

Über die Pregl'sche mikroanalytische Bestimmung von Methylgruppen am Stickstoff.

Von

S. Edlbacher.

Mit einer Abbildung im Text.

(Aus dem physiologischen Institut Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. Januar 1918.)

Im Laufe einer Untersuchung, über welche später berichtet werden soll, habe ich eine Reihe von Erfahrungen über die mikroanalytische Bestimmung von Methylgruppen am Stickstoff, wie sie mein hochverehrter Lehrer F. Pregl in seinem Buche über die quantitative organische Mikroanalyse¹⁾ veröffentlicht hat, gesammelt. Hierbei haben sich bemerkenswerte Gesichtspunkte ergeben, die mich zu folgenden Änderungen des Verfahrens veranlaßt haben.

Prinzip der Methode.

Der Gedanke, der zuerst von Herzig und Meyer²⁾ zu einer analytischen Methode ausgearbeitet wurde, ist der folgende:

Bekanntlich wird durch die Einwirkung von konzentrierter Jodwasserstoffsäure bei höherer Temperatur auf Alkylimidhaltige Verbindungen eine Zersetzung in dem Sinne erreicht, daß das gesamte Alkyl in Form von Jodalkyl abgespalten wird.

Dieses wird nun, nachdem es entsprechend gereinigt worden ist, in alkoholische Silbernitratlösung geleitet, woselbst es sich zu Jodsilber und Alkohol umsetzt. Das gebildete Silberjodid wird abfiltriert und gewogen und es entspricht somit je ein Molekül AgJ einer Alkylgruppe.

¹⁾ Fritz Pregl, «Die quantitative organische Mikroanalyse». Berlin, J. Springer, 1917.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 27, S. 319 (1894); M., Bd. 15, S. 613 (1894); M., Bd. 16, S. 599 (1895); M., Bd. 18, S. 379 (1897).

Das Verfahren von Pregl und Lieb.

Die Übertragung dieses Prinzips auf das mikroanalytische Gebiet durch Pregl und Lieb bedeutete einen großen Fortschritt.

Die beiden Autoren bedienten sich eines kompendiösen Apparatchens, das es gestattet, mit einer Menge von 3—5 Milligramm Substanz zum Resultate zu gelangen.

In einem Kölbchen von etwa 3 ccm Inhalt, das zwei Ansatzröhrchen besitzt, wird die Substanz mit ca. 1,5 ccm Jodwasserstoffsäure vom Volumgewichte 1,7 und etwas Jodammonium (etwa die 20fache Menge der angewandten Substanz) erhitzt. Dieses Erhitzen geschieht nicht, wie es Herzig und Meyer vornahmen, durch ein Bad von Eisenfeile, sondern durch ein Vaselinebad. Das gebildete Jodalkyl steigt nun durch ein Ansatzrohr empor, passiert zunächst zwei kugelige Erweiterungen, die zur Aufnahme des abdestillierten Jodwasserstoffes dienen, gelangt dann in ein kleines Waschgefäß mit einer Suspension von rotem Phosphor in Wasser und wird schließlich durch ein absteigendes Einleitungsrohr in eine 4%ige alkoholische Silbernitratlösung geleitet, die sich in einem Reagierglas mit kugelförmiger Erweiterung befindet.

Hier scheidet sich zunächst eine Halogensilberdoppelverbindung aus. Nach beendigtem Erhitzen wird diese durch Zusatz von 5—10 Tropfen konz. Salpetersäure und kurzes Aufkochen zersetzt und das gebildete Jodsilber nach der eleganten Preglschen Saugmethode in ein Filterröhrchen gebracht; dieses bei 125° getrocknet und gewogen.

Schwierigkeiten dieses Verfahrens.

