

102. Walter Neudert und Horst Röpke: Über das physikalisch-chemische Verhalten des Dinatriumsalzes des Adipinsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilids] und anderer Trijodbenzolderivate

[Aus dem Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin-West,

Leitung: Prof. Dr. Karl Junkmann]

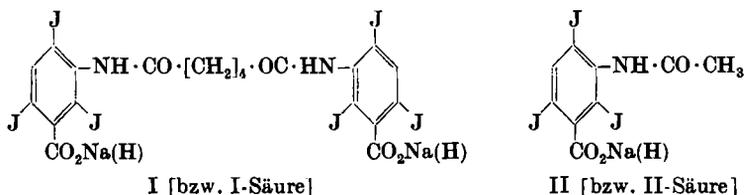
(Eingegangen am 5. Februar 1945)

Frau Prof. Dr. Dr. Hedwig Langecker zum 60. Geburtstag gewidmet

An dem Gallenweg-Röntgenkontrastmittel – dem Dinatriumsalz des Adipinsäure-bis-[2.4.6-trijod-3-carboxy-anilids]¹⁾ (I) – und der entsprechenden freien Säure ((I)-Säure) werden einige physikochemische Untersuchungen über UV-Spektrophotometrie, Kapillar- und Kolloideigenschaften, Löslichkeiten, elektrochemische und Dissoziationsverhältnisse, Refraktometrie, Dichte usw. beschrieben, z. Tl. im Vergleich mit dem Natriumsalz der 2.4.6-Trijod-3-acetaminobenzoensäure (II), der entspr. (II)-Säure und anderen Trijodbenzolderivaten. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Die Trijod-Substitution im Benzolkern bewirkt im UV-Spektrum eine starke Erhöhung des molaren Extinktionskoeffizienten und eine Vereinfachung des Spektrums.
2. Trijodbenzolderivate mit einer freien NH₂-Gruppe zeigen ein kleines, zusätzliches Maximum im langwelligen UV.
3. Durch Wasserabspaltung entstehen bei der I-Säure Molekülaggregate vom 16fachen Mol.-Gew. (im Durchschnitt) und bedingen kolloide Eigenschaften.
4. Gemäß ihrer Struktur zeigt I kapillaraktive Eigenschaften (Mizellbildung) und hat somit Ähnlichkeit mit den Seifen (ausgeprägte dynamische Oberflächenspannungerniedrigung).

Das von H. Prieue, R. Rutkowski, K. Pirner und K. Junkmann²⁾ entwickelte I sowie das von V. H. Wallingford³⁾ dargestellte II haben folgende Konstitution:



Das physiko-chemische Verhalten wird bei I und I-Säure wesentlich geprägt:

1. durch den seifenähnlichen bzw. fettsäureähnlichen Charakter (s. Kapillareigenschaften B.) und A. b, 3),

¹⁾ Im Handel unter dem Markennamen „Biligrain“-Schering, Bln.-W.

²⁾ Chem. Ber. 87, 651 [1954], voranstehend.

³⁾ V. H. Wallingford, H. G. Decker u. M. Kruty, J. Amer. chem. Soc. 74, 4375 [1952].

Tafel 1. UV-Maxima der trijodierten Verbindungen, verglichen mit denjenigen der entspr. nichtjodierten Verbindungen

Nr.	Struktur		Absorptionsmaximum λ_{max} [m μ]		molarer Extinktionskoeffizient ϵ	
	unjodiert	jodiert	unjod.	jod.	unjod.	jod.
1			249		130	
2			254		180	
1a		1.3.5-Trijod-benzol	260	232	110	36 600
2a		Anilin	< 225	229	> 15 000	31 300
3			235	(255)	6 400	(10 800)
3a		2.4.6-Trijod-anilin	282	315	1 400	4 300
4			< 230		> 15 000	
4a		2.4.6-Trijod-benzoesäure	269	238	900	33 600
5			311		200	
		2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure	< 225	230	> 15 000	
			240	(255)	8 100	31 000
			313	311	2 000	(10 200)
			< 225		> 15 000	4 100
			240		8 700	
			309		1 800	

2. durch die Trijod-Substitution, welche anscheinend die Elektronenverteilung und damit die Bindungsverhältnisse im Benzolkern stark verändert, was bei den Absorptionsspektren im UV in Erscheinung tritt (s. A. a).

