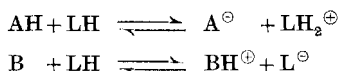


## 218. Zur Mikrotitration organischer Verbindungen: Teil I: Halbautomatische Apparatur zur Mikrotitration

von W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean<sup>1)</sup> und E. Heilbronner.

(3. VIII. 54.)

Die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten  $K$  (gekennzeichnet durch den  $pK$ ) des Säure-Basen-Gleichgewichtes zwischen zwei konjugaten Säure-Basen-Paaren



deren eines (LH) ein amphiprotisches Lösungsmittel ist, hat bereits wesentlich zur Konstitutionsaufklärung von sauren und basischen Naturstoffen beigetragen.

Es ist beabsichtigt, mit der vorliegenden Reihe von Abhandlungen die  $pK$ -Bestimmung im Hinblick auf die speziellen Gegebenheiten der Analyse der organischen Naturstoffe zu bearbeiten. Für die Anwendbarkeit der  $pK$ -Bestimmung auf diesem speziellen Gebiet müssen gewisse einschränkende Bedingungen berücksichtigt werden, die sich der systematischen Anwendung der Methode erschwerend in den Weg stellen:

a) Die geringen dem Organiker zur Verfügung stehenden Substanzmengen bedingen vor allem, dass die Methode bereits mit sehr kleinen Mengen (im allgemeinen nicht mehr als  $\approx 1$  mg einer Verbindung vom mittleren Äquivalentgewicht 300) zuverlässige Resultate geben soll. Die Methode soll unter Umständen auch mit etwa fünfmal kleineren Mengen noch verwertbare Resultate ergeben.

b) Die zu untersuchenden Verbindungen sind nur in den wenigsten Fällen wasserlöslich, so dass nichtwässrige Lösungsmittel zur Anwendung gelangen müssen<sup>2)</sup>. Dadurch wird bedingt, dass die gemessenen „ $pK$ -Werte“ in keiner einfachen Beziehung zu den in Wasser messbaren Werten stehen. Wir werden deshalb in der Folge nur noch von scheinbaren  $pK$ -Werten (Bezeichnung  $pK_{\text{LH}}^*$ )<sup>3)</sup> sprechen, wobei in diese Definition die gesamte Messanordnung mit einbezogen ist<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> Jetzige Adresse: *F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG.*, Basel.

<sup>2)</sup> *J. A. Riddick*, *Anal. Chem.* **26**, 77 (1954); *ibid.* **24**, 41 (1952). Zur Vermeidung zahlreicher Literaturangaben verweisen wir hier auf diese beiden zusammenfassenden Veröffentlichungen.

<sup>3)</sup> Der Index „LH“ bezieht sich auf das verwendete Lösungsmittel.

<sup>4)</sup> Aus diesem Grunde ist es von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit, die Messanordnung eingehend zu beschreiben, so dass die Möglichkeit gegeben ist, solche Messungen auch andernorts mit grösstmöglicher Genauigkeit unter identischen Bedingungen zu wiederholen.

c) Da die  $pK_{LH}^*$ -Werte wegen der unter b) angegebenen Gründe keine leicht übersehbare thermodynamische Bedeutung besitzen, ist man auf ein umfangreiches Vergleichsmaterial angewiesen. Dieses Vergleichsmaterial muss unter konstanten Bedingungen gesammelt werden und soll sich über eine möglichst grosse Menge von Vergleichssubstanzen erstrecken. Der sich durch diese Zielsetzung ergebende Arbeitsaufwand kann nur durch eine Automatisierung der Bestimmungstechnik erreicht werden.

Im vorliegenden Teil I soll die am hiesigen Institut entwickelte Apparatur eingehend beschrieben werden. Das Hauptgewicht möchten wir auf eine statistische Analyse unserer Anlage legen, die mit grosser Deutlichkeit die Grenzen der Zuverlässigkeit und der Reproduzierbarkeit in den zu bestimmenden Grössen  $pK_{LH}^*$  und Äquivalentgewicht AeG aufzeigt. Es darf angenommen werden, dass für ähnliche Anlagen die Bedingungen mutatis mutandis gleich liegen werden.

### 1. Beschreibung der Apparatur.

In Fig. 1 ist die Apparatur schematisch dargestellt.

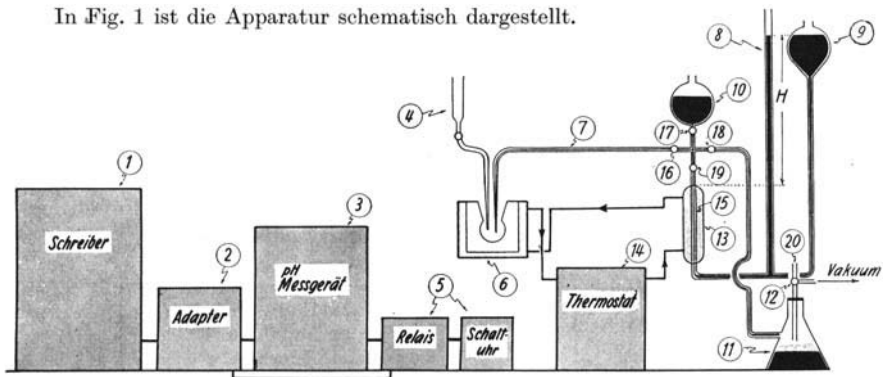


Fig. 1.

Schema der Apparatur. (4) = Referenzelektrode, (6) = Glaselektrode, (7) = Bürette, (8) = Steigrohr, (9) = Niveaufäss, (10) = Quecksilberreservoir, (11) = Abscheider, (12) = Dreiweghahn, (13) = Wassermantel, (15) = Polarographenkappillare, (16) (17) (18) (19) = Zweiweghahn, (20) = Regulieröffnung.

