

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

Nachweis und quantitative Erfassung cyklischer Aldehyde mit 4-Aminoantipyrin

Von

O. Manns und S. Pfeifer

Mit 20 Abbildungen

(Eingegangen am 19. Dezember 1957)

4-Aminoantipyrin reagiert mit Aldehyden unter Bildung sogenannter Schiffseher Basen, die sich teilweise durch Schwerlöslichkeit in Wasser oder Wasser-Alkohol-Mischungen auszeichnen. So stellten *Knorr* und *Stolz*¹ zur Charakterisierung dieser Verbindung eine Reihe von Reaktionsprodukten mit Aldehyden her. Bei präparativen Arbeiten mit 4-Aminoantipyrin wurde nun beobachtet, daß es sich gegenüber aliphatischen und cyklischen Aldehyden ganz allgemein durch ein unterschiedliches Reaktionsvermögen auszeichnet. Während aliphatische Aldehyde lediglich aus konz. Lösungen als Schiffsehe Basen abgeschieden werden, bilden cyklische Aldehyde bereits aus erheblichen Verdünnungen gut kristallisierende Reaktionsprodukte mit scharfem Schmelzpunkt. Dadurch ist die Möglichkeit der Unterscheidung cyklischer und aliphatischer Aldehyde gegeben. Dies erscheint besonders deshalb von Interesse, weil die Mehrzahl der gebräuchlichen Aldehydeagenzien (Hydrazin, Phenylhydrazin, Nitrophenylhydrazin, Semicarbazid usw.) sowohl aliphatische als auch cyklische Aldehyde aus verd. Lösungen abzuscheiden vermag. Darüber hinaus können die Kondensationsprodukte mit 4-Aminoantipyrin nach der Abtrennung leicht über die Aminoantipyrinkomponente einer quantitativen photometrischen Bestimmung zugänglich gemacht werden. 4-Aminoantipyrin reagiert nämlich mit Phenolen in alkalischer Lösung in Gegenwart eines Oxydationsmittels unter Bildung von Indophenolen, wie *Emerson*² zeigen konnte.

Daher wurde eine Anzahl von Kondensationsprodukten des 4-Aminoantipyrins mit carbo- und heterocyklischen Aldehyden hinsichtlich ihrer Löslichkeit in Wasser oder Wasser-Alkohol-Mischungen sowie ihrer Kristall-

