

## Titration, eine unverzichtbare Methode zur Gehaltsbestimmung im modernen Labor

*Dr. Jürgen Peters*

*SI-Analytics GmbH, Hattenbergstr. 10, 55122 Mainz*

### Die Geschichte

Da gibt es doch diese über 200 Jahre alte, eher alchemistische Methode der Titration. Da werden Chemikalien und Reagenzien zusammengekippt, Farbumschläge werden wie Orakelsprüche interpretiert und in bunten Mänteln gekleidete Wahrsager und Alchemisten treten mit klugen Sprüchen auf und verbreiten mit Zweideutigkeiten Unsicherheit und das Gefühl, dass alles mächtig kompliziert ist und auch noch falsch läuft! Der einzige, der hier falsch herumläuft, wäre der „chemische Fachmann“, der mit seinem bunten Kittel dokumentiert, dass er den Zeitpunkt der Laborkittelwäsche deutlich verpasst hat! Vielleicht auch den Fortschritt in der Entwicklung der Analytischen Chemie und den Stand der Technik bei den Analysengeräten. Denn was vor 200 Jahren begonnen hat und sich dann als die Standardmethode der Gehaltsbestimmung in der Analytik durchsetzte, wurde für Nichtfachleute noch vor 20 Jahren als kompliziert und schwierig durchführbar angesehen. George Fleischer sagte 1773: „Es ist nicht jedermann zu rathen, sich zu dieser aller-verborgensten Wissenschaft und Kunst zu wenden: unter tausenden kann kaum einer dazu gelangen, weil sie nicht wissen, was sie suchen und wo es zu finden ist; weil sie glauben, ein jedes Subjectum schicke sich zu ihrem Vorhaben, und lassen sich durch falsche Begriffe als Anweisungen, zu eingebildeten Universalien und Particularien, ihre Sinnen betäuben, daß sie das Naturgemäße vernünftige nicht erkennen können.“

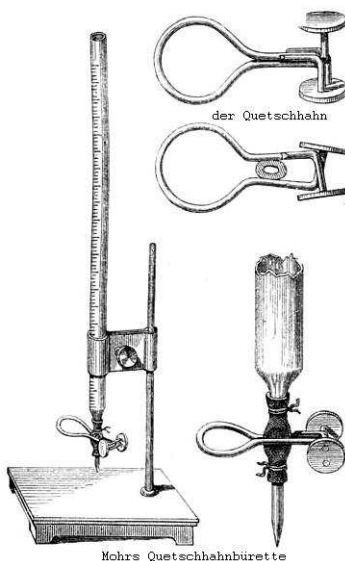


Abbildung 1: Mohrs Quetschhahnbürette [“Meyers Konversations-Lexikon“ 1885–1890, 4.Auflage]

Über 200 Jahre später hat sich die Situation deutlich verändert. Während Mohr im 18. Jahrhundert noch mit einfachsten Bürette titriert hat (Abb. 1), wurde bis in die 60er Jahre des 20. Jahrhunderts mit unterschiedlich komfortablen Büretten bis hin zur Pelletbürette gearbeitet. Eine genaue Glasbürette zu produzieren, war mit den damaligen Möglichkeiten schon eine Herausforderung. Heute wird mit automatischen Titratoren, Büretten oder Flaschaufsatzbüretten die gleiche Arbeit reproduzierbarer und einfacher durchgeführt. Die Toleranz des Durchmessers eines modernen Glaskolbens in einem Titrator beträgt maximal drei tausendstel Millimeter! Warum dieser Aufwand? Eines hat sich seit über 200 Jahren nicht verändert, die Maßeinheit der Titration war, ist und bleibt der Verbrauch in ml. Um so höher ist daher zu bewerten, dass 1830 Gay Lussac mit den damaligen Glasbüretten schon mit einer „Genauigkeit“ von 0,05% den Silbergehalt in einer Münze titrieren konnte.

