Доклады Академии наук СССР
1955. Том 100, № 2

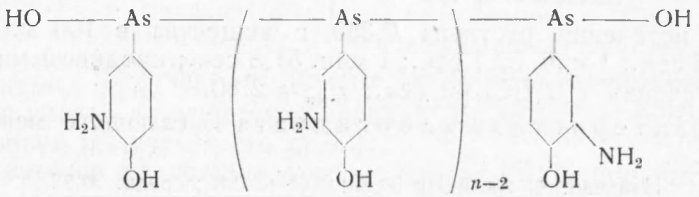
ХИМИЯ

М. Я. КРАФТ и Е. Б. АГРАЧЕВА

О СТРОЕНИИ САЛЬВАРСАНА И ВЕЛИЧИНЕ ЕГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВЕСА

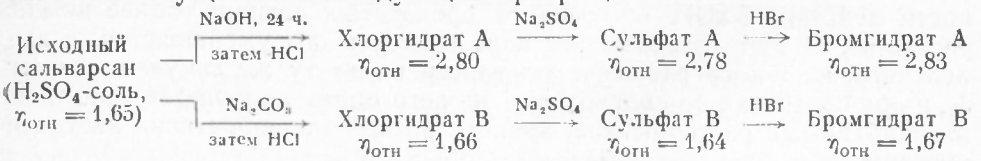
(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 16 VI 1954)

Как было показано ранее одним из нас ([1]), сальварсан является солянокислой солью высокомолекулярного соединения следующего строения:



Эта формула хорошо объясняет все реакции сальварсана (его восстановительный эквивалент, своеобразие образования смешанных арсеносоединений и т. д.), однако не вполне согласуется с вязкостью его растворов. Степень полимеризации сальварсана, вычисленная по восстановительному эквиваленту, колеблется в пределах от 7—8 для образцов, полученных восстановлением 3-нитро-4-оксифениларсиновой кислоты по Эрлиху, до 50—100 для образцов, полученных восстановлением соответствующей аминокислоты $Na_2S_2O_4$ или H_3PO_2, чему соответствует молекулярный вес примерно от 2000 до 15 000—25 000, что явно не согласуется с высокой вязкостью его растворов (см. ниже). Кроме того, известно, что вязкость раствора сальварсана легко меняется и зависит еще от условий получения соли ([2]). Ранее, когда сальварсану приписывалось строение 3,3′-диамино-4,4′-диоксиарсенобензола, высокая вязкость его растворов неоднократно привлекала внимание исследователей ([3]), однако опубликованные работы имели в основном только описательный характер и подчас были противоречивы ([4], ср. [2,3]).

Первой задачей, которую мы должны были решить, было выяснение того, от чего зависят изменения вязкости растворов сальварсана: от чисто физических причин (образование мицелл при участии сил ван-дер-Ваальса и т. д.) или же от изменения строения молекул сальварсана. Ответ на этот вопрос дали следующие эксперименты. Мы нашли, что если при получении HCl-соли растворить исходный сальварсан в избытке щелочи и выделить HCl-соль действием избытка конц. соляной кислоты, то полученный таким образом сальварсан всегда дает значительно более вязкие растворы, чем исходный. Далее мы показали, что при этих превращениях восстановительный эквивалент сальварсана, а следовательно, и длина цепи атомов As, не меняется. Затем мы осуществили следующие превращения:



Для этих опытов мы применяли образцы сальварсана, полученные разными методами, и всегда получались одинаковые результаты. Приведем данные одной серии опытов.

Для определения вязкости применялся вискозиметр Оствальда, определения производились при 27°. Для определения вязкости приготовлялся раствор сальварсана в 1 *н* HCl, который содержал 0,12 г As в 100 мл (примерно 0,35—0,4% раствор разных солей; более разбавленные растворы слишком легко окисляются ([5]), а более концентрированные слишком вязки).

Характеристика исходного сальварсана (сернокислая соль) ([6]).

