

10. Gustav Wanag und Anna Dombrowski: Verwendung von 2-Nitro-indandion-(1.3) für die Isolierung und Identifizierung organischer Basen, II. Mitteilung.

[Aus d. Organ. Laborat. d. Universität Riga, Lettland.]

(Eingegangen am 4. Dezember 1941.)

In der I. Mitteilung hat der eine von uns gemeinsam mit A. Lode¹⁾ gezeigt, daß 2-Nitro-indandion-(1.3)²⁾ zum Isolieren und Charakterisieren organischer Basen dienen kann, da es mit vielen von diesen schwer lösliche gut krystallisierbare Salze bildet. Aus dem ziemlich reichen Versuchsmaterial ist auch die Verwendungsgrenze des Nitro-indandions gut ersichtlich, und zwar sind am unlöslichsten die Salze der primären Amine, besonders der aromatischen; die einfacheren Salze der sekundären Amine sind ziemlich löslich; mit der Zunahme des Molekulargewichts der Base nimmt aber die Löslichkeit dieser Salze rasch ab. Die Salze von tertiären aliphatischen oder aliphatisch-aromatischen Aminen sind so löslich, daß man sie aus wäßrigen Lösungen nicht niederschlagen kann. Nur vereinzelte Salze der heterocyclischen Basen und der Alkaloide sind wenig löslich, wobei keine Regelmäßigkeit ersichtlich ist.

Die Brauchbarkeit des Nitro-indandions als Basenfällungsmittel ist auch von anderen Forschern geprüft worden; so versuchte z. B. L. Rosenthaler³⁾ seine Verwendung zum Nachweis einiger Lokalanästhetica und Alkaloide, Ernst Müller⁴⁾ zur Isolierung proteinogener Amine, Aminosäuren und ähnlicher biologischer Stoffe. Um ein vollständigeres Bild über die Verwendung des Nitro-indandions als Basenfällungsmittel zu erlangen, schien es uns notwendig zu sein, noch einige weniger untersuchte Gruppen der Basen zu prüfen und besonders den Einfluß verschiedener funktioneller Gruppen zu klären.

Von den aliphatischen primären Monoaminen sind noch einige mittlere Glieder, und zwar *n*-Butyl- und *n*-Amylamin untersucht worden. Es zeigte sich überraschenderweise, daß die Salze dieser Basen leichter löslich sind als die Salze des Äthyl- und Propylamins. Die Schmelzpunkte der Salze der Isoverbindungen liegen höher als die der normalen Amine; häufiger ist es umgekehrt. Das Isopropylaminsalz ist besonders lichtempfindlich (Blaufärbung).

Von den aliphatischen Diaminen ist bisher nur das Salz des Äthyldiamins untersucht worden; es erwies sich als wenig löslich. Man konnte erwarten, daß die Löslichkeit der Salze der höheren Homologen noch geringer sein würde, so daß das Nitro-indandion zur Isolierung, z. B. des Putrescins und Cadaverins, Verwendung finden könnte. Die Salze dieser Verbindungen waren jedoch löslicher als das Äthyldiaminsalz.

Von den Verbindungen mit primären aliphatischen Amino- und anderen funktionellen Gruppen im Molekül erwiesen sich die Nitro-indandionate des Äthanolamins und Glucosamins als sehr löslich. Weniger löslich sind die Salze des Diaminopropanols, β -Phenyl- β -oxy-äthylamins,

¹⁾ G. Wanag u. A. Lode, B. **70**, 547 [1937].

²⁾ G. Wanag, B. **69**, 1066 [1936].

³⁾ L. Rosenthaler, Scientia pharmac. **9**, 6 [1938].

⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **269**, 31 [1941].

ω -Amino-acetophenons, Tyramins⁴⁾, Mezcalins, Histamins⁴⁾. Salze der einfacheren Aminosäuren und ihrer Ester krystallisieren meist gut, sind aber ziemlich löslich in Wasser. Von den Verbindungen mit sekundären aliphatischen Aminogruppen sind Salze des Diäthanolamins, Adrenalins und Ephedrins leicht löslich. Sperminsalz, das gleichzeitig primäre und sekundäre Aminogruppen enthält, erwies sich als sehr wenig löslich in Wasser und unlöslich in anderen organischen Lösungsmitteln. Auch das Monoäthanol-äthylen-diaminsalz ist wenig löslich.

