

## Ein Beitrag zur Darstellung von Alkalisalzen saurer Schwefelsäureester verschiedener Naphthol AS-Verbindungen

VON W. HARTRODT UND H. WOOHSMANN

### Inhaltsübersicht

Zwecks Bestimmung von Sulfatasen wird eine allgemein anwendbare Synthese für Naphthol AS-Sulfate und andere Arylhydrogensulfate beschrieben, die den gewünschten Reinheitsgrad der teilweise leicht hydrolysierbaren Substanzen gewährleistet. Als hauptsächlichstes Nebenprodukt entsteht wahrscheinlich die 1-Sulfosäure der Naphthol AS-Sulfate. Die erforderlichen Naphthol AS-Verbindungen werden nach bekanntem Verfahren über das 2-Oxynaphthoesäure-( $\beta$ )-chlorid mit den entsprechenden Arylaminen hergestellt.

Phenolische Ester (Acetate, Phosphate, Sulfate usw.) und Phenolglykoside ( $\beta$ -D-Glucoside,  $\beta$ -D-Galactoside,  $\beta$ -D-Glucuronide, N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminide usw.) sind als Substrate zur Bestimmung entsprechender Enzyme hervorragend geeignet, da sie je nach phenolischer Komponente und deren Substituenten mehr oder weniger schnell enzymatisch gespalten werden, und die freigesetzten phenolischen Verbindungen durch Farbreaktionen oder durch Kuppeln mit diazotierten Echtfarbbasen eine colorimetrische Enzymbestimmung in Homogenaten oder eine histochemische Lokalisation der Enzyme ermöglichen.

Die von LASKA und ZITSCHER 1911<sup>1)</sup> gefundenen und wegen ihren ausgezeichneten Färbeeigenschaften unentbehrlich gewordenen Naphthol AS-Verbindungen<sup>2)</sup> haben in letzter Zeit dazu geführt, diese Substanzen ebenfalls als Enzymsubstrate zu benutzen<sup>3)4)5)6)7)</sup>. Ihre allgemeine Schwerlöslichkeit in Wasser und die rasche, feste Kupplung scheinen besonders histochemisch vorteilhaft zu sein.

1) A. WINTHER, A. L. LASKA u. A. ZITSCHER, DRP. 256 999 (4. 7. 1911); DRP. 261 594 (18. 5. 1912).

2) W. KIRST u. W. NEUMANN, Angew. Chem. **66**, 429 (1954).

3) M. S. BURSTONE, J. Nat. Cancer Inst. **18**, 167 (1957); **20**, 601 (1958); **21**, 523 (1958).

4) M. S. BURSTONE u. E. K. WEISBURGER, J. Histochem. Cytochem. **9**, 301 (1961).

5) G. M. JEFFREE u. K. B. TAYLOR, J. Histochem. Cytochem. **9**, 93 (1961).

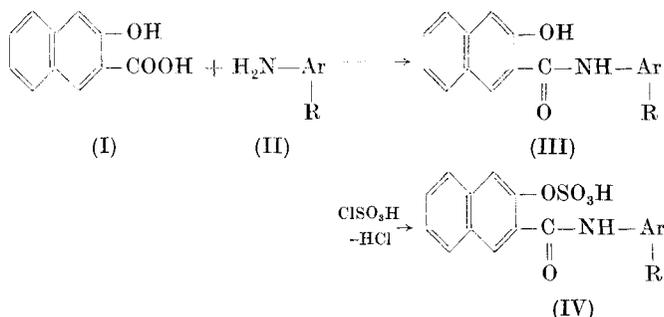
6) D. PUGH u. P. G. WALKER, J. Histochem. Cytochem. **9**, 105 (1961).

7) V. K. HOPU u. G. G. GLENNER, J. Histochem. Cytochem. **11**, 520 (1963).

Es bestand daher Interesse, auch zur Bestimmung der Sulfatasen, die hauptsächlich mit p-Nitrophenylsulfat und 2-Oxy-5-nitrophenolsulfat (Nitrocatecholsulfat; NCS) durchgeführt wird<sup>8)</sup>, eine allgemeine und zuverlässige Synthese für saure Schwefelsäureester von Naphthol AS-Verbindungen zu finden, die in Form ihrer Kalium- oder Natriumsalze als frische Substrate eingesetzt werden können.

