und die

Menge des verbrauchten Sauerstoffs. Es wurde für 3 g Salvarsan in 50-proz. Glykose-Lösung ein Verbrauch von 340 ccm, in 75-proz. Lösung von 357 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff gemessen.

8. Arsalyt-dicarbaminat.

3 g Arsalyt wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit ungefähr 3.2 g Natriumbicarbonat versetzt. Die klare Lösung wurde in einer Sauerstoff-Atmosphäre so lange geschüttelt, als noch Sauerstoff aufgenommen wurde. Die anfänglich hellbraune Lösungsfarbe schlug zuerst in Blutrot um und ging dann in Braunrot über. Die Sauerstoff-Aufnahme war nach 6 Tagen beendet. Das Auftreten eines Niederschlages war nicht festzustellen.

Versuch: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 27. 3. 1925: 993 ccm (19°, 746 mm); am 2. 4. 1925: 815 ccm (16°, 756 mm).

Im ganzen wurden somit innerhalb 6 Tagen von 3 g Arsalyt 138.4 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff aufgenommen.

Nach ungefähr 2 Stdn. war die Hälfte der verbrauchten Menge Sauerstoff aufgenommen. Nach 2 Tagen verlief die Aufnahme sehr träge.

9. Silbersalvarsan-Natrium.

Je 4.5 g Silbersalvarsan-Natrium wurden in 30 ccm bzw. 50 ccm Wasser gelöst (in einer Birne) in einer Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt, so lange noch eine Sauerstoff-Aufnahme zu messen war. Die Aufnahme erfolgte anfänglich ziemlich lebhaft, doch nicht so schnell und nicht in so großen Mengen wie z. B. beim Salvarsan-Natrium. Nach ungefähr 5 Stdn. war erst die Hälfte aufgenommen. Eine Stunde nach Beginn des Versuches schied sich ein feiner Niederschlag ab. Die Aufnahme des Sauerstoffs war schon nach 4 Tagen zu Ende.

Versuch A: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 2. 3. 1925: 990 ccm (17°, 751 mm); am 6. 3. 1925: 810 ccm (16°, 750 mm).

Versuch B: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 2. 3. 1925: 1000 ccm (17°, 751 mm); am 6. 3. 1925: 812 ccm (16°, 750 mm).

Somit hatten 4.5 g Silbersalvarsan-Natrium, die ungefähr 3 g Salvarsan entsprechen, im ganzen in 6-proz. Lösung 153 ccm, in 10-proz. Lösung 162 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff aufgenommen. Die im Verhältnis zum Sauerstoffverbrauch von 3 g Salvarsan in alkalischer Lösung geringe Menge ist bemerkenswert im Hinblick auf die noch immer unbekannt Konstitution des Silbersalvarsan-Natriums. Inwieweit diese Beobachtungen sich bei der Konstitutions-Ermittlung verwerten lassen, soll nächstens bei einer anderen Gelegenheit dargetan werden.

10. Neo-silbersalvarsan.

3 g Neo-silbersalvarsan wurden in 40 ccm Wasser gelöst und diese Lösung wie oben bis zum Stillstand der Sauerstoff-Aufnahme geschüttelt. Auch hier beobachtete man, daß zu Beginn des Schüttelns die Aufnahme rasch erfolgt. Die Hälfte der verbrauchten Menge war nach ungefähr 3 Stdn. aufgenommen. Der hier erst am 2. Tage auftretende Niederschlag war nicht sehr erheblich. Dauer der Aufnahme 5 Tage.

Versuch: Stand des Sauerstoffs im Zylinder am 2. 4. 1925: 990 ccm (1°, 757 mm); am 7. 4. 1925: 790 ccm (15°, 749 mm).

Die Gesamt-Aufnahme an Sauerstoff betrug somit für 3 g Neo-silbersalvarsan 181 ccm (0°, 760 mm).

11. *o*-Amino-phenol.

a) 3 g *o*-Amino-phenol wurden in 3 ccm Salzsäure (D. 1.12) und 27 ccm Wasser gelöst und während 6 Tagen (in der Birne) in einer Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Sauerstoff-Aufnahme verlief sehr langsam; am 6. Tage war sie anscheinend zum Stillstand gekommen. Die Endlösung zeigte gegen die anfängliche eine schwache Verfärbung. Es waren von 3 g Substanz verbraucht worden: 21 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff. Da nur 1.50 g *o*-Amino-phenol 3 g Salvarsan entsprechen, ist zum Vergleich nur die Hälfte der gefundenen Sauerstoff-Menge zu verwenden.

b) 1.5 g staubfein gepulvertes *o*-Amino-phenol wurden in 30 ccm Wasser suspendiert und während 6 Tagen wie oben mit Sauerstoff behandelt. Aufgenommen waren nach dieser Zeit 51 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff.

c) 1.5 g *o*-Amino-phenol wurden in 23 ccm Wasser und 7.5 ccm 2-*n*. Natronlauge gelöst und wie oben mit Sauerstoff behandelt. Die Aufnahme des Sauerstoffs erfolgte sofort sehr lebhaft. Nach 2 Stdn. war $\frac{3}{4}$ der Gesamtmenge aufgenommen. Am 4. Reaktionstage war ein Verbrauch nicht mehr zu beobachten. Vor allem wurden die Farbumschläge zuerst nach Schwarzgrün, dann nach Braunrot ganz ebenso wie beim alkalisierten Salvarsan beobachtet. Ebenso wurde nach ungefähr 24 Stdn. das Auftreten eines Niederschlages festgestellt, dessen Endfarbe sich von der des Salvarsan-Oxydationsproduktes nicht unterschied. Aus dem Niederschlag ein einheitliches Produkt zu isolieren, ist bis jetzt erfolglos geblieben. Beim Ansäuern des Filtrats trat kräftige Kohlensäure-Entwicklung auf (das Gas, in Kalkwasser eingeleitet, gab einen dicken Niederschlag von Calciumcarbonat).

