

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 15. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigstenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Ein Verfahren zur Bestimmung von elektrochemisch-kinetischen Parametern an der rotierenden Scheibenelektrode*

Summary

A simple equation has been proposed for the calculation of the first order rate constant of electrode reactions proceeding at the rotating disc. The expression discussed was applied to determine the kinetic parameters of the system Cu(II)/Cu(I) in 2M LiCl at a Pt electrode.

Die rotierende Scheibenelektrode wurde mehrfach mit Erfolg zur Untersuchung der Kinetik von Durchtrittsreaktionen verwendet. Die kinetischen Parameter einer quasireversiblen Elektrodenreaktion erster Ordnung gemäßig



können mit Hilfe der von Randles¹ sowie Jahn und Vielstich² entwickelten Methoden experimentell ermittelt werden. Es ist jedoch in den erwähnten Methoden erforderlich, daß die beiden Komponenten des Redoxsystems gleichzeitig in bestimmten Konzentrationen in der Versuchslösung vorliegen. Im Falle der Instabilität einer der Formen ist diese Bedingung schwierig zu erfüllen. In den letzten Jahren haben Kuta und Yeager^{3,4} ein Verfahren zur Bestimmung von Durchtrittsparametern auf Grund der mit Hilfe der rotierenden Scheibenelektrode aufgetragenen kathodischen Stufen vorgeschlagen und angewandt. Die genannten Autoren erhielten für die Standardgeschwindigkeitskonstante k_s folgenden Ausdruck

$$k_s = 0,62 \nu^{-1/6} \omega^{1/2} (D_{\text{Ox}})^{2(1-a)/3} (D_{\text{R}})^{2a/3} \left(\frac{i'}{i_{\text{gr}} - 2i'} \right); \quad (2)$$

dabei bedeuten: ν = kinematische Viskosität, ω = Winkelgeschwindigkeit, D_{Ox} und D_{R} = Diffusionskoeffizienten von Ox und Red, a = kathodischer Durchtrittsfaktor, i_{gr} = kathodischer Grenzstrom. Mit i' wird hierbei die Stromstärke gekennzeichnet, die dem Halbstufenpotential $E'_{1/2}$ der hypothetischen reversiblen Stufe entspricht.

Beim Untersuchen von Mechanismen der Durchtrittsreaktionen ist häufig die Kenntnis der Potentialabhängigkeit von Geschwindigkeitskonstanten des kathodischen bzw. anodischen Teilschritts notwendig. Jordan und Javick⁵ haben eine Beziehung zur Ermittlung von

k_{fh} abgeleitet, die in folgender Form geschrieben werden kann:

$$\frac{0,62 D_{\text{Ox}}^{2/3} \nu^{-1/6} \omega^{1/2}}{k_{fh}} = \frac{i_{\text{gr}} - i}{i} - \left(\frac{D_{\text{Ox}}}{D_{\text{R}}} \right)^{2/3} \exp \left[\frac{nF}{RT} (E - E_f^0) \right]; \quad (3)$$

i = kathodische Stromstärke beim Elektrodenpotential E , E_f^0 = Formalredoxpotential; n , F , R und T haben ihre übliche Bedeutung.

In der vorliegenden Mitteilung wird die obige Gleichung modifiziert und vereinfacht. Für eine völlig reversible kathodische Stufe gilt

$$E = E'_{1/2} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{i_{\text{gr}} - i_r}{i_r} \quad (4)$$

mit

$$E'_{1/2} = E_f^0 + \frac{RT}{nF} \ln \left(\frac{D_{\text{R}}}{D_{\text{Ox}}} \right)^{2/3}. \quad (5)$$

Unter Verwendung von (4) und (5) ergibt sich aus (3)

$$\frac{0,62 D_{\text{Ox}}^{2/3} \nu^{-1/6} \omega^{1/2}}{k_{fh}} = \frac{i_{\text{gr}} - i}{i} - \frac{i_{\text{gr}} - i_r}{i_r} = \frac{i_{\text{gr}}}{i} - \frac{i_{\text{gr}}}{i_r}. \quad (6)$$

Mit Hilfe des nach Lewitsch⁶ gegebenen Ausdrucks für den Grenzstrom

$$|i_{\text{gr}}| = 0,62 n F A C_{\text{Ox}} D_{\text{Ox}}^{2/3} \nu^{-1/6} \omega^{1/2} \quad (7)$$

(A = Elektrodenoberfläche, C_{Ox} = Konzentration von Ox im Inneren der Lösung) erhält man aus (6) die endgültige Formel zur Bestimmung der kathodischen Geschwindigkeitskonstanten

$$\frac{|i_{\text{gr}}|}{n F A C_{\text{Ox}} k_{fh}} = \frac{i_{\text{gr}} - i}{i} - \frac{i_{\text{gr}} - i_r}{i_r}. \quad (8)$$

Bei genügend hohen kathodischen Überspannungen gilt $i_r = i_{\text{gr}}$, und (8) vereinfacht sich zu

$$k_{fh} = \frac{|i_{\text{gr}}|}{n F A C_{\text{Ox}}} \cdot \frac{i}{i_{\text{gr}} - i}. \quad (9)$$

* Eingegangen am 1. November 1974.

Die abgeleiteten Beziehungen (8) und (9) haben den Vorteil, daß bei deren Anwendung die Kenntnis von Diffusionskoeffizienten sowie der Viskosität überflüssig ist. Völlig analoge Ausdrücke können für anodische Vorgänge geschrieben werden.

