

# Zeitschrift für angewandte Chemie

Band I, S. 265—272

Aufsatzteil

2. November 1920

## Die neuere Entwicklung des Salvarsangebietes.

Von Prof. Dr. A. BINZ.

(Vortrag, gehalten auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker zu Hannover 1920, in der Fachgruppe für organische Chemie.)

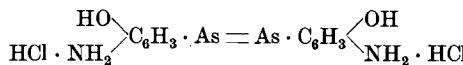
(Eingeg. 9./9. 1920.)

Die Grundlagen der Chemie der organischen Arsenverbindungen hat bekanntlich Bunsen in den Jahren 1837—1843 durch seine Arbeiten über die Kakodylverbindungen geschaffen. Im Jahre 1875 begann Michaelis seine Untersuchungen über die aromatischen Arsenikalien. Die technische Bedeutung der letzteren knüpft sich an die moderne Bekämpfung der Protozoeninfektion mit Hilfe der von Ehrlich eingeführten Arsenobenzolderivate, zu deren Darstellung er im Laufe seiner Versuche über das Atoxyl gelangte.

Atoxyl ist das Natriumsalz der 1863 von Béchamp durch Verschmelzen von arsensaurem Anilin erhaltenen, in Soda löslichen Substanz, welche noch im Beilstein'schen Handbuch von 1896 (II, 357) als „Arsensäureanilid,  $\text{AsO}(\text{OH})\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ “ aufgeführt wird. Ehrlich und Bertheim erkannten an der Diazotierbarkeit dieser Verbindung, daß jene Formel durch die einer  $\text{p-Aminophenylarsinsäure } \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{AsO}_3\text{H}_2$  zu ersetzen ist<sup>1)</sup>, und dadurch ergab sich die theoretische Möglichkeit der Gewinnung einer großen Anzahl verschiedener Benzolderivate, die chemotherapeutisch geprüft werden konnten. Zur Verfolgung dieses Arbeitsplanes entschloß sich Ehrlich auf Grund der inzwischen mit Atoxyl gemachten therapeutischen Erfahrungen. Nachdem englische Forscher im Jahre 1905 die Heilkraft des Atoxyls bei der Schlafkrankheit des Menschen und damit seine Wirksamkeit auf Trypanosomen erkannt hatten, teilte im Jahre 1907 P. Uhlenhuth<sup>2)</sup> mit, daß Tiere, welche mit Spirochäten infiziert waren, durch Einspritzten von Atoxyl geheilt werden können. Das gleiche war aber bei dem vom Syphiliserreger (*Spirochaeta pallida*) befallenen Menschen nicht ausführbar, weil das Atoxyl in den hier wirksamen großen Gaben zur Erblindung führt. Die Beobachtung von Uhlenhut gab Ehrlich die Anregung zur Übertragung von Anschauungen, die er sich bei biologischen Versuchen mit Farbstoffen gebildet hatte, auf das jetzt erschlossene Gebiet der aromatischen Arsenikalien, und zwar stellte er das chemotherapeutische Grundgesetz in den Vordergrund, wonach der Wert eines Mittels abhängt von seinem chemotherapeutischen Index<sup>3)</sup>. Man versteht darunter das Verhältnis der kleinsten heilenden Dosis (Dosis curativa) zur größten erträglichen Dosis (Dosis tolerata), beide berechnet auf die Gewichtseinheit des tierischen Körpers. Je kleiner dieser Quotient ist, desto sicherer und gefahrloser wirkt das Medikament, weil dann der Abstand der Dosis tolerata von der Dosis curativa um so größer ist. Man findet den Index, indem man zuerst einer Reihe von gesunden Mäusen pro 20 g Tiergewicht die in Wasser gelöste Substanz in steigenden Mengen einspritzt. Das Tier, welches stirbt, zeigt die Dosis toxicum an; das nächste in der Reihe, welches am Leben und gesund bleibt, ergibt die Dosis tolerata. Mit letzterer Dosis und von ihr ausgehend abwärts wird jetzt eine Reihe infizierter Tiere behandelt. Vor und nach der Infektion zählt man mikroskopisch in einem Blutstropfen jedes der behandelten Tiere die Parasiten. Die Dosis, bei der sie ganz verschwunden sind, und wo auch bei viertägiger Beobachtung kein Rückfall eintritt, ist die Dosis curativa. So ist also die Maus Reaktionsgefäß und Indicator zugleich, und es ist erstaunlich, wie genau die Resultate bei verschiedenen Versuchsreihen übereinstimmen, obgleich es sich doch um die gewiß sehr verwickelte Einwirkung des Medikamentes auf die lebenden Organismen einerseits der Mäuse, andererseits der Parasiten handelt. Wenn aber auch einmal ein Tier bei der Dosis curativa nicht geheilt wird, oder ein anderes bei der Dosis tolerata stirbt, so erkennt man darin doch sehr rasch Ausnahmefälle in den „glatten Reihen“, und durch die Auswertung der Versuchszahlen ergibt sich der chemotherapeutische Index fast mit der Genauigkeit einer chemischen oder physikalischen Konstanten. Diese Tierversuche liefern natürlich nichts anderes als eine Auslese der für die Anwendung am

