

Zur Definition der Amidzahl und über Amidzahl- Bestimmungen von Verbindungen mit flüchtiger Basenkomponente und von einigen Phenylurethanen

SIGURD OLSEN

Universitetets Kjemiske Institutt, Blindern—Oslo, Norwegen

Unlängst wurde ein Verfahren zur Bestimmung des Fettsäure- und Basenanteiles in Fettsäureamid-Verbindungen beschrieben¹, das auf der vollständigen Spaltbarkeit derartiger Verbindungen durch Alkali bei erhöhter Temperatur beruht. Im Gegensatz zu der üblichen Verseifungszahl-Bestimmung von Estern, die sich durch $N/2$ methylalkoholische Kalilauge spalten lassen und bei der das überschüssige Alkali zurücktitriert wird, misst man nach dem Verfahren der Amidzahlbestimmung (Verseifung mit äthylenglykolischer Kalilauge!) den Alkalitätszuwachs *, der bei der Verseifung einer Fettsäureamid-Verbindung durch die in Freiheit gesetzte Base entsteht. Die Methode war ursprünglich aus dem Wunsche heraus entstanden, Amidverbindungen höherer Carbonsäuren, die z. T. technisches Interesse besitzen, einer einfachen analytischen Bestimmung zugänglich zu machen. Durch die vorliegende Untersuchung sollte festgestellt werden, ob das Verfahren auch auf kompliziertere Verbindungen übertragen werden kann; in diesem Falle wäre nämlich oft das zeitraubende Aufschlussverfahren nach Kjeldahl zu vermeiden oder in Kombination mit diesem, z. B. in Fragen der Konstitutionsermittlung, Amidstickstoff unter Umständen gegen Gesamtstickstoff in einfacher Weise analytisch abzugrenzen. Über die Möglichkeit zu einer solchen analytischen Kombination lässt zwar das bisher vorliegende Versuchsmaterial eine begründete Aussage noch nicht zu. Mit Sicherheit hat sich jedoch ergeben, dass die Me-

* In speziellen Fällen kann man durch Anwendung eines geeigneten Indikators oder nach dem Abdestillieren der entsprechenden Base, wie bei der Verseifungszahl-Bestimmung, auch das »Seifenalkali« bzw. die »Alkalitätsabnahme« bestimmen, was zu dem gleichen Resultat führen muss.

thode nicht allein auf Fettsäureamidverbindungen, sondern auf eine ganze Reihe anderer chemisch, pharmakologisch und physiologisch wichtiger Verbindungen anwendbar ist.

Bei dieser Erweiterung des Anwendungsbereiches der Methode wäre es unzweckmässig, an der bisherigen Definition des Begriffes »Amidzahl« festzuhalten. Nach der bisherigen Definition gab diese an, wieviele Milligramme Kaliumhydroxyd zur Verseifung der in einem Gramm Substanz enthaltenen Fettsäureamidverbindungen nötig sind. Da, wie erwähnt, nach dem Verfahren der Alkalitätszuwachs bestimmt wird, der durch die in Freiheit gesetzte Base entsteht, würde die Amidzahl nach der bisherigen Definition in dem Augenblick zu einer rechnerischen Grösse werden, wo diese Base mit zwei oder mehreren Säuregruppen in Amidbindung stand, z. B. im Acetimid, Phthalimid, N,N'-Diacyl-äthanolamid u. s. w. In diesen Fällen sind nämlich zur Spaltung von einem Molekül der Amid- bzw. Imidverbindung zwei Moleküle Kaliumhydroxyd erforderlich, während nur ein Molekül einer einsäurigen Base (in den genannten Verbindungen Ammoniak oder Äthanolamin) entsteht. Um nun andere Zusatzdefinitionen, wie z. B. »Imidzahl« o. Ä., zu vermeiden und dem bisher eingeführten Begriff »Amidzahl« den Charakter einer universellen Kennzahl zu geben, wird vorgeschlagen, in allen Fällen nur den der freiwerdenden Base entsprechenden Alkalitätszuwachs, ausgedrückt in Milligrammen Kaliumhydroxyd *, pro Gramm Substanz einer Definition zu Grunde zu legen, wobei es gleichgültig sein soll, welche Base bei der Spaltung frei wird und wieviele Milligramme Kaliumhydroxyd zur Verseifung tatsächlich erforderlich waren. In dieser Weise definiert, gäbe die Amidzahl an, wieviele Milligramme Kaliumhydroxyd der bei der Spaltung von einem Gramm Substanz entstehenden Base äquivalent sind. Die theoretische Amidzahl für Phthalimid errechnet sich beispielsweise nach folgender Überlegung: Bei der alkalischen Verseifung von 1 Mol = 147,1 g Phthalimid entsteht 1 Mol Ammoniak. Dieses ist äquivalent 1 Mol = 56104 mg Kaliumhydroxyd:

$$\text{Amidzahl} = \frac{56104}{147,1} = 381,4 \quad (\text{bisher: } \frac{2 \cdot 56104}{147,1} = 762,8).$$

