Der Auszug 2 wurde direkt aus Alkohol-Pentan kristallisiert und ergab nach einmaliger Reinigung 400 mg reines Isoamid vom Smp. 272—275° (u. Z.) Zur Analyse trocknete man das Präparat 12 Std. bei 80° im HV.

$C_{22}H_{26}O_5N_2$ (398,44) Ber. C 66,31 H 6,58 N 7,03%
Gef. „ 66,28 „ 6,78 „ 7,30%

$[\alpha]_D^{27} = -357^0 \pm 4^0$ (Chloroform)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. *Gysel*) durchgeführt.

Zusammenfassung.

Am Beispiel des Monomethylamids des Colchiceins wird gezeigt, dass sich die freien Tropolone, ähnlich wie Carbonsäuren, mit Aminen zu den entsprechenden Amiden umsetzen lassen. Dabei entstehen naturgemäss die beiden isomeren Formen nebeneinander.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

---

270. Darstellung der 8-Naphtylamin-1,3,5-trisulfosäure (K-Säure) und Identifizierung der Nebenprodukte

von **F. Allisson, G. Brunner**[1]) und **H. E. Fierz-David.**

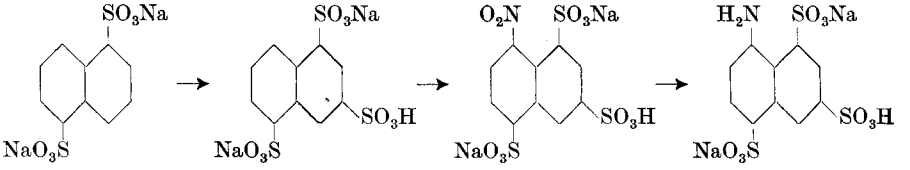
(12. IX. 52.)

Nach den bekannten Verfahren erhält man die K-Säure nur in bedeutend schlechterer Ausbeute als die *Koch*-Säure. Diese Erscheinung ist um so erstaunlicher, als sich beim Eingiessen der Nitrosulfosäure ins Wasser im Falle der *Koch*-Säure viel mehr nitrose Gase als bei der K-Säure bilden. Die schlechte Ausbeute versuchte die *I.G. Farbenindustrie AG.*[2]) zu umgehen, indem sie ein Verfahren ausarbeitete, welches erlaubt, beide Säuren nebeneinander herzustellen und sie dann zu trennen. Dadurch ging wohl etwas weniger Naphtalin verloren, die Ausbeute an K-Säure wurde jedoch nicht erhöht.

Wir waren der Ansicht, dass der Grund für die schlechte Ausbeute hauptsächlich im Auftreten mannigfaltiger Nebenreaktionen bei der Nitrierung der 1,3,5-Naphtalintrisulfosäure liegen musste. Es wurde deshalb eine quantitative Untersuchung des Reaktionsverlaufes unter spezieller Berücksichtigung der Stickstoffbilanz angestrebt.

[1]) *G. Brunner*, Diss. ETH., Zürich 1952.
[2]) *FIAT*, Final Report **1016**, 42.

Reaktionsschema.



Von den in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung der Naphtalin-1,3,5-trisulfosäure, ausgehend von der 1,5-Disulfosäure, ist diejenige von *Erdmann*[1]) unserer Ansicht nach die beste, da unterhalb 100° sulfuriert wird. Nach *Fierz & Hasler*[2]) lagert sich nämlich bei 120° die 1,5-Disulfosäure in die 1,6-Säure um. Um möglichst wenig isomere 1,3,6-Trisulfosäure zu erhalten, haben wir jetzt die Temperatur auf 90° gehalten und sie erst gegen Ende der Reaktion, höchstens eine Stunde, auf 99° gesteigert.

Durch Weitersulfurieren der 1,3,5-Trisulfosäure entsteht die 1,3,5,7-Tetrasulfosäure (*Lanz*[3]), *Richter*[4]), *Schmid*[5])). Obwohl nach diesen Autoren die Tetrasulfosäure erst bei höheren Temperaturen entsteht, ist es doch wahrscheinlich, dass sie sich schon unterhalb 100° in kleinen Mengen bildet. Dafür sprechen folgende Tatsachen: 1. Es findet nie eine vollständige Nitrierung des Sulfurationsgemisches statt. 2. Bei der Darstellung des Trikaliumsalzes nach dem Auskalken des Sulfurationsgemisches braucht man mehr Kaliumcarbonat als für eine Sulfogruppe benötigt würde. 3. Die Analyse des nach Abscheidung der K-Säure restlichen Reduktionsgemisches ergab einen höheren Schwefelgehalt als für eine Trisulfosäure berechnet wird.