Menschen überhaupt in Betracht kommenden Substanzen. Ein weiter Weg führt vom Versuch an der Maus zum umständlicheren Versuch an größeren Tieren, insbesondere an Kaninchen, und von da zum Menschen.

Seiner Erwartung entsprechend, konnte Ehrlich bei den aromatischen Arsenverbindungen die verschiedensten chemotherapeutischen Indices je nach der Konstitution der betreffenden Substanzen feststellen und indem er mit seinen Mitarbeitern, von denen besonders noch Bendza zu nennen ist, nach Verbindungen mit im Vergleich zum Atoxyl günstigerem Index suchte, fand er im Mai 1909 das  $3,3'\text{-Diamino-4,4'\text{-dioxoarsenobenzoldichlorhydrat}$  (Salvarsan)



als das bei den verschiedensten Spirochäten und namentlich bei Kaninchensyphilis wirksamste der Arsenobenzolderivate. Sein Index ist hier  $1/_{10}$ , d. h.  $1/_{10}$  der ertragbaren Dosis genügt zur Heilung<sup>4)</sup>.

Mit der Einführung des Salvarsans schließt die Entwicklung des Gebietes keineswegs ab, vielmehr hat sie damit erst begonnen und zwar deshalb, weil das Salvarsan chemisch und biologisch verbessertsfähig ist. Chemisch insofern, als das Salvarsan sich nicht so bequem lösen läßt, wie es für die Praxis des Arztes erwünscht ist, und weil die Lösungen weder an der Luft, noch auch bei deren Ausschluß ihren chemotherapeutischen Wert unverändert behält; und biologisch läßt sich bei jedem Präparat eine Verbesserung denken, weil man sich das Verhältnis der heilenden zur erträglichen Dosis immer noch günstiger wünschen kann. Nach diesen beiden Richtungen erfolgt darum der neuere Ausbau des Salvarsangebietes, den Ehrlich zum Teil noch selber geschaffen hat. Bei der Darlegung dieser Entwicklung soll nicht chronologisch verfahren, sondern es sollen Arbeiten in den Vordergrund gestellt werden, bei welchen sich ein für die Chemotherapie des Salvarsans prinzipiell neuer und wesentlicher Gesichtspunkt ergeben hat und zwar in bezug auf die Rolle, welche Quecksilber einerseits, Salvarsan andererseits bei der Behandlung der Syphilis spielen.

Kolle und Ritz stellen sich die Aufgabe<sup>5)</sup>, Quecksilber und seine Verbindungen bei Kaninchensyphilis mit anderen Substanzen zu vergleichen. Man sollte annehmen, die Mercurialien wirkten dabei ebenso heilend wie beim Menschen. Aber überraschender Weise zeigte sich, daß Quecksilber und seine Verbindungen im Gegensatz zum Salvarsan bei Kaninchensyphilis versagen. Hieraus zieht Kolle<sup>6)</sup> den Schluß, daß dem Quecksilber eine direkte Wirkung auf die Spirochäten, wie sie dem Salvarsan zukommt, wahrscheinlich nicht innewohnt, und der genannte Forscher folgert daraus weiter, es sei anzunehmen, daß die Heilwirkung des Quecksilbers beim Menschen deshalb eintrete, weil Quecksilber hier als starkes Protoplasma-gift die Gewebe durchtränke und damit einen für die Vermehrung der Spirochäten ungeeigneten Nährboden schaffe, ohne die Spirochäten direkt zu treffen, wie das für Salvarsan anzunehmen ist. Sollte sich diese Theorie bewahrheiten, so tritt dadurch erst der Wert des Salvarsans voll in Erscheinung. Letzteres ist das lange gesuchte, direkt auf die Spirochäten wirkende Mittel, während Quecksilber im Tierversuch keinen Index hat. Das stimmt mit der klinischen Erfahrung von der Überlegenheit des Salvarsans überein. Man sieht also jetzt klarer als bisher, welch großen grundsätzlichen Fortschritt die Salvarsantherapie bedeutet.

