

М. Я. КРАФТ и В. В. КАТЫШКИНА

ОКИСЛЕНИЕ САЛЬВАРСАНА И НОВАРСЕНОЛА ЭЛЕМЕНТАРНЫМ КИСЛОРОДОМ

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 11 VI 1954)

Действие элементарного кислорода на сальварсан и новарсенол представляет большой интерес как с теоретической, так и с практической точки зрения, тем более что литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы. Так, П. Эрлих ⁽¹⁾, основываясь главным образом на биологических данных, считал, что сальварсан легко окисляется кислородом воздуха с образованием 3-амино-4-оксифениларсеноксида. В дальнейшем Машманн ⁽²⁾ опубликовал работу, в которой доказывал, что сальварсан довольно устойчив по отношению к кислороду воздуха. Это противоречие требовало дальнейших исследований.

Наша работа показала, что сальварсан весьма легко окисляется кислородом воздуха, однако только в очень разбавленных растворах, уже 1% раствор практически не окисляется. Оказалось также, что с уменьшением концентрации раствора скорость окисления значительно увеличивается. Кроме того, выяснилось, что сальварсан с большей степенью полимеризации ⁽⁶⁾ окисляется значительно легче. Изложенное наглядно представлено на рис. 1, где сплошными линиями показано окисление сальварсана со степенью полимеризации $n=8$, а пунктирными — с $n=20$. Даны 2 концентрации раствора сальварсана: 0,5 и 0,1%. На осях отложены время и количество не изменившегося сальварсана.

Окисление осуществлялось пропусканием через исследуемый раствор при 20° быстрого тока воздуха, распыленного при помощи пористого стекла. Течение реакции контролировалось титрованием проб раствора 0,01 n J_2 . Единственным продуктом окисления является 3-амино-4-оксифениларсеноксид, что видно из того, что окисление прекращается, когда на титрование пробы идет половинное количество того раствора J_2 , которое шло на титрование исходного раствора. Образовавшийся «оксид» можно легко выделить в виде хлоргидрата 3-амино-4-оксифенилдихлорарсина: через 200 мл 0,1% раствора сальварсана в 1 n соляной кислоте пропускался быстрый ток распыленного воздуха. По мере окисления к раствору добавлялся 2% раствор сальварсана так, чтобы концентрация его в растворе была не более 0,2%; было добавлено 90 мл, т. е. всего 2,0 г сальварсана. После того как окисление прекратилось (контроль 0,01 n J_2), раствор был упарен в вакууме при 20—30° до 4 мл и смешан с 4 мл конц. соляной кислоты. Выделившийся кристаллический осадок хлоргидрата 3-амино-4-оксифенилдихлорарсина был отфильтрован и промыт конц. соляной кислотой. Высушен в вакууме над КОН. Выход 1,3 г.

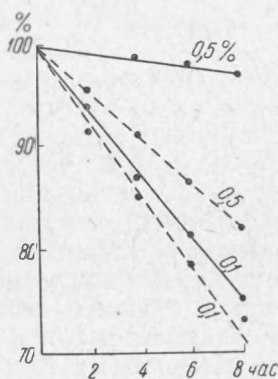
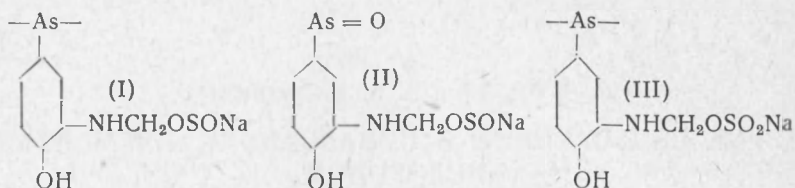


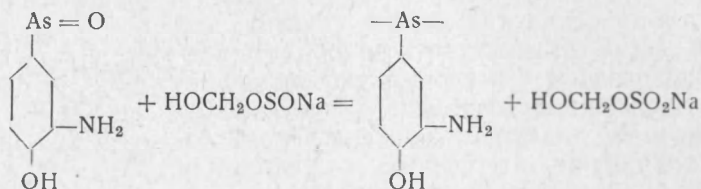
Рис. 1

Найдено: 0,1000 г вещества — 6,85 мл 0,1 н J_2
 $C_6H_7ONsCl_3$ Вычислено: 0,1000 г „ — 6,88

Аналогично протекает и реакция окисления новарсенола. Это соединение получается при действии на сальварсан ронгалита и имеет строение (I)



(коэффициент полимеризации опущен). Однако в этом случае процесс окисления осложнен вторичными реакциями: хотя ронгалит кислородом воздуха не окисляется, но, являясь энергичным восстановителем, легко восстанавливает 3-амино-4-оксифениларсеноксид (3) до соответствующего арсеносоединения:



Поэтому совершенно естественно, что если при окислении новарсенола образуется соединение строения (II), то оно должно быть нестойким и превращаться в соединение (III).

