

solvolysis of the parent compound towards polar solvents such as water with the subsequent advantage that the spot test may be carried out in aqueous media.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors are indebted to Mr. J. T. SNELSON of Geigy (Aust.) Ltd., for samples of 1-aminonaphthalene-5-sulphonic acid and 1-aminonaphthalene-6-sulphonic acid.

One of us, J. R. A. ANDERSON, wishes to thank Professor W. WARDLAW for permission to carry out part of this work at the Department of Chemistry, Birkbeck College, University of London.

SUMMARY

Three new reagents, *viz* 5-nitro-1-aminonaphthalene-2-sulphonic acid, 4-nitro-1-aminonaphthalene-5-sulphonic acid and 4-nitro-1-aminonaphthalene-6-sulphonic acid, have been found to be of use as fluorimetric spot tests on filter paper for stannous tin. The orientation of the sulphonic acid group does not appear to appreciably affect the sensitivity of the test, approximately one microgram of stannous tin being capable of detection by all isomers.

REFERENCES

- ¹ J. R. A. ANDERSON AND J. L. GARNETT, *Anal. Chim. Acta*, 8 (1953) 393.
- ² J. R. A. ANDERSON AND S. LENZER-LOWY, *Anal. Chim. Acta*, 15 (1956) 246.
- ³ J. R. A. ANDERSON AND J. L. GARNETT, *Anal. Chim. Acta*, 17 (1957) 452.
- ⁴ J. L. GARNETT AND L. C. LOCK, *Anal. Chim. Acta*, 17 (1957) 574.
- ⁵ I. LEVINSTEIN, *B.P.* 13178 (1899).
- ⁶ L. CASSELLA, *B.P.* 15444 (1893).
- ⁷ L. CASSELLA, *G.P.* 70890 (1892).

Received November 11th, 1957

BEITRÄGE ZUR ANALYTIK EINIGER METHANSULFONSÄUREDERIVATE

I. JODOMETRISCHES VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON NOVALGIN (NOVAMIDAZOPHEN*) UND MELUBRIN AUCH IN GEGENWART VON ANTIPYRIN (AZOPHEN*) UND PYRAMIDON (AMIDAZOPHEN*)

von

E. SCHULEK UND L. MAROS

*Institut für anorganische und analytische Chemie der
L. Eötvös Universität, Budapest (Ungarn)*

Beide Aminoantipyridinabkömmlinge: Melubrin und Novalgin (Methylmelubrin) verdanken ihre leichte Wasserlöslichkeit dem an der Aminogruppe kondensierten formaldehydschwefligsauren Natrium. Sie unterscheiden sich lediglich durch eine ebenfalls an der Aminogruppe substituierte Methylgruppe.

Wünscht man daher das Novalgin oder Melubrin auch in Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon zu bestimmen, so wendet man sein Augenmerk der für beide Verbindungen charakteristischen Methylsulfonsäuregruppe zu. Die Ausarbeitung einer Bestimmungsmethode dieser Gruppe erschien uns umso mehr möglich als aus den Arbeiten von WINDISCH UND BOCKMÜHL¹ bereits bekannt ist, dass die Kondensation von Formaldehydbisulfiten mit reaktionsfähigen Aminoantipyridinen umkehr-

* Präparate der Pharmacopoea Hungarica Ed. V.

bar ist. Die Verschiebung des auf diese Reaktion charakteristischen Gleichgewichtes in die Richtung des Formaldehyds bzw. schwefliger Säure gelingt besonders in saurer Lösung bei Siedehitze. Auf diese Tatsache gründete DÓZSA² auf Rat von einem von uns (E.S.) ein Destillationsverfahren, wo der überdampfte Formaldehyd bzw. schweflige Säure zur titrimetrischen Bestimmung gelangte. Der Formaldehyd konnte diesmal nach dem Verfahren von SCHULEK³ auch in Gegenwart des reduzierenden Schwefeldioxyds über Bromcyan bequem und genau gemessen werden. Die schweflige Säure wurde dagegen nach Oxydation mit Bromwasser und nach dem Auskochen des Bromüberschusses nach WINKLER⁴ in Form von BaSO₄ gravimetrisch bestimmt, könnte aber ebensogut nach Eindampfen bis zur Trockne azidimetrisch ermittelt werden. Beim letzteren Vorgehen beträgt das Äquivalentgewicht die Hälfte des Molekulargewichtes. Ein besonderer Nachteil der DÓZSA'schen Methode besteht darin, dass der freigelegte Formaldehyd leicht mit dem ebenfalls freigestellten Antipyrinderivat (in Gegenwart von Antipyrin auch mit diesem) kondensiert. Somit kann das Verfahren von DÓZSA nur im Mikromassstabe und in Abwesenheit von Antipyrin verwendet werden.

