

211. Elemér Schulek und Pál Rózsa: Beiträge zur Bestimmung einiger 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)- bzw. Methylnaphthohydrochinon-Derivate.

[Aus d. Chem. Abteil. d. Kgl. Ungar. Hygien. Instituts, Budapest.]
(Eingegangen am 28. Oktober 1942.)

Unlängst haben wir Verfahren¹⁾²⁾ zur Chinon-Bestimmung vorgeschlagen, die sich auf die Reduktion und die darauffolgende Oxydation mittels $n/_{20}$ -bzw. $n/_{200}$ -Cer IV-sulfat-Lösung gründeten. Als Reduktionsmittel konnte bei der Benzochinon-Bestimmung¹⁾ Äthylalkohol in Gegenwart von 38-proz. Salzsäure verwendet werden. Das 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)²⁾ wurde in alkoholischer Lösung mittels Zinn II-chlorids in stärkster Salzsäure reduziert. In Zusammenhang mit der Bestimmung des Methylnaphthochinons, dessen K-vitaminähnliche Wirkung bekannt ist, wurde auch auf die besonders große Reaktionsfähigkeit dieser Verbindung hingewiesen. Die methylnaphthochinonhaltigen Arznei-Zubereitungen sind daher wenig beständig. So konnte in einem Fall eine 6.8-proz. Abnahme des Sollwertes in öliger Lösung nach 10 Wochen Aufbewahren im Dunkeln festgestellt werden.

Ebenso erlitt das Methylnaphthochinon in Olivenöl nach 1-stdg. Erhitzen auf 100° einen 10—20-proz. Verlust. Ein anderer Nachteil dieses Chinons ist seine geringe Löslichkeit in Wasser. Viel beständiger scheinen die Methylnaphthochinon-Kondensate mit Natriumhydrogensulfit und die Ester-abkömmlinge des Methylnaphthohydrochinons mit gleicher antihämorrhagischer Wirkung zu sein. Die Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen wird besonders geschätzt.

Bei der chemischen Prüfung von Präparaten, die ihre antihämorrhagische Wirkung ihrem Gehalt an Methylnaphthochinon oder dessen Derivaten verdanken, muß besonderer Wert darauf gelegt werden, daß der Wirkstoff nach entsprechender Vorbehandlung reduzierbar und oxydierbar bzw. oxydierbar und reduzierbar ist. — Nach unserem Erachten stellt das Methylnaphthochinon-Methylnaphthohydrochinon im tierischen Organismus ein lebenswichtiges Redoxsystem dar. Verliert das Präparat seine Reduzierbarkeit bzw. Oxydierbarkeit irreversibel, so wird es — nach unserer Meinung — wirkungslos. Ob das wirklich der Fall ist, kann nur in Tierversuchen entschieden werden.

Allerdings halten wir die quantitative Isolierung und das einfache Abwiegen des isolierten Wirkstoffes und die qualitative Prüfung und die Schmelzpunktsbestimmung als Kontrolle für ungenügend.

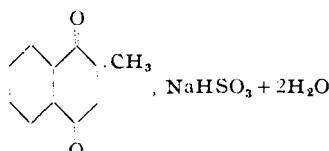
Wir möchten noch an dieser Stelle die Schwierigkeiten betonen, welche die Spaltung dieser Verbindungen begleiten: Das infolge der Spaltung der Methylnaphthochinon-Natriumhydrogensulfit-Verbindungen entstandene Methylnaphthochinon unterliegt bei der Spaltungstemperatur besonders im alkalischen Medium einer Reduktion. Das entstandene Methylnaphthohydrochinon reagiert mit dem Methylnaphthochinon nicht nur unter Bildung von einer Molekülverbindung, einem Chinydron, sondern es entstehen rote, in Chloroform unlösliche Kondensationsprodukte²⁾, welche schon nicht mehr reduzierbar sind. Die gleiche bzw. umgekehrte Erscheinung läßt sich auch bei den Methylnaphthohydrochinon-Derivaten in Gegenwart von Luft

¹⁾ Ztschr. analyt. Chem. **121**, 258 [1941].

²⁾ Mikrochem. u. Mikrochim. Acta **29**, 178 [1941].