Найдено %: As 31,18; 31,15; 31,24; 31,11; средн. 31,17
Иодное число: 16,48; 16,50; 16,42; 16,45; средн. 16,46 мл 0,1 *н* J на 0,1000 г вещества
Вычислена иодная константа ([1]): 7,94 (атомы J на 2 атома As)

1. Характеристика хлоргидрата А (дающего вязкие растворы).

Найдено %: As 30,79; 30,81; 30,89; 30,86; средн. 30,84
Иодное число: 16,19; 16,11; 16,29; 16,18; средн. 16,19
Вычислено J_k 7,88

Время истечения раствора 0,389 г вещества в 100 мл 1 *н* HCl: 1 мин. 52,3 сек.; 1 мин. 52,1 сек.; 1 мин. 51,8 сек.; среднее 1 мин. 52 сек. Время истечения 1 *н* HCl 40 сек.; $\eta_{отн} = 2{,}80$.

2. Характеристика хлоргидрата В (дающего менее вязкие растворы).

Найдено: % As 30,70; 30,89; 30,69; 30,80; средн. 30,77
Иодное число: 16,32; 16,36; 16,27; 16,29; средн. 16,31
Вычислено J_k 7,95

Время истечения раствора 0,390 г в 100 мл 1 *н* HCl: 1 мин. 06,5 сек.; 1 мин. 06,4 сек.; 1 мин. 06,4 сек.; среднее 1 мин. 06,4 сек.; $\eta_{отн} = 1{,}66$.

3. Характеристика сернокислых солей сальварсанов А и В. Сульфат А. Выход 4,2 г.

Найдено %: As 30,63; 30,48; средн. 30,55 (для соли А).

Время истечения раствора 0,392 г в 100 мл 1 *н* HCl: 1 мин. 51,5 сек.; 1 мин. 51,0 сек.; 1 мин. 51,0 сек.; среднее 1 мин. 51,0 сек.; $\eta_{отн} = 2{,}78$.

Сульфат В. Выход 4,1 г.

Найдено %: As 31,70; 31,86; средн. 31,78

Время истечения раствора 0,377 г в 100 мл 1 *н* HCl: 1 мин. 05,6 сек.; 1 мин. 05,5 сек.; 1 мин. 05,6 сек.; среднее 1 мин. 05,6 сек.; $\eta_{отн} = 1{,}64$.

4. Характеристика бромистоводородных солей сальварсанов А и В.

Бромгидрат А. Выход 2,13 г.

Найдено %: As 27,34; 27,45; средн. 27,40

Время истечения раствора 0,440 г в 100 мл 1 *н* HCl: 1 мин. 53,3 сек.; 1 мин. 53,3 сек.; 1 мин. 53,2 сек.; среднее 1 мин. 53,3 сек.; $\eta_{отн} = 2{,}83$.

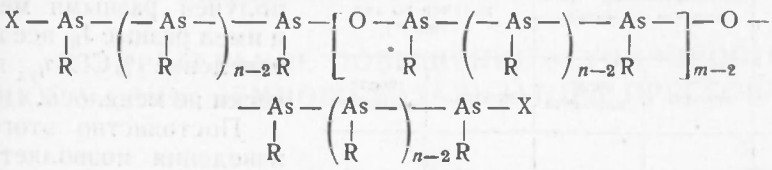
Бромгидрат В. Выход 2,15 г.

Найдено %: As 28,28; 28,15; средн. 28,21

Время истечения раствора 0,425 г в 100 мл 1 *н* HCl: 1 мин. 06,9 сек.; 1 мин. 06,8 сек.; 1 мин. 06,5 сек., среднее 1 мин. 06,7 сек.; $\eta_{отн} = 1{,}67$.