Эту реакцию легко подтвердить экспериментально, основываясь на следующем: при действии иода как на новарсенол (I), так и на соединение (II) группы $\text{—CH}_2\text{OSO}_2\text{Na}$ окисляются с образованием $\text{SO}_4^{\cdot}$ (4), группы же $\text{—CH}_2\text{OSO}_2\text{Na}$ (соединение III), как известно, иодом не окисляются (5). Из изложенного ясно, что, контролируя процесс окисления новарсенола определением S, окисляемой иодом до $\text{SO}_4^{\cdot}$, можно подтвердить высказанный взгляд на механизм реакции. Действительно, если раствор новарсенола сразу же после поглощения кислорода окислить 0,1 н J_2 , то количество образовавшегося при этом $\text{SO}_4^{\cdot}$ должно быть близко к тому, которое определяется в растворе, не подвергавшемся действию кислорода. Если же раствор, поглотивший кислород, оставить стоять некоторое время без доступа воздуха и только после этого окислить его 0,1 н J_2 , то количество образовавшегося $\text{SO}_4^{\cdot}$ должно быть значительно меньше и поглощению одного атома кислорода должна соответствовать убыль одного $\text{SO}_4^{\cdot}$. В реальных условиях трудно, конечно, ожидать, что совпадут количества получающегося $\text{SO}_4^{\cdot}$ в исходном растворе и в растворе сразу после поглощения кислорода: соединение (II) легко перегруппировывается в (III), и поэтому уже во время поглощения кислорода будет наблюдаться некоторая убыль $\text{SO}_4^{\cdot}$.

Экспериментальная работа проводилась следующим образом. Окислению подвергались 25 мл 10% раствора новарсенола (рН около 7,0). Окисление проводилось в приборе Вильштеттера. Объем поглощенного кислорода измерялся. После окисления раствор без доступа воздуха переносился в бюретку, соединенную с градуировочной пипеткой, объем которой был 2,13 мл. Раствор новарсенола в бюретке заливался слоем вазелинового масла, что полностью защищало ра-

Определения S в растворе новарсенола

№№ опытов	Поглощено кислорода при 0° и 760 мм в мл на 1 г новарсенола	Найдено S, % (считая на новарсенол)			Вычислено S, %
		в исходн. растворе	в растворе после поглощ. кислорода	через 24 ч. после поглощ.	
1	5,3	6,4	5,6	5,0	4,88
2	7,6	6,9	6,4	4,8	4,7
3	7,12	6,61	5,5	4,4	4,5
4	9,0	6,0	4,8	3,6	3,7

створ от доступа воздуха. Пробы раствора отбирались при помощи градуировочной пипетки и выливались в избыток $0,1 \text{ н } \text{J}_2$ (в атмосфере CO_2). Избыток иода титровался $0,1 \text{ н } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Для определения в полученном растворе SO_4 применялся метод Рашига. Осаждение в виде BaSO_4 неприемлемо, так как арсиновые кислоты при нагревании окисляют образующийся в растворе SO_2 до SO_4 , что, естественно, искажает результаты. Осаждение SO_4 по Рашигу бензидином производится в мягких условиях (на холоду) и дает точные результаты, но перед осаждением бензидином необходимо образовавшийся HJ нейтрализовать рассчитанным количеством $0,1 \text{ н } \text{NaOH}$.

Результаты, полученные с равными сериями новарсенола, представленные в табл. 1, наглядно подтверждает высказанную точку зрения на механизм реакции окисления новарсенола элементарным кислородом: то, что устойчивым продуктом окисления является соединение (III), видно из совпадения величин 4-й и 5-й граф таблицы, а то, что первоначальным продуктом окисления является соединение (II), видно из того, что величины графы 3 существенно выше, чем графы 4. Перегруппировка соединения (II) в (III) полностью происходит за 24 часа — при дальнейшем стоянии раствора без доступа воздуха процент определяемой таким образом серы не меняется; например, в опыте № 1 через 24 часа было определено 5,00% S, а через 48 час. 4,82% (вычислено 4,88%). Расхождение, очевидно, лежит в пределах ошибки опыта.

