

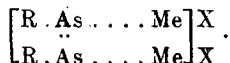
258. P. Karrer:

Die Konstitution der Arseno-metallverbindungen.

(Eingegangen am 3. November 1919.)

In Gemeinschaft mit P. Ehrlich habe ich vor einigen Jahren komplexe Arseno-metallverbindungen beschrieben¹⁾, von denen in der Folgezeit besonders das sogen. »Kupfer-Salvarsan« und das »Silber-Salvarsan« wegen ihrer vorzüglichen therapeutischen Eigenschaften zu größerer Bedeutung gelangt sind.

In jener eben erwähnten Arbeit hatte ich den Nachweis erbracht, daß in den Arseno-metallverbindungen die Metalle komplex gebunden sind, und daß von einem Molekül Diamino-dioxy-arsenobenzol im Maximum 2 Mol. Metallsalz addiert werden. Die Konstitution dieser Komplexsalze wurde so aufgefaßt, daß das Metall direkt an den Arsenatomen verankert wäre, entsprechend dem allgemeinen Schema:



Vor einiger Zeit²⁾ hat nun W. Kolle in einer Abhandlung über Arsenverbindungen aus Gründen, die mir unbekannt sind und auch aus jener Arbeit nicht hervorgehen, bemerkt, es sei noch näher zu untersuchen, ob im Silber-Salvarsan-natrium möglicherweise das Silber teilweise in kolloidaler Form gebunden vorliege. Nach Arbeiten von A. Binz, H. Bauer und A. Hallstein³⁾ einerseits und H. Bauer⁴⁾ andererseits ist der komplexe Charakter der Salvarsan-Metallsalze neuerdings bestätigt worden. Kolloidales Silber ist somit im Silber-Salvarsan-natrium tatsächlich nicht vorhanden. Ich hätte auch kaum eine Veranlassung, auf die Arseno-metallverbindungen zurückzukommen, wenn nicht in der Arbeit von Binz, Bauer und Hallstein einige andere Fragen aufgeworfen würden, die einer Beantwortung bedürfen.

Die genannten Autoren vertreten die Ansicht, die Bindung des Metalls in den Arseno-metallkomplexsalzen erfolge nicht durch die Arsenatome, sondern durch die salzbildenden Amino- und Hydroxylgruppen. Ihre Ansicht stützt sich darauf, daß in Wasser aufgeschlammtes Arsenobenzol Metallsalze nicht addiert, und zweitens, daß beim Tetrabrom-arsenophenol »analysierbare Niederschläge nur auf Zusatz eines solchen Überschusses von Silbersalz« erhalten

¹⁾ B. 48, 1634 [1915]. ²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 1177.

³⁾ Arbeiten aus d. Inst. f. experim. Therapie u. d. Georg-Speyer-Haus 1919, 25, 45. ⁴⁾ B. 48, 1634 [1915].

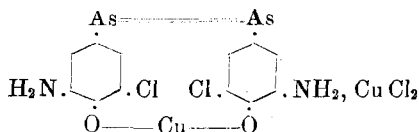
werden konnten, daß dabei Oxydation zur Dibromphenol-arsinsäure eintrat.

Was den ersten Versuch anbetrifft, so erscheint es mir sehr natürlich, daß das in Wasser vollkommen unlösliche Arsenobenzol Metallsalze nicht aufnehmen wird, dies um so weniger, als die event. entstehenden Additionsverbindungen sich wohl noch durch größere Unlöslichkeit auszeichnen müßten.

Der zweite Versuch ist noch weniger beweisend. Ich habe schon in der oben zitierten ersten Arbeit¹⁾ gezeigt, daß durch Überschuß von Metallsalzen die Arsenoverbindungen zu den Arsinsäuren oxydiert werden. Da Binz, Bauer und Hallstein ausdrücklich betonen, daß sie einen solchen Überschuß angewandt haben, so war das Auftreten der Dibromphenol-arsinsäure zu erwarten. Damit ist aber nicht gesagt, daß nicht vor Zugabe des überschüssigen Metallsalzes eine Arseno-metallverbindung in der Lösung vorhanden war. Die Nichtfällbarkeit spricht nicht gegen die Anwesenheit des Körpers.

Dem gegenüber weise ich erneut darauf hin, daß bei der Reduktion von Phenyl-arsinsäure und Kupferchlorid mit unterphosphoriger Säure eine rötbraune Verbindung sich bildet, die der Entstehung und den Eigenschaften nach eine Arsenoverbindung sein muß, und die komplex gebundenes Kupfer enthält. Schon diese Beobachtung allein dürfte genügen, meine Ansicht zu stützen, wonach die Bindung des Metalls am Arsen erfolgt. Ich habe aber auch gezeigt, daß andere Arsenoverbindungen, wie Arseno-phenylglycin, Neo-salvarsan, Diamino-arsenobenzol, Arseno-metallkomplexsalze bilden können²⁾.

