

14. Oskar Baudisch: Über den Einfluß von Kernsubstitution auf innere Komplexsalze bildende Gruppen.

I. Mitteilung: Über Nitroso-arylhydroxylamine.

(Eingegangen am 1. Dezember 1915.)

Die inneren Metallkomplexsalze gewinnen in letzter Zeit immer größere Bedeutung, da sie nicht nur in rein chemischer und analytisch-chemischer Hinsicht eine Rolle spielen, sondern weil auch ihre eminente physiologische Bedeutung immer mehr durchdringt¹⁾.

Man kennt bereits eine große Reihe wohldefinierter chemischer Verbindungen, denen die Fähigkeit zukommt, mit Metallen oder Metallsalzen innere Komplexsalze zu bilden und man erkennt gewisse Gesetzmäßigkeiten, welche es erlauben, schon von vornherein aus der Konfiguration der Atome auf die Möglichkeit der Bildung solcher Salze zu schließen.

Nach A. Werner²⁾ sind innere Metallkomplexsalze konstitutionell durch Ringschlüsse charakterisiert.

Man weiß, daß ein und dieselbe zur inneren Komplexsalzbildung befähigte chemische Verbindung aus den verschiedensten Metallen bzw. Metallsalzen eine individuelle Auswahl trifft, was nach Werner der stärkeren oder schwächeren Nebenvaleenzbindung des Metalles zuzuschreiben ist.

Es tritt dieser auswählende Charakter einer zur inneren Komplexsalzbildung befähigten Gruppe gegenüber den verschiedenen Metallen deutlich hervor, doch kennt man bisher keine Gesetzmäßigkeit, ebenso besitzen die verschiedenen, zur inneren Komplexsalzbildung befähigten Gruppen verschiedenen selektiven Charakter gegenüber Metallen und Metallsalzen.

Man muß dabei auch immer in Betracht ziehen, daß es alle Übergänge von gewöhnlichen Salzen bis zu den ganz typischen inneren Komplexsalzen gibt.

Diese sind fast immer durch ganz abnorme Eigenschaften — die sich gewöhnlich in Farbe und Löslichkeit am markantesten äußern — ausgezeichnet, während bei vielen anderen inneren Metallkomplexsalzen nur die Leitfähigkeitsmessung Aufschluß über ihre Nebenvaleenzbindung gibt.

¹⁾ R. Willstätter und A. Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll. Verl. Springer, 1913.

²⁾ A. Werner, Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie. 3. Aufl. Braunschweig 1913. H. Ley, B. **40**, 705 [1907]. L. Tschugaeff, B. **40**, 1973 [1907].

Bisher ist meines Wissens noch nicht untersucht worden, wie weit man eine zur inneren Komplexsalzbildung befähigte Gruppe im Benzol- oder Naphthalinkern durch Kernsubstitution beeinflussen kann. Es ist dabei von besonderem Interesse herauszufinden, in welcher Art die individuelle Auswahl für gewisse Metalle durch Hinzutritt neuer Substituenten verändert werden kann.

Ferner ist es bedeutungsvoll, ob durch diese Änderungen auch das Molekülbindungs-Vermögen der inneren Komplexsalze in Mitleidenschaft gezogen wird.

Von diesen Gesichtspunkten aus wurde die Arbeit vor vier Jahren in Angriff genommen, und zum Studium dieser Frage wurden die Nitroso-arylhydroxylamine herangezogen¹⁾.

Der einfachste Vertreter dieser Gruppe ist das Nitroso-phenylhydroxylamin, welches fast gleichzeitig von A. Wohl²⁾ und E. Bamberger³⁾ entdeckt wurde.

Das Nitroso-phenylhydroxylamin bildet mit Eisen und Kupfer ganz charakteristische innere Komplexsalze⁴⁾, die sich sowohl durch ihre abnorme Farbe als auch durch die leichte Löslichkeit in organischen Solvenzien auszeichnen.

Ebenso verhalten sich auch noch die Metalle Titan und Zirkon, während alle anderen Metalle nur gewöhnliche Salze mit dieser chemischen Verbindung eingehen.