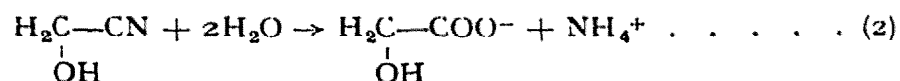
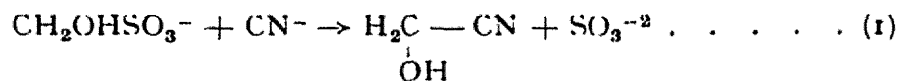
Auf ein anderes Grundprinzip haben SCHULEK UND MENYHÁRTH⁵ ihr Verfahren aufgebaut. Das Novalgin wird in diesem Verfahren mittels Permanganat zu einem Oxypyridinderivat oxydiert und der Permanganat-Überschuss jodometrisch zurückgemessen. Dieses Verfahren wurde auch von der Pharmacopoea Hungarica Ed. V.⁶ zur Gehaltsbestimmung von Novamidazophen (Novalgin) aufgenommen. Etwa mit Pyridon und Aminoantipyrinderivaten verunreinigte, oder zersetzte Präparate weisen dabei oft einen irreführenden höheren Novamidazophengehalt auf. Mit diesem Verfahren können nur frisch bereitete Lösungen (keinesfalls aber labile Fabrikchargen!) analysiert werden.

Nach WIRTH⁶ kann das Novalgin mit Essigsäure leicht angesäuert mit 0,1 N Jodlösung titriert werden. Nach seiner Meinung erfolgt eine Jodaddition (am 3. und 4. C-Atom) bei dieser Titration. Nach eigenen Versuchen entsteht bei diesem Verfahren Sulfat, was den WIRTH's Angaben widerspricht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die beschriebenen Verfahren in Gegenwart von Pyridon und Antipyrin versagen.

Es ist bereits bekannt, dass die Oxymethansulfonsäuren (Aldehydbisulfite) mit Alkalicyaniden leicht in Reaktion eingehen, wobei Sulfite und Säurenitrile (im Falle von Formaldehydbisulfit Glykolsäurenitril) entstehen.

Die Säurenitrile hydrolysieren sich aber bald in Oxysäuren bzw. Ammoniak. Die Reaktionen können mit folgenden Gleichungen veranschaulicht werden:



Auf Grund dieser Tatsache hat einer von uns (L.M.) ein jodometrisches Verfahren zur Bestimmung der Formaldehydbisulfite neben Formaldehyd und Rongalit ausgearbeitet⁷, da die schweflige Säure sich in schwach saurer Lösung auch in Gegenwart von Glykolsäure und Ammonsalze mit Jodlösung genau messen lässt.

Wie unsere diesbezüglichen Versuche zeigten, lassen sich die Kondensationsabkömmlinge des Formaldehydbisulfits in leicht alkalischer Lösung durch Kaliumcyanid auch spalten. So das Novalgin und auch das Melubrin. Im Falle von Melubrin erfolgt die vollständige Spaltung durch KCN allerdings nur beim mässigen Erwärmen der alkalischen Reaktionsflüssigkeit. Das eine Spaltungsstück, das Sulfid kann in leicht schwefelsaurer Lösung auch in Gegenwart der übrigen Spaltungsstücke (Aminoantipyrin, Methylaminoantipyrin, Glykolsäure, Ammonsalz), sowie in Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon jodometrisch mit ausreichender Genauigkeit gemessen werden, da die Reaktion zwischen Jod und schwefeliger Säure mit bedeutend grösserer Geschwindigkeit als zwischen Jod und Antipyrin, Pyramidon usw. abläuft. Ein Hindernis zeigte doch die Anwesenheit des Cyanidüberschusses, da das Cyanidion bekanntlich auch in mässig saurer Lösung mit Jod im Sinne der Gleichung:



reagiert⁸, wodurch kleinere Unstimmigkeiten im Jodverbrauch besonders beim Arbeiten in 0.01N Masstab entstehen können. Wird in der Titrierflüssigkeit vor dem Titrieren Kaliumjodid gelöst, so wird die Fehlermöglichkeit durch Verschiebung nach links des in der Gleichung (3) veranschaulichten Gleichgewichtes zurückgedrängt, bzw. behoben.

