

5.2. Die noch ungenügende Ausbeute ist im wesentlichen durch die Bildung von Kondensationsprodukten bedingt. Es wurden keine Versuche angestellt, um sie zu verbessern, jedoch ist zu erwarten, dass mit einer kleineren Menge  $\text{AlCl}_3$  die Ausbeute vergrößert werden kann, ohne dass die Reaktionsgeschwindigkeit allzu stark zurückgeht.

5.3. Bei entsprechender Modifikation der hier beschriebenen Apparatur dürfte es ohne weiteres möglich sein, auf diesem Wege auch andere aromatische Verbindungen zu deutieren.

Wir möchten Herrn Prof. Hs. H. GÜNTHARDT für die freundliche Aufnahme im Organ. physikal.-chem. Institut der ETH und viele wertvolle Ratschläge an dieser Stelle unsern aufrichtigen Dank aussprechen.

### *Zusammenfassung*

Es wird ein kontinuierliches Austauschverfahren zur Herstellung grösserer Mengen Benzol- $d_6$  beschrieben. Damit wurde Benzol- $d_6$  mit einem Deuteriumgehalt von 99,3% hergestellt.

Physikalisches Institut der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

---

## **198. Zur Mikrotitration organischer Verbindungen: Teil IX: Standardmethodik für die Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im System 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser<sup>1)</sup>**

von **W. Simon**

(26. VIII. 58)

### **1. Einleitung**

Die systematische Anwendung der Bestimmung von Dissoziationskonstanten von organischen Säuren und Basen wird in der qualitativen Analyse organischer Naturstoffe dadurch erschwert, dass die zur Verfügung stehenden Probemengen meistens sehr klein sind und die Verbindungen im allgemeinen eine nur geringe Wasserlöslichkeit aufweisen. Wie in früheren Mitteilungen ausführlich dargelegt wurde<sup>2) 3) 4)</sup>, kann diesen Einschränkungen dadurch Rechnung getragen werden, dass an Stelle von thermodynamischen Dissoziationskonstanten sogenannte scheinbare Dissoziationskonstanten in nicht-wässrigen Medien bestimmt werden. Diese lassen sich jedoch nur dann mit hoher Reproduzierbarkeit ermitteln und zu zuverlässigen Vergleichen untereinander verwenden, wenn alle in den Bestimmungsprozess eingehenden Operationen weitgehend standardisiert sind<sup>2) 3) 4)</sup>.

<sup>1)</sup> Teil VIII: W. SIMON, A. MÖRIKOFER & E. HEILBRONNER, *Helv.* **40**, 1918 (1957).

<sup>2)</sup> W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, *Helv.* **37** 1872 (1954).

<sup>3)</sup> W. SIMON & E. HEILBRONNER, *Chimia* **10**, 256 (1956).

<sup>4)</sup> W. SIMON & E. HEILBRONNER, *Helv.* **40**, 210 (1957).

In der vorliegenden Arbeit wird über eine in unserem Laboratorium seit mehreren Jahren verwendete, an Substanzmengen von 0,1 mg und mehr anwendbare Standardmethodik zur Bestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser berichtet. Dabei sollen vor allem die folgenden Punkte berücksichtigt werden:

- a) Das Prinzip der Messmethodik soll kurz dargelegt werden.
- b) Auf Grund der inzwischen gesammelten Erfahrungen sollen die schon früher umrissenen Versuchsbedingungen unter gleichzeitiger Diskussion einiger möglicher Fehlerquellen eingehender beschrieben werden.
- c) Eine statistische Analyse der im Verlaufe von fünf Jahren mit mehreren halbautomatischen<sup>2)</sup> und einer vollautomatischen<sup>4)</sup> Anlage durchgeführten Messungen soll eine objektive Ermittlung der Reproduzierbarkeit der Bestimmungen ermöglichen und soll Aufschluss über die in der praktischen Anwendung der Methodik jeweils zu erwartenden Fehlergrenzen geben. Gleichzeitig soll mit Hilfe dieser Analyse die Leistungsfähigkeit der vollautomatischen Anlage mit derjenigen der halbautomatischen Einrichtungen verglichen werden.
- d) Es soll untersucht werden, in welcher Art und Weise diese scheinbaren Dissoziationskonstanten interpretiert werden können.

Es ist beabsichtigt, in einer folgenden Abhandlung<sup>5)</sup> einige hundert nach dieser Methodik bestimmte scheinbare Dissoziationskonstanten zu veröffentlichen. Dieses Tatsachenmaterial soll zu Vergleichszwecken dienen, semiempirische Korrelationen mit der Konstitution und Konstellation von organischen Verbindungen ermöglichen, und somit zum Einsatz der Methodik als Hilfsmittel in der Strukturanalyse organischer Naturstoffe beitragen.

## 2. Prinzip der Messmethodik

Die zu untersuchende Verbindung wird in bestimmter Konzentration in einem vorzugebenden nichtwässrigen Lösungsmittelsystem unter Verwendung eines definierten, in Wasser konditionierten und mit wässrigen Pufferlösungen geeichten Glas-Kalomel-Elektrodensystems nach einem vorgegebenen Programm titriert. Der scheinbare pH-Wert der Lösung, der dann erreicht wird, wenn die zu bestimmende funktionelle Gruppe zur Hälfte neutralisiert ist, sei gleich dem  $pK_{MCS}^*$ -Wert, d. h. gleich dem negativen dekadischen Logarithmus der scheinbaren Dissoziationskonstanten  $K_{MCS}^*$  (MCS = Methylcellosolve).

Entsprechend der Festlegung von pH-Werten im Sinne der sogenannten praktischen pH-Skala<sup>6)</sup> wird der scheinbare pH-Wert des Messgutes ( $pH_{MCS}^*$ -Wert) unter Bezugnahme auf eine Standardpufferlösung folgendermassen definiert:

$$pH_{MCS}^* = pH_s - \frac{(E - E_s)}{0,05916}.$$

<sup>5)</sup> W. SIMON, A. MÖRIKOFER, G. LYSSY & E. HEILBRONNER, *Helv.* **41** oder **42**, noch nicht veröffentlicht.

<sup>6)</sup> R. G. BATES, *Electrometric pH Determinations*, New York und London 1954, S. 31 und 150.

<sup>7)</sup> K. SCHWABE, *Fortschritte der pH-Messtechnik*, Berlin 1953, S. 23.

<sup>8)</sup> W. J. HAMER, G. D. PINCHING & S. F. ACREE, *J. Res. Nat. Bur. Stand.* **36**, 47 (1946).

Dabei bedeuten:

$E_8$ : Elektromotorische Kraft in abs. Volt, die mit Hilfe des Elektrodensystems an einer 0,05-m. Lösung von Monokaliumphthalat in Wasser bei 25° gemessen wird<sup>8)</sup>.

$pH_8$ : 4,005 (pH der 0,05-m. Lösung von Monokaliumphthalat<sup>8)</sup> bei 25°).

E: Elektromotorische Kraft in abs. Volt, die mit Hilfe des Elektrodensystems bei 25° an dem zu untersuchenden Messgut bestimmt wird.

$E_8$  und E werden mit dem Vorzeichen des Ableitsystems der Glaselektrode versehen.

Der Divisor 0,05916 entspricht der theoretischen Elektrodenfunktion; er wird, wie unter 3.3. ersichtlich ist, der jeweiligen in wässrigen Systemen näherungsweise bestimmten Elektrodenfunktion angepasst.

### 3. Standardisierung der Versuchsbedingungen

3.1. *Programm der auszuführenden Operationen:* Zur experimentellen Ermittlung von  $pK_{MCS}^*$ -Werten sind entsprechend den Angaben unter 2. die folgenden Operationen unmittelbar nacheinander auszuführen:

a) Eichung der Messkette mit wässrigem Puffer vom pH = 4,005<sup>8)</sup> (vgl. 3.3.).

b) Spülung der Messzelle mit 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser (vgl. 3.4.2.).

c) Einfüllen von 1,0 ml Messgut ( $3,7 \cdot 10^{-6}$  g-Äq. zu untersuchende Verbindung pro ml 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser) in die Messzelle (vgl. 3.6.).

d) Eintauchen der Spitze einer automatischen Mikrobürette<sup>9)</sup> in das Messgut, Start der Titration und Registrierung der Titrationskurve unter gleichzeitiger Rührung des Messgutes mit Stickstoff (vgl. 3.2.7. und 3.2.8.).

e) Spülen der Messzelle mit Wasser.

Die Auswertung der Titrationskurve erfolgt nach den Angaben unter 3.8.

