

30. Über die Struktur der *Mannich*-Basen des 7-Acetyltheophyllins

von Hans Spiegelberg und Karl Doebel.

(13. XII. 55.)

Schon vor einiger Zeit haben wir beobachtet, dass 7-Acetyltheophyllin der *Mannich*-Reaktion zugänglich ist¹⁾. Dabei entstehen je nach Versuchsbedingungen zwei Reihen von *Mannich*-Basen. Wird 7-Acetyltheophyllin mit Formaldehyd und einem Salz der sekundären Base zur Reaktion gebracht, so erhält man *Mannich*-Basen der Reihe „A“. Andererseits reagieren 7-Acetyltheophyllin, Formaldehyd und eine freie sekundäre Base zu *Mannich*-Basen der Reihe „B“. Die Vertreter der beiden isomeren Reihen unterscheiden sich stark in ihren physikalischen Daten, wie folgende Tab. zeigt:

Tabelle.
Mannich-Basen aus 7-Acetyltheophyllin.

Sek. Amin	Reihe A		Reihe B	
	freie Base Smp.	Hydrochlorid Smp.	freie Base Smp.	Hydrochlorid Smp.
Dimethylamin . .	103—104°	186—188°	amorph	114—116°
Diäthylamin . . .	75—77°	160—162°	amorph	120—122°
Piperidin	106—108°	195—197°	140—141°	120°
Morpholin	142—144°	206—208°	amorph	148—152°

Die Bildung zweier isomerer Reihen findet ihre zwanglose Deutung in der Tatsache, dass je nach Versuchsbedingungen entweder die Methylen- oder die Methylgruppe im 7-Acetyltheophyllin aktiviert wird.

Xanthinderivate von Ketonen wurden in letzter Zeit von *Polonovski, Pesson & Zelnik*²⁾³⁾, *Mc Millan & Wuest*⁴⁾ und *Klosa*⁵⁾ beschrieben. Leicht zugänglich ist 1,3-Dimethyl-7-acetyl-xanthin, welches für mannigfaltige Untersuchungen obiger Autoren diente²⁻⁵⁾. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung *Klosa's*⁶⁾ wird die *Mannich*-Kondensation zwischen 7-Acetyltheophyllin, Formaldehyd und Dimethylamin-, Diäthylamin- und Piperidinhydrochlorid beschrieben. Den dabei entstehenden *Mannich*-Basen werden die Strukturen I—III zuerteilt. Der gleiche Autor⁶⁾ beobachtete das

¹⁾ Schweiz. Patentanmeldung vom 11. 9. 1953; Deutsches Patent 932489.

²⁾ *M. Polonovski, M. Pesson & R. Zelnik*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **236**, 2519 (1953).

³⁾ *M. Polonovski, M. Pesson & R. Zelnik*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **240**, 2079 (1955).

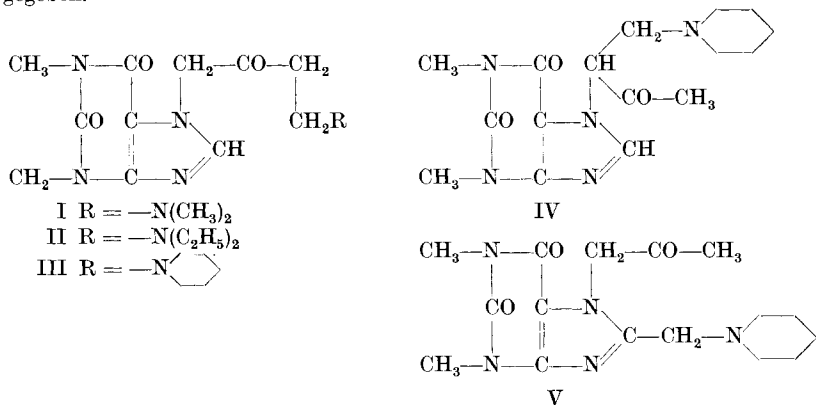
⁴⁾ *F. H. McMillan & H. M. Wuest*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1998 (1953).

