

NITROPHENOXAZINE ALS INDIKATOREN IN ACETONITRIL II.* BESTIMMUNG VON NH-SÄUREN

Z.STRÁNSKÝ, L.ČÁP und J.SLOUKA

Institut für analytische und organische Chemie, Palacký-Universität, 770 00 Olomouc

Prof. RNDr. A. Okáč, korespondierendem Mitglied der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften zum 70. Geburtstag gewidmet.

Eingegangen am 12. Juli 1972

Nitrophenoxazine wurden als Indikatoren bei der Bestimmung schwacher Säuren in Acetonitril herangezogen. Es wurden einige Derivate der Malonsäure und des 6-Azauracils bestimmt und ihre HNP- und pK_a -Werte ermittelt. Acetonitril wurde als geeignetes Lösungsmittel für die Bestimmung von —NH-Säuren und Nitrophenoxazine als besonders zweckmäßige Indikatoren für das gegebene Medium erachtet. Die Form der potentiometrischen Titrationskurven wurde als Kriterium bei der Untersuchung einiger struktureller Fragen vorgeschlagen.

Nitrophenoxazine wurden in der letzten Zeit eingehender untersucht, und zwar mit dem Ziel, ihre vorteilhaften Farb- und azidobasischen Eigenschaften zur Indizierung des Endpunktes bei Neutralisationstitrationsen in nichtwäßrigen Medien zu verwerten¹⁻⁴. Beim Acetonitril handelt es sich um ein Lösungsmittel, das allgemein geeigneter für die Bestimmung von Basen als für die von Säuren erachtet wird^{5,6}. Die Konjugationsgleichgewichte, die namentlich bei der Titration elektroneutraler und negativ geladener H-Säuren zur Geltung kommen^{7,8}, haben Deformationen auf den Titrierkurven zur Folge, die die Ablesekorrektheit des Titrationsendpunktes verschlechtern. An den Konjugationsgleichgewichten beteiligen sich auch die Indikatoren⁹, wodurch bei den visuellen Titrationsen weitere Komplikationen eintreten.

Nitrophenoxazine zeigen keine Tendenz zur Bildung konjugierter Komplexe³. In dieser Arbeit wird aufgezeigt, daß auch andere Säuren, die sauren Wasserstoff an Stickstoff gebunden haben, keine Tendenz zur Konjugation zeigen, weshalb Acetonitril als sehr gutes Lösungsmittel zur Bestimmung von NH-Säuren verwendet werden kann.

EXPERIMENTELLER TEIL

Chemikalien und Apparate. Das nach Fischer 0,02% Wasser enthaltende Acetonitril wurde mittels eines herkömmlichen Verfahrens gereinigt^{3,10}. Die Tetrabutylammoniumhydroxidlösung

* I. Mitteilung; diese Zeitschrift 37, 3260 (1972).

(1/10, bzw. 1/15 mol l⁻¹) im Benzol-Methanolgemisch 10 : 1, bzw. 17,5 : 1 wurde wie früher hergestellt³. Die als Indikatoren¹¹ verwendeten Nitrophenoxazinlösungen in Acetonitril wiesen folgende Konzentration auf: 3-Nitrophenoxazin, 1-Methyl-3-nitrophenoxazin, 1,7-Dimethyl-3-nitrophenoxazin, 3,7-Dinitrophenoxazin und 1,3,7-Trinitrophenoxazin 10⁻⁴M; 1-Nitrophenoxazin 2 · 10⁻⁴M. Als Standardsubstanzen dienten Benzoesäure (Standard für Elementaranalyse B.D.H) und 2-Phenylcinchoninsäure (ČSL-2, rekristallisiert aus verdünntem Äthanol, Smp. 212°C).

Von den zu titrierenden Verbindungen wurden die analysenreinen Präparate, *p*-Nitrophenol und Äthyl-*p*-hydroxybenzoat, ohne Nachreinigung herangezogen, die analysenreine Pikrinsäure wurde nachgereinigt⁸, die Derivate der Malonsäure und der übrigen titrierten Substanzen wurden laboratoriumsmäßig hergestellt¹²⁻¹⁵.

