

1399. Eugen Bamann, Karl Schriever und Günther Müller Einfluß der Sulfonsäuregruppe bei der Hydroxylierung von Amino-naphthalin-sulfonsäuren*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 20. November 1954)

Über den quantitativen Einfluß der Sulfonsäuregruppe auf die Reaktivität aromatischer Verbindungen liegen noch wenige Angaben in der Literatur vor. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß die chemischen und physikalisch-chemischen Grundlagen aromatischer Sulfonsäuren bis heute verhältnismäßig wenig bearbeitet worden sind¹⁾.

In den letzten Jahren konnte der elektrostatische Einfluß der Sulfonsäuregruppe auf die Aziditätskonstanten der Hydroxylgruppe einiger Naphtholsulfonsäuren und auf die Basizität der Aminogruppe isomerer Amino-naphthalin-sulfonsäuren zahlenmäßig belegt werden²⁾. Über den Einfluß der Sulfonsäuregruppe bei der Azokupplung liegen ebenfalls einige Ergebnisse vor³⁾.

Die von uns gefundene Reaktion der Hydroxylierung von α -Naphthylamin⁴⁾ und Naphthionsäure⁵⁾ durch Behandlung in hydrogensulfithaltiger Lösung mit Ozon, Sauerstoff oder Persulfat konnte nunmehr bei allen⁶⁾ isomeren Amino-naphthalin-sulfonsäuren nachgewiesen werden. Es zeigten sich dabei charakteristische Unterschiede in der Reaktionsstärke der einzelnen Isomeren, die vornehmlich durch verschieden starke Hemmung der Reaktion infolge des induktiven Effektes der Sulfonsäuregruppe erklärt werden müssen und somit einen weiteren Beitrag zum Studium dieses Effektes liefern. Allgemein gilt, daß Sulfonsäuregruppen, die zur Substitutionsstelle nahestehen, die Hydroxylierung der Naphthylamine stärker hemmen als solche, die weit genug entfernt sind.

Als Maß für die Reaktionsstärke der einzelnen Isomeren dient uns die Messung des Reduktionsvermögens während des Einleitens von ozonhaltigem Sauerstoff. Je nach der Intensität der Hydroxylierung wird das Reduktionsvermögen der Reaktionslösung verschieden stark ansteigen und kann durch kolorimetrische Messung des aus Phosphormolybdänsäure entstehenden Phosphormolybdänblaus bestimmt werden.

Zu dem induktiven Effekt der Sulfonsäuregruppe können noch andere Effekte, die sich entweder im Sinne eines herabgesetzten oder eines stärkeren Reagierens auswirken, hinzukommen. So muß bei den 1,2- und 1,3-Isomeren⁷⁾,

*) IX. Mitteilung der in Chem. Ber. 81, 438 (1948), Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 282/56, 364 (1951), ebenda 285/57, 251 (1952), Chem. Ber. 85, 852 (1952), ebenda 86, 996 (1953), Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 91 (1954), ebenda 287/59, 133 (1954) und ebenda 287/59, 570 (1954) veröffentlichten Untersuchungsreihe.

¹⁾ Vgl. Hch. Zollinger, W. Büchler und C. Wittwer, Helv. chim. Acta 36, 1711 (1953).

²⁾ Hch. Zollinger und W. Büchler, Helv. chim. Acta 33, 2002 (1950); A. Bryson, Trans. Faraday Soc. 47, 522 und 528 (1951).

³⁾ Hch. Zollinger, Helv. chim. Acta 33, 530 und 538 (1950); R. Pütter, Angew. Chem. 63, 188 (1951); Hch. Zollinger, Chem. Reviews 51, 347 (1952).

⁴⁾ E. Bamann, K. Schriever und G. Müller, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., 287/59, 570 (1954).

⁵⁾ E. Bamann und K. Schriever, Chem. Ber. 86, 996 (1953).

⁶⁾ Nachträglich untersucht wurde die 2-Amino-naphthalin-sulfonsäure-(4); ihre Reaktionsstärke liegt zwischen dem 1,8- und dem 2,7-Isomeren.