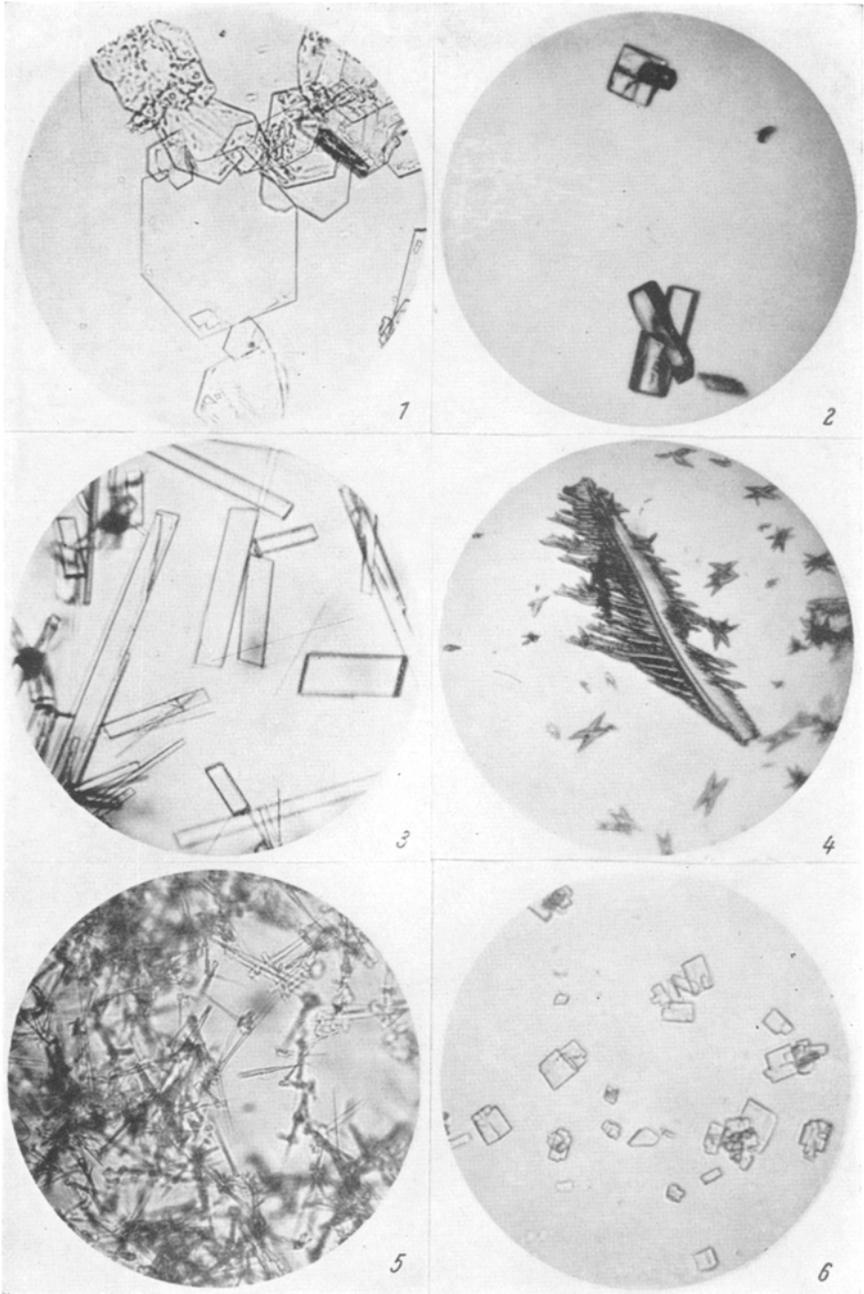


Abb. 1—6: Abb. 1. Benzaldehyd ca. 200 × ; Abb. 2. Salizylaldehyd ca. 120 × ; Abb. 3. p-Hydroxybenzaldehyd ca. 200 × ; Abb. 4. o-Nitrobenzaldehyd ca. 70 × ; Abb. 5. m-Nitrobenzaldehyd ca. 200 × ; Abb. 6. p-Nitrobenzaldehyd ca. 300 ×