Der zweite Term auf der rechten Seite von (8) läßt sich einfach durch die sogenannte logarithmische Analyse des ansteigenden Teils der Stromspannungskurve ermitteln. Eine derartige Methode wurde von Koryta⁷ zur Bestimmung der polarographischen $E_{1/2}^r$ -Potentiale vorgeschlagen und herangezogen. Stellt man eine quasireversible kathodische Stufe in den Koordinaten $\log(i_{gr} - i)/i$ gegen E dar, so ergibt sich eine Kurve, die bei positiveren Potentialen in eine der Gl. (4) gehorchende Gerade übergehen sollte. Da für $E \rightarrow +\infty$, $i \rightarrow i_r$ gilt, entspricht die in diesem Potentialbereich gelegte Asymptote mit der Neigung von $2,3 RT/nF$ einem völlig diffusionsbedingten Prozeß.

Um einen breiten Potentialbereich zu gewinnen, wo die untersuchte Stufe als reversibel gedeutet werden kann, soll die Geschwindigkeit des Stofftransportes nach Möglichkeit verringert werden. Umgekehrt muß im Interesse genügender Präzision der Methode gefordert werden, daß die Differenz zwischen $(i_{gr} - i)/i$ und $(i_{gr} - i_r)/i_r$ im negativen Potentialbereich beträchtlich ist. Dafür ist eine große Geschwindigkeit des Stofftransportes notwendig.

Diese zwei Bedingungen sind bei einer gegebenen Geschwindigkeitskonstante k_s gleichzeitig schwierig zu erfüllen. Die Anwendung der rotierenden Scheibenelektrode ermöglicht es jedoch, die Geschwindigkeit des Stofftransportes durch Wahl der Umdrehungszahl in breiten Grenzen zu verändern. Auf diese Weise kann man den Reversibilitätsgrad stark beeinflussen und vorteilhafte Bedingungen des Versuches gewährleisten. Daher scheint es uns empfehlenswert, die Stromspannungskurven bei zwei verschiedenen Winkelgeschwindigkeiten aufzutragen, d. h.

1. bei $\omega \rightarrow 0$ läßt sich meistens ein genügender Reversibilitätsgrad erreichen, und der Term $(i_{gr} - i_r)/i_r$ kann ausgewertet werden;
2. bei $\omega \rightarrow \infty$ können die übrigen Terme von (8) ermittelt werden.

Falls der Elektrodenvorgang auch bei niedrigen Winkelgeschwindigkeiten völlig irreversibel ist, kann die annähernde Formel (9) zur Bestimmung von k_{fh} bei großen Überspannungen herangezogen werden.

In der letzten Zeit haben wir Untersuchungen der Kinetik und des Mechanismus am Cu(II)/Cu(I)-Redoxsystem in chloridhaltigen Lösungen mit Hilfe der rotierenden Scheibenelektrode aus Platin (2% Ir) vorgenommen, wobei das hier vorgeschlagene Verfahren zur Auswertung der Meßergebnisse verwendet wurde. Die Messung der Ströme erfolgte unter potentiostatischen Bedingungen bei einer Temperatur von $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Alle

Potentialangaben beziehen sich auf die gesättigte Kalomelektrode. Die Umdrehungsgeschwindigkeiten der Scheibenelektrode betragen 60 und 7 pro Sekunde. Bei der letztgenannten Umdrehungszahl wurde die Messung der Ströme ausschließlich zur Auswertung von $(i_{gr} - i_r)/i_r$ herangezogen.

Aus einer Vielzahl durchgeführter Versuche sei als Beispiel die Messung zur Kinetik des kathodischen Vorgangs $\text{Cu(II)} + e \rightarrow \text{Cu(I)}$ in der Lösung folgender Zusammensetzung

2 mM CuCl_2 , 10 mM HCl, 1,99 M LiCl

gezeigt.

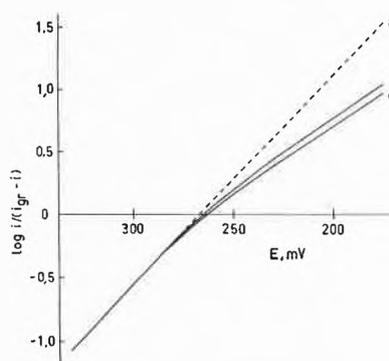


Abb. 1. Logarithmische Analyse der Stromspannungskurven von Cu(II)-Reduktion in 2M LiCl an einer Platinelektrode. (a) Kurve nach (4); (b) und (c) Meßkurven bei 7 und 60 U/s

Dabei ergaben sich gut ausgebildete quasireversible Stufen, deren logarithmische Analyse in Abb. 1 aufgetragen ist. Die kathodischen Geschwindigkeitskonstanten k_{fh} berechnen sich nach (8) mit den Daten: $n = 1$, $A = 0,196 \text{ cm}^2$, $C_{\text{ox}} = 2 \cdot 10^{-6} \text{ mol cm}^{-3}$, $i_{gr} = 2,90 \cdot 10^{-4} \text{ A}$ (bei $\omega = 3,77 \cdot 10^2 \text{ rad s}^{-1}$) und $i_{gr} = 1,10 \cdot 10^{-4} \text{ A}$ (bei $\omega = 44 \text{ rad s}^{-1}$). Die erhaltenen Resultate sind in Abb. 2 in

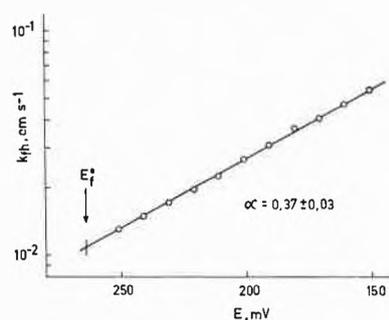


Abb. 2. Potentialabhängigkeit der kathodischen Geschwindigkeitskonstanten des Cu(II)/Cu(I)-Redoxsystems in 2M LiCl am Platin

den Koordinaten $\log k_{fh}$ gegen E dargestellt und ergeben eine Gerade, die eine Bestimmung der wichtigsten kinetischen Parameter, d. h. k_s und α , erlaubt. Durch Extrapolation auf das Potential $E_f^0 = 264 \text{ mV}$ wird die

Standard-Geschwindigkeitskonstante zu $k_s = 1,05 \cdot 10^{-2} \text{ cm s}^{-1}$ ermittelt. Aus dem Anstieg der Geraden erhält man einen Durchtrittsfaktor von $\alpha = 0,37 \pm 0,03$.