**Bürette:** Die Bürette besteht aus einer horizontal liegenden Kapillare (7), deren rechtwinklig nach unten gebogenes Ende zu einer Spitze ausgezogen ist, die in die zu titrierende Lösung eintaucht. Das Bürettenvolumen beträgt ca. 200 mm<sup>3</sup> bei einer Skalenlänge von 50 cm<sup>1</sup>).

Zur Erreichung eines zeitlich konstanten Vorschubs der Titrierflüssigkeit wird aus einem Niveaufäss (9) Quecksilber durch eine thermostatierte Polarographenkappillare (15) (innerer Durchmesser ca. 50  $\mu$ , Länge ca. 20 cm) in die Bürette eingepresst, mit welcher sie über einen Schliff starr verbunden sein muss. Mit Hilfe dieser Anordnung kann ein ausserordentlich konstanter Vorschub der Titrierflüssigkeit erzielt werden, wobei die Vorschubgeschwindigkeit einzig eine Funktion der Höhendifferenz zwischen dem Quecksilberspiegel im Niveaufäss (9), beziehungsweise im mit (9) kommunizierenden Rohr (8) und dem als Referenzpunkt zu betrachtenden, oberen Ende der Polarographen-

<sup>1</sup>) Eichung: P. L. Kirk, Quantitative Ultramicroanalysis, New York 1950, Seite 36.

kapillare (15) ist. Diese Differenz wurde in Fig. 1 mit **H** bezeichnet. Das mit dem Niveaugefäss (9) kommunizierende Rohr (8) ist in mm graduiert und dient der genauen, reproduzierbaren Einstellung der Differenz **H**. Es erweist sich als notwendig, die Kapillare (15) und das Quecksilber unmittelbar vor dem Eintritt in die Kapillare zur Konstanthaltung der Viskosität des Quecksilbers zu thermostatieren (13).

In Tab. 1 sind die Ausflusszeiten und die Ausflussgeschwindigkeiten als Funktion der Höhendifferenz **H** angegeben. Bei wiederholter Ausführung der Bestimmung dieser Grössen streuten die Einzelmessungen um weniger als 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub>.

Tabelle 1.

H in mm	Ausflusszeit für 203,5 mm <sup>3</sup> <sup>1)</sup>		Ausflussgeschwindigkeit in mm <sup>3</sup> /min.
	t in sek.	t in min. und sek.	
155,0	7141	119' 01''	1,7099
160,0	6823	113' 43''	1,7894
170,0	6286	104' 46''	1,9425
190,0	5344	89' 04''	2,2847
230,0	4143	69' 03''	2,9471
310,0	2860	47' 40''	4,2700
470,0	1763	29' 23''	6,9236

In Tab. 2 sind die Ausflusszeiten für vorgegebene Volumina Titrierflüssigkeit bei einer konstanten Differenz von **H** = 200,0 mm im Vergleich zu denjenigen Werten angegeben, die unter Annahme eines streng linearen Zusammenhanges zwischen den beiden zu vergleichenden Grössen berechnet wurden. Es ist deutlich ersichtlich, dass für die Differenz **H** = 200,0 mm eine solche Linearität zwischen Ausflusszeit und Ausflussvolumen vorliegt. Diese bleibt auch bei den anderen untersuchten Geschwindigkeiten zwischen 200 mm<sup>3</sup>/120 min. und 200 mm<sup>3</sup>/30 min. streng erhalten.

Tabelle 2.

Ausgeflossenes Volumen in mm <sup>3</sup>	Ausflusszeit in sek.	Ausflusszeit in sek. unter Annahme strenger Linearität
0,00	000	000
20,65	526	521
41,40	1050	1046
62,05	1574	1567
82,70	2101	2089
103,30	2618	2614
123,62	3131	3122
143,79	3641	3632
163,88	4148	4139
183,63	4641	4638
203,50	5140	5140

Glaselektrode: Die verwendete Glaselektrode (6) (siehe Fig. 2A und 2B) ist vom Typus der sog. Napfelektroden<sup>2)</sup> d. h., dass die in unserem Fall aus Corning-Glas

<sup>1)</sup> Relativer Messfehler  $\Delta t/t \approx 0,001$ .

<sup>2)</sup> Mrs. P. M. T. Kerridge, Biochem. J. **19**, 611 (1925); J. Scientific Instr. **3**, 404 (1926); W. Ingold, Helv. **29**, 1929 (1946). Die von uns verwendete Elektrode wurde von der Firma Gebr. Möller, Glasbläserei, Zürich, angefertigt.

015 bestehende Elektrodenmembran als eigentliches Titrationsgefäß dient. Die Elektrodenmembran (a) ist mittels eines Normalschliffes (b) in das übrige Elektrodensystem (d) eingefügt, so dass bei Membranbruch ein rascher und billiger Ersatz der Glaselektrode möglich ist. Zur Vermeidung von Kriechströmen zwischen Messgut und Pufferlösung über die Schliffoberfläche muss der Normalschliff mit einem guten Silikonfett eingefettet werden.

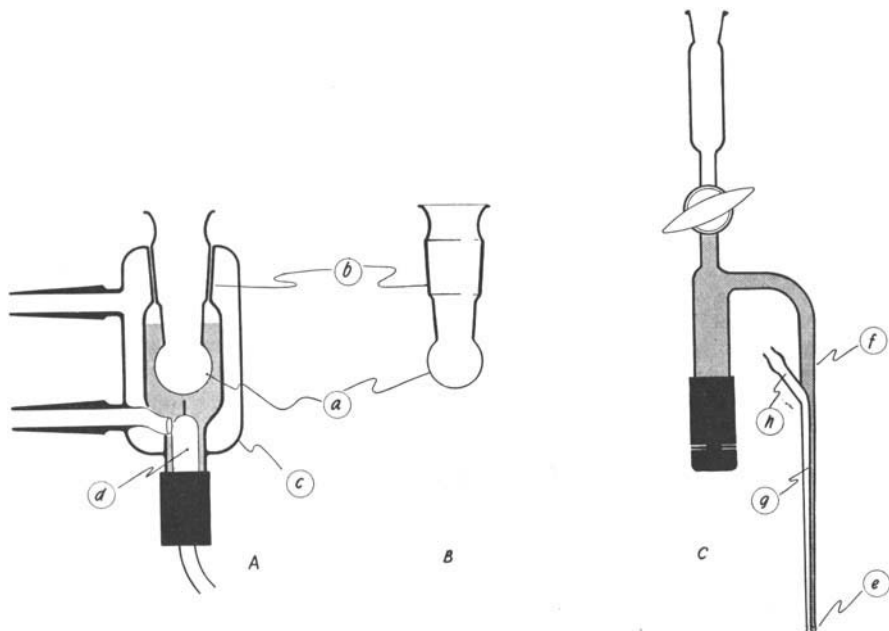


Fig. 2.