Während somit die Einschätzung des Quecksilbers als Antisyphiliticum nunmehr auch theoretisch überholt ist, stellt Kolle dafür ein anderes Metall, das Silber, in Verbindung mit Salvarsan als Silbersalvarsan in den Vordergrund, nachdem er zusammen mit H. Ritz<sup>6)</sup> die unerwartete Tatsache gefunden hat, daß

<sup>3)</sup> Siehe W. Kolle, Experimentelle Studien zu Ehrlichs Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsan-präparate. Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 43 u. 44. Hier wird der Salvarsanindex für Recurrensspirochäten bei Mäusen zu  $1/3$  angegeben, für Trypanosomen bei Mäusen  $1/9$ — $1/10$ . Man sieht daraus, daß der chemotherapeutische Index nur für die einzelne Tierart in bezug auf die einzelnen Parasitenart eine Konstanz ist.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 18.

<sup>5)</sup> Ebenda, 1918, Nr. 43 u. 44.

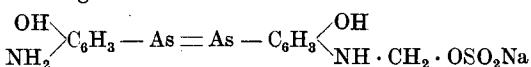
<sup>6)</sup> A. a. O. und Kolle und Ritz, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 18.

im Gegensatz zum Quecksilber das Silber in kolloider Form und als Salz eine ausgesprochene Wirkung auf Kaninchensyphilis ausübt. Hierdurch gewann das Silbersalvarsan erneut besonderes Interesse. Es war auf Ehrlichs Veranlassung bereits von P. Karrer dargestellt worden<sup>7)</sup> und befand sich, ohne daß man seinen Wert erkannt hatte, der nunmehr klinisch in größtem Umfang festgestellt ist, neben anderen Präparaten in Ehrlichs wissenschaftlichem Nachlaß.

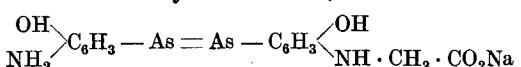
Silbersalvarsan ist, wie Binz, Bauer und Hallstein zeigten<sup>8)</sup>, eine komplexe Verbindung von Dioxydiaminoarsenosobenzolnatrium und Suberoxyd von der Zusammensetzung  $\text{Ag}_2\text{O} \cdot [\text{NH}_2(\text{ONa})\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{As}]_2$  oder  $\text{Ag}_2\text{O} \cdot 2[\text{NH}_2(\text{ONa})\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{As}]_2$  je nach der Darstellung. Das praktisch gebräuchliche Produkt hat 22,4% Arsen und 14,1% Silber, während Salvarsan 34% Arsen enthält. Trotz dieses viel geringeren Arsengehaltes ist dennoch der Index des Silbersalvarsans bei Kaninchensyphilis  $1/_{30}$ , also dreimal so günstig wie beim Salvarsan; letzteres bringt die Spirochäten nach 72 Stunden zum Verschwinden, Silbersalvarsan schon nach 24 — alles Belege für die Kolle'sche Theorie, wonach das Silber im Verein mit dem Arsen als echtes und starkes Antilueticum wirkt. Es scheint, daß das Quecksilber, obgleich es bisher neben dem Salvarsan als unentbehrlich gilt, durch das Silbersalvarsan zurückgedrängt werden wird, denn Quecksilber bedingt besonders jetzt in der Zeit der Unterernährung Nierenschädigungen, Silbersalvaran aber hat keine störenden Nebenwirkungen<sup>9)</sup>. Es waren bis zu Anfang dieses Jahres etwa 100 000 Injektionen mit Silbersalvarsan mit einem Todesfall gemacht worden<sup>10)</sup>, während auf 5000 Chloroformnarkosen ein letaler Ausgang kommt.

