

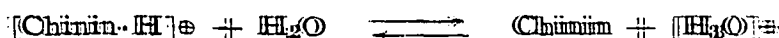
ÜBER DAS VERHALTEN MEHRBASISCHER SÄUREN UND IHRER ALKALOIDSALZE AN ALUMINIUM-OXYD-SÄULEN

HORST BÖHMIE UND EBERHARD TAUBER

*Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität
Münster/Lahn (Deutschland)*

(Eingegangen den 19. August 1960)

Die chromatographische Zerlegung von Salzen der Chima-alkaloide am Aluminiumoxyd-Säulen ist vielfach untersucht worden und verläuft ohne Komplikationen¹. Da bei derartigen, für analytische Zwecke brauchbaren Spaltungen die Verwendung von Aceton-Wasser-Gemischen als Lösungsmittel gelegentlich praktische Vorteile bringen kann², interessierte uns das Verhalten einiger Chimsalze unter diesen Bedingungen*. Als wir im Verlauf dieser Untersuchungen die Kapazität der verwendeten Aluminiumoxyde für Chinin·HCl und Chinin·H₂SO₄ zu ermitteln suchten, ergaben sich einige zunächst nicht erwartete Befunde. Bei der Zerlegung werden im Sinne der früher dargelegten Auffassung³ die auf Grund des Solvolysegleichgewichtes



gebildeten Hydroxoniumionen auf der Säule fixiert, und im Filtrat tritt die freie Alkaloidbase auf. Die gleiche Menge Aluminiumoxyd sollte damit dem 2 Hydroxoniumionen liefernden Chinin·H₂SO₄ gegenüber ein nur halb so grosses Neutralisationsvermögen zeigen, wie dem nur 1 Hydroxoniumion liefernden Chinin·HCl gegenüber.

Diesbezügliche Versuche wurden in der Weise durchgeführt, dass auf Säulen von jeweils 4.0 g Aluminiumoxyd "Woelm basisch" oder "Woelm neutral" eine Lösung von 1 mmol. Chimsalz im 100 ml 80%igem Aceton gegeben wurde. Diese Salzmenge liegt über der Durchbruchbelastung der Säule; man findet infolgedessen im Filtrat nebeneinander Chininbase und Chininiumionen. Durch potentiometrische Titration mit 0.1 N Salzsäure bzw. 0.1 N Schwefelsäure bis zum Äquivalenzpunkt der 1. Stufe wurde anschliessend die Menge der Chininbase im Eluat bestimmt, die ein Massstab für die Spaltungskapazität des Aluminiumoxyds sein musste. Die unter übereinstimmenden Versuchsbedingungen erhaltenen Werte sind in Tabelle I gegenübergestellt.

Zunächst seien die Verhältnisse beim basischem Aluminiumoxyd diskutiert.

* Chinin enthält zwei Stickstoffatome, ist also eine zweisäurige Base. Die übliche Nomenklatur bezeichnet jedoch die mit 1 Äquivalent Säure entstehenden Salze als neutral, z.B. Chininsulfat (2 Chinin·H₂SO₄) und die mit 2 Äquivalenten entstehenden als saure Salze, z.B. Chininhydrogensulfat (Chinin·H₂SO₄). Um jegliche Zweifel auszuschliessen, sollen im Folgenden an Stelle der üblichen Bezeichnungen die Bruttoformeln angegeben werden.

