

Separat-Abdruck

Tirage à part

Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene
Veröffentlicht vom Eidg. Gesundheitsamt in Bern

Travaux de Chimie alimentaire et d'Hygiène
Publiés par le Service fédéral de l'hygiène publique

Band - Vol. 43

1952

Heft - Fasc. 2

Methodik der Mikrochemie

Von Dr. *U. Schöniger*

Med.-chem. Institut und Pregl-Laboratorium der Universität Graz, Österreich

(Vorsteher: Prof. Dr. *H. Lieb*)

Als *F. Emich* in seiner Inaugurationsrede anlässlich der Übernahme des Rektorates an der Technischen Hochschule zu Graz im Jahre 1899 über seine Versuche zur «Vervollkommnung der experimentellen Hilfsmittel des Chemikers» sprach und dabei zum ersten Male zusammenfassend aus seinem Arbeitsgebiet berichtete, war zwar schon ein Jahrhundert lang fallweise mit kleinen Substanzmengen chemisch gearbeitet worden, doch handelte es sich in diesen Fällen vorwiegend um Arbeiten unter dem Mikroskop, nicht aber um die Arbeitstechnik, welche wir heute unter Mikrochemie verstehen. *Emich* legte in dieser Rede das Hauptgewicht auf die Erforschung der äussersten Grenzen zum Nachweis oder zur Bestimmung eines Stoffes, die durch Verfeinerung der Hilfsmittel erreicht werden können. Damit war erstmalig definiert, was wir heute unter Mikrochemie verstehen, nämlich die Feinmethoden allgemeiner chemischer Experimentierkunst ¹⁾.

F. Emich widmete sein ganzes Lebenswerk der Vervollkommnung der Arbeitstechnik mit kleinen und kleinsten Substanzmengen und hat durch seine Arbeiten die Entwicklung der angewandten Mikrochemie ermöglicht, deren hervorragendster Vertreter *F. Pregl*, der Altmeister der organischen Elementaranalyse, ist.

F. Pregl, welcher damals ebenfalls in Graz tätig war, befasste sich mit Forschungen über die Konstitution der Gallensäuren. Bei den dazu nötigen Abbaureaktionen erhielt er nur sehr geringe Ausbeuten an Substanz, so dass er vor die Frage gestellt wurde, entweder die weitere Arbeit aufzugeben oder sehr grosse Mengen Rindergalle zu verarbeiten, wofür die Kosten unerschwinglich gewesen wären, oder die Elementaranalyse so zu vervollkommen, dass nur wenige Milligramm Substanz für eine Analyse benötigt werden. *Pregl* wählte den letzteren Weg und wurde wohl in seinem Vorhaben durch *Emichs* Arbeiten bestärkt. Damit wurde *Pregl* zum Schöpfer der quantitativen organischen Mikroanalyse ²⁾. Dieser Mangel an Analysesubstanz, der letzten Endes die Ursache für die Entwicklung der organischen Mikroelementaranalyse war, ist auch heute noch in vielen Fällen der Grund für die Ausarbeitung mikrochemischer Methoden, sei es nun analytischer oder präparativer Verfahren. Aber auch andere Faktoren, wie ein enormer Zeitgewinn neben Reagenzien- und Energieersparnis, haben zur Schaffung immer neuer mikrochemischer Methoden geführt.

Der Einwand, dass mikroanalytische Methoden ungenau seien, ist nicht gerechtfertigt. Allerdings schwanken die Ergebnisse bei einzelnen Proben manchmal stärker als in der Makrochemie, vielfach dadurch bedingt, weil es schwer

fällt, bei so kleinen Proben einen richtigen Durchschnitt zu bekommen. Dafür sind aber andererseits diese Proben viel rascher zu analysieren. Man kann in einem Bruchteil jener Zeit, die in der Makrochemie erforderlich ist, mehrere Proben auf einmal bearbeiten. So ist es möglich, durch die höhere Probenzahl Ergebnisse zu sichern, was bei den üblichen Makromethoden, die zumeist nur zwei Parallelproben zulassen, nicht immer möglich ist.

Was das Erlernen mikrochemischen Arbeitens betrifft, ist zu sagen, dass keine der Methoden so schwierig ist, dass sie nicht von einem geschickten Laboranten durchgeführt werden könnte.

Im Folgenden soll nun über mikrochemische Arbeitsmethoden berichtet und an Hand von Beispielen deren allgemeine Anwendbarkeit gezeigt werden.

Für den qualitativen Nachweis einzelner Elemente sowie anorganischer und auch organischer Verbindungen bzw. Atomgruppen wurde von *F. Feigl* und seiner Schule eine Arbeitsrichtung eingeführt, die unter dem Namen Tüpfelanalyse bekannt ist. Nach *Feigl* wird als Tüpfelanalyse eine Arbeitstechnik der analytischen Chemie bezeichnet, welche den Nachweis bestimmter Stoffe durch Vereinigung eines Tropfens der Probelösung oder möglichst kleiner Mengen fester Substanz mit einem oder mehreren Tropfen Reagenslösung möglich macht³⁾.