⁵⁾ *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. **288**, 114 (1955).

⁶⁾ *J. Klosa*, Die Pharmazie **10**, 480 (1955).

Entstehen einer isomeren *Mannich*-Base beim Umsatz von freiem Piperidin als Basenkomponente und gab diesem Stoff die Struktur IV.

Die Zuordnung dieser Formeln wurde auf Grund allgemeiner Überlegungen über den Verlauf der *Mannich*-Reaktion vorgenommen. Ein exakter Beweis wurde indessen nicht gegeben.



Für die genaue Einreihung der isomeren *Mannich*-Basen ist ein chemischer Strukturbeweis unerlässlich. Wir haben diesen Beweis am Beispiel der Piperidin-*Mannich*-Basen erbracht und damit die Struktur der neuen Verbindungen eindeutig festlegen können.

Kondensiert man 7-Acetyltheophyllin unter den Bedingungen der Reihe „A“ mit Piperidinhydrochlorid, so erhält man eine *Mannich*-Base der Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5$ vom Smp. 106–108°; Hydrochlorid, Smp. 195–197°. Unter den Bedingungen der Reihe „B“ wird eine isomere *Mannich*-Base $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5$ vom Smp. 140–141° gefasst. Hydrochlorid: Smp. 120° (Zers.). Im Ultravioletten zeigen beide Substanzen die typischen Spektren des Coffeins, nämlich $\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ m}\mu$ und $\epsilon = \text{ca. } 9500$. Daraus ergab sich zunächst einmal die Zugehörigkeit beider Stoffe zur Xanthingruppe. Es war daher a priori zwischen den Möglichkeiten III, IV und V zu unterscheiden.

Die von vornherein unwahrscheinliche Annahme V konnte durch eindeutige Synthese dieser Verbindung ausgeschlossen werden. Zu diesem Zwecke wurde zunächst nach einem in der Patentliteratur beschriebenen Verfahren⁷⁾ 8-Piperidinomethyltheophyllin bereitet. Dieses liess sich nach einer von uns entwickelten Methode⁸⁾ mittels Monochloraceton und Triäthylamin glatt in 1,3-Dimethyl-7-acetyl-8-piperidinomethylxanthin (V) überführen. Die Verbindung vom Smp. 168–169° war mit keiner unserer Piperidin-*Mannich*-Basen identisch. Auch die IR.-Spektren waren verschieden.

Somit musste noch die Zuordnung der Piperidin-*Mannich*-Basen zu den Formeln III und IV vorgenommen werden. Wie im folgenden

⁷⁾ Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **9**, 1007 (1908).

⁸⁾ Schweiz. Patentanmeldung vom 4. 9. 1953.

lenchlorhydrin⁹⁾ und Tetramethylenchlorobromid sich mit Natriumtheophyllinat nicht in gewünschtem Sinne kondensieren, wurde aus Tetramethylenchlorhydrin zunächst mit Dihydro-pyran der entsprechende Pyranyläther gebildet. Dieser kondensierte sich in annehmbarer Ausbeute mit Theophyllinnatrium und lieferte nach Zerlegung des inneren Acetals 7-(ω -Hydroxybutyl)-theophyllin (XII). Letzterer Stoff liess sich mit PBr_3 in Benzol glatt in 7-(ω -Brombutyl)-theophyllin (XIII) überführen, welches kristallisiert gefasst werden konnte. Das Bromid reagierte mit Piperidin in der Siedehitze zu 7-(ω -Piperidinobutyl)-theophyllin (X), welches den Smp. $70-71^\circ$ zeigte und mit aus *Mannich*-Base der „A“-Reihe erhaltenem X keine Smp.-Depression ergab. Die IR.-Spektren sind ebenfalls identisch (Fig. 1).