TABELLE I
ZERLEGUNG VON CHININSALZEN AN ALUMINIUMOXYD-SÄULEN

Versuch Nr.	Säule von 4.0 g Al_2O_3 Woelm Akt. Stufe 1	1 mmol. (= 324 mg) Chininbase gelöst mit	In der Lösung vorliegendes Salz	Lösungsmittel Aceton Vol. %	Erforderliche ml 0.1 N Säure zur Neutralisation des Eluates	Im Eluat enthaltene mmol. Chininbase
1	basisch	10 ml 0.1 N HCl	Chinin·HCl	80	5.23	0.52
2	basisch	20 ml 0.1 N H_2SO_4	Chinin· H_2SO_4	80	9.40	0.94
3	basisch	20 ml 0.1 N HCl	Chinin·2HCl	80	3.18	0.32
4	basisch	10 ml 0.1 N HCl	Chinin·HCl	90	5.40	0.54
5	neutral	10 ml 0.1 N HCl	Chinin·HCl	80	3.78	0.38
6	neutral	20 ml 0.1 N H_2SO_4	Chinin· H_2SO_4	80	8.09	0.81
7	neutral	20 ml 0.1 N HCl	Chinin·2HCl	80	1.88	0.19
8	neutral	10 ml 0.1 N HCl	Chinin·HCl	90	4.42	0.44

4.0 g Aluminiumoxyd "Woelm basisch" setzten aus 1 mmol. Chinin·HCl in acetonischer Lösung 0.52 mval. Base in Freiheit (Versuch 1). Die gleiche Menge Adsorbens machte hingegen aus 1 mmol. Chinin· H_2SO_4 0.94 mval. Base frei, also etwa 80 % mehr (Versuch 2). Dieses Ergebnis war überraschend. Wir hatten erwartet, dass weniger Base in Freiheit gesetzt würde als beim Chlorid; Chinin· H_2SO_4 kann ja die doppelte Menge Protonen an den Austauschere abgeben als die gleich molare Menge Chinin·HCl. Versuch 3 zeigt auf der anderen Seite, dass 4.0 g Aluminiumoxyd aus 1 mmol. Chinin·2HCl tatsächlich eine geringere Menge Alkaloidbase in Freiheit setzt, und zwar nur 60 % der beim Chinin·HCl gefundenen Menge.

Ähnliche Verhältnisse wurden bei Säulen von Aluminiumoxyd "Woelm neutral" gefunden. Auch hier verhalten sich die Mengen der durch die gleiche Menge Adsorbens freigesetzten Alkaloidbase beim Chinin·HCl, Chinin· H_2SO_4 und Chinin·2HCl etwa wie 1:2:0.5. Schliesslich lehren die Versuche 4 und 8, dass die Durchbruchbelastung der beiden untersuchten Aluminiumoxyde gegenüber Chinin·HCl bei Verwendung von 90 %igem Aceton als Lösungsmittel etwas höher liegen als bei 80 %igem Aceton, dass aber grundsätzliche Unterschiede nicht bestehen.

Die in Tabelle I wiedergegebenen Befunde zeigen somit, dass die Spaltungskapazität der Aluminiumoxyde Alkaloidsalzen gegenüber im hohen Masse von der Natur des jeweiligen Anions abhängig sind. Das Bindungsvermögen der Aluminiumoxyde für verschiedene Anionen ist verschieden gross. Es entsprechen unter den gewählten, übereinstimmenden Versuchsbedingungen 4.0 g Aluminiumoxyd "Woelm basisch" 0.94 mmol. Schwefelsäure bzw. 0.52 mmol. Chlorwasserstoff und 4.0 g Aluminiumoxyd "Woelm neutral" 0.81 mmol. Schwefelsäure bzw. 0.38 mmol. Chlorwasserstoff.