Die übrigen Präparate, welche auf das Salvarsan gefolgt sind, hat man mit der Absicht erfunden, die Löslichkeit oder die Haltbarkeit der Lösungen zu erhöhen. Denn in beiden Richtungen läßt das Salvarsan zu wünschen übrig. Es löst sich als Dichlorhydrat nur langsam und muß zudem noch, weil diese sauer reagierende Lösung nicht eingespritzt werden kann, mit Natronlauge in das Phenolsalz übergeführt werden. Hierbei fällt zunächst das freie Dioxydiaminoarsenosobenzol (Salvarsanbase) aus, welches sich klumpt und darum wiederum schwer von der Natronlauge gelöst wird. Aus diesem Grunde stellte man das Salvarsanatrium her, das sich spielend in Wasser löst, und rein chemisch sollte man annehmen, diese Lösung des Dioxydiaminoarsenosobenzolnatriums sei identisch mit der Lösung von Salvarsan in Natronlauge. Biologisch ist das aber nicht ganz der Fall. Eine Erklärung gab es hierfür bis vor kurzem nicht. Seitdem aber H. Bauer den Disperszustand der Salvarsanpräparate in wässriger Lösung untersucht und hierbei gefunden hat<sup>11)</sup>, daß das in Natronlauge gelöste Salvarsan stärker dem Kolloidzustand zuneigt als das Salvarsanatrium, ist ein neuer Gesichtspunkt in der Beurteilung der Salvarsanpräparate gewonnen worden, da die relative Größe der gelösten Teilchen biologisch von Einfluß ist.

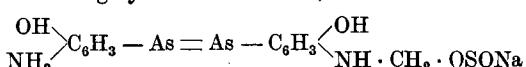
In anderer Weise als durch Herstellung eines Phenolnatriumsalzes findet die Lösung des Salvarsans statt, indem man den Wasserstoff einer Aminogruppe in der Weise substituiert, daß wasserlösliche Verbindungen entstehen. Das geschieht durch Darstellung folgender drei Verbindungen:



Salvarsanomethylensulfit, D. R. P. 249 726.



Salvarsanoglycinatrium, D. R. P. 250 745.



Salvarsanomethylensulfoxylat (Neosalvarsan, s. u. eine andere Formel), D. R. P. 245 756 vom 18./5. 1911.

Die Darstellung und Anwendung der beiden ersten Präparate ist mit Schwierigkeiten verknüpft, und die betreffenden Verfahren haben darum keine Bedeutung erlangt. Anders bei dem Neosalvarsan. Zur Geschichte der Erfindung dieses Präparates<sup>12)</sup>

<sup>7)</sup> Ehrlich und Karrer, Arsenometallverbindungen. Ber. 48, 1634 [1915].

<sup>8)</sup> Zur Kenntnis des Silbersalvarsans. Ber. 53, 416 [1920].

<sup>9)</sup> Vgl. u. a. Hauck, Die Behandlung der Syphilis mit Silbersalvarsan. Med. Klin. 1919, Nr. 24. — Dreifuss, Silbersalvarsan bei luetischen Erkrankungen des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 864.

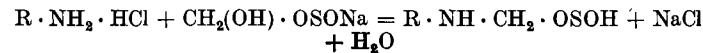
<sup>10)</sup> Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 2.

<sup>11)</sup> Arbeiten aus dem Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg Speyer-Hause 1919, S. 45.

<sup>12)</sup> Ehrlich, Chem.-Ztg. 36, 637 [1912].

A. Bertheim, Chemie der Arsenverbindungen, Ehrlich, Festschrift. Jena 1914, 471.

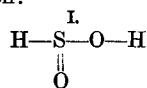
ist nachzutragen, daß seine Darstellung sich auf die von A. Binz gefundene allgemeine Reaktion