Das Wissen hat sich bis heute vervielfacht und die Theorie ist in vielen Punkten heute Standardwissen in der chemischen Grundausbildung (Abb. 2). Die Theorie bildete dabei ab den 20er und 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts eine breite Basis, an der auch heutige Studenten immer wieder „gerne“ knabbern dürfen. Die technische Entwicklung ab den 60er Jahren führte dann zu den heutigen Titratoren, die im Prinzip aus einem Messgerät und einer integrierten Bürette bestehen. Der Anschluss an einen Computer oder auch der integrierte Computer ist heute selbstverständlich geworden (Abb. 3).

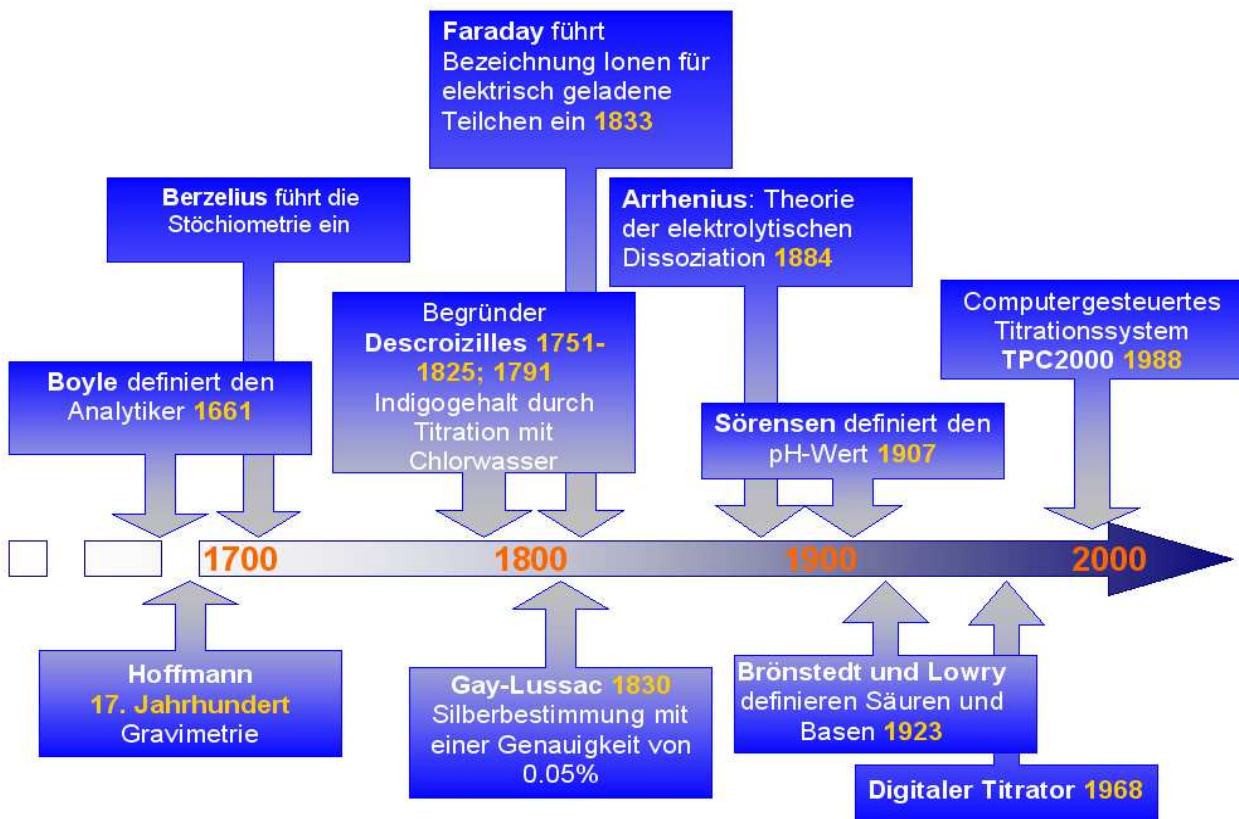


Abbildung 2: Entwicklung der Titration



Abbildung 3: Modernes Titrationssystem

### Die wichtigsten Eigenschaften

Die Definition der Titration ist bis heute gleich geblieben:

1. Eine chemische Reaktion mit den folgenden Voraussetzungen:
  - mit eindeutigen stöchiometrischen Verhältnissen
  - schnell
  - quantitativ
  - eindeutig
  - reproduzierbar
2. Es wird eine Maßlösung oder ein Titrimittel benötigt, die stabil sind, sich in definierter Konzentration herstellen und einfach dosieren lassen.
3. Das Ende der Reaktion oder der Punkt, an dem die unbekannte Menge einer Probe der bekannten Menge des Titrimittels äquivalent ist, muss durch eine Indikation sichtbar sein.