Необходимо подчеркнуть следующее: 1) при обработке любой соли сальварсана по способу № 1 всегда получаются хлоргидраты, дающие значительно более вязкие растворы; 2) с увеличением продолжительности действия NaOH получаются препараты, дающие более вязкие растворы; 3) при хранении раствора вязкость его уменьшается, а выделенный из такого раствора сальварсан имеет ту же самую величину J_k, и при обработке по способу № 1 из него опять получается препарат, дающий вязкие растворы, т. е. процесс потери и приобретения вязкости обратим.

Описанные опыты показывают, что вязкость раствора сальварсана зависит от величины молекулярного веса вещества, а не от каких-либо причин, связанных с упорядочиванием раствора. Так как при окислении любого сальварсана (H_2O_2 или J_2) почти количественно образуется 3-амино-4-оксифениларсиновая кислота, то ясно, что в изменении его мол. веса остатки $C_6H_3(OH)(NH_2)$ роли не играют. А так как изменения мол. веса сальварсана протекают без изменения J_k и легко обратимы и учитывая склонность гидроксильных производных мышьяка к дегидратации (например, $As(OH)_3 \rightarrow As_2O_3$; $R_2AsOH \rightarrow R_2AsOAsR_2$), то единственная возможность увеличения цепи состоит в образовании макромолекулы за счет дегидратации, откуда сальварсану следует приписать следующую структурную формулу:



где $R = \langle\!\rangle\!\!-\!\!\begin{matrix}NH_2\\OH\end{matrix}$. Величина n зависит от условий восстановления 3-амино (или нитро) 4-оксифениларсиновой кислоты до сальварсана, а m — от условий получения его солей.

Большой интерес представляло исследование гидролиза высокомолекулярного сальварсана в присутствии HCl, так как при этом, по аналогии с реакцией $R_2AsOAsR_2 + 2HCl = 2R_2AsCl + H_2O$, можно было ожидать размыкания кислородных мостиков с образованием соответствующих хлоридов, что дало бы возможность определения мол. веса сальварсана.

По данным опыта № 1 был получен хлоргидрат, дающий вязкие растворы (исходный сальварсан был получен по Эрлиху и имел $J_k = 7{,}54$). 8 г этого сальварсана было растворено в 2 л 1 *н* HCl, и раствор поставлен в термостат при 40° в атмосфере CO_2. Через определенные промежутки времени определялась вязкость раствора и из пробы (200 мл) осаждалась сернокислая соль добавлением 250 мл насыщенного раствора Na_2SO_4. Сернокислую соль отфильтровывали, промывали водой, спиртом, эфиром и сушили в вакууме над H_2SO_4. В полученных таким образом сернокислых солях сальварсана определялось содержание Cl, для чего навеску около 0,2 г сжигали по Кариусу в обычных условиях, а определение Cl производилось весовым способом, приемами микроанализа.

Пример. 0,2032; 0,1830 г вещества дали 0,0011 г; 0,0009 г AgCl.

Найдено %: Cl 0,134; 0,121; средн. 0,13

Кроме того, производилось определение $\eta_{уд}$ 0,4% раствора полученных образцов в 1 *н* HCl. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Гидролиз сальварсана

	Продолжит. нагрев. раствора в сутках							
	0	1	2	2½	3	3½	4	5
$\eta_{уд}$ раствора	1,63	0,81	0,54	0,45	0,30	0,21	0,15	0,13
Анализ H_2SO_4-соли $\eta_{уд}$	—	0,88	0,57	0,40	0,35	0,20	0,17	0,14
Анализ H_2SO_4-соли % Cl	—	0,09	0,13	0,17	0,25	0,37	0,50	0,54
% Cl × $\eta_{уд}$	средн. 0,078	0,079	0,074	0,068	0,087	0,074	0,085	0,076