⁷⁾ Die an erster Stelle aufgeführte Ziffer gibt die Stellung der Aminogruppe im Naphthalin-Molekül, die darauffolgende die der Sulfonsäuregruppe an.

vielleicht auch bei der 2,8-Verbindung, an den Effekt der sterischen Hinderung gedacht werden. Hier kommt die Größe der Sulfonsäuregruppe und die Beteiligung der Isomonothionsäure oder des Sulfat-Ion-Radikals⁴⁾ an der Reaktion zur Auswirkung. Auch bei der *Bucherer*-Reaktion⁸⁾ wird der sterische Effekt für das schlechte Reagieren der 1,2- und 1,3-Verbindung verantwortlich gemacht. — Bei den 1,4- und 1,5-Verbindungen wirkt sich die Überlagerung durch einen anderen Effekt, vielleicht den der Resonanz, so aus, daß sie stärker reagieren, als es der Entfernung Sulfonsäuregruppe-Substitutionsstelle entsprechen würde. *Th. Bucherer*⁸⁾ sah bei seiner Reaktion ebenfalls eine Förderung durch die p-ständige Sulfonsäuregruppe.

Die Gewinnung reiner Oxy-amino-naphthalin-sulfonsäuren durch Ansäuern der ozonisierten Reaktionslösung gelingt nur bei Reaktion von α -Naphthylamin, Naphthionsäure, 1,5- und 1,6-Isomerem. Bei den übrigen 1-Amino-sulfonsäuren, die weniger intensiv reagieren, fällt die gebildete Oxy-amino-Verbindung im Gemisch mit unverändertem Ausgangsmaterial aus.

In der Reihe der 2-Amino-naphthalin-sulfonsäuren ist keine Oxy-amino-sulfonsäure isolierbar; lediglich bei Ozonisation der 2-Amino-naphthalin-sulfonsäure-(6) lassen sich kleine Mengen einer Oxy-amino-Verbindung ausfällen, jedoch nur im Gemisch mit unveränderter Aminosulfonsäure. Die 2-Amino-naphthalin-sulfonsäuren neigen stark zur Bildung von Kondensationsprodukten, von denen bisher Naphthazin-disulfonsäuren nachgewiesen wurden. Das Ansteigen des Reduktionsvermögens während der Ozonisation weist darauf hin, daß es auch bei dieser Reihe zunächst zur Hydroxylierung kommt; eintretende Sekundärreaktionen unterbinden jedoch die Isolierung der Oxy-amino-Verbindungen⁹⁾.

An Stelle von ozonhaltigem Sauerstoff kann auch ozonfreier Sauerstoff verwendet werden, dieser wirkt jedoch schwächer hydroxylierend. Daher kommt es auch im Falle der am günstigsten reagierenden Isomeren nur zur Bildung von Gemischen aus Oxy-amino-sulfonsäure und unverändertem Ausgangsmaterial. So kann z. B. bei Sauerstoffbehandlung der Naphthionsäure günstigstenfalls ein Gemisch aus 5,2% 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4) und 94,8% Naphthionsäure isoliert werden. Bei dieser Konzentration stellt sich ein Gleichgewicht ein, das nicht weiter verändert werden kann. Ähnlich wie Ozonisieren wirkt Zugabe von Persulfatlösung; die Ausbeuten sind hier — wohl infolge der Vergrößerung des Reaktionsvolumens (Zugabe von 2%iger Persulfatlösung) — etwas kleiner.

Die Hydroxylierung ist auch bei den Di- und Trisulfonsäuren der beiden Naphthylamine nachweisbar, wird jedoch — besonders bei den Trisulfonsäuren — sehr stark gehemmt. Auch hier gilt die Regel, daß die Hemmung der Hydroxy-

⁸⁾ *Th. Bucherer*, J. prakt. Chem. (2) 69, 49 (1904); *W. König* und *H. Haller*, ebenda (2) 101, 38 (1920).