Prinzipiell ist es möglich, jede analytisch verwertbare Reaktion statt in einem Reagensglas in Form einer Tüpfelreaktion auszuführen. Praktisch werden aber bei den Tüpfelnachweisen nur solche Umsetzungen verwertet werden, die bereits bei Verwendung geringer Mengen Reaktionsteilnehmer zustande kommen, also von grosser Empfindlichkeit sind, und auch die Auffindung bestimmter Stoffe neben grossen Mengen anderer Stoffe gestatten, also möglichst spezifisch sind. Für die Wertung der Empfindlichkeit eines Nachweises ist vor allem die Kenntnis der kleinsten Menge an nachweisbarer Substanz nötig, wofür *Feigl* den Ausdruck «Erfassungsgrenze» einführte. Darunter ist die Menge an Substanz, ausgedrückt in Millionstel Gramm zu verstehen, welche durch irgendeine Reaktion oder Methode, gleichgültig in welchem Volumen, noch eindeutig auffindbar ist. Die Erfassungsgrenze ist aber noch unzureichend für die Bewertung der Empfindlichkeit, da es ja nicht gleichgültig ist, ob 1 γ eines Stoffes in 1 mm³, in 1 cm³ oder gar in 1000 cm³ Flüssigkeit nachzuweisen ist. Für den bei einer bestimmten Erfassungsgrenze herrschenden Verdünnungsgrad wird der Ausdruck «Konzentration» eingeführt, worunter man entweder die tatsächliche Konzentration verstehen kann, oder besser, das Verhältnis der Gewichtseinheit des erfassten Stoffes zu der Menge des Lösungsmittels, wobei, da die meisten Reaktionen in wässriger Lösung ausgeführt werden, 1 cm³ = 1 g gesetzt wird.

Wie bereits erwähnt, versteht man unter einer Tüpfelreaktion einen mikro- oder halbmikrochemischen Nachweis anorganischer oder organischer Verbindungen bzw. charakteristischer Atome oder Atomgruppen solcher Verbindungen. Alle diese Nachweise sind durch empfindliche und charakteristische chemische

Reaktionen ausgezeichnet, die direkt oder auch indirekt ausgeführt werden können. Ein grosser Teil dieser Reaktionen wird mit Tropfen durchgeführt, eine optische Vergrösserung ist dabei nicht nötig. Die Art der Durchführung kann verschieden sein und richtet sich nach der Art der Probe und der dazu nötigen Reagenzien, sowie nach dem Wunsch, die grösstmögliche Sicherheit und Empfindlichkeit des Nachweises zu erhalten. Das tatsächliche «Tüpfeln» ist eine sehr wichtige Operation in der Tüpfelanalyse, aber nicht immer die einzige angewendete Manipulation. Häufig ist es nötig, durch vorhergehende Massnahmen entsprechende Reaktionsbedingungen zu schaffen. Diese können physikalische oder chemische sein: Trocknen, Eindampfen, Glühen, Lösen, Oxydation, Reduktion, Einstellen eines bestimmten pH-Wertes usw. Sehr oft wird es, vor allem in der organischen Tüpfelanalyse, nötig sein, Trennungen, ja sogar Synthesen mit dem zu untersuchenden Material durchzuführen. Manchmal ist es notwendig, durch besondere Umsetzungen die Reaktionsprodukte sichtbar zu machen (Extraktion, Behandlung mit Säuren oder Basen). Dem eben Gesagten entsprechend werden in der Tüpfelanalyse viele chemische Operationen der Makroanalyse verwendet, natürlich stets im entsprechend verkleinerten Massstab, möglichst ohne Verlust an Substanz. Manche Manipulation der Tüpfelanalyse ist jedoch in der Makroanalyse nicht anwendbar, so z. B. die Ausnützung der Kapillarkräfte des Papierses oder die direkte Anwendung fester Reagenzien.

Die Ausrüstung der Tüpfelanalyse ist sehr einfach und die Arbeitstechnik leicht zu erlernen. Für eine erfolgreiche Anwendung der Tüpfelanalyse ist es erforderlich, die chemischen Grundlagen der einzelnen Nachweise zu verstehen, die experimentellen Grundbedingungen genauestens einzuhalten sowie auf grösstmögliche Sauberkeit der Laboratoriumseinrichtung und der verwendeten Geräte und auf die Verwendung reiner Reagenzien zu achten. Ferner ist es empfehlenswert, die einzelnen Nachweise stets mehrere Male auszuführen.

Die Tüpfelanalyse wird immer dann vorteilhaft angewendet werden, wenn es sich um die qualitative Untersuchung von Substanzen handelt, welche entweder in geringster Menge vorliegen oder deren grosser Wert die Verwendung einer grösseren Probe verbietet. Als Beispiel sei an dieser Stelle die chemische Untersuchung von Gemälden und wertvollen Kunstgegenständen erwähnt, für die von zahlreichen Autoren mikroanalytische Arbeitsvorschriften angegeben sind. Es sollen hier nur die Namen *Hetterich*⁴⁾, *Augusti*⁵⁾, *Baier*⁶⁾, *Müller-Skjold*⁷⁾, *Benedetti-Pichler*⁸⁾ und *Malissa*⁹⁾ genannt werden.