3.2. *Messapparatur.* – 3.2.1. *Glaselektrode:* Als Glaselektrode und zugleich als Messgefäß dient eine thermostatierbare Napfelektrode<sup>2) 10)</sup> mit einer Membran bestehend aus Elektrodenglas Corning 015. Das Glas Corning 015 ist gewählt worden, weil uns zu Beginn der Untersuchungen mit dieser Standardmethodik keine anderen, für eine Herstellung von Napfelektroden geeigneten Elektrodengläser zur Verfügung standen. Es ist zu erwarten, jedoch nicht experimentell bestätigt, dass der Ersatz des Glases Corning 015 durch ein Elektrodenglas mit geringerem Alkalifehler die Grösse der bestimmten scheinbaren Dissoziationskonstanten in den meisten Fällen nur unbedeutend beeinflusst, da nur wenige der zur Untersuchung gelangenden Proben organischer Verbindungen im Messgut Alkaliionkonzentrationen ergeben, die im Rahmen der Anwendung der Standardmethodik einen störenden Alkalifehler<sup>11)</sup> verursachen könnten. Der durch die verwendete Base Tetramethylammoniumhydroxyd bei den kleinen auftretenden Konzentrationen hervorgerufene Alkalifehler ist selbst für das Glas Corning 015 zu vernachlässigen<sup>12) 13)</sup>. Sind jedoch aus irgendwelchen Gründen grössere Mengen von Alkaliionen vorhanden, so kann die Verwendung eines anderen Elektrodenglases an Stelle von Corning 015 zu beträchtlichen Änderungen in den bestimmten Grössen führen. Unterschiede in der Potentialkonstanz und Ansprechgeschwindigkeit der verschiedenen Elektrodengläser dürften kleine, vermutlich nicht signifikante Einflüsse auf die ermittelten scheinbaren Dissoziationskonstanten ausüben.

Signifikante Differenzen in den mit verschiedenen Elektroden aus Corning 015 Glas ermittelten  $pK_{MCS}^*$ -Werten konnten keine beobachtet werden<sup>2)</sup>. Ebenfalls sind einige Elektroden während einem Jahr und mehr verwendet worden, ohne dass dadurch bedingte Abweichungen in den scheinbaren Dissoziationskonstanten festgestellt worden wären.

<sup>9)</sup> W. SIMON, *Helv.* **39**, 883 (1956).

<sup>10)</sup> W. SIMON, *Chimia* **10**, 286 (1956).

<sup>11)</sup> M. DOLE, *The Glass Electrode*, New York und London 1941, S. 128.

<sup>12)</sup> D. A. MCINNIS & M. DOLE, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 29 (1930).

<sup>13)</sup> Vgl. <sup>7)</sup>, S. 94.

Die Glasmembranen frisch hergestellter Elektroden müssen vor Messbeginn während einiger Tage, mindestens jedoch über Nacht gewässert werden. In Messpausen wird die Elektrode mit Wasser gefüllt aufbewahrt.

3.2.2. *Referenzelektrode*: Es findet eine gesättigte Kalomelektrode früher beschriebener Bauweise Verwendung<sup>2)</sup>. Über eine besonders geeignete Glas-/Kalomel-Elektrodenmesskette, die die Ausführung von Titrationsen in Gegenwart einer inerten Atmosphäre ermöglicht, ist an anderer Stelle ausführlich berichtet worden<sup>10)</sup>.

Die aus gesättigter Kaliumchloridlösung bestehende Brückenflüssigkeit steht über ein zylindrisches Diaphragma mit dem Messgut in Verbindung. Das Diaphragma wird aus einem Magnesiastäbchen gefertigt, weist einen Durchmesser von ca. 1 mm und eine Länge von ca. 2 mm auf. Es ist auf einer Strecke von rund 1 mm mit dem Glas des Trägers verschmolzen. Bei einem elektrischen Diaphragmawiderstand in der Grössenordnung von 5 K $\Omega$  und einem Überdruck von rund 8 cm Wassersäule beträgt die Ausflussmenge an gesättigter Kaliumchloridlösung nur etwa  $1,4 \cdot 10^{-3}$  ml pro Stunde. Dies bewirkt jedoch bei Messungen an einsäurigen Basen bzw. einbasischen Säuren unter den Versuchsbedingungen der Standardmethodik eine Verunreinigung des Messgutes an Kaliumchlorid, die im Augenblick der halben Neutralisation eine Konzentration von rund  $1,2 \cdot 10^{-3}$ -m. erreicht. Die durch das Wasser der Kaliumchloridlösung bewirkte Änderung in der Zusammensetzung des Lösungsmittelsystems ist zu vernachlässigen<sup>14)</sup>. Hingegen können die ins Messgut gebrachten Mengen Kaliumchlorid beträchtliche Abweichungen in den ermittelten scheinbaren Dissoziationskonstanten verursachen, wie dies aus Tab. 1 ersichtlich ist. In dieser Tab. sind die Resultate von  $pK_{MCS}^*$ -Messungen angeführt, die unter genauer Einhaltung der standardisierten Versuchsbedingungen an vier Verbindungen ermittelt wurden. Von jeder Verbindung wurden zwei Titrationsen ohne zusätzliche Zugabe und je zwei mit verschiedenen Beigaben von Kaliumchlorid ins Messgut ausgeführt. In Tab. 1 sind jeweils die arithmetischen Mittel der beiden bestimmten Werte aufgeführt. Die Qualität des in der Referenzelektrode und des als Zugabe zum Messgut verwendeten Kaliumchlorids<sup>15)</sup> war identisch. Entsprechend den Angaben von Tab. 1 können sich bei einer Erhöhung der Ausflussgeschwindigkeit von Kaliumchloridlösung aus der Referenzelektrode um einen Faktor vier des oben angegebenen Wertes von  $1,4 \cdot 10^{-3}$  ml/Std. Verschiebungen in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten in der Grössenordnung von  $\pm 0,1$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten ergeben. Demzufolge ist eine Konstanthaltung dieser Ausflussgeschwindigkeit für die Gewährleistung einer hohen Reproduzierbarkeit in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten unumgänglich.

Tabelle 1. Einfluss von Kaliumchlorid auf  $pK_{MCS}^*$ -Werte

Verbindung	Konzentration von Kaliumchlorid im Messgut bei halber Neutralisation		
	$1,2 \cdot 10^{-3}$ -m.	$4,9 \cdot 10^{-3}$ -m.	$38,2 \cdot 10^{-3}$ -m.
m-Chlorphenol . .	10,71	10,62	10,53
m-Nitrophenol . .	9,80	9,73	9,63
Benzoesäure . .	6,63	6,59	6,47
2-Aminopyridin .	5,63	5,70	5,86

Anmerkung zu Tab. 1. Aus den Resultaten der je zwei unter analogen Bedingungen durchgeführten Messungen lässt sich eine Standardabweichung für die arithmetischen Mittel von  $\pm 0,03$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten (95% Sicherheitsschwelle) berechnen.

An einer Reihe analoger Referenzelektroden sind die Diffusionspotentiale zwischen gesättigter Kaliumchloridlösung und wässrigen Pufferlösungen gemessen worden. Dabei konnte bei Verwendung von 0,1-n. Salzsäure in einem Fall festgestellt werden, dass das

<sup>14)</sup> W. SIMON & E. HEILBRONNER, Helv. **38**, 508 (1955).

<sup>15)</sup> Kaliumchlorid *p. a.* (RIEDEL-DE HAËN AG., Seelze-Hannover).

Flüssigkeitspotential relativ zu denjenigen der übrigen Elektroden bei sonst ähnlicher zeitlicher Konstanz aus noch nicht näher untersuchten Gründen um rund 3 mV (entsprechend 0,05 pH-Einheiten) grösser war. Dadurch können besonders bei Messungen in nichtwässrigen Medien systematische Fehler entstehen.

3.2.3. *pH-Messgerät*: Prinzipiell kann jedes direktanzeigende pH-Messgerät genügender Messgenauigkeit, das mit einem Ausgang zum Anschluss eines Registriergerätes ausgerüstet ist, Verwendung finden. Es ist vorteilhaft, wenn zur Registrierung in einem Bereiche von rund 10 pH-Einheiten keine Umschaltung des Bereiches benötigt wird. In unserem Laboratorium fanden verschiedene Geräte sowohl des Typs 44 der Firma POLYMETRON AG, Zürich, als auch vom Typ 7666 der Firma LEEDS & NORTHRUP Co., Philadelphia, Verwendung, ohne dass signifikante Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der ermittelten  $pK_{MCS}^*$ -Werte beobachtet worden wären.

3.2.4. *Schreiber*: Der Schreiber ist entsprechend den Daten des verwendeten pH-Messgerätes zu wählen, sollte eine genügende Reproduzierbarkeit und Linearität aufweisen, und sollte vorteilhafterweise mit einem Potentiometer zur Verschiebung des Nullpunktes ausgerüstet sein. Bei dem in unserem Laboratorium für sämtliche  $pK_{MCS}^*$ -Messungen eingesetzten Schreiber Speedomax Typ G der Firma LEEDS & NORTHRUP Co., Philadelphia, wird normalerweise die ganze Schreibbreite von rund 25 cm für einen Bereich von 10 pH-Einheiten verwendet.