Sei es, daß es durch den gegenwärtigen Kriegszustand nicht möglich ist, vollkommen einwandfreies Glas zur Herstellung des Apparates zu verwenden, sei es, daß die im hiesigen Institute benützten Apparate nicht der bewährten Meisterhand Pregls entstammten, kurz, es gelang nicht, das Erhitzungskölbchen vor dem Zerspringen zu bewahren. Nach einer Privatmitteilung Pregls kommt es wesentlich auf die Neigung des angesetzten Destillationsröhrchens an, aber auch das sorg-

fältigste Einhalten dieser Vorschrift schützt nicht vor dem Zerspringen, welches meistens schon im Laufe der ersten Destillation eintrat und zwar an der Stelle, wo das Röhrchen an dem Kolben angesetzt ist.

Wie weiter unten ausführlich beschrieben werden soll, gelang es, dieser Schwierigkeit dadurch Herr zu werden, daß das Erhitzen nun in einem Quarzkölbchen vorgenommen wird, das durch einen Schliff mit dem folgenden Teil des Apparates verbunden ist.

Bei Anwendung dieses Quarzgefäßes wird die Verwendung des Vaselinebades überflüssig. Das Kölbchen wird nunmehr in einem Sandbade erhitzt, welches ein weit angenehmeres Arbeiten gestattet, da das überhitzte Vaseline bei Temperaturen um 300° C. äußerst starke Dämpfe entwickelt.

Das gebildete Jodalkyl wird nun, nach der bisherigen Vorschrift, durch den CO_2 -Strom, der durch den Apparat streicht, durch das Waschgefäß geleitet. In diesem befand sich eine Emulsion von rotem Phosphor in Wasser. Dieser Phosphor hat offenbar den Zweck, mitgerissenes Jod zurückzuhalten. Er mußte nach Pregl einem sorgfältigen Reinigungsprozeß unterworfen werden. Aber auch die genaueste Befolgung aller Vorsichtsmaßregeln konnte in der AgNO_3 -Lösung die Bildung von schwarzen Niederschlägen, die irrtümlicherweise auf Entstehung einer Jod-Phosphor-Verbindung zurückgeführt wurden, nicht verhindern. Immer wieder traten bei Blindversuchen erhebliche Mengen dieser schwarzen Verbindung auf, begleitet von weißen und gelben Niederschlägen, die unter Umständen Mengen von 1—2 Milligramm erreichten. Begreiflicherweise wurde dadurch die Brauchbarkeit der ganzen Methode in Frage gestellt.

Ganz anders wird aber das Bild, wenn man in das Waschgefäß eine Lösung von Kadmiumsulfat, wie es bei der Analyse schwefelhaltiger Verbindungen ja Bedingung ist, an Stelle der wässerigen Phosphorsuspension vorschaltet.

Es tritt dann sofort nach beginnendem Sieden des Jodwasserstoffes in der Waschflüssigkeit ein gelber Niederschlag auf, der sich als Kadmiumsulfid erweist, und in der vor-

geschalteten Silberlösung bildet sich nunmehr kein schwarzer, sondern nur mehr ein weißer bis gelber Niederschlag.

Es enthält also die käufliche Jodwasserstoffsäure (E. Merck, Darmstadt), die zu diesen Versuchen diente, relativ große Mengen von Schwefelwasserstoff, welche die Bildung von Schwefelsilber veranlassen.

Verwendet man an Stelle der reinen Kadmiumsulfatlösung eine Suspension von rotem Phosphor in Kadmiumsulfatlösung, so ändert sich an dem Bilde nicht das geringste.

Es bleibt bei den Blindversuchen bei der Bildung von weißen und gelben Niederschlägen in der Silberlösung, welche in so beträchtlichen Mengen entstehen, daß dadurch Fehler bis zu 1—3 Prozenten verursacht werden können. Auch die Anwendung größerer Mengen von Phosphor kann diese Erscheinung nicht verhindern. Sie findet darin ihre Erklärung, daß eine einfache Waschvorlage nicht genügt, um allen entweichenden Jodwasserstoff zurückzuhalten. Verwendet man einen Apparat, der zwei hintereinander befindliche Waschgefäße besitzt, die beide mit einer 5%igen Kadmiumsulfatlösung beschickt sind, so gelingt es im Blindversuche auch bei stundenlangem wiederholtem Abdestillieren der Jodwasserstoffsäure ohne jede Anwendung von Phosphor, die Bildung eines Niederschlages in der Silberlösung hintanzuhalten.