Auch die qualitative Untersuchung von Stoffen unter dem Mikroskop, die, wie eingangs erwähnt, schon seit Beginn des 19. Jahrhunderts fallweise durchgeführt wurde, ist in den letzten Jahrzehnten weitgehend entwickelt worden. Besonders *Kofler* und seine Schule haben das Mikroskop in Verbindung mit einem Heiz- bzw. Kühltisch zu einem Gerät entwickelt, das in einfachster Weise sowohl die Überprüfung von Schmelzpunkten und damit die Identifizierung einer erstaunlich grossen Anzahl organischer Heilmittel und Drogen gestattet, als auch die Aufnahme von Zustandsdiagrammen von Mehrstoffsystemen er-

möglichst ¹⁰⁾¹¹⁾. *R. Fischer* hat durch die Einführung einfacher, selbstgefertigter Mikroküvetten diese Arbeitsrichtung auch für die Untersuchung von Flüssigkeiten anwendbar gemacht.

Mit einem in den letzten Jahren entwickelten Verfahren, der Papierchromatographie, können ebenfalls kleine Mengen Substanz qualitativ und unter bestimmten Voraussetzungen auch quantitativ nachgewiesen werden.

Während also die qualitative Mikrochemie keine besonderen Schwierigkeiten bietet, da die zur Verwendung gelangenden Geräte äusserst einfach sind und die Arbeitstechnik rasch und leicht zu erlernen ist, erfordert die quantitative Mikrochemie ein höheres Mass an Ausbildung und einen grösseren apparativen Aufwand. Die Schwierigkeiten für die Übertragung eines makroanalytischen Verfahrens in ein mikroanalytisches liegen vor allem darin, dass die zur Verwendung gelangenden Reagenzien grösstmögliche Reinheit besitzen müssen, da selbst die geringste Verunreinigung weitaus mehr stören wird als bei Makroverfahren, und dass es mitunter äusserst schwer ist, Material und Oberfläche der verwendeten Geräte im gleichen Masstab zu verkleinern. Da für jede quantitative Bestimmung die Menge an Ausgangsstoff bekannt sein muss, so ist der zur Verwendung gelangenden Waage erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen. *Emich* benützte zunächst eine Quarzfadenwaage, die bei einer Belastbarkeit von wenigen Zehntel Gramm eine Wägegenauigkeit von einem Tausendstel Milligramm aufwies. Entsprechend dieser geringen Belastbarkeit war er gezwungen, nur sehr kleine Gefässe zu verwenden, so dass die Anwendbarkeit der Methodik sehr beschränkt war. Es ist das bleibende Verdienst *Pregls*, sofort bei Inangriffnahme seiner quantitativen mikroanalytischen Forschungen erkannt zu haben, dass er seinen Plan mit solchen Waagen wegen ihrer viel zu geringen Tragfähigkeit nicht verwirklichen könne. Er erkannte, dass die von *W. Kuhlmann* in Hamburg gebaute Probierwaage für Edelmetalle, die er in *Emichs* Laboratorium gesehen hatte, das für seine Zwecke geeignete Instrument sei, und dass diese Waage, die eine Belastung bis zu 20 g zulässt, bei entsprechender Behandlung und Handhabung mehr zu leisten vermag, als ihr Erbauer angab. Dieser garantierte nur eine Genauigkeit der Wägung von 0,01 bis 0,02 mg, während *Pregl* zeigen konnte, dass man damit noch Wägungen mit einer Genauigkeit von $\pm 0,001$ mg ausführen kann. Seither wurden die Mikrowaagen weitgehend vervollkommen. Eine Reihe ausgezeichneter Geräte werden von den verschiedensten Firmen hergestellt.

Über die Mikroelementar- und Gruppenanalyse sowie über die hiezu nötigen Geräte zu sprechen, liegt nicht im Sinne dieses Vortrages, so dass nur auf einige Fortschritte der letzten Jahre hingewiesen werden kann. Während für die Bestimmung des Kohlenstoff- und Wasserstoffgehaltes die Methodik seit *Pregl* im wesentlichen die gleiche geblieben ist, sind die verwendeten Geräte weitgehend entwickelt worden, wie aus einem Vergleich des ursprünglichen *Pregl*-Apparates mit einem modernen Analysenautomaten wohl am besten zu erkennen ist. Ein besonderer Fortschritt in der organischen Mikroelementaranalyse ist

durch die Entwicklung eines Mikroverfahrens zur Bestimmung des Sauerstoffes nach *Schütze-Unterzaucher* ¹²⁾ erzielt worden, sowie durch die Anwendung dieses Prinzips auf die Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung ¹³⁾.

Vor allem die grossen Industrielaboratorien erkannten sehr bald die Vorteile der mikroanalytischen Verfahren, den grossen Zeit- und Materialgewinn und führten eine weitgehende Automatisierung und damit Vereinfachung der Bestimmungen ein. So stehen heute für alle wichtigen Bestimmungen sorgfältig durchkonstruierte Geräte zur Verfügung. Es sei ferner auf die Bedeutung der Bestimmung funktioneller Gruppen in organischen Verbindungen hingewiesen. Die Mikroelementaranalyse kann immer nur dann verwendet werden, wenn die zur Bestimmung gelangende Substanz 100 %ig rein ist oder wenn die zu analysierende Probe ein Element enthält, welches in keiner der möglichen Verunreinigungen enthalten ist. Dies ist bei Gruppenbestimmungen nicht immer nötig. *S. Siggia* beschreibt Halbmikromethoden zur Bestimmung funktioneller Gruppen, deren Grundprinzip die Bestimmung einer Säure, Base, eines Oxydations-, Reduktionsmittels oder eines verbrauchten bzw. freigewordenen Gases ist. Auf dieser Basis werden die verwendeten Reaktionen und damit auch die zur Verwendung gelangenden Geräte sehr einfach. Er empfiehlt seine Methoden zur Betriebsüberwachung in organisch-chemischen Industrien ¹⁴⁾.

