

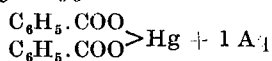
Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut Königsberg.

## Ueber die Sozjodol-Quecksilberverbindungen.

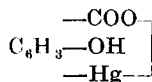
Von E. Rupp und A. Herrmann.

(Eingegangen den 9. VIII. 1916.)

Die organisch-chemischen Arzneipräparate des Quecksilbers scheiden sich in solche mit jonalem und solche mit kohlenstoffständigem Metall. *Hydrargyrum benzoicum*

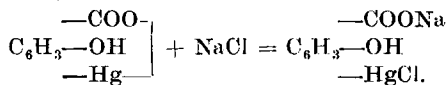


der französischen Pharmakopöe z. B. zählt zu ersteren, *Hydrargyrum salicylicum*



des Deutschen Arzneibuches zu letzteren.

Beiden Typen gehören Präparate an, die sich in Wasser nicht lösen, aber leicht in Kochsalzlösung übergehen. Hiervon wird für die Injektionsbehandlung ausgiebig Gebrauch gemacht. Die chemische Natur dieses Lösungsvorganges ist bei den Verbindungen mit kernständigem Quecksilber, insbesondere durch Dimroth, als eine Anlagerung von Chlornatrium erkannt worden, z. B.



Das Quecksilber bleibt dabei nach wie vor kernständig (maskiert), also chemisch und physiologisch reaktionsträge. Die Kochsalzlöslichkeit der Verbindungen mit jonalem Quecksilber betrachtet man mehr oder weniger als eine physikalische, nicht weiter beachtliche Erscheinung.

E. Rupp und A. Herrmann überprüften dies bezüglich des Mercuribenzoat und zeigten, daß die Kochsalzlöslichkeit in einer Umsetzung zu Natriumbenzoat und Sublimat besteht<sup>1)</sup>. Die der Mercuribenzoat-Kochsalzlösung nachgerühmte Nichtfällung von Eiweiß trifft für eine Sublimatlösung genau so zu, vorausgesetzt,

<sup>1)</sup> Dieses Archiv 252. 3.

daß sie Kochsalzhaltig ist. So entspricht z. B. die Injektionslösung nach Gaucher:

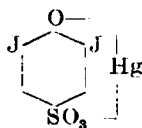
*Hydr. benzoic.* 1,0, *Natr. chlor.* 0,75, *Aq. ad* 100,0  
einer Lösung gleicher Hg-Na-Cl-Konzentration aus

*Hydr. bichlor.* 0,6, *Nat. benz.* 0,7, *Natr. chlor.* 0,5, *Aq. ad* 100,0.

Das Mercuribenzoat, oder allgemeiner die unlöslichen Quecksilbersalze organischer Säuren verhalten sich durchaus wie die wasserlöslichen Mercurisalze der Sauerstoffsäuren. Daß diese bei Gegenwart von Chlorionen quantitativ zu Sublimat umgesetzt werden, taten E. Rupp und A. Kle<sup>e</sup>) an dessen Darstellbarkeit aus Mercurinitrat oder Mercurisulfat und Kochsalzlösung dar. Der Grund liegt immer in der außerordentlichen Bildungstendenz des Sublimates entsprechend seinem geringen Dissoziationsgrad.

Diese Feststellung ist beachtlich für die medikamentöse Applikationsweise eines Quecksilberpräparates. Wie in vitro werden solche echten organischen Quecksilbersalze wohl auch in corpore durch vorhandene Chlorionen mit der Geschwindigkeit von Ionenreaktion zu Sublimat umgesetzt werden. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, ist es nicht verwunderlich, daß viele dieser Verbindungen, mangels besonderer Vorzüge, therapeutische Eintagsfliegen sind.

Wir haben uns des weiteren nun mit dem Sozojodolquecksilber befaßt. Für Injektionszwecke wird das wasserunlösliche orange-farbene Präparat mit Kochsalz oder Jodkalium appliziert, worin es farblos löslich ist. Man betrachtet es als Mercurisalz der 2,6-Dijod-p-Phenolsulfosäure:



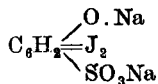
Das Präparat nimmt durch die Verknüpfung einer Mercurivalenz mit der Phenolhydroxylgruppe eine Sonderstellung ein. Der Lösungsvorgang in Kochsalz bedurfte daher eigener Prüfung. Des weiteren interessierte die Feststellung des chromogenen Komplexes in dieser Verbindung farbloser Komponenten. Auch richteten wir unser Augenmerk auf weitere Konstitutionsbeweise für die Sozojodolsäure als 2,6-Dijod-p-Phenolsulfosäure. Beilstein's Handbuch<sup>2)</sup> weist diesbezüglich noch ein Fragezeichen auf.

