

Beweis, daß wirklich das Saponin die Ursache der expectorierenden Wirkung der Radix Primulae ist, schien bisher überflüssig. Auch jetzt, nach dem Nachweis eines vom Saponin unabhängigen Kratzstoffes, halten wir es für höchst wahrscheinlich, daß das Saponin die Ursache der expectorierenden Wirkung ist. Es wäre aber doch wünschenswert, daß vergleichende klinische Versuche einerseits mit der saponinfreien, andererseits mit der kratzstofffreien Droge angestellt würden. •

*

¹⁾ Kofler, Pharm. Presse 2/3, 1922, und Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges., Heft 4 (1924).

²⁾ Kofler und Schrutka, Biochem. Zeitschr. 159 3/4 (1925).

³⁾ Hünefeld, Journ. f. prakt. Chemie, 57 (1836).

⁴⁾ Zwaardemaker, in Abderhalden, Handb. d. biolog. Arbeitsmethod., Abt. V, Teil 7, Heft 3.

⁵⁾ Joachimowitz, Wien. Klin. Wochenschr., 33, 306 (1920).

⁶⁾ Wasicky, Pharm. Post, 53, 202 (1920), und Heil- und Gewürzpfl., 4, 49 (1921).

86. F. Boedecker und O. Wunstorff:

Über die Konstitution des Hydrargyrum salicylicum und verwandter Verbindungen.

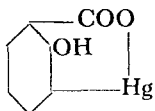
(Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium er J. D. Riedel A.G.)

Eingegangen am 5. Juni 1925.

Das Hydrargyrum salicylicum gehört zu den kernmercurierten Verbindungen und zeigt infolgedessen nicht die üblichen Reaktionen der Quecksilbersalze. Es ist in überschüssiger Natronlauge löslich, durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium wird erst allmählich das Quecksilber als Sulfid herausgenommen. Sehr leicht und vollständig reagiert dagegen das Hydrargyrum salicylicum mit Jod, wobei Quecksilberjodid entsteht, während an die Stelle des Quecksilbers Jod in den Kern tritt unter Bildung der entsprechenden Jodsalicylsäure. Diese Reaktion hat Dimroth¹⁾ zur Bestimmung der Konstitution mercurierter aromatischer Verbindungen und insbesondere auch des Hydrargyrum salicylicum herangezogen. Beim Behandeln dieser Verbindung mit Jod in Jodkaliumlösung erhielt er eine Jodsalicylsäure vom Schmp. 197—198°, die durch Kalischmelze in Brenzcatechincarbonensäure übergeführt werden konnte. Auf Grund

¹⁾ B., 31, 2155 und 35, 2872.

dieses Ergebnisses wurde das Hydrargyrum salicylicum als das Anhydrid der *o*-Oxymercurisalicylsäure formuliert:



Diese Anschauung ist dann in die Pharmakopöen und Lehrbücher übergegangen.

Zu einem anderen Resultat kommt G a d a m e r²⁾. Er erhielt aus Oxymercurisalicylsäuren verschiedener Herkunft Jodsalicylsäuren von verschiedenen Schmelzpunkten. Durch langwieriges Umkristallisieren dieser Säuren gelangte er schließlich zu einer Jodsalicylsäure, die bei der Kalischmelze Hydrochinoncarbonsäure lieferte. Es hatte also *p*-Jodsalicylsäure vorgelegen — wenn man nicht die Möglichkeit einer Umlagerung bei der Kalischmelze in Rechnung zieht. Jedenfalls war durch G a d a m e r s Arbeiten, da er auch Gemische von Jodsalicylsäuren erhielt, der Konstitutionsbeweis D i m r o t h s bereits als nicht unbedingt richtig erwiesen.