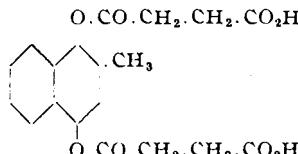
beobachten. Diesen Umwandlungen kann nach unseren Erfahrungen vor-
gebeugt werden, wenn man bei Methylnaphthochinon-Derivaten schnell und in nicht allzu stark alkalischem Medium arbeitet. Bei den Methyl-
naphthohydrochinon-Derivaten wird die Spaltung sehr schonend entweder in leicht alkalischem Medium oder gegebenenfalls in saurer Lösung, aber in beiden Fällen unter völligem Ausschluß von Luftsauerstoff durchgeführt. Mit gutem Erfolg wurde auch so vorgegangen, daß man die Verbindungen
alkalisch oder sauer³⁾ in Gegenwart von H₂O₂ gespalten hat. Das entstandene Methylnaphthohydrochinon wurde bei diesem Verfahren sofort zu Methyl-
naphthochinon oxydiert, wodurch die Bildung nicht reduzierbarer Kon-
densate verhindert werden konnte. Aber auch die Spaltungsgeschwindigkeit wurde durch die Verwendung des H₂O₂ im Sinne des Massenwirkungsgesetzes erheblich erhöht.

Das Methylnaphthochinon wurde nach dem schon mitgeteilten Ver-
fahren²⁾ bestimmt. Diese Arbeitsweise besaß den großen Vorteil, daß das in Chloroform leicht lösliche Methylnaphthochinon von den u. U. störenden Begleitstoffen leicht isoliert werden konnte. Die Isolierung des Methyl-
naphthohydrochinons mittels Äthyläthers konnte wegen der Oxydations-
gefahr (Luftsauerstoff!) bedeutend schwieriger durchgeführt werden. In Fällen, wo eine direkte Bestimmung — also ohne vorheriges Isolieren — ausführbar war, wurde natürlich die letztere vorgezogen.



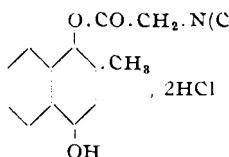
I.

2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natrium-
hydrogensulfit + 2H₂O.



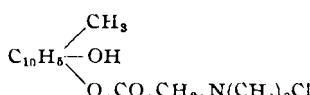
II.

2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dibenz-
esteinersäure.



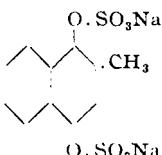
III.

2-Methyl-O¹-[diethylamino-acetyl]-
naphthohydrochinon-(1.4), 2HCl.



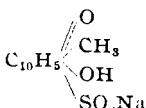
IV.

..Dimethylaminoacetyl-methyl-naphtho-
hydrochinon-chlormethylat“.



V.

2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-
dischwefelsaures Natrium.



VI.

„Methylnaphthochinon-Natriumbisulfit“.

³⁾ In saurer Lösung wurde eine Spur KBr als Katalysator verwendet.

Im Sinne dieser Darlegungen versuchten wir Methylnaphthochinon- bzw. Methylnaphthohydrochinon-Derivate enthaltende Präparate zu prüfen. Somit gelangten 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natriumhydrogensulfit + 2H₂O (I), 2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dibernsteinesestersäure (II), 2-Methyl-O¹-[diäthylamino-acetyl]-naphthohydrochinon-(1.4), 2HCl(III), Dimethylaminoacetyl - methyl - naphthohydrochinon - chlormethylat (IV), 2-methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dischweifelsaures Natrium (V) und „Methylnaphthochinon-Natriumbisulfit“ (VI) in Form von Tabletten, in Ampullen als Injektionsflüssigkeiten bzw. in Trockenampullen mit indifferenter Substanz vermengt zur Untersuchung. Da die Einzelgaben dieser Verbindungen 0.01 g nicht überschreiten, haben wir die Bestimmungsverfahren im Mikromaßstab ausgearbeitet.

Beschreibung der Versuche.

I) Das 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natriumhydrogensulfit + 2H₂O stellt ein in Wasser leicht lösliches, weißes krystallines Pulver dar; seine wäßr. Lösung wird als Injektionsflüssigkeit im Handel gebracht. Der Methylnaphthochinongehalt dieser Molekülverbindung oder eines diese als Wirkstoff enthaltenden Präparates kann erst nach Isolierung des Methyl-naphthochinons bestimmt werden. Zu diesem Zweck wird eine genau gewogene Menge — etwa 0.05 g Methylnaphthochinon entsprechend — in einem kleinen Schütteltrichter von etwa 50 ccm Inhalt in 3—5 ccm Wasser gelöst und mit etwa 10 ccm Chloroform durchgeschüttelt. Man schüttelt dann mit etwa 0.30 g MgO mehrmals tüchtig durch. Die das freigewordene Methylnaphthochinon enthaltende Chloroformschicht läßt man in einen Meßkolben von 50 ccm Inhalt ab und schüttelt die wäßr. Phase mehrmals mit je etwa 5 ccm Chloroform aus, bis das abgesonderte Chloroform bzw. die wäßr. Schicht ganz farblos erscheint. Es ist vorteilhaft, die Chloroform-Ausschüttlungen durch einen kleinen Wattebausch (etwa 0.05 g), welcher mit wenig wasserfreiem Natriumsulfat (etwa 0.30 g) bedeckt ist, laufen zu lassen, um das Chloroform auch von Spuren Wasser zu befreien. Die gelöste Methylnaphthochinon-Chloroform-Lösung wird mit Chloroform bis zur Marke ergänzt. 10 ccm dieser Lösung in einem 50-ccm-Erlenmeyer-Kolben dienen zur Bestimmung.