Die Bestimmung von Sulfatasen mit phenolischen, sauren Schwefelsäureestern (Arylhydrogensulfate) bzw. deren in wässrigem und besonders alkalischem Medium beständigen Salze ist eine spezielle Verwendungsmöglichkeit. Das Hauptanwendungsgebiet von Alkyl- und Arylhydrogensulfaten liegt heute im Bereich der modernen Textilhilfsmittel, Färberei (Leukoschwefelsäureester von Küpenfarbstoffen) und Waschmittel (Fettalkoholsulfate).

Formelmäßig ist der Syntheseweg für Naphthol AS-Sulfate in zwei Schritten möglich, wobei die 2-Oxy-naphthoesäure-(3)-arylamide (Naphthol AS-Verbindungen) als Zwischenprodukte benötigt werden.



(I)<sup>9)</sup> = 2-Oxy-naphthoesäure-(3) bzw. 2,3-Oxynaphthoesäure.

(II) = Arylamine (z. B. subst. Aniline).

(III) = Naphthol AS-Verbindungen.

(IV) = Naphthol AS-Sulfate.

R = ein oder mehrere Substituenten in verschiedenen Stellungen.

Für ihre Herstellung erscheinen von den zahlreichen Patenten und Vorschriften die folgenden Verfahren am wichtigsten:

1. Zusammenschmelzen der berechneten 2-Oxy-naphthoesäure-(3) mit Arylaminen und Behandlung der abgekühlten Schmelze mit  $\text{PCl}_3$ <sup>10)11)</sup>.
2. Verschmelzen des 2-Oxy-naphthoesäure-(3)-methyl- bzw. äthylesters mit Arylaminen und Zugabe von  $\text{PCl}_3$  bzw.  $\text{POCl}_3$ <sup>12)13)</sup>.

<sup>8)</sup> L. M. DZIALOSZYNSKI u. A. WENCLEWSKI, Clin. Chim. Acta 8, 565 (1963).

<sup>9)</sup> BEILSTEIN-Nomenklatur: 3-Oxy-naphthoesäure-(2).

<sup>10)</sup> M. SCHÖPF, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2740 (1892).

<sup>11)</sup> A. ZITSCHER, DRP. 264527 (3. 8. 1912); DRP. 293897 (19. 7. 1913).

<sup>12)</sup> N. ROSENBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3634 (1892).

<sup>13)</sup> E. STROHBACH, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 4136 (1901).

3. Umsetzung von Arylaminen mit 2-Oxy-naphthoesäure-(3) durch Einwirkung von  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  oder  $\text{SOCl}_2$  in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels (Toluol, Xylol usw.)<sup>14)15)</sup>.

4. Zur Vermeidung von Zersetzungen besonders empfindlicher Arylamine durch  $\text{PCl}_3$  oder anderer wasserentziehender Mittel empfehlen sich die Acylverbindungen der 2-Oxy-naphthoesäure-(3), welche beim Erhitzen unter Abspaltung der Acylsäure in ihr inneres Anhydrid übergehen und dann mit Arylaminen umgesetzt werden können<sup>16)</sup>.

5. Umsetzung des 2-Oxy-naphthoesäure-(3)-chlorids mit Arylaminen in Wasser oder Toluol unter Zusatz von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  bzw. Alkali<sup>17)18)</sup>.

Soweit die Naphthol AS-Verbindungen nicht im Handel erhältlich waren, benutzten wir zu ihrer Darstellung das Verfahren 5, wobei verschiedene substituierte Aniline eingesetzt wurden. Für die großtechnisch hergestellte und als Ausgangsprodukt benötigte 2-Oxy-naphthoesäure-(3) sind hauptsächlich zwei Reinigungsmethoden und etwas unterschiedliche Schmelzpunkte beschrieben.

1. Reinigung über das Na-Salz (fast weiße Substanz; Schmp.  $214^\circ$ )<sup>13)</sup>.

2. Reinigung über den Methylester durch Verseifen mit  $\text{NaOH}$  und Umkristallisation aus Eisessig (schwach gelbe Substanz; Schmp.  $222\text{--}223^\circ$ )<sup>19)</sup>.

ROSENBERG<sup>12)</sup> gibt einen Schmp.  $116^\circ$  an und eigene Reinigungsversuche durch Heißchromatographie an einer  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule ergaben eine schwach gelbe Säure vom Schmp.  $220\text{--}221^\circ$ . Es hat sich jedoch gezeigt, daß der Reinheitsgrad der handelsüblichen 2-Oxy-naphthoesäure-(3) ausreicht, den Umsatz mit  $\text{SOCl}_2$  zum Säurechlorid durchzuführen<sup>20)</sup>.