Diese beiden Tatsachen und der schlechten Löslichkeit bes. der Säure ist es weiter auch zuzuschreiben, wenn gewisse Untersuchungen auf Schwierigkeiten stießen bzw. wenn vorläufig manche Fragen nicht befriedigend gelöst werden konnten.

A. Spektrophotometrische Untersuchungen

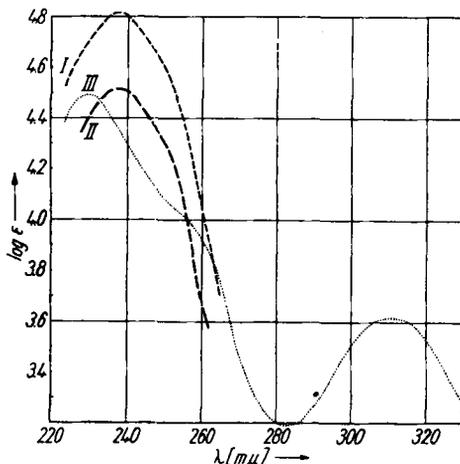
Diese Untersuchungen wurden über diese beiden Substanzen hinaus auf verwandte und analoge Verbindungen ausgedehnt, die z.Tl. Vor- und Zwischenstufen zum Aufbau von I vorstellen oder sonst in einem Analogie-Zusammenhang stehen (s. Tafel 1).

5a	2,4,6-Trijod-3-amino-benz- amid			233 (255)		30000 (10000) 4100
6	R·CO·CH ₃	< 225	243	313	> 15000	
6a	R'·CO·CH ₃	292	292	238	13500	33500
7	R·CO·[CH ₂] ₄ ·CO ₂ C ₂ H ₅	< 225	245		> 15000	
7a	R'·CO·[CH ₂] ₄ ·CO ₂ C ₂ H ₅	290	290	238	13400	35600
8	R·CO·CO·R Dinatriumsalz	229	275		24500	
8a	R'·CO·CO·R'			238	20400	66000
9a	R'·CO·CH ₂ ·CO·R'			238		67400
10a	R'·CO·[CH ₂] ₂ ·CO·R'			238		66800
11a	R'·CO·[CH ₂] ₃ ·CO·R'			238		68800
12	R·(O·[CH ₂] ₄ ·CO·R	< 225	245		> 50000	
12a	R'·CO·[CH ₂] ₄ ·CO·R'	282	282		30000	
13a	R'·(O·[CH ₂] ₆ ·CO·R'			238	3500	68000
14a	R'·(O·[CH ₂] ₇ ·CO·R'			238		65600
15a	R'·(O·C ₆ H ₄ (p)·CO·R			238		68700
16a	R'·CO·CH ₂ ·O·CH ₂ ·CO·R'			238		67000
17a	R'·CO·CH ₂ ·S·CH ₃ ·CO·R'			275		9500
				238		66400
				238		66000

a) Diskussion der UV-Spektren (im Bereich: $\lambda > 225 \text{ m}\mu$)

Beim Vergleich der trijodierten mit den entsprechenden unjodierten Verbindungen (in Tafel 1) zeichnen sich die ersteren durch ein stark „vereinfachtes“ Spektrum und durch hohe Extinktionen aus. Alle Trijodverbindungen mit Ausnahme derjenigen mit einer freien Aminogruppe zeigen nur ein Maximum in einem engen Bereich zwischen 232 (1a) und 238 $\text{m}\mu$, wobei nur der erste Substituent (3a) einen wesentlichen Einfluß (Rotverschiebung nach 238 $\text{m}\mu$) hat, während jeder weitere (z.B. 6a) an der Lage des Maximums nichts mehr ändert. Der molare Extinktionskoeffizient pro Trijod-3-amino-benzoesäure ist: $\epsilon = 33500$. Der doppelte Extinktionskoeffizient ($\epsilon = 67\text{--}68000$) bei I (12a) und deren homologen Reihe (9a bis 14a) zeigt, daß die beiden aktiven Komponenten voneinander unbeeinflusst absorbieren, was bei der bekannten isolierenden Wirkung der CH_2 -Gruppe zu erwarten war.

