

verschwinden. Die ausgemessenen Spaltungswerte sind daher nur bedingt richtig und deshalb in Tabelle 1 in Klammern gesetzt.

Die *Deutsche Hoffmann-La Roche A.G., Grenzach/Baden*, hat unsere Untersuchungen durch die freigebige Überlassung der verwendeten Substrate gefördert. Hierfür sprechen wir auch an dieser Stelle unseren wärmsten Dank aus.

1507. Karl Schrieffer

Über die Reaktion aromatischer Verbindungen mit Hydrogensulfit in Gegenwart von Oxydationsmitteln*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 24. April 1956)

Vor wenigen Jahren beobachteten *E. Bamann, E. Link, E. Ullmann und H. Eschenlohr*¹⁾ ein eigenartiges Phänomen: beim Stehenlassen hydrogensulfit-haltiger Lösungen von Naphthionsäure, der 1-Amino-naphthalin-sulfonsäure-(4), an der Luft erhöhte sich deren Reduktionsvermögen. Nach Zugabe von Salzsäure zur belüfteten Reaktionslösung konnte ein Reaktionsprodukt isoliert werden, das ebenfalls stärker reduzierend wirkte als reine Naphthionsäure. Die Anwendung anderer Oxydationsmittel, besonders von Ozon und Persulfat, gestattete es, den Eintritt einer Hydroxylgruppe nachzuweisen und das Reaktionsprodukt, die 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4), zu identifizieren²⁾.

Ich danke meinem akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. *Eugen Bamann*, daß ich durch ihn die Voraussetzungen gefunden habe, den eben dargelegten Vorgang in seinen chemischen Reaktionen aufzuklären und den Mechanismus einer interessanten neuen Hydroxylierungsreaktion aufzudecken.

Diese neuartige Hydroxylierungsreaktion geht, wie sich nunmehr zeigen läßt, bei allen aromatischen Phenolen und Aminen und deren Derivaten vor sich. So entsteht z.B. aus Phenol: Brenzkatechin und Hydrochinon, aus Anilin: o-Oxyanilin, aus α -Naphthol: 1,2- und 1,4-Dioxy-naphthalin, aus β -Naphthol: 1,2-Dioxy-naphthalin, aus α -Naphthylamin: 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4) und aus β -Naphthylamin: 2-Amino-naphthol-(1).

Durch kolorimetrische Messung der Mengen des aus Phosphormolybdänsäure durch Reduktion gebildeten Phosphormolybdänblaus läßt sich das Reduktionsvermögen der Reaktionslösung und damit die Intensität der Hydroxylierung ermitteln. Es zeigt sich, daß die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Verbindungen verschieden ist: Amine reagieren etwas leichter als Phenole, Naphthalinderivate deutlich besser als Benzolabkömmlinge, α -Naphthylamin und α -Naphthol um ein Geringes besser als die β -Derivate.

Daß eine vorhandene Sulfonsäuregruppe Einfluß auf die Hydroxylierbarkeit ausübt, wurde bereits am Beispiel der Naphthylamine erkannt³⁾; die Hemmung

*) Herrn Professor Dr. *Richard Dietzel* zu seinem 65. Geburtstag in großer Verehrung gewidmet.

¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 284/56, 364 (1951).

²⁾ *E. Bamann* und *K. Schrieffer*, Chem. Ber. 86, 996 (1953).

³⁾ *E. Bamann, K. Schrieffer* und *G. Müller*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288/60, 276 (1955).

der Hydroxylierungsreaktion durch die Sulfonsäuregruppe läßt sich auch bei den isomeren Anilin-sulfonsäuren nachweisen: je näher die Sulfonsäuregruppe zur Substitutionsstelle steht, um so stärker wird die Hydroxylierung abgebremst. Dieser Einfluß ist so stark, daß z. B. die 1-Amino-benzol-2,5-disulfonsäure fast nicht so stark, daß z. B. die 1-Amino-benzol-2,5-disulfonsäure fast nicht mehr mittels dieser Reaktion hydroxyliert wird.

Dioxy- und Oxy-amino-Verbindungen sind, mit Ausnahme der schwerer oxydierbaren m-Verbindungen, durch Ozonisation ihrer hydrogensulfit-haltigen Lösungen nicht mehr hydroxylierbar: das Reduktionsvermögen sinkt bereits nach kurzer Reaktionszeit ab, nach einer Stunde ist die Ausgangssubstanz nahezu völlig in Oxydationsprodukte wie Chinone bzw. Chinonimine umgewandelt.

