

**54. A. Binz, H. Bauer, A. Hallstein:**  
**Zur Kenntnis des Silber-Salvarsans.**

[Aus der Chem. Abteilung des Georg Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]  
 (Eingegangen am 12. Januar 1920.)

Von den von Ehrlich zuerst beobachteten Einwirkungsprodukten von Metallsalzen auf Salvarsan (Dichlorhydrat des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsenobenzols) wird das von Ehrlich und Karrer hergestellte Silber-Salvarsan<sup>1)</sup> als Natriumsalz im großen gewonnen<sup>1)</sup>, nachdem seine biologische Bedeutung durch P. Ehrlichs und W. Kolles<sup>2)</sup> Arbeiten erkannt worden ist. Kolle fand beim Tierversuch:

Heilende Dosis g pro kg Tier	Verschwinden der Spirochaeten nach 72 Stunden
Salvarsan . . 0.01	nach 72 Stunden
Silber-Salvarsan 0.004	» 24 »

Demnach übertrifft das Silber-Salvarsan das Salvarsan um mehr als das Doppelte. Das gleiche hat sich seither bei vielfacher klinischer Erprobung ergeben. Es ist das praktisch deshalb von besonderer Bedeutung, weil Salvarsan rund 34 % Arsen enthält, Silber-Salvarsan dagegen nur etwa 22.4 %, neben Silber. Also die teilweise Ersetzung eines dem Körper feindlichen Elementes durch ein viel harmloseres und trotzdem eine gesteigerte Wirkung auf die Parasiten. Das wird erklärlich durch die von Kolle gefundene Tatsache, daß Silber als kolloides Metall und in Form anorganischer Salze die Kaninchen-Syphilis therapeutisch beeinflußt, also ein Antisyphiliticum ist.

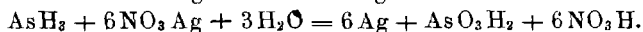
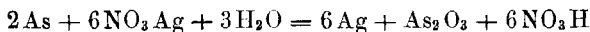
Das Studium des Silber-Salvarsans führt zu einer vierfachen Fragestellung:

1. Findet bei der Darstellung des Silber-Salvarsans durch Vereinigung einer Lösung von Silbernitrat mit einer solchen von salzsaurem Diamino-dioxy-arsenobenzol eine Oxydation des letzteren statt? Es erscheint das deshalb als möglich, weil folgende Reaktionen bekannt sind<sup>3)</sup>:

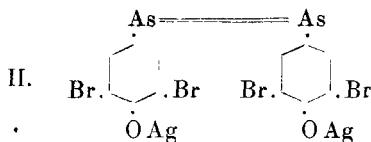
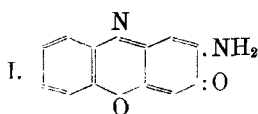
<sup>1)</sup> Ehrlich und Karrer, -B. 48, 164 [1915]. Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning, D. R. P. 270253 1912].

<sup>2)</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43/44; s. ferner die zusammenfassende Darstellung in dem soeben in 5. Aufl. erschienenen Lehrbuch von Kolle und Hetsch: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten, II, 913 (Berlin und Wien, 1919).

<sup>3)</sup> Nach J. B. Senderens und nach Lassaigue, s. Gmelin-Kraut. Handb. d. anorgan. Chemie, 7. Aufl., 5. Abt. 2, S. 65 [1914].



Da nun das Salvarsan bekanntlich derartig leicht oxydiert wird, daß es schon beim Aufbewahren an der Luft zum Teil in [Amino-oxy-phenyl]-arsinoxyd und bei weiterer Oxydation in [Amino-oxy-phenyl]-arsinsäure übergeht<sup>1)</sup>, so ist es denkbar, daß es auch dem Silbernitrat gegenüber ebenso wie Arsen und Arsenwasserstoff als Reduktionsmittel wirkt. Hierauf scheint vor allem auch die Farbe des Silber-Salvarsans zu deuten, denn sie gleicht der des kolloiden, durch Reduktion ausgeschiedenen Silbers. Ein weiterer Grund für die Möglichkeit einer Oxydation des Salvarsans besteht darin, daß sein Molekül außer der Arsenogruppe noch eine zweite Stelle enthält, die leicht angreifbar sein könnte, nämlich die *ortho*-ständigen Substituenten, denn das dem Salvarsan strukturell ähnliche *o*-Amino-phenol gibt bekanntlich<sup>2)</sup> schon durch gelinde Oxydation unter Zusammentritt zweier Ringsysteme und Neubildung eines dritten eine tiefgefärbte Substanz der Formel I. Auch entsteht durch Einwirkung von Ka-



liumbichromat auf Amino-phenol-Chlorhydrat in der Kälte, also unter Umständen, die der Einwirkung von Silbernitrat auf Diamino-dioxy-arsenobenzol-Dichlorhydrat vergleichbar sind, ein brauner Farbstoff<sup>3)</sup>, der äußerlich dem Silber-Salvarsan ähnelt. Es scheint also dadurch neben der Möglichkeit des Auftretens von kolloidem Silber eine zweite Ursache gegeben, weshalb beim Vermischen von Salvarsan- und Silbersalz-Lösung eine Reaktion unter Farbänderung eintritt, und demnach könnte im Silber-Salvarsan eine Mischung von kolloidalem Silber mit Oxydationsprodukten des Diamino-dioxy-arsenobenzols vorliegen, um so mehr, als nach der Zugabe vom Silbersalz zum Salvarsan eine solche von Natronlauge erfolgt und hierbei nicht nur eine Absättigung der Phenol-Gruppen zu erfolgen braucht, sondern auch Silberoxyd abgespalten werden und dadurch erst recht Oxydation eintreten könnte. Daß tatsächlich eine derartige Reaktionsfolge in der Arsenobenzol-Reihe möglich ist, konnten wir am 3.5.3'.5'-Tetrabrom-arsenophenol-Natrium feststellen, welches mit Silbernitrat zunächst ein Disilbersalz (II) und dann bei Zugabe von Natronlauge schon in

<sup>1)</sup> Ehrlich und Bertheim, B 45, 756 [1912].