Wird naphtalin-1,5-disulfosaures Natrium in 20-proz. Oleum bei 30° eingetragen, so entsteht nach *Blangey & Fierz*[6]) ein Anhydrid. Die Bildung dieses Anhydrides wurde in der vorliegenden Arbeit an Hand der Trübung des Sulfurationsgemisches beobachtet. Da das Gemisch am Ende der Reaktion jedoch immer klar war, muss angenommen werden, dass das gebildete Anhydrid weitersulfuriert und dadurch löslich gemacht wurde. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde deshalb noch eine Stunde auf 90° erhitzt, um das Anydrid zu hydrolysieren.

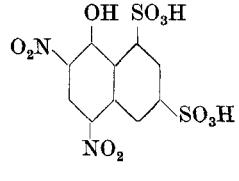
Bei der Nitrierung mit Salpetersäure in 85—90-proz. Schwefelsäure kann theoretisch die Nitrogruppe sowohl in 8- wie in 7-Stellung eintreten. Die 8-Stellung sollte jedoch stark überwiegen, da die Nitrogruppe die 8-Stellung bevorzugt, um so mehr als in diesem Falle in

[1]) B. **32**, 3188 (1899).
[2]) Helv. **6**, 1133 (1923).
[3]) C. r. **222**, 111 (1946).
[4]) Diss. ETH., Zürich 1945.
[5]) Diss. ETH., Zürich 1920.
[6]) Helv. **32**, 631 (1949).

peri-Stellung eine Sulfogruppe steht. Gegen den Eintritt der Nitrogruppe in 8-Stellung wirkt aber die Anwesenheit der Sulfogruppe in 5-Stellung. Es zeigte sich, dass nur höchstens 2% 7-Naphtylamin-1,3,5-trisulfosäure gebildet wurde.

Die nach der Reduktion bestimmte Menge an Amin ergab einen Fehlbetrag von rund 20% Stickstoff. Es mussten also stickstoffhaltige Nebenprodukte entstanden sein, die der Bestimmung mit Nitrit entgehen. Eine chromatographische Untersuchung zeigte, dass die Nitrierung nicht einheitlich verläuft und zwei Hauptprodukte liefert: ein blass-gelbes und ein gelbes Produkt. Dies veranlasste uns, nach mehrfach nitrierten Produkten zu suchen. Durch fraktionierte Kristallisation der Kaliumsalze gelang es uns, die 1-Oxynaphtalin-2,4-dinitro-6,8-disulfosäure zu isolieren. Eine Sulfogruppe ist also durch eine Nitrogruppe ersetzt worden. Dieses Nebenprodukt wurde bisher nicht erfasst, weil das Nitriergemisch nach dem Kreiden direkt reduziert wurde. Als Calcium-Natrium-Salz kann die Verbindung nicht abgetrennt werden. Dagegen gelingt die Trennung des Kaliumsalzes, welches dreimal schwerer löslich ist als das Natriumsalz. Nach der Reduktion ist es schwierig, das entstandene Diaminonaphtol zu identifizieren, da es sehr leicht unter Rotfärbung der Lösung zu Naphtochinonimid oxydiert wird. Die Konstitutionsaufklärung wurde daher mit dem Nitroprodukt vorgenommen.

Das bei der fraktionierten Kristallisation der Kaliumsalze des Nitriergemisches erhaltene neue Produkt war gelb. Bei der katalytischen Reduktion mit Wasserstoff entsprach die aufgenommene Wasserstoffmenge einer Dinitroverbindung. Das Produkt färbte Wolle aus saurem Bade stark gelb. Es erschien daher sehr wahrscheinlich, dass neben den zwei Nitrogruppen noch eine Hydroxylgruppe in die Molekel eingetreten war, was auch die Analyse bestätigte. Durch oxydativen Abbau mit Salpetersäure im Bombenrohr zu einer Disulfophtalsäure wurde bewiesen, dass sich die beiden Sulfogruppen im gleichen Kern befinden. Von der Dinitronaphtoldisulfosäure wurde noch ein Benzylthiuroniumsalz dargestellt, das drei Benzylthiuroniumreste enthielt. Die Hydroxylgruppe ist also infolge der Anwesenheit der beiden Nitrogruppen genügend sauer, um ein Benzylthiuroniumsalz zu bilden. Da diese Erscheinung bisher noch nicht beobachtet wurde, haben wir versucht, das Benzylthiuroniumsalz von *Martius*-Gelb herzustellen, was auch gelang. Wir können daher schliessen, dass die gefundene Verbindung folgende Konstitutionsformel besitzt:



Da in der Literatur fast nur saure Reduktionsmethoden beschrieben sind, haben wir die Reduktion der 8-Nitronaphtalin-1,3,5-trisulfosäure in ammoniakalischer (mit Ammoniumhydrogensulfidlösung) und in neutraler Lösung (mit Wasserstoff und Nickelkatalysatoren) untersucht. Die Reduktion in ammoniakalischer Lösung ergab die höchste Ausbeute an Amin. Bei der katalytischen Reduktion wurde ein Teil der Nitrogruppen unter Bildung von Ammoniak abgespalten, das wir quantitativ erfasst haben. Im Nitriergemisch war nach dem Neutralisieren mit Kreide auch etwas Calciumnitrat vorhanden, das unter den gewählten Bedingungen ebenfalls zu Ammoniak reduziert wurde. Bei der Ermittlung der Stickstoffbilanz haben wir deshalb vor dem Kalken den Überschuss an Salpetersäure mit Ferrosulfat zerstört.

Die 8-Nitronaphtalin-1,3,5-trisulfosäure lässt sich im Gegensatz zur isomeren 8-Nitronaphtalin-1,3,6-trisulfosäure nicht quantitativ zum Amin reduzieren. Bei Hydrierungen unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur, wobei nur Spuren von Ammoniak entstehen, werden höchstens 92% der theoretischen Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Titration der reduzierten Lösung ergibt höchstens 88% Amingehalt. Unter den gleichen Bedingungen nimmt die isomere 8-Nitro-naphtalin-1,3,6-trisulfosäure 100% Wasserstoff auf, und man findet 98% titrierbares Amin. Die in p-Stellung zur Nitrogruppe stehende Sulfogruppe erschwert die Reduktion. Danach entgeht also ein weiterer Teil des vorhandenen Stickstoffes der Bestimmung mit Nitrit, da in der Mutterlauge der K-Säure noch Nitrosäure vorhanden ist.

Durch katalytische Reduktion mit Wasserstoff und Nickel wurde die 1-Oxynaphthalin-2,4-diamino-6,8-disulfosäure erhalten, welche analoge Eigenschaften wie das Reduktionsprodukt des Naphtolgelb S besitzt. Sie färbt sich an der Luft rasch rötlich. In salzsaurer Lösung liefert sie mit Eisenchlorid unter Rotfärbung Aminonaphtolchinonimid-disulfosäure, ebenfalls in ammoniakalischer Lösung beim Einleiten von Luft. Mittels Zinnchlorürlösung gelingt die partielle Reduktion zu einer Nitroaminonaphtol-disulfosäure, die sich in Natronlauge mit intensiv blutroter Farbe löst.

Experimenteller Teil.

Das naphtalin-1,5-disulfosaure Natrium des Handels wurde durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt.

Sulfuration. 332 g Dinatriumsalz wurden allmählich unter Rühren in einen 1 l fassenden Fünfhalskolben zu 800 g Schwefelsäuremonohydrat bei 80° in kleinen Portionen zugegeben, gleichzeitig wurden 470 g Oleum (66-proz.) zugetropft. Das Gemisch trübte sich. Es wurde 7 Std. auf 90° und 1 weitere Std. auf 99° erwärmt; dabei entstand eine klare Lösung. Die Sulfuration ist beendet, wenn eine auf Eis gegossene Probe nach Versetzen mit Kochsalz und 12stündigem Stehen klar bleibt. Nach dem Erkalten wurde das Sulfurationsgemisch langsam und unter wirksamem Rühren mit 250 cm³ Wasser versetzt, wobei die Temperatur nie 90° übersteigen darf; dann wurde noch 1 Std. bei 99° gerührt.