Wird heute eine Titrationsmethode validiert, werden diese Merkmale im Einzelnen nachgeprüft. Aber es kann durchaus vorkommen, dass eine Titrationsmethode eingesetzt wird, über deren stöchiometrische Umsetzung Unklarheit herrscht, wie das zum Beispiel lange Jahre bei der Wasserbestimmung nach Karl Fischer der Fall war. Da zeigte sich, dass oft schon die Reproduzierbarkeit reicht, um eine Titrationsmethode zu entwickeln. In aller Regel ist die Stöchiometrie jedoch eindeutig und auch alle anderen Merkmale werden erfüllt. Das macht die Titration zu einer „Absolutmethode“, die direkt, ohne eine besondere Kalibration oder Justierung, auf die chemische Umsetzung zurückgeführt werden kann. Neben der einfachen Umsetzbarkeit, den weit verbreiteten Kenntnissen über Titration, den zahlreichen Methoden ist das sicherlich ein besonderer Vorteil, der zur weiten Verbreitung im heutigen Labor beigetragen hat.

## Die Anwendungen und Beispiele

Die Titration wird heute in allen Bereichen der Analytik eingesetzt und umfasst praktisch alle Anwendungsbereiche und Normen, die hier zum Teil aufgelistet sind:

- |              |                     |                   |
|--------------|---------------------|-------------------|
| ■ DIN EN ISO | ■ IEC               | ■ EPA             |
| ■ ASTM       | ■ Deutsche          | ■ ILAC            |
| ■ BS         | ■ Einheitsverfahren | ■ Europäisches    |
| ■ ANSI       | ■ DGF               | ■ Arzneibuch      |
| ■ NSSN       | ■ § 64 LFGB         | ■ US Pharmacopeia |
| ■ WNNS       | ■ FDA               | ■ OSHA            |
| ■ ETS        | ■ ICH               | ■ AOCS            |
|              | ■ NIST              |                   |

Wenn noch spezifische Methoden für einzelne Branchen hinzukämen, ließe sich die Liste fast endlos fortsetzen.

Es werden dabei viele unterschiedliche Sensoren eingesetzt. Sehr viele Anwendungen arbeiten mit der Glaselektrode, sowohl in wässrigen als auch in nichtwässrigen Lösungen. Weit verbreitet sind auch die Silberelektroden, die zum Beispiel für die Bestimmung von Chlorid in Lebensmitteln und vielen anderen Anwendungen eingesetzt werden. Alle Käseesser wissen das zu danken, ist nämlich der Chloridgehalt zu niedrig, ist der Käse nicht haltbar, ist er zu hoch, dann ist der Käse nicht genießbar! Für Redox titrationen werden Platinelektroden oder für Dead Stop Titrationen Doppelplatinelektroden eingesetzt. Für ionensensitive Elektroden gibt es zahlreiche Applikationen, wie die Wasserhärte oder auch die Gehaltsbestimmung von Metallen. Die Leitfähigkeitselektroden können bei vielen Anwendungen eingesetzt werden, lassen es jedoch an Selektivität vermissen. Diese spielt keine Rolle, wenn es nur auf die Reaktionswärme ankommt, bei der die Temperaturänderung genutzt wird, um die chemische Reaktion und die äquivalente Umsetzung mit dem Titriermittel zu detektieren. Die schönen Farbumschläge der Indikatoren werden kaum noch im Labor beobachtet. Sie sind zwar heute mit Fototroden objektiver zu bewerten, finden jedoch weniger Anwendung, da die potentiometrischen Indikationsmöglichkeiten vielseitig und vergleichsweise preiswert sind.