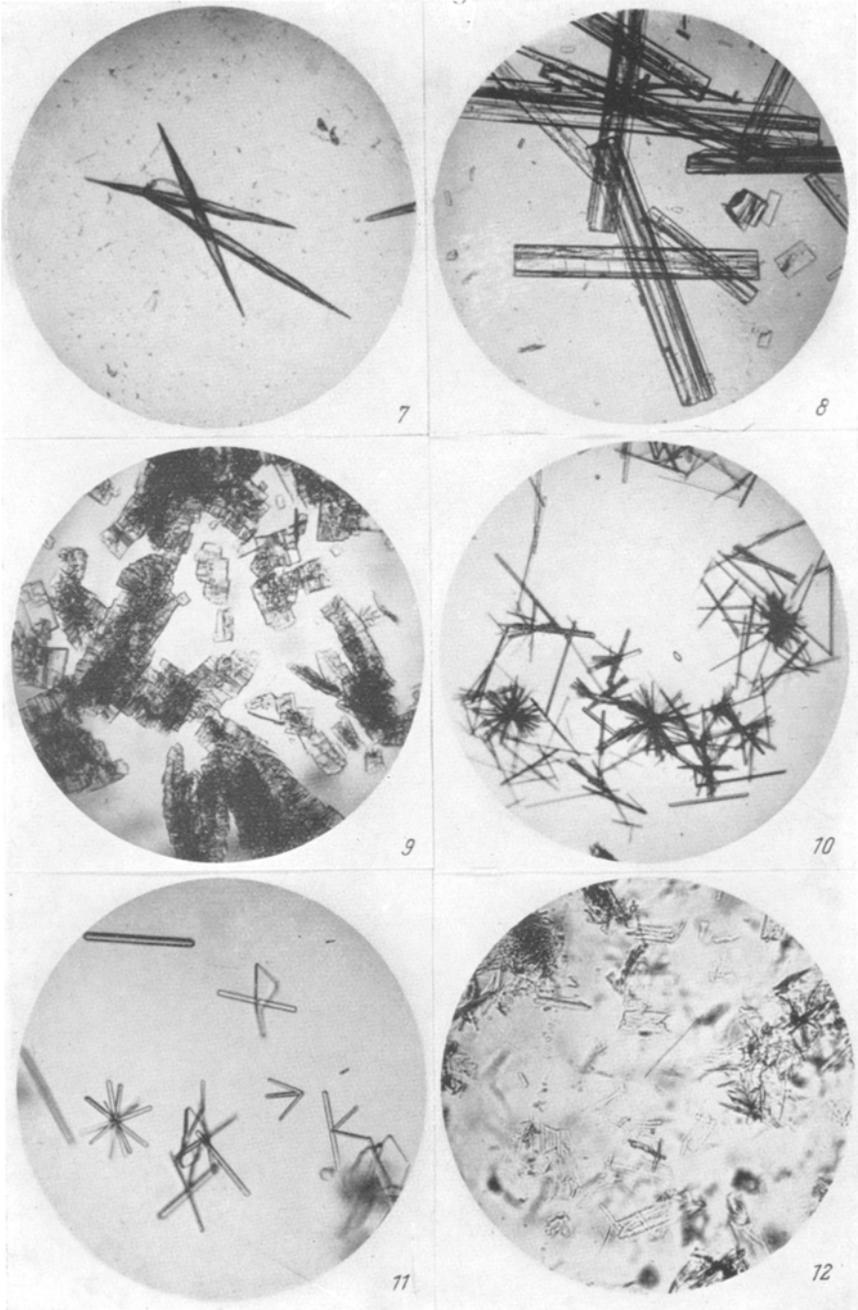


Abb. 7—12: Abb. 7. Dimethylaminobenzaldehyd ca. 150×; Abb. 8. Anisaldehyd ca. 70×; Abb. 9. Piperonal ca. 70×; Abb. 10. Vanillin ca. 70×; Abb. 11. Furfural ca. 300×; Abb. 12. o-Phthaldialdehyd ca. 100×

form und ihres Schmelzpunktes überprüft. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Empfindlichkeit der Reaktion in etwa derjenigen mit Phenylhydrazin und Semicarbazid entspricht.