3.2.5. *Bürette*: Eine Mikrobürette konstanter Ausflussgeschwindigkeit, die sich für die Ermittlung von  $pK_{MCS}^*$ -Werten gut bewährt hat, ist früher ausführlich beschrieben worden<sup>9)</sup>.

3.2.6. *Thermostatierung*: Sowohl die Messzelle<sup>2)</sup> 10) als auch die Bürette<sup>9)</sup> werden mit Hilfe eines Umwälzthermostaten auf einer Temperatur von  $25,0^\circ \pm 0,1^\circ$  gehalten. Der vorwiegend zur Thermostatierung dienende Wassermantel der Glaselektrode wirkt zugleich als Abschirmung gegen äussere elektrostatische Einflüsse. Zur Erhöhung der Wirksamkeit dieser Abschirmung werden dem Wasser des verwendeten Umwälzthermostaten vorteilhaft 1 bis 3 Gew.-Proz. Natriumsulfat zugesetzt.

3.2.7. *Rührung des Messgutes*: Der zur Rührung und zur Fernhaltung von Kohlendioxyd aus der Luft in das Messgut eingeleitete Stickstoff wird vorerst über Natronkalk und Natronasbest geführt und vor dem Einleiten in die Messzelle in einer Waschflasche mit einem Gemisch von 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser gesättigt.

3.2.8. *Aufbau der Messanlage*. – 3.2.8.1. *Halbautomatische Titrationsanlage*: Der Aufbau und die Bedienung einer solchen Anlage, bei der mit Ausnahme der Titration und Registrierung der Titrationskurve alle Operationen von Hand ausgeführt werden, ist im Teil I<sup>2)</sup> beschrieben worden (vgl. auch<sup>9)</sup>).

3.2.8.2. *Vollautomatische Anlage*: Eine Anlage zur vollautomatischen Bestimmung von  $pK_{MCS}^*$ -Werten an bis zu 12 Proben ist früher beschrieben worden<sup>4)</sup>. Mit Ausnahme der Vorbereitung der zu titrierenden Lösungen und der Kurvenauswertung werden sämtliche Messoperationen einschliesslich der Eichung der Messkette, Spülung der Messzelle und Substanzzuführung automatisch von dieser Anlage ausgeführt.

3.3. *Eichung der Messkette*: Vor jeder Messung wird die Messkette mit einer 0,05-m. Lösung von Monokaliumphthalat in Wasser geeicht (pH = 4,005 bei 25°)<sup>8)</sup>. Die Lösung bleibt rund 15 Min. in der Glaselektrode, und das pH-Messgerät bzw. der Schreiber wird am Ende dieser Periode auf den Sollwert eingestellt. Täglich einmal wird die Elektrodenfunktion mit Hilfe einer 0,01-m. Lösung von Borax in Wasser (pH = 9,177 bei 25°)<sup>16)</sup> überprüft. Abweichungen vom Sollwert grösser als  $\pm 0,02$  pH-Einheiten werden durch entsprechende Änderung der Temperatureinstellung des pH-Messgerätes korrigiert. Betragen die Abweichungen von der theoretischen Elektrodenfunktion mehr als etwa  $\pm 0,09$  pH-Einheiten, so wird die Messkette vorteilhafterweise ausgewechselt. Zur Erhöhung der Reproduzierbarkeit der Messungen ist es empfehlenswert, das Schreibgerät direkt als Anzeigeelement zu verwenden.

<sup>16)</sup> G. G. MANOV, N. J. DE LOLLIS, P. W. LINDVALL & S. F. ACREE, J. Res. Nat. Bur. Stand. **36**, 543 (1946).

**3.4. Nichtwässriges Lösungsmittelsystem.** – **3.4.1. Wahl des Lösungsmittelsystems:** Es findet ein Lösungsmittelgemisch bestehend aus 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve und 20 Gew.-Proz. Wasser Verwendung. Über die Gründe, die zur Wahl dieses Mediums führten, ist früher ausführlich berichtet worden<sup>17)</sup>. Verbindungen, von denen in diesem Lösungsmittelsystem infolge ihrer Schwerlöslichkeit nicht genügend konzentrierte Lösungen hergestellt werden können, lassen sich oft dadurch zur Messung bringen, dass sie durch Zugabe eines kleinen Überschusses von Salzsäure oder Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung aufgelöst werden.

**3.4.2. Herstellung des Lösungsmittelgemisches:** Methylcellosolve Handelsprodukt wird zweimal über einem Gemisch von Calciumoxyd und Bariumoxyd bei Atmosphärendruck unter Abtrennung eines Vorlaufes von rund 25% destilliert. Das anfallende Produkt wird als 100-proz. definiert<sup>14)</sup> und durch Abwägen mit kohlendioxidfreiem, destilliertem Wasser verdünnt (vgl. 3.4.1.).

**3.5. Titrationsflüssigkeiten.** – **3.5.1. Säure:** Es findet eine 0,1-n. Salzsäure aus Stabilitätsgründen in wässriger Lösung Verwendung.

**3.5.2. Base:** Zur Erniedrigung des Alkalifehlers der verwendeten Glaselektrode (vgl. 3.2.1.) und zur Erreichung einer hohen Löslichkeit der bei der Titration entstehenden Salze wird 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd aus Stabilitätsgründen in wässriger Lösung verwendet (vgl. auch <sup>18)</sup>). Diese Lösung, deren Herstellung aus Tetramethylammoniumbromid durch Umsetzung mit feuchtem Silberoxyd früher beschrieben wurde<sup>2)</sup><sup>19)</sup>, kann bequemer durch Verwendung von stark basischen Anionenaustauschern folgendermassen hergestellt werden<sup>20)</sup>:

Eine Säule von *Amberlite IRA-400* (70 cm Länge, 270 ml Volumen) wird mit rund 2 l 2-n. wässriger Kaliumhydroxydlösung und anschliessend mit ca. 4 l Wasser behandelt. Unter sehr sorgfältigem Ausschluss von Kohlendioxid werden unmittelbar anschliessend 500 ml einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lösung von Tetramethylammoniumjodid in Wasser zum Austausch gebracht. Tetramethylammoniumjodid Handelsprodukt wird durch mehrmalige Umkristallisation aus Methanol/Wasser gereinigt. Die Strömungsgeschwindigkeit durch die Kolonne ist so zu wählen, dass der Austausch in ca. 45 Min. beendet ist. Am Kolonnenende wird die Lösung unter vollständigem Ausschluss von Kohlendioxid aufgefangen. Die ersten 300 ml werden verworfen. Weitere ca. 200 ml ergeben eine ca. 0,15-n. Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung, aus welcher durch Verdünnen eine 0,1-n. Lösung hergestellt wird.

Alles verwendete Wasser ist destilliertes oder durch Ionenaustausch gereinigtes Wasser, das vor der Verwendung unter Durchleiten eines kohlendioxidfreien Stickstoffstromes von Kohlendioxid befreit wird.

Zur Vermeidung einer Verunreinigung der Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung durch Bestandteile des Ionenaustausch-Harzes ist es empfehlenswert, frische Proben von *Amberlite IRA-400* vorerst mit 2-n. Kaliumhydroxydlösung, Wasser, 2-n. Salzsäure und schliesslich nochmals mit Wasser zu behandeln.

Die 0,1-n. Lösung von Tetramethylammoniumhydroxyd wird in unserem Laboratorium in mit Schliffkappen ausgerüsteten ERLNMEYER-Kolben aus Siliciumdioxidglas aufbewahrt. Die Schliffkappen sind einerseits mit einem Rohr zur Einleitung von kohlendioxidfreiem Stickstoff und andererseits mit einer durch einen Schliffstopfen verschlossenen Öffnung zum Eintauchen der Spitze der automatischen Mikrobürette<sup>9)</sup> versehen. Eine derartige Anordnung ermöglicht das Einsaugen von Titrationsflüssigkeit in die Bürette unter vollständigem Ausschluss von Kohlendioxid.

Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung, die in der beschriebenen Weise hergestellt und aufbewahrt wird, ist auch noch ca. sechs Monate nach ihrer Herstellung ohne weiteres im Rahmen der Standardmethodik verwendbar.

<sup>17)</sup> W. SIMON, Diss. ETH, Zürich 1956, S. 33.

<sup>18)</sup> W. INGOLD, Mikrochem. **36**, 276 (1951).

<sup>19)</sup> Vgl. auch R. H. CUNDIFF & P. C. MARKUNAS, Anal. Chemistry **28**, 792 (1956).