Hier muß ich aber gleich erwähnen, daß bei allen von uns dargestellten inneren Metallkomplexsalzen weder Leitfähigkeitsmessungen noch Messungen der Absorptionsspektren vorgenommen wurden. Die in dieser Arbeit als innere Komplexsalze bezeichneten Verbindungen zeichnen sich alle durch ihre abnorme Farbe und ihre Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus, sind also äußerlich sofort von gewöhnlichen organischen Metallsalzen zu unterscheiden.

Beim Nitroso-phenylhydroxylamin wurden diese Eigenschaften analytisch ausgenützt und diese Verbindung ist heute unter dem Namen »Cupferron«⁵⁾ ein wertvolles Reagens zur quantitativen Trennung

¹⁾ Diese Arbeiten wurden Ende Juli 1914 durch meine Einberufung unterbrochen. Da voraussichtlich an eine Fortsetzung der Arbeit noch lange nicht zu denken ist, veröffentliche ich schon heute die mit meinen Mitarbeitern erhaltenen Resultate.

²⁾ A. Wohl, B. 27, 1435 [1894].

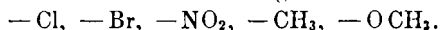
³⁾ E. Bamberger, B. 27, 1553 [1894].

⁴⁾ E. Bamberger und O. Baudisch, B. 42, 3568 [1909].

⁵⁾ Oskar Baudisch, Ch. Z. 33, 1298 [1909].

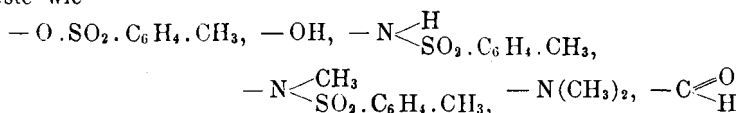
und Bestimmung von Eisen, Kupfer, Titan und Zirkon¹⁾ von fast allen anderen Metallen geworden.

Die Eigenschaft des Nitroso-phenylhydroxylamins, nur mit Eisen, Kupfer, Titan und Zirkon innere Komplexsalze zu geben, ändert sich nicht, wenn man in den Benzolkern folgende Seitenketten einführt:



Durch die Einführung saurer Gruppen in den Benzolkern werden die inneren Metallkomplexsalze nur noch beständiger, aber ein Einfluß auf die Nebenvaleanzbindung anderen Metallen gegenüber, ist wenigstens äußerlich, nicht bemerkbar.

Ganz anders werden jedoch die Verhältnisse, wenn man Seitenreste wie

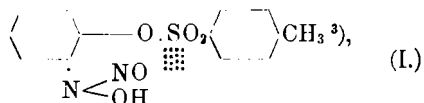


in den Benzolkern in *ortho*- oder *meta*-Stellung einführt²⁾.

Mit einem Schlage verändern sich die Eigenschaften der komplexbildenden Gruppe.

Während vorher nur die vier erwähnten Metalle typische innere Komplexsalze gaben, ist diese Eigenschaft nun auf fast alle anderen Metalle erweitert worden.

p-Toluolsulfonsäure-(*o*-[nitroso-hydroxylamino]-phenyl)-ester.



gibt mit fast allen Metallen typische innere Komplexsalze, die sich durch leichte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und durch abnorme Farbe auszeichnen.

Es wurden von dieser Verbindung die Salze der Metalle:

Fe, Cu, Ni, Co, Cr, Mn, Ur, Pb, Cd, Hg, Bi, Al, Ce, La und Th dargestellt und analysiert⁴⁾.

¹⁾ Die Erweiterung auf Titan und Zirkon ist von W. M. Thornton in mehreren Arbeiten dargelegt worden.

²⁾ Über den Einfluß der *ortho*-, *meta*- oder *para*-Stellung der Substituenten zu der komplexbildenden Gruppe soll später genau berichtet werden. Aus den bisherigen Versuchen steht heute schon fest, daß dieser Einfluß von der *ortho*- über die *meta*- zur *para*-Stellung immer schwächer wird.

³⁾ Die Punkte, welche Restaffinitäten anzeigen sollen, sind in allen Formelbildern nur rein schematisch angedeutet worden.