Es wurde bereits erwähnt, dass das Novalgin im WIRTH'schen Verfahren in essigsaurer Lösung mit J₂-Lösung reagiert. Diese Reaktion — angeblich eine Jodaddition — ist aber keinesfalls eindeutig. Der Jodverbrauch einer mit Schwefelsäure auf pH 1–2 angesäuerter Novalginlösung ist nämlich nach eigenen Versuchen bedeutend kleiner. Bemerkenswerterweise wird das mit Novalgin eng verwandte Melubrin nach EVERS⁹ in einer mit Natriumazetat gepufferter Lösung mit vier Äquivalenten Jod oxydiert, wobei angeblich über 4-Formaminoantipyrin 4-Aminoantipyrin entsteht.

Um ein richtiges Urteil zu fassen haben wir mit einem ungarischen Novamidazophen-Präparat (Novalgin) vergleichende Versuche mit dem weiter unten genau beschriebenen „Cyanidverfahren“ und dem WIRTH'schen Verfahren⁸ ausgeführt. Das Präparat erwies sich nach dem Cyanidverfahren als $98.3 \pm 0.1\%$ -ig, nach der WIRTH'schen Methode in leicht essigsaurer Lösung als $111.6 \pm 2\%$ -ig. Als wir aber die Lösung anstatt Essigsäure mit wenig Schwefelsäure ansäuerten, so fielen die Resultate bedeutend niedriger: auf $86.4 \pm 2\%$ ab. Es ist bemerkenswert, dass bei den schwefelsauren Versuchen der Jodverbrauch umso mehr sich verminderte, je später die Lösung nach der Ansäuerung titriert wurde. Solche Verminderung des Jodverbrauches, bzw. Schwankungen in den Ergebnissen war bei der „Cyanidmethode“ auch nach 8 Stunden Wartezeit nicht zu beobachten.

Die Ursache der oben angeführten interessanten Versuchsergebnisse ist unserer Meinung in der hydrolytischen Spaltung des Novalgins in der verdünnten Lösung (etwa 0.05M) zu suchen. Das bei dieser Hydrolyse entstandene Formaldehydbisulfid wird in mit Schwefelsäure mässig angesäuerten Jodlösung nicht angegriffen. Damit können die niedrigeren Versuchsergebnisse erklärt werden. Die streng nach der WIRTH'schen Vorschrift ausgeführten Versuche in mit Essigsäure angesäuerter, also einigermassen gepufferter Lösung weisen einen bedeutend grösseren Prozentgehalt an Novalgin ($111.6 \pm 2\%$) auf, da in diesem Verfahren mit einer teilweisen Oxydation im Sinne des EVERS'schen⁹ Mechanismus zu rechnen ist.

Bei der Anwendung des von uns in Vorschlag gebrachten „Cyanidverfahren“ sind die beschriebenen Fehlermöglichkeiten allerdings auch in Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon nicht zu befürchten.

BESCHREIBUNG DES VERFAHRENS

Reagenzien

- 0.1N Jodlösung
- 10%-ige Natronlauge
- 50%-ige Schwefelsäure
- 1%-ige, mit 0.1% Salicylsäure abgebaute bzw. konservierte Stärkelösung
- 0.2%-ige alkoholische Methylrotlösung
- Kaliumcyanid fest, analysenrein
- Kaliumjodid fest, analysenrein
- Pentan, analysenrein.