<sup>2)</sup> Zincke und Hebebrand, A. 226, 61 [1884].

<sup>3)</sup> A.-G. f. Anilinfabr., D. R.-P. 59964 [1890].

der Kälte eine tiefbraune Lösung von kolloidem Silber und, unter Abspaltung des Arsens von den Kernen, wie es auch in anderen Fällen beobachtet wurde<sup>1)</sup>, Arsensäure und 2,6-Dibrom-phenol liefert. Letztere Produkte lassen sich durch Ultrafiltration nach Bechhold<sup>2)</sup> vom Silber trennen, welches quantitativ auf dem Kollodium-Filter bleibt, während das Filtrat farblos ist.

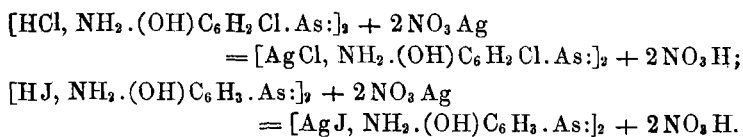
Aus allen diesen Gründen sieht man, wie berechtigt die Frage nach der Einheitlichkeit des Silber-Salvarsans ist. Wir wandten darum ebenso wie beim alkalisierten Tetrabrom-arsenophenol-Silber die Ultrafiltration an und fanden, daß sich das Silber-Salvarsan ganz anders verhält, als das genannte Phenol. Es wird kein Silberrückstand erhalten, vielmehr ist beim Silber-Salvarsan das Filtrat ebenso tiefbraun gefärbt wie die ursprüngliche Lösung. Die Abwesenheit kolloiden Silbers wurde durch das Fehlen des Tyndall-Phänomens und die Prüfung im Ultramikroskop bestätigt. Eine Oxydation des Diamino-dioxy-arsenobenzol-Dichlorhydrates hat also unter der Einwirkung von Silbersalz sicher nicht stattgefunden, auch nicht bei der nachfolgenden Zugabe von Alkali. Damit entfallen die oben ausgeführten Möglichkeiten, wonach die Arsenogruppe oder die *ortho*-ständigen Substituenten oxydiert sein könnten, vielmehr muß der Bildung des Silber-Salvarsans eine andere Reaktion zugrunde liegen.

2. Nach welchem stöchiometrischen Verhältnis reagieren Silbernitrat und Diamino-dioxy-arsenobenzol-Dichlorhydrat? — Diese Frage läßt sich nicht direkt entscheiden, da bei der Vereinigung der genannten Substanzen kein Niederschlag entsteht, also kein analysierbares Produkt erhalten wird, wenn man nicht, wie Ehrlich und Karrer (a. a. O.) es getan haben, solche Niederschläge durch Ausfällen stöchiometrisch bemessener Mengen mit Äther erzwingen will. Indessen entfällt hierbei die Möglichkeit, etwaige nicht umgesetzte Substanzmengen zu entfernen und das Reaktionsprodukt durch Auswaschen zu reinigen. Dagegen gelang es uns, auswaschbare Niederschläge durch Anwendung von Dichlor-Salvarsan und von Diamino-dioxy-arsenobenzol-Dijodhydrat zu erhalten, und hierbei zeigte es sich, daß diese Substanzen zwei Moleküle Silbernitrat in Reaktion ziehen<sup>3)</sup>:

<sup>1)</sup> L. Benda, B. 44, 3449 [1911]; E. Schmitz, B. 47, 363 [1914].

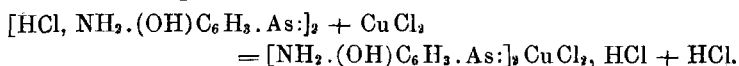
<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Chem. u. Industrie d. Kolloide 2, Heft 1 u. 2 [1907]

<sup>3)</sup> Die hier wiedergegebenen Reaktionen sind gekennzeichnet durch Austausch von Wasserstoff gegen Silber unter Freiwerden von Salpetersäure. Das ist es, was Karrer (B. 52, 2319 [1919]) unsere „Substitutionstheorie“ nennt, obgleich wir dieses Wort gar nicht gebraucht, sondern nur von Austausch geredet haben. Wir halten diesen Teil der Kontroverse für belanglos



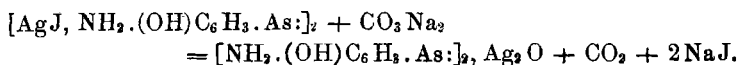
Dasselbe stöchiometrische Verhältnis fanden Ehrlich und Karrer (a. a. O.) auf indirektem Wege bei der Titration von Salvarsan mit Goldchlorid.