Die Ergebnisse der Ermittlungen waren folgende:

<sup>1)</sup> Apoth.-Ztg. 1910, No. 26.

<sup>2)</sup> Ergänzungsband II, 491.

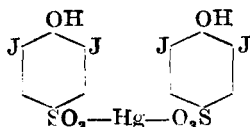
Auch die Löslichkeit des Sozodolquecksilbers in Kochsalzlösung besteht in einer Umsetzung zu Sublimat. Daneben entsteht das äußerst leicht lösliche Dinatriumsalz der Sozodolsäure



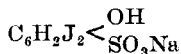
Analog vollzieht sich die Lösung in Jodkalium zu Quecksilberjodidjodkalium und Dikalium-Sozodolat.

Als „Inkompatibilität“ des Sozodolquecksilbers führt die Ordinationsliteratur an, „Mineralsäuren lösen das Salz unter Bildung des weit giftigeren sauren Salzes“ Hierzu kann betreffs der Salzsäure mit Sicherheit ausgesagt werden, daß Sublimat entsteht.

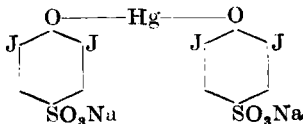
Das „saure Salz“ bzw. einfache Sulfonat



erwähnt Ostermeyer<sup>1)</sup> ohne präparative oder analytische Angabe als ausgezeichnet krystallisierend. Wir erachten dasselbe als nicht existenzfähig. Gleichgültig in welchem molaren Verhältnis Sozodolsäure und Quecksilberoxyd oder entsprechende Reaktionskomponenten zusammengebracht werden, entsteht immer eine Fällung von Sozodolquecksilber. Eine kurze Zeitlang bleiben die Lösungen klar und farblos, dann tritt plötzlich durch die ganze Lösung Orangetrübung ein. Offenbar bildet sich in erster Phase das wasserlösliche saure Sulfonat, und in zweiter Phase wird das durch vizinales Halogen acidifizierte Phenolhydroxyl erfaßt. Dagegen kann man bei vorsichtiger Umsetzung von Sozodolnatrium

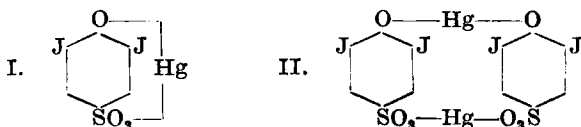


mit Mercuriacetat oder Nitrat beobachten, daß der fallende Niederschlag zunächst dunkelrot ist und dann orangefarbig aufhellt. Das rote Zwischenprodukt konnten wir isolieren. Es entspricht der Formel



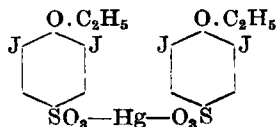
<sup>1)</sup> Journ. f. prakt. Chem. 37, 213.

In diesem Falle wird also zuerst die freie Hydroxylgruppe besetzt und dann das Natrium der Sulfogruppe durch Quecksilber verdrängt. Man wird es hiernach als höchst wahrscheinlich erachten, daß dem Sozjodolquecksilber nicht die mononucleare Struktur I sondern der binucleare Bau II zukommt:

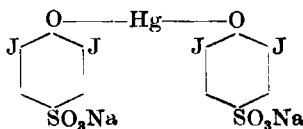


Praktisch wird man die einfachere mononucleare Formel um so mehr beibehalten als eine ausschlaggebende Entscheidung durch Molekulargewichtsbestimmung nicht erbringbar ist.