Die mit analytischer Genauigkeit eingewogene 1.7–1.9 g Untersuchungssubstanz (Novalgin bzw. Melubrin) wird in einem Messkolben von 100 ml Inhalt in dest. Wasser gelöst und bis zur Marke ergänzt. 10.00 ml der Stammlösung wird nun in einem, mit Glasstöpsel verschliessbaren Erlenmeyer-Kolben von 100 ml Inhalt, mit 40 ml frisch ausgekochten und schnell abgekühlten Wasser versetzt, mit wenig (1–2 ml) Pentan bedeckt um die störende Einwirkung des Luftsauerstoffes zu verhüten. Nun wird die Lösung mit 5 ml 10%-iger Natronlauge und mit 0.2–0.3 g festem Kaliumcyanid versetzt. Im Falle von Melubrin wird die auf 50 ml ergänzte Lösung (ohne Pentanschicht!) etwa bis zum Sieden erwärmt, mit 5 ml 10%-iger Natronlauge und mit 0.2–0.3 g festem Kaliumcyanid versetzt, dann nach 2–3 Minuten auf Zimmertemperatur abgekühlt, endlich mit Pentanschicht versehen. Nach 2–3 Minuten Wartezeit — diese Zeit genügt zur vollständigen Abspaltung der Sulfite — neutralisiert man zuerst die Lösung unter Umschwenken aus einer auf 0.01 ml eingeteilter Pipette mit 50%-iger Schwefelsäure in Gegenwart von einem Tropfen Methylrotlösung um dann dieselbe mit weiteren 0.5 ml Schwefelsäure anzusäuern. Nach Hinzufügen von 0.2 g Kaliumjodid wird die Lösung in Gegenwart von Stärkelösung mit 0.1N Jodlösung titriert. In der Nähe des Endpunktes wird die Titrierflüssigkeit tropfenweise zugegeben. Im Endpunkt zeigt die Lösung eine 40–60 Sekunden dauernde violette Farbe.

Das Äquivalentgewicht beträgt die Hälfte des Molekulargewichtes (175.68 Novalgin bzw. 168.67 Melubrin).

Das Verfahren liefert auch in Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon befriedigende Resultate. Die Analysenergebnisse sind in den Tabellen I–V zusammengestellt.

TABELLE 1

NOVALGIN (NOVAMIDAZOPHEN)-BESTIMMUNGEN, CYANIDVERFAHREN

Benennung u. Herkunft der Unter- suchungs- substanz	Einswaage Novalgin bzw. Novamidazophen		Verbraucht 0.1N J ₂ -Lösung		Gefunden Novalgin (Novamid- azophen) %
	g/200 ml	ml	einzeln	M-Wert	
Novamidazophen (Novalgin) „Magyar Pharma, Budapest“ (umkristallisiert!)	3.3220	10.00	9.47	9.47	100.1
			9.48		
			9.47		
			9.46		
Novalgin (Novamid- azophen) „I. G. Farbenindustrie“	3.5165	10.00	9.90	9.90	98.9
			9.88		
			9.90		
			9.89		
Novamidazophen (Novalgin) „Chinoïn, Budapest“	3.5065	10.00	9.80	9.81	98.3
			9.81		
			9.81		
			9.82		

TABELLE II
NOVALGIN (NOVAMIDAZOPHEN)-BESTIMMUNGEN IN GEGENWART
VON ANTIPYRIN, CYANIDVERFAHREN

Novamid- azophen „Chinon“ g/200 ml	Einnahme		Anti- pyrin- Lösung ml	Verbraucht 0,1N J ₂ -Lösung		Gefunden Novalgin (Novamid- azophen) %
	Anti- pyrin	Novamid- azophen- Lösung		ml		
	g/200 ml	ml		einzel-	M-Wert	
3.5065	4.9290	10.00	—	9.80	9.81	98.3
				9.81		
				9.81		
		10.00	5.00	9.80	9.81	98.3
				9.82		
				9.81		
		10.00	10.00	9.81	9.80	98.2
				9.80		
				9.80		
		10.00	20.00	9.81	9.81	98.3
				9.82		
				9.81		

TABELLE III
NOVALGIN (NOVAMIDAZOPHEN)-BESTIMMUNGEN IN GEGENWART
VON PYRAMIDON, CYANIDVERFAHREN

Novamid- azophen „Magyar Pharma“ g/200 ml	Einnahme		Pyra- midon- Lösung ml	Verbraucht 0,1N J ₂ -Lösung		Gefunden Novalgin (Novamid- azophen) %
	Pyra- midon	Novamid- azophen- Lösung		ml		
	g/200 ml	ml		einzel-	M-Wert	
3.3220	2.3610	10.00	—	9.47	9.47	100.1
				9.48		
				9.47		
		10.00	5.00	9.46	9.47	100.1
				9.48		
				9.47		
		10.00	10.00	9.48	9.47	100.1
				9.46		
				9.47		
		10.00	20.00	9.48	9.48	100.2
				9.47		
				9.48		