Der ermittelte Wert von k_s liegt verhältnismäßig nahe der oberen Grenze für die Anwendung der rotierenden Scheibenelektrode zur Bestimmung von Geschwindigkeiten, die nach Galus und Adams⁸ $k_s = 6 \cdot 10^{-2} \text{ cm s}^{-1}$ beträgt. Dies beeinflusst offensichtlich die Genauigkeit bei der Auswertung der Meßergebnisse. Im vorliegenden Falle kann die Fehlergrenze bei der Bestimmung von k_s auf etwa $\pm 15\%$ abgeschätzt werden.

Jan Malyszko

Institut für Chemie, Pädagogische Hochschule
08-110 Siedlce, Polen

Literatur

- 1 J. E. B. Randles, *Can. J. Chem.* 37 (1959) 238.
- 2 D. Jahn und W. Vielstich, *J. Electrochem. Soc.* 109 (1962) 849.
- 3 J. Kuta und E. Yeager, *J. Electroanal. Chem.* 31 (1971) 119.
- 4 J. Kuta, *Chem. Listy* 67 (1963) 159.
- 5 J. Jordan und R. A. Javick, *Electrochim. Acta* 6 (1962) 23.
- 6 W. G. Lewitsch, *Acta Physicochim. SSSR* 17 (1942) 257.
- 7 J. Koryta, *Electrochim. Acta* 6 (1962) 67.
- 8 Z. Galus und R. N. Adams, *J. Physic. Chem.* 67 (1963) 853.

Bemerkungen zur Synthese von 2-Nitrotoluol-6-sulfonsäure und 2-Aminotoluol-6-sulfonsäure*

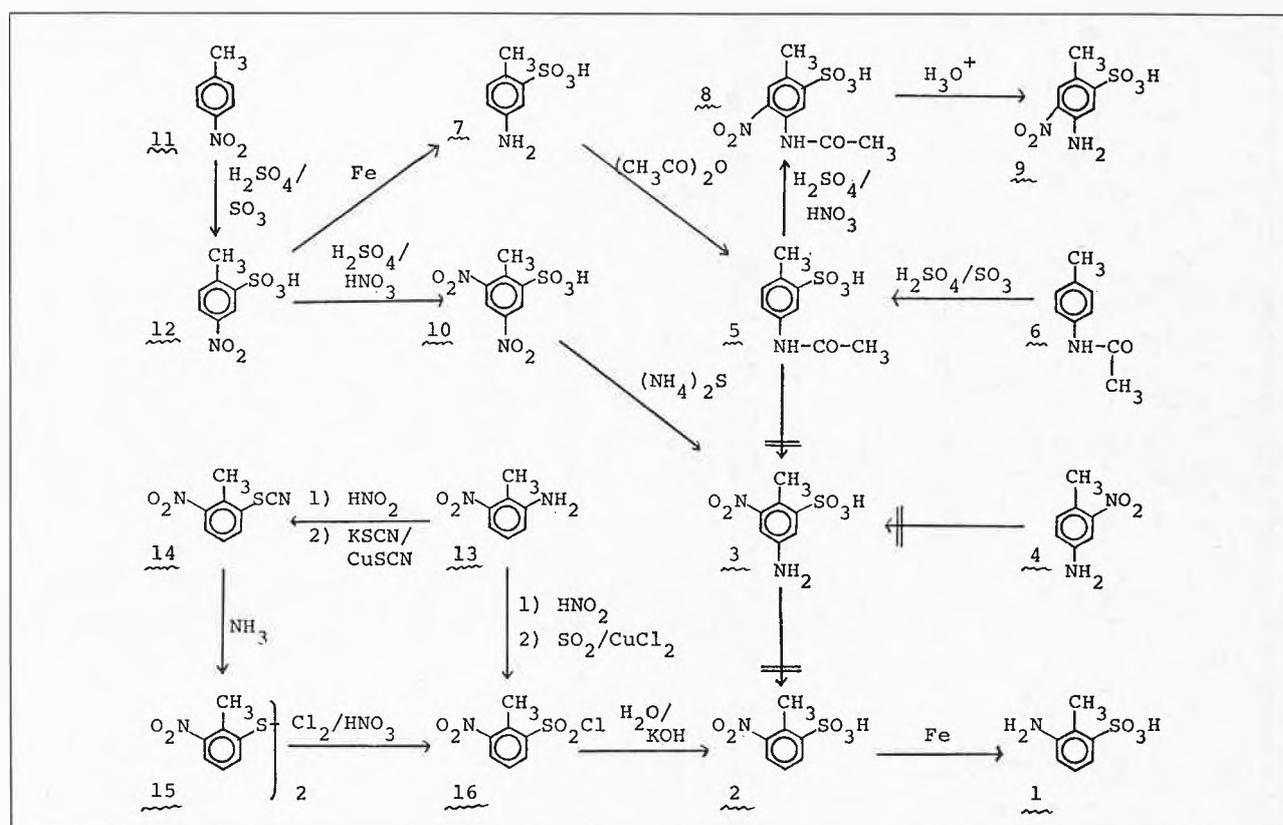
Summary

2-Aminotoluene-6-sulfonic-acid (**1**) was prepared by the reduction of 2-nitrotoluene-6-sulfonic-acid (**2**). The precursor of 2, 2-nitrotoluene-6-sulfonylchloride (**16**), was synthesized from 2-amino-6-nitro-toluene (**13**) directly, by diazotization followed by reaction with $\text{SO}_2/\text{CuCl}_2$ and, indirectly, via diazotization and substitution to 2-nitro-6-thiocyanatoluene (**14**), followed successively by reductive dimerization to the disulfide **15** and oxidative chlorination.