Lediglich die Trijodverbindungen mit freier Aminogruppe (2a, 4a, 5a – s. Abbild. 1) zeigen neben einem intensiven Maximum ($\epsilon = 30\text{--}31300$) zwischen 229 und 233 $m\mu$ noch ein zweites weniger intensives ($\epsilon = 4100\text{--}4300$) zwischen 311 und 315 $m\mu$, was ein Charakteristikum für die Aminogruppe zu sein scheint. Das zusätzliche Maximum der Verbindung 15a bei 275 $m\mu$ ist dagegen auf die Terephthalsäure-Komponente zurückzuführen.



Abbild. 1. UV-Absorption der Verbindungen I u. II bzw. deren freien Säuren und der 2.4.6-Trijod-3-amino-benzoesäure(III) in Methanol

Die unjodierten Benzolderivate zeigen zwei bis drei Absorptionsmaxima, deren Lage durch die Substituenten viel stärker beeinflußt werden, als dies bei den jodsubstituierten Verbindungen der Fall ist.

b) Weitere Ergebnisse aus den UV-Absorptionsuntersuchungen

Die UV-Absorptionsmessungen wurden benutzt, um einige chemische Fragen zu klären:

1. Die Frage nach einer möglichen Enolisation an der Säureamid-Gruppe bei I muß verneint werden, weil die Absorptionskurven in Lösungen mit steigender Alkalität keine Veränderung zeigen, was der Fall sein müßte, wenn durch die Enolisation noch eine neue konjugierte Doppelbindung hinzukäme.

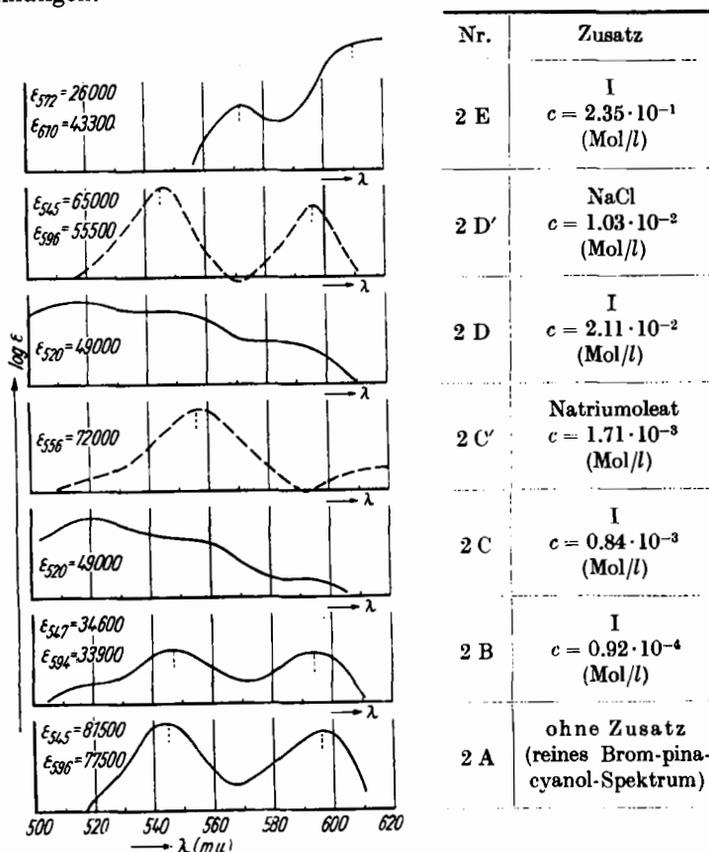
2. Neigung zu Ionenassoziationen wurden verschiedentlich⁴⁾ bei Verbindungen dadurch festgestellt, daß man Messungen in einem polaren und einem unpolaren Lösungsmittel (bzw. in verschiedenen Mischungsverhältnissen beider Lösungsmittel) durchführte. Derartige Ionenassoziationen geben sich beim Wechsel vom polaren zum unpolaren Lösungsmittel durch Veränderungen am Absorptionsmaximum zu erkennen.