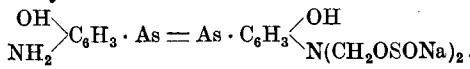
gründete; bei der betreffenden Veröffentlichung, welche einige Monate vor der Anmeldung des Neosalvarsanpatentes erfolgte<sup>13)</sup>, war hervorgehoben worden, daß die Reaktion in der Kälte, also mit Leichtigkeit, stattfindet, und das mag die Veranlassung gewesen sein, weshalb Ehrlich darauf aufmerksam wurde. In seiner Publikation konnte er hierauf keinen Bezug nehmen, denn kein Erfinder pflegt Literaturstellen anzuführen, welche Anlaß zu Einsprüchen gegen sein Patent geben könnten. Im übrigen zeigt die Geschichte des Neosalvarsans, wie umfassend Ehrlich die Literatur verfolgte. Es gibt zwei Arten von Erfindern. Die einen sind Laien und verdanken ihren Erfolg dem Glück und der Intuition. So erfanden Kammerer die Zündhölzer, Bessemér seinen Stahl, Solvay seine Soda. Die anderen treten mit dem ganzen Rüstzeug der Wissenschaft an ihre Aufgabe heran und verstehen es, bei deren Lösung alle in der Literatur niedergelegten Ergebnisse zu benutzen. In der ersten Epoche der chemischen Industrie waren Männer vom Schlag Bessemér führend, während naturgemäß in der zweiten die Erfinder von der Art Ehrlich vorwalteten<sup>14)</sup>.

Das Neosalvarsan hat bei Kaninchensyphilis ebenso wie Alt-salvarsan den Index 1/10, beim Menschen indessen ist es weniger wirksam als Salvarsan („Altsalvarsan“) und wird daher hauptsächlich in Kombination mit Quecksilber verwendet<sup>15)</sup>.

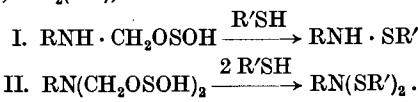
Es hat sich wegen der Leichtigkeit, mit der es sich in Wasser löst, vortrefflich eingeführt, obgleich es in höherem Grade als andere Salvarsanpräparate den Nachteil hat, beim Stehen in Lösung toxisch zu werden. Löst man Salvarsan in Natronlauge, so liegt die für 20 g Mausgewicht tödliche Dosis nach 4 Stunden bei 1 ccm, enthaltend 0,005 g Substanz, während unter den gleichen Umständen schadlos 0,0012 g Neosalvarsan tödlich sind<sup>16)</sup>. Dieses Giftigwerden von Lösungen, die in frischem Zustande nicht toxisch sind, liegt an dem wahrscheinlich intramolekularen Zerfall der Substanzen, und zwar bildet sich beim Salvarsan das Oxyaminophenylarsinoxid,  $\text{NH}_2(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{AsO}$ , das nach Ehrlich und Berthelot<sup>17)</sup> 20 mal giftiger ist als Salvarsan. Daß das Neosalvarsan etwa 4 mal so rasch eine derartige Umwandlung erleidet, muß mit dem Formaldehydsulf oxylatrest zusammenhängen, und das könnte auffällig erscheinen, denn alle Verbindungen der Sulfoxylsäure sind als starke Reduktionsmittel bekannt, während hier eine Oxydation der Arsenogruppe als Ursache des Giftigwerdens zu vermuten ist. Indessen ist zu berücksichtigen, daß für die Sulfoxylsäure zwei Formeln in Betracht kommen:



Aus dem Verhalten der Diformaldehydsulfoxylsäure<sup>18)</sup> gegen Jodlösung habe ich auf Formel II geschlossen, und danach tritt die Sulfoxylsäure in Parallele zum Wasserstoffsperoxyd,  $\text{H} - \text{O} - \text{O} - \text{H}$ , und kann darum ebenso wie dieser nicht nur reduzierend, sondern auch oxydierend wirken. Das gleiche gilt für den Methylen sulf oxylatrest  $-\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{S} \cdot \text{ONa}$ . Wenn man sich dieser Überlegung anschließt und die Möglichkeit einer oxydierenden Wirkung der Methylen sulfoxylatseitenkette auf die Arsenogruppe zugibt, so darf man das um so eher zur Erklärung der bei Neosalvarsanlösung beobachteten Erscheinung heranziehen, weil, wie ich im Verein mit E. H. Berland gefunden habe, das Neosalvarsan vielleicht zwei Methylen sulfoxylatreste enthält:



Diese neue Formel kann zwar nicht als sicher hingestellt werden, aber sie ist diskutierbar im Anschluß an Versuche von Binz und Holzapfel<sup>19)</sup>, wonach allgemein Aryliminomethylen sulfoxylate in saurer Lösung durch Mercaptane unter Abspaltung von Formaldehyd und Schwefel in Derivate des hypothetischen Hydrosulfamins,  $\text{NH}_2(\text{SH})$ , überführbar sind:



<sup>13)</sup> A. Binz und Th. Marx, Ber. 43, 2344 [1910].

