

**Über die Bestimmungen von Protolyse- und
Stabilitätskonstanten in
Dioxan-Wasser-Gemischen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dipl.- Chem. Gunther H. Sievers
aus Warendorf

2002

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Heinrich-Hein-Universität Düsseldorf.

Referent:	Universitätsprofessor Dr. G. Hägele
Korreferent:	Universitätsprofessor Dr. H. Weber
Tag der mündlichen Prüfung:	29.05.2002

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G Hägele.

Meinem Doktorvater gilt mein Dank für seine intensive Unterstützung und ständige Diskussionsbereitschaft sowie daraus folgende zahlreichen Anregungen.

Herrn Prof. Dr. H. Weber danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Dem Leiter des Institutes, Herrn Prof. Dr. W. Kläui danke ich für die Bereitstellung von Institutsmitteln.

Für die vielfältigen Diskussionen zu verschiedenen Aspekten dieser Arbeit danke ich besonders meinen Kollegen Frau Dipl.-Chem. C. Verwey; Herrn Dipl.-Chem. B. Drenker, Herrn Dipl.-Chem. R. Fuhler, Herrn Dipl.-Chem. J. Kühn-Velten, Herrn Dipl.-Chem. S. Augner und Herrn Dipl.-Chem. C. Uhlemann.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Institutes Frau B. Rau, Frau D. Grunewald, Frau D. Schumacher-Öllrich für die vielen praktischen Hinweisen und Arbeitstechniken.

*„Immer nur lernen ohne dabei nachzudenken,
das führt zu Verwirrung.
Immer nur nachdenken ohne dabei zu lernen,
das führt zu Erschöpfung“*

Konfuzius

Gespräche, Lunyu, 2.15 Kapitel Wei Zheng

Meinem Sohn, meinen Eltern und meinen Schwiegereltern
und meiner über alles geliebten Frau Verena

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	9
1 Einleitung und Aufgabenstellung	13
2 Theoretische Grundlagen	19
2.1 Nomenklatur	19
2.2 Dissoziations- und Stabilitätskonstanten in wäßrigen Systemen.....	19
2.3 Säure-Base-Titrationen in nichtwäßrigen Systemen	21
2.3.1 Klassifizierung von Lösungsmitteln	21
2.3.2 Extrapolationsverfahren auf wasserbezogene pK_S -Werte.....	23
2.3.2.1 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm.....	23
2.3.2.2 Tencheva-Diagramm.....	27
2.4 Potentiometrische Bestimmungen.....	27
2.4.1 Allgemeines.....	27
2.4.2 Meßapparatur.....	28
2.4.3 Faktorbestimmung.....	29
2.4.4 Elektrodenkalibration.....	30
2.4.5 Bestimmung der p_LK_W -Werte.....	30
2.4.5.1 Messungen.....	31
2.4.5.2 Ergebnisse	32
2.4.6 pK_S - und p_LK_S -Wertbestimmung.....	43
2.4.7 Iterationsschemata	44
2.5 UV-Vis Messungen.....	46
2.5.1 Theoretische Grundlagen.....	46
2.5.2 Mikrodissoziationskonzept	46
2.5.3 Meßapparatur für die UV-Vis-Messungen	49
2.5.4 Meßmethoden	50
2.5.4.1 Referenzmessung	50
2.5.4.2 p_LK_S - und pK_S -Wertbestimmung	51
3 Bestimmung von Stabilitätskonstanten durch potentiometrische Messungen	53
3.1 Maleinsäure.....	53

3.1.1	Allgemeines	53
3.1.2	Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	53
3.1.3	p _L K _S -Wertbestimmungen mit Maleinsäure <u>M1</u>	57
3.1.3.1	Auswertungsverfahren nach Tencheva	57
3.1.3.2	Auswerteverfahren nach Yasuda und Shedlovsky	59
3.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 3.1.....	63
3.2	Amidine.....	64
3.2.1	Allgemeines	64
3.2.2	Reinheit der Amidine <u>A1</u> bis <u>A7</u>	66
3.2.3	Bestimmung der p _L K _S -Werte der Amidine <u>A1</u> bis <u>A6</u>	68
3.2.3.1	Bestimmung der p _L K _S -Werte in 50% Dioxan	68
3.2.3.2	Bestimmung der p _K S-Werte der Amidine <u>A2</u> , <u>A3</u> und <u>A5</u>	73
3.2.4	p _L K _S -Werte des Amidins <u>A7</u>	78
3.2.4.1	Bestimmung der p _L K _S -Werte bei 50% Dioxan	78
3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 3.2.....	83
3.3	Chinin und Chinidin.....	85
3.3.1	Allgemeines	85
3.3.1.1	Meß- und Iterationsmethode.....	86
3.3.2	Ergebnisse.....	88
3.3.2.1	Ergebnisse der Extrapolation.....	88
3.3.2.2	Yasuda-Shedlovsky-Diagramm	89
3.3.2.3	Tencheva-Diagramm	90
3.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 3.3	94
4	Bestimmung von Stabilitätskonstanten durch potentiometrische Messungen in Verbindung mit spektroskopischen Methoden.....	99
4.1	Candesartan <u>C3</u> und Candesartan cilexetil <u>C4</u>	99
4.1.1	Ermittlung der p _L K _S -Werte von Candesartan <u>C3</u> und Candesarta cilexetil <u>C4</u>	101
4.1.2	UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen von Candesartan <u>C3</u> und Candesartan cilexetil <u>C4</u>	109
4.1.3	Mikrodissoziationskonstanten von Candesartan <u>C3</u>	125

4.2	Kinetische Untersuchungen in Dioxan-Wasser-Gemischen an (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester <u>K1</u> und N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester <u>K2</u>	132
4.2.1	Allgemeines.....	132
4.2.2	UV-Vis-Untersuchungen.....	134
4.2.2.1	Theoretische Grundlagen.....	134
4.2.2.1.1	Auswertung nach der Integration des allgemeinen Zeitgesetzes.....	134
4.2.2.1.2	Auswertung nach Swinbourne	138
4.2.2.2	Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten.....	139
4.2.2.2.1	Durchführung der Messungen.....	139
4.2.2.2.2	PHOTO_T-Overlay-Darstellungen	140
4.2.2.2.3	Auswertung nach der Methode der formalen Integration des Zeitgesetzes	141
4.2.2.2.4	Auswertung nach Swinbourne	152
4.2.3	NMR-Untersuchungen.....	154
4.2.3.1	Allgemeines.....	154
4.2.3.2	Meßtechnische Grundlagen	157
4.2.3.2.1	Meßapparatur und Meßmethode	157
4.2.3.2.2	Theoretische Grundlagen	158
4.2.3.3	Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten.....	159
4.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 4.2	173
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	175
6	Literatur	179
7	Anhang.....	213
7.1	Tabellen der p_LK_W -Wertbestimmung	213
7.2	Tabellen für Maleinsäure <u>M1</u>	215
7.2.1	Tabellen mit den Ergebnissen der Einzelmessungen der Maleinsäure <u>M1</u>	215
7.2.2	Tabelle mit Literatur pK_S -Werten zu Maleinsäure <u>M1</u>	216
7.3	Tabellen von Amidinen	218
7.3.1	Einzelergebnisse der Amidine <u>A1</u> bis <u>A6</u> in 50% Dioxan.....	218

7.3.2	Einzelerggebnisse zur pK_S -Wertbestimmung der Amidine <u>A2</u> , <u>A3</u> und <u>A5</u> in verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen	220
7.3.2.1	Einzelerggebnisse zur pK_S -Wertbestimmung des Amidins <u>A2</u>	220
7.3.2.2	Einzelerggebnisse zur pK_S -Wertbestimmung des Amidins <u>A3</u>	221
7.3.2.3	Einzelerggebnisse zur pK_S -Wertbestimmung des Amidins <u>A5</u>	223
7.4	Tabellen Chinin <u>C1</u> und Chinidin <u>C2</u>	224
7.4.1	Ergebnisse der Einzelmessungen für Chinin <u>C1</u>	224
7.4.2	Ergebnisse der Einzelmessungen für Chinidin <u>C2</u>	226
7.5	Tabellen Candesartan <u>C3</u> und Candesartan cilexetil <u>C4</u>	228
7.5.1	Einzelmessung von Candesartan <u>C3</u>	228
7.5.2	Einzelmessung von Candesartan cilexetil <u>C4</u>	229
7.5.3	Tabellen mit p_{LK_S} -Werten der Fragmente zu Candesartan <u>C3</u> und Candesartan cilexetil <u>C4</u>	229
7.5.3.1	Das Fragment Benzoesäure.....	229
7.5.3.2	Das Fragment Benzimidazol.....	230
7.5.3.3	Das Fragment Tetrazol.....	231
7.5.4	Ergebnisse der Einzelauswertung der Mikrodissoziation von Candesartan <u>C3</u>	234

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

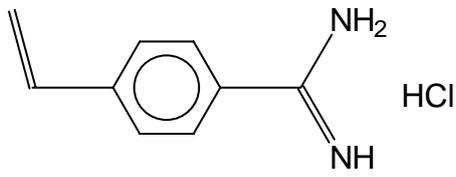
Die Entwicklung und Handhabung computergesteuerter Titrationsverfahren zur Bestimmung makroskopische Stabilitätskonstanten von Säure-Base- bzw. Ligand-Metallkomplex-Gleichgewichten sind Ziele der Düsseldorfer Arbeitsgruppe von G. Hägele [1 - 8]. Neben der klassischen Bestimmung von makroskopischen Stabilitäts- und Dissoziationskonstanten interessierten auch tautomere Prozesse und mikroskopische Konstanten. Dieses Hinterfragen führte zur Kombination der klassischen Stabilitäts- und Dissoziationskonstantenbestimmung mit verschiedenen spektroskopischen Methoden. Grzonka und Hägele [9, 10] kombinierten als Erste die ^{31}P -NMR-Spektroskopie mit der klassischen Titrationsmethode zur Stabilitätskonstantenermittlung und entwickelten so die titrationsabhängige NMR. Nachfolgende Arbeiten von Spiegl, Kropp und Hägele [11] verbesserten Hard- und Softwarekomponenten und dehnten erste Anwendungen auf den Kern ^{19}F aus, während Ollig [12] die titrationsgradabhängigen ^{13}C -NMR-Untersuchungen verfeinerte. Die Soft- und Hardware für titrationsgradabhängige UV-Vis-Spektroskopie zur Stabilitätskonstantenermittlung wurde wenig später von H.-J. Mayer erarbeitet [13, 14], die von Arendt zur Bestimmung weiterer mikroskopischen Dissoziationskonstanten angewandt wurde [15, 16].

Viele als Pharmazeutika verwendete Substanzen sind, aufgrund ihrer Struktur, in reinem Wasser sehr schwer oder gar unlöslich. Die Kenntnis über das Vorliegen der wirksamen Spezies ist aus pharmazeutischer und medizinischer Sicht sehr wichtig, da hierüber Konzentration und somit eventuelle Nebenwirkungen eines Medikamentes bestimmt werden. Somit stellt die Bestimmung von Stabilitätskonstanten bzw. deren Extrapolation auf rein wässrige Lösungen eine wichtige Methode für die Pharmazie und Medizin dar. Weiterhin vervollständigt sie die chemische Beschreibung der entsprechenden Substanz.

Alle bisher in diesem Arbeitskreis untersuchten Substanzen besaßen eine für das Bestimmungsverfahren ausreichende Löslichkeit in Wasser, dennoch gab es häufig offene Fragestellungen bei der Fortführung der Stabilitäts- bzw. Dissoziationskonstanten einer homologen Reihe, weil die höheren Homologen vielfach schwer oder gar unlöslich in reinem Wasser waren. N-(p-Azophenyl)-2-

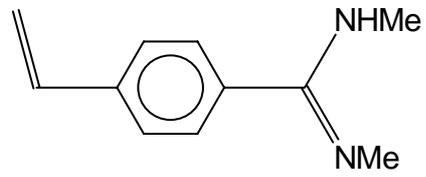
EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester **K2**, eine der im Rahmen meiner Diplomarbeit untersuchten Substanzen, löste sich nicht in dem für die Bestimmung ausreichendem Maße in reinem Wasser [17]. Diese Beobachtung gab Anlaß zur erstmaligen Einführung von Dioxan-Wasser-Gemischen in die Bestimmung der Dissoziations- bzw. Stabilitätskonstanten im Arbeitskreis. Neben der klassischen Ermittlung der Dissoziations- und Stabilitätskonstante verschiedener Amidine (**A1** bis **A7**), Chinin **C1** und Chinidin **C2**, ist es in dieser Arbeit ein weiteres Ziel, auch die titrationsgradabhängigen spektroskopischen Bestimmungsmethoden in die Untersuchungen einzubinden. Diese Untersuchungen wurden an den Verbindungen Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4**, so wie (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester **K1** und N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester **K2** durchgeführt. Alle hier untersuchten Substanzen wurden uns freundlicherweise überlassen, und so möchte ich an dieser Stelle allen Beteiligten meinen besonderen Danken für die Substanzproben und die gute Zusammenarbeit aussprechen. Dieses gibt besonders Herrn Prof. Dr. G. Wulff, Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Kraft und Herrn Dr. R. Schönfeld (alle Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl II, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) für die Amidine (**A1** bis **A7**), Herrn Prof. H. Weber (Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) für das Chinin **C1** und Chinidin **C2**, Herrn Prof. Dr. R. Mannhold (Institut für Lasermedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) für das Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4**, und Herrn Prof. Dr. P. Finocchiaro (Universität Catania, Sizilien, Italien) für (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester **K1** und N-(p-azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester **K2** aussprechen.



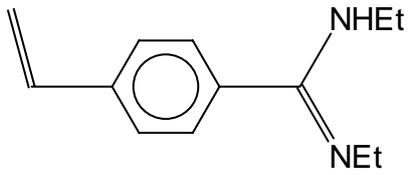
4-Ethenyl-phenyl-1-amidin

A1



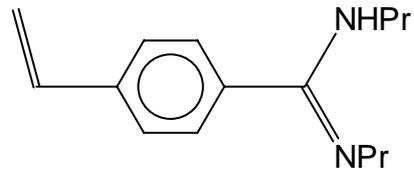
4-Ethenyl-phenyl-1-dimethylamidin

A2



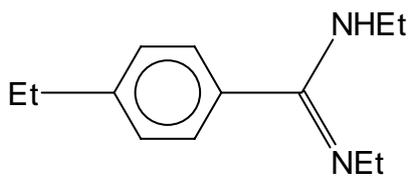
4-Ethenyl-phenyl-1-diethylamidin

A3



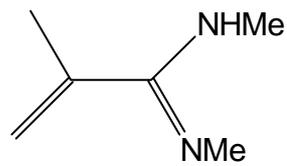
4-Ethenyl-phenyl-1-di-n-propylamidin

A4



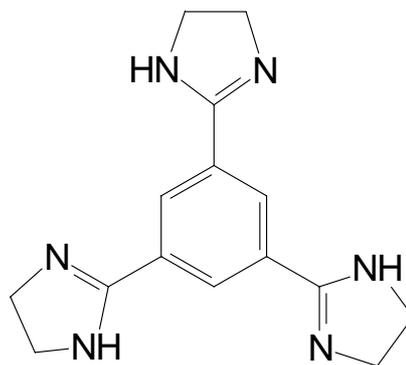
4-Ethyl-phenyl-1-diethylamidin

A5



2-Methyl-1propen-3-dimethylamidin

A6



1,3,5-Tris(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzol

A7

Abb. 1.1 Die Amidine **A1** bis **A7**

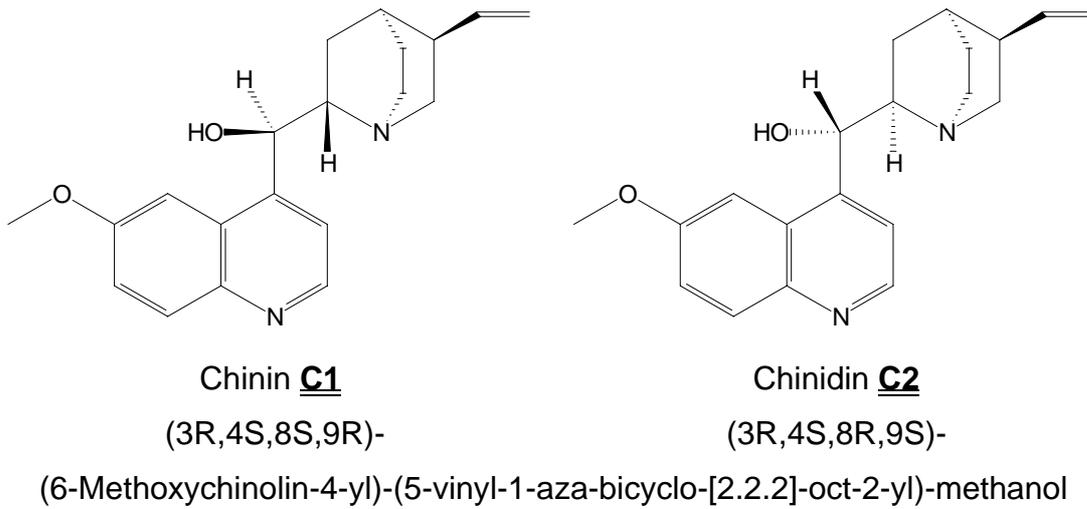


Abb. 1.2 Chinin **C1** und Chinidin **C2**

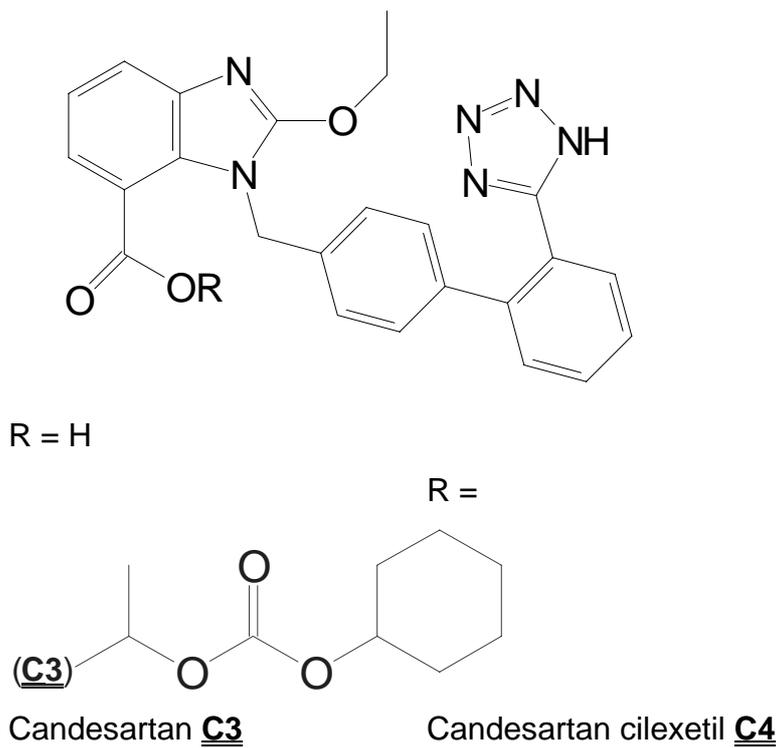
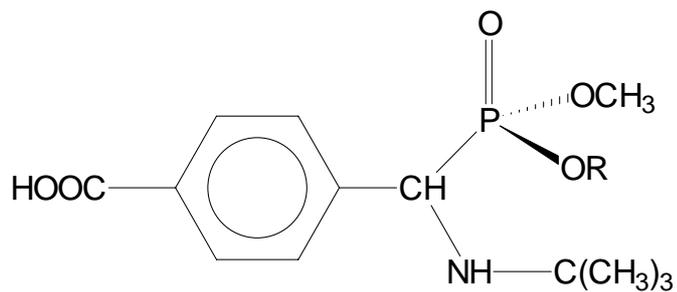


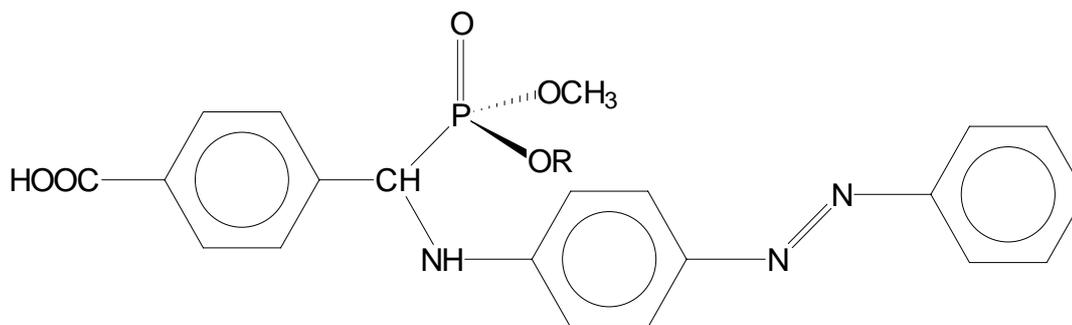
Abb. 1.3 Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4**



(N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure

-di-methylester **K1** R = CH₃

-mono-methylester **K3** R = H



N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure

-di-methylester **K2** R = CH₃

-mono-methylester **K4** R = H

Abb. 1.4 (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure-
und N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophos-
phonsäureester

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Nomenklatur

In dieser Arbeit werden verschiedene Stabilitätskonstanten verwendet. Zur Verdeutlichung wird hier folgende Nomenklatur benutzt.

Alle mit einem nichtwässrigen Lösungsmittel behafteten Konstanten werden durch ein tiefgestelltes „L“ gekennzeichnet.

Beispiel:

K_S, pK_S \Rightarrow auf reines Wasser bezogene Werte

${}_L K_S, p{}_L K_S$ \Rightarrow lösungsmittelabhängige Werte

Weiterhin wird in dieser Arbeit ausschließlich 1,4-Dioxan verwendet. Mit Dioxan ist somit ohne besonderen Hinweis immer 1,4-Dioxan gemeint.

2.2 Dissoziations- und Stabilitätskonstanten in wässrigen Systemen

Die Dissoziation einer einwertigen Säure und Base in wässrigen Lösungen kann durch folgende Gleichungen allgemein dargestellt werden:



und



Man unterscheidet hierbei zwischen vollständig dissoziierten (starken) und nur teilweise dissoziierten (schwachen) Säuren und Basen. Weiterhin kann man für jedes der oben genannten Protolysegleichgewichte mittels des Massenwirkungsgesetzes eine Gleichgewichtskonstante ermitteln.

Für die Protolyse einer Säure HL ergibt sich:

$$K^a = \frac{a_{L^-} \cdot a_{H_3O^+}}{a_{HL} \cdot a_{H_2O}} \quad \text{bzw.} \quad K^c = \frac{c_{L^-} \cdot c_{H_3O^+}}{c_{HL} \cdot c_{H_2O}} \quad 2.3$$

Analog gilt für die Base:

$$K^a = \frac{a_{HL} \cdot a_{OH^-}}{a_{L^-} \cdot a_{H_2O}} \quad \text{bzw.} \quad K^c = \frac{c_{HL} \cdot c_{OH^-}}{c_{L^-} \cdot c_{H_2O}} \quad 2.4$$

Da hierbei die Konzentration des Wassers im Vergleich zu den dissoziierten Anteilen der Säure bzw. der Base sehr hoch ist, kann erstere als konstant angenommen und mit in die Gleichgewichtskonstante hineingezogen werden. Somit erhält man mit K_S die Säure- und mit K_B die Basenkonstante.

$$K_S^a = \frac{a_{L^-} \cdot a_{H_3O^+}}{a_{HL}} \quad \text{bzw.} \quad K_S^c = \frac{c_{L^-} \cdot c_{H_3O^+}}{c_{HL}} \quad 2.5$$

$$K_B^a = \frac{a_{HL} \cdot a_{OH^-}}{a_{L^-}} \quad \text{bzw.} \quad K_B^c = \frac{c_{HL} \cdot c_{OH^-}}{c_{L^-}} \quad 2.6$$

Für ein korrespondierendes Säure-Base-Paar gilt weiterhin:

$$pK_W^a = pK_S^a + pK_B^a \quad \text{bzw.} \quad pK_W^c = pK_S^c + pK_B^c \quad 2.7$$

Der konzentrationsbezogene pK_W^c -Wert, der die Eigendissoziation des Wassers beschreibt, wurde in reinen wäßrigen Lösungen schon Ende des letzten Jahrhunderts mehrfach bestimmt [18 - 23] und stetig aktualisiert [24 - 59]. Auf potentiometrischem Wege für eine Ionenstärke von $I = 0,1m$ und bei $T = 25^\circ C$ ermittelten Jamson und Wilson [60] ihn zu 13,778, während Santschi und Schindler [59] auf coulometrischem Wege 13,77 ableiteten.

So wie bisher immer nur von einer Dissoziation gesprochen wurde, kann auch die Bildung einer Spezies mit ihrer Bruttostabilitätskonstanten β_j betrachtet werden.

$$\beta^a = \frac{a_{HL}}{a_{L^-} \cdot a_{H_3O^+}} \quad \text{bzw.} \quad \beta^c = \frac{c_{HL}}{c_{L^-} \cdot c_{H_3O^+}} \quad 2.8$$

In der Analytik werden üblicherweise bei mehrwertigen Säuren und Basen neben den pK_S -Werten auch $\log \beta$ -Werte angegeben. Diese beiden Werte sind wie folgt mit dem $pK_S(i)$ verknüpft:

$$\log \beta_j^a = \sum_{i=(n+(j+1))}^n pK_S^a(i) \quad \text{bzw.} \quad \log \beta_j^c = \sum_{i=(n+(j+1))}^n pK_S^c(i) \quad 2.9$$

2.3 Säure-Base-Titrationsen in nichtwäßrigen Systemen

2.3.1 Klassifizierung von Lösungsmitteln

Einige Substanzen sind aufgrund ihrer Struktur in Wasser schwer löslich. Diese Tatsache führte schon Anfang des 20. Jahrhunderts dazu, daß man sich mit der Gehaltsbestimmung in anderen reinen Lösungsmitteln befaßte [61]. Es wurde schon damals festgestellt, daß die eingesetzten Substanzen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel unterschiedliche Säurestärken zeigten. Man versuchte, zunächst Gemeinsamkeiten zwischen den Lösungsmitteln zu finden und teilte diese in verschiedene, jedoch nicht einheitliche Gruppen ein [61]. Eine der sinnvollsten Einteilungen ist die von Gyenes [61], der die Lösungsmittel in fünf Gruppen unterteilt:

- aprotische, inerte Lösungsmittel
- protogene Lösungsmittel
- protophile Lösungsmittel
- differenzierend wirkende Lösungsmittel
- Lösungsmittelgemische

Zu der ersten Gruppe, der der aprotischen und inerten Lösungsmittel, zählen beispielsweise die offenkettigen und die cyclischen Alkane, soweit sie in flüssiger Form vorliegen, aber auch Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, THF, Ether und Dioxan. Alle diese Lösungsmittel zeichnen sich dadurch aus, daß sie selbst keiner Autoprotolyse und auch nur einer sehr geringfügigen H^+ Addition unterliegen also nur mit einem Solvatationseffekt wirksam werden.

Die beiden nachfolgenden Gruppen der protogenen und protophilen Lösungsmittel zeigen im Unterschied zu der vorgenannten Gruppe ein Autoprotolyseverhalten. Sie reagieren damit in einer ähnlichen Weise wie Wasser und besitzen daher auch einen nivellierenden Effekt, der bei der Gehalts- und Stabilitätskonstantenbestimmung zu beachten ist. Zu den protogenen Lösungsmitteln zählen zum Beispiel Ameisen-, Essig- und Propionsäure, aber auch Schwefelsäure; kurz gesagt, alle sauer reagierenden Lösungsmittel. Umgekehrt gehören alle basisch reagierenden Lösungsmittel wie Ammoniak, Ethylendiamin, Piperidin und Pyridin zu den protophilen Lösungsmitteln.

Hier gibt es auch noch die Untergruppe der amphiprotischen Lösungsmittel. Je nach Reaktionstyp können diese Lösungsmittel sauer oder basisch reagieren, wie z. B. Alkohole.

Die Gruppe der differenzierenden Lösungsmittel ist nicht so eindeutig abzugrenzen wie die Gruppen a - c. Aufgrund ihrer Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Teilchen, die an der zu untersuchenden Reaktion beteiligt sind, kann man kein eindeutiges Muster erkennen. So gibt es mit Aceton ein aprotisches, mit N,N-Dimethylformamid ein basisches und mit Nitromethan ein saures differenzierendes Lösungsmittel. Ein Merkmal, das ein differenzierendes Lösungsmittel auszeichnet, ist, daß sich hier die Stabilitätskonstanten von Säuren und Basen teilweise deutlich voneinander unterscheiden [61].

Die letzte Gruppe, die der Lösungsmittelgemische, bezieht sich nach Gyenes [61] auf Gemische reiner Lösungsmittel ohne Wasser. Diese reagieren zum Teil wie die reinen Lösungsmittel, zeigen aber auch kombinierte Eigenschaften. Alle diese Eigenschaften hängen vom jeweiligen Lösungsmittelgemisch selbst ab und werden hier nicht weiter vertieft.

Die Löslichkeit der Probensubstanz wird nicht nur durch die Art der funktionellen Gruppen beeinflusst, sondern auch durch ihre Anzahl, ihre Polarität und ihre Acidität bzw. Basizität, sowie weiterhin durch die Lage dieser Gruppen innerhalb des Moleküls und des Lösungsmittelmoleküls.

Abgesehen von diesen strukturellen Merkmalen haben die Dielektrizitätskonstante als interne sowie inter- und intramolekulare Wasserstoffbrücken als externe Substanzgrößen auf die Löslichkeit einen nicht zu unterschätzenden Einfluß. Beeinflusst wird die Solvation auch durch die Lage und Anzahl der Kohlenstoffatome innerhalb einer homologen Reihe sowie die Anwesenheit von Mehrfachbindungen und sterischen Hinderungen. Alle diese Faktoren gehen in die Wahl des Lösungsmittels mit ein, das man für die entsprechenden Untersuchungen verwendet. Daher sind grundsätzlich folgende Anforderungen an ein Lösungsmittel zu stellen, das in Titrationsverwendungen Verwendung finden soll: [61]

- Es darf keine Nebenreaktion mit dem Solvent außer der Solvation geben.
- Die Autoprotolyse muß, soweit sie auftritt, bekannt sein.

- Die zu untersuchende Substanz muß in einem für das Meßverfahren ausreichendem Maße löslich sein.
- Die Indikation eines Äquivalenzpunktes muß in eindeutiger Weise möglich sein.
- Das Lösungsmittel selbst muß in analysenreiner Qualität zur Verfügung stehen und darf sich nicht für die Dauer einer Messung verändern.

In unserem Fall wurde, da die untersuchten Substanzen gut in Dioxan löslich waren, selbiges als Lösungsmittel gewählt. Weiterhin hat Dioxan den Vorteil, daß es zu der von Gyenes [61] definierten Gruppe der inerten Lösungsmittel gehört.

2.3.2 Extrapolationsverfahren auf wasserbezogene pK_S -Werte

Es sind immer wieder Versuche unternommen worden, in Lösungsmittel-Wassergemischen bestimmte Stabilitätskonstanten auf rein „wäßrige“ Werte zu extrapolieren [62, 63, 64, 65]. Zwei Verfahren, die sich in dieser Hinsicht bewährt haben, sind die Extrapolationsverfahren nach Tencheva [66] und nach Yasuda-Shedlovsky [67, 68]. In beiden Fällen werden die p_LK_S -Werte für die zu untersuchende Substanz in dem jeweiligen Lösungsmittel-Wasser-Gemisch ermittelt, je nach Verfahren gegen den Gehalt des Lösungsmittels in Gewichtsprozent oder die Dielektrizitätskonstante ϵ aufgetragen und anschließend eine Regressionsgerade durch die so erhaltenen Punkte gelegt. Durch Extrapolation auf die Ordinate können die entsprechenden scheinbaren wasserbezogenen Dissoziationskonstanten ermittelt werden.

2.3.2.1 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm

1956 untersuchte Shedlovsky [67] die Dissoziationskonstanten von Essigsäure in verschiedenen Methanol-Wasser-Gemischen, verglich seine Werte mit denen von Bacarella, Grunwald und Marshall [69] und belebte mit seinen Ergebnissen eine ältere Diskussion um eine geeignete graphische Darstellung mit einer linearen Funktion zur Extrapolation auf scheinbare, rein wäßrige pK_S -Wert [62,63,64,65]. Yasuda [68] trug die verschiedenen, aus der Literatur entnommenen p_LK_S -Werte unterschiedlicher Säuren gegen den Kehrwert der relativen Dielektrizitätskonstanten des entsprechenden Lösungsmittel-Wassergemisches

auf und konnte zeigen, daß dieses Verfahren mit hoher Präzision lineare Funktionen gibt, solange die Dielektrizitätskonstante $\epsilon > 40$ war. War ϵ jedoch kleiner als 40, so zeigte die Funktion keine lineare Abhängigkeit mehr, sondern es ergaben sich oft sogenannte „Hockeyschläger“-Funktionen, die zu kleinen Kehrwerten, also kurz vor Erreichen der Ordinate, sehr stark abfallen [70, 71].

Das Yasuda-Shedlovsky-Diagramm hat auch den Nachteil, daß die relativen Dielektrizitätskonstanten für das jeweilige Lösungsmittelgemisch ermittelt oder aus der Literatur entnommen werden müssen. Dabei tritt jedoch das Problem auf, daß die Dielektrizitätskonstanten oft nur für definierte Lösungsmittelgemische bestimmt wurden. Geht man davon aus, daß auch diese Funktionen stetig sind, so kann man dennoch die fehlenden Werte aus einer Auftragung der Dielektrizitätskonstanten gegen den Gehalt an nichtwäßrigem Lösungsmittel und deren Regression extrapolieren.

Für die Auftragung der Dielektrizitätskonstanten in einem Yasuda-Shedlovsky-Diagramm werden hier folgende Regelungen zur besseren Übersicht übernommen. Damit auch bei reinem Wasser die Ordinate geschnitten werden kann, wird zuerst der Kehrwert der Dielektrizitätskonstante des Wassers vom Kehrwert der relativen Dielektrizitätskonstanten des Gemisches abgezogen, danach wird, da die Kehrwerte der Dielektrizitätskonstanten sehr klein sind, willkürlich mit 100 multipliziert.

Da das Dioxan-Wasser-System häufig verwendet wird, sind die Dielektrizitätskonstanten für verschiedene Dioxan-Gehalte ausführlich in der Literatur beschrieben [72 - 75]. Trägt man alle Literaturwerte aus Tabelle 2.1 in einem Diagramm gegen den Gehalt an Dioxan in Gewichtsprozent auf, so kann man durch all diese Werte nur eine polynome Regressionsfunktion legen, da die Funktion zu hohen Gehalten an Dioxan nicht mehr linear verläuft. Die Regressionsfunktion, die auf Basis eines Polynoms dritten Grades ermittelt wurde, lautet: $y = 0,00004 \cdot x^3 - 0,0042 \cdot x^2 - 0,7871 \cdot x + 78,307$, wobei y für die Dielektrizitätskonstante ϵ und x für den Gehalt an Dioxan in Gewichtsprozent steht. Aus dem quadrierten Korrelationskoeffizienten R^2 ($R^2 = 0,9999$) kann man entnehmen, daß die Funktion mit einem solchen Polynom sehr gut beschrieben wird.

Gew%	[72]	Gew%	[73]	Gew%	[74]	Gew%	[75]
Dioxan	ϵ	Dioxan	ϵ	Dioxan	ϵ	Dioxan	ϵ
0,00	78,54	0,00	78,48	0,00	78,50	0,00	78,48
10,20	69,69	10,00	70,33	10,00	69,50	20,00	61,86
20,18	60,79	20,00	61,86	20,00	60,50	40,00	44,54
30,11	51,90	30,00	53,28	30,00	52,10	60,00	27,21
40,11	42,98	40,00	44,54	40,00	43,10	80,00	11,86
49,94	34,26	50,00	35,85	50,00	34,60	100,00	2,21
59,94	25,85	60,00	27,21	60,00	26,20		
69,97	17,69	70,00	19,07				
79,98	10,71	80,00	11,86				
89,99	5,61	90,00	6,07				
100,00	2,10	95,00	3,89				
		100,00	2,21				

Tab. 2.1 Dielektrizitätskonstante ϵ vs. Gew% Dioxan zur Bestimmung der benötigten Ausgleichsfunktion aus den Literaturwerten C.V. Suryanarayana, K. M. Somasundaram [72]; F. E. Critchfield, J. A. Gibson Jr, J. L. Hall [73]; C. V. King, J. J. Josephs [74]; Landolt-Börnstein [75]

Grad	Polynom	R ²
1	$y = -0,7927x + 76,59$	0,9925
2	$y = 0,0021x^2 - 0,9975x + 79,564$	0,9980
3	$y = 4 \cdot 10^{-5}x^3 - 0,0042x^2 - 0,7871x + 78,307$	0,9999
4	$y = 4 \cdot 10^{-7}x^4 - 4 \cdot 10^{-5}x^3 + 0,0007x^2 - 0,8647x + 78,504$	0,9999
5	$y = 8 \cdot 10^{-11}x^5 + 4 \cdot 10^{-7}x^4 - 3 \cdot 10^{-5}x^3 + 0,0006x^2 - 0,864x + 78,503$	0,9999
6	$y = -6 \cdot 10^{-11}x^6 + 2 \cdot 10^{-8}x^5 - 2 \cdot 10^{-6}x^4 + 7 \cdot 10^{-5}x^3 - 0,0018x^2 - 0,8442x + 78,495$	0,9999

Tab. 2.2 Darstellung der verschiedenen Polynome zur Extrapolation benötigter ϵ_{Dioxan} -Werte

Grad = Grad des Polynoms

Polynom = Funktionswert; ermittelt aus Excel™

R² = quadrierten Korrelationskoeffizienten aus Excel™

y = ϵ ; x = Gew% Dioxan

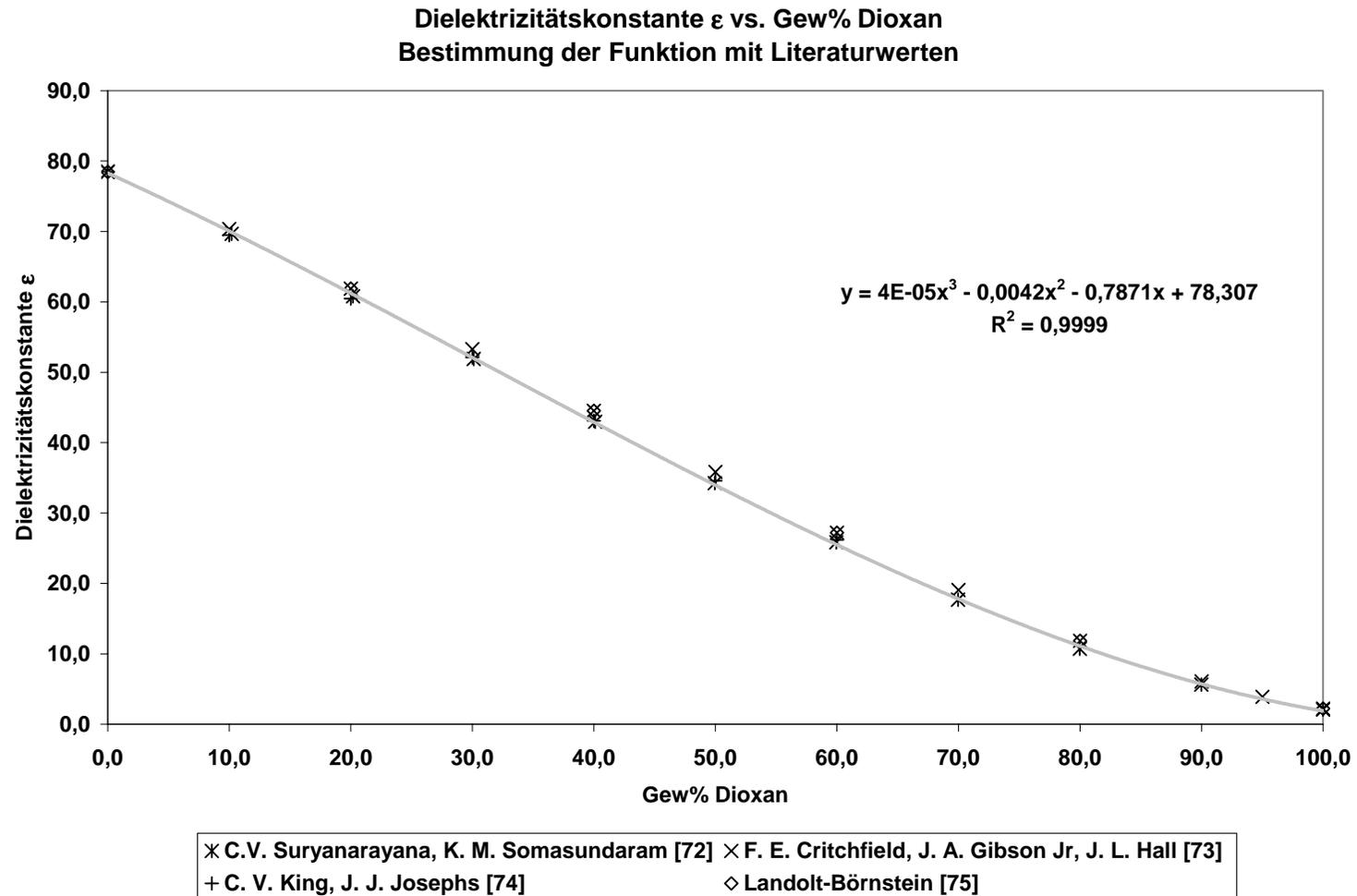


Abb. 2.5 Dielektrizitätskonstante ϵ vs. Gew% Dioxan
Bestimmung der Funktion mit Literaturwerten

2.3.2.2 Tencheva-Diagramm

1979 wurde von J. Tencheva, G. Velinov und O. Budevsky [66] ein neues Verfahren zur Bestimmung der pK_S -Werte von in Wasser schwer- oder unlöslichen Arzneimitteln veröffentlicht. Bei diesem Verfahren werden die in Lösungsmittelgemischen ermittelten p_LK_S -Werte gegen den Gehalt des Lösungsmittels in Gewichtsprozent in einem Diagramm aufgetragen. Die Punkte werden mittels einer Geraden verbunden und auf die Ordinate, die sich bei einem Gehalt von 0 Gewichtsprozent des Lösungsmittels befindet, extrapoliert. Der dort erreichte Wert ergibt den pK_S -Wert der Probensubstanz in Wasser.

Ein Nachteil dieses Verfahrens ist, daß nur solche Lösungsmittelgemische verwendet werden dürfen, deren relative Dielektrizitätskonstante ϵ größer als 50 ist, wobei geringe Abweichungen nach unten erlaubt sind. Wird ϵ jedoch deutlich kleiner als 50, so verliert die Extrapolationsfunktion ihre Linearität, wodurch trotz exakter Bestimmung des Abszissenabschnittes ein deutlicher Fehler auftritt und der pK_S -Wert damit nur sehr ungenau bestimmt werden kann.

Vorteilhaft bei dieser Methode der pK_S -Wertbestimmung ist die relativ leichte Handhabung, da hier außer den direkten Stoffgrößen der reinen Lösungsmittel, die sehr detailliert in der Literatur zu finden sind, keine weiteren Bestimmungen durchgeführt werden müssen.

Da für diese Verfahren gewichtsprozentuale Angaben notwendig sind, aber alle Lösungen in Volumenprozent angesetzt wurden, muß adäquat umgerechnet werden. Die dafür erforderlichen Dichten von Wasser und von Dioxan wurden aus dem Landoldt-Börnstein [77, 78, 79] und aus verschiedenen Quellen im Internet [80, 81] entnommen.

2.4 Potentiometrische Bestimmungen

2.4.1 Allgemeines

Alle Titrations zur Bestimmung der Stabilitäts- und Autoprotolysekonstanten wurden mit Hilfe des Computerprogramms MINI_T in der Version 4.01 durchgeführt [5]. Die iterativen Bestimmungen aller Stabilitätskonstanten wurden mit dem Programm ITERAX [6] durchgeführt.

Um den Gehalt an Dioxan während der Messung nicht zu verändern, werden die Salzsäure und die Natronlauge direkt im jeweiligen Lösungsmittelgemisch angesetzt. Die Lösung der Vorlage wird aus den einzelnen, getrennten Lösungen direkt zusammengemischt.

Da sich die Ionenstärke während einer Titration mit jedem Volumenzugabschritt verändert und somit nicht konstant gehalten werden kann, ist es nicht unbedingt sinnvoll, zu Beginn der Titration eine Startionenstärke von exakt $I = 0,1\text{m}$ einzustellen. Daher wird am Anfang aller Titrations die Ionenstärke durch Zugaben immer um $0,1\text{m}$ erhöht.

Auf die Verwendung von Schutzgas wird bei allen Versuchen verzichtet. Dioxan besitzt zwar einen geringeren Dampfdruck ($4,1\text{ kPa } 20^\circ\text{C}$ [80]) als Wasser ($23\text{ kPa } 20^\circ\text{C}$ [82]) aber die geringen Mengen an Dioxandampf sind schwerer als Luft [80] und bilden somit eine eigene Schutzatmosphäre, die die Meßlösung vor eindiffundierendem CO_2 schützt.

2.4.2 Meßapparatur

Alle potentiometrischen Messungen wurden mit Hilfe einer computergesteuerten Titrationsanlage gemäß Abb. 2.6 durchgeführt [6]. Diese Anlage umfaßt einen Computer (IBM-kompatibel), einen Drucker (Epson FX80 kompatibel), ein pH-Meter (CG841, Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. T.), eine Motorkolbenburette (T200, Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. T.), einen Rührmotor (TM125, Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. T.) und ein temperier- und verschließbares Probengefäß. Als Probengefäß diente eine doppelwandige Eigenkonstruktion mit einem Maximalvolumen von 130ml. Der Deckel des Probengefäßes hat zur Aufnahme der Elektrode einen zentrierten NS14,5-Schliff mit einem Tefloneinsatz, so daß die Elektrode optimal positioniert werden kann. Wegen der erhöhten Verstopfungsgefahr und dadurch bedingt erhöhter Diffusionspotentiale, die ein Keramik- oder Platindraht verursachen können, wird eine Elektrode mit einem Schliffdiaphragma verwendet (pH 13 Blueline, Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. T., Bezugssystem: $\text{Ag}|\text{AgCl}$ in rein wäßriger 3m KCl).

Alle für die Messungen notwendigen flüssigen Lösungen in der Vorlage wie Dioxan, Natriumchlorid-Ionenpuffer und bidestilliertes Wasser werden jeweils

über einen eigenen 10ml Aufsatz des Dosimatens DL40 Memotitrator der Firma Mettler zugegeben.

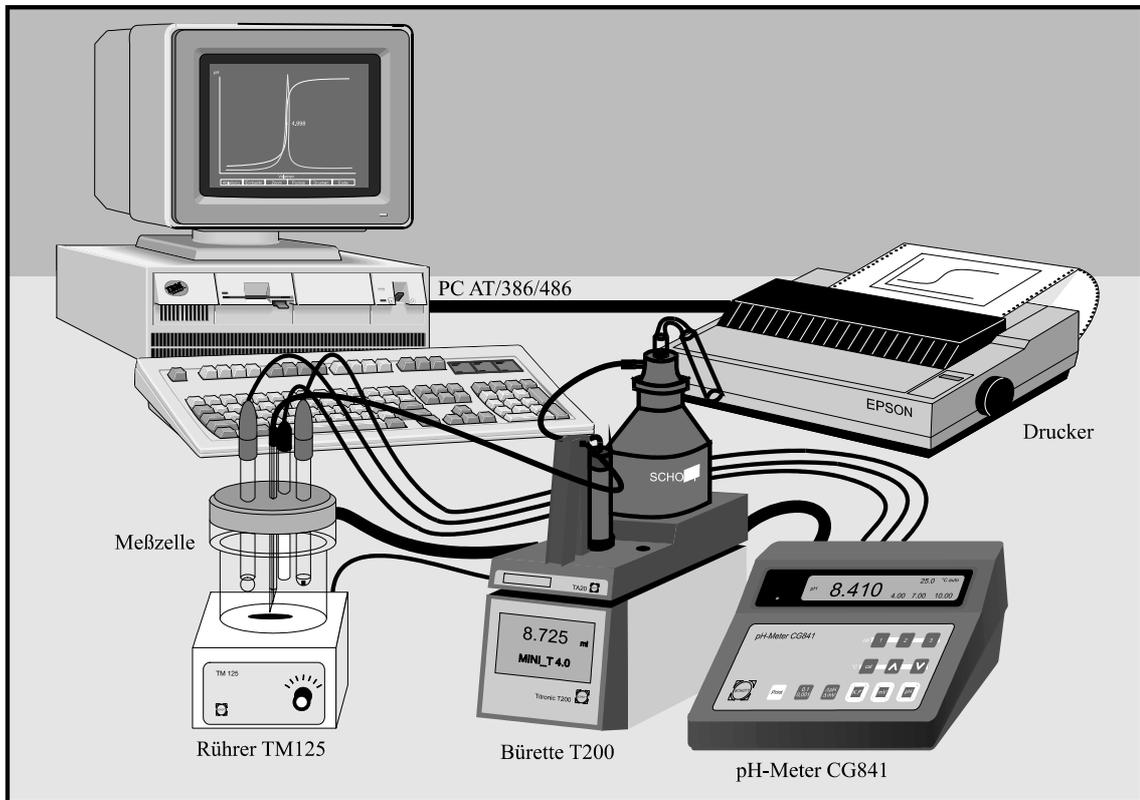


Abb. 2.6 Aufbau der Meßapparatur

Das Programm MINI_T [5] ist in der Lage, neben der äquidistanten Titration zur Bestimmung von Stabilitätskonstanten auch die für Gehaltsbestimmungen wichtige dynamische Titration durchzuführen. Bei der äquidistanten Art wird die Titration in äquidistanten Volumenzugabeschritten durchgeführt, wobei sich eine erhöhte Meßpunktedichte im Bereich der Pufferpunkte ergibt. Genau umgekehrt verhält es sich bei der dynamischen Titration. Hier wird das Zugabevolumen in jedem Schritt so variiert, daß ein möglichst konstanter pH-Sprung resultiert, so daß hier eine erhöhte Meßwertdichte im Bereich des Äquivalenzpunktes auftritt.

2.4.3 Faktorbestimmung

Von der rein wäßrigen 1m Natronlauge (Ampulle Fixanal[®], Riedel de Haen) werden 40ml in zwei Schritten mittel einer 20ml-Vollpipette in das neue Vorratsgefäß gegeben. Anschließend wird mit entsprechenden Volumina Wasser und Dioxan auf 200ml des entsprechenden Dioxan-Wasser-Verhältnis (V/V) aufge-

füllt. Nun wird mit Hilfe des Ur titers Kaliumhydrogenphthalat (pa, Ur titersubstanz, Merck) der genaue Gehalt der zuvor hergestellten Natronlauge bestimmt. Dazu werden jeweils sechs Titrationen in 60ml des entsprechenden Lösungsmittelgemisches mittels dynamischer Volumenzugabe durchgeführt.

Für die Salzsäure wird analog vorgegangen. Von der 1m rein wäßrigen Säure (Ampulle Fixanal[®], Riedel de Haen) werden 40ml in zwei Schritten mit einer 20ml-Vollpipette abgenommen und mit entsprechenden Volumina an Wasser und Dioxan auf 200ml des entsprechenden Dioxan-Wasser-Verhältnis (V/V) verdünnt und anschließend mit Hilfe des Ur titers Natriumcarbonat (pa, Ur titersubstanz, Merck) bestimmt. Dazu werden wiederum jeweils sechs Titrationen in 60ml des entsprechenden Lösungsmittelgemisches mittels dynamischer Volumenzugabe durchgeführt.

Die individuell ermittelten Faktoren der jeweiligen Bestimmung werden anschließend zu einem gemittelten Faktor zusammengefaßt.

2.4.4 Elektrodenkalibration

Die Elektrodenkalibration erfolgt über mindestens zwei sogenannte Blanktitrationen vor Beginn jeder Meßreihe. Die Messungen werden bei $T = 25^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ und einer Ionenstärke von $I \approx 0,1\text{m}$ durchgeführt. Dazu werden in der Vorlage neben 5,00ml der 0,2m der Salzsäure auch 7,50ml einer rein wäßrigen 1,0m NaCl-Lösung zur Erhöhung des Ionengehaltes vorgelegt und mit bidestilliertem Wasser und Dioxan im entsprechenden Verhältnis auf 75,00ml Gesamtvolumen aufgefüllt, wobei zu beachten ist, daß die Zugabe an Ionenpuffer in der Zugabe des Wassers enthalten ist. Nachdem Temperaturkonstanz erreicht ist, werden 10,00ml Natronlauge in äquidistanten Volumenschritten hinzutitriert.

Für die nachfolgende Iteration der Titrationsmeßwerte der Probensubstanzen werden die jeweils zuvor bestimmten Elektrodenparameter gemittelt.

2.4.5 Bestimmung der $p_L K_W$ -Werte

Um überhaupt $p_L K_S$ -Werte bestimmen zu können, mußte zunächst die Autoprotolysekonstante des Wassers im entsprechenden Dioxan-Wasser-Gemisch ermittelt werden. Die von Bandopadhaya und Lahiri [83] über calorimetrische Messungen ermittelten aktivitätsbezogenen $p_L K_W$ -Werte galten für eine Ionen-

stärke von $I = 0\text{m}$. Da im vorliegenden Falle konzentrationsbezogene Werte mit einer Ionenstärke von $I \approx 0,1\text{m}$ gemessen wurde, waren diese Literaturwerte nur in begrenztem Maße nutzbar. Da keine weiteren reinen $p_L K_W^c$ -Werte für Dioxan-Wasser-Gemische gefunden wurden, mußten diese selbst bestimmt werden.

2.4.5.1 Messungen

Die pH 13 Blueline-Einstabmeßkette der Firma Schott-Geräte GmbH besteht aus einer Glaselektrode und einer Silamid™-Bezugselektrode (Ag|AgCl|Cl Meßkette [84]), die mit einer rein wäßrigen 3m KCl-Elektrolytlösung gefüllt ist. Das Potential des Bezugssystemes wird durch zwei verschiedene Faktoren, die hohe Konzentration an KCl und dem über der Meßlösung stehende Flüssigkeitspegel, konstant gehalten. Wenn die Bezugselektrode in eine rein wäßrige Lösung eintaucht, verursachen diese aufgrund von osmotischen Effekten einen stetigen Ausfluß aus dem Diaphragma in die Lösung. Taucht die Bezugselektrode nun in ein Lösungsmittel-Wassergemisch, so erfolgt auch in diesem Falle ein stetiger Ausfluß über das Diaphragma in die Lösung, der durch die beiden zuvor genannte Faktoren bestimmt wird. Da sich hier aber nichts an der Anordnung der Bezugselektrode ändert, ist auch hier das Potential der Bezugselektrode bekannt und konstant. Die an der Phasengrenze entstehenden Diffusionspotentiale bei Lösungsmittel-Wassergemischen von etwa 10mV liegen, wie Schwabe und Geisler [85] zeigen konnten, im Bereich normaler rein wäßriger Diffusionspotentiale. Somit kann man die Elektrodenparameter in einer rein wäßrigen Lösung bestimmen und diese anschließend zur Ermittlung der $p_L K_W$ -Werte der jeweiligen Gemische verwenden. Die Durchführung der $p_L K_W$ -Wertbestimmungen erfolgte analog der Durchführung der Blanktitrationen. Um grundsätzlich ein Eindiffundieren des nichtwäßrigen Lösungsmittels zu verhindern, wird darauf geachtet, daß die Elektrolytlösung mindestens 4cm über der Vorlagenlösung steht. Weiterhin wird sicherheitshalber vor jeder $p_L K_W$ -Messung die Elektrolytlösung vollständig ausgetauscht.

Bei Messungen mit einem Gehalt von größer 60 Vol% Dioxan traten Probleme mit der zuverwendenden Natronlauge als Base auf. Die Natronlauge zeigte beim Ansetzen der Lösungen schon eine leichte Trübung, die aber mit zuneh-

mender Zeit verschwand. Titrierte man mit diesen Lösungen, so lieferte keine der Bestimmungen reproduzierbare Ergebnisse. Dieses Phänomen tritt bei der Verwendung von Tetramethylammoniumhydroxid (TMAOH) nicht auf. Feste Assoziate verschiedener anorganischer Salze mit Dioxan sind immer wieder in der Literatur vor allem unter dem Aspekt der Anionen-Assoziatbildung beschrieben worden [86, 87, 88]. Lösliche Dioxan-Salz-Assoziate oder Betrachtungen dieses Phänomens unter dem Blickwinkel der Kationen-Assoziatbildung sind nicht beschrieben worden.

Eine andere Ursache für dieses Phänomen kann darin liegen, daß der hohe Gehalt an Dioxan eine vollständige Dissoziation der Natronlauge verhindert, so daß nur noch ein begrenzter Anteil für eine Reaktion zur Verfügung steht.

2.4.5.2 Ergebnisse

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Einzelergebnisse der Bestimmung der p_{LK_W} -Werte in verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen. Alle Messungen wurden analog zur Vorschrift für die Elektrodenkalibrierung (Kap. 2.4.4.) durchgeführt.

		Übersicht über die hier ermittelten p_{LK_W} -Werte								
Gehalt an	Vol%	5	10	15	20	25	30	40	50	60
Dioxan	Gew%	5,16	10,30	15,42	20,52	25,61	30,68	40,78	50,81	60,77
	p_{LK_W}	13,89	14,05	14,14	14,32	14,39	14,60	14,96	15,31	15,72
	σ_{n-1}	0,04	0,03	0,03	0,02	0,06	0,03	0,08	0,10	0,07

Tab. 2.3 Zusammenfassung der selbst ermittelten p_{LK_W} -Werte mit deren Standardabweichungen

Es zeigt sich, daß mit steigendem Dioxan-Gehalt die p_{LK_W} -Werte steigen, da durch den Gehalt an Dioxan die Eigendissoziation des Wassers verringert wird. Da es, wie bereits dargelegt, in der Literatur keinerlei Hinweise auf konzentrationsbezogene p_{LK_W} -Werte bei einer Ionenstärke von $I = 0,1m$ gibt, werden die erhaltenen Werte mit denen von Bandopadhaya und Lahiri [83] verglichen.

Trägt man die p_{LK_W} -Werte entsprechend nach Yasuda bzw. nach Tencheva auf und vergleicht diese mit den unkorrigierten Literaturwerten, so liegen letztere, da sie bei $I = 0m$ gemessen wurden, höher als die in dieser Arbeit bestimmten. Man kann dennoch auch hier die qualitative Aussagen treffen, daß, wenn man

die Steigung der Regressionsgeraden vergleichend betrachtet, die Werte gut korrelieren. Beide Funktionen liegen sehr nahe beieinander und verlaufen fast parallel (Abb. 2.7 und 2.8). Es zeigt sich jedoch, daß die Literaturwerte von Bandopadhaya und Lahiri [83] im Tenchevadiagramm eher durch einen polynome Regressionsfunktion zweiten Grades beschrieben wird, während die eigenen Werte, trotz der angedeuteten polymonen Struktur, doch eher durch eine lineare Regressionsfunktion beschrieben werden kann.

Die aktivitätsbezogenen p_LK_W -Werte von Bandopadhaya und Lahiri [83] können dennoch in einem gewissen Rahmen mit den eigenen konzentrationsbezogenen p_LK_W -Werten verglichen werden, da sie sich, wie im nachfolgenden Abschnitt gezeigt wird, nur in einem additiven Term unterscheiden.

Vergleich der p_LK_W -Werte mit den Literaturwerten		
Quelle	Regressionsfunktion im Yasuda-Shedlovsky-Diagramm (Abb. 2.8)	r^2
[83]	$y = 0,0655x^3 - 0,5020x^2 + 1,6433x + 14,023$	0,9991
eigene	$y = 0,0662x^3 - 0,4776x^2 + 1,4920x + 13,795$	0,9986
Regressionsfunktion im Tencheva-Diagramm (Abb. 2.7)		r^2
[83]	$y = 0,0002x^2 + 0,0244x + 14,005$	0,9995
eigene	$y = 0,0322x + 13,716$	0,9938

Tab. 2.4 Zusammenfassung der einzelnen, hier mittelten p_LK_W -Wertefunktionen

$$y = p_LK_W ; x = \text{Gew\% Dioxan}$$

Bei der Bestimmung von Dissoziations- und Stabilitätskonstanten geht man im allgemeinen von idealen Lösungen aus, in denen aufgrund der unendlichen Verdünnung die Ionen statistisch verteilt sind und keine interionischen Wechselwirkungen auftreten. In realen Lösungen gelten jedoch diese Prämissen nicht mehr. Die vorhandenen Ionen sind von Wassermolekülen und, aufgrund der eigenen Ladung, von Ionen mit entgegengesetzter Ladung umgeben.