Salze der aliphatischen tertiären Amine mit anderen funktionellen Gruppen, z. B. Triäthanolamin oder Hordenin, sind sehr leicht löslich und aus wäßrigen Lösungen nicht fällbar. Besonders auffallend verhält sich Hexamethylentetramin. Mit Nitro-indandion gibt es keinen Niederschlag, auch nicht in konz. Lösungen, fügt man aber etwas verd. Schwefelsäure zu, so scheiden sich rasch glänzende Blättchen aus, die sich in heißem Wasser lösen und beim Erkalten wieder auskrystallisieren. Bei der Analyse erwiesen sie sich als stickstofffrei. Über die hier entstandene Verbindung wird in anderem Zusammenhang besonders berichtet werden.

Von den aromatischen primären Mono-, Di- und Polyaminen sind noch eine Reihe neuer Verbindungen untersucht worden, wie aus der Tafel ersichtlich ist; sie geben aber nichts Neues, sondern bestätigen nur die schon früher aufgestellte Regel, daß die Salze der primären aromatischen Amine wenig löslich sind. Auch einige basische Farbstoffe mit primären Aminogruppen geben sehr schwer lösliche Salze (*p*-Amino-azobenzol, Chrysoidin), während z. B. Prontosil rubrum nur aus ziemlich konz. Lösungen Niederschläge ausscheidet (Stäbchen); dagegen gibt das *p*-Dimethylamino-azobenzol, das ja eine tertiäre Aminogruppe enthält, mit Nitro-indandion auch in konz. Lösungen keinen Niederschlag.

Die Nitro-indandionate der Methyl-naphthylamine sind in Wasser wenig löslich. Das α - und β -Salz zeigt aber verschiedene Löslichkeit in Aceton und Chloroform (siehe die Tafel), so daß mit Hilfe dieser Lösungsmittel beide Salze leicht trennbar sind. Auch Verbindungen mit zwei sekundären Aminogruppen geben schwer lösliche Salze.

Die Nitro-indandionate des *o*- und *m*-Chlor-anilins sind etwas löslicher als das Nitro-indandionat des Anilins selbst, dagegen ist das Nitro-indandionat des *p*-Chloranilins viel weniger löslich. Das Salz des *o*-Amino-phenols ist ziemlich löslich, weniger löslich sind die Salze der anderen Isomeren. Salze der Anisidine und Phenetidine sind wenig löslich, wobei der Unterschied zwischen den Löslichkeiten des *o*- und *p*-Anisidins einerseits und des *o*-Phenetidins andererseits bemerkenswert ist. *o*-Nitrilanilin bildet kein beständiges Salz mit Nitro-indandion, auch das Salz des *m*-Nitrilanilins ist nicht ganz rein darstellbar, dagegen ist das Salz des *p*-Nitrilanilins beständig. Alle drei Aminobenzoesäuren geben in ziemlich verdünnten Lösungen Niederschläge, ebenso Äthylester der *p*-Amino-benzoesäure (Anästhesin). Andere Lokalanästhetica der *p*-Amino-benzoesäure, die auch tertiäre aliphatische Aminogruppen enthalten, z. B. Novocain, Tutocain und Larocain, geben mit Nitro-indandion keine Niederschläge⁵⁾. Bei Pantocain erhält man in nicht sehr verdünnten Lösungen eine milchige Trübung, die bei Zugabe

⁵⁾ Vergl. G. Wanag, Ztschr. analyt. Chem. **113**, 31 [1938].

von mehr Nitro-indandion wieder verschwindet; beim Stehenlassen scheiden sich schöne glänzende Krystalle aus (lange Stäbchen oder große, lange, rechteckige Tafeln); leicht entstehen übersättigte Lösungen.

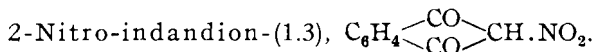
Sulfanilsäureamid (Prontosil) gibt in ziemlich verdünnter Lösung einen blaßgelben Niederschlag.

Von den heterocyclischen Basen ist, wie schon angeführt wurde¹⁾, das Nitro-indandionat des Chinolins ziemlich schwer löslich; ebenso schwer löslich sind die Salze des 4-Methyl-chinolins und Isochinolins. Das Narcotin verhält sich ähnlich wie Papaverin¹⁾ und Pantocain. Phenantridin gibt einen Niederschlag nur aus konz. Lösungen. Bei Piperazin³⁾ und Nitron dagegen erhält man Niederschläge auch aus verdünnten Lösungen. Aziminobenzol und Benzimidazol geben schwer lösliche Salze, dagegen sind die *o*-Phenanthrolin- und α,γ -Dimethyl-pyrazin-Salze leicht löslich. Ziemlich unlöslich sind Salze des 2,6-Diamino-pyridins und des 2-Amino-thiazols. Pyrrolidin gibt ein schön krystallinisches Salz, aber nur aus konz. Lösungen.