<sup>20)</sup> G. A. HARLOW, C. M. NOBLE & G. E. A. WYLD, Anal. Chemistry **28**, 787 (1956).

Frisch hergestellte oder längere Zeit aufbewahrte Lösung sollte vor ihrer Verwendung unbedingt auf die Abwesenheit von Kohlendioxyd geprüft werden. Am einfachsten wird zu diesem Zwecke ein Tropfen der Lösung in kohlendioxydfreiem Wasser mit 0,1-n. Salzsäure mikrotitriert. Störende Mengen von Kohlendioxyd lassen sich durch eine sehr deutliche Asymmetrie der Titrationskurve im Gebiete des Äquivalenzpunktes erkennen. Es muss jedoch streng darauf geachtet werden, dass keine Kohlendioxydaufnahme während der Überführung der Base in die Messzelle oder während der Titration eintritt und so einen Gehalt von Kohlendioxyd in der Base vortäuscht.

3.6. *Konzentration der zu untersuchenden Verbindung:* Die Konzentration an zu untersuchender Verbindung wird soweit möglich auf rund  $3,7 \cdot 10^{-3}$ -m. festgelegt. Diese Konzentration ist seinerzeit gewählt worden, weil sie die untere Grenze eines Bereiches darstellt, in dem die an Benzoesäure als Testsubstanz gemessenen  $pK_{MCS}^*$ -Werte bei Verwendung einer Korrektur für die Titration des Lösungsmittels lediglich mit Meßstreuung behaftet sind und keine signifikanten Funktionalzusammenhänge mit der Konzentration aufweisen<sup>2)</sup>. Wird aber auf eine Korrektur für die Titration des reinen Lösungsmittels verzichtet, so liegt kein eindeutiger solcher Bereich mehr vor, und diese Festlegung der Konzentration, die infolge des bereits vorhandenen Tatsachenmaterials beibehalten werden soll, verliert ihren tieferen Sinn.

Für den Spezialfall von Benzoesäure ist entsprechend früheren Messungen<sup>2)</sup> eine Verschiebung des  $pK_{MCS}^*$ -Wertes von rund  $-0,05$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten beim Übergang von  $1,25 \cdot 10^{-3}$ -m. zu  $6,25 \cdot 10^{-3}$ -m. Lösungen zu erwarten. Bei Zugrundelegung der im Teil II<sup>14)</sup> dieser Reihe von Veröffentlichungen angegebenen Lösungsmittelabhängigkeit der  $pK_{MCS}^*$ -Werte ergibt sich für elektrisch neutrale Carbonsäuren bei der gleichen Konzentrationsänderung eine Verschiebung in den scheinbaren Dissoziationskonstanten um rund  $-0,07$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten, vorausgesetzt, dass nur die Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung infolge der Zugabe verschiedener Mengen wässriger Titrationsflüssigkeit berücksichtigt wird. Für die untersuchten Basen ist der entsprechende Wert rund  $+0,05$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten. Neben dieser durch das Wasser der Titrationsflüssigkeit bedingten Änderung in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten ist unter anderem auch der in der gleichen Richtung wirkende Einfluss der variierenden Ionenstärke zu berücksichtigen. Dabei ist zu beachten, dass mit steigender Substanzkonzentration und konstanter Titrationsgeschwindigkeit zunehmende Mengen Kaliumchlorid durch die Brückenflüssigkeit der Referenzelektrode (vgl. 3.2.2.) ins Messgut gebracht werden. Auf Grund der heute vorliegenden Daten ist es leider nicht möglich, eine befriedigende Abschätzung der Konzentrationsabhängigkeit der  $pK_{MCS}^*$ -Werte vorzunehmen. Immerhin scheint der oben für den Spezialfall von Benzoesäure angegebene, experimentell ermittelte Wert etwas niedrig zu sein. Der Grund dazu dürfte eventuell darin liegen, dass eine teilweise Kompensation der verschiedenen Effekte auftritt.

3.7. *Titrationsgeschwindigkeit:* Die Titrationsgeschwindigkeit beträgt rund  $1,5 \cdot 10^{-7}$  g-Äquiv./Min. Für den Spezialfall von Benzoesäure bewirkt eine Änderung der Titrationsgeschwindigkeit um  $5,2 \cdot 10^{-7}$  g-Äquiv./Min. von 1,7 auf  $6,9 \cdot 10^{-7}$  g-Äquiv./Min. eine Verschiebung in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten um rund  $-0,05$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten<sup>2)</sup>. Demzufolge sollten Abweichungen von  $\pm 0,5 \cdot 10^{-7}$  g-Äquiv./Min. von der oben angegebenen Titrationsgeschwindigkeit einen im Rahmen der Reproduzierbarkeit der  $pK_{MCS}^*$ -Werte zu vernachlässigenden Einfluss haben. Bei der in unseren Versuchen normalerweise verwendeten Vorschubgeschwindigkeit des Papiers des eingesetzten Schreibers von 1,26 cm/Min. entspricht ein cm Papier rund  $1,2 \cdot 10^{-7}$  g-Äquiv.

3.8. *Auswertung der Titrationskurven:* In früheren Arbeiten<sup>2) 4) 14) 21)</sup> ist zur Auswertung der Titrationskurven eine Korrektur für die Titration des reinen Lösungsmittels angebracht worden, da eine Berechnung von Äquivalentgewichten aus der Substanzeinwaage und dem Verbrauch an Titrationsflüssigkeit ohne diese Berichtigung aus offensichtlichen Gründen zu untragbaren systematischen Fehlern führte. Die unter Verwendung dieser Korrektur bestimmten  $pK_{MCS}^*$ -Werte und Äquivalentgewichte stellen jedoch Resultate zweier vonein-

<sup>21)</sup> W. SIMON, DORIS MEUCHE & E. HEILBRONNER, Helv. 39, 290 (1956).

ander unabhängiger Titrations dar, und weisen demzufolge bei Berücksichtigung der Funktionalzusammenhänge mit der Titrationsgeschwindigkeit und der Grösse der Einwaage eine gegenüber den nichtkorrigierten Werten signifikant höhere Reststreuung auf<sup>2)</sup>. Zur Erzielung einer möglichst hohen Reproduzierbarkeit in der Bestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten hat sich in der Zwischenzeit eine in regelmässigen Zeitabständen durchgeführte Überprüfung der Funktion der Messanlage durch Titration von Säuren und Basen bekannter  $pK_{MCS}^*$ -Werte als vorteilhaft erwiesen (vgl. 3.9.). Bei bekannten Einwaagen und Äquivalentgewichten ergeben diese Titrations gleichzeitig semiempirische Eichfaktoren, die zur Ermittlung unbekannter Äquivalentgewichte eingesetzt werden können. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass auf eine Korrektur für die Titration des reinen Lösungsmittels verzichtet werden kann und zugleich die oben erwähnte Reststreuung signifikant verkleinert wird<sup>2)</sup>. Ist der Verbrauch an Titrationsflüssigkeit im Falle der Ermittlung von Eichfaktor und unbekanntem Äquivalentgewicht verschieden, so ergeben sich selbstverständlich systematische Fehler in den Äquivalentgewichten, die mit zunehmender Abweichung im Verbrauch grösser werden, jedoch im allgemeinen ohne weiteres tragbar sind.

Der Verzicht auf die Korrektur für die Titration des reinen Lösungsmittels ergibt eine Änderung gegenüber früher bestimmten scheinbaren Dissoziationskonstanten<sup>4) 14) 21)</sup>, die unter den Bedingungen der Standardmethodik im allgemeinen wesentlich kleiner als  $\pm 0,10 pK_{MCS}^*$ -Einheiten ist.

Die  $pK_{MCS}^*$ -Werte werden folgendermassen aus den *nicht* für die Titration des reinen Lösungsmittels korrigierten Titrationskurven ermittelt:

a) *Einbasische Säure oder einsäurige Base*: Die Halbierung der Strecke (Abszisse) Kurvenanfang-Äquivalenzpunkt liefert jene Stelle, an der die Substanz zur Hälfte neutralisiert ist. Der  $pH_{MCS}$ -Wert in diesem Punkte ist gleich dem  $pK_{MCS}^*$ -Wert (vgl. 2).

b) *Zweibasische Säure oder zweisäurige Base*: Vorhandensein von zwei Stufen: Die Halbierung der Strecke (Abszisse) Kurvenanfang – erster Äquivalenzpunkt liefert analog zu a) einen  $pK_{1, MCS}^*$ -Wert. In gleicher Weise kann durch Halbierung der Strecke (Abszisse) zwischen dem ersten und zweiten Äquivalenzpunkt ein  $pK_{2, MCS}^*$ -Wert ermittelt werden.