Für den zweiten Syntheseschritt haben NEUBERG und SIMON<sup>21)22)</sup> eine verbesserte Ausführung der von CZAPEK<sup>23)</sup> angegebenen Methode beschrieben. Obwohl diese Reaktion in Pyridin/ $\text{CHCl}_3$ -Gemischen auch weiterhin bei Phenolphthalein<sup>24)</sup>, Catecholaminen und deren Abbauprodukten<sup>25)</sup> sowie Testosteron<sup>26)</sup> verwendet wurde und allgemein gebräuchlich ist<sup>27)</sup>, zeigten

<sup>14)</sup> FRIEDLAENDER, Fortschr. der Teerfarbenfabrikation **12**, 182, 183, 910, 912, 913 (1914—1916); Chem. Zbl. **1913**, II, 1262; Chem. Zbl. **1917**, II, 617.

<sup>15)</sup> L. DISERENS, Die neuen Fortschr. in der Anwendung der Farbstoffe. S. 311 (Basel 1946).

<sup>16)</sup> FRIEDLAENDER, Fortschr. der Teerfarbenfabrikation **12**, 914 (1914—1916).

<sup>17)</sup> E. G. HIGGINS, Chem. Zbl. **1928**, I, 1330.

<sup>18)</sup> B. A. RYBERG, Chem. Zbl. **1929**, II, 1886.

<sup>19)</sup> R. LESSER, E. KRANPUHL u. G. GAD, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2109 (1925).

<sup>20)</sup> H. MEYER, Mh. Chem. **22**, 777 (1901).

<sup>21)</sup> C. A. NEUBERG u. E. SIMON, Biochem. Z. **156**, 365 (1925).

<sup>22)</sup> C. A. NEUBERG u. E. SIMON, Ergeb. Physiol. **34**, 896 (1932).

<sup>23)</sup> E. CZAPEK, Mh. Chem. **35**, 635 (1914).

<sup>24)</sup> J. E. M. WHITEHEAD, A. R. MORRISON u. L. YOUNG, Biochem. J. **51**, 586 (1952).

<sup>25)</sup> B. HEGEDÜS, Helv. chim. Acta **46**, 2604 (1963).

<sup>26)</sup> G. W. HOLDEN, J. LEVI u. R. BROMLEY, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3844 (1949).

<sup>27)</sup> HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, Bd. VI/2, 459; 4. Aufl. 1963.

FEIGENBAUM und NEUBERG<sup>28)</sup>29), daß der direkte Umsatz der Chlorsulfonsäure ohne ein zusätzliches Lösungsmittel ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ , Benzol usw.) mit eisgekühlten Lösungen von Phenol und alkylierten Phenolen in Pyridin, Chinolin und Dimethylanilin und besonders von Naphtholen in Dimethylanilin reine Produkte in guter Ausbeute ergeben. RATH und FEESS<sup>30)</sup> modifizierten diese Methode für Naphthol AS-Verbindungen, indem sie zu der gekühlten Suspension des Naphthols in Dimethylanilin überschüssige Chlorsulfonsäure zutropften und nach der Erwärmung auf 50–60° mit konzentrierter KOH die Kaliumsalze herstellten.

Bei der Nacharbeitung dieses Verfahrens mit 1/10 der Mengenangaben nach FEIGENBAUM wurde indessen festgestellt, daß die erhaltenen grüngelben bis grüngelben Endprodukte, die sich meistens schon in kaltem Wasser lösten, nicht die erwarteten Kaliumsalze der Schwefelsäureester waren, sondern zum größten Teil aus den gelben Kaliumsalzen der eingesetzten Naphthol AS-Verbindungen bestanden. Ihre wässerigen, grüngelb fluoreszierenden Lösungen kuppelten bereits ohne vorherige saure Hydrolyse bei Zugabe von „Echtblau B“<sup>31)</sup>. Ähnliche negative Ergebnisse am Beispiel des Naphthol AS-D wurden bei Veränderung der Reaktionszeit (5, 15, 30, 60 min) und Reaktionstemperatur (zwischen 20 bis 90°) als auch bei der Variation der Dimethylanilinmenge (8 ml statt 4 ml) und Zugabe von 5–10 ml Lösungsmitteln ( $\text{CHCl}_3$ , Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Benzol, Xylol) oder mit  $\text{CHCl}_3$  verdünnter Chlorsulfonsäure (1 ml) erhalten. Ebenso führte der Ersatz des Dimethylanilins durch Chinolin,  $\alpha$ -Picolin, Triäthylamin, Dimethylformamid und Pyridin zu keinem besseren Erfolg, wobei in Pyridin noch zusätzlich rote schmierige Produkte auftraten. Aus den zahlreichen Versuchen war jedoch ersichtlich, daß bei den Umsätzen in Dimethylanilin und  $\alpha$ -Picolin bei 40–50° während 30 Minuten mit und ohne  $\text{CHCl}_3$ -Zusatz wenigstens eine teilweise Bildung der Kaliumsulfate stattfand, die sich bei doppelter Chlorsulfonsäurezugabe (2 ml) wesentlich steigerte.