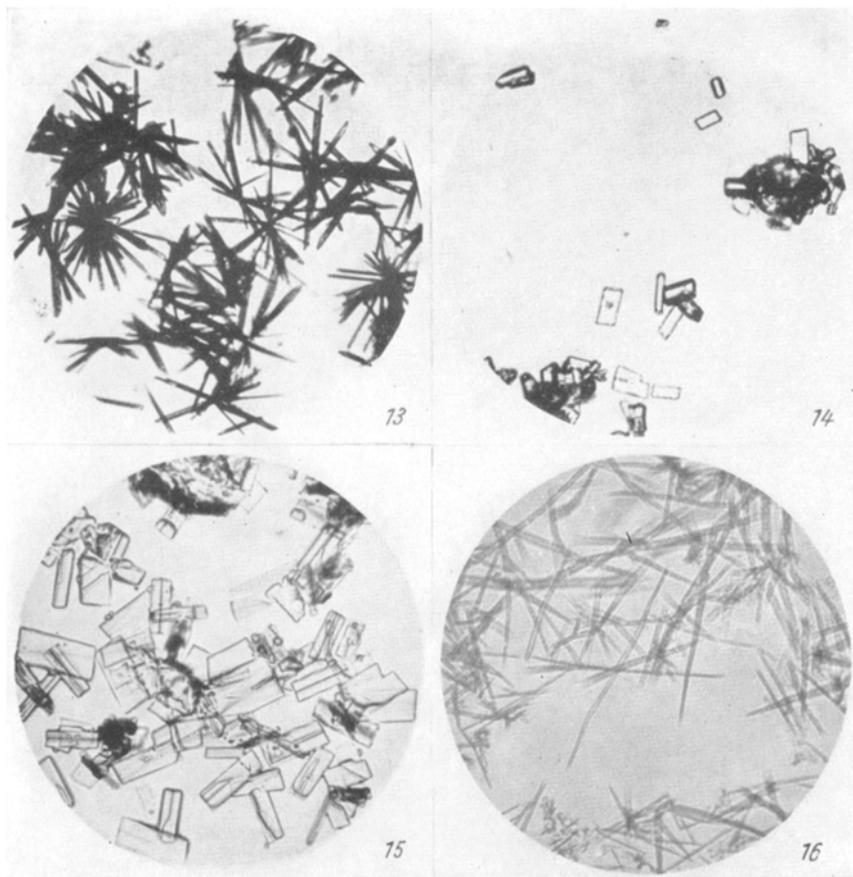


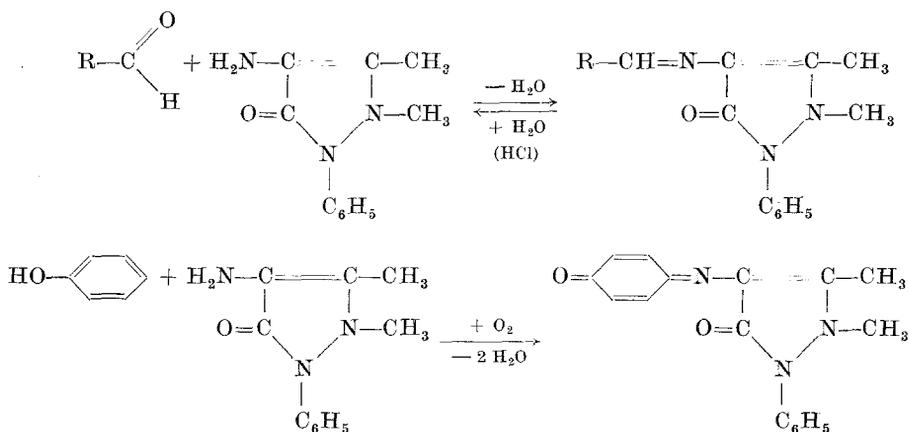
Abb. 13—16: Abb. 13. Pyridin-2-aldehyd ca. 50 \times ; Abb. 14. Pyridin-3-aldehyd ca. 200 \times ;
Abb. 15. Pyridin-4-aldehyd ca. 200 \times ; Abb. 16. 2,6-Pyridindialdehyd ca. 200 \times

Die entstehenden Niederschläge weisen im allgemeinen charakteristische Kristallformen auf und kristallisieren mitunter besser als Hydrazone und Semicarbazone. Sie besitzen schließlich scharfe Schmelzpunkte. *o*-Phthaldialdehyd und 2,6-Pyridin-dialdehyd reagierten jeweils nur mit einer Aldehydgruppe unter den Bedingungen der angegebenen Arbeitsweise. Zahlreiche überprüfte aliphatische Aldehyde und cyclische Verbindungen mit Aldehydgruppen in der Seitenkette (z. B. Zimtaldehyd)

lassen sich dagegen erst aus mehrhundertfacher Konzentration durch 4-Aminoantipyrin zur Abscheidung bringen.

Ebensowenig werden Fällungen mit Ketonen, sowohl cyclischen als auch aliphatischen, erhalten (untersucht wurden unter anderem Aceton, Benzophenon, Benzil, Methylhexylketon, Tetramethyl-4,4'-diaminophenon). Es sei noch erwähnt, daß sich die Abscheidung schwierig zu reinigender Aldehyde mit 4-Aminoantipyrin bei präparativen Arbeiten bestens bewährt hat.

Die quantitative Erfassung cyclischer Aldehyde beruht, wie schon erwähnt, auf deren Abscheidung mit 4-Aminoantipyrin und dessen nachfolgender photometrischer Bestimmung. Hierzu wird das Kondensationsprodukt mit Salzsäure in die Komponenten zerlegt und der Anteil des 4-Aminoantipyrins nach einer kürzlich publizierten Vorschrift³ erfaßt.



Experimenteller Teil

Mikrochemischer Nachweis cyclischer Aldehyde

Zum Nachweis der in Tabelle 1 angeführten Aldehyde bewährte sich nachstehende Arbeitsvorschrift.

Etwa 1 ml einer neutralen Lösung eines zu untersuchenden Aldehyds in Wasser oder 50%igem Äthanol (je nach Löslichkeit des Aldehyds), die entsprechend der Grenzkonzentration Mengen von 0,05 bis 0,5 mg Aldehyd enthalten soll, wird mit etwa 1 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von 4-Aminoantipyrin versetzt. Die kristallinen Kondensationsprodukte scheiden sich im allgemeinen nach wenigen Minuten ab. Bei einigen Aldehyden empfiehlt es sich, die Kristallisation durch Reiben mit dem Glasstab an der Reagensglaswand anzuregen. Der Niederschlag wird unter dem Mikroskop untersucht (Abb. 1 bis 19). Zur weiteren Charak-

terisierung stellt man sich eine etwas größere Menge des Kondensationsproduktes her, kristallisiert dieses aus Alkohol um und bestimmt den Schmelzpunkt (vgl. Tabelle 1). Bei Ausführung als Mikroreaktion auf dem Objektträger können in den meisten Fällen noch wenige μg Aldehyd nachgewiesen werden.

