

**Literatur**

- \* Auszugsweise vorgetragen auf der Vortragsveranstaltung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft vom 7.9. 1976 in Frankfurt/Main.
- 1 H. Grill und G. Kresze, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 749, 171 (1971).
  - 2 H.J. Roth und K. Eger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 186 (1975); W. Offermann, K. Eger und H.J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 168 (1981).
  - 3 F.E. Sheibley, *J. Org. Chem.* 12, 743 (1947) und R.L. Mc Kee, M.K. Mc Kee und R.W. Bost, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 940 (1947).
  - 4 H. Böhme und H. Böing, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 293, 1011 (1960).
  - 5 D. Kiffer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 2377.

[Ph 259]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 180–185 (1981)

**Zur Schöniger-Methode im Europäischen Arzneibuch, 2. Mitt.<sup>1)</sup>****Isolierung von Bromierungsprodukten bei der Iodbestimmung**

Manfred Hilp

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D 3550 Marburg/L.  
Eingegangen am 14. April 1980

---

Bei der Iodbestimmung der Ph. Eur. wird Iod mit Brom zu Iodat oxidiert, sodann mit Kaliumhydrogenphthalat angesäuert und zum Vertreiben überschüssigen Broms zum Sieden erhitzt. Es wird nachgewiesen, daß dabei 4-Bromphthalsäure neben wenig 3-Bromphthalsäure und 2-Brombenzoesäure durch elektrophile Substitution von Phthalsäure entstehen.

**Oxygen Flask Combustion Method of Ph. Eur., II:  
Isolation of Brominated Products in the Determination of Iodine**

For the determination of iodine according to Ph. Eur., iodine is oxidized by bromine to iodate. After acidification with potassium hydrogen phthalate the mixture is heated to boiling in order to expell the excess of bromine. It is shown that in the course of this procedure 4-bromophthalic acid as well as small amounts of 3-bromophthalic acid and 2-bromobenzoic acid are formed.

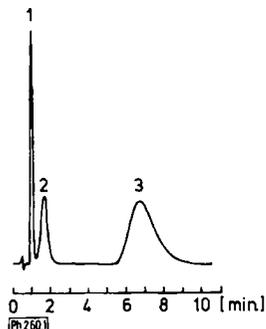
---

Die Vorschrift zur Bestimmung von Iod nach der *Schöniger*-Methode in der Ph. Eur. unterscheidet sich wesentlich von den von *Schöniger* publizierten Originalangaben<sup>2)</sup>, bei denen überschüssiges Brom nach Oxidation von Iod zu Iodat durch Ameisensäure<sup>3)</sup> reduziert wird. Dagegen entfernt Ph. Eur. den Bromüberschuß durch Erhitzen zum Sieden in Gegenwart von Kaliumhydrogenphthalat. Dabei soll nach *Pellerin*<sup>4)</sup> Kaliumhydrogenphthalat lediglich zum Ansäuern der zuvor alkalischen Lösung dienen und das Brom allein durch das Verkochen vertrieben werden. Denn im Vergleich mit der meist zur Entfernung eines Bromüberschusses verwendeten Salicylsäure (vgl. Gehaltsbestim-

mung von Kaliumiodid und Natriumiodid im DAB 7) ist Phthalsäure bei elektrophiler Substitution wesentlich reaktionsträger. So war aus Phthalsäure im zugeschmolzenen Rohr bei 180–200° in wäßriger Lösung mit Bromüberschuß nur wenig bromierte Phthalsäure zu erhalten<sup>5)</sup>, die später als ein Gemisch von 3- und 4-Bromphthalsäure erkannt wurde<sup>6,7)</sup>. Im alkalischen Medium jedoch wurden bei 60° gute Ausbeuten an 4-Bromphthalsäure gewonnen<sup>8)</sup>.