Für eine größere Untersuchung mußten präparative Mengen von 2-Aminotoluol-6-sulfonsäure (**1**) bereitgestellt werden. In der Literatur wird die Darstellung von

1 durch Reduktion¹ von 2-Nitrotoluol-6-sulfonsäure (**2**) beschrieben und für die Synthese von **2** die Reduktion des Diazoniumsalzes von 4-Amino-2-nitrotoluol-6-sulfonsäure (**3**) angegeben^{1, 2, 3}. Bezüglich der im folgenden Abschnitt beschriebenen Versuche war es daher wichtig, zunächst die Säure **3** einwandfrei darzustellen.

Erste Versuche, **3** durch Sulfonierung von 4-Amino-2-nitrotoluol (**4**) darzustellen³, schlugen fehl; ein dünn-schichtchromatographisch einheitliches Produkt konnte nicht isoliert werden. Daraufhin wurde beabsichtigt, **3**



* Eingegangen am 31. Januar 1975.

durch Nitrierung von 4-Acetylaminotoluol-2-sulfonsäure (5) zu 4-Acetyl-amino-2-nitrotoluol-6-sulfonsäure und anschließender Hydrolyse zu synthetisieren. Die Verbindung 5 war sowohl durch Sulfonierung von 4-Acetylaminotoluol (6)^{4,5} wie auch durch Acetylierung von 4-Aminotoluol-2-sulfonsäure (7)⁶ einfach darstellbar. Die nachfolgende Nitrierung ergab jedoch nicht Substitution in 6-Stellung von 5, sondern 4-Acetyl-amino-5-nitrotoluol-2-sulfonsäure (8) und die anschließende Hydrolyse 4-Amino-5-nitrotoluol-2-sulfonsäure (9). Der Eintritt der Nitrogruppe in 5-Stellung von 5 konnte insbesondere durch das Kernresonanzspektrum der beiden als Singulett auftretenden und daher in *para*-Stellung zueinander stehenden aromatischen Wasserstoffsubstituenten von 8 oder 9 nachgewiesen werden. Schließlich wurde versucht, 3 durch die in der Literatur beschriebene selektive Reduktion³ der in 4-Stellung von 2,4-Dinitrotoluol-6-sulfonsäure (10) befindlichen Nitrogruppe zu erhalten, doch konnte das erwähnte Vorgehen zunächst nicht reproduziert werden. Zur bequemeren Isolierung und zur Verbesserung der Ausbeuten wurde bei der Synthese von 10 durch Sulfonierung von 4-Nitrotoluol (11) zu 4-Nitrotoluol-2-sulfonsäure (12)^{7,9} und der anschließenden Nitrierung^{3,8} vorerst die anfallenden Säuren 12 und 10 als Natrium- oder Kaliumsalze isoliert. Diese Salze ergaben dann beim Versuch einer Reduktion mit Ammoniumsulfid oder Natriumpolysulfid kein im Dünnschichtchromatogramm einheitlich laufendes Produkt. Wurde jedoch die freie Säure 12 nitriert und dann 10 ebenfalls als freie Säure isoliert, so verlief die Reduktion in Äthanol mittels wässriger Ammoniumsulfid-Lösung zu 3 einwandfrei.

Nicht bestätigt werden konnte jedoch die eingangs besprochene Reduktion des Diazoniumsalzes von 3 zur angestrebten Verbindung 2. Sowohl nach Verwendung von unterphosphoriger Säure¹⁰ oder Natriumformiat¹¹ als Reduktionsmittel wie auch nach der Reduktion in siedendem Äthanol³ konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden.

Um dennoch zur Säure 1 zu gelangen, wurde 2-Amino-6-nitrotoluol (13) über dessen Diazoniumsalz in 2-Nitro-6-thiocyanatotoluol (14) übergeführt¹², welches dann zu Bis-(3-nitro-*o*-tolyl)-disulfid (15) umgewandelt wurde¹³. In Analogie zu ähnlichen Präparationen¹⁴ wurde nun aus 15 durch Oxidation mittels Salpetersäure und Chlor 2-Nitro-toluol-6-sulfonylchlorid (16) hergestellt. Noch besser konnte 16 jedoch direkt aus dem Diazoniumchlorid von 13 durch Reaktion mit Schwefeldioxid in Eisessig nach Meerwein¹⁵ synthetisiert werden. Nach Hydrolyse von 16 zur Säure 2 und abschließender Béchamp-Reduktion lag dann die angestrebte Verbindung 1 in einheitlicher Qualität vor.

4-Acetyl-amino-5-nitrotoluol-2-sulfonsäure (8): Die 0,1 Mol (25,1 g) reiner 4-Acetylaminotoluol-2-sulfonsäure [5; NMR-Spektrum in (CD₃)₂SO: 9,86 δ (s, 1 H), 7,95 δ (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,60 δ (dd, J = 8 Hz und 2,5 Hz, 1 H), 7,06 δ (d, J = 8 Hz, 1 H), 2,49 δ (s, 3 H), 2,02 δ

(s, 3 H)] entsprechende Menge des rohen, durch Sulfonieren von 4-Acetylaminotoluol (6)⁵ oder durch Acetylieren von 4-Aminotoluol-2-sulfonsäure (7)⁴ erhaltenen Natriumsalzes von 5 wird bei 0 bis 10° in 200 ml Schwefelsäure gelöst. Innert 30 Minuten werden nun 8 ml Salpetersäure 62% so eingetropft, daß die Temperatur 10° nicht übersteigt. Nach 2 Stunden Rühren bei 0 bis 10° kann im Dünnschichtchromatogramm einer neutralisierten Probe (Fließmittel, Volumenteile: 12,5 Aceton, 12,5 Essigsäureäthylester, 2 Ammoniak 25% und 7,5 Wasser) kein 5 mehr festgestellt werden. Die Reaktionslösung wird auf Eis ausgeladen und das Produkt durch Zugabe von Natriumchlorid gefällt. Aus dem stark salzhaltigen Rohprodukt kann analysenreines Material als Natriumsalz und Dihydrat durch mehrmalige Umkristallisation im wässrigem Äthanol 50% erhalten werden.