⁴⁾ H. v. Halban u. M. Litmanowitsch, *Helv. chim. Acta* **31**, 1963 [1948].

Für I konnte kein unpolares Lösungsmittel gefunden werden. Es ist jedoch in Mischungen von 0–30% Heptan in Methanol löslich. Obwohl bei 30% Heptan bereits ein Einfluß des unpolaren Lösungsmittels unterstellt werden kann, wurden hierbei keine Änderungen der Absorptionsdaten festgestellt.

3. Kapillaraktive Substanzen verändern bekanntlich⁵⁾, wenn sie nach steigenden Konzentrationen einer Lösung von Eosin- bzw. Brompinacyanol zugesetzt werden, deren Absorptionskurven. Kationaktive verändern das Eosin-, anionaktive das Brompinacyanol-Spektrum.

I selbst zeigt im sichtbaren Bereich keine Absorption. Setzt man I einer Eosinlösung bis zu 17% zu, so zeigt sich keine Veränderung an deren Absorptionsspektrum, außer einer geringfügigen Erniedrigung (2.9%) des Extinktionswertes bei den höchsten Konzentrationen, die wahrscheinlich mit den nicht mehr erfüllten Bedingungen des Lambert-Beerschen Gesetzes zusammenhängen.



Abbild. 2. Veränderungen des Brom-pinacyanol-Spektrums ($c = 1.386 \cdot 10^{-5}$ Mol/l) durch verschiedene Zusätze

Der Einfluß auf das gelöste Brompinacyanol-Molekül ist dagegen sehr markant, wie aus Abbild. 2, A–E, hervorgeht. 2 A zeigt das Spektrum vom

⁵⁾ M. L. Corrin u. W. D. Harkins, J. Amer. chem. Soc. 69, 679 [1947].

reinen Farbstoff ($c = 1.386 \cdot 10^{-5}$ Mol/l). Die Kurven B–E geben den Einfluß steigender I-Konzentrationen bei gleicher Farbstoffkonzentration wieder. Kurve 2 C' ist ein Kontrollversuch (zu 2 C) mit Natriumoleat und 2 D' ein solcher (zu 2 D) mit Natriumchlorid. Beim Natriumoleat sieht man einen zu I analogen Einfluß, während Natriumchlorid sich lediglich in einer Extinktionserniedrigung auswirkt.

Damit konnte gezeigt werden, daß sich I (ähnlich den Seifen) als anion-aktiver Stoff betätigt (s. auch nachfolgendes Kapitel B. a).

4. Geringe Jodabspaltungen am I-Molekül wirken sich infolge des hohen Atomgewichtes von Jod im molaren Extinktionskoeffizienten entsprechend aus, was als Bestimmungsmethode bei der Jodanalyse benutzt wurde. Selbstverständlich können Extinktionsverschiebungen auch durch schwankende Feuchtigkeitsgehalte hervorgerufen werden, was hierbei zu beachten ist (s. B. b und C. a).

B. Kapillaraktivität und kolloide Eigenschaften

a) Kapillaraktivität

I zeigt in wäßr. Lösung eine ausgeprägte Erscheinung einer dynamischen Oberflächenspannungs(σ)-Erniedrigung (s. Abbild. 3), die sich über eine ungewöhnlich lange Zeit (ca. 5 Stdn.) erstreckt. Sie ist nach Zerstörung des Ruhezustandes der Oberfläche durch Umrühren wiederholt reproduzierbar, wobei lediglich der Anfangswert durch die Intensität des Rührens gegeben ist.