Während also die organische Mikroelementar- und Gruppenanalyse bereits weitgehend bekannt und eingeführt ist, ist dies bei anderen analytischen Methoden noch nicht der Fall. Es soll nun im folgenden auf einige wichtige Geräte und Apparate hingewiesen werden, die es ermöglichen, in jedem Zweig der Analytik Mikromethoden zu verwenden. Die für die Elementaranalyse noch immer unumgängliche Balkenwaage kann in vielen Fällen mit grossem Erfolg durch eine einfache Torsionswaage ersetzt werden. Dem Nachteil dieses Waagentypus, die geringe Belastbarkeit, steht als grosser Vorteil, eine grosse Wägeschnelligkeit bei gleicher Genauigkeit gegenüber. Ja nach Art der durchzuführenden Bestimmung kann die Einwaage entweder in kleinen Schälchen oder Löffelchen vorgenommen oder bei Untersuchung von Flüssigkeiten bzw. pastenartigen Substanzen Glas- oder Platinösen verwendet werden. Diese Wägebehelfe können in verschiedener Grösse angefertigt werden, so dass dadurch bereits eine Vordosierung der Analysesubstanz gegeben ist.

Neben der Waage ist auch den Messgeräten zum Abmessen von Flüssigkeiten ein besonderes Augenmerk zu schenken. Es sind dies im wesentlichen die Pipette, der Messkolben und die Bürette. Das wichtigste Instrument, die Bürette, wurde bereits von *Pregl* so verfeinert, dass einerseits die Ablesegenauigkeit erhöht wurde und andererseits bei massanalytischen Verfahren an Stelle der üblichen 0,1n-Lösungen 0,02 bis 0,01n-Lösungen verwendet werden. Arbeitet man mit kleinsten Substanzmengen, so ist besser, die üblichen 0,1n-Lösungen zu verwenden und dafür die Büretten entsprechend zu verkleinern, um kein unnötig grosses Titrationsvolumen zu erhalten. Diese sogenannten Kapillarbüretten ¹⁵⁾ sind in den verschiedensten Ausführungsformen vorhanden und ihre Bedienung

ist zum Teil nicht schwieriger als die der gewöhnlichen Büretten. Neben den Büretten sind natürlich auch die Titrationsgefässe entsprechend verkleinert. Ohne hier auf die einzelnen Gefässformen näher einzugehen, seien die verschiedenen Arten von Spitzröhrchen und kleinen Titrationsbecherchen erwähnt. Das Durchmischen der beiden Lösungen kann entweder durch kleine Glasstäbe oder durch einen Gasstrom bewirkt werden, indem man mittels einer feinen Kapillare während der Titration ein inertes Gas in die Flüssigkeit einbläst — eine Vorrichtung, die besonders bei elektrometrischer Endpunktserkennung zu empfehlen ist. Dabei ist die zur Verwendung gelangende Glaselektrode als kleines Schälchen ausgebildet und dient zur Aufnahme der zu titrierenden Flüssigkeit¹⁶⁾. Wird völliger Luftabschluss nicht gefordert, so kann man zum Rühren Vibratoren benutzen, die man sich in einfachster Weise aus einer elektrischen Klingel selbst herstellt indem man an Stelle des Hammers einen feinen Glasstab anbringt, welcher in die Flüssigkeit eintaucht¹⁷⁾. Auch die magnetische Rührung bietet grosse Vorteile. Dabei kann der Magnet entweder unter dem Gefäss rotieren — ein in einer Glaskapillare eingeschmolzener Eisendraht durchmischt dabei die Flüssigkeit — oder sich bei Verwendung kleinster Gefässe senkrecht zum Gefäss drehen. Eine kleine Eisenkugel wird dabei auf- und niedergerissen und rührt solcherart die Probe durch («Magnetischer Floh»).