Stellen wir uns übrigens die Frage, wo die Metallatome in den Salvarsan-Metallkomplexsalzen verankert sein könnten, wenn dies nicht am Arsen wäre, so bleibt wohl keine andere Annahme übrig, als die, daß das Metall den Wasserstoff der Phenol-Gruppe substituiert. Binz, Bauer und Hallstein stellen auch in der Tat Formeln der folgenden Art zur Diskussion:



Die Frage, ob die Hydroxyl- und Aminogruppe des Salvarsans das Metall solchermaßen binden, habe ich schon in der Publikation

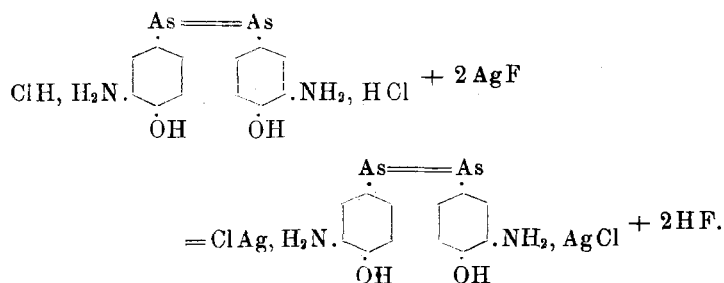
¹⁾ B. 48, 1634 [1915].

²⁾ D. R.-P. 270257 und 270258.

mit P. Ehrlich erwogen. Ich muß eine solche Möglichkeit heute noch entschiedener ausschließen, als damals. Körper dieser Art könnten, ähnlich wie Metallbeizen, in Alkali nicht löslich sein, ohne daß das Metall als Hydroxyd resp. Oxyd abgespalten würde. Nun hat ja aber H. Bauer selbst neuestens gezeigt, daß das Silber-Salvarsan-natrium ein einheitlicher Körper ist, der das Silber in komplexer Bindung und nicht als mechanisch beigemengtes Kolloid enthält. Wie diese Tatsache mit Formeln der oben gegebenen Art zu vereinen wäre, ist mir nicht klar.

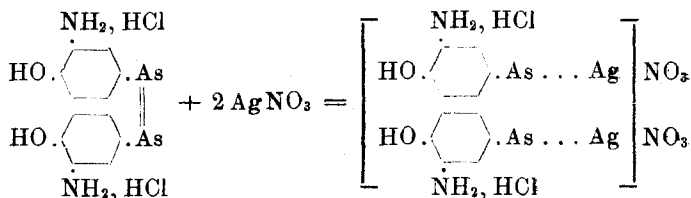
Ich glaube nicht, daß die von mir aufgestellte Formulierung der Arseno-metallkomplexsalze einer Änderung bedarf. Sie gibt einen Rahmen, in welchem alle Eigenschaften der Arseno-metallkomplexsalze ungezwungen Platz finden und sich zu einem harmonischen Bild vereinigen. Die Arseno-metallkomplexsalze ordnen sich nach dieser Formulierung ein in die große Klasse komplexer Verbindungen mit negativen Zentralatomen, denen A. Werner in den »Neueren Anschauungen in der anorganischen Chemie« ein besonderes Kapitel gewidmet hat¹⁾. Unter Zugrundelegung dieser Formulierung wird die Alkalilöslichkeit der Metall-salvarsane verständlich. Sie werden sich lösen können dank der freien Phenolgruppen.

Binz, Bauer und Hallstein haben gezeigt, daß in wäßriger Lösung unter den von ihnen gewählten Bedingungen das Silbersalz mit dem Salvarsan derart reagiert, daß, wie sie sich ausdrücken, der Wasserstoff der Salzsäure durch das Silber substituiert wird. Sie formulieren die Reaktion folgendermaßen:



Ich hatte seinerzeit gefunden, daß in methylalkoholischer Lösung bei Vereinigung stöchiometrischer Mengen Salvarsan und Silbernitrat und Fällen mit Äther Addition des Silbernitrats erfolgt:

¹⁾ 3. Aufl., S. 300.



Ich hatte damals schon bemerkt, daß die Ätherfällung eine Methode ist, die nicht für Reinheit der Präparate garantiert, da auch Verunreinigungen usw. niedergeschlagen werden können. Ob Addition oder Substitution erfolgt, erlaubt die Methode indessen ganz unzweideutig zu entscheiden. Denn wäre letzteres der Fall, so müßte Salpetersäure frei werden, die bei der Äther-Fällung selbstverständlich nicht niedergeschlagen würde. Ich habe nun neuerdings ein solches Präparat dargestellt (Vereinigung konzentrierter methylalkoholischer Lösungen von Salvarsan und Silbernitrat und Ausfällung mit Äther) und habe mich neuerdings überzeugt, daß man bei dieser Arbeitsweise ein Additionsprodukt, kein Substitutionsprodukt erhält.