Aus alledem läßt sich also schließen, daß auch das Dioxy-diamino-arsenobenzol-Dichlorhydrat mit zwei Molekülen Silbernitrat reagiert. Bei diesen Reaktionen ist das Metall komplex gebunden, wie Ehrlich und Karrer bereits gesagt haben, allerdings ohne die unter 1. erwähnten Einwände zu prüfen. Auch Kupferverbindungen haben wir erhalten, und zwar aus Dichlor-salvarsan eine solche, bei der das Kupfer zum Teil komplex gebunden ist, zum Teil wahrscheinlich die Phenol-Wasserstoffatome ersetzt:  $[\text{NH}_2 \cdot (\text{O}^{\frac{\text{Cu}}{2}}) \text{C}_6\text{H}_2 \text{Cl} \cdot \text{As} \cdot]_2, \text{CuCl}_2$ . Kupferchlorid und Salvarsan geben ein Diamino-dioxy-arsenobenzol-Monocuprichlorid-Monochlorhydrat:



Außer durch Umsetzen von Salvarsan mit Silbernitrat, kann man Chlorsilber auch direkt an Dioxy-diamino-arsenobenzol addieren, indem man letzteres in Form seines Chlorhydrates, also das käufliche Salvarsan, oder aber die freie Salvarsan-Base mit einer Aufschlämmung von frisch gefälltem Chlorsilber schüttelt. Es entsteht sofort die charakteristische rotbraune Farbe des Dioxy-diamino-arsenobenzol-Dichlorsilbers. Noch rascher reagiert kolloides, nach Paal bereitetes Chlorsilber mit einer schwach alkalischen Lösung von Salvarsan.

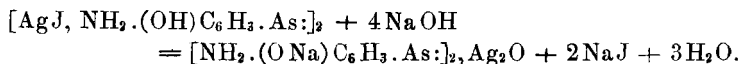
3. Was erfolgt bei der Behandlung des Diamino-dioxy-arsenobenzol-Dihalogensilbers mit Alkali? — Wählt man als Alkali Soda, so erhält man die Silber-Salvarsan-Base in Form einer braunen Masse:



Diese Gleichung ließ sich insofern bestätigen, als nachgewiesen werden konnte, daß das Halogen schon in der Kälte quantitativ abgespalten wird. Bei Anwendung von Natronlauge findet außer der

und haben nichts dagegen, wenn Karrer primär Additionsprodukte annimmt. Die Frage nach der Konstitution des Silber-Salvarsans wird dadurch nicht berührt.

Abspaltung von Halogen auch die Absättigung der Phenol-Gruppen statt:



Demnach wäre Silber-Salvarsan ein 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol-dinatrium-Monosilberoxyd oder bei halber Silbermenge ein Bis-(diamino-dioxy-arsenobenzol-dinatrium)-Monosilberoxyd. Nach diesen Formeln geht das komplex gebundene Halogensilber in komplex gebundenes Silberoxyd über. Diese Auffassung erlaubt eine Erklärung für die bei Alkalizusatz stattfindende Farbvertiefung, indem sie an den Übergang von farblosen Silbersalzen in dunkles Silberoxyd unter dem Einfluß von Alkali erinnert. Allerdings stimmt dieser Vergleich in einem Punkte nicht: Während Silberoxyd durch Lösen in Säuren wieder farblose Salze und durch Reduktion Silber gibt, läßt sich die braune Farbe des Silber-Salvarsans weder durch Ansäuern noch durch Reduktionsmittel, wie Hydrosulfit oder Hydrazin, aufhellen. Nur Erwärmen mit Cyankalium bringt die braune Farbe zum Verschwinden. Das Silberoxyd ist also im Silber-Salvarsan sehr fest gebunden, so daß man an Farblacke erinnert wird.

4. An welcher Stelle im Molekül haftet das Silber? Aus qualitativen Beobachtungen, insbesondere aus der Braunfärbung von Arsenobenzol in Pyridin und der Rotfärbung eines erhitzten Gemisches von Kupfersalz, Phenyl-arsinsäure und unterphosphoriger Säure, hat Karrer (a. a. O.) geschlossen, daß alle Arsenoverbindungen, unter bestimmten Bedingungen auch verschiedene Arsenoxyde und Arsine, gewisse Schwermetallsalze durch die Restaffinitäten der Arsenatome binden. Wir erhielten bei der quantitativen Prüfung des Verhaltens von Arsenobenzol und von Tetrabrom-arsenophenol-Natrium gegen Silbernitrat ebenfalls Braunfärbungen; indessen rührten diese bei der von uns gewählten Versuchsanordnung von abgeschiedenem Silber her, auch wenn ein Überschuß von Silbersalz vermieden wurde. Mit Kupfersalz beobachteten wir keinerlei Einwirkung auf Arsenobenzol. Es muß daher Hrn. Karrer überlassen bleiben, den quantitativen Nachweis zu erbringen, daß unter anderen Versuchsbedingungen tatsächlich die von ihm behauptete Komplexsalz-Bildung mit allen Arsenoverbindungen einschließlich des Arsenobenzols und Tetrabrom-arsenophenols, ferner mit verschiedenen Arsenoxyden und Arsinen, eintritt.