Die Ketonreagenzien, wie Hydroxylamin, Hydrazin, Phenylhydrazin, *p*-Nitro-phenyl-hydrazin und Semicarbazid geben mit Nitro-indandion blaßgelbe Niederschläge der entsprechenden Salze, die beiden ersten nur in etwas konzentrierteren Lösungen. Beim Erhitzen lösen sich die Niederschläge auf, bei längerem Kochen färben sich aber die Flüssigkeiten dunkler und fangen an trübe zu werden: es scheiden sich andere Verbindungen aus, wahrscheinlich Oxime, Hydrazone und Semicarbazone des Nitro-indandions. Über diese wird besonders berichtet werden.

Bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit hat sich Hr. Ing.-chem. V. Teraudkalns erfolgreich beteiligt. Ihm sei bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche.



Die Darstellung des Nitro-indandions erfolgte nach der früher gegebenen Vorschrift²⁾, nur wurde die Reinigung nicht durch Krystallisation aus Eisessig (enthält das Rohprodukt Spuren unausgewaschener Salpetersäure, so zersetzt sich das Nitro-indandion sehr leicht während des Umkrystallisierens), sondern weit besser durch Lösen des Nitro-indandions in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur und Ausfällen mit konz. Salzsäure vorgenommen. So scheidet sich das Nitro-indandion sofort krystallinisch und völlig rein aus. Man saugt ab und wäscht mit Eisessig aus. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen Nitro-indandions ist höher (126°).

Als Reagens wurde eine $n/4$ -wäßr. Lösung von Nitro-indandion (etwa 5.7-proz.) benutzt, von welcher man zur wäßr. Lösung der zu untersuchenden Salze oder zur Lösung der Base in Salzsäure (in kleinem Überschuß) eine äquivalente Menge (oder etwas mehr) hinzufügte. Als Grenzkonzentration der Base galt eine solche, die noch nach 24 Stdn. einen bemerkbaren Niederschlag gab.

Alle dargestellten Nitro-indandionate krystallisieren ohne Krystallwasser und sind nicht hygroskopisch.

Tafel.

Aminoverbindung	Verdünnung, bei der noch ein Nd. mit Nitro-indandion entsteht:	Schmp. des Nitro-indandionats	Die Base bindet vom Nitro-indandion Mol.:	Stickstoffgehalt des Nitro-indandionats		Löslichkeit der Nitro-indandionate in			
				Ber.	Gef.	Alkohol	Eisessig	Aceton	Chloroform
Methylamin ¹⁾	n	203—205°	1	12.64	12.84	l; ll	ll	ul	ul
Äthylamin ¹⁾	n/4	202—203°	1	11.89	11.40	l; ll			
n-Propylamin ¹⁾	n/8	184—185°	1	11.22	11.20	wl; l			
iso-Propylamin	n/4	205°	1	11.22	11.30	wl; l			
n-Butylamin	n/2	147°	1	10.62	10.64	l; ll	l; ll	l; ll	l; ll
iso-Butylamin ¹⁾	n/8	178°	1	10.62	10.54	wl; l			
n-Amylamin	n/2	158°	1	10.07	9.73	l; ll	l; ll	l; ll	ll
iso-Amylamin	n/2	162°	1	10.07	10.24	l; ll	l; ll	l; ll	l; ll
iso-Hexylamin	n/40	155°	1	9.59	9.22	l; ll	ll	l; ll	wl; ll
n-Heptylamin ¹⁾	n/400	149—150°	1	9.17	9.28	l; ll			
β-Phenyl-isopropylamin	n/60	193°	1	8.59	8.49	wl; ll	ll	wl; ll	ul; wl
Cyclohexylamin ¹⁾	n/4	213°	1	10.00	9.68	wl; l	ll	ul	ul
Methylendiamin	n/10	229°	2	13.08	13.16	ul; wl	ul; wl	ul; wl	wl
Äthylendiamin ¹⁾	n/400	204—205°	2	12.67	12.80	ul; wl	l	ul	ul
Propylendiamin	n/300	206°	2	12.28	12.03	wl	wl	wl	wl
Putrescin	n/50		2	11.92	12.03	wl	wl	ul	ul
Cadaverin ⁴⁾	n/150		2	11.57	11.20	ul	wl		
Histamin ⁴⁾	n/300		2	14.20	13.87	wl	wl	ul	ul
	(m/600)								
Mezcalin	n/100								
ω-Amino-acetophenon	n/100								
Diaminopropanol	n/15	195°	2	11.86	11.69	wl	wl; l	wl	ul
Isobutyl-benzyl-amin	n/300	220°	1	7.91	7.84	wl; l			
Spermin ⁶⁾	n/2000		4	11.61	11.08	ul	ul	ul	ul
Mesidin	n/200	162°	1	8.59	8.42	wl; l			
Pseudocumidin	n/200	162°	1	8.59	8.32	wl; ll	wl; ll	wl; ll	wl
Diphenylin	n/1600		2	9.90	9.92	ul	ul	ul	ul
symm. m-Toluyldiamin	n/200	166°				wl	ul; wl	ul; wl	ul; wl
1.3.5-Triamino-benzol	n/400					ul	ul; wl	ul	ul
2.4.6-Triamino-toluol	n/50					ul; wl	wl; l	ul; wl	ul
2.4.6-Triamino-chlorbenzol	n/100					wl; l	wl; l	ul; wl	ul
Tetraaminoditolylmethan	n/500								
Naphthylendiamin-(1.2)	n/100	179°	2	10.37	10.52	ul; l	wl; l	ul; wl	ul
„ - (1.4)	n/100					ul; wl	ul; wl	ul; wl	ul
„ - (1.5)	n/10000					ul	ul	ul	ul
„ - (1.8)	n/1000	216°	2	10.37	10.33	ul; wl	ul; l	ul; wl	ul; wl
„ - (2.7)	n/200					ul	ul; wl	ul	ul
Naphthidin	n/10000	195°				wl; l	wl; l	wl; l	ul; wl
N,N-Dimethyl-o-phenylen- diamin	n/100								
N-Acetyl-o-phenyldiamin	n/100								
N-[2-Amino-phenyl]-phthal- imid	n/1000								