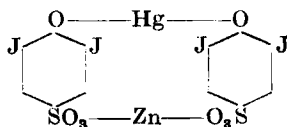
Einfache Mercurisulfonate der Sozjodolsäure erhält man leicht nach Sperrung des Phenolhydroxyls durch Alkyl. So liefert die von uns dargestellte 2,6-Dijod-p-phenetolsulfosäure mit Quecksilberoxyd farbloses dijod-p-phenetolsulfosaures Quecksilber



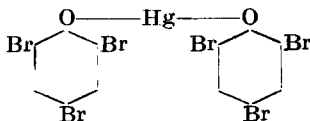
Andererseits sind aus Sozjodolnatrium bzw. Sozjodolzink und Quecksilberoxyd dargestelltes Sozjodolquecksilbernatrium



und Sozjodolquecksilberzink



sowie das bei diesem Anlasse hergestellte Tribromphenolquecksilber



intensiv orangefarbig.

Als chromogener Komplex fungiert also zweifellos die Gruppe  $\text{---O} \cdot \text{Hg} \cdot \text{O---}$ .

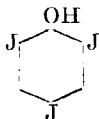
Anogon, das medizinisch gebrauchte Dimercurosalt der Sozjodolsäure



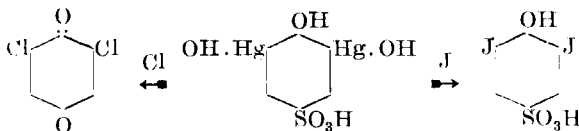
in dem das Quecksilber nur mit einem Phenolhydroxyl verknüpft ist, besitzt schwach schwefelgelbe Farbe.

Zur Konstitution der Sozjodolsäure wird beigebracht:

I. Mit Salzsäure im Rohr erhitzt erhält man aus Sozjodolsäure unter partieller Abspaltung von Jod und Phenol 2,4,6-Trijodphenol.



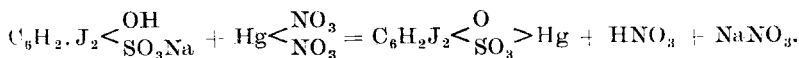
II. Eine in nachfolgender Abhandlung näher beschriebene Dimercuri-p-phenolsulfosäure, die mit Chlorwasser in 2,6-Dichlorchinon übergeht, liefert mit Jodlösung in glatter Reaktion Sozjodolsäure.



### Experimentelles.

#### Zur Darstellung des Sozjodolquecksilbers.

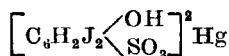
Es sollen äquimolare Lösungsmengen von Sozjodolnatrium und Mercurinitrat in Reaktion gebracht werden.



Zur Ergänzung fügen wir an, daß man heiß umsetzen muß. Man erhält so schön orangefarbige, gut absetzende Niederschläge berechneten Quecksilbergehaltes (32,1%), die dem Kriterium der Klarlöslichkeit in Kochsalzlösung standhalten.

Bei gewöhnlicher Temperatur resultierten grobschollige dunklerfarbige Massen mit schwankendem Quecksilbergehalt (30—31%). Mit der halbmolaren Sozjodolnatriummengen entstand ein rotfarbiges basisches Produkt mit 42,5% Hg, das in Kochsalz unlöslich ist.

Bei Umsetzung mit der doppelmolaren Sozjodolnatriummengemenge wurde wiederum normales Sozjodolquecksilber mit 31 bis 32% Hg und nicht das erwartete „saure“ bzw. einfache Sulfonat



erhalten.

Aequimolare Mengen von Sozjodolsäure und gelbem Quecksilberoxyd mit Wasser bis zur Klarlöslichkeit in Kochsalz geschüttelt, lieferten normales Sozjodolquecksilber mit 31,75% Hg. Dasselbe Präparat resultierte bei Anwendung von 2 Mol. Sozjodolsäure (Hg gefunden 31,6%).

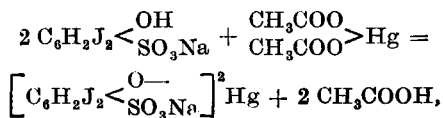
1 g Oxyd mit der mehrfach molaren Menge von 5 g Sozjodolsäure warm behandelt, lieferte die theoretische Menge von 2,9 g Sozjodolquecksilber. Der Sozjodolsäureüberschuß im Filtrat gab mit weiterem Quecksilberoxyd erneute Orangefällung (Hg 31,8%).

Frisch gefälltes, feuchtes Oxyd mit konzentrierter Sozjodolsäurelösung verrührt, liefert zunächst farblose klare Lösungen. Nach wenigen Augenblicken und plötzlich erfolgt die Fällung des Sozjodolquecksilbers.