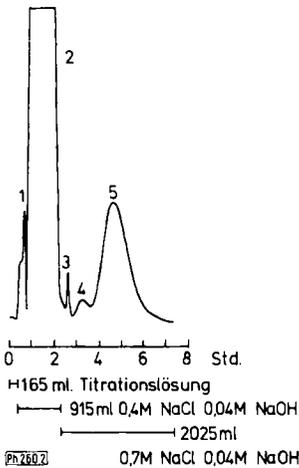
Um zu überprüfen, ob Brom bei der Iodbestimmung nach Ph. Eur. teilweise von Kaliumhydrogenphthalat gebunden wird, wurde die beim Kochen sowohl in Gegenwart von Kaliumhydrogenphthalat als auch in Gegenwart von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> entweichende Brommenge bestimmt. Die Differenz der Titrationsergebnisse zeigte, daß sich etwa die Hälfte des überschüssigen Broms mit Phthalsäure umsetzt. Da bei mit Schwefelsäure versetzten Reaktionslösungen Brom allein durch Kochen entfernt wird, mußte hier bis zur Entfärbung wesentlich länger zum Sieden erhitzt werden.

Zur Identifizierung der Bromierungsprodukte wurden als Vergleichssubstanzen 4-Bromphthalsäure<sup>9)</sup> durch Oxidation von 1,6-Dibromnaphthol(2) und 3-Bromphthalsäure<sup>9)</sup> aus 3-Aminophthalsäurehydrochlorid durch Diazotieren und Zersetzen in Gegenwart von Kupfer(I)-bromid nach Sandmeyer dargestellt. Das so erhaltene 3-Isomer war nicht analysenrein und enthielt auch nach Verwendung von Bromwasserstoffsäure an Stelle von Salzsäure ca. 30 % 3-Chlorphthalsäure, wie durch gaschromatographische-massenspektroskopische Untersuchungen (MS-GC) ermittelt wurde. Erst durch Einsatz von 3-Aminophthalsäurehydrobromid und Zersetzung in Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur wurde ein analysenreines, chlorfreies Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.



**Abb.1:** Hochdruckflüssigkeitschromatogramm (HPLC) einer Mischung aus Phthalsäure (1), 3-Bromphthalsäure (2) und 4-Bromphthalsäure (3).

Wie Abb. 1 zeigt, lassen sich Phthalsäure, 3- und 4-Bromphthalsäure mittels HPLC an starkbasischem Anionenaustauscher trennen. Im Titrationsansatz wird der Nachweis von Bromierungsprodukten dadurch erschwert, daß nur weniger als 0,5 % des eingesetzten Kaliumhydrogenphthalats bromiert werden können, wie sich aus dem eingesetzten Brom (0,72 mmol), dessen Verbrauch durch Oxidation der Verbrennungsprodukte (ca. 60 % bei einer Einwaage von ca. 20 mg Iodbenzoesäure) und dessen Entfernung durch Erhitzen zum Sieden (ca. 20 % entsprechend 50 % des vorhandenen Überschusses) errechnen läßt. Daher zeigte die Aufnahme des HPLC der nach Ph. Eur. aufbereiteten Absorptionslg. nur Phthalsäure an. Erst als diese auf etwa ein Hundertstel des ursprünglichen Volumens eingedampft war und die in der Kälte ausgefallenen Kristalle von Kaliumhydrogenphthalat abgetrennt wurden, trat neben großen Mengen von Phthalsäure ein sehr flaches Signal im HPLC auf, das auf 4-Bromphthalsäure hinwies.