* In Anlehnung an die von der Union internationale de chimie 1948 herausgegebenen *Méthodes unifiées pour l'analyse des matières grasses*. — Anstatt auf mg KOH zu beziehen, könnte man auch — für den Fall einer einheitlichen Regelung — (in Übereinstimmung mit der Internationalen Konvention betr. einheitlicher Bezeichnungen für nahrungsmittelchemische Analysen v. 27. 6. 1910 (Paris)) den Alkalitätszuwachs in ml 1 N-Lösung ausdrücken und, bezogen auf 100 g Substanz, als Amidzahl bezeichnen.

Bei der Analyse von Amidverbindungen sind je nach der Natur der bei der alkalischen Verseifung freiwerdenden Base folgende Fälle zu unterscheiden: 1. Die Base ist leichtflüchtig (z. B. Ammoniak, Methylamin, Äthylamin). 2. Die Base ist schwerflüchtig, u. U. wasserdampfflüchtig (z. B. Anilin). 3. Es entsteht ein Gemisch von Basen, die sich evtl. in der Flüchtigkeit unterscheiden. 4. Die »Base« ist nicht flüchtig (z. B. Salz einer Aminosäure). — Nachdem durch die Beschreibung der Analyse von Fettsäureäthanolamiden und Acetanilid bereits Beispiele für Verbindungen mit schwerflüchtiger Basenkomponente angeführt worden sind (*l. c.*), haben wir jetzt unter Mitwirkung einer Gruppe von 25 Pharmaziestudenten hauptsächlich den unter 1. genannten Fall experimentell bearbeitet. Zur Untersuchung gelangten Säureamide, Säureimide, Benzylcyanid, Harnstoff und dessen nächste Abkömmlinge, Alloxan, Barbitursäurederivate, Urethane und Kaffein. — Für den Fall 2. haben wir jedoch versucht, die Amidzahl einiger Phenylurethane (freiwerdende Base Anilin!), die bekanntlich zur Charakterisierung von Alkoholen ausgedehnte Anwendung finden, zu bestimmen, um in dieser Kennzahl, die ohne weiteres in Prozent Stickstoff umgerechnet werden kann, eine leicht erhältliche charakteristische Konstante der Phenylurethane von Alkoholen unbekannter Konstitution zu gewinnen. In allen Fällen wurden, wie in der Tabelle 1 gezeigt werden soll, befriedigende Resultate erhalten.

Hervorgehoben sei jedoch die Tatsache, dass für das Kaffein und das Kaffeincitrat wesentlich höhere Amidzahlen gefunden wurden als der Theorie nach Massgabe der vorhandenen echten Amidbindungen entsprechen. Die anomalen Amidzahlen stehen übrigens in Übereinstimmung mit den Feststellungen früherer Autoren, die bei der Alkalieinwirkung auf Kaffein unter den Spaltungsprodukten neben Methylamin auch Ammoniak, also einen weitergehenden Abbau, nachgewiesen hatten. Hier kam es nur darauf an, sinnfällig zu machen, dass die Amidzahlmethode u. U. nicht nur echte Amidbindungen indiziert, was bei Konstitutionsuntersuchungen zu berücksichtigen ist.

EXPERIMENTELLER TEIL

(Unter Mitarbeit von Reidar Lie)

Die Bestimmung der Amidzahl kann, je nach der Natur der zu analysierenden Verbindung, in verschiedener Weise erfolgen. Handelt es sich um eine Verbindung mit flüchtiger Basenkomponente, so wird man diese zweckmässig in einer gewöhnlichen Kjeldahl-Apparatur abdestillieren, in eingestellter Säure absorbieren und für sich titrieren. Bei schwerflüchtiger Basenkomponente verseift man am besten mit etwa 1*N*-äthylenglykolischer Kalilauge unter Rückflusskühlung und titriert den Alkalitätszuwachs (gegenüber einem Blindversuch) direkt im Verseifungsgemisch. Ist die schwerflüchtige Base wasserdampfflüchtig, so kann die Bestimmung in der Kjeldahl-Apparatur in der Weise vorgenommen werden, dass man im Anschluss an die Verseifung die Base nach Zusatz

Tabelle 1. Amidzahl-Bestimmungen von verschiedenen Amidverbindungen.