<sup>14)</sup> Vgl. Binz, Ursprung und Entwicklung der chem. Industrie. Berlin 1910.

<sup>15)</sup> Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 43 u. 44. — Schlossberger, Fortschritte der Medizin 1920, Nr. 13 u. 15.

<sup>16)</sup> W. Kolle, Weitere Mitteilungen über Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 2.

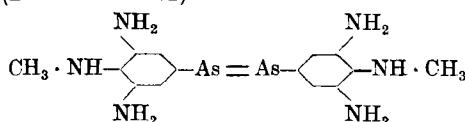
<sup>17)</sup> Ber. 45, 764 [1912].

<sup>18)</sup> Ber. 50, 1274 [1917].

<sup>19)</sup> Dissertation. Göttingen 1920.

Da jeweils der eintretende Mercaptorest die Stelle eines eliminierten Methylensulfoxylatrestes anzugeben scheint, so kann man daraus auf die Anzahl der vorhanden gewesenen Methylensulfoxylatreste schließen, was direkt nicht immer möglich ist. Prüft man in dieser Weise das Neosalvarsan, so erhält man Verbindungen, welche dem Reaktionsschema II entsprechen, woraus die Berechtigung der modifizierten Formel für das Neosalvarsan hervorgeht. Man kann sich die Methylensulfoxylatketten auch gleichmäßig auf die Aminogruppen verteilt denken. Die Angliederung an ein Stickstoffatom ist hier in Analogie zum Verhalten des Anilinomethylensulfoxylates gewählt worden, welches mit Mercaptanen Derivate  $C_6H_5N(SR)_2$  gibt.

Das Bestreben, an Stelle von solchen Salvarsanpräparaten, die wie Salvarsan und Neosalvarsan in Lösung nicht haltbar sind, andere zu finden, deren Lösungen beständig sind, röhrt nicht nur daher, daß es dem Arzt ein sicheres Arbeiten gestatten würde, wenn im Laufe von Stunden der Wert für die Dosis tolerata konstant bliebe. Es wäre vielmehr auch von großem Vorteil, wenn man an Stelle der festen Substanzen Dauerlösungen in den Handel bringen könnte. Denn so einfach es dem Chemiker erscheint, eine Substanz in Wasser zu lösen, so verwickelt ist das im Fall von solchen Präparaten, die zum intravenösen Einspritzen bestimmt sind. Hier droht Gefahr von Spuren chemischer oder biologischer Verunreinigungen, auf die der lebende Organismus scharf reagiert, von denen man sich aber beim chemischen Arbeiten für gewöhnlich nichts träumen läßt, und die analytisch unfaßbar sind. Aus diesem Grunde ist auch die Fabrikation der Salvarsanpräparate so schwierig, und darum ist der Preis mit Recht ein hoher, und ebenfalls mit Recht das Vertrauen in die deutsche, biologisch im Speyer-Haus kontrollierte Ware größer als das in die ausländischen Konkurrenzprodukte. Beim Lösen also muß ein Wasser verwendet werden, das an Reinheit etwa mit dem vergleichbar ist, das man durch Ausfrieren oder durch Destillieren aus Platingefäßern bereitet, wenn man bei physikochemischen Messungen ein absolut reines Medium haben will. Arzt oder Apotheker stellen solches Wasser durch zweimaliges Destillieren aus Quarzgefäßern her, und es wäre ein Fortschritt, wenn an Stelle dieses umständlichen Kleinbetriebes der Verkauf der fertigen Lösungen trüte. Von diesem Standpunkt aus sind zwei Präparate von Interesse. Das eine ist Bis-methylhexaminoarseno-benzol (D. R. P. 285 572)



das, wie Giems a gefunden hat<sup>20</sup>), sich als Carbaminat in Bicarbonat löst und in dieser Form Arsalylt genannt wird. Über die Zusammensetzung des anderen von Kolle als haltbar und chemotherapeutisch wirksam erkannten Präparates darf zur Zeit noch nichts ausgesagt werden. Es wird von den Höchster Farbwerken unter der Bezeichnung „Präparat Nr. 1495“ hergestellt; bei ihm ist der chemotherapeutische Index<sup>21</sup> (bei Kaninchen-syphilis), günstiger als der des Altsalvarsans, ohne daß das klinische Urteil einstweilen feststeht. Arsalylt zeigt nach Kolle einen weniger günstigen Index (1/5—1/6)<sup>21</sup>), während Giems a<sup>22</sup>) 1/12,7 fand. Beim Öffnen der evakuierten oder mit einem indifferenten Glas gefüllten Ampullen färbt es sich durch Oxydation, womit sich beim Konsumenten, zu Recht oder Unrecht, der Begriff vom Entstehen giftiger Produkte verbindet. Es gelang Giems a, diesen Nachteil durch Zusatz von Natriumsulfit zu beheben.