Man kann auch so vorgehen, daß man die genau eingewogene Untersuchungssubstanz — etwa 5—10 mg Methylnaphthochinon entsprechend — in 2—3 ccm Wasser auflöst, in einem kleinen Schütteltrichter (von 50 ccm Inhalt) mit 5 ccm Chloroform vermengt, dann mit etwa 0.1 g MgO versetzt und mehrmals tüchtig durchschüttelt. Die Chloroformschichten werden wie oben trocken filtriert. Die Ausschüttelung wird noch 3-mal mit je 3 ccm Chloroform wiederholt.

Das methylnaphthochinonhaltige Chloroform wird auf dem Wasserbad unter langsamem Durchleiten eines CO₂-Stromes, noch vorteilhafter im Vak. behutsam eingedunstet. Das zurückgebliebene Methylnaphthochinon wird in genau 1 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit etwa 0.5 ccm salzsaurer ZinnII-chlorid-Lösung (10 g krystallisiertes Chlorid in 38-proz. Salzsäure auf 100 ccm gelöst) versetzt. Man wartet eine Weile, bis sich die gelbe Lösung entfärbt. Sollte die Entfärbung der Lösung aus irgendeinem Grund nicht eintreten, was allerdings schon auf eine irreversible Veränderung des Chinons hinweist, so werden dem Reaktionsgemenge noch einige Tropfen ZinnII-chlorid zugegeben. Ändert sich die Farbe der Lösung auch diesmal nicht,

so wird wie folgt weiter verfahren: Man vermengt die reduzierte alkohol. Reaktionsflüssigkeit mit genau 20 ccm Chloroform, verschließt den Kolben mit einem schon vorher eingepaßten Kork und schüttelt durch. Dabei trennt sich das Reaktionsgemisch in die Chloroform-Alkohol-Schicht und in die saure, wäsr. Zinnchlorid-Lösung. Zur Entfernung der wäsr. Phase gibt man nun unter leichtem Umschwenken in kleinen Anteilen fein zerriebenes Kaliumhydrogencarbonat in den Kolben (auf 0.5 ccm Zinnchlorid-Lösung 1.5—2 g Carbonat), wodurch das Zinnchlorid als basisches Salz zur Ausscheidung gebracht wird. Gleichzeitig wird die Luft aus dem Kolben entfernt. Wenn die Gas-Entwicklung aufgehört hat, streut man etwa 5—6 g (wenn 2 ccm Zinnchlorid verwendet wurden, etwa 10 g) fein zerriebenes wasserfreies Natriumsulfat in den Kolben, verschließt ihn und schüttelt tüchtig durch.

Man filtriert den Kolbeninhalt rasch durch einen kleinen trocknen Wattebausch in einen trocknen Kolben und pipettiert sofort aus dem Filtrat genau 10 ccm zu einer vorbereiteten Mischung von 30 ccm frisch abdest. Alkohol (96-proz.) und 5 ccm 10-proz. Schwefelsäure in einem 100-ccm-Erlenmeyer-Kolben⁴⁾. Man titriert ohne Wartezeit in Gegenwart eines Tropfens einer 0.2-proz. alkohol. salzsäuren *p*-Äthoxy-chrysoidin-Lösung als Indicator mit n_{200} -Cer IV-sulfat⁵⁾. Beim letzten Tropfen der Maßflüssigkeit schlägt die etwas rötliche Farbe der Lösung in Farblos bzw. in rein Schwefel- bzw. Citronengelb um. Es kommt manchmal vor, daß die Farbe der Lösung verblaßt. In solchen Fällen wird der Lösung ein weitererer Tropfen Indicator zugegeben. Die rötliche Farbe muß bei der austitrierten Lösung nach Zugabe von einem Tropfen Maßflüssigkeit verschwinden (bei n_{200} -Cer IV-sulfat sind zu diesem Zweck 2—4 Tropfen nötig). Der Indicatorfehler (bei n_{200} -Lösung 0.10 ccm) muß von der verbrauchten Kubikzentimeteranzahl Maßflüssigkeit abgezogen werden. Es ist vorteilhaft, die Korrekturwerte in Blindversuchen zu bestimmen, da sie auch von Verunreinigungen des verwendeten Alkohols abhängig sind. 1 ccm n_{200} -Cer IV-sulfat = 0.43016 mg 2-Methyl-naphthochinon-(1.4).

Das Verfahren wurde an reinem Salz und an praktischen Beispielen erprobt. Die Ergebnisse sind in der Tafel zusammengefaßt.