Was nun das Silber-Salvarsan angeht, so hat die Karrersche Theorie insofern auch ein chemotherapeutisches Interesse, als dadurch die Frage aufgerollt wird, ob durch eine etwaige Betätigung der Nebenvalenzen des Arsens, die man als eine Verschiebung des

Sättigungszustandes nach der Richtung der Fünfwertigkeit auffassen kann, das im Salvarsan dreiwertige Arsen in seiner biologischen Wirkung beeinträchtigt werden würde, denn Ehrlich<sup>1)</sup> fand bei den Verbindungen des Arsens, und desgleichen Kolle<sup>2)</sup> bei denen des Antimons, daß die Heilwirkung von der Dreiwertigkeit abhängt und mit der Fünfwertigkeit verschwindet. Da das Silber-Salvarsan Amino-Gruppen enthält, und die Neigung solcher Substanzen zur Bildung komplexer Schwermetallsalze bekanntlich sehr groß ist, so darf man bis zum Beweise des Gegenteils auch im Silber-Salvarsan eine Beziehung zwischen Amino-Gruppen und Komplexsalz-Bildung vermuten. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß die weitere Forschung andere Aufschlüsse geben wird, etwa einen kombinierten Einfluß der Amino- und der Arseno-Gruppen bei der Bindung von Metallsalz. Vielleicht kommen überhaupt keine Einzelgruppen in Betracht, sondern der Gesamtkomplex, wie das Dilthey ausgeführt hat<sup>3)</sup>.

Zur Stütze seiner Theorie hat Karrer neuerdings<sup>4)</sup> eine quantitative Analyse beigebracht, nämlich die des Chlorsilber-Salvarsan-sulfates,  $[\text{AgCl}, \text{NH}_2 \cdot (\text{OH}) \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{As}:]_2, \text{SO}_4 \text{H}_2$ , und daraus eine Konstitutionsformel abgeleitet, in welcher das Silber durch die Restaffinitäten des Arsens gebunden ist. Falls Karrer damit hat sagen wollen, in Molekülen mit fünfwertig abgesättigtem Stickstoff sei kein Platz mehr für Silbersalz, so verweisen wir auf Verbindungen wie Chlorsilber-Chinolin-chlorhydrat<sup>5)</sup>,  $\text{AgCl}, \text{C}_9\text{H}_7\text{N}, \text{HCl}$ , und Bromsilber-Pyridin-bromhydrat<sup>6)</sup>,  $\text{AgBr}, 2 \text{C}_5\text{H}_5\text{N}, \text{HBr}$ , und andere, in denen sich ebenfalls Halogensilber neben fünfwertig abgesättigtem Stickstoff befindet.

Betreffs des Molekularzustandes des Silber-Salvarsans hat H. Bauer<sup>7)</sup> nachgewiesen, daß es in wäßriger Lösung semikolloid ist.

### Versuche.

3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-5.5'-dichlor-arsenobenzol-  
Dichlorsilber,  $[\text{AgCl}, \text{NH}_2 \cdot (\text{OH}) \text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{As}:]_2$ .

Dichlor-Salvarsan wurde nach einer unveröffentlichten Vorschrift von Bertheim aus [3-Amino-4-oxy-phenyl]-arsinsäure dargestellt. 70 g dieser Substanz in 900 ccm Wasser und 234 ccm

<sup>1)</sup> Ehrlich und Hata, Die Chemotherapie der Spirillosen, S. 122 [1919].

<sup>2)</sup> Zeitschr. für Immunitätsforschung 19, 75 [1913]

<sup>3)</sup> B. 53, 261 [1920]. <sup>4)</sup> B. 52, 2319 [1919].

<sup>5)</sup> C. Renz, B. 35, 1954 [1902]. <sup>6)</sup> B. Wuth, B. 35, 2415 [1902].

<sup>7)</sup> Kolloidchemische Studien in der Salvarsan-Reihe, Arb. a. d. Inst. f. experiment. Therapie u. d. Georg-Speyer-Haus 1919, Heft 8

Salzsäure (1.12) geben mit 100 ccm 3-fachnormalem Nitrit eine schwerlösliche Diazoverbindung, welche abgesaugt, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und nach dem Verkochen mit 60 g Cuprochlorid in 812 ccm Salzsäure (1.12) bis zur Beendigung der Stickstoff-Entwicklung in eine heiße Lösung von 400 g Natriumhydroxyd in 1200 ccm Wasser eingetragen wird. Beim Ansäuern und Eindampfen krystallisiert die [3-Chlor-4-oxy-phenyl]-arsinsäure aus. Ausbeute 50 g.

Zu 101 g eines so dargestellten Präparates in 300 ccm konz. Schwefelsäure wurden bei einer Temperatur unter 0° eine Mischung von 26 ccm Salpetersäure (1.4) und 26 ccm konz. Schwefelsäure getropft. Nach 3-stündigem Rühren Eingießen in 1500 ccm Wasser. Ausscheidung von 92 g [3-Chlor-4-oxy-5-nitro-phenyl]-arsinsäure. 7.45 g hiervon werden in 150 ccm Wasser und 22.5 ccm 2-fachnormaler Natronlauge gelöst und 1 Stde. mit 86 g Hydrosulfit und 17 g Magnesiumchlorid in 430 ccm Wasser bei 55° verrührt. Das ausgeschiedene 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-5.5'-dichlor-arsenobenzol löst sich beim Schütteln mit 100 ccm Methylalkohol und 12.8 ccm methylalkoholischer Salzsäure (enthaltend  $\frac{1}{20}$  g-Mol. HCl) zum Dichlorhydrat. Dieses scheidet sich beim Eintropfen in 1 l absoluten Äther in grünlichgelben Flocken aus. Ausbeute 4 g.