Für die quantitative Trennung fester Stoffe von Flüssigkeiten sind ebenfalls mannigfache Geräte vorhanden. Am bekanntesten ist wohl das *Pregl'sche* Filterröhrchen¹⁸⁾. Sehr vorteilhaft wird in vielen Fällen die *Emich'sche* Filterstäbchenmethode verwendet. Im Prinzip handelt es sich dabei um eine umgekehrte Filtration, das Filterstäbchen, sei es nun ein Papier-, Porzellan-, Asbest-, Glas- oder Platinfilter, wird in die Flüssigkeit eingetaucht und durch Anlegen eines Vakuums die Trennung durchführt. Verschiedene Vorrichtungen, wie die Filtrierglocke und die Filtrierpipette, ermöglichen auch ein verlustfreies Sammeln der Flüssigkeit. Für quantitative gravimetrische Bestimmung, die mit der Filterstäbchenmethode durchgeführt werden, ist jedoch zu beachten, dass sich die unverhältnismässig grosse Oberfläche von Filterstäbchen und Becher — beide müssen ja getrocknet und gewogen werden — nachteilig auswirkt. Schliesslich wird auch das Zentrifugieren zum Abtrennen von Niederschlägen fast immer anwendbar sein, besonders aber dann, wenn es sich um das quantitative Sammeln kleinster Niederschlagsmengen handelt¹⁹⁾. Auf andere Filtrationsgeräte, wie die *Schwinger-Nutsche*, die *Pregl'sche* Zentrifugalnutsche oder den *Schwarz-Bergkampff-Filterbecher*²⁰⁾ sei nur hingewiesen. Schliesslich soll auch noch die auf *Emich* zurückgehende Methode des Zentrifugierens in der Schmelzpunktkapillare erwähnt werden, eine Arbeitsmethodik, welche es gestattet, in einer Schmelzpunktkapillare umzukristallisieren, zu filtrieren und anschliessend wiederum sogleich den Schmelzpunkt zu bestimmen.

Eine weitere, besonders in der Lebensmittelanalyse sehr häufig verwendete Operation ist das Extrahieren. Während man bei Verwendung der üblichen Soxhletextraktoren und Einwaagen von ungefähr 10 g oft mehrere Stunden,

manchmal sogar bis zu 24 Stunden extrahieren muss, erfordert der gleiche Vorgang bei Verwendung von 100—200 mg Einwaage nur mehr 1—2 Stunden und bei Verkleinerung der Einwaage auf 10 mg wenige Minuten. Die Extraktion ist nach wie vor quantitativ. Da jedoch die kleine Probe mit weit mehr Extraktionsmittel in Berührung kommt als im Soxhletextraktor, wird die Zeit wesentlich verkürzt. Von der grossen Anzahl von Mikroextraktionsgeräten sollen die Apparate von *Gorbach*²¹⁾, welche zum Extrahieren fester und halbfester Stoffe dienen, sowie der Apparat von *Barrenscheen*²²⁾, der durch einfaches Auswechseln eines Einsatzes für die Extraktion einer Flüssigkeit mit einem spezifisch schwereren oder einem leichteren Lösungsmittel verwendet werden kann, erwähnt werden.

Der grosse Zeit-, Energie- und Materialgewinn, welchen mikrochemische Methoden gegenüber makrochemischen bieten, ist besonders an dem eben erwähnten Beispiel der Extraktion zu erkennen. Nicht nur, dass die verwendeten Geräte wesentlich einfacher und daher in ihrer Anschaffung billiger sind als die üblichen Makroextraktoren, auch die bedeutend kürzere Arbeitszeit neben dem sehr sparsamen Verbrauch an Probensubstanz und Extraktionsmittel sind Vorteile, welche die Einführung von Mikroextraktionen an Stelle der bisher üblichen Arbeitsweise empfehlen.

Auch die einfachste Art der Extraktion, das Ausschütteln, kann mit Mengen von wenigen cm³ vorgenommen werden. Die dazu verwendeten Geräte sind einfach gebaut, zum Teil sogar selbst herstellbar und müssen, da ja nur wenig Flüssigkeit zur Verfügung steht, hahnlos sein²³⁾. Kleinste Flüssigkeitsmengen werden nach *Niederl*²⁴⁾ in Kapillaren — Schmelzpunktröhrchen — mittels der Zentrifugalkraft ausgeschüttelt, die Trennung der Phasen erfolgt durch einfaches Zerschneiden des Röhrchens an der Phasengrenzfläche. Schliesslich sei noch kurz auf die verschiedenen Apparaturen zur Gegenstromverteilung hingewiesen, die zum Teil in einfachen Ausführungsformen vorliegen²⁵⁾²⁶⁾ und zur quantitativen Trennung kleiner Substanzmengen verwendet werden können.

Häufig ist der Analytiker in die Lage versetzt, Destillationen und hier vor allem wieder fraktionierte Destillationen durchzuführen. Für diese Trennungsmethoden bestehen für das Arbeiten im Makromassstab eine Unzahl von Geräten. Bei Verwendung nur kleiner Mengen Destillationsgut, etwa in der Grössenordnung nur weniger cm³, ist es schwierig, einen brauchbaren Apparat zu finden, da es in diesem Falle sehr schwer ist, das Verhältnis «Destillationsraum zu Destillationsgut» im gleichen Massstab zu verkleinern. Doch gibt es auch dafür einige sehr gute Geräte, die allerdings im Vergleich zu den bisher gezeigten in ihrem Aufbau ziemlich kompliziert und daher auch in ihren Anschaffungskosten teurer sind. Es sei hier auf die Apparate von *Klenk*²⁷⁾, *Koch-Hilberath-Weinrotter*²⁸⁾, *Weygand-Ellis*²⁹⁾ und *Dubbs*³⁰⁾ verwiesen, die alle auch für Arbeiten unter vermindertem Druck verwendet werden können. Die Molekular- oder Kurzwegdestillation³¹⁾, welche ebenfalls als Mikromethode betrachtet werden kann, wird wohl in erster Linie nur in Forschungslaboratorien zur Anwendung gelangen. Einfache Geräte zur Wasserdampfdestillation, wie sie von *Pozzi-*

*Escot*³²⁾, *Erdös-Lazlo*³³⁾ und *Soltys*³⁴⁾ beschrieben sind, werden fallweise mit Vorteil angewendet werden.