II) Die 2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dibernsteinestersäure ist ein weißes, leichthes, mikrokristallines Pulver, löslich in alkal. Wasser, in Äthyl- bzw. Methylalkohol und in Aceton, praktisch unlöslich in Äthyläther und Chloroform.

Sie ist leicht verseifbar. Die Verseifung muß wegen der eingangs erörterten Schwierigkeiten sehr schonend und unter Luftausschluß ausgeführt werden, um das Hydrochinon quantitativ erfassen zu können.

a) Die genau gewogene Substanz — etwa 4—5 mg Methylnaphthohydrochinon-dibernsteinestersäure entsprechend⁶⁾ — wird in einem Rundkolben von etwa 100 ccm Inhalt mit angeschliffenem Rückflußkühler in 1 ccm 96-proz. Alkohol, wenn nötig unter behutsamem Erwärmen, gelöst und mit 2 ccm Wasser versetzt. In dem Reaktionsgemisch löst man 0.20 g kryst. Natriumacetat und gibt eine Glasperle in den Kolben. Den Schliff

⁴⁾ Dem Reaktionsgemenge können 10—12 ccm Cer IV-sulfat-Lösung ohne Entmischung zugefügt werden.

⁵⁾ Ztschr. alyt. Chem. 115, 185 [1938].

⁶⁾ Die vorherige Isolierung des Wirkstoffes ist nur selten notwendig.

Tafel.

Ver- suchs- Nr.	Untersuchte Substanz	Soll- wert	Ein- waage	Ange- wand- tes Ver- fahren	Dauer der Spal- tung in Min.	Verbr. $n/200$ - Cer IV- sulfat-Lsg. in ccm	Gefunden	
							mg	% des Soll- werte
1	2-Methyl-naphthochinon-(1.4), NaHSO ₃ + 2H ₂ O (Reinsubstanz) Stammlösung	Methyl- naphtho- chinon- gehalt: 55.12 %	9.54 mg	I	—	12.00*	5.162	98.30
2			9.54 mg	I	—	12.00*	5.162	98.30
3	desgl. mg je Tablette zu 98.7 mg	desgl. 5.512 mg je Tablette	98.13 mg	I	—	13.25*	5.700	103.41
4			98.13 mg	I	—	13.25*	5.700	103.41
5	2-Methyl-naphthohydrochinon- (1.4)-dibernsteinestersäure (Reinsubstanz) Stammlösung	100 %	4.92 mg	IIa	60	5.24	4.901	99.62
6			4.92 mg	IIa	60	5.21	4.873	99.05
7	desgl. mit Mannit vermengt 45 mg je Trockenampulle	10 mg je Trocken- ampulle	32.5 mg	IIa	60	7.64	7.146	98.94
8			41.7 mg	IIb	20	9.864*	9.226	99.56
9			42.6 mg	IIb	60	10.049*	9.399	99.29
10	desgl. 10 mg je Tablette zu 237.4 mg	10 mg je Tablette	122.5 mg	IIa**	60	4.87	4.555	88.28
11			123.9 mg	IIa†	60	4.75	4.443	85.13
12			116.7 mg	IIb	20	4.507*	4.216	85.76
13	2-Methyl-O ¹ -[diäthylamino- acetyl]-naphthohydrochinon-(1.4), 2HCl-(Reinsubstanz) Stammlösung	100 %	5.58 mg	IIa	60	4.66	5.513	98.80
14			5.58 mg	IIa	60	4.64	5.489	98.37
15	„Dimethylaminoacetyl-methyl- naphthohydrochinon-chlor- methylat“ (Reinsubstanz) Stammlösung	100 %	4.44 mg	IIa	60	5.66	4.381	98.68
16			4.44 mg	IIa	60	5.66	4.381	98.68
17	desgl. 10 mg je Tablette zu 114.6 mg	10 mg je Tablette	60.0 mg	IIa**	60	6.74	5.217	99.65
18			50.0 mg	IIa**	60	5.62	4.350	99.71

Tafel (Fortsetzung).