⁹⁾ Die starke Bildung von Kondensationsprodukten wird auch bei der *Elbsschen* Persulfat-Oxydation des β -Naphthols beobachtet, siehe *R. B. Desai* und *S. Sethna*, J. Indian chem. Soc. 28, 213 (1951); auch bei der *Bucherer*-Reaktion der 2-Amino-naphthalin-sulfonsäuren besteht große Neigung zur Kondensationsreaktion. Es kommt hier zur Bildung von Di-naphthylamin-sulfonsäuren neben den gewünschten Naphtholsulfonsäuren, siehe *Th. Bucherer*, J. prakt. Chem. (2) 69, 49 (1904); ebenda (2) 103, 253 (1921); Dtsch. Reichs-Pat. 114974.

lierung bei zur Substitutionsstelle nahestehenden Sulfonsäuregruppen stärker ist als bei entfernter stehenden.

Beschreibung der Versuche

1. Ozonisation der Amino-naphthalin-sulfonsäuren

Versuchsansatz: 2,5 g Amino-naphthalin-sulfonsäure werden in 980 ccm 2,5%iger Natriumpyrosulfidlösung unter Zusatz von 20 ccm 15%iger Natronlauge gelöst; das pH dieser Lösung beträgt 6,0—6,2.

Ozonisation: Zur Feststellung des Anstiegs des Reduktionsvermögens bei den einzelnen Isomeren wird 1 Std. lang bei 40° C ozonisiert (Ozongehalt 8%)¹⁰). Diese nicht ganz optimale Temperatur wird hier gewählt, um ein vorzeitiges Ausfällen der Sulfonsäuren infolge der bei tieferen — für die Hydroxylierung günstigeren — Temperaturen stärkeren Säuerung zu vermeiden¹¹). Die Messung des Reduktionsvermögens erfolgt wie unter 2. beschrieben.

Will man zu einem Amino-naphthalin-sulfonsäure-freien Oxy-Präparat kommen, so muß unter optimalen Bedingungen, d. h. bei 0—10° C, 3—4 Std. lang, ozonisiert werden. Die Ausfällung des Reaktionsproduktes erfolgt durch Ansäuern mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure; nach 3 tägigem Stehen bei 0° C kann das Reaktionsprodukt abgenutscht werden.

2. Messung des Reduktionsvermögens

Die Messung des Reduktionsvermögens der Reaktionslösung erfolgt durch kolorimetrische Bestimmung des aus Phosphormolybdänensäure durch Reduktion gebildeten Phosphormolybdänblaus. Zu dem Zwecke werden 0,6 ccm der Untersuchungslösung zu einer auf 37° C vorgewärmten Mischung aus 0,9 ccm Phosphatlösung (0,4394 g prim. Kaliumphosphat zum Liter gelöst), 3,0 ccm Molybdänschwefelsäure (2,5 g Ammoniummolybdat in 97,5 g 5-n-Schwefelsäure) und 10 ccm Wasser gegeben. Nach genau 2minütiger Reaktionszeit, während der die Temperatur von 37° C eingehalten wird, erfolgt die kolorimetrische Messung des Molybdänblau im lichtelektrischen Kolorimeter. Durch Vergleich der Meßwerte mit einer Eichkurve¹²) kann auf den Gehalt der Reaktionslösung an Oxy-amino-naphthalin-sulfonsäure geschlossen werden.

3. Anstieg des Reduktionsvermögens bei der Ozonisation von Amino-naphthalin-sulfonsäuren

Die folgende Abbildung gibt den Anstieg des Reduktionsvermögens der einzelnen Isomeren bei einständiger Ozonisation bei 40° C wieder. Die zum Vergleich herangezogenen Naphthylamine wurden in einer 0,15 % Naphthylamin und 2,5 % Pyrosulfid enthaltenden Lösung ozonisiert. Zur Bezeichnung der Isomeren in der Abbildung siehe Fußnote 7).

Die Reaktionsintensität verläuft parallel mit der Entfernung der Sulfonsäuregruppe von der Substitutionsstelle; als letztere gilt in der Reihe der 1-Amino-sulfonsäuren die 2-Stellung, bei den 2-Amino-sulfonsäuren die 1-Stellung. Die 1-Amino-naphthalin-sulfonsäure-(2) reagiert in 4-Stellung, das 2,1-Isomere in 6-Stellung.