Die potentiometrischen Titrationsen wurden mittels eines automatischen Titrators in Gemeinschaft mit dem pH-Meter pHM-26, dem Schreibgerät SBR-2 und der automatischen Bürette ABU 22/2,5 ml (alles Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt. Die Geschwindigkeit wurde so gewählt, daß die Registrierdauer einer Kurve von 20 auf 50 Minuten geändert werden konnte. Das Elektrodensystem bestand aus einer Glaselektrode (Radiometer G 2222 C) und einer Kalomelektrode (Radiometer K 4112), deren Brücke mit einer gesättigten KCl-Lösung in Methanol gefüllt war. Nach jeder Serie von vier Titrationsen wurde die Oberfläche der Glaselektrode 20 Minuten in Wasser regeneriert und in jeder Serie wurde eine Titration des Standardstoffes eingeschaltet. Vor jeder Serie wurde das pH-Meter auf den Potentialstandard (5 · 10⁻³M Pikrinsäure- und Tetraäthylammoniumpikrat p*H** = 10,89, siehe³) eingestellt, dem eine Spannung des angeführten Meßelements von 283 ± 5 mV bei 23 ± 1°C entsprach. Bei den visuellen Titrationsen wurde dieselbe Bürette und eine ähnliche Dosierungsgeschwindigkeit herangezogen.

Arbeitsgang. Die Lösung von 0,05–0,20 mval Säure in 3–6 ml Acetonitril wurde in Stickstoffatmosphäre mit der Lösung einer quartären Base potentiometrisch oder unter Verwendung eines Indikators (0,2–1,0 ml seiner Lösung, auf Grund der Eigenfärbung der zu titrierenden Lösung) titriert. Der Indikator wurde auf Grund des Verlaufs der potentiometrischen Titrationskurve und der früher festgestellten Dissoziationskonstanten des Indikators, in Zweifelsfällen aus der potentiometrischen Titration in Gegenwart des Indikators, gewählt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

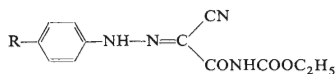
Die Titrationsergebnisse sind in Tabelle I, in der die arithmetischen Mittelwerte von drei sowohl potentiometrischen als auch visuellen Bestimmungen eines jeden Neutralisationsäquivalents mit dem entsprechenden Verlässlichkeitsintervall für das 95%ige Wahrscheinlichkeitsniveau angeführt sind, zusammengefaßt. Zwischen keiner der angeführten visuellen und potentiometrischen Bestimmungen wurde mit Hilfe des *t*-Testes ein statistisch bedeutsamer Unterschied gefunden, womit nachgewiesen wird, daß die Wahl des Indikators exakt durchgeführt wurde. Auch die Präzision beider Methoden ist durchaus vergleichbar. Wie durch die Tabelle demonstriert wird, können Nitrophenoxazine bei der Bestimmung verschieden starker Säuren, deren p*K*_a-Wert sich um mehr als eine Einheit unterscheidet, herangezogen werden und die Richtigkeit der erreichten Ergebnisse ist die gleiche (siehe z. B. Titration der Stoffe I und II). Dies wird durch jähe und verhältnismäßig große Potentialsprünge der Titrationskurve in der Umgebung des Äquivalenzpunktes verursacht. Mit 1-Nitro-