$p_L K_W$ vs. Gew% Dioxan
Vergleich mit den Literaturwerten von Bandopadhyaya und Lahiri

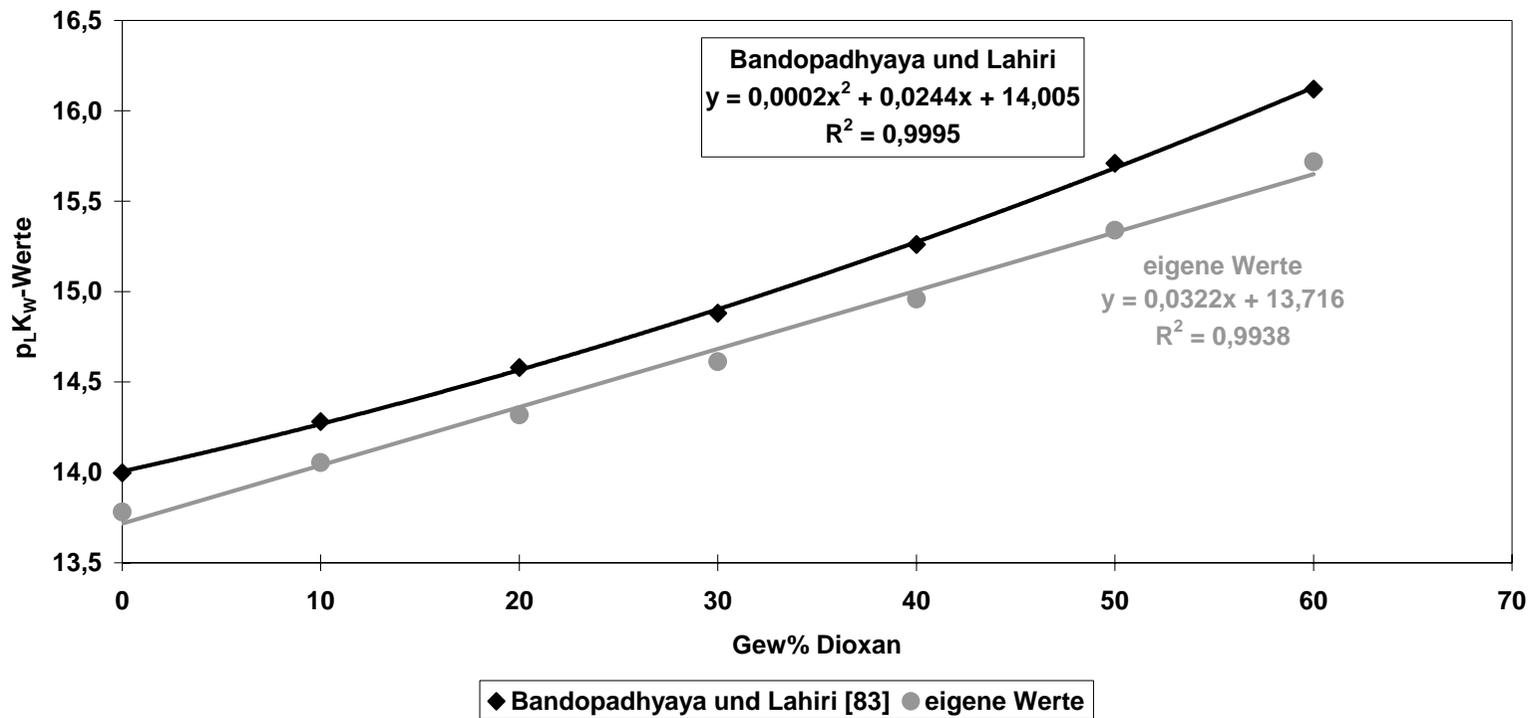


Abb. 2.7 Tencheva-Diagramm zum Vergleich der selbstermittelten $p_L K_W$ -Werte mit den Literaturwerten
 $y = p_L K_W$; $x = \text{Gew\% Dioxan}$

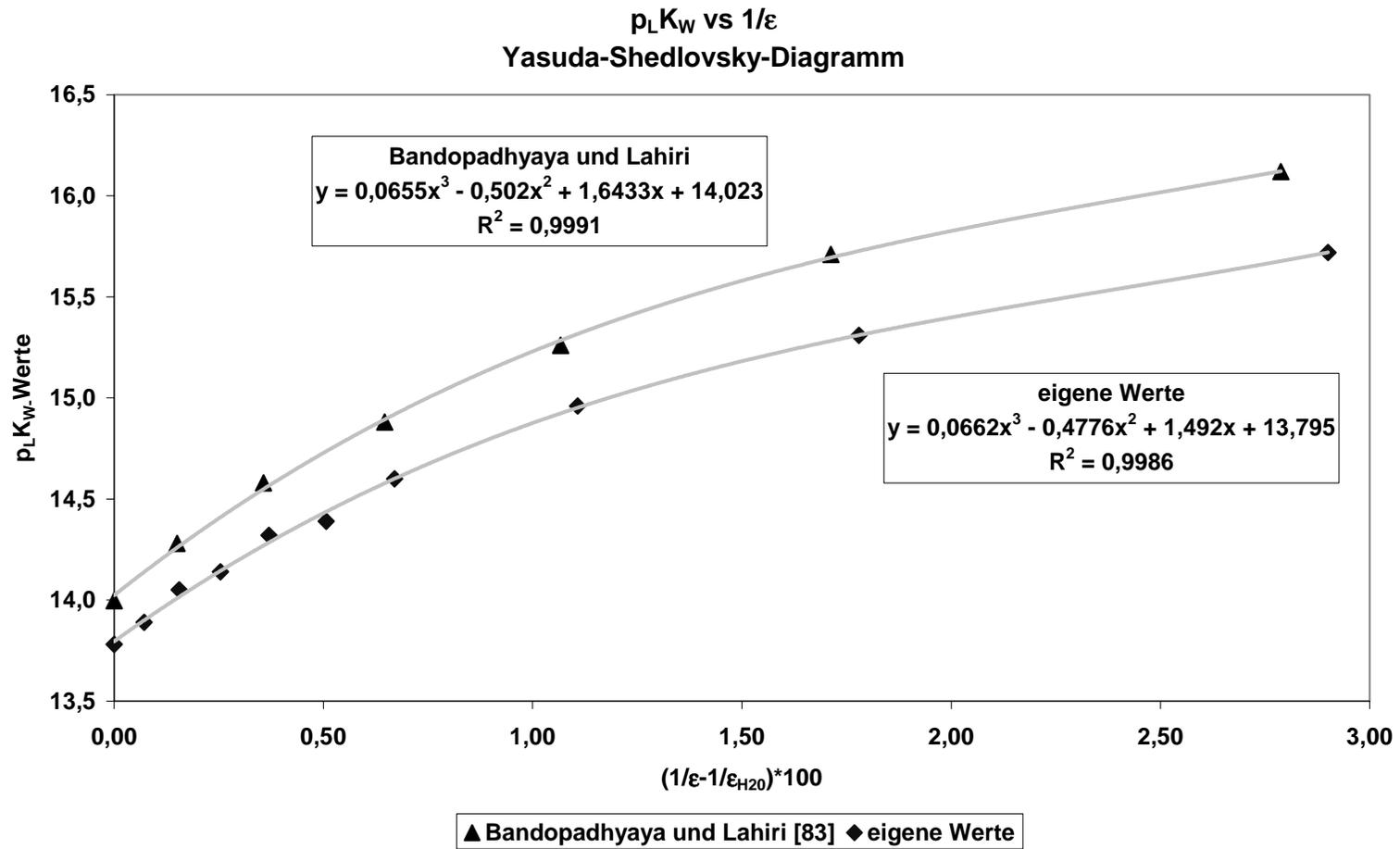


Abb. 2.8 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm zum Vergleich der selbstermittelten $p_L K_W$ -Werte mit den Literaturwerten
 $y = p_L K_W$; $x = \text{Gew\% Dioxan}$

Dieses verringert die nominale Konzentration c auf eine reale Konzentration, die Aktivität a . Das Verhältnis zwischen der Aktivität und der nominalen Konzentration beschreibt der Aktivitätskoeffizient f :

$$a = f \cdot c \quad 2.10$$

Für stark verdünnte Lösungen strebt der Aktivitätskoeffizient f gegen 1, so daß die Aktivität a den Wert der nominalen Konzentration c erreicht.

$$\lim_{c \rightarrow 0} f = 1 \quad 2.11$$

Debye und Hückel [89] leiteten ein Modell ab, das von Onsager [90 - 95] weiter entwickelt und verbessert wurde, nach dem der Aktivitätskoeffizient berechnet werden kann. In diesem Modell wird zugrunde gelegt, daß alle Moleküle dissoziiert sind, die Ionen als kugelförmige, nichtpolarisierbare Ladungen vorliegen und elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Ionen vorliegen, die zu einer gewissen Nahordnung führen.

Allgemein kann man für drei Konzentrationsbereiche Berechnungsformeln angeben, die die Nahordnung immer besser beschreiben. Der erste Konzentrationsbereich umfaßt die stark verdünnten Lösungen bis zu einer Gesamtstoffkonzentration von $c < 10^{-3} \text{m}$. Der nächste Bereich wiederum umfaßt die normalkonzentrierten Lösungen zwischen 10^{-3}m und 10^{-1}m . Als letztes kommt man in den Bereich ab hohen Konzentrationen von 10^{-1}m und mehr, in denen die Nahordnung der bestimmende Faktor für den Aktivitätskoeffizienten wird.

Für Konzentrationen bis zu 10^{-3}m kann der Aktivitätskoeffizient ausreichend gut mit folgender Näherungsformel berechnet werden:

$$\log f_i = -A \cdot z_i^2 \cdot \sqrt{I} \quad 2.12$$

mit

$$A = \sqrt{\frac{2 \cdot \pi \cdot N_L}{1000}} \cdot \frac{e_0^3}{\ln 10 \cdot \sqrt{k_B^3}} \cdot \frac{1}{\sqrt{(\epsilon \cdot T)^3}} \quad 2.13$$

$$= 1,8246 \cdot 10^6 \cdot (\epsilon \cdot T)^{-3/2}$$

Die Konstante A ist die Zusammenfassung verschiedener natürlicher Konstanten (Avogadrise Zahl N_L , elektrische Elementarladung e_0 , Boltzmann Konstante k_B) und enthält als Variablen neben der Temperatur T auch die Dielektrizitätskonstante ϵ , wodurch man, wenn die beiden Variablen bekannt sind, ohne

Probleme das jeweilig spezielle A für seine Mischung oder Temperatur rechnerisch ermitteln kann [96].

Die Ladung des i-ten Ions wird mit z beschrieben, während I für die Ionenstärke steht. Die Ionenstärke I kann über folgende Funktion rechnerisch ermittelt werden:

$$= \frac{1}{2} \sum_i c_i \cdot z_i^2 \quad 2.14$$

Erhöht sich die Konzentration der Teilchen weit, so bekommt die Nahordnung eine höhere Bedeutung, so daß der Aktivitätskoeffizient f nicht mehr ausreichend mit Gleichung 2.12 beschrieben werden kann. Für den Konzentrationsbereich von 10^{-3}m bis 10^{-1}m kommt eine weitere temperatur- und dielektrizitätskonstantenabhängige Größe B und der Durchmesser des hydratisierten Ions im Kielland-Parameter k_K hinzu. Die Gleichung 2.12 ändert sich zu:

$$\log f_i = - \frac{A \cdot z_i^2 \cdot \sqrt{I}}{1 + k_K \cdot B \cdot \sqrt{I}} \quad 2.15$$

mit dem neuen Parameter B

$$B = \frac{\sqrt{8 \cdot \pi \cdot N_L} \cdot e_0 \cdot 10^{-10}}{\sqrt{1000 \cdot k_B} \cdot \sqrt{\epsilon \cdot T}} \quad 2.16$$

$$= 0,5029 \cdot (\epsilon \cdot T)^{-1/2}$$

In den konstanten Wert von 0,5029 des B-Parameters (Gl. 2.16) wurde schon die Umrechnung der Ionenradien des Kiellandparameters k_K von der Längeneinheit Ångström in Meter eingerechnet, so daß k_K direkt aus der Literatur eingesetzt werden kann.

Der Kiellandparameter k_K wurde von Kielland [97] für verschiedene solvatisierte Ionen berechnet. Als Ionenradius des hydratisierten Protons nahm Kielland $3,5 \text{Å}$ und für das hydratisierte Hydroxidion 9Å an.

Ion	H ⁺	OH ⁻	Li ⁺	Na ⁺ , ClO ₂ ⁻ , IO ₃ ⁻ , HCO ₃ ⁻	K ⁺ , Cl ⁻ , Br ⁻ , J ⁻	Rb ⁺ , Cs ⁺ , NH ₄ ⁺ , Tl ⁺ , Ag ⁺
$k_K[\text{Å}]$	9	3,5	6	4	3,5	2,5

Tab. 2.5 Kiellandparameter k_K von verschiedenen Kat- und Anionen

Für noch konzentriertere Lösungen ändert sich Gleichung 2.15 in der Form, daß ein weiteres additives Glied hinzukommt. Dieses trägt der nun doch deutlich ausgeprägteren Nahordnung Rechnung, da hier die Lösung schon fast wie ein

sehr weit aufgeweichtes und flexibles Kristallgitter gesehen werden kann [98 - 103].

Um den Vergleich der p_LK_W -Werte durchführen zu können, muß man folgende Betrachtung durchführen:

Gleichung 2.10 beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Aktivitätskoeffizienten und den tatsächlichen und nominalen Konzentrationen. Überträgt man dieses auf die Wasserstoffionenkonzentration so erhält man:

$$a_{H^+} = c_{H^+} \cdot f_{H^+} \quad 2.17$$

$$pH^a = pH^c - \log f_{H^+} \quad 2.18$$

Für den pK_W -Wert gilt allgemein:

$$a_W = a_{H^+} \cdot a_{OH^-} \quad 2.19$$

Werden die Aktivitätswerte durch die Konzentrationswerte ersetzt, so ergibt sich:

$$a_W = c_{H^+} \cdot f_{H^+} \cdot c_{OH^-} \cdot f_{OH^-} \quad 2.20$$

$$a_W = K_W^c \cdot f_{H^+} \cdot f_{OH^-} \quad 2.21$$

$$pK_W^a = pK_W^c - \log f_{H^+} - \log f_{OH^-} \quad 2.22$$

Damit man nun die Aktivitätskoeffizienten f_{H^+} und f_{OH^-} ermitteln kann, wird zunächst die Ionenstärke I bestimmt. Da sich diese im Laufe der Titration mit jeder Volumenzugabe verändert, muß ein eindeutiger Start- bzw. Endpunkt gewählt werden. In diesem Fall wird hier exemplarisch der Äquivalenzpunkt genommen, da es sich bei der p_LK_W -Bestimmung um eine Titration einer starken Säure mit einer starken Base mit einer symmetrischen Titrationskurve handelt und dieser Punkt über die Steigung immer wieder leicht zu bestimmen ist. In die Berechnung der Ionenstärke gehen alle Ionen mit ein, die am Äquivalenzpunkt der Reaktion in der Vorlagenlösung vorkommen, d. h., die Ionen der vorgelegten Säure, die Ionen der bis hierher zutitrierten Base und die Ionen des Ionenpuffers.

Nachdem nun die Ionenstärke I ermittelt wurde, können nun die beiden Aktivitätskoeffizienten f_{H^+} und f_{OH^-} gemäß Gleichung 2.15 bestimmt werden. Dabei kommen die zwei Methoden M1 und M2 zum Einsatz. Bei Methode M1 wird der

Einfluß des Lösungsmittels auf die Dielektrizitätskonstante ϵ vernachlässigt und die Aktivitätskoeffizienten nur mit den Konstanten A und B für reine wäßrige Lösungen bestimmt, während bei Methode M2 die Konstanten A und B mit der Dielektrizitätskonstanten des entsprechenden Lösungsmittelgemisches berechnet werden.

Mit Hilfe von Gleichung 2.22 werden nun alle eigenen $p_L K_W$ -Werte „korrigiert“ und in den nachfolgenden Diagrammen 2.9 und 2.10 dargestellt. Es zeigt sich, daß die Näherung für niedrige Dioxangehalte gut mit den Literaturwerten übereinstimmt. Bei höheren Gehalten an Dioxan gibt es eine deutlichere Abweichung, die damit zu erklären ist, daß in dem Aktivitätsterm nur mit rein wäßrigen Basisgrößen gerechnet und der Lösungsmiteleinfluß vernachlässigt wurde. Dennoch zeigen die eigenen Meßwerte eine gute Reproduktion der Literaturwerte.

Aus den Diagrammen 2.9 und 2.10 kann man weiterhin gut erkennen, daß die nach Methode M1, also auf rein wäßriger Basis ermittelten Korrekturglieder die Funktion der Literaturwerte deutlich besser beschreibt, als die Korrektur nach Methode M2. Dieses ist ein weiterer Hinweis darauf, daß Dioxan in erster Linie ein reines Solvatationsmedium ist und nur in einem sehr geringen Maße die Reaktionen während der Titration beeinflusst.

Eine weitere Methode zur Überprüfung der Abhängigkeit zwischen der Dielektrizitätskonstanten und den $p_L K_W$ -Werten ist die Bornsche Näherung [104]. Diese beschreibt den Zusammenhang zwischen der freien Reaktionenthalpie ΔG und den Dielektrizitätskonstanten ϵ_x .

$$\Delta G = \frac{e^2 \cdot N_L}{r_0 \cdot 4 \cdot \pi \cdot \epsilon_0} \cdot \left(\frac{1}{\epsilon_1} - \frac{1}{\epsilon_2} \right) \quad 2.23$$

Gleichzeitig gilt:

$$\frac{K_1}{K_2} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}} \quad 2.24$$

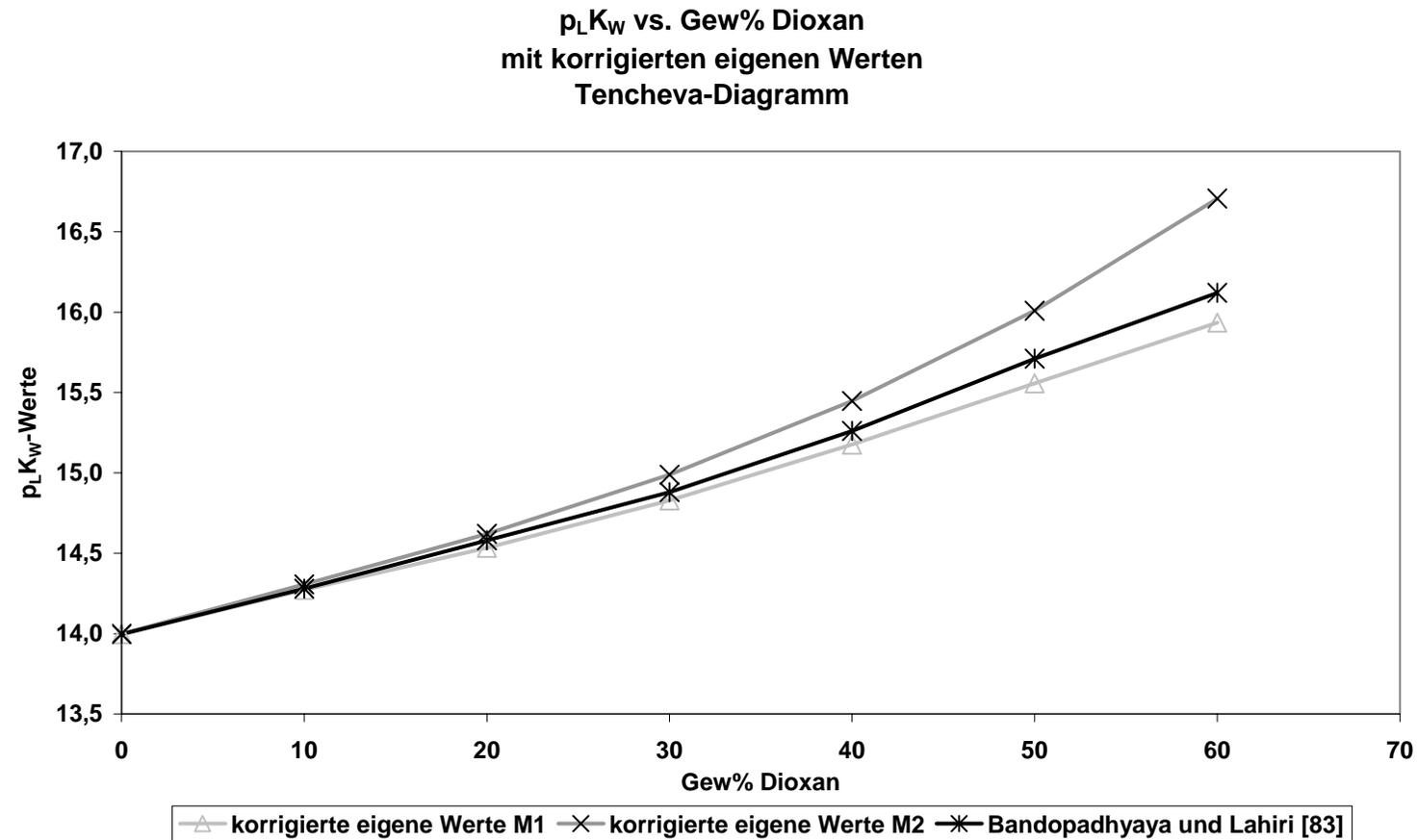


Abb. 2.9

Tencheva-Diagramm zum Vergleich der selbstermittelten und korrigierten $p_L K_W$ -Werte mit den Literaturwerten

Methode M1: Die Korrekturglieder wurden nur mit den rein wäßrigen Konstanten A und B ermittelt.

Methode M2: Die Korrekturglieder wurden mit den gemischabhängigen Konstanten A und B ermittelt.

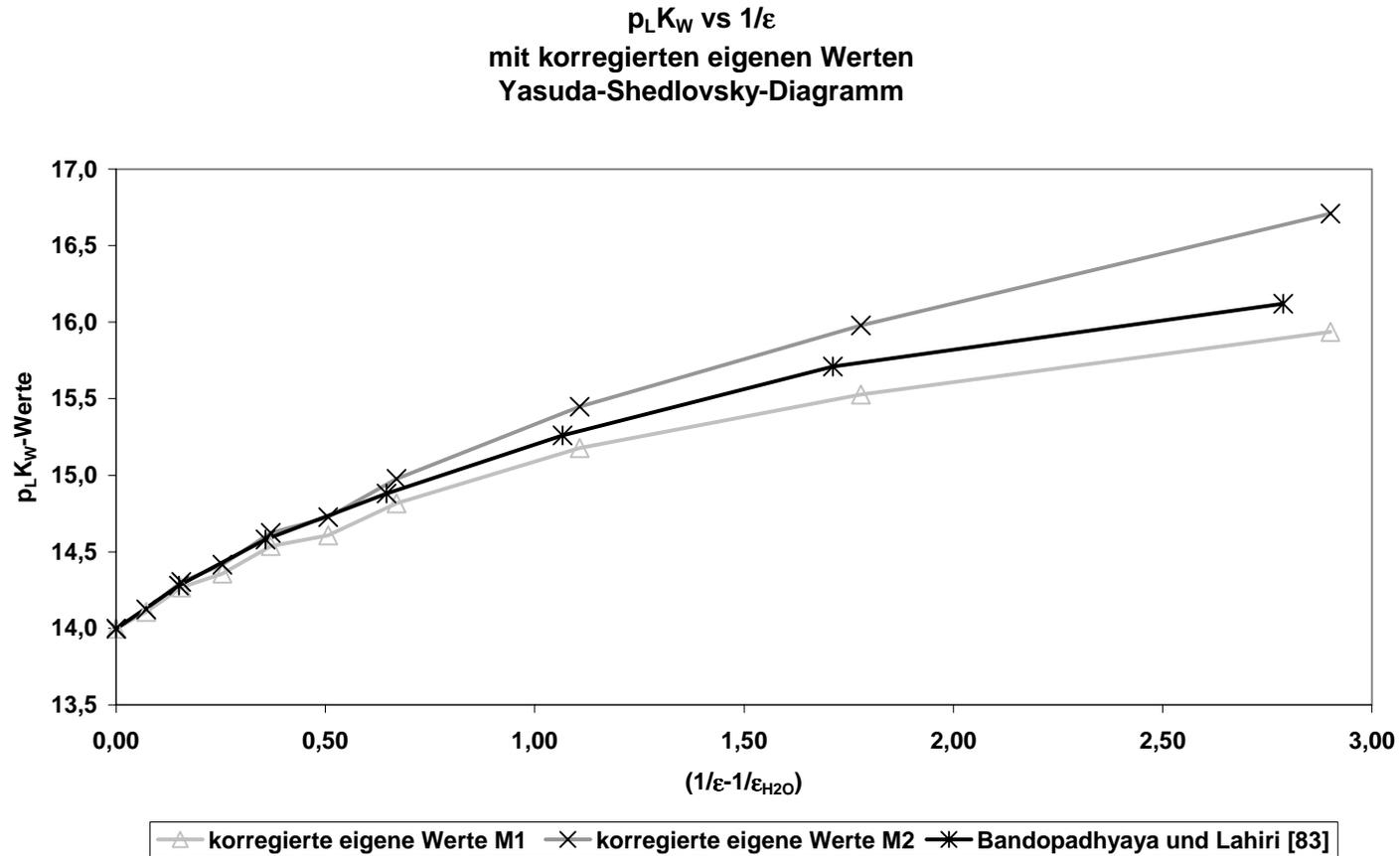


Abb. 2.10 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm zum Vergleich der selbstermittelten und korrigierten $p_L K_W$ -Werte mit den Literaturwerten

Methode M1: Die Korrekturglieder wurden nur mit den rein wässrigen Konstanten A und B ermittelt.

Methode M2: Die Korrekturglieder wurden mit den gemischabhängigen Konstanten A und B ermittelt.

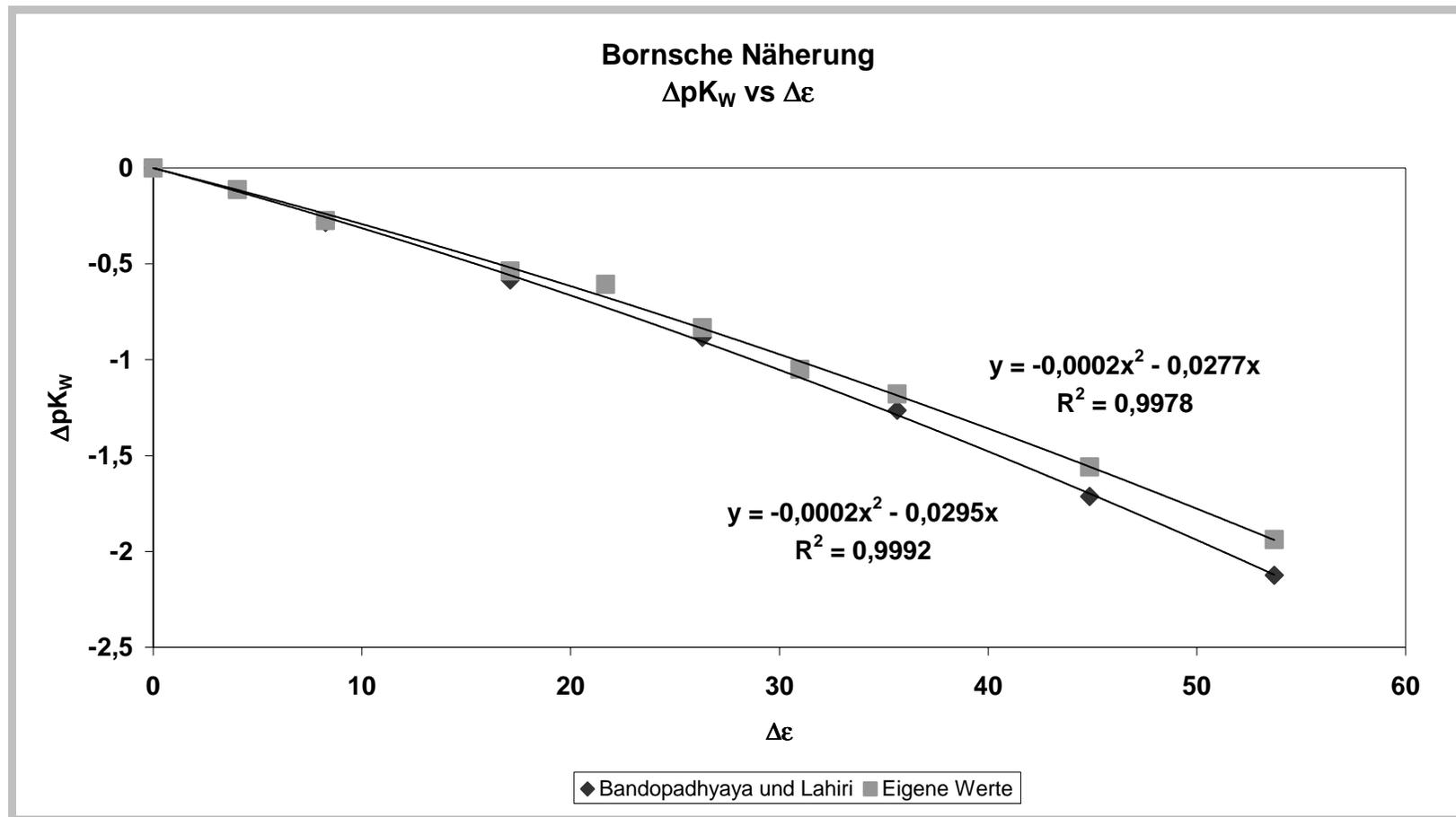


Abb. 2.11 Bornsche Näherung
Auftragung ΔpK_W vs. $\Delta \epsilon$
 $y = \Delta pK_W$; $x = \Delta \epsilon$

Fügt man Gleichung 2.23 in Gleichung 2.24 ein, so erhält man:

$$\frac{K_1}{K_2} = e^{-\frac{C}{R \cdot T} \left(\frac{1}{\epsilon_1} - \frac{1}{\epsilon_2} \right)} \quad 2.25$$

mit $C = \frac{e^2 \cdot N_L}{r_0 \cdot 4 \cdot \pi \cdot \epsilon_0}$ Die Konstante C enthält neben der Avogardoschen Zahl N_L ,

die Elementarladung e, den für die Verbindung charakteristischen Abstand r_0 und die Dielektrizitätskonstante des Vakuums ϵ_0 .

$$\ln K_1 - \ln K_2 = -\frac{e^2 \cdot N_L \cdot R \cdot T}{r \cdot 4 \cdot \pi \cdot \epsilon_0} \left(\frac{1}{\epsilon_1} - \frac{1}{\epsilon_2} \right) \quad 2.26$$

$$-\ln 10(pK_1 - pK_2) = -\frac{e^2 \cdot N_L \cdot R \cdot T \cdot \ln 10}{r \cdot 4 \cdot \pi \cdot \epsilon_0} \left(\frac{1}{\epsilon_1} - \frac{1}{\epsilon_2} \right) \quad 2.27$$

Nach mehrfachen umformen ergibt sich mit Gleichung 2.28 eine lineare Abhängigkeit zwischen den pK- und den Dielektrizitätskonstantendifferenzen:

$$pK_1 - pK_2 = -\frac{e^2 \cdot N_L \cdot R \cdot T \cdot \ln 10}{r \cdot 4 \cdot \pi \cdot \epsilon_0} \left(\frac{1}{\epsilon_1} - \frac{1}{\epsilon_2} \right) \quad 2.28$$

Trägt man nun die Differenzen von $p_L K_W$ und pK_W gegen die Differenzen von $\epsilon_{\text{Gemisch}}$ und ϵ_{Wasser} in einem X-Y-Diagramm gegeneinander auf, so kann man aus der Art der Funktion auf den entsprechenden Zusammenhang geschlossen werden.

Aus Abb. 2.11 geht hervor, daß keine lineare sondern eine quadratische Beziehung zwischen der Differenz der Dielektrizitätskonstanten und der Differenz der pK_W -Werte gibt. Die Abweichung von der Linearität ist jedoch als gering anzusehen, da der Koeffizient des quadratischen Gliedes mit $2 \cdot 10^{-4}$ klein ist und damit die Gleichung nur gering beeinflusst. Ursache hierfür liegt in der Veränderung der Eigendissoziation des Wasser durch das Dioxan. Wahrscheinlich bilden sich Assoziate mit einzelnen Wassermolekülen, so daß diese dem Eigendissoziationsprozeß entzogen werden und der $p_L K_W$ nicht mehr linear sinkt.

2.4.6 pK_S - und $p_L K_S$ -Wertbestimmung

Um einen pK_S - oder $p_L K_S$ -Wert bestimmen zu können, müssen einige Vorarbeiten geleistet werden, wie die Faktorbestimmung (Kap. 2.4.3), Elektrodenkali-

bration (Kap. 2.4.4) und teilweise p_{LK_W} -Wertbestimmung (Kap. 2.4.5). Nach diesen Vorarbeiten werden die Stabilitätskonstanten nach folgender allgemeiner Vorschrift ermittelt:

Die Einwaage der Probensubstanz wird in die Vorlage gegeben und mit dem entsprechenden Volumen des gewünschten Dioxan-Wasser-Gemisches aufgefüllt. Weiterhin wird noch ein entsprechendes Äquivalent an 1m NaCl-Ionenpufferzusatz hinzugegeben, so daß eine Ionenstärkenerhöhung um $I = 0,1m$ erhalten wird. Nach Erreichen der Temperaturkonstanz wird in mindestens 200 äquidistanten Volumenschritten titriert.

Da sich die Bedingungen für die verschiedenen Substanzen verändern, werden die genauen Parameter bei jeder p_{K_S} - bzw. p_{LK_S} -Wertbestimmung angegeben.

2.4.7 Iterationsschemata

Die Auswertung der Meßkurven erfolgt auf iterativem Wege mit dem im Arbeitskreis von G. Hägele entwickelten Programm ITERAX [6]. Hierbei wird eine simulierte an die tatsächlich gemessene Titrationskurve iterativ so angepaßt, bis der RMS-Wert (Summe der Fehlerquadrate) ein Minimum erreicht. Da das Programm eine Vielzahl an Parametern variieren kann, ist es für reproduzierbare Ergebnisse wichtig, einen festen Iterationsweg einzuhalten. Als das Programm auf der DOS-Betriebssystemebene entwickelt wurde, war Speicherplatz knapp, so daß auf eine Protokolldatei, die jeden einzelnen Iterationsschritt aufzeichnet, verzichtet wurde. Daher werden hier alle Iterationswege in der nachfolgenden Abbildung 2.12 graphisch dargestellt, die während dieser Arbeit benutzt wurden. Weiterhin wird jede Iteration solange ausgeführt, bis der RMS-Wert des einzelnen Iterationschrittes konstant ist.

Im Programm ITERAX ist eine eigene Fehlerberechnung implementiert, die für jeden $\log \beta$ -Wert eine eigene Standardabweichung in Form eines σ -Wertes angibt. Dieser Stabilitäts- σ -Wert ist ein Maß für die Qualität der bestimmten Stabilitätskonstanten innerhalb einer Iteration. Über diese Funktion können nicht oder nur sehr gering existierende Spezies identifiziert werden, so daß ein systematische Fehler innerhalb der Iteration weitgehend vermieden wird.

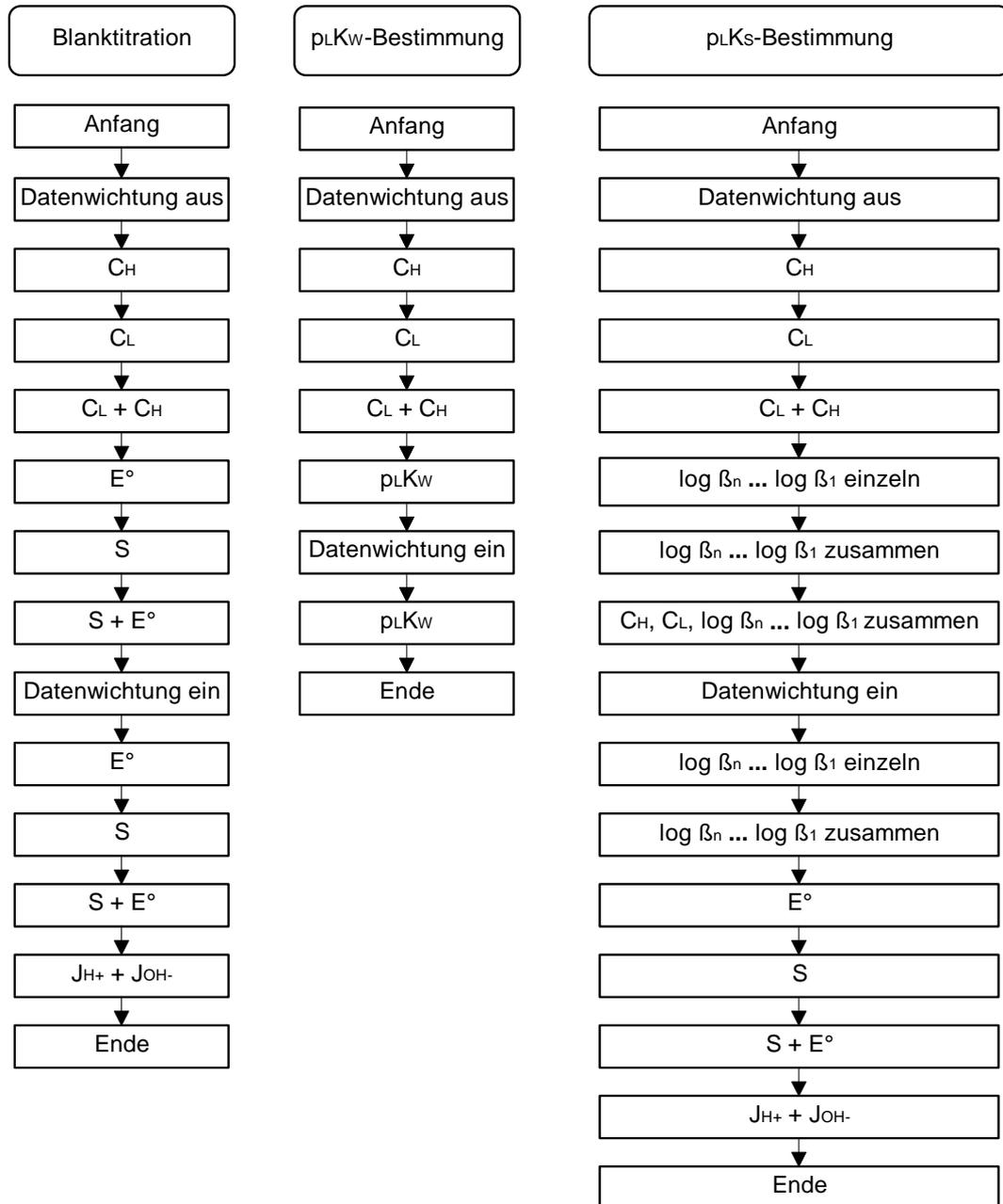


Abb. 2.12 Iterationsschema für die Blanktitration, die p_{LKw} -Wertbestimmung, und die p_{LKs} -Wertbestimmung

- C_L : Konzentration des Liganden;
- C_H : Wasserstoffionenkonzentration;
- E^0 : Potential der Elektrode bei $a = 1$
(Normalpotential) [V];
- S : Steigung der Elektrode (Nernstfaktor);
- $J_{H^+} + J_{OH^-}$: Diffusionspotentiale

2.5 UV-Vis Messungen

2.5.1 Theoretische Grundlagen

Für quantitative Bestimmungen gilt in der UV-Vis-Spektroskopie das Gesetz von Lambert, Beer und Bouguer [105, 7]:

$$A \equiv \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon_\lambda \cdot c \cdot d \quad 2.29$$

A = Extinktion

I_0 = Intensität des einfallenden Lichtstrahles

I = Intensität des austretenden Lichtstrahles

ε_λ = molarer dekadischer Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge λ

c = Konzentration des vermessenen Stoffes

d = Schichtdicke der Küvett

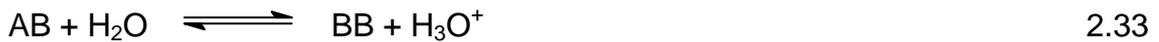
Zu der obigen Gleichung ist einschränkend noch zu sagen, daß sie streng nur für eine reine Substanz gilt, da ε eine wellenlängenabhängige und stoffspezifische Konstante ist. Daher muß neben dem Extinktionskoeffizienten ε auch immer die dazugehörige Wellenlänge λ gegeben werden. Für Gemische mit Absorptionen jeder einzelnen Substanz gilt:

$$A(\lambda) \equiv \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_v = d \cdot \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \cdot c_i \quad 2.30$$

2.5.2 Mikrodissoziationskonzept

Multifunktionale Donator-Akzeptor-Systeme sind von beträchtlichem Interesse für biochemische Prozesse, da oft nur eine bestimmte Konfiguration einer Substanz den biochemischen Prozeß wirksam beeinflusst. Daher sind Kenntnisse über die Protonierungsreihenfolge und damit der tautomeren Alternativen einer polyfunktionalen Substanz sehr wichtig. Liegen die Dissoziationskonstanten mindestens 3 pH-Einheiten auseinander, so kann man die einzelne Spezies genau zuordnen und kann zu jedem pH-Wert die entsprechenden Tautomeren ermitteln. Liegen sie jedoch innerhalb dieses 3 pH-Einheiten-Bereiches, so ist die genaue Bestimmung der Konformation nicht mehr einfach möglich. Hier hilft nun das Konzept der „mikroskopischen“ Dissoziationskonstantenbestimmung weiter [7, 14, 15]. In diesem Konzept werden die mikroskopischen

Dissoziationskonstanten für jeden einzelnen Protonierungs- und Deprotonierungspunkt ermittelt. Für den einfachsten Fall, den zweibasigen, kann man folgende Gleichgewichte betrachten, wobei „A“ für eine protonierte und „B“ für eine deprotonierte funktionelle Gruppe steht.



Als Nomenklatur zur Beschriftung der einzelnen mikroskopischen Konstanten wird die HaegAr-Nomenklatur von Arendt [15] verwendet, die eindeutig jeden mikroskopischen Schritt eindeutig beschreibt und dabei übersichtlich bleibt. Die Indizes der einzelnen Konstanten werden wie folgt angegeben $k_{\text{Start}}^{\text{Ziel}}$, wobei Start die jeweilige Protonierungsstufe angibt, von der ausgegangen wird, und Ziel die entsprechende Protonierungsstufe, die man erreichen will.

Wie die makroskopischen (K_1 und K_2) und mikroskopischen ($k_{\text{Start}}^{\text{Ziel}}$) Dissoziationskonstanten mit- und untereinander verknüpft sind, wird in Abbildung 2.13 übersichtlich dargestellt. Die einzelnen Verhältnisse, die im nachfolgenden dargestellt werden, werden an dieser Stelle nicht explizit hergeleitet. Für einen zweibasigen Fall gibt es folgende grundlegende Zusammenhänge zwischen den makroskopischen und mikroskopischen Dissoziationskonstanten:

$$K_1 = k_{AA}^{AB} + k_{AA}^{BA} \quad 2.35$$

$$\frac{1}{K_2} = \frac{1}{k_{AB}^{BB}} + \frac{1}{k_{BA}^{BB}} \quad 2.36$$

$$K_1 \cdot K_2 = k_{AA}^{AB} \cdot k_{AB}^{BB} = k_{AA}^{BA} \cdot k_{BA}^{BB} \quad 2.37$$

Um die mikroskopischen Dissoziationskonstanten ermitteln zu können, benötigt man neben den makroskopischen Dissoziationskonstanten eine zusätzliche Größe, die Informationen zum Dissoziationsverhalten liefert. Diese Meßgröße muß mehrere Faktoren berücksichtigen; zum einen darf sie das System und damit die Dissoziation als solche nicht beeinflussen, zum anderen muß die Messung schneller als die zu beobachtenden Protolyseschritte erfolgen. Aus

diesen beiden Prämissen ergibt sich ein eng begrenztes Feld physikalischer Methoden.

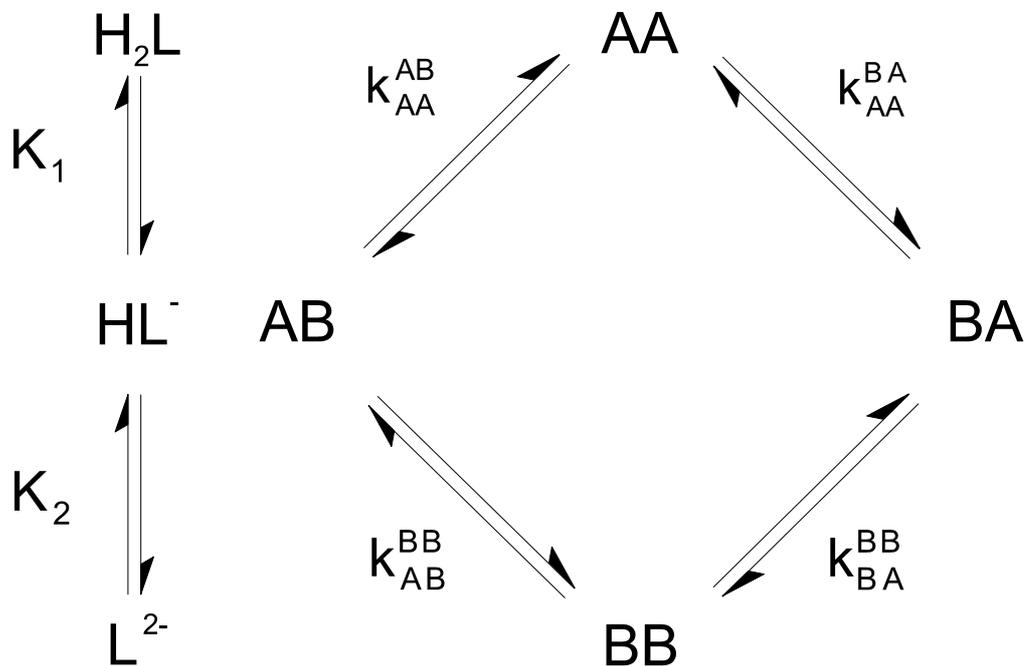


Abb. 2.13 Allgemeine Darstellung der Zusammenhänge zwischen den makroskopischen und den mikroskopischen Dissoziationskonstanten eines zweibasigen Falles

Als mögliche Methoden böten sich die NMR- und die ESR-Spektroskopie an, die zwar beide hochempfindlich, aber langsam auf protolytische Prozesse reagieren und daher nur gemittelte Informationen über die zu untersuchende Umgebung liefern. Schnelle, aber nicht immer universell einsetzbare Methoden sind die UV-Vis- und die Vis-NIR-Spektroskopie. Die UV-Vis-Spektroskopie, bei der Absorption und elektronische Effekte direkt korrelieren, ist sehr gut anwendbar, wenn mindestens eine chromophore Gruppe direkt an einer Protonierungsstelle gebunden ist.

Bei der Vis-NIR-Spektroskopie, bei der man die Änderung der Schwingungsabsorption aufgrund einer Änderung der Kraftkonstanten proportional zur Bindungslänge beobachtet, liegt die Einschränkung bei der starken Absorption des Wassers, die jedoch die erhöhte Empfindlichkeit der Aufnahme und Auswertung der Spektren unter Zuhilfenahme der Fourier-Transformation reduziert werden kann [107 - 113].

In dieser Arbeit wurden, da die zu untersuchende Substanz genügend Chromophore an den interessierenden Protonierungsstellen hat, die Möglichkeiten der UV-Vis-Spektroskopie in Verbindung mit dem Photo_T-Konzept genutzt [7, 14].

2.5.3 Meßapparatur für die UV-Vis-Messungen

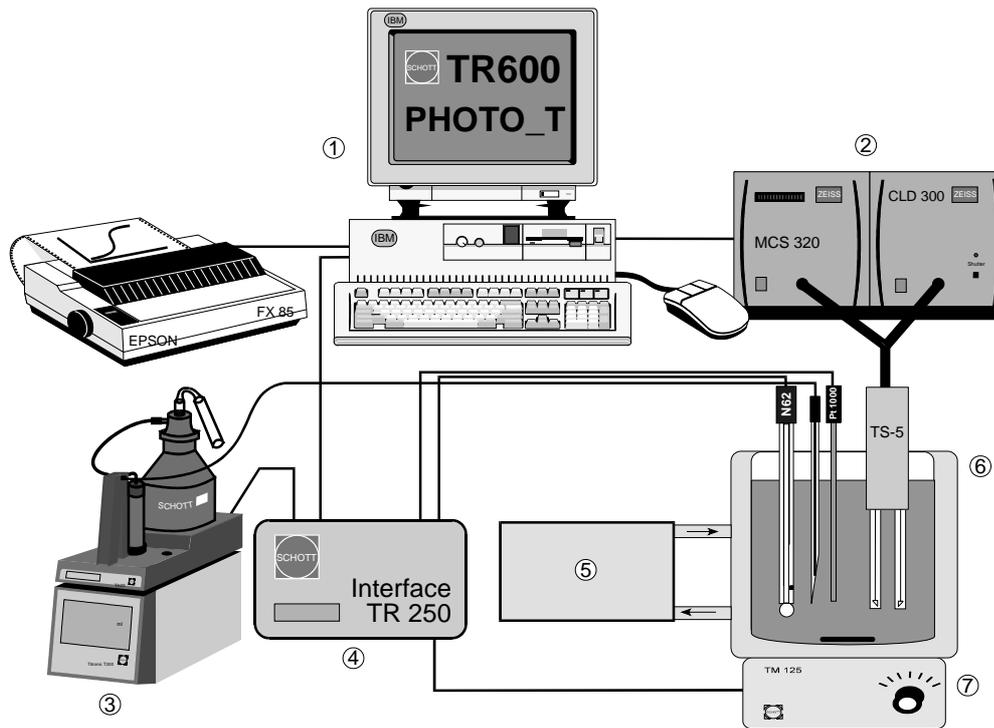


Abb. 2.14 Aufbau der UV-Vis-Meßapparatur.

Die Meßapparatur (Abb. 2.14) basiert auf dem Titrationssystem TPC2000 der Firma Schott-Geräte GmbH, Hofheim a. T., mit einem UV-Vis-Photometer der Firma Zeiss. Im einzelnen besteht die Apparatur aus einem IBM-kompatiblen Computer (1) mit Epson-FX85-kompatiblen Drucker, dem UV-Vis-Spektrometer MCS 320 mit der Tauchsonde TS5 (Zeiss) (2), einer Motorkolbenburette T100 (3) mit entsprechendem Aufsatz (Schott-Geräte GmbH), dem Interface TR250 (Schott-Geräte GmbH) (4) und dem Rührmotor TM125 (Schott-Geräte GmbH) (7). Dazu gehören ferner ein Thermostatisierbad (5) und ein nach eigenen Entwürfen hergestelltes, verschließbares und temperierbares Titrationsgefäß (6) mit einem Minimalvolumen von 40ml und einem Maximalvolumen von etwa 100ml. Weiterhin wird an das Interface TR250 neben der Elektrode (Blueline pH13 mit Schliffdiaphragma, Schott-Geräte GmbH) auch ein Thermoelement

(Pt1000, Schott-Geräte GmbH) zur Temperaturüberwachung angeschlossen. Alle weiteren Geräte werden gemäß der Abbildung 2.14 verbunden. Die Steuerung der Titrationsgeräte (3,4,6,7) übernimmt das Programm TR600 über das Interface (4); das UV-Vis-Spektrometer wird direkt über den Computer angesteuert [7, 14].

2.5.4 Meßmethoden

2.5.4.1 Referenzmessung

Die Durchführung von titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messungen unterscheidet sich in einigen Punkten recht deutlich. Da die UV-Vis-Spektroskopie sehr stark von den Extinktionskoeffizienten der Substanzen in der Vorlage abhängig ist, müssen hier teilweise sehr geringe Probenkonzentrationen verwendet werden, wodurch die pK_S - und p_{LK_S} -Wertbestimmung sehr stark eingeschränkt ist. Daher werden diese Werte nur durch potentiometrische Messungen mit dem Programm MINI_T [5] ermittelt.

Weiterhin muß, um nur die Titrationsgradabhängigkeit der Probensubstanz zu erhalten, zuvor ein Referenzspektrum aufgenommen werden. Dieses kann über zwei Wege erfolgen, die beide mit einem kleinen, aber vernachlässigbaren Fehler behaftet sind. Beim ersten Weg, der „internen“ Referenz, werden alle Komponenten bis auf die Probensubstanz und einen geringen Rest des Lösungsmittels bzw. -gemisches vorgelegt. Nach Erreichen der Temperaturkonstanz wird das Referenzspektrum aufgezeichnet und anschließend alle noch fehlenden restlichen Komponenten hinzugegeben.

Beim zweiten Weg, der „externen“ Referenz, werden zunächst alle Komponenten, bis auf die Probensubstanz, in die Vorlage gegeben, bis zur Temperaturkonstanz gewartet und anschließend das Referenzspektrum aufgezeichnet.

Bei der „internen“ Referenz besteht der Fehler darin, daß die Konzentrationen der Stoffe in der Vorlage geringer ist, als sie zu Beginn der Messung tatsächlich sind, was aber, wenn nur wenig restliches Lösungsmittel bzw. -gemisch verwendet wird, nur einen vernachlässigbaren Fehler verursacht [114]. Der Fehler der „externen“ Referenz ist ein Volumenfehler, der, da zwischen Referenz- und Probenmessung durch die Reinigung des Titrationsgefäßes einige Zeit ver-

streicht und die Lösungen in den Vorratsflaschen grundsätzlich nicht temperiert werden, auftritt. Da sich jedoch die Temperatur der Lösungsmittel, nur langsam ändert, verändert sich auch die Dichte und damit das Zugabevolumen nur geringfügig, wodurch dieser Fehler vernachlässigbar klein wird.

2.5.4.2 p_LK_S - und pK_S -Wertbestimmung

Die p_LK_S - und pK_S -Wertbestimmung erfolgt analog zur Vorschrift bei der potentiometrischen Bestimmung. Zusätzlich wird hier jedoch zu jedem Volumenzugabeschritt ein UV-Vis-Spektrum aufgezeichnet und gespeichert. Diese dienen mit den aus den potentiometrischen Messungen gewonnenen Daten zur Ermittlung von mikroskopischen Dissoziationskonstanten.

3 BESTIMMUNG VON STABILITÄTSKONSTANTEN DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

3.1 Maleinsäure

3.1.1 Allgemeines

Als eine der besten untersuchten Substanzen ist Maleinsäure **M1** die ideale Referenzsubstanz [115-128]. Sie ist gut in Wasser wie auch in Dioxan-Wassergemischen löslich und besitzt zwei recht weit auseinanderliegende pK_S -Werte von etwa 2 und 6, so daß man einen eventuellen Meßfehler im Grenz- und im optimalen Arbeitsbereich der Glaselektrode feststellen kann. Weiterhin kann mit dieser Referenzsubstanz festgestellt werden, wie gut reine pK_S -Werte über die verschiedenen Auswertverfahren nach Tencheva (Kapitel 2.3.2.1) und Yasuda-Shedlovsky (Kapitel 2.3.2.2) ermittelt werden können.

Da in unserem Arbeitskreis bisher keine Erfahrungen mit der p_LK_S -Wertbestimmung in Lösungsmittelgemischen sammeln werden konnte, mußte ebenso die Verwendbarkeit des Iterationsprogrammes ITERAX überprüft werden. Gleichzeitig wurde eine Versuchsreihe gestartet, die zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit dienen sollte. Da alle Probensubstanzen als Feststoffe vorlagen, sollte hier überprüft werden, ob eine Einwaage oder eine Stammlösung genauere und reproduzierbarere Ergebnisse liefert.

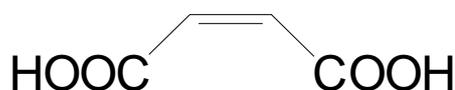


Abb. 3.15 Formelbild von Maleinsäure (Z-Butendisäure) **M1**
 $C_4H_4O_4$
 $M = 116,06 \text{ g/mol}$

3.1.2 Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde die Fragestellung, ob eine Einwaage oder eine Stammlösung exakter ist, so beantwortet, daß zunächst eine Stammlösung von **M1** hergestellt wurde. Dazu wurden 2,9155g (25,12 mmol) Maleinsäure **M1** (Merck-Schuchard, Maleinsäure zur

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Synthese, Gehalt $\geq 99\%$) in 250ml quartzdestilliertem Wasser gelöst, um eine 0,1 molare Lösung zu erhalten. Da alle Gerätschaften und das Wasser zum Ansetzen der Lösung nicht temperiert wurden, ist die angesetzte Lösung mit einem Fehler behaftet. Um den genauen Gehalt zu erhalten, werden 5ml der Stammlösung vorgelegt, mit 45ml quartzdestilliertem Wasser aufgefüllt und mit 0,2m Natronlauge dynamisch bis zu einem pH = 11 titriert. Die Natronlauge wurde zuvor wie in Kapitel 2.4.3 beschrieben faktorisiert.

Messung	ÄP1 [ml]	Faktor1	ÄP2 [ml]	Faktor2	
1	5,011	1,0001	10,119	1,0099	
2	5,040	1,0059	10,110	1,0089	
3	4,987	0,9953	10,074	1,0053	
Mittelwert	5,013	1,0004	10,101	1,0080	1,0047
σ_{n-1}	0,027	0,0053	0,024	0,0020	0,0048

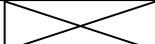
Tab. 3.1 Einzelergebnisse der Faktorbestimmung der Stammlösung von Maleinsäure **M1**

ÄP = Äquivalenzpunkt der Titration

Alle in Tabelle 3.1 aufgelisteten einzelnen Faktoren werden zu einem Mittelwert von $1,0047 \pm 0,0048$ für die Maleinsäurestammlösung zusammengefaßt. Nachdem der genaue Gehalt der Stammlösung ermittelt war, konnten die Titrationsen zur Bestimmung der pK_S -Werte durchgeführt werden. Dazu wurden aus statistischen Gründen 6 Titrationsen nach folgender Vorschrift durchgeführt:

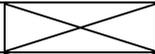
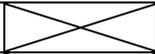
Es werden 5ml (0,5024mmol) der Maleinsäurestammlösung in die Vorlage vorgelegt. Dazu kommen, neben 5ml 1,0m Natriumchloridlösung zur Erhöhung der Ionenstärke um 0,1m, 40ml quartzdestilliertes Wasser, so daß die Vorlage ein Gesamtvolumen von 50ml enthält. Da für eine gute Iteration möglichst symmetrische Titrationskurven vorliegen müssen, werden 15ml 0,1m Natronlauge in äquidistanten Volumenschritten zudosiert. Alle Lösungen bis auf die Natronlauge, die über einen 5ml Aufsatz einer T200 Motorkolbenbürette von Schott zudosiert wird, werden über 10ml Aufsätze des Memotitrators DL40 von Mettler automatisch dosiert.

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Messung	$\log \beta(1)$	σ_I	$\log \beta(2)$	σ_I	$pK_S(1)$	$pK_S(2)$
1	5,918	0,002	7,835	0,007	1,917	5,918
2	5,916	0,002	7,845	0,007	1,929	5,916
3	5,924	0,002	7,847	0,007	1,923	5,924
4	5,904	0,002	7,805	0,007	1,901	5,904
5	5,908	0,002	7,803	0,008	1,895	5,908
6	5,906	0,002	7,800	0,008	1,894	5,906
Mittelwert	5,913		7,823	7,82	1,910	5,913
σ_{n-1}	0,008		0,022	0,022	0,015	0,008

Tab. 3.2 Einzelergebnisse der $\log \beta$ - und pK_S -Wertbestimmung von Maleinsäure **M1** mit der Stammlösung
Der σ_I -Wert stammt aus der Fehlerberechnung eines jeden $\log \beta$ -Wertes von ITERAX

Analog zu den Messungen mit der Stammlösung wurden auch Titrationsen mit einer direkten Einwaage an Maleinsäure **M1** durchgeführt. Hierbei wurde, wie zuvor, zunächst die Maleinsäure **M1** als feste Einwaage vorgelegt, anschließend alle restlichen Lösungen zugegeben. Als Einwaage wurde mindestens 100mg von Maleinsäure **M1**, was in etwa 1mmol Säure **M1** entspricht, gewählt, um eventuelle Einwaagefehler zu verkleinern.

Messung	$\log \beta(1)$	σ_I	$\log \beta(2)$	σ_I	$pK_S(1)$	$pK_S(2)$
1	5,924	0,002	7,777	0,006	1,853	5,924
2	5,922	0,002	7,762	0,005	1,840	5,922
3	5,934	0,002	7,828	0,006	1,894	5,934
4	5,917	0,003	7,778	0,006	1,861	5,917
5	5,911	0,002	7,758	0,006	1,847	5,911
6	5,912	0,002	7,763	0,006	1,851	5,912
Mittelwert	5,920		7,778		1,858	5,920
σ_{n-1}	0,009		0,026		0,019	0,009

Tab. 3.3 Einzelergebnisse der $\log \beta$ - und pK_S -Wertbestimmung von Maleinsäure **M1** mit einer direkten Einwaage
Der σ_I -Wert stammt aus der Fehlerberechnung eines jeden $\log \beta$ -Wertes von ITERAX

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Da, im Vergleich zur vorhergehenden Meßreihe, doppelt so viel Säure vorgelegt wurde, muß das Zugabevolumen der Natronlauge auf 30ml erhöht werden, um symmetrische Titrationskurven zu erhalten.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle nochmals aufgelistet.

	Stammlösung	direkte Einwaage	Differenz
log $\beta(1)$	5,913 \pm 0,008	5,920 \pm 0,009	-0,007
log $\beta(2)$	7,823 \pm 0,022	7,778 \pm 0,025	0,045
pK _S (1)	1,910 \pm 0,015	1,858 \pm 0,019	0,052
pK _S (2)	5,913 \pm 0,008	5,920 \pm 0,009	-0,007

Tab. 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der log β - und pK_S-Wertbestimmung von Maleinsäure **M1**

Differenz = Wert Stammlösung – Wert direkte Einwaage

Beide Wege, Stammlösung und direkte Einwaage, liefern reproduzierbare und exakte Ergebnisse (Tab. 3.4), so daß beide Methoden ohne große Probleme angewendet werden können. Da alle zu untersuchenden Probensubstanzen in fester Form vorliegen und die zur Verfügung stehenden Mengen sehr gering sind, werden in dieser Arbeit daher nur direkte Einwaagen genommen.

Weiterhin kann man im Vergleich mit den Literaturwerten leicht erkennen, daß die hier bestimmten pK_S-Werte gut mit der Literaturwerten übereinstimmen (Tab. 7.10 im Tabellenanhang). Setzt man 0,1pK-Einheiten als Grenze für eine gute Übereinstimmung von hier ermittelten pK_S-Werten mit den Literaturwerten, so kann feststellen, daß für die Stammlösung der pK_S(1)-Wert am besten mit den Literaturwerten von Oae *et al.* [129] (pK_S(1)=1,92), McCoy [130] (pK_S(1)=1,92), Golden *et al.* [131] (pK_S(1)=1,92) und Das *et al.* [132] (pK_S(1)=1,932) verglichen werden kann, während der Wert von Adell [133] (pK_S(2)=5,887) bzw. der von Mizutani [134] (pK_S(2)=5,93,) den pK_S(2)-Wert besser beschreiben, obwohl diese bei 18°C ermittelt wurden. Die Differenz zwischen den pK_S-Werten der direkten Einwaage und der Literatur ist geringer als bei der Stammlösung. So liegen die hier mittels Einwaage bestimmten pK_S-Werte innerhalb der als gut definierten Vergleichsgrenze zu den Literaturwerten von Ashton *et al.* [135] (pK_S(1)=1,84) und Itho *et al.* [136] (pK_S(1)=1,84 und pK_S(2)=5,83).

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Die im Vergleich mit den Literaturwerten zu erkennenden Differenzen haben verschiedene Ursachen. Teilweise sind sie nur auf Temperatur, Konzentration von **M1**, Ionenstärke und Art des Ionenpuffers zurückzuführen, teilweise auch auf die Bestimmungsmethode (Messung oder Berechnung). Bei vielen potentiometrisch bestimmten pK_S -Literaturwerten wird auf eine Pufferkalibration zurück gegriffen, wodurch eine Mischung von thermodynamischen und stöchiometrischen Größen auftritt, die die geringe Differenz zu den hier ermittelten pK_S -Werten erklärt.

3.1.3 p_LK_S -Wertbestimmungen mit Maleinsäure **M1**

Um Erfahrungen mit Titrations- und p_LK_S -Wertbestimmungen in Dioxan-Wasser-Gemischen zu erhalten und nebenbei zu überprüfen, inwieweit die Extrapolationsverfahren anwendbar sind, wird Maleinsäure **M1** als Referenzsubstanz in drei verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen (25%, 50% und 75%) titriert und anschließend mit dem Programm ITERAX auf iterativem Wege die p_LK_S -Werte ermittelt.

Die Meßreihen bei 25% und 50% Dioxan wurden analog zur allgemeinen Vorschrift zur Bestimmung der p_LK_S -Werte (Kapitel 2.4.6) durchgeführt. Für die Meßreihe bei 75% wurde, aufgrund der zuvor schon erwähnten Probleme, nur die Natronlauge durch Tetramethylammoniumhydroxid (TMAOH) ersetzt. Die Durchführung erfolgte analog zu der vorhergehenden Meßreihe. Für die einzelnen Titrations wurden ca. 100mg Maleinsäure **M1** (≈ 1 mmol) vorgelegt. Hierzu wurden neben den 5ml 1,0m NaCl Ionenpufferlösung die dem jeweiligen Gemisch entsprechenden Volumina an Wasser und Dioxan bis zum Gesamtvolumen von 50ml hinzugegeben und nach Erreichen der Temperaturkonstanz mit 15ml 0,1m Base (NaOH bzw. TMAOH) des selbigen Dioxan-Wasser-Gemisches in 0,1ml Volumenschritten titriert. Die Einzelergebnisse dieser Meßreihen befinden sich im Tabellenanhang (Kap. 7.2.1).

3.1.3.1 Auswertungsverfahren nach Tencheva

Zur Überprüfung der Extrapolationsverfahren wurden die zuvor ermittelten p_LK_S -Werte zunächst in eine Tabelle übertragen und anschließend in Diagramm verdeutlicht. Da für ein Tencheva-Diagramm die Auftragung der p_LK_S -Werte gegen den Gehalt an Lösungsmittel in Gewichtsprozent erfolgen sollte, wurden in der

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

nachfolgenden Tabelle die Volumenprozentage schon in die entsprechenden Gewichtsprozentage umgerechnet.

Aus der Auftragung in dem Tencheva-Diagramm in Abbildung 3.16 kann man durch die Parallelität der Funktionen erkennen, daß die nach eigenem Verfahren ermittelten p_{LK_S} -Werte gut mit den Literaturwerten von Das, Dash und Panda [132] übereinstimmen und somit das Bestimmungsverfahren geeignet ist, vernünftige p_{K_S} -Werte zu bestimmen. Aufgrund der geringen Anzahl an eigenen Meßpunkten wurde hier keine Extrapolation auf rein wäßrige p_{K_S} -Werte vorgenommen, sondern die selbst ermittelten p_{K_S} -Werte der Maleinsäure **M1** mit eingebunden. Weiterhin kann man sehen, daß der lineare Bereich oberhalb von 50 Gew% Dioxan verloren geht, da hier die Dielektrizitätskonstante des Dioxan -Wasser-Gemisches deutlich kleiner als $\epsilon = 35$ wird.

Vergleicht man die Ergebnisse aus Tabelle 3.5 aber mit Katkar und Munshi [137], so zeigt sich, daß die selbst ermittelten Werte beträchtlich von diesen Literaturwerten abweichen. Die Abweichungen bei Katkar und Munshi [137] sind hierbei auf mehrere Unterschiede in den Bestimmungsverfahren zurückzuführen; zum einen wurde eine Maleinsäurekonzentration von 10^{-3} m **M1** gewählt, was eine Bestimmungsgenauigkeit des $p_{LK_S}(1)$ -Wertes von bestenfalls 3 zufolge hat und andererseits sind diese Werte rein berechnete p_{LK_S} -Werte, da sie über kalorimetrische Bestimmungsverfahren bestimmt wurden.

Maleinsäure M1			
Gew% Dioxan	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	
0,00	1,883	5,908	Eigene Werte
25,61	1,961	7,149	Eigene Werte
50,81	2,282	8,113	Eigene Werte
75,60	3,169	8,988	Eigene Werte
0,00	1,932	6,139	[132]
10,30	1,953	6,538	[132]
20,52	1,992	7,040	[132]
30,68	2,079	7,624	[132]
40,78	2,307	8,236	[132]
0,00	3,06	5,84	[137] 10 ⁻³ m M1
15,42	3,13	5,89	[137] 10 ⁻³ m M1
30,68	3,17	5,96	[137] 10 ⁻³ m M1
45,80	3,28	6,08	[137] 10 ⁻³ m M1
60,77	3,40	6,28	[137] 10 ⁻³ m M1
75,60	3,64	6,50	[137] 10 ⁻³ m M1

Tab. 3.5 Vergleich der eigenen Ergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmung von Maleinsäure **M1** mit den Literaturwerten von [132] und [137] auf Basis des Auswerteverfahren nach Tencheva

3.1.3.2 Auswerteverfahren nach Yasuda und Shedlovsky

Ebenso wie im vorhergehenden Abschnitt 3.1.3.1 werden die eigenen p_LK_S-Werte mit den Literaturwerten von Das, Dash und Panda [132] sowie von Katkar und Munshi [137] verglichen. Dazu werden die entsprechenden p_LK_S-Werte gegen den Kehrwert der Dielektrizitätskonstanten ϵ des jeweiligen Dioxan-Wasser-Gemisches in einem Yasuda-Shedlovsky-Diagramm aufgetragen. In Tabelle 3.6 sind zunächst die eigenen und die Literatur-p_LK_S-Werte von [132] und [137] zusammenfassend aufgelistet.