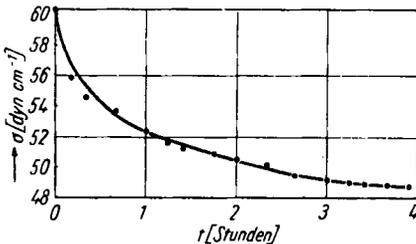


Abbildung 3. Zeitliche Veränderung der Oberflächenspannung einer 0.15 m wäßr. I-I-Lösung

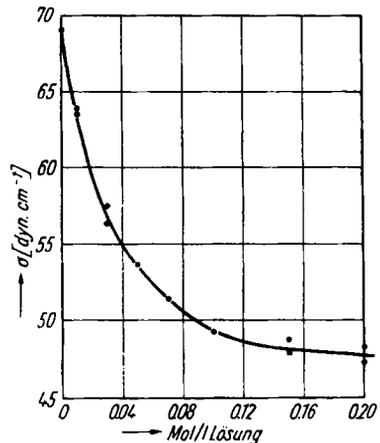


Abbildung 4. (Statische) Oberflächenspannungs-Konzentrations-Kurve von wäßr. I-I-Lösungen

Der große Zeitfaktor, mit dem sich die Orientierung in der ruhenden Oberfläche einstellt, kann durch die besondere Form und die Ladungsverhältnisse des Moleküls erklärt werden, was weiterhin noch durch die Tatsache gestützt wird, daß der Zeitfaktor mit der Konzentration steigt. Darüber hinaus besteht noch die Vermutung, daß auch im Innern einer entsprechend konzentrierten Lösung die Moleküle einem gewissen Ordnungszustand zustreben, was bei der Säureamidbindung (Nylon, Perlon) durchaus naheliegt.

Die aus der σ -Zeitkurve (Abbildung 3) ermittelten σ -Grenzwerte (statische Oberflächenspannung), gegen die Konzentration aufgetragen, ergeben die

normale σ -c-Kurve eines kapillaraktiven Stoffes; s. Abbild. 4 (Ähnlichkeit mit den Seifen).

b) Kolloides Verhalten

Die Säure spaltet beim Trocknen (z.B. 1 Stde. bei 130°) 1 Mol. Wasser ab. Es steht nicht fest, ob Anhydridbildung vorliegt oder ob eine andere Reaktion damit in Verbindung steht.

Die so veränderte Säure ist praktisch in Wasser unlöslich bzw. gibt bei langem Schütteln kolloide Lösungen, die je nach Konzentration opaleszierend bzw. milchigweiß bis dickflüssig (30 %) sind. Diese kolloiden Lösungen geben beim Zentrifugieren kein Sediment. Osmotische Messungen ergaben Durchschnittsmolekulargewichte von ca. 18000, das ist das etwa 16fache des normalen Molekulargewichtes. Es ist durchaus möglich, daß auch hierbei die Eigentümlichkeit der Säureamidbindung eine Rolle spielt (s. B. a).

Diese „Poly“-Säure wird durch Alkali auch in verdünnter Lösung sehr langsam neutralisiert unter Rückführung in die normale Form. Je nach dem Grad der Veränderung und dem aufgewendeten Alkaliüberschuß braucht die Reversion einige Stunden bis einen Tag. Der Vorgang kann am Klarwerden der Lösung, besser an dem Absinken des p_{11} -Wertes (Zurückgehen des Alkaliüberschusses) verfolgt werden. Diese rückgeführte Säure zeigt die gleiche Titrationskurve wie die ursprüngliche, unveränderte Säure. Das gleiche gilt von allen anderen physiko-chemischen Daten einschließlich des Absorptionsspektrums. Zu beachten ist hier, daß bei großem Alkaliüberschuß und entsprechender Einwirkungsdauer Jod abgespalten und die Extinktion verändert werden kann.

