

Beitrag zur Synthese von Phenylmercurihydroxyd

Von

B. G. Zupančič*

Aus dem Entwicklungslabor der Arzneimittelfabrik „LEK“, Ljubljana, Jugoslawien

(Eingegangen am 3. September 1962)

Durch Einwirkung von konz. NaOH auf den wasserlöslichen Phenylmercuriamidokomplex ist es gelungen, Phenylmercurihydroxyd in genügend reiner Form zu erhalten. Bei der Reproduktion der an sich schon bekannter Verfahren zur Umwandlung des Phenylmercuriacetates in Phenylmercurihydroxyd wurde eine Verbesserung der Methode von *L. Bake*¹ erzielt.

Phenylmercurihydroxyd (PMOH) kann nach Literaturangaben durch Einwirkung von Natronlauge auf Phenylmercuriacetat (PMA) in fester oder gelöster Form erhalten werden. Die Ausbeute wie auch der Reinheitsgrad des Endproduktes ist in starkem Maße von den Reaktionsbedingungen (Konzentration der Natronlauge, Lösungsmittelmenge, Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Molverhältnis der Reaktanten) abhängig.

Über die Bildung des PMOH bei der Behandlung von Phenylmercuribromid mit Silberoxyd berichtet schon im Jahre 1870 *D. Otto*². *Slotta* und *Jacobi*³ gingen ebenfalls von Phenylmercuribromid aus, sie verwendeten jedoch bei der Umsetzung methanol. Kalilauge. Nach Abfiltrieren des ungelösten Rückstandes und Eindampfen des Filtrates wurde ein Produkt abgetrennt, das bei 195° zu schmelzen begann und sich bei 200° zersetzte.

Nach Angaben von *L. Bake*¹ kann man zu PMOH durch direkte Mercurierung von Benzol gelangen, indem man dem Reaktionsgemisch (in Benzol und Essigsäure gelöstes PMA) NaOH in einer zur Essigsäure äquivalenten Menge bzw. in einem kleinen Überschuss zusetzt.

Nach *D. B. Bradner*⁴ kann auch festes PMA in PMOH übergeführt werden.

* Kemijski institut „Boris Kidrič“.

¹ *L. Bake*, U. S. Pat. 2,075 971.

² *D. Otto*, J. prakt. Chem. [2] **1**, 183 (1870).

³ *K. H. Slotta* und *K. R. Jacobi*, J. prakt. Chem. [2] **120**, 263 (1929).

⁴ *D. B. Bradner*, U. S. Pat. 2,165 533 (1939).

Dies wurde auch durch *R. M. Schramm*⁵ bestätigt, der jedoch hierzu ein größeres Molverhältnis NaOH/PMA (1:5,5) wählte und außerdem nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel auf ein Drittel eindampfte. Dabei wurde eine Ausb. von 86% verzeichnet, das erhaltene PMOH schmolz von 226—227°.

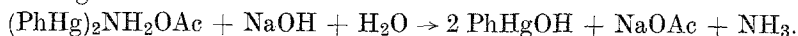
*G. G. Petuchow*⁶ setzte PMA zu PMOH in siedendem Benzol um, wobei das Benzol als Lösungsmittel für PMA dient. Das molare Verhältnis NaOH/PMA betrug dabei 1:1,5. Nach beendeter Reaktion wurde das Benzol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Das mit 75—79proz. Ausbeute anfallende PMOH schmolz schon bei 200° (u. Zers.).

K. A. Kobe und *D. McCutchan*⁷ stellten fest, daß PMA mit konz. NH₃ einen in Wasser leicht löslichen Phenylmercuriamidokomplex nach folgender Reaktionsgleichung liefert:



M. Carmack und Mitarbeiter⁸ weisen auf die Möglichkeit hin, diese Reaktion zur Gewinnung von basischem Phenylmercurinitrat heranzuziehen, indem die Lösung des Phenylmercuriamidokomplexes unter starkem Rühren in die ber. Menge HNO₃ eingetragen wird.

Das von *M. Carmack* beschriebene Verfahren zur Gewinnung von basischem Phenylmercurinitrat gab uns die Anregung, in ähnlicher Weise aus dem Phenylmercuriamidokomplex das PMOH darzustellen. Es gelang, PMOH durch Eintropfen der wässrigen Lösung des Phenylmercuriamidokomplexes in konzentrierte Natronlauge zu erhalten. Die hierbei stattfindende chemische Umwandlung entspricht folgender Reaktionsgleichung:



*L. Bake*¹ hat für die Umsetzung vom PMA zu PMOH noch zwei weitere Methoden angegeben:

1. Das Benzol wird sofort nach vollendeter Mercurierung abdestilliert und Wasser bzw. Lauge zugesetzt, wobei das PMOH in Form einer klebrigen Masse, die sich in Wasser nur äußerst schwierig dispergiert, ausfällt;

2. Nach beendeter Reaktion wird das PMA abgeschieden, in Wasser dispergiert und mit NaOH zu PMOH umgesetzt. Diese Methode ist am wenigsten geeignet, da sie trotz ihrer Langwierigkeit nicht zu einem reinerem Endprodukt führt.