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Maleinsäure M1				
ϵ	$(1/\epsilon_{\text{H}_2\text{O}} - 1/\epsilon) \cdot 100$	$p_L K_S(1)$	$p_L K_S(2)$	
78,3070	0,00	1,883	5,908	Eigene Werte
56,0645	0,51	1,961	7,149	Eigene Werte
32,7187	1,78	2,282	8,113	Eigene Werte
12,0792	7,00	3,169	8,988	Eigene Werte
78,3070	0,00	1,932	6,139	[132]
69,8020	0,16	1,953	6,538	[132]
60,7298	0,37	1,992	7,040	[132]
51,3563	0,67	2,079	7,624	[132]
41,9372	1,11	2,307	8,236	[132]
78,3070	0,00	3,06	5,84	[137] 10^{-3} m M1
65,3200	0,25	3,13	5,89	[137] 10^{-3} m M1
51,3563	0,67	3,17	5,96	[137] 10^{-3} m M1
37,2879	1,40	3,28	6,08	[137] 10^{-3} m M1
23,9371	2,90	3,40	6,28	[137] 10^{-3} m M1
12,0792	7,00	3,64	6,50	[137] 10^{-3} m M1

Tab. 3.6 Vergleich der eigenen Ergebnisse der $p_L K_S$ -Wertbestimmung von Maleinsäure **M1** mit den Literaturwerten von [132] und [137] auf Basis des Auswerteverfahren nach Yasuda und Shedlovsky

ϵ = Dielektrizitätskonstante des jeweiligen Dioxan-Wasser-Gemisches

$\epsilon_{\text{H}_2\text{O}}$ = Dielektrizitätskonstante des reinen Wassers

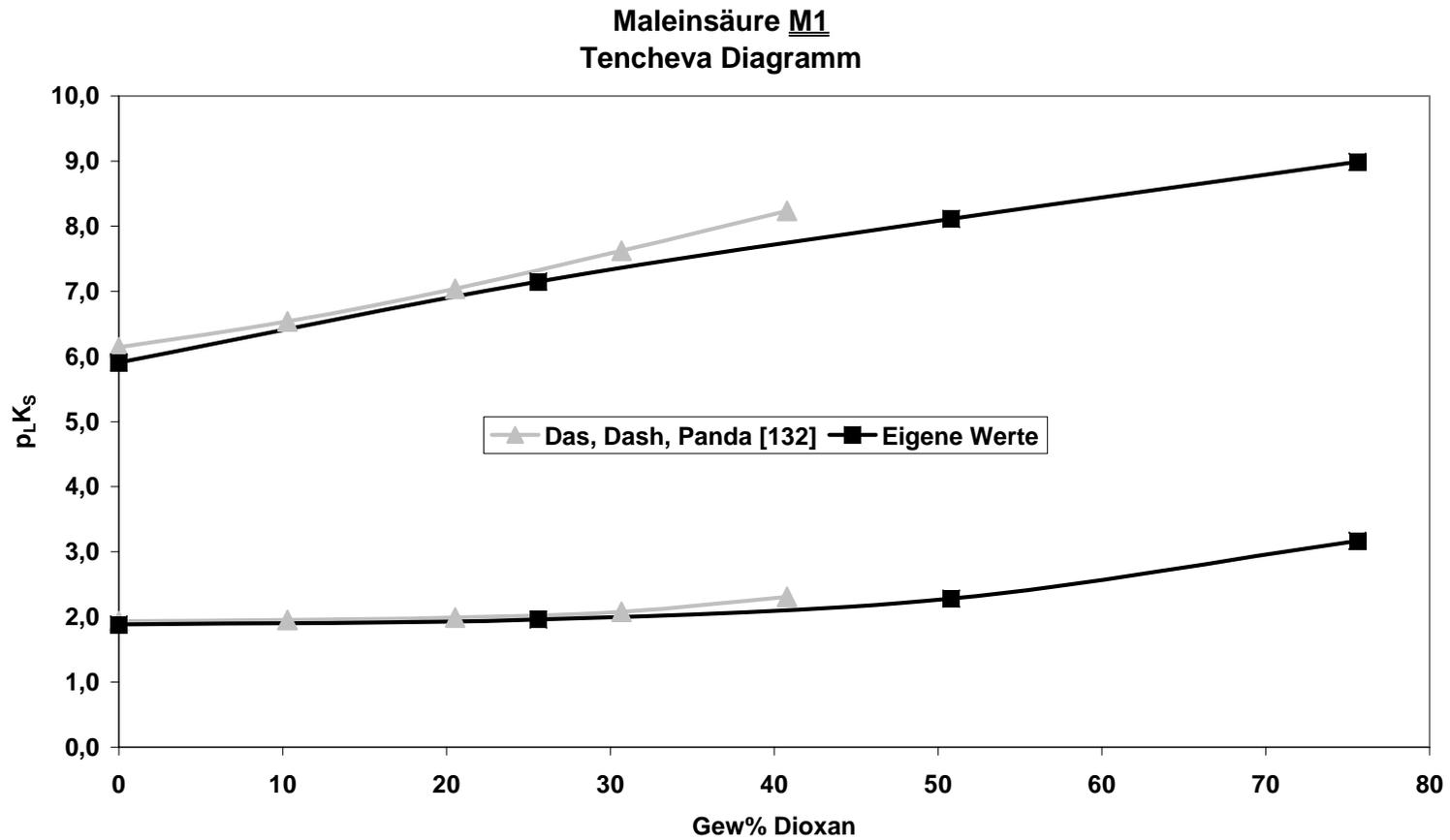


Abb. 3.16 Darstellung der Linearität der eigenen und Literatur p_{LK_S} -Werte von [132] der Maleinsäure M1 in einem Tencheva-Diagramm

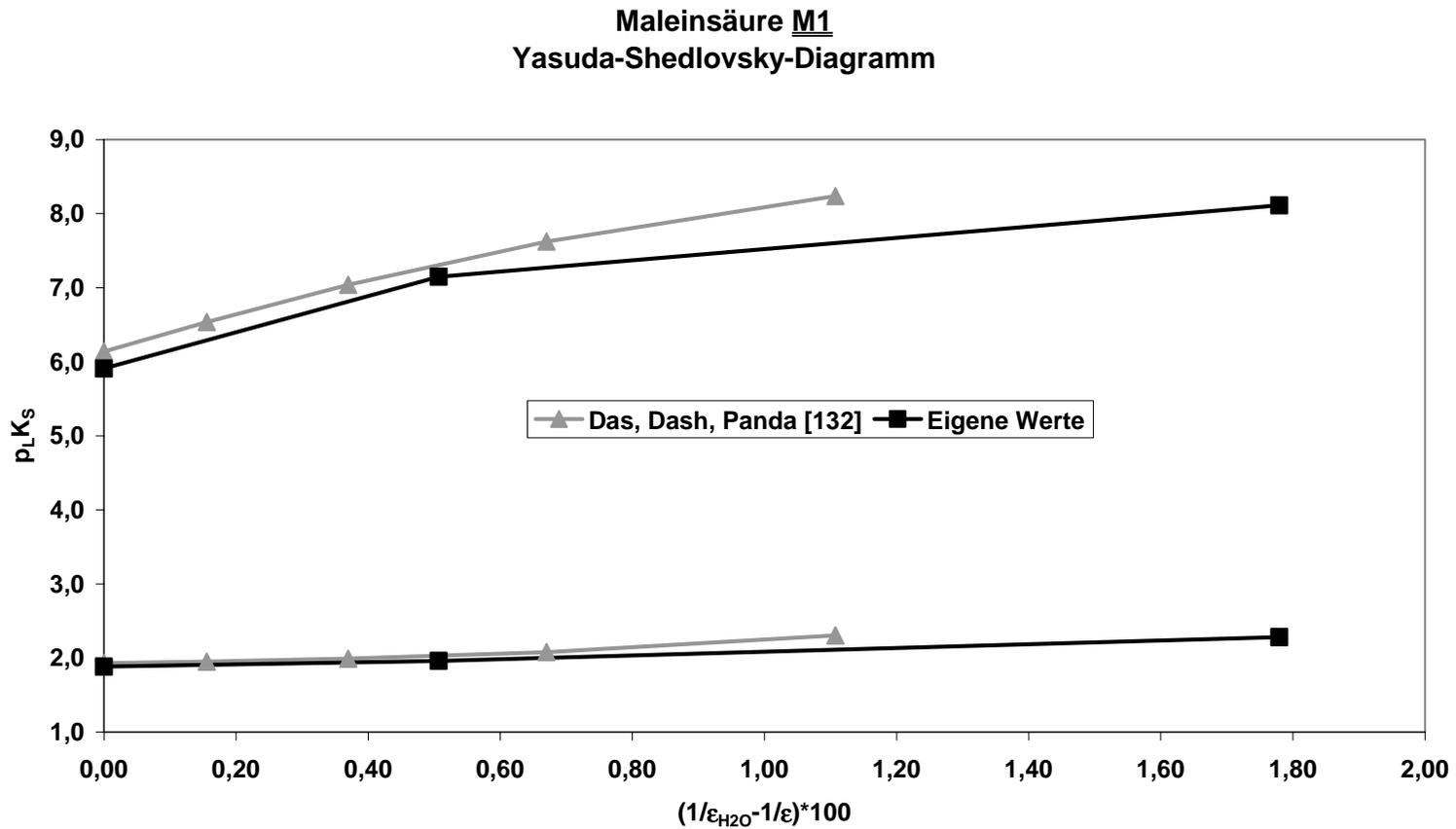


Abb. 3.17 Darstellung der Linearität der eigenen und der Literatur pLK_s -Werte von [132] und [137] der Maleinsäure M1 in einem Yasuda-Shedlovsky-Diagramm

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Die in Dioxan-Wasser ermittelten Werte von Katkar und Munshi [137] können jedoch, wie schon im Abschnitt 3.1.3.1 begründet nur in begrenztem Maße verwendet werden, dennoch wurden sie der Vollständigkeit halber mit in die Tabelle 3.6 aufgenommen. In dem Diagramm 3.17 werden die eigenen Meßwerte nur mit den Literaturwerten von Das, Dash und Panda [132] verglichen, wobei zu bedenken ist, daß die bei 75Vol% Dioxan ermittelten p_{LK_S} -Werte aufgrund der geringen Dichte der Gemischlösung eigentlich nicht mehr zu dem von Yasuda und Shedlovsky definierten linearen Bereich gehören.

Abbildung 3.17 zeigt deutlich, daß auch hier die notwendige Linearität gegeben ist. Weiterhin ist sichtbar, daß die eigenen Werte einen gleichen Verlauf wie die Literaturwerte von Das, Dash und Panda [132] zeigen. Daß die selbst ermittelten p_{LK_S} -Werte niedriger als die Literaturwerte liegen, hat seine Ursache zum einen in der unterschiedlichen Ionenstärke und zum anderen in der Art der p_{LK_S} -Wertbestimmung (Konzentrations- bzw. Aktivitätsbezogenheit). Dieser Sachverhalt ist schon genauer bei der Bestimmung der p_{LK_W} -Werte in Kapitel 2.4.5 beschrieben worden.

3.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 3.1

Am Beispiel der Maleinsäure **M1** konnte gezeigt werden, daß die direkte Einwaage von mindestens 100mg Probensubstanz ebenso gute, wie reproduzierbare Meß- und p_{K_S} -Werte liefert, wie eine Stammlösung. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die zuvor gemachten theoretischen Überlegungen zur p_{LK_S} -Wertbestimmung richtig sind, und die beiden Extrapolationsverfahren grundsätzlich für alle weiteren Messungen anwendbar sind.

Die hier benutzen und geprüften Verfahren werden in den folgenden Kapitel zur Untersuchung von den Amidinen **A1** bis **A7**, Chinin **C1**, Chinidin **C2**, Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4** angewandt.

3.2 Amidine

3.2.1 Allgemeines

Die Verbindungsklasse der Amidine ist schon lange bekannt und gut untersucht. Strukturmäßig besteht eine Amidinogruppe aus einem Amin und einem Imin, die beide an einem Kohlenstoff gebunden sind.

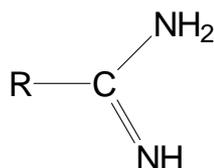


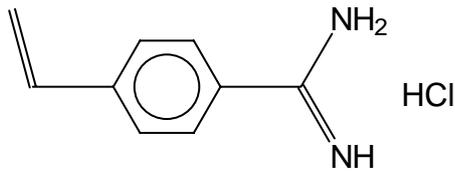
Abb. 3.18 allgemeine Struktur eines Amidins

Schon 1891 beschrieb Crayen [156] die Synthese von Benzenylamidin. In den 50er Jahren entdeckte man Amidine als Pharmazeutika. Einige Vertreter dieser Verbindungen wurden als Therapeutika gegen die Tuberkulose eingesetzt [157, 158], später auch als Antiallergika [159]. Des weiteren dienten Amidine als Inhibitoren bei proteinspaltenden Enzymen [160, 161]. In der neuesten pharmazeutischen Forschung zeigte sich, daß Amidine, zum Beispiel in Form von Imidazolin, auch blutdrucksenkend wirken [162].

Eine andere Anwendung der Amidine liegt in der Bildung künstlicher Rezeptoren. Um Enzyme mit ihrer hohen Spezifität künstlich nachzubilden, müssen 100 bis 500 Aminosäuren so verknüpft werden, daß deren Tertiärstruktur den natürlichen Enzymen gleicht. Dieses kann man unter großem synthetischen Aufwand mit Wirtsionen erreichen, oder aber über den von G. Wulff *et al.* [163 - 171] seit den 70iger Jahren mit entwickelten und optimierten Weg der Übertragung enzymatischer Strukturen auf funktionalisierte Polymere, das sogenannte prägen oder imprinting [172, 173, 174].

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden verschiedene, in Wasser schwer oder unlösliche Amidine aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. G. Wulff untersucht. Die offenkettigen Amidine **A1** bis **A6** wurden R. Schönfeld synthetisiert [175] und uns freundlicherweise überlassen. Das heterocyclische Amidin **A7** wurde von. A. Kraft präpariert [176, 177, 178] und ebenso zur Verfügung gestellt.

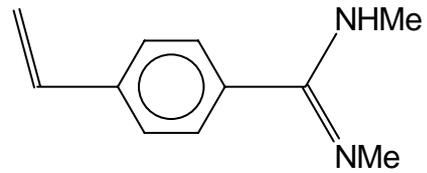
BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN



4-Ethenyl-phenyl-1-amidin

A1

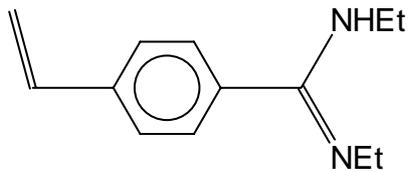
$C_9H_{11}N_2Cl$
182,65g/mol



4-Ethenyl-phenyl-1-dimethylamidin

A2

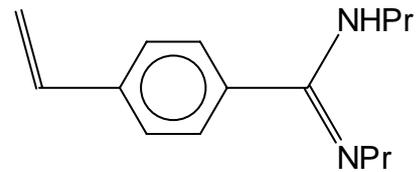
$C_{11}H_{14}N_2$
174,25 g/mol



4-Ethenyl-phenyl-1-diethylamidin

A3

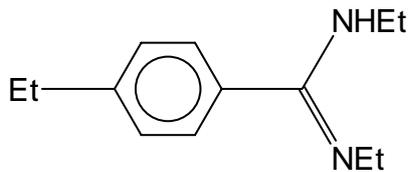
$C_{13}H_{18}N_2$
202,30 g/mol



4-Ethenyl-phenyl-1-di-n-propylamidin

A4

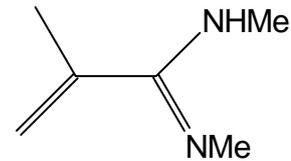
$C_{15}H_{22}N_2$
230,32 g/mol



4-Ethyl-phenyl-1-diethylamidin

A5

$C_{13}H_{20}N_2$
204,32 g/mol

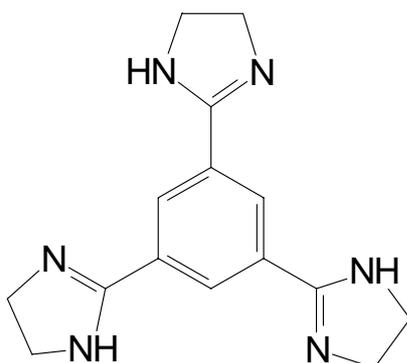


2-Methyl-1propen-3-dimethylamidin

A6

$C_6H_{12}N_2$
112,17 g/mol

Abb. 3.19 Die an der funktionellen Gruppe offenkettigen Amidine **A1** bis**A6**



1,3,5-Tris(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzol

A7

$C_{15}H_{18}N_6$

282,34 g/mol

Abb. 3.20 Das Amidin **A7**

3.2.2 Reinheit der Amidine **A1** bis **A7**

Die Reinheit der Amidine **A1** bis **A7** wurde zunächst mittel NMR-Spektren überprüft. Da die Spektren nur minimale Spuren von Verunreinigungen, wie beispielsweise in Abbildung 3.21 zu sehen ist, zeigten, konnten die Substanzen für die potentiometrischen Messungen verwendet werden. Im Rahmen der potentiometrischen Bestimmung der p_{LK_S} -Werte konnte über die Lage der Äquivalenzpunkte der tatsächliche Gehalt an Substanz ermittelt werden. Da die Durchführung der Bestimmung in Kapitel 2.4.6 näher beschrieben ist, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung verzichtet.

Amidin	<u>A1</u>	<u>A2</u>	<u>A3</u>	<u>A4</u>	<u>A5</u>	<u>A6</u>	<u>A7</u>
Gehalt [%]	99,5	98,1	97,2	97,4	91,9	94,4	97,8
$\sigma(n-1)$	0,6	0,3	0,6	0,8	0,8	0,6	0,7

Tab. 3.7 potentiometrisch bestimmte Reinheit der Amidine **A1** bis **A7**

Da in den NMR-Spektren keine Verunreinigungen festgestellt werden konnten, ist der fehlende Gehalt an Substanz auf Wasser zurückzuführen.

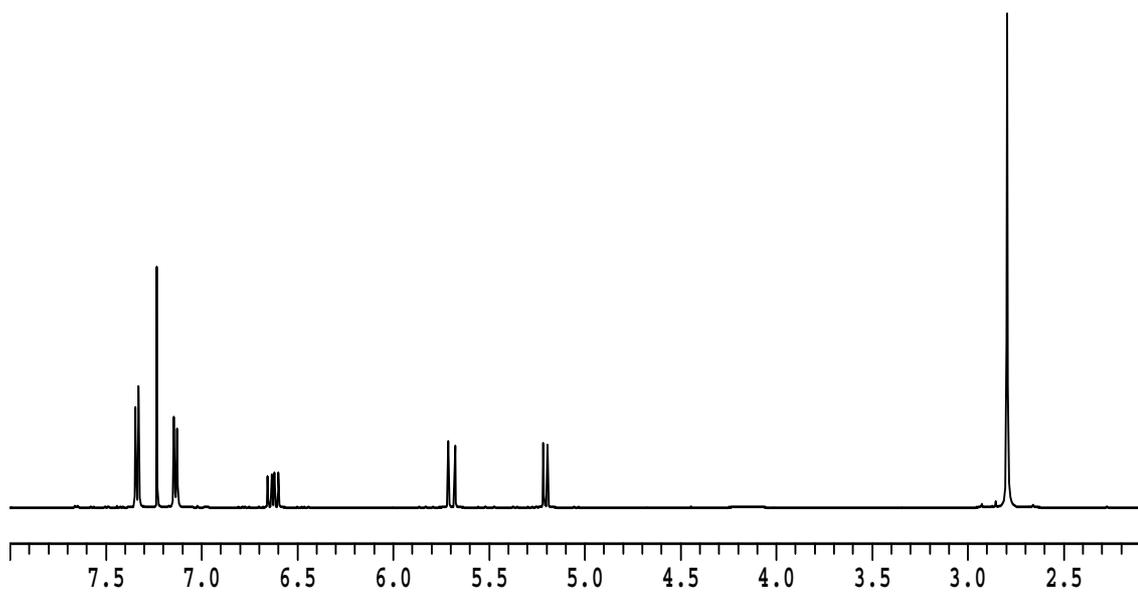


Abb. 3.21 gesamtes NMR-Spektrum von **A2** als Beispiel für die Reinheit der Amidine

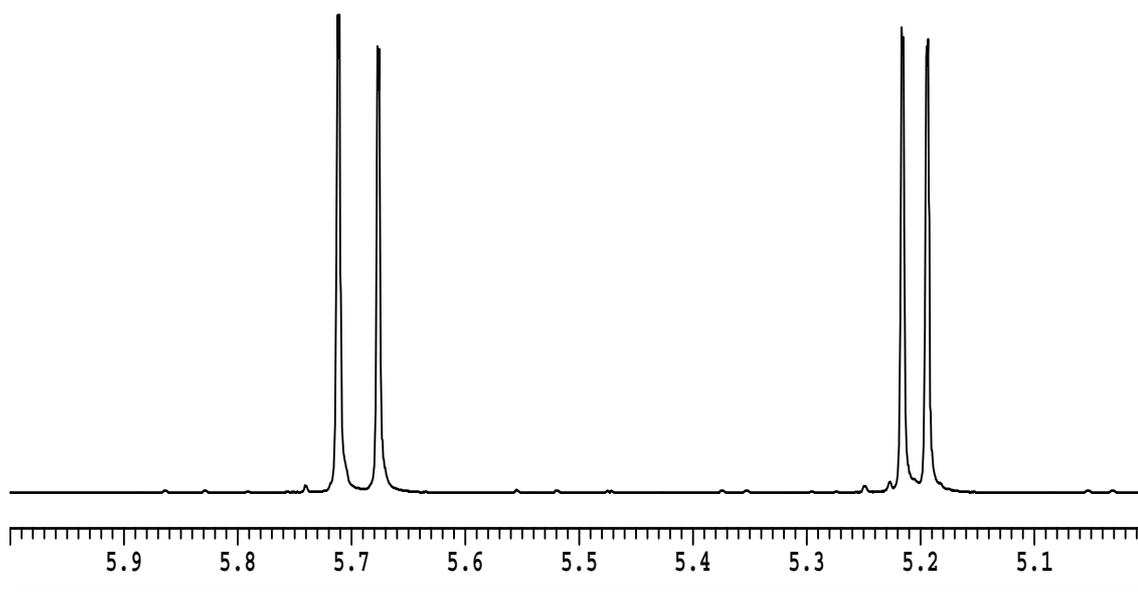


Abb. 3.22 Teil NMR-Spektrum von **A2** als Beispiel für die Reinheit der Amidine
Bereich von 5,0 ppm bis 6,0 ppm

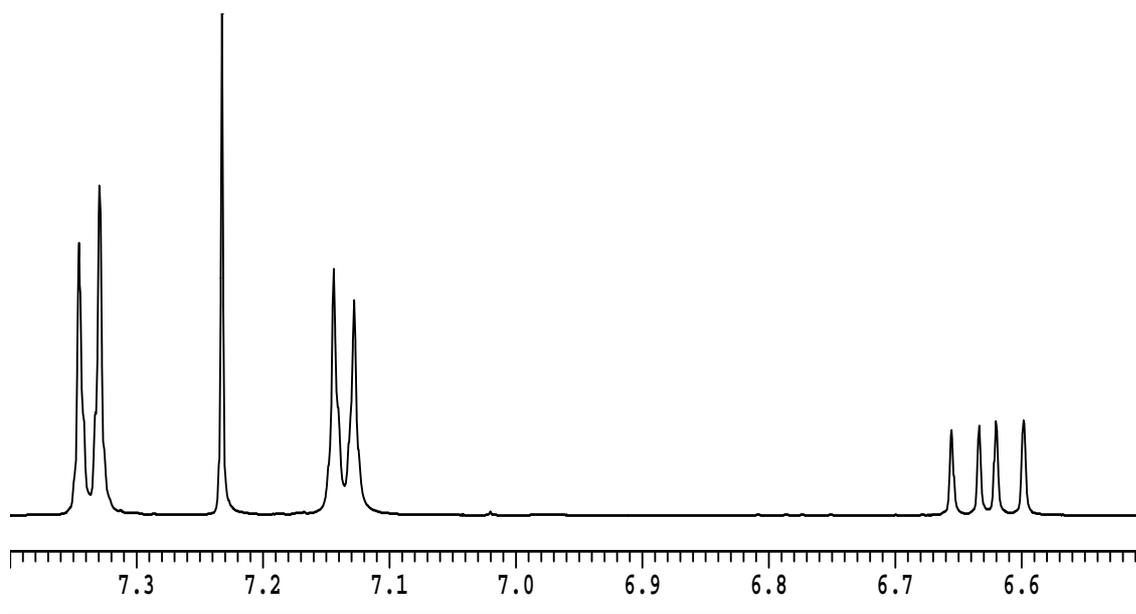


Abb. 3.23 Teil NMR-Spektrum von **A2** als Beispiel für die Reinheit der Amidine
Bereich von 6,0 ppm bis 7,5 ppm

3.2.3 Bestimmung der p_LK_S -Werte der Amidine A1 bis A6

3.2.3.1 Bestimmung der p_LK_S -Werte in 50% Dioxan

Von allen genannten Amidinen wurden zunächst nur die p_LK_S -Werte in einem 1:1 Dioxan-Wasser-Gemisch bestimmt. Die Durchführung der Bestimmung erfolgte grundsätzlich gemäß der allgemeinen Vorschrift, wie in Kapitel 2.4.6 beschrieben. Aufgrund der Tatsache, daß alle zur Verfügung stehenden Amidine bis auf A1 als freie Base und nicht als Hydrochlorid vorliegen und insgesamt nur geringe Substanzmengen vorhanden waren, wurde zunächst vom Basischen ins Saure titriert (Hintitration) und in einem zweiten Schritt vom Sauren ins Basische zurücktitriert (Rücktitration). Die bei der Hintitration ermittelten p_LK_S -Werte liegen, aufgrund der minimalen CO_2 -Absorption, die durch die Aufwirbelung der Dioxandampfschutzatmosphäre beim Auswechseln der Dosierspitzen auftritt, immer minimal höher als die der Rücktitration. Dennoch wurden, da zum einen in der Ableitung der Titrationsfunktion kein weiteres als das erwartete Maximum gefunden wurde, und zum anderen die Differenz gering ist, die p_LK_S -Werte aus beiden Titrationswegen gemittelt.

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Für die p_{LK_S} -Wertbestimmung wurden zwischen 150mg und 200mg Proben-substanz eingewogen. Dazu wurden 7,50ml einer 1,0m Natriumchloridlösung als Ionenpuffer und 30,00ml quartzdestilliertes Wasser gegeben und schließlich mit 37,50ml Dioxan auf 75,00ml Gesamtvolumen zu einem 1:1 Dioxan-Wasser-Gemisch aufgefüllt. Danach wurden 10,00ml einer zuvor eingestellten 0,2m Natronlauge in 200 äquidistanten Volumenschritten zudosiert. Für die Rücktitration wurde eine analoge Menge einer ebenfalls zuvor eingestellten 0,2m Salzsäure in gleicher Schrittweite zutitriert.

Für eine erfolgreiche, reproduzierbare Iteration benötigt man hinreichend gute Startwerte. In der Literatur findet man vor allem für ring- und N-substituierte Benzamide verschiedene p_{LK_S} -Werte, die in wäßrigen [179, 180] und alkoholischen Lösungen [181, 182, 183] zu einem Wert um 11 ermittelt wurden. In DMSO-haltigen Lösungen [184] liegt, bedingt durch die voluminösere Struktur des Lösungsmittels, dieser Wert bei etwa 25. Als oberer Grenzwert kann der p_{K_S} -Wert von Guanidin mit 13,54 angenommen werden, da alle Reste an den Amidinen A1 bis A6 eine deutliche Senkung der Basizität bewirken. Da die p_{LK_S} -Werte in alkoholischen Lösungen oft in der gleichen Größenordnung wie die in 1:1 Dioxan-Wasser-Gemischen ermittelten liegen, kann als untere Grenze ein p_{LK_S} -Wert von 11 angenommen werden. Als Schluß dieser Überlegungen wird der gemittelte p_{LK_S} -Wert von 12,2 als Startwert für die Iteration der Amidine A1 bis A6 festgelegt. Schon bei der ersten Iteration stellte sich heraus, daß die Beschreibung des Systems mit einem einzigen p_{LK_S} -Wert unzureichend war. ITERAX kann in diesen Fällen keine ausreichende Übereinstimmung der simulierten mit der gemessenen Funktion erreichen. Die Amidinogruppe enthält zwei verschiedene, protonierbare Stickstoffatome. Der p_{LK_S} -Wert des Amino-Stickstoffes kann der Literatur entnommen werden, da dieser die Basizität der Amidine hauptsächlich bestimmt. Vielfach wird jedoch übersehen, daß der Imino-Stickstoff ebenfalls protoniert werden kann. In reinem Wasser liegt dessen p_{K_S} -Wert jedoch so niedrig, daß seine Bestimmung nicht möglich ist. In einem Dioxan-Wasser-Gemisch jedoch, steigen im allgemeinen alle p_{LK_S} -Werte an, so daß man in einen Bereich gelangen kann, in dem man bisher unbeachtete p_{LK_S} -Werte dennoch berücksichtigen muß. Aus diesem Grunde wurde die Startparameterliste für die Amidine A1 bis A6 um den p_{LK_S} -Wert des Imino-

Stickstoffes, der zu 1,5 abgeschätzt wird, ergänzt. Mit diesen Startwerten wurden alle einzelnen p_{LK_S} -Werte ermittelt. Die zu Tabelle 3.8 gehörigen Einzelergebnisse stehen im Tabellenanhang in Kapitel 7.3.1. Die Mittelwerte sind in Tabelle 3.8 zusammengefaßt.

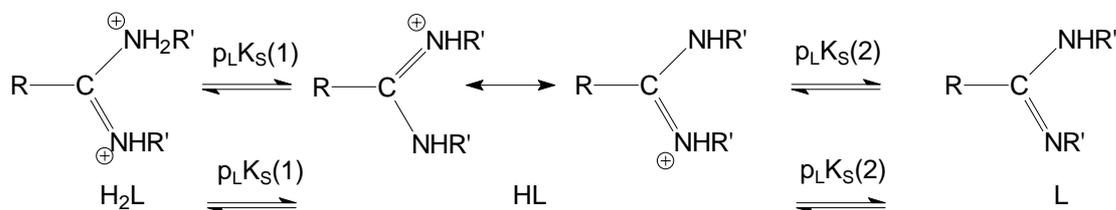


Abb. 3.24 Deprotonierungsreihenfolge der Amidine.

Die Iterationen zeigten jedoch, daß der Wert von $p_{LK_S}(1)$ niedriger als erwartet war und im Bereich zwischen 0,5 und 0,9 pK-Einheiten lag. Da diese Werte teilweise bei jeder Iteration etwas schwankten und somit unsicher sind, wurde in der nachstehenden Tabelle 3.8 bei den $p_{LK_S}(1)$ -Werten nicht der exakt ermittelte Zahlenwert angegeben, sondern nur, daß dieser Wert kleiner als 1 ist.

Zusammenfassung der p_{LK_S} -Werte von A1 bis A6						
Substanz	A1	A2	A3	A4	A5	A6
$pK_S(1)$	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
$\sigma(n-1)$	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
$pK_S(2)$	11,49	11,57	11,68	11,61	11,94	12,71
$\sigma(n-1)$	0,06	0,04	0,05	0,05	0,07	0,96

Tab. 3.8 Zusammenfassender Vergleich der p_{LK_S} -Werte der Amidine **A1** bis **A6**, gemessen in 50% Dioxan

$pK_S(1)$ => Imino-Stickstoff

$pK_S(2)$ => Amino-Stickstoff

n.b. = nicht bestimmbar

Amidin-Base	Name	korrespondierender pK_S -Wert
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{NH} \\ \quad // \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$	R = CH ₃ [185] 2-Methyl-2-hydroxy-propyl- amidin	$pK_S(2) = 11,24$
	R = CH ₂ CH ₃ [185] 2-Methyl-2-hydroxy-butylamidin	$pK_S(2) = 11,49$
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{NH} \\ \quad // \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$	R = H [186] 2-Phenyl-2-hydroxyacetamidin	$pK_S(2) = 10,71$
	R = CH ₃ [186] 2-Phenyl-2-hydroxypropamidin	$pK_S(2) = 10,85$
	R = CH ₂ CH ₃ [186] 2-Phenyl-2-hydroxybutamid in	$pK_S(2) = 10,95$
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$	Guanidin [187]	$pK_S(2) = 13,54$

Tab. 3.9 p_{LK_S} -Werte einiger Amidine aus Critical Stability Constants [188]

In der Literatur findet sich keinerlei Hinweise auf den $p_{LK_S}(1)$ -Wert. Dieses ist nicht weiter verwunderlich, da die in Tabelle 3.9 beschriebenen p_{LK_S} -Werte der Amidine in reinen wässrigen Lösungen bestimmt wurden. In solchen Lösungen liegt der $pK_S(1)$ -Wert so niedrig, daß er nicht bestimmt werden kann.

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \quad // \\ \text{R}_2 \quad \text{NH} \end{array}$			
$\downarrow R_1 \setminus R_2 \rightarrow$	H	CH ₃ (Me)	CH ₃ -CH ₂ (Et)
CH ₃ (Me)		11,24	11,49
C ₆ H ₅ (Ph)	10,71	10,85	10,95

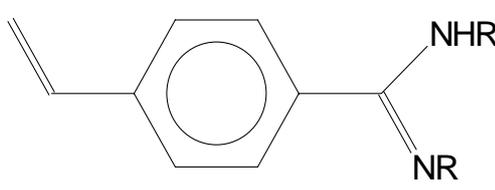
Tab. 3.10 Abhängigkeit der $pK_S(1)$ -Literaturwerte vom Alkylierungsgrad

Die Literaturdaten der Tabelle 3.9 lassen erkennen, daß eine Substitution am der Amidin-Gruppe benachbarten C-Atom einen merklichen Einfluß auf die pK_S -Werte der Amidine ausübt, der aber dennoch einen signifikanten Verlauf mit

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

dem Alkylierungsgrad, d. h., mit der Alkylkettenlänge des Substituenten zeigt. Wird an dieser Stelle ein Aromat eingeführt, wird der Effekt noch deutlicher. Es zeigt sich also, daß eine Abhängigkeit der beobachteten pK_S -Werte vom +M-Effekt der Substituenten im System gibt.

Tabelle 3.8 kann man entnehmen, daß auch die hier untersuchten Amidine **A1** bis **A5** ein analoges Verhalten zeigen. Auch wenn sich die Amidine aus Tabelle 3.9 in ihrer Struktur und ihrem Meßverfahren – Titration in reinwäßriger Lösung – deutlich von den Amidinen **A1** bis **A5** unterscheiden, zeigt sich, ausgehend von **A1** bis **A3**, wiederum ein Lauf der resultierenden p_{LK_S} -Werte mit dem +M-Substituenteneffekt, dem jedoch die Amidine **A4** und **A5** nicht mehr folgen. Die größte Abweichung zeigt das Amidin **A6**, dessen p_{LK_S} -Wert weiterhin steigt, obwohl der stabilisierende mesomere Effekt der aromatischen Gruppe fortgefallen ist. Bei einer Protonierung des Amidins **A6** kann die Ladung nicht mehr so gut über das Molekülgerüst verteilt werden, wie es in den anderen Amidinen der Aromat bzw. besonders das hochkonjugierte System der Styrolgruppe. Insofern ist der Wert des Amidins **A6** überraschend.

				
Amidinbase	A1	A2	A3	A4
R	H	CH ₃ (Me)	CH ₃ -CH ₂ (Et)	CH ₃ -(CH ₂) ₂ (Pr)
$p_{LK_S}(2)$ -Wert	11,49	11,57	11,68	11,61

Tab. 3.11 Abhängigkeit der selbstermittelten $p_{LK_S}(2)$ -Werte vom Alkylierungsgrad

Die Beobachtung, daß die Amidine **A1** bis **A4** eine nur geringe, aber dennoch systematische Differenz zwischen den p_{LK_S} -Werten zeigen, führt zu zweierlei alternativen Überlegungen:

- I. Die p_{LK_S} -Werte der Amidine unterliegen primär dem Einfluß der direkt stickstoffgebundenen Substituenten.
- II. Entscheidend ist eher die Substitution am Kohlenstoffgerüst in direkte Nachbarschaft der funktionelle AmidinGruppe

Es liegt nahe, daß Theorie I nicht allein die ausschlaggebende ist, wahrscheinlich sogar die deutlich weniger relevante ist, da die p_LK_S -Werte von **A1** bis **A4** nur gering voneinander abweichen, aber der des Amidins **A6** schon deutlicher. Während eine Alkyl- und erst recht eine Arylsubstitution in 2-Position einen signifikant erhöhenden Einfluß auf den pK_S -Wert des betrachteten Amidines ausübt (vgl. Tabelle 3.10 Seite 71) und dieses in geringem Maße auch für eine entsprechende Substitution an den funktionellen Stickstoffatomen gilt, scheinen solche Substituenten in 1-Position regelrecht gegenteilig zu wirken (vgl. Tabelle 3.11 Seite 72). In diesem Falle verringert sich der p_LK_S -Wert, je größer der +M-Effekt des Substituenten in 1-Position ist. Dieses zeigt sich vor allem darin, daß die Allylgruppe des Styrols einen deutlichen Effekt auf die p_LK_S -Werte der Amidine ausübt, als eine reine Alkylfunktion. Da dieser Effekt vielleicht auch auf die Titration in einem 1:1 Dioxan-Wasser-Gemisch zurückzuführen ist, werden die Amidine **A2**, **A3** und **A5** in Dioxan-Wasser-Gemischen verschiedener Verhältnisse titriert und die pK_S -Werte in einem Yasuda-Shedlovsky- und einem Tencheva-Diagramm ermittelt.

3.2.3.2 Bestimmung der pK_S -Werte der Amidine **A2, **A3** und **A5****

Da nur von den Amidinen **A2**, **A3** und **A5** ausreichend große Substanzmengen vorhanden waren, wurden diese drei Proben für die pK_S -Wertbestimmung ausgewählt. Schließlich eignen sich diese drei Substanzen auch besonders gut zur Untersuchung des Substituenteneffektes. Die Amidine **A2** und **A3** unterscheiden sich nur um eine CH_2 -Gruppe im Substituenten an den beiden Amidinstickstoffen. Hier kann der Einfluß der direkten Stickstoffsubstitution beobachtet werden, während beim Vergleich zwischen **A3** und **A5** der Unterschied in der Substitution des Aromaten liegt.

Für eine Extrapolation auf wäßrige pK_S -Werte müssen die Amidine in verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen titriert werden. Die unterste Grenze liegt bei 15% Dioxan, da bei geringeren Dioxangehalten die Amidine nicht mehr in Lösung gehen. Als weitere Gemische werden Lösungen mit Dioxangehalten von 25%, 35% und 50% verwendet. Die Ergebnisse der einzelnen Messungen befinden sich im Tabellenanhang unter Kapitel 7.3.2.

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Für eine Extrapolation werden die ermittelten p_LK_S -Werte in einem Yasuda-Shedlovsky-Diagramm gegen den Kehrwert der Dielektrizitätskonstanten und im Tencheva-Diagramm gegen den Gehalt an Dioxan in Gewichtsprozent aufgetragen.

Zusammenfassung der p_LK_S für 15%, 25%, 35% und 50% Dioxangehalt			
Gehalt an Dioxan	<u>A2</u>	<u>A3</u>	<u>A5</u>
15%	12,07 ± 0,07	12,29 ± 0,16	12,41 ± 0,19
25%	12,02 ± 0,14	11,99 ± 0,29	12,24 ± 0,51
35%	11,83 ± 0,01	11,97 ± 0,02	12,21 ± 0,05
50%	11,57 ± 0,04	11,68 ± 0,05	11,94 ± 0,07

Tab. 3.12 Ermittelte p_LK_S -Werte für A2, A3 und A5 in Lösungen mit verschiedenen Dioxangehalten

Die extrapolierten p_LK_S -Werte für reines Wasser wurden mit Hilfe einer linearen Regression ermittelt. Die entsprechenden Werte, die auch in den zugehörigen Abbildungen 3.25 und 3.26 wiederzufinden sind, stehen in den nachfolgenden Tabellen 3.13 und 3.14.

	p_{K_S} -Werte nach Tencheva		
	<u>A2</u>	<u>A3</u>	<u>A5</u>
Achsenabschnitt (= p_LK_S)	12,316	12,526	12,601
Steigung	-0,0143	-0,0165	-0,0126
Korrelationskoeffizient R^2	0,9851	0,9797	0,9522

Tab. 3.13 Funktionswerte der linearen Regression mit den ermittelten p_LK_S -Werte der verschiedenen Amidine aus der Auswertung nach Tencheva

	p_{K_S} -Werte nach Yasuda-Shedlovsky		
	<u>A2</u>	<u>A3</u>	<u>A5</u>
Achsenabschnitt (= p_LK_S)	12,136	12,311	12,442
Steigung	-0,3241	-0,3662	-0,2845
Korrelationskoeffizient R^2	0,9929	0,9416	0,9541

Tab. 3.14 Funktionswerte der linearen Regression mit den ermittelten p_LK_S -Werte der verschiedenen Amidine aus der Auswertung nach Yasuda und Shedlovsky

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Beim Betrachten der Diagramme und Tabellen fällt auf, daß die p_LK_S -Werte mit steigendem Gehalt an organischem Lösungsmittel kontinuierlich sinken. Dieses Phänomen kann damit erklärt werden, daß die Hydrathülle mit zunehmenden Gehalt an organischem Lösungsmittel nicht mehr vollständig ausgebildet werden kann, wodurch wiederum eine Protonenanlagerung oder -abspaltung erleichtert wird.

Die für „reines“ Wasser ermittelten pK_S -Werte der unterschiedlichen Amidine offenbaren teilweise einen deutlich basischeren Charakter als Messungen vergleichbarer Substanzen in Wasser (vgl. Tab. 3.9 Seite 71). Vergleicht man die beiden Auswerteverfahren untereinander, so liefern beide sehr ähnliche Resultate. Die Auswertung nach Yasuda und Shedlovsky führt jedoch zu um etwa 0,2 pK-Einheiten niedrigeren pK_S -Werten als die Ergebnisermittlung nach Tencheva. Dieses ist darauf zurück zu führen, daß die Dielektrizitätskonstante der jeweiligen Gemischlösung nicht direkt für die einzelnen Mischungsverhältnissen ermittelt wurde, sondern über eine polynome Regression der in der Literatur dokumentierten Werte (vgl. Kapitel 2.3.2.1 und 2.3.2.2). Abgesehen von

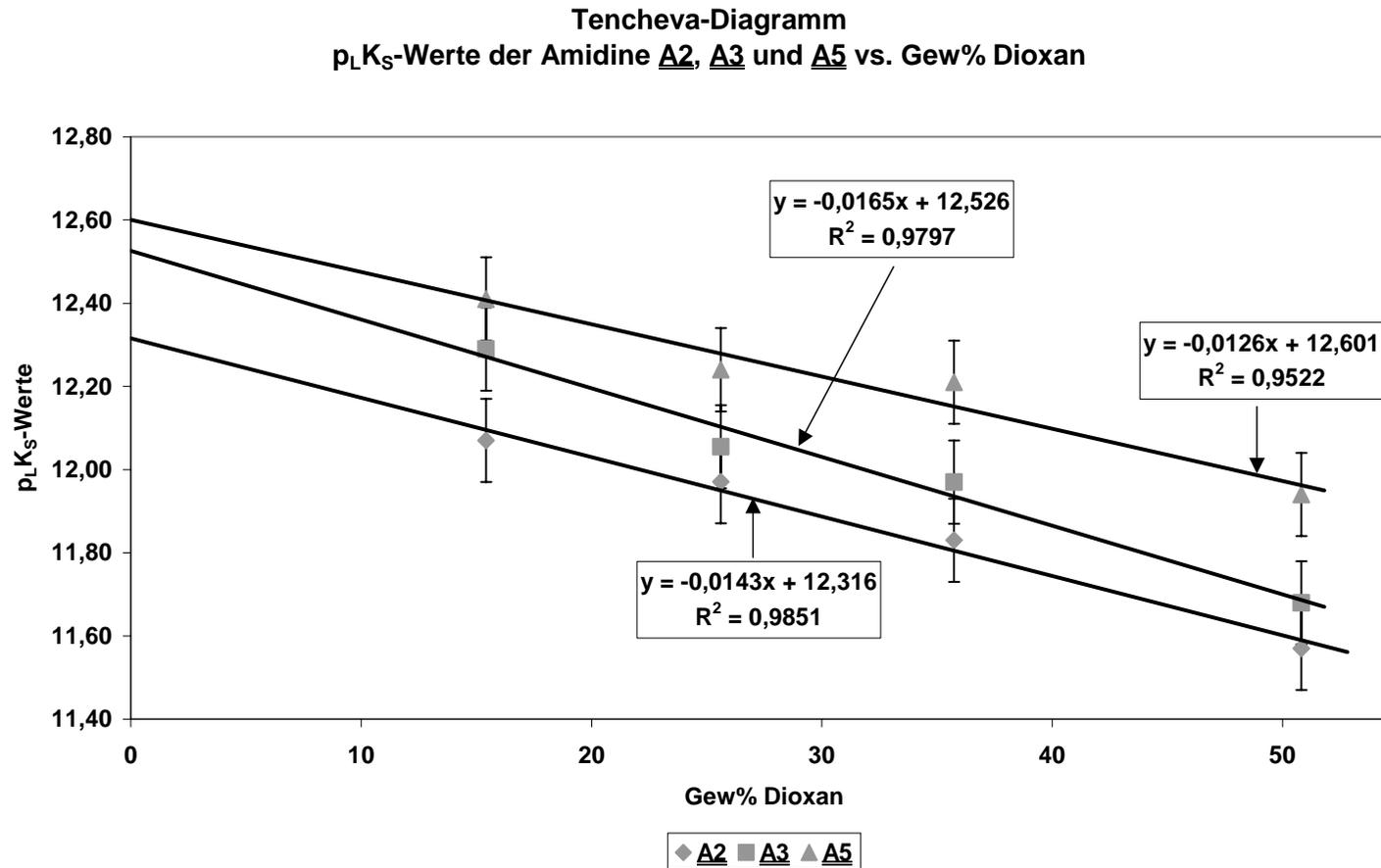


Abb. 3.25 Tencheva-Diagramm der Amidine A2, A3 und A5 mit den entsprechenden Regressionsgeraden und einem Fehlerindikator von konstant 0,1
 $y = p_{L}K_{S}$ -Werte ; $x = \text{Gew\% Dioxan}$

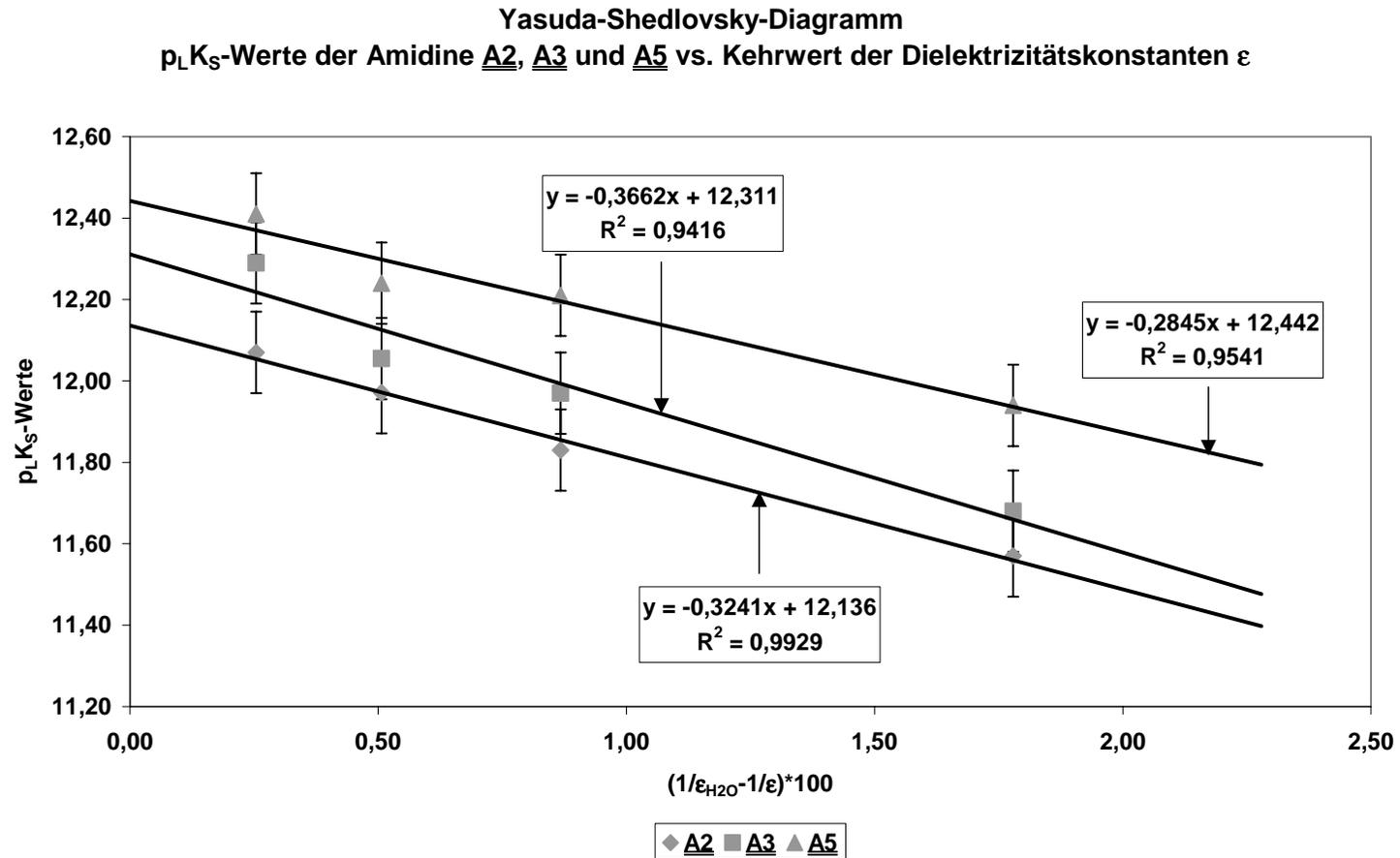


Abb. 3.26 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm der Amidine A2, A3 und A5 mit den entsprechenden Regressionsgeraden und einem Fehlerindikator von konstant 0,1
y = p_LK_S-Werte ; x = Gew% Dioxan

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

dieser geringen Differenz gestatten aber beiden Auswertungen folgende Aussage: Vergleicht man den Substituenteneffekt zwischen A2 und A3, die sich nur um eine CH₂-Gruppe im Substituenten an der Amidino-Gruppe unterscheiden, so bemerkt man nur eine geringe Differenz von 0,2 pK-Einheiten. Dieses wiederum ist ein Hinweis darauf, daß die Auswirkung eingefügter CH₂-Gruppen darin besteht, entsprechend dem beschriebenen mesomeren Effekt mit zunehmender Anzahl die Basizität der Amidine zu erhöhen. Dem steht andererseits entgegen, daß die Differenz im Bereich der Meßungenaugkeit liegt, womit die Signifikanz der Aussage in Frage gestellt ist.

Betrachtet man die pK_S-Werte von A3 und A5, so zeigt sich hier ein zur vorhergehenden Analyse analoges Bild. Auch in diesem Fall kann nicht mit absoluter Sicherheit gesagt werden, ob die Differenz in den pK_S-Werten aufgrund von Substituenteneffekten oder Meßungenaugkeiten auftritt. Beim Vergleich von A3 mit A5 fällt allerdings auf, daß der Aromat offenbar einen geringeren Einfluß auf die pK_S-Werte ausübt, als die direkt stickstoffgebundenen Alkylsubstituenten.

3.2.4 p_LK_S-Werte des Amidins A7

3.2.4.1 Bestimmung der p_LK_S-Werte bei 50% Dioxan

Zur Bestimmung der p_LK_S-Werte von A7 kam nachfolgende Titrationsvorschrift zur Anwendung. Die Vorgehensweise bei der Iteration mit ITERAX hingegen ist entsprechend im Kapitel 2.4.7 der theoretischen Grundlagen beschrieben.

Das Amidin A7, das als freie Base vorlag, wurde mit Hilfe der Methode der Hin- und Rücktitration untersucht. Dazu wurde eine Einwaage von ca. 40mg (ca. 0,142mmol) von A7 in 30,00ml quarzdestilliertem Wasser, 7,50ml 1,0m Natriumchloridionenpufferlösung und 37,50ml Dioxan gelöst. Schließlich werden noch, um eine vollständige Protonierung zu erreichen, 6ml 0,2m Salzsäure hinzugegeben. Danach wird zunächst mit 9ml 0,2m Natronlauge „hin“- und anschließend mit der gleichen Menge 0,2m Salzsäure „zurück“-titriert.

Auch in diesem Falle müssen zur Wahl geeigneter Startwerte für die Iteration zuvor einige Überlegungen angestellt werden. Das Molekül des Amidins A7 besitzt insgesamt sechs Stickstoffatome, drei Amino-Stickstoffe und drei Imino-Stickstoffe. Da das Molekül symmetrisch (Symmetriegruppe D_{3h}) gebaut ist,

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

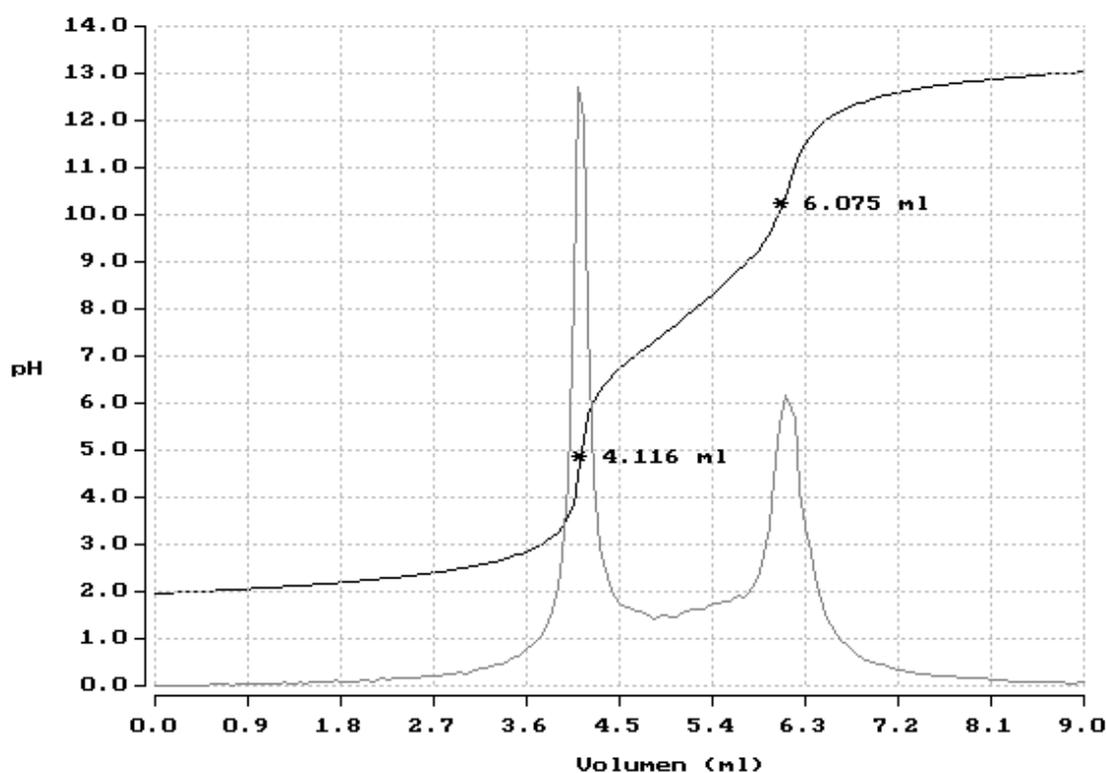
liegen auch die p_{LK_S} -Werte der jeweils gleichartig gebundenen Stickstoffatome nahe beieinander. Vergleicht man allgemein die p_{LK_S} -Werte der offenkettigen mit denen ringförmiger Amidine, so stellt man fest, daß letztere deutlich saurer reagieren [177, 178]. Dabei zeigen Imidazoline wiederum einen deutlich saureren Charakter als analoge größere Ringsysteme [177]. Dieses ist in soweit nicht verwunderlich, da das strukturverwandte Pyrrol einen noch saureren p_{LK_S} -Wert besitzt. Aufgrund dieser Tatsache werden entsprechend niedrigere Startwerte als für die Iteration offenkettigen Amidine **A1** bis **A6** ausgewählt. Weiterhin ist in diesem Falle zu beachten, daß hier, analog zu den acyclischen Amidinen **A1** bis **A6**, ein weiterer, niedriger p_{LK_S} -Wert auftritt, so daß insgesamt ein sechsbasiger Fall resultiert. Schon der erste Iterationsversuch zeigte jedoch, daß in die drei niedrigen p_{LK_S} -Werte der Iminostickstoffe deutlich unter 1 lagen und somit systembedingt nicht iteriert werden konnten. Damit reduzierte sich der sechsbasige Fall quasi auf einen dreibasigen. Durch eine erneute Iteration mit nur den drei höheren p_{LK_S} -Werten wurden dieselben Ergebnisse erhalten, wie bei Berücksichtigung aller 6 p_{LK_S} -Werte. Daraus folgt weiterhin, daß die p_{LK_S} -Werte der Amino-Stickstoffe von denen der Imino-Stickstoffe unbeeinflusst bleiben und somit von diesen unabhängig betrachtet werden können, wodurch nun endgültig der sechs- in einen dreibasigen Fall übergeht.

p _{LK_S} -Wertbestimmungen von A7 in 50% Dioxan						
Messung	1	2	3	4	Mittelwert	σ_{n-1}
Einwaage [mmol]	0,165	0,165	0,130	0,130		
log $L\beta(1)$	9,38	9,24	9,26	9,35	9,31	0,068
log $L\beta(2)$	17,35	17,12	17,10	17,13	17,18	0,119
log $L\beta(3)$	24,24	23,97	23,85	23,84	23,97	0,186
p _{LK_S} (1)	6,89	6,84	6,75	6,72	6,80	0,080
p _{LK_S} (2)	7,97	7,88	7,85	7,78	7,87	0,082
p _{LK_S} (3)	9,38	9,24	9,26	9,35	9,31	0,068
RMS-Wert	0,2570	0,1740	0,4685	0,4594		

Tab. 3.15 Einzelergebnisse der p_{LK_S} -Wertbestimmungen von **A7** in 50% Dioxan

Es zeigt sich, daß die Annahme, daß die p_{LK_S} -Werte aller jeweils gleichartig gebundenen Stickstoffatome dicht beieinander liegen, richtig war. Des weiteren

kann man erkennen, daß die Differenz der p_{LK_S} -Werte 1 und 2 geringer ausfällt als zwischen den p_{LK_S} -Werte 2 und 3. Dieses ist wiederum ursächlich auf den mesomeren Effekt zurückzuführen, der dafür sorgt, daß die entstehenden Ladungen durch Bindungsverlagerung gleichmäßiger verteilt werden können. Dieser ist bei der ersten Protonierungs-/Deprotonierungsstelle noch am größten, erkennbar am niedrigen $p_{LK_S}(1)$ -Wert. Mit jeder weiteren Protonierungs-/Deprotonierungsstufe kann die weiter hinzukommende Ladung deutlich schlechter über das Bindungssystem verteilt werden, so daß der p_{LK_S} -Wert steigt.



Tab. 3.16 Titrationdiagramm der Messung 3 des Amidines A7
(Hardcopy aus dem Programm MINI_T [4, 5])

Das Molenbruchverteilungsdiagramm in Abbildung 3.27 zeigt die Verteilung der einzelnen Spezies, wobei in diesem speziellen Fall folgende Nomenklatur verwendet wird: H_3L^{3-} , die erste Spezies im Molenbruchdiagramm, ist das dreifach, H_2L^{4-} das zweifach, HL^{5-} das einfach protonierte und L^{6-} das vollständig deprotonierte Amidin. Die höher protonierten Spezies H_6L bis H_4L^{2-} treten nicht auf.

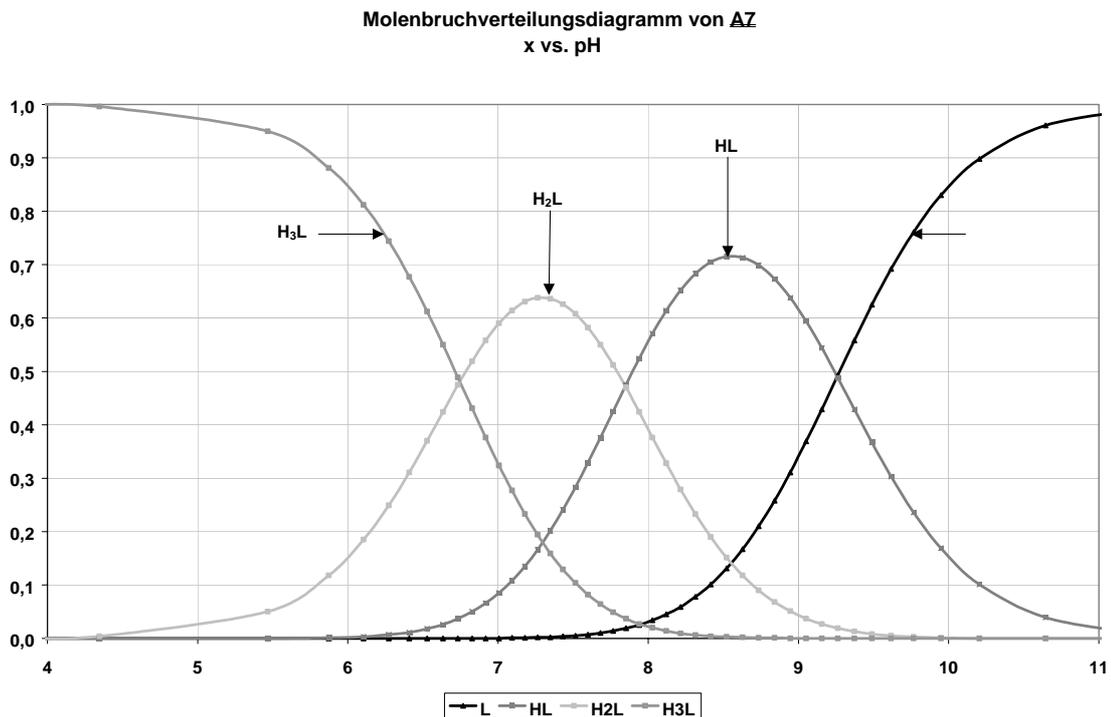


Abb. 3.27 Ausschnitt aus dem Molenbruchverteilungsdiagramm von A7

Der Schnittpunkt der Funktion der H_3L^{3-} -Spezies mit der Funktion der H_2L^{4-} -Spezies gibt den $p_{\text{LK}_S(1)}$ -Wert an, ebenso wie die weiteren Schnittpunkte die jeweiligen höheren p_{LK_S} -Werte angeben. Da die p_{LK_S} -Werte um mehr als 3 pH-Einheiten differieren, liegt der Schluß nahe, hier mikroskopische Dissoziationskonstanten zu bestimmen. Dieses jedoch verhindert die Symmetrie des Moleküls, da alle Amidino-Funktionen gleichartig reagieren und somit nicht bestimmt werden kann, welche Gruppe zum betrachteten Zeitpunkt gerade protoniert oder deprotoniert wird. Zwar kann man im UV-Vis-Spektrum (Abb. 3.28) erkennen, daß sich die Absorption und damit die Extinktion im Wellenlängenbereich von $\lambda = 240\text{nm}$ bis $\lambda = 340\text{nm}$ mit dem Titrationsgrad ändert, jedoch kann in den Wellenlängenscans in diesem Bereich keine unbeeinflusste Bande separiert werden, die für eine Bestimmung der mikroskopischen Dissoziationskonstanten zwingend notwendig ist.

