

**Quantitative mikroanalytische Bestimmung
funktioneller Gruppen organischer Verbindungen**

Von **WOLFGANG SCHÖNIGER**

Mikroanalytisches Laboratorium der pharmazeutisch-chemischen Abteilung
der Sandoz AG, Basel

Quantitative mikroanalytische Bestimmung funktioneller Gruppen organischer Verbindungen*

Von Wolfgang Schöniger

Mikroanalytisches Laboratorium der pharmazeutisch-chemischen Abteilung der Sandoz AG, Basel

Die quantitative Bestimmung der Elemente einer organischen Verbindung führt letzten Endes zur Auffindung bzw. bei bekannten Substanzen zur Bestätigung der Bruttoformel. Wenn, allgemein gesprochen, genauere Angaben über die zu analysierende Substanz gemacht werden sollen, so müssen zusätzlich andere Methoden verwendet werden. Obzwar heute zu diesem Zweck eine Vielzahl von physikalischen und physikalisch-chemischen Methoden dem Chemiker zur Verfügung stehen, so z. B. die Bestimmung der UV- und IR-Absorptionsspektren, der Kernresonanz, Rotationsdispersion, Aufnahmen von Polarogrammen usw., haben die rein chemischen Methoden zur Bestimmung funktioneller Gruppe ihre Bedeutung behalten. In vielen Fällen können sie zusammen mit physikalischen Verfahren erfolgreicher verwendet werden als die einzelnen Methoden allein. Wie im folgenden an einigen Beispielen gezeigt werden soll, ist das Gebiet der chemischen Bestimmung funktioneller Gruppen, auch wenn die meisten dieser Methoden schon seit Jahrzehnten bekannt und in Gebrauch sind, noch lange nicht abgeschlossen, sondern in ständiger Entwicklung begriffen.

Wenn in einer organischen Verbindung funktionelle Gruppen bestimmt werden sollen, ist zunächst zu unterscheiden, ob bei einer unbekanntem Substanz die Struktur des Moleküls aufgeklärt oder ob die Reinheit eines bekannten Stoffes geprüft werden soll. Je nachdem müssen verschiedene Ansprüche an die verwendeten Methoden gestellt werden.

Strukturaufklärung

Werden funktionelle Gruppenbestimmungen für die Strukturaufklärung verwendet, so ist in vielen Fällen eine Genauigkeit von $\pm 10\%$ bereits ausreichend. Es handelt sich ja stets darum, daß die Unterscheidung zu treffen ist, ob 0, 1, 2 oder mehrere Gruppen vorhanden sind. Eine größere Genauigkeit ist nur dann erforderlich, wenn «kleine Gruppen» (z. B. aktiver Wasserstoff) in Substanzen mit großem Molekulargewicht zu bestimmen sind. Man kann daher zu diesem Zweck auch solche Methoden verwenden, die eine geringere Genauigkeit aufweisen.

Reinheitsprüfung

Die Überprüfung der Reinheit einer Substanz mittels Elementaranalyse kann in den meisten Fällen nicht

durchgeführt werden. Verunreinigungen von mehreren Prozenten machen sich nur durch Schwankungen innerhalb der Fehlergrenze bemerkbar, wenn der Begleitstoff ein ähnliches Atomverhältnis hat wie die zu prüfende Substanz («Idealfall»: Gemische von $C_2H_5OC_2H_5$ und $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ geben stets die gleichen Prozentwerte wie die entsprechenden reinen Substanzen). Die Elementaranalyse kann nur dann mit Erfolg eingesetzt werden, wenn in der möglichen Verunreinigung ein Element vorkommt, das in der zu prüfenden Substanz nicht enthalten ist, oder umgekehrt.

In allen diesen Fällen ist eine Gruppenbestimmung vorzuziehen, da die funktionelle Gruppe für eine organische Verbindung charakteristischer ist als die Elemente. Man hat bei der Wahl der zu bestimmenden Gruppe dann nur darauf zu achten, daß sie nur in den Verunreinigungen vorkommt (im obigen Beispiel könnte die Reinheit des Äthers entweder durch die Bestimmung des aktiven Wasserstoffes oder der OH-Gruppe überprüft werden).