Wir haben daraufhin das Verhalten der Lösungen einiger anorganischer und

organischer Säuren in 90 %igem Aceton gegenüber den beiden Aluminiumoxyden untersucht. Das Neutralisationsvermögen der Oxyde ist freien Säuren gegenüber grösser, als wenn diese in Form von Alkaloidsalzen vorliegen. Man erkennt dies, wenn man eine Säule von Aluminiumoxyd "Woelm neutral" zunächst mit der die Spaltungskapazität überschreitenden Menge von 1 mmol. Chininhydrochlorid in 90 %igem Aceton behandelt, mit dem gleichen Lösungsmittel wäscht und anschliessend eine Lösung von Salzsäure in 90 %igem Aceton aufgibt; ausser den aus dem Chininsalz stammenden 0.4 mmol. Chlorwasserstoff werden sodann weitere 3.1 mmol. von der Säule neutralisiert. Sehr unterschiedlich ist auch hier wieder das Verhalten der Aluminiumoxyde verschiedenen Säuren gegenüber. Unter Berücksichtigung der bisherigen Befunde gingen wir, um vergleichen zu können, von gleichen Molaritäten aus und brachten jeweils Gemische von 10 ml 0.5 mol. Säure und 90 ml Aceton auf Säulen von 4.0 g Aluminiumoxyd. Wieder wurden Mengen verwandt, die über der Durchbruchbelastung der Säulen lagen. Die erhaltenen Eluate wurden zunächst qualitativ auf die jeweils interessierenden Ionen geprüft und anschliessend die wünschenswerten quantitativen Bestimmungen durchgeführt. In Tabelle II sind die wichtigsten Ergebnisse gegenübergestellt. Vergleicht man zunächst die einbasischen Säuren, so erkennt man, dass die Säurestärke für das Ausmass der Fixierung

TABELLE II
BINDUNG FREIER SÄUREN AN ALUMINIUMOXYD-SÄULEN

Versuch Nr.	Säule 4.0 g	Aufgegeben in 100 ml 90 Vcl. % Aceton gelöst 5 mmol.	Kationen				Anionen				
			Zur Neutralisation des Filtrats erforderlich 0.1 N NaOH		Durch die Säule neutralisierte Säure ^a		Sonstige Kationen i. Filtrat		Art	Im filtrat gefunden mval.	Auf der Säule geblieben mval. ^a
			Indikator	ml	mmol.	mval.	Art	mval.			
1	Aluminiumoxyd "Woelm basisch"	HClO ₄	Dimethylgelb	29.6	2.04	2.04	Al 0.83 ^b	ClO ₄	3.89 ^c	1.11	
			Methylrot	36.8			Na 0.10 ^a				
2		HCl	Dimethylgelb	15.0	3.50	3.50	Al 1.20 ^b	Cl	3.10 ^d	1.90	
			Methylrot	27.0			Na 0.40 ^a				
3		H ₂ SO ₄	Methylrot	32.2	3.39	6.78	} Al, Na nicht nachweis- bar	SO ₄	3.22 ^e	6.78	
4		(COOH) ₂	Phenolphthalein	61.6	1.92	3.84		(COO) ₂	6.16 ^f	3.84	
5	H ₂ PO ₄	Phenolphthalein	34.2	3.29	9.87	PO ₄		5.16 ^g	9.84		
6	CH ₃ COOH	Phenolphthalein	37.7	1.23	1.23	CH ₃ COO		3.77 ^a	1.23		
7	Aluminiumoxyd "Woelm neutral"	HClO ₄	Dimethylgelb	30.4	1.96	1.96	Al 1.01 ^b	ClO ₄	4.20 ^c	0.80	
			Methylrot	39.8			Ca 0.30 ^b				
8		HCl	Dimethylgelb	14.5	3.55	3.55	Al 1.20 ^b	Cl	3.30 ^d	1.70	
			Methylrot	27.0			Ca 0.50 ^b				
9		H ₂ SO ₄	Methylrot	44.0	2.80	5.60	} Al, Ca nicht nachweis- bar	SO ₄	4.40 ^e	5.60	
10		(COOH) ₂	Phenolphthalein	65.6	1.72	3.44		(COO) ₂	6.56 ^f	3.44	
11	H ₂ PO ₄	Phenolphthalein	38.8	3.06	9.18	PO ₄		5.88 ^g	9.12		
12	CH ₃ COOH	Phenolphthalein	41.3	0.87	0.87	CH ₃ COO		4.13 ^a	0.87		

^a Werte nicht experimentell bestimmt, sondern aus der Differenz berechnet.

^b Komplexometrisch.

^c Als Nitron-perchlorat.

^d Argentometrisch.

^e Als BaSO₄.

^f Permanganometrisch.