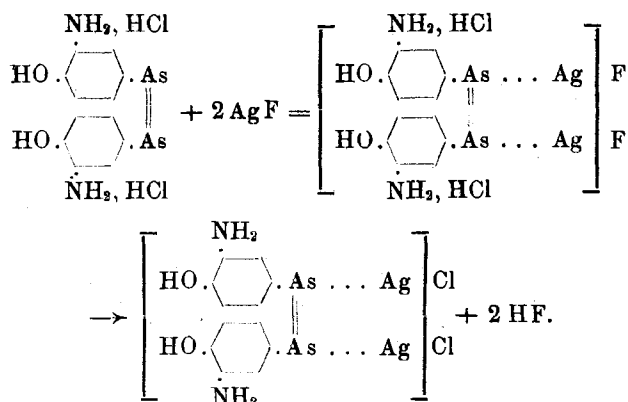
$$\text{Ag} = 25.4 \%, \text{N} = 5.9 \%, \text{As} = 15.3 \%$$

$$\text{Ag} : \text{N} : \text{As} = 0.23 : 0.43 : 0.20.$$

Bei der Formulierung der Arseno-metallkomplexsalze, wie ich sie vorschlage, erscheint es übrigens m. E. ziemlich belanglos, ob im Komplex die Aminogruppen noch durch Säurereste abgesättigt sind oder nicht. Irgend ein prinzipiell neues Moment tritt dadurch nicht auf. Es hängt eben offenbar von der Arbeitsweise ab, ob der Komplex noch die Säurereste halten kann oder nicht.

Ein prinzipielles Bedenken trage ich aber gegen die Formulierung, die Binz, Bauer und Hallstein ihrem »Substitutionsprozeß« geben.

Daß der Wasserstoff einer Säure, welche mit einem Amin zum Ammoniumsalz vereinigt ist, bei Einwirkung von Metallsalzen durch Metall substituiert würde, wäre ohne Analogie. Wenn man sich die Eigenschaften einfacherer Ammoniumsalze vor Augen hält, so wird die Unwahrscheinlichkeit eines solchen Umsatzes deutlich. Meine Komplexsalz-Formel der Arseno-metallverbindungen macht dagegen den von Binz, Bauer und Hallstein beobachteten Umsatz leicht verständlich. Darnach lagert sich das Silberfluorid, Silbernitrat usw. primär an das Komplexsalz an; nachher findet zwischen dem ionogenen Fluor- resp. Nitrattrest und dem vorhandenen Chlorwasserstoff, jedenfalls weil das Chlorid schwerer löslich ist, Umsatz statt, wie es folgende Formeln veranschaulichen:

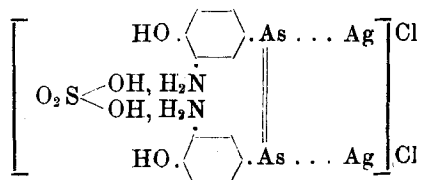


Endlich möchte ich noch auf eine andere bemerkenswerte Beobachtung hinweisen: Wird das oben erwähnte Additionsprodukt von Silbernitrat an Salvarsan in Wasser gelöst und diese Lösung mit Schwefelsäure versetzt, so fällt ein unlösliches Sulfat aus. Das Silber-Salvarsan verhält sich also hierbei ganz analog wie die anderen amino-substituierten Arsenverbindungen, die alle durch schwer lösliche Sulfate charakterisiert sind. Das ausgefällte Sulfat des Silber-Salvarsans enthält aber nicht allein Schwefelsäure, sondern außerdem noch Chlor. Wir fanden einmal:

$$\text{Cl} = 9.14 \% \quad \text{S} = 3.97 \%$$

$$\text{Cl}:\text{S} = 2.0:1.0.$$

Daraus geht somit hervor, daß in einem Molekül Silber-Salvarsan-sulfat zwei Chloratome und 1 Mol. Schwefelsäure enthalten sind. Letztere dient ohne Zweifel zur Neutralisierung der Aminogruppen, da es ja ein Charakteristikum der Amino-arsenverbindungen ist, unlösliche Sulfate zu bilden. Die beiden Chloratome werden dann wohl dazu dienen, den ganzen basischen Komplex abzusättigen, wie dies durch folgende Formel dargestellt wird:



H. Bauer hat neulich in einer schönen Abhandlung »Kolloid-chemische Studien in der Salvarsan-Reihe«¹⁾ durch Diffusionsversuche

¹⁾ Arbeiten aus d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg-Speyer-Haus 1919, 45.

Zürich, Chemisches Laboratorium der Universität.

» 52, 10, S. 1982, 20 mm v. o. lies: »Au 37.23, Cl 27.75«
statt: »Au 37.44, Cl 26.93«.