Schliesslich sei noch kurz von den zahlreichen Apparaten zur Mikrosublimation ein sehr gutes Gerät von *Soltys-Hurka*³⁵⁾ erwähnt.

Wird der Mikroanalytiker in die Lage versetzt, Aufschlüsse durchführen zu müssen, so kann er in allen Fällen entsprechend verkleinerte Aufschlussiegelchen verwenden. Auch hier ist durch die Verkleinerung des Gerätes und der Einwaage der Gewinn an Arbeitszeit und Reagenzien besonders augenfällig, wenn man einen Makrotiegel mit einem Mikroaufschlussiegel, sei er nun aus Porzellan oder Platin, vergleicht. Das sonst stundenlang währende Aufschliessen der anorganischen bzw. das Abrauchen mit Salpeter- oder Schwefelsäure bei Metallbestimmungen in organischen Verbindungen, ist in 10—20 Minuten beendet. In vielen Fällen wird auch der Aufschluss im *Kjeldahl*-Kolben mit Erfolg angewendet, wobei auch hier die Arbeitszeit wesentlich verkürzt wird. Für Aufschlüsse mit Natriumperoxyd sind kleine Bomben vorhanden, wie die *Mikro-Parr-Bombe* oder die von *Wurzschmitt-Zimmermann*³⁶⁾ angegebene. Neben der Material- und Zeitersparnis ist hier besonders die Herabsetzung des Gefahrenmoments erwähnenswert.

Soweit also die Beschreibung einiger Geräte für Arbeiten im Mikromassstab, die keineswegs den Anspruch auf Vollständigkeit erhebt und nur einen kurzen Überblick über die Anzahl vorhandener leistungsfähiger Arbeitsgeräte für das Arbeiten mit kleinen Substanzmengen geben soll. Im Folgenden soll nun an Hand einiger willkürlich gewählter Beispiele gezeigt werden, dass es möglich ist, an Stelle der bisher üblichen Makromethoden mit Erfolg Mikromethoden in das analytische Laboratorium einzuführen.

Die Bedeutung der organischen Mikroelementar- und Gruppenanalyse wurde schon erwähnt. Es sei hier nur noch auf folgendes hingewiesen: Während zugebenermassen die *Pregl'sche* Mikromethodik nicht von jedermann erlernt werden kann, ist es durch die weitgehende Automatisierung und dem damit verbundenen Ersatz manueller Geschicklichkeit durch mechanische Vorgänge möglich geworden, mit Erfolg Hilfskräfte im mikroanalytischen Laboratorium zu verwenden. Ich möchte hier besonders auf die sehr gute Arbeit von *U. Zimmermann* über die «Automatische mikroanalytische Bestimmung des Kohlenstoffes und Wasserstoffes im Industrielaboratorium»³⁷⁾ hinweisen. *Zimmermann* beschreibt einen bis ins einzelne gehenden Organisationsplan für ein Mikrolaboratorium in der Industrie. Durch wohldurchdachtes Entfernen sämtlicher Schwierigkeiten bleibt für die Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung ein einfacher «Fahrplan» mit sehr viel «Automatik», angefangen von der automatischen Verbrennung bis zur Ausrechnung der Ergebnisse mit der Rechenmaschine übrig, so dass nach wenigen Wochen der Einschulung eine Hilfskraft an einem achtstündigen Arbeitstag 12—13 Elementaranalysen durchzuführen vermag. Voraussetzung dafür sind: Automatische Durchführung des Verbrennungsvorganges, Einführung einer Reinigungsmaschine für das Wischen der Absorptionsröhrchen. Verwen-

dung geschlossener Kontroll-Tara-Röhrchen, Sofortwägung der mit Sauerstoff gefüllten Absorptionsapparate, Anwendung von Waagen mit automatischer Bruchgrammauflage, Dämpfung, einer eigenen Skaleneinteilung und Aufstellung eines genauen Organisationsplanes.

Für Lebensmittelanalysen hat neben zahlreichen anderen Forschern *G. Gorbach* fast sämtliche der üblichen Makromethoden der Fettanalyse in den Mikromassstab übertragen³⁸⁾. Durch Entwicklung entsprechender Geräte und Ausarbeitung der einzelnen Mikromethoden sind von *Gorbach* und seinen Mitarbeitern ganze Analysengänge ausgearbeitet worden. Weitgehende Typisierung des Arbeitsgerätes bietet den Vorteil, dass das gesamte Instrumentarium hinsichtlich der Stückzahl möglichst klein gehalten ist und höchste Zeit- und Arbeitsökonomie erreicht wird. Dabei leidet die Genauigkeit nicht, sondern es gelingt, durch geeignete Wahl der Bestimmungsart optimale Leistungsfähigkeit zu erreichen. Gleichzeitige Durchführung von 4—5 Parallelproben gibt sehr gute Durchschnittswerte, so dass die durch die kleinen Einwaagen von Analysesubstanz (10—100 mg) bedingte Streuung der Resultate ausgeglichen wird.