Glaselektrode (A), (B) und Referenzelektrode (C). (a) Glaselektrodenmembran, (b) = Normalschliff Nr. 15, verkürzt, (c) = Wassermantel, (d) = Ableitsystem, (e) = Keramikdiaphragma, (f) = Schnabel, (g) = Trennwand, (h) = Zuleitung für Spülgas. Schraffierter Teil von (A) = wässrige Pufferlösung vom pH  $\sim$ 6,8.

Die Elektrode ist von einem Wassermantel (c) umgeben, der eine Thermostatierung des Messgutes ( $25 \pm 0,1^\circ$ ) bei gleichzeitiger wirksamer Abschirmung der Elektrode gegen äussere kapazitive Einflüsse bewirkt.

Referenzelektrode: Als Vergleichselektrode (4) dient eine gesättigte Kalomel-elektrode (siehe Fig. 2C). Der Schnabel (f) der Referenzelektrode wird durch eine Glaswand (g) in zwei parallele Kanäle geteilt, von denen der eine durch ein Keramikdiaphragma (e), welches den Übergang zwischen dem Messgut und der gesättigten Kaliumchlorid-Lösung bildet, abgeschlossen ist.

Der andere der beiden Kanäle (h) dient der Einleitung von Stickstoff zur Rührung des Messgutes und zur Fernhaltung von Kohlendioxyd. Der Stickstoff muss vor dem Einleiten in das Messgut mit dem Lösungsmittel gesättigt werden.

Die aus Glaselektrode und Referenzelektrode bestehende Messkette wurde mit Hilfe von Pufferlösungen vom pH = 2,00, 4,00, 6,00, 8,20 und 10,00 auf Linearität geprüft (Coleman Puffertabletten der Firma Coleman Instruments Inc., Maywood, Ill., USA). Die gemessenen Abweichungen vom Sollwert betragen in keinem Fall mehr als 0,04 pH-Einheiten.

pH-Messgerät: Als pH-Messgerät (3) wurde ein direkt anzeigendes Instrument (Typ 44) der Firma Polymetron AG., Zürich, verwendet. Der von der gleichen Firma

für die vorliegende Apparatur entwickelte Adapter (2) ermöglicht es, das Vorzeichen der vom pH-Messgerät abgegebenen Spannung sowie die Empfindlichkeit und die Nullpunkteinstellung des Schreibers (1) beliebig zu wählen.

Schreiber: Als Schreiber (1) wird ein Punktschreiber Speedomax (Typ G) der Firma *Leeds & Northrup Co.*, Philadelphia, USA, verwendet. Ein Papiervorschub von 1,27 cm/min. (= ½ inch/min.) erwies sich als zweckmässig.

Da pH-Messgerät und Adapter eine Aufheizzeit von rund 1 Std. benötigen, sorgt eine Schaltuhr mit Relais (5) für die Inbetriebsetzung der beiden Geräte 1½ Std. vor Arbeitsbeginn.

Thermostat: Zur Thermostatierung der Glaselektrode und der Polarographenkapillare (15) wird ein Umwälzthermostat (14) (*Struers*, Dänemark) verwendet.

## 2. Ausführung der Messungen.

Reagenzien: 0,1-n. *Tetramethylammoniumhydroxydlösung*: Die kohlendioxid- und alkalifreie Lösung von Tetramethylammoniumhydroxyd in Wasser wurde folgendermassen hergestellt: In einem *Erlenmeyer*-Kolben von 500 cm<sup>3</sup> Inhalt werden unter Einleiten eines raschen Stickstoffstromes 34 g Silbernitrat in 200 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Suspension von 20 g pulverisiertem Bariumoxyd in einer kleinen Menge destilliertem, kohlendioxidfreiem Wasser zugefügt. Nach ungefähr dreissig min. wird das bei Zimmertemperatur gefällte Silberoxyd zehnmal mit warmem, kohlendioxidfreiem Wasser unter andauernder Einleitung von Stickstoff durch Dekantieren gewaschen<sup>1)</sup>. In das mit 150 cm<sup>3</sup> Wasser versetzte Reaktionsprodukt werden darauf 15,5 g Tetramethylammoniumbromid gegeben. Nach 1 Std. kann die Lösung durch einen mit Watte verschlossenen Schlauch in eine Flüssigkeitsflasche abgesaugt werden. Der Titer der Base wird durch Titration mit 0,1-n. Salzsäure auf Methylrot ermittelt. Die durch Verdünnen mit Wasser hergestellte 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxydlösung weist einen während mehreren Monaten konstant bleibenden Titer auf, wenn sie unter Stickstoff aufbewahrt wird.

*Stickstoff*: Der verwendete Bombenstickstoff wird in einem mit Natronkalk beschickten Turm von evtl. vorhandenen Spuren Kohlendioxid befreit.