TABELLE I
Titrationsergebnisse

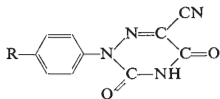
Verbindung-Substituent R	NE, g		Indikator	HNP, mV	pK _a
	Ber.	visuell			
Phenylcinchoninsäure	249,3	standard	1,7-(CH ₃) ₂ -3-NO ₂	(-141) ^d	—
Benzoesäure	122,1	121,7 ± 0,4	1,7-(CH ₃) ₂ -3-NO ₂	-250	20,1
Pikrinsäure	229,1	229,9 ± 0,7	1,3,7-(NO ₂)	+285	11,0 ^b
4-Nitrophenol	139,1	139,0 ± 0,7	1-NO ₂	-284	20,7
4-Äthylhydroxybenzoat	166,2	164,4 ± 0,8	1-NO ₂	-376	22,3
Dinitril der Phenylhydrazonmalonsäure	170,2	171,1 ± 0,8	— ^c	-68	16,4
Phenylhydrazonmaloncyanamid	188,2	186,1 ± 0,8	1-NO ₂	-284	20,7
Diamid der Phenylhydrazonmalonsäure	206,2	203,3 ± 1,1	—	-538	25,0
Dimethylester der Phenylhydrazonmalonsäure	336,2	337,3 ± 1,2	1-NO ₂	-485	24,1
I, 4-OC ₂ H ₅	304,3	303,2 ± 1,4	1-CH ₃ -3-NO ₂	-153	18,5
I, 4-OCH ₃	290,3	289,9 ± 0,8	3-NO ₂	-145	18,3
I, 4-CH ₃	274,3	276,9 ± 1,7	3-NO ₂	-131	18,1
I, 4-Br	339,2	336,4 ± 0,3	3-NO ₂	-102	17,6
I, 4-H	260,3	259,0 ± 0,9	3-NO ₂	-129	18,0
I, 4-COCH ₃	302,3	295,9 ± 1,3	3-NO ₂	-92	17,4
I, 4-COOC ₂ H ₅	332,3	330,6 ± 1,1	3-NO ₂	-97	17,5
II, 4-Br	293,1	292,1 ± 0,9	3-NO ₂	-96	17,5
II, 4-COCH ₃	256,2	252,2 ± 1,0	3-NO ₂	-76	17,2
II, 4-NO ₂	259,2	256,2 ± 1,2	—	-45	16,6

III, 4-OC ₂ H ₅	305,3	304,5 ± 1,1	304,8 ± 0,5	1-NO ₂	(-358) ^a	—
III, 4-OCH ₃	291,3	—	292,9 ± 0,9	1-NO ₂	—	—
III, 4-CH ₃	275,3	274,4 ± 0,5	274,8 ± 0,6	1-NO ₂	(-327) ^a	—
III, 4-H	261,3	257,2 ± 1,3	257,0 ± 0,0	1-NO ₂	(-330) ^a	—
III, 4-I	387,2	388,5 ± 2,0	386,0 ± 1,6	1-NO ₂	(-300) ^a	—
III, 4-F	279,3	—	278,7 ± 1,0	1-NO ₂	—	—
III, 2-COOCH ₃	319,3	—	317,9 ± 1,3	1-NO ₂	—	—
IV, H	279,2	277,9 ± 1,0	—	—	-154	18,5
IV, CH ₃	293,2	291,8 ± 1,2	—	—	-194	19,2
IV, -cyklohexyl	361,3	360,2 ± 1,8	—	—	-215	19,5
IV, C ₆ H ₅	355,3	352,9 ± 1,5	—	—	-185	19,0
IV, C ₆ H ₅ CH ₂	369,3	370,2 ± 1,3	—	—	-188	19,1
1-Phenyl-3-äthoxycarbamid-4-Phenyl- hydrazonepyrazolon	351,4	347,5 ± 1,6	349,4 ± 1,3	1-NO ₂	(-228) ^a	—
2-(4-Chlorphenyl)-6-phenyl-3,7-dioxo- 2,3-dihydro-5H-(pyrazolo)(3,4-e)1,2,4- -triazin	339,8	340,7 ± 0,8	—	—	(-118) ^a	—
Anilid der 2-(3-pyridylhydrazono)- 3-oxobuttersäure	282,3	281,3 ± 0,9	281,6 ± 0,9	1-NO ₂	-412	22,9
Nitril der 3,6-dioxo-3,4-dihydro-6H- (1,2,4-triazino(2,3- <i>a</i>))chinazolin- 2-carbonsäure (l.c. 15)	239,2	236,8 ± 1,0	—	—	-127	18,0

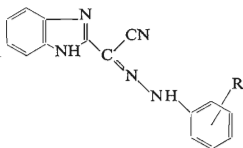
^a Die Substanz löst sich erst im Verlauf der Titration vollständig auf; ^b der Literatur entnommen; ^c visuelle Titrationsen wurden bei Verbindungen nicht durchgeführt, bei denen im Verlauf der Titration intensive Färbung der mit der zu titrierenden Säure konjugierten Base entsteht. Die mit I-IV bezeichneten Verbindungen haben im Text gegebene Struktur.