NMR-Spektrum in (CD₃)₂SO: 10,24 δ (s, 1 H), 7,97 δ (s, 1 H), 7,74 δ (s, 1 H), 2,57 δ (s, 3 H), 2,04 δ (s, 3 H).

4-Amino-5-nitrotoluol-2-sulfonsäure (9): Ein durch obiges Vorgehen dargestelltes Quantum roher, feuchter 4-Acetyl-amino-5-nitrotoluol-2-sulfonsäure (8) wird in eine Lösung von 100 ml Salzsäure 30% und 300 ml Wasser eingetragen und die entstandene Lösung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit nimmt der Nitritverbrauch bei der Titration entnommener aliquoter Proben nicht mehr zu. Durch Kühlen auf 5 bis 10° kristallisiert das Produkt aus. Man erhält so 12,8 g 9 mit einem Nitrittiter von 97%, was einer Ausbeute von 53% bezüglich der bei der Nitrierung eingesetzten 4-Acetylaminotoluol-2-sulfonsäure (5) entspricht. Die Reinigung einer Probe kann durch zweimalige Umkristallisation in wässrigem Äthanol 20% erfolgen. NMR-Spektrum in D₂O: 7,82 δ (s, 1 H), 7,47 δ (s, 1 H), 4,82 δ (s, 3 H), 2,47 δ (s, 3 H).

2,4-Dinitrotoluol-6-sulfonsäure (10) wird gemäß Literaturangaben³ aus 4-Nitrotoluol-2-sulfonsäure^{7,9} [12; NMR-Spektrum in D₂O: 8,66 δ (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,23 δ (dd, J = 8 Hz und 2,5 Hz, 1 H), 7,55 δ (d, J = 8 Hz, 1 H), 2,72 δ (s, 3 H)] durch Nitrierung hergestellt. Das als freie Säure isolierte Material wird mit Chloroform nochmals angerührt, dann erneut der Filtration unterworfen, auf der Nutsche mit Chloroform gewaschen und ohne Trocknung für die nachfolgende selektive Reduktion eingesetzt. Für eine Charakterisierung von 10 wird nach der Nitrierung auf Kaliumchlorid-Lösung 25% ausgeladen. Analysenreines Material kann nun durch Umkristallisation des so erhaltenen Kaliumsalzes von 10 in Wasser erhalten werden.

NMR-Spektrum in (CD₃)₂SO: 8,84 δ (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,70 δ (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 2,75 δ (s, 3 H).

4-Amino-2-nitrotoluol-6-sulfonsäure (3) wird aus 2,4-Dinitrotoluol-6-sulfonsäure (10) durch selektive Reduktion mit Ammoniumsulfid in Äthanol gemäß Literatur³ synthetisiert. Die Reaktion kann mittels Proben dünn-schichtchromatographisch (Fließmittel, Volumenteile: 12,5 Aceton, 12,5 Essigsäureäthylester und 2,5 Ammoniak 25%) verfolgt werden.

NMR-Spektrum in D₂O + NaOD: 7,79 δ (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,37 δ (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,97 δ (s, 3 H), 2,75 δ (s, 3 H).

2-Nitro-6-thiocyanatotoluol (14) kann mittels bekannter Sandmeyerartiger Synthese¹² aus 2-Amino-6-nitrotoluol [13; NMR-Spektrum in CDCl₃: 7,30 bis 6,75 δ (m, 3 H), 3,82 δ (s, 2 H), 2,24 δ (s, 3 H)] mit einer Ausbeute von 65% erhalten werden (Smp.: 54 bis 57°). Reines Material mit einem Schmelzpunkt von 58° (Lit.¹²: 58,5 bis 59°) wird durch Umkristallisation in Äthanol erhalten.

NMR-Spektrum in CDCl₃: 8,00 δ (dd, J = 8 Hz und 2,5 Hz, 2 H), 7,54 δ (t, J = 8 Hz, 1 H), 2,71 δ (s, 3 H).

Bis-(3-nitro-*o*-tolyl)-disulfid (15) wird durch Einleiten von Ammoniakgas in eine Suspension von 2-Nitro-6-thiocyanatotoluol (14) in Äthanol nach bekannter Methode¹³ mit einer Ausbeute von 73% (Smp.: 119°) erhalten. Umkristallisation in Essigsäure ergibt reines Material mit einem Schmelzpunkt von 121° (Lit.¹³: 121°).

NMR-Spektrum in CDCl₃: 7,88 bis 7,63 δ (m, 4 H), 7,32 δ (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,61 δ (s, 6 H).