*Methylcellosolv* (Monomethyläther von Äthylenglykol): Das Handelsprodukt wird über Calciumoxyd destilliert. Das bei der Titration verwendete Lösungsmittel ist ein Gemisch aus 20% Wasser und 80% Methylcellosolv (Gewichtsprozent). Nicht veröffentlichte Arbeiten zeigten, dass bei diesem Mischungsverhältnis die durch die Titrationsflüssigkeit in das System gebrachten Wassermengen und die damit verbundene Verschiebung in der prozentualen Zusammensetzung einen minimalen Einfluss auf die pK<sub>MCS</sub>-Werte ausüben.

*Eichen der Glaselektrode*: Vor jeder Messung wurde die Glaselektrode mit Puffer von pH = 4,00 beschickt (0,05-m. Lösung von Monokaliumphthalat in Wasser<sup>2)</sup>). Unter leichtem Einleiten von Stickstoff blieb der Puffer jeweils genau während 15 min. in der Elektrode, und das pH-Messgerät wurde am Ende dieser Periode endgültig auf pH = 4,00 einguliert.

Füllen der Bürette: Die Bürette wird bei geschlossenen Hähnen (18) und (19) und geöffneten Hähnen (16) und (17) aus dem Reservoir (10) bis zur Spitze mit Quecksilber gefüllt. Die Vorratsflasche für Base wird nach dem Schliessen von Hahn (17) unter die Bürette gebracht und der Dreiweghahn (12) so gestellt, dass Bürette, Aussenluft und Vakuum miteinander in Verbindung stehen. Unmittelbar nach dem Öffnen von Hahn (18) kann das Einsaugen der Base mit Hilfe des Rohres (20) reguliert werden. Nach dem Füllen der Bürette wird Hahn (16) geschlossen und der Dreiweghahn (12) so gestellt, dass der hintere Teil der Bürette evakuiert wird. Darauf kann Hahn (18) geschlossen werden.

<sup>1)</sup> Kohlendioxidfreies Wasser wird am einfachsten durch Einleiten von Stickstoff in destilliertes Wasser erhalten.

<sup>2)</sup> Monokaliumphthalat wird von *The British Drug Houses Ltd.*, Poole, England, in direkt verwendbarer Form geliefert.

Indem Hahn (17) für kurze Zeit geöffnet wird, füllt sich der evakuierte Teil der Bürette vollständig mit Quecksilber. Durch Öffnen von Hahn (16) und Einregulieren von (9) auf die gewünschte Höhe, wird die Bürette für die Titration bereitgestellt<sup>1)</sup>.

Einfüllen der Substanz: Die zu titrierende Substanz wird in einem kleinen Platinschiffchen auf einer Mikroanalysenwaage eingewogen und zusammen mit dem Schiffchen in die Glaselektrode gegeben. Die Substanz wird in 1 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel gelöst.

Titration: Zur Inbetriebsetzung der automatischen Titration wird der Papiervorschub des Schreibers unter gleichzeitigem Öffnen von Hahn (19) eingeschaltet.

Auswertung der Titrationskurven: Da der Papiervorschub des Schreibers und der Vorschub der Titrationsflüssigkeit in der Bürette mit konstanter Geschwindigkeit erfolgen, kann unter Verwendung des Titors der Titrationsflüssigkeit, der Geschwindigkeit des Papiervorschubes und der Ausflussgeschwindigkeit leicht berechnet werden, wie vielen Äquivalent Titrationsmittel ein cm des vorgeschobenen Papiers entspricht. In unseren Versuchen traten Werte von ca. 1,3 bis 5,4 · 10<sup>-7</sup> Äquivalent/cm auf. Aus den so erhaltenen Werten, der Einwaage an Substanz und aus der Strecke Kurvenanfang-Äquivalenzpunkt kann das Äquivalentgewicht der titrierten Substanz berechnet werden. Die Halbierung der Strecke Kurvenanfang-Äquivalenzpunkt liefert jene Stelle, an welcher die Hälfte der zu titrierenden Substanz neutralisiert ist. Der pH in diesem Punkte des halben Umsatzes ist gleich dem pK<sub>MCS</sub><sup>2)</sup>. Es erwies sich als notwendig, eine Korrektur für die Titration des reinen Lösungsmittels anzubringen. In Fig. 3 ist die Kurve der Titration von 0,439 mg Benzoesäure mit 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd abgebildet.

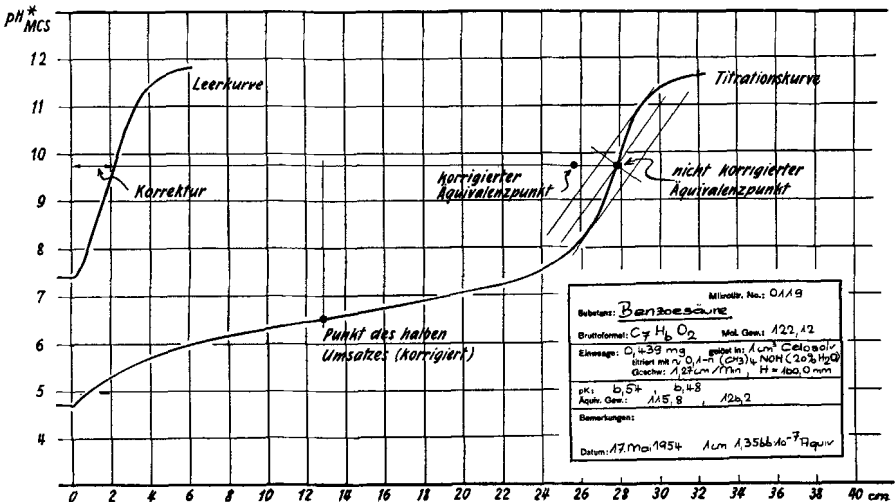


Fig. 3.

Kopie einer Titrationskurve und einer Leerkurve.