Следующий опыт также подтверждает, что устойчивым продуктом окисления является соединение (III). В приборе Вильштеттера окислялось 71,2 мл 10% раствора новарсенола. Поглотилось 45,3 мл кислорода. Раствор, как описано выше, защищен от дальнейшего доступа воздуха вазелиновым маслом. Затем из раствора отбирались пробы (2,13 мл) и оттитровывались $0,1 \text{ н}$ иодом. Получены следующие результаты:

Исходный раствор	34,9 мл $0,1 \text{ н } \text{J}_2$
Тотчас после окисления	31,3
Через 24 часа	30,3
" 48 час.	30,2
" 72 часа	30,1

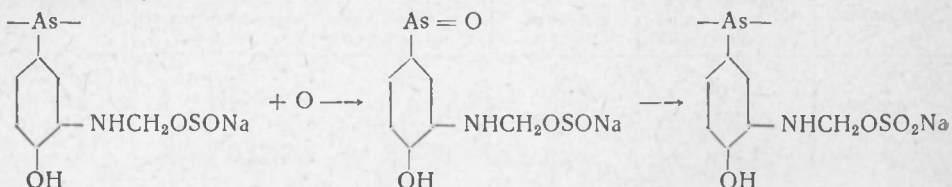
Приведенные данные, с одной стороны, показывают, что восстановительная способность раствора новарсенола после поглощения им кислорода меняется только в течение первых 24 час., затем остается практически постоянной. Кроме того, из приведенных данных следует, что поглощению 1 атома кислорода соответствует уменьшение восстановительной способности раствора на 4 атома J, что возможно только в одном случае: при переходе групп $-\text{CH}_2\text{OSONa}$ в $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{Na}$.

Найдена восстановительная способность раствора: 30,3; 30,2; 30,1 мл $0,1 \text{ н } \text{J}_2$. Вычислено 30,2 мл $0,1 \text{ н } \text{J}_2$.

Все указанные явления справедливы только в случае сравнительно

неглубокого окисления новарсенола (окисление 30—40% формальдегидсульфоксилатных групп) и в нейтральных растворах.

Таким образом, следует считать, что окисление новарсенола протекает по уравнению:



Этот взгляд позволяет сделать следующие выводы.

1. As в новарсеноле служит своеобразным переносчиком кислорода, или, другими словами, новарсенол может катализировать процессы окисления таких веществ, которые способны восстанавливать соединения арсеноксидного типа. Это было нами проверено на процессе окисления кислородом воздуха ронгалита. Водный раствор чистого $\text{HOCH}_2\text{OSONe}$ кислородом воздуха совершенно не окисляется, однако если к нему добавить некоторое количество новарсенола, то процесс окисления протекает очень легко. В прибор Вильштеттера было помещено 10 мл 10% раствора ронгалита и 0,32 г новарсенола. До окисления в растворе было определено 0,235 г S (окисляемой иодом до SO_4). Поглотилось 49,3 мл кислорода (0° , 760 мм). После окисления в растворе найдено 0,0942 г S, т. е. 0,1405 г S перешло в $\text{HOCH}_2\text{SO}_3\text{Na}$. Вычислено (по поглощенному кислороду) 0,1408 г S.

2. Хорошо известный из литературы факт увеличения токсичности новарсенола при действии на него воздуха должен быть объяснен образованием при этом соединения (II) — арсеноксидного типа. Однако такое соединение легко перегруппировывается в (III), известное под названием миарсенол (миосальварсан), и сравнительно мало токсично. Поэтому следовало ожидать, что если раствор новарсенола, подвергшийся действию воздуха и поэтому ставший токсичным, защитить от дальнейшего доступа воздуха и выдержать его 24 часа, то его токсичность резко уменьшится.

По нашей просьбе в отделе фармакологии ВНИХФИ* были поставлены следующие опыты: подопытным животным (крысы) вводились внутривенно: раствор новарсенола сейчас же после приготовления, тот же раствор, стоявший при доступе воздуха в течение 1 часа, и тот же самый окисленный раствор, стоявший без дальнейшего доступа воздуха (защита: вазелиновое масло) в течение 24 час. Результаты следующие: от основного раствора погибло 20% подопытных животных; от той же дозы раствора, стоявшего при доступе воздуха 1 час, погибло 100%, а от той же дозы окисленного раствора, защищенного от дальнейшего доступа воздуха, не погибло ни одно животное. Эти эксперименты неоднократно повторялись с разными сериями препарата, в том числе и с оригинальным препаратом неосальварсана, и всегда давали такой результат.

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

Поступило
27 V 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ P. Erlich, A. Bertheim, Ber., 45, 764 (1912). ² K. Maschmann, Ber., 59, 1142 (1926). ³ DRP 263460 Frdl. 11, 10.4; DRP 264014; Frdl. 11, 1055. ⁴ F. Rasching, Ber., 59, 859 (1926). ⁵ M. Bazlen, A. Bernthsen, Ber., 43, 503 (1910). ⁶ М. Я. Крафт, И. А. Башук, ДАН, 65, 509 (1949).

* Опыты проведены В. К. Шлегер, которой мы приносим глубокую благодарность.