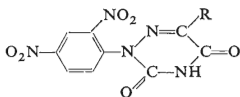
I



II

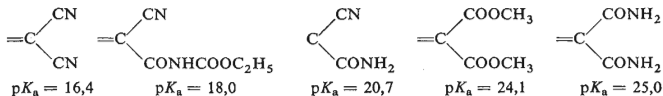


III



IV

phenoxazin können noch schwach elektronegativ substituierte Phenole, wie das Äthyl-4-hydroxybenzoat, titriert werden. Bei den Farbindikatoren handelt es sich durchwegs um Übergänge von Gelb in Blau, falls die Lösung der zu titrierenden Verbindung farblos ist, und um Übergänge von Gelb in Blaugrün bis Grün, falls die Lösung der zu titrierenden Verbindung gelb bis orangegefärbt ist. Der Indikator-Titrierfehler überstieg in keinem Fall 0,1%. Es wurden Halbneutralisationspotentiale (HNP) festgestellt. Die gewonnenen Werte stehen mit den erwarteten in guter Übereinstimmung. Bei den Verbindungen der Struktur I ändert sich die Azidität in Übereinstimmung mit dem Charakter des am Phenylkern befindlichen Substituenten. Zwischen den Hammettschen σ -Konstanten und den HNP-Werten kann ähnlich wie in Aceton eine Gerade gelegt werden⁴. Der Einfluß verschiedener Substituenten am Zentralkohlenstoff des Malonsäurerestes in Arylhydrazonderivaten führt zur bei Enolen oder Imiden anderer Typen üblichen Reihenfolge der Säurestärken:



Desweiteren kann darauf hingewiesen werden, daß die zwei Nitrogruppen am in Stellung 1 gebundenen Benzolkern die Azidität der 6-Azaauracilderivate weit weniger als die Nitrilgruppe in Stellung 5 verstärkt werden (siehe pK_a -Werte der Verbindungen II und IV).

Aus den HNP-Werten wurden die annähernden Werte der Dissoziationskonstanten einiger zu titrierender Verbindungen im Acetonitril berechnet. Die Berechnung wurde nach der Gleichung $pK_a = 11,0 + (285 - \text{HNP})/58,7$ (für 23°C) durchgeführt, wo 11,0 und 285 pK_a - und HNP-Werte (mV) der Pikrinsäure sind.

Die Einwaagen der Verbindungen (Pikrinsäure einbegriffen), bei denen die Berechnung durchgeführt wurde, wurden so gewählt, daß im Halbäquivalenzpunkt die Ionenstärke $I \approx 0,01$ betrug. Die Berechnung der Berechnung stützt sich auf die festgestellte Reaktionslinearität der verwendeten Glaselektrode im gegebenen Potentialbereich. Die Linearität wurde am gemessenen Unterschied zwischen den HNP der Pikrinsäure und des p-Nitrophenols getestet. Der gemessene Unterschied $\Delta E = 569$ mV entspricht für 23°C der Differenz zwischen den festgestellten pK_a -Werten⁹ ($\Delta pK_a = 9,7$).

Die Glaselektrode wirkt nach einigen Titrations in Acetonitril ohne Regeneration in Wasser als „langsam reagierend“. Die Verlangsamung der Reaktion äußert sich in der Umgebung des Äquivalenzpunktes in schlechterer Reproduzierbarkeit der Potentiale und geringerer Steilheit der Titrationskurve. Wird mit automatischem Titrator gearbeitet, führt die verspätete Indizierung des tatsächlichen Potentials im Laufe des Tages zur Übertitrierung und zum scheinbaren Absinken des Titors der Maßlösung. Das Absinken des Titors erwies sich als statistisch bedeutsam. Stellt man keine Ansprüche an ein präzises Ablesen der Potentiale und will man die Titrerdauer nicht verlängern, kann so vorgegangen werden, daß zwischen die zu titrierende Probe häufiger die Titration der Standardsubstanz eingeschaltet und der Titerwert für die einzelnen Titrations aus der gewonnenen Abhängigkeit des Titors von der Zeit interpoliert wird.