Wie die Ergebnisse (Tab. 1) jedoch zeigen, wird trotz der Anwendung von 2 ml Chlorsulfonsäure die Bildung der Kaliumsulfatester durch das zusätzliche Lösungsmittel, die KOH-Menge und die Temperatur bei Chlorsulfonsäurezugabe beeinflußt. Die gelblichen, wässerigen Lösungen der rohen Endprodukte sollten bei einem sehr guten Umsatz selbst nach längerer Zeit mit einer Diazoniumsalzlösung („Echtblau B“) keine Blaufärbung und beim Ansäuern in der Kälte keine größere Trübung oder weiße Fällung (nicht umgesetzte Naphthol AS-Verbindung) ergeben. Die Hydrolyse und damit die

<sup>28)</sup> J. FEIGENBAUM u. C. A. NEUBERG, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3529 (1941).

<sup>29)</sup> W. THEILHEIMER, Synth. Meth. in der org. Chem., Bd. I, S. 30.

<sup>30)</sup> H. RATH u. E. FEESS, Melliand Textilberichte **35**, 267 (1954).

<sup>31)</sup> „Echtblau B“ = tetrazotiertes o-Dianisidin.

Tabelle 1

Umsatz von 2,7 g (1/100 Mol) Naphthol AS-D in Dimethylanilin (DMA) und  $\alpha$ -Picolin bei 40–50° und 30 Minuten unter verschiedenen Bedingungen

Base	Lösungs- mittel	Chlorsulfonsäure	50proz. KOH	Endprodukt (roh)	Umsatz
DMA (10 ml)	—	2 ml (Kälte)	20 ml	gelb	weniger gut
DMA (10 ml)	CHCl <sub>3</sub> (10 ml)	2 ml (Kälte)	20 ml	hellgelb	sehr gut
Picolin (10 ml)	CHCl <sub>3</sub> (10 ml)	2 ml (Kälte)	20 ml	beige	sehr gut
DMA (20 ml)	—	2 ml (Kälte)	20 ml	grellgelb (grünlich)	schlecht
DMA (10 ml)	CHCl <sub>3</sub> (10 ml)	2 ml (Kälte)	15 ml	gelb	gut
DMA (10 ml)	—	2 ml + 2 ml CHCl <sub>3</sub> (Kälte)	15 ml	grellgelb (grünlich)	schlecht
DMA (10 ml)	CHCl <sub>3</sub> 20 ml)	2 ml (Kälte)	20 ml	gelb	gut
DMA (10 ml)	CHCl <sub>3</sub> (10 ml)	2 ml (bei 30°)	20 ml	gelb	weniger gut

Ausfällung der schwerlöslichen Naphthol AS-Verbindungen darf erst beim Erhitzen der angesäuerten, farblosen Lösungen stattfinden.

Während die von RATH hergestellten Naphthol AS-Sulfate für färberische Zwecke in ihrer Reinheit auszureichen scheinen, konnten wir ohne CHCl<sub>3</sub> keine geeigneten Substanzen erhalten. Eine genaue Deutung über die Rolle des CHCl<sub>3</sub> läßt sich jedoch nicht geben, zumal die Synthesen mit Phenolen und Naphtholen ohne zusätzliches Lösungsmittel glatt verlaufen<sup>28</sup>) und das CHCl<sub>3</sub> zur Löslichkeit der in den organischen Basen schwerer löslichen Naphthol AS-Verbindungen kaum beiträgt. Sicherlich wirkt das CHCl<sub>3</sub> als Verdünnungsmittel der Suspensionen günstig, denn gering benetzte Substanzteilchen ergeben mit Chlorsulfonsäure stets Zersetzungen.