Führt man nun unter Beobachtung dieser neu gewonnenen Gesichtspunkte eine Bestimmung aus, so erhält man immer 1—2 Prozente zu wenig Alkyl. Dies ist nach dem oben Gesagten leicht verständlich: Pregl und Lieb wandten bei ihren Versuchen Jodwasserstoff vom Volumgewichte 1,7 an, und wenn es trotzdem gelingt, mit ihrem Verfahren richtige Werte zu erhalten, so kann das nur auf einer Kompensation durch den unabsorbiert durchgehenden HJ, bezw. durch Bildung von Jodcyan, wie Roser und Howard annehmen, beruhen.¹⁾

Schaltet man aber diese Faktoren aus, so bleibt, wie ich durch eine lange Reihe von Versuchen gefunden habe, die Menge des erhaltenen Alkyls etwa 1—2% hinter der theoretisch zu erwartenden zurück.

¹⁾ Roser u. Howard, Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 19, S. 1596 (1896).

Erst durch Anwendung von konzentrierter Jodwasserstoffsäure vom Volumgewichte 1,95 erhält man richtige Werte und die neue Form des Apparates mit doppelter Waschvorrichtung ergibt auch im blinden Versuche bei Anwendung dieser Säure keine Abscheidung von Niederschlägen, die das Ergebnis der Analyse erhöhen würden.

Das Zersetzen und Absaugen des erhaltenen Niederschlages geschieht dann endlich genau nach der Preglschen Vorschrift.

Das neue Verfahren unterscheidet sich demnach von der Pregl- und Liebschen Form in folgendem:

1. Das Erhitzen wird nicht im Vaselinebad, sondern im Sandbade vorgenommen.

2. Das Erhitzungsgefäß besteht nicht aus Glas, sondern aus Quarz und ist durch einen Schliff und zwei Federklemmen mit dem folgenden Teile des Apparates verbunden.

3. Die Gegenwart von Phosphor ist überflüssig und dieser vermag auch nicht, Abscheidungen von weißer bis gelber Farbe in der vorgeschalteten Silbernitratlösung zu verhindern.

4. Es ist unbedingt notwendig, die Jodwasserstoffsäure auf ihren Schwefelwasserstoffgehalt zu prüfen. Enthält sie diesen, so muß in die beiden Waschvorrichtungen eine 5%ige Lösung von CdSO_4 gefüllt werden.

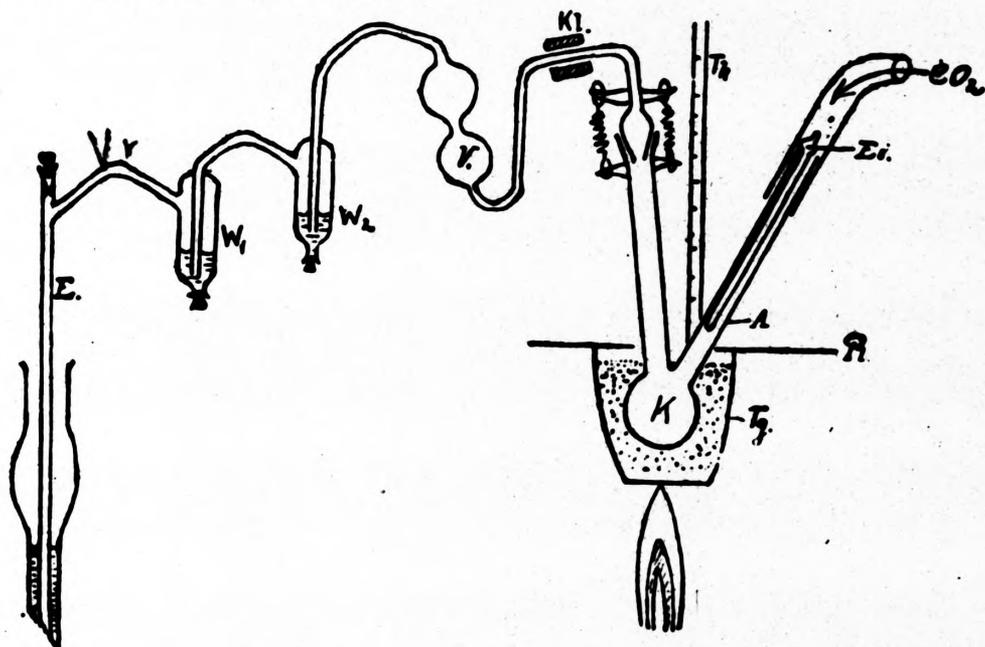
5. Diese Jodwasserstoffsäure darf nicht das Vg. 1,7, sondern muß mindestens eine Dichte von 1,95 besitzen, da sonst die Werte zu niedrig ausfallen.