⁴⁾ Siehe die folgende Abhandlung von O. Baudisch, H. Gürewitsch und S. Rothschild.

Der *o*-Toluolsulfonsäure-(*o*-[nitroso-hydroxylamino]-phenyl)-ester gleicht in seinen Eigenschaften dem *para*-Salz.

Bisher wurden die Salze folgender Metalle genau untersucht und analysiert:

Cu, Co, Ni, Pb, Mg, Pr, Nd, La, Th, Y und Er¹⁾.

Wir suchten nach einer Erklärung, warum die eingetretene Seitenkette eine derartige auffallende Wirkung ausübt.

Auf den ersten Blick glaubten wir, daß das Schwefelatom dafür verantwortlich zu machen sei. Um das zu prüfen, wurde an Stelle des Toluolsulfuryl-Restes der Wasserstoff der Hydroxylgruppe methyliert. In der Tat verhielt sich eine Methoxylgruppe ganz anders, denn das *o*-Methoxy-nitroso-phenylhydroxylamin zeigte nur wenig Unterschied von der Stammverbindung, dem Nitroso-phenylhydroxylamin; die komplexbildende Kraft ist zwar etwas verstärkt worden, und es sind noch Versuche im Gange, welche diese Verhältnisse genauer prüfen werden.

Auf jeden Fall ist der Unterschied zwischen *o*- oder *p*-Toluolsulfonsäure-(*o*-[nitroso-hydroxylamino]-phenyl)-ester und *o*-Methoxy-nitroso-phenylhydroxylamin bezüglich der Bildung innerer Komplexsalze außerordentlich groß.

Wird im Methoxy-nitroso-phenylhydroxylamin die Methylgruppe durch Wasserstoff ersetzt, so ist diese Verbindung jedoch wieder befähigt, mit fast allen Metallen typische innere Komplexsalze zu bilden.

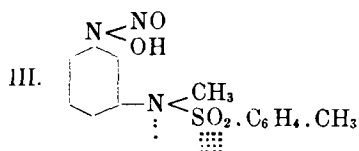
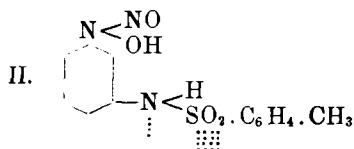
Daraus ersieht man, daß auch in Abwesenheit von Schwefel diese Verbindung die auffallende Eigenschaft, mit fast allen Metallen innere Komplexsalze zu bilden, beibehält. Es ist darum nabeliegend, den Sauerstoff in der —OH-Gruppe mit seinen Restaffinitäten dafür verantwortlich zu machen.

In der —OCH₃-Gruppe kann natürlich der beladene Sauerstoff nur noch wenig Affinitäten abgeben, wodurch die geringe Wirksamkeit der Methoxylgruppe seine Erklärung fände. Dagegen kommen im Toluolsulfonsäure-ester zwei doppelt verbundene Sauerstoffe in Betracht, welche erhebliche Mengen von Restaffinitäten zur Verfügung stellen können.

Um diese neue Erklärung besser zu stützen, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

¹⁾ Siehe die folgende Abhandlung von O. Baudisch, A. E. Pistor und B. Silberblatt.

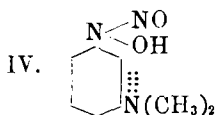
p-Toluolsulfonyl-*m*-amino-nitroso-phenylhydroxylamin (II) und *p*-Toluolsulfonyl-*N*-methyl-*m*-amino-nitroso-phenylhydroxylamin (III),



In diesen Verbindungen ist die Toluolsulfogruppe in der *meta*-Stellung und außerdem in einer Aminogruppe.

Trotzdem geben diese Verbindungen mit fast allen Metallen innere Komplexsalze, die in Löslichkeit und Farbe und sonstigen Eigenschaften den Salzen des *p*- oder *o*-Toluolsulfonsäure-(*o*-[nitrosohydroxylamino]-phenyl)-esters außerordentlich gleichen.