⁶⁾ Spermin ist hier als vierwertige Base angenommen. n/2000 Lösung enthält 1 Tl. Sperminhydrochlorid in 31250 Tln. Wasser.

Aminoverbindung	Verdünnung, bei der noch ein Nd. mit Nitro-indandion entsteht:	Schmp. des Nitro-indandionats	Die Base bindet vom Nitro-indandion Mol.:	Stickstoffgehalt des Nitro-indandionats		Löslichkeit der Nitro-indandionate in				
				Ber.	Gef.	Alkohol	Eisessig	Aceton	Chloroform	
<i>p</i> Amino-azobenzol	<i>n</i> / ₂₀₀₀									
Chrysoidin	<i>n</i> / ₃₀₀₀		1	17.37	17.15	wl; 1	1; II	wl	ul	
Methyldianilin	<i>n</i> / ₄₀₀		2	9.66	9.69	wl; 1	wl; 1	wl; 1	ul; wl	
Äthylendianilin	<i>n</i> / ₇₀₀					ul	ul	ul	ul	
<i>N</i> -Methyl- α -naphthylamin	<i>n</i> / ₈₀₀	196--199 ^o	1			wl; 1	wl; II	ul	ul; wl	
<i>N</i> -Methyl- β -naphthylamin	<i>n</i> / ₂₀₀₀	177 ^o	1	8.05	7.91	wl; 1	wl; II	wl; 1	1; II	
<i>o</i> -Chlor-anilin	<i>n</i> / ₁₃₀	182 ^o	1	8.79	8.85	wl; 1	ul; 1	wl; 1	wl; 1	
<i>m</i> - „	<i>n</i> / ₁₄₀	192 ^o	1	8.79	8.86	wl; 1	wl; 1	wl; 1	wl; 1	
<i>p</i> - „	<i>n</i> / ₁₀₀₀	188 ^o	1	8.79	8.91	wl; 1	wl; 1	wl; 1	wl; 1	
<i>o</i> -Amino-phenol	<i>n</i> / ₂₀	203--205 ^o	1	9.34	9.24	wl				
<i>m</i> - „	<i>n</i> / ₁₅₀	210 ^o	1	9.34	9.32	1	wl; II	wl; 1	ul	
<i>p</i> - „	<i>n</i> / ₁₅₀		1	9.34	9.50	wl; 1	ul; 1	wl	ul	
<i>o</i> -Anisidin	<i>n</i> / ₅₀	198 ^o	1	8.92	8.82	1	wl; 1	1; II	ul	
<i>m</i> - „	<i>n</i> / ₁₅₀	205 ^o	1	8.92	8.83	ul; 1				
<i>p</i> - „	<i>n</i> / ₈₀₀	203 ^o	1	8.92	8.89	wl; 1	wl; 1	ul; wl	ul	
<i>o</i> -Phenetidin	<i>n</i> / ₁₀₀₀	206 ^o	1	8.54	8.40	wl; 1	wl; 1	ul	ul	
<i>m</i> - „	<i>n</i> / ₁₀₀₀	210 ^o	1	8.54	8.38	wl; 1	wl; 1	wl; 1	ul	
<i>p</i> - „	<i>n</i> / ₈₀₀	190 ^o	1	8.54	8.41	wl; 1	wl; 1	ul; wl	ul	
<i>o</i> -Dianisidin	<i>n</i> / ₅₀₀	226 ^o				wl; 1	ul; wl	ul; wl	ul; wl	