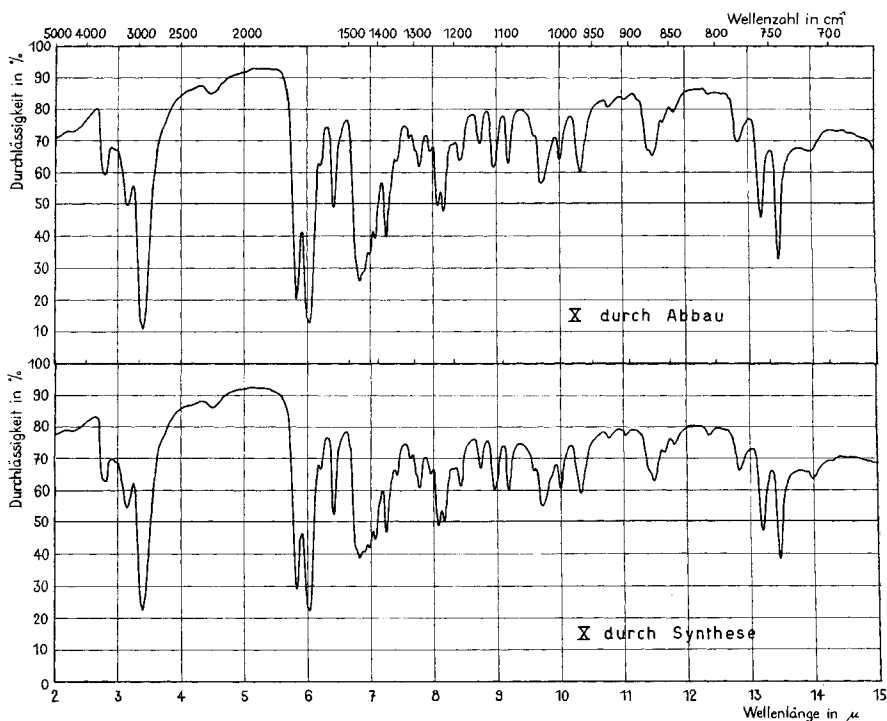
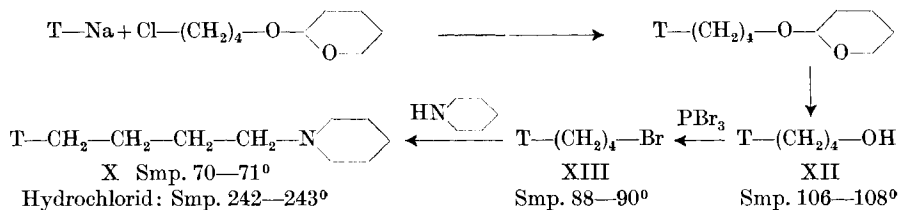


Fig. 1.

⁹⁾ Org. Synth. Coll. Vol. II, S. 571, John Wiley & Sons, Inc., New York 1946.

Damit bestätigen wir die Vermutung *Klosa's*⁶⁾, dass die Piperidin-*Mannich*-Base der Reihe „A“ vom Smp. 106–108° die Formel III und die isomere Base der Reihe „B“ vom Smp. 140–141° die Formel IV besitzt. Diese Beweisführung gilt gleichermaßen für alle, sich vom 7-Acetyltheophyllin und sekundären Amin ableitenden *Mannich*-Basen.

Experimenteller Teil¹⁰⁾.

1,3-Dimethyl-7-acetyl-8-piperidinomethyl-xanthin (V). 5 g 8-Piperidinomethyl-theophyllin¹¹⁾ werden nacheinander mit 2,55 g Triäthylamin und 30 ml abs. Äthanol versetzt, dann werden 1,7 g Chloraceton langsam eingetropft. Nun wird 4 Std. im Autoklaven bei 100° belassen. Nach dem Abkühlen wird die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 3-n. NaOH versetzt, wodurch Ausgangsmaterial in Lösung gebracht wird. Die in NaOH unlöslichen Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gründlich gewaschen und zweimal aus abs. Äthanol umkristallisiert. Smp. 168–169°. Ausbeute 70%.

