Zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide mittelst Jodlösung.¹⁾

Von

C. Kippenberger.

Inmitten einer Studie, betitelt »Beiträge zur Reinisolirung, quantitativen Trennung und chemischen Charakteristik von Alkaloiden und glykosidartigen Körpern in forensen Fällen«²⁾ machte ich auch einige Mittheilungen über die Anwendung von Jodlösung zur quantitativen Bestimmung der Alkaloidsalze, in welchen ich auf Grund experimenteller Studien die Behauptung aufstellte, dass die Superjodidverbindung der allgemeinen Formel $\text{Alk. H J} \cdot \text{J}_2$ nicht nach der allgemein angenommenen Gleichung:

erfolge, sondern dass das freie Jod der Jodlösung schon zur Bildung von jodwasserstoffsaurom Alkaloid, unter dem Bestreben die unlösliche Superjodidverbindung desselben zu bilden, mit in Wirkung trete. An derselben Stelle wurde darauf hingewiesen, dass der Jodkaliumgehalt der angewendeten Jodlösung eine wesentliche Rolle spiele. Es machte dieser Umstand, sowie die gelegentliche Beobachtung des etwas verschiedenartigen Einflusses grösserer Mengen Säure eine separate, weit ausgedehnte experimentelle Studie des Einflusses der verschiedenartigen Jodsalze der Jodlösung einerseits, wie auch die der verschiedenartigen Säuren andererseits nothwendig, welche auch dann von mir kurz nach Erscheinen der ersten Mittheilung publicirt wurde.³⁾

1) Der vorliegende, als Antwort auf eine von Herrn Scholtz im Archiv der Pharmacie veröffentlichte Arbeit bestimmte Artikel war der Redaction des Archivs der Pharmacie am 20. Februar d. J. mit der Bitte um Aufnahme zugesandt worden. Am 16. März d. J. wurde mir derselbe zurückgeschickt mit der Angabe, dass der Artikel für das Archiv in der vorliegenden Form ungeeignet sei, indem derselbe ohne meine in dieser Zeitschrift enthaltenen Originalarbeiten, auf welche ich fortwährend Bezug nehme, für die Leser des Archivs unverständlich sei und deshalb mit den in Aussicht gestellten neueren Versuchen eine weitere experimentelle Grundlage zu geben sei. Da ich in der vorliegenden Arbeit auf die in meiner Originalarbeit in grosser Menge enthaltenen Versuche — mehr als 200 — Bezug nehme und diese doch nicht alle mit Zahlen und den Bedingungen des Versuchs ausführlich wiedergeben kann, ausserdem keinerlei Grund habe, an der Richtigkeit der gewonnenen analytischen Zahlen zu zweifeln, so habe ich die Redaction dieser Zeitschrift um Aufnahme dieses Artikels gebeten.

C. Kippenberger.

2) Diese Zeitschrift 1895, S. 294—346.

3) Diese Zeitschrift 1896, S. 10—27 und S. 422—466.

Nun hat M. Scholtz in Breslau Veranlassung genommen die Resultate meiner Studien anzugreifen.¹⁾ Ich wende mich zunächst zum Angriff, welcher der Theorie der Bildung der Jodverbindung zu Theil geworden ist. Dass das freie Jod der jodkaliumhaltigen Jodlösung bei der Einwirkung auf in Wasser gelöstes Alkaloidsalz bereits zur Bildung des jodwasserstoffsäuren Alkaloids mit in Wirkung tritt, findet meiner Ansicht nach schon darin eine Stütze, dass ungleichmässige Mengen an Jodkalium der Jodlösung verbraucht werden. Diesbezüglich habe ich nicht weniger denn 40 Versuche durchgeführt, nämlich die Versuche: 5, 10, 15, 18, 20, 23, 25, 28, 30, 32, 36, 39, 41, 43, 50, 56, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 157, 158, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 170, 171, 174, 183, 184, 185 (die Versuche sind in meiner Originalarbeit der besseren Uebersicht halber numerirt worden), wobei die angewandte Menge der sauren Alkaloidlösung, die von Jod und die von Jodkalium, gelegentlich auch die von Jodwasserstoffsäure, auch die Zeitdauer der Einwirkung, genau angegeben ist. Würde die Reaction bei der Bildung der Verbindung $\text{Alk. H J} \cdot \text{J}_2$ oder bei der Bildung irgend eines höheren Perjodids, also allgemein ausgedrückt die der Formel $\text{Alk. H J} \cdot \text{J}_x$, nach der Gleichung:

sich vollziehen, so müsste ja doch glatt ein Aequivalent Jodkalium verbraucht werden; in den angeführten Versuchen verbrauchte ich hingegen je nach Wechsel in der Concentration der angewandten Lösung Jodkaliummengen, welche in molecularem Verhältnisse zum angewandten Alkaloidsalz stehen, wie ein Alkaloidsalz zu: 2,0 (fast 2); 1,0; 0,6; 1,5; 0,5; 1,5; 1,2; 2,0; 1,1; 1,8; 1,6; 3,1; 1,3; 1,8; 1,0; 1,7; 1,1; 1,2; 1,4; 1,6; 0,9; 1,0; 0,9; 1,0; 1,0; 0,9; 1,5; 1,6; 1,6; 1,0; 1,2; 2,0; 1,1; 1,8; 1,7; 1,6; 3,0; 1,6; 1,6; 1,8 an Jodkalium, beziehungsweise Jodwasserstoffsäure.

Die wenigen im glatten Verhältnisse des Verbrauchs von 1,0 Jodkalium (beziehungsweise bei Chinin von 2,0) erzielten Resultate finden in meiner Originalarbeit die entsprechende Erklärung. Die Veranlassung zu dieser Reaction gibt meiner Ansicht nach das bei den verschiedenen Alkaloidsalzen in ihrer wässrigen Lösung verschiedenartig auftretende Bindungsverhältniss²⁾ zwischen der Alkaloidbase und der ihr zuaddirten

¹⁾ Arch. d. Pharm. 1899, S. 71—80.

²⁾ Im Original stets mit Spannungsverhältniss bezeichnet; ich wähle heute den Ausdruck Bindungsverhältniss, weil derselbe verständlicher, vielleicht auch correcter ist.

Säure. Es wird dies mit der erwiesenen hydrolytischen Dissociationsfähigkeit der Alkaloidsalze in Beziehung stehen. Wenn nun Jod auf die Alkaloidsalze in diesem Sinne einwirkt — zur Bildung von jodwasserstoffsäurem Alkaloid — so müssen nothwendiger Weise auch Wasserstoffjonen verbraucht werden, die dem Wasser entnommen werden und es ist dabei die gleichzeitige Bildung eines sauerstoffhaltigen Productes nothwendig. Die einfachste Erklärung würde die im Sinne der Einwirkung von Jod auf Alkalihydroxyd sein, wobei sich KJO , beziehungsweise KJO_3 und KJ bildet, hier also in unserem Falle $Alk.HJ$ und HJO beziehungsweise HJO_3 entsteht. Das ist auch von mir angenommen unter der Erwägung, dass diese Reaction, da Jod mit Wasser in Wirkung tritt, unter der Zwischenbildung von Wasserstoffsperoxyd stattfindet. Hier liegt eine unrichtige Hypothese meinerseits vor, zu der ich durch die Analogie der sauerstoffbildenden Körper bei anderen Substanzen, wie Cyan und Wasser bei Gegenwart von Guajakharzlösung etc., angeregt worden bin. Auch liess ich mich bei dieser Annahme durch ein Experiment verleiten, das unter den Versuchsbedingungen nicht einwandfrei ist. Da ich aber jeweilig hervorhob, dass dieses Product selbstverständlich keinen Einfluss auf das Endresultat der Operation ausübe, weil ich es eben nur als intermediäres Product annahm, indem es sofort mit ihm aequivalenten Mengen Jod in Reaction tritt, so dürfte diese unrichtige Annahme für das analytische Resultat nicht von Bedeutung sein.