0.2151 g Sbst.: 0.2052 g AgCl.      0.3037 g Sbst.: 0.2920 g AgCl. —  
0.3048 g Sbst.: 0.1635 g  $\text{As}_2\text{O}_7\text{Mg}_2$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2\text{As}_2, 2\text{HCl}, 2\text{CH}_3(\text{OH})$ . Ber. Cl 24.80, As 26.40.  
Gef. » 23.79, 23.59, » 25.90.

Es wird also angenommen, daß die Substanz gerade so wie Salvarsan <sup>1)</sup> Krystallalkohol enthält. Der etwas zu niedrige Chlorgehalt deutet auf geringfügige Abspaltung von Chlorwasserstoff, entsprechend der durch die Kernhalogene abgeschwächten Basizität.

Zu 1.1 g dieses Dichlor-salvarsans, die in 10 ccm Methylalkohol gelöst und dann mit 20 ccm Wasser versetzt waren, flossen unter Turbinieren 40 ccm  $\frac{1}{20}$ -norm. Silbernitrat-Lösung. Die hellgelbe Lösung wird dunkler. Ein zuerst entstehender Niederschlag löst sich wieder auf. Erst bei Zugabe weiterer 40 ccm der Silber-salz-Lösung entsteht ein bleibender gelber, gallertartiger Niederschlag von Dichlor-salvarsan-Dichlorsilber,  $[\text{AgCl}, \text{NH}_3 \cdot (\text{OH})\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{As}]_2$ . Es wurde zentrifugiert, dekantiert und auf diese Weise mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute der im Vakuum getrockneten Substanz reichte gerade zu folgenden Analysen.

0.2772 g Sbst.: 0.1147 g  $\text{As}_2\text{S}_3$ . — 0.1226 g Sbst.: 0.0479 g AgCl. —  
0.2022 g Sbst. (mit Zusatz von Silbernitrat, nach Carius): 0.2521 g AgCl,  
0.1252 g  $\text{Ag}_2\text{O}_7\text{Mg}_2$  — 37.645 mg <sup>2)</sup> Sbst.: 14 ccm N (17°, 708 mm).

<sup>1)</sup> Ehrlich und Bertheim, B. 45, 763 [1912].

<sup>2)</sup> Die Mikrobestimmung wurde von Dr. H. Weil (München) ausgeführt.

$C_{12}H_{10}O_2N_2Cl, Ag_2As_2$ . Ber. N 3.88, Cl 19.66, Ag 29.90, As 20.78.  
Gef. » 4.08, » 20.60, » 29.49, » 20.00, 20.00.

Kupfersalz des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-  
5.5'-dichlor-arsenobenzol-Mono-kupferchlorids,  
[ $NH_2 \cdot (O\frac{Cu}{2})C_6H_2Cl \cdot As:$ ],  $CuCl_2$ .

2 g Dichlor-salvarsan, in 10 ccm Methylalkohol und 40 ccm Wasser gelöst, gaben mit 1.25 g Kupferchlorid,  $CuCl_2 + 2H_2O$ , in 135 ccm Wasser eine gelbbraune, allmählich fest werdende Gallerte. Ausbeute 9 g.

0.3350 g Sbst.: 0.1467 g  $As_2O_7Mg_2$ , 0.0746 g  $Cu_2S$ . Die Trennung von Arsen und Kupfer geschah nach Jannasch und Seidel<sup>1)</sup>. — 0.3422 g Sbst.: 0.2711 g  $AgCl$ .

$C_{12}H_8O_2N_2Cl_2As_2Cu, CuCl_2 + 4H_2O$ . Ber. Cl 20.17, As 21.33, Cu 18.09.  
Gef. » 19.60, » 21.20, » 17.79.

Die Einberechnung des Wassers in den Molekülverband ist willkürlich. Es kann sich ebensowohl um mechanisch anhaftende Feuchtigkeit handeln, da die Substanzen der Salvarsan-Reihe kolloid sind und außerdem wegen ihrer Veränderlichkeit nicht bei erhöhter Temperatur getrocknet werden dürfen. Das gleiche gilt für die im Folgenden beschriebenen Substanzen.

4.4'-Dioxy-3.3'-diamino-arsenobenzol-Dijodsilber,  
[ $AgJ, NH_2 \cdot (OH)C_6H_2As:$ ].

6.6 g Dioxy-diamino-arsenobenzol (Salvarsan-Base) wurden gelöst in 100 ccm Wasser und 10 ccm einer 2.9-fachnormalen Lösung von reinem Jodwasserstoff. Dazu fügte man unter Turbinieren 3 g Silbernitrat in 75 ccm Wasser. Orangefarbener kolloider Niederschlag. Im Vakuum auf Ton ziegelrot. 6.3 g Ausbeute.

0.5048 g Sbst.: 0.2320 g  $AgJ$ . Im Einschlußrohr zeigte sich ein geringer Beschlag von Jod. Das Filtrat gab 0.1630 g  $As_2O_7Mg_2$ . — 0.4996 g gaben mit Salpetersäure und Silbernitrat im Einschlußrohr 0.3246 g  $AgJ$ . — 1.0192 g Sbst. (wegen Gas mangels nicht nach Dumas, sondern nach Kjeldahl bestimmt): 2.4 ccm *n*-Schwefelsäure

$C_{12}H_{12}O_2N_2As_2, 2AgJ + 6H_2O$ . Ber. J 26.90, Ag 22.87, As 15.89, N 2.97.  
Gef. » 29.85, » 21.02, » 15.59, » 3.22.