$C_{16}H_{23}O_3N_5$	Ber. C 57,64	H 6,96	N 21,05%
	Gef. „ 57,32	„ 6,96	„ 21,18%

1,3-Dimethyl-7-[4'-(N-piperidino)-butanon-(2')-yl-(1')]-xanthin (III): Piperidin-*Mannich*-Base der Reihe „A“. 236,24 g 7-Acetyltheophyllin, 30 g Paraformaldehyd, 121,6 g Piperidinhydrochlorid, 500 ml Nitrobenzol und 15 g $AlCl_3$ werden in einem verschlossenen Rührkolben vermischt. Der Kolben soll nahezu voll sein, damit der Paraformaldehyd, welcher während der Reaktion an die Kolbenwand sublimiert, vom Nitrobenzol wieder gelöst wird. Man erwärmt 14 Std. auf eine Innentemperatur von 85–90°, lässt hierauf 2 Std. in kaltem Wasser abkühlen und nutscht. Der Filterkuchen wird einmal mit 50 ml Nitrobenzol gewaschen und dreimal direkt auf der Nutsche mit je 100 ml abs. Äthanol angeteigt und wieder trocken gesaugt. Schliesslich wird mit ca. 200 ml Äther gewaschen und das Material bei 50° im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so bereits sehr rein anfallende Material wird durch Kristallisation aus Methanol analysenrein erhalten.

Schöne, glitzernde Blättchen vom Smp. 195–197°. Zur Herstellung der freien Base wird das Hydrochlorid in wenig Wasser gelöst und mit 2-n. Sodalösung bis zur deutlich phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt. Die Base kristallisiert spontan. Aus Äther-Petroläther schöne Kristalle vom Smp. 106–108°.

Der Ansatz liefert ca. 170 g reines 1,3-Dimethyl-7-[4'-(N-piperidino)-butanon-(2')-yl-(1')]-xanthinhydrochlorid. $\lambda_{max} = 274 \mu$; $\epsilon = 9500$ (0,01-n. HCl).

$C_{16}H_{24}O_3N_5Cl$	Ber. C 51,99	H 6,55	N 19,05	Cl 9,6 %
	Gef. „ 51,68	„ 6,49	„ 19,03	„ 9,56%

1,3-Dimethyl-7-[1'-(N-piperidino)-butanon-(3')-yl-(2')]-xanthin (IV): Piperidin-*Mannich*-Base der Reihe „B“. 50 g 7-Acetyltheophyllin, 21 ml Piperidin¹²⁾, 21 ml 38-proz. Formaldehydlösung, 200 ml Wasser und 500 ml Chloroform werden 1 Std. an der Schüttelwelle kräftig durchgerüttelt. Besser ist die Verwendung eines Vibromischers. Hierauf wird die Chloroformschicht abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (73 g Öl), in wenig Äthanol aufgenommen, kristallisiert beim Anreiben mit dem Glasstab. Nach längerem Stehen bei 0° wird abgenutscht und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schöne Kristalle vom Smp. 140–141°. Hydrochlorid: Smp. 120° (Zers.). $\lambda_{max} = 274 \mu$; $\epsilon = 9400$ (0,01-n. HCl).

$C_{16}H_{23}O_3N_5$	Ber. C 57,64	H 6,95	N 21,01%
	Gef. „ 57,27	„ 6,86	„ 20,96%

¹⁰⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

¹¹⁾ Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. 9, 1007 (1908).

Reduktion der Piperidin-*Mannich*-Base der Reihe „A“ zu VI. 0,65 g PtO_2 werden in 30 ml Wasser vorhydriert; nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme setzt man 10 g 1,3-Dimethyl-7-[4'-(N-piperidino)-butanon-(2')-yl-(1')]-xanthin-hydrochlorid (III) in 30 ml Wasser hinzu. Nun wird unter leicht erhöhtem Druck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Aufnahme von 614 ml H_2 kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das wasserklare Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisiert spontan. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 10 g Hydrochlorid in schönen Nadeln vom Smp. 246—247°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_5\text{Cl}$	Ber. C 51,9	H 7,05	N 18,9	Cl 9,55%
	Gef. „ 51,69	„ 7,46	„ 18,52	„ 9,27%

Die freie Base erhält man durch Lösen des Hydrochlorids in Wasser, Alkalisierung mit 3-n. NaOH und Extraktion mit Chloroform. Aus Äther schöne Kristalle vom Smp. 94—96°.