TABELLE IV
MELUBRIN-BESTIMMUNGEN IN GEGENWART VON ANTIPYRIN
UND PYRAMIDON, CYANIDVERFAHREN

Melubrin g/200 ml	Einnahme			Anti- pyrin- Lösung ml	Pyra- midon- Lösung ml	Verbraucht 0,1N J ₂ -Lösung		Gefunden Melubrin %
	Anti- pyrin	Pyra- midon	Melubrin- Lösung			ml		
	g/200 ml	g/200 ml	ml			einzel-	M-Wert	
3.3890	3.5830	3.4064	10.00	—	—	9.94	9.94	98.9
						9.94		
						9.95		
			10.00	5.00	5.00	9.95	9.95	99.0
						9.96		
						9.95		
			10.00	20.00	20.00	9.95	9.95	99.0
						9.94		
						9.96		

TABELLE V
NOVALGIN (NOVAMIDAZOPHEN)-BESTIMMUNGEN IN GEGENWART
VON ANTIPYRIN UND PYRAMIDON, CYANIDVERFAHREN

Novamid- azophen „Chinoin“ g/200 ml	Anti- pyrin g/200 ml	Pyra- midon g/200 ml	Einswaage			Verbrauch 0.1N J ₂ -Lösung		Gefunden Novalgin (Novamid- azophen) %
			Novamid- azophen- Lösung ml	Anti- pyrin- Lösung ml	Pyra- midon- Lösung ml	ml einzeln	N-Wert	
			10.00	—	—	9.90 9.88 9.90	9.90	98.9
			10.00	5.00	5.00	9.90 9.89 9.91	9.90	98.9
3.5165	3.5061	4.9290	10.00	10.00	10.00	9.89 9.89 9.88	9.89	98.8
			10.00	20.00	20.00	9.90 9.90 9.90	9.90	98.9

ZUSAMMENFASSUNG

Verfasser haben ein jodometrisches Verfahren zur Bestimmung von arzneilich verwendeten Methansulfonsäureabkömmlingen (diesmal zur Bestimmung von Novalgin bzw. Melubrin auch in Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon) in Vorschlag gebracht. Das Verfahren wurde auf die Tatsache aufgebaut, dass einige Methansulfonsäureabkömmlinge (Novalgin, Melubrin) sich in mässig alkalischer Lösung durch Kaliumcyanid in Sulfite, Glykolsäure usw. spalten lassen. Die Sulfite können nun in mässig schwefelsaurer Lösung auch in Gegenwart von den Spaltprodukten sowie von überschüssigem HCN, aber auch in Gegenwart von Antipyrin und Pyramidon unter den angegebenen Verhältnissen mit Jodlösung direkt titriert werden.

SUMMARY

An iodometric method is presented for the determination of methanesulphonic acid derivatives that are used in medicine. Here the method was applied to the determination of novalgin and melubrin, alone or in the presence of antipyrine and pyramidone. The method is based on the fact that in moderately alkaline solution some methanesulphonic acid derivatives (novalgin, melubrin) can be split into sulphite and glycolic acid, etc., by potassium cyanide. The sulphite can then be directly titrated with iodine solution, this titration being carried out in sulphuric acid solution of moderate concentration. Under the conditions indicated the titration can be performed in the presence of the degradation products and of excess HCN, as well as in the presence of antipyrine and pyramidone.

LITERATUR

- W. WINDISCH UND M. BOCKMÜHL, *Pharm. Zentralhalle*, 62 (1921) 772.
- A. DÓZSA, *Magyar Gyógyszerésztud. Társaság Értesítője*, 9 (1933) 476.
- E. SCHULEK, *Ber.*, 58 (1925) 732.
- L. W. WINKLER, *Untersuchungsverfahren für das chemische Laboratorium*, F. Enke Verlag, Stuttgart, 1931, S. 133.
- E. SCHULEK UND P. MENYHÁRTH, *Z. anal. Chem.*, 89 (1932) 426; vgl. *Pharmacopoea Hungarica Ed. V.*, Bd. 2, Egészségügyi Kiadó, Budapest, Ungarn, S. 79, 398.
- C. M. P. WIRTH, *Pharm. Acta Helv.*, 29 (1954) 199.
- L. MAROS, *Magyar Kém. Folyóirat*, 64 (1958) 41.
- A. KURTENACKER, *Analytische Chemie der Sauerstoffsäuren des Schwefels*, F. Enke Verlag, Stuttgart, 1938, S. 151.
- M. M. H. EVERS, *Pharm. Weekblad*, 77 (1940) 1081.

Eingegangen den 17. Oktober 1957