### 3. Statistische Analyse<sup>3)</sup>.

Um einerseits die Zuverlässigkeit der beschriebenen Anordnung durch Ermittlung der Fehlergrenzen bei der Bestimmung der pK<sub>MCS</sub>\*

<sup>1)</sup> Das Reinigen der Bürette geschieht am besten durch Absaugen des Inhaltes über den Abscheider (11) ins Vakuum, durch Einsaugen von Wasser, Äthanol und Äther und schliesslich durch Trocknen unter Durchsaugen von Luft.

<sup>2)</sup> Der untere Index bezieht sich auf das verwendete Lösungsmittel. MCS = Methylcellosolv.

<sup>3)</sup> Wir möchten es nicht versäumen, an dieser Stelle Hrn. E. Strasser für die sorgfältige Ausführung der zahlreichen Messungen unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Werte und des AeG zu erfassen und andererseits die günstigsten Bedingungen für die Ausführung dieser Bestimmungen zu finden, wurde eine statistische Analyse am Beispiel der Benzoesäure durchgeführt.

Uns lag vor allem daran, die Abhängigkeit der bestimmten Grössen von den folgenden vier Variablen zu untersuchen:

1. Grösse der Einwaage an Substanz . . . . . n<sup>1)</sup>
2. Die Titrationsgeschwindigkeit bedingende Höhendifferenz . . . . . H
3. Verwendete Glaselektrode . . . . . G
4. Stellung im Tag . . . . .  $\nu$

Es wurde angenommen, dass der  $pK_{MCS}^*$  und das AeG von diesen Variablen entsprechend den folgenden Gleichungen abhängen:

$$pK_{MCS} = f_1(n) + f_2(H) + f_3(G) + f_4(\nu) = \sum_{i=1}^4 f_i(x_i)$$

$$AeG = g_1(n) + g_2(H) + g_3(G) + g_4(\nu) = \sum_{i=1}^4 g_i(x_i)$$

Die beiden Gleichungen besagen, dass die Abhängigkeit der gemessenen Grössen linear von den Funktionen  $f_i(x_i)$  beziehungsweise  $g_i(x_i)$  abhängen und dass sich die Parameter n, H, G und  $\nu$  nicht gegenseitig beeinflussen.

Letzteres trifft stets dann zu, wenn in den Gleichungen für  $pK_{MCS}^*$  und AeG keine Wechselwirkungsterme  $f(x_i, x_j)$  enthalten sind. Die  $f_i(x_i)$  und  $g_i(x_i)$  können beliebige Funktionen sein.

Die Aufgabe, die Funktionen  $f_i(x_i)$  und  $g_i(x_i)$  zu ermitteln, besteht aus den folgenden zwei Schritten:

1. Versuchsplan.
2. Aufsuchung der Abhängigkeit des  $pK_{MCS}^*$  und des AeG von den signifikanten Variablen.

Bei Kenntnis dieser Abhängigkeit besteht die Möglichkeit, jene Bedingungen für die praktische Durchführung der Messungen zu ermitteln, unter welchen die Variablen keine signifikanten Einflüsse mehr ausüben. In diesem Bereiche werden die erhaltenen  $pK_{MCS}^*$ -Werte und AeG untereinander ohne Korrektur vergleichbar sein und die Streuung der Messresultate wird auf ein Minimum reduziert.

Im folgenden möchten wir das hier skizzierte Vorgehen ausführlich beschreiben, um den Weg zu weisen, auf welchem eine ähnliche Mikro-titrationsapparatur mit einer verhältnismässig geringen Anzahl von Versuchen und mit einer hohen Präzision charakterisiert werden kann.

Die vier Variablen n, H, G und  $\nu$  wurden in einem zweimal orthogonalen lateinischen Quadrat angeordnet<sup>2)</sup>. Der Auswertung

<sup>1)</sup> Die Zeichen n, H, G und  $\nu$  sind dimensionslose Zahlen, welche die dimensions-behafteten Grössen symbolisieren sollen.

<sup>2)</sup> A. Linder, Planen und Auswerten von Versuchen, Basel 1953, S. 61.

wegen ist es zweckmässig, die Niveaus der Variablen äquidistant und für jede Variable die gleiche Anzahl von Niveaus zu wählen. Dort wo letztere Bedingung nicht erfüllt werden kann (z. B. G), müssen die gleichen Niveaus wiederholt werden.

Die Niveaus von  $n$  sind linear, die von  $H$  logarithmisch äquidistant, und es standen uns drei Glaselektroden (G) zur Verfügung. Die Niveaus von  $\nu$  (Stellung im Tag) bedürfen keiner weiteren Erklärung, da pro Tag sieben Messungen ausgeführt wurden. Die von uns gewählte Versuchsanordnung ist in Tab. 3 angegeben.

Das allgemeine Glied  $\nu, G, (H, n)$  charakterisiert einen Versuch vollständig. Als Beispiel diene der besternte Versuch 4,1, (5,1) der Tab. 3, welcher am fünften Tag (Zeile 5) an vierter Stelle, mit der Glaselektrode 1, bei der Geschwindigkeit  $H = 5$  (entsprechend 230,0 mm) und bei der Einwaage  $n = 1$  (d. h. von 0,150 mg) ausgeführt wurde.

Tabelle 3.

$\nu \backslash G$	1	2	3	4	5	6	7
2	13	54	31	45	72	27	66
1	47	76	23	64	11	55	32
2	65	12	57	36	43	74	21
2	34	41	75	22	67	16	53
1	26	63	14	51*	35	42	77
3	52	37	46	73	24	61	15
3	71	25	62	17	56	33	44

Erste Zahl: H.

Zweite Zahl: n.

H	1 155,0	2 160,0	3 170,0	4 190,0	5 230,0	6 310,0	7 470,0 (mm)
n	1 0,150	2 0,300	3 0,450	4 0,600	5 0,750	6 0,900	7 1,050 (mg)

Jede einzelne Variable (z. B.: H) bildet für sich allein ein lateinisches Quadrat, d. h. dass jedes Niveau in jeder Zeile und jeder Kolonne einmal und nur einmal vorkommt<sup>1)</sup>. Je zwei lateinische Quadrate stehen orthogonal aufeinander, so dass jedes Niveau der einen Variablen mit jedem Niveau der anderen Variablen einmal und nur einmal gepaart auftritt. Am Beispiel der Tab. 3 lässt sich dies für die Variablen H und n verifizieren.