Schwierigkeiten bei Gruppenbestimmungen

Bei der Elementaranalyse wird die zu analysierende Substanz völlig zerstört, d. h. in einfache anorganische Verbindungen übergeführt. Daraus ergibt sich, daß man in der Wahl der Reaktionsbedingungen einen sehr großen Spielraum hat. Bei der Bestimmung funktioneller Gruppen liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Es werden in allen Fällen Synthesen bzw. Abbaureaktionen durchgeführt, und zwangsläufig treten alle Schwierigkeiten auf, die dem präparativ arbeitenden organischen Chemiker geläufig sind. Der Ablauf dieser Reaktionen kann nur in gewissen Grenzen, sei es durch Konzentrationserhöhung, sei es durch Temperatursteigerung oder durch Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes durch Entfernung eines Reaktionsproduktes beeinflusst werden. Dabei muß noch stets darauf geachtet werden, daß eine «100prozentige Ausbeute» erhalten wird.

Als Beispiel für die analytische Verwendung einer Synthese sei auf die Carbonylgruppenbestimmung über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon oder die Hydroxylgruppenbestimmung mittels Acetylierung hingewiesen. Abbaureaktionen werden z. B. bei der Bestimmung primärer Aminogruppen nach VAN SLYKE oder bei der C-Methylgruppen-Bestimmung mittels Chromsäureoxydation verwendet.

Die bisher angeführten Gesichtspunkte geben zugleich die Richtung an, in der die Weiterentwicklung der chemischen Methoden zur Bestimmung funktioneller Grup-

* Vortrag anlässlich der Winterversammlung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes am 31. Januar 1959 in Freiburg.

Tab. 1. Methoden zur mikroanalytischen Bestimmung funktioneller Gruppen

Zu bestimmende Gruppe	Prinzip	Endbestimmung
Hydroxyl	a) Acetylierung b) Bestimmung des aktiven Wasserstoffs	maßanalytisch gasvolumetrisch
aktiver Wasserstoff	Umsetzung mit GRIGNARD-Reagens	gasvolumetrisch
Carboxyl	direkte bzw. indirekte Titration	maßanalytisch
Säureanhydrid, Lacton	Hydrolyse mit überschüssiger Lauge	maßanalytisch
Säureamide	Verseifen mit Lauge	maßanalytisch
Acetyl(Acyl)	Verseifen	maßanalytisch gaschromatographisch
C-Methyl	Oxydation mit Chromsäure	maßanalytisch (papier-, gaschromatographisch)
C=C	a) Anlagerung von Wasserstoff b) Umsetzung mit LiAlH ₄	gasvolumetrisch (a, b) manometrisch (a, b) maßanalytisch (b)
C≡C	Anlagerung von Silbernitrat	maßanalytisch
Carbonyl	Umsetzung mit Nitrophenylhydrazinen	gravimetrisch maßanalytisch
O-Alkyl	Hydrolyse mit HJ	maßanalytisch gaschromatographisch
Vinyläther	Umsetzung mit Jod und Alkohol	maßanalytisch
N-Alkyl	Umsetzung mit HJ siehe O-Alkyl	
primäres Amino	Reaktion mit salpetriger Säure	gasvolumetrisch
α -Aminosäuren	a) direkte Titration b) Umsetzung mit Ninhydrin c) Reaktion mit salpetriger Säure	maßanalytisch maßanalytisch gasvolumetrisch
Mercapto	a) Oxydation mit Jod b) Reduktion von Cu(II)	maßanalytisch
Disulfid, Thioäther	Oxydation mit Brom	maßanalytisch

pen in den letzten Jahren erfolgt ist bzw. in nächster Zeit erfolgen wird:

Eine bessere Genauigkeit bei den einzelnen Bestimmungen kann durch Verwendung moderner maßanalytischer bzw. elektrometrischer Titrationsmethoden zur Endbestimmung erzielt werden. Verluste während durchzuführenden Reaktionen können durch den Gebrauch exakt konstruierter Ganzglas- bzw. Schliffgeräte vermieden werden. Automatische Konstanthaltung von Temperaturen, Drucken, Arbeiten im Vakuum, genaues Einhalten verschiedenster Bedingungen usw. bieten beim heutigen Stand der Apparatechnik keine Schwierigkeit. Eine sinnvolle Kombination mit modernsten physikalischen und physikalisch-chemischen Methoden bietet oft völlig neue Möglichkeiten.

Da es unmöglich ist, auf alle bekannten Methoden (Tabelle 1) und deren Entwicklung einzugehen, sollen im folgenden nur einige Beispiele für Bestimmungen funktioneller Gruppen gebracht werden. An diesen soll gezeigt werden, wie seit Jahrzehnten als ausgearbeitet geltende Verfahren durch Anwendung neuer Arbeitstechniken in letzter Zeit wesentlich verbessert wurden bzw. noch weiter entwickelt werden. Ein kurzes Eingehen auf die «historischen Grundlagen» kann dabei nicht vermieden werden.