Ver- suchs- Nr.	Untersuchte Substanz	Soll- wert	Ein- waage	An-ge- wand- tes Ver- fahren	Dauer der Spal- tung in Min.	Verbr. $n/200^{\circ}$ Cer IV- sulfat-Lsg. in ccm	Gefunden	
							mg	% des Soll- wertes
19	2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dischweifelsaures Natrium (Reinsubstanz) Stammlösung	100 %	9.97 mg	V	10	8.98	8.490	85.16
20			9.97 mg	V	30	9.03	8.537	85.63
21	desgl. 10 mg je Tablette zu 104.1 mg	10 mg je Tablette	55.3 mg	V	10	4.89	4.623	83.60
22			62.2 mg	V	10	5.51	5.210	83.75
23			64.1 mg	V	30	5.69	5.380	83.92
24			114.0 mg	V	30	9.98	9.436	84.70
				V†)	—	9.704*)	9.175	80.48
25	desgl. 10 mg in 1 ccm Injektions- flüssigkeit	10 mg in 1 ccm	V	20	9.85	9.313	93.13	
			V†)	—	9.536*)	9.016	90.16	
26	desgl. (Reinsubstanz) 2 Wochen später Stammlösung	100 %	11.26 mg	V	10	9.98	9.436	83.80
				V†)	—	9.597*)	9.074	80.58
27			11.26 mg	V	10	10.00	9.455	83.97
				V††)	—	9.639*)	9.113	80.93
28	Dieselbe Stammlösung 1 Woche nach der Herstellung	100 %	11.26 mg	V	10	9.98	9.436	83.80
				V††)	—	9.618*)	9.093	80.76
29			11.26 mg	V	10	9.98	9.43	83.80
				V††)	—	9.660*)	9.133	81.11
30	„Methylnaphthochinon- Natriumbisulfit“ 10 mg in 1 ccm Injektionsflüssigkeit	Methyl- naphtho- chinon	1 ccm	VI	30	11.000*)	4.732	75.95
31			6.23 mg je ccm	VI	60	22.740*)	9.782	78.51

*) Die Anzahl ccm der auf 10 ccm Chloroformlösung verbrauchten Cer IV-sulfat-Lösung auf das Gesamtvolume (21 ccm) umgerechnet.

**) Ohne Isolierung mittels Acetons.

†) Nach vorheriger Isolierung mittels Acetons.

††) Nach erfolgter Bestimmung ausgeschüttelt, reduziert und titriert.

des Rückflußkühlers befeuchtet man mit einem Tropfen Wasser. Nun wird ein mäßiger CO_2 -Strom durch den Rückflußküller geleitet (Abbild.). Wenn

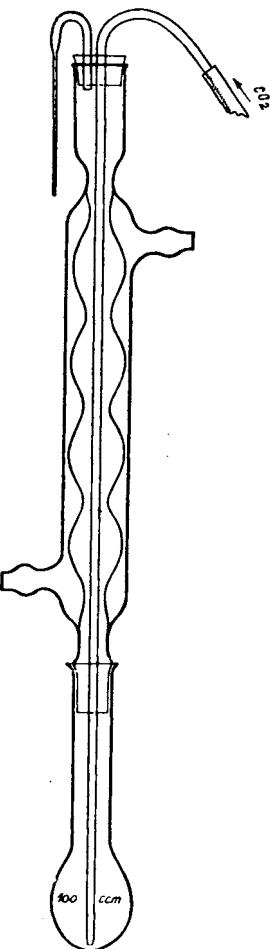
nach etwa 10 Min. die Luft aus der Apparatur verdrängt ist, kocht man lebhaft in mäßigem CO_2 -Strom. Nach 1 Stde. spült man Rückflußküller und Einleitungsrohr mit 5 ccm 10-proz. Schwefelsäure, dann mit ebensoviel Wasser aus. Die abgekühlte Lösung titriert man in Gegenwart von 1 Tropfen einer 0.2-proz. salzsauren *p*-Äthoxy-chrysoidin-Lösung als Indicator⁵⁾, wie beim Methylnaphthochinon-Natriumhydrogensulfit angegeben wurde. 1 ccm n_{200} -Cer IV-sulfat-Lösung = 0.93534 mg 2-Methyl-naphthohydrochinson-(1.4)-dibernsteinestersäure.

Das Verfahren lieferte bei der Prüfung der Reinsubstanz sowie in Gegenwart etwa der 3-fachen Menge Mannit sehr gute Ergebnisse. Erhöhte Werte wurden nur dann beobachtet, wenn die Substanz mit dem Tablettenmaterial (Stärke, Milchzucker, Talk, etwas Stearin usw.) — also ohne vorherige Isolierung mittels frisch abdestillierten Acetons — zur Bestimmung gelangte.

Um uns von der Richtigkeit des Verfahrens zu überzeugen, haben wir die ausgetitrierte Lösung mit einem mäßigen Überschuß (2—3 ccm) n_{200} -Cer IV-sulfat versetzt, dann das gebildete Methylnaphthochinon mit kleinen Anteilen (5 ccm) Chloroform ausgeschüttelt. Die so isolierte Substanz wurde nun der gleichen Behandlung bzw. Bestimmung wie bei dem Methylnaphthochinon-Natriumhydrogensulfit unterworfen. Die in der Tafel angeführten Analysenergebnisse bestätigen die Brauchbarkeit des Verfahrens (Nr. 5, 6, 7, 10, 11).

Abbild. Apparatur zur Spaltung von Methylnaphthochinon- und Methyl-naphthohydrochinson-Derivaten.