Für die mikroanalytische Untersuchung von Trink- und Mineralwässern sind ebenfalls vollständige Analysengänge vorhanden. Ich möchte hier nur die Arbeiten von *Gübeli*³⁹⁾ erwähnen.

Die Mikromineral- und Legierungsanalyse, für welche von *Benedetti-Pichler* und seinen Mitarbeitern die Pionierarbeit geleistet wurde — die erste der Arbeiten aus diesem Arbeitskreis erschien im Jahre 1930 — wurde seither weitgehend entwickelt⁴⁰⁾. Ohne auf Einzelheiten und spezielle Arbeiten einzugehen, sei erwähnt, dass auch hier für die Ausarbeitung von Mikromethoden zum Teil der Mangel an Material ausschlaggebend, zum anderen Teil aber auch die grosse Zeit- und Reagenziensparnis von Bedeutung war. Neben verschiedenen gravimetrischen und massanalytischen Methoden kommen für diesen Zweig der Analytik besonders kolorimetrische und spektrographische Verfahren in Frage, wobei die Aufarbeitung der Proben auch bei diesen Methoden mikrochemisch erfolgt.

Die Bestimmung von Stoffen, seien es nun anorganische oder organische in biologischem Material, wird seit langem schon mikroanalytisch durchgeführt, ohne dass sich in vielen Fällen der im medizinisch-chemischen Untersuchungslaboratorium Arbeitende dieser Tatsache bewusst ist.

Die Bestimmung der Vitamine und Hormone, welche sämtlich in sehr niedriger Konzentration vorkommen, ist eine weitere rein mikrochemische Aufgabe und mit der Spurenanalyse in der anorganischen Chemie zu vergleichen. Die zu erfassenden Mengen liegen in Konzentrationen vor, die einer Verdünnung von $1 : 10^5$ bis $1 : 10^8$ entsprechen. Zahlreiche Mikromethoden, teils chemische, teils physiko-chemische, teils biologische Verfahren sind vorhanden und werden fast ausschliesslich verwendet. Eine erst in jüngster Zeit erschienene Arbeit von *H. Waldmann*⁴¹⁾ befasst sich in erschöpfender Weise mit den Problemen dieses Arbeitsgebietes.

Auch die Bestimmung physikalischer Konstanten kann im Mikromassstab durchgeführt werden. Neben der schon erwähnten Bestimmung des Schmelzpunktes unter dem Mikroskop nach *Kofler* gibt es zahlreiche andere mikrophysiko-chemische Methoden, so die Bestimmung der Verbrennungswärme in einer Mikrobombe, Mikro-pH-Messung und Mikromethoden für sämtliche Arten der Molekulargewichtsbestimmung⁴²⁾. Auch hier waren die Vorteile, Ersparnis an Zeit und Arbeitskraft, minimaler Aufwand an Raum, Apparatur, Stoff und Energie für die Ausarbeitung und Einführung ausschlaggebend.

Durch die seit einigen Jahren für chemisches Arbeiten zur Verfügung stehenden radioaktiven Isotopen ist auch der präparativ arbeitende Chemiker mehr und mehr gezwungen, im Mikromassstab zu arbeiten. Schon vorher war dies fallweise nötig, vor allem bei der Strukturaufklärung unbekannter Naturstoffe. Es sei hier nur an die Entdeckungsgeschichte der einzelnen Vitamine erinnert, deren Struktur erst durch sinnvolles Ineinandergreifen mikropräparativer und mikroanalytischer Arbeitsmethodik in relativ kurzer Zeit aufgeklärt werden konnte. Allerdings ist gerade für das mikropräparative Arbeiten noch viel zu geringes Interesse vorhanden. Es wäre wünschenswert, dass schon bei der Ausbildung des Chemikers an den Hochschulen darauf Bedacht genommen wird und der Student im Rahmen des üblichen Ausbildungsprogrammes auch mit mikropräparativer Arbeitstechnik vertraut gemacht wird. Auch auf diesem Gebiet haben bereits die grossen Lehrmeister der Mikrochemie *Emich* und *Pregl* wertvolle Pionierarbeit geleistet. Es sei hier nur an die im Jahre 1922 erschienene Arbeit von *A. Fuchs*, eines Schülers des ersteren erinnert, welcher mit 1—3 mg Substanz einfache organische Synthesen in Schmelzpunktskapillaren ausführte⁴³⁾. Diese Arbeiten waren aus der Not der Zeit nach dem ersten Weltkrieg an Chemikalien und Geld sowie an der Freude am Experimentieren entstanden, wurden aber leider viel zu wenig beachtet. Als nach dem zweiten Weltkrieg wiederum ein allgemeiner Mangel an Chemikalien und Material auftrat, unternahmen wir, Herr Prof. *Lieb* im Verein mit dem Vortragenden, erfolgreich den Versuch, das gesamte *Gattermann*-Praktikum mit Mengen von Bruchteilen von Grammen auszuarbeiten. In zweijähriger Arbeit wurden Vorschriften für die Darstellung von ungefähr 100 Präparaten, wie sie im Ausbildungsgange des Chemiestudenten verlangt werden, geschaffen⁴⁴⁾.