Quantitative Erfassung cyclischer Aldehyde

Mit nachfolgender Vorschrift ließen sich eine Anzahl cyclischer Aldehyde im Halbmikromaßstab bestimmen.

2 ml einer Lösung des zu untersuchenden Aldehyds (nicht weniger als in Tabelle I angegeben) in Wasser oder 50%igem Äthanol werden in einem Reagensglas mit 1 ml einer 5%igen wäßrigen Lösung von 4-Aminoantipyrin versetzt und etwa 3 Stunden lang verschlossen stehen gelassen. Nach dieser Zeit sammelt man das auskristallisierte Kondensationsprodukt auf einem Glasfildertiegel G 3 und wäscht portionsweise mit 20 ml dest. Wasser nach. Anschließend wird die Vorlage ausgewechselt, der Niederschlag in 10 ml siedend heißer n Salzsäure gelöst, der Fildertiegel mit etwa 20 ml Wasser nachge-

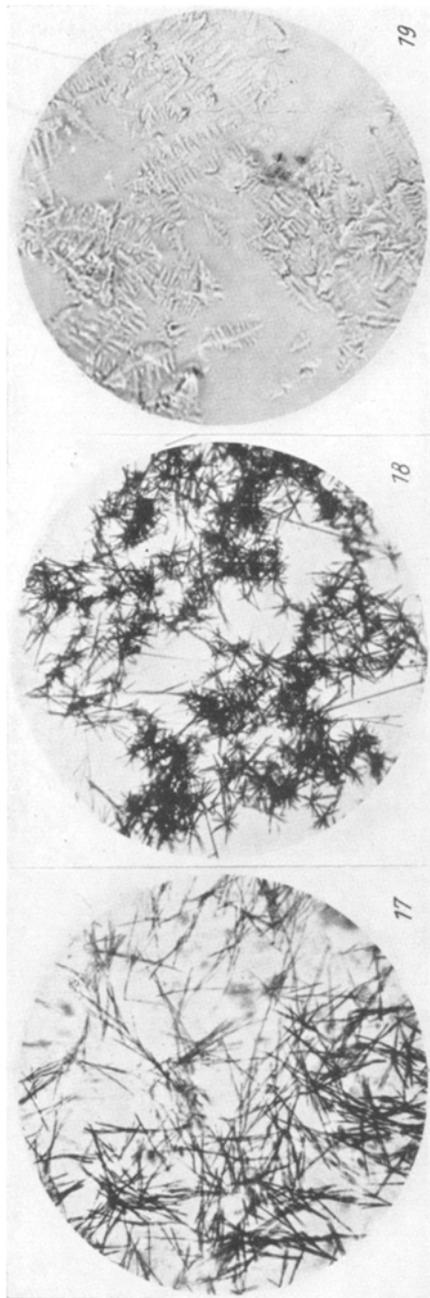


Abb. 17—19. Abb. 17. 6-Methyl-pyridin-2-aldehyd ca. 50 \times ; Abb. 18. Chinolin-2-aldehyd ca. 50 \times ; Abb. 19. Chinolin-4-aldehyd ca. 200 \times

waschen und die gesamte Lösung unter Nachwaschen der Vorlage mit Wasser in einen 100-ml-Meßkolben übergeführt. Sodann versetzt man