6. Das einfache Waschgefäß genügt nicht; es müßten zwei Waschvorrichtungen hintereinander geschaltet werden, um bei blinden Versuchen keine Zunahme zu zeigen.

Endlich sei noch auf eine Tatsache hingewiesen, die nicht zu vernachlässigen ist: Bereitet man sich selbst aus Jod und Phosphor frische Jodwasserstoffsäure, so ist diese fast immer mit H_2S verunreinigt, was auf den Schwefelgehalt des zur Verwendung gelangten Phosphors zurückzuführen ist. Bei einer derartig dargestellten Säure, die vollkommen wasserhell ist, genügen nun die beiden vorgeschalteten Waschgefäßchen nicht, um allen beim Erhitzen frei werdenden Schwefelwasserstoff

zurückzuhalten, und es kommt zur Bildung von Silbersulfid. Diesem Übelstande kann man leicht dadurch abhelfen, daß man in je 100 ccm der Säure ungefähr 2—3 g Jod auflöst, sodaß sie dunkelbraun gefärbt ist. Dieses Jod verbraucht dann beim Erhitzen so viel H_2S , daß nur mehr geringe Mengen von diesem übergehen, die dann durch das Kadmiumsulfat vollkommen absorbiert werden.

Was nun die Ausführung der Methode betrifft, so schließt sie sich ganz an die von Pregl und Lieb geschilderte Form an und es ist das diesbezügliche im oben zitierten Originalwerke von Pregl nachzulesen.



Ausführung der Bestimmung.

Das Abwägen der Substanz geschieht genau nach Pregls Methode: «Ein quadratisches Stück Stanniol von etwa 16 mm Seite wird durch Abschneiden der Ecken in die Form eines regelmäßigen Achteckes gebracht und über dem Ende eines Glasstabes von 5 mm Durchmesser, dessen Kanten abgelaufen sind, durch Zusammenrollen zwischen den Fingern und Aufstecken auf das Analysenheft zu einem Näpfschen geformt...»

In dieses gewogene Hütchen bringt man mit einer Messerspitze 3—6 mg Substanz und verschließt das gewogene Hütchen durch Zukrempeln mittels zweier Pinzetten.

Nun werden zunächst das Quarzkölbchen und der Glasschliff des Apparates mittels etwas Vaseline gedichtet und durch die Spiralklemmen fest verbunden. Mit Hilfe einer kleinen Pipette füllt man bei horizontal gehaltenem Apparate die beiden Waschgefäße W_1 und W_2 mit 5%iger Kadmiumsulfatlösung, wobei man Sorge trägt, daß keine Flüssigkeit in das Verbindungsrohr Vr gelangt, da sonst Kadmiumsulfatlösung in die Silberlösung fließt und zur Bildung von Niederschlag Anlaß gibt. W_1 und W_2 werden dann durch kleine Korke verschlossen.