Die Ausbeuten (vgl. Tab. 2) nach unserer Methode (Tab. 1; 2. und 3. Reihe) sind von den einzelnen Substanzen abhängig. Bei wenig löslichen Naphthol AS-Verbindungen ist der Umsatz in  $\alpha$ -Picolin vorteilhafter und die Bildung eines gelben, in Wasser sehr leicht löslichen Nebenproduktes weniger ausgeprägt. Ferner läßt sich mit 50proz. NaOH das entsprechend besser lösliche Na-Salz darstellen, falls die Kaliumverbindung in Wasser keine ausreichende Löslichkeit besitzt.

Tabelle 2

Synthetisierte Kalium- bzw. Natriumsalze verschiedener Naphthol AS-Sulfate (vgl. Formel IV)

Menge und Bezeichnung	Umkristallisation	Summenformel u. Molgew.	Eigenschaft	% Ausb. d. Theor.	S <sub>ber.</sub>	S <sub>gef.</sub> <sup>33)</sup>
2,6 g AS (VIII)	150 ml Butanol fast weiße Nädelchen	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> NSK (381,44)	löslich in Methanol u. Wasser	75—80	8,40%	8,27%
2,7 g AS-D (IX)	150 ml Propanol schwachgelbe Kristalle	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> NSK (395,47)	löslich in Wasser u. Methanol	75	8,11%	8,34%
2,9 g AS-OL (X)	250 ml Butanol schwachgelbe Kristalle	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> NSK (411,47)	löslich in Wasser u. Methanol	60—65	7,79%	7,84%
3,0 g AS-BS (XI)	200 ml Methanol fast weiße Nädelchen	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub> SK (426,46)	löslich in warmem Wasser	35—40	7,52%	7,76%
3,0 g AS-E (XII)	250 ml Wasser fest weiße Nädelchen	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> NSCIK (415,91)	löslich in warmem Wasser u. Methanol	60—65	7,71%	7,91%
3,3 g <sup>34)</sup> (XIII)	150—200 ml Methanol schwachgelbe Kristalle	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> NSCl <sub>2</sub> Na (434,25)	löslich in Wasser löslich in Alkoholen	65—70	7,38%	7,10%
3,1 g AS-TR (XIV)	150 ml Methanol fest weiße Nädelchen	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> NSCIK (429,93)	löslich in warmem Wasser	55—60	7,45%	7,19%
0,9 g Phenol	150 ml Äthanol weiße Kristalle	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> SK (212,26)	löslich in Wasser	85—90	15,10%	15,37%
1,4 g β-Naphthol	150 ml Methanol 2. Umkrist. : wenig Wasser	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> SK (262,32)	löslich in warmem Wasser	80—85	12,22%	12,16%

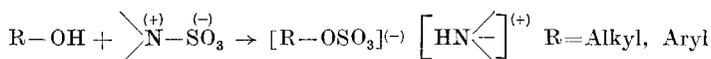
Obwohl CZAPEK<sup>23)</sup> und BURKHARDT<sup>32)</sup> Kaliumphenylsulfat auch mit Kaliumdisulfat in 85proz. Ausbeute herstellen konnten, so haben sich SO<sub>3</sub>-Addukte tertiärer Amine besonders bewährt, da sie sich mit allen Hydroxyverbindungen zu Zwischenprodukten umsetzen, die mit Alkalien die Salze der entsprechenden sauren Schwefelsäureester ergeben<sup>35)</sup>.

<sup>32)</sup> G. N. BURKHARDT u. A. LAPWORTH, J. chem. Soc. (London) **1926**, 684.

<sup>33)</sup> Schwefelbestimmung nach N. W. PIRIE, Biochem. J. **26**, 2041 (1932).

<sup>34)</sup> Kaliumsalz in Wasser relativ schwerlöslich.

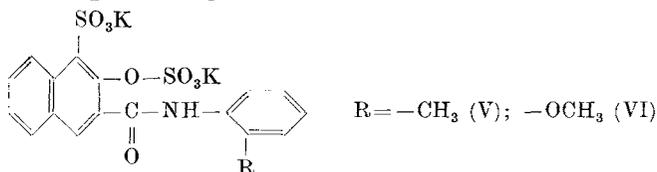
<sup>35)</sup> HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, Bd. VI/2, 452; 4. Aufl. 1963.