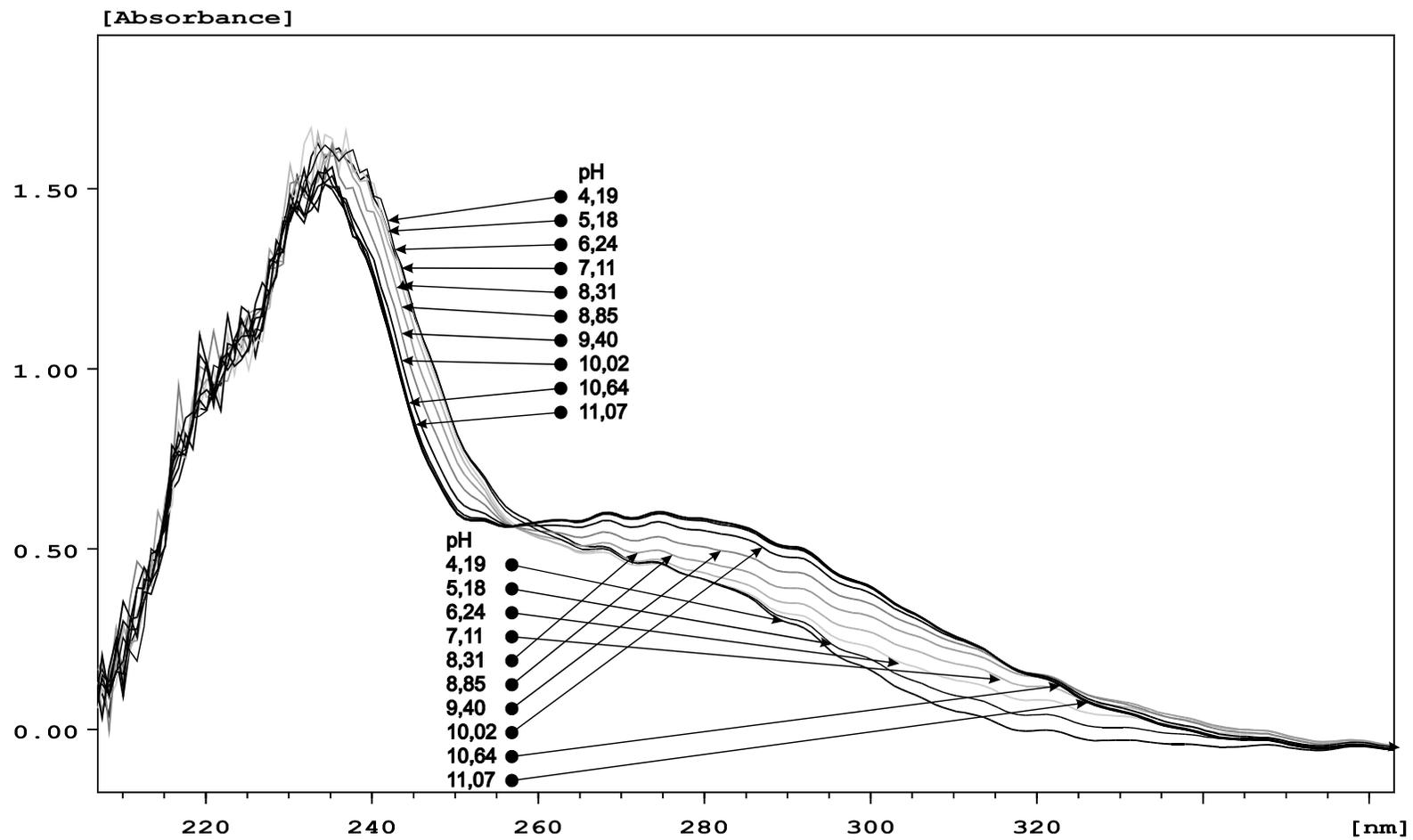


Abb. 3.28 Photo_T-Overlay-Diagramm von A7
Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich: $\lambda = 210\text{nm}$ bis $\lambda = 360\text{nm}$)

3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 3.2

Vergleicht man die in 50% Dioxan gemessenen p_{LK_S} -Werte der Amidine **A1** bis **A6** mit **A7**, so entdeckt man, daß die cyclischen Amidine um mehr als 4 pK-Einheiten niedriger liegen als die acyclischen Amidine **A1** bis **A6**. Diese deutliche Absenkung der p_{LK_S} -Werte kann nicht alleine nur in der mesomeren Veränderung der Elektronendichteverteilung des aromatischen Systems begründet sein, da die Amidino-Gruppen in allen Fällen direkt an den Aromaten gebunden sind. Die Hauptursache liegt bei diesem Vergleich vielmehr in der Position der Substituenten, die natürlich mit dem Mesomerieverhalten wiederum in einem engen Zusammenhang steht. Bei den Amidinen **A1** bis **A5** sind die Substituenten in para-Position gebunden, während sie bei **A7** in meta-Position zueinander stehen. Schon Piskov, Kasperovich und Yakovleva [177] beschrieben Phenylamidine, die in 2-, 3- und 4-Position mit einer Methylgruppe bzw. einem Chloratom substituiert waren. Schon in diesen Fällen zeigten die p_{LK_S} -Werte, die in 50% Ethanol gemessen wurden, folgende Tendenz: Der höchste p_{LK_S} -Wert innerhalb der homologen Reihe wurde gefunden, wenn der Substituent in ortho- bzw. 2-Position gebunden war, gefolgt von einer Substitution in para- bzw. 4-Position. Der niedrigste p_{LK_S} -Wert wurde für die in meta- bzw. 3-Position substituierte Verbindung gefunden. Die Differenz zwischen dem höchsten und niedrigsten p_{LK_S} -Wert betrug jedoch nur 0,3 pK-Einheiten innerhalb der homologen Reihe, dagegen etwa 1 pK-Einheit zwischen dem Chloratom und der Methylgruppe als Substituenten. Daß die p_{LK_S} -Werte normalerweise innerhalb dieses Intervalles liegen, bestätigen auch Rogana *et al.* [179], die Amidine mit verschiedenen para-Substituenten vermaßen. Bei Piskov *et al.* [177] lag der p_{LK_S} -Wert des 3-Chlorphenylamidins, dessen Elektronegativität des Chlorsubstituenten der einer Amidino-Gruppe vergleichbar ist, bei 8,86. Dieser Wert liegt geringfügig niedriger als der von uns ermittelte $p_{LK_S(3)}$ -Wert des Amidins **A7**. Es ist aber zu beachten, daß eine Amidino-Gruppe deutlich voluminöser als ein Chloratom ist, wodurch der p_{LK_S} -Wert weiter gesenkt werden kann. Aus all diesen Überlegungen kann nur der Schluß gezogen werden, daß bei **A7** der mesomere Effekt eine deutlich größere Rolle spielt als bei den acyclischen Amidinen **A1** bis **A5**.

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Eine weitere ebenfalls interessante Tatsache ist das Ergebnis des Yasuda-Shedlovsky- und des Tencheva-Diagrammes, daß die Basizität der Amidine mit sinkender Konzentration an Dioxan deutlich ansteigt. Die wasserbezogenen pK_S -Werte, die für die Amidine **A2**, **A3** und **A5** extrapoliert wurden, liegen deutlich über den p_{LK_S} -Werten in 50% Dioxan. Dieses kann damit erklärt werden, daß die Hydrathülle die Amidinmoleküle umgibt, sich durch den geringeren Gehalt an Wasser nicht mehr vollständig ausbilden kann, wodurch ein Protonenaustausch erleichtert wird. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß vielmehr das Dioxan selbst und nicht der verringerte Gehalt an Wasser die Ursache der erniedrigten Basizität ist. Da die Amidine nicht in reinem Wasser löslich sind, kann es sein, daß sich statt einer Hydrathülle eine Solvathülle aus Dioxanmolekülen ausbildet. Diese wäre, da das Dioxanmolekül wesentlich größer ist als ein einzelnes Wassermolekül, zwar voluminöser, aber für Wassermoleküle und Protonen deutlich leichter zu durchwandern. Da selbst das olefinische Amidin **A6** einen ähnlichen p_{LK_S} -Wert wie die aromatischen Amidine **A1** bis **A5** zeigt, scheint eher die letztere Überlegung betreffend die Dioxan-Solvathülle die bestimmende zu sein als die erstere Vermutung einer Erniedrigung der Basizität mit steigendem Dioxangehalt.

Vergleicht man die nach Tencheva ermittelten pK_S -Werte der Amidine **A2**, **A3** und **A5** mit denen, die nach Yasuda-Shedlovsky bestimmt wurden, so stellt man eine geringe Differenz von 0,2 pK-Einheiten fest, um die die Werte nach Yasuda-Shedlovsky kleiner sind als die Werte nach Tencheva. Dieses Phänomen hierfür liegt in dem Verfahren von Yasuda und Shedlovsky begründet. Durch die Kehrwertbildung der Dielektrizitätskonstanten entstehen sehr kleine Zahlen, die somit mit hohen Rundungsfehlern behaftet sind. Des weiteren wird in unserem Falle auch noch eine Differenz gebildet, was den Fehler minimal, aber hier spürbar macht und somit eine etwas größere Differenz der pK_S -Werte verursacht, als theoretisch zu erwarten.

3.3 Chinin und Chinidin

3.3.1 Allgemeines

(-)-Chinin **C1** und (+)-Chinidin **C2** zählen zu den wichtigsten Vertretern der aus der Rinde des „Chinabaumes“ *Cinchona pubescens* mit seinen Unterarten *Cinchona calisaya*, *Cinchona ledgeriana* und *Cinchona succirubra* gewinnbaren Alkaloiden. Der Baum, der ursprünglich aus Südamerika stammte, wird heute hauptsächlich in Südostasien (Indien, Sri Lanka, Indonesien, Vietnam) und im zentralafrikanischen Kongobecken angebaut. Der Namen ist auf die Vizekönigin von Peru, Gräfin von Cinchon, zurückzuführen, die 1668 mit Chinarindenextrakt vom Wechselfieber (Malaria) geheilt wurde [189].

Die beiden schon seit langem bekannten Alkaloide unterscheiden sich in ihrer Struktur nur an den chiralen Zentren C8 und C9 (Abb. 3.29). Im Chinin **C1** besitzt das C-Atom 8 eine S- und das C-Atom 9 eine R-Konfiguration, während es sich beim Chinidin **C2** genau umgekehrt verhält.

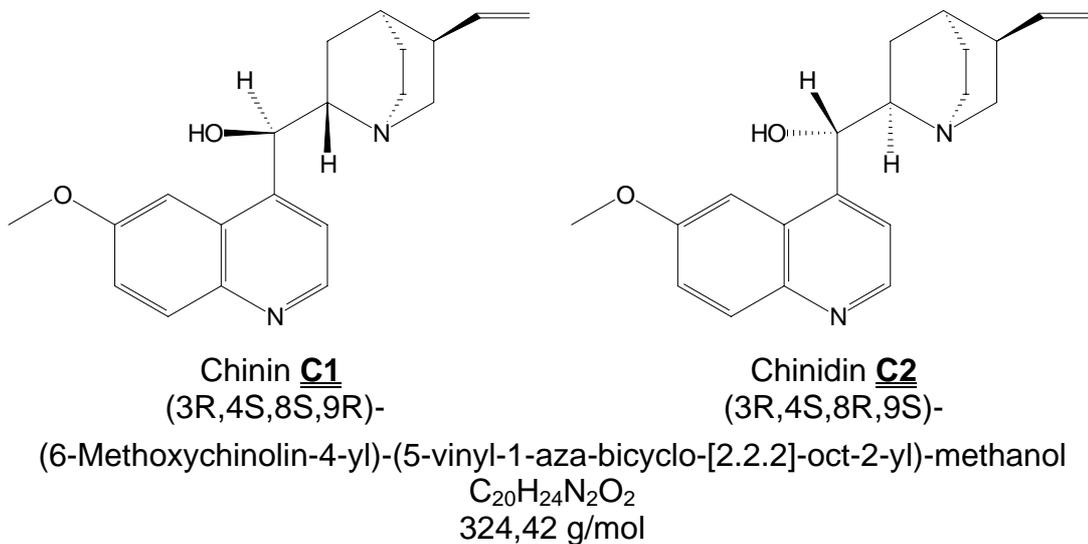


Abb. 3.29 Konfiguration von Chinin **C1** und Chinidin **C2**

Chinin **C1** und Chinidin **C2** sind, im Gegensatz zu einigen anderen Alkaloiden, Endprodukte des Metabolismus und konzentrieren sich deshalb in den äußeren Schichten der Rinde [190]. 1820 wurde Chinin erstmals von Pelletier und Caventou [191] isoliert, und schon 1862 meinte Perkin [192] einen Weg zur Total-synthese von Chinin **C1** gefunden zu haben. Rabe [193], dem eine erste Konstitutionsaufklärung gelang, fand heraus, daß Chinin **C1** aus zwei verschie-

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

denen Ringsystemen besteht, dem Chinolin- und dem Chinuclidinringsystem, die über eine Methingruppe miteinander verbunden sind. Erst 1944 gelang Prelog und Zalan [194], die Bestimmung der genauen Konfiguration an den chiralen Zentren, die durch die Totalsynthese von Woodward und Doering [195] 1945 bewiesen werden konnte.

Die Aufklärung des Biosyntheseweges gelang 1969 Leete [190, 196, 197]. Er konnte eindeutig zeigen, daß der Chinolinring aus Tryptophan gebildet wird. Bei der Synthese des Chinuclidinringes ging er zunächst vom Tryptamin und Geraniol aus. Battersby *et al.* [198 - 210] konnten jedoch schon kurze Zeit später zeigen, daß der Chinuclidinring nicht nur aus Geraniol, sondern auch aus verschiedenen anderen Substanzen, wie beispielsweise Vincosid [207, 208], Secologanin [205, 206] und Loganin [200 - 204], gebildet werden kann.

Sowohl Chinin C1 als auch Chinidin C2 werden als Arzneimittel eingesetzt. Chinin C1 ist ein starkes Protoplasmagift, das schon in sehr geringer Konzentration auf nahezu alle Einzeller wirkt. Ein besonderes Einsatzgebiet von Chinin C1 liegt in der Malariaprophylaxe und -behandlung [211]. Weiterhin wird das Chinin C1, da es auch das Temperaturzentrum im Gehirn beeinflusst, als fiebersenkendes Mittel eingesetzt und als wehenanregendes Mittel bei der Geburt. Im Gegensatz dazu werden Chinidin C2 selbst und Chinidin-Derivate hauptsächlich als Caridakum bei Herzrhythmusstörungen verabreicht [212].

Neben der therapeutischen Anwendung wird das Chinin C1 in Form des Hydrochlorids vorwiegend als Bitterstoff in alkoholischen (Magenbitter etc.) und alkoholfreien (Tonic water etc.) Getränken verwendet.

3.3.1.1 Meß- und Iterationsmethode

Chinin C1 und Chinidin C2 sind, da sie in reinem Wasser nur sehr wenig löslich sind, ideale Modellsubstanzen für eine Bestimmung in Lösungsmittel-Wassergemischen. Die untere Gehaltsgrenze zur vollständigen Lösung von analytisch interessanten Konzentrationen in Dioxan-Wasser betrug für beide Substanzen 30Vol% Dioxan.

Chinin C1 und Chinidin C2 enthalten neben den beiden deprotonierbaren, basischen Stickstoffzentren auch noch eine Hydroxylgruppe, die aber nur von sehr starken Basen deprotoniert werden kann. Damit reduziert sich das zu untersu-

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

chende System auf einen zweibasigen Fall. In dieser Arbeit wird die Deprotonierung des Chinoliniumrings dem $p_{LK_S}(1)$ -Wert und die Deprotonierung des Cinuclidiniumringes dem $p_{LK_S}(2)$ -Wert zugeordnet. Die nachfolgende Abbildung 3.30 zeigt die einzelnen Dissoziationsschritte und die verwendete Nomenklatur.

Die Titration von Chinin **C1** und Chinidin **C2** erfolgt auf computerkontrolliertem Wege, wie in Kapitel 2.4.6 beschrieben. Da zu Beginn der Meßserie nur geringe Probenmenge zur Verfügung stand, wurde zunächst wiederum mit der Methode der Hin- und Rücktitration gearbeitet. Später wurde nur noch vom Säuren ins Basische titriert. Grundsätzlich sind aber die Parameter für beide Verfahrensweisen gleich.

Für eine Hintitration, also einer Titration vom Säuren ins Basische, wurden etwa 100mg, entsprechend ca. 0,3mmol Probensubstanz in die Vorlage eingewogen. Anschließend wurden im entsprechenden Verhältnis quartzdestilliertes Wasser, 1,0m Natriumchloridlösung als Ionenpuffer und Dioxan zugegeben. Um eine vollständige Protonierung zu erreichen, wurden noch 5ml 0,2m Salzsäure im entsprechenden Dioxan-Wasser-Mischungsverhältnis hinzugegeben und nach vollständiger Lösung der Probensubstanz mit 10ml 0,2m Natronlauge im entsprechenden Dioxan-Wasser-Gemisch in 200 Teilschritten titriert. Für die Rücktitration wird analog verfahren, nun allerdings mit Salzsäure als Titrator.

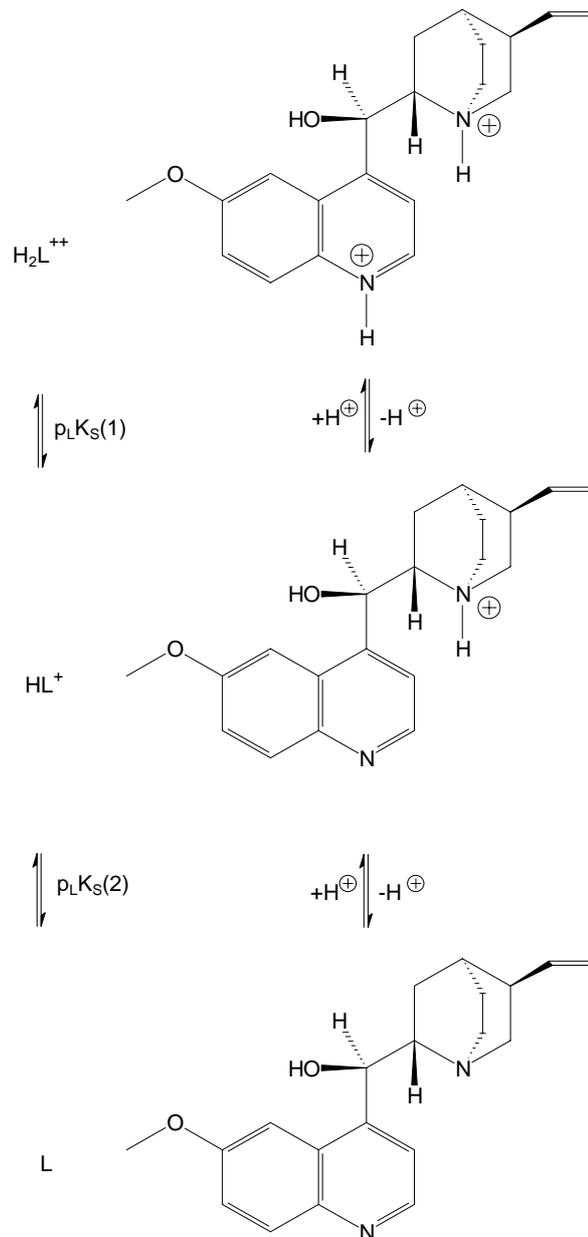


Abb. 3.30 Dissoziationsschema am Beispiel von Chinin **C1**

Die Iteration der einzelnen Ergebnisse wird übereinstimmend nach dem in Kapitel 2.4.7 beschriebenen Iterationsverfahren durchgeführt.

3.3.2 Ergebnisse

3.3.2.1 Ergebnisse der Extrapolation

Bevor die Hochrechnung auf die rein wässrigen pK_S -Werte erfolgt, werden hier zunächst noch einmal alle gemittelten p_LK_S -Werte für das jeweilige Dioxan-

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Wasser-Gemisch und für jede Probensubstanz dargestellt. Die Einzelergebnisse sind im Tabellenanhang Kapitel 7.4 explizit aufgelistet.

	Chinin C1 Gehalt an Dioxan in Vol%			
	30%	35%	40%	50%
$\log_{L}\beta(1)$	$8,319 \pm 0,045$	$8,316 \pm 0,007$	$8,267 \pm 0,057$	$8,226 \pm 0,042$
$\log_{L}\beta(2)$	$11,874 \pm 0,080$	$11,804 \pm 0,029$	$11,632 \pm 0,151$	$11,524 \pm 0,102$
$p_{LK_S}(1)$	$3,555 \pm 0,061$	$3,487 \pm 0,032$	$3,365 \pm 0,101$	$3,298 \pm 0,079$
$p_{LK_S}(2)$	$8,319 \pm 0,045$	$8,316 \pm 0,007$	$8,267 \pm 0,057$	$8,226 \pm 0,042$

Tab. 3.17 gemittelte p_{LK_S} - und $\log_{L}\beta$ - Werte von Chinin **C1** in verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen

	Chinidin C2 Gehalt an Dioxan in Vol%			
	30%	35%	40%	50%
$\log_{L}\beta(1)$	$8,381 \pm 0,031$	$8,381 \pm 0,028$	$8,364 \pm 0,016$	$8,320 \pm 0,037$
$\log_{L}\beta(2)$	$11,905 \pm 0,158$	$11,926 \pm 0,080$	$11,743 \pm 0,069$	$11,574 \pm 0,087$
$p_{LK_S}(1)$	$3,526 \pm 0,151$	$3,545 \pm 0,060$	$3,379 \pm 0,070$	$3,254 \pm 0,057$
$p_{LK_S}(2)$	$8,381 \pm 0,031$	$8,381 \pm 0,028$	$8,364 \pm 0,016$	$8,320 \pm 0,037$

Tab. 3.18 gemittelte p_{LK_S} - und $\log_{L}\beta$ - Werte von Chinidin **C2** in verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen

Mit den in Tabelle 3.17 und 3.18 aufgelisteten mittleren p_{LK_S} -Werten erfolgt nun die verfahrensspezifische Extrapolation auf die rein wässrigen pK_S -Werte der jeweiligen Probensubstanz.

3.3.2.2 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm

Für das Yasuda-Shedlovsky-Diagramm werden nun die p_{LK_S} -Werte gegen den Kehrwert der Dielektrizitätskonstanten ϵ aufgetragen. Aus dem Ordinatenabschnitt der Regressionsgeraden ergibt sich der gesuchte pK_S -Wert.

Die mit MS EXCELTM durchgeführte Regression ergibt folgende Werte:

Auswertung nach Yasuda-Shedlovsky für Chinin <u>C1</u>			
	Steigung	Ordinatenabschnitt	Korrelationskoeffizient R^2
pK _S (1)	-0,2242	3,6744	0,8683
pK _S (2)	-0,0888	8,3801	0,9315

Tab. 3.19 Darstellung der Werte der Regressionsgraden für die Auswertung nach Yasuda-Shedlovsky für Chinin C1

Auswertung nach Yasuda-Shedlovsky für Chinidin <u>C2</u>			
	Steigung	Ordinatenabschnitt	Korrelationskoeffizient R^2
pK _S (1)	-0,2680	3,7223	0,9007
pK _S (2)	-0,0581	8,4254	0,9624

Tab. 3.20 Darstellung der Werte der Regressionsgraden für die Auswertung nach Yasuda-Shedlovsky für Chinidin C2

In beiden Fällen ergeben die Werte in guter Näherung eine lineare Funktion. Weiterhin zeigt sich, daß die pK_S-Werte, die sich aus den Ordinatenabschnitten ergeben; für Chinin C1 und Chinidin C2 jeweils nur geringfügig voneinander abweichen. Dieses ist auch ganz natürlich, da die Konfiguration sich nur in wenigen, zudem noch etwas von den eigentlichen Protonierungszentren entfernten Punkten unterscheidet. Die Differenz zwischen den pK_S(1)-Werten von Chinin C1 und Chinidin C2 liegt bei 0,048 pK-Einheiten und für die pK_S(2)-Werte der beiden Substanzen bei 0,045 pK-Einheiten. Diese sehr geringen Differenzen entsprechen, wie schon erwähnt, den geringen Unterschieden in der Konfiguration. Da die Differenzwerte aber im Bereich des Fehlers, also im Bereich der Standardabweichungen der einzelnen p_LK_S-Werte liegen, kann hier keine direkte Aussage in bezug auf konfigurationsbezogene pK_S-Werte getroffen werden.

3.3.2.3 Tencheva-Diagramm

Die Auswertung nach Tencheva erfolgt, indem die p_LK_S-Werte gegen den Gehalt an Dioxan in Gewichtsprozent aufgetragen werden. Durch diese Werten wird eine Regressionsgerade gelegt, die, wenn die Korrelation ausreichend gut ist, auf die Ordinate projiziert wird. Dieser Ordinatenwert ergibt dann den gesuchten pK_S-Wert.

Auswertung nach Tencheva für Chinin C1			
	Steigung	Ordinatenabschnitt	Korrelationskoeffizient R ²
pK _S (1)	-0,0131	3,9425	0,9320
pK _S (2)	-0,005	8,4798	0,9373

Tab. 3.21 Darstellung der Werte der Regressionsgraden für die Auswertung nach Tencheva für Chinin **C1**

Auswertung nach Tencheva für Chinidin C2			
	Steigung	Ordinatenabschnitt	Korrelationskoeffizient R ²
pK _S (1)	-0,0150	4,0202	0,8973
pK _S (2)	-0,0032	8,4864	0,9079

Tab. 3.22 Darstellung der Werte der Regressionsgraden für die Auswertung nach Tencheva für Chinidin **C2**

Aus den Tabellen 3.19 und 3.20 geht hervor, daß die Regressionsgeraden mit guter Korrelation einen linearen Verlauf zeigen. Auch hier unterscheiden sich die pK_S-Werte von Chinin **C1** und Chinidin **C2** nur geringfügig, die Differenz zwischen den einzelnen pK_S-Werten von Chinin **C1** und Chinidin **C2** beträgt 0,078 bzw. 0,007 pK-Einheiten. Die Differenz zwischen den pK_S(2)-Werten ist nahezu null, so daß man hier absolut keinerlei Entscheidung bezüglich konfigurationsbezogener pK_S-Werte treffen kann. Anders stellt sich die Differenz bezüglich der pK_S(1)-Werte dar, die schon eher eine Aussage über die Konfigurationsabhängigkeit der pK_S-Werte erlaubt. Es ist aber zu bedenken, daß nur, wenn die Protonierungsstelle einem Chiralitätszentrum benachbart bzw. direkt an ein chirales Zentrum gebunden ist, ein einzelner pK_S-Wert einer Substanz mit mehreren Protonierungszentren von der Konfiguration beeinflusst werden kann. Betrachtet man die Moleküle des Chinins **C1** bzw. des Chinidins **C2** (vgl. Abb. 3.29), so erkennt man, daß das erste Deprotonierungszentrum, der Chinolinstickstoff, deutlich weiter von einem der beiden chiralen Zentren entfernt liegt als das zweite Deprotonierungszentrum am Chinuclidinstickstoff. Wir finden es erstaunlich, daß der pK_S-Wert (Acidität) des Chinoliniumkations stärker als die des Chinuclidiniumkations auf die Stereochemie reagiert.

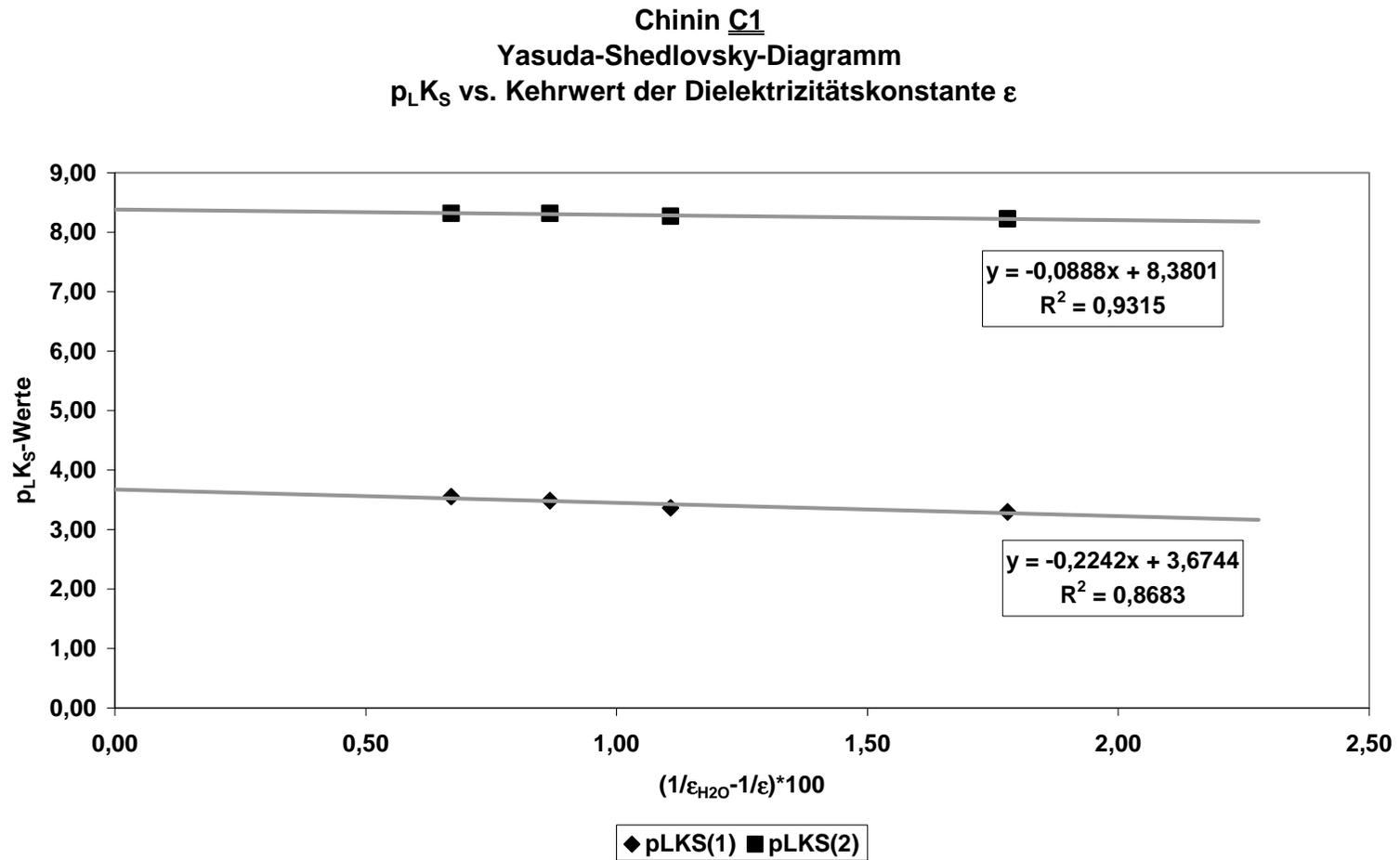


Abb. 3.31 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm mit beiden p_LK_S-Werten von Chinin C1
y = p_LK_S-Werte ; x = Kehrwert der Dielektrizitätskonstanten

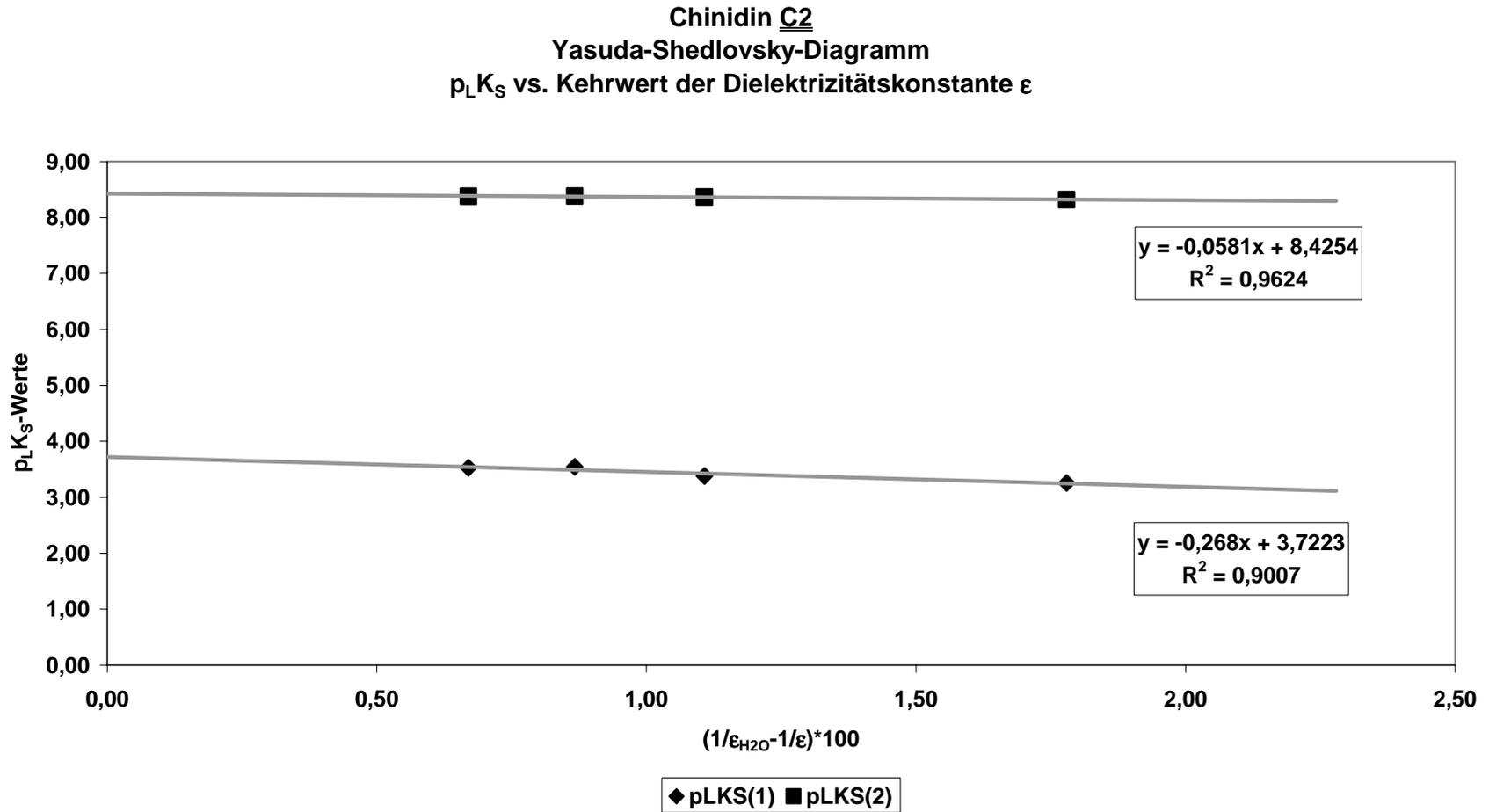


Abb. 3.32 Yasuda-Shedlovsky-Diagramm mit beiden p_LK_S-Werten von Chinidin C2
y = p_LK_S-Werte; x = Kehrwert der Dielektrizitätskonstanten

3.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 3.3

Die nach den beiden verschiedenen Verfahren von Yasuda-Shedlovsky bzw. Tencheva ermittelten pK_S -Werte unterscheiden sich nur unwesentlich. Das Yasuda-Shedlovsky-Verfahren findet stets niedriger Werte als die Methode nach Tencheva. Die Ursache dafür wurde schon im Kapitel 3.2.3.2 bei den Amidinen ausführlich diskutiert.

Chinin C1		
Auswerteverfahren	$pK_S(1)$	$pK_S(2)$
Yasuda-Shedlovsky	3,6744	8,3801
Tencheva	3,9425	8,4798
Differenz [$pK_S(1) - pK_S(2)$]	-0,2681	-0,0997

Tab. 3.23 Zusammenfassung der mit verschiedenen Verfahren ermittelten pK_S -Werte für Chinin **C1**

Chinidin C2		
Auswerteverfahren	$pK_S(1)$	$pK_S(2)$
Yasuda-Shedlovsky	3,7223	8,4254
Tencheva	4,0202	8,4864
Differenz [$pK_S(1) - pK_S(2)$]	-0,2979	-0,0061

Tab. 3.24 Zusammenfassung der mit verschiedenen Verfahren ermittelten pK_S -Werte für Chinidin **C2**

1943 untersuchten Rabe und Schuler [213] an Chinaalkaloiden, ob sich konfigurationsabhängige pK_S -Werte finden ließen. Sie stellten fest, daß bei an Kohlenstoff 9 stereoisomeren Chinaalkaloiden immer diejenigen der natürlichen Reihe weniger basisch, als die entsprechenden 9-Epimere reagieren. Die Konfiguration an den Kohlenstoffen 8 und 9 hat also einen entsprechenden Einfluß auf die Basizität. Prelog und Häfliger [214] konnten dann zeigen, daß sich die p_LK_S -Werte von Chinin **C1** und Chinidin **C2** geringfügig, aber doch signifikant unterscheiden, wobei sie aber mit 80-prozentiger Methylcellosolve (Essigsäure-2-methoxyethylester) [215] ein eher differenzierendes Lösungsmittel verwendeten.

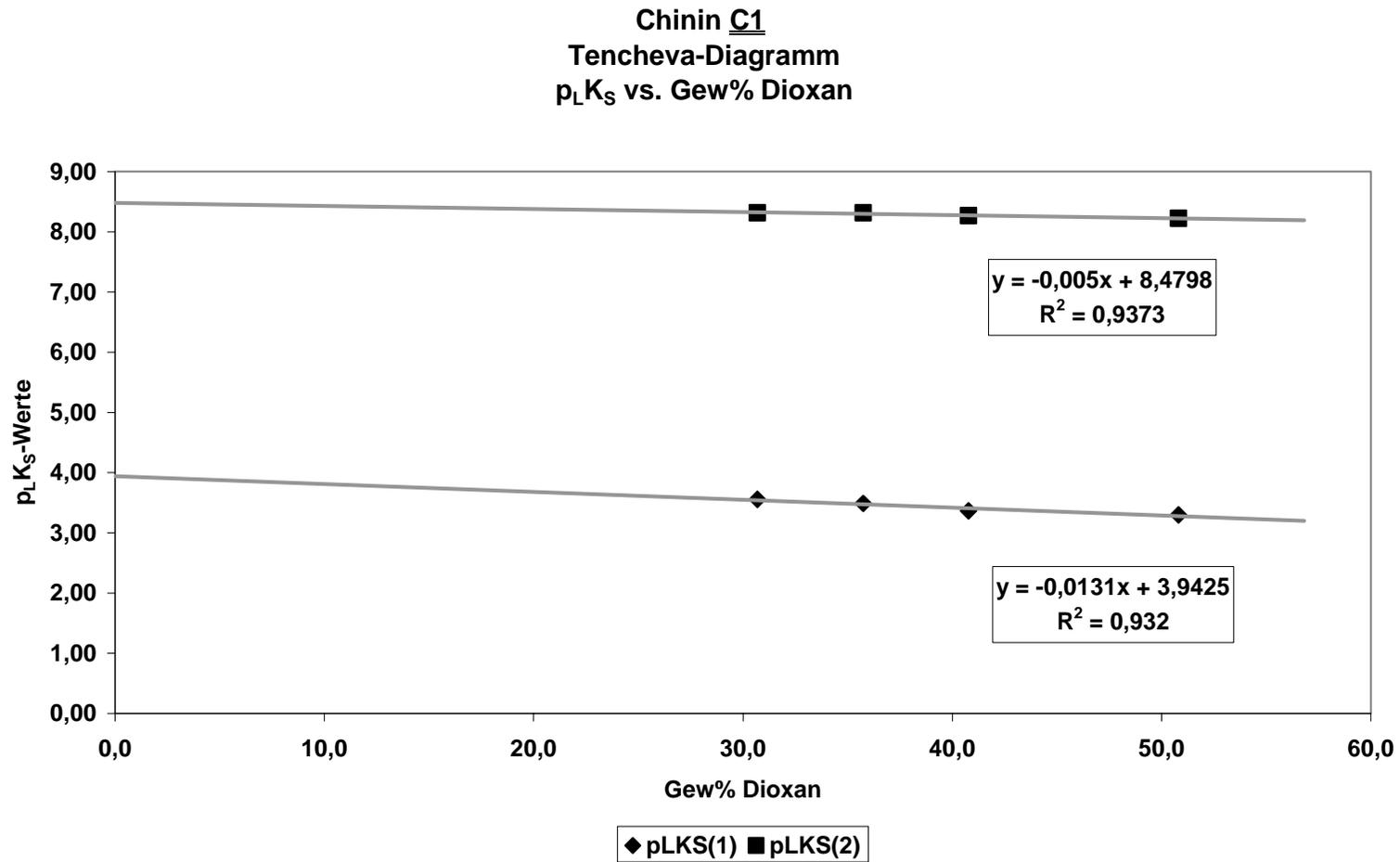


Abb. 3.33 Tencheva-Diagramm mit beiden p_LK_S-Werten von Chinin C1
y = p_LK_S-Werte ; x = Gew% Dioxan

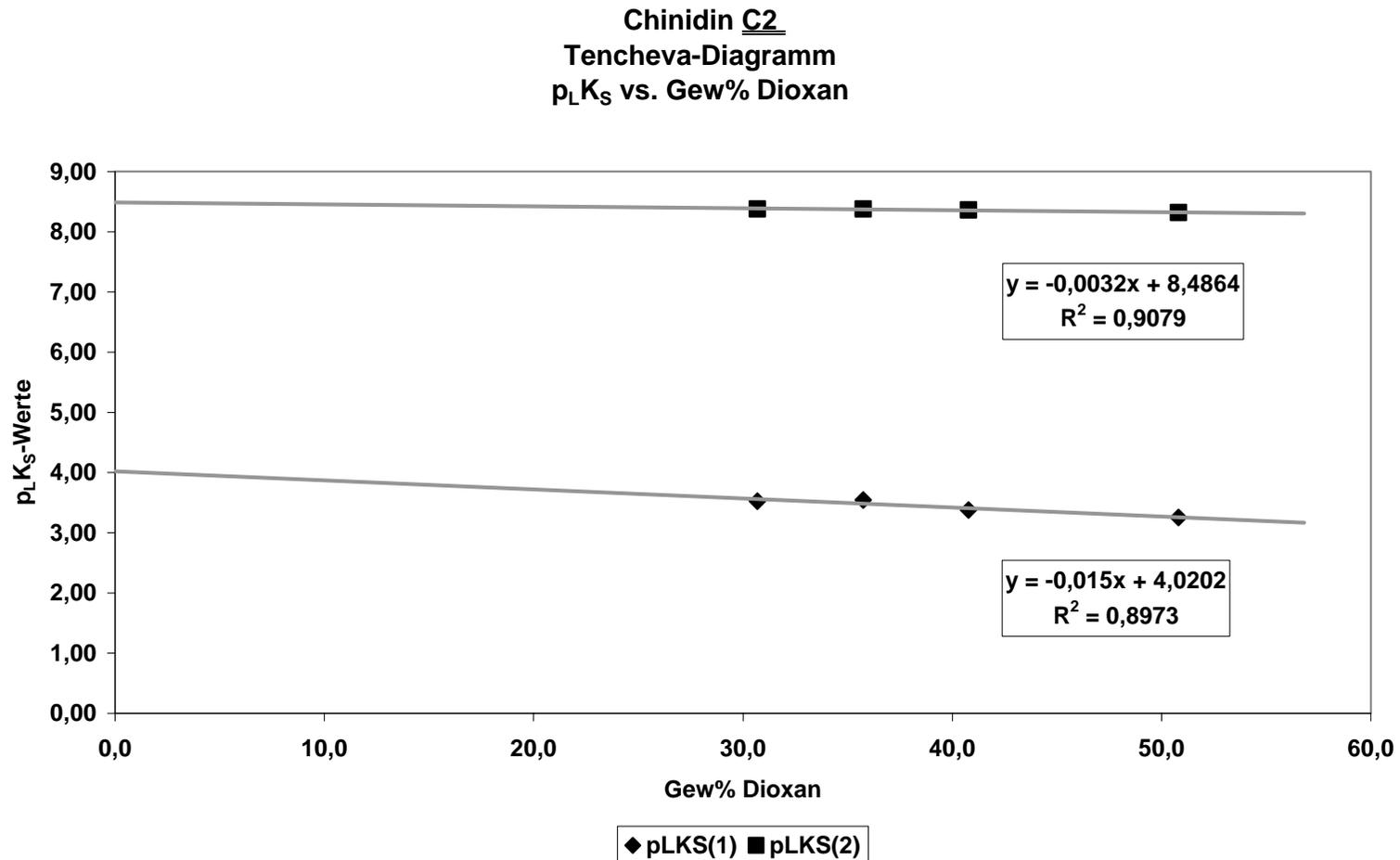


Abb. 3.34 Tencheva-Diagramm mit beiden p_LK_S-Werten von Chinidin C2
y = p_LK_S-Werte ; x = Gew% Dioxan

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Chinin <u>C1</u>		Chinidin <u>C2</u>		Quelle	Methode
pK _S (1)	pK _S (2)	pK _S (1)	pK _S (2)		Lösungsmittel
3,67	8,38	3,72	8,43	diese Arbeit	potentiometrisch ¹ Wasser/ Dioxan
3,94	8,48	4,02	8,49	diese Arbeit	potentiometrisch ² Wasser/ Dioxan
3,91	8,49	3,89	8,64	Reimann [216]	potentiometrisch ¹ Wasser/ Methanol
4,23	8,69	4,37	8,88	Reimann [216]	potentiometrisch ² Wasser/ Methanol
4,5	8,2			Kolthoff [217]	potentiometrisch Wasser
5,90	9,83			Pideaux, Winfield [218]	potentiometrisch Wasser / Chinhydrin
4,32	8,4			Irvin, Irvin [219]	spektrophotometrisch bei T=30°C Wasser
4,12		4,29		Arnall [220]	potentiometrisch Wasser
	8,26			E. Gellert, N. V. Riggs [221]	70% Methanol
		4,43	8,66	Reymond, Steyaert [222, 223]	cyclovoltametrisch über Pha- sentransfer Wasser /1,2 Dichlorethan
	7,73		7,95	V. Prelog, O. Häfliger [214]	potentiometrisch 80% Methylcellosolve [215]
	7,44 / 7,38			Simon [224]	potentiometrisch 80% Methylcellosolve [215]

Tab. 3.25 Vergleich der ermittelten pK_S-Werte für Chinin C1 und Chinidin C2 mit den Literaturwerten.

*1 Verfahren nach Yasuda-Shedlovsky

*2 Verfahren nach Tencheva

Es zeigt sich, daß die Konfigurationsabhängigkeit der pK_S-Werte für Chinin C1 und Chinidin C2 auch in Dioxan-Wasser-Gemischen in Erscheinung tritt, aber bei weitem nicht so deutlich ausgeprägt ist wie bei Prelog und Häfliger [214, 225]. Weiterhin kann man erkennen, daß die selbst ermittelten Werte gut mit den Literaturwerten übereinstimmen. Insgesamt aber scheint die Wahl des

BESTIMMUNG DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN

Lösungsmittels doch einen deutlichen Einfluß auf die $pK_S(1)$ -Werte zu haben, da die in dieser Arbeit ermittelten $pK_S(1)$ -Werte am unteren Ende der Vergleichsskala liegen. Die $pK_S(1)$ -Werte von Reimann [216] wurden in Ethanol-Wassergemischen ermittelt. Ethanol zählt, wie schon in Kapitel 2.3.1 beschrieben, zu den amphiprotischen Lösungsmitteln, die je nach Bedingung sauer oder basisch reagieren. Dieses wiederum hat, wie die ermittelten pK_S -Werten erkennen lassen, zumindest auf den $pK_S(1)$ -Wert deutlichen Einfluß. Dieser nimmt aber ab, wenn man die Literaturwerte des zweiten pK_S -Wertes betrachtet. Hier ist die Differenz deutlich geringer. Daß diese wiederum auf das Lösungsmittel zurückzuführen ist, kann man am Abstand zwischen den in Ethanol-Wasser [216] und den in Dioxan-Wasser-Gemischen bestimmten $pK_S(2)$ -Werten sehen, die hier deutlich geringer ist als bei den $pK_S(1)$ -Werten.

Wie schon in den vorhergehenden Abschnitten 3.3.2.2 und 3.3.2.3 diskutiert, zeigt sich, daß die Konfigurationsabhängigkeit der in Dioxan-Wasser-Gemischen bestimmten pK_S -Werte nicht eindeutig bestätigt werden kann. Hier ist es, wie die Literaturwerte in Tabelle 3.25 zeigen, hilfreich, ein amphiprotisches (alkoholisches) oder differenzierendes (80%iges Methylcellosolve [215]) Lösungsmittel zu verwenden, da hier die minimalen Differenzen deutlicher herausgearbeitet werden können als bei aprotischen, rein auf den Vorgang des Lösens wirkenden Lösungsmitteln wie Dioxan.

4 BESTIMMUNG VON STABILITÄTSKONSTANTEN DURCH POTENTIOMETRISCHE MESSUNGEN IN VERBINDUNG MIT SPEKTROSKOPISCHEN METHODEN

4.1 Candesartan C3 und Candesartan cilexetil C4

Angiotensine sind niedermolekulare Peptide, die mit Renin und Aldosteron als Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAA) eine wichtige Rolle in der Regulation von Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalt, Blutdruck und -kreislauf spielen. Das in der Leber gebildete und ins Blutplasma abgegebene globuläre Protein Angiotensinogen wird durch Typsin zu dem, aus 14 Aminosäuren bestehenden, eigentlichen Angiotensinpeptid hydrolysiert, dessen 14. N-terminale Aminosäure das eigentliche physiologisch wirksame Zentrum darstellt. Das Tetradecapeptid Angiotensin wird nun mit Hilfe des aus den Nieren stammenden Enzyms Renin zu dem Decapeptid Angiotensin-I hydrolysiert, das zunächst biologisch inaktiv ist. Durch das sogenannte „angiotensin-converting enzyme“ können die letzten beiden Aminosäuren hydrolytisch abgespalten werden und man erhält das Angiotensin-II. Dieses Octapeptid hat eine sehr stark blutdrucksteigende und uteruskontrahierende Wirkung und vermindert, durch vermehrte Aldosteronproduktion, die Diurese.

Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe - His - Leu - Leu - Val - Tyr - Ser - ...

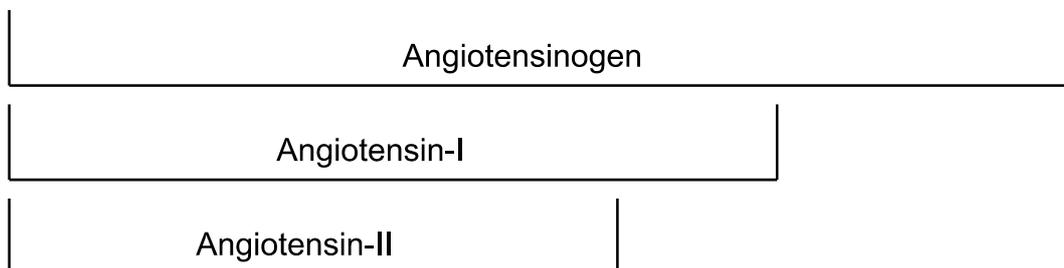


Abb. 4.1 Darstellung der Aufbaus von Angiotensinogen, Angiotensin-I und Angiotensin-II und deren Zusammenhänge untereinander

Daher sind Substanzen, die die Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptors hemmen, und somit den Blutdruck regulieren, sehr interessant für die medizinisch-pharmazeutische Forschung und Therapie.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Losartan (Abb. 4.2) ist die Stammsubstanz zu einer Gruppe nichtpeptider Stoffe, die direkt mit dem Angiotensin-II-Rezeptor reagieren und dadurch den Blutdruck senken [226 - 233]. Dieses ist besonders interessant, da somit die tatsächliche Ursache für den Bluthochdruck behandelbar wird [226 - 256].

Losartan bildet die Basis für eine Reihe weiterer Verbindungen, zu denen auch die in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen Candesartan (2-Ethoxy-1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-methyl)-1H-benzimidazol-7-carbonsäure) **C3** und Candesartan cilexetil (1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)-ethyl-2-2-Ethoxy-1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-methyl)-1H-benzimidazol-7-carbonsäureester) **C4** (Abb. 4.3) gehören. Diese wurden vor allem deshalb für diese Arbeit ausgewählt, da sie mit einer Carbonsäure- und einer Tetrazolgruppe analytisch und UV-Vis-spektroskopisch interessante funktionelle Gruppen besitzen. In diesem Kapitel werden die p_{LK_S} -Werte auf potentiometrischem Wege bestimmt. Weiterhin werden titrationsgradabhängige UV-Vis-Spektren aufgenommen, um die genaue Protonierungsreihenfolge zu bestimmen.

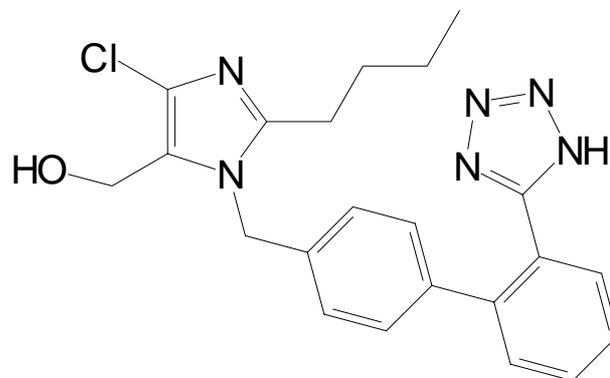


Abb. 4.2 Losartan
C₂₂H₂₃N₆OCl
422.91 g/mol

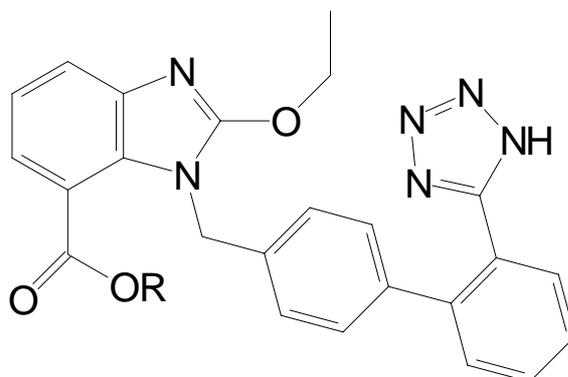
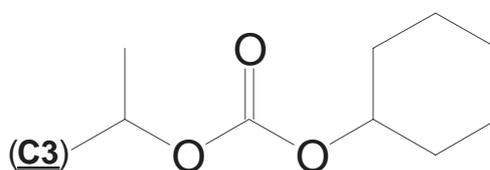


Abb. 4.3

R = H

R =

Candesartan **C3**Candesartan cilexetil **C4** $C_{24}H_{20}N_6O_3$ $C_{33}H_{33}N_6O_6$

440,46 g/mol

609,67 g/mol

Seit 1995 werden die Verbindungen Candesartan **C3** [234 - 235] und Candesartan cilexetil **C4** [246 - 250] in der Literatur beschrieben. Allerdings befassen sich viele dieser Artikel hauptsächlich mit der physiologischen Wirkung [256 - 263] und nur wenige mit chemischen Konstanten bzw. Reaktionen. Somit leisten die Forschungsergebnisse im Rahmen dieser Arbeit einen Beitrag zu einer umfassenderen Charakterisierung der beiden Substanzen.

4.1.1 Ermittlung der p_LK_S -Werte von Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4**

Die p_LK_S -Werte für Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4** wurden nach folgender Vorschrift ermittelt. Für die Hintitration wurden etwa 20mg der jeweiligen Substanz eingewogen und in das Titrationsgefäß gegeben. Dazu wurden 3,75ml Dioxan, 0,75ml 1,0m NaCl-Lösung als Ionenpuffer, 3ml quartzdestilliertes Wasser und 0,5ml 0,2m Salzsäure in die Vorlage gegeben. Anschließend wurde mit 1,50ml 0,2m Natronlauge in 200 Teilschritten titriert. Nach Ende dieser Titration wurde mit 1,50ml 0,2m Salzsäure zurücktitriert.

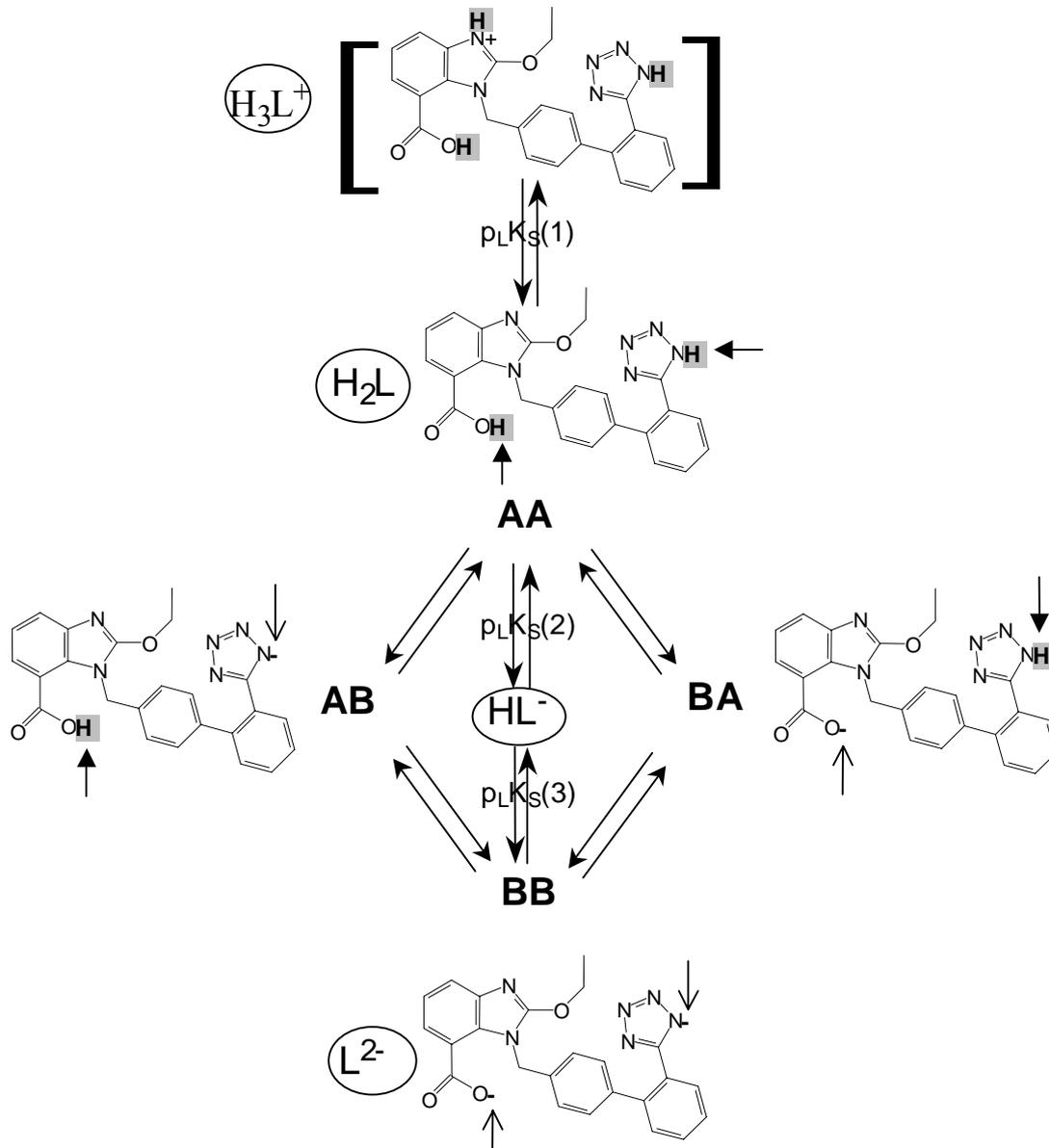
BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND
SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Abb. 4.4

Dissoziationsschema von Candesartan **C3**

Makroskopische Dissoziationskonstanten $p_{LK_S}(1)$, $p_{LK_S}(2)$ und $p_{LK_S}(3)$ (grau) sowie Zuordnung zu den mikroskopischen Gleichgewichten und den daran beteiligten mikroskopisch dissoziierten Spezies. Nach der HaegAr-Nomenklatur [15] entspricht „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe des Candesartan **C3**, „rechts“ entspricht der Tetrazolgruppe.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Aus dem Titrationsdiagramm (Abb. 4.5) geht hervor, daß nur zwei deutliche Äquivalenzpunkte zu erkennen sind, woraus wiederum zu schließen ist, daß es hier mindestens zwei nahe beieinander liegende p_{LK_S} -Werte gibt, die nicht einzeln erfaßt und aufgelöst werden können (Abb. 4.4). Damit die Iteration der p_{LK_S} -Wert nicht von vornherein fehlgeleitet wird, muß zunächst überlegt werden, welche möglichen Protonierungsstellen ähnliche pK_S -Werte haben könnten. Um brauchbare Startwerte für die Iteration zu erhalten, wurde das Molekül des Candesartans in die drei nachfolgenden Fragmente unterteilt.

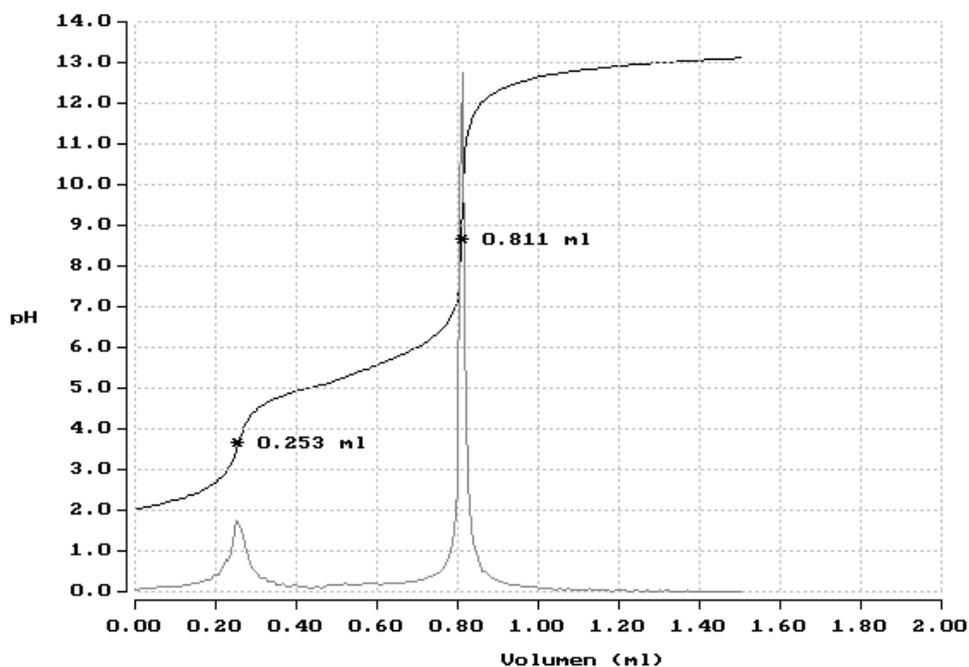


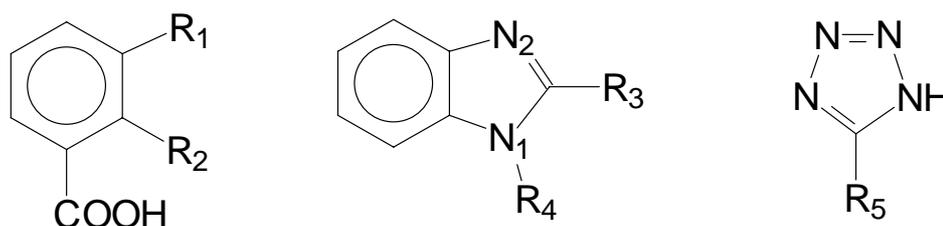
Abb. 4.5 Beispiel eines Titrationsdiagramms von Candesartan C3
C3 + HCl vs. NaOH in 50% Dioxan
 (Hardcopy aus dem Programm MINI_T [4, 5])

Betrachtet man das Fragment der Benzoesäure-Gruppe im 1:1 Dioxan-Wasser-Gemisch, so liegen hier die p_{LK_S} -Werte zwischen 5,9 und 6,2 (vgl. Tabelle 7.36 bis 7.38 im Tabellenanhang Kapitel 7.5) [264, 265, 266, 267].

In wieweit das Benzimidazol-Fragment die elektronische Umgebung und damit den p_{LK_S} -Wert beeinflusst, kann an dieser Stelle nur abgeschätzt werden, da in der Literatur keinerlei Hinweise zu p_{LK_S} -Werten für dieses Fragment in Dioxan-Wasser-Gemischen zu finden sind. Für den substituierten Stickstoff 1 der

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Benzimidazolium-Gruppe (vgl. Abb. 4.6 Mitte) wurden nur Dissoziationskonstanten im Bereich um 5 gefunden [268, 269, 270, 271, 272, 273] (vgl. Tabelle 7.39 und 7.40 im Tabellenanhang Kapitel 7.5). Jedoch sind alle diese Werte in verschiedenen Lösungsmitteln gemessen worden und können sich in einem Dioxan-Wasser-Gemisch deutlich zu kleineren p_{LK_S} -Werten hin verändern.



Benzoessäure-Gruppe

Benzimidazol-Gruppe

Tetrazol-Gruppe

Abb. 4.6 Vergleichsfragmente zur Bestimmung der Start- p_{LK_S} -Werte von Candesartan **C3**

Normalerweise liegt auch der p_{LK_S} -Wert einer Tetrazol-Gruppe um 5, mit nur geringer Bandbreite betreffend die Substitution [274, 275, 276, 277, 278] (vgl. Tabelle 7.41 bis 7.43 im Tabellenanhang Kapitel 7.5). Da die Bestimmung der p_{LK_S} -Werte in Methanol größenordnungsmäßig ähnliche Werte wie in 1:1 Dioxan-Wasser-Gemischen ergibt, lassen sich hier gut die in Methanol gemessenen Werte als Startwerte annehmen.