Die Bereitung des PMA nach einem von uns modifizierten *Kobeschen* Verfahren zur direkten Mercurierung des Benzols⁹ in der Weise, daß bei normalem Druck gearbeitet und das überschüssige Benzol—Essigsäuregemisch bis zu einer Konzentration von 0,083 Mol Hg/100 g Lösungsmittel abdestilliert wurde. Nach Stehenlassen über Nacht schied sich

⁵ *R. M. Schramm*, J. Amer. Pharm. Assoc. **69**, 1831 (1947).

⁶ *G. G. Petuchow*, Synthesen org. Verbindungen (Akad. Wiss. USSR), vol. **2**, 73 (VEB-Verlag Technik, Berlin, und Porter-Verlag, München, 1956).

⁷ *K. A. Kobe* und *D. McCutchan*, Ind. Engng. Chem. **46**, 675 (1954).

⁸ *M. Carmack*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 79 (1947).

⁹ *B. G. Zupančič* und *B. Kumelj*, Vestnik slov. kem. društva št. **3—4**, 31 (1961).

aus dieser Lösung eine sogen. „Dimercurifraktion“ aus, die durch Filtration beseitigt wurde. Das Filtrat wurde mit der 5fachen Menge Wasser versetzt, wobei ein sehr reines PMA mit dem theoretischen Hg-Gehalt (59,6%) resultierte, das nur 2,5% polymercurierte Produkte enthält. Die Ausbeuten betragen 82 bis 82,4%, wenn im Ansatz, der 0,15 Mol 99,13proz. HgO enthielt, Benzol, Eisessig, Wasser und HgO im molaren Verhältnis 30:30:1,56:1 standen.

Als wir nach *Bake* arbeiteten und unmittelbar nach 15stdg. Mercurierung zur Reaktionslösung eine etwa 15proz. NaOH zusetzten, fand in alkalischem Medium (pH: 9—10) bei erhöhter Temperatur Zersetzung zu HgO statt. Wurde hingegen Natronlauge nur bis zur schwachalkalischen Reaktion (pH: 7,5) zugesetzt, war die Umsetzung nur unvollkommen. Das erhaltene Produkt wies einen Hg-Gehalt von 62,7% auf (ber. 68,07%), nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmolz es bei 148—149,5°. Es liegt also nicht umgesetztes PMA vor (Mischprobe).

Wurde in einem weiteren Versuch das überschüssige Benzol—Essigsäuregemisch abdestilliert, so bestand das gebildete Produkt wieder überwiegend aus PMA, wenn wir mit 15proz. Natronlauge alkalisch machten.

Wurde aber konzentrierte Lauge verwendet, fand erst Ausscheidung von Natriumacetat statt, das durch Digerieren mit Wasser beseitigt wurde. Das verbliebene Endprodukt konnte nach Schmelzpunkt (227—230°) und Hg-Gehalt (66,3%) als PMOH angesprochen werden; Ausb. 72,3%, bez. auf HgO bzw. 87% bez. auf PMA. Nach dem Abfiltrieren der Hauptmenge des PMOH fällten wir aus dem Filtrat mit NaCl-Lösung noch die 7,7% PMA entsprechende Menge Phenylmercurichlorid. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1*

Versuch Nr.	NaOH Verbr. (g)	pH	Gesamt Reaktionsvol. (ml)	Arbeitsweise (Zugabe von ...)	Ausbeute g	Ausbeute %**	Hg-Gehalt %	Bemerkung
1	207	9—10	1120	NaOH	35,0	76,5	—	Zersetzung zu HgO
2	194	7,5	1110	NaOH	41,7	93,4	61,7	Diger. mit H ₂ O
3	87	9,0	554	NaOH	38,9	87,3	61,2	Dest. des überschüss. B. E. G.
4	112,1	7,5	750	B. E. G.	44,8	100,5	58,0	Dest. des überschüss. B. E. G. und
5	103,1	7,5	388	B. E. G.	31,9	76,1 bzw. 87% in bezug auf PMA	66,3	Diger. mit 400 ml H ₂ O

* B. E. G. = Benzol-Essigsäuregemisch.

** Bez. auf HgO.

Nach *D. B. Bradner*⁴ gelingt auch die Überführung von festem PMA in PMOH. Der Autor wählt das Molverhältnis NaOH/PMA = 1,86 und verwendet 16,7 ml Wasser pro 1 g PMA. Das Auflösen des PMA soll auf dem Wasserbad etwa 1 Stde. in Anspruch nehmen.