In der Pharmazie sind viele der Gehaltsbestimmungen Titrationsmethoden. Meist handelt es sich um Stickstoffbasen, von denen viele als Hydrochloride vorliegen. In der neueren Zeit werden eine Reihe dieser Basen indirekt durch das angelagerte Hydrochlorid mit Natronlauge titriert. Dabei muss für jedes Mol Base auch ein Mol HCl vorhanden sein. Um das sicherzustellen, wird HCl im Überschuss zugefügt. Bei der Titration mit Natronlauge wird zunächst der Überschuss an HCl titriert, dann wird das angelagerte HCl mit seinem größeren pKs-Wert in einem zweiten Sprung titriert. Die Abbildung 4 zeigt als Beispiel die Titration von Lidocain Hydrochlorid mit Natronlauge.

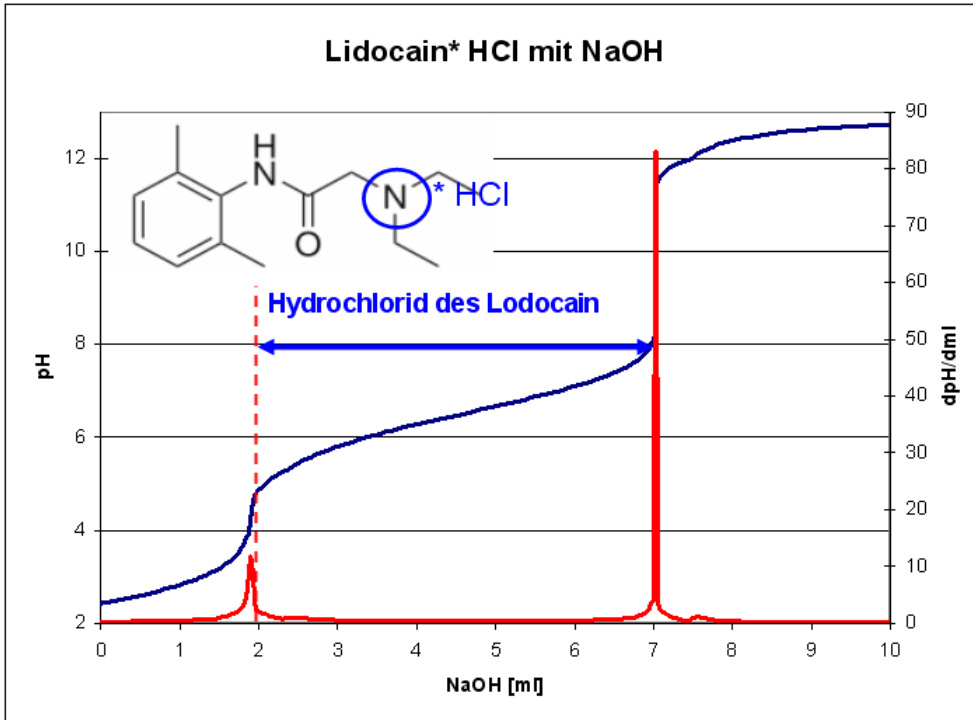


Abbildung 4: Titrationskurve von Lidocainhydrochlorid mit Natronlauge

### Die Titration und die „Genauigkeit“

Da die Maßeinheit der Titration das Volumen ist, muss dieses möglichst genau bestimmt werden. Die mindestens geforderte Genauigkeit ist in der EN DIN ISO 8655 Teil 3 definiert. Es wird zum Beispiel für einen 20 ml Zylinder ein systematischer Fehler von 0,2% des Gesamtvolumens des Zylinders und ein zufälliger Fehler von 0,7% akzeptiert. Der systematische Fehler ist dabei die Differenz des ermittelten Volumens zum Sollvolumen, der zufällige Fehler im Wesentlichen die Standardabweichung des Messverfahrens. In Teil 6 der Norm wird die gravimetrische Prüfung mit Wasser beschrieben. Es wird Wasser auf eine Waage dosiert, jeweils zehn mal 10%, 50% und 100% des Zylindervolumens. Natürlich werden die Temperatur und der Luftdruck berücksichtigt. Die Spezifikationen der Hersteller sind noch enger gefasst und in der Praxis sind die erzielbaren „Genauigkeiten“ nochmals höher.