Gelegentlich einer Arbeit, die zur Darstellung des C y a r s a l s führte, fanden wir in der Addition von Alkalicyaniden eine elegante Methode, die es ermöglicht, die bei der Mercurierung der Salicylsäure entstehenden Produkte in wasserlösliche, gut kristallisierende Derivate überzuführen und diese durch fraktionierte Kristallisation voneinander zu trennen. Daß Hydrargyrum salicylicum von Cyankaliumlösung aufgenommen wird, darf als lange bekannt vorausgesetzt werden. Die Darstellung fester Additionsprodukte von Alkalicyaniden an Hydrargyrum salicylicum ist beschrieben worden in einer englischen Patentschrift der Elberfelder Farbenfabriken³⁾ und in der Dissertation von P f l ü c k e⁴⁾. Daß dabei mehrere Isomere entstehen, wurde jedoch nicht beobachtet. Vor einigen Jahren hat nun R u p p⁵⁾ zwei verschiedene isomere Verbindungen beschrieben, die er durch Einwirkung von Cyankalium auf offizinelles Hydrargyrum salicylicum erhalten hat. Über die Konstitution dieser Verbindungen wird nichts mitgeteilt.

Wir haben bereits diese Präparate im Jahre 1920 dargestellt und ihre Konstitution in einwandfreier Weise aufgeklärt. Die wesentlichsten Ergebnisse unserer Arbeit sind in einem Patent der J. D. Riedel A.-G., Berlin-Britz⁶⁾, niedergelegt worden, das im September 1921 zur Auslegung gelangte. Die Beobachtungen von R u p p waren also nicht mehr neu. Da inzwischen weitere Veröffentlichungen über diesen Gegenstand nicht erschienen sind, sehen wir uns veranlaßt, mit unseren Ergebnissen hervortreten.

²⁾ Archiv d. Pharm., 256, 277.

³⁾ Engl. Patent 28719/09.

⁴⁾ Maximilian Pflücke, Dissertat., Berlin, 45 (1914).

⁵⁾ Apoth.-Ztg., 37, 115 (1922).

⁶⁾ D. R. P. 394 363.

Darstellung der Cyanmercurisalicylsäure und ihrer Salze.

Wenn man Cyankalium in konzentrierter wässriger Lösung auf käufliches Hydrargyrum salicylicum einwirken läßt, findet man bei der mikroskopischen Untersuchung des entstandenen Kristallbreies, daß die Kristalle nicht einheitlich sind. Neben kurzen Nadeln sieht man längere, die sich beim Befeuchten mit Wasser leicht lösen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser gelang es uns, sowohl den schwerer löslichen Anteil wie den leichter löslichen in einheitlicher Form zu gewinnen. Wir verfahren folgendermaßen:

33.6 g Hydrargyrum salicylicum wurden mit 60 ccm Wasser angerieben und eine Lösung von 7.4 (theor. 6.5) g Cyankalium in 40 ccm Wasser unter Rühren zugesetzt. Die Temperatur stieg unter Abscheidung von Kristallen auf 38°. Der anfangs graue, dann rein weiße Kristallbrei wurde in Eis gestellt, nach 2 Stunden abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 36 g. Die Mutterlauge gab mit Schwefelammonium nach wenigen Augenblicken Schwarzfärbung und wurde nicht weiter verarbeitet. — Die Kristalle wurden aus 100 ccm Wasser umkristallisiert und bei 15° abgesaugt. I. Fraktion 10.6 g, löslich in Wasser von 15°: 1:25. Die Mutterlauge wurde auf 0° abgekühlt und gab so eine II. Fraktion: 8.5 g, löslich in Wasser: 1:10. Die Mutterlauge wurde nun im Vakuum eingedampft, bis sich Kristalle zeigten, zunächst bei 15°, dann bei 0° der Kristallisation überlassen und schließlich die Operation noch einmal wiederholt. Im ganzen wurden so 3 Fraktionen des schwerlöslichen Salzes — im folgenden als „Salz A“ bezeichnet — und 3 Fraktionen des leichter löslichen — „Salz B“ — gewonnen. Es wurden erhalten:

vom Salz A: 14.4 g,
Salz B: 13.1 g.

Die zum Schluß verbliebene Mutterlauge gab mit BaCl₂ keinen Niederschlag mehr, reagierte sofort mit Schwefelammonium und schied mit Mineralsäuren eine unerfreuliche mit Kristallen durchsetzte amorphe Masse ab, die nicht weiter untersucht wurde.