Somit ist also die Frage nach der Darstellung haltbarer Lösungen noch nicht abgeschlossen, aber sie ist in Fluß, und ein Komplex von Erfindungen, die ärztlich und für Deutschland auch volkswirtschaftlich bedeutsam sind, beginnt damit auszureifen. [A. 172.]

## Über Oberflächenspannungen auf dem Ölgebiete.

Von D. HOLDE und N. SINGALOWSKY,

(Vortrag, gehalten von D. Holde, auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker zu Hannover 1920, in der Fachgruppe für Mineralölchemie und verwandte Fächer.)

(Eingeg. am 13./9. 1920.)

Den Anlaß zu vorliegenden Untersuchungen geben Beschäftigungen mit verschiedenen Schmieröl-, Firnis- und Leinölersatzstoffen während des Krieges. Abgesehen von einem Hinweis Ubbelohde<sup>1)</sup> auf die Bedeutung der Oberflächenspannung und des Randwinkels für das Eindringungsvermögen der Öle in die engen Räume zwischen Lager und Achse usw. hatte man bisher die genannten Konstanten, für welche auch Ubbelohde selbst noch

<sup>20</sup>) Münch. med. Wochenschr. 1913, 1074. D. R. P. 291 317.  
Vgl. Karrer, Ber. 47, 2275 [1914].

<sup>21</sup>) Vgl. Kolle, Deutsche med. Wochensch. a. a. O.

<sup>22</sup>) Deutsche med. Wochenschrift 1918, Nr. 35, 1919, Nr. 4.

keine Bestimmungen angeführt hat, bei der technischen Prüfung der Schmieröle nicht herangezogen<sup>2)</sup> und sich neben der Prüfung auf Reinheit und sonstige Zusammensetzung, mit den üblichen Feststellungen der Zähigkeit, Kältepunkt, spez. Gew. usw. begnügt. Immer aber bestand die auch durch eine Reihe neuerer Arbeiten umstrittene Vermutung, daß die Zähigkeit allein nicht neben den chemischen Prüfungen für die mechanische Beurteilung der Öle ausschlaggebend sei. Würde sie allein den mechanischen Wirkungsgrad der Schmieröle — deren genügende chemische Indifferenz vorausgesetzt — kennzeichnen, so müßten ja die bekannten ölfreien Schmieröle, wie Melasselösungen, Zellstofflaugen, anorganische Salzlösungen usw., wenn man die Verdunstung des Wassers verhindert, genügende billige Schmiermittel darstellen. Aber alle diese Lösungen haben zu hohe Oberflächenspannung und Randwinkel im Vergleich zu den normalen Ölen, so daß sie nur als Notbehelf dienen können und große Aufmerksamkeit erfordern. Selbst die hochsiedenden Steinkohlenteeröle, sog. Anthrazenoöl, haben im Vergleich zu normalen Mineralschmierölen und fetten Ölen zu hohe Oberflächenspannung, d. h. sie bilden, auf Glas oder Metall ausgebrettet, sog. Pfützen, und es wurde daher von P. Eitner während des Krieges ein Patent angemeldet, durch Zusatz von Petrolpech die Oberflächenspannung dieser Öle zu verringern und ihre Benetzungsfähigkeit damit zu erhöhen. Trotzdem diese Sachlage an sich den eingeweihten Kreisen bekannt war, fehlte es an zahlenmäßigen Bestimmungen der Capillaritätskonstanten bei all diesen Ölen nahezu vollständig. Nur für Olivenöl, geschmolzenes Paraffin und Petroleum fanden sich einige Bestimmungen in der Literatur vor. Auch bei den Firnisersatzstoffen schien eine zahlenmäßige Orientierung erwünscht, da mir auffiel, daß alle synthetischen, meistens Kondensationsprodukte darstellenden Leinöl- und Leinölfirnisersatzstoffe sich nicht so gut wie die Naturstoffe auf Glas ausbreiteten und scharf abgegrenzte Ränder und Pfützen zu bilden geneigt waren. Es sind dies grundsätzliche, dem Verhalten der schweren Steinkohlenteeröle entsprechende Unterschiede, welche einer zahlenmäßigen Stütze bedurften, zumal sie auch technisch bei Verstreichen der Firnis von Bedeutung sein könnten. Diese qualitative Beobachtung wurde später durch die zahlenmäßige Bestimmung ebenso wie bei den Teerölen bestätigt.