Nitrierung. Das Sulfurationsgemisch wurde auf -5^0 gekühlt und unter starkem Rühren mit einer Mischsäure, enthaltend 68 g Salpetersäure (d = 1,52) und 40 cm^3 konz. Schwefelsäure, so versetzt, dass die Temperatur unter 2^0 blieb. Nachdem alle Säure zugegeben war, rührte man 1 Std. weiter und bestimmte den Nitrierungsgrad im Nitrometer von *Lunge*. Die dickflüssige, orange gefärbte, klare Lösung wurde unter Rühren in 4 l Wasser und 2 kg Eis gegossen. Zur Entfernung der nitrosen Gase wurde ½ Std. unter Durchleiten von Luft gerührt. Die Lösung wurde hierauf mit ca. 1,5 kg Kreide neutralisiert und vom ausgeschiedenen Gips abgenutscht. Der Rückstand wurde dreimal gewaschen. Die vereinigten Filtrate (ca. 9 l) wurden im Vakuum bei 50^0 auf 4 l eingedampft und vom nachträglich ausgeschiedenen Gips abgetrennt.

Reduktion. a) Mit Ammoniumhydrogensulfid: 2 l obiger Lösung wurden mit 50 cm^3 23-proz. Ammoniak versetzt und auf 60^0 erwärmt. Unter Rühren liess man 320 cm^3 Ammoniumhydrogensulfidlösung (hergestellt aus 600 g 23-proz. Ammoniak und 276 g H_2S) zutropfen und erhitzte dann zum Sieden. Nach halbstündigem Kochen wurde die Lösung mit Salzsäure kongosauer gemacht und 1 weitere Stunde, unter Einleiten von Schwefelwasserstoff, gekocht. Nach zweistündigem Stehen wurde vom ausgeschiedenen Schwefel abfiltriert. Zur Ermittlung des Gesamtamins wurde ein aliquoter Teil der Lösung mit Natriumnitrit titriert. Beim Eindampfen der Lösung auf 400 cm^3 schied sich wenig Gips aus, der warm abfiltriert wurde. Zur Abscheidung der K-Säure wurde die eingedampfte Lösung auf 80^0 erwärmt, mit 50 g Kochsalz versetzt und mit Salzsäure stark sauer gemacht. Nach dem Erkalten wurde die K-Säure abfiltriert und ein aliquoter Teil des Kuchens zur Ermittlung der Ausbeute mit Natriumnitrit titriert. Das Rohprodukt wurde gereinigt durch Lösen in der berechneten Menge Sodalösung und wieder Ausfällen mit Salzsäure. Ausbeute: Gesamtamin (titriert 68%); K-Säure (isoliert) 45%. Die Mutterlauge enthielt noch 22% titrierbares Amin und fluoreszierte blau-grün.

b) Mit Wasserstoff und Nickel: Für die Technik der Reduktion und die Darstellung des Katalysators vgl. *Comte*[1]). Es wurde sowohl unter Normalbedingungen als auch unter Druck bei erhöhter Temperatur (Autoklaven mit Vibromischer) reduziert. Bei der Reduktion des gesamten Nitriergemisches unter Druck betrug der Wasserstoffverbrauch 80—86% d. Th. Durch Titration mit Nitrit konnten 56—62% Amin festgestellt und 42% K-Säure isoliert werden. In der Mutterlauge wurden ferner 16% des zugesetzten Stickstoffes als Ammoniak bestimmt.

Darstellung und Fraktionierung der Kaliumsalze der Nitronaphtalinsulfosäuren. Das Kaliumsalz der 1,5-Disulfosäure wurde über das Bariumsalz hergestellt. Die Sulfuration und die Nitrierung des naphtalin-1,5-disulfosauren Kaliums erfolgten analog derjenigen des Dinatriumsalzes. Zur Darstellung des Trikaliumsalzes wurde das Nitriergemisch bei 50^0 mit einer 20-proz. Lösung von Kaliumcarbonat bis zur vollständigen Abscheidung des Calciumcarbonates versetzt. Zur fraktionierten Kristallisation wurde die Lösung im Vakuum bei 50^0 auf 1,6 l eingeengt, von ausgeschiedenem Calciumcarbonat abfiltriert und über Nacht stehengelassen. Dabei kristallisierte der grösste Teil der Dinitroverbindung aus; der Rest kristallisierte beim weiteren Eindampfen bis auf 1,1 l. Im ganzen erhielt man 28 g. Beim weiteren Eindampfen kristallisierte die Mononitroverbindung aus (310 g). Das so isolierte 1-oxynaphtalin-2,4-dinitro-6,8-disulfosaure Kalium kristallisierte aus Wasser in orangegelben Nadeln, deren Farbe beim Erhitzen nach rot umschlägt. Die Verbindung verpufft beim Verbrennen. Die Hydroxylgruppe reagiert infolge der Anwesenheit der beiden Nitrogruppe so stark sauer, dass beim Auskalken ein Calciumsalz entsteht, das beim Versetzen mit Pottasche ein Trikaliumsalz liefert. Zur Analyse wurde letzteres bei 50^0 im Hochvakuum getrocknet.