Der zu hohe Wert für Jod, der sich auch im Jodbeschlag des Einschlußrohres äußerte, sowie der zu niedrige Silberwert zeigen, daß die Substanz zusammen mit etwas Dioxy-diamino-arseno-

<sup>1)</sup> B. 43, 1218 [1910].

benzol-Monojodsilber-Monojodhydrat,  $C_{12}H_{12}O_2N_2As_2$ ,  $AgJ$ ,  $HJ$ , gemischt war.

Versuch zur Darstellung der »Silber-salvarsan-Base«,  
 $[NH_2.(OH)C_6H_3.As:]_2, Ag_2O$ .

Durch Digerieren von 1.014 g des voranstehend beschriebenen Dioxy-diamino-arsenobenzol-Dijodsilbers mit 50 ccm 2-fachnormaler Sodalösung in der Kälte wurde das Jod nahezu quantitativ abgespalten. Das Filtrat ergab 0.5898 g  $AgJ$ , entsprechend 26.72 % Jod. Es hinterblieb eine schwarzbraune Substanz. Beim Auswaschen blieb das Filtrat andauernd sauer. Es enthielt kein Silber, wohl aber eine Arsinsäure, die beim Reduzieren mit Hydrosulfit den charakteristischen Niederschlag der gelben Arsenoverbindung lieferte. Die Salvarsan-Base oxydiert sich also beim Auswaschen. Infolgedessen gab die Analyse einen gegen die Theorie erhöhten Silber- und verringerten Arsen-Gehalt:

0.3170 g Sbst.: 0.1806 g  $AgCl$ , 0.1843 g  $As_2O_7Mg_2$ .

$C_{12}H_{12}O_2N_2As_2, Ag_2O$ . Ber.  $Ag$  36.09,  $As$  25.08.

Gef. » 42.87, » 20.46.

Behandelt man Dioxy-diamino-arsenobenzol-Halogensilber nicht mit Soda, sondern mit Natronlauge, so entsteht das wasserlösliche Silber-Salvarsan in Form seines Natriumsalzes. Auf dieses beziehen sich die drei folgenden Versuche.

Diffusionsversuch mit Silber-Salvarsan.

Läßt man eine Lösung von Silber-salvarsan-Natrium durch Diffusionshülsen von Schleicher und Schüll gegen Wasser diffundieren, so ist schon nach 1 Stunde eine beträchtliche Menge der Verbindung mit der charakteristischen dunkelbraunen Farbe in das Außenwasser übergegangen. Bei Verwendung von Kollodium-Säckchen, die nach W. Biltz<sup>1)</sup> hergestellt wurden, verläuft die Dialyse rascher. Die Kohlensäure der Luft muß bei diesen Versuchen ausgeschlossen werden, da sie das Silber-salvarsan-Natrium unter Ausscheidung der freien Base zersetzt. Kontrollversuche mit kolloidem Silber und kolloidem Silberoxyd zeigten, daß auch nicht eine Spur Silber im Außenwasser nachzuweisen war. Es geht daraus hervor, daß die dunkle Farbe des Silber-salvarsan-Natriums nicht durch kolloides Silber oder Silberoxyd hervorgerufen sein kann.

<sup>1)</sup> Ph. Ch. 68, 365 [1910].

### Ultrafiltration des Silber-salvarsan-Natriums nach Bechhold<sup>1)</sup>.

Der Apparat zur Ultrafiltration wurde von Hrn. Bechhold zur Verfügung gestellt. Als Filter kam ein 6-proz. Eisessig-Kollodium-Filter zur Verwendung, das bei einem Druck von  $1\frac{1}{2}$ —2 Atmosphären Stickstoff 20 ccm Flüssigkeit in etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde passieren ließ. Eine Lösung von kolloidem Silber filtrierte vollkommen farblos, während das Silber als brauner Übergang auf dem Filter zurückblieb.

Eine Lösung von 1 g Silber-salvarsan-Natrium in 20 ccm Wasser wurde unter 2 Atmosphären Stickstoffdruck im Laufe von  $\frac{3}{4}$  Stunden ultrafiltriert. Das Filtrat war unverändert, auf dem Filter war außer geringen Spuren kein Rückstand.

### Optische Prüfung des Silber-Salvarsans.

1. Tyndall-Phänomen. Betrachtet man eine Lösung von Silber-salvarsan-Natrium und eine kolloide Silberlösung von gleicher Farbstärke in einem Lichtkegel, so erscheint die Lösung des Silber-salvarsan-Natriums optisch leer, die Silberlösung dagegen stark trübe. Die Lösung des Silber-salvarsan-Natriums enthält also keine kolloiden Silberpartikelchen.

2. Beobachtungen im Ultramikroskop. Im Gesichtsfeld des Ultramikroskops erscheint eine Lösung von kolloidem Silber von äußerst zahlreichen, lebhaft beweglichen, in den verschiedensten Farben schillernden Teilchen erfüllt, während eine gleich stark gefärbte Lösung von Silber-salvarsan-Natrium nur einzelne vollkommen weiße, nur träge bewegliche Teilchen erkennen läßt, die wahrscheinlich von Spuren einer anhaftenden Silberverbindung herrühren.