Alle erwähnten Verfahren<sup>21-30)</sup> und unsere Synthese entsprechen diesem Umsetzungstyp.

Allgemein sind die Salze der Naphthol AS-Sulfate trotz kühler Lagerung hydrolytisch labil und oft bereits nach 2-3 Wochen zum größten Teil zerfallen. Unter diesen Umständen gewinnt unsere Synthese für den Bedarf frischer Substrate an Bedeutung. Ferner gelingt durch die Hydrolyse der Naphthol AS-Sulfate eine Reinstdarstellung der Naphthol AS-Verbindungen, die durch Umkristallisation nicht immer zu erreichen ist.

Nähere Untersuchungen des gelben, umkristallisierten Nebenprodukts aus den Naphthol AS-D- und Naphthol AS-OL-Ansätzen zeigten, daß ihre grüngelb fluoreszierenden wässrigen Lösungen mit  $\text{FeCl}_3$  nach einiger Zeit eine graublau Färbung, jedoch mit „Echtblau B“ keine Kupplung ergeben. Erst beim Kochen der angesäuerten, farblosen Lösungen fällt ein weißer Niederschlag, der sich in verdünnter  $\text{NaOH}$  mit gelber Farbe löst und nach einigem Zögern mit „Echtblau B“ positiv umsetzt. Die analytischen Schwefelwerte beweisen eine zusätzliche Sulfonierung, die wahrscheinlich in der 1-Stellung des Naphtholrings stattfindet.



Die Darstellung von 1-Sulfonsäuren des Naphthol AS<sup>36)</sup> und AS-D<sup>37)</sup> mit Chlorsulfonsäure in Nitrobenzol bzw.  $\text{CCl}_4$  stützten die Annahme, daß vor der Veresterung die zusätzliche Sulfonierung der gelben Nebenprodukte in 1-Stellung erfolgen kann. Elektronenmäßig ist am  $\text{C}_1$ -Atom eine größere Dichte zu erwarten, die eine elektrophile Reaktion, z. B. Sulfonierung oder Kupplung mit Diazoniumsalzen, begünstigt. Die gleiche Elektronenverteilung in Nachbarschaft zur OH-Gruppe besteht nach SEEBOTH<sup>38)</sup> auch bei der BUCHERER-Rk. Im Falle der gelben Substanzen (V und VI) müßte nach der Hydrolyse die Kupplung unter Verdrängung der Sulfogruppe erfolgen, was sich eventuell in der zögernden Reaktion mit „Echtblau B“ ausdrückt. Die  $\text{FeCl}_3$ -Rk., die auch von den 2-Oxy-naphthoesäure-(3)-estern bzw. -amid<sup>20)</sup> gegeben wird, sollte auf einer leichten Hydrolyse der gelben Substanzen beruhen.

<sup>36)</sup> K. DZIEWONSKI u. A. LÖWENHOF, Chem. Zbl. **1928**, II, 46.

<sup>37)</sup> W. SCHAICH, Chem. Zbl. **1930**, I, 441.

<sup>38)</sup> H. SEEBOTH, Monatsber. DAdW zu Berlin **3**, 43 (1961); Liebigs Ann. Chem. **638**, 66 (1960).

### Beschreibung der Versuche

2-Oxy-napthoesäure-(3)-chlorid (VII): 4,5 g (1/40 Mol) 2-Oxynapthoesäure-(3) (188,17) und 5 ml  $\text{SOCl}_2$  (118,97) werden in einem 50–100 ml Kölbchen mit aufgesetztem Steigrohr unter dem Abzug auf einem Wasserbad von 65–70° erhitzt, wobei HCl-Entwicklung und Lösung der Säure eintritt. Nach 40–45 Minuten destilliert man das überschüssige  $\text{SOCl}_2$  der dunklen Lösung bei einer Wasserbadtemperatur von 60–65° im Vakuum restlos ab und löst den braungelben Rückstand unter gelindem Erwärmen in 30–40 ml Benzol. Das rohe Säurechlorid läßt sich bei 12 mm Vakuum nicht ohne Zersetzung destillieren. Die benzolische Lösung ist jedoch für die weitere Umsetzung mit den jeweiligen Arylaminen geeignet.