Als weitere Beobachtung sei noch erwähnt, daß frisch aus Methanol gefällte Säure auf der Nutsche beim Absaugen, solange sie noch methanolfeucht ist, Thixotropie-Erscheinungen zeigt.

C. Sonstige Messungen

a) Löslichkeiten von I und I-Säure

Die Säure und ihre Dinatrium- und Dilithiumsalsze geben bei den untersuchten Konzentrationen klare Lösungen, die keinen Tyndall-Effekt zeigen.

Tafel 2. Löslichkeiten von I-Säure und ihren Dinatrium- und Dilithiumsalszen

Lösungsmittel		I-Säure	I	Li-Salz
		g/1000 ccm Lösgrn.		
Wasser	(20°)	0.46	350	450
Methanol	(20°)	4.4	14	65
Tetrahydrofurfurylalkohol	(20°)	82	4	—
Tetrahydrofuran	(20°)	12	4	3
Acetamid (Schmp.-Temp.)		3 g/100 g		
Urethan (Schmp.-Temp.)		0.5 g/100 g		
Phenol (Schmp.-Temp.)		0.3 g/100 g		

Die Löslichkeit der Säure liegt bei ca. 10 mg pro 1 oder darunter bei folgenden Lösungsmitteln:

Anilin, Aceton, Acetophenon, Äther, Benzaldehyd, Benzophenon, tertiärer Butanol, Benzol, Jodbenzol, Chloroform, Campher, Camphen, Monobromcampher, Cyclohexan, Hexan, 1.4-Dioxan, Propylenglykol, Tetrachlorkohlenstoff und *p*-Xylol.

Die Säure vermag mehrere Moll. Kristallwasser aufzunehmen. Genaue Bestimmungen waren im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht möglich.

b) Dissoziationsverhältnisse

Der p_K -Wert der I-Säure beträgt 3.5, der Äquivalenz- p_H -Wert mit Natronlauge lag bei p_H 7.4.

Tafel 3. Osmotische Werte von I und II in Abhängigkeit der Konzentration

	Lösg.	Molarität	$-\Delta T$	α / α_0^*	Osmot. Druck (Atm.)
	I		0.095	1.00	1.13
	I		0.226	0.94	2.69
	I		0.425	0.85	5.04
14.6**)	I		0.557	0.72	6.64
21.6	I		0.720	0.56	8.56
4.96	II	0.0855	0.318	1.00	3.79
8.15	II	0.1405	0.500	0.91	5.95
9.50**)	II	0.1688	0.557	0.88	6.64
14.25	II	0.2469	0.820	0.79	9.76
			1.670	0.75	

*) Für verdünnte Lösungen: $i_0 \rightarrow 1$; α = Dissoziationsgrad.

**) Lösungen sind isoton mit einer physiologischen Kochsalzlösung.

Durch Bestimmung des Äquivalentgewichtes aus der potentiometrischen Titration wurden parallel zu der spektrophotometrischen Methode die Wasser- bzw. Jodabsorption festgestellt und bestimmt (s. A. b 4 und Bemerkung in B. b).

c) Refraktometrische Messungen

An der festen Substanz konnten keine Messungen durchgeführt werden, da die üblichen Methoden versagten. Die Bestimmung durch Extrapolation des n_D -Wertes aus konzentrierten Lösungen war mangels geeigneter Lösungsmittel nicht möglich.

Es können daher vorläufig nur Angaben von n_D -Werten definierter Lösungen gemacht werden. I-Lösung (35 g/100 ccm Lösgm.): $n_D(20^\circ) = 1.4016$; (Wasser: 1.3315).

d) Spezif. Gewicht und Mol-Volumen

$$\left. \begin{array}{l} \text{Spezif. Gew. von I} \\ \text{,, ,, ,, I-Säure} \end{array} \right\} \pm 1\% \begin{array}{l} \rho_{20} = 2.68 \text{ g/ccm} \\ \rho_{20} = 2.60 \text{ g/ccm} \end{array}$$

Das Volumen (V_{MS}) der festen Substanz errechnet sich bei einem Mol.-Gew. von 1184 (I) bzw. 1140 (Säure) zu:

$$V_{MS} = 442 \text{ ccm bzw. } V_{MS} = 438.5 \text{ ccm.}$$

Das Mol-Volumen in der gelösten Phase ($V_{M, F1}$) beträgt bei I in den Konzentrationen 8–20 g/100 ccm Lösung:

$V_{M, F1} = 426.5$ bis 434.5 ccm (96.5 bis 98.3% von V_{MS}), d.h. die Substanz hat eine Volumenkontraktion von 1.7–3.5% (je nach Konzentration).