Für die Annahme, dass bei der Bildung der Superjodidverbindung das freie Jod schon zur Bildung von jodwasserstoffsäurem Alkaloid in Wirkung zu treten vermag, sprechen aber auch die bei anderen Experimenten beobachteten Erscheinungen: Nimmt man eine wässrige Narcotinhydrochloridlösung und vermischt dieselbe mit viel Jodlösung ohne Jodkaliumgehalt, so setzt sich langsam eine braune Verbindung ab, die, nach Entfernung des in der Verbindung in lockerer Bindung befindlichen oder ihr mechanisch durch die Reaction beigemischten Jodes mittelst Jodkaliumlösung analysirt, die Verbindung $C_{22}H_{23}NO_7.HJ.J_2$ oder $C_{22}H_{23}NO_7.HJ.J_x$ anzeigt. Hier muss doch also das jodwasserstoffsäure Alkaloid durch die Wirkung des freien Jodes entstanden sein, mithin kann bei der Einwirkung von jodkaliumhaltiger Jodlösung die Wirkung des freien Jodes nicht als ausgeschlossen betrachtet werden und sie wird bewiesen, wenn andere analytische Daten dafür sprechen. Sodann, operirt man mit einer wasserlöslichen Base, zum Beispiel Anti-

pyrin¹⁾, indem man eine bestimmte Menge desselben in Wasser ohne Säurezusatz löst, nun jodkaliumhaltige Jodlösung zusetzt, von der entstehenden Jodverbindung abfiltrirt und das Filtrat mit $\frac{1}{20}$ Normal-Thiosulfatlösung unter Anwendung von Stärkelösung bis zur Entfärbung titrirt, so hinterbleibt eine Flüssigkeit, die nach Zusatz von Salzsäure sofort Jod ausscheidet, was schliessen lässt, dass hier HJO , beziehungsweise HJO_3 oder ein Salz davon vorlag. Zu einem derartigen Versuche wandte ich an: 10 cc 1 procentige Antipyrinlösung, 40 cc Jodlösung der Zusammensetzung 6,35 g Jod und 10 g Jodkalium zu 1 Liter Wasser, bei 60 Minuten langer Einwirkung; Verbrauch: 34,3 cc der Jodlösung.²⁾ Wenn man zu der in diesem Experiment angewandten Antipyrinlösung 2,7 cc $\frac{1}{5}$ Normal-Salzsäure, entsprechend der Bildung von Neutralsalz, zusetzt, so reducirt sich diese Erscheinung merklich. Während im ersten Versuche nach Zusatz der Säure noch 1,5 cc Thiosulfatlösung zur Bindung des Jodes erforderlich waren, genügten im zweiten Versuche hierzu 0,7 cc Thiosulfatlösung. Anders aber gestaltet sich der Verbrauch an Jod, wenn man an Stelle der Salzsäure der Antipyrinlösung Jodwasserstoffsäure zusetzt; alsdann werden von der gleichen Menge Antipyrin unter Anwendung von 25 cc der Jodlösung nach 4 bis 13 Minuten langer Einwirkung: 20,2 bis 21,5 cc der Jodlösung verbraucht, entsprechend der Bindung von 2 Jod.

Die von Scholtz erhaltenen analytischen Zahlenresultate, welche von meinen Mittelzahlen aus verschiedenen Versuchen theilweise erheblich abweichen, erklären sich dadurch, dass Scholtz mit einer Jodlösung gearbeitet hat, die andere Jodkaliummengen enthielt als die von mir benutzte. Wie oben schon citirt, haben meine Versuche den verschiedenartigen Einfluss des Jodkaliums an der Hand zahlreicher Beispiele unter Zugrundelegung der angewandten Mengen der Reagentien klar gelegt; wie an einer Stelle meiner Abhandlungen erwähnt, lässt sich die Jodlösung mittelst Jodkaliums bei den Alkaloidsalzen jeweilig so einstellen, dass bei der Reaction 3 Jod verbraucht werden und das ist — wie von mir gelegentlich in meiner Originalarbeit angegeben — auch bei meinen ersten Versuchen geschehen. Diese Versuche waren eben Grundlegend und hatten den Zweck, zu zeigen, dass — entgegengesetzt der früheren An-

¹⁾ Ich wähle ein Nichtalkaloid, weil ich mit wasserlöslichen Alkaloidbasen in diesem Sinne experimentell nicht gearbeitet habe.