¹⁰) Es ist beim Ozonisieren auf gleiche Strömungsgeschwindigkeit zu achten; ebenso soll zwecks Erzielung von Vergleichsmöglichkeiten die Lufteinwirkung während der Bereitung des Ansatzes soweit als möglich eingeschränkt werden.

¹¹) Es zeigt sich nämlich, daß im allgemeinen die Säuerung der Reaktionslösung während der Ozonisation um so stärker ist, je günstiger die Hydroxylierung verläuft. Über pH -Verschiebungen bei der Reaktion und deren Gesetzmäßigkeiten wird in einer folgenden Mitteilung berichtet werden.

¹²) Siehe bei E. Bamann, K. Schriever und E. Link, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 133 (1954).

4. Isolierung einiger Oxy-amino-naphthalin-sulfonsäuren (nach 3- bis 4stündiger Ozonisation bei 0° C)

a) Aus α -Naphthylamin: 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4); Ausbeute: 20%. — Identifizierung durch Oxydation zur β -Naphthochinon-sulfonsäure-(4) und Be-

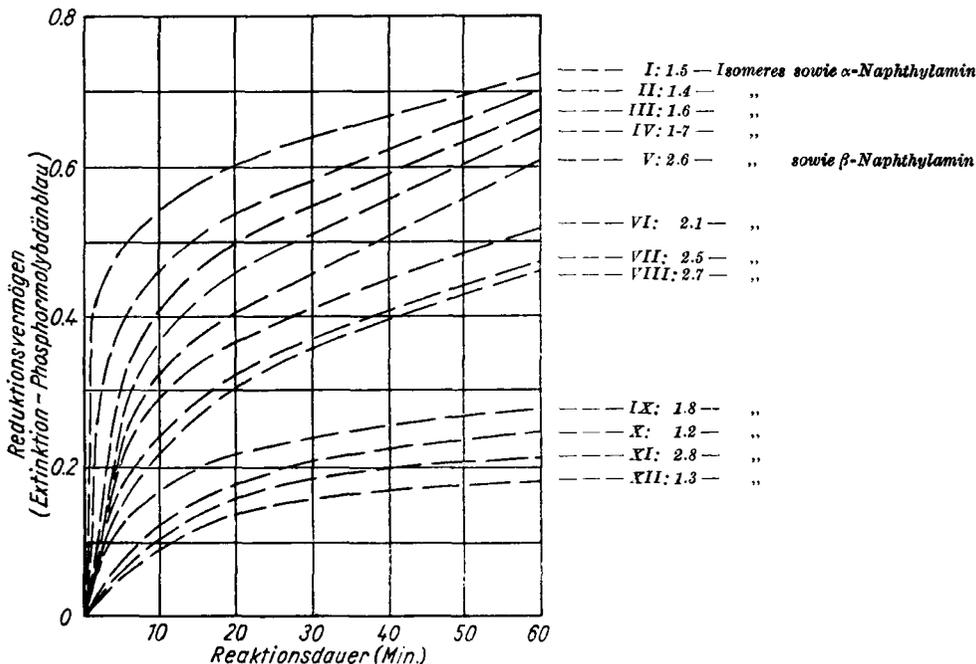


Abb. 1. Ansteigen des Reduktionsvermögens der Reaktionslösung beim Ozonisieren der hydrogensulfithaltigen Lösungen der Amino-naphthalin-sulfonsäuren (als Maß für die Intensität der Hydroxylierung).

stimmung des Absorptionsspektrums des daraus durch Kuppeln mit Anilin hergestellten 4-Anilino-naphthochinon-(1,2)¹³.

b) Aus Naphthionsäure: 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4); Ausbeute: 30 bis 35%. — Identifizierung: siehe unter a).

c) Aus 1-Amino-naphthalin-sulfonsäure-(6): 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(6); Ausbeute: 10—12%¹⁴. — Identifizierung als 4-Anilino-naphthochinon-(1,2)-sulfonsäure-(6)¹³.

d) Aus 1-Amino-naphthalin-sulfonsäure-(5): 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(5); Ausbeute: 30—35%. — Identifizierung als β -Naphthochinon nach Desulfurierung mit 2%igem Natriumamalgame und Aufoxydation mit 20%iger Salpetersäure.