^g Als P₂O₅ · 24MoO₃.

nicht entscheidend zu sein scheint. Die Mengen der von 4.0 g Aluminiumoxyd "Woelm basisch" neutralisierten Protonen betragen bei Perchlorsäure 2.0 mmol., bei Chlorwasserstoff 3.5 mmol. und bei Essigsäure 1.2 mmol.; bei Aluminiumoxyd "Woelm neutral" sind die entsprechenden Zahlen 2.0, 3.6 und 0.9 mmol. Vielleicht ist zur Deutung dieser Befunde die räumliche Ausdehnung der Anionen heranzuziehen, über die Aussagen aber schwierig sind, weil sich der Austausch in Aceton-Wasser-Gemischen abspielt, wo über die Umhüllung der Ionen mit Lösungsmittelmolekeln kaum etwas bekannt ist; erschwerend tritt hinzu, worauf HAYEK⁴ hingewiesen hat, dass bei der Verwendung von Lösungsmittelgemischen die Oberfläche des Adsorbens von einer Molekelschicht bedeckt sein kann, die nicht der Zusammensetzung des homogenen Lösungsmittel entspricht. Von Bedeutung ist in unserem Zusammenhang aber vor allem, dass die Mengen der von beiden Aluminiumoxyden fixierten mehrbasischen Säuren etwa gleich gross, zum Teil aber auch grösser sind als bei den einbasischen Säuren. 4.0 g Aluminiumoxyd "Woelm basisch" neutralisieren 3.4 mmol. Schwefelsäure, 1.9 mmol. Oxalsäure und 3.3 mmol. Phosphorsäure. Aluminiumoxyd "Woelm neutral" hat meist ein etwas geringeres Neutralisationsvermögen als das basische Präparat, im übrigen sind die Unterschiede bei den einzelnen Säuren aber weitgehend analog.

Die in Tabelle II wiedergegebenen Befunde weisen somit gleichfalls daraufhin, dass dem Anion eine sehr wesentliche Rolle im Hinblick auf die Austauschkapazität der Aluminiumoxyde zukommt. Noch deutlicher wird dies, wenn man an Stelle der Millimole neutralisierter Säure die Millivale betrachtet oder wenn man die Menge der auf der Säule verbliebenen Anionen ermittelt. Die Annahme wird nahegelegt, dass die Anionen mehrbasischer Säuren nur monovalent an das Aluminiumoxyd gebunden werden. Im Sinne von D'ANS, HEINRICH UND JÄNCHEN⁵ besteht bei der Bindung eines zweiwertigen Anions auf dem Austauscher die Möglichkeit, dass entweder die zweite Wertigkeit als Ion freibleibt, oder dass sie—falls es die räumlichen Verhältnisse zulassen—gleichfalls vom Aluminiumoxyd neutralisiert wird. Experimentell zeigten diese Autoren, dass verdünnte Salzsäure eine grössere Menge Aluminiumoxyd verbraucht als die äquivalente Menge verdünnter Schwefelsäure, damit die Anschlammung in beiden Fällen das gleiche pH zeigt; sie zogen daraus den Schluss, dass von den beiden Wasserstoffen der Schwefelsäure nur eins von dem Austauscher gebunden wird. Die maximale Kapazität von Aluminiumoxyd gegenüber verschiedenen Anionen haben auch NYDAHL UND GUSTAFSSON⁶ untersucht; ein Vergleich mit unseren Befunden ist wegen der durch andere Fragestellung ganz verschiedenen Versuchsanordnung aber nicht möglich.