2.4-Diamino-phenol	<i>n</i> / ₅₀	198--200 ^o	2	9.67	9.64	ul; wl	ul; wl	ul; wl	ul; wl	
1-Amino-naphthol-(2)			1	8.00	8.08	1; II	wl; 1	1; II	wl	
<i>p</i> -Amino-acetophenon	<i>n</i> / ₄₀₀	199 ^o	1	8.59	8.17	ul; wl	ul; wl	ul	wl	
Sulfanilsäureamid	<i>n</i> / ₁₇₀	214 ^o	1	11.60	11.57	wl; 1	wl; II	ul; wl	wl	
<i>m</i> -Nitranilin	<i>n</i> / ₃₀₀	182 ^o	1	12.76	14.52	wl; 1	1	1	wl	
<i>p</i> - „	<i>n</i> / ₂₀₀	175 ^o	1	12.76	12.65	wl; 1	1; II	1; II	1	
<i>o</i> -Amino-benzoesäure	<i>n</i> / ₁₄₀	189 ^o	1	8.54	8.57	1; II	wl; II	1; II	ul; wl	
<i>m</i> - „	<i>n</i> / ₂₀₀	212 ^o	1	8.54	8.60	wl; 1	wl; II	ul; wl	ul	
<i>p</i> - „	<i>n</i> / ₁₈₀	213 ^o	1	8.54	8.58	wl; 1	wl; II	ul; wl	ul	
<i>o</i> -Amino-benzoesäureäthyl ester	<i>n</i> / ₂₀₀	197 ^o	1	7.87	8.00	wl; II	wl; II	1; II	1	
4-Methyl-chinolin	<i>n</i> / ₁₀₀	197--198 ^o	1	8.38	8.21	wl; 1	wl; 1	wl; 1	ul	
Isochinolin	<i>n</i> / ₂₀₀	187 ^o	1	8.75	8.97	wl; 1	wl; 1	ul; wl	ul; wl	
2.6-Diamino-pyridin	<i>n</i> / ₅₀	235 ^o	2	14.25	14.34	ul; wl	ul; wl	ul; wl	ul; wl	
2-Amino-thiazol	<i>n</i> / ₆₀	208 ^o	1	14.43	14.27	wl; 1	wl; II	ul; wl	ul; wl	
Pyrrolidin	löslich	215 ^o	1	10.68	10.62	wl; 1	wl; II	ul; wl	ul; wl	
Piperazin ³⁾	<i>n</i> / ₄₀₀		2	11.96	12.14	ul; wl	ul; wl	ul; wl	ul	
Nitron	<i>n</i> / ₁₀₀₀		1	13.92	13.75	wl; 1	1; II	1; II	1; II	
Narkotin	<i>n</i> / ₂₀₀					wl; 1	II	II	II	
3.5-Dimethyl-pyrazol	<i>n</i> / ₆₀		1	14.64	14.48	II	II	wl	wl	
Aziminobenzol	<i>n</i> / ₁₀₀	178 ^o	1	18.06	18.04	1; II	wl; II	wl; 1	wl; 1	
Benzimidazol	<i>n</i> / ₅₀₀	228 ^o	1	13.58	13.00	wl; 1	wl; II	ul; wl	ul; wl	
Phenylhydrazin	<i>n</i> / ₅₀									

I = löslich, ul = unlöslich, wl = wenig löslich; II = leicht löslich. Sind in einer Spalte zwei Löslichkeitsbezeichnungen gegeben, so bedeutet die erste die Löslichkeit in kaltem, die zweite in heißem Lösungsmittel.