Das aus Marmor entwickelte CO_2 wurde mit 5-proz. AgNO_3 , dann mit 5-p oz. KHCO_3 -Lösung gewaschen benutzt. — Die Capillare der Vorrichtung erschwert das Eindiffundieren des Luftsauerstoffes und dient zugleich bei der sauren Spaltung zum Vorlegen eines Proberöhrchens zum Nachweis von u. U. mit geführtem Schwefeldioxyd.



b) Wie eingangs erwähnt, kann die Spaltung der Methylnaphthohydrochinson-dibernsteinestersäure durch H_2O_2 beschleunigt werden. Das Verfahren besitzt noch insofern Vorteile, als das durch die Oxydation gebildete, in Chloroform leicht lösliche Methylnaphthochinon sich sehr leicht isolieren lässt.

Die genau gewogene Substanz — etwa 8—10 mg Methylnaphthohydrochinson-dibernsteinestersäure entsprechend — wird in einem Rundkolben von etwa 100 ccm Inhalt in 1 ccm 96-proz. Alkohol gelöst, dann mit 2 ccm Wasser und 0.2 g krystallin. Natrium-

acetat versetzt und 20 Min. bis 1 Stde. lebhaft gekocht. (Der Schliff des Kühlers wird mit einem Tropfen Wasser befeuchtet. Glasperle nicht vergessen!) Der Rückflußkühler wird mit wenig Wasser (2 ccm) 2-mal nachgespült. Man versetzt die noch warme Lösung mit 1 Tropfen H_2O_2 (30-proz.), kühlt sie ab und führt sie samt dem ausgeschiedenen Methylnaphthochinon in einen kleinen Schütteltrichter von etwa 50 ccm Inhalt über. Die Bildung des Methylnaphthochinons erfolgt nach dem Zufügen des H_2O_2 beinahe sofort. Der Kolben-Inhalt wird mit kleinen Anteilen (3 ccm) Chloroform ausgeschüttelt. Die methylnaphthochinonhaltige Chloroformanteile werden nach dem Filtrieren durch einen kleinen, mit wasserfreiem Na_2SO_4 beschickten Wattebausch in einem 50-ccm-Erlenmeyer-Kolben in CO_2 -Atmosphäre oder im Vak. behutsam verdunstet. Im übrigen verfährt man genau wie unter I) — 1 ccm n_{200} -Cer IV-sulfat = 0.93534 mg 2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dibernsteinestersäure. Die Ergebnisse sind in der Tafel (Nr. 8, 9, 12) zusammengestellt.

III) Das 2-Methyl- O^1 -[diäthylamino-acetyl]-naphthohydrochinon-(1.4), 2HCl stellt ein weißes, amorphes Pulver dar; reichlich löslich in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol, spärlich löslich in Aceton und Chloroform, fast unlöslich in Äthyläther. Aus der wäßr. Lösung wird die „Base“, durch Alkali gefällt und läßt sich durch Äthyläther und Chloroform schwer ausschütteln.

Das 2-Methyl- O^1 -[diäthylamino-acetyl]-naphthohydrochinon-(1.4) gelangte teils als Reinsubstanz, teils in Form von Tabletten und Injektionsflüssigkeit in Ampullen zur Untersuchung. Eine Isolierung als 2-Methyl- O^1 -[diäthylamino-acetyl]-naphthohydrochinon-(1.4) wurde nicht vorgenommen. Das unter IIa beschriebene Verfahren konnte unverändert zur Bestimmung dieses Naphthochinon-Derivats herangezogen werden. 1 ccm n_{200} -Cer IV-sulfat = 1.18302 mg 2-Methyl- O^1 -[diäthylamino-acetyl]-naphthohydrochinon, 2HCl. Die in der Tafel (Nr. 13, 14) angeführten Ergebnisse zeigen die Brauchbarkeit des Verfahrens.

IV) Das „Dimethylaminoacetyl-methyl-naphthohydrochinon-chlormethylat“ (S. 1549, IV) scheint nach den Angaben⁷⁾ der Herstellerfirma ein 2-Methyl-naphthohydrochinon-(3.4)-Derivat zu sein. Das weiße, mikrokristalline Pulver löst sich reichlich in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol, ist aber fast unlöslich in Aceton, Äther und Chloroform. Die Reinsubstanz sowie die Tabletten ließen sich durch direkte Titrierung ohne Isolierung des Wirkstoffes nach dem Verfahren IIa bestimmen. 1 ccm n_{200} -Cer IV-sulfat = 0.77407 mg „Dimethylaminoacetyl-methyl-naphthohydrochinon-chlormethylat“. Versuchsergebnisse s. Tafel (Nr. 15, 16, 17, 18).