Sozjodolquecksilber mit Sozjodolsäurelösung digeriert bleibt unverändert und das Filtrat quecksilberfrei.

Sehr reines Sozjodolquecksilber erhält man auch beim Zusammengießen warmer Lösungen von äquimolaren Mengen Quecksilberacetat und Sozjodolnatrium (Hg-Befund 32%). Die Mercuriacetatlösungen hierzu sind ohne jeden Säurezusatz bereithar. Man setzt zweckmäßigerweise die Sozjodolnatriumlösung zur Mercuriacetatlösung. Verfährt man umgekehrt und fällt bei gewöhnlicher Temperatur, so beobachtet man zunächst die Bildung eines mehr rötlichen Niederschlages, der erst auf weiteren Mercuriacetatzusatz in orangefarbiges Sozjodolquecksilber übergeht.

Wir erhielten den Zwischenkörper im Sinne der Reaktionsgleichung



wenn man zur kalten Lösung von Sozjodolnatrium die halbmolare Quecksilberacetatmenge fügte und den Niederschlag möglichst rasch absaugte. Dieser war natriumhaltig und enthielt 19,6% Hg. Soll 18,3%. Ganz rein entsteht er folgendermaßen;

**Sozjodolquecksilbernatrium:**  $\frac{2}{50}$  Mol Sozjodolnatrium und  $\frac{1}{50}$  Mol gelbes Quecksilberoxyd werden mit lauwarmem Wasser

angerieben und einige Zeit digeriert. Das gleichmäßig braunrote Magma wird sodann abgesaugt und gut gewaschen.

Aus 0,4508 g waren fällbar 0,0962 g  $\text{HgS}$  = 0,08293 g  $\text{Hg}$  = 18,3%  $\text{Hg}$ , entsprechend der berechneten Menge.

Mit Wasser angerieben und einer verdünnten Lösung der doppeltmolaren Kochsalzmenge versetzt, löst sich der Körper farblos auf. Er ist wohl das erste Angriffsprodukt der

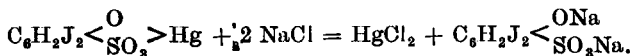
#### Lösung des Sozodolquecksilbers in Kochsalz<sup>1)</sup>.

1 g Sozodolquecksilber wurde mit etwas Wasser angerieben, dann mit 3,8 ccm 5%iger Kochsalzlösung (= 2 Mol  $\text{NaCl}$ ) und noch soviel Wasser versetzt bis Lösung eintrat. Nun wurde achtmal mit je ca. 10 ccm Aether ausgeschüttelt und dieser verdunstet. Der 0,415 g betragende krystalline Rückstand lieferte 0,3351 g  $\text{HgS}$  = 69,64%  $\text{Hg}$ . Auf Sublimat berechnet mußten 0,434 g Rückstand mit 73,8%  $\text{Hg}$  verbleiben.

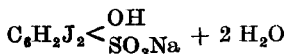
Eine weitere Ausschüttelungsprobe wurde zweimal mit Wasser umgelöst. 0,2156 g der typischen Sublimatnadeln lieferten

0,1854 g  $\text{HgS}$  = 0,1598 g  $\text{Hg}$  = 74,13%; berechnet 73,8%  $\text{Hg}$  und  
0,227 g  $\text{AgCl}$  = 0,0534 g  $\text{Cl}$  = 26,05%; berechnet 26,2%  $\text{Cl}$ .

Der Lösungsvorgang zwischen Sozodolquecksilber und Kochsalz ist mithin folgender:



Das Sozodoldinatriumsalz ist seiner Leichtlöslichkeit wegen schwer auszubringen. Säuert man aber eine konzentrierte Sozodolquecksilber-Kochsalzlösung an, so fällt das einfache Sozodolnatrium



feinkrystallin nieder.

1,276 g, mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  verascht, lieferten 0,1912 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  = 0,06188 g  $\text{Na}$  = 4,85%; berechnet  $\text{Na}$  = 4,77%.

<sup>1)</sup> Aus dem Vademecum der Sozodoltherapie „Das Sozodolhydrargyrum ist nicht wasserlöslich, wohl aber in Kochsalz- und Jodkalilösungen löslich.