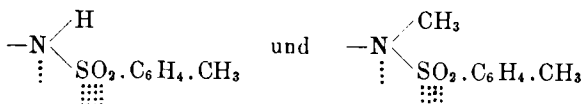
Wird jedoch im *p*-Toluolsulfonyl-*N*-methyl-*m*-amino-nitroso-phenylhydroxylamin (III) der Toluolsulfonylrest durch Methyl ersetzt, wodurch *m*-Dimethylamino-nitroso-phenylhydroxylamin daraus entsteht:



also eine verhältnismäßig geringe Änderung gegenüber der vorhergehenden vorgenommen, so sind die daraus gebildeten inneren Komplexsalze von einigen früher beschriebenen verschieden.

Während z. B. die Kupfersalze aller früher erwähnten Nitroso-arylhydroxylamine grau oder graublau gefärbt sind, ist das *m*-Dimethylamino-nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer zeisiggrün gefärbt. Auch hier erhalten wir mit fast allen Metallen typische innere Komplexsalze¹⁾ und man kann in diesen Verbindungen nur das Stickstoffatom mit seinen Restaffinitäten dafür verantwortlich machen.

In den Seitengruppen



ist der Stickstoff schwer beladen und wird wenig freie Affinitäten mehr besitzen, außerdem macht sich aber in den Komplexsalzen mit dieser Seitengruppe wieder der doppelt gebundene Sauerstoff bemerkbar.

¹⁾ Siehe die folgende Abhandlung von Oskar Baudisch und Hermann Rom.

Diesen finden wir auch im *o*-Aldehydo-nitroso-phenylhydroxylamin, jener Verbindung, welche zuerst von Bamberger und Lublin¹⁾ dargestellt wurde. Ich habe später in diesen Berichten²⁾ eine einfache Darstellungsmethode dieses interessanten Körpers beschrieben.

Nach den Untersuchungen von Bamberger und Lublin gibt der Aldehyd nur mit Cu, Fe, Co, Ni und Pb innere Komplexsalze. Auch dieses Kupfersalz ist graublau gefärbt.

Auf Grund unserer Untersuchungen kann man schon heute den Schluß ziehen, daß es durch vielfache Variation der Seitenketten schließlich gelingen wird, den individuell auswählenden Charakter der inneren Metallkomplexsalze bildenden Gruppen nach bestimmten Gesetzen zu beeinflussen.

Das Studium dieser Frage dürfte für die analytische Chemie einmal gute Früchte zeitigen.

Durch den Eintritt von Substituenten in den Benzolkern wird aber auch das Molekülbindungsvermögen der hier beschriebenen inneren Komplexsalze beeinflußt.

Fast alle inneren Komplexsalze haben noch Restaffinitäten zur Verfügung, mittels welcher sie imstande sind, neue Moleküle (Säuren, Basen, neutrale Salze oder auch Gase) zu binden.

So gibt z. B. das Nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer, in Xylol gelöst, mit Salzsäuregas ein grasgrünes Komplexsalz. Beim Liegen an der Luft oder beim Befeuchten mit Wasser spaltet sich die Salzsäure langsam ab, und das ursprüngliche Kupfersalz wird zurückgewonnen.

Wie bisher aus Reagensglas-Versuchen ersehen wurde, werden auch Basen, neutrale Salze und auch Gase an die inneren Komplexsalze der Nitroso-arylhydroxylamine gebunden, und zwar variiert das Bindungsvermögen sowohl mit der Metallnatur als auch mit dem Eintritt und der Variation der Seitenketten.

Das Studium dieser Frage soll später wieder in Angriff genommen werden, weil diese Verhältnisse, auf die physiologische Chemie übertragen, von großem Werte sein können.

In der Immuno-Chemie spielen die spezifisch wirkenden Rezeptoren der Zelle und die dazu angepaßten haptophoren Gruppen des Antigens eine große Rolle. Durch das Hinzukommen einer zymophoren Gruppe werden die Rezeptoren zweiter Ordnung geschaffen.

Übertragen wir diese Verhältnisse auf die inneren Komplexsalze, so sehen wir, wie die spezifisch wirkende, komplexbildende Gruppe nur dazu angepaßte Metalle oder Metallsalze bindet.

¹⁾ B. 42, 1689 [1909].

²⁾ B. 45, 3429 [1912].