²⁾ Siehe hierzu diese Zeitschrift 1896, S. 663 u. 664.

nahme anderer Chemiker und entgegengesetzt der früheren Berechnung bei Analysen — nicht glatt 2 Jod zur Superjodidverbindung verbraucht werden. Die verschiedenartigsten Verhältnisse, welche bei wechselndem Gehalt der Jodlösung an Jodkalium hierbei auftreten, sind von mir speciell durch die Versuche 1—79 ersichtlich gemacht, aber auch in den Versuchen 80—203 finden sich unter genauer Angabe der Concentration der Reagentien und der Zeitdauer der gegenseitigen Einwirkung viele Beispiele, welche hierauf directen Bezug haben¹⁾. Fand ich doch zum Beispiel für Narcotin einen Verbrauch an Jod, der je nach dem Jodkaliumgehalt der Lösung wechselte zwischen Verhältnissen, deren moleculare Zahlen sich verhalten wie 1 Alkaloid zu 4,5—2,3 Jod. Ob diese Verbindungen als höhere Perjodide²⁾ anzusehen sind oder als Superjodide, denen sich durch die Reaction Jod mechanisch beigemischt hat, lasse ich dahin gestellt sein; jedenfalls lässt sich denselben durch Jodkalium noch Jod entziehen.

Aehnlich wie Prescott und Gordin neuerdings die höheren Perjodide zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide unter gewissen Versuchsbedingungen, die den meinigen entgegengesetzt sind, benutzen³⁾, so lassen sich auch niedere Jodide gleichmässiger Zusammensetzung herstellen. Wenn Scholtz die Existenz des Atropinsuperjodids der Formel $C_{17}H_{23}NO_3HJ.J_2$ bezweifelt, so muss ich auf die Litteratur hinweisen, in welcher diese Verbindung von Jörgensen beschrieben ist.⁴⁾ Nach welcher Methode die Verbindung in diesem Falle erzielt wurde, ist mir gleichgültig; es genügt, dass sie existirt und dass mir das Experiment zeigt, dass auch niedrigere Verbindungen des Atropins als die der Formel $C_{17}H_{23}NO_3HJ.J_4$ entsprechende, die quantitative Abscheidung

1) Es fällt daher auch auf, dass Scholtz den Mehrverbrauch an Jod bei Anwendung von viel überschüssiger Jodlösung in seiner Kritik stets hervorhebt und dafür analytische Belege bringt; derartige analytische Belege sind von mir in grosser Anzahl in meinen Originalarbeiten bereits gegeben worden.

2) Auf derartige in der Litteratur beschriebene Perjodide habe ich in meiner Originalarbeit hingewiesen.

3) Journ. Americ. Chem. Soc. **20**, 329—339 und 716—728; nach Chem. Centralblatt 1898, II, 113, 512 und 861.

4) Journ. f. prakt. Chemie [2] **3**, 329; nach Beilstein's Handbuch 1897, III, 784.

des Atropins aus Lösungen der Salze desselben mittelst Jodkaliums oder jodwasserstoffsäurehaltiger Jodlösung bewirken.¹⁾

Wenn man eine Kritik übt, so pflegt es Sitte zu sein, die gesammten über die zu kritisirende Materie gegebenen Veröffentlichungen des Autors zu beachten. Das ist in ungezwungener Weise zum Beispiel auch von A. Seyda gelegentlich der an der Hand zahlreicher interessanter Fälle der Praxis gegebenen kritischen Besprechung der Brauchbarkeit einer ganzen Serie meiner in der gerichtlichen Chemie eingeführten Methoden bei der Jodlösung zur Titration der Alkaloidsalze geschehen.²⁾ Ueber die Brauchbarkeit der Jodlösung zur Alkaloidbestimmung kann aus Seyda's Versuchen kein bestimmter Schluss gezogen werden, da gerade diese eine Methode etwas stiefmütterlich behandelt wurde; hingegen geht aus der Erörterung deutlich hervor, dass Seyda, mit dem ich damals weder mündlich noch brieflich in Verbindung getreten war, mich vollständig verstanden hat. Freilich muss ich betonen, dass meine inmitten einer anderen Arbeit gegebene Mittheilung absolut unvollständig war, deshalb entstand auch die separate Publication dieser umfangreichen Arbeit, umfassend 66 Druckseiten mit 231 experimentellen Versuchen, die Scholtz unbeachtet gelassen. Ich hätte am Schlusse meiner ersten Mittheilung in directen Worten auf das separate Erscheinen der mit vielen experimentellen und theoretischen Erörterungen begleiteten separaten Publication aufmerksam machen sollen; dies ist aus hier nicht zu erörternden Gründen unterblieben.