Das Salz A wurde zur Analyse aus der vierfachen Menge Wasser umkristallisiert. Es kristallisiert in kurzen Nadeln. In Wasser ist es klar löslich, die Lösung ist neutral und unbegrenzt haltbar. Die Analyse der lufttrocknen Substanz ergab folgende Werte:

- I. 0.687 g Sbst. verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0.0700 g.
 - II. 0.2862 g Sbst. gaben 0.1496 g HgS.
 - III. 0.2730 g Sbst. gaben 0.0546 g K₂SO₄.
 - IV. 0.2338 g Sbst. gaben bei 21° und 750 mm 6.4 ccm N₂.
- C₈H₄O₃NHgK + 2½H₂O. Ber.: H₂O 10.08, Hg 44.87, K 8.76, N₂ 3.14
Gef.: I. H₂O 10.19, II. Hg 45.13, III. K 8.98, IV. N₂ 3.23

Das Salz A ist also das Kaliumsalz einer Cyanmercurisalicylsäure der Formel: C₈H₄(OH)(HgCN)COOH. Durch Umsetzung mit Salzen der Erdalkalimetalle gibt es schwerlösliche, schön kristallisierende Salze, unter denen besonders das Strontiumsalz hervor-

zuheben ist; auch das Zinksalz ist schwer löslich und schön kristallisiert. Mit Silbernitrat fällt aus der Lösung des Kaliumsalzes ein voluminöses Silbersalz aus, das durch Waschen mit Wasser, Alkohol und Äther rein erhalten wurde.

0.1021 g Sbst. hinterließen beim Glühen 0.0234 g metallisches Ag.

$C_6H_3(OH)(HgCN)COOAg$. Ber.: Ag 22.94.

Gef.: Ag 22.92.

Versetzt man die wässrige Lösung des K-Salzes vorsichtig mit Essigsäure, so fällt die freie Cyanmercurisalicylsäure als sandiges Pulver aus. Unter dem Mikroskop zeigen sich schön ausgebildete derbe Prismen, die zur Zwillingsbildung neigen.

0.5441 g Sbst. ergaben 18.1 ccm Stickstoff (21° , 757 mm).

$C_6H_3(OH)(HgCN)COOH$. Ber.: N_2 3.86.

Gef.: N_2 3.86.

Das Kaliumsalz B kristallisiert in langen Nadeln, es ist in Wasser von 15° mit neutraler Reaktion klar löslich im Verhältnis 1 : 10. Die Analyse ergab folgende Werte:

I. 0.5163 g Sbst. verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0.0424 g.

II. 0.3514 g Sbst. gaben 0.1875 g HgS .

III. 0.3217 g Sbst. gaben bei 21° und 759 mm 9.5 ccm N_2 .

$C_8H_4O_3NHgK+2H_2O$. Ber.: H_2O 8.23, Hg 45.84, N_2 3.20

Gef.: I. H_2O 8.21, II. Hg 46.0, III. N_2 3.42

Salz B ist also ebenfalls das Kaliumsalz einer Cyanmercurisalicylsäure. Die Salze anderer Metalle kristallisieren wie die der isomeren Säure gut, sind aber leichter löslich in Wasser. Das Silbersalz ist wie das der isomeren Säure in Wasser unlöslich.

0.3111 g Sbst. hinterließen beim Glühen 0.0710 g metallisches Silber.

$(C_6H_3)(OH)(HgCN)COOAg$. Ber.: Ag 22.94.

Gef.: Ag 22.87.

Die freie Säure fällt aus der Lösung des Salzes B beim Ansäuern in voluminöser Form aus. Unter dem Mikroskop erkennt man äußerst feine, verfilzte Nadeln, die häufig haarartig gekrümmt sind.

Die freien Säuren können also zu einer schnellen und sicheren Charakterisierung der Salze dienen.

