

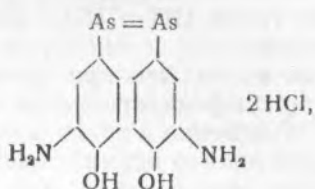
М. Я. КРАФТ и И. А. БАЩУК

ПОЛИМЕРНЫЕ АРСЕНОСОЕДИНЕНИЯ

О СТРОЕНИИ САЛЬВАРСАНА

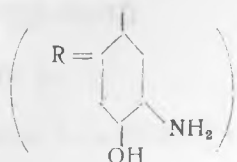
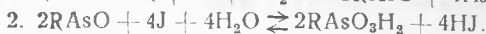
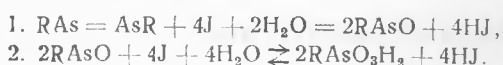
(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 29 XII 1948)

Структурная формула сальварсана



предложенная П. Эрлихом и А. Бертхеймом ⁽¹⁾, в настоящее время принята всеми исследователями и вошла во все руководства по органической химии, хотя она строго никем не была доказана. Упомянутые авторы вывели ее только на основании данных элементарного анализа и на основании того, что при окислении сальварсана количественно образуется 3-амино-4-оксифениларсиновая кислота. Основания явно недостаточные, так как очевидно, что любое соединение, полученное при восстановлении 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты при окислении даст ту же кислоту. Мы обратили внимание ⁽²⁾ на то, что не все реакции и свойства сальварсана согласуются с принятой формулой его строения. К числу таких фактов относятся коллоидальные свойства сальварсана и отношение его к окислению. Коллоидальные свойства сальварсана известны ^(1,3) — он растворяется в воде с характерным набуханием и образованием вязких растворов. Наиболее интересным является то, что разные методы его получения приводят к препаратам, в которых коллоидальные свойства выражены в разной степени. Например, если получать сальварсан восстановлением 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты фосфорноватистой кислотой ^(3,4), то получается препарат, в котором коллоидальные свойства выражены в столь резкой форме, что он, несмотря на блестящие биологические данные (токсичность в 2 раза меньше, чем у оригинального германского препарата), не мог быть введен в практику, так как растворялся в воде очень медленно, набухая и давая очень вязкие растворы. Приведенные факты, конечно, не могут быть объяснены формулой Эрлиха и Бертхейма и определенно указывают на полимерное строение сальварсана. Чрезвычайно характерно протекает и окисление сальварсана. При этом, конечно, количественно образуется 3-амино-4-оксифениларсиновая кислота, но окислителя требуется меньше, чем

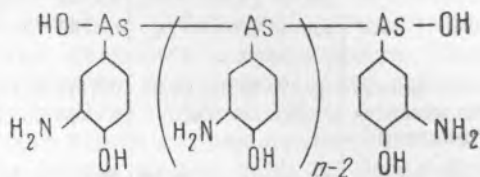
это следует из принятой формулы его строения. Впервые с этим фактом столкнулись еще Эрлих и Бертхейм, которые нашли, что сальварсан очень легко окисляется иодом, и заметили, что при этом иода идет меньше, чем это следует по теории. Однако они не обратили должного внимания на это наблюдение. В дальнейшем эту реакцию изучал Гебель (5), который рассчитывал применить ее для количественного определения сальварсана. Исследовав большое количество промышленных образцов сальварсана (которые, очевидно, были получены по патенту Эрлиха и Бертхейма (6), т. е. восстановлением 3-нитро-4-оксифениларсиновой кислоты гидросульфитом натрия, М. К.), Гебель нашел, что на окисление 2 атомов As в сальварсане идет не 8 J, а только 7,508. Результаты своих опытов Гебель объяснил тем, что реакция окисления сальварсана протекает в две стадии:



Вторая реакция по Гебелю обратима, так как титрование сальварсана иодом, из-за наличия групп OH и NH₂, приходится проводить в кислой среде. Гебель попытался и экспериментально подтвердить свою точку зрения, указав на то, что при прибавлении сильных кислот к раствору 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты и KJ наблюдается выделение иода. Объяснение Гебеля казалось довольно логичным и в дальнейшем было принято всеми исследователями (7). Однако объяснение Гебеля все-таки неправильно, что легко можно видеть и из литературных данных: так, еще Эрлих и Бертхейм (1) заметили, что на расход иода при титровании сальварсана не влияет концентрация раствора — совершенно очевидно, что в случае обратимости реакции концентрация раствора должна иметь большое значение. Далее, Флюри (8) показал, что ряд окисей арсинов (метиларсеноксид, фениларсеноксид и т. д.) титруется иодом, даже в кислой среде, совершенно нормально, и предложил этот метод для их количественного определения. Мы, со своей стороны, можем подтвердить наблюдения Флюри: такие соединения, как 3-амино-4-оксифениларсеноксид, 4-оксифениларсеноксид, арсенобензол и даже 3-амино-4-оксифениларсин, титруются иодом совершенно нормально, хотя в случае 3-амино-4-оксифениларсина на 1 атом органически связанного As требуется 6 атомов иода; очевидно, что если бы объяснение Гебеля было справедливо, мы в этом случае должны были наблюдать еще большее расхождение, чем в случае сальварсана. Необоснованность объяснения Гебеля легко может быть показана на следующем простом опыте: 0,1 — 0,15 г сальварсана в 50 мл H₂O точно оттитровывается 0,1 NJ. Полученный раствор точно, по расчету на образовавшийся HJ, нейтрализуется 1 N NaOH. После этого при попытке дотитровать полученный раствор иодом не замечается никакого его добавочного потребления. Необходимо, однако, указать, что все сказанное справедливо при кислотности титруемого раствора не выше 0,17 N; при большей кислотности действительно наблюдается обратная реакция. Однако в обычных условиях титрования сальварсана иодом кислотность получается значительно ниже, в приведенном примере порядка 0,04 N, и там нельзя заметить никаких следов обратной реакции. Здесь следует указать, что недостаточный расход иода при окислении сальварсана не может быть объяснен ни тем, что он мог содержать „кристаллизационную“ воду, так как он учи-

тывался по содержанию As (определение по методу Лемана — минерализация и т. д.), ни примесью менее восстановленных соединений: примесь 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты исключается, так как она легко реагирует с сальварсаном с образованием 3-амино-4-оксифениларсеноксида⁽⁹⁾, а примесь последнего легко может быть обнаружена по известному методу Эрлиха и Бертхейма⁽¹⁾.

Из изложенного ясно, что недостаточный расход иода при окислении сальварсана может быть объяснен только тем, что его восстановительный эквивалент по иоду равен не 8, а 7,5. Найденная величина восстановительного эквивалента не только подтверждает, что сальварсан является полимерным арсеносоединением, но и дает возможность вычислить степень полимеризации и, следовательно, определить его молекулярный вес, что до настоящего времени не было сделано. Действительно, мы уже видели, что молекулы полимерных арсеносоединений содержат конечные группы, роль которых в полимере арсенометана⁽²⁾ играют атомы иода. В случае сальварсана конечными группами могут быть только группы OH, что совершенно очевидно, так как сальварсан может быть получен из 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты или соответствующего „оксида“ при действии самых разнообразных восстановителей ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_3PO_2 , SnI_2 , амальгама натрия и т. д.). Следовательно, структурная формула сальварсана в общем виде будет:



а сальварсан, имеющий восстановительный эквивалент 7,5, будет иметь степень полимеризации 8. Приведенная формула строения указывает и на то, что должен существовать не один определенный сальварсан, а ряд сальварсанов — полимергомологический ряд сальварсана, отдельные члены которого будут отличаться по величине восстановительного эквивалента и, очевидно, по физическим свойствам. С этой точки зрения сальварсан, полученный Фергером и Пименом восстановлением 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты фосфорноватистой кислотой⁽³⁾ и имеющий очень сильно развитые коллоидальные свойства, является просто высшим членом полимергомологического ряда и, очевидно, должен был иметь больший восстановительный эквивалент. Мы не стали исследовать сальварсан, полученный указанным методом, так как считали, что в этом случае определение восстановительного эквивалента было бы не очень убедительным из-за возможных примесей фосфорных соединений.