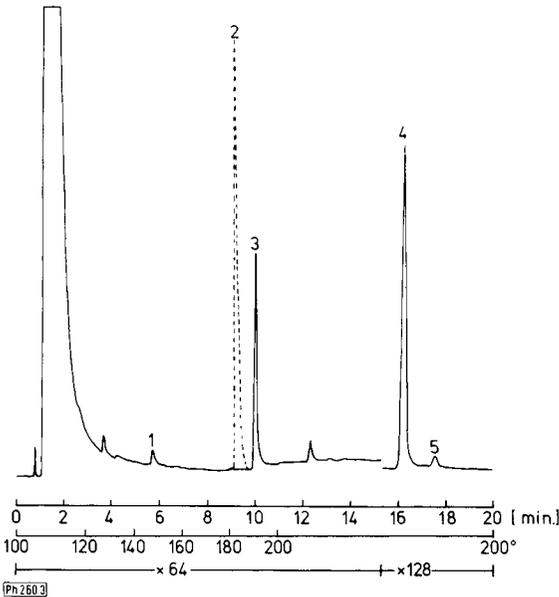


**Abb. 2:** SC der aufgearbeiteten Absorptionslsg., Iodbestimmung nach Schöniger (Ph. Eur.) 1 =  $\text{IO}_3^-$ , 2 = Phthalsäure, 3 = Phthalsäure und 3-Bromphthalsäure, 4 = 2-Brombenzoesäure neben wenig Benzoe-, Salicyl- und 4-Bromphthalsäure, 5 = 4-Bromphthalsäure.

Durch SC konnte 4-Bromphthalsäure direkt aus der aufgearbeiteten Absorptionslsg. der Iodbestimmung abgetrennt und durch Etherextraktion des angesäuerten Eluats mittels IR und MS eindeutig identifiziert werden. Ferner war das vom Eluat des Signals 5 aufgenommene UV-Spektrum mit dem von authentischer 4-Bromphthalsäure übereinstimmend. Signal 3 erwies sich an Hand des UV-Spektrums als Mischung von Phthalsäure und 3-Bromphthalsäure, während Signal 4 zwar in der Retentionszeit, jedoch nicht im UV-Spektrum mit Benzoesäure übereinstimmte. Nach Ansäuern, Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Methylieren mit Diazomethan zeigte die gc-ms Untersuchung, daß die Fraktion 4 vorwiegend 2-Brombenzoesäure und geringe Mengen an Benzoesäure, Salicylsäure sowie 4-Bromphthalsäure enthielt. Da 2-Brombenzoesäure durch Decarboxylierung von 3-Bromphthalsäure entstanden sein könnte, ist auch mit dem Auftreten des m- und p-Isomers zu rechnen. Bei der SC wurde daher nach Abtrennung von Phthalsäure mit einer 50proz. methanolischen Lsg. (1,5 M an NaCl und 0,04 M an NaOH) gearbeitet, wobei sämtliche Brombenzoesäureisomere sofort eluiert wurden und die Fraktionen 3 bis 5 zusammenfielen. Nach Ausschütteln der Säuren und Methylieren zeigte das MS-GC auf Grund der unterschiedlichen Retentionszeiten der Methylester die Abwesenheit von m- und p-Brombenzoesäure an (s. Abb. 3).

Die Bildung von 2-Brombenzoesäure aus 3-Bromphthalsäure durch Decarboxylierung ist dadurch auszuschließen, daß bei 24std. Erhitzen einer wäßr. Lösung von 3-Bromphthalsäure bei einem pH von 4,9 entsprechend Ph. Eur. keine 2-Brombenzoesäure im MS gekoppelten GC nachweisbar war. Wurden äquivalente Mengen an Kaliumhydrogenphthalat und Brom in wäßr. Lösung bei pH 4,9 7 h in einer Druckkapsule auf  $120^\circ$  erhitzt, so konnten gc 39 % an nicht umgesetzter Phthalsäure, 49 % 4-Bromphthalsäure, 7 % 3-Bromphthalsäure, 2 % 2-Brombenzoesäure und 3 % einer Dibrombenzoesäure ermittelt werden, während m- und p-Brombenzoesäure nicht nachweisbar waren. Vermutlich dürfte 2-Brombenzoesäure durch Substitution einer Carboxylgruppe der Phthalsäure durch Brom entstanden sein.