Wird Salz B kurze Zeit mit verdünnter Pottaschelösung auf $60-70^\circ$ erwärmt, kristallisiert beim Erkalten ein Salz in Form von dünnen Blättchen aus. Dieses neue Salz gibt dieselbe freie Säure wie Salz B und erwies sich durch die Analyse als eine wasserfreie Modifikation des Salzes B.

Darstellung der Jodsalicylsäuren aus den isomeren Cyanmercurisalicylsäuren.

Zur Aufklärung der Konstitution der beiden Salze stellten wir die Jodsalicylsäuren in folgender Weise her:

5 g Kaliumsalz wurden in Wasser gelöst und so lange mit Jodlösung (Jod in Jodkalium) versetzt, bis die Jodfarbe bestehen blieb. Mit schwefliger Säure wurde dann die Jodsalicylsäure ausgefällt und gleichzeitig entfärbt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser war die Säure frei von Quecksilber. Die Säure aus Salz A hatte den Fp. $197.5-198^\circ$, die aus Salz B den Fp. 196° . Ein Gemisch aus un-

gefähr gleichen Teilen beider schmolz bei 170°. Durch Umkristallisieren der rohen Jodsalicylsäuren aus Benzol oder Alkohol konnten die Schmelzpunkte nicht erhöht werden, woraus hervorgeht, daß sie sofort rein ausgefallen waren.

Die Kalischmelze der Jodsalicylsäure aus Salz A gab eine Dioxysbenzoesäure, die mit Bimssteinpulver gemischt und trocken destilliert wurde. Der übergelende Sirup erstarrte bald. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol wurden schöne Kristalle vom Fp. 108° erhalten. Die wässrige Lösung gibt mit Bleiacetat keinen Niederschlag.

Mischschmelzpunkte: a) mit Resorcin 108—109°,

Resorcin allein 109°,

b) mit Brenzcatechin 80—83°,

Brenzcatechin allein 105—106°.

Die Substanz ist demnach fast reines Resorcin. Es müßte also eine *m*-Jodsalicylsäure vorgelegen haben ($\text{COOH} \cdot \text{OH} \cdot \text{J} = 1:2:4$) und Salz A wäre *m*-cyanmercurisalicylsaures Kalium.

Dies Resultat erschien uns im höchsten Grade bedenklich, und wir versuchten auf andere Weise zum Ziel zu kommen, und zwar durch Vergleich mit Jodsalicylsäuren einwandfreier Konstitution. Deren Darstellung durch Jodierung der Salicylsäure⁷⁾ war nicht gangbar, da die Trennung der Jodierungsprodukte außerordentlich mühevoll ist und die Eigenschaften (Löslichkeit, Schmelzpunkt) der Jodsalicylsäuren so wenig differieren, daß uns die Identität der gewonnenen Produkte nicht genügend gesichert erschien. Wir stellten deshalb zunächst die Nitrosalicylsäuren her. Diese lassen sich leicht über ihre Bariumsalze trennen und sind wohlcharakterisiert. Reduzieren, Diazotieren und Behandeln mit Jodwasserstoff führte dann zu Jodsalicylsäuren auf einem Wege, der Umlagerungen ausschloß⁸⁾. Wir verfahren folgendermaßen:

Darstellung von *o*- und *p*-Jodsalicylsäure aus *o*- und *p*-Nitrosalicylsäure.

A. Nitrosalicylsäuren.

Das Gemisch der Nitrierungsprodukte⁹⁾ der Salicylsäure wurde mit Wasser angerührt und so lange Ammoniak zugesetzt, als die Lösung rein gelb blieb (einbasische Ammoniumsalze, die Lösung der zweibasischen Salze ist orangefarben). Dann wurde heiß mit Bariumchlorid versetzt und erkalten gelassen. Das auskristallisierte Ba-Salz wurde abgesaugt, mit heißem Wasser aufgenommen und mit Salzsäure die *o*-Nitrosalicylsäure ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser und Trocknen bei 100° Fp. 146°.

Die Mutterlauge vom Bariumsalz wurde mit Salzsäure gefällt; käsiger Niederschlag von *p*-Nitrosalicylsäure. Nach Umkristallisieren aus Wasser Fp. 226°.