100 T. Wasser von 20° C. lösen 0,05 T. Salz;

100 T. Wasser mit 5% Kochsalz lösen 13  $\frac{1}{3}$  T. Salz.“

Ordinationsweisen: Sozodol-Hydrarg. 0,8, Kal. jod. 1,6, Aq. destill. ad 10,0. Sozodol-Hydrarg. 1% (cum Natr. chlorat. q. s. ad solution.).

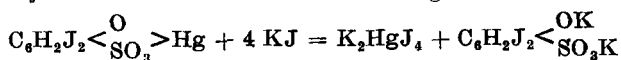
**Sozodoldinatrium**,  $\text{C}_6\text{H}_2\text{J}_2 < \begin{smallmatrix} \text{ONa} \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{smallmatrix} + 5 \text{H}_2\text{O}$ , bildet große, wasserhelle, rechteckige Krystalle oder Krystallplatten von schwach alkalischer Reaktion. Sehr leicht wasserlöslich.

4,8 g Sozodoldinatrium wurden in der berechneten Menge konzentrierter Natronlauge aus 0,23 g Natrium gelöst und im Vakuum krystallisiert.

0,7846 g lieferten abgeraucht 0,1986 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 8,19\% \text{ Na}$ ; berechnet 8,21%.

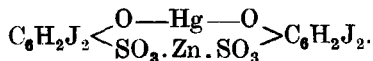
1,444 g verloren bei  $110^\circ$  0,2282 g  $= 15,85\% \text{ H}_2\text{O}$ ; berechnet 16,08% für 5  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Die Jodkaliumlöslichkeit des Sozodolquecksilbers** zu Quecksilberjodidjodkalium im Sinne der Gleichung



gibt sich bei vorsichtigem Jodkaliumzusatz leicht zu erkennen. So erhielten wir aus 1 g Sozodolquecksilber die theoretische Menge von 0,7195 g scharlachrotem Quecksilberjodid.

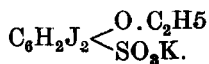
#### Sozodolquecksilberzink:



Je  $\frac{1}{50}$  g-Mol Quecksilberoxyd und Sozodolzink  $\left[ \text{C}_6\text{H}_2\text{J}_2 < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{SO}_3 \end{smallmatrix} \right]^2 \text{Zn} + 6 \text{H}_2\text{O}$  wurden mit Wasser angerührt und eine Stunde lang erwärmt. Der gewaschene und getrocknete ziegelrote Niederschlag gleicht durchaus dem Sozodolquecksilbernatrium.

0,5532 g lieferten 0,114 g  $\text{HgS} = 0,09827 \text{ g Hg} = 17,8\%$ ; berechnet 18,0%  $\text{Hg}$ .

#### 2,6-Dijodphenetolsulfosaures Kalium:



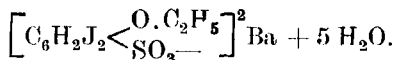
Sozodolkalium 1 Mol und Kalihydrat 1,1 Mol in wenig Wasser gelöst, wurden mit 1,1 Mol Jodäthyl im doppelten Volum Alkohol 5 Stunden lang auf ca.  $130^\circ$  erhitzt. Das abgenutzte feste Reaktionsprodukt wurde aus siedendem Wasser umgelöst. Farblose schimmernde Krystalschuppen, in kaltem Wasser schwer löslich.

0,2023 g lieferten nach Carius 0,194 g  $\text{AgJ}$ .

0,6692 g lieferten abgeraucht 0,116 g  $\text{K}_2\text{SO}_4$ .



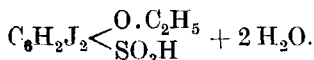
Berechnet:	Gefunden:
J = 51,59	51,95%
K = 7,95	7,78%

**2,6-Dijodphenetolsulfosaures Baryum:**

Eine heiß gesättigte Lösung des Kaliumsalzes wurde mit der berechneten Chlorbaryummenge versetzt und die auftretende Krystalltrübung durch weiteren Wasserzusatz gelöst. Beim Erkalten krystallisierte das Baryumsalz in feinen spröden Nadeln aus.

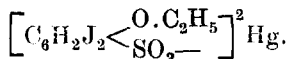
0,5026 g lieferten, mit Schwefelsäure abgeraucht, 0,1037 g  $\text{BaSO}_4 = 12,14\%$  Ba; berechnet 12,12%.