2-Nitrotoluol-6-sulfonylchlorid (16) aus Bis-(3-nitro-o-tolyl)-disulfid (15): Zu einer Suspension von 80 g 15 in 480 ml Salzsäure 38% werden 40 ml Salpetersäure 98% getropft. Nun wird Chlorgas in das Reaktionsgemisch eingeleitet, was bewirkt, daß die Temperatur innerhalb 2 Stunden von 25 auf 35° ansteigt und die Suspension ölig wird. Man erwärmt für 30 Minuten auf 60 bis 70°, dann noch 10 Minuten auf 90° und stellt nun die Chlorzufuhr ab. Durch Kühlen auf 5° erhält man 118 g feuchtes, rohes Produkt mit einem Schmelzpunkt von 43°. Durch zweimalige Umkristallisation in Tetrachlorkohlenstoff wird reines Produkt mit einem Schmelzpunkt von 50° erhalten. NMR-Spektrum in CDCl_3 : 8,37 δ (dd, $J = 8$ Hz und 1,5 Hz, 1 H), 8,10 δ (dd, $J = 8$ Hz und 1,5 Hz, 1 H), 7,64 δ (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 2,92 δ (s, 3 H).

2-Nitrotoluol-6-sulfonylchlorid (16) aus 2-Amino-6-nitrotoluol (13): 38 g 13 und 18,75 g Natriumnitrit werden zusammen mit 17 ml Wasser angeteigt und in eine auf 0 bis 5° gekühlte Lösung von 135 ml Salzsäure 38% in 50 ml Wasser eingetragen. Die dabei anfallende Diazoniumsalzlösung wird geklärt. Eine Lösung von 9 g Kupfer-II-chlorid in 10 ml Wasser wird nun zu 200 ml mit Schwefeldioxid gesättigter Essigsäure gegeben und dazu die geklärte Diazoniumsalz-Lösung getropft. Starke Stickstoffentwicklung wird beobachtet. Nach zwei Stunden wird auf 5° gekühlt, das anfallende Rohprodukt isoliert und mit Eiswasser gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei 35° liegen 53,2 g (90%) Rohprodukt mit einem Schmelzpunkt von 46° vor.

2-Nitrotoluol-6-sulfonsäure (2; Kaliumsalz): 212 g rohes 2-Nitrotoluol-6-sulfonylchlorid (16) werden zu einer Lösung von 200 g Kaliumhydroxid in 1400 ml Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch für 5 Minuten auf 95° erwärmt. Nun wird geklärt, das Filtrat mit Salzsäure 30% auf pH 3 gestellt und auf 0 bis 5° gekühlt. Nach Isolierung des dabei anfallenden Produktes und Trocknung im Vakuum bei 100° liegen 225 g (98%) Rohprodukt vor. Umkristallisation in wenig Wasser führt zu analysenreinem Material. NMR-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 8,16 δ (dd, $J = 8$ Hz und 1,5 Hz, 1 H), 7,84 δ (dd, $J = 8$ Hz und 1,5 Hz, 1 H), 7,44 δ (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 2,63 δ (s, 3 H).

2-Aminotoluol-6-sulfonsäure (1): Béchamp-Reduktion von 2-Nitrotoluol-6-sulfonsäure (2, Kaliumsalz) in wässrigem Milieu ergibt mit einer Ausbeute von 90% das angestrebte Produkt (Nitrittitert 93,5%). Umkristallisation in Wasser führt zu analysenreinem Material. NMR-Spektrum in $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$: 7,45 δ (dd, $J = 2,5$ Hz und 7,5 Hz, 1 H), 7,20 δ (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,00 δ (dd, $J = 2,5$ Hz und 7,5 Hz, 1 H), 4,82 δ (s, 3 H), 2,44 δ (s, 3 H). Diäthylammoniumsalz¹⁶: Smp. 165°.

Elementaranalysen: Die Analysen der hier beschriebenen Verbindungen stimmen innerhalb der normalen Fehlergrenzen mit den Bruttoformeln überein.

Mein Dank gebührt Herrn Dr. Hans-Rudolf von Tobel für wertvolle Anregung und Unterstützung sowie den Herren Jakob Hartmann und Markus Binkert für die tatkräftige Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Alfred Courtin

Farben-Forschung der SANDOZ AG
Basel, Schweiz

Literatur

- 1 F. A. Pagel, *Liebigs Ann. Chem.* 176 (1875) 304.
- 2 E. Weckwarth, *Liebigs Ann. Chem.* 172 (1874) 202.
- 3 N. W. Hirwe und M. R. Jambhekar, *J. Indian Chem. Soc.* 11 (1934) 239.
- 4 A. Kaufmann, *Chem. Ber.* 42 (1909) 3481.
- 5 T. Zincke und H. Rollhäuser, *Chem. Ber.* 45 (1912) 1495.
- 6 *BIOS Final Report 1153*, 174.
- 7 *BIOS Final Report 1440*, 1122.
- 8 H. Schwanert, *Liebigs Ann. Chem.* 186 (1877) 342.
- 9 F. Beilstein und A. Kuhlberg, *Liebigs Ann. Chem.* 155 (1870) 1. F. Jenssen, *Liebigs Ann. Chem.* 172 (1874) 230. A. T. Neale, *Liebigs Ann. Chem.* 203 (1880) 73. Brit. P. 1164752 (1969). S. van Dorssen und A. F. Holleman, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 29 (1910) 368.
- 10 a) N. Kornblum, *Org. Synth. Coll.* 3 (1955) 295. b) L. F. Fieser und M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York 1967, S. 489. c) Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1965, X/3, 131.
- 11 Vgl. 10c, X/3, 137.
- 12 L. Gattermann und W. Hausknecht, *Chem. Ber.* 23 (1890) 738. K. Pilgram und F. Korte, *Tetrahedron* 20 (1964) 177. FP 1321726 (1962).
- 13 K. Pilgram, D. D. Phillips und F. Korte, *J. org. Chem.* 29 (1964) 1844. K. Brand und H. W. Leyerzapf, *Chem. Ber.* 70 (1937) 288.
- 14 H. E. Fierz, E. Schlittler und H. Waldmann, *Helv. Chim. Acta* 12 (1928) 663. L. Scabo, *Bull. Soc. Chim. France* 1953, 771.
- 15 H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch und O. Steinfurt, *Chem. Ber.* 90 (1957) 841.
- 16 S. Morita und M. Sugahara, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.* 72 (1951) 621, *Chem. Abstr.* 46 (1952) 6039 h. A. Courtin und K. Brenneisen, *Chimia* 26 (1972) 307.