Die beiden orthogonalen Quadrate der Tab. 3 lassen sich leicht umordnen, indem man an Stelle von  $\nu$  und G die Variablen H und n auf den Rand nimmt, wodurch zwei neue lateinische Quadrate für  $\nu$  und G entstehen, die wiederum aufeinander orthogonal stehen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Betreffend die Variable G sei an die weiter oben gemachte Einschränkung auf nur drei Niveaus erinnert.



Der Durchschnitt der Elemente der Kolonne bzw. Zeile, welche am Rand durch ein gegebenes Niveau des Parameters  $x_1$  gekennzeichnet ist, ist ein Mass für die betreffende Funktion  $f_1(x_1)$  bzw.  $g_1(x_1)$  am entsprechenden Niveau, da alle anderen Variablen an jedem Niveau einmal vorkommen und auf diese Weise ausgemittelt werden.

In den beiden folgenden Tab. 4 und 5 sind die Resultate der beschriebenen Versuchsanordnung zusammengestellt. Aus später zu erörternden Gründen sind die Tab. 4 und 5 nach H und n geordnet. Die jedem Variablenpaar H, n zugeordneten drei Grössen haben folgende Bedeutung: a) die oberste Zahl bezieht sich auf das nicht für die Leerkurve korrigierte Resultat, b) die zweite Zahl bezieht sich auf das für die Leerkurve korrigierte Resultat und c) das in Klammern gesetzte Indexpaar bedeutet die beiden Variablen (G,  $\nu$ ).

**Tabelle 4.**  
Resultate der  $pK_{MCS}^*$ -Messung.  
(Benzoesäure.)

$\begin{matrix} \text{H} \\ \text{n} \end{matrix}$	1	2	3	4	5	6	7	$\overline{pK_{MCS}^*}$
1	6,70	6,56	6,66	6,63	6,58	6,52	6,53	6,597
	6,53	6,36	6,47	6,44	6,37	6,21	6,05	6,347
	(15)	(27)	(23)	(22)	(14)	(36)	(31)	
2	6,58	6,49	6,57	6,57	6,61	6,51	6,54	6,553
	6,51	6,40	6,46	6,47	6,51	6,37	6,38	6,443
	(22)	(24)	(17)	(16)	(31)	(33)	(25)	
3	6,54	6,54	6,59	6,55	6,53	6,59	6,55	6,556
	6,50	6,48	6,52	6,48	6,48	6,50	6,47	6,490
	(21)	(13)	(36)	(25)	(27)	(12)	(34)	
4	6,57	6,57	6,57	6,58	6,47	6,45	6,60	6,544
	6,53	6,52	6,54	6,52	6,41	6,36	6,51	6,484
	(13)	(35)	(21)	(37)	(22)	(14)	(26)	
5	6,60	6,59	6,58	6,54	6,53	6,57	6,55	6,566
	6,57	6,56	6,54	6,50	6,49	6,52	6,48	6,523
	(37)	(32)	(15)	(24)	(16)	(21)	(23)	
6	6,57	6,52	6,47	6,57	6,50	6,49	6,48	6,514
	6,53	6,48	6,44	6,53	6,46	6,43	6,43	6,471
	(26)	(11)	(24)	(33)	(35)	(27)	(12)	
7	6,48	6,58	6,54	6,50	6,50	6,50	6,49	6,513
	6,48	6,54	6,50	6,47	6,47	6,48	6,43	6,481
	(34)	(26)	(32)	(11)	(23)	(25)	(17)	
$\overline{pK_{MCS}^*}$	6,577	6,550	6,568	6,563	6,531	6,518	6,534	6,549
	6,521	6,477	6,496	6,487	6,456	6,410	6,393	6,463

Wie bereits erwähnt, wurden an den gemessenen Werten Korrekturen angebracht, die die Leerkurven der Titration bei den verschiedenen Titrationsgeschwindigkeiten H berücksichtigen. Da die

korrigierten Werte das Resultat zweier, voneinander unabhängiger Titrations darstellen, ist, wie in den Tab. 7 bis 10 ersichtlich, die Streuung in den korrigierten Resultaten entsprechend grösser.

**Tabelle 5.**  
Resultate der AeG-Messungen.  
(Benzoessäure.)

$\frac{n}{H}$	1	2	3	4	5	6	7	$\overline{AeG}$
1	97,4	105,1	99,3	104,1	93,1	98,6	108,6	100,89
	115,5	129,5	120,0	125,8	118,2	135,5	179,8	132,04
	(15)	(27)	(23)	(22)	(14)	(36)	(31)	
2	101,9	114,9	114,3	109,9	105,7	106,8	105,0	108,86
	112,2	127,5	128,3	124,3	119,7	125,5	124,2	123,10
	(22)	(24)	(17)	(16)	(31)	(33)	(25)	
3	117,0	115,8	117,7	111,4	117,5	112,1	108,4	114,27
	124,8	126,2	126,7	121,4	128,1	124,5	122,9	124,94
	(21)	(13)	(36)	(25)	(27)	(12)	(34)	
4	117,6	116,3	114,4	114,4	117,0	117,7	111,2	115,51
	123,8	123,3	120,9	121,3	125,0	129,6	125,3	124,17
	(13)	(35)	(21)	(37)	(22)	(14)	(26)	
5	119,7	117,2	119,5	116,1	119,2	114,9	115,7	117,47
	125,6	123,3	125,0	122,2	125,5	121,9	125,6	124,16
	(37)	(32)	(15)	(24)	(16)	(21)	(23)	
6	119,5	121,0	120,8	119,5	114,8	116,9	115,8	118,33
	124,1	126,4	125,9	125,1	120,1	123,9	123,7	124,17
	(26)	(11)	(24)	(33)	(35)	(27)	(12)	
7	122,3	117,5	120,5	116,9	116,7	117,7	115,8	118,20
	126,1	122,4	124,7	121,2	121,7	123,7	122,8	123,23
	(34)	(26)	(32)	(11)	(23)	(25)	(17)	
$\overline{AeG}$	113,63	115,40	115,21	113,18	112,00	112,10	111,50	113,29
	121,73	125,51	124,50	123,04	122,61	126,37	132,04	125,12