Wir stellten eine Reihe von Versuchen (Reaktionsdauer 1 Stde.) nach dieser Methode an und konnten bei Einhaltung des optimalen Molverhältnisses NaOH/PMA auch dann gute Ausbeuten erzielen, wenn das als Ausgangsmaterial dienende PMA ziemlich viel polymercuriertes Produkt enthielt (Tab. 2).

Tabelle 2

Versuch Nr.	Molverh. NaOH/PMA	Gehalt an polymercur. Deriv., %	Ausbeute				Hg-Gehalt des PMOH %	Schmp. °C
			PMOH		PMCl			
			g	%	g	%*		
1	1,86	2,5	6,8	78,0	1,0	0,94	68,8	227—230
2	1,5	2,5	7,1	81,0	1,2	1,19	68,7	
3	1,2	2,5	7,1	81,0	1,1	1,03	68,7	
4	2,1	2,5	6,9	78,7	1,1	0,99	68,2	227—230
5	2,5	2,5	7,1	81,0	0,8	0,75	68,6	
6	1,5	3,6	6,6	75,3	0,7	0,66	68,6	230—234
7	1,5	7,3	6,0	68,5	1,2	1,13	68,6	
8	1,5	9,6	6,5	74,2	1,0	0,94	68,7	
9	1,5	20,7	2,3	26,4	4,5	3,51	69,4	

* Als PMOH gerechnet.

Bei der Reproduktion des *Schrammschen* Verfahrens⁵, bei welchem NaOH und H₂O zugesetzt werden, erzielten wir die gleichen Resultate wie dieser Autor (85,9% Ausb.; Schmp des PMOH: 227—229°. Der Hg-Gehalt, der vom Verfasser nicht angegeben wurde, liegt mit 66,6% etwas zu tief [ber. 68,07%]).

Die ausgezeichnete Löslichkeit von PMA in konz. Ammoniak unter Bildung eines Phenylmercuriamidokomplexes wurde von *Marvin Carmack* zur Synthese des basischen Phenylmercurinitrats ausgenützt; wir stellten diesen Komplex nach den Literaturangaben⁹ dar und fügten heiße Natronlauge zur Reaktionsflüssigkeit hinzu (Tab. 3).

Tabelle 3

Versuch Nr.	Molverh. NaOH/PMA	Reaktions- zeit, Stdn.	Ausbeute PMOH (%)	Hg-Gehalt (%)	Schmp. (°C)	Rühren (U/Min.)
1	1,3	1	101,9	61,3	148—230	bis 60
2	1,5	3	94,9	66,0	230—240	150—200
3	2,0	4	91,7	67,5	229—232	150—200
4	2,0	4	94,6	67,4	230—232	150—200 unter gelindem Unterdruck

Bei den eben beschriebenen Versuchen verwendeten wir als Ausgangsprodukt ein PMA mit 5,64% an polymermercurierten Derivaten und 59,8% Hg-Gehalt.

Experimenteller Teil

Synthese des PMOH

In einen 6 l-Vierhalskolben, der mit Rückflußkühler und Thermometer versehen ist, werden 1880 ml Wasser und 742 ml 25proz. NH_3 eingetragen. Unter ständigem Rühren bei Siedehitze werden portionsweise 495 g PMA zugegeben. Schließlich werden nach vollkommener Auflösung noch 99 ml 25proz. NH_3 zugegeben, worauf die leicht trübe Lösung durch eine vorgewärmte Glasfritte (G 4) durchgesaugt wird. Das klare Filtrat wird aus einem Tropftrichter zu der in einem 6 l-Vierhalskolben befindlichen heißen Lauge (120 g 97proz. NaOH in 330 ml Wasser) unter kräftigem Rühren innerhalb von 3 Stdn. zugegeben. Nun wird der Inhalt des Kolbens unter Rühren noch 1 Stde. bei Siedehitze gehalten und gleichzeitig zur besseren Entfernung des NH_3 leicht evakuiert. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag abfiltriert und bei 60° getrocknet. Ausb.: 410 g (94,6% d. Th.). Das PMOH schmilzt bei $230\text{--}232^\circ$, der Hg-Gehalt beträgt 67,4%.

Analyse

Die Bestimmung des Quecksilbers in PMA wurde nach einer von uns modifizierten¹¹ volumetrischen Methode nach *Tabern* und *Shelberg*¹⁰ durchgeführt. Der Gehalt der acetonunlöslich. Derivate wurde nach der Methode des *British Pharmacopoea Codex 1954*¹² bestimmt.

¹⁰ *D. L. Tabern* und *E. F. Shelberg*, *Ind. Engng. Chem.* **24**, 401 (1932).

¹¹ *B. G. Zupančič* und *B. Kumelj*, *Vestnik slov. kem. društva*, im Druck.

¹² *Hagers Handb. Pharm. Praxis, Erg. Bd. I*, 1177 (1958).