Resolution of (\pm)- α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid (Ketoprofen) and diastereomeric interaction of its enantiomers with some biological systems*

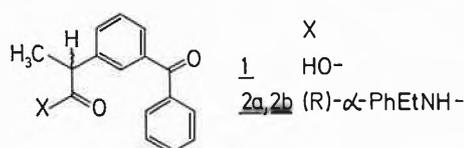
Summary

The (+)-enantiomer of α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid obtained from the racemate via diastereomeric amide formation with R-(+)- α -phenylethylamine, showed a positive Cotton-effect (CD) at 223 nm (which indicated S-absolute configuration), and it interacted more strongly with human serum albumin as well as with biotransformation enzymes than (-)-enantiomer.

Recent reports on the activity of racemic (\pm)- α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid (1) against inflammatory and degenerative arthritis¹⁻³ prompted us to investigate some chiroptical and biological properties of its enantiomers. It is now firmly established that enantiomers with (S)-configuration of chiral derivatives of α -phenyl-propionic acid, as well as those of some other α -heteroaryl-

* Received February 12, 1975.

propionic acids, possess predominant, if not exclusive anti-inflammatory activity^{4,5}. Therefore a resolution of (\pm)-**1** was undertaken by preparing the diastereomeric amides (**2a**, **2b**) with (\pm)-(R)- α -phenylethylamine and separating these products by column chromatography on silica (ether-methylenechloride-light petroleum 2 : 2 : 6 as the mobile phase). The "faster" diastereomer (**2a**) was an oily, noncrystallizable substance, $[\alpha]_D^{23} + 17,4^\circ$ ($c = 2,47$ in CH_2Cl_2); the "slower" one, $[\alpha]_D^{23} - 6,8$ ($c = 2,47$ in CH_2Cl_2), crystallized from ether-cyclohexane; mp. 116 to 118°C. Nonhydrolytic cleavage of diastereomeric amides was performed according to Haas and Prelog⁶ via the N-nitrosoderivatives, which were thermally rearranged into enantiomeric (+)-**1** and (-)-**1**. The (+)-enantiomer, obtained from **2a**, had $[\alpha]_D^{23} + 57,1^\circ$ ($c = 0,76$ in CH_2Cl_2), while the (-)-enantiomer, obtained from **2b**, had $[\alpha]_D^{23} - 57,4^\circ$ ($c = 0,88$ in CH_2Cl_2).



Correlation of CD-curves of (+)-**1** and (-)-**1** with those of some α -phenyl-propionic acids of known configura-

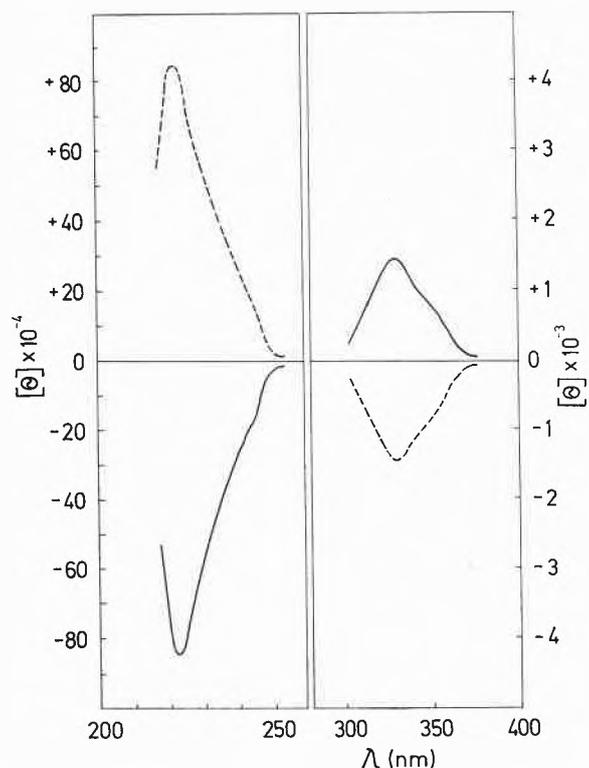


Fig. 1. CD spectra of (+)- α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid, (+)-**1** (-----), and (-)- α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid, (-)-**1** (—), in ethanol

tion^{7,8} suggests the (S)-configuration for the (+)-enantiomer on the basis of positive Cotton-effect at 223 nm.

Diastereomeric interactions of (+)-**1**, (-)-**1**, and **1**-racemate ($2,18 \cdot 10^{-4}$ and $2,18 \cdot 10^{-5}$ M concentration of each were used) with human serum albumin (HSA; $1,45 \cdot 10^{-5}$ M) at pH 7,4, generates two positive bands between 258 to 280 nm and 290 to 300 nm, respectively, as well as a negative band between 300 and 380 nm. The extent of ellipticity decreases in the order (+)-form > racemate > (-)-form, indicating a stronger interaction of the (+)-form. The CD-measurements of enantiomeric compounds in phosphate buffers pH 5,0 and 7,4, without presence of HSA, using the same concentrations showed no intrinsic Cotton-effect. In the presence of HSA at pH 5,0 both enantiomers showed only one positive band of very low intensity at 250 to 260 nm. For enantiomers of Fenoprofen, an anti-inflammatory agent possessing a structure similar to Ketoprofen, it was reported⁹ that no difference in the induced spectra of HSA was observed.