Vorhandensein von nur einer Stufe: Es wird ein  $pK_{1, 2, MCS}^*$ -Wert analog dem Vorgehen unter a) ermittelt. Zur Identifizierung von Verbindungen haben sich zudem ( $pK_{1, MCS}^*$ - und ( $pK_{2, MCS}^*$ )-Werte, die lediglich den  $pH_{MCS}$ -Werten in  $\frac{1}{4}$  bzw.  $\frac{3}{4}$  Neutralisation entsprechen, ausserordentlich bewährt. Die Kenntnis der  $pK_{1, 2, MCS}^*$ -Werte ist vor allem dann sehr nützlich, wenn unbekannt Verbindungen mit nicht bekannter Anzahl titrierbarer funktioneller Gruppen identifiziert werden sollen.

c) *Drei- und mehrbasische Säuren oder drei- und mehrsäurige Basen*: Die unter a) und b) angegebenen Ausführungen werden sinnvoll verallgemeinert.

3.9. *Überprüfung der Funktion der Messanlage*: Eine zuverlässige Prüfung der Funktion der Messanlage erfolgt durch Titration von Substanzen bekannter  $pK_{MCS}^*$ -Werte. In unserem Laboratorium werden zu diesem Zwecke die in Tab. 2 zusammen mit den notwendigen Daten aufgeführten Verbindungen verwendet.

Die Titration dieser Testverbindungen, die vorteilhaft in regelmässigen Zeitabständen durchgeführt wird und gleichzeitig zur Ermittlung von Faktoren für die Äquivalentgewichtsbestimmung dient (vgl. 3.8.), ermöglicht die Behebung von systematischen Fehlern und trägt somit wesentlich dazu bei, die Reproduzierbarkeit für zeitlich weit auseinander liegende Messungen beträchtlich zu erhöhen.

Liegen beispielsweise die an den vier Testverbindungen bestimmten  $pK_{MCS}^*$ -Werte durchwegs um einen nicht zu erwartenden Betrag zu hoch oder durchweg entsprechend zu tief, so liegt der Grund oft darin, dass infolge unzulänglicher Erdung einzelner Apparateile Störpotentiale auftreten.

Wie aus der früher ermittelten Abhängigkeit der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von der Zusammensetzung des Lösungsmittelsystems hervorgeht<sup>14)</sup>, lassen sich auch grössere Abweichungen in der Lösungsmittelzusammensetzung leicht erkennen. Zu hohe Wassergehalte äussern sich

in einer Verschiebung der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von Atropin und 2-Aminopyridin nach höheren und derjenigen von o-Jodbenzoesäure und p-Nitrophenol nach tieferen Werten. Für zu kleine Wassergehalte treten Abweichungen in der entgegengesetzten Richtung auf. Beim Ausfliessen zu grosser Mengen Kaliumchloridlösung aus der Referenzelektrode in das Messgut treten entsprechend den Angaben von Tab. 1 Verschiebungen in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten auf, wie sie bei zu hohen Wassergehalten der Messflüssigkeit beobachtet werden.

Tabelle 2. Testverbindungen zur Überprüfung der Funktion der Messanlage

Verbindung	$pK_{MCS}^*$	Äquiv.-Gew.	Herkunft, Reinigung
2-Aminopyridin . . .	$5,65 \pm 0,01$	94,1	Handelsprodukt dreimal aus Ligroin umkristallisiert und bei $10^{-3}$ Torr sublimiert.
Atropin . . . . .	$8,33 \pm 0,01$	289,4	Organic Analytical Standard (THE BRITISH DRUG HOUSES LTD., Poole).
p-Nitrophenol . . . .	$8,38 \pm 0,01$	139,1	Indikator zur pH-Messung (E. MERCK, Darmstadt).
o-Jodbenzoesäure . .	$5,73 \pm 0,01$	248,0	Organic Analytical Standard (THE BRITISH DRUG HOUSES LTD., Poole).

#### 4. Reproduzierbarkeit der Messungen

Die im Teil I<sup>2)</sup> und Teil VII<sup>4)</sup> an Hand von statistischen Versuchsplanungen ermittelten Standardabweichungen für Messungen von  $pK_{MCS}^*$ -Werten stellen ein unbefriedigendes Kriterium für die in der praktischen Anwendung der Standardmethodik bei zeitlich weit auseinander liegenden Bestimmungen zu erwartende Reproduzierbarkeit dar. Dies beruht darauf, dass eine starke Beeinflussung des Messwertes durch gewisse, zum Teil unbekannte Variablen vorliegt, die seinerzeit in den nur kurze Zeitspannen erfassenden Versuchsplanungen nicht die notwendige Berücksichtigung fanden. Änderungen in diesen nichtberücksichtigten Variablen ergeben Abweichungen in den  $pK_{MCS}^*$ -Werten, die bei zeitlich weit auseinander liegenden Messungen besonders gross sein können.

Eine objektive Ermittlung der Reproduzierbarkeit von auch in grösseren Zeitabständen durchgeführten Messungen erlauben die im Verlaufe von fünf Jahren in unserem Laboratorium erfolgten Bestimmungen von  $pK_{MCS}^*$ -Werten. Von verschiedenen Verbindungen sind mehrmals zu teilweise weit auseinander liegenden Zeiten  $pK_{MCS}^*$ -Werte ermittelt worden. Aus den Ergebnissen dieser Messungen können die interessierenden Standardabweichungen berechnet werden.

In Fig. 1 sind Histogramme der im Verlaufe von zwei Jahren vollautomatisch an den vier Testverbindungen (vgl. 3.9.) 2-Aminopyridin, Atropin, p-Nitrophenol und o-Jodbenzoesäure bestimmten  $pK_{MCS}^*$ -Werte dargestellt. Diese Fig. gibt einerseits eine genaue Übersicht der gemessenen  $pK_{MCS}^*$ -Werte und andererseits ist aus ihr ersichtlich, dass die Häufigkeitsverteilungen der ermittelten

Größen mindestens annähernd der Normalverteilung entsprechen. Die Bestimmung dieser  $pK_{MCS}^*$ -Werte erfolgte unter weitgehender Einhaltung der standardisierten Versuchsbedingungen (vgl. die beiden letzten Kolonnen von Tab. 3).

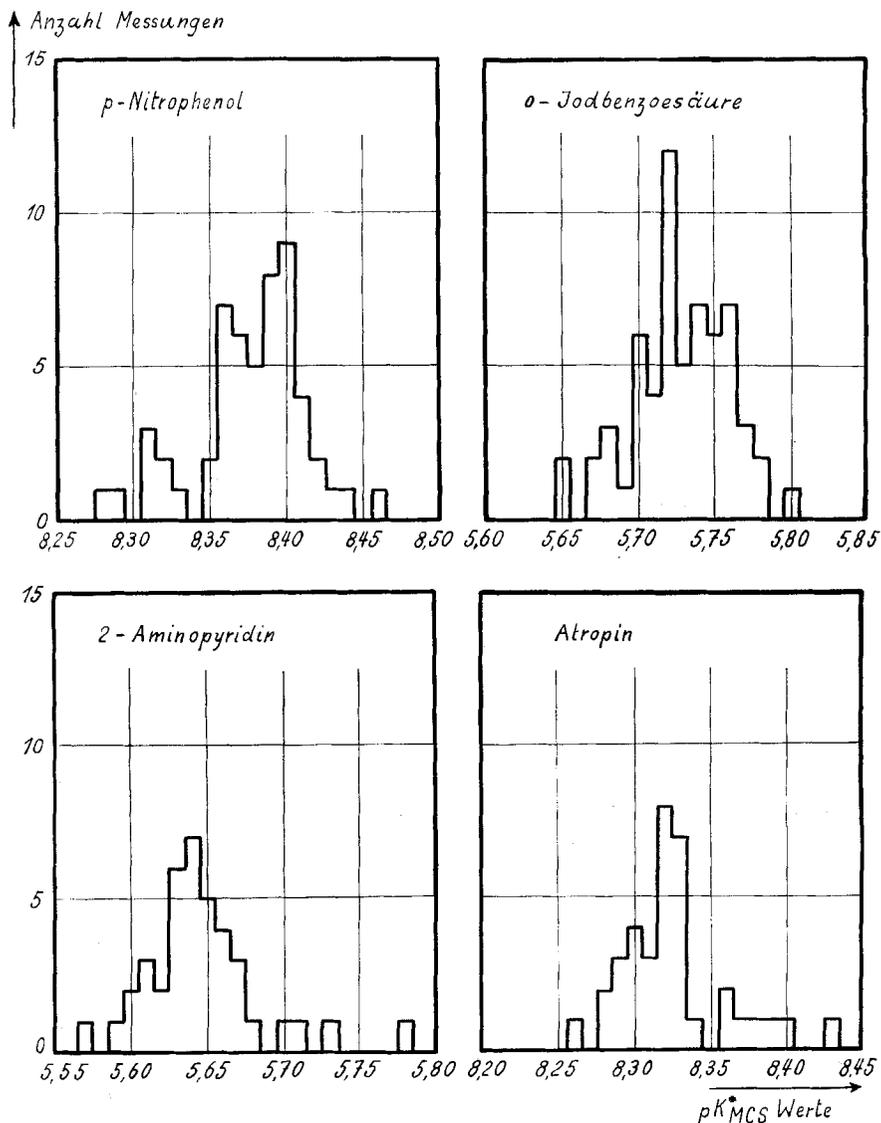


Fig. 1

Histogramme der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von vier Testverbindungen