Diese Beobachtung beweist, daß bei der Hydroxylierung der Amine und Phenole die Hydroxylgruppe in cacherter Form eingeführt wird. Das intermediäre Entstehen eines Schwefligsäureesters⁴⁾ kann durch weitere Reaktionen belegt werden:

Nach der Ozonisation einer hydrogensulfit-haltigen Lösung von β -Naphthylamin läßt sich zunächst kein Amino-naphthol nachweisen. Erst nach längerem Stehenlassen der stark salzsauer gemachten Reaktionslösung bildet sich die Verbindung mit freier Hydroxylgruppe. Quantitative Sulfitbestimmungen der Reaktionslösung nach verschieden langem Stehenlassen zeigen, daß der Sulfitgehalt zunimmt, und zwar proportional zum freiwerdenden Amino-naphthol: der zunächst gebildete Schwefligsäureester hydrolysiert unter dem Einfluß von Wasserstoffionen zur Verbindung mit freier Hydroxylgruppe und zur schwefligen Säure⁵⁾.

Der Eintritt einer Hydroxylgruppe bei Zugabe von Oxydationsmitteln, ja sogar schon bei Zutritt von Luftsaauerstoff zu hydrogensulfit-haltigen Lösungen der Derivate von Aminen und Phenolen ist allgemein möglich; so läßt sich die Hydroxylierung von Pantocain, Novocain, Suprifen, Morphin u. a. beim Belüften oder beim Ozonisieren ihrer Lösungen in Gegenwart von Hydrogensulfit durch Erhöhung des Reduktionsvermögens nachweisen⁶⁾.

Beschreibung der Versuche

1. Versuchsansatz

500 ccm Versuchsansatz enthalten 12,5 g Natriumpyrosulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), 5 ccm 15%ige Natronlauge sowie die zugesetzten Amine bzw. Phenole in 0,0107 molarer Konzentration.

2. Durchführung der Ozonisation

Man läßt durch den Versuchsansatz in gleichmäßigem Strome ozonhaltigen Sauerstoff perlen und mißt das Reduktionsvermögen⁷⁾ zu den einzelnen Reaktionszeiten; Reaktionstemperatur: 20° C; bei Isolierung von Reaktionsprodukten Ozonisationsdauer: 1 Stunde.

⁴⁾ Zum Mechanismus dieser Hydroxylierungsreaktion siehe bei: *E. Bamann, K. Schrieber und G. Müller*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 570 (1954).

⁵⁾ Über die Hydroxylierung mittels ultravioletter Strahlen und deren Bedeutung für den Reaktionsmechanismus wird in einer folgenden Mitteilung berichtet.

⁶⁾ Dieser Vorgang ist bei der Zubereitung und Aufbewahrung hydrogensulfit-haltiger Injektionslösungen einer Reihe von Arzneimitteln nicht außer acht zu lassen.

⁷⁾ Zur Messung des Reduktionsvermögens siehe bei: *E. Bamann, K. Schrieber und G. Müller*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288/60, 278 (1955).

Die folgende Abbildung gibt den Anstieg des Reduktionsvermögens einiger Amine und Phenole — als Maß für deren Hydroxylierbarkeit — wieder:

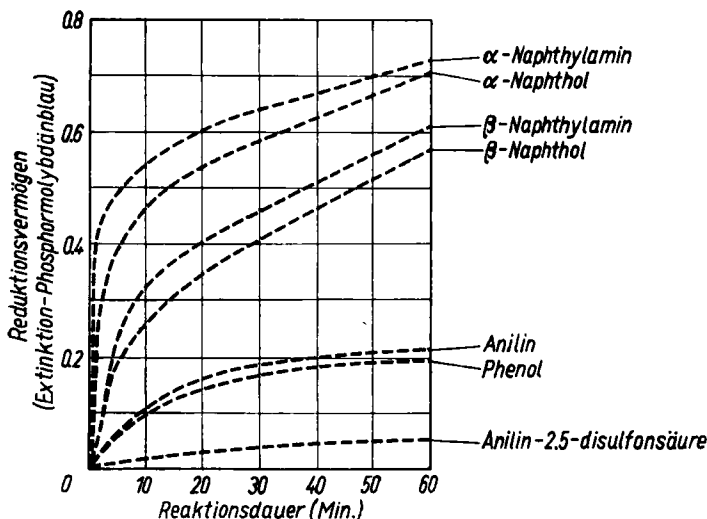


Abb. 1. Ansteigen des Reduktionsvermögens der Reaktionslösung beim Ozonisieren der hydrogensulfit-haltigen Lösungen der Amine und Phenole.