The experiments concerning *in vitro* biotransformation, carried out with (+)- and (-)-form and racemate revealed different pathways for enantiomeric compounds. One of the isomeric phenols, resulting by biotransformation of (+)-**1**, seems to be produced by biological oxygenation. This assumption is based on our earlier findings con-

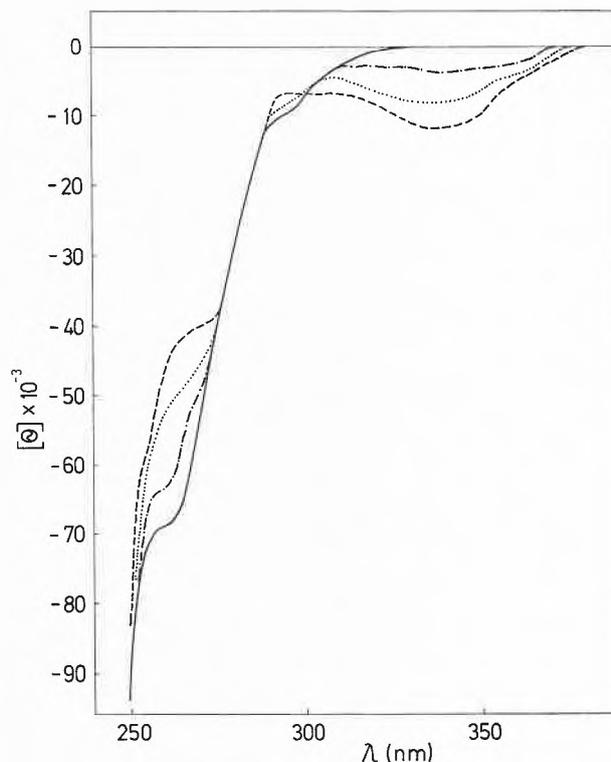


Fig. 2. CD spectra of enantiomers and racemate of α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid (**1**; $2,18 \cdot 10^{-6}$ M), in the presence of HSA ($1,45 \cdot 10^{-5}$ M). (-----) (+)-**1** + HSA, (-----) (-)-**1** + HSA, (.....) (\pm)-**1** + HSA, (—) HSA

cerning the stereospecific oxygenation of some other aromatic compounds^{10,11}. A structure determination of this metabolite is presently carried out.

Experimental

Racemic (\pm)- α -(3-benzoylphenyl)-propionic acid was prepared by different routes. These procedures will be published elsewhere. Diastereomers **2a**, **2b** were separated and enantiomers (+)-**1** and (-)-**1** were purified over a column of silica gel ("Merck" 0,05 to 0,02 nm; fractions were automatically collected using an LKB 7000 UltraRa fraction collector and monitored by TLC using an UV-254 nm lamp.

Chiroptical measurements were performed on a JASCO J-20 spectropolarimeter (Japan Spectroscopic Co., Tokyo) at ambient temperature. The spectra of enantiomeric compounds were recorded between 400 and 210 nm for $1 \cdot 10^{-3}$ and $1 \cdot 10^{-5}$ M solutions in 96% ethanol. When HSA binding was examined, spectra were recorded between 400 and 250 nm for $2,18 \cdot 10^{-4}$, $\cdot 10^{-5}$, $\cdot 10^{-6}$ M solutions of ligand in 0,067 M phosphate buffers, pH 5,0 and 7,4. The total HSA concentrations were the same in all experiments: $1,45 \cdot 10^{-5}$ M. Measurements were made in 10-nm cells, and results are expressed as molar ellipticities, Θ (in $\text{deg} \cdot \text{cm} \cdot \text{dmol}^{-1}$), calculated with reference to the concentration of HSA using a molecular weight of 96 000.

Biotransformation of (+)-**1**, (-)-**1** and racemate were performed *in vitro* using 9000 g supernatant from rat liver taken from control and phenobarbital-treated males. The substrate concentration in the incubation mixture was $3,5 \cdot 10^{-3}$ M. Other technical details were the same as those recently reported by Rendić et al.¹⁰

S. Rendić, V. Šunjić, F. Kajfež*, N. Blažević and T. Alebić-Kolbah

CRC, Compagnia di Ricerca Chimica, 6830 Chiasso, Switzerland, and
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry,
University of Zagreb, Zagreb, Yugoslavia

* Author in Switzerland to whom correspondence may be addressed.

References

- 1 L. Julou, J. C. Guyonnet, R. Ducrot, C. Garret, M. C. Bardone, G. Maignan and J. Pasquet, *J. Pharmacol. (Paris)* 2 (1971) 259.
- 2 A. N. Gyory, M. Block, H. C. Burry and R. Grahame, *Brit. Med. J.* 4 (1972) 398.
- 3 J. A. Anderson, P. Lee, J. Webb and W. W. Buchanan, *Curr. Med. Res. Opin.* 2 (1974) 189.
- 4 T. Y. Shen, *Angew. Chem.* 84 (1972) 519.
- 5 A. P. Stoll and R. Süess, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 2487.
- 6 G. Haas and V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 52 (1969) 1202.
- 7 G. Barth, W. Voelter, H. S. Mosher, E. Bunnenberg and C. Djerrassi, *J. Amer. Chem. Soc.* 92 (1970) 875.
- 8 H. I. Bernstein and F. C. Whitmore, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 1324.
- 9 J. H. Perrin, *J. Pharm. Pharmac.* 25 (1973) 208.
- 10 S. Rendić, V. Šunjić, F. Kajfež, L. Klasinc and P. Mildner, *Chimia* 29 (1974) 232.
- 11 S. Rendić, V. Šunjić, L. Klasinc, F. Kajfež, V. Kramer and P. Mildner, *Biomed. Mass Spectrom.*, submitted for publication.