Anmerkung zu Fig. 1. Die Standardabweichungen (95% Sicherheitsschwelle) der  $pK_{MCS}^*$ -Werte sind:

*p*-Nitrophenol:  $\pm 0,07$

2-Aminopyridin:  $\pm 0,08$

*o*-Jodbenzoesäure:  $\pm 0,06$

Atropin:  $\pm 0,07$

Tabelle 3. Standardabweichung  $s$  der  $pK_{MCS}^*$ -Werte (95% Sicherheitsschwelle)

Bestimmung der $pK_{MCS}^*$ -Werte	$s$	Freiheitsgrade	Anzahl der verschiedenen verwendeten Geräte				Erfasste Zeitperiode	Konz. $10^{-3}$ -m.	Titr.-Geschw. $10^{-7}$ g-Aq. pro Min.
			Glas-Elektrode	Referenz-Elektrode	pH-Messgerät	Büretten			
<i>Halbautomatisch</i> (vgl. 3.2.8.1.) an verschiedenen Verbindungen an Benzoesäure <sup>2)</sup>	$\pm 0,14$	232	ca. 6	4	4	3	1,5 bis 5,9	1,2 bis 3,0	
	$\pm 0,06$	11	3	1	1	1	2,5 bis 5,0	1,7 bis 2,3	
<i>Vollautomatisch</i> (vgl. 3.2.8.2.) an vier Testverbindungen an verschiedenen Verbindungen an verschiedenen Verbindungen	$\pm 0,07$	186	3	2	3	1	2,5 bis 4,3	1,2 bis 1,5	
	$\pm 0,06$	458	3	2	3	1	1,5 bis 5,5	1,2 bis 1,5	
	$\pm 0,04$	60	1	1	1	1	3,4 bis 4,0	1,4	
	$\pm 0,10$	735	ca. 9	6	6	4	1,5 bis 5,9	1,2 bis 3,0	

Anmerkung zu Tab. 3. Die in den Kolonnen vier bis zehn angeführten Daten geben einen Anhaltspunkt über jene Bedingungen, unter welchen ein und dieselbe Verbindung in extremen Fällen zur Messung gelangte.

Die Standardabweichungen  $s$  von Kolonne 2 geben nur Auskunft über die Reproduzierbarkeiten bei  $pK_{MCS}$ -Messungen an einsäurigen Basen bzw. einbasischen Säuren, sowie bei der Bestimmung von  $pK_{1,MCS}^*$ ,  $pK_{2,MCS}$ -Werten zwei- und mehrsauriger Basen bzw. zwei- und mehrbasischer Säuren. Aus offensichtlichen Gründen ist die Reproduzierbarkeit der  $pK_{2,MCS}^*$ ,  $pK_{2,MCS}$ -Werte bzw. ( $pK_{2,MCS}^*$ )-Werte (vgl. 3. 8.) geringer. Für diese Werte erhöht sich die Standardabweichung um einen Faktor von 1,3 bis maximal rund 2.

Eine wesentlich genauere Berücksichtigung der Versuchsbedingungen dürfte in der Praxis kaum tragbar sein. Somit stellt die in Tab. 3 angegebene, an den  $pK_{MCS}^*$ -Werten der vier Testverbindungen ermittelte Standardabweichung  $s$  ein Kriterium für jene Reproduzierbarkeit dar, welche in der Bestimmung von  $pK_{MCS}^*$ -Werten bei zeitlich weit auseinander liegenden Messungen in günstigen Fällen zu erwarten ist. Signifikante Unterschiede in den Standardabweichungen der einzelnen Testverbindungen sind nicht vorhanden. Die ermittelte Grösse  $s$  ist etwas grösser als jene, welche bei der praktischen Anwendung der Methodik im Rahmen der organischen Strukturanalyse erzielt wurde und sich aus vollautomatisch bestimmten  $pK_{MCS}^*$ -Werten der verschiedenen untersuchten Verbindungen berechnen lässt (vgl. Tab. 3). Diese kleinere Standardabweichung ist vermutlich deshalb entstanden, weil an derselben Verbindung mehrmals Messungen in relativ kleinen Zeitabständen durchgeführt wurden. Aus Tab. 3 ist ersichtlich, dass die bei der vollautomatischen  $pK_{MCS}^*$ -Bestimmung erreichte Standardabweichung von  $\pm 0,06$  (95% Sicherheit) nur etwa halb so gross ist wie jene, die entsprechend aus halbautomatisch ermittelten Daten berechnet werden kann. Diese signifikante Erhöhung der Reproduzierbarkeit der Messungen durch die Einführung der vollautomatischen Bestimmung hat verschiedene Ursachen: Erstens werden bei der vollautomatischen Bestimmung sämtliche in den Messprozess eingehenden Operationen in hohem Masse reproduziert. Die beim Arbeiten mit halbautomatischen Anlagen möglichen, durch menschliche Unzulänglichkeiten verursachten Abweichungen im Operationsablauf sind weitgehend eliminiert. Zweitens wird durch den geringeren für eine vollautomatisch durchgeführte Messung notwendigen Arbeitsaufwand die Möglichkeit gegeben, die Funktion der Messanlage auch in relativ kurzen Zeitabständen zu überprüfen und somit eventuell vorhandene Störungen festzustellen und zu beseitigen (vgl. 3.9.) Drittens dürfte die Standardabweichung für halbautomatisch bestimmte  $pK_{MCS}^*$ -Werte auch deshalb grösser als jene der vollautomatisch bestimmten Grössen sein, weil die Zahl der zur Messung verwendeten Geräte, die erfasste Zeitperiode der Beobachtungen sowie der Bereich der angewendeten Titrationsgeschwindigkeiten gegenüber der vollautomatischen Bestimmung etwas grösser war (vgl. Tab. 3). Besonders die Verwendung verschiedener Referenzelektroden hat zur Erhöhung der Standardabweichung beigetragen, da die Grösse der Ausflussgeschwindigkeit an Kaliumchloridlösung seinerzeit nicht die nötige Beachtung fand (vgl. 3.2.2.). Bei Beseitigung dieser Störquelle und sorgfältiger Überwachung der Funktion der Messanlage mit Hilfe von Testverbindungen (vgl. 3.9.) dürfte die Standardabweichung in den halbautomatisch bestimmten  $pK_{MCS}^*$ -Werten wesentlich unter  $\pm 0,14$  gehalten werden können.

In Tab. 3 sind weiter die Grössen  $s$  angegeben, die bei kurzzeitig nacheinander ausgeführten Messungen zu erwarten sind. Schliesslich ist in der letzten Zeile von Tab. 3 jene Standardabweichung zu finden, welche aus sämtlichen im Verlaufe von fünf Jahren mehrmals an derselben Verbindung durchgeführten  $pK_{MCS}^*$ -Messungen ohne Unterscheidung zwischen voll- und halbautomatischer Bestimmung berechnet werden kann. Lediglich die Titrations der

vier Testverbindungen fanden dabei keine Berücksichtigung. Eine Zusammenfassung der Standardfehler, die für  $pK_{MCS}^*$ -Werte zu erwarten sind, ist in Tab. 4 gegeben.

Tabelle 4. *Standardfehler in  $pK_{MCS}^*$ -Einheiten für Einzelbestimmungen von  $pK_{MCS}^*$ -Werten entsprechend den Versuchsbedingungen der Standardmethodik (95% Sicherheitsschwelle)*

	Halbautomatische Mikrotitration (vgl. 3. 2. 8. 1.)	Vollautomatische Mikrotitration (vgl. 3. 2. 8. 2.)
Standardfehler für zeitlich weit auseinander liegende Messungen	<   $\pm 0,14$	$\pm 0,07$
Standardfehler für zeitlich höchstens ca. 8 Tage auseinander liegende Messungen bei optimaler Konstanz in den Versuchsbedingungen	$\leq$   ca. $\pm 0,06$	$\pm 0,04$

Da im System 80 Vol.-Proz. Methylcellosolve/20 Vol.-Proz. Wasser durch manuelle Mikrotitration<sup>18) 22)</sup> eine grössere Anzahl von scheinbaren Dissoziationskonstanten unter Bedingungen ermittelt wurden, die denjenigen der Standardmethodik ähnlich sind<sup>23–32)</sup>, dürfte ein Vergleich der manuell und automatisch bestimmten Grössen von Interesse sein. Zu diesem Zwecke sind in Tab. 5 die  $pK_{MCS}^*$ -Werte verschiedener Verbindungen den manuell ermittelten Grössen ( $pK'$ ) gegenübergestellt.