¹³ Näheres zur Analyse der 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(4) und -sulfonsäure-(6) siehe bei E. Bamann und K. Schriever, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 91 (1954).

¹⁴ Für die schlechtere Ausbeute an 2-Oxy-1-amino-naphthalin-sulfonsäure-(6) ist deren bessere Wasserlöslichkeit verantwortlich.

5. Nachweis von Naphthazin-disulfonsäuren

In dem durch Ansäuern der 2,5-Reaktionslösung gewonnenen Ozonisationsprodukt kann die Naphthazin-disulfonsäure wie folgt nachgewiesen werden:

Das Reaktionsprodukt wird in Natronlauge gelöst und mit 2%igem Natriumamalgam bei einem p_{H} von 6,0—6,5 zwecks Abspaltung der Sulfonsäuregruppen behandelt. Das ausfallende Naphthazin befreit man durch Digerieren mit 96%igem Alkohol vom begleitenden β -Naphthylamin und identifiziert es nach Umkristallisieren aus heißem Eisessig durch seinen Schmelzpunkt von 284° C als 1,2; 5,6-Dibenzo-phenazin (asymm. Naphthazin). Bei Ozonisation des 2,6- und des 2,7-Isomeren gelingt der Nachweis der Naphthazin-disulfonsäure im Abdampfrückstand der Reaktionslösungen. Die Ausbeuten in den vorgenannten Fällen betragen 2—5%. In der 1-Amino-Reihe sowie bei den restlichen Verbindungen der 2-Amino-Reihe konnte kein Naphthazin nachgewiesen werden.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, Bad Godesberg, schulden wir für die Förderung unserer Untersuchungen großen Dank.

PROBLEME DES ARZNEIBUCHES

Die Bestimmung des Erstarrungspunktes von Fetten und fettähnlichen Stoffen am rotierenden Thermometer

Von *F. Neuwald* und *K. Adams*.

Aus dem Laboratorium der Kgl. priv. Apotheke Schönberg (Holstein)

(Eingegangen am 10. März 1955)

Das DAB 6 gibt bei der Bestimmung des Schmelzpunktes von Fetten oder fettähnlichen Stoffen einen kombinierten Klar- und Steigschmelzpunkt an. Hierbei ist der Wärmegrad, bei dem das in einer Glaskapillare befindliche Fettsäulchen durchsichtig wird und in die Höhe schnellst, als der Schmelzpunkt definiert. Dieser Methode haften erhebliche Nachteile an. Bereits *Herzog-Hanner*¹⁾ geben an, daß nicht immer exakte Werte erhalten werden und daß bei manchen Stoffen der Schmelzpunkt um 1—2° differiert. Als Beispiel wird Kakaobutter angeführt, wobei die an der Glaswand befindliche Schicht zuerst schmilzt und der Kern in die Höhe schnellst, ohne daß dieser geschmolzen ist. Bis zum Durchsichtigwerden steigt das Thermometer noch um weitere 1—2° an. Wollfett und andere viskose Stoffe erfordern vom Durchsichtigwerden bis zum Hochschnellen eine Temperaturerhöhung von 1—2°. Auch *Kern* und *Cordes*²⁾ zeigten, daß bei einem Verschnitt von Vaseline mit Mineralöl ein Unterschied zwischen Steig- und Klarschmelzpunkt festzustellen ist.

Das DAB 6 schreibt vor, die zu bestimmenden Stoffe nötigenfalls vorher zu schmelzen und mindestens 24 Stunden bei niedriger Temperatur zu lagern, um das Fett völlig zum Erstarren zu bringen. Diese Maßnahme ist bei der Bestimmung von Wachsen, Ceresinen und ähnlichen festen Stoffen notwendig. Sowohl die ungenauen Ergebnisse als auch der große Zeitverlust bei der Bestimmung mancher

¹⁾ *Herzog-Hanner*, Die chemischen und physikalischen Prüfungsmethoden des Deutschen Arzneibuches 6. Ausgabe, Springer-Verlag, Berlin 1928.

²⁾ *Kern* und *Cordes*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 281, 23 (1943).