Beschreibung der Versuche

Zu A: Die Absorptionsspektren wurden mit dem UNICAM S. P. 500-Spektrophotometer für den UV- und sichtbaren Bereich gemessen, und zwar in wäßriger und methanolischer Lösung. Die Konzentrationen wurden für die UV-Messungen zu $10 \gamma/\text{ccm}$ bei einer Schichtdicke von 1 cm gewählt. Das Lösungsmittel Methanol wurde zuvor über eine Kolonne mit guter Trennwirkung (ca. 20 theor. Böden) spektralrein rektifiziert, wobei als Reinheitskriterium die UV-Durchlässigkeit des Methanols diente. Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel (an Stelle von Methanol) wurden für die Verbindungen in Tafel I die gleichen spektrophotometrischen Daten erhalten. Das Lambert-Beersche Gesetz war in den fraglichen Konzentrationsbereichen immer erfüllt.

Die Absorptionskurven von Eosin und Brom-pinacyanol wurden in wäßr. Lösung gemessen. Die Zusätze von I, Natriumchlorid und Natriumoleat wurden stets in den vorbereiteten Farbstofflösungen (nicht umgekehrt!) aufgelöst, wobei die Farbstoffkonzentration in den Endlösungen stets konstant gehalten wurde (s. Abbild. 2).

Zu B: Die Oberflächenspannung (σ in $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$) wurde mit dem Interfacial-Tensiometer nach Seelich gemessen (20°). Das Lösungsmittel Wasser wurde sorgfältig gereinigt (Destillation über Kaliumpermanganat).

Zu C: a) Die Löslichkeiten von I, I-Säure und dem Lithiumsalz wurden nach mehrtägigem Schütteln sowohl spektrophotometrisch als auch gravimetrisch bestimmt.

b) Der pK -Wert der I-Säure wurde aus der potentiometrischen Titrationskurve⁶⁾, der Dissoziationsgrad (α bzw. α_0) sowie der osmotische Druck aus der Gefrierpunktserniedrigung ($-\Delta T$) ermittelt.

c) Der Brechungsindex ist mit dem Pulfrich-Refraktometer gemessen worden.

d) Das spezif. Gewicht der Substanzen, die nur in feinpulvriger Form vorlagen, wurde pyknometrisch wie folgt bestimmt:

Zunächst wurde durch mehrtägiges Schütteln eine gesättigte Lösung in einem für die betreffende Substanz schlechten Lösungsmittel hergestellt, die feste Substanz eingewogen und mit der gesättigten Lösung aufgefüllt. Eine solche gesättigte Lösung zeigt naturgemäß eine gute Benetzbarkeit gegenüber dem Pulver, so daß dadurch resistente Luftadsorptionen an den Kristallflächen überwunden werden. Bei besonders ungünstig gelagerten Fällen ist der Zusatz einer Spur eines Netzmittels jedoch ratsam. Aus den Wägungen – (Pyknometer (P) leer, P + Lösungsmittel, P + gesättigte Lösung, P + feste Substanz) – wurde dann das spezif. Gewicht in üblicher Weise berechnet. Diese Methode wurde zuvor an einer Reihe bekannter Substanzen überprüft und hierbei gut reproduzierbare Werte erhalten.

Die Volumenkontraktion ist ermittelt worden, indem bestimmte Volumina von Wasser und I zusammengegeben wurden.

⁶⁾ G. Kortüm, Lehrbuch der Elektrochemie, 1948.