20,36 mg Subst. gaben 17,39 mg CO_2 und 2,13 mg H_2O
13,991 mg Subst. gaben 0,67 cm^3 N_2 (25^0, 727 mm)
11,508 mg Subst. gaben 10,23 mg $BaSO_4$

$C_{10}H_3O_{11}N_2S_2K_3$	Ber.	C 23,62	H 0,59	N 5,51	S 12,61%
	Gef.	„ 23,31	„ 1,17	„ 5,24	„ 12,21%

[1]) Diss. ETH., Zürich 1950, und Helv. **34**, 818 (1951).

Das Benzylthiuroniumsalz wurde erhalten durch Zusammengeben der kaltgesättigten, wässerigen Lösungen der beiden Salze. Der sofort ausfallende Niederschlag verschwand durch gelindes Erwärmen. Bei langsamer Abkühlung kristallisierte das Salz in citronengelben, gut ausgebildeten Schuppen; nach Umkristallisieren aus Wasser/Methanol Smp. 201° unter Zers. Zur Analyse wurde die Substanz bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

17,17 mg Subst. gaben 28,66 mg CO_2 und 6,50 mg H_2O
4,747 mg Subst. gaben 0,53 cm³ N_2 (21°, 728 mm)
5,407 mg Subst. gaben 6,94 mg $BaSO_4$

$C_{34}H_{36}O_{11}N_8S_5$ Ber. C 45,73 H 4,06 N 12,55 S 17,95%
Gef. „ 45,55 „ 4,24 „ 12,42 „ 17,63%

Das 8-nitronaphtalin-1,3,5-trisulfosaure Kalium kristallisiert in schwach braun gefärbten Nadeln. Es lässt sich aus Wasser/Alkohol umkristallisieren und zersetzt sich in Lösung oberhalb 60°. Es liefert kein kristallisierbares Benzylthiuroniumsalz und kein Trisulfosäurechlorid. Zur Analyse wurde die Substanz bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

19,61 mg Subst. gaben 16,25 mg CO_2, 1,64 mg H_2O und 9,71 mg K_2SO_4
11,287 mg Subst. gaben 0,27 cm³ N_2 (24°, 721 mm)
10,791 mg Subst. gaben 14,26 mg $BaSO_4$

$C_{10}H_4O_{11}NS_3K_3$ Ber. C 22,76 H 0,76 N 2,66 S 18,23 K 22,23%
Gef. „ 22,61 „ 0,94 „ 2,61 „ 18,15 „ 22,22%

Das Benzylthiuroniumsalz von *Martius*-Gelb kristallisierte in verfilzten, gelben Nadeln und schmilzt bei 161°. Zur Analyse wurde die Substanz bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

14,337 mg Subst. gaben 28,44 mg CO_2 und 5,12 mg H_2O
$C_{18}H_{16}O_5N_4S$ Ber. C 53,99 H 4,03% Gef. C 54,14 H 4,00%

Zusammenfassung.

Es wurde die 8-Naphtylamin-1,3,5-trisulfosäure mit einer modifizierten Methode und einer besseren Ausbeute als bisher hergestellt.

Es wurde festgestellt, dass bei der katalytischen Reduktion der Nitrosulfosäure Ammoniak entsteht.

Die 8-Nitronaphtalin-1,3,5-trisulfosäure konnte als Kaliumsalz aus dem Nitriergemisch abgetrennt und rein dargestellt werden.

Es wurde gezeigt, dass bei der Nitrierung der Naphtalin-1,3,5-trisulfosäure 5,5% 1-Oxynaphtalin-2,4-dinitro-6,8-disulfosäure entstehen, und dass das Benzylthiuroniumsalz der letzteren drei Benzylthiuroniumreste enthält.

Die Analysen wurden im mikrochem. Laboratorium der organisch-technischen Abteilung der ETH. (Leitung Frl. *E. Kunz*, dipl. Ing. chem.) ausgeführt.

Organisch-technisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.