Jetzt wird der Apparat in die Klemme Kl gespannt und das Kölbchen K mit anlehnendem Thermometer Th in den Tiegel Tg getaucht, dieser mit Sand gefüllt und über denselben eine Asbestplatte Pl gelegt, die einen Ausschnitt besitzt, sodaß sie bequem von der Seite über den Tiegel geschoben werden kann.

Das Einleitungsrohr E hat man schon vorher mit Schwefelchromsäure sorgfältigst gereinigt.

Man läßt es nun in das bauchige Reagierglas tauchen, welches mit 4%iger alkoholischer Silbernitratlösung gefüllt ist.

In das Kölbchen (K) bringt man nun:

2—3 Messerspitzen Ammoniumjodid, 2—3 Tonsplitterchen und ein Stückchen Platindraht und endlich 1,5 ccm der beschriebenen Jodwasserstoffsäure (Vg. 1,95). Nun wirft man durch das Ansatzröhrchen A die Pille mit der Substanz in das Kölbchen, setzt das Verschlubrohr Ei hinein und verbindet A mit dem CO_2 -Entwicklungsapparat, dessen Strom man mittels eines Schraubenquetschhahnes so regelt, daß nur immer eine Blase in der Ag-Lösung aufsteigt.

Unter den Tiegel setzt man nun einen Bunsenbrenner mit voller Flamme. Sobald nach einigen Minuten das Thermometer 40° zeigt, entfernt man den Brenner gänzlich und die Temperatur steigt nun von selbst innerhalb einiger Minuten auf $100\text{--}110^\circ$. Erst wenn diese Temperatur erreicht ist, setzt man mit ganz kleinem Flämmchen das Erhitzen fort, indem man die Temperatur innerhalb der folgenden 30 Minuten nur bis 160° steigen läßt. In dieser Sphäre geht alles am Sauerstoff gebundene Alkyl über.

Nun wird eventuell die Vorlage gewechselt und man vergrößert das Flämmchen allmählich, bis das Thermometer 200° zeigt; im Laufe von etwa 20 Minuten destilliert nun aller Jodwasserstoff in die Vorlage V. Erst wenn dieser Zeitpunkt eingetreten ist, steigert man die Temperatur, wobei man bei manchen Verbindungen bis zu 350° steigen muß, um gute Resultate zu erhalten. Die Abspaltung des Alkyls am Stickstoff geht meistens äußerst langsam vor sich und man muß die hohe Temperatur mindestens 45 Minuten beibehalten. Nach dieser Zeit senkt man das Reagenzglas Rg, lüftet den Kork über dem Einleitungsrohr und spült abwechselnd mit Alkohol und Wasser das anhaftende Jodsilber in das Glas hinunter.

Sobald die Temperatur unter 120° gesunken ist, lüftet man den Schlauch, der A mit dem Kohlensäureapparat verbindet, und saugt vorsichtig die Jodwasserstoffsäure von V nach K zurück. Dann setzt man neue Silberlösung vor und das Erhitzen beginnt von neuem, wobei sich meistens noch bedeutende Mengen Jodsilber abscheiden.

In den meisten Fällen wird eine zweimalige Destillation ausreichen, doch kann als Kriterium für die Beendigung der Reaktion nur das gelten, daß die Zunahme an Alkyl zwischen zwei folgenden Destillationen kleiner als $0,5\%$ ist.

Dieses wiederholte Destillieren bildet einen großen Nachteil der ganzen Methode, da es nur mit großem Zeitaufwande durchführbar ist.

Erfreulicherweise gelang es nun, die Reaktion der Abspaltung von Alkylgruppen katalytisch zu beschleunigen, daß sie schon durch dreißig Minuten währende Destillation zu Ende geführt werden kann und zwar unter Benützung von Jodwasserstoff vom Vg. 1,7.