In der Tab. 6 wurden die Mittelwerte der korrigierten und unkorrigierten Messungen für die einzelnen Niveaus der Variablen G und  $\nu$  zusammengestellt. Die Tatsache, dass für die drei verschiedenen Niveaus von G je zwei, bzw. drei Mittelwerte angegeben werden, entspricht der Zuordnung, wie sie in der Tab. 3 angegeben wurde. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, die Güte einer jeden Glaselektrode entsprechend der Streuung der Mittelwerte abzuschätzen.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse unserer Messresultate sind in den Tab. 7, 8, 9 und 10<sup>1)</sup> tabellarisch zusammengefasst.

<sup>1)</sup> In den Tabellen 7 bis 12 wurden die folgenden Abkürzungen gebraucht: Str. Qu. = Streuungsquelle; SQ = Summe der Abweichungsquadrate; f = Freiheitsgrad der SQ; MSQ = Mittleres Abweichungsquadrat (SQ/f); F = Fischer's Quotient. Die letzte Kolonne gibt die prozentuelle Wahrscheinlichkeit an, in der die gefundene Abhängigkeit durch Zufall verursacht sein kann (Sicherheitsschwelle).

Tabelle 6.

 $pK_{MCS}^*$ 

G	1		2			3	
	6,539	6,557	6,546	6,549	6,547	6,566	6,540
	6,460	6,474	6,461	6,470	6,479	6,473	6,423
$\nu$	1	2	3	4	5	6	7
	6,549	6,554	6,557	6,509	6,563	6,566	6,546
	6,439	6,479	6,476	6,431	6,484	6,467	6,464

AeG.

G	1		2			3	
	113,87	112,71	112,69	111,71	114,83	112,67	114,54
	124,28	123,57	123,21	122,56	125,09	125,26	131,83
$\nu$	1	2	3	4	5	6	7
	114,07	112,66	113,06	113,33	111,73	113,37	114,81
	130,67	122,74	123,99	124,63	121,89	126,23	125,64

Tabelle 7.

 $pK_{MCS}^*$  unkorrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ	F	%
$H_{lin}$	0,01306	1	0,01306	7,33	1
$n_{lin}$	0,02560	1	0,02560	14,37	0,1
Rest	0,08199	46	0,00178		
Total	0,12065	48			

Tabelle 8.

 $pK_{MCS}^*$  korrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ	F	%
$H_{lin}$	0,07840	1	0,07840	22,29	0,1
$n_{lin}$	0,06072	1	0,06072	17,26	0,1
$n_{qu.}$	0,05780	1	0,05780	16,43	0,1
$H_{lin} \times n_{lin}$	0,02414	1	0,02414	6,86	(1)
Rest	0,15474	44	0,00352		
Total	0,37580	48			

Die Varianzanalyse zeigte, dass die Wahl der Glaselektrode G und die Stellung im Tag  $\nu$  keinen signifikanten Einfluss auf die Messresultate ausüben. Aus diesem Grunde dürfen die Resultate der Messungen als nur von n und H abhängig betrachtet werden. Dies ist der Grund dafür, dass die Tab. 4 und 5 nach diesen beiden Variablen geordnet wurden.

**Tabelle 9.**  
AeG unkorrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ	F	%
H <sub>1ln</sub>	65,6	1	65,6	6,15	(1)
n <sub>1ln</sub>	1409,7	1	1409,7	132,12	0,1
n <sub>qu.</sub>	318,9	1	318,9	29,88	0,1
Rest	480,2	45	10,67		
Total	2274,4	48			

**Tabelle 10.**  
AeG korrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ	F	%
H <sub>6,7</sub>	385,2	2	192,6	2,98	(5)
n <sub>1</sub>	391,8	1	391,8	6,06	5
Rest	2907,9	45	64,62		
Total	3684,9	48			

Als weitere Folge dieser Tatsache ist man nun berechtigt, die Wechselwirkungen der signifikanten Variablen H und n an Hand der in Tab. 4 und 5 angegebenen Resultate zu untersuchen.

Die Funktionen  $f_1(n)$  und  $g_1(n)$  setzen sich für die korrigierten  $pK_{MCS}^*$ -Werte sowie für die unkorrigierten AeG aus einer linearen und einer quadratischen Komponente zusammen. Die restlichen Funktionen sind linear. Ausserdem ist für die korrigierten  $pK_{MCS}^*$ -Werte ein Wechselwirkungsterm ( $H_{1ln} \times n_{1ln}$ ) signifikant.

Die korrigierten AeG weisen keine ausgeprägten Funktionalzusammenhänge mit den Variablen n und H auf. Hingegen zeigt sich, dass das 6. und 7. Niveau von H sowie das erste Niveau von n mit kleiner Signifikanz vom Mittelwert der übrigen Niveaus abweichen.

Gegenüber der Reststreuung der nicht korrigierten Werte ist die Reststreuung der korrigierten Werte angestiegen, da letztere auf der Differenz zweier, unabhängiger Messungen (Titrationskurve und Leercurve) basieren.

Die signifikanten Funktionalzusammenhänge  $f_1(n)$ ,  $g_1(n)$ ,  $f_2(H)$  und  $g_2(H)$  wurden durch Ausgleichsrechnung ermittelt und sind in der Fig. 4 graphisch dargestellt, wobei der Wechselwirkungsterm  $H_{1ln} \times n_{1ln}$  bei der Berechnung von  $f_1(n)$  und  $f_2(H)$  der korrigierten Werte vernachlässigt wurde.