Frau C. Ahrens und Herrn Dr. G. Schaden danke ich für die Aufnahme von mit GC gekoppelten Massenspektren.



**Abb. 3:** GC der aufgearbeiteten Absorptionslg. nach Abtrennung von Phthalsäure und Methylieren, Iodbestimmung nach Schöniger (Ph. Eur.) Methylester der 1 = Benzoesäure, 2 = Zusatz von 3- und 4-Brombenzoesäure, 3 = 2-Brombenzoesäure, 4 = 4-Bromphthalsäure, 5 = 3-Bromphthalsäure.

## Experimenteller Teil

**Elementaranalyse:** CH: Analysator nach F. Salzer, Labormatic-Wösthoff, N: 185 CHN-Analyser Hewlett-Packard, Br: nach Schöniger, 0,01 N-Hg ( $\text{ClO}_4$ )<sub>2</sub>, Diphenylcarbazon. **GC-MS:** 111 Varian MAT Bremen, Stahlsäule 5 m, 1/8 Zoll, 2,5 %. XE 60 (Nitrilsilikon) auf Chromosorb® G-AW-DMCS 80/100 mesh, 100° programmiert 10° min<sup>-1</sup> bis 200°, dann isotherm, Helium-Spalt-Separator<sup>10)</sup>, Korrektur der Totalionenstromänderung und Subtraktion des durch Säulenbluten verursachten Untergrundes mit Datensystem Varian SS100. **HPLC:** Dupont Liquid-Chromatograph 848, stark basischer Anionenaustauscher Nr. 851950005 (mit quartären Ammoniumbasen substituiertes Methacrylsäurepolymerisat, 1 % auf Zipax®), 50 cm Stahlsäule, 2,5 mm i. Ø, 220 bar, 4,4 ml min<sup>-1</sup>, Schoeffel Spectral Detektor SF 770, 254 nm, Autolab Minigrator® Spectra Physics, 0,25 N-Natriumacetat als Eluent, Aufgabe 5 µl 2proz. wäßr. Lsg. der Natriumsalze der Säuren. **IR:** 257 Perkin Elmer **SC:** 55 cm Glassäule 1,6 cm i. Ø, Ionenaustauscher Merck (Lewatit®) MP 5080 0,1–0,25 mm (60–150 mesh ASTM), stark basischer Anionenaustauscher Typ I, makroporös, Cl<sup>-</sup>-Form, p. a. Art 5256 Eluent: 0,4 N-NaCl + 0,04 N-NaOH bzw. 0,7 N-NaCl + 0,04 N-NaOH bzw. 1,5 N-NaCl + 0,04 N-NaOH + 50 % CH<sub>3</sub>OH, Durchflußküvette, Zeiss Spectralphotometer PM 2A, 254 nm, Metrohm Labograph E 478, *Schmp.* (korr.): Kofler Heizbank, Reichert, Typ 7841, Böhme-Block DAB 7. **UV:** Beckmann Acta MVI *Substanzen:* 2-Iodbenzoesäure, Testsubstanz zur Elementaranalyse, Merck, Art. 351.

### Modellversuch zur Ermittlung der durch Verkochen zu entfernenden Brommenge

a) in Gegenwart von Kaliumhydrogenphthalat: 5 ml 1 N-NaOH, 20 ml Natriumhypobromit-Lsg. R. Ph. Eur., 175 ml H<sub>2</sub>O und 5 g Kaliumhydrogenphthalat wurden in einem 500 ml Erlenmeyerschiffkolben zum Sieden erhitzt und die entweichenden Bromdämpfe in einer mit 10 ml 0,1 N-NaOH und 20

ml H<sub>2</sub>O versehen, eisgekühlten Falle aufgefangen. Nach Entfärben der Lösung wurde 1 min. weitergekocht und nach Abkühlen der Inhalt der Falle mit H<sub>2</sub>O in einen Iodzahlkolben überführt und nach Zugabe von 3 ml 1 N-KI und 3 ml 4 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nach 5min. Stehenlassen im Dunkeln titriert. Verbrauch an 0,1 N-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 3,19, 2,98, 3,08 ml ( $\bar{x}$  = 3,08).

b) in *Gegenwart* von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: Anstelle von Kaliumhydrogenphthalat wurde mit 3,5 ml 4 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, Verbrauch: 6,22; 6,32; 6,37; 6,39 ( $\bar{x}$  = 6,33).