Wenn mehrbasische Säuren nur monovalent an das Aluminiumoxyd gebunden werden, so sollten die entstehenden Oberflächenverbindungen den Charakter von Säuren haben. Der Nachweis dafür liess sich tatsächlich erbringen. Wenn wir eine Aluminiumoxyd-Säule zunächst mit der Lösung einer mehrbasischen Säure, z.B. Schwefelsäure oder Phosphorsäure in 90 %igem Aceton behandelten, so liess sich die auf der Säule fixierte Säure mit wasserfreiem Aceton nicht herunterwaschen. Gaben wir aber anschliessend eine Lösung von Lithiumchlorid in wasserfreiem Aceton auf,

so wurden die Protonen der Oberflächenverbindung durch Lithiumionen verdrängt und wir fanden in Eluat äquivalente Mengen Hydroxoniumionen und Chlorionen. Diese Elution verlief zwar relativ langsam, sie lehrte jedoch, dass es grundsätzlich möglich ist, Aluminiumoxyd durch Behandeln mit mehrbasischen Säuren in einen Kationenaustauscher zu verwandeln, der so stark sauer ist, dass Alkali-ionen in acetonischer Lösung gegen Hydroxoniumionen ausgetauscht werden.

Die Annahme, dass mehrbasische Säuren nur monovalent vom Aluminiumoxyd gebunden werden, ist für die Deutung der experimentellen Befunde allerdings nicht ausreichend, denn sonst sollten in allen Fällen äquimolare Mengen der Säuren neutralisiert werden. Auch hier sind also noch spezifische Beziehungen zwischen Adsorbens und Anion zu berücksichtigen, wie solche auch bei den einwertigen Anionen ganz deutlich sind. SCHWAB UND DATTLER⁷ sowie KUBLI⁸ haben für die Anionenadsorption des Aluminiumoxyds eine Reihe aufgestellt und ein der Löslichkeit der entsprechenden basischen Aluminiumsalze paralleles Verhalten gefunden. Dass unsere Ergebnisse eine teilweise abweichende Reihenfolge ergeben, scheint nicht verwunderlich, da wir nicht mit Wasser, sondern mit 90 %igem Aceton als Lösungsmittel arbeiteten. Für die Tatsache, dass Aluminiumoxyd verschiedenen Anionen gegenüber ein unterschiedliches Austauschvermögen zeigt, sind möglicherweise räumliche Gründe massgebend. Genauere Aussagen sind wegen der unbekanntenen Oberflächengestaltung des Adsorbens nicht möglich. Unterschiedlich ist aber nicht nur der Flächenbedarf der Anionen sondern auch der der Kationen, wie dies aus dem verschiedenen Neutralisationsvermögen des Aluminiumoxyds gegenüber Hydroxoniumionen und Chininiumionen zu erkennen ist. Die Austauschvorgänge sind also durch eine gewisse Selektivität gekennzeichnet in Abhängigkeit von der Grösse und zusätzlich der Ladung der beteiligten Ionen. Dass bei Austauschvorgängen an Aluminiumoxyd Tartrat-, Oxalat- und Phosphationen besonders festgehalten werden, ist ausser von SCHWAB UND DATTLER⁷ und KUBLI⁸ auch von SINHA UND CHOUDHURY⁹, von THIES¹⁰ sowie von GRASSHOF¹¹ gezeigt und durch die Entstehung von Oberflächenverbindungen erklärt worden.

Zu Tabelle I

EXPERIMENTELLES

Das abgewogene Aluminiumoxyd wurde mit Hilfe von 50 ml wasserhaltigen Acetons —der Gehalt in Vol. % ist in der Tabelle jeweils angegeben— in ein mit einer G3-Filterplatte versehenes Chromatographierrohr eingeschlämmt und völlig abtropfen lassen. Anschliessend wurden 100 ml Chininsalzlösung der jeweils angegebenen Konzentration auf die Säule gegeben. Nach erfolgtem Durchlauf wurde portionsweise mit etwa 50 ml Lösungsmittel-gemisch nachgewaschen* und anschliessend auf dem Wasserbad vorsichtig abgedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 2 Vol. Methanol und 1 Vol. Wasser gelöst und die freie Base potentiometrisch titriert bis zum Äquivalenzpunkt des neutralen Chininsalzes.