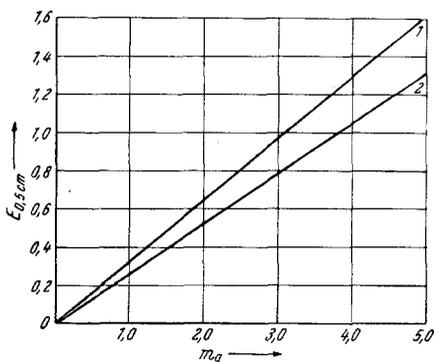


Abb. 20. Eichkurven für Benzaldehyd (1) und Vanillin (2) (500 nm; 0,5-Küvetten)

die Lösung mit 10 ml n Natronlauge und füllt nach Zusatz von 30 ml $\frac{1}{15}$ -m Dinatriumphosphatlösung mit Wasser bis zur Marke auf. 5 ml dieser Lösung werden schließlich mit 3 ml Aceton und je 1 ml 1%iger Phenollösung und 10%iger Kaliumhexacyanoferrat (III)-Lösung versetzt. Die Farbintensität wird nach 5 Minuten gegen eine in gleicher Weise bereitete Blindprobe mittels eines geeigneten Photometers gemessen (500 nm, 1- oder 0,5-cm-Küvette).

Tabelle 1. Grenzkonzentrationen und Schmelzpunkte von Kondensationsprodukten verschiedener cyclischer Aldehyde mit 4-Aminoantipyrin*

Aldehyd	Grenzkonzentration	Schmelzpunkt	Mindestmenge für quantitative Erfassung (mg)
Benzaldehyd	1: 10000	174°	1
o-Hydroxybenzaldehyd (Salicylaldehyd)	3: 10000	198°	
p-Hydroxybenzaldehyd	1: 10000	227°	1
o-Nitrobenzaldehyd	1: 10000	212°	1
m-Nitrobenzaldehyd	5: 100000	216°	0,5
p-Nitrobenzaldehyd	5: 100000	252°	0,5
Dimethylaminobenzaldehyd	1: 10000	217°	1,0
Anisaldehyd	2: 10000	166—167,5°	
Piperonal	1: 10000	234°	2
Vanillin	8: 100000	217° (Zers.)	1
Furfurol	7: 100000	210°	1
o-Phthaldialdehyd	3: 10000	171°	
Pyridin-2-aldehyd	4: 10000†	163°	
Pyridin-3-aldehyd	8: 100000†	203°	2
Pyridin-4-aldehyd	5: 10000	238°	2
2,6-Pyridindialdehyd	1: 10000	212°	0,5
6-Methyl-pyridin-2-aldehyd	1: 10000†	168,5°	
Chinolin-2-aldehyd	3: 10000	221°	2
Chinolin-4-aldehyd	3: 100000	269°	1

* Der Firma Dr. F. Raschig GmbH., Ludwigshafen a. Rhein, wird auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Pyridin- und Chinolin-aldehyde gedankt.

† Wäßrige Lösung.

Die in Tabelle 1 ohne Erfassungsgrenze angegebenen Aldehyde lassen sich erst in stärker konz. Lösungen einer quantitativen Bestimmung zuführen.

Fräulein *I. Neupert* wird auch an dieser Stelle für ihre stets zuverlässige Mitarbeit gedankt.

Zusammenfassung

Zahlreiche cyclische Aldehyde lassen sich mit Hilfe von 4-Aminoantipyrin aus erheblich verd. Lösungen als Schiff'sche Basen abscheiden. Eine Arbeitsvorschrift zur mikrochemischen Identifizierung dieser Aldehyde wird gegeben. Gleichzeitig erfolgt die Beschreibung einer Methode zur quantitativen photometrischen Bestimmung der Aldehyde über die Aminoantipyrinkomponente im Halbmikromaßstab.

Summary

Many cyclic aldehydes can be precipitated from rather dilute solutions as Schiff bases with the aid of 4-amino-antipyrine. A procedure for the microchemical identification of these aldehydes is given. There is also provided at the same time a description of a method, on the semimicro scale, for the quantitative determination of the aldehydes via the aminoantipyrine components.

Résumé

Il est possible de séparer de nombreux aldéhydes cycliques de solutions très diluées sous forme de bases de Schiff à l'aide de l'amino-4-antipyrine. Description d'un mode opératoire pour l'identification microchimique de cet aldéhyde. L'auteur décrit ensuite une méthode de semimicrodosage quantitatif de l'aldéhyde par photométrie sur le composé de l'amino-antipyrine.

Literatur

- ¹ *L. Knorr* und *F. Stolz*, Ann. Chem. **293**, 58 (1896).
- ² *E. Emerson*, J. Org. Chem. **8**, 417 (1943).
- ³ *S. Pfeifer* und *O. Manns*, Pharmazie **12**, 401 (1957).