Durch das Hinzukommen von Seitenketten wird diese Eigenschaft beeinflusst, ähnlich wie nach der Ehrlichschen Seitenketten-Theorie, die Funktionsgruppe erst durch avide Seitenketten wirksam wird.

Mit dieser Beeinflussung steht aber außerdem das Molekül-Additionsvermögen in engem Zusammenhang, was ich wiederum mit der zymophoren Gruppe Ehrlichs in Parallele stellen möchte. Die Addition von Neutralsalzen spielt aber in der Immuno-Chemie, speziell bei den Erscheinungen der Agglutination¹⁾, Präcipitation und der Hämolyse, nach meiner Ansicht eine hervorragende Rolle. Die innere Komplexsalze bildenden Gruppen müssen jedoch höchstwahrscheinlich zuerst die Brücke von der chemischen Verbindung zu der lebenden organischen Substanz schlagen, damit eine physiologische Wirkung zustande kommt.

Diese Verhältnisse weiter auszuspinnen, wäre verfrüht, die hier gegebenen Andeutungen sollten nur ein Hinweis sein, wie bedeutungsvoll auch in diesem Kapitel der physiologischen Chemie die inneren Komplexsalze sein dürften.

Es ist schon von vielen hervorragenden Forschern²⁾ auf anderen Gebieten der physiologischen Chemie auf die große Bedeutung der inneren Metallkomplexsalze des öfteren hingewiesen worden.

Die Arbeit war bereits in der vorliegenden Form geschrieben, als ich durch eine zufällige Privatmitteilung von Hrn. Prof. Dr. Unna erfuhr, daß seine ausführlichen Untersuchungen zur Heilung der Psoriasis mit verschiedenen Oxy-anthracen-, Oxy-anthranol- und Oxy-anthrachinon-Derivaten zu dem interessanten Ergebnis geführt hätten, daß nur mit jenen Oxy-anthranol-Verbindungen, in welchen die OH-Gruppen in *peri*-Stellung zu der Carbonylgruppe stehen, ein außerordentlich starker antipsoriatischer Effekt erzielt wurde. Ferner machte Hr. Prof. Unna die bemerkenswerte Beobachtung, daß dieser Effekt durch Substituenten in den beiden Benzolkernen beeinflusst wird.

Außerdem wurde in seinem Laboratorium festgestellt, daß die chemischen Reduktionswirkungen der verschiedenen Oxy-anthranole mit dem antipsoriatischen Effekt in keinem Zusammenhang stehen.

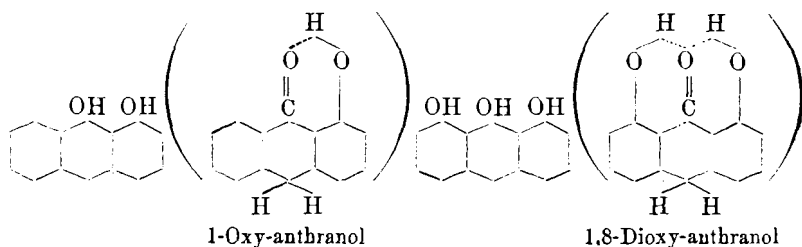
Herr Prof. Unna richtet an mich die Frage, ob wohl diese auffallend verschiedene physiologische Wirkung der 1- und 1.8-Oxy-anthracene von allen anderen Oxy-anthranol-Derivaten mit anderen bekannten chemischen Wirkungen dieser Verbindungen in Zusammenhang gebracht werden könnten.

¹⁾ Bakterien binden zwar in salzfreien Medien die Agglutinine, erzeugen aber keine Agglutination.

²⁾ R. Willstätter, A. Werner, P. Pfeiffer, F. Ephraim u. a.

Diese Frage konnte nun an Hand der schönen Pfeifferschen Untersuchungen über die Farblacke¹⁾ vollkommen im Sinne der inneren Komplexsalzbildung beantwortet werden.