Für die erste Simulation wurden, trotz des Fehlers bei der Benzimidazolium-Gruppe, zunächst folgende $\log_{L\beta}$ -Startwerte für das Programm ITERAX angenommen. Zur Übersichtlichkeit sind in den nachfolgenden Tabellen 4.1 und 4.2 zusätzlich die entsprechenden p_{LK_S} -Werte aufgelistet.

eingegabener $\log_{L\beta}$ -Wert		umgerechneter p_{LK_S} -Wert
$\log_{L\beta} (1) = 6,0$	\Rightarrow	$p_{LK_S}(3) = 6,0$
$\log_{L\beta} (2) = 11,5$	\Rightarrow	$p_{LK_S}(2) = 5,5$
$\log_{L\beta} (3) = 16,5$	\Rightarrow	$p_{LK_S}(1) = 5,0$

Tab. 4.1 Erste abgeschätzte Startparameter für die p_{LK_S} -Werttiteration von Candesartan **C3** mit ITERAX

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Schon nach der ersten Simulation zeigte sich, daß einer der $\log_{\text{L}}\beta$ -Wert zu hoch lag. Bei einer Freigabe von nur $\log_{\text{L}}\beta(3)$ iterierte ITERAX den korrespondierenden $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Wert auf 2 herunter. Somit wurden folgende verbesserte Startwerte für alle nachfolgenden Iterationen genommen:

eingeegebener $\log_{\text{L}}\beta$ -Wert		umgerechneter $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Wert
$\log_{\text{L}}\beta(1) = 6,0$	\Rightarrow	$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(3) = 6,0$
$\log_{\text{L}}\beta(2) = 11,5$	\Rightarrow	$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(2) = 5,5$
$\log_{\text{L}}\beta(3) = 13,5$	\Rightarrow	$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(1) = 2,0$

Tab. 4.2 Startparameter für die Iteration von Candesartan **C3** mit ITERAX

Für Candesartan **C3** wurden mittels dieser Startparameter folgende $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Werte in 50% Dioxan ermittelt. Die Einzelergebnisse befinden sich in Tabelle 7.34:

$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(1) = 2,64 \pm 0,16$
$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(2) = 5,17 \pm 0,05$
$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(3) = 5,98 \pm 0,03$

Tab. 4.3 Zusammenfassung der ermittelten $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Werte von Candesartan **C3** in 50% Dioxan

Aus den zuvor angestellten Überlegungen ergeben sich folgende zwei theoretische Lösungsansätze, von denen jedoch nur einer der wahre sein kann. Beide Erklärungen gehen davon aus, daß die Benzimidazolium-Gruppe den niedrigsten $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Wert von 2,64 hat.

Beim ersten Lösungsansatz wird angenommen, daß der $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Wert von 5,17 der Tetrazol- und der $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Wert von 5,98 der Benzoessäure-Gruppe zugeordnet ist, wodurch folgendes Ergebnis erhalten wird:

Lösungsansatz 1	
$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(1) = 2,64 \pm 0,16$	\Rightarrow Benzimidazolium-Gruppe
$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(2) = 5,17 \pm 0,05$	\Rightarrow Tetrazol-Gruppe
$p_{\text{L}}K_{\text{S}}(3) = 5,98 \pm 0,03$	\Rightarrow Benzoessäure-Gruppe

Tab. 4.4 Lösungsansatz 1 der Zuordnung der $p_{\text{L}}K_{\text{S}}$ -Werte zu den Dissoziationsstellen von Candesartan **C3**

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Die andere, zweite Lösung sieht die genaue Umkehrung der beiden höheren p_{LK_S} -Wertzuordnungen vor. Hierbei wird nun der Tetrazolgruppe der p_{LK_S} -Wert von 5,98 und der Carbonsäuregruppe der von 5,17 zugeordnet.

Lösungsansatz 2	
$p_{LK_S}(1) = 2,64 \pm 0,16$	\Rightarrow Benzimidazolium-Gruppe
$p_{LK_S}(2) = 5,17 \pm 0,09$	\Rightarrow Benzoessäure-Gruppe
$p_{LK_S}(3) = 5,98 \pm 0,03$	\Rightarrow Tetrazol-Gruppe

Tab. 4.5 Lösungsansatz 2 der Zuordnung der p_{LK_S} -Werte zu den Dissoziationsstellen von Candesartan **C3**

Keiner der beiden Lösungsansätze kann eindeutig bestätigt werden, da hier die additive Inkrementmethode versagt und somit die Vergleichswerte für die verschiedenen Strukturfragmente nur beschränkte Aussagemöglichkeiten bieten. Um dennoch eine genaue Zuordnung treffen zu können, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Eine dieser Untersuchungen ist die Titration und damit die Bestimmung der p_{LK_S} -Werte von Candesartan cilexetil **C4**, das sich nur in einer veresterten Gruppe von Candesartan **C3** unterscheidet. Hierbei besteht jedoch die Gefahr der Esterhydrolyse, die auch schon zum Teil untersucht wurde [279]. Die Untersuchungen von Blychert [280], die primär aus medizinisch-pharmazeutischer Sicht durchgeführt wurden, zeigen, daß zwischen $pH = 5$ und $pH = 7$ Candesartan cilexetil **C4** gar nicht, im sauren Bereich ($pH < 5$) in unbestimmter Zeit und unbestimmter Menge, im Bereich von $pH = 8$ zu etwa 5% innerhalb von 24 Stunden und bei einem $pH = 9$ zu ca. 5% innerhalb einer Stunde hydrolysiert. Unter diesen Vorgaben wurden p_{LK_S} -Wertbestimmungen von Candesartan cilexetil **C4** analog zu denen von Candesartan **C3** durchgeführt, mit der Einschränkung, daß zur Beschleunigung der Titration nur 100 Volumenzugabeteilschritte gemacht wurden.

Die allgemeinen Grenzen der Bestimmbarkeit eines pK_S - bzw. p_{LK_S} -Wertes hängen stark von der Konzentration des zu untersuchenden Stoffes ab und können grob abgeschätzt werden, indem man den Exponenten der Konzentration des gelösten Stoffes zu den systemüblichen Grenzen der pH -Skala addiert bzw. von ihnen abzieht. Dieses bedeutet, daß bei einer Konzentration von 10^{-2} m in Wasser pK_S -Werte nur in den Grenzen von 2 bis 12 genau bestimmbar

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

sind. Außerhalb dieser Bereiche kann es vorkommen, daß die pK_S -Werte nicht ermittelbar sind. Bei der Iteration der Titrationskurven zeigte sich, daß der $p_LK_S(1)$ der Benzimidazolium-Gruppe deutlich unter 1 lag und daher nicht exakt bestimmt werden konnte. Aus diesem Grunde wurde der $\log \beta$ -Wert bzw. der p_LK_S -Wert bei 6 bzw. 1 bei der Iteration mit ITERAX festgehalten, wodurch wiederum keine Standardabweichung für diesen Wert ermittelt werden konnte. Die Ergebnisse der Einzelmessungen befinden sich in Tabelle 7.35 in Kapitel 7.5.

Für Candesartan cilexetil **C4** wird folgendes Ergebnis ermittelt:

$p_LK_S(1) =$	< 1
$p_LK_S(2) =$	$5,69 \pm 0,10$

Tab. 4.6 Zusammenfassung der ermittelten p_LK_S -Werte von Candesartan cilexetil **C4** in 50% Dioxan

Der p_LK_S -Wert der Tetrazolgruppe liegt bei Candesartan cilexetil **C4** zwischen den p_LK_S -Werten von Candesartan **C3**. Da jedoch dieser Wert näher am Wert der Tetrazolgruppe von Candesartan **C3** mit $p_LK_S = 5,98$ liegt, deutet auf den Lösungsansatz 2 hin. Für die nachfolgende UV-Vis-Untersuchung ist die Kenntnis des Molenbruchverteilungsdiagrammes sehr wichtig, da die aufgezeichneten Scans bei einer bestimmten Wellenlänge einer Molenbruchverteilung ein ähnliches Diagramm ergeben sollten. Dieses gilt vor allem, wenn es sich um eine wenig oder nicht überdeckte Bande handelt. Weiterhin interessant ist das Beobachten der einfachprotonierten Spezies, da die p_LK_S -Werte weniger als 3 Einheiten auseinander liegen. Im Intervall $4 < \text{pH} < 7$ treten alle 3 Spezies H_2L , HL^- und L^{2-} nebeneinander auf (Abb. 4.7). Vor allem die Spezies HL^- liegt nur zu maximal 57% vor, während gleichzeitig die beiden Spezies H_2L und L^{2-} zu etwa 23% bzw. 21% vorliegen.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

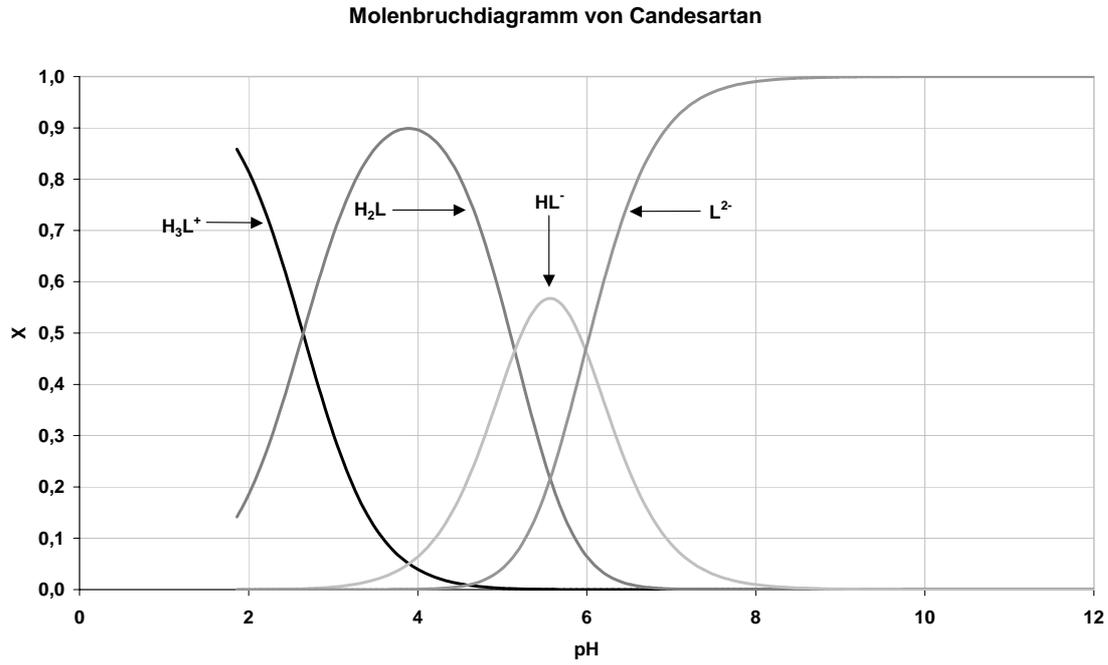


Abb. 4.7 makroskopisches Molenbruchdiagramm von Candesartan **C3**

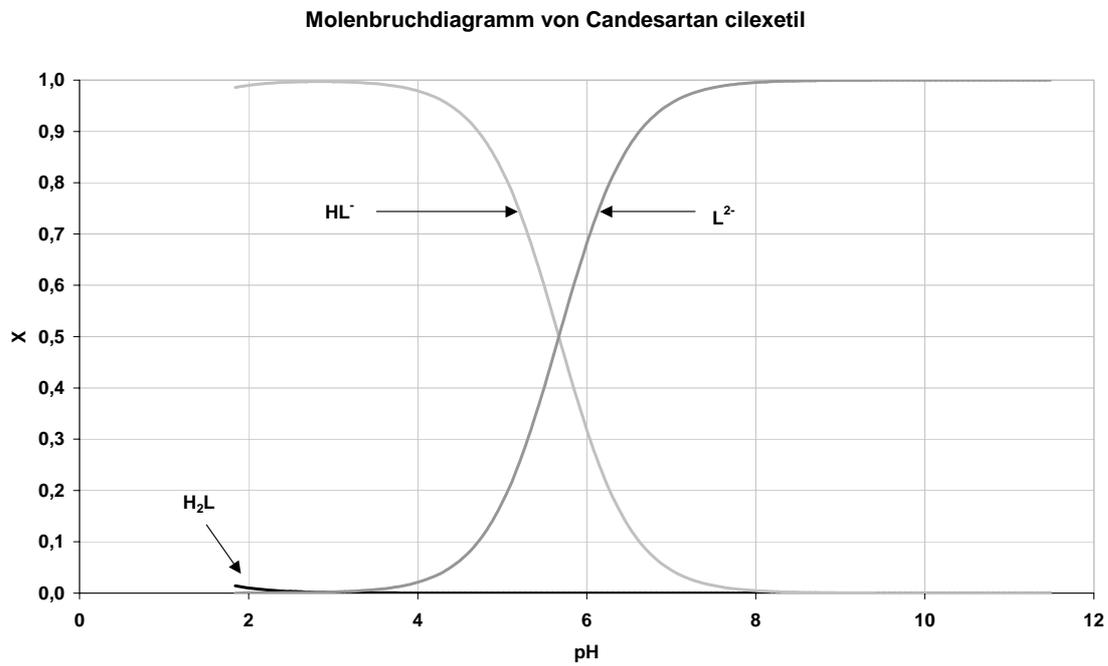


Abb. 4.8 makroskopisches Molenbruchdiagramm von Candesartan cilexetil **C4**

4.1.2 UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen von Candesartan C3 und Candesartan cilexetil C4

Da die im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Ergebnisse nur auf induktiven Wege ermittelt wurden, bleibt immer ein Zweifel an der Zuordnung. Um diesen ausräumen zu können, bietet sich die titrationsgradabhängige UV-Vis-Spektroskopie an. Dabei werden, wie schon in Kapitel 2.5 genauer beschrieben, zu jedem Volumenzugabeschritt UV-Vis-Spektren aufgenommen, aus denen man weitere Informationen erhält, die die zuvor gemachten induktiven Beobachtungen untermauern.

Candesartan C3 und Candesartan cilexetil C4 sind hervorragend für titrationsgradabhängige UV-Vis-Untersuchungen geeignet, da sie chromophore Gruppen besitzen, die in direkter Nachbarschaft zu einem Protonierungs- bzw. Deprotonierungszentrum liegen. Leider enthält das Molekül auch Chromophore, die zwar keinerlei Beeinflussung durch eine pH-Wertänderung erfahren, aber die Banden der zu untersuchenden Gruppen überdecken können. Aus UV-Vis-spektroskopischer Sicht können folgende Gruppen mit den entsprechenden Absorptionsbanden festgestellt werden:

Das unsubstituierte und nicht protonierte Benzimidazol zeigt eine Reihe von strukturierten Absorptionsbanden bis 278nm mit Extinktionskoeffizienten in der Größenordnung zwischen $10^3 \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ und $10^4 \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ [281]. Bei einer Protonierung verschieben sich die Maxima dieser Banden nur wenig hypsochrom, während die Extinktionskoeffizienten nahezu unverändert bleiben.

Das unsubstituierte Biphenyl zeigt zwei große, intensive Absorptionsbanden ($\lambda = 201 \text{nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 46500 \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ und $\lambda = 247 \text{nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 17000 \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) [281], die sich beim para-substituierten 4, 4'-Dimethylbiphenyl leicht batho- und hyperchrom verschieben ($\lambda = 201 \text{nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 45500 \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ und $\lambda = 255 \text{nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 21000 \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) [281].

In der Literatur findet man keine genaue Beschreibung der UV-Vis-Absorptionen des reinen Tetrazols, jedoch sind einige Spektren abgebildet [282, 283]. In diesen Spektren erkennt man, daß Tetrazol in Ethanol eine einzige Bande bei etwa 240nm liefert. Da diese Angaben sehr unbefriedigend sind, wurde nach einer Alternativverbindung gesucht, die die zu untersuchende Tetrazol-

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

gruppe in Teilen deutlich besser beschreibt, als das reine Tetrazol. Diese wurde in der Verbindung 5-Phenyl-1H-tetrazol gefunden. Garbrecht und Herbst [284] berichten, daß es, wie das reine Tetrazol, auch nur eine einzige große Bande zeigt. Elperen und Nachod [285] konnten das UV-Vis-Spektrum schon deutlich besser auflösen, wodurch es eine deutliche Schulter bei $\lambda \approx 270\text{nm}$ zeigt und bei $\lambda = 239\text{nm}$ einen maximalen Extinktionskoeffizienten von $\varepsilon \approx 17000\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ besitzt. Die Untersuchungen von Herbst und Wilson [278] mit Substitutionen am Phenylring zeigten, daß para-Substituenten zu einem batho- und hyperchromen und ortho-Substituenten zu einem hypso- und hypochromen Effekt auf die Banden führen. Bunce, Safe und Ruzo [286] haben 1975 verschiedene bromsubstituierte Biphenyle UV-Vis-mäßig unter besonderer Betrachtung bei der Wellenlänge $\lambda = 300\text{nm}$ untersucht und folgendes herausgefunden: Eine Substitution des Wasserstoffes an der Position 2 durch ein Brom führte nur zu einem kleinen Extinktionskoeffizienten $\varepsilon_{\lambda = 300\text{nm}}$, während bei einer Substitution an den Positionen 3 und 4 ein Anstieg des Extinktionskoeffizienten um das 35- bzw. 46-fache zu beobachten ist. Gleichzeitig ist auch hier eine deutliche bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima von $\lambda = 236\text{nm}$ auf $\lambda = 254\text{nm}$ bzw. $\lambda = 256\text{nm}$ zu beobachten. Bei einer zweifachen Substitution von Wasserstoff durch Brom erhält man ein ähnliches Ergebnis. Bei 2,2'-Dibrombiphenyl verschiebt sich das Absorptionsmaximum hypsochrom auf $\lambda = 228\text{nm}$ und einhergehend mit einem hypochromen Effekt. Gleichzeitig reduziert sich der Extinktionskoeffizient bei $\lambda = 300\text{nm}$ auf nahezu Null. Einen deutlichen batho- und hyperchromen Effekt beobachtet man allerdings beim 4,4'-Dibrombiphenyl, bei dem auch der Extinktionskoeffizient bei $\lambda = 239\text{nm}$ schon bei $\varepsilon_{\lambda = 300\text{nm}} = 140\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ liegt.

Der Vollständigkeit halber ist anzumerken, daß auch das Lösungsmittel Dioxan eine Absorption bis 300nm zeigt [281], die aber durch das Referenzspektrum, das von allen gemessenen Spektren subtrahiert wird, herausfällt.

Ein großer Teil der zuvor beschriebenen Strukturfragmente hat einen hohen Extinktionskoeffizienten von etwa $\varepsilon \approx 20000\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Da die zu beobachtende Tetrazolgruppe aber in ortho-Stellung zum zweiten Phenylring des

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Biphenyls steht und dieses System wahrscheinlich die Extinktion am deutlichsten prägen wird, ist anzunehmen, daß hier der hypso- und hypochrome Effekt besonders deutlich zum Tragen kommt. Daher wird die einzuwiegende maximale Konzentration für einen Extinktionskoeffizienten von $\varepsilon = 100000 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ wie folgt abgeschätzt:

$$A \equiv \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad 4.1$$

$$c = \frac{A}{\varepsilon \cdot d} = \frac{1}{10000 \frac{\text{l}}{\text{mol} \cdot \text{cm}} \cdot 1 \text{ cm}} = 1 \cdot 10^{-4} \frac{\text{mol}}{\text{l}} \quad 4.2$$

A = Extinktion

I_0 = Intensität des einfallenden Lichtstrahles

I = Intensität des austretenden Lichtstrahles

ε = molarer dekadischer Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge λ

c = Konzentration des vermessenen Stoffes

d = Schichtdicke der Küvett

Für eine 10^{-4} mol/l Lösung dürfen maximal $4 \cdot 10^{-3} \text{ mmol}$ Probe an Candesartan **C3** (ca. 1,76mg) bzw. Candesartan cilexetil **C4** (ca. 2,44mg) eingewogen und in 40ml Dioxan-Wasser-Gemisch gelöst werden. Das nachfolgendes Photo_T-Overlay-Diagramm ergibt sich mit einer Einwaage von 1,4mg ($3,18 \cdot 10^{-3} \text{ mmol}$) Candesartan **C3**.

Abbildung 4.9 auf Seite 112 zeigt für Candesartan **C3** eine deutliche Veränderung der Absorption mit dem Titrationsgrad. Besonders interessant ist die Bande, die ihr Maximum bei etwa 300nm hat und deren Intensität im Laufe der Titration immer weiter abnimmt. Weiterhin kann man einen Intensitätsanstieg der Bande bei 250nm erkennen. Insgesamt wurden bei verschiedenen Wellenlängen zwischen $\lambda \approx 250 \text{ nm}$ und $\lambda \approx 310 \text{ nm}$ jeweils mehrere Scans über den gesamten Titrationsbereich durchgeführt. Die nachfolgenden Abbildungen 4.10 bis 4.13 zeigen die Ergebnisse der verschiedenen Scans bei $\lambda = 254,433 \text{ nm}$,

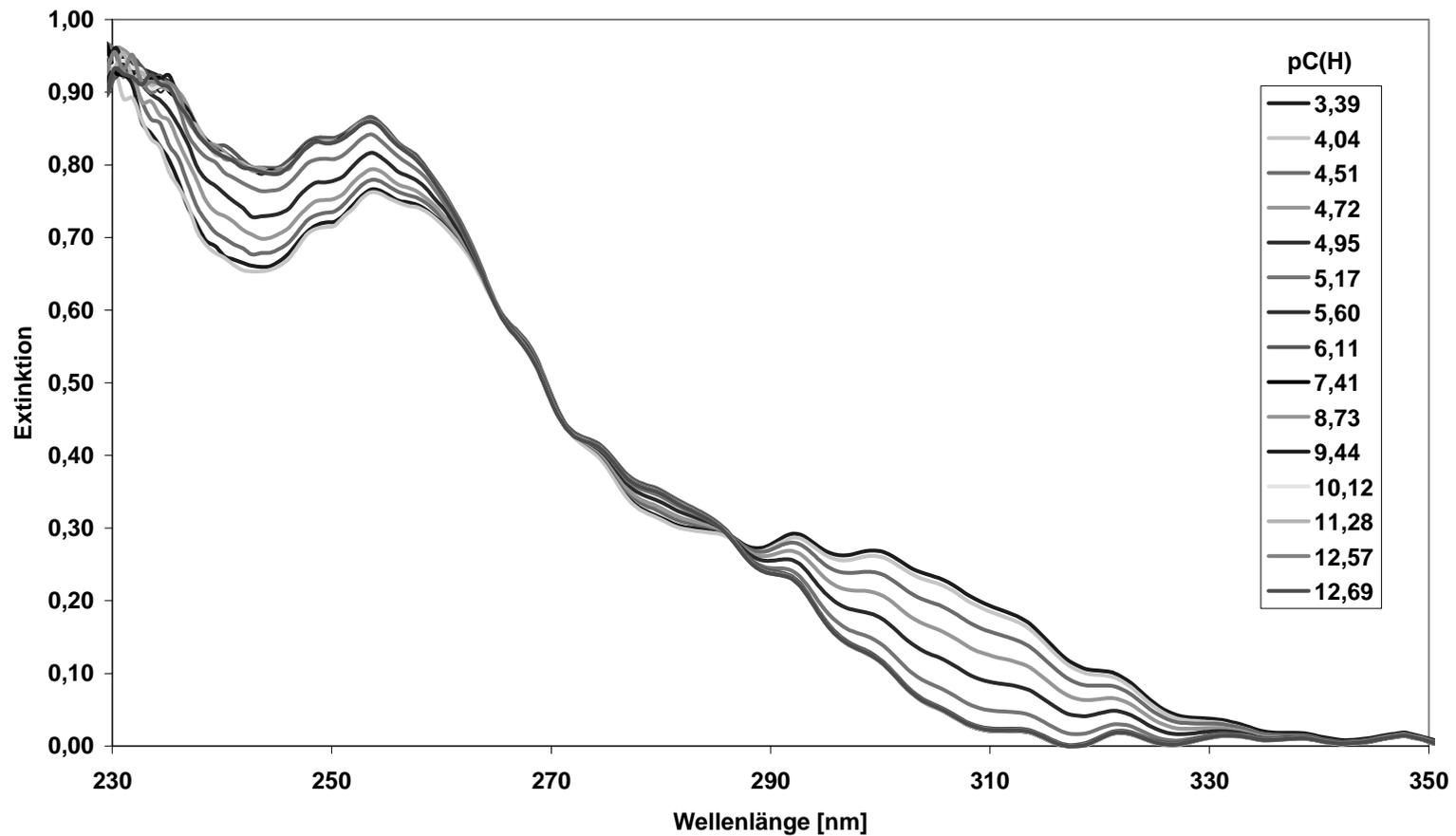


Abb. 4.9

Photo_T-Overlay-Diagramm von Candesartan C3

Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich: $\lambda = 230\text{nm}$ bis $\lambda = 350\text{nm}$;

Konzentration = $1,4\text{mg C3}/41\text{ml} = 3,18 \cdot 10^{-3}\text{mmol C3}/41\text{ml} = 7,75 \cdot 10^{-5}\text{mol/l C3}$

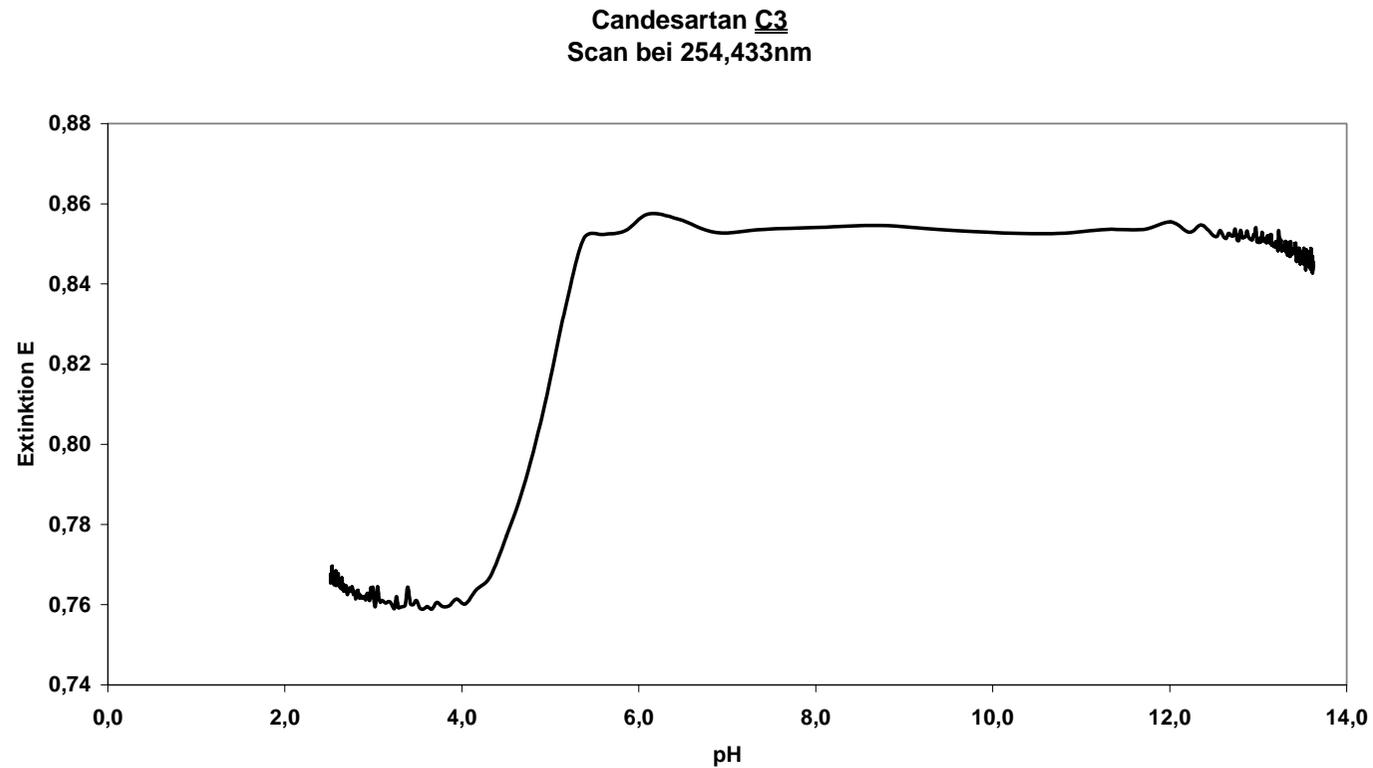


Abb. 4.10 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 254,433\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan C3 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

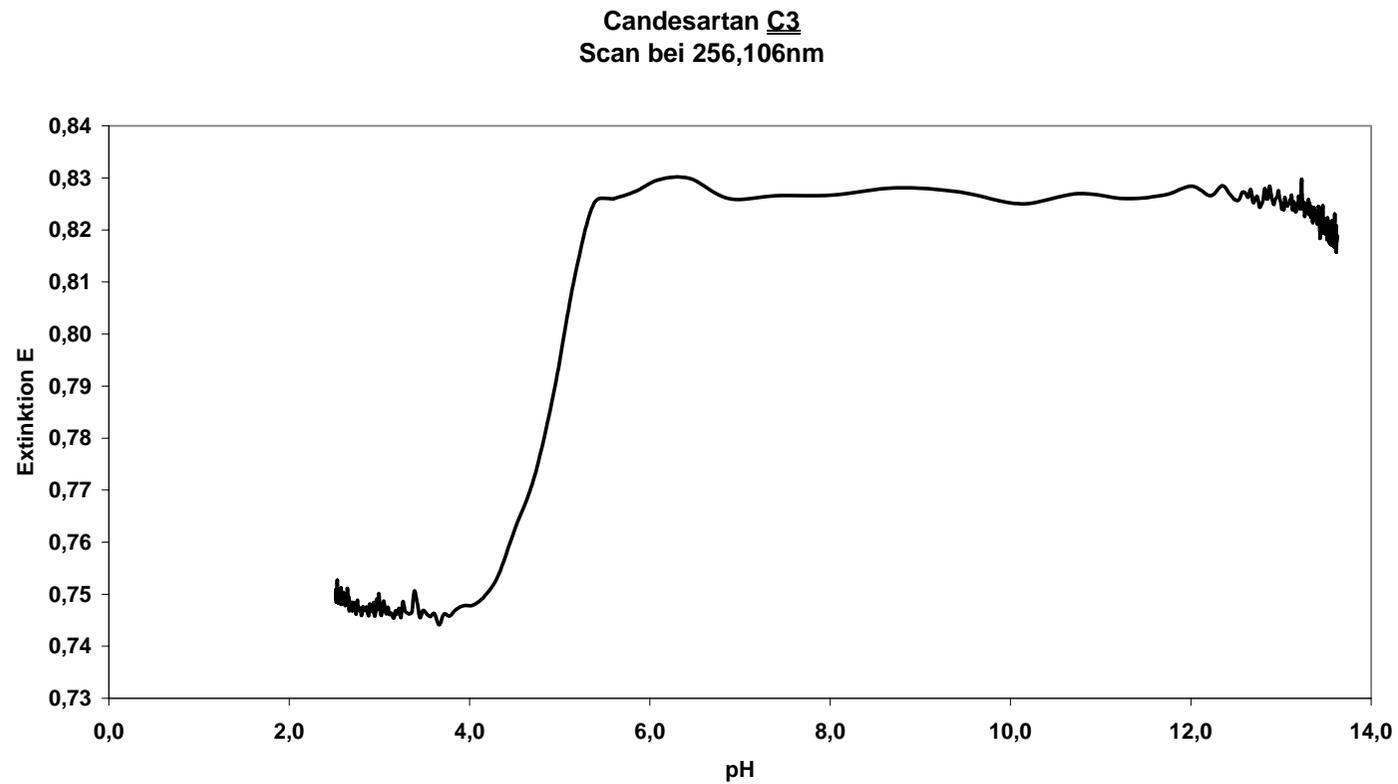


Abb. 4.11 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 256,106\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan C3 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

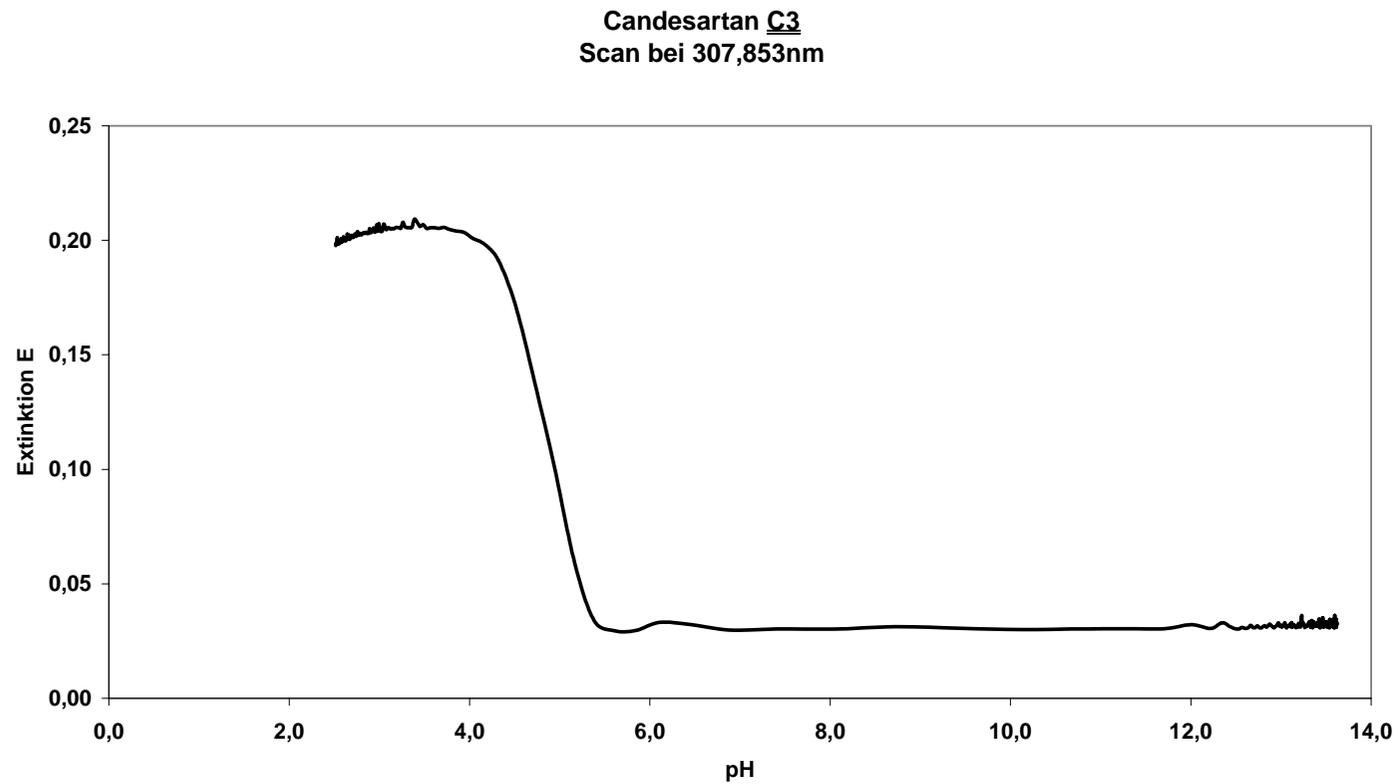


Abb. 4.12 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 307,583\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan C3 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

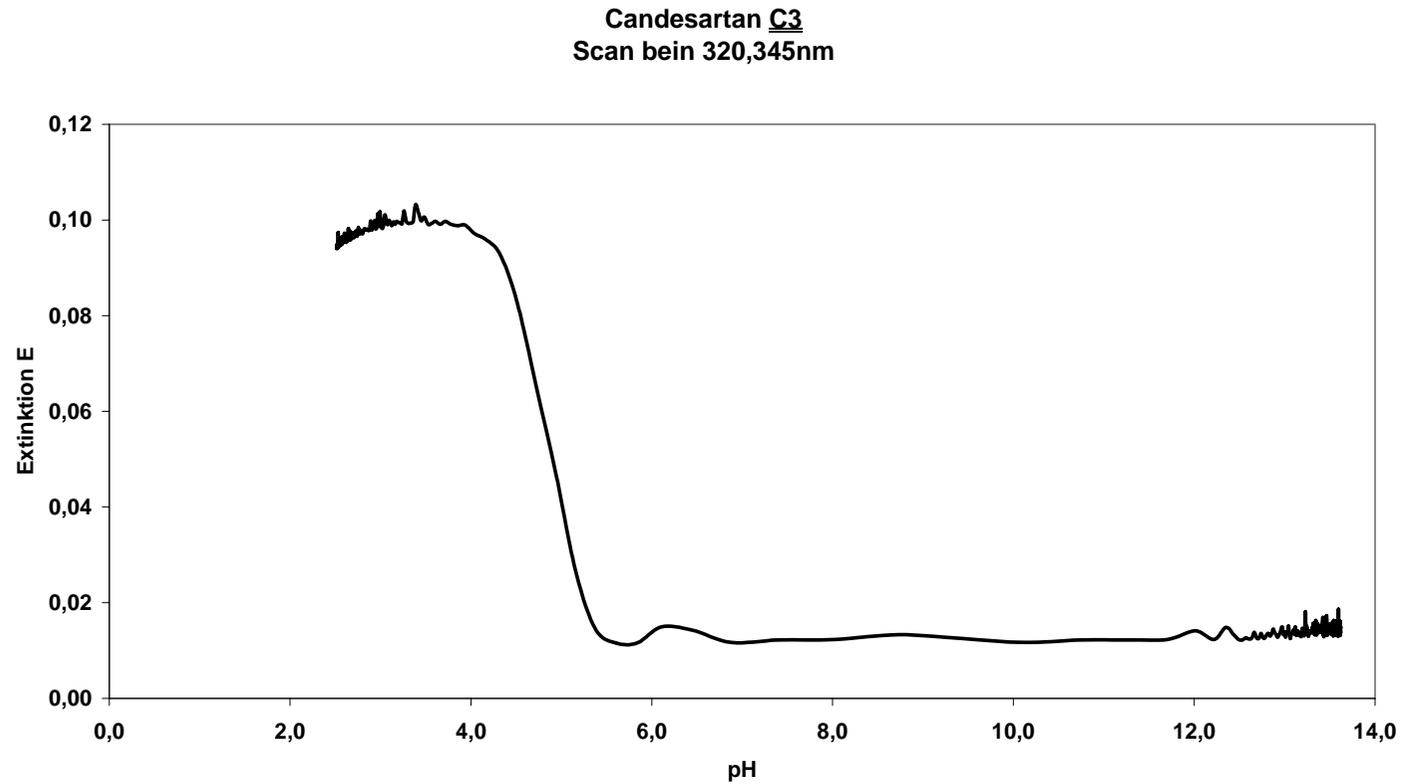


Abb. 4.13 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 320.345\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan C3 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

$\lambda = 256,106\text{nm}$, $\lambda = 307,583\text{nm}$ und bei $\lambda = 320.345\text{nm}$. In den Abbildungen 4.10 und 4.11 ist gut zu erkennen, daß resultierende Kurve der Funktion der L-Spezies im Molenbruchverteilungsdiagramm (Abb. 4.7 Seite 108) ähnelt. Sie steigt zwischen $\text{pH} \approx 4$ und $\text{pH} \approx 6$ stark an und ist außerhalb dieses Bereiches nahezu konstant. Anders sieht es für die Scans bei $\lambda = 307,583\text{nm}$ (Abb. 4.12 Seite 115) und $\lambda = 320.345\text{nm}$ (Abb. 4.13 Seite 116) aus. Diese Scans wurden, wie es eigentlich sein sollte, von einer solchen Bande erstellt, die nur von einem einzigen Strukturelement gebildet wird. Weiterhin ist deutlich zu erkennen, daß die erhaltene Funktion der H_2L -Spezieskurve im Molenbruchverteilungsdiagramm (Abb. 4.7 Seite 108) entspricht.

Leider kann aus diesen Scans nicht geschlossen werden, welche Spezies zu welcher Funktion gehört, da beide Wellenlängenbereiche sich mit dem pH-Wert verändern. Die genaue Zuordnung können erst die Spektren und Scans von Candesartan cilexetil **C4** liefern, da hier nur bei einer der beiden untersuchten Wellenlängenbereiche eine Änderung der Extinktion auftreten kann.

Die Overlay-Darstellung von Candesartan cilexetil **C4** (Abb. 4.14 Seite 118) weist ein ähnliches Bild wie beim Overlay-Diagramm von Candesartan **C3** (Abb. 4.9 Seite 112) auf, jedoch erkennt man, daß nur im Bereich bis $\lambda \approx 300\text{nm}$ eine titrationsgradabhängige Veränderung der Absorption auftritt, wodurch eine Zuordnung der Banden zu den Protonierungsstellen erst möglich wird. Zeichnet man nach Ende der Titration weiterhin Spektren auf, so verändert sich das Overlay-Diagramm nur im Bereich zwischen $\lambda \approx 300\text{nm}$ und $\lambda \approx 350\text{nm}$ in Richtung des Overlay-Diagrammes des Candesartans **C3**. Dieses Phänomen und die Tatsache, daß sich im Bereich von $\lambda = 300\text{nm}$ bis $\lambda = 350\text{nm}$ keine Änderung der Absorption ergibt, lassen nur den Schluß zu, daß es sich bei dieser Absorptionsbande um die der Carbonsäure-Gruppe handeln muß.

Weiterhin sieht man bei den Scans bei $\lambda = 307,583\text{nm}$ (Abb. 4.19 Seite 123) und bei $\lambda = 320.345\text{nm}$ (Abb. 4.20 Seite 124), daß sich erst im Bereich ab $\text{pH} = 12$ eine deutliche Veränderung ergibt, welche auf eine Hydrolyse des Carbonsäureesters in Candesartan cilexetil **C4** hindeutet.

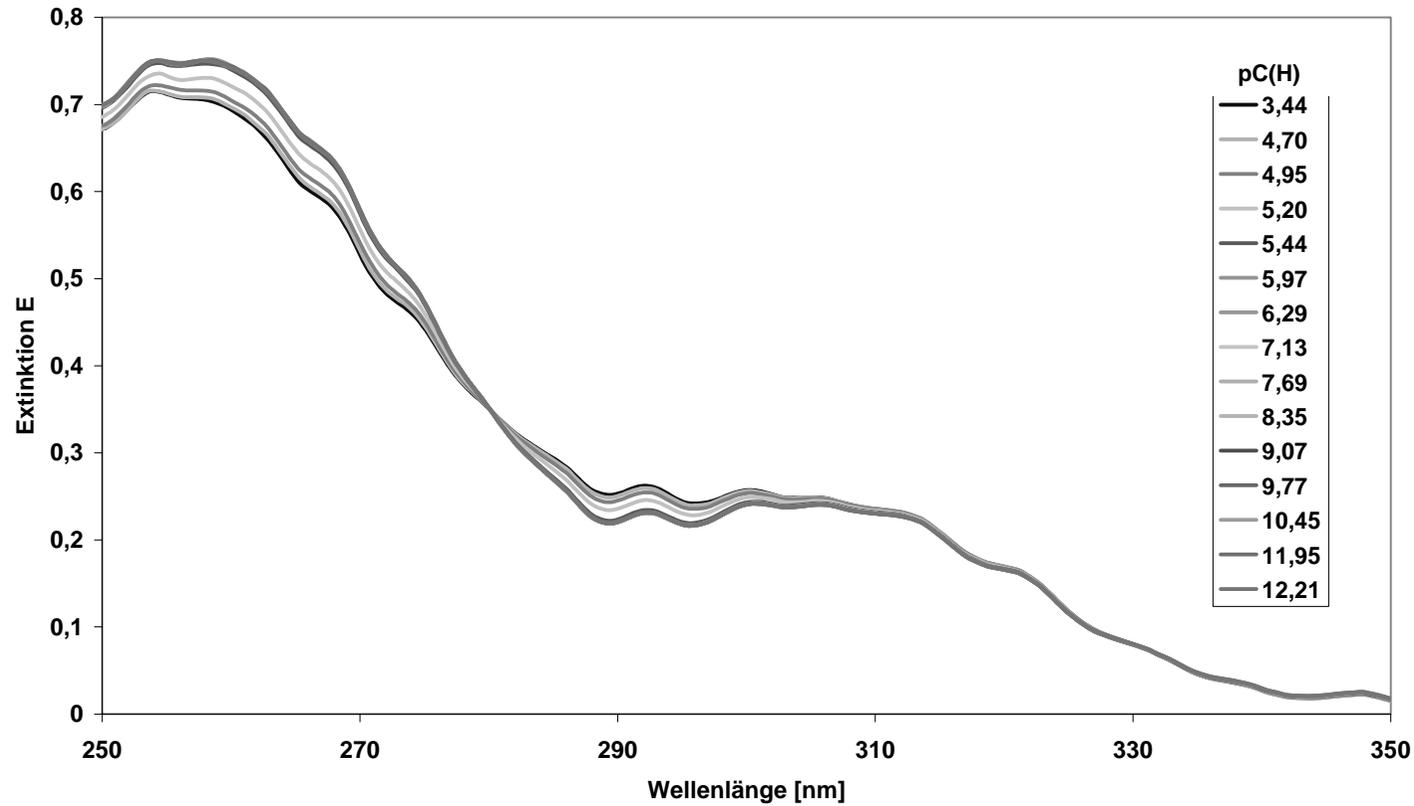


Abb. 4.14

Photo_T-Overlay-Diagramm von Candesartan cilexetil **C4**

Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich: λ = 235nm bis λ = 350nm;

Konzentration = 2,1mg/41ml **C4** = $3,44 \cdot 10^{-3}$ mmol/41ml **C4** = $8,39 \cdot 10^{-5}$ mol/l **C4**)

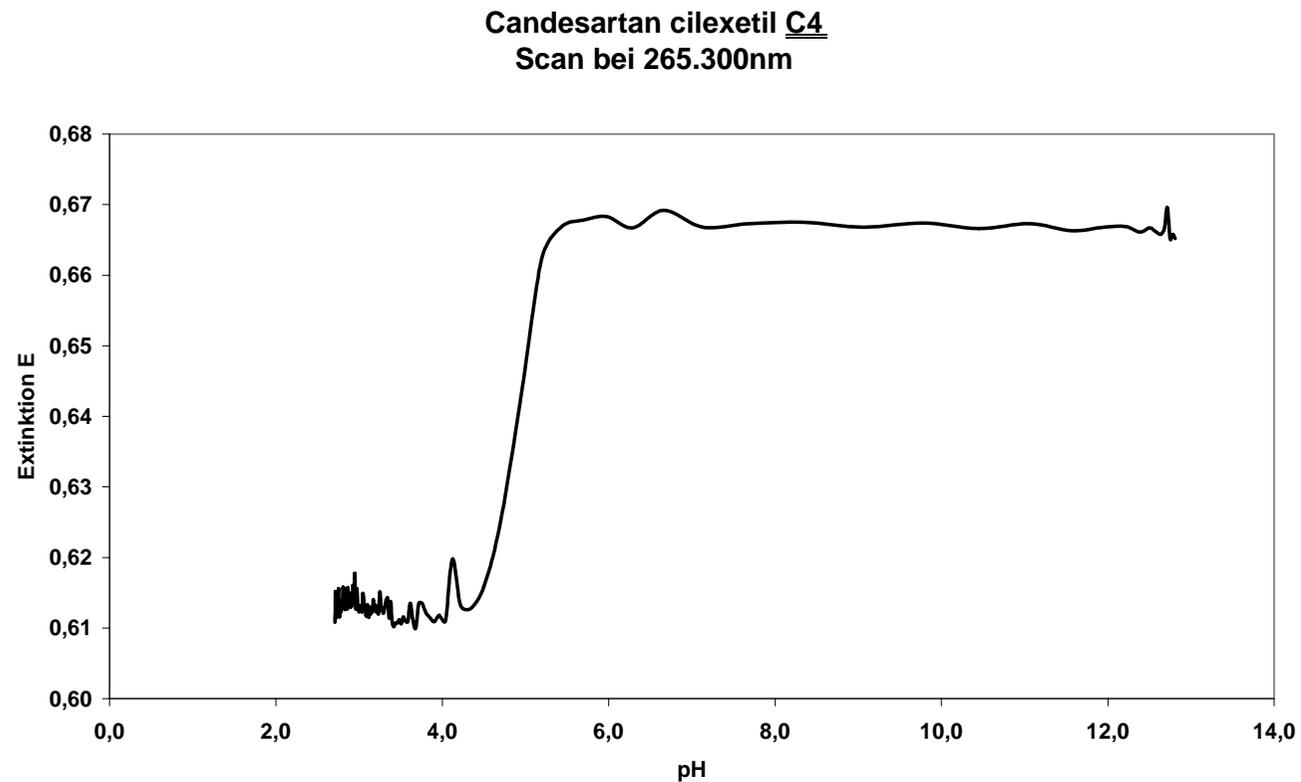


Abb. 4.15 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 265,300\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan cilexetil C4 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

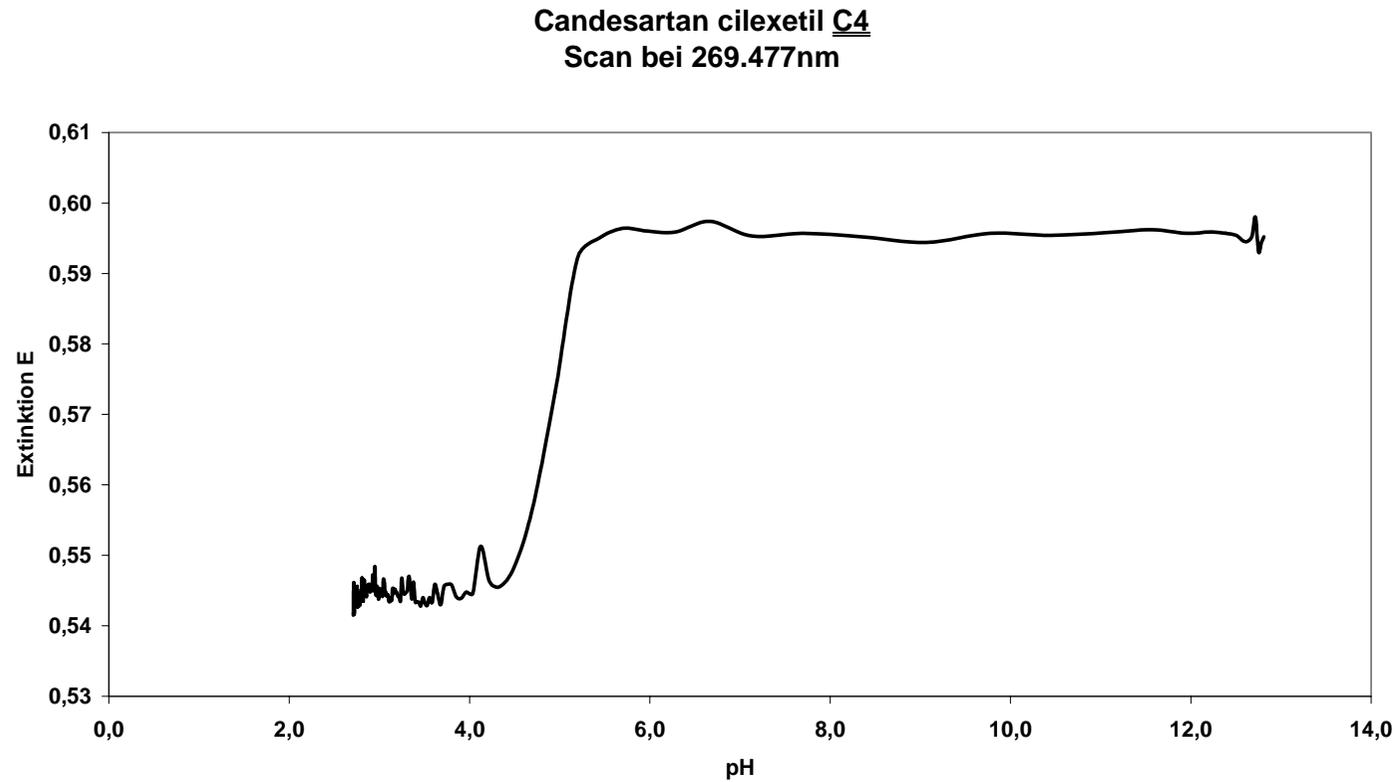


Abb. 4.16 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 269,477\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan cilexetil C4 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

Candesartan cilexetil C4
Scan bei 307.853nm

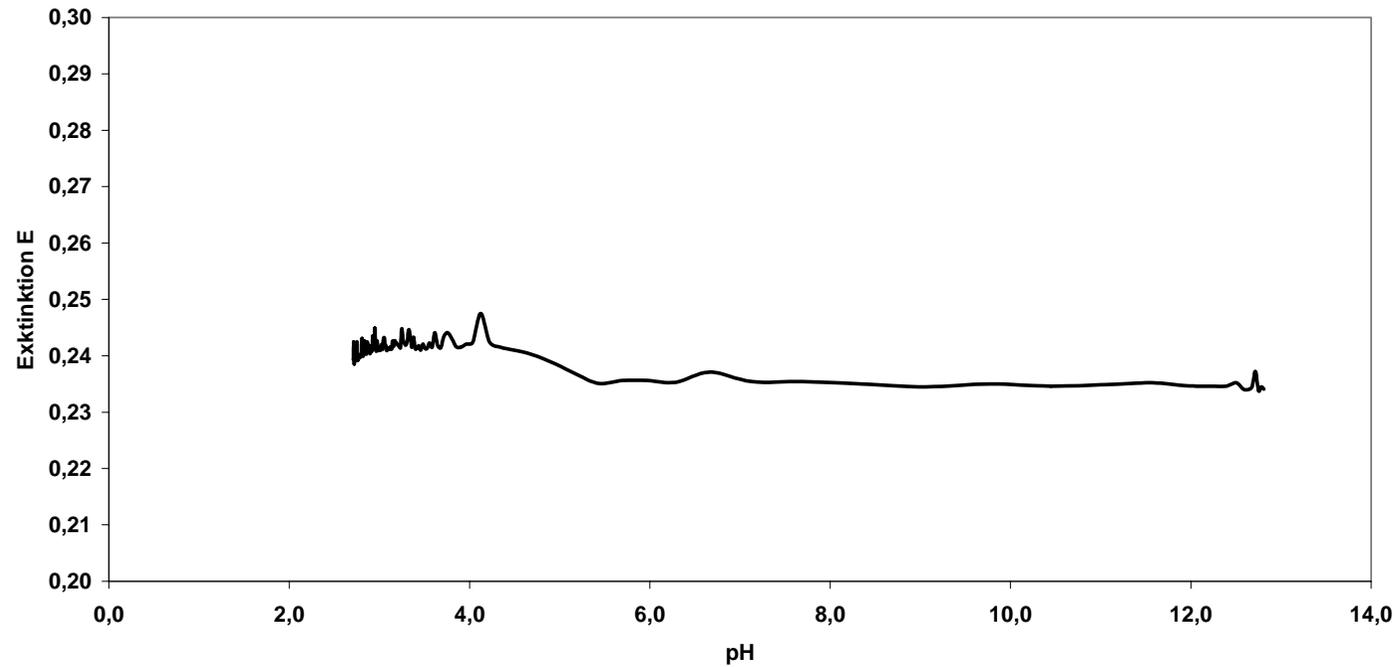


Abb. 4.17 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 307,583\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan cilexetil C4 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

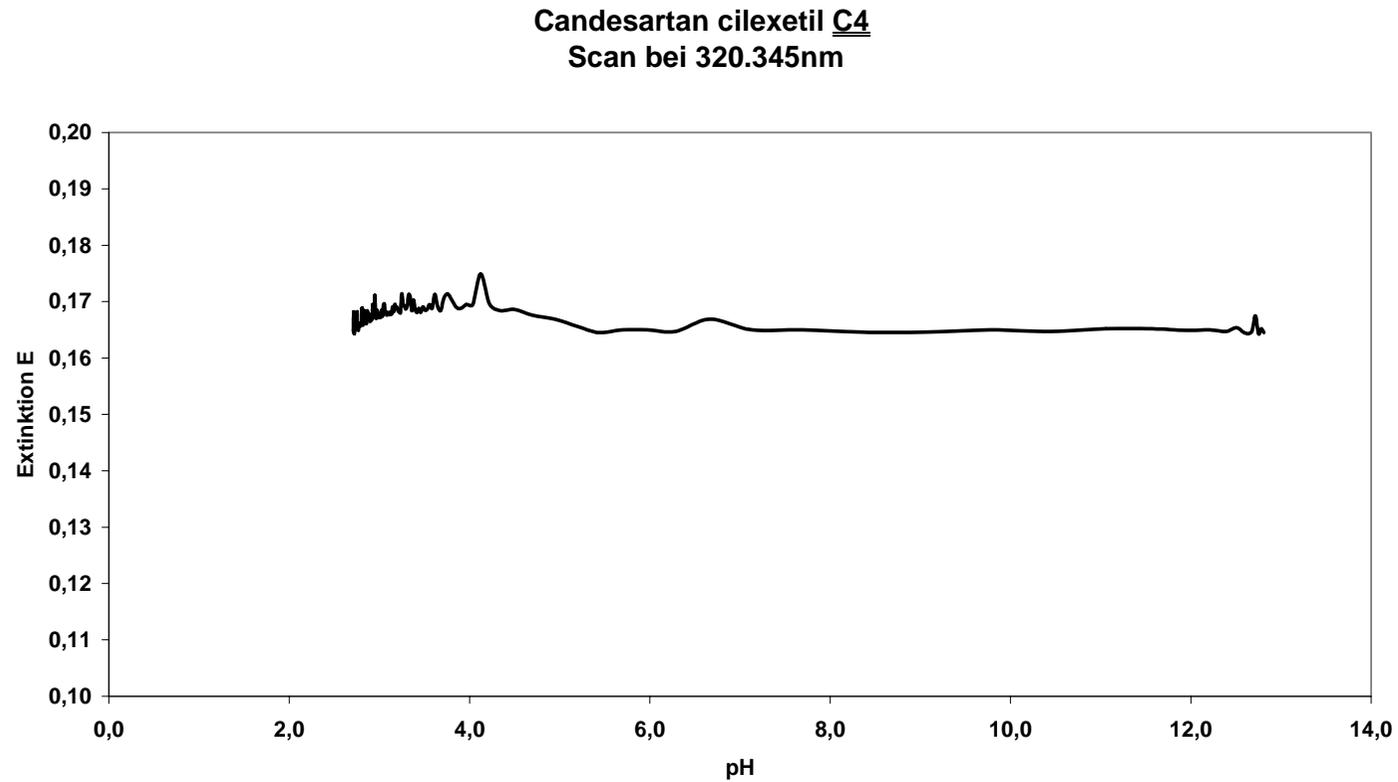


Abb. 4.18 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 320,345\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan cilexetil C4 vs. NaOH
Auftragung pH vs. E

Candesartan cilexetil C4
Scan bei 307.853nm

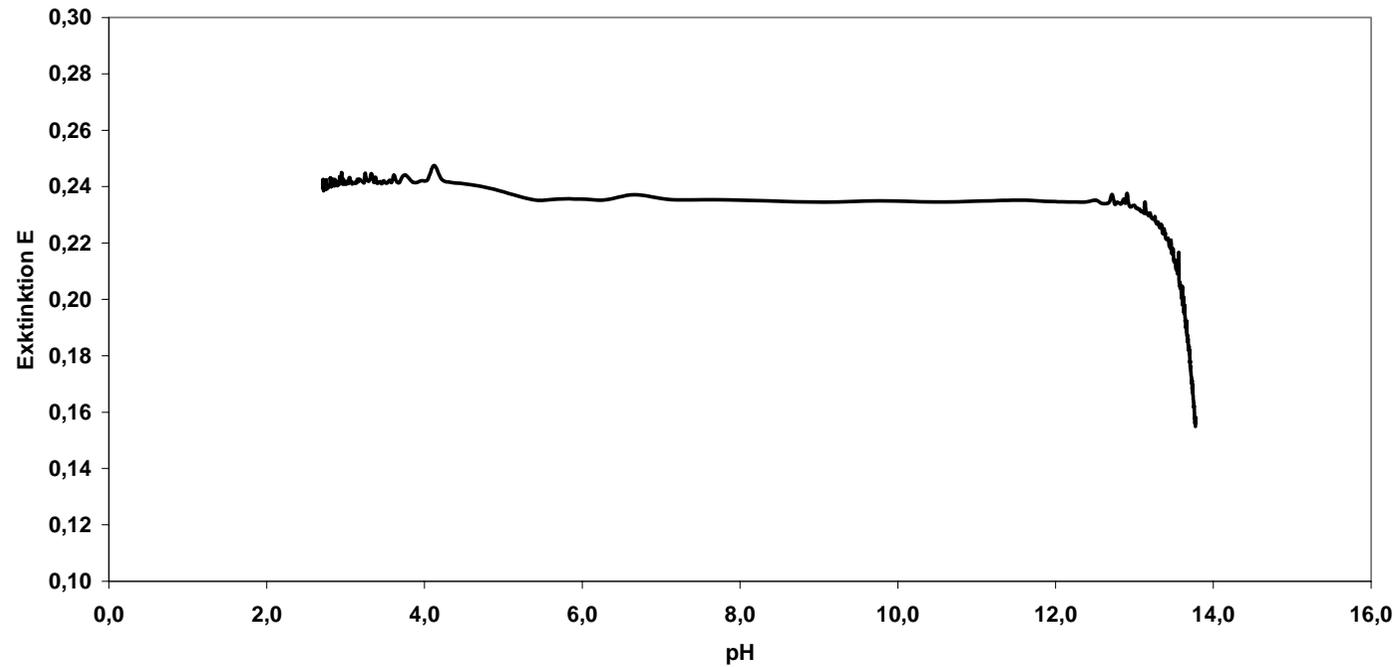


Abb. 4.19 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 307,853\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan cilexetil C4 vs. NaOH mit Hydrolyse
Auftragung pH vs. E

Candesartan cilexetil C4
Scan bei 320.345nm

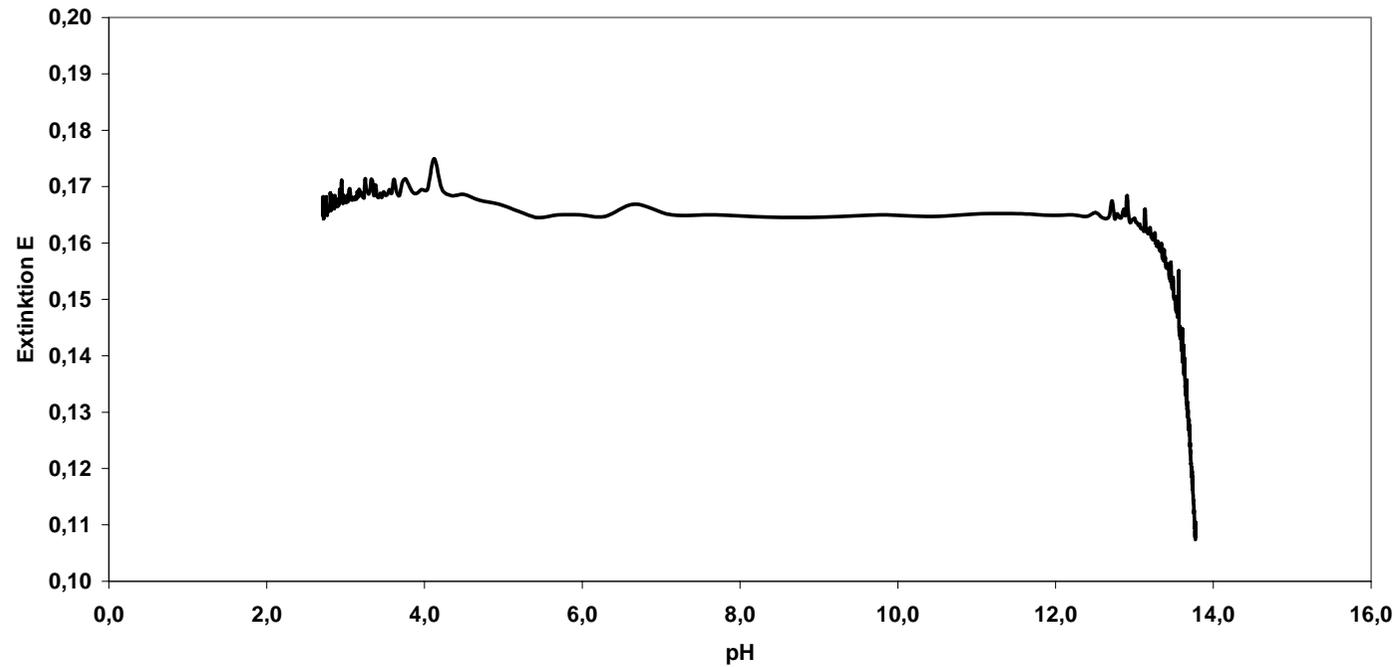


Abb. 4.20 Scan entlang der einzelnen Wellenlänge $\lambda = 320,345\text{nm}$ der titrationsgradabhängigen UV-Vis-Messung von Candesartan cilexetil C4 vs. NaOH mit Hydrolyse
Auftragung pH vs. E

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Die Scans von Candesartan cilexetil **C4** bei $\lambda = 265,300\text{nm}$ (Abb. 4.15 Seite 119) und bei $\lambda = 269,477\text{nm}$ (Abb. 4.16 Seite 120) zeigen ebenfalls, daß ab $\text{pH} = 4$ eine deutliche Veränderung eintritt, die auf eine Protonierung der Tetrazolgruppe des Candesartan cilexetil **C4** hindeutet. Weiterhin ist zu erkennen, daß die Funktion dieser beiden Scans der HL-Kurve im Molenbruchdiagramm von Candesartan cilexetil **C4** (Abb. 4.8 Seite 108) entspricht, was wiederum auf die durch das Tetrazol beeinflusste Bande schließen läßt. Damit erklärt sich auch die Veränderung der Extinktion ab $\text{pH} = 12$ in den Abbildungen 4.19 und 4.20; es kann sich hier nur um eine Esterhydrolyse der Carbonsäurefunktion handeln, womit die Zuordnung der Banden eindeutig gelingt. **Somit kann nur Lösungsansatz 2 die richtige Lösung sein.**

Lösungsansatz 2		
$\text{pLK}_S(1) = 2,64 \pm 0,16$	\Rightarrow Benzimidazol-Gruppe	
$\text{pLK}_S(2) = 5,17 \pm 0,05$	\Rightarrow Benzoessäure-Gruppe	$\lambda \approx 305\text{nm bis } 320\text{nm}$
$\text{pLK}_S(3) = 5,98 \pm 0,03$	\Rightarrow Tetrazol-Gruppe	$\lambda \approx 250\text{nm bis } 270\text{nm}$

Tab. 4.7 Lösung der Zuordnung der pLK_S -Werte und der Wellenlängenbereiche zu den einzelnen Fragmenten des Candesartans **C3**

4.1.3 Mikrodissoziationskonstanten von Candesartan **C3**

Nachdem die makroskopischen pLK_S -Werte zugeordnet werden konnten, kann man nun mit der Bestimmung der mikroskopischen Dissoziationskonstanten beginnen. Da nur Candesartan **C3** zwei pLK_S -Werte hat, die weniger als 3 pLK -Einheiten auseinanderliegen, wird selbiges als Musterbeispiel für die mikroskopische Dissoziation verwendet. Die Grundlagen der Ermittlungen sind schon weitgehend im Kapitel 2.5.2 beschrieben. Um eine mikroskopische Dissoziation exakt beschreiben zu können, müssen zwei grundlegende Bedingungen erfüllt sein: zum Einen muß die Absorption im allgemeinen Meßbereich des Lambert-Beerschen Gesetzes liegen, und zum Anderen darf die Bande, die für die Untersuchung herangezogen werden soll, nicht von anderen, benachbarten Banden beeinflusst werden.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

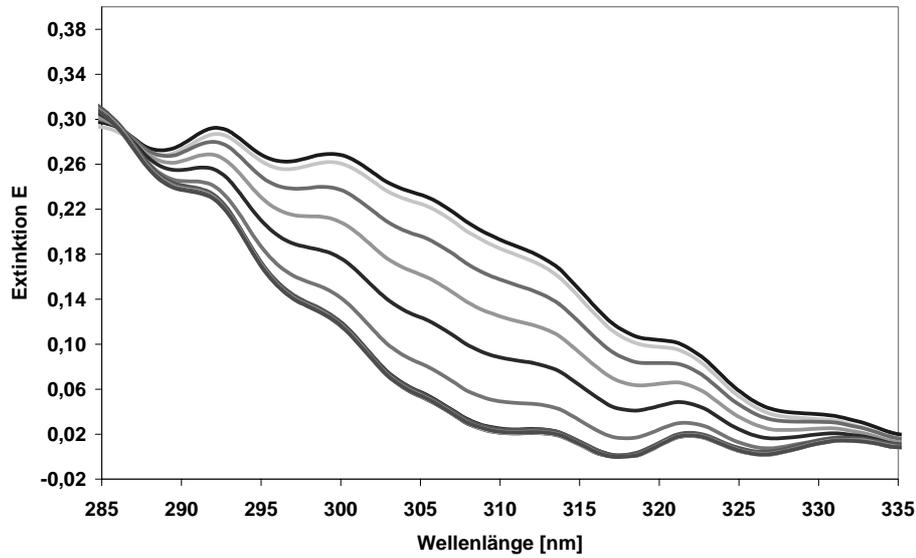


Abb. 4.21 Photo_T-Overlay-Diagramm von Candesartan **C3**
 Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich:
 $\lambda = 285\text{nm}$ bis $\lambda = 335\text{nm}$;
 Konzentration = $1,4\text{mg C3}/41\text{ml} = 7,75 \cdot 10^{-5}\text{mol/l C3}$

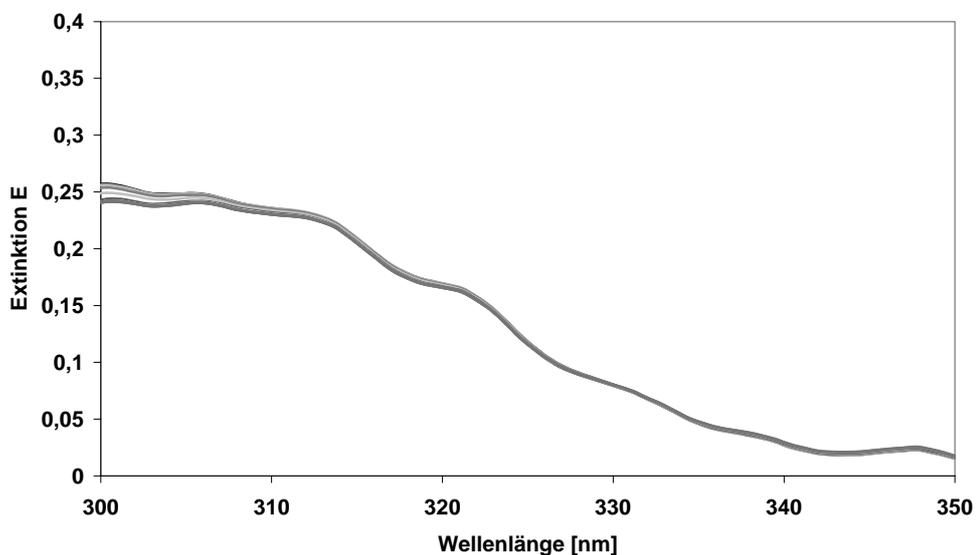


Abb. 4.22 Photo_T-Overlay-Diagramm von Candesartan cilexetil **C4**
 Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich:
 $\lambda = 300\text{nm}$ bis $\lambda = 350\text{nm}$;
 Konzentration = $2,1\text{mg C4}/41\text{ml C4} = 8,39 \cdot 10^{-5}\text{mol/l C4}$

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

In der Abbildung 4.21 erkennt man, daß im Wellenlängenbereich von 300nm bis 340nm bei Candesartan C3 eine deutliche Veränderung der Absorption mit dem Titrationsgrad eintritt. Graphik 4.22 von Candesartan cilexetil C4 gibt jedoch den wichtigen Hinweis, daß erst in diesem Bereich die Bande von anderen, benachbarten Banden unbeeinflusst ist und somit für die Auswertung der mikroskopischen Dissoziationskonstanten verwendet werden darf und kann. Außerhalb dieses Wellenlängenbereiches findet sich keine unbeeinflusste Bande, oder die Extinktion liegt insgesamt außerhalb des Gültigkeitsbereiches Lambert-Beerschen Gesetzes, so daß kein weiterer auswertbarer Bereich zur Verfügung steht. Weiterhin zeigen die Scans (Absorption gegen pH) der Titrationen von C3 im ausgewählten Bereich eine Abnahme der Absorption mit steigendem pH, wodurch die beobachtete UV-Vis-Absorption eindeutig der Benzoessäuregruppe zugeordnet werden kann.