### 3.3'-Diamino-4.4'-dioxy-arsénobenzol-Monokupferchlorid- Monochlorhydrat, $[\text{NH}_2 \cdot (\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{As}]_2, \text{CuCl}_2, \text{HCl}$ .

3 g Salvarsan in 60 ccm Wasser wurden mit 2 g Kupferchlorid in 50 ccm Wasser versetzt. Die Lösung wurde gelb und erstarrte nach einigen Minuten zu einer Gallerte, die beim Verrühren zu einem langsam filtrierbaren Niederschlag wurde. Ausbeute im Hochvakuum 2.3 g. Zur Analyse wurde ein Verfahren zur Analyse von Salvarsan und Silber-Salvarsan<sup>2)</sup> angewandt, das bequemer ist als das nach Carius und bei Salvarsan und seinen Schwermetallverbindungen gute Resultate gibt:

<sup>1)</sup> Ph. Ch. 60, 257 [1907].

<sup>2)</sup> A. Binz, Arb. a. d. Inst. f. experiment. Therapie u. d. Georg-Speyer-Haus 1919, Heft 7.

0.9208 g wurden mit 30 ccm Wasser, 6 ccm Perhydrol (konz. Merck) und 5 ccm konz. Ammoniak 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Hierbei geht die Arsenoverbindung in die entsprechende Arsinsäure über, während das Metall sich als Oxyd in Ammoniak löst. Nach Verjagen des Ammoniaks auf dem Wasserbad führt man das Metall durch Eindampfen mit etwa 10 ccm konz. Salpetersäure in Nitratform über und spaltet dann das Arsen durch 1-stündiges Kochen mit 30 ccm Hypochlorit (bereitet durch Auftropfen von 75 ccm Salzsäure (1.19) und 10 ccm Wasser auf 13 g Permanganat und Aufangen des Chlors in 200 ccm etwa 3-fachnormaler Natronlauge) vom Kerne ab. Nach Zerstören des Hypochlorits mit 10 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß bestimmt man das Metall und die Arsensäure wie gewöhnlich.

Das Verfahren eignet sich vortrefflich bei Salvarsan und Salvarsan-Verbindungen, nicht aber ohne weiteres bei anderen Arseno-Verbindungen, insofern bei ihnen das Arsen zu fest am Kern sitzen kann, um anders als nach Carius abgesprengt zu werden.

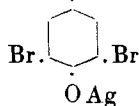
Im vorliegenden Falle fanden sich 0.4504 g  $\text{As}_2\text{O}_7\text{Mg}_2$  und 0.1220 g  $\text{CuO}$ . — Andere Analysen ergaben: 0.3236 g Sbst.: 0.1599 g  $\text{As}_2\text{O}_7\text{Mg}_2$ . — 0.5952 g gaben bei Zusatz von 1 g Silbernitrat (ohne nachheriges Verkochen mit Hypochlorit) 0.3930 g  $\text{AgCl}$ . — 0.4520 g Sbst. gaben verascht, mit Königswasser gelöst und mit Kalilauge gefällt, 0.0564 g  $\text{CuO}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_3\text{Cu} + 6\text{H}_2\text{O}$ . Ber. Cl 16.75, As 23.61, Cu 10.11.  
Gef. » 16.33, » 23.61, 23.86, » 10.58, 9.97.

### 3.5.3'.5'-Tetrabrom-*p*-arsenophenol und Silbernitrat.

Tetrabrom-arsenophenol wurde nach D. R.-P. 235430 der Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning dargestellt. Etwa 10 g dieser Substanz, in 325 ccm Pyridin und 11 ccm Methylalkohol gelöst, gaben mit 664 ccm einer methylalkoholischen Silbernitrat-Lösung, enthaltend 25.5 g im Liter, 2.8 g eines braunen Niederschlags, der 58.9 % Silber und nur 7.08 % Arsen enthielt, also im wesentlichen durch Oxydation des Arsenophenols zustande gekommen war. Mit

$\text{AsO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$  weniger als etwa 4 Mol. Silbersalz entsteht kein Niederschlag. Ein zweites Oxydationsprodukt schied sich aus dem Filtrat bei Zusatz von 4 l Wasser in farblosen Krystallen von 3.5-dibrom-4-phenol-arsinsäurem Pyridin-Silber aus. Die Stellung von Silber und Pyridin kann auch umgekehrt sein. Schmp. 157—158°.



0.3181 g Sbst.: 0.2244 g  $\text{AgBr}$ . — 0.3330 g Sbst.: 0.2310 g  $\text{AgBr}$ . — 0.2152 g Sbst.: 5.8 ccm N (15°, 744 mm). — 0.2422 g Sbst.: 0.0837 g  $\text{AgCl}$ , 0.0716 g  $\text{As}_2\text{O}_7\text{Mg}_2$ .

$C_{11}H_9O_4NBr_2AgAs$ .

Ber. C 24.17, H 1.66, N 2.57, Br 29.24, Ag 19.77, As 13.73.

Gef. » 23.72, » 1.74, » 2.92, » 29.52, » 19.85, » 14.27.

Dinatrium-3.3'.5.5'-tetrabrom-*p*-arsenophenolat,  
 $[C_6H_2Br_4(OAg).As:]_2$ , und Silbernitrat.