V) 2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dischwefelsaures Natrium. Das Präparat ist ein amorphes (wahrscheinlich infolge Veränderung) rosafarbenes Pulver, reichlich löslich in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol, schwerer in Aceton, fast unlöslich in Äthyläther und Chloroform. Es ist durch Säuren, besonders durch 10-proz. Salzsäure, leicht spaltbar. Das eine Spaltstück, das 2-Methyl-naphthohydrochinon-(1.4), kann unmittelbar cerimetrisch ermittelt werden.

Die genau gewogene Substanz — etwa 10 mg 2-methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dischwefelsaurem Natrium entsprechend — wird in der S. 1554 beschriebenen Apparatur (Abbild.) in 1 ccm Wasser gelöst und mit 4 ccm 10-proz. Salzsäure versetzt. Man verdrängt die Luft

⁷⁾ Prospekt.

durch einen mäßigen CO_2 -Strom aus dem Kolben. Nach etwa 5—10 Min. kocht man den Kolben-Inhalt lebhaft unter ständigem Durchleiten von CO_2 10—30 Min. Man kühlst die Lösung ab, spült das CO_2 -Einleitungsrohr und Kühler mit etwa 10 ccm Wasser aus und titriert das Methyl-naphthohydrochinon unmittelbar mit n_{200} -Cer IV-sulfat in Gegenwart von 1 Tropfen 0.2-proz. salzsaurer *p*-Äthoxy-chrysoidin-Lösung als Indicator, wie dies beim Methylnaphthochinon-Natriumhydrogensulfit (S. 1551) beschrieben wurde (1 ccm n_{200} -Cer IV-sulfat = 0.94546 mg 2-methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dischwefelsaures Natrium). — Auch hier kann die Bestimmung nach Ausschütteln des Methylnaphthochinons mit Chloroform und erfolgter Reduktion wiederholt werden (vergl. S. 1550). (S. Tafel, Versuchsnummern 24—29.)

Die in der Tafel, Versuchsnummern 19—29, zusammengestellten Ergebnisse sind bedeutend niedriger als die Sollwerte. Das ist nach u. E. dem Umstand zuzuschreiben, daß das untersuchte 2-methyl-naphthohydrochinon-(1.4)-dischwefelsaure Natrium nicht völlig rein war, bzw. daß diese Verbindung sehr veränderlich ist. Dies bestätigen die Versuche (Tafel, Versuchsnummern 19—29), welche mit der gleichen Substanz aber erst nach 2 bzw. 3 Wochen Aufbewahren zu noch niedrigeren Ergebnissen geführt haben. Es muß weiter angenommen werden, daß in dem von uns untersuchten methylnaphthochinondischwefelsauren Natrium auch eine irreversibel oxydierbare Fremdstoffsubstanz vorhanden war, denn die mit der austitrierten Lösung nach Ausschütteln und Reduzieren des gebildeten Methylnaphthochinons ausgeführte Kontrollbestimmung lieferte einen bedeutend kleineren Wert als die erste Titration. Etwa denselben niedrigeren Wert erhielten wir bei der weiter unten beschriebenen sauren Spaltung in Gegenwart von H_2O_2 und Spuren von KBr.

Während der Spaltung wurde das durch das Reaktionsgemisch geleitete Kohlendioxyd auf mitgeführt SO_2 geprüft, indem der Capillare des Apparats (Abbild.) ein mit AgNO_3 -Lösung beschicktes Proberöhrchen vorgelegt wurde. Ein Entweichen von SO_2 , was auf das Vorhandensein einer Bisulfitverbindung hingewiesen hätte, konnte nicht beobachtet werden.

Der Schwefelgehalt unseres Präparats betrug 14.79 % statt des ber. Wertes von 16.96 %.

Die Spaltung des 2-Methyl-naphthohydrochinon(1.4)-disulfats kann auch mit Schwefelsäure in Gegenwart von H_2O_2 und KBr⁸⁾ ausgeführt werden: Die etwa 10 mg methylnaphthohydrochinondischwefelsauren Natrium entsprechende, genau gewogene Substanz wird in 1 ccm Wasser gelöst, dann mit 1 ccm 50-proz. Schwefelsäure, mit 1 Tropfen H_2O_2 (30-proz.) und 1 Tropfen 10-proz. Kaliumbromid-Lösung versetzt und 10 Min. bei 80° gehalten. Die abgekühlte, Methylnaphthochinon enthaltende Lösung wird nun nach dem auf S. 1551 beschriebenen Verfahren zur Bestimmung verwendet. Die Methode besitzt keine besonderen Vorteile.

VI) „Methylnaphthochinon-Natriumbisulfit“. Das Präparat sollte nach der von der Herstellerfirma⁹⁾ (vergl. S. 1549) angegebenen Formel mit dem von uns besprochenen 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natriumhydrogensulfit identisch sein. Nach unseren Versuchen handelt es sich aber um ein anderes Präparat.