Setzt man zu dem Reaktionsgemisch im Quarzkölbchen 1—2 Tropfen einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung von Goldchlorid zu und hält die Temperatur nach dem Abdestillieren der Jodwasserstoffsäure ca. 30 Minuten auf einer Temperatur von $300\text{—}360^{\circ}$, so wird, wie die folgenden Analysen zeigen, alles Alkyl mit einer einmaligen Destillation abgespalten.

Das Abfiltrieren und Wägen des Jodsilbers endlich geschieht genau nach den Originalvorschriften, auf welche ich hier nochmals hinweisen muß, indem ich der Hoffnung Raum gebe, daß diese Untersuchung dazu beitragen wird, die Verbreitung des mikroanalytischen Verfahrens nach Pregl zu fördern.

Herrn Professor A. Kossel, in dessen Institut ich diese Untersuchungen ausführte, sage ich an dieser Stelle für das Entgegenkommen, mit dem er meine Arbeiten unterstützte, meinen besten Dank.

I. Beleganalysen, ausgeführt ohne Zusatz von Goldchlorid.

Methylguanidinnitrat: $C_2H_8N_4O_3$

5,040 mg: 1. Destillation: 8,05 mg AgJ.

2. „ 0,50 mg AgJ.

8,55 = 10,86% CH_3

ber. = 11,03% CH_3 .

Atropin: $C_{17}H_{23}NO_3$

4,525 mg: 1. Destillation: 3,22 mg AgJ.

2. „ 0,70 mg AgJ.

3,92 = 5,54% CH_3

ber. = 5,20% CH_3 .

Kokainhydrochlorid: $HCl N(CH_3) \cdot C_7H_{10} \begin{matrix} / \text{OCOC}_6\text{H}_5 \\ \backslash \text{COOCH}_3 \end{matrix}$

5,210 mg: 3,59 mg AgJ. am Sauerstoff

gef. = 4,41% CH_3

ber. = 4,42% CH_3 .

1. Destillation: 2,31 mg AgJ.

2. „ 0,86 mg AgJ.

3. „ 0,15 mg AgJ.

am Stickstoff: 3,32 = 4,08% CH_3

ber. = 4,42% CH_3 .

Theobromin: $C_5H_8(CH_3)_2N_4O_2$

4,565 mg: 1. Destillation: 11,59 mg AgJ.

2. „ 0,12 mg AgJ.

11,71 = 16,42% CH_3

ber. = 16,68% CH_3 .

Kreatinin: $C_4H_7N_3O$

3,720 mg: 1. Destillation: 5,80 mg AgJ.

2. „ 1,20 mg AgJ.

3. „ 0,95 mg AgJ.

7,95 = 13,67% CH_3

ber. = 13,28% CH_3 .

Vanillin: $C_6H_5OH.OCH_3.CHO$

6,140 mg: 9,40 mg AgJ.

gef. = 20,23% OCH_3

ber. = 20,40% OCH_3 .

II. Beleganalysen, ausgeführt mit Zusatz von Jodwasserstoff vom Vg. 1,7 und von Goldchlorid.

Methylguanidinnitrat: $C_2H_8N_4O_3$

3,270 mg: 5,44 mg AgJ = 10,65% CH_3

ber. = 11,03% CH_3 .

Atropin: $C_{17}H_{23}NO_3$

4,580 mg: 3,52 mg AgJ = 4,91% CH_3

ber. = 5,20% CH_3 .

Kokainhydrochlorid: $HCl.N(CH_3).C_7H_{10}.COOC_6H_5.COOC_6H_5$

3,210 mg: 2,35 mg AgJ = 4,68% CH_3

am Sauerstoff

= 4,60% CH_3

am Stickstoff

für 1 CH_3 ber. = 4,42% CH_3 .

Theobromin: $C_5H_8(CH_3)_2N_4O_2$

3,830 mg 10,19 mg AgJ = 17,02% CH_3

ber. = 16,68% CH_3 .