Die Bestimmung von Alkoxygruppen

Die Methode beruht bekanntlich auf der Beobachtung von ZEISEL¹, daß Substanzen, die an O bzw. an S ge-

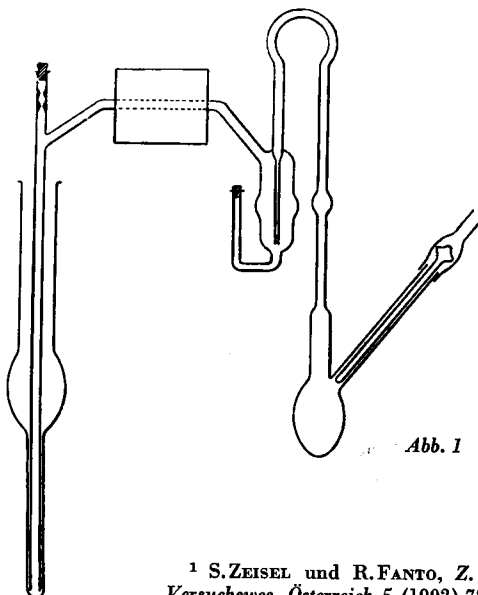


Abb. 1

¹ S. ZEISEL und R. FANTO, *Z. landw. Versuchswes. Österreich* 5 (1902) 729.

ist als auch, chemisch gesehen, universeller anwendbar ist. Zudem ist es möglich, die Endbestimmung entweder bei Serienuntersuchungen volumetrisch oder bei Einzelbestimmungen gravimetrisch vorzunehmen. Bei beiden Verfahren können die quantitativ gesammelten Hydrazone für Schmelzpunktsbestimmungen und die Ermittlung anderer physikalischer Konstanten verwendet werden.

Bei der volumetrischen Bestimmung^{28,29,30} wird die zu untersuchende Substanz mit einer nitrosubstituierten Phenylhydrazinlösung bekannten Gehaltes umgesetzt. Das nicht zur Hydrazonbildung verbrauchte Reagens wird mit Titantri-

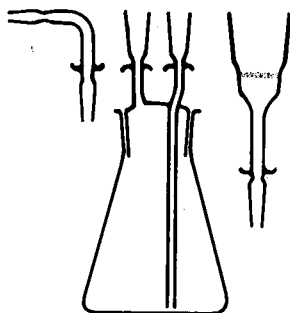


Abb. 6

²⁸ W. SCHÖNIGER und H. LIEB, *Mikrochem.* 38 (1951) 165.

²⁹ W. SCHÖNIGER, H. LIEB und K. GASSNER, *Mikrochim. Acta* 1953, 434.

³⁰ PREGL-ROTH, *Quantitative organische Mikroanalyse*, 7. Auflage, Wien 1958, S. 260.

chloridlösung reduziert und dessen Überschuß mit Eisen-III-ammoniumsulfat maßanalytisch erfaßt.

Bei der gravimetrischen Endbestimmung²⁸ wird die gelöste Substanz ebenfalls mit einer überschüssigen 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Das Reagens wird entfernt und schließlich der Gehalt an CO-Gruppen mittels einer genauen Wägetechnik gravimetrisch bestimmt.

Schlußbemerkungen

Die eben gebrachten Beispiele sollen zeigen, in welcher Richtung die Entwicklung von «klassischen» Methoden verlaufen ist bzw. kann. Es ist damit aber nicht gesagt, daß in nächster Zukunft nicht ganz neue Verfahren für die Bestimmung funktioneller Gruppen ausgearbeitet werden können. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß völlig neue chemische Prinzipien aufgefunden werden. Es wird aber bestimmt möglich sein, die zahlreichen meist physikalischen Verfahren, die in den letzten Jahren sehr vervollkommen wurden und daher auch eine immer allgemeinere Anwendung finden, im vermehrten Maße für Gruppenbestimmungen heranzuziehen. Schon jetzt sind z. B. qualitative und quantitative Gruppenbestimmungen durch IR- und UV-Spektroskopie möglich.

Es ist andererseits aber als sicher anzunehmen, daß die chemischen Mikromethoden, die beinahe vor fünf Jahrzehnten von PREGL zum Teil empirisch entwickelt und seither weitgehend ausgearbeitet und theoretisch fundiert worden sind, ihre Bedeutung in der analytischen Laboratoriumspraxis auch weiterhin beibehalten werden.