3. Isolierung und Identifizierung der Reaktionsprodukte

a) Brenzkatechin und Hydrochinon aus Phenol: Zugabe von 20 ccm konz. Salzsäure nach der Ozonisation, 24 Stunden Stehenlassen bei 0° C, Ausäthern der beiden Dioxy-benzole, Entfernen des Äthers im Vakuum und Aufnahme in wenig Wasser. Aus der wäßrigen Lösung wird 1,2-Dioxy-benzol mit Bleiacetat-Lösung gefällt, der Niederschlag abgetrennt und mit Eisessig befeuchtet; bei starkem Erhitzen sublimiert Brenzkatechin ab; Schmelzpunkt: 104,5° C. Aus dem Filtrat der Bleiacetat-Fällung wird Hydrochinon ausgeäthert und durch seinen Schmelzpunkt (170° C) identifiziert.

b) o-Oxy-anilin aus Anilin: Zugabe von 20 ccm konz. Salzsäure nach der Ozonisation, 24 Stunden Stehenlassen bei 0° C, Ausäthern des o-Oxy-anilins aus der mit Natronlauge auf ein $p_H = 6$ gebrachten Lösung. Nach Entfernen des Äthers (Vakuum) wird das o-Oxy-anilin durch seinen Schmelzpunkt (170° C) identifiziert.

c) 1, 2- und 1, 4-Dioxy-naphthalin aus α -Naphthol: Nach beendeter Ozonisation Versetzen mit 20 ccm konz. Salzsäure und 24stündiges Stehenlassen bei 0° C, Ausäthern der Dioxy-naphthaline; nach Entfernen des Äthers (Vakuum) Oxydation mit Dichromat-Schwefelsäure und Ausschütteln der entstandenen Chinone mit Äther, sodann Zugabe einer alkohol. Anilininlösung zu dieser äther. Lösung, 5 Minuten auf 75° C erwärmen und Ausfällen der gebildeten Anilinverbindungen durch Essigsäure. Aus dem Gemisch der beiden Anilide wird 4-Anilino-naphthochinon-(1,2) (entstanden aus 1,2-Dioxy-naphthalin) mit 15%iger Natronlauge herausgelöst, das zurückbleibende 2-Anilidonaphthochinon-(1,4) (entstanden aus 1,4-Dioxy-naphthalin) aus heißem Alkohol umkristallisiert und durch seinen Schmelzpunkt (193° C) identifiziert.

Aus der alkalischen Lösung des 4-Anilino-naphthochinon-(1,2) wird das Anilid durch Essigsäure wieder ausgefällt und nach Auswaschen mit Eiswasser durch seinen Schmelzpunkt (253°C) sowie durch das Absorptionsspektrum der alkal. Lösung identifiziert.

d) 1,2-Dioxy-naphthalin aus β -Naphthol: Isolierung und Identifizierung als 4-Anilino-naphthochinon-(1,2) gemäß c).

e) 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4) aus α -Naphthylamin: Identifizierung durch Oxydation zur 1,2-Naphthochinon-sulfonsäure-(4)⁸⁾.

f) 2-Amino-naphthol-(1) aus β -Naphthylamin: Nach beendeter Ozonisation Zugabe von 50 ccm konz. Salzsäure, 3tägiges Stehenlassen bei 0°C , Ausschütteln des Amino-naphthols mit Äther aus der mit Natronlauge auf ein $p_{\text{H}} = 6$ gebrachten Reaktionslösung, Entfernen des Äthers im Vakuum, Oxydation mit 20%iger Salpetersäure zu 1,2-Naphthochinon, Identifizierung des letzteren nach Ausschütteln mit Äther als 4-Anilin-naphthochinon-(1,2) gemäß c).

4. Negativer Ausfall der Hydroxylierungsreaktion bei Dioxy- bzw. Oxy-amino-benzol

Versuchsansatz und Durchführung: siehe unter 1. und 2.