⁷⁾ Miller, A. 220, 118.

⁸⁾ Auf diesem Wege haben Goldberg (Zeitschr. f. prakt. Chemie (2), 19, 369) und R. Schmidt (Zeitschr. f. Chemie, 321 (1864) die *p*-Jodsalicylsäure gewonnen.

⁹⁾ Hübner, A. 195, 7.

B. Diazosalicylsäuren.

a) 5 g *p*-Nitrosalicylsäure wurden in überschüssigem Ammoniak gelöst, erwärmt und 10 g Zinkstaub in kleinen Portionen eingetragen (stürmische Reaktion). Zum Schluß wurde noch einige Zeit erwärmt, bis die Lösung farblos war. Dann wurde vom Zinkschlamm abgesaugt, das Filtrat bis zur Entfernung des Ammoniaks im Vakuum erwärmt und vom abgeschiedenen ZnO abfiltriert. Dann wurde mit Salzsäure angesäuert und bei 0° mit NaNO₂ diazotiert. Die Diazoverbindung schied sich in schmutzig grünen Blättchen ab, die abgesaugt wurden.

b) Die *o*-Diazosalicylsäure wurde in derselben Weise dargestellt.

C. *o*- und *p*-Jodsalicylsäure.

a) ca. 1 g *p*-Diazosalicylsäure wurde mit Jodwasserstoffsäure (1.96) übergossen. Die Masse erwärmte sich und es entwich Stickstoff. Zum Schluß wurde noch kurze Zeit bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung schwach erwärmt. Nach Zusatz von Wasser wurde mit etwas SO₂ entfärbt und abgesaugt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol schmolz die *p*-Jodsalicylsäure bei 196°.

b) *o*-Diazosalicylsäure wurde mit Jodkaliumlösung und verdünnter Schwefelsäure erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte. Die *o*-Jodsalicylsäure wurde abgesaugt und nach dem Trocknen aus Benzol mit etwas Tierkohle umkristallisiert. Fp. 198°.

Der Vergleich der so gewonnenen Säuren mit den Jodsalicylsäuren aus den beiden Quecksilberverbindungen ergab folgendes:

	Fp. d. reinen Säure:	Fp.d.Gem.m. <i>o</i> -Jodsalicyls:	Fp.d.Gem.mit <i>p</i> -Jodsalicyls:
Jodsalicylsäure aus Salz A . . .	197.5—198°	197°	173°
Jodsalicylsäure aus Salz B . . .	196°	170°	196°

Berücksichtigt man, daß die *o*- und *p*-Jodsalicylsäure im Gemisch ihren Schmelzpunkt gegenseitig stark herabsetzen, so ergibt sich, daß das schwerer lösliche Salz (Salz A) das K₂-Salz der *o*-Cyanmercurisalicylsäure, das leichter lösliche (Salz B) dagegen das der *p*-Cyanmercurisalicylsäure ist.

Konstitution des Hydrargyrum salicylicum.

Damit ist also die Konstitution der Additionsprodukte von Cyankalium an die Oxymercurisalicylsäure einwandfrei festgestellt.

Da bei der Addition von Alkalicyaniden Umlagerungen des Quecksilbers als ausgeschlossen angesehen werden müssen, lassen die erhaltenen Resultate ohne weiteres sichere Rückschlüsse auf die Konstitution des Hydrargyrum salicylicum zu.

Je nach den gewählten Versuchsbedingungen erhält man bei der Mercurierung der Salicylsäure ein wechselndes Gemisch von *o*- und *p*-Oxymercurisalicylsäure. Nur die Methode von Dimroth macht nach unserer Beobachtung hiervon eine Ausnahme, da sie bei niedriger Mercurierungstemperatur fast reine *p*-Verbindung liefert. Daß Dimroth irrtümlicherweise sein Produkt als *o*-Verbindung ansah, dürfte auf eine bei der Kalischmelze der *p*-Jodsalicylsäure eingetretene Umlagerung zurückzuführen sein.