Der von mir gegebene Schlusssatz meiner Studie über die Einwirkung von Jodlösung auf Alkaloidsalze behufs titrimetrischer Bestimmung der letzteren sagt aus: »dass die Alkaloide in wässriger Flüssigkeit mit wässriger Jodlösung irgend welcher Concentration titrimetrisch nur dann mit Sicherheit bestimmt werden können, wenn die Jodlösung jeweilig gegen eine analoge aus abgewogenen Mengen Alkaloidsalz hergestellte wässrige Lösung eingestellt ist.«³⁾, da die Angabe anderer Chemiker, welche sich auf den Verbrauch von 2 Jod für 1 Molecül Alkaloidsalz aussprechen, experimentell nicht zu erreichen ist.

1) Die geringe allgemeine Löslichkeit des Atropinperjodids in Wasser, auf die ich in meinen Originalarbeiten hingewiesen habe, muss dabei selbstredend beachtet werden.

2) Zeitschrift f. öffentliche Chemie 1898, S. 699—715; 721—747 und 762—769 siehe speciell S. 746 u. 747.

3) Diese Zeitschrift 1896, S. 463.

An diesem Schlussatz halte ich selbstredend auch heute noch fest und es haben mir einige vor circa einem Jahre angestellte erneute Versuche die Brauchbarkeit namentlich bei einzelnen Alkaloiden von Neuem bestätigt.

Was nun endlich die Anwendung der Jodsilber-Jodkaliumlösung anbetrifft, so habe ich neben der theoretischen Erörterung 19 Versuche angegeben, in welchen der Einfluss der Gegenwart von zuviel Jodsilber einerseits und die von zuviel Jodlösung andererseits durch die ungenauen Resultate illustriert wird. Wenn nun bei einzelnen Versuchen des Herrn Scholtz, in welchen andere Mengen Jod verbraucht wurden als solche, die der glatten Superjodidverbindung entsprechen, trotzdem unter den vorgeschriebenen Bedingungen in der quantitativen Anwendung der Reagentien gearbeitet wurde, so nehme ich nicht an, dass diese Resultate durch die lösende Einwirkung des Jodsilbers hervorgerufen worden sind — wie dies von Scholtz geschehen — sondern ich habe Grund zu vermuthen, dass diese wohl durch Bildung von unlöslichen Doppelverbindungen des Alkaloidsalzes mit Jodsilber, beziehungsweise Chlorsilber eingetreten sind. Derartige Doppelverbindungen bilden sich bei einzelnen Alkaloiden nach längerem Contact der Jodsilberlösung mit dem Alkaloidsalz und auf eine derartige Einwirkung des Silbersalzes ist — ich erwähne dies, um Vorurtheilen vorzubeugen — auch bereits in meiner Originalarbeit hingewiesen.¹⁾ Durch die von Scholtz erhaltenen Resultate sehe ich mich indessen veranlasst, dieser Frage experimentell näher zu treten und werde darüber später berichten. Dabei soll auch die Anwendung der jodkaliumhaltigen Jodlösung bei einzelnen Alkaloiden unter anderen Bedingungen als den in meinen früheren Publicationen und im Vergleiche mit den nach anderen Methoden erhaltenen Resultaten publicirt werden, um die bedingungsweise Brauchbarkeit zu erläutern.

Alle, welche sich sachlich und persönlich für diese Controverse interessiren, bitte ich, meine Originalarbeiten durchsehen zu wollen, deren Einzelheiten hier zu recapituliren zu weit führen würde.

¹⁾ Diese Zeitschrift 1896, S. 456.