Табл. 1 показывает, что: 1) содержание Cl в солях не может быть объяснено явлениями адсорбции, так как в этом случае содержание Cl было бы больше в тех образцах, которые дают более вязкие растворы, следовательно, атомы Cl являются конечными группами макромолекулы; 2) за 4 дня длина цепи за счет гидролиза уменьшилась, судя по вязкости, в 0,88 : 0,4 = 6,3 раза, а по проценту Cl в 0,54 : 0,09 = 6 раз. В аналогичных опытах, проведенных с другими образцами сальварсана, произведение $\%\,Cl \times \eta_{уд} = 0{,}074$ (2-й опыт), $\%\,Cl \times \eta_{уд} = 0{,}073$ (3-й опыт); среднее из этих трех опытов 0,075. Интересно, что хотя в упомянутых опытах исходный сальварсан был получен разными методами и имел разные J_k, все же произведение $\%\,Cl \times \eta_{уд}$ практически не менялось.

Таблица 2

	Сальварсан с J_k=7,54, получен по Эрлиху		Сальварсан с J_k=7,94, получен по авт. свид. (6)	
	исходн.	после гидролиза	исходн.	после гидролиза
$\eta_{уд}$	1,63	0,13	2,98	0,24
Мол. вес	150 000	12 000	280 000	22 000
mn	700	56	1300	100
n	8,7	8,7	80	80
m	80	6,4	16	1,3
Число мостиков	79	5,4	15	0,3

Постоянство этого произведения позволяет определять мол. вес сальварсана по вязкости его раствора (0,12 г As в 100 мл 1 *н* HCl). Действительно: $\%\,Cl \times \eta_{уд} = 0{,}075$, а $\%\,Cl = 35{,}5 \times 2 \cdot 100 :$ мол. вес, откуда мол. вес $= \eta_{уд} \cdot 35{,}5 \cdot 2 \cdot 10 : 0{,}075 = 94\,000\,\eta_{уд}$, а степень полимеризации (приближенно, не учитывая веса кислородных мостиков, в пересчете на хлоргидрат) $m \times n = 94\,000\,\eta_{уд} : 219{,}5 = 430\,\eta_{уд}$. Зная из величины J_k сальварсана величину n, легко подсчитать m. В табл. 2 представлены данные для описанных образцов сальварсана.

Обращает на себя внимание легкость гидролиза сальварсана с большим n — после гидролиза практически кислородных мостиков не остается. Образование кислородных мостиков при осаждении щелочного раствора сальварсана избытком HCl, повидимому, зависит от того, что при действии NaOH не только образуется фенолят, но происходит и замещение в конечных группах:

$$\begin{array}{l} -\mathrm{As}-\mathrm{OH} \\ \quad | \\ \quad \mathrm{R} \end{array} + \mathrm{NaOH} \rightarrow \begin{array}{l} -\mathrm{As}-\mathrm{ONa} \\ \quad | \\ \quad \mathrm{R} \end{array}$$

Так как образование кислородных мостиков происходит при действии на щелочной раствор только HCl(HBr), а не H_2SO_4, то вероятно, что при этом сперва образуется соединение, имеющее конечными группами атомы Cl, при взаимодействии которого с избытком Na-производного происходит удлинение цепи за счет образования кислородных мостиков.

В заключение отметим, что размыкание кислородных мостиков наблюдается и в щелочной среде, однако в этом случае реакция идет медленнее.

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

Поступило 27 V 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] М. Я. Крафт, И. А. Бащук, ДАН, **65**, № 4, 509 (1949); М. Я. Крафт, В. В. Катышкина, ДАН, **66**, № 2, 207 (1949); **66**, № 3, 393 (1949). [2] H. Freundlich, R. Sterm, Biochem. Zs., **138**, 307 (1923); C. Voegtlin, J. Johnson, J. of Pharm. and Exp. Ther., **21**, 210 (1923). [3] Z. Clemensiewiez, Bull. Soc. chim. de France, (4), **27**, 820 (1920). [4] R. Hunt, J. Am. Med. Ass., **76**, 854 (1921). [5] М. Я. Крафт, В. В. Катышкина, ДАН, **99**, № 1 (1954). [6] Авт. свид. № 12271, 1950 г.