Nach den Definitionen der HaegAr-Nomenklatur [15] (vgl. Kapitel 2.5.2) entspricht „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe des Candesartan C3, „rechts“ entspricht der Tetrazolgruppe. In der Iteration lautet der beobachteten mikroskopisch dissoziierten Spezies also „AA“ und „BA“!

Um die mikroskopischen Dissoziationskonstanten für C3 zu ermitteln, wird das neu entwickelte Programm WINMIKRO von C. Arendt [16] eingesetzt. Das Programm WINMIKRO ist sehr intuitiv in seiner Bedienung und benötigt nur wenige Eingabeparameter für die nachfolgende automatisierte Iteration, die aus den Titrationsdaten entnommen werden (vgl. Abb. 4.23). Dieses sind die makroskopischen Dissoziationskonstanten, die aus der Einwaage umgerechnete Totalkonzentration der Pobensubstanz und die Alpha-Werte für Start und Ende. Alpha ist die Summe der einzelnen Molenbrüche der jeweiligen zu untersuchenden Spezies und somit entweder am Anfang gleich Null und am Ende Eins oder umgekehrt. Weiterhin benötigt das Pogramm Winmikro nur die Grenzwerte für den mikroskopischen pK-Wert p_{Lk_1} , da sich alle anderen mikroskopischen p_{Lk} -Werte aus diesem einen und den vorhandenen makroskopischen p_{LK} -Werten ermitteln lassen. Das zahlenmäßige Verhältnis der makroskopischen und mikroskopischen Konstanten ergibt sich unter Berücksichtigung von

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Gleichung 4.3 und der Grundforderung für protonierbare Systeme, ${}_L K_{S1} > 0$, wie in der Gleichung 4.4 dargestellt.

$${}_L K_{S1} = {}_L k_{AA}^{AB} + {}_L k_{AA}^{BA} \quad 4.3$$

$${}_L K_{S1} \neq {}_L k_{AA}^{BA} \quad \text{und} \quad {}_L K_{S1} \neq {}_L k_{AA}^{AB} \quad 4.4$$

Mit anderen Worten: Beide $p_L k$ der ersten Deprotonierungsstufe können größer sein als der korrespondierende makroskopische $p_L K_{S1}$!

Analog ergibt sich nach Gleichung 4.5 die Beziehung zwischen den Konstanten zur zweiten Deprotonierungsstufe.

$$\frac{1}{K_2} = \frac{1}{k_{AB}^{BB}} + \frac{1}{k_{BA}^{BB}} \quad 4.5$$

Auch hier gilt ${}_L K_{S2} > 0$.

$$\frac{1}{{}_L K_{S2}} \neq \frac{1}{{}_L k_{BA}^{BB}} \quad \text{und} \quad \frac{1}{{}_L K_{S2}} \neq \frac{1}{{}_L k_{AB}^{BB}} \quad 4.6$$

$${}_L K_{S2} \neq {}_L k_{BA}^{BB} \quad \text{und} \quad {}_L K_{S2} \neq {}_L k_{AB}^{BB} \quad 4.7$$

Nach Gleichung 4.6 bzw. 4.7 können beide $p_L k$ der zweiten Deprotonierungsstufe größer als ihr korrespondierender $p_L K_{S2}$ sein!

Aus diesem Grunde werden die Iterationsgrenzen für $p_L k_1$ in allen Iterationen auf Werte deutlich kleiner bzw. größer als die korrespondierenden makroskopischen $p_L K_S$ -Werte gesetzt.

Nach der vollständigen Eingabe der Parameter (Abb. 4.23) wird die automatische Iteration gestartet, deren Ergebnisse man sich dann in verschiedenen Präsentationsformen darstellen lassen kann, wie exemplarisch am Beispiel einer durchgeführten Iteration in den beiden Abbildungen 4.25 und 4.24 gezeigt werden kann.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

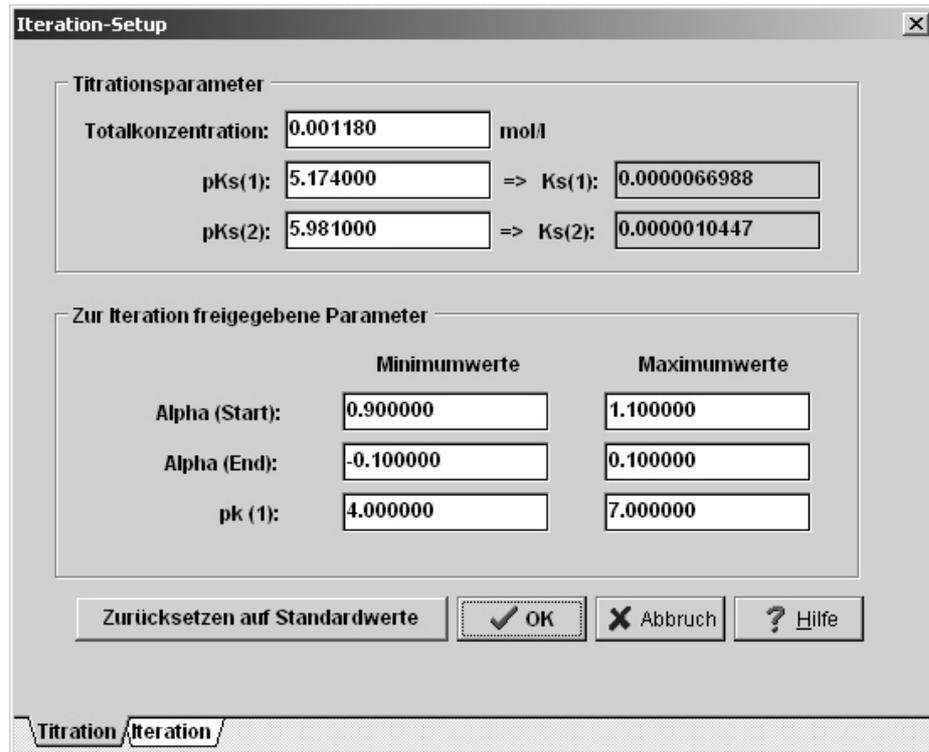


Abb. 4.23 Eingabemaske von Winmikro mit Werten für eine Iteration

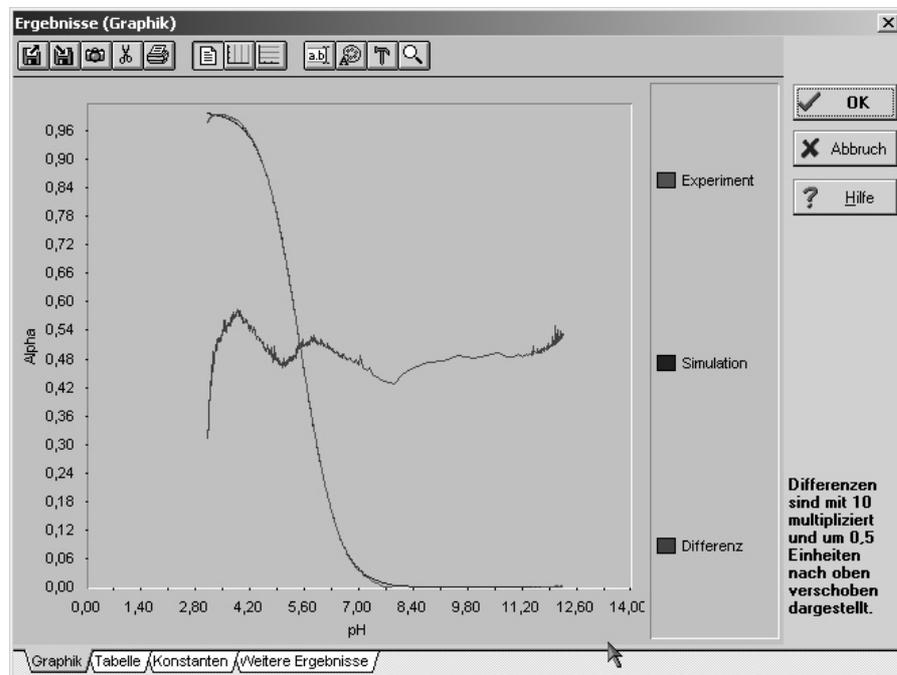


Abb. 4.24 Beispielhafte Ergebnisdarstellung als Funktion Alpha vs. pH aus einer tatsächlich durchgeführten Iteration bei der Wellenlänge von 320,345nm.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

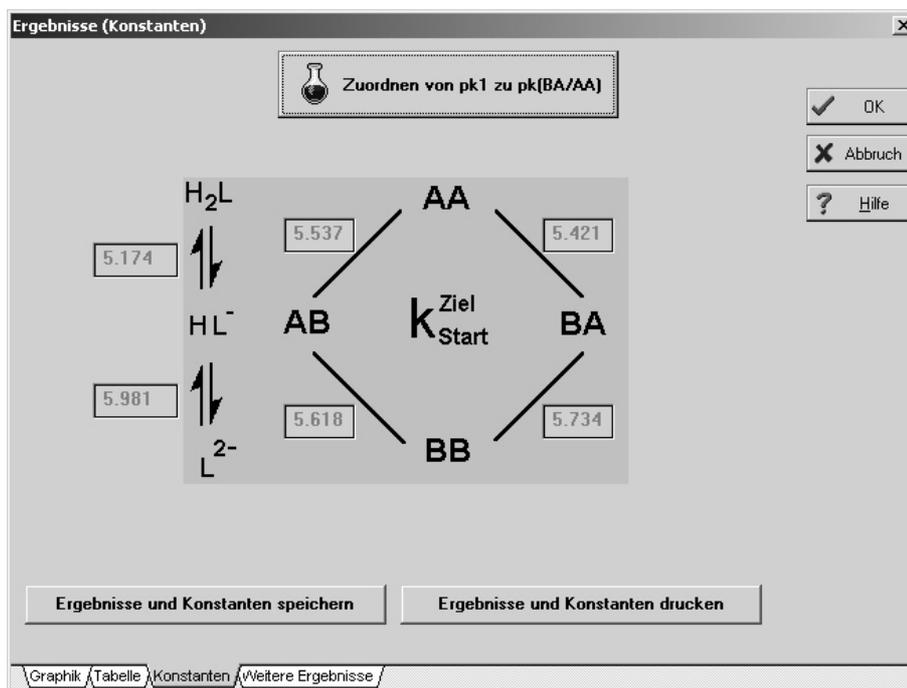


Abb. 4.25 Beispielhafte Ergebnisdarstellung der mikroskopischen Dissoziationskonstanten der Iteration bei der Wellenlänge von 320,345nm. Nach der HaegAr-Nomenklatur [15] entspricht „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe des Candestartan C3, „rechts“ entspricht der Tetrazolgruppe.

Die Arbeitsweise des Programmes Winmikro hat den Vorteil, daß innerhalb einer UV-Vis-Messung die aus der Titration stammenden Parameter nur einmalig bestimmt und eingegeben werden müssen. Die für die jeweilige Wellenlänge spezifischen Daten wie Alpha und die UV-Vis-Daten werden vor jeder Iteration entsprechend neu eingegeben. Damit der Wert der mikroskopischen Dissoziationskonstanten möglichst zuverlässig bestimmt wird, muß eine große Anzahl Iterationen innerhalb einer UV-Vis-Messung durchgeführt werden.

Die zusammengefaßten Einzelergebnisse (Tab 7.44 im Tabellenanhang Kapitel 7.5.4) in Tabelle 4.8 und Abbildung 4.26 zeigen eindeutig, daß der linksdeprotonierende Weg bevorzugt gegenüber dem rechtsdeprotonierenden ist, wobei nach der HaegAr-Nomenklatur [15] „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe und „rechts“ der Tetrazolgruppe des

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Candesartan **C3** entspricht. Hierdurch kann man zeigen, daß zuerst die Carboxylgruppe und danach erst die Tetrazolgruppe deprotoniert wird.

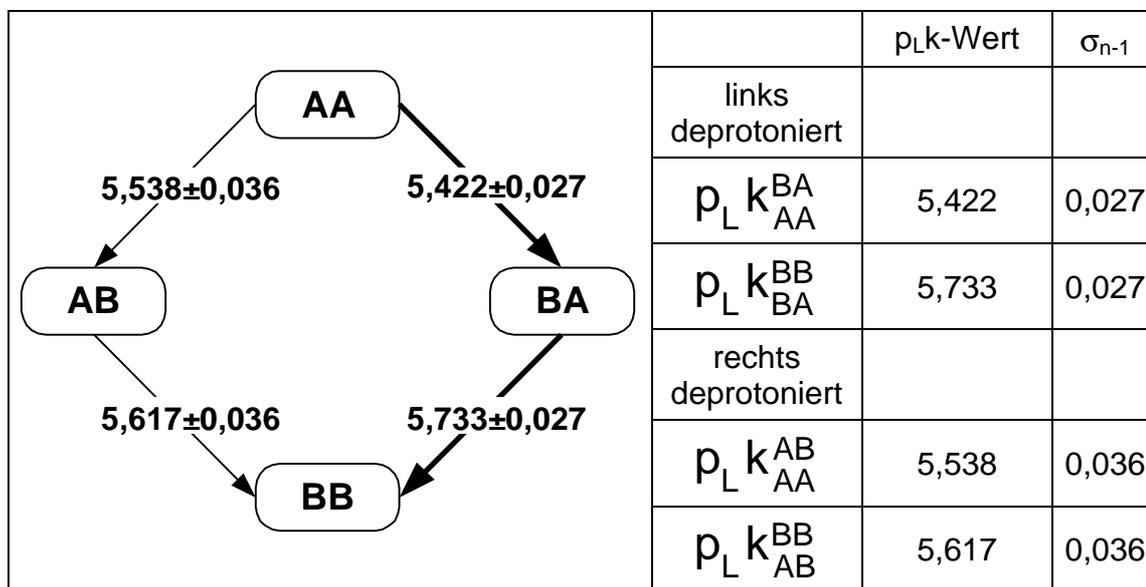


Abb. 4.26

Tab. 4.8

Graphische Darstellung

Tabellarische Darstellung

Zusammengefaßte Ergebnisse der Iterationen. Die einzelnen Werte sind als gemittelte Werte aller Einzelmessungen mit der dazugehörigen Standardabweichung σ_{n-1} dargestellt. Nach der HaegAr-Nomenklatur [15] entspricht „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe des Candesartan **C3**, „rechts“ entspricht der Tetrazolgruppe. (vgl. Kapitel 2.5.2)

Die hier beobachtete klare Trennung der makro- und mikroskopischen Betrachtung, liegt in der Struktur der Substanz begründet. Die Methylengruppe zwischen Benzimidazol- und Biphenylgruppe isoliert die beiden Deprotonierungsstellen voneinander. Die Differenz der mikroskopische pk-Werte fällt dabei kleiner aus, als es durch die in der Literatur häufig benutzten Analogieschlüsse (klassische Titration von Derivaten) zu erwarten gewesen wäre.

4.2 Kinetische Untersuchungen in Dioxan-Wasser-Gemischen an (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester K1 und N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester K2

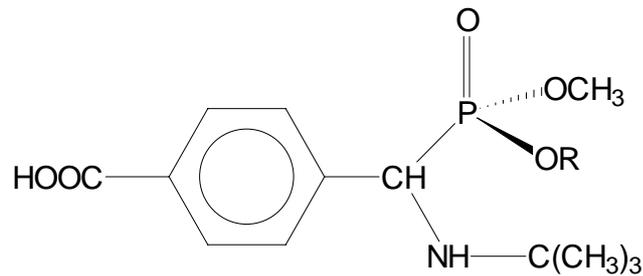
4.2.1 Allgemeines

Aminophosphonsäurederivate sind für biologische und landwirtschaftliche Problemstellungen ein interessantes Medium, da sie als Komplexbildner für vielerlei Metallionen, vor allem aber für Kalzium, verwendet werden können [287]. Die meisten Kalziumkomplexbildner gehören zu der Klasse der Polycarboxyle oder der Bisphosphonate. Aus medizinischer Sicht ist das Komplexbildungspotential der Bisphosphonate in ihrer Anwendung gegen verschiedene Krankheitsbilder des Kalziummetabolismus (z. B. Osteoporose, osteoporöser Knochenkrebs) [288] oder Kalziumüberfunktionen (Arteriosklerose, Arthritis und Nierensteine) [289, 290] interessant. Leider verhinderten manchmal Nebeneffekte und geringe Selektivität eine breite Anwendung [288]. Auf der Suche nach verbesserten Phosphonaten synthetisierten S. Failla und P. Finocchiaro 1 Amino-1-arylmethylphosphonsäuredimethylester mit freien Carboxylgruppen [291, 292, 293], die gut in polaren Lösungsmitteln (CHCl_3 , CH_3CN , DMSO, Alkoholen) und Wasser, aber auch etwas in alkalischen Lösungen löslich waren, was für die biologische und medizinische Verwendbarkeit sehr wichtig ist.

Für die weiteren Untersuchungen als Komplexbildner ist es daher wichtig, die Dissoziationskonstanten, so wie die Hydrolysegeschwindigkeit zum Monoester, exakt zu ermitteln.

Bei der Reinheitsuntersuchung mittels NMR-Spektroskopie der Substanzen (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure-dimethylester K1 und N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäuredimethylester K2 stellte sich heraus, daß diese durch Laugen recht leicht vom Diester K1 und K2 zum Monoester K3 und K4 hydrolysiert werden.

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

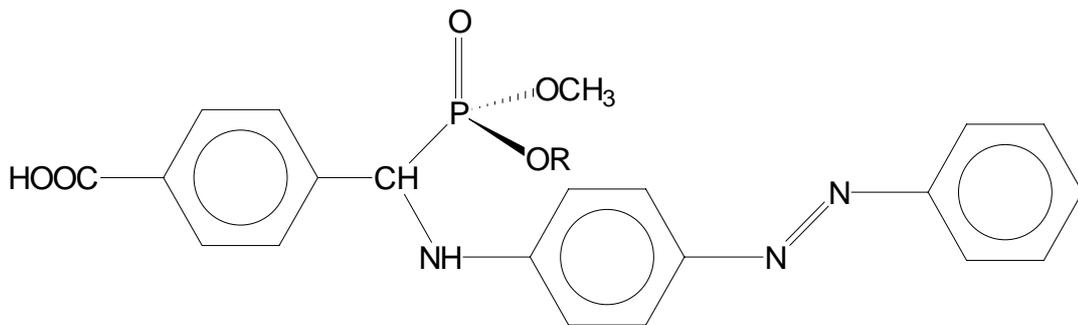


(N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure

-di-methylester **K1** R = CH₃ C₁₄H₂₂NO₅P 315,31 g/mol

-mono-methylester **K3** R = H C₁₃H₂₀NO₅P 301,28 g/mol

Abb. 4.27 (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure-ester



N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure

-di-methylester **K2** R = CH₃ C₂₂H₂₂N₃O₅P 439,41 g/mol

-mono-methylester **K4** R = H C₂₁H₂₀N₃O₅P 425,38 g/mol

Abb. 4.28 N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure-ester

Da von diesen Substanzen auch die p_LK_S -Werte ermittelt werden sollten, stellte sich nun die Frage, inwieweit die Hydrolyse einen Einfluß auf die p_LK_S -Wertbestimmung hat. Um diese Frage beantworten zu können, mußte eine kinetische Untersuchung der Verseifungsgeschwindigkeit durchgeführt werden. Da **K1** und **K2** gute Chromophore in direkter Nachbarschaft zu einer Protonierungs- bzw. Deprotonierungsstelle haben, bietet die UV-VIS-Spektroskopie eine gute Untersuchungsmethode zur Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Esterhydrolyse. Weiterhin zeigte sich schon bei der Reinheitsuntersuchung, daß auch die NMR-Spektroskopie eine weiter

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Möglichkeit der Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten durch Integration einzelner Signale ermöglicht.

Die Untersuchungen werden bei zwei verschiedenen Temperaturen durchgeführt, da bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung keine Temperaturermittlung im Probenkopf durchgeführt wurde. Bei jeder Relaxation der Kerne der Probensubstanz erwärmt sich die Probe selbst, so daß die Vergleichbarkeit sinkt. Es kann jedoch abgeschätzt werden, daß die wahrscheinlich höchste erreichte Temperatur bei maximal 50°C liegt, welche somit auch für die UV-Vis-Spektroskopie verwendet wird. Aufgrund der Gleichartigkeit der Reaktion und geringen Probenmenge wurde die Reaktion von K2 nach K4 nur einmal bei 50°C gemessen.

4.2.2 UV-Vis-Untersuchungen

4.2.2.1 Theoretische Grundlagen

Um eine Geschwindigkeitskonstante zu bestimmen, gibt es verschiedene Auswerteverfahren. Welches genau Verwendung finden kann, hängt unter anderem auch von der Reaktionsordnung der zu untersuchenden Reaktion ab. Da die hier untersuchte Reaktion normalerweise eine Reaktion 2. Ordnung ist, können die Auswerteverfahren nach Rosevaer [294], Sturtevant [295] und die Auswertung durch formale Integration Anwendung [296, 297] finden. Wird die Reaktion jedoch durch starke Erhöhung der Konzentration eines der Reaktanden, wie in diesem Falle, in Richtung einer Reaktionsordnung pseudoerster Ordnung verschoben, so können die zuvor genannten Auswerteverfahren nach Rosevaer und Sturtevant nicht mehr zur Anwendung kommen. In diesem Fall kann man als Auswerteverfahren die Methoden nach Swinbourne [298] und nach Guggenheim [299] neben der formalen Integration verwenden.

Da beim Verfahren nach Guggenheim mit logarithmierten Differenzen gearbeitet wird, und diese Werte bei sehr kleinen Differenzen sehr groß werden, ist immer eine gewisse Unsicherheit gegeben, wodurch auf die Benutzung dieser Methode verzichtet wird.

4.2.2.1.1 Auswertung nach der Integration des allgemeinen Zeitgesetzes

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Bei einer allgemeinen kinetischen Reaktion setzen sich nach Perkampus [105; 106] verschiedene Teilchen mit ihren entsprechenden stöchiometrischen Faktoren gemäß der folgenden Gleichung um:



Damit ergibt sich für die bei einer bestimmtem Wellenlänge gemessenen Extinktion:

$$A_\lambda = a\varepsilon_{a,\lambda}d + b\varepsilon_{b,\lambda}d + c\varepsilon_{c,\lambda}d + p\varepsilon_{p,\lambda}d \quad 4.9$$

Die Größen a, b, c und p in der Gleichung 4.9 beschreiben die Konzentration der jeweiligen Komponente zum Zeitpunkt t der gesamten Reaktion. Mit Einführung der Umsatzgröße u ergeben sich folgende Teilgleichungen:

$$a = a_0 + \nu_a u \quad 4.10$$

$$b = b_0 + \nu_b u \quad 4.11$$

$$c = c_0 + \nu_c u \quad 4.12$$

$$p = p_0 + \nu_p u \quad 4.13$$

In den Gleichungen 4.10 bis 4.13 beschreiben die Größen a_0 , b_0 und c_0 die Konzentrationen zum Zeitpunkt $t=0$. Zum gleichen Zeitpunkt ist die Konzentration $p_0 = 0$. Damit ergibt sich folgende, schon umgestellte, Gleichung 4.14:

$$A_\lambda = a_0\varepsilon_{a,\lambda}d + b_0\varepsilon_{b,\lambda}d + c_0\varepsilon_{c,\lambda}d + [\nu_a\varepsilon_{a,\lambda} + \nu_b\varepsilon_{b,\lambda} + \nu_c\varepsilon_{c,\lambda} + \nu_p\varepsilon_{p,\lambda}] \cdot ud \quad 4.14$$

Gleichung 4.14 kann in zwei Teile zerlegt werden; zum Zeitpunkt zu Beginn der Reaktion ($t=0$) und zum Zeitpunkt t . Da zu Beginn der Reaktion noch kein Umsatz stattgefunden hat ($u=0$), vereinfacht sich Gleichung 4.14 zu Gleichung 4.15. Gleichzeitig kann der umsatzabhängige Term ($t>0$) zu q_λ zusammengefaßt werden

$$A_{\lambda,0} = a_0\varepsilon_{a,\lambda}d + b_0\varepsilon_{b,\lambda}d + c_0\varepsilon_{c,\lambda}d \quad 4.15$$

$$q_\lambda = [\nu_a\varepsilon_{a,\lambda} + \nu_b\varepsilon_{b,\lambda} + \nu_c\varepsilon_{c,\lambda} + \nu_p\varepsilon_{p,\lambda}]d = d \sum_{i=1}^i \nu_i \varepsilon_{i,\lambda} \quad 4.16$$

Hieraus folgt:

$$A_\lambda = A_{\lambda,0} + q_\lambda u \quad 4.17$$

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Gleichung 4.17 stellt eine Funktion dar, die eine Kinetik beschreiben kann.

Differenziert man diese nach der Zeit, so erhält man:

$$\frac{d(A_\lambda - A_{\lambda,0})}{dt} = \frac{d(q_\lambda u)}{dt} \quad 4.18$$

Da $A_{\lambda,0}$ eine reine Konstante und nicht zeitabhängig ist, vereinfacht sich die

Gleichung 4.18 zu:

$$\frac{dA_\lambda}{dt} = \frac{q_\lambda du}{dt} \Rightarrow \frac{1}{q_\lambda} \frac{dA_\lambda}{dt} = \frac{du}{dt} \quad 4.19$$

Für eine allgemeine Reaktion 2. Ordnung gilt:



Ausgehend von der obigen Gleichung kann man folgende allgemeine Gleichung aufstellen:

$$\frac{du}{dt} = k_2 (a_0 - u)(b_0 - u) \quad 4.21$$

Für die Umsetzung von u der Gleichung 4.18 gelten folgende Bedingungen:

$$b_0 > a_0$$

$$A_{\lambda,0} = a_0 \varepsilon_{a,\lambda} d + b_0 \varepsilon_{b,\lambda} d \quad \text{bei } t = 0 \text{ (am Anfang der Reaktion)} \quad 4.22$$

$$A_{\lambda,\infty} = (a_0 \varepsilon_{p,\lambda} + (b_0 - a_0) \varepsilon_{b,\lambda}) d \quad \text{bei } t = \infty \text{ (am Ende der Reaktion)} \quad 4.23$$

$$A'_{\lambda,\infty} = (b_0 \varepsilon_{p,\lambda} + (b_0 - a_0) \varepsilon_{a,\lambda}) d \quad \text{bei } t = \infty ; \text{ ist eine reine Rechengröße} \quad 4.24$$

$$q_\lambda = d(\varepsilon_{c,\lambda} - \varepsilon_{a,\lambda} - \varepsilon_{b,\lambda}) \quad 4.25$$

Ausgehend von Gleichung 4.19 ergibt sich dann:

$$\frac{dA_\lambda}{dt} = \frac{k_2}{q_\lambda} (A_{\lambda,\infty} - A_\lambda)(A'_{\lambda,\infty} - A_\lambda) \quad 4.26$$

Integriert man diese, so erhält man:

$$\log\left(\frac{(A'_{\lambda,\infty} - A_\lambda)}{(A_{\lambda,\infty} - A_\lambda)}\right) = \log\left(\frac{(A'_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,0})}{(A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,0})}\right) + (A'_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,\infty}) \frac{k_2}{q_\lambda} t \quad 4.27$$

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Die basische Esterhydrolyse von Carbonsäure sieht im allgemeinen so aus:



und ist irreversibel. Analog sieht die ebenfalls irreversible Reaktion für die Esterhydrolyse von Phosphonsäurediestern zu -monoestern aus:



Das Problem dieser Reaktion ist jedoch, daß normalerweise 4 Extinktionskoeffizienten mit in die Gleichungen eingehen müssen. Da in unserem Fall jedoch das gesamte Wellenlängenspektrum von 200nm bis 600nm mit einem Male aufgezeichnet wird, können Wellenlängen gewählt werden, bei denen nur Diester und Monoester absorbieren. Die Absorptionsbereiche für NaOH und NaCl liegen zwischen 200nm und 230nm und für Methanol bis 290nm. Diese bestimmen daher die untere Grenze für die reinen Wassersysteme. Mißt man nun außerhalb dieses Bereiches, so reduzieren sich die Extinktionskoeffizienten auf nur noch zwei, dem des Diesters und dem des Monoesters. Wird nun zusätzlich noch das erste Spektrum, das nur die Absorption des Diesters enthält, von allen anderen Spektren abgezogen, bleibt nur noch der Extinktionskoeffizient für den Monoester übrig. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß die Konzentration an Diester A in dem Maße abnimmt, wie sie an Monoester C steigt; es reduziert Gleichung 4.27 nur um den Extinktionskoeffizienten von A!

Es gilt:

$$a_0 < b_0 \quad \epsilon_{a,\lambda} = 0 \quad \epsilon_{b,\lambda} = 0 \quad \epsilon_{d,\lambda} = 0 \quad \epsilon_{p,\lambda} = \epsilon_{c,\lambda} \quad 4.32$$

Somit erhält man:

$$A_{\lambda,0} = 0 \quad \text{da bei } t = 0 \quad c_0 = 0 \text{ ist}$$

und das 1. Spektrum abgezogen wird ($\epsilon_{a,\lambda} = 0$). 4.33

$$A_{\lambda,\infty} = a_0 \epsilon_{c,\lambda} d \quad \text{bei } t = \infty \text{ (am Ende der Reaktion)} \quad 4.34$$

$$A'_{\lambda,\infty} = b_0 \epsilon_{c,\lambda} d \quad \text{bei } t = \infty ; \text{ ist eine reine Rechengröße} \quad 4.35$$

$$q_\lambda = d \epsilon_{c,\lambda} \quad 4.36$$

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Damit kann man Gleichung 4.27 folgendermaßen beschreiben:

$$\log\left(\frac{(b_0 \varepsilon_{c,\lambda} d - A_\lambda)}{(a_0 \varepsilon_{c,\lambda} d - A_\lambda)}\right) = \log\left(\frac{b_0}{a_0}\right) + k_1 t \quad 4.37$$

Von den in Gleichung 4.37 stehenden Parametern sind folgende bekannt bzw. einfach bestimmbar:

- die Konzentration der beiden Komponenten A (a_0) und B (b_0)
- die Schichtdicke der Küvette
- die tatsächlich gemessene Extinktion

Weniger leicht kann der Extinktionskoeffizient des Monoesters bestimmt werden. Geht man jedoch davon aus, daß am Ende der Reaktion nur noch Monoester vorliegt, so kann aus dem Ende der Reaktion der Extinktionskoeffizient bestimmt werden. Diese gilt jedoch nur, wenn auch am Ende der Reaktion eine vollständige Umsetzung stattgefunden hat.

Trägt man nun $\log\left(\frac{(b_0 \varepsilon_{c,\lambda} d - A_\lambda)}{(a_0 \varepsilon_{c,\lambda} d - A_\lambda)}\right)$ gegen die Zeit t auf, so sollte sich eine Gerade ergeben, wenn die Reaktion zweiter Ordnung ist. Der Ordinatenabschnitt, der sich aus dem entsprechenden Diagramm ergibt, sollte das entsprechende Verhältnis der Ausgangskonzentrationen $b_0 : a_0$ wiedergeben.

4.2.2.1.2 Auswertung nach Swinbourne

Während die Auswertung durch formale Integration für jede Reaktionsordnung anwendbar ist, ist die Auswertung nach Swinbourne [298, 300] nur auf Reaktionen erster oder pseudoerster Ordnung beschränkt [298]. Bei dieser Methode geht man davon aus, daß die Meßwerte in regelmäßigen Abständen aufgezeichnet wurden. Ausgehend von Gleichung 4.1 kann folgende Umformung vornehmen, so daß für den Zeitpunkt t gilt:

$$\ln\left(\frac{(A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,t})}{(A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,0})}\right) = -k_1 t \quad 4.38$$

$$A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,t} = (A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,0}) e^{(-k_1 t)} \quad 4.39$$

Für den nächsten Zeitpunkt $t + \Delta t$ gilt allgemein:

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

$$A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,t+\Delta t} = (A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,0})e^{(-k_1(t+\Delta t))} \quad 4.40$$

Bildet man nun die Differenz zwischen den Gleichungen 4.39 und 4.40, so erhält man folgenden Zusammenhang:

$$A_{\lambda,t+\Delta t} = A_{\lambda,\infty}(1 - e^{-k_1\Delta t}) + A_{\lambda,t}e^{-k_1\Delta t} \quad 4.41$$

Wird der Meßzeitraum zwischen zwei Meßpunkten immer konstant gehalten, so ergibt sich, wenn man $A_{\lambda,t+\Delta t}$ gegen $A_{\lambda,t}$ aufträgt, folglich eine Gerade, bei der weder der Startpunkt noch der Endpunkt der Reaktion benötigt wird. Der Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch darin zu sehen, daß man auch dann gute Korrelationen erhält, wenn die Reaktion nicht erster oder pseudoerster Ordnung ist. Dieses Verfahren benötigt ein weiteres Auswerteverfahren, um sicherzustellen, daß die Reaktionsordnung der für dieses Auswerteverfahren benötigten entspricht.

4.2.2.2 Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten

4.2.2.2.1 Durchführung der Messungen

Die Messungen erfolgen mittels in Kapitel 2.5.3 beschriebenen Meßapparatur und -programm und mit der im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Methode der Referenzmessung. Die für diese Meßreihen verwendeten Programme TR600 und PHOTO_T sind ursprünglich für die Bestimmung von Stabilitätskonstanten entwickelt worden. Daher besitzen sie eigentlich keinerlei Möglichkeit, direkt die Meßzeit aufzuzeichnen, noch eine zeitabhängige Steuerung vorzunehmen. Da das Programm TR600 über den Aufruf des Programmes PHOTO_T jedoch in der Lage ist, UV-Vis-Spektren aufzuzeichnen, gibt es eine zeitabhängige Funktion, die für diese Meßserie genutzt werden kann. Da es für gute UV-Vis-Spektren wichtig ist, daß diese strömungs- und verwirbelungsfrei gemessen werden, ist im Programm TR600 die Funktion der Wartezeit implementiert. Mit dieser Funktion allein kann keine kinetische Untersuchung stattfinden, da sie ohne Schleifenfunktion nur einmal ausgeführt wird. Um jedoch eine Schleifenfunktion mit in dem Programm TR600 durchführen zu können, muß eine Volumenzugabe erfolgen. Es wird auf den Motorkolben ein leerer Bürettensatz gesteckt, so daß Volumenzugaben erfolgen können, ohne das Meßsystem zu

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

stören. Zusammenfassend wird festgehalten, daß in diesen Experimenten die Volumenzugaben den zuvor eingestellten Abständen entsprechen, in denen die UV-Vis-Spektren aufgezeichnet werden sollen.

Für die Messungen von **K1** nach **K3**, die in reinem Wasser erfolgen, werden etwa $5 \cdot 10^{-4}$ mmol (ca. 15mg) **K1** eingewogen und in 87,5ml quarzdestilliertem Wasser gelöst. Dazu wird 10ml 0,9m NaCl-Lösung zur Erhöhung der Ionenstärke gegeben und bis zur Temperaturkonstanz gerührt. Danach wird die zu verwerfende Referenz aufgezeichnet. Anschließend wird 2,5ml 0,1m Natronlauge hinzugegeben und sofort mit der Messung begonnen. Für diese Reaktion wird automatisch alle 30 Minuten ein UV-Vis-Spektrum aufgezeichnet.

Die Messungen von **K2** nach **K4**, die in einem 50% Dioxan-Wasser erfolgt, werden ebenfalls etwa $5 \cdot 10^{-4}$ mmol (ca. 21mg) **K2** eingewogen und analog zur vorhergehenden Beschreibung ebenfalls in 87,5ml quarzdestilliertem Wasser gelöst. Dazu wird wiederum 10ml 0,9m NaCl-Lösung zur Erhöhung der Ionenstärke gegeben und genauso bis zur Temperaturkonstanz gerührt. Danach wird auch hier die zu verwerfende Referenz aufgezeichnet. Anschließend werden nun gleichermaßen 2,5ml 0,1m Natronlauge hinzugegeben und sofort mit der Messung begonnen. Für diese Reaktion wird automatisch alle 20 Minuten ein UV-Vis-Spektrum aufgezeichnet.

4.2.2.2 PHOTO_T-Overlay-Darstellungen

Das Programm PHOTO_T hat die Möglichkeit, Spektren nacheinander einzulesen und übereinander in einem sogenannten PHOTO_T-Diagramm darzustellen. Mit Hilfe dieser PHOTO_T-Darstellung können normalerweise Veränderungen in der Absorption als Funktion des Zugabevolumen dargestellt werden. In unserem Falle wird die Absorption als Funktion der Zeit dargestellt. Bei den nachfolgenden PHOTO_T-Overlay-Darstellungen ist zu beachten, daß der Extinktionsanteil des Diesters von der Gesamtextinktion abgezogen wird, so daß alle hier dargestellten Extinktionsänderungen nur auf die Entstehung und damit auf die ansteigende Konzentration des Monoesters zurückzuführen sind. Arbeitstechnisch erfolgt dieses im Programm PHOTO_T in der Form, daß das erste gemess-

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

sene Spektrum, das direkt nach Zusammenbringung der Probensubstanz mit der Natronlauge aufgenommen wurde, als Referenzspektrum verwendet wird.

Es zeigt sich in den Abbildungen 4.29 und 4.30 ein deutlicher Anstieg in der Extinktion mit der Zeit. Damit kann man zunächst anzunehmen, daß die in den PHOTO_T-Overlays zu erkennenden Veränderungen nur auf die Veränderungen der Extinktionen des Monoesters zurückzuführen ist. Nach dem die Auftragung der Extinktion **A** gegen die Zeit **t** für verschiedene Wellenlängen durchgeführt wurde, kann man den linearen Bereich bestimmen, den man für die verschiedenen Auswerteverfahren benötigt.

Die Esterhydrolyse des Diesters **K2** zum Monoester **K4** zeigt bei 50°C eine analoge PHOTO_T-Darstellung, wie in Abbildung 4.30 die Esterhydrolyse von **K1** nach **K3** und wird daher nicht gesondert abgebildet.

Zunächst wird, um den linearen Bereich zu ermitteln, die Extinktion bei verschiedenen Wellenlängen gegen die Zeit aufgetragen. Der lineare Bereich ist der Teil dieser Funktion, der stetig bis zum Grenzwert hin ansteigt. Der Grenzwert ist der Teil der Funktion, bei dem die Extinktion nur noch im Rahmen des Meßfehlers variiert. Weiterhin kann aufgrund dieser Auftragungen der Extinktion **A** gegen die Zeit **t** bestätigt werden, daß im gewählten Meßbereich die gemessene Extinktion **A** tatsächlich nur auf den Monoester zurückzuführen ist.

4.2.2.2.3 Auswertung nach der Methode der formalen Integration des Zeitgesetzes

Es zeigt sich in den Abbildungen 4.31 und 4.32, daß die Esterhydrolyse von **K1** nach **K3** bei 25°C nicht vollständig abgelaufen ist und kein Grenzwert erreicht wurde. Ursache hierfür war ein zu frühes Beenden der Messung aufgrund technischer Probleme. Dennoch ist es möglich, diese Meßreihe auszuwerten, da bei der Auswertemethode der formalen Integration nur der lineare Teil der Funktion verwendet wird und Swinbourne unabhängig vom Start- und Endpunkt ist. Der lineare Bereich der Hydrolyse des Esters **K1** bzw. **K2** nach **K3** bzw. **K4** endet, wie man in den Abbildungen 4.33 und 4.34 für die Reaktion von **K1** nach **K3** bei 50°C sehen kann, etwa nach 10 Stunden.

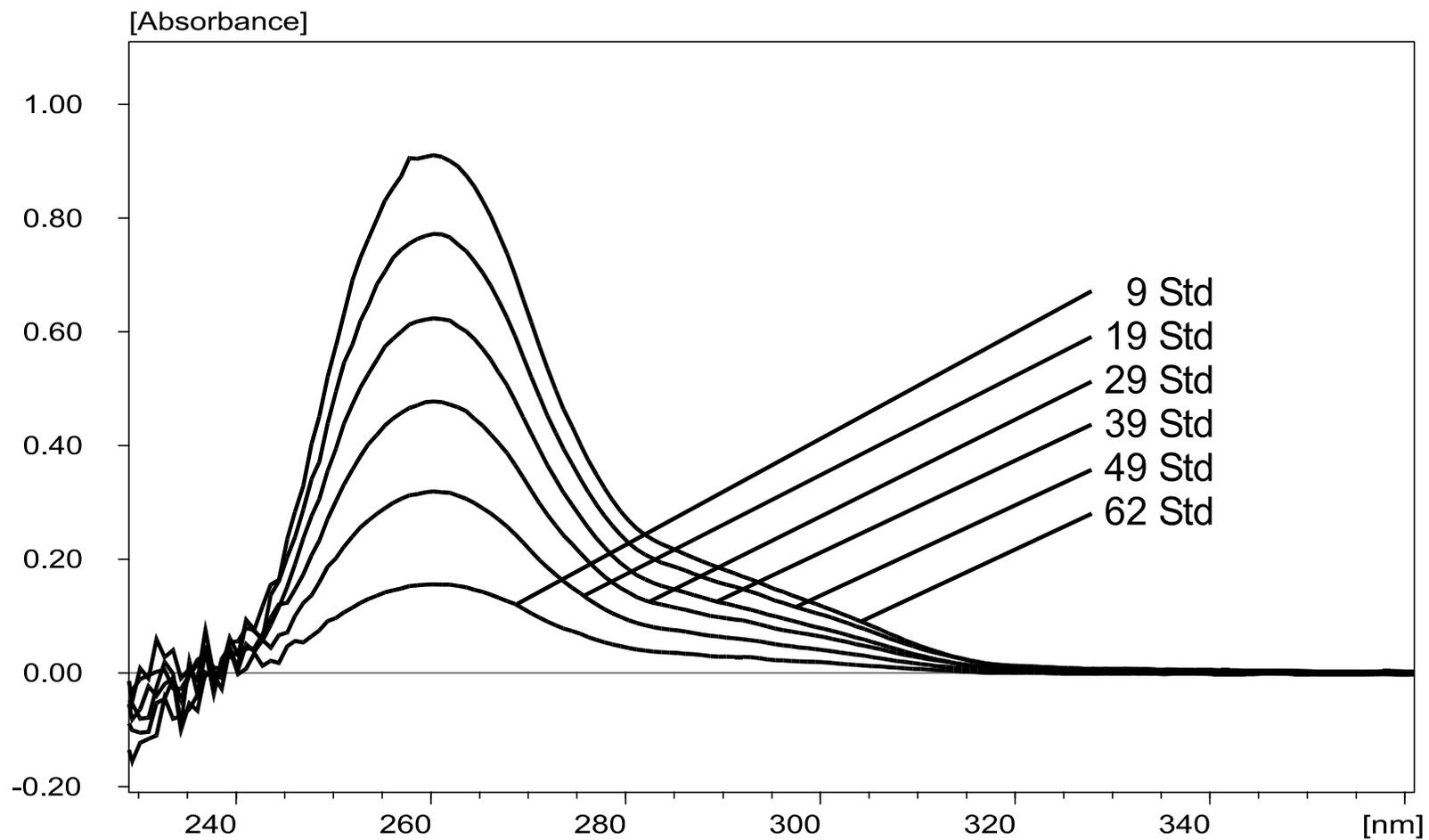


Abb. 4.29

PHOTO_T-Overlay-Darstellung der Hydrolyse des Diesters **K1** zum Monoesters **K3** bei 25°C.

Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich: $\lambda = 235\text{nm}$ bis $\lambda = 350\text{nm}$

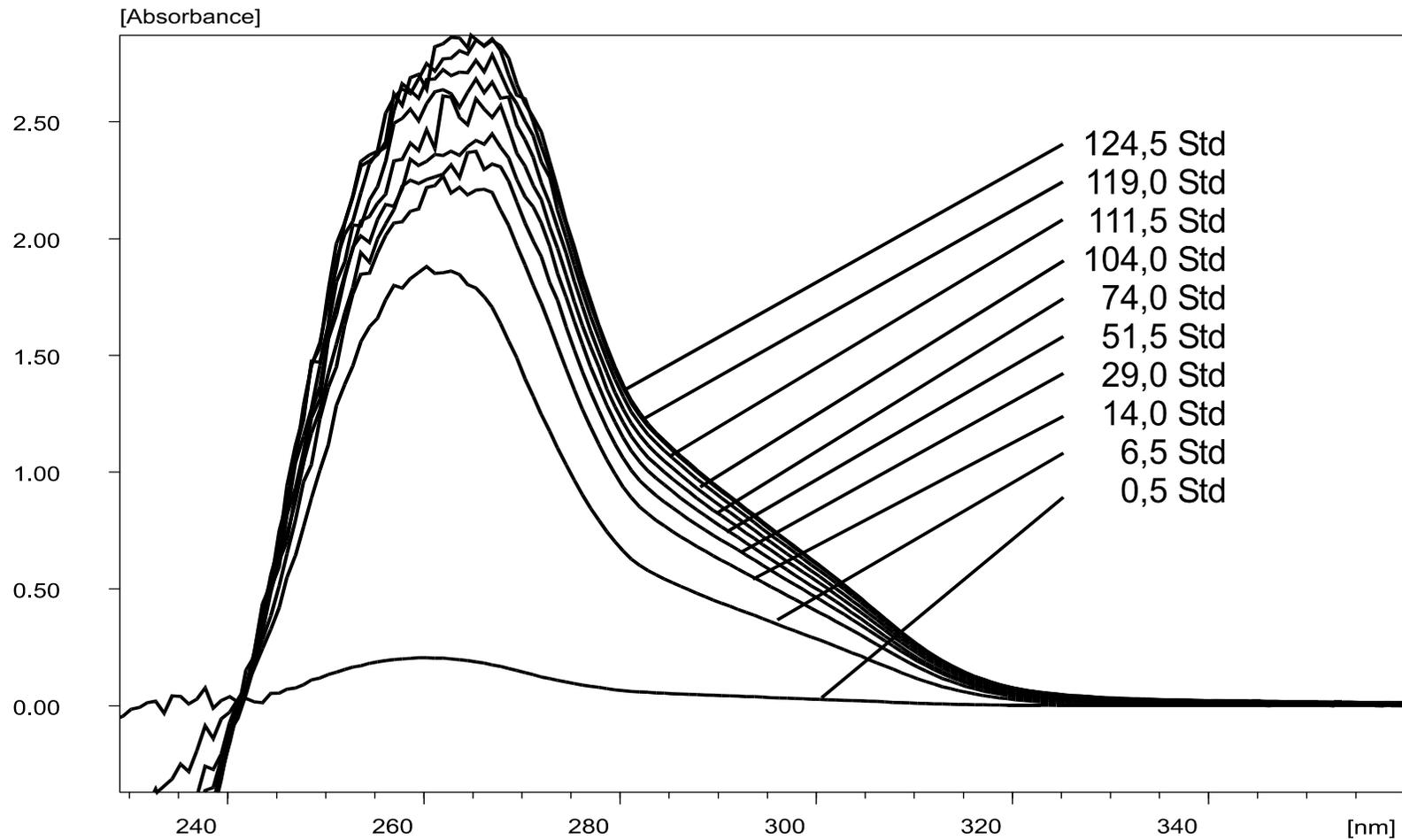


Abb. 4.30 PHOTO_T-Overlay-Darstellung der Hydrolyse des Diesters **K1** zum Monoesters **K3** bei 50°C.
Auftragung Extinktion E vs. Wellenlänge λ im Bereich: $\lambda = 235\text{nm}$ bis $\lambda = 350\text{nm}$;

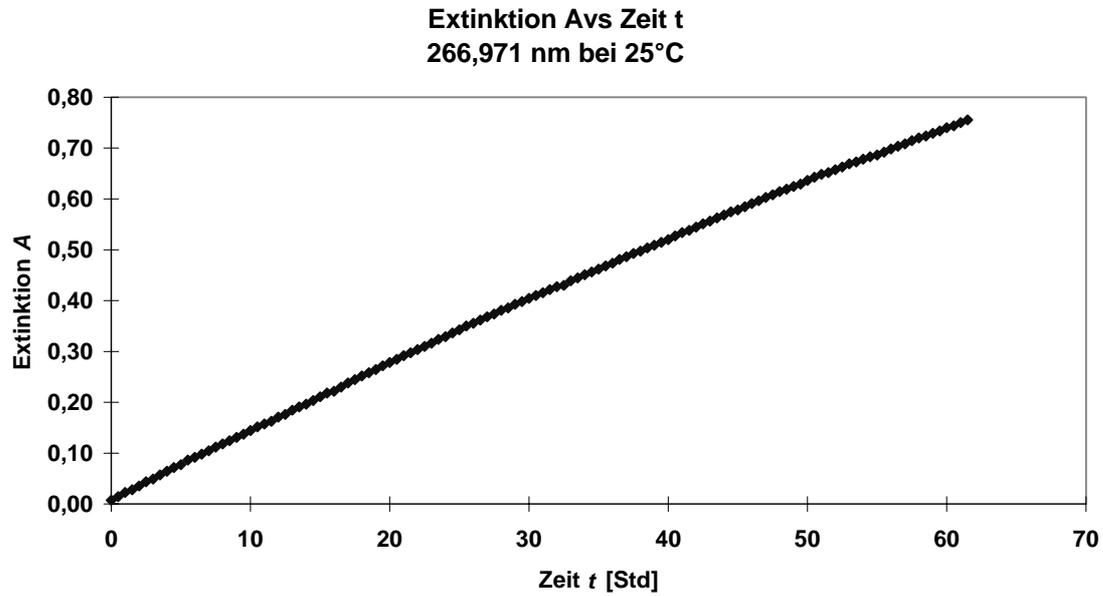
BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND
SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Abb. 4.31 Gemessene Extinktion **A** vs. Zeit **t** bei der Hydrolyse von **K1** nach **K3** bei 25°C und bei 266,971nm

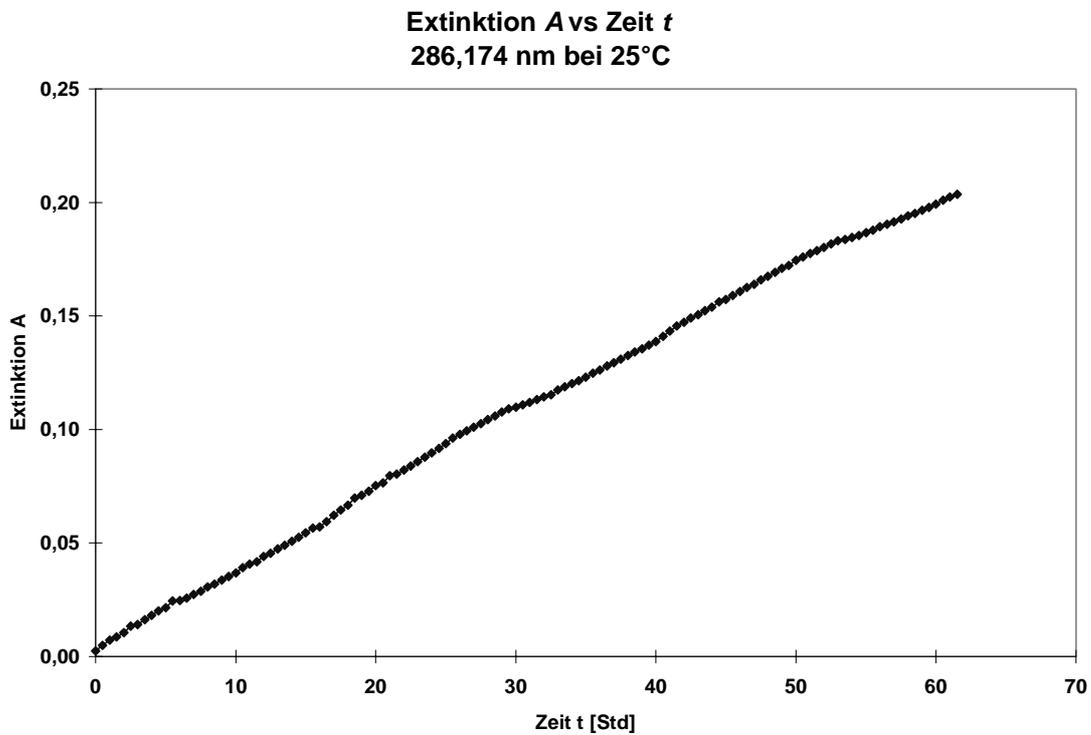


Abb. 4.32 Gemessene Extinktion **A** vs. Zeit **t** bei der Hydrolyse von **K1** nach **K3** bei 25°C und bei 286,174nm

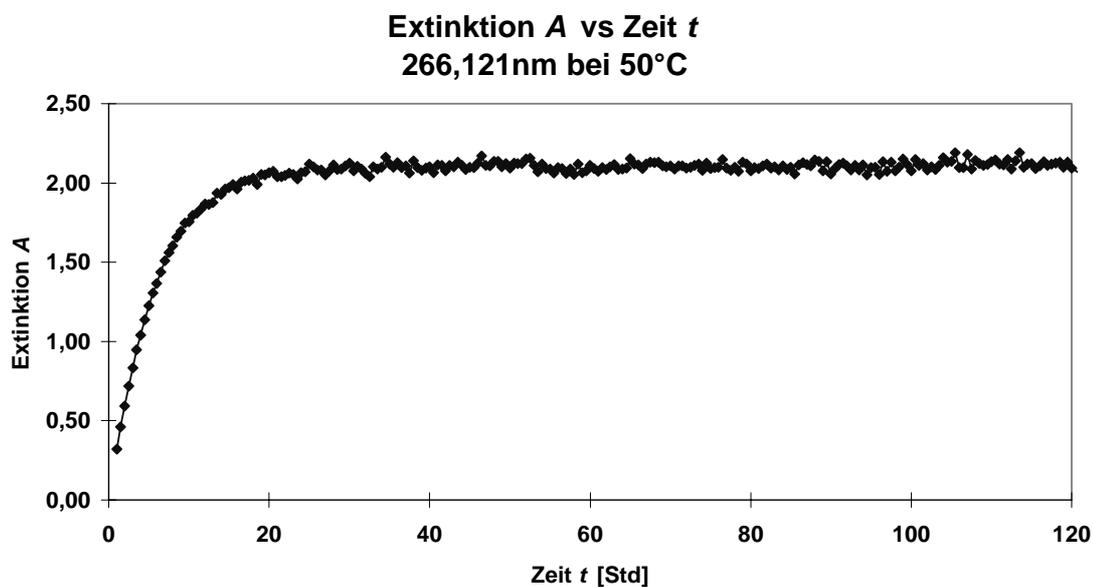
BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND
SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Abb. 4.33 Gemessene Extinktion A vs. Zeit t bei der Hydrolyse von K1
nach K3 bei 50°C und bei 266,971nm

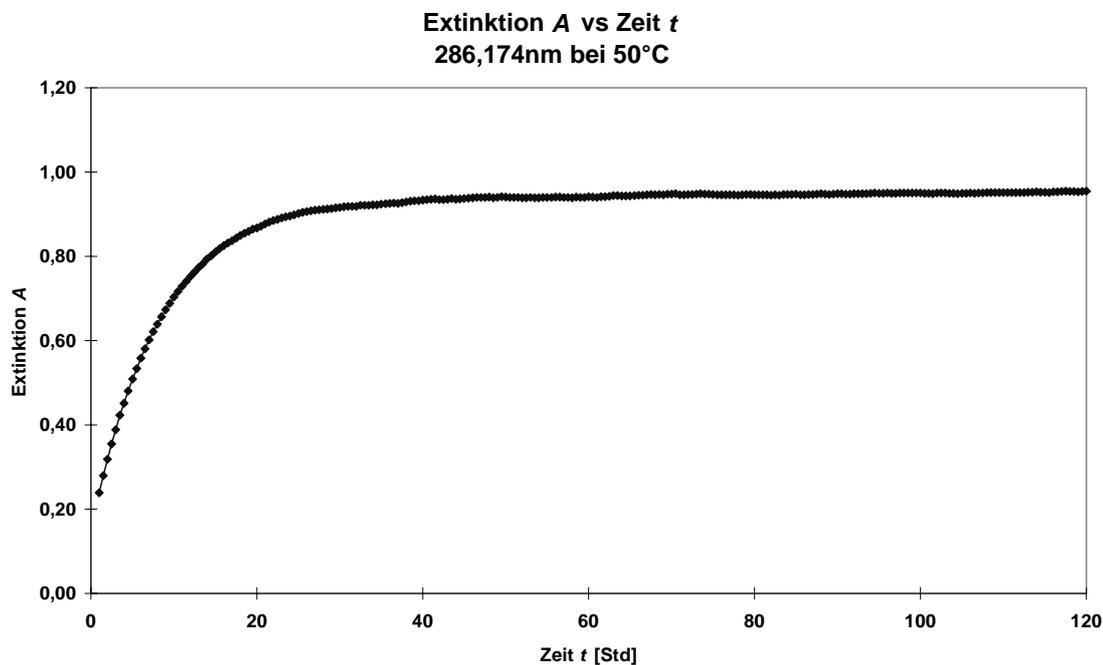


Abb. 4.34 Gemessene Extinktion A vs. Zeit t bei der Hydrolyse von K1
nach K3 bei 50°C und bei 286,174nm

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Wird nun gemäß Gleichung 4.37 der Ausdruck $\log\left(\frac{(b_0 \varepsilon_{C,\lambda} d - A_\lambda)}{(a_0 \varepsilon_{C,\lambda} d - A_\lambda)}\right)$ gegen die

Zeit t aufgetragen, so ergeben sich die nachfolgenden Auswertediagramme für die verschiedenen Reaktionen und die entsprechenden Temperaturen:

Aus den zuvor dargestellten Graphiken kann man nun die verschiedenen Parameter herausarbeiten. Betrachtet man Gleichung 4.37, so erkennt man, daß es sich hier um eine Geradengleichung handelt, die in allgemeiner Form als $y = mx + B$ bekannt ist. In der Geradengleichung 4.37 erkennt man, daß aus dem Abszissenabschnitt der Regressionsgeraden das Verhältnis der beiden Reaktanden Diester und Natronlauge durch Delogarithmieren bestimmen kann. Die nachfolgenden Abbildungen von 4.35 bis 4.42 zeigen beispielhaft an verschiedenen Wellenlängen und Temperaturen den linearen Zusammenhang.