2-Oxy-napthoesäure-(3)-arylamide (Naphthol AS-Verbindungen): In einem 100-ml-Drehhalskolben mit seitlich aufgesetztem Steigrohr werden 1/40 Mol eines Arylamins mit rund 3 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 2 ml Wasser und 4–5 ml Benzol gut vermischt und unter Rühren innerhalb 15 Minuten bei einer Wasserbadtemperatur von 60–65° die obige benzolische Lösung des Säurechlorids mittels eines Tropftrichters zugegeben. Anschließend steigert man die Temperatur auf 80–85°, gibt nach 15 Minuten zu der anfangs gelben und später aufgehellten Mischung weitere 10–15 ml Wasser zu und destilliert nach der Überführung des Ansatzes in einen 250 ml Langhalskolben das Benzol mit Wasserdampf ab. Der zurückbleibende Niederschlag wird auf einer Nutsche abgesaugt, gut mit angesäuertem Wasser (etwas 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) und 2–3mal mit kaltem Alkohol gewaschen und aus dem jeweiligen Lösungsmittel umkristallisiert.

Die nachfolgenden Naphthol AS-Verbindungen wurden auf diesem Wege hergestellt bzw. im Handel bezogen und zur weiteren Synthese der Schwefelsäureester eingesetzt.

2-Oxy-napthoesäure-(3)-anilid<sup>39)</sup> (VIII) (Naphthol AS): Käufliches „Naphthoelan A“<sup>40)</sup> wurde dreimal aus n-Butanol/Kohle umkristallisiert. Schwachgelbe Blättchen vom Schmp. 242–243°. Lit.<sup>41)</sup>: Schmp. 243–244°. Ll. in Alkali mit gelber Farbe; löslich in Eisessig, Nitrobenzol; weniglöslich in Xylol, Alkohol, Essigester,  $\text{CHCl}_3$ .



2-Oxy-napthoesäure-(3)-o-tolidid (IX) (Naphthol AS-D): Käufliches „Naphthoelan D“ wurde aus n-Butanol/Kohle umkristallisiert. Fast weiße Blättchen vom Schmp. 194–196°. Lit.<sup>14)42)</sup>: Schmp. 195–197° (farblose Blättchen aus Solventnaphtha).



2-Oxy-napthoesäure-(3)-o-anisidid (X) (Naphthol AS-OL)<sup>43)</sup>: Von 3,1 g o-Anisidin (123,16) wurden nach dem Umkristallisieren aus Eisessig/Kohle 5,5 g (73% d. Th.) sandfarbiges Naphthol AS-OL vom Schmp. 164–166° erhalten. Lit.<sup>14)</sup>: Schmp. 167° (farblose Nadeln aus Alkohol; in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich).



2-Oxy-napthoesäure-(3)-m-nitranilid (XI) (Naphthol AS-BS): Käufliches „Naphthoelan AS-BS“ vom Schmp. 227–233° besaß nach dem zweimaligen Umkristallisieren aus Eisessig/Kohle einen Schmp. 242–244°. Lit.<sup>14)18)44)</sup>: Schmp. 246–247° (gelbe Kristalle aus Eisessig).



2-Oxy-napthoesäure-(3)-p-chloranilid (XII) (Naphthol AS-E): 3,3 g eingesetztes p-Chloranilin (127,58) ergaben nach der Umsetzung und dem Umkristallisieren aus n-Butanol

<sup>39)</sup> H. KRZIKALLA u. B. EISTERT, J. prakt. Chem. [2] **143**, 53 (1935).

<sup>40)</sup> Polnische Produkte.

<sup>41)</sup> BEILSTEIN, **12**, H, 505; E I, 270; E II, 260.

<sup>42)</sup> BEILSTEIN, **12**, E I, 386; E II, 450.

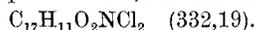
<sup>43)</sup> A. L. LASKA u. A. ZITSCHER, DRP. 385955 (5. 11. 1921).

<sup>44)</sup> BEILSTEIN, **12**, E I, 348; E II, 382.

(400 ml) 3,7 g (50% d. Th.) grauweiße Kristalle vom Schmp. 260°. Lit.<sup>14)45)</sup>: Schmp. 258 bis 259° (farblose Blättchen aus o-Dichlorbenzol), wenig löslich in Xylol, Eisessig).