Мы остановили внимание на образцах сальварсана, полученных:

- 1) электрохимическим восстановлением 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты на свинцовом катоде⁽¹⁰⁾;
- 2) аналогичным методом, только на ртутном катоде;
- 3) взаимодействием 3-амино-4-оксифениларсина и 3-амино-4-оксифениларсеноксида⁽¹¹⁾.

Из этих трех образцов только первый легко растворялся в воде, остальные растворялись очень медленно, с образованием прозрачных суспензий и очень вязких растворов. Результаты исследования этих образцов, а также и сальварсана, полученного по методу Эрлиха и Бертхейма⁽⁶⁾, приведены в табл. 1. Все исследованные образцы тщательно очищались от примеси соответствующего „оксида“ — кон-

троль по методу Эрлиха и Бертхейма. В табл. 1 приведена и величина восстановительного эквивалента каждого образца сальварсана, которую мы будем в дальнейшем называть „иодная константа“ сальварсана, так как величина эта весьма характерна. Иодная константа вычислялась по формуле:

$$J_k = \frac{74,96 \cdot J \cdot 2 \cdot 100 \cdot 0,0001}{0,1 P} = 14,95 \frac{J}{P},$$

где J_k — иодная константа сальварсана (в атомах J, идущих на окисление 2 атомов As); J — иодное число сальварсана, выраженное в мл 0,1000 $N J$, идущих на окисление 0,1000 ч. сальварсана; P — процент As в исследуемом образце (всегда определялся по методу Лемана, который при аккуратном выполнении дает хорошо сходящиеся результаты, см. табл. 1).

Таблица 1

Аналитические данные сальварсана, полученного разными методами

Метод получения сальварсана	% As	J	J_k	n
Восстановление 3-нитро-4-оксифениларсиновой кислоты гидросульфитом натрия	30,10; 29,90; 30,01. Средн. 30,00	14,85; 14,93; 14,92. Средн. 14,90	7,45	7,3
Электрохимическое восстановление 3-амино-4-оксифениларсиновой кислоты на Pb-катоде	29,82; 29,91; 29,84. Средн. 29,86	15,18; 15,11; 15,13. Средн. 15,14	7,60	10
Аналогично, только на Hg-катоде	29,50; 29,52; 29,59. Средн. 29,54	15,20; 15,26; 15,25. Средн. 15,24	7,74	15
Взаимодействием 3-амино-4-оксифениларсина и соответствующего оксида	29,45; 29,56; 29,52. Средн. 29,51	15,29; 15,40; 15,36; Средн. 15,35	7,80	20

Степень полимеризации n вычислялась по формуле:

$$n = \frac{4}{8 - J_k}.$$

Совершенно очевидно, что примененный нами метод определения степени полимеризации сальварсана не может претендовать на большую точность, особенно в случае высших полимеров, но хорошее схождение отдельных результатов все-таки убедительно показывает, что разные методы получения сальварсана приводят к различным полимерам, тем более, что это находится в полном соответствии с их физическими свойствами.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе, Москва

Поступило
27 XII 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ P. Erlich u. A. Bertheim, Ber., 45, 761 (1912). ² М. Я. Крафт, Диссертация, М., 1945. ³ R. G. Fargher and E. Puman, J. Chem. Soc., 117, 377 (1920). ⁴ W. Christiansen, J. Am. Soc., 42, 2402 (1920). ⁵ A. Gaebel, Arch. d. Pharm., 249, 241 (1911). ⁶ Герм. патент 224953, Frdl. 10, 1238. ⁷ W. G. Duke and H. King, J. Chem. Soc., 1707 (1934). ⁸ P. Fleury, Bl. Soc. Chim., (4), 27, 490 (1920). ⁹ М. Я. Крафт и И. А. Башук, ДАН, 55, № 5 (1947). ¹⁰ Г. А. Кирхгоф и О. Корзина, Герм. патент 592869, Frdl., 20, 821. ¹¹ Kahn, Германск. патент 254187, Frdl., 1069.