Nun hängt die „Genauigkeit“ natürlich noch von anderen Parametern und auch von der Art der Anwendung ab. Titrationsmethoden werden daher validiert und die Messunsicherheit des Verfahrens wird berechnet, um eine Aussage über die Ergebnissicherheit machen zu können.

Eine Titrationsmethode beginnt mit der exakten Gehaltsbestimmung des Titrierreagenzes, der „Titerstellung“. In der Regel wird ein Referenzmaterial mit einem zertifizierten Gehalt eingesetzt. Die Referenzmaterialien sind üblicherweise auf einen NIST-Standard zurückgeführt. In früheren Zeiten wurde der Titer nach einer allgemeinen Vorschrift bestimmt wie, „man nehme ca. 200 mg auf vier Stellen genau gewogen und führe x Titrationen durch und setze den Mittelwert für den

Titer ein“. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass nur ein Punkt der Relation von Einwaage und Ergebnis für alle möglichen Probenmengen zur Verfügung steht.

Heute werden meist verschiedene Einwaagen verwendet und in einer Gerade aufgetragen. Auf der x-Achse wird die Einwaage aufgetragen, auf der y-Achse der Verbrauch (Abb. 5). Bei dieser Art der Darstellung lässt sich neben dem Mittelwert und der Standardabweichung zusätzlich noch die Qualität der Geraden in Form des Korrelationskoeffizienten oder des Bestimmtheitsmaßes und auch des Schnittpunktes mit der y-Achse auswerten. Beide Informationen sind wichtige Qualitätsmerkmale der Methode der Titerstellung und geben einen zuverlässigen Überblick über die korrekte Funktionalität von Titrator und Anwendung.