Die gegen Lackmus schwach alkalische, gegen Phenolphthalein neutrale Lösung von 6.5 g 3.3'.5.5'-Tetrabrom-*p*-arsenophenol in 130 ccm Wasser und 17.1 ccm *n*-Natronlauge wurde unter Rühren mit 3.4 g Silbernitrat (= 2 Mol.) in 200 ccm Wasser versetzt. Brauner Niederschlag (7.5 g) von Disilber-3.3'.5.5'-tetrabrom-*p*-arsenophenolat.

0.4126 g Subst.: 0.1758 g AgBr, 0.1448 g  $As_2O_7Mg_2$ .

$C_{12}H_4O_2Br_4Ag_2As_2$ . Ber. Ag 24.90, As 17.30.

Gef. » 24.26, » 16.80.

2 g des Silber-phenolates wurden mit 6.6 ccm *n*-Natronlauge und 18 ccm Wasser verrührt, wobei eine klare braune Lösung entstand, welche einer solchen von Silber-salvarsan-Natrium täuschend ähnlich sah, sich aber im Gegensatz zu letzterer beim Hindurchpressen durch ein mit 6-proz. Eisessig-Kollodium-Lösung getränktes Filter unter 1—1.75 Atmosphären-Stickstoffdruck (Ultrafiltration nach Bechhold) in einen schwarzen Rückstand von kolloidem Silber und ein farbloses Filtrat trennen ließ. Versetzt man die braune, nicht ultrafiltrierte Lösung mit Alkohol, so fällt das Silber, gemischt mit etwas brom- und arsenhaltiger Substanz, aus. Im Filtrat ließ sich 2.6-Dibromphenol nachweisen.

#### Arsenobenzol und Schwermetallsalze.

Michaelis und Schulte haben Arsenobenzol aus Phenylarsinsäure durch mehrstündiges Erhitzen mit phosphoriger Säure auf 180° erhalten<sup>1)</sup>. Einfacher ist die Reduktion mit unterphosphoriger Säure. Mit 250 ccm der letzteren (spez. Gew. 1.136) wurden 20 g Phenylarsinsäure in 250 ccm Wasser 2 Stunden lang bei 40—50° verrührt. Ausbeute 11.5 g Arsenobenzol.

Die genannten Chemiker beschreiben ihr Präparat als schwach gelb und vom Schmp. 196°. Wir erhielten bei mehrfachen Darstellungen mitunter Produkte derselben Beschaffenheit, oft aber auch fast weiße Präparate, die bei 208° schmolzen. Beim Schütteln von 9 g Substanz mit 5 g Silbernitrat in 700 ccm Wasser tritt fast sofort Braunfärbung der Arsenobenzol-Teilchen ein, die sich bald bis zu

<sup>1)</sup> B. 14, 912 [1881].

braunschwarz vertieft. Nach 6-stündigem Schütteln wurde filtriert. Rückstand 4.57 g. Silbergehalt 31.4 %. Kein Stickstoff.

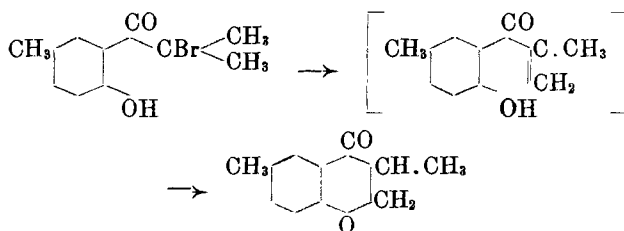
Silbernitrat als solches war also nicht addiert worden. Beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure löste sich die Silberschicht, welche die Braunfärbung verursachte, und das weiße Arsenobenzol kam wieder zum Vorschein. Aus dem sauer reagierenden Filtrat wurden nach Ausfällen des Silbers beim Einengen 1.8 g krystallinische Phenylarsinsäure vom Schmp: 158—162° erhalten. Analog verlief ein Versuch durch Schütteln von 6 g Arsenobenzol mit 7.3 g Goldchlorid in 120 ccm Wasser. Es wurde Gold aufgenommen, aber kein Chlor. Als 3 g Arsenobenzol mit 3.4 g Kupferchlorid in 520 ccm Wasser 5 Stunden geschüttelt wurden, blieb die Substanz rein weiß. Eine Probe wurde abfiltriert, verascht und mit Königswasser aufgeschlossen. Ferrocyankalium gab keine Kupferreaktion. Eine Addition oder überhaupt eine Reaktion mit Kupfersalz findet also nicht statt.

### 55 Karl v. Auwers und Elisabeth Lämmerhirt: Reduktion und Spaltung halogenierter Ketone durch tertiäre Basen.

(Eingegangen am 28. Januar 1920.)

#### I.

[ $\alpha$ -Brom-isobutyro]-*p*-kresol wird durch kochendes *N*-Dimethyl- oder -Diäthyl-anilin in 3.6-Dimethyl-chromanon verwandelt; ein Prozeß, der sich im Sinne der Formeln:



abspielt. Es sollte geprüft werden, wie sich das entsprechende Derivat der normalen Buttersäure bei der gleichen Behandlung verhält. Da nach Untersuchungen von M. Merkel<sup>1)</sup> nur Säureester von der Form  $\text{R} > \text{CBr} \cdot \text{CO}_2\text{R}$  und  $\text{R} > \text{CH} \cdot \text{CBr} \cdot \text{CO}_2\text{R}$  durch Diäthyl-anilin in ungesättigte Ester verwandelt werden, konnte man erwarten,

<sup>1)</sup> Inaug.-Dissert., Tübingen, 1916.