Für die Ermittlung der Oberflächenspannung wurde von mir die besonders von J. Traube in vielen Abhandlungen seit nahezu 4 Jahrzehnten empfohlene alte stalagmometrische, für den Chemiker den Reiz größter Einfachheit bietende Methode und der einfache nicht gebogene Tropfenzähler von Traube (Lieferant C. Gerhardt, Bonn) benutzt<sup>3)</sup>. Allerdings hielt ich die von letzterem empfohlene bloße Auszählung der Tropfen eines gleichbleibenden Kugelvolumens der geraden Tropfröhre und der Benutzung dieser, für Flüssigkeiten verschiedener Oberflächenspannung verschiedenen Tropfenzähler als Vergleichsmittelstab im vorliegenden Falle für unzweckmäßig; ich erachtete die Wägung einer bestimmten Tropfenzahl, z. B. 20, wie ich dies bei einem Vortrag von Eschbaum in der Pharmazeutischen Gesellschaft gesehen hatte, im vorliegenden Falle für praktischer und berechnete für jede Probe die Oberflächenspannung in mg/mm aus dem Tropfengewicht  $g$  (Wasser) oder  $g_1$  (Öl) nach den Gleichungen  $g$  (Wasser) =  $2 \pi \alpha$  und  $g_1$  =  $2 \pi \alpha_1$ ;  $\alpha$  ist die bekannte Oberflächenspannung des Wassers 7,61,  $\alpha_1$  diejenige des Öls. Hieraus berechnet sich  $\alpha_1 = g_1 \cdot \frac{a}{g}$ ;  $\frac{a}{g}$  ist die Konstante  $K$ , welche für jedes Rohr durch Auswägung einer bestimmten Tropfenzahl (z. B. 20) von Wasser in der geraden Tropfröhre ermittelt wurde. Da nach Th. Lohnstein das Tropfengewicht nur dann ein richtiger Maßstab der Oberflächenspannung ist, wenn die Zeit der Bildung eines Tropfens bis zum Abfallen wenigstens 2 Sekunden beträgt, wurde dieser Anforderung dadurch Rechnung getragen, daß auf das Tropfröhrchen ein Gummischlauch mit einem empfindlichen Schraubentquetschhahn aufgesetzt und nur eine beschränkte Menge Luft beim Ablassen der Tropfen zugelassen wurde. Bei viscosen Flüssigkeiten war diese Maßnahme nicht nötig, weil die Tropfzeit auch unter gewöhnlichen Umständen der Lohnsteinschen Anforderung entsprach.

Die wissenschaftliche Zulässigkeit der Tropfengewichtsmethode für die Ermittlung von  $\alpha$  ist, besonders für viscose Flüssigkeiten, sehr umstritten. Obwohl Kohlrausch die Methode mit den Lohnsteinschen Korrekturen in sein bekanntes Handbuch aufgenommen hat, ist sie nach privaten an mich gelangten Mitteilungen namhafter Physiker für viscose Flüssigkeiten wie Schmieröle usw. wegen zahlreicher ganz unkontrollierbarer Fehlerquellen gänzlich unbrauchbar. Lenard selbst stellte an Proben, die ich ihm auf seinen Wunsch sandte, fest, daß auch die von ihm 1880

<sup>1)</sup> Petroleum 1911/12, S. 773.

<sup>2)</sup> S. a. Holde, Untersuchung der Kohlenwasserstofföle usw. 5. Aufl. S. 43 ff.

<sup>3)</sup> Ber. 17, 2294 [1884]; Liebigs Ann. 265, 27; Arch. f. d. ges. Physiol. 105, 541, 559 [1904]; s. a. F. Bottazzi bei C. Neuberg, Der Harn usw. Verlag v. J. Springer, Berlin. II. T. S. 1708.