Nr.	Substanz	Mol. Gew.	Einw. g	Verbr. 0,1 N HCl ml	Gesamt-Stickstoff %	»Flüchtiger bzw. titrierbarer Stickstoff« in %		Amidzahl		Beobachter
						Theor.	Gef.	Theor.	Gef.	
1	Acetamid	59,1	0,4992	84,12	23,71	23,71	23,61	949,3	945,4	Boge
2	Benzamid	121,1	1,0072	82,98	11,57	11,57	11,54	463,3	462,2	Paulsen
3	Phenylacetamid	135,2	1,1118	80,48	10,36	10,36	10,14	415,0	406,1	Kjærvik
4	Heptansäureamid	129,2	0,3735	28,88	10,84	10,84	10,83	434,2	433,8	Bjerkevåg
5	Salicylamid	137,1	0,4546	32,29	10,22	10,22	9,95	409,2	398,5	Nötsund
6	Thiobenzamid	137,2	0,8006	53,76	10,21	10,21	9,40	408,9	376,7	Soetorp
7	Succinamid	116,1	0,4932	80,36	24,13	24,13	22,83	1005,4	914,1	Flåtten
8	Oxamid	88,1	0,3554	80,45	31,80	31,80	31,71	1273,6	1270,0	Reimers
9	Phthalamid	164,2	0,7361	89,58	17,06	17,06	17,05	683,4	682,8	Bjerkevåg
10	Succinimid	99,1	0,7818	79,58	14,14	14,14	14,26	566,1	571,1	Steihaug
11	N-Bromsuccinimid	178,0	1,4690	72,21	7,87	7,87	6,89	315,2	275,8	Balke
12	Pthalimid	147,1	0,4735	32,11	9,52	9,52	9,50	381,4	380,5	Balke
13	Benzylcyanid	117,1	0,9595	68,19	11,96	11,96	9,96	479,1	398,7	Saevik
14	Milchsäurenitril	71,1	0,6557	81,71	19,70	19,70	17,46	789,1	699,1	Soetorp
15	Harnstoff	60,1	0,2420	79,46	46,62	46,62	46,00	1867,2	1842,2	Bergane
16	Thioharnstoff	76,1	0,3008	78,64	36,82	36,82	36,63	1474,5	1466,8	Jenssen
17	Nitroharnstoff	105,1	0,3914	38,00	40,19	13,33	13,60	533,8	544,7	Y tre-Arne
18	Guanidincarbonat	180,2	0,1430	47,39	46,64	46,64	46,43	1868,1	1859,3	Kjærvik
19	Nitroguanidin	104,1	0,4023	77,65	54,02	26,92	27,05	1077,9	1082,9	Reimers
20	Biuret	103,1	0,2654	75,08	40,78	40,78	39,64	1632,5	1587,1	Solheim
21	Dicyandiamid	84,1	0,1816	85,04	66,62	66,62	65,60	2668,4	2627,2	Munkhaug
22	Alloxan (verunr.)	142,1	0,5713	68,64	19,72	19,72	16,83	789,6	674,1	Sunde
23	»Prominal«	246,3	0,8561	69,20	11,38	11,38	11,32	455,6	453,5	Nestås
24	»Bromural«	223,1	0,7973	70,97	12,56	12,56	12,47	502,9	499,4	Sunde
25	»Veronal«	184,2	0,8006	85,40	15,21	15,21	14,94	609,2	598,5	Drottning
26	»Aethallynal«	196,2	0,7748	74,84	14,28	14,28	13,53	571,9	541,9	Nötsund
27	»Luminal«	232,2	0,9272	79,54	12,07	12,07	12,02	483,2	481,3	Solheim
28	Urethan	89,1	0,7028	78,57	15,72	15,72	15,66	629,7	627,2	Nesjan
29	N-Methylurethan	103,1	0,8686	80,70	13,59	13,59	13,02	544,2	521,3	Munkhaug
30	Kaffein	194,2	0,3507	60,12	28,85	7,22	24,02	288,9	961,8	Nestås
		194,2	0,3495	59,00	28,85	7,22	23,65	288,9	947,1	»
		194,2	0,3479	59,52	28,85	7,22	23,97	288,9	959,8	»
31	Kaffeincitrat	386,3	0,7607	63,09	14,50	3,63	11,62	145,2	465,3	Roalkvam
32	Trimethylenglykol-bis-phenylurethan	314,3	1,1930	76,1	8,92	8,92	8,94	357,0	357,9	Lie
33	Phenylurethan des 3-Oxytetrahydrofurans	207,2	0,7083	35,4	6,76	6,76	7,00	270,8	280,4	»
		207,2	0,7890	37,2	6,76	6,76	6,61	270,8	264,5	»
		207,2	0,6550	32,0	6,76	6,76	6,84	270,8	274,1	»
34	Carbanilid	212,2	1,1286	104,60	13,20	13,20	12,98	528,8	520,0	