Abschliessend kann gesagt werden, dass der Forderung *Emichs*, welche er in der einleitend erwähnten Inaugurationsrede aufstellte, die Mikromethode müsse durch Vervollkommnung der experimentellen Hilfsmittel allen Arbeitsrichtungen des Chemikers dienen, die Entwicklung der Chemie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in jeder Hinsicht gerecht geworden ist und dass es heute keinen Zweig chemischen Arbeitens gibt, in welchem nicht mit Erfolg mikrochemisch gearbeitet werden kann. Ein Abschluss dieser Entwicklung ist bei weitem noch nicht erreicht und sicher werden im Laufe der Zeit noch viele mikrochemische Methoden, seien es nun analytische oder präparative, verbessert und neue Wege gefunden werden.

Literatur

- 1) *A. A. Benedetti-Pichler*, Mikrochem. **36/37**, 17 (1951).
- 2) *H. Lieb*, Mikrochem. **35**, 123 (1950).
- 3) *F. Feigl*, Qualitative Analysis by Spot Tests, Elsevier Publ. Co., New York-Amsterdam (1947).
- 4) Mikrochem. *Emich*-Festschrift 152 (1930); **10**, 152 (1931); **10**, 379 (1932).
- 5) *S. Augusti*, Mikrochem. **17**, 1, 344 (1935); **19**, 230 (1936); **20**, 65 (1936); Mikrochem. Acta **2**, 47 (1937); **3**, 239 (1938); **30**, 237, 273 (1942).
- 6) *E. Baier*, Ztschr. angew. Chem. **52**, 533 (1939).
- 7) *F. Müller-Skjold*, Ztschr. angew. Chem. **52**, 533 (1939); **53**, 139 (1940).
- 8) *A. A. Benedetti-Pichler*, Ind. Engng. Chem., Analyt. Ed. **9**, 149 (1937).
- 9) *H. Malissa*, Mikrochem. **35**, 34 (1950).
- 10) Mikromethoden, Universitätsverlag Wagner, Innsbruck, 1948.
- 11) Mikrochem. **38**, 218 (1951).
- 12) Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 391 (1940).
- 13) Mikrochem. **36/37**, 706 (1951).
- 14) *S. Siggia*, Quantitative Organic Analysis via Functional Groups, *J. Wiley & Sons*, New York, London, 1949.
- 15) *P. L. Kirk*, Quantitative Ultramicroanalysis, *J. Wiley & Sons*, New York, London, 1950, S. 31.
- 16) Z. Bsp.: *W. Ingold*, Mikrochem. **36/37**, 276 (1951).
- 17) *P. L. Kirk*, Mikrochem. **14**, 1 (1933).
- 18) *F. Pregl*, Die quantitative Mikroanalyse. 3. Aufl., S. 245, Berlin, Springer-Verlag, 1930.
- 19) *G. Beck*, Analyt. chim. acta **4**, 245 (1950).
- 20) Ztschr. f. analyt. Chem. **69**, 336 (1926).
- 21) Vorratspflege und Lebensmittelforschung **3**, 272 (1940).
- 22) Mikrochim. acta **1**, 319 (1937).
- 23) *G. Gorbach*, Mikrochem. Praktikum, Graz, Selbstverlag 1949, S. 91.
- 24) *J. Amer. Chem. Soc.* **51**, 474 (1929).
- 25) *R. Tschesche, U. H. B. König*, Chem.-Ing.-Techn. **22**, 214 (1950).
- 26) *F. Weygand*, Chem.-Ing.-Techn. **22**, 213 (1950).
- 27) Ztschr. physiol. Chem. **242**, 250 (1936); **267**, 260 (1941).
- 28) Chem. Fabrik **14**, 387 (1941).
- 29) Organisch-chemische Experimentierkunst, Leipzig, *J. A. Barth*, 1938, S. 112.
- 30) Analyt. Chemistry **21**, 1273 (1949).
- 31) Z. Bsp.: *G. E. Utzinger*, Chem. Techn. **16**, 61 (1943).
- 32) Bull. soc. chim. France (3) **31**, 932 (1904).
- 33) Mikrochim. acta **3**, 104 (1938).
- 34) Mikrochem., *Molisch*-Festschrift 393 (1936).
- 35) Mikrochem. **30**, 193 (1942).
- 36) Chemiker-Zeitung **74**, 356 (1950).
- 37) Mikrochem. **31**, 149 (1943).
- 38) Mikrochem. **31**, 302 (1943).
- 39) *O. Gübeli*, Chem. Untersuchung von Mineralwässern, Univ.-Verlag Wagner, Innsbruck 1948.
- 40) *F. Hecht*, Mikrochem. **36/37**, 1083 (1951), dortselbst weitere Literaturhinweise.

⁴¹⁾ Mikrochem. **36** **37**, 973 (1951).

⁴²⁾ *M. Sobotka*, Mikrochem. **32**, 49 (1944).

⁴³⁾ Monatsh. Chem. **43**, 129 (1922).

⁴⁴⁾ *H. Lieb* und *W. Schöniger*, Anleitung zur Darstellung org. Präparate mit kleinen Substanzmengen, Wien, Springer-Verlag, 1950.