Reduktion der Piperidin-*Mannich*-Base der Reihe „B“ zu VII. 0,65 g PtO_2 werden in wenig Wasser vorhydriert. Hierauf werden 10 g 1,3-Dimethyl-7-[1'-(N-piperidino)-butanon-(3')-yl-(2')]-xanthin-hydrochlorid (IV) in 50 ml Wasser zugegeben und mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 619 ml H_2 kommt die Hydrierung zum Stillstand. Nach gleicher Aufarbeitung wie oben erhält man 10 g schöne Kristalle vom Smp. 218—225° (Zers.) (aus Äthanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_5\text{Cl}$	Ber. C 51,9	H 7,05	N 18,9	Cl 9,55%
	Gef. „ 51,33	„ 7,04	„ 18,71	„ 9,48%

Die freie Base kristallisiert aus Äther/Petroläther; Smp. 98—102°.

Umsatz von VI mit Thionylchlorid zu VIII. 10,8 g 1,3-Dimethyl-7-[4'-(N-piperidino)-2'-hydroxybutyl-(1')]-xanthin-hydrochlorid (VI) werden mit 50 ml reinem Thionylchlorid übergossen und schwach erwärmt. Die Substanz geht dabei mit gelber Farbe völlig in Lösung. Nach 1 Std. bei 50° wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abgesogen. Der Rückstand wird in eiskaltem Wasser gelöst, mit 3-n. NaOH phenolphthalein-alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Es werden 12,2 g hellgelbes Öl erhalten. Aus hochsiedendem Petroläther kann bei Tiefkühlung Kristallisation erzielt werden.

Umsatz von VII mit Thionylchlorid zu IX. 11,3 g 1,3-Dimethyl-7-[1'-(N-piperidino)-3'-hydroxybutyl-(2')]-xanthin-hydrochlorid werden mit 50 ml reinem Thionylchlorid wie oben behandelt und genau gleich aufgearbeitet. Es werden 12,0 g gelbes Öl erhalten, welches aus Methanol spontan kristallisiert. Schöne Drusen vom Smp. 136—138°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_5\text{Cl}$	Ber. N 19,9	Cl 10,05%	Gef. N 20,27	Cl 9,97%
---	-------------	-----------	--------------	----------

Katalytische Dehalogenierung von VIII zu 1,3-Dimethyl-7-(ω -piperidinobutyl)-xanthin (X). 11,25 g öliges Chlorid VIII werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 4 g Kaliumacetat versetzt und mit 1 g Pd-C bei 100° und 30 atü aushydriert. Nun wird vom Katalysator und abgeschiedenem Salz abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (13,0 g) wurde in wenig Wasser gelöst, mit 3-n. NaOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden getrocknet, filtriert und eingedampft: 9,47 g blassgelbes Öl. Dieses kristallisierte beim Verreiben mit hochsiedendem Petroläther. Nach nochmaliger Umkristallisation aus hochsiedendem Petroläther war der Smp. 70—71°. Das Hydrochlorid der Base kann leicht aus Äthanol umkristallisiert werden. Smp. 241—243°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_5\text{Cl}$	Ber. C 54,0	H 7,36	N 19,7	Cl 9,95%
	Gef. „ 53,52	„ 7,18	„ 19,58	„ 9,57%

Katalytische Dehalogenierung von IX zu 1,3-Dimethyl-7-[1'-piperidino-butyl-(2')]-xanthin (XI). 8,5 g Chlorid IX vom Smp. 136—138° werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 4 g Kaliumacetat und 1 g Pd-C versetzt und bei 100° und

¹²⁾ Für das gute Gelingen des Versuches ist die Qualität des Piperidins ausschlaggebend.