Die Abbildung 2 zeigt den Abfall des Reduktionsvermögens als Maß für die Zerstörung der reduzierenden Verbindungen:

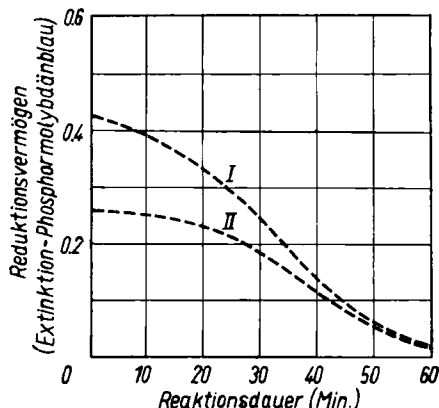


Abb. 2. Abnahme des Reduktionsvermögens beim Ozonisieren der hydrogensulfit-haltigen Lösungen von 1,4-Dioxy-benzol (Kurve I) und 1-Oxy-4-amino-benzol (Kurve II).

5. Nachweis des Entstehens eines Schwefligsäureesters bei der Ozonisation von β -Naphthylamin in hydrogensulfit-haltiger Lösung⁹⁾

Versuchsansatz und Durchführung: siehe unter 1. und 2.

Nach erfolgter Zugabe von 50 ccm konz. Salzsäure wird sofort und in gewissen Zeitabständen die Prüfung auf 2-Amino-1-naphthol durchgeführt. Zu diesem Zwecke wird es aus der mit Natronlauge auf ein $p_{\text{H}} = 6$ gebrachten Reaktionslösung mit Äther aus-

⁸⁾ Über Isolierung und Identifizierung der 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4) siehe bei: E. Bamann, K. Schriever und G. Müller, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 573 (1954).

⁹⁾ β -Naphthylamin wird hier deshalb als Beispiel gewählt, weil die Hydrolyse dieses Esters besonders langsam vor sich geht und somit besseren Einblick in den Reaktionsablauf gestattet.

geschüttelt und nach Entfernen des Äthers (Vakuum) zur Wägung gebracht. Zu den gleichen Zeiten wird die Menge des vorliegenden Sulfits gravimetrisch und oxydimetrisch bestimmt.

Tabelle 1

Amino-naphthol-Bildung und Sulfidgehalt im Verlaufe der Einwirkung von Salzsäure auf die Reaktionslösung

		Zeit nach Zugabe der Salzsäure					
		0 Min.	4 Stdn.	12 Stdn.	24 Stdn.	48 Stdn.	96 Stdn.
Menge des isolierten Amino-naphthols (Gramm)		0,000	0,120	0,364	0,527	0,599	0,602
Menge des vorliegenden Sulfits, auf NaHSO_3 berechnet (Gramm)	berechnet auf freierwerdendes Amino-naphthol	—	5,618	5,778	5,885	5,932	5,934
	gefunden	5,540	5,619	5,778	5,884	5,934	5,938

6. Hydroxylierbarkeit einiger Arzneimittel

Versuchsansatz und Durchführung: siehe unter 1. und 2.

Tabelle 2

Zunahme des Reduktionsvermögens hydrogensulfit-haltiger Lösungen von Suprifen, Pantocain, Novocain und Morphin bei der Ozonisation (wiedergegeben als Extinktion des aus Phosphormolybdänsäure entstandenen Phosphormolybdänblaus)

	Reaktionszeit (Min.)				
	5	10	15	30	60
Suprifen	0,02	0,04	0,05	0,07	0,10
Pantocain	0,03	0,06	0,07	0,10	0,12
Novocain	0,05	0,08	0,10	0,13	0,15
Morphin	0,06	0,10	0,11	0,14	0,19

1508. K. W. Merz und J. Fink

Synthese einiger β -Aryl- β -methoxy-äthylamine*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Br.

(Eingegangen am 26. März 1956)

Während β -Arylalkylamine und β -Aryl- β -oxyalkylamine, zu denen einige wichtige Alkaloide (z. B. die Ephedrine, Mezcalin, Hordenin), Hormone (Adrenalin und Arterenol) und synthetische Arzneimittel (vor allem solche mit sympathikomimetischer Wirkung) gehören, viel bearbeitet worden sind, trifft dies für die β -Aryl- β -methoxyalkylamine nur in sehr beschränktem Umfang zu.

*) Herrn Prof. Dr. R. Dietzel, Würzburg, zum 65. Geburtstag.