einer hinreichenden Menge Wasser mit Wasserdämpfen überdestilliert und für sich bestimmt. Dieses Vorgehen dürfte bei stark gefärbtem Verseifungsgemisch, das die Erkennung des Indikatorumschlages erschwert, in Betracht kommen. Entstehen bei der Verseifung einer Substanz zwei durch ihre Flüchtigkeit unterschiedene Basen, kann es von Vorteil sein, die eine abzudestillieren und für sich zu titrieren, die andere im Verseifungsgemisch direkt zu bestimmen. Die in diesem Falle notwendigen Veränderungen der Apparatur ergeben sich von selbst.

In der vorliegenden Arbeit wurden von allen Verbindungen, bei deren Verseifung Ammoniak oder eine andere flüchtige Base entsteht, passende Mengen in einer üblichen Kjeldahl-Apparatur mit 50–75 ml starker äthylenglykolischer Kalilauge * durch 2–3-stündiges Kochen verseift und das dabei übergelassene Destillat in 100 ml 0,1 N Salzsäure absorbiert. Am Schluss der Destillation wurden in den Verseifungskolben 15 ml Wasser eingetragen und dieses zum Ausspülen der Apparatur mit in die Vorlage überdestilliert. Der Inhalt der Vorlage wurde dann mit 0,1 N Natronlauge gegen Methylrot titriert. Beim Kaffeicitrat wurde zu Beginn des Versuches ein Kryställchen Kupfersulfat hinzugefügt. — Die Phenylurethane kochte man mit 50 ml 1 N-äthylenglykolischer Kalilauge 2 Stunden am Rückflusskühler gleichzeitig mit einem Blindversuch. Nach Spülen des Kühlers und Schliffes mit 10 ml neutralem Alkohol titrierte man gegen Thymolblau mit $N/2$ Salzsäure bis zum Umschlag Gelb-Rot (bestimmter Farbton!). — Bei den verwendeten Substanzen handelte es sich im allgemeinen um reine Laboratoriumspräparate, die jedoch z. T. älteren Datums waren; sie wurden ohne vorheriges Trocknen zur Analyse verwendet. — In der Tabelle 1. wurden diese Substanzen nach laufenden Nummern aufgeführt unter Angabe des Molekulargewichtes und der für jede Bestimmung eingewogenen Menge in Gramm. In den folgenden Rubriken wurde der Verbrauch an 0,1 N Salzsäure in Millilitern, der Gesamtstickstoff und der als Base titrierbare Stickstoff in Prozenten, letzterer unter der Rubrik »Flüchtiger bzw. titrierbarer Stickstoff«, angegeben. Die beiden letzten Spalten enthalten die betreffenden, nach der neuen Definition berechneten Amidzahlen und die Namen der entsprechenden Beobachter.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Amidzahlen bzw. der Stickstoffgehalt einer ganzen Reihe chemisch, pharmakologisch und physiologisch wichtiger Amidverbindungen lassen sich nach dem früher nur für substituierte Fettsäureamid-Verbindungen angegebenen Verfahren titrimetrisch bestimmen. Im Hinblick auf den vergrößerten Anwendungsbereich der Methode wurde eine neue Definition für die »Amidzahl« vorgeschlagen.

Den Herren Professoren A. Jermstad, Bj. Samdahl und Herrn Dr. A. Wickström sind wir für die liebenswürdige Überlassung von Präparaten aus der Sammlung des Pharmazeutischen Institutes zu Dank verpflichtet.

LITERATUR

1. Olsen, S. *Die Chemie* 56 (1943) 202.

Eingegangen am 9. August 1949.

* 300 g Kaliumhydroxyd wurden in 200 ml Wasser gelöst und die Lösung mit Äthylenglykol zu einem Liter aufgefüllt. — Diese Lösung greift in der Hitze Glas sehr stark an; es wird daher empfohlen, eine weniger konzentrierte Lösung zu verwenden.