Das — wahrscheinlich infolge Veränderung — blaßrosafarbene Salz ist amorph, leicht löslich in Wasser und Alkohol. Die Verbindung kann

⁸⁾ Das Kaliumbromid spielt bei der Oxydation des entstandenen Methylnaphthohydrochinons die Rolle eines Katalysators.

⁹⁾ Prospekt.

leicht durch Säuren, besonders durch 10-proz. Salzsäure gespalten werden. Das eine Spaltstück, Methylnaphthochinon, kann nach erfolgter Reduktion mit Cer IV-sulfat-Lösung titriert werden. Das unter I) zur Bestimmung von 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natriumhydrogensulfit angegebene Verfahren kann zur Bestimmung dieses Präparates nicht verwendet werden. Der Schwefelgehalt unserer Verbindung betrug 12.85%¹⁰⁾. Dieser Wert ist um 10.58% höher als der aus der Formel ber. 11.62%.

Wegen Mangel an Untersuchungsmaterial konnte nur der Methylnaphthochinongehalt der angeblich 1% Methylnaphthochinonnatriumbisulfit enthaltenden Injektionsflüssigkeit (Ampullen mit je 1 ccm) bestimmt werden:

Die genau gewogene Menge Substanz, etwa 10 mg „Methylnaphthochinon-Natriumbisulfit“ entsprechend, wird in der beschriebenen Apparatur (S. 1554, Abbild.) in 1 ccm Wasser gelöst und mit 4 ccm 10-proz. Salzsäure versetzt. Man verdrängt wie oben die Luft durch Einleiten eines mäßigen CO₂-Stromes während etwa 5 Min. und kocht dann das Reaktionsgemisch lebhaft, ohne den Kohlensäurestrom zu unterbrechen, 20—60 Min. Das mit dem Wasserdämpfen flüchtige Methylnaphthochinon sammelt sich in dem Kühler, während das freigewordene SO₂ mit dem CO₂-Strom größtenteils durch die Capillare entweicht.

Man kühlst die Lösung ab und versetzt sie mit überschüssigem (etwa 3 ccm) n/20-Cer IV-sulfat, um die u. U. noch vorhandene Schweflige Säure bzw. das durch Reduktion gebildete Methylnaphthohydrochinon zu oxydieren.

Das Methylnaphthochinon wird aus dem Kühler mit 5 ccm Chloroform zu dem währ. Reaktionsgemisch gespült und das Ganze 3-mal mit je 3 ccm Chloroform ausgeschüttelt.

Die Chloroformlösung wird durch einen kleinen, mit wenig wasserfreiem Natriumsulfat bedeckten Wattebausch in einen Erlenmeyer-Kolben von etwa 50 ccm Inhalt filtriert. Im übrigen verfährt man genau so wie bei der Bestimmung von 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natriumhydrogensulfit (S. 1551) (1 ccm n/200-Cer IV-sulfat = 0.43016 mg 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)). Unsere Injektionsflüssigkeit enthielt 4.732 bzw. 4.891 mg Methylnaphthochinon je ccm, was auf Wirkstoff ber. 47.32 bzw. 48.91% statt des ber. Wertes von 62.30% entspricht (Tafel, Versuchsnummern 30, 31).

Zur Identifizierung des „Methylnaphthochinon-Natriumbisulfits“ kann die folgende Reaktion benutzt werden: Die währ. Lösung (1 ccm) der Verbindung — etwa 10 mg „Methylnaphthochinon-Natriumbisulfit“ entsprechend — wird mit 4—5 Tropfen 10-proz. Schwefelsäure angesäuert und mit 0.1-n. KMnO₄ im Überschuß versetzt. Der kleine Überschuß an KMnO₄ wird mit einigen Krystallen Oxalsäure entfernt. Man versetzt nun die saure Lösung mit MgO im Überschuß. Das Reaktionsgemenge nimmt bald eine kornblumenblaue Farbe an. Das mit H₂SO₄ leicht angesäuerte Reaktionsgemisch wird rötlich. Aus der Lösung läßt sich das rötliche Methylnaphthochinon mit Chloroform isolieren. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels bleibt ein rötlicher Rückstand. Das beschriebene quantitative Verfahren konnte auch mit gutem Erfolg zur Wertbestimmung des unter I) beschriebenen 2-Methyl-naphthochinon-(1.4)-Natriumhydrogensulfits herangezogen werden. Die Identifizierungsreaktion erwies sich dagegen als für das „Methylnaphthochinon-Natriumbisulfit“ spezifisch.

¹⁰⁾ Aus dem Schwefelgehalt der angeblich 1-proz. Injektionsflüssigkeit ber. Wert.