### 3-Aminophthalsäure-HBr

23,7 g (0,2 mol.) granuliertes Zinn wurden unter Rückfluß und Magnetührung mit 125 ml 47proz. HBr bis zur Auflösung ca. 1 h gekocht. Nach Abkühlen auf 0° fügte man 10,6 g (0,05 mol) aus H<sub>2</sub>O umkristallisierte 3-Nitrophthalsäure (Merck-Schuchardt) hinzu, die unter Rühren bei 20–25° langsam in Lösung ging, während nach etwa 30 min 3-Aminophthalsäure als Hydrobromid in farblosen, nadelförmigen Kristallen ausfiel. Portionsweise wurde mit 50 ml 47proz. HBr nicht umgesetzte 3-Nitrophthalsäure von der Kolbenwand abgespült, 2 h weitergerührt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Nach Waschen mit 47proz. HBr ließ sich das sehr hygroskopische Salz i. Ölpumpenvak. bei Raumtemp. nur bis auf einen Gehalt von 88 %, 2 H<sub>2</sub>O entsprechend, trocknen. Temperaturerhöhung oder Trocknen i. Hochvak. führte zur Zersetzung. Ausb. 13,2 g\* (89 % d. Th.\*), durch Einengen des Filtrats konnte weiteres stark verunreinigtes Salz gewonnen werden. [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>]Br + 2 H<sub>2</sub>O (298,1) Ber.: C 32,2 H 4,06 Br 26,8 N 4,7 Gef.: C 32,2 H 3,96 Br 26,9 N 4,5. IR (KBr): 3415–3355 (H<sub>2</sub>O) 3200–2200, 2685, 2580 (C-H, OH, -NH<sub>3</sub>) 1720–1680 cm<sup>-1</sup> (CO).

### 3-Bromphthalsäure

Zu 50 ml auf 0° gehaltene, 47proz. HBr wurden gleichzeitig 5,24 g (0,02 mol) 3-Aminophthalsäurehydrobromid, gelöst in 25 ml 0,5 N-HBr, und 25 ml 0,8 M-NaNO<sub>2</sub> innerhalb 30 min zugetropft. Eine auf 0° abgekühlte Lsg. von 4,3 g (0,03 mol) Kupfer(I)-bromid in 50 ml 47proz. HBr wurde hinzugefügt, wobei starke N<sub>2</sub>-Entwicklung eintrat. Bei Raumtemp. wurde über Nacht stehen gelassen und anschließend die ausgefallenen Kristalle mit konz. HCl gewaschen. Ausb.: 4,17 g (85 % d. Th.). Durch Zusatz von 500 ml H<sub>2</sub>O + 50 g NaCl zum Filtrat und 5mal Ausschütteln mit jeweils 50 ml Diethylether wurde weitere Säure gewonnen. Gesamtausb. 4,65 g (95 % d. Th.), Schmp. ca. 237\*\*\* (1 x 16proz. HCl, Aktivkohle gekörnt, Riedel-de Haën + 1 x Nitromethan), farblose Nadeln. C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>4</sub> (245,0). Ber.: C 39,2 H 2,06 Br 32,6 Gef.: C 39,1 H 2,03 Br 32,4. – IR (KBr): 3205, 3090, 2840, 2670, 2550, (OH, CH) 1720, 1680 cm<sup>-1</sup> (CO). – MS (70 eV): Methylester: m/e = 274/272 (9/8 % M<sup>+</sup>) 243/241 (100/94 % – OCH<sub>3</sub>) 215/213 (5/11 % – COOCH<sub>3</sub>) 75 (76 % C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>). – UV (0,7N-NaCl, 0,04N-NaOH): λ<sub>max</sub> (log ε) = 280 (2,88) 287 nm (sh, 2,80).