* Diese Menge Lösungsmittel war in allen Fällen ausreichend. Es wurde stets anschliessend weiteres Lösungsmittel aufgegeben und festgestellt, dass dann im ablaufenden Filtrat keine nichtflüchtigen Stoffe mehr enthalten waren.

Zu Tabelle II

In der zuvor beschriebenen Weise wurden zunächst 4.0 g Aluminiumoxyd mit Hilfe von 50 ml 90 Vol. % Aceton in ein mit G3-Filterplatte versehenes Rohr eingeschlämmt und völlig abtropfen gelassen. Auf diese Säule wurde jeweils ein Gemisch von 10 ml 0.5 M Säure und 90 ml Aceton, also eine 0.05 M Säure in 90 %igem Aceton, gegeben und wieder jeweils völlig abtropfen gelassen. In keinem Fall wurde mit Lösungsmittel nachgewaschen, da hierdurch die Reproduzierbarkeit verschlechtert wird. Das Eluat wurde beim Vorliegen nichtflüchtiger Säuren auf dem Wasserbad vorsichtig vom Aceton befreit und anschliessend alkalimetrisch titriert; bei flüchtigen Säuren wurde hingegen nach dem Verdünnen mit Wasser zunächst alkalimetrisch titriert und erst dann zur Entfernung des Acetons eingeengt. Die hinterbleibenden wässrigen Lösungen wurden mit Wasser zu 200 ml aufgefüllt und in aliquoten Teilen dieser Lösung die jeweils interessierenden Ionen nachgewiesen bzw. quantitativ bestimmt.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhalten acetonischer Lösungen von freien Säuren oder ihren Alkaloidsalzen an Aluminiumoxyd-Säulen lässt sich verstehen unter der Annahme, dass

- (1) verschiedene Ionen in unterschiedlichen Ausmass die Oberfläche des Austauschers beanspruchen,
- (2) mehrbasische Säuren monovalent am Aluminiumoxyd gebunden werden.

Mit Schwefelsäure sauer formierte Aluminiumoxyd-Säulen vermögen Alkali-kationen in acetonischer Lösung gegen Hydroxoniumionen auszutauschen.

SUMMARY

The behaviour of acetone solutions of free acids or their alkaloid salts on aluminium oxide columns can be explained by assuming that:

- (1) different ions occupy the surface of the exchanger to a different extent,
- (2) polybasic acids are bound to aluminium oxide with only one valency.

Acid aluminium oxide columns that have been prepared with sulphuric acid can exchange alkali cations in acetone solution for hydroxonium ions.

LITERATUR

- ¹ F. REIMERS, K. R. GOTTLIEB UND V. A. CHRISTENSEN, *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 20 (1947) 99; H. BÖHME UND H. LAMPE, *Arch. Pharm.*, 284 (1951) 227; *Woelun-Mitteilungen*, A1. 7 (1958).
- ² H. BÖHME UND H. HOCKE, *Arch. Pharm.*, 292 (1959) 467; 293 (1960) 342.
- ³ H. BÖHME UND H. LAMPE, *Arch. Pharm.*, 285 (1952) 175.
- ⁴ E. HAYEK, *J. Chromatog.*, 2 (1959) 334.
- ⁵ J. D'ANS, G. HEINRICH UND D. JÄNCHEN, *Chem. Ztg.*, 79 (1955) 605.
- ⁶ F. NYDAHL UND L. A. GUSTAFSSON, *Acta Chem. Scand.*, 7 (1953) 143.
- ⁷ G. M. SCHWAB UND G. DATTLER, *Angew. Chem.*, 50 (1937) 691.
- ⁸ H. KUBLI, *Helv. Chim. Acta*, 30 (1947) 453.
- ⁹ P. R. SINHA UND A. K. CHOUDEURY, *J. Indian Chem. Soc.*, 31 (1954) 211; *C.A.*, 48 (1954) 13340.
- ¹⁰ H. THIES, *Mitt. deut. pharm. Ges.*, 27 (1957) 121.
- ¹¹ H. GRASSHOF, *J. Chromatog.*, 3 (1950) 285.