Die aufgenommene Sauerstoff-Menge betrug für 1.5 g *o*-Amino-phenol 540 ccm (0°, 760 mm).

12. 3-Amino-4-oxy-benzoessäure.

a) 2 g 3-Amino-4-oxy-benzoessäure wurden in 2 ccm Salzsäure (D. 1.12) und 28 ccm Wasser gelöst und wie oben mit Sauerstoff behandelt. Außer einer geringen Verfärbung keine weiteren Beobachtungen. Der Verbrauch von Sauerstoff betrug nach 6-tägigem Schütteln 16 ccm (0°, 760 mm).

b) 2 g 3-Amino-4-oxy-benzoessäure, in wäßriger Suspension mit Sauerstoff wie oben beschrieben behandelt, nahmen nach 6-tägiger Behandlung 32 ccm (0°, 760 mm) Sauerstoff auf.

c) 2 g 3-Amino-4-oxy-benzoessäure, gelöst in 15 ccm 2-*n*. Natronlauge und 20 ccm Wasser, wurden wie oben mit Sauerstoff behandelt. Die Sauerstoff-Aufnahme setzte lebhaft ein; nach 6 Tagen war sie zum Stillstand gekommen. Die Verfärbung der Lösung trat auch hier ein. Das Auftreten eines Niederschlages wurde nicht beobachtet. Dagegen spricht auch das Vorhandensein der Carboxylgruppe im Molekül. Die Sauerstoff-Aufnahme betrug für 2 g Säure 379 ccm (0°, 760 mm).

13. 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure.

a) Die Sauerstoff-Aufnahme von 2.9 g Säure, in Wasser suspendiert, war 38 ccm (0°, 760 mm). Verfärbung des Produktes trat in geringem Umfange ein.

b) Der Sauerstoff-Verbrauch für 2.9 g Säure, gelöst in 2 ccm Salzsäure und 50 ccm Wasser, belief sich auf 19 ccm (0°, 760 mm). Geringe Verfärbung der Lösung war eingetreten.

c) 2.9 g Arsinsäure, in 20 ccm 2-n. Natronlauge und 10 ccm Wasser gelöst und mit Sauerstoff in der Birne behandelt, nahmen ihn sofort lebhaft auf. Nach ungefähr 5 Tagen war die Aufnahme zum Stillstand gekommen. Auch hier wieder die Beobachtung, daß die Lösungsfarbe nach kurzer Zeit schwarzgrün und schließlich braunrot wird. Das Auftreten eines Niederschlags wurde ebensowenig wie bei der Carbonsäure beobachtet. Die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs betrug für 2.9 g Arsinsäure 375 ccm (0°, 760 mm).

191. Hans Reihlen und K. Th. Nestle: Über Molekulargewichts-Bestimmungen in flüssigem Ammoniak und das Molekulargewicht des Inulins.

[Aus d. Chem. Institut d. Techn. Hochschule Karlsruhe.]

(Eingegangen am 9. April 1926.)

Vor kurzem teilten Schmid und Becker¹⁾ mit, daß sich Inulin in Ammoniak löst und in diesem eine gut meßbare Gefrierpunkts-Erniedrigung bewirkt. Setzt man als kryoskopische Konstante des Ammoniaks den von den Genannten empirisch ermittelten Wert von 13.18 ein, so ergibt sich daraus für das Inulin ein Molekulargewicht, das der Formel $C_{12}H_{20}O_{10}$ entspricht. Da aber der aus der Schmelzwärme des Ammoniaks errechnete Wert der kryoskopischen Konstante viel kleiner ist, liegt es nahe, an einen Versuchsfehler, wie er namentlich durch ungenügenden Feuchtigkeits-Ausschluß entstehen könnte, zu denken.

Indessen ist dies nicht wahrscheinlich. Wir haben vor einiger Zeit ebenfalls Versuche über kryoskopische Molekulargewichts-Bestimmungen in Ammoniak gemacht, und zwar unter Benutzung einer Vakuum-Apparatur nach Stock, eine Arbeitsweise, die jedes Eindringen von Feuchtigkeit natürlich völlig ausschließt.

Als Probesubstanzen verwandten wir Harnstoff und fanden damit für die kryoskop. Konstante Werte in der Größenordnung von 17. Die Versuche wurden darauf abgebrochen und sollen im einzelnen hier nicht aufgeführt werden, weil sie keinen Anspruch auf Genauigkeit machen können. Immerhin sind sie natürlich genau genug, um zusammen mit den Versuchen von Schmid und Becker zu beweisen, daß das kryoskopische Verhalten des Ammoniaks anomal ist.

Wir haben nun untersucht, ob diese Anomalie auch dann in Erscheinung tritt, wenn man tensimetrische Molekulargewichts-Bestimmungen nach Stock und Pohland²⁾ statt in der Nähe des Siedepunktes des Ammoniaks bei tiefen Temperaturen ausführt.

Allerdings wird die Genauigkeit tensimetrischer Messungen um so kleiner, je kleiner der Dampfdruck des Lösungsmittels bei der Untersuchungs-Temperatur ist, so daß man in unmittelbarer Nähe des Schmelzpunktes derartige Messungen nicht mehr ausführen kann, weshalb der bei -73° gefundene Wert von 71 statt 60 als innerhalb der Fehlergrenze liegend zu betrachten ist.

¹⁾ B. 58, 1968 [1925].

²⁾ B. 58, 657 [1925]; vergl. ferner Reihlen und Nestle, A. 447, 211 [1926].