2-Oxy-naphthoesäure-(3)-2,4-di-chloranilid (XIII): Von 4,1 g 2,4-Dichloranilin (162,03) wurden nach der Umsetzung und Umkristallisation aus n-Butanol/Kohle 4,0 g feinkristallisierte grauweiße Substanz vom Schmp. 244–246° erhalten. Lit.<sup>14)46)</sup>: gibt das entsprechende 2,5-Dichloranilid vom Schmp. 246–247° an.

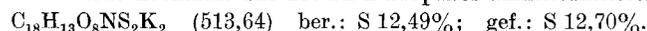


2-Oxy-naphthoesäure-(3)-2-methyl-4-chloranilid (XIV) (Naphthol AS-TR): Aus 3,5 g 5-Chlor-2-aminotoluol (4-Chlor-2-methylanilin) (141,50) wurden nach dem Umsatz und der Umkristallisation aus n-Butanol/Kohle 5,4 g beige Kristalle vom Schmp. 245–246° erhalten. Lit.<sup>47)</sup>: Schmp. 253° (Prismen aus Eisessig). Hydrolysiertes Sulfatester zeigte nach der Umkristallisation aus Eisessig einen Schmp. 246–248° (weiße Kristalle).

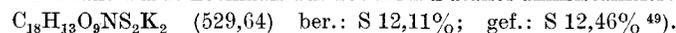


Synthese für Kaliumsalze von Naphthol AS-Sulfaten (Tab. 2): In einem 100-ml-Dreihalskolben werden 1/100 Mol einer Naphthol AS-Verbindung oder anderen phenolischen Substanz in 10 ml Dimethylanilin und 10 ml  $CHCl_3$  suspendiert und innerhalb 10 Minuten unter Rühren und Kühlen (Eisbad) mittels einer Fortuna-Pipette 2 ml gereinigte Chlorsulfonsäure<sup>48)</sup> tropfenweise zugegeben. Nach weiteren 5 Minuten erwärmt man den Ansatz 30 Minuten auf 40–50° (Wasserbad), wobei in den meisten Fällen ein klares, grüngelbliches, viskoses Produkt entsteht, welches nach dem Abkühlen (Untersetzen eines Eisbades) langsam mit 20 ml 50proz. wässriger KOH versetzt wird. Anschließendes Durchrühren der gelben, oft kneteartigen Mischung mit 10–15 ml Äther und zweimaliges gutes Waschen nach dem Absaugen mit Äther ergibt fast immer ein hellgelbes, krümeliges Endprodukt, welches in Wasser gut löslich ist und nach der Prüfung mit „Echtblau B“ aus einem entsprechenden Lösungsmittel unter Verwendung eines Heißwassertrichters umkristallisiert wird. Während in der Regel die weißen bis schwachgelben Kaliumsalze der Naphthol AS-Sulfate erst in der Kälte nach längerem Stehen (12–24 Stunden) aus den gelben Filtraten kristallisieren, läßt sich vorher in einigen Fällen aus den butanolischen und propanolischen Filtraten ein gelbes, in Wasser sehr leicht lösliches Nebenprodukt isolieren, dessen Hauptmenge mit dem Kaliumsulfat im Rückstand verbleibt.

1-Sulfo-3-(2'-methyl-phenylcarbamy)-naphthol-(2)-sulfat-dikaliumsalz (V) (1-Sulfo-naphthol AS-D-sulfat-dikaliumsalz): Das aus dem Naphthol AS-D-sulfat-Ansatz isolierte Produkt wurde nochmals aus 150 ml n-Propanol umkristallisiert.



1-Sulfo-3-(2'-methoxy-phenylcarbamy)-naphthol-(2)-sulfat-dikaliumsalz (VI) (1-Sulfo-naphthol AS-OL-sulfat-dikaliumsalz): Das aus dem Naphthol AS-OL-sulfat-Ansatz isolierte Produkt wurde nochmals aus 100 ml n-Butanol umkristallisiert.



<sup>45)</sup> BEILSTEIN, 12, E I, 308; E II, 330.

<sup>46)</sup> BEILSTEIN, 12, E I, 311.

<sup>47)</sup> BEILSTEIN, 12, H, 835; E I, 389; E II, 454.

<sup>48)</sup> G. BRAUER, Handbuch der präp. anorg. Chemie I, S. 349; 2. Aufl. 1960 (Enke Verlag, Stuttgart).

<sup>49)</sup> Analysen u. Versuche unter Mitarbeit von Frau G. LAUX.

Berlin-Buch, Institut für Kortiko-Viszerale Pathologie und Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Februar 1964.