30 atü hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird wie oben beschrieben aufgearbeitet. Die Kristallisation der freien Base gelang bisher noch nicht. Hingegen liess sich das Hydrochlorid der Base leicht aus Äthanol kristallisieren und umkristallisieren. Smp. 255–258°.

$C_{16}H_{26}O_2N_3Cl$	Ber. C 54,0	H 7,36	N 19,7	Cl 9,95%
	Gef. ,, 53,60	,, 7,25	,, 19,55	,, 9,82%

2-(ω -Chlorbutyloxy)-pyran. 50 g Tetramethylenchlorhydrin werden in 100 ml Äther gelöst und unter Eiskühlung mit einer ätherischen Lösung von 39 g Dihydro-pyran versetzt. Nun gibt man zu dem Gemisch 5 Tropfen $POCl_3$ und lässt 4 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wird die ätherische Lösung gründlich mit 3-n. NaOH ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird im Vakuum über eine *Fenske*-Kolonnen fraktioniert. Nach Abtrennung eines kleinen Vorlaufs an Tetramethylenchlorhydrin destilliert der Pyranyläther konstant bei 114–116°/14 mm. Ausbeute mindestens 80%. $n_D^{23} = 1,4589$. Der Äther zeichnet sich durch einen angenehmen Geruch aus.

$C_9H_{17}O_2Cl$	Ber. C 56,10	H 8,88	N 18,38%
	Gef. ,, 55,91	,, 8,95	,, 18,63%

7-(ω -Hydroxybutyl)-theophyllin (XII). 20 g Natriumtheophyllinat werden in 50 ml Wasser gelöst, mit 19 g 2-(ω -Chlorbutyloxy)-pyran versetzt und unter Rühren unter Rückfluss gekocht, bis die Tropfen, welche der Äther in Wasser bildet, verschwunden sind (ca. 3 ½ Tage). Die gelb-bräunliche Lösung wird filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 100 ml Äthanol versetzt. Nun gibt man 2 g p-Toluolsulfosäure zu, kocht 3 Std. am Rückfluss und nutsch nach dem Abkühlen von nicht umgesetztem Theophyllin ab. Die alkoholische Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Benzol im Soxhlet extrahiert. Die benzolische Lösung wird eingengt, worauf 8 g 7-(ω -Hydroxybutyl)-theophyllin kristallisieren. Nach zweimaliger Kristallisation aus wenig Essigester ist die Verbindung rein; Smp. 106–108°.

$C_{11}H_{16}O_3N_4$	Ber. C 52,37	H 6,39	N 22,3%
	Gef. ,, 52,19	,, 6,19	,, 22,24%

7-(ω -Brombutyl)-theophyllin (XIII). 1,8 g 7-(ω -Hydroxybutyl)-theophyllin werden in 20 ml abs. Benzol heiss gelöst und mit 1,0 ml PBr_3 versetzt. Nun wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei bildet sich ein Öl, welches sich an der Wandung des Gefässes festsetzt. Nach Stehen über Nacht wird im Vakuum vom Benzol befreit, der Rückstand mit Eis zersetzt, mit 2-n. Sodalösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird getrocknet und eingedampft, und der ölige Rückstand mit Äther/Petroläther verrieben. Nach Umkristallisation aus diesem Lösungsmittelgemisch, Smp. 88–90°. Ausbeute 1,3 g.