Die Standardabweichung (95% Sicherheit) der  $pK'$ - von den  $pK_{MCS}^*$ -Werten der acht Verbindungen beträgt  $\pm 0,24$ . Infolge des kleinen Tatsachenmaterials und der Verschiedenheit in der Genauigkeit der einzelnen Werte von Tab. 5 (vgl. Anmerkung zu Tab. 5) ist diese Standardabweichung nur als Richtwert zu betrachten. Abweichungen in dieser Grössenordnung dürften jedoch für gewisse Anwendungen im Gebiete der organischen Strukturanalyse durchaus tragbar sein.

<sup>22)</sup> W. INGOLD, *Helv.* **29**, 1929 (1946).

<sup>23)</sup> V. PRELOG, K. WIESNER, W. INGOLD & O. HÄFLIGER, *Helv.* **31**, 1325 (1948).

<sup>24)</sup> V. PRELOG & O. HÄFLIGER, *Helv.* **32**, 1851 (1949).

<sup>25)</sup> V. PRELOG, K. WIESNER & O. HÄFLIGER, *Coll. Trav. chim. Czechoslov.* **15**, 900 (1950).

<sup>26)</sup> R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, V. PRELOG & W. I. TAYLOR, *Helv.* **33**, 150 (1950).

<sup>27)</sup> V. PRELOG, M. FAUSY EL-NEWELHY & O. HÄFLIGER, *Helv.* **33**, 365 (1950).

<sup>28)</sup> V. PRELOG & O. HÄFLIGER, *Helv.* **33**, 2021 (1950).

<sup>29)</sup> M. CARMACK, B. C. MCKUSICK & V. PRELOG, *Helv.* **34**, 1601 (1951).

<sup>30)</sup> R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, V. PRELOG, R. P. A. SNEEDEN & W. I. TAYLOR, *Helv.* **34**, 1139 (1951).

<sup>31)</sup> M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR, M. AMIN & V. PRELOG, *Bull. Soc. chim. France* **1952**, 1085.

<sup>32)</sup> R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, R. MIRZA & V. PRELOG, *Helv.* **36**, 337 (1953).

Tabelle 5

Verbindung	$pK_{MCS}^*$	$pK'$	
Chinin · H <sup>⊕</sup> . . . . .	7,38	7,44	28) 33)
Chinidin · H <sup>⊕</sup> . . . . .	7,73	7,66	28) 33)
(-)-Ephedrin · H <sup>⊕</sup> . . . . .	8,84	8,85	28) 33)
(-)-N-Methyl-ephedrin · H <sup>⊕</sup> . . . . .	8,30	8,21	28) 33)
Brucin · H <sup>⊕</sup> . . . . .	7,05	7,16	24) 33)
o-Brombenzoesäure . . . . .	5,62	5,52	34)
o-Chlorbenzoesäure . . . . .	5,70	5,53	34)
p-Nitrophenol . . . . .	8,38	8,25	23) 33)

Anmerkung zu Tab. 5. Die Genauigkeit in den angegebenen  $pK_{MCS}^*$ - und  $pK'$ -Werten ist nicht für alle Grössen gleich, da teilweise die Resultate von Einzelmessungen und teilweise arithmetische Mittel mehrerer Messergebnisse Verwendung fanden.

### 5. Interpretation der scheinbaren Dissoziationskonstanten

Wie aus 2. und 3. eindeutig ersichtlich ist, stellen die scheinbaren Dissoziationskonstanten bzw. die  $pK_{MCS}^*$ -Werte schlussendlich Potentialdifferenzen dar, die nach einem genau vorgegebenen, willkürlich festgelegten Standardverfahren an der zu untersuchenden Verbindung bestimmt werden. Die  $pK_{MCS}^*$ -Werte sind dementsprechend lediglich als Kenngrössen zu bewerten, denen die wohldefinierte Bedeutung von thermodynamischen Dissoziationskonstanten nicht zugeordnet werden darf (vgl. <sup>2)</sup><sup>3)</sup><sup>14)</sup>). Da aus diesen scheinbaren Dissoziationskonstanten Rückschlüsse auf die Konstitution und Konstellation von organischen Verbindungen gezogen werden sollen, stellt sich die Frage, inwieweit es gerechtfertigt ist, die  $pK_{MCS}^*$ -Werte analog den thermodynamischen  $pK$ -Werten zu interpretieren. Eine Analogie in der Interpretation von  $pK_{MCS}^*$ - und in wässrigen Medien bestimmten thermodynamischen  $pK$ -Werten wäre deshalb sehr vorteilhaft, weil dadurch die Möglichkeit gegeben würde, die an einem sehr grossen Tatsachenmaterial empirisch abgeleiteten Korrelationen zwischen Struktur und thermodynamischen Dissoziationskonstanten <sup>35)</sup> auf die scheinbaren Dissoziationskonstanten zu übertragen. Der Einsatz einer derartigen unumschränkt anwendbaren Analogie in der Interpretation wäre nur dann möglich, wenn eine durchweg gültige lineare Beziehung zwischen den  $pK_{MCS}^*$ - und den thermodynamischen, in wässrigen Systemen bestimmten  $pK$ -Werten bestehen würde, und wenn die Streuung der einzelnen Werte um die ermittelte Regressionsgerade genügend klein wäre. Aus verschiedenen Arbeiten geht jedoch eindeutig hervor, dass die Existenz einer solchen allgemein

<sup>33)</sup> Der hier angeführte Wert ist um 0,29 Einheiten kleiner als die in der Originalarbeit veröffentlichte Grösse, da seinerzeit zu dem mit einer Glas/ges. Kalomelelektrode gemessenen Werte eine Korrektur von 0,29 addiert wurde <sup>23)</sup>.

<sup>34)</sup> Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. V. PRELOG.

<sup>35)</sup> H. C. BROWN, D. H. MCDANIEL & O. HÄFLIGER, in: Determination of Organic Structures by Physical Methods, E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD (eds.), S. 567-662, New York 1955.

gültigen Beziehung keinesfalls zu erwarten ist<sup>36)</sup> 37) 38)). Immerhin dürften sich für einzelne Verbindungsklassen befriedigende lineare Funktionalzusammenhänge zwischen den  $pK_{MCS}^*$ - und den in Wasser bestimmten thermodynamischen  $pK$ -Werten ergeben<sup>38)</sup>, wie dies in Teil VIII<sup>1)</sup> indirekt durch die Anwendbarkeit der HAMMETT'schen  $\rho\sigma$ -Regel<sup>39)</sup> auf die  $pK_{MCS}^*$ -Werte von Phenolen, Benzoesäuren und Benzolsulfonaniliden gezeigt wurde. Für einige Verbindungen sind in Fig. 2 die  $pK_{MCS}^*$ -Werte gegen die entsprechenden in wässrigen Systemen bestimmten, vorwiegend thermodynamischen Grössen aufgetragen. Es ist daraus eindeutig ersichtlich, dass strukturell nah verwandte Verbindungen tatsächlich befriedigende lineare Beziehungen ergeben können, dass sich die einzelnen Geraden zum Teil sehr stark in ihrer Lage unterscheiden, und dass sich schliesslich auch grössere Abweichungen von der Linearität ergeben. *Somit steht fest, dass eine allgemein gültige Analogie in der Interpretation von  $pK_{MCS}^*$ - und in wässrigen Systemen bestimmten  $pK$ -Werten nicht anzuwenden ist, dass jedoch innerhalb gewisser Verbindungsklassen für die betreffende Klasse spezifische Analogien in der Interpretation der beiden Grössen in beschränktem Umfange verwendet werden können.*

Ein Anhaltspunkt für die Genauigkeit der Aussagen, die unter Verwendung der erwähnten analogen Beziehungen gemacht werden können, ist in den Standardabweichungen  $s$ <sup>40)</sup> der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von den Regressionsgeraden gegeben. Diese Grössen sind in Tab. 6 zusammen mit den Korrelationskoeffizienten  $r$ <sup>41)</sup> für die in Fig. 2 dargestellten Regressionsgeraden angegeben. Aus Tab. 6 geht hervor, dass die Anwendung von analogen Beziehungen selbst bei Anwesenheit von eindeutig signifikanten linearen Funktionalzusammenhängen zwischen den  $pK_{MCS}^*$ - und  $pK$ -Werten zu beträchtlichen Fehlern führen kann. Somit ist zur Herleitung von Korrelationen zwischen den  $pK_{MCS}^*$ -Werten und der Konstitution und Konstellation von organischen Verbindungen die Zusammenstellung eines grossen Tatsachenmaterials unumgänglich<sup>5)</sup>.