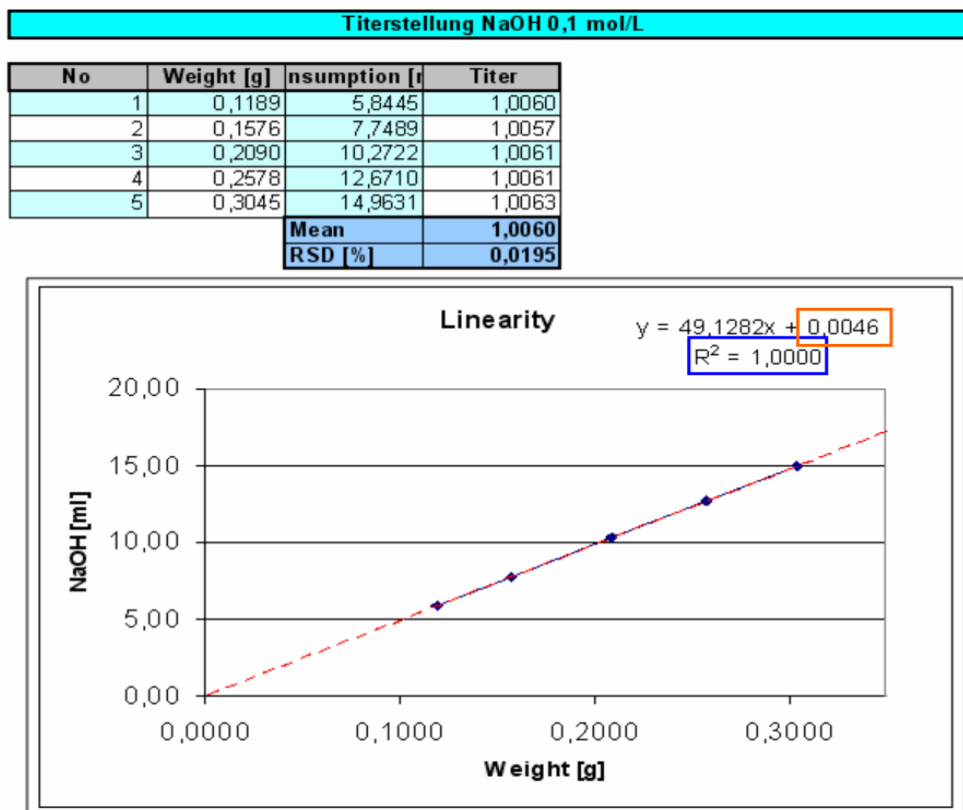


Abbildung 5: Titerstellung von Natronlauge mit Kaliumhydrogenphthalat

In der Abbildung 5 sind fünf Titrationen für die Titerstellung einer Natronlauge 0,1 mol/l in Form einer Tabelle und einer Grafik dargestellt. Die Tabelle enthält den Titer als Mittelwert aus den fünf Titrationen und die relative Standardabweichung. Der Titer ist im erwarteten Bereich und die relative Standardabweichung zeigt eine sehr gute Reproduzierbarkeit. Die Auswertung der Ausgleichsgeraden zeigt als zusätzliche Information die perfekte Linearität in Form des Bestimmtheitsmaßes  $R^2 = 1,0000$  an (blau eingerahmt). Eine noch wichtigere Zahlenangabe ist der Nulldurchgang der y-Achse. Er bedeutet einen Verbrauch, ohne dass ein Standard eingewogen wurde. In diesem Beispiel ist der Wert 0,0046 ml (Rahmen in orange) und ist so klein dass er keine praktische Relevanz hat. Ist der Wert größer als „ein Tropfen“ mit etwa 0,05 ml,

könnte das ein Hinweis auf einen Blindwert sein, der mit einer separaten Titration ermittelt werden müsste. Ein negativer „Blindwert“ ist nicht möglich, hier käme ein Fehler bei der Probenabmessung in Frage. Auf diese Art und Weise lassen sich viele Fehler und Probleme einer Titrationsmethode leicht erkennen und vermeiden. Der Verbrauch in dem Beispiel liegt zwischen 5 und 15 ml, für einen modernen Titrator (in diesem Fall mit 20 ml Zylinder) ein gutes Volumen für eine Titration. Dieses Beispiel zeigt eine „Genauigkeit“ als Summe von systematischen und zufälligen Fehlern, die nochmals besser ist, als das Ergebnis von Gay Lussac 1830 bei Bestimmung des Silbers in Silbermünzen. Das kann nicht für alle Anwendungen angenommen werden, die Werte können zum Teil erheblich davon abweichen. Die „Genauigkeit“ wird bei der Validierung einer Methode ermittelt oder durch die Ermittlung der Unsicherheiten berechnet.

## **Zusammenfassung**

Das Beispiel der Titerstellung zeigt eindeutig, dass der Schwerpunkt in der Anwendung der Titration weg gegangen ist von der einfachen Glasbürette, mit der ein geübter „Laborant“ auch hochgenaue Ergebnisse produzieren konnte, hin zu hochgenauen automatischen Titratoren. Die Schritte von der Validierung der Methode und des Titrators über den Titer bis hin zum Analysenergebnis und ihre Nachvollziehbarkeit werden heute quantifiziert und recht einfach mit einer Tabellenkalkulation genau analysiert. Damit sind hochgenaue Titrationsergebnisse heute nicht mehr nur für die besonderen Talente unter den Laboranten zu erzielen. Das Analysenergebnis ist heute zuverlässiger geworden, die Richtigkeit ist durch eine Validierung nachgewiesen und von dem Bediener weitgehend unabhängig. Die Unsicherheit eines Titrationsverfahrens kann schon vor der Durchführung aufgrund der einzelnen Analysenschritte quantifiziert werden. Damit steigt die Sicherheit der Aussage über einen genauen Gehalt in einer bestimmten Probe.

Die Entwicklung des Analysenverfahrens ist auch nach über 200 Jahren noch nicht abgeschlossen, daran erinnert der nächste Satz: Im Jahre 1875 reichte der Leiter des amerikanischen Patentamts sein Abschiedsgesuch ein und schlug vor, das Amt zu schließen, da, wie er meinte, es nichts mehr zu erfinden gäbe [David Louis, Wussten sie schon, dass?, Heyne-Buch Nr. 4673 (Printed1977)].