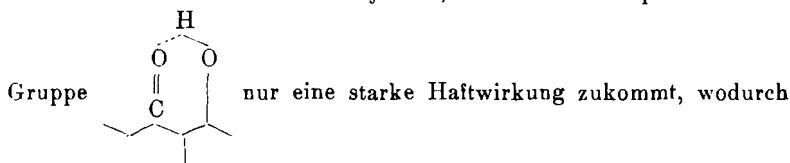
Nach P. Pfeiffer sind nur die zu den Carbonylen *orthoständigen* Hydroxyle für die Komplexsalzbildung maßgebend, wie auch nach den Unnaschen experimentellen Untersuchungen nur die beiden Verbindungen der Formel:



eine auffallend starke antipsoriatische Wirkung besitzen.

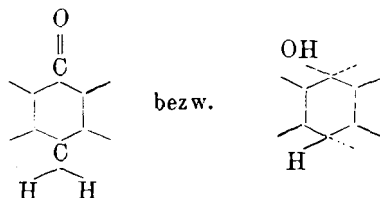
Es kann heute noch nicht entschieden werden, in welchem Sinne der antipsoriatische Effekt durch die notwendige anwesende Komplexsalze bildende Gruppe im Anthracen-Molekül gedeutet werden soll, immerhin ist die Bildung von inneren Komplexsalzen des Eisens und Alkalis in der Haut und ein damit zusammenhängender physiologischer Effekt nicht ausgeschlossen.

Wahrscheinlicher ist es jedoch, daß der komplexbildenden



erst eine physiologische Wirkung eingeleitet wird. Ich habe schon früher die inner-komplexbildenden Gruppen mit den aviden Seitenketten der Ehrlichschen Theorie in eine Parallele gebracht.

Die Funktionsgruppe ist dagegen in den Unnaschen Körpern höchstwahrscheinlich die folgende Atomgruppierung:



¹⁾ A. 398, 137.

welche im Organismus eine Oxydation über das Oxanthrol zum Anthrachinon erleiden dürfte. Im Unnaschen Laboratorium sind Versuche im Gange, welche die Wirkung der Funktionsgruppe klarlegen werden.

Ähnliche Verhältnisse fallen uns beim Salvarsan auf.

Auch hier ist von den vielen aromatischen Arsenpräparaten nur jenes, welches die außerordentlich stark zu innerer Komplexsalzbildung befähigte Gruppe ($-\text{NH}_2$ in *ortho*-Stellung zu $-\text{OH}$) enthält, zu ganz besonders intensiver physiologischer Wirkung auf Kleinlebewesen prädestiniert.

Die Funktionsgruppe im Salvarsan, das reduzierte Arsen ($-\text{As}=\text{}$), gelangt also erst durch die im Kern befindliche innere komplexsalzbildende Gruppe zu besonders intensiver physiologischer Wirkung¹⁾.

Die Verfolgung dieser Ideen, die durch die Arbeiten Unnas über die antipsoriatische Wirkung der verschiedenen Anthracenderivate ins Rollen kamen, ist von Unna, F. Klaus und mir bereits aufgenommen.

Wird die Wichtigkeit der komplexbildenden und innerkomplexbildenden Gruppen noch für viele andere physiologische Prozesse experimentell erbracht, so öffnet sich mit einem Schlage ein neues Feld, und viele biologische Versuche, die sonst nur am lebenden Organismus erprobt werden konnten, werden sich vielleicht durch chemische Spekulation und anschließende rein chemische Versuche mit Metallen und Metallsalzen durchführen lassen.

Zürich, Chemisches Universitätslaboratorium.

5. Oskar Baudisch, H. Gurewitsch und S. Rothschild: Über innere Metallkomplexsalze des *p*-Toluolsulfonsäure-(*o*-[nitroso-hydroxylamino]-phenyl)-esters.

II. Mitteilung über Nitroso-arylhydroxylamine.

(Eingegangen am 1. Dezember 1915.)

Das Ammoniumsalz des *p*-Toluolsulfonsäure-(*o*-[nitroso-hydroxylamino]-phenyl)-esters wurde schon früher von Baudisch und Karzeff²⁾ beschrieben. Es dient zur Darstellung in der im Folgenden beschriebenen Salze als Ausgangsmaterial.

¹⁾ Siehe die Arbeit von P. Ehrlich und P. Karrer über »Arseno-Metallverbindungen«, B. 48, 1634 [1915].

²⁾ B. 45, 1164 (1912).