Auswertung nach dem Zeitgesetz
266,121nm bei 25°C

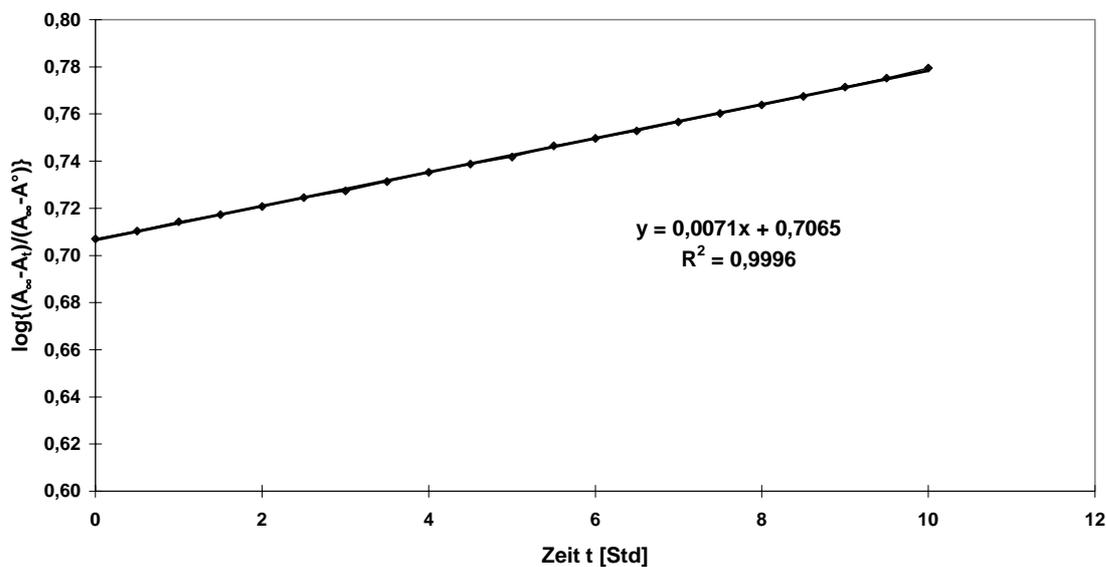


Abb. 4.35 Auswertediagramme nach dem Zeitgesetz für die Reaktion von **K1** nach **K3** bei 25°C und 266,917nm

$$y = \log\left\{\frac{(A_\infty - A_t)}{(A_\infty - A^0)}\right\}$$

$$x = t$$

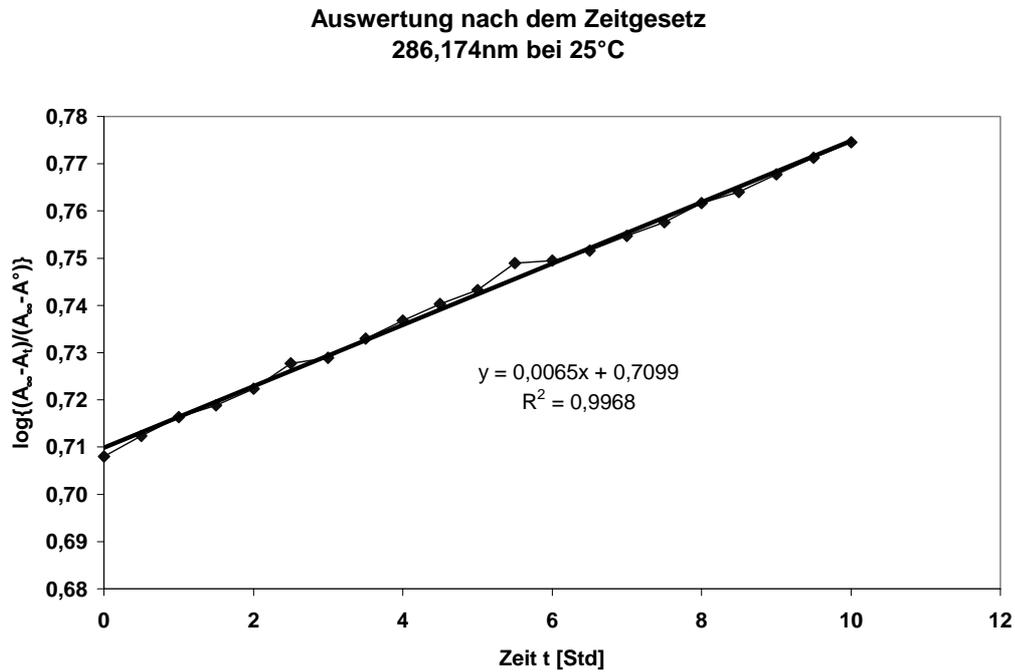
BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND
SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Abb. 4.36 Auswertediagramme nach dem Zeitgesetz für die Reaktion von **K1** nach **K3** bei 25°C und 286,174nm

$$y = \log\left\{\frac{A_{\infty} - A_t}{A_{\infty} - A^0}\right\}; x = t$$

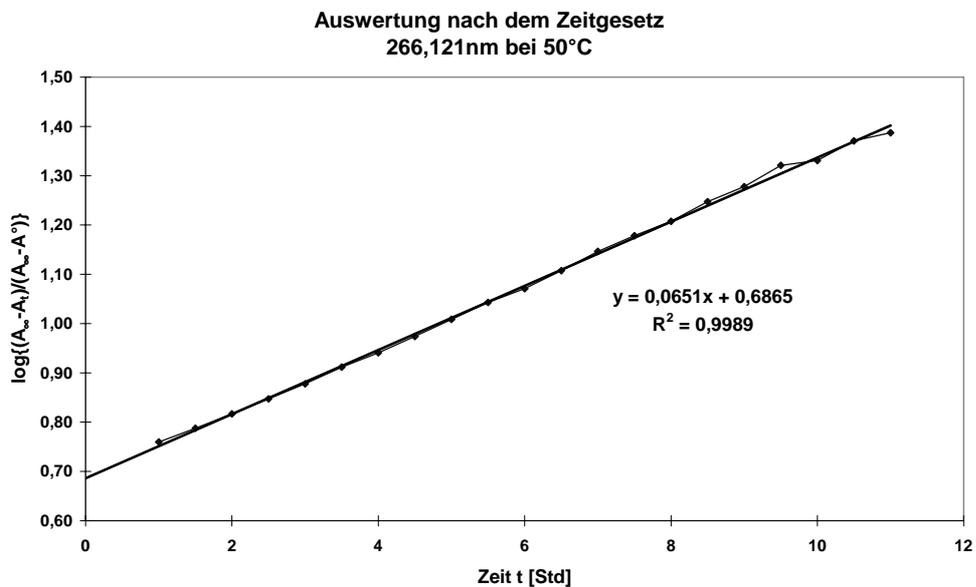


Abb. 4.37 Auswertediagramme nach dem Zeitgesetz für die Reaktion von **K1** nach **K3** bei 50°C und 266,917nm

$$y = \log\left\{\frac{A_{\infty} - A_t}{A_{\infty} - A^0}\right\}; x = t$$

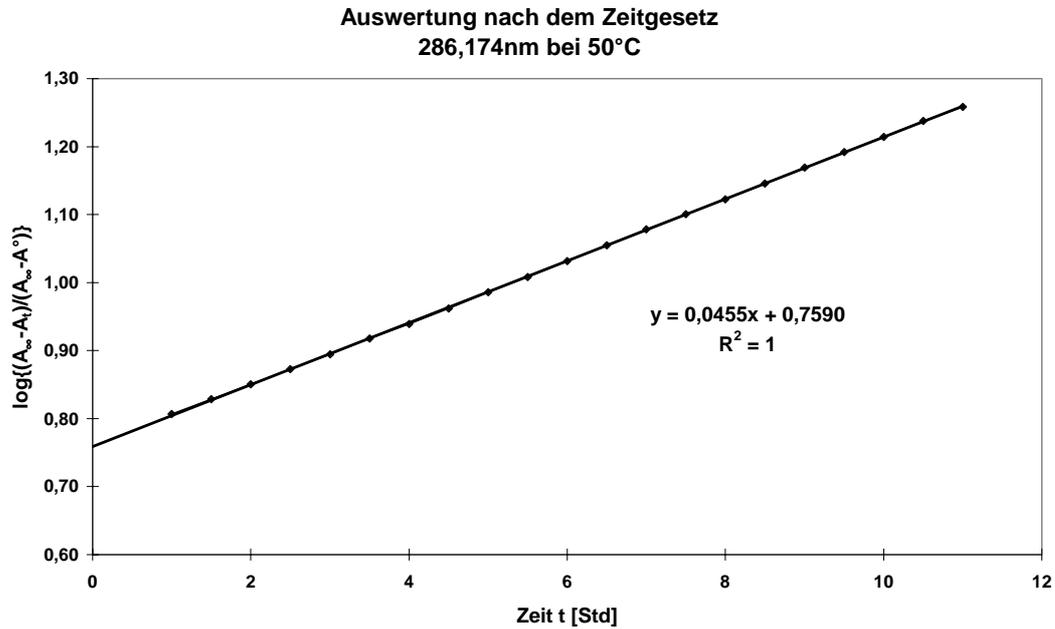
BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND
SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Abb. 4.38 Auswertediagramme nach dem Zeitgesetz für die Reaktion von

K1 nach K3 bei 50°C und 286,174nm

$$y = \log\left\{\frac{(A_\infty - A_t)}{(A_\infty - A^0)}\right\}; x = t$$

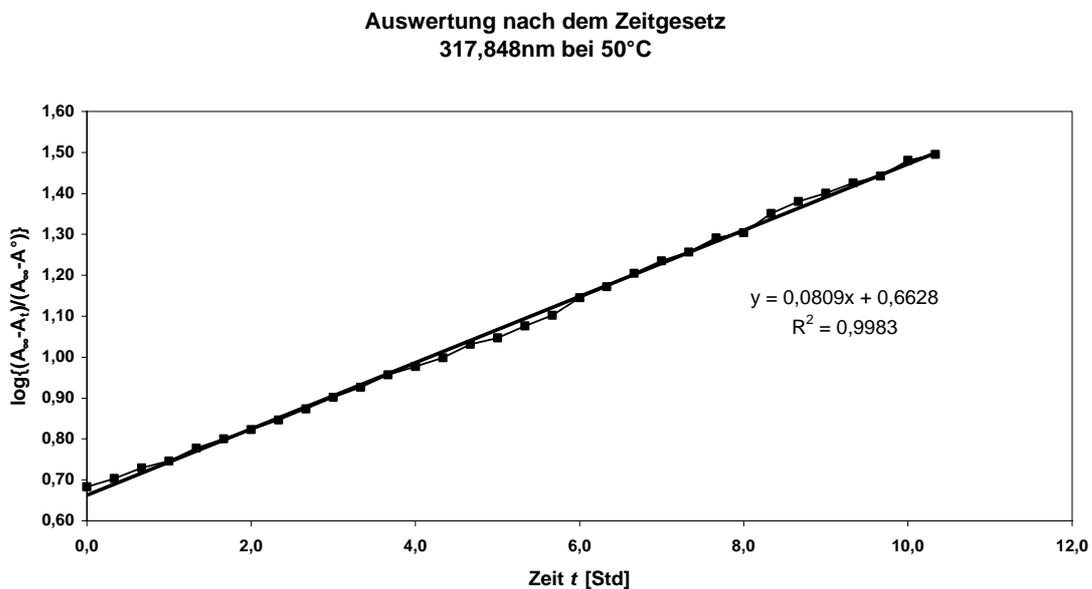


Abb. 4.39 Auswertediagramme nach den Zeitgesetz für die Reaktion von

K2 nach K4 bei 50°C und 317,848nm

$$y = \log\left\{\frac{(A_\infty - A_t)}{(A_\infty - A^0)}\right\}; x = t$$

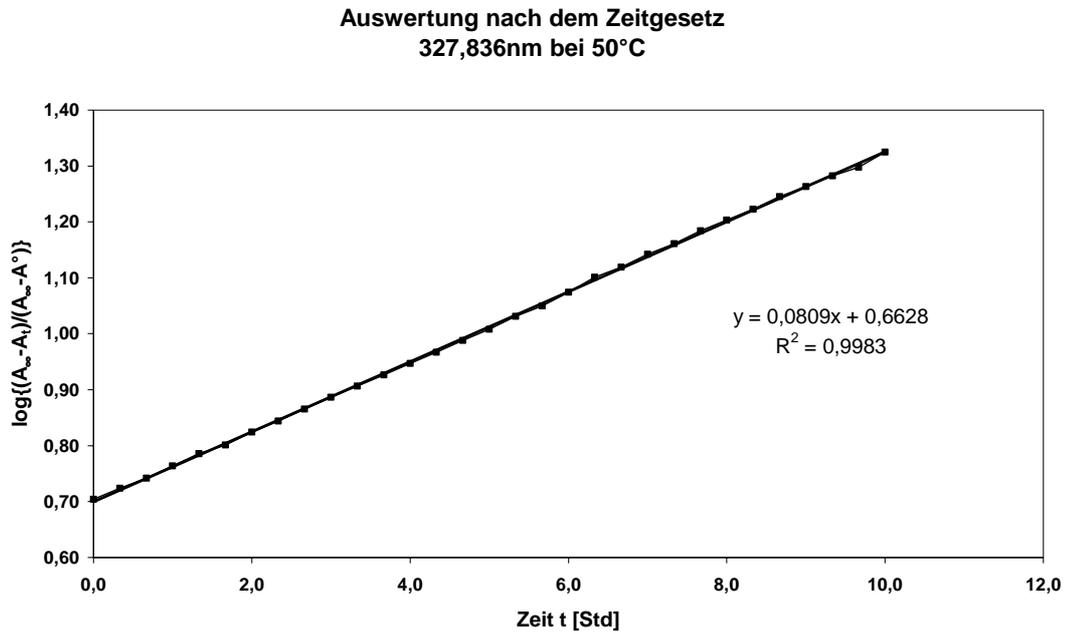
BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND
SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Abb. 4.40 Auswertediagramme nach den Zeitgesetz für die Reaktion von

K2 nach K4 bei 50°C und 327,836nm

$$y = \log\{(A_\infty - A_t)/(A_\infty - A^0)\}; x = t$$

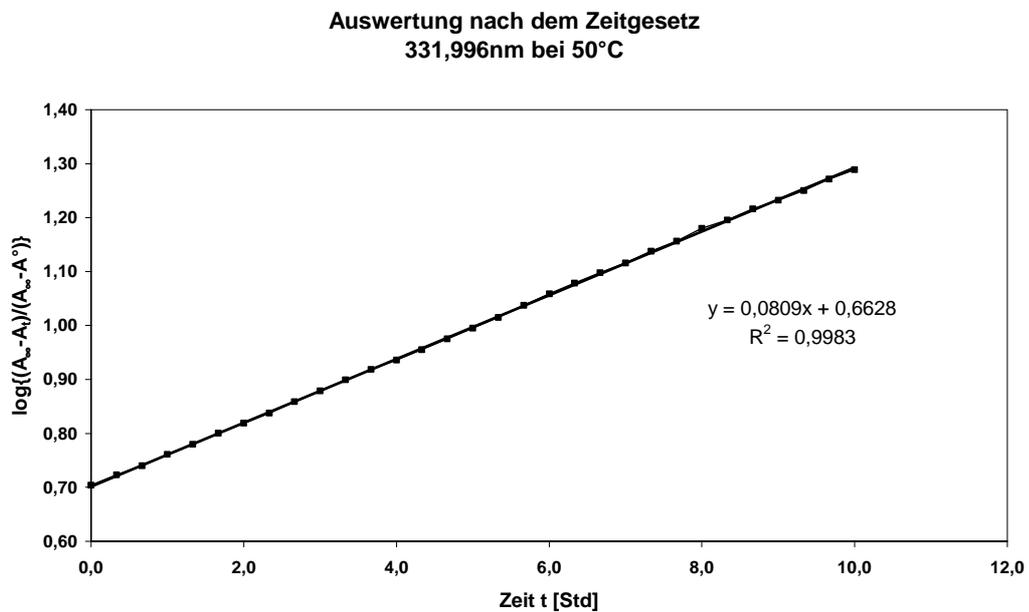


Abb. 4.41 Auswertediagramme nach den Zeitgesetz für die Reaktion von

K2 nach K4 bei 50°C und 331,996nm

$$y = \log\{(A_\infty - A_t)/(A_\infty - A^0)\}; x = t$$

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

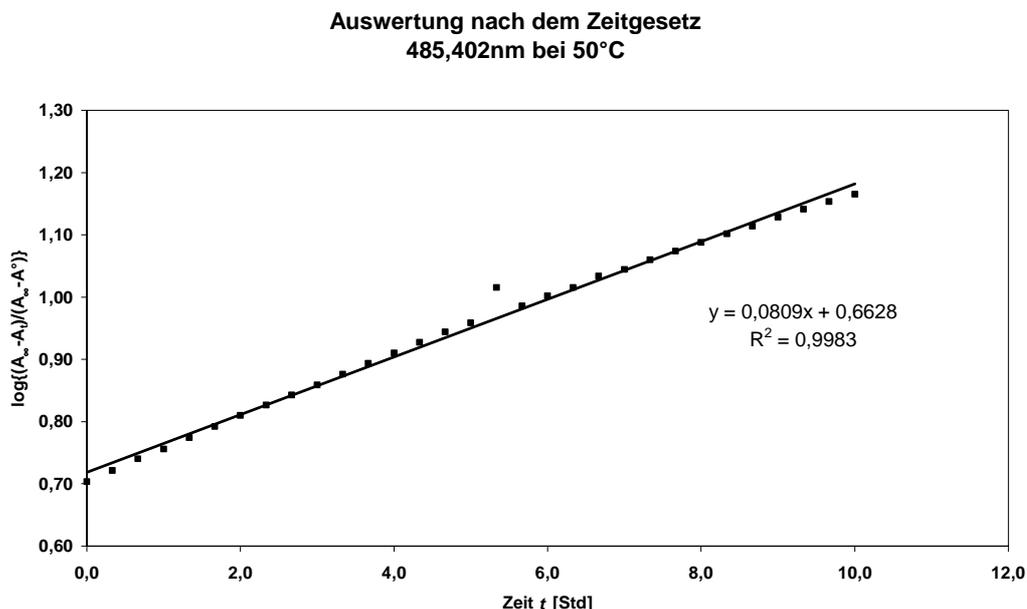


Abb. 4.42 Auswertediagramme nach den Zeitgesetz für die Reaktion von **K2** nach **K4** bei 50°C und 485,402nm

$$y = \log\left\{\frac{A_\infty - A_t}{A_\infty - A^0}\right\}; x = t$$

Weiterhin sieht man eindeutig, daß die Steigung dieser Funktion der gesuchten Geschwindigkeitskonstante entspricht. Die Ergebnisse werden nun in den nachstehenden Tabellen nach Reaktion und Temperatur aufgelistet.

Wellenlänge [nm]	k_1' [l/mol*Std]	k_1' [l/mol*s]	$\log\left(\frac{b_0}{a_0}\right)$	R^2	$\epsilon_{\text{Monoester}}$
266,121	$7,20 \cdot 10^{-3}$	$2,00 \cdot 10^{-6}$	0,7065	0,9996	1541,07
271,174	$7,15 \cdot 10^{-3}$	$1,99 \cdot 10^{-6}$	0,7055	0,9993	1146,51
281,617	$6,69 \cdot 10^{-3}$	$1,86 \cdot 10^{-6}$	0,7075	0,9989	506,20
286,174	$6,50 \cdot 10^{-3}$	$1,80 \cdot 10^{-6}$	0,7099	0,9968	415,26
296,184	$6,23 \cdot 10^{-3}$	$1,73 \cdot 10^{-6}$	0,7078	0,9947	283,93
Mittelwert	$6,75 \cdot 10^{-3}$	$1,88 \cdot 10^{-6}$	0,7074		
σ_{n-1}	$4,17 \cdot 10^{-4}$	$1,16 \cdot 10^{-7}$	0,0016		

Tab. 4.9 Ergebnisse der Auswertung nach der Methode der formalen Integration der Reaktion von **K1** nach **K3** bei 25°C und verschiedenen Wellenlängen

R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Wellenlänge [nm]	k_1' [l/mol*Std]	k_1' [l/mol*s]	$\log\left(\frac{b_0}{a_0}\right)$	R^2	$\epsilon_{\text{Monoester}}$
266,121	$6,18 \cdot 10^{-2}$	$1,72 \cdot 10^{-5}$	0,7021	0,9971	4469,26
271,174	$5,39 \cdot 10^{-2}$	$1,50 \cdot 10^{-5}$	0,7691	0,9968	4875,26
281,617	$4,76 \cdot 10^{-2}$	$1,32 \cdot 10^{-5}$	0,7703	0,9963	2525,36
286,174	$4,61 \cdot 10^{-2}$	$1,28 \cdot 10^{-5}$	0,7527	0,9979	1947,80
296,184	$4,41 \cdot 10^{-2}$	$1,23 \cdot 10^{-5}$	0,7422	0,9986	1287,49
Mittelwert	$5,07 \cdot 10^{-2}$	$1,41 \cdot 10^{-5}$	0,7473		
σ_{n-1}	$7,21 \cdot 10^{-3}$	$2,00 \cdot 10^{-6}$	0,0278		

Tab. 4.10 Ergebnisse der Auswertung nach der Methode der formalen Integration der Reaktion von **K1** nach **K3** bei 50°C und verschiedenen Wellenlängen

R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

Wellenlänge [nm]	k_1' [l/mol*Std]	k_1' [l/mol*s]	$\log\left(\frac{b_0}{a_0}\right)$	R^2	$\epsilon_{\text{Monoester}}$
317,848	$8,09 \cdot 10^{-2}$	$2,25 \cdot 10^{-5}$	0,6628	0,9982	181,58
321,178	$7,53 \cdot 10^{-2}$	$2,09 \cdot 10^{-5}$	0,6838	0,9981	295,01
327,836	$6,31 \cdot 10^{-2}$	$1,75 \cdot 10^{-5}$	0,6997	0,9995	540,05
330,332	$6,03 \cdot 10^{-2}$	$1,67 \cdot 10^{-5}$	0,6990	0,9997	706,47
331,996	$5,91 \cdot 10^{-2}$	$1,64 \cdot 10^{-5}$	0,7018	0,9998	824,71
485,109	$4,25 \cdot 10^{-2}$	$1,18 \cdot 10^{-5}$	0,7184	0,9912	943,94
488,402	$4,25 \cdot 10^{-2}$	$1,18 \cdot 10^{-5}$	0,7212	0,9977	778,92
495,81	$3,93 \cdot 10^{-2}$	$1,09 \cdot 10^{-5}$	0,7266	0,9954	495,61
Mittelwert	$5,79 \cdot 10^{-2}$	$1,61 \cdot 10^{-5}$	0,7017		
σ_{n-1}	$1,55 \cdot 10^{-2}$	$4,31 \cdot 10^{-6}$	0,0211		

Tab. 4.11 Ergebnisse der Auswertung nach der Methode der formalen Integration der Reaktion von **K2** nach **K4** bei 50°C und verschiedenen Wellenlängen

R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

Es zeigt sich, daß die Geschwindigkeitskonstante für die Hydrolyse von **K1** nach **K3** bei 50°C in der gleichen Größenordnung liegt, wie für die Hydrolyse-reaktion von **K2** nach **K4**. Diese bestätigt die im allgemeinen Teil dieses Kapitels

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

gemachte Aussage, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Esterhydrolyse in diesem Fall unabhängig vom Rest des Moleküls ist. Weiterhin ist auch zu erkennen, daß die Geschwindigkeitskonstante, wie erwartet, innerhalb der Reaktion von **K1** nach **K3** bei 25°C kleiner ist als bei 50°C. Weiterhin kann man sagen, daß unter dem Gesichtspunkt der Stabilitätskonstantenbestimmung, die Hydrolysereaktion langsam genug abläuft, so daß sie keinen Einfluß auf die Bestimmung der Stabilitätskonstanten hat.

4.2.2.2.4 Auswertung nach Swinbourne

Die Auswertung nach Swinbourne erfolgt nach Gleichung 4.41. Aufgrund der Art und Weise wie hier ausgewertet wird, beinhaltet die Methode die Gefahr, daß hier eine Linearität vorgetäuscht werden kann, die tatsächlich nicht vorhanden ist.

Wellenlänge [nm]	k_1 [l/mol*Std]	k_1 [l/mol*s]	$-k_1\Delta t$	R^2	Δt [Std]
266,121	$1,49 \cdot 10^{-1}$	$4,13 \cdot 10^{-5}$	-0,0495	0,9049	0,5
271,174	$1,49 \cdot 10^{-1}$	$4,14 \cdot 10^{-5}$	-0,0496	0,9049	0,5
281,617	$1,46 \cdot 10^{-1}$	$4,05 \cdot 10^{-5}$	-0,0486	0,9065	0,5
286,174	$1,45 \cdot 10^{-1}$	$4,03 \cdot 10^{-5}$	-0,0483	0,9068	0,5
296,184	$1,43 \cdot 10^{-1}$	$3,96 \cdot 10^{-5}$	-0,0475	0,9085	0,5
Mittelwert	$1,46 \cdot 10^{-1}$	$4,06 \cdot 10^{-5}$	-0,0487		
σ_{n-1}	$2,59 \cdot 10^{-3}$	$7,18 \cdot 10^{-7}$	0,0009		

Tab. 4.12 Ergebnisse der Auswertung nach Swinbourne der Reaktion von

K1 nach **K3** bei 25°C und verschiedenen Wellenlängen

R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Wellenlänge [nm]	k_1 [l/mol*Std]	k_1 [l/mol*s]	$-k_1\Delta t$	R^2	Δt [Std]
266,121	$2,78 \cdot 10^{-1}$	$7,72 \cdot 10^{-5}$	-0,0926	0,9947	0,5
271,174	$2,12 \cdot 10^{-1}$	$5,89 \cdot 10^{-5}$	-0,0706	0,9988	0,5
281,617	$1,81 \cdot 10^{-1}$	$4,99 \cdot 10^{-5}$	-0,0598	1,0000	0,5
286,174	$1,78 \cdot 10^{-1}$	$4,94 \cdot 10^{-5}$	-0,0592	1,0000	0,5
296,184	$1,74 \cdot 10^{-1}$	$4,83 \cdot 10^{-5}$	-0,0579	1,0000	0,5
Mittelwert	$2,04 \cdot 10^{-1}$	$5,68 \cdot 10^{-5}$	-0,0680		
σ_{n-1}	$4,39 \cdot 10^{-2}$	$1,22 \cdot 10^{-5}$	0,0146		

Tab. 4.13 Ergebnisse der Auswertung nach Swinbourne der Reaktion von

K1 nach K3 bei 50°C und verschiedenen Wellenlängen R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

Wellenlänge [nm]	k_1 [l/mol*Std]	k_1 [l/mol*s]	$-k_1\Delta t$	R^2	Δt [Std]
317,848	$9,55 \cdot 10^{-2}$	$2,65 \cdot 10^{-5}$	-0,0318	0,9952	0,3
321,178	$1,65 \cdot 10^{-1}$	$4,59 \cdot 10^{-5}$	-0,0551	0,9978	0,3
327,836	$1,91 \cdot 10^{-1}$	$5,32 \cdot 10^{-5}$	-0,0637	0,9996	0,3
330,332	$1,83 \cdot 10^{-1}$	$5,09 \cdot 10^{-5}$	-0,0610	0,9998	0,3
331,996	$1,81 \cdot 10^{-1}$	$5,02 \cdot 10^{-5}$	-0,0601	0,9999	0,3
485,109	$1,52 \cdot 10^{-1}$	$4,23 \cdot 10^{-5}$	-0,0507	0,9992	0,3
488,402	$1,56 \cdot 10^{-1}$	$4,33 \cdot 10^{-5}$	-0,0519	0,9996	0,3
495,81	$1,56 \cdot 10^{-1}$	$4,33 \cdot 10^{-5}$	-0,0519	0,9995	0,3
Mittelwert	$1,60 \cdot 10^{-1}$	$4,44 \cdot 10^{-5}$	-0,0533		
σ_{n-1}	$2,98 \cdot 10^{-2}$	$8,29 \cdot 10^{-6}$	0,0099		

Tab. 4.14 Ergebnisse der Auswertung nach Swinbourne der Reaktion von

K2 nach K4 bei 50°C und verschiedenen Wellenlängen R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

Zusammenfassend zeigt sich, daß die Geschwindigkeitskonstanten bei der Auswertemethode nach Swinbourne deutlich um den Faktor 2,5 bis 5 niedriger liegen, als bei der Auswertung nach der formalen Integration des Zeitgesetzes (vgl. Tabelle 4.15). Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache, daß die Geschwindigkeitskonstanten in dieser Methode keine echten Geschwindigkeitskonstanten für eine Reaktionsordnung ersten Grades sind. Die Hydrolysereaktionen sind in

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

diesem Fall durch den starken Überschuß eines Reaktanden in Richtung einer Reaktion pseudoerster Ordnung verschoben. Damit tritt die, zuvor schon erwähnte, Einschränkung ein, daß die Auswertung nach Swinbourne die Gefahr beinhaltet, Reaktionen mit einer höheren Ordnung als Reaktionen erster Ordnung vorzutäuschen.

Reaktion	Temp.	k_1 [l/mol*Std]			k_1 [l/mol*s]		
		Swinb.	Integr.	Faktor	Swinb.	Integr.	Faktor
<u>K1</u> → <u>K3</u>	25°C	$1,46 \cdot 10^{-1}$	$6,75 \cdot 10^{-3}$	4,7	$4,06 \cdot 10^{-5}$	$1,88 \cdot 10^{-6}$	0,4
<u>K1</u> → <u>K3</u>	50°C	$2,04 \cdot 10^{-1}$	$5,07 \cdot 10^{-2}$	2,5	$5,68 \cdot 10^{-5}$	$1,41 \cdot 10^{-5}$	0,2
<u>K2</u> → <u>K4</u>	50°C	$1,60 \cdot 10^{-1}$	$5,79 \cdot 10^{-2}$	3,7	$4,44 \cdot 10^{-5}$	$1,61 \cdot 10^{-5}$	0,3

Tab. 4.15 Vergleich der Ergebnisse der beiden Bestimmungsmethoden

Temp. = Temperatur

Swinb. = Bestimmungsmethode nach Swinbourne

Integr. = Bestimmungsmethode durch Integration

Faktor = Division k_1 (Integration) durch k_1 (Swinbourne)

Die geringfügig schnellere Hydrolyse des Diester K2 zum Monoester K4 kann eventuell darauf zurückzuführen sein, daß die Wasserstoffe des dem Stickstoff näheren Phenylrings des Azobenzols in Wechselwirkung mit der Hydroxylgruppe des Monoesters K4 treten, oder, daß durch die Substitution einer voluminöseren Methylgruppe durch ein relativ kleines und sehr flexibleres Wasserstoffatom, wodurch wiederum eine eventuell vorhandene minimale Rotationsbande abgebaut werden kann. Ebenso kann theoretisch die geringe Differenz der Geschwindigkeitskonstanten auf das veränderte Lösungsmittelgemisch zurückgeführt werden. Diese ist aber nur im theoretischen Fall denkbar, da dieses zum Einen in keinem der Auswerteverfahren eine Rolle spielt und zum Anderen in einem, im Verhältnis zu den Reaktanden, so großem Überschuß vorliegt, daß man dieses als konstant annehmen kann.

4.2.3 NMR-Untersuchungen

4.2.3.1 Allgemeines

Bei der Reinheitsuntersuchung der Substanzen K1 und K2 trat zunächst das Problem auf, daß beide im neutralen und sauren Bereich in Wasser unlöslich

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

waren. Gab man jedoch nur eine geringe Menge Base hinzu, so lösten sie sich sehr gut. Daher wurde bei der Reinheitsuntersuchung eine 1m KOD-Lösung in 97%igem D₂O verwendet. Die Proben wurden als 10%ige Lösungen angesetzt, so daß mit einer Proben ¹H, ¹H{³¹P}, ³¹P und ³¹P{¹H}-Spektren aufgenommen werden konnten. Da die Messung der Spektren einige Zeit benötigten, trat inzwischen die schon erwähnte Hydrolyse des Diesters zum Monoester auf, die in den ¹H-Spektren zunächst nicht erklärbare Signale lieferte (vgl. Abb. 4.44). Erst die ³¹P- bzw. ³¹P{¹H}-Spektren lieferten die Erklärung für die zunächst nicht deutbaren Signale in den ¹H-Spektren. Um eine grobe Abschätzung der Verseifungsgeschwindigkeit zu erhalten, wurden neue Proben von **K1** und **K2** frisch angesetzt und umgehend vermessen. Zur Kontrolle wurden dieselben Proben eine Woche später abermals vermessen. Da nur von der Substanz **K1** ausreichende Mengen vorhanden waren, wurde die NMR-kinetischen Untersuchungen nur mit dieser Substanz durchgeführt.

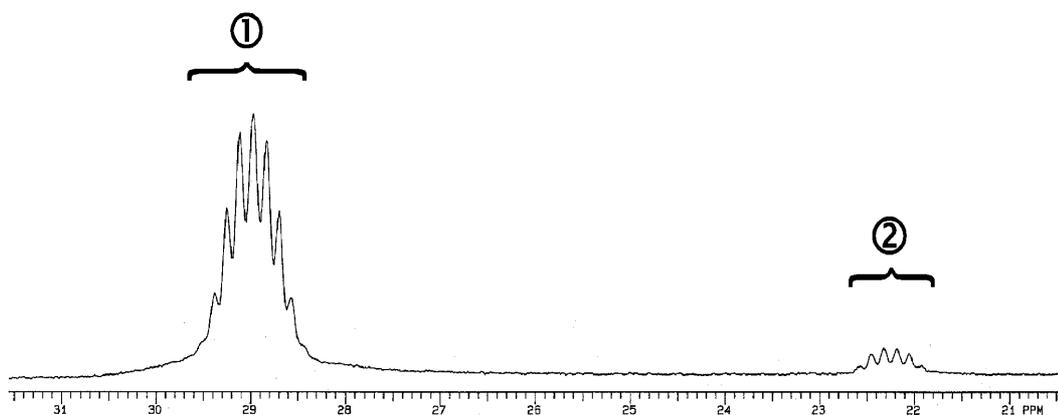


Abb. 4.43 ³¹P-NMR-Spektrum der frisch angesetzten Probe von **K1** aufgenommen in 1 M KOD in 97%igem D₂O

Signal 1 bei 28,98ppm ⇒ Diester **K1**

Signal 2 bei 22,26ppm ⇒ Monoester **K3**

Die NMR-Spektren von **K1** wurden, wie zuvor beschrieben angesetzt und vermessen. Schon kurze Zeit nach dem Ansetzen der Proben wiesen die ³¹P- und ¹H-Spektren bereits die Signale des, durch die Hydrolyse des Diester **K1** entstandenen, Monoester **K3** auf. Die Kontrollmessungen eine Woche später zeigten, daß die Verseifung zum Monoesters **K3** bereits sehr weit fortgeschrit-

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

ten war und weitere Verunreinigungs- oder Zersetzungssignale nicht beobachtet werden konnten.

Aufgrund der Chiralität der Methingruppe sind die Methylgruppen des Diesters **K1** diastereotop, wodurch die Protonensignale der einzelnen Estermethylgruppen unterscheidbar werden. Da jedoch die Kopplungskonstante ${}^2J_{\text{PH}}$ etwa doppelt so groß wie die ${}^3J_{\text{PH}}$ ist und die Größe der ${}^3J_{\text{PH}}$ Kopplungskonstanten vom Phosphor zum Wasserstoff der Aminogruppe ebenfalls in der Größenordnung der ${}^3J_{\text{PH}}$ der Esterprotonen liegt, kann das erwartete Spinsystem (Quintett vom Quintett vom Dublett vom Dublett) nicht aufgelöst werden und es fällt zu einem scheinbar einfachen Heptett wie Signal 1 in Abbildung 4.43 zu sehen ist, zusammen.

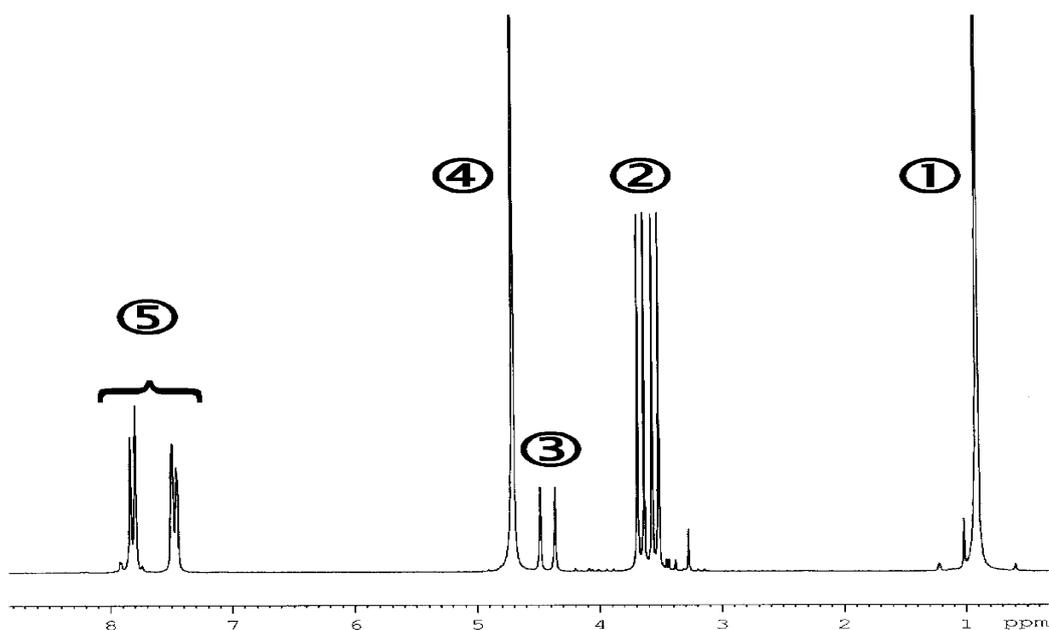


Abb. 4.44 ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der frisch angesetzten Probe von **K1** aufgenommen in 1 M KOD in 97%igem D_2O

Signal 1 \Rightarrow Methylprotonen der tert.-Butylgruppe

Signal 2 \Rightarrow Methylprotonen des Esters

Signal 3 \Rightarrow Methinproton

Signal 4 \Rightarrow HOD Signal des D_2O

Signal 5 \Rightarrow Aromat

4.2.3.2 Meßtechnische Grundlagen

4.2.3.2.1 Meßapparatur und Meßmethode

Die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ und die ^1H NMR-Messungen wurden mit einem 200MHz-NMR-Meßgerät DRX200 der Firma Bruker mit dem Programm XWINNMR durchgeführt. Da die einzelnen NMR-meßbaren Kerne unterschiedliche Empfindlichkeiten besitzen, wurden zwei verschiedene Proben derselben Substanz angesetzt und entsprechend gemessen. Die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Untersuchung wurde mit dem zum Meßgerät gehörenden Pulsprogramm „inverse gated decoupling“ durchgeführt, da mit dem normalen Pulsprogramm „power gated decoupling“ die Signale durch den Overhauser Effekt (NOE) verfälscht werden. Die ^1H -NMR-Untersuchung ist von diesem Problem nicht betroffen, so daß die Integrale dieser Spektren ohne Probleme verwendet werden können.

Bei der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Messung wird nun 60 Stunden lang und bei der ^1H -NMR-Messung 50 Stunden lang, alle 30 Minuten ein entsprechendes NMR-Spektrum aufgenommen und gespeichert. Die beiden Untersuchungen werden, wie im nachfolgenden beschrieben, bearbeitet, wobei auf die kernspezifischen Eigenheiten nur eingegangen wird, wenn sie nicht explizit in den nachfolgenden Ablauf gehören. Die im XWINNMR-Format gespeicherten Spektren werden zunächst mit dem Programm 1D WIN-NMR in der Version 6.0 in das 1D WIN-NMR-Format konvertiert. Danach wird zunächst der FID des jeweils ersten Spektrums von Hand bearbeitet, um die optimalen Parameter für die automatische Bearbeitung der restlichen Spektren zu finden. Dazu wird zu das zuvor transformierte Spektrum zunächst optimiert und anschließend werden die Integrationsgrenzen festgelegt. Jetzt werden per Batch-Ausführung alle restlichen Spektren mit den beim ersten Spektrum optimierten Parametern bearbeitet. Nun werden zur Kontrolle, ob die Parameter auch für alle andere Spektren gelten, stichprobenartig bis zu 10 einzelne und nicht direkt aufeinander folgende Spektren geprüft. War diese Prozessierung nicht erfolgreich, wird die Batch-Bearbeitung mit veränderten Parametern solange durchgeführt, bis alle Größen optimiert sind. Nach erfolgreicher Kontrollprüfung werden die Werte der Integrale verwendet, um die Geschwindigkeitskonstante zu ermitteln.

4.2.3.2.2 *Theoretische Grundlagen*

Da bei der Analyse von NMR-Spektren aufgrund der vielen Einflüsse eigentlich jedes Spektrum für sich analysiert werden muß, kommt es bei der Auswertung der Integrale für die kinetische Messung immer wieder zu Problemen, da einzelne Integralwerte hin und wieder ausreißen und eine gute Auswertung erschweren. Vor diesem Hintergrund kommt es daher unweigerlich zu Differenzen mit den Werten der UV-Vis-Messungen. Aus diesem Grunde werden hier nur die Auswertungen nach Swinbourne [298, 300] durchgeführt. Liegen die so ermittelten Werte nahe bei denen der UV-Vis-Messungen, die ebenfalls nach dieser Methode ausgewertet wurden, so liegt der Schluß nahe, daß auch die Ergebnisse der Auswertung nach dem Zeitgesetz in der gleichen Größenordnung liegen und die Messungen trotz aller technischen und physikalischen Differenzen miteinander vergleichbar sind.

Die Auswertung der NMR-Kinetik nach Swinbourne basiert auf Gleichung 4.38 (Seite 138) in der die Absorption A der UV-Vis-Spektroskopie gegen die Integralfläche der NMR-Spektroskopie, die auch einer Absorption entspricht, ersetzt wird.

$$\ln\left(\frac{(A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,t})}{(A_{\lambda,\infty} - A_{\lambda,0})}\right) = -k_1 t \quad 4.38$$

$$\ln\left(\frac{(I_\infty - I_t)}{(I_\infty - I_0)}\right) = -k_1 t \quad 4.42$$

$$I_\infty - I_t = (I_\infty - I_0)e^{(-k_1 t)} \quad 4.43$$

Für den nächsten Zeitpunkt $t + \Delta t$ gilt allgemein wiederum:

$$I_\infty - I_{t+\Delta t} = (I_\infty - I_0)e^{(-k_1(t+\Delta t))} \quad 4.44$$

Bildet man nun die Differenz zwischen den Gleichungen 4.43 und 4.44, so erhält man den nachfolgenden Zusammenhang:

$$I_{t+\Delta t} = I_\infty(1 - e^{-k_1 \Delta t}) + I_t e^{-k_1 \Delta t} \quad 4.45$$

Mit Hilfe der Gleichung 4.40 erkennt man sofort, daß diese einer einfachen Geradengleichung des Typs $y = mx + b$ entspricht und somit recht einfach aus-

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

gewertet werden kann, indem man die Integralfläche I beim Zeitpunkt $t+\Delta t$ gegen die Integralfläche I bei der Zeit t aufträgt. Die aus dieser Auftragung folgende Steigung der Funktion enthält die Geschwindigkeitskonstante, die durch Logarithmieren und anschließendem Dividieren durch die Zeitdifferenz zweier Messungen ohne Problem ermittelt werden kann. Als Indiz einer echten Kinetik erster oder pseudoerster Ordnung kann der Korrelationskoeffizient der Funktion dienen, der bei Swinbourne immer sehr nahe bei 1 liegen sollte und somit eine, wenn auch eingeschränkte, Aussage über die Qualität der Messung zulässt.

4.2.3.3 Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten

Bevor eine Auswertung nach Swinbourne [298, 300] erfolgen kann, muß festgestellt werden, ob die zu untersuchenden Signale überhaupt einen kinetischen Verlauf aufzeigen. Dieses wird in der Form überprüft, daß die normierten Integralflächen I der entsprechenden Signale gegen die Zeit t aufgetragen werden und einen Verlauf zeigen, wie er in nachfolgenden Abbildungen 4.45 bis 4.49 zu sehen sind. Die Funktionen in den Abbildung 4.46, 4.48 und 4.49 sind, wie erwartet ansteigend, da es sich hier um die Bildung des Monoesters **K3** bzw. das entstehende Methanol handelt, während die Funktionen in den Abbildungen 4.45 und 4.47 den umgekehrten Verlauf durch den Abbau des Diesters **K1** zeigen.

Die Auswertung der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - und der ^1H -NMR-Spektren erfolgt wie zuvor beschrieben nach Swinbourne basierend auf der Gleichung 4.45. Während bei der Auswertung die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -Spektren die einzelnen Signale weit genug für eine optimale Integration, ca. 30 Halbwertsbreiten zu beiden Seiten, auseinander liegen, tritt bei der Auswertung der ^1H -Spektren das Problem auf, daß die Signale von Di- und Monoester relativ dicht beieinander liegen, so daß der optimale Abstand für eine Integration um die Signale nicht gegeben ist. Um dennoch relativ sichere Ergebnisse zu erhalten, wird neben dem Signal des entstehenden Monoesters auch das Signal des bei der Hydrolyse entstehenden Methanols mit dem Signal des Diesters in Relation gesetzt und nach Swinbourne ausgewertet. In diesem Fall werden, anders als bei der Auswertung der ^{31}P -Spektren, die absoluten Integrale verwendet, da das 6 Protonen enthaltene Signal des Diesters

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

sich während der Reaktion in jeweils 3 Protonen enthaltene Signalgruppen aufspaltet. Würden bei einer Auswertung nur die Integrale eines der Produkte zusammen mit denen des Diesters normiert, so entsteht durch die hierbei gemachten Summen- und anschließende Prozentbildung ein Fehler, der deutlich verfälschte Resultate bei den Geschwindigkeitskonstanten liefert. In Tabellen 4.16 und 4.17 sind die ermittelten Werte für die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - und die ^1H -NMR-Auswertung zusammen gefaßt. Die Abbildungen 4.51 bis 4.54 geben, passend zu den Tabellen 4.16 und 4.17, die entsprechenden einzelnen graphischen Auswertungen nach Swinbourne wieder, wobei, nicht nur aus praktischen Gründen, sondern auch weil ein analoger Verlauf zu sehen ist, nur eine einzige Abbildung mit dem Diester bei der Auswertung der ^1H -NMR-Spektren in diese Arbeit genommen wurde.

Auswertung der ^1H -NMR-Kinetik nach Swinbourne						
Methode	δ [ppm]	k_1 [l/mol*Std]	k_1 [l/mol*s]	$-k_1\Delta t$	R^2	Δt [Std]
Monoesterbildung	3,36	$1,85 \cdot 10^{-1}$	$5,15 \cdot 10^{-5}$	-0,0881	0,9888	0,5
	3,66	$1,87 \cdot 10^{-1}$	$5,21 \cdot 10^{-5}$	-0,0811	0,9756	0,5
Methanolbildung	3,24	$1,72 \cdot 10^{-1}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	-0,0812	0,9990	0,5
	3,66	$1,87 \cdot 10^{-2}$	$5,21 \cdot 10^{-5}$	-0,0812	0,9756	0,5
Mittelwert		$1,82 \cdot 10^{-1}$	$5,05 \cdot 10^{-5}$	-0,0909		
σ_{n-1}		$8,20 \cdot 10^{-3}$	$2,28 \cdot 10^{-6}$	0,0041		

Tab. 4.16 Ergebnisse der Auswertung nach Swinbourne der Reaktion von **K1** nach **K3** der ^1H -NMR-Kinetik

Signal bei $\delta = 3,24\text{ppm} \Rightarrow$ entstehendes Methanol

Signal bei $\delta = 3,36\text{ppm} \Rightarrow$ Monoester **K3**

Signal bei $\delta = 3,66\text{ppm} \Rightarrow$ Diester **K1**

$R^2 =$ Quadrat des Korrelationskoeffizienten

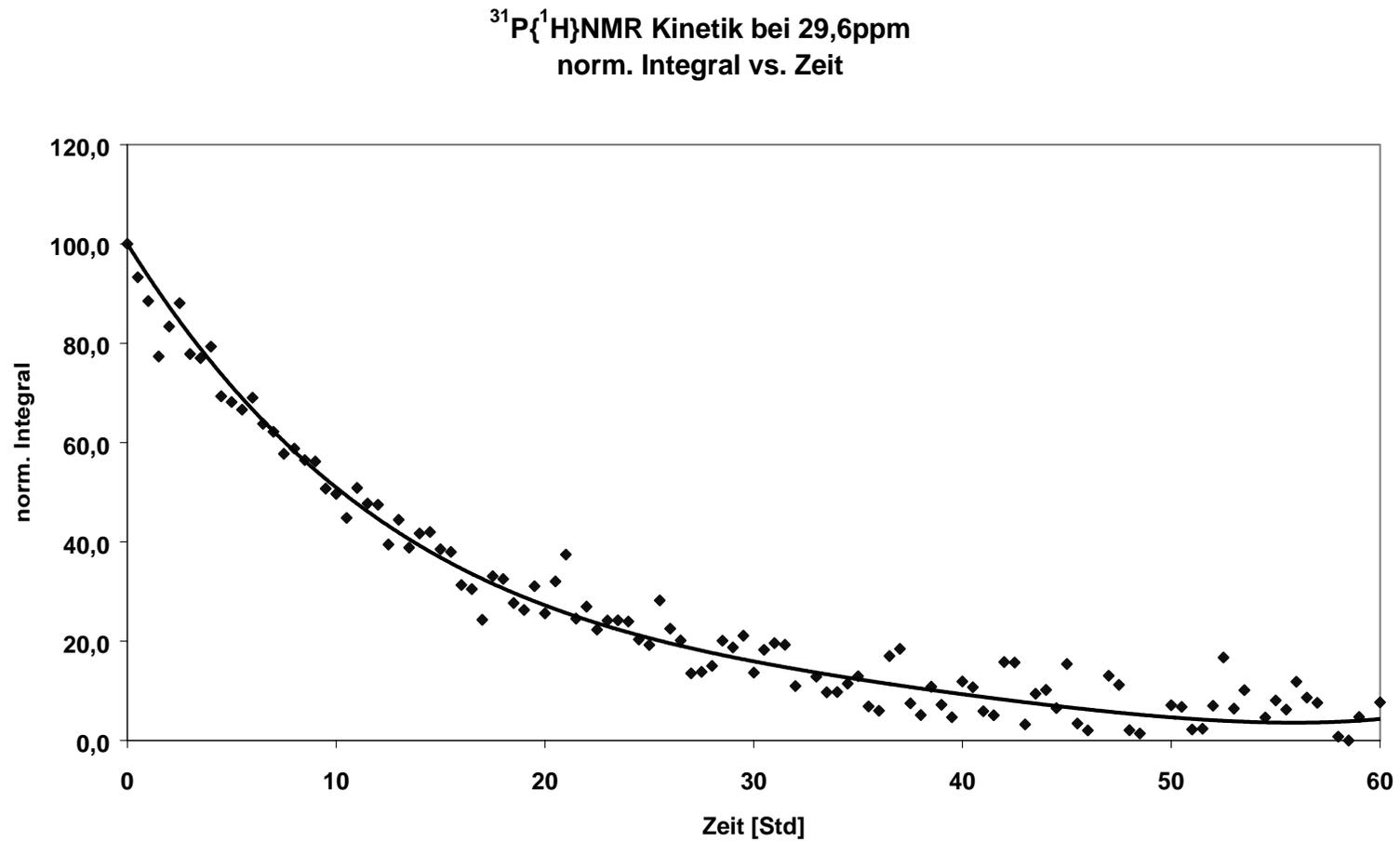


Abb. 4.45 Auftragung der normierten Integrale I des Diesters K1 bei 29,6ppm gegen die Zeit t

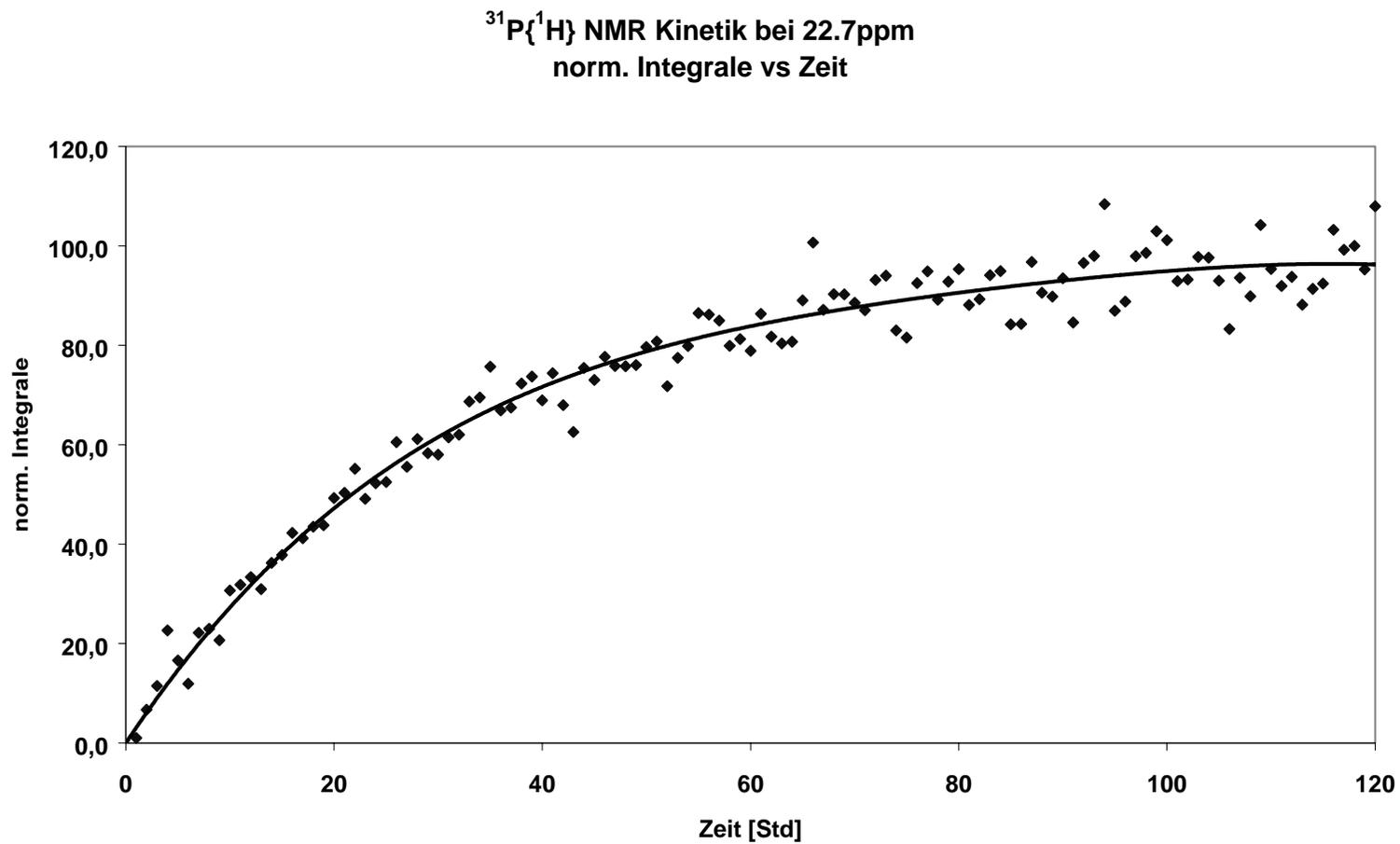


Abb. 4.46 Auftragung der normierten Integrale *I* des Monoesters K3 bei 22,7ppm gegen die Zeit *t*

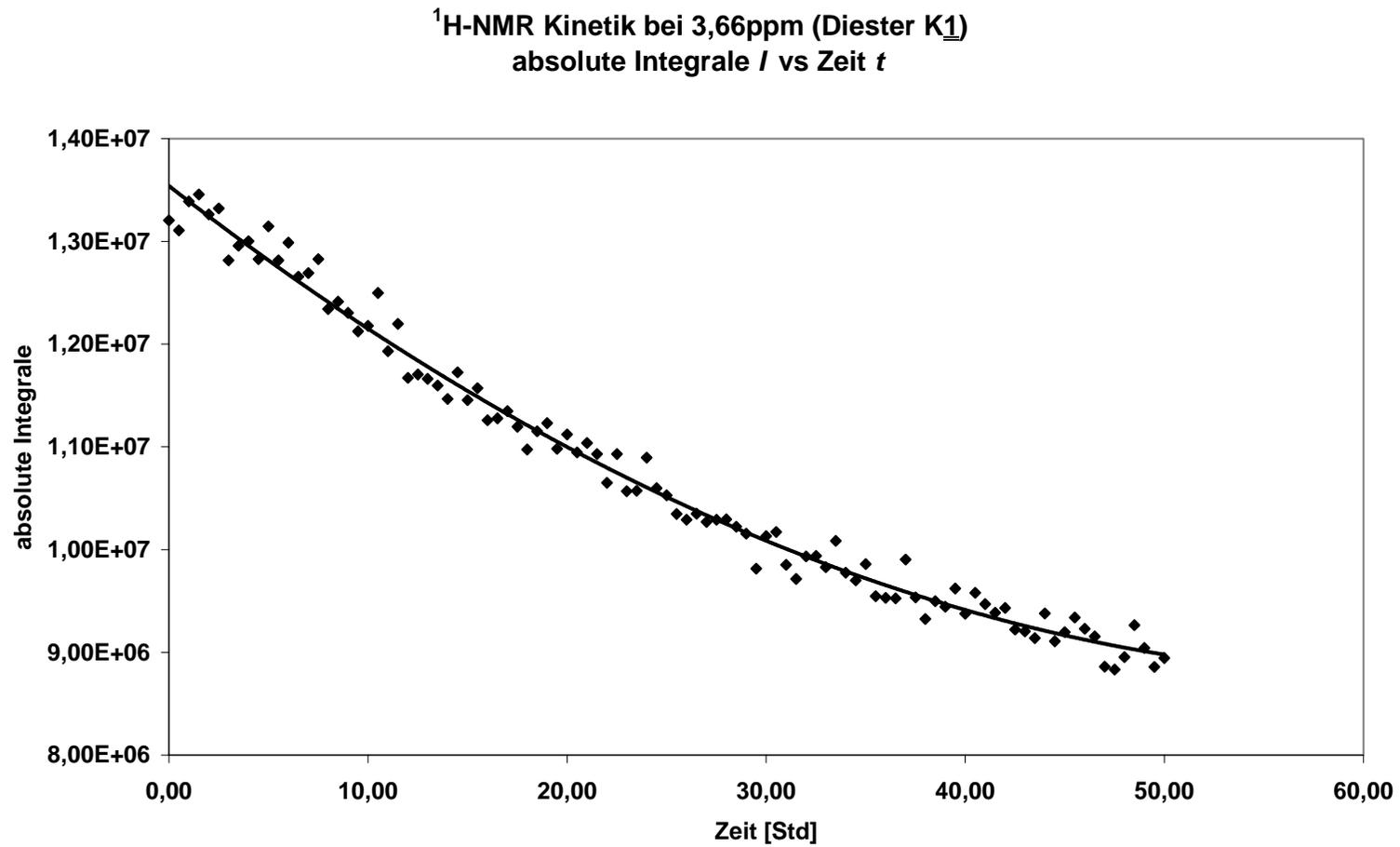


Abb. 4.47 Auftragung der absoluten Integrale I des Diesters K1 bei 3,66ppm gegen die Zeit t

¹H-NMR Kinetik bei 3,36ppm (Monoester K3)
absolute Integrale *I* vs Zeit *t*

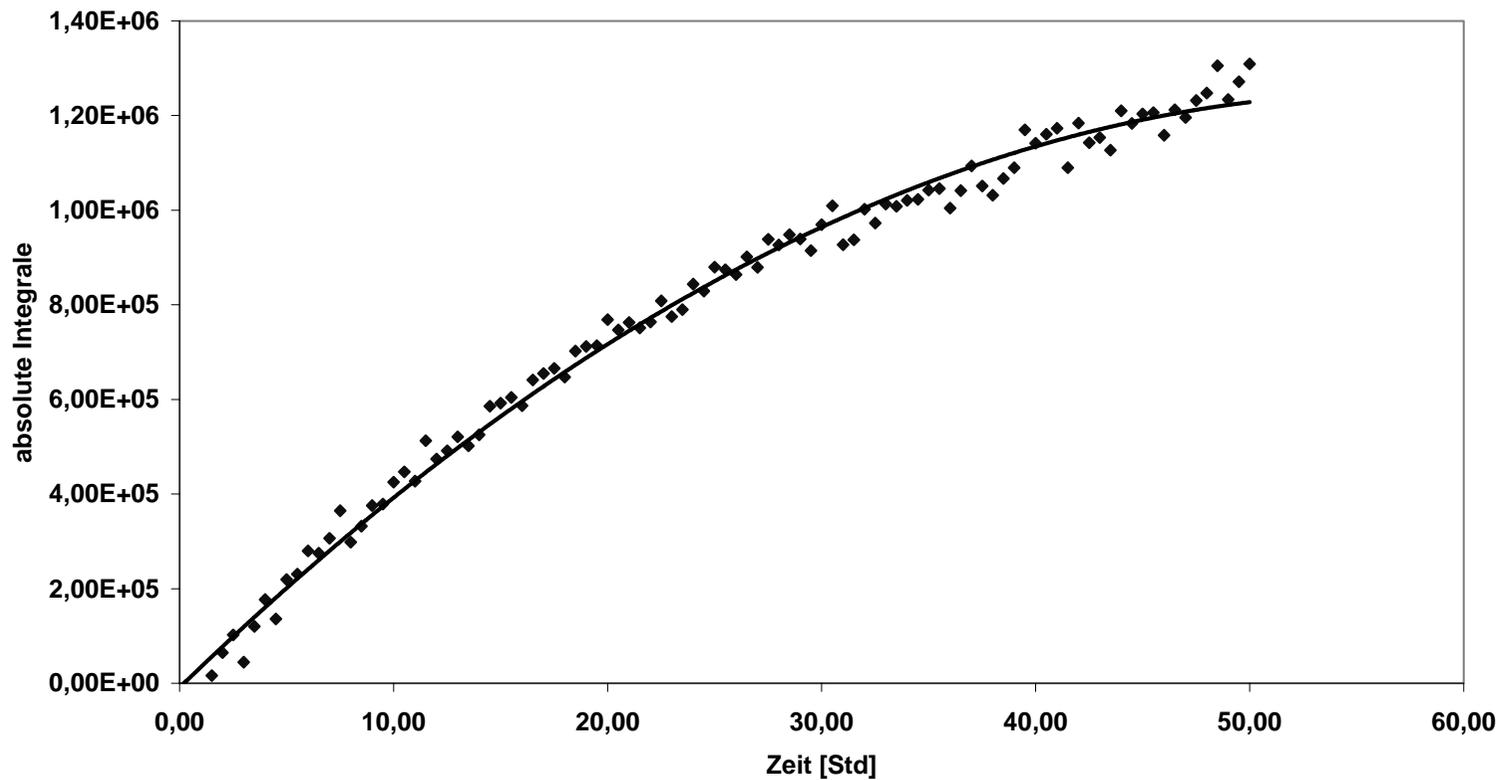


Abb. 4.48 Auftragung der absoluten Integrale *I* des Monoesters K3 bei 3,36ppm gegen die Zeit *t*

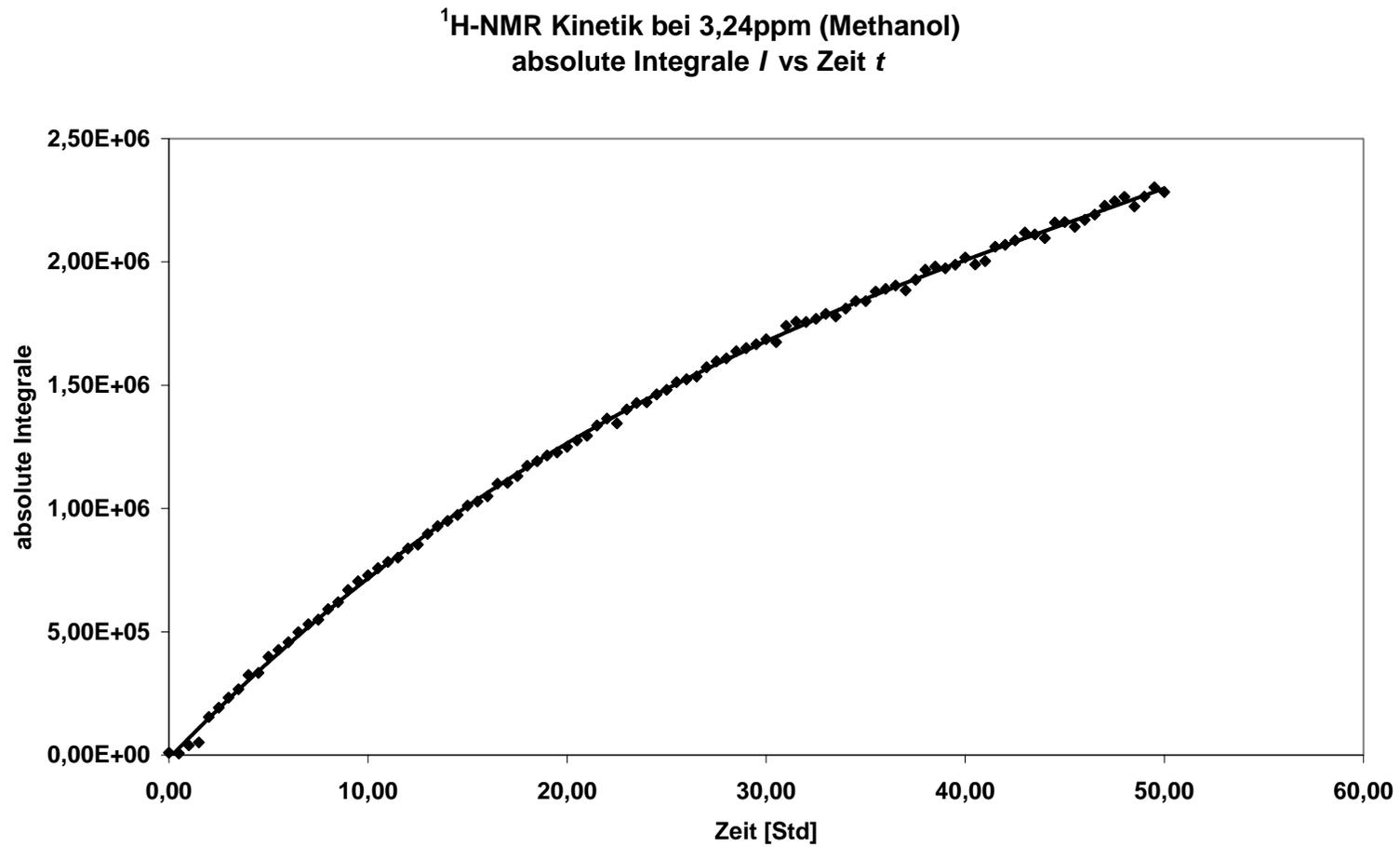


Abb. 4.49 Auftragung der absoluten Integrale I des entstehenden Methanols bei 3,24ppm gegen die Zeit t .