Aus den graphischen Darstellungen Fig. 4a und Fig. 4b lassen sich die folgenden Schlüsse ziehen:

Im Bereiche der Niveaus  $n = 3, 4, 5, 6$  und  $7$  sowie  $H = 2, 3, 4$  und  $5$  weisen die Funktionen eine verhältnismässig geringe Steigung

auf. Dies ist gleichbedeutend mit der Tatsache, dass in diesem Teilgebiet die Einzelwerte der Messungen wenig voneinander abweichen.

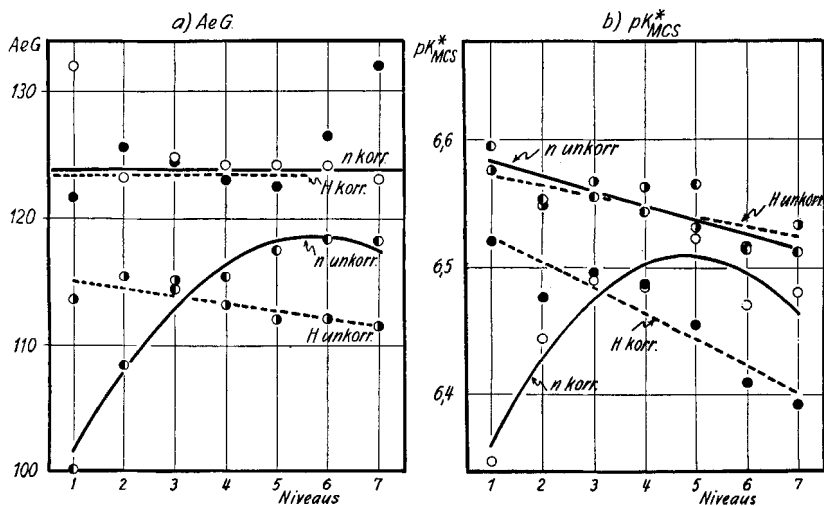


Fig. 4.

Resultate der Varianzanalyse.

- = Abhängigkeit von n korrigiert;
- = Abhängigkeit von H korrigiert;
- ◐ = Abhängigkeit von n unkorrigiert;
- ◑ = Abhängigkeit von H unkorrigiert.

Dieses Teilgebiet wurde in den Tab. 4 und 5 gestrichelt umrahmt, wobei in Tab. 4 das Niveau H = 5 nicht mit einbezogen wurde. Dies geschah, weil die Varianzanalyse gezeigt hatte, dass im besagten Gebiet für die  $pK_{MCS}^*$ -Messung alle Werte ausser denen mit H = 5 lediglich mit Meßstreuung behaftet sind. Unter diesen Voraussetzungen sind die im eingerahmten Teil der Tab. 4 und 5 enthaltenen Messresultate direkt miteinander vergleichbar. Die entsprechenden Messfehler, die sich aus den Streuungstabellen 11 und 12 berechnen lassen, sind:

$$pK_{MCS}^*: \pm 0,07 \text{ } pK_{MCS}^*\text{-Einheiten}$$

$$AeG: \pm 4,86 \text{ (entsprechen 3,98\%)}$$

(Beide Messfehler entsprechen 95% Sicherheit.)

**Tabelle 11.**  
 $pK_{MCS}^*$  korrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ	F	%
H <sub>5</sub>	0,00794	1	0,00794	7,45	(1)
Rest	0,01917	18	0,00107		
Total	0,02711	19			

**Tabelle 12.**  
AeG korrigiert.

Str. Qu.	SQ	f	MSQ
Rest	102,39	19	5,39
Total	102,39	19	

Dies bedeutet, dass bei Einzelmessungen im besagten Gebiet 95 % aller Messungen einen kleineren als den hier angegebenen Fehler aufweisen.

Der Mittelwert des AeG beträgt  $123,82 \pm 1,1$ , der eine signifikante Abweichung vom theoretischen Wert 122,12 aufweist. Diese Abweichung konnte auf die mangelhafte Präzision der zur Titerstellung der Base verwendeten Messgefäße zurückgeführt werden. Die dadurch bedingte Änderung des Titers der Base von 0,9575 auf 0,9725 ergibt als neuen Mittelwert des AeG  $121,91 \pm 1,1$  in guter Übereinstimmung mit dem theoretischen Wert. Durch diese Titerverschiebung wird die Varianzanalyse in keiner Weise beeinflusst.

Der eine von uns (*L. H. C.*) dankt der Gemeinde La Chaux-de-Fonds und dem Kanton Neuenburg, zwei andere (*E. K.* und *E. H.*) danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### SUMMARY.

A semi automatic titration apparatus is described with which microtitrations using about 1 mg of a compound of equivalent weight 300 may be carried out. A statistical analysis of the apparatus using benzoic acid as a test substance has been carried out with the following results concerning the accuracy of single determinations on the 95 % confidence limit:  $pK: \pm 0,07$  units, equivalent weight:  $\pm 4\%$ .

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 219. N-Alkyl-arylhydroxylamine

von **G. Ed. Utzinger**<sup>1)</sup> und **F. A. Regenass**.

(12. VIII. 54.)

Nachdem in einer ersten Veröffentlichung<sup>2)</sup> ein neuer Weg zur Herstellung von N-Benzyl-arylhydroxylaminen beschrieben wurde (Benzylierung von Arylhydroxylaminen mit Benzylchlorid in feuchtem Pyridin), wandten wir uns mit der vorliegenden Arbeit der Herstellung von N-Alkyl-arylhydroxylaminen zu.

<sup>1)</sup> Zur Zeit University of California, Dep. of Chemistry, Berkeley, Calif., USA.

<sup>2)</sup> *G. Ed. Utzinger*, A. 556, 50 (1944).