$C_{11}H_{15}O_2N_4Br$	Ber. N 17,78	Br 25,36%	Gef. N 17,70	Br 24,97%
------------------------	--------------	-----------	--------------	-----------

7-(ω -Piperidinobutyl)-theophyllin (X). 1,27 g 7-(ω -Brombutyl)-theophyllin werden mit 10 ml reinem Piperidin übergossen und 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann hat sich Piperidin-hydrobromid abgeschieden. Nun befreit man im Vakuum vom Hauptteil des Piperidins, nimmt den Rückstand in Wasser auf, stellt alkalisch und extrahiert mit Chloroform, dampft den Extrakt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand wieder in Chloroform auf und schüttelt mit 3-n. HCl aus. Die salzsaure Lösung wird sodann alkalisiert und wiederum mit Chloroform extrahiert; nach Abdampfen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand in wenig Äthanol gelöst, mit 10 ml äthanolischer Salzsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Die filtrierte Lösung des Rückstandes in wenig heissem Äthanol kristallisiert bald nach dem Abkühlen. Nach zweimaligem Umkristallisieren Smp. konstant 242–243°.

Aus dem Hydrochlorid liess sich leicht die freie Base gewinnen. Nach Umkristallisieren aus hochsiedendem Petroläther Smp. 70–72°. 7-(ω -Piperidinobutyl)-theophyllin (X) und sein Hydrochlorid gaben im Misch-Smp. mit der entsprechenden, aus der Piperidin-*Mannich*-Base der Reihe „A“ durch Abbau gewonnenen Substanz und ihrem Hydrochlorid keine Depression. Auch die IR.-Absorptionsspektren waren identisch.

Die IR.-Absorptionsspektren wurden von *L. Chopard* mit einem *Perkin-Elmer*-Doppelstrahl-Spektrophotometer Modell 21 aufgenommen. Alle UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Quarzspektrophotometer DU bestimmt. Die Mikroanalysen sind unter Leitung von *H. Waldmann* ausgeführt worden.

SUMMARY.

7-Acetonyl-theophylline reacts with formaldehyde and secondary amines to give two series of *Mannich* bases, depending on reaction conditions. The structure of these *Mannich* bases is elucidated.

Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

31. Zur Mikrotitration organischer Verbindungen.

Teil III. Scheinbare Dissoziationskonstanten von Dicarbonsäuren in den Systemen Methylcellosolv/Wasser und Dimethylformamid/Wasser

von *W. Simon, Doris Meuche* und *E. Heilbronner*.

(14. XII. 55.)

1. Problemstellung.

Im Teil I¹⁾ dieser Reihe wurde eine halbautomatisch arbeitende Apparatur beschrieben, die es erlaubt, potentiometrische Messungen scheinbarer Dissoziationskonstanten in nichtwässrigen Medien an kleinsten Substanzmengen (in der Grössenordnung von 500 γ) durchzuführen. Wie für die Lösungsmittel-Systeme Methylcellosolv/Wasser und Dimethylformamid/Wasser gezeigt werden konnte (vgl. Teil I und Teil II²⁾), sind die nach dieser Mikromethode bestimmten pK_{LH}^* -Werte³⁾ in relativ hohem Masse reproduzierbar. So beträgt beispielsweise der Fehler einer Einzelmessung bei einer Sicherheitsschwelle von 95% im Falle der Benzoesäure für die Systeme:

Methylcellosolv/Wasser⁴⁾: $\pm 0,07 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten,

Dimethylformamid/Wasser⁴⁾: $\pm 0,14 \text{ pK}_{\text{DMF}}^*$ -Einheiten.

Dabei ist zu beachten, dass sich diese Reproduzierbarkeit nur dann erzielen lässt, wenn sich die frei wählbaren Parameter (Ein-

¹⁾ *W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner*, *Helv.* **37**, 1872 (1954).

²⁾ *W. Simon & E. Heilbronner*, *Helv.* **38**, 508 (1955).

³⁾ Die besten Grössen bedeuten scheinbare pK -Werte; der untere Index LH bezieht sich auf das verwendete Lösungsmittel-System (vgl. Teil II). Dabei bedeuten: MCS = Methylcellosolv, DMF = Dimethylformamid.

⁴⁾ Zusammensetzung: Methylcellosolv 80 Gew.%; Dimethylformamid 80 Vol.%.