Acetonitril erweist sich als ausgezeichnetes differenzierendes Lösungsmittel, keineswegs jedoch für die Titration beliebiger H-Säuren, da sie selbst eine schwache Säure ist. Die Gegenwart starker Alkalien verursacht Polymerisation des Lösungsmittels und sie eignen sich nicht zur Untersuchung der Gleichgewichte namentlich sehr schwacher Säuren ($pK_a > 25$). Homo- und Heterokonjugationen wirken sich gerade bei Differenzbestimmungen ungünstig aus. Andererseits können die Folgen der Konjugationsgleichgewichte behilflich sein, einige theoretische Fragen allein vom Gesichtspunkt der Titrationskurven aus zu lösen. Homokonjugation, die eine erhöhte Neigung der Titrationskurve in ihrem mittleren Teil zur Folge hat, zeigt sich markant

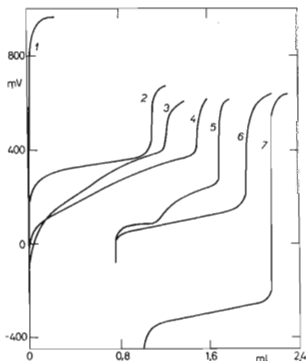


ABB. 1

Titrationen in Acetonitril

1 Blindversuch (6 ml Acetonitril), 2 Substanz III (4-H), 3 4-Nitrophenol, 4 Benzoesäure, 5 Phenylcinchoninsäure, 6 Substanz I (4-COOC₂H₅), 7 Pikrinsäure.

bei OH-Säuren, (Carboxylsäuren, Phenole, Kurven 3--5 in Abb. 1). Die sterischen Behinderungen der Solvatisierung und die Resonanzstabilisierungen beider konjugierter Formen und intramolekulare H-Bindungen führen zur Unterdrückung der Homokonjugation und zur „üblichen Form“ der Titrationskurve (Kurve 7). Vom Aussehen der Kurve oder der Größe der Homokonjugationskonstanten aus können beispielsweise Stellungsisomere unterschieden werden. Demgegenüber weisen sämtliche NH-Säuren, die von uns bisher titriert wurden, übliche Kurven ohne deutliche Konjugationserscheinungen auf. In Abb. 1 sind die Kurven 2 und 6 dargestellt. Unserer Ansicht nach können die Unterschiede im Verhalten der OH- und NH-Säuren als Kriterium zur Erkennung der überwiegenden Form bei der $\text{NH} \rightleftharpoons \text{OH}$ -Tautomerie im Acetonitrilmedium verwertet werden.

Acetonitril stellt demnach ein geeignetes Lösungsmittel zur Bestimmung von NH-Säuren einschließlich ihrer Gemische vor. Nitrophenoxazine, bei denen es sich gleichfalls um NH-Säuren handelt, zeigen keine Tendenz zur Homokonjugation und erweisen sich aus diesem Grund als geeignetere Indikatoren für Acetonitril als Phthaleine oder Sulphonphthaleine.

LITERATUR

1. Stránský Z., Grúz J.: diese Zeitschrift 34, 3732 (1969).
2. Stránský Z.: Acta Univ. Palackiana Olomucensis, im Druck.
3. Stránský Z., Čtveráčková J.: diese Zeitschrift 37, 3260 (1972).
4. Stránský Z., Grúz J.: Chem. zvesti 26, 507 (1972).
5. Fritz J. S.: Anal. Chem. 25, 407 (1953).
6. Gyenes I.: *Titration in Non-Aqueous*, russische Übersetzung, S. 117. Mir, Moskau 1971.
7. Coetzee J. F., Padmanabhan G. R.: J. Phys. Chem. 66, 1708 (1962).
8. Kolthoff I. M., Chantooni M. K. jr.: J. Am. Chem. Soc. 87, 4428 (1965).
9. Kolthoff I. M., Chantooni M. K. jr., Bhowmik S.: Anal. Chem. 39, 315 (1967).
10. Kolthoff I. M., Bruckenstein S., Chantooni M. K. jr.: J. Am. Chem. Soc. 83, 3927 (1961).
11. Grúz J., Stránský Z.: Acta Univ. Palackiana Olomucensis 27, 321 (1968).
12. Slouka J., Nálepa K.: Monatsh. Chem. 94, 694 (1963).
13. Slouka J.: Tetrahedron Letters 1968, 4007; Monatsh. Chem. 100, 91 (1969).
14. Slouka J., Peč P., Urbanová J.: Acta Univ. Palackiana Olomucensis, im Druck.
15. Slouka J.: Die Pharmazie 28, 309 (1973).

Übersetzt von K. Grundfest.