### 4-Bromphthalsäure<sup>9)</sup>

Schmp. 189\*\*\* (16proz. HCl, Aktivkohle gekörnt, Riedel-de Haën), C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>4</sub> (245,0) Ber.: C 39,2 H 2,06 Br 32,6 Gef.: C 39,4 H 1,94 Br 32,7. – IR (KBr): 3085, 2900, 2650, 2550 (OH, CH), 1720 (sh) 1690 cm<sup>-1</sup> (CO). – MS (70 eV) m/e = 246/244 (38/39 % M<sup>+</sup>) 229/227 (17/19 % – OH) 228/226 (33/33 % – H<sub>2</sub>O) 202/200 (63/65 % – CO<sub>2</sub>) 201/199 (15/10 % – OH-CO) 185/183 (55/60 % – CO<sub>2</sub> – OH) 184/182

\* Ber. auf einen Gehalt von 2 H<sub>2</sub>O

\*\* Sofortschmelzpunkt wegen entstehendem Anhydrid nicht eindeutig zu ermitteln

(51/48 % - CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O) 173/171 (10/10 % - OH - 2 CO) 157/155 (19/22 % - CO<sub>2</sub>- OH - CO) 156/154 (31/33 % - CO<sub>2</sub>- H<sub>2</sub>O - CO) 75 (100 % C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>⊕</sup>). - UV (0,7 N-NaCl, 0,04 N-NaOH): λ max (log ε) = 278 (sh. 2,89) 285 nm (sh. 2,82).

#### *Versuch zur Decarboxylierung von 3-Bromphthalsäure*

0,61 g (2,5 mmol) 3-Bromphthalsäure wurden durch Zugabe von Kaliumhydrogencarbonat in 40 ml H<sub>2</sub>O gelöst und auf einen pH-Wert von 4,9 eingestellt. Nach 24stdg. Erhitzen am Rückfluß wurde eingedampft, mit HCl konz. angesäuert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt und mit Diazomethan methyliert.

#### *Bromierung von Phthalsäure bei pH 4,9 und 120°*

1,02 g (5 mmol) Kaliumhydrogenphthalat wurden in 25 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Dazu gab man die Lösung von 0,96 g (6 mmol) Brom in 50 ml 0,1 N-KOH und stellte mit 47proz. HBr auf einen pH-Wert zwischen 4,9 und 5,0 ein. Anschließend wurde in einer Druckampulle bei einer Ölbadtemp. von 120° 7 h erhitzt. Die eingeeengte Lsg. wurde mit 32proz. HCl angesäuert, 5 x mit Diethylether ausgeschüttelt und mit Diazomethan methyliert.

#### **Literatur**

1. Mitt.: M. Hilp, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 1012 (1980).
2. W. Schöniger, Mikrochim. Acta 1955, 123.
3. F. Vieböck und C. Brecher, Pharm. Monatsh. 10, 191 (1929).
4. F. Pellerin, Ann. Pharm. Fr. 28, 685 (1970).
5. A. Faust, Liebigs Ann. Chem. 160, 56 (1871).
6. B. v. Pechmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 12, 2124 (1879).
7. G. Guareschi, Gazz. Chim. Ital. 18, 10 (1888).
8. H. Waldmann, J. Prakt. Chem. 126, 65 (1930).
9. H. N. Stephens, J. Am. Chem. Soc. 43, 1950 (1921).
10. C. Brunneé, H. J. Bültemann und G. Kappus, Abstr. of Papers Presented at the Seventeenth Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, S. 121, Dallas (Texas) 1969.

[Ph 260]