Bemerkenswert ist hingegen die Tatsache, dass bei einer grösseren Zahl untersuchter Phenole, Benzoesäuren und Benzolsulfonanilide die  $pK_{MCS}^*$ -Werte mit gleich hoher Präzision wie die entsprechenden  $pK$ -Werte der HAMMETT'schen  $\rho\sigma$ -Regel<sup>39)</sup> genügen<sup>1)</sup>. Die scheinbaren Dissoziationskonstanten dieser Verbindungen werden somit in gleicher Weise von Substituenten am aromatischen Kern beeinflusst, wie dies für Gleichgewichts- und Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von anderen Reaktionen der Fall ist, deren Angriffspunkt in einer Seitenkette des aromatischen Kernes liegt. Ebenfalls ist die Additivität der Effekte der Substituenten aromatischer Verbindungen für die  $pK_{MCS}^*$ -Werte und die in wässrigen Medien bestimmten  $pK$ -Werte in gleich hohem Masse erfüllt.

<sup>36)</sup> W. F. K. WYNNE-JONES, Proc. Roy. Soc. London [A] **140**, 440 (1933).

<sup>37)</sup> L. A. WOOTEN & L. P. HAMMETT, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2289 (1935). Vgl. auch <sup>39)</sup>, S. 207.

<sup>38)</sup> N. A. IZMAILOV, Zhur. Fiz. Khim. **24**, 321 (1950).

<sup>39)</sup> L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, New York und London 1940, S. 184.

<sup>40)</sup> O. L. DAVIES, Statistical Methods in Research and Production, London 1954, S. 130.

<sup>41)</sup> K. A. BROWNLEE, Industrial Experimentation, London 1949, S. 62.

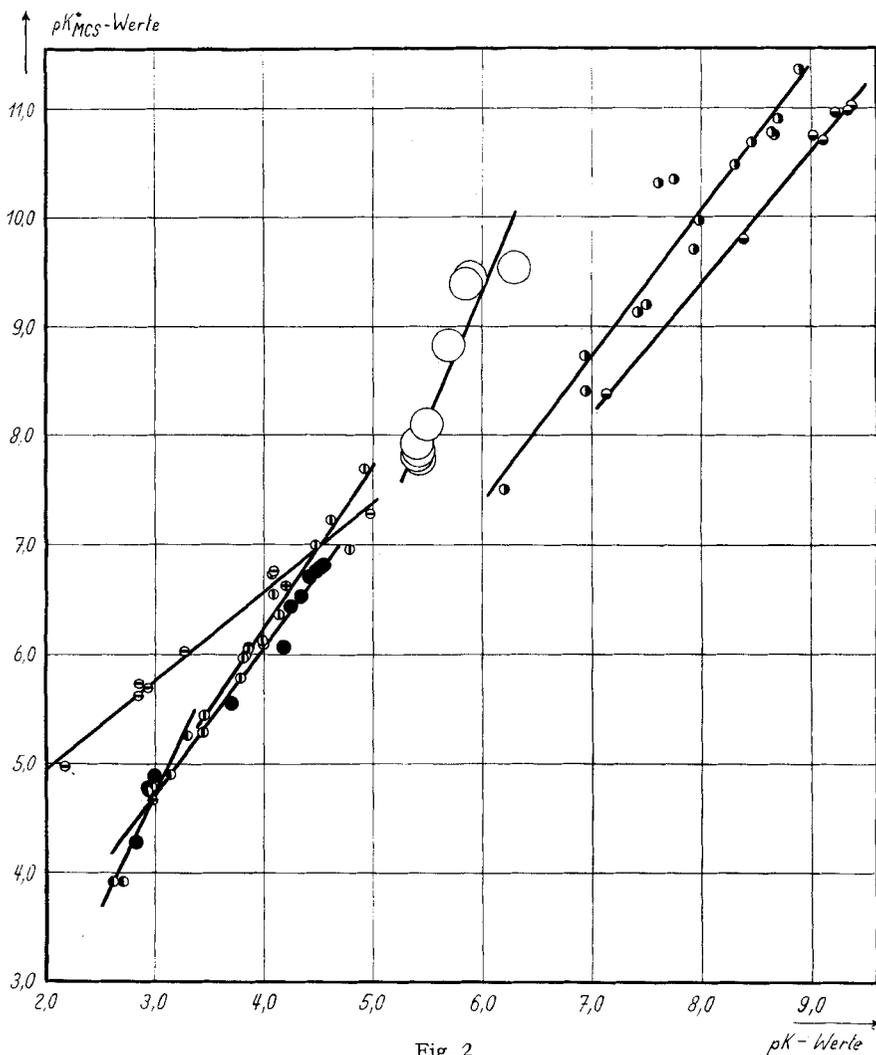


Fig. 2

$pK_{MCS}^*$ -Werte verschiedener Verbindungen in Funktion ihrer in wässrigen Medien bestimmten  $pK$ -Werte

- : m- oder p-monosubst. Benzoesäuren.      ●: m- oder p-monosubst. Phenole.  
 ⊙: o-monosubst. Benzoesäuren.            ⊙: 3-, 4- oder 5-monosubst. Salicylsäuren.  
 ⊙: m- und bzw. oder p-subst. Benzolsulfonanilide, Typen  $X-C_6H_4-SO_2-NH-C_6H_5$  und  
 $X-C_6H_4-NH-SO_2-C_6H_5$   
 ges. aliph. Dicarbonsäuren:  
 ●:  $pK_{1,MCS}^*$  bzw.  $(pK_{1,MCS}^*)$ .  
 ○:  $pK_{2,MCS}^*$  bzw.  $(pK_{2,MCS}^*)$ .

Die Geraden wurden durch lineare Ausgleichsrechnung ermittelt. Bei der Berechnung der Regressionsgeraden für die Werte der o-monosubstituierten Benzoesäuren fand Salicylsäure keine Berücksichtigung. Der Radius der gezeichneten Kreise entspricht dem Messfehler. Vgl. auch Anmerkung zu Tab. 6.

Tabelle 6

Verbindungsklasse	Standard- abweichung (95% Sicher- heitsschwelle) in $pK_{MCS}^*$ - Einheiten	Korrelations- koeffizient		Anzahl Verbin- dungen
		r	$r_{0,01}$	
m- oder p-monosubst. Benzoesäuren . .	0,38	0,962	0,606	17
o-monosubst. Benzoesäuren . . . . .	0,91	0,905	0,798	9
<i>idem.</i> ohne Salicylsäure . . . . .	0,22	0,994	0,834	8
m- oder p-monosubst. Phenole . . . . .	0,21	0,997	0,874	7
3-, 4- oder 5-monosubst. Salicylsäuren .	0,35	0,968	0,874	7
m- und bzw. oder p-subst. Benzolsulfon- anilide Typen $X-C_6H_4-SO_2-NH-C_6H_5$ und $X-C_6H_4-NH-SO_2-C_6H_5$ . . . . .	0,68	0,960	0,641	15
ges. aliph. Dicarbonsäuren				
$pK_{1,MCS}^*$ bzw. $(pK_{1,MCS}^*)$ . . . . .	0,32	0,990	0,735	11
$pK_{2,MCS}^*$ bzw. $(pK_{2,MCS}^*)$ . . . . .	0,63	0,934	0,735	11

*Anmerkung zu Tab. 6.* Den aus den gemessenen Grössen berechneten Korrelationskoeffizienten  $r$  sind jene tabellierten<sup>42)</sup> Absolutwerte  $r_{0,01}$  (für eine entsprechende Anzahl Freiheitsgerade) gegenübergestellt, die bedingt durch reinen Zufall nur in 1 Proz. der Fälle erreicht oder überschritten werden. Die zur Berechnung verwendeten, in wässrigen Medien bestimmten  $pK$ -Werte stimmen mit jenen überein, die in früheren Arbeiten<sup>1) 21)</sup> Verwendung fanden. Für die dort fehlenden Werte vgl.<sup>35)</sup> Die  $pK$ -Werte der Benzolsulfonanilide sind bei einer Ionenstärke von 0,1 (KCl) bestimmt worden<sup>43)</sup>. Für die zur Berechnung eingesetzten  $pK_{MCS}^*$ -Werte vgl. 5).

Herrn Dr. G. LYSSY sei für die Ausführung zahlreicher Messungen bestens gedankt.

## SUMMARY

A standard method for the determination of apparent dissociation constants of organic acids and bases in the solvent system 80 wt.-% methylcellosolve/20 wt.-% water, using samples of 0,1 mg and more, is proposed.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

<sup>42)</sup> Vgl. <sup>41)</sup>, S. 187.

<sup>43)</sup> A. V. WILLI, Helv. **39**, 46 (1956).