0,648 g der bei  $110^\circ$  getrockneten Substanz lieferten 0,1434 g  $\text{BaSO}_4 = 13,0\%$  Ba; berechnet 13,5%.

**2,6-Dijodphenetolsulfosäure:**

Das Baryumsalz wurde mit der berechneten Menge 20%iger Schwefelsäure angerieben, leicht erwärmt und abzentrifugiert. Das Filtrat lieferte im Vakuumexsikkator glänzende sehr leicht wasserlösliche Krystallschuppen. F.-P.  $108^\circ$ .

0,2448 g lieferten nach Carius 0,2332 g  $\text{AgJ} = 51,49\%$  J; berechnet 51,72%.

**2,6-Dijodphenetolsulfosaures Quecksilber:**

Eine wässrige Lösung von Dijodphenetolsulfosäure 1 = 10 wurde mit etwas überschüssigem gelben Quecksilberoxyd digeriert und heiß filtriert. Beim Erkalten resultierten farblose glänzende flache Krystallnadeln von faserigen Bruchenden.

Das Mercurisalz ist leichter löslich als das Kaliumsalz, daher nicht durch Wechselzersetzung aus diesem darstellbar. Es liefert alle Reaktionen des Mercuriions.

0,144 g lieferten 0,0299 g  $\text{HgS} = 17,9\%$  Hg; berechnet 18,13%.

**2,4,6-Trijodphenol aus Sozododolsäure.**

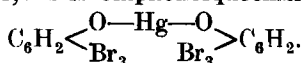
10 g Sozododolsäure wurden mit 25 cem rauchender Salzsäure 3 Stunden lang im Glasrohr auf ca.  $120^\circ$  erhitzt. Das Reaktions-

produkt enthielt außer Jodnadeln und Phenoltropfen eine rötliche krystalline Ausscheidung. Sie gab sich nach dem Waschen mit dünner Bisulfitlösung durch den charakteristischen und intensiv haftenden Geruch als Trijodphenol zu erkennen.

Aus verdünntem Alkohol umgelöst wurde es in feinen seiden-glänzenden Nadeln erhalten. F.-P. 158—159° (Soll 159°).

0,2153 g ergaben nach Carius 0,3242 g AgJ = 81,3% J; berechnet 80,7%.

### 2,4,6-Tribromphenolquecksilber:



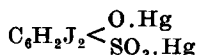
$\frac{1}{100}$  g-Mol Mercuriacetat wurde in wenig Wasser gelöst, bis zur Opaleszenz mit Alkohol verdünnt und zu einer alkoholischen Lösung von  $\frac{2}{100}$  g-Mol Tribromphenol gefügt. Es fiel ein dunkel-orangefarbiger Niederschlag, dessen Menge sich auf Wasserzusatz vermehrte.

Tribromphenol und Quecksilberoxyd setzen sich nicht oder nur unvollkommen um.

Glänzend gelbrote Krystallschuppen. Ziemlich leicht löslich in Alkohol.

0,7446 g lieferten 0,198 g HgS = 0,1707 g Hg = 22,92%; berechnet 23,3% Hg.

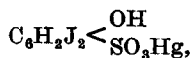
### Anogon, das Dimercurosalt der Sozodolsäure



ist in Kochsalz, wie zu erwarten, unlöslich. Unter Wasserzusatz damit angerieben, und ausgewaschen, hinterbleibt farbloser Calomel.

0,3898 g desselben erforderten 16,57 cem  $\frac{1}{10}$ -N.-Jod = 0,3901 g Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 100,1% der Berechnung.

Das einfache Mercurosalt der Sozodolsäure:



scheint ebensowenig beständig zu sein wie das Mercurisalz. Zum Zusammenbringen äquimolarer Lösungsmengen von Mercurinitrat und Sozodolnatrium blieb das Gemisch vorübergehend klar. Plötzlich trat ein lichtgelber Niederschlag auf, der mit Anogon identisch ist.

0,4 g wie in nachstehender Abhandlung beschrieben, titriert, erforderten 12,05 cem  $\frac{1}{10}$ -N.-Jod = 48,34% Hg; Sollgehalt von Anogon 48,62% Hg.