³¹P{¹H} NMR Kinetik bei 29,6ppm
Auswertung nach Swinbourne
I(t+Δt) vs. I(t)

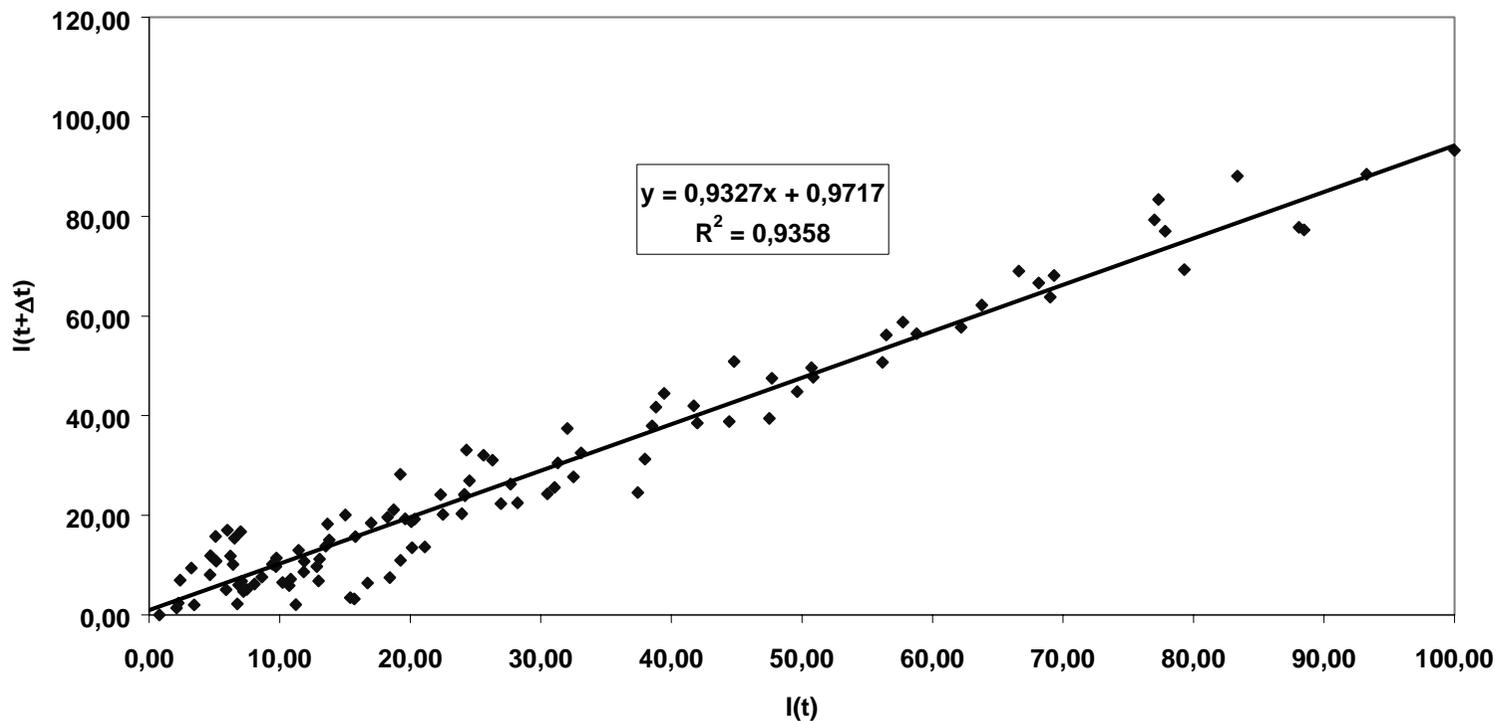


Abb. 4.50 Auswertung der Esterhydrolyse K1 nach K3 nach Swinbourne
Auftragung der normierten Integrale $I(t+\Delta t)$ (y) gegen die Integrale $I(t)$ (x) des Diesters K1 bei 29,6ppm

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR Kinetik 22,7ppm
Auswertung nach Swinbourne
 $I(t+\Delta t)$ vs $I(t)$

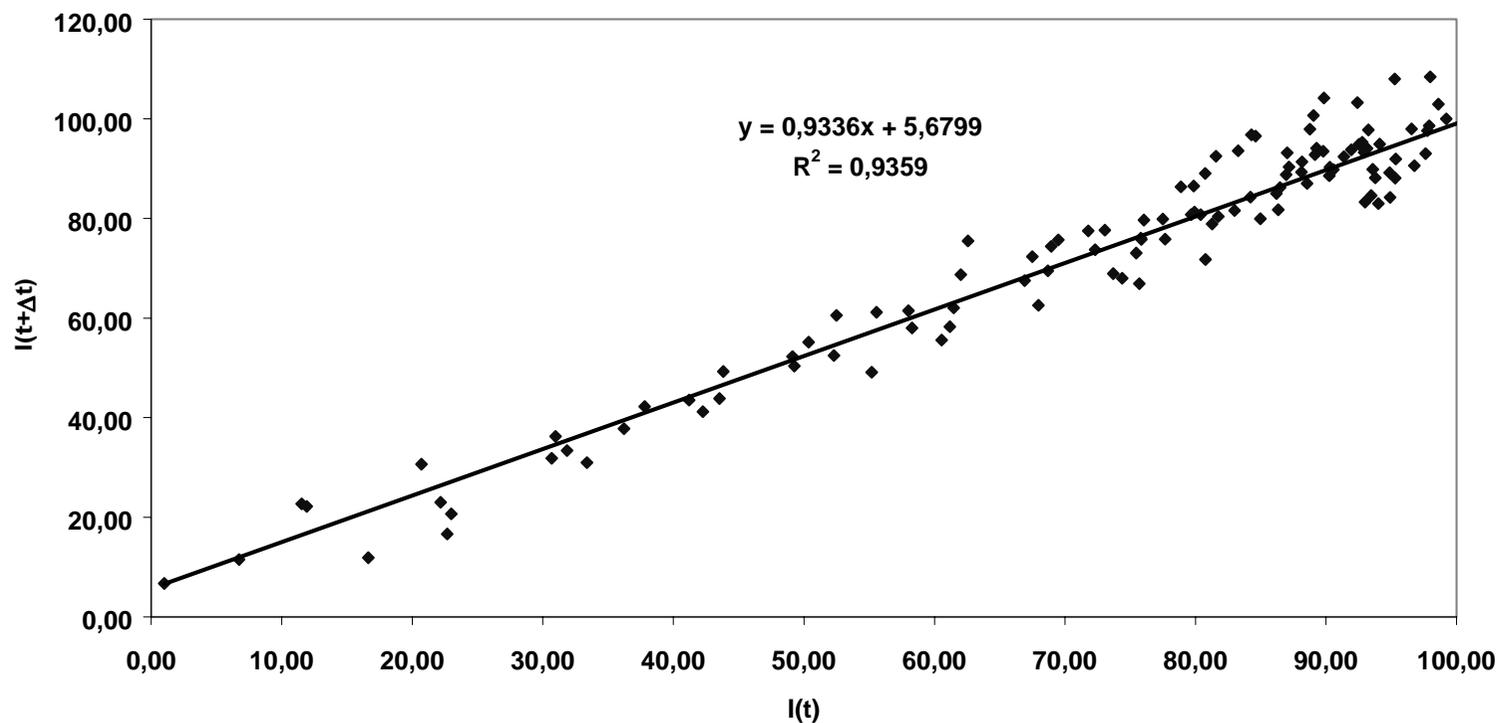


Abb. 4.51

Auswertung der Esterhydrolyse K1 nach K3 nach Swinbourne

Auftragung der normierten Integrale $I(t+\Delta t)$ (y) gegen die Integrale $I(t)$ (x) des Monoesters K3 bei 22,7ppm

¹H-NMR Kinetik
Auswertung nach Swinbourne
bei 3,66ppm (Diester K1)

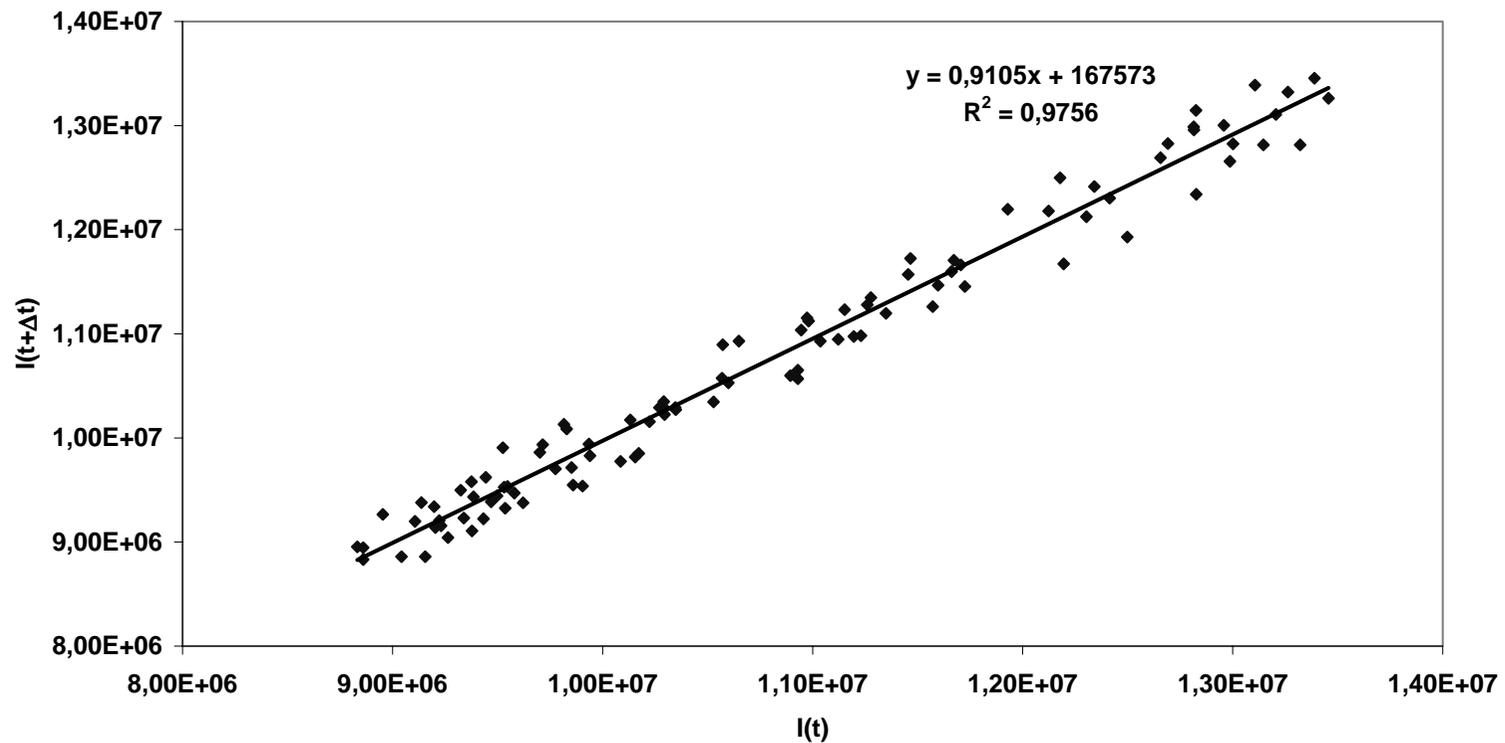


Abb. 4.52 Auswertung der Esterhydrolyse K1 nach K3 nach Swinbourne
Auftragung der normierten Integrale $I(t+\Delta t)$ (y) gegen die Integrale $I(t)$ (x) des Diesters K1 bei 3,66ppm

¹H-NMR Kinetik
Auswertung nach Swinbourne
bei 3,36ppm (Monoester K3)

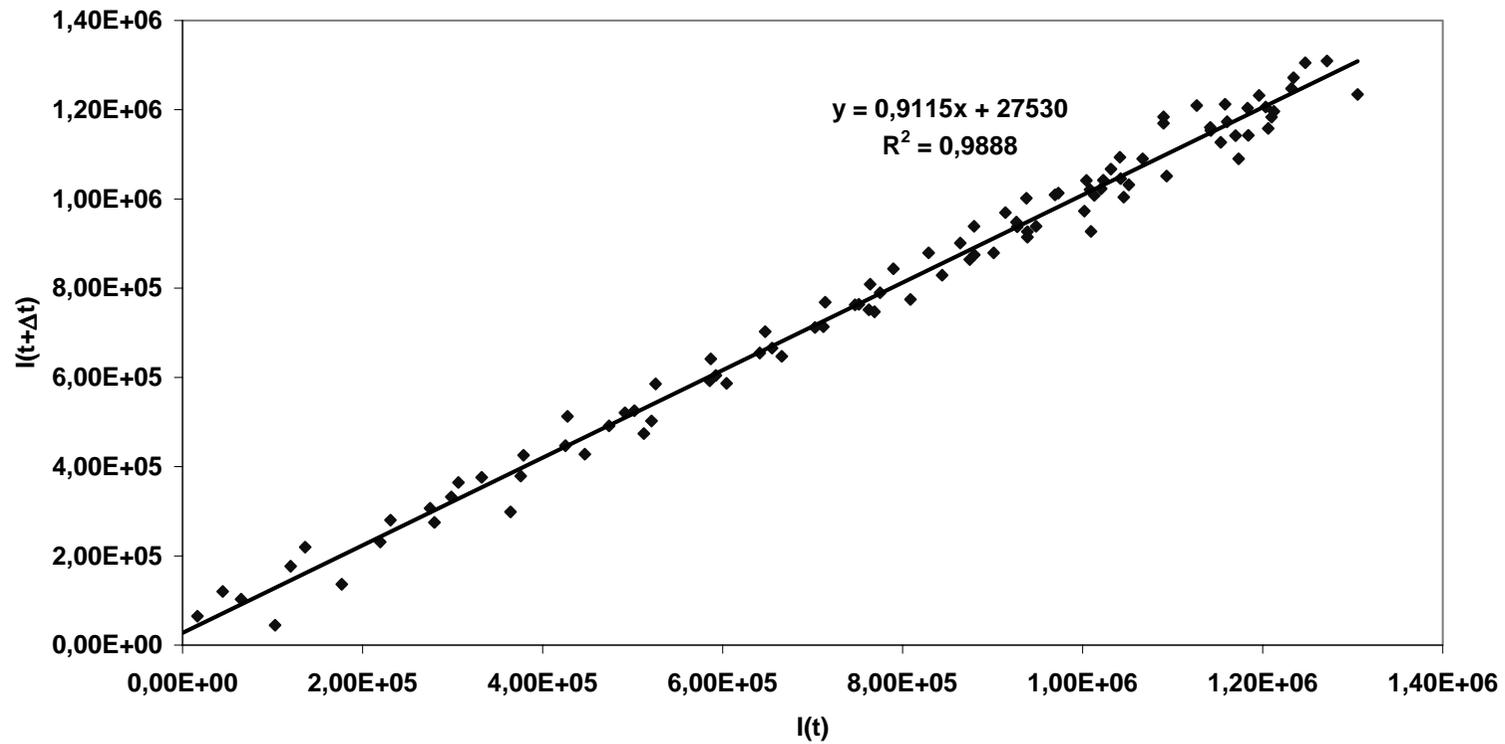


Abb. 4.53 Auswertung der Esterhydrolyse K1 nach K3 nach Swinbourne
Auftragung der normierten Integrale $I(t+\Delta t)$ (y) gegen die Integrale $I(t)$ (x) des Monoesters K1 bei 3,36ppm

¹H-NMR Kinetik
Auswertung nach Swinbourne
bei 3,24ppm (Methanol)

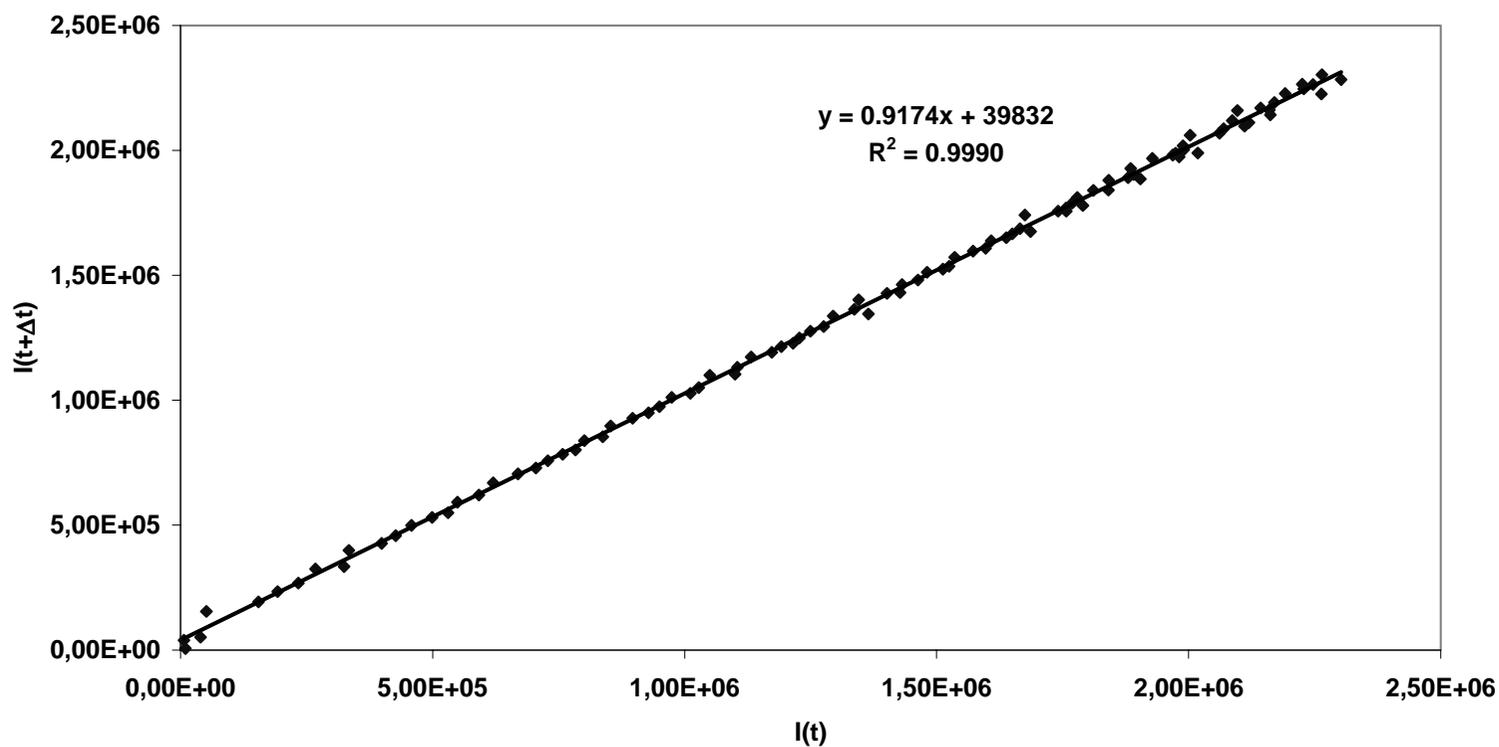


Abb. 4.54 Auswertung der Esterhydrolyse K1 nach K3 nach Swinbourne
Auftragung der normierten Integrale $I(t+\Delta t)$ (y) gegen die Integrale $I(t)$ (x) des Methanols bei 3,24ppm

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Auswertung der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Kinetik nach Swinbourne					
δ [ppm]	k_1 [l/mol*Std]	k_1 [l/mol*s]	$-k_1\Delta t$	R^2	Δt [Std]
22,7	$1,37 \cdot 10^{-1}$	$3,81 \cdot 10^{-5}$	-0,0687	0,9359	0,5
29,6	$1,39 \cdot 10^{-1}$	$3,87 \cdot 10^{-5}$	-0,0697	0,9358	0,5
Mittelwert	$1,82 \cdot 10^{-1}$	$5,05 \cdot 10^{-5}$	-0,0909		
σ_{n-1}	$8,20 \cdot 10^{-3}$	$2,28 \cdot 10^{-6}$	0,0041		

Tab. 4.17 Ergebnisse der Auswertung nach Swinbourne der Reaktion von

K1 nach K3 der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-KinetikSignal bei $\delta = 22,7\text{ppm} \Rightarrow$ Monoester K3Signal bei $\delta = 29,6\text{ppm} \Rightarrow$ Diester K1 R^2 = Quadrat des Korrelationskoeffizienten

Es zeigt sich, daß auch mit der NMR-Spektroskopie eine Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten möglich ist. Die Auswertung in Tabelle 4.18 zeigte, daß, egal welchen NMR-aktiven Kern man betrachtet, die Ergebnisse in der gleichen Größenordnung liegen.

Reaktion	Temp.	Methode	k_1 [l/mol*Std]		k_1 [l/mol*s]	
			UV-Vis	NMR.	UV-Vis.	NMR.
<u>K1</u> \rightarrow <u>K3</u>	50°C	^1H	$2,04 \cdot 10^{-1}$	$1,82 \cdot 10^{-1}$	$5,68 \cdot 10^{-5}$	$5,05 \cdot 10^{-5}$
<u>K1</u> \rightarrow <u>K3</u>	50°C	$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	$2,04 \cdot 10^{-1}$	$1,38 \cdot 10^{-1}$	$5,68 \cdot 10^{-5}$	$3,84 \cdot 10^{-5}$

Tab. 4.18 Vergleich der Ergebnisse der beiden Bestimmungsmethoden

Reaktion = beobachtet Reaktion

Temp. = Temperatur

Methode = NMR-Meßmethode

UV-Vis. = Bestimmungsmethode nach Swinbourne mittel UV-Vis-Spektroskopie

NMR = Bestimmungsmethode nach Swinbourne mittel NMR-Spektroskopie

Die Korrelation der Auswertung der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -Spektren ist im Vergleich zu der Auswertung der ^1H -Spektren deutlich schlechter (vgl. Tab 4.18), aber immer noch akzeptabel. Die Ursache hierfür liegt in der Natur des Meßverfahrens begründet. Für eine wirklich optimale Auswertung der normierten Integrale benö-

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

tigt man neben der Temperaturkonstanz auch ein sehr geringes Rauschen, sowie eine absolut lineare Basislinie. Die Temperaturkonstanz ist, wenn auch in einem größeren Bereich als bei den Titrationsen, gegeben; die anderen Parameter nicht in dem erforderlichen Maße. Um dieses zu erreichen, wäre es notwendig gewesen, alle in ^{31}P -Spektren von Hand die Basislinie zu optimieren. Der tatsächliche Vorteil hieraus steht aber in keinem Verhältnis zum zeitlichen Aufwand. Weiterhin hätten auch die Integralgrenzen von Hand gesetzt werden müssen, wodurch aber die Reproduzierbarkeit nicht mehr gewährleistet wäre.

Die Auswertung der ^1H -Spektren zeigt deutlich, daß in diesem speziellen Fall das für eine Integration optimale Intervall von 60 Halbwertsbreiten des symmetrisch um die Signalmitte unterschritten werden muß, da die Resonanzsignale zu dicht benachbart sind (vgl. Abb. 4.55). Die Sicherheit, die durch die Untersuchung zweier Signale gewonnen wurde, bestätigt sich in der Reproduzierbarkeit der Geschwindigkeitskonstanten.

Bei der Auswertung der ^1H -Spektren wurde zum Ende der Messung festgestellt, daß nicht alle Signalgruppen zunächst eindeutig waren. Die Abbildung 4.55 zeigt das ^1H -Spektrum in dem zu untersuchenden Ausschnitt. Die beiden Dubletts der Signalgruppe 1 gehören zum Diester **K1** und sind in allen Spektren zu finden. Das Singulett 3, das dem entstehenden Methanol zugeordnet wird, ist auch noch recht einfach zuzuordnen. Die Dubletts 2a und 2b gehören zum Monoester **K3**, der nicht wie erwartet nur ein einzelnes Signal in Form eines Dublett liefert. Die Ursache hierfür liegt in der Phosphonsäuregruppe selbst. Normalerweise delokalisiert sich bei der Hydrolyse die negative Ladung über den doppeltgebundenen Sauerstoff der Phosphonsäuregruppe und hebt somit die trigonalpyramidale Struktur am Phosphor auf. Dieses wiederum führt zu einem einzelnen, gemittelten Signal für die verbleibende Estergruppe. Wird jedoch die Rotation durch voluminöse Gruppe oder durch Wasserstoffbrückenbildung gehemmt, kann es, wie in diesem Fall wiederum zu einer Aufspaltung in zwei Signalgruppen kommen. Welches die genau Ursache für dieses Phänomen ist, wurde an dieser Stelle nicht explizit untersucht, liegt aber wahrscheinlich im Bereich von sehr lockeren Wasserstoffbrückenbindungen, wenn man

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

sich den Diester **K1** und den Monoester **K3** in der entsprechenden räumlichen Struktur anschaut.

Für die Auswertung der ^1H -Spektren des Monoesters **K3** nach Swinboure wurde nur das Signal 2b verwendet, da es, im Verhältnis zum Signal 2a, wesentlich von den anderen Signalen getrennt ist.

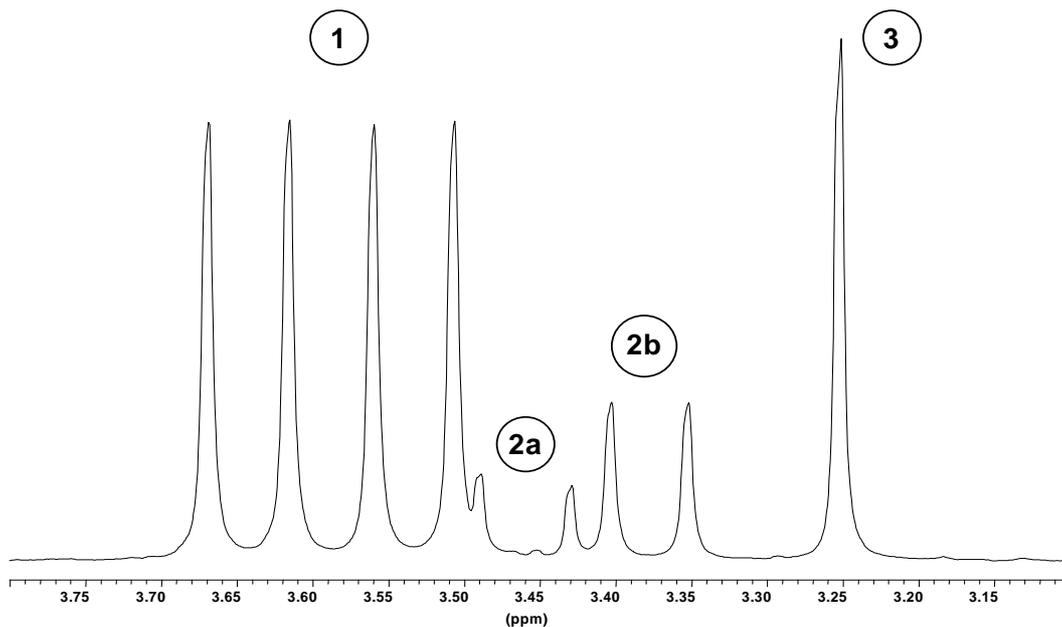


Abb. 4.55 ^1H -NMR-Spektrum der Esterhydrolyse des Diesters **K1** zum Monoester **K3**

Ausschnitt aus letzten gemessenen Spektrum

Signal 1 \Rightarrow Methylprotonen des Diesters **K1**

Signal 2a und 2b \Rightarrow Monoester **K3**

Signal 3 \Rightarrow entstehendes Methanol

Trotz aller Mängel zeigt sich, daß sowohl Auswertung der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -Spektren als auch die Auswertung der ^1H -Spektren nahezu die selbe Geschwindigkeitskonstante ergibt.

4.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Kapitel 4.2

Trägt man nun alle Ergebnisse der Bestimmungen der Geschwindigkeitskonstanten zusammen, so stellt man folgendes fest: Die beiden Meßverfahren, UV-

BESTIMMUNGEN DURCH KOMBINATION POTENTIOMETRISCHER UND SPEKTROSKOPISCHER MESSUNGEN

Vis-Spektroskopie und titrationsgradabhängige NMR, liefern, so unterschiedlich sie sind, dennoch nahezu identische Ergebnisse bei der gleichen Auswertemethode.

Die Auswertung nach Swinbourne, die bei beiden spektroskopischen Meßmethoden zur Anwendung kam, verdeutlicht eindrucksvoll, daß die Geschwindigkeitskonstanten für die Esterhydrolyse von **K1** nach **K3** nahezu übereinstimmen. Dennoch liegt die Geschwindigkeitskonstante nach dieser Auswertemethode deutlich niedriger als die nach der Auswertung der formalen Integration des Zeitgesetzes. Die Ursache hierfür liegt in der Natur des Auswerteverfahrens nach Swinbourne, daß auch, wenn keine echte Reaktion erster oder pseudoerster Ordnung vorliegt, eine hohe Korrelation ergibt und somit weniger genaue Ergebnisse liefert. Dennoch wurde diese Auswertemethode angewendet, da sie zum Einen recht leicht anwendbar ist und zum Anderen zwar ungenauere, aber dennoch vergleichbare, da mit einem systematischen Fehler behaftete Ergebnisse liefert, so daß man auf diesem Weg auch Schlüsse über die Ergebnisse des anderen Auswerteweges ziehen kann.

Die UV-Vis-Spektroskopie kann in diesen Fällen zur Beobachtung der Esterhydrolyse eingesetzt werden, da die beiden Diester **K1** und **K2** genügend Chromophore besitzen und dieses sich in direkter Nachbarschaft zur Protonierungsstelle befinden. Diese günstige Konstellation findet man leider nur in den wenigsten Fällen, so daß als eine wichtige Alternative zur UV-Vis-Spektroskopie die NMR-Untersuchungen dienen können. Ein weiterer Vorteil der NMR liegt in der großen Bandbreite der meßbaren Kerne, so daß eine Untersuchung an der Protonierungsstelle direkt und ohne Umwege erfolgen kann. Diesen Vorteil kann man vor allem bei mehrwertigen Säuren, Basen und Estern mit dicht beieinander liegenden pK_S -Werte bzw. Hydrolysekonstanten nutzen, um die einzelnen Konstanten gezielt zuzuordnen zu können, da jede Protonierungs- bzw. Hydrolysestelle gezielt mit dem entsprechenden Kern beobachtet werden.

Abschließend läßt sich noch für den analytischen Aspekt zusammenfassen, daß die Hydrolyse der Diester **K1** und **K2** zu den entsprechenden Monoestern **K3** und **K4** langsam genug für eine potentiometrische Stabilitätskonstantenbestimmung abläuft.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In den vorhergehenden Kapitel konnte gezeigt werden, daß eine Reihe von verschiedenen Methoden auch eine Ergebnisbestimmung außerhalb des reinen Lösungsmittels Wasser erlauben und die daraus gewonnenen Ergebnisse mit den klassisch ermittelten gut verglichen werden können.

Durch den zusätzlichen Solvatationseffekt des Lösungsmittels Dioxan eröffnet sich eine Reihe von Substanzen, die aufgrund ihrer Hydrophobie bisher nicht oder nur in geringem Maße untersucht werden konnten. Hieraus konnten, wie zum Beispiel die pK_S -Wertbestimmung bei den Amidinen, erstmalig Dissoziationskonstanten der hydrophoben Verbindungen dargestellt werden und mit anderen, wasserlöslichen Substanzen ähnlicher Bauweise verglichen werden. Dieses wieder eröffnet neue Verständnismöglichkeiten und neue praktische Anwendungen der Übertragung enzymatischer Strukturen auf funktionalisierte Polymere, das sogenannte prägen oder imprinting.

Vergleicht man die in 50% Dioxan gemessenen p_LK_S -Werte der Amidine A1 bis A6 mit A7, so entdeckt man, daß die cyclischen Amidine um mehr als 4 pK -Einheiten niedriger liegen als die acyclischen Amidine A1 bis A6. Die Hauptursache liegt hier vielmehr in der Position der Substituenten. Bei den Amidinen A1 bis A5 sind die Substituenten in para-Position gebunden, während sie bei A7 in meta-Position zueinander stehen. Aus all diesen Überlegungen kann nur der Schluß gezogen werden, daß bei A7 der mesomere Effekt eine deutlich größere Rolle spielt als bei den acyclischen Amidinen A1 bis A5.

Eine weitere ebenfalls interessante Tatsache ist das Ergebnis des Yasuda-Shedlovsky- und des Tencheva-Diagrammes, daß die Basizität der Amidine A2, A3 und A5 mit sinkender Konzentration an Dioxan deutlich ansteigt, was auf eine Ausbildung einer Solvathülle zurückzuführen ist. Das selbst das olefinische Amidin A6 einen ähnlichen p_LK_S -Wert wie die aromatischen Amidine A1 bis A5 zeigt, bestätigt den Aufbau einer Solvathülle.

Es zeigt sich, daß die Konfigurationsabhängigkeit der pK_S -Werte für Chinin C1 und Chinidin C2 auch in Dioxan-Wasser-Gemischen in Erscheinung tritt, aber bei weitem nicht so deutlich ausgeprägt ist wie bei Prelog und Häfliger [214, 225]. Weiterhin kann man erkennen, daß die selbst ermittelten Werte gut mit

den Literaturwerten übereinstimmen. Insgesamt aber scheint die Wahl des Lösungsmittels doch einen deutlichen Einfluß auf die $pK_S(1)$ -Werte zu haben, da die in dieser Arbeit ermittelten $pK_S(1)$ -Werte am unteren Ende der Vergleichsskala liegen. Dieser nimmt aber ab, wenn man die Literaturwerte des zweiten pK_S -wertes betrachtet. Hier ist die Differenz deutlich geringer. Auch hier scheint die Ausbildung einer Solvathülle einen deutlich meßbaren Einfluß auf den $pK_S(1)$ -Wert zu besitzen.

Die Kombination der Potentiometrie mit spektroskopischen Methoden ist schon seit langem bekannt. So konnte die Kombination der UV-Vis-Spektroskopie mit der Potentiometrie für reinen wäßrige System schon von Hägele, Mayer [13, 14] sowie von Arendt [15, 16] für verschiedenen Verbindungen ausreichend bewiesen werden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß ein Lösungsmittel-Wassergemisch nicht von vornherein ein unmeßbares System bedeutet. Die Vorteile, die mit dem Lösungsmittel Dioxan verbunden sind, spiegeln sich auch in der Reproduzierbarkeit und der Genauigkeit der Ergebnisse. Die Kombination diese Methode mit einem Dioxan-Wasser-Gemisch eröffnet auch hier die Chance auf die Untersuchung fehlender lipophiler Glieder innerhalb von homologen Reihen.

Mit Hilfe der Potentiometrie konnten in hier die makroskopischen Dissoziationskonstanten bei Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4** ermittelt und in Verbindung mit der UV-Vis-Spektroskopie deren Zuordnung zu den Protonierungsstellen festgestellt werden. Weiterhin ermöglichte es die Kombination der beiden Methoden, die mikroskopischen Dissoziationskonstanten von Candesartan **C3** mit Hilfe des neu entwickelten Programmes Winmikro [16] zu ermitteln.

Ebenso konnte mit dieser Kombination von Potentiometrie und UV-Vis-Spektroskopie die Geschwindigkeit der Dissoziation von (N-tert.-Butyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure-dimethylester **K1** und von N-(p-Azophenyl)-2-(p-carbonsäure-phenyl)-aminophosphonsäure-dimethylester **K2** zu den entsprechenden Monoestern ermittelt werden, die auch zusätzlich durch NMR-Spektroskopie ermittelt werden konnte.

Die in dieser Arbeit gezeigten Einzel- und Kombinationsmethoden eröffnen eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Bestimmung verschiedener Konstanten und

Größen, die vorher nicht oder nur schwierig zu bestimmen waren. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit, wichtige Kriterien für eine, auch kommerzielle, Anwendung, konnten an diversen Substanzen gezeigt werden. Abschließend kann gesagt werden, daß potentiometrische Bestimmungen in Dioxan-Wasser-Gemischen einen wichtigen Beitrag zu den analytischen Grundlagen und zur Kenntnis ähnlicher Strukturen liefern.

6 LITERATUR

- [1] G. Hägele; „Computereinsatz bei modernen Titrationsverfahren I“
GIT Fachz. Lab. 32 (1988) 229
- [2] G. Hägele; „Computereinsatz bei modernen Titrationsverfahren II“
GIT Fachz. Lab. 32 (1988) 1082
- [3] G. Hägele, A. Bier; „Computereinsatz bei modernen Titrationsverfahren III: AUTO_T 90 und MODIFY 2.0“
GIT Fachz. Lab. 35 (1991) 1014
- [4] A. Bier, G. Hägele; „Computereinsatz bei modernen Titrationsverfahren IV: MINI_T“
GIT Fachz. Lab. 36 (1992) 671
- [5] B. Drenker; „Neu Wege zu Programmsystemen zur Simulation und Auswertung von Titrationsen: automatische Parametrisierung von Titrationsen und die Programme MINI_T 5.0 und KOMSIM“
Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1994)
- [6] A. Bier; „Computer-Einsatz in der Analytischen Chemie zur Untersuchung von Protolyse- und Komplexbildungsgleichgewichten am Beispiel der Phosphonocarbonsäuren“
Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1993)
- [7] G. Hägele, H.J. Majer; „Computereinsatz bei modernen Titrationsverfahren V. Mehrdimensionale UV-VIS-Spektroskopie unter Verwendung eines neuartigen Quarzlichtleiter-Systems: Das PHOTO_T-Konzept „
GIT Fachz. Lab. 36 (1992) 922
- [8] C. Verwey; „Analytische und UV-VIS-IR-spektroskopische Untersuchung an Acyl- und Imidoxyolphosphonaten“
Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1996)
- [9] G. Hägele und M. Grzonka, „Software-Entwicklung in der Chemie 3“
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, (1989), S. 181-184
- [10] G. Hägele und M. Grzonka, „Software-Entwicklung in der Chemie 2“
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, (1988), S. 229-239

- [11] H. W. Kropp; „Analytische und NMR-spektroskopische Untersuchung an Organophosphorsäuren“
Diplomarbeit Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, 1994
- [12] J. Ollig; „Untersuchungen zur titrationsgradabhängigen Kernresonanzspektroskopie“
Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1996)
- [13] H.-J. Majer; „Über die Bestimmung von Dissoziations- und Stabilitätskonstanten: das Programm MUPROT“
Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1989)
- [14] H. J. Majer; „Das Photo_T-Konzept: ein neues System zur Bestimmung makroskopischer und mikroskopischer Dissoziationskonstanten aus potentiometrischen und spektroskopischen Titrationsen“
Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (1993)
- [15] C. Arendt; „Makroskopische und mikroskopische Dissoziationskonstanten der p-Aminophenylphosphonsäuren“
Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1993)
- [16] C. Arendt;
Dissertation in Vorbereitung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [17] G. Sievers; „NMR und Analytik: temperaturabhängige Untersuchungen an α -Aminophosphonsäuren“
Diplomarbeit , HHU Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1996)
- [18] W. Ostwald; „Die Dissociation des Wassers“
Z. Phys. Chem. 11 (1893) 521
- [19] S. Arrhenius; „Die Elektrolyse von Alkalisalzen“
Z. Phys. Chem. 11 (1893) 805
- [20] G. Bredig; „Die Dissoziation des Wassers“
Z. Phys. Chem. 11 (1893) 829
- [21] J. J. A. Wijs; „Die Dissociation des Wassers“
Z. Phys. Chem. 12 (1893) 515
- [22] W. Nernst; „Zur Dissociation des Wassers“
Z. Phys. Chem. 14 (1894) 155

- [23] R. Löwenherz; „Ueber den Einfluss des Zusatzes von Äthylalkohol auf die elektrolytische Dissociation des Wassers“
Z. Phys. Chem. 20 (1896) 283
- [24] V. Gold, B. M. Lowe; „Measurement of Solvent Isotope Effects with the Glass Electrode. Part I. The Ionic Product of D₂O and D₂O-H₂O Mixtures“
J. Chem. Soc. (A) (1967) 936
- [25] N. Goldberg, L. G. Hepler; „Thermodynamics of Ionization of Deuterium Oxid“
J. Phys. Chem. 72 (1968) 4654
- [26] J. D. Hale, R. M. Izatt, J. J. Christensen; „A Calorimetric Study of the Heat of Ionization of Water at 25° „
J. Phys. Chem. 67 (1967) 2605
- [27] J. J. Christensen, G. L. Kimball, H. D. Johnston, R. M. Izatt; „Calorimetric Determination of the Heat of Ionization of Water at 10° and 40°C“
Thermochim. Acta 4 (1972) 141
- [28] W. J. Eilbeck, F. Holmes, G. G. Philips, A. E. Underhill; „Heterocyclic Chelating Agents. Part I. Metal Complexes of 4-2'-Pyridylimidazole“
J. Chem. Soc. (A) (1967) 1161
- [29] C. E. Vanderzee, J. A. Swanson; „The Heat of Ionization of Water“
J. Phys. Chem. 67 (1963) 2608
- [30] G. Anderegg; „Komplexone XL. Die Protonierungskonstante einiger Komplexone in verschiedenen wässrigen Salzmedien (NaClO₄, (CH₃)₄NCl, KNO₃)“
Helv. Chim. Acta 50 (1967) 2333
- [31] Th. Ackermann; „Aussagen über die Eigendissoziation des Wassers aus Molwärmemessungen gelöster Elektrolyte“
Z. Elektrochem. 62 (1957) 411
- [32] H. S. Harned, W. J. Hamer; „The Ionization Constant of Water and the Dissociation of Water in Potassium Chloride Solutions from Electromotive Forces of Cells without Liquid Junction“
J. Am. Chem. Soc. 55 (1933) 2195

- [33] H. S. Harned, H. R. Copson; „The Dissociation of Water in Lithium Chloride Solutions“
J. Am. Chem. Soc. 55 (1933) 2206
- [34] E. J. Roberts; „The Ionization Constant of Water at 25° from the Electromotive Force of Cells without Liquid Junction“
J. Am. Chem. Soc. 52 (1930) 3877
- [35] A. Agren; „The Complex Formation between Iron(III)Ion and Some Phenols. VI. The Acidity Constant of the Phenolic Group“
Acta Chem. Scand. 9 (1955) 49
- [36] S. Ahrland, I. Grenthe; „The Stability of Metal Halide Complexes in Aqueous Solution. III. The Chloride, Bromide and Iodide Complexes of Bismuth“
Acta Chem. Scand. 11 (1957) 1111
- [37] S. Ahrland, I. Grenthe; „Correction to „The Stability of Metal Halide Complexes in Aqueous Solution. III. The Chloride, Bromide and Iodide Complexes of Bismuth“„
Acta Chem. Scand. 15 (1961) 932
- [38] G. Lagerström; „Equilibrium Studies of Polyanions. III Silicate Ions in NaClO₄ Medium“
Acta Chem. Scand. 13 (1959) 722
- [39] B. Carell, A. Olin; „Studies on the Hydrolysis of Metal Ions. 31. The Complex Formation between Pb²⁺ and OH⁻ in Na⁺(OH⁻, ClO₄⁻) Medium“
Acta Chem. Scand. 14 (1960) 1999
- [40] P. Gerding, I. Leden, S. Sunner; „The Design and Testing of a Reaction Calorimeter for Enthalpy Studies on Complex Formation“
Acta Chem. Scand. 17 (1963) 2190
- [41] I. Grenthe, H. Ots, O. Ginstrup; „A Calorimetric Determination of the Enthalpy of Ionization of Water and the Enthalpy of Protonation of THAM at 5, 20, 25, 35, and 50°C“
Acta Chem. Scand. 24 (1970) 1067
- [42] H. Ots; „A Reaction Calorimeter“
Acta Chem. Scand. 26 (1972) 3811

- [43] P. Bender, W. J. Biermann; „Heat of Neutralization Studies at High Acid-Base Concentrations. I. Sodium Hydroxide-Hydrochloric Acid“
J. Phys. Chem. 74 (1952) 322
- [44] K. Pitzer; „The Heats of Ionization of Water, Ammonium Hydroxide, Carbonic, Phosphoric, and Sulfuric Acids. The Variation of Ionization Constants with Temperature and the Entropy Change with Ionization“
J. Phys. Chem. 59 (1937) 2365
- [45] L. J. Gillespie, R. H. Lambert, J. A. Gibson Jr.; „Heat of Neutralization by the Continuous Flow Calorimeter“
J. Phys. Chem. 52 (1930) 3806
- [46] T. W. Richards, A. W. Rowe; „The Heat of Neutralization of Potassium, Sodium, and Lithium Hydroxides with Hydrochloric, Hydrobromic, Hydroiodic and Nitric Acids, at Various Dilutions“
J. Am. Chem. Soc. 44 (1922) 685
- [47] A. A. Noyes, Y. Kato, R. B. Sosman; „Die Hydrolyse von Ammoniumacetat und die Ionisation von Wasser, Ammoniumhydroxyd und Essigsäure“
Z. Physik. Chem. 73 (1910) 20
- [48] H. S. Harned, R. A. Robinson; „A Note on the Temperature Variation of the Ionization Constants of Weak Electrolytes“
Trans. Faraday Soc. 36 (1940) 973
- [49] H. S. Harned, R. W. Ehlers; „The Dissociation Constant of Acetic Acid from 0 to 35° Centigrade“
J. Am. Chem. Soc. 54 (1932) 1350
- [50] H. Gamsjäger, W. Kraft, P. Schindler; „Potentiometrische Untersuchungen am System Mn^{2+} — CO_2 — H_2O “
Helv. Chim. Acta 53 (1970) 290
- [51] C. W. Kanolt; „ionization of Water at 0°, 18° and 25° Derived from Conductivity Measurements of the Hydrolysis of the Ammonium Salt of Diketotetrahydrothiazole“
J. Am. Chem. Soc. 29 (1907) 1402

- [52] E. M. Woolley, D. G. Hurkot, L. G. Hepler; „Ionization Constants for Water in Aqueous Organic Mixtures“
J. Phys. Chem. 74 (1970) 3908
- [53] E. Bosch, G. Fonrodona, C. Ràfols, M. Rosés; „Autoprotolysis in aqueous organic solvent mixtures. Water/dipolar protophilic solvent binary systems“
Anal. Chim. Acta 349 (1997) 367
- [54] M. Rosés, C. Ràfols, E. Bosch; „Autoprotolysis in Aqueous Organic Solvent Mixtures“
Anal. Chem. 65 (1993) 2294
- [55] P. K. Glasoe, F. A. Long; „Use of the Glass Electrodes to Measure Acidities in Deuterium Oxide“
J. Phys. Chem. 64 (1969) 188
- [56] S. Rondinini, P. Longhi, P. R. Mussini, T. Mussini; „Autoprotolysis constants in Nonaqueous Solvents and Aqueous Organic Solvents Mixtures“
Pure Appl. Chem. 59 (1987) 1693
- [57] T. S. Light, S. L. Licht; „Conductivity and Resistivity of Water from the Melting to Critical Points“
Anal. Chem. 59 (1987) 2327
- [58] J. R. Fisher, H. L. Barnes; „The Ion-Product Constant of Water to 350°“
J. Phys. Chem. 76 (1972) 90
- [59] P. H. Santschi, P. W. Schindler; „Complex Formation in the Ternary System $\text{Ca}^{\text{II}}\text{-H}_4\text{SiO}_4\text{-H}_2\text{O}$ and $\text{Mg}^{\text{II}}\text{-H}_4\text{SiO}_4\text{-H}_2\text{O}$ “
J. Chem. Soc. Dalton (1974) 181
- [60] R. F. Jameson, M. F. Wilson; „Apparent Molar Ionic Products of Water in Aqueous Potassium Nitrate Solutions and Calibration of the Glass Electrode as a Wide-range Proton Concentration Probe“
J. Chem. Soc. Dalton (1972) 2607
- [61] Isrván Gyenes; „Titrationen in nichtwässrigen Medien“
Enke Verlag Stuttgart, 1970

- [62] L. Z. Benet, J. E. Goyan; „Potentiometric Determination of Dissociation Constants“
J. Pharm. Sci. 56 (1967) 665
- [63] W. Simon; „Zur Mikrotitration organischer Verbindungen: Teil IX. Standardmethodik für die Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im System 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser“
Helv. Chim. Acta 41 (1958) 1835
- [64] L. Michaelis, M. Mizutani; „Die Dissoziation der schwachen Elektrolyte in wässrig-alkoholischen Lösungen“
Z. Phys. Chem. 116 (1925) 135
- [65] M. Mizutani; „Die Dissoziation der schwachen Elektrolyte in wässrig-alkoholischen Lösungen. II. Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Alkoholempfindlichkeit der Säuren und Basen“
Z. Phys. Chem. 116 (1925) 350
- [66] J. Tencheva, G. Velinov, O. Budevsky; „New Approach of the Extrapolation Procedure in Determination of Acid-Base Constants of Poorly Soluble Pharmaceuticals“
Arzneim. Forsch 29 (1979) 1331
- [67] T. Shedlovsky, R. L. Kay; „The Ionization Constant of Acetic Acid in Water-Methanol-Mixtures at 25°C From Conductance Measurements“
J. Phys. Chem. 60 (1956) 151
- [68] M. Yasuda; „Dissociation Constants of some Carboxylic Acids in Mixed Aqueous Solvents“
Bull. Chem. Soc. Jpn. 32 (1959) 429
- [69] A. L. Bacarella, E. Grunwald, H. P. Marshall, E. L. Purlee; „The Potentiometric Measurement of Acid Dissociation Constants and pH in the System Methanol-Water. pK_a Values for Carboxylic Acids and Anilinium Ions“
J. Org. Chem. 20 (1955) 747

- [70] H. O. Spivey, T. Shedlovsky; „Studies of Electrolytic Conductance in Alcohol-Water Mixtures. II. The Ionization Constant of Acetic Acid in Ethanol-Water Mixtures at 0, 25, and 35° „
J. Phys. Chem. 71 (1967) 2171
- [71] M. Goffredi, T. Shedlovsky; „Studies of Electrolytic Conductance in Alcohol-Water Mixtures. V. The Ionization Constant of Acetic Acid in 1-Propanol-Water Mixtures at 15, 25, and 35°“
J. Phys. Chem. 71 (1967) 4436
- [72] C. V. Suryanarayana, K. M. Somasundaram; „ Dielectric Behaviour at the Miscibility Point in Some Ternary Systems“
Acta. Chim. Acad. Sci Hung. 24 (1960) 31
- [73] F. E. Critchfield, J. A. Gibson Jr, J. L. Hall; „Dielectric Constant for the Dioxane-Water System from 20 to 35°C“
J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 1991
- [74] C. V. King, J. J. Josephs; „The Effect of the Dielectric Constant and Temperature on the Catalyzed Decomposition of Azodicarbonate Ion“
J. Am. Chem. Soc. 66 (1944) 767
- [75] Landolt-Börnstein; „Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik“
Band II „Eigenschaften der Materie in ihren Aggregatzuständen“
Teil 6 „Elektrische Eigenschaften I“
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959
- [76] G. Åkerlöf, O. A. Short; „The Dielectric Constant of Dioxane-Water Mixtures between 0 and 80° “
J. Am. Chem. Soc. 58 (1936) 1241
- [77] Landolt-Börnstein; „Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik“
Band IV „Technik“
Teil 1 „Stoffwerte und Mechanisches Verhalten von Nichtmetallen“
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955

- [78] Landolt-Börnstein; „Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik“
Neue Serie Band V „Molekularakustik“
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967
- [79] Landolt-Börnstein; „Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik“
Band II „Eigenschaften der Materie in ihren Aggregatzuständen“
Teil 1 „Mechanisch-Thermische Zustandsgrößen“
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971
- [80] CIVS Datenbank des bgvv BUNDESINSTITUT FÜR
GESUNDHEITLICHEN VERBRAUCHERSCHUTZ UND
VETERINÄRMEDIZIN
www.bgvv.de/fbs/chem/civs/12391.htm
- [81] Datenbank der Firma Cambridge Software
www.chemfinder.com/cgi-win/cfserver.exe
- [82] VDI-Wärmeatlas; Berechnungsblätter für die Wärmeübertragung;
Verein Deutscher Ingenieure; 7. erweiterte Auflage, 1994, VDI-Verlag
- [83] S. Bandopadhyaya, S. C. Lahiri; „Heat of Ionization of Water in Glyc-
erol+Water, t-Butanol+Water and Dioxane+Water Mixtures and Com-
parison of the Thermodynamics of Ionization of Water in Different Mixed
Solvents“
J. Indian Chem. Soc. 55 (1978) 1286
- [84] J. Peters, M. Kriskovic
Persönliche Mitteilungen
- [85] K. Schwabe, H. Geisler; „Über Phasengrenzpotentiale zwischen wässri-
gen und nichtwässrigen Elektrolytlösungen“
Electrochim. Acta 12 (1967) 147
- [86] W. Herz, E. Lorentz; „Physikalisch-chemische Untersuchungen an Dio-
xan“
Z. Phys. Chem. A 140 (1929) 407
- [87] F. Reiff; „Saure Eigenschaften von Metallsalzhydraten“
Z. anorg. allg. Chem. 208 (1932) 321

- [88] H. Rheinboldt, A. Luyken, H. Schmittmann; „Über Dioxanate der Halide der Alkalimetalle und des Ammoniums. VI. Mitteilungen über Molekülverbindungen des Dioxans“
J. prakt. Chem. [NF] 148 (1937) 81
- [89] P. Debye, E. Hückel; „Zur Theorie der Elektrolyte“
Phys. Z. 24 (1923) 185
- [90] L. Onsager; „Zur Theorie der Elektrolyte I“
Phys. Z. 27 (1927) 388
Phys. Z. 28 (1927) 276
zitiert aus : P.C. Hemmer, H. Holden, S. Kjelstrup Ratkje; „The Collected Works of Lars Onsager (with Commentray)“
Wold Scientific; Singapore-New Jersey-London-Hong Kong; 1996
- [91] L. Onsager; „Zur Theorie der Elektrolyte II“
Phys. Z. 28 (1927) 277
zitiert aus : P.C. Hemmer, H. Holden, S. Kjelstrup Ratkje; „The Collected Works of Lars Onsager (with Commentray)“
Wold Scientific; Singapore-New Jersey-London-Hong Kong; 1996
- [92] L. Onsager; „Report on a Revision of the Conductivity Theory“
Trans. Faraday. Soc. 23 (1927) 341
zitiert aus : P.C. Hemmer, H. Holden, S. Kjelstrup Ratkje; „The Collected Works of Lars Onsager (with Commentray)“
Wold Scientific; Singapore-New Jersey-London-Hong Kong; 1996
- [93] L. Onsager; „Activity Coefficients and Mass-Action Law in Electrolytes“
J Phys. Chem. 32 (1928) 1461
zitiert aus : P.C. Hemmer, H. Holden, S. Kjelstrup Ratkje; „The Collected Works of Lars Onsager (with Commentray)“
Wold Scientific; Singapore-New Jersey-London-Hong Kong; 1996
- [94] L. Onsager; „Theories of Concentrated Electrolytes“
Chem. Rev. 13 (1933) 73
zitiert aus : P.C. Hemmer, H. Holden, S. Kjelstrup Ratkje; „The Collected Works of Lars Onsager (with Commentray)“
Wold Scientific; Singapore-New Jersey-London-Hong Kong; 1996

- [95] L. Onsager, N. N. T. Samaras; „The Surface Tension of Debye-Hückel Electrolytes“
J Chem. Phys. 2 (1934) 1461
zitiert aus : P.C. Hemmer, H. Holden, S. Kjelstrup Ratkje; „The Collected Works of Lars Onsager (with Commentray)“
Wold Scientific; Singapore-New Jersey-London-Hong Kong; 1996
- [96] G. G. Manov, R. G. Bates, W. J. Hamer, S. F. Acree; „Values of the Constants in the Debye-Hückel Equation for Activity Coefficients“
J. Am. Chem. Soc. 65 (1943) 1765
- [97] J. Kielland; „Individual Activity Coefficients of Ions in Aqueous Solutions“
J. Am. Chem. Soc. 59 (1937) 1675
- [98] R. H. Stokes, R. A. Robinson; „Ionic Hydration and Activity in Electrolytic Solutions“
J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) 1870
- [99] E. Glueckauf; „The Influence of Ionic Hydration on Activity Coefficient in Concentrated Electrolytic Solutions“
Trans. Faraday Soc. 51 (1955) 1235
- [100] K. Schwabe; „Azidität konzentrierter Elektrolytlösungen“
Electrochim. Acta 12 (1967) 67
- [101] K. Schwabe, J. Dwojak; „Bestimmung der Aktivitäten von Natriumchloridlösungen mit Fremdsalzzusatz aus Kettenspannungen mit Na⁺ sensitiven Glaselektroden“
Z. Phys. Chem. NF 64 (1969) 1
- [102] K. Schwabe, C. Queck; „Thermodynamic Quantities at the Transfer of Electrolytes between Various Solvents and Related Quantities“
Electrochim. Acta 27 (1982) 805
- [103] K. Schwabe, S. Ziegenbalg; „Über die Kette: Pt, H₂ (1 atm) / HgCl, Hg₂Cl₂(S) / Hg in organischen Lösungsmitteln und ihren Gemischen mit Wasser“
Z. Electrochem. Ber. Bunsenges. 62 (1958) 172

- [104] Peter W. Atkins; "Physikalische Chemie"
VCH Verlag Chemie, Weinheim - New York - Basel - Cambridge,
(1990), 1 Auflage der übersetzten 2. korrigierten Auflage, Seite 279
- [105] H. H. Perkampus; „UV-Vis-Spektroskopie und ihre Anwendung“
Springerverlag, Berlin, 1986
- [106] H.-H. Perkampus, R. Kaufmann;
"Kinetische Analyse mit Hilfe der UV-VIS-Spektroskopie";
VCH Verlag Chemie, Weinheim - New York - Basel - Cambridge, (1991)
- [107] K. Molt; „Grundlagen und Anwendungen der modernen NIR-Spektroskopie. Teil 1 Spektroskopische und chemometrische Grundlagen“
GIT 36 (1992) 107
- [108] K. Molt; „Grundlagen und Anwendungen der modernen NIR-Spektroskopie. Teil 2 Anwendungen“
GIT 36 (1992) 353
- [109] K. Molt, Y. J. Cho; „Analysis of aqueous Solutions by Near-Infrared Spectrometry (NIRS). I. Titrations of strong acids with strong bases“
J. Mol. Struct. 349 (1995) 345
- [110] K. Molt, A. Niemöller, Y. J. Cho; „Analysis of aqueous Solutions by Near-Infrared Spectrometry (NIRS). II. Titrations of weak and very weak acids with strong bases“
J. Mol. Struct. 410 (1997) 565
- [111] V. J. Frost, K. Molt; „Analysis of aqueous Solutions by Near-Infrared Spectrometry (NIRS). III. Binary mixtures of inorganic salts in water“
J. Mol. Struct. 410 (1997) 573
- [112] S. Berentsen, T. Stolz, K. Molt; „Analysis of aqueous Solutions by Near-Infrared Spectrometry (NIRS). IV. One- and two component systems of organic compounds in water“
J. Mol. Struct. 410 (1997) 581
- [113] K. Molt; „NIR-Spektrometrie — ein Füllhorn für die Instrumentelle Analytik?“
GIT 42 (1998) 386
- [114] C. Arendt
persönliche Mitteilungen

- [115] J. H. Aberson; „Die Aepfelsäure der Crassulaceen“
Chem. Ber. 31 (1898) 1432
- [116] A. Hantzsch; „Über die Keto-Enol-Gleichgewichte der Oxalessigsäure, ihrer Ester und Salze“
Chem. Ber. 48 (1915) 1407
- [117] G. Ciamician, P. Silber; „Chemische Lichteinwirkung“
Chem. Ber. 36 (1903) 4266
- [118] P. Groth; „Ringbildung und Krystalstruktur“
Chem. Ber. 47 (1914) 2063
- [119] A. Hantzsch, W. Voigt; „Bestimmung der Acidität undissoziierte Säuren durch Dimethyl-amino-azobenzol als Indikator“
Chem. Ber. 62 (1928) 975
- [120] P. Herasymenko; „Die Reduktionspotentialale der Malein- und Fumarsäure an einer tropfenden Quecksilberelektrode“
Z. Elektrochem. 34 (1928) 74
- [121] H. H. Lloyd, J. B. Wiesel, H. C. Jones; „Conductivities of Certain Organic Acides in Absolute Ethyl Alcohol“
J. Am. Chem. Soc. 38 (1916) 121
- [122] E. H. Archibald; „The Electrical Conductivity of Solutions of the organic Acids in Liquid Hydrogen Chloride and Bromide“
J. Am. Chem. Soc. 29 (1907) 1417
- [123] H. Ley, H. Wingchen; „Gegenseitige Beeinflussung chromophorer Gruppen“
Chem. Ber. A67 (1934) 501
- [124] A. Wassermann, A. Smakula; „Ultravioletabsorption und Isomerie der Maleinsäure und der Fumarsäure“
J. Phys. Chem. A 155 (1931) 366
- [125] A. Kailan; „Über die Geschwindigkeit der Selbstveresterung zweibasischer Säuren“
Z. Phys. Chem. 89 (1915) 614

- [126] A. Kailan; „Über das Gleichgewicht und die gegenseitige Umwandlungsgeschwindigkeit von Fumar- und Maleinsäure im Licht einer Quecksilberlampe“
Z. Phys. Chem. 87 (1914) 333
- [127] A. Wassermann; „Die zwischenmolekularen Bindungsfestigkeiten der Fumar- und Maleinsäure und ihrer Dimethylester“
J. Phys. Chem. A 146 (1930) 419
- [128] W. Klatt; „Die Lösungen organischer Säuren in Fluorwasserstoff“
Z. Allg. Chem. 222 (1935) 289
- [129] S. Oae, N. Furukawa, T. Watanabe, Y. Otsuji, M. Hamada; „A Study of the Acid Dissociation of Furan- and Thiophenedicarboxylic Acids and of the Alkaline Hydrolysis of Their Methyl Esters“
Bull. Chem. Soc. Jpn. 38 (1965) 1250
- [130] L. I. McCoy; „The Geometry of Intramolecular Hydrogen Bonding in 1,2 Dicarboxylic Acids“
J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 1673
- [131] R. Golden, L. M. Stock; „Dissociation Constants of 8-Substituted 9,10-Ethanoanthracene-1-carboxylic Acids and Related Compounds. Evidence for the Field Modell for Polar Effects“
J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 3080
- [132] R. C. Das, U. N. Dash, K. N. Panda; „Thermodynamics of Dissociation of DL-Malic, Maleic, and Fumaric Acids in Water and Water+Dioxan Mixtures“
J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 76 (1980) 2152
- [133] B. Adell; „Über die elektrolytische Dissoziation von Dicarbonsäure in Wasser und in wässrigen Alkalichloridlösungen“
Z. Phys. Chem. A 185 (1939) 161
- [134] M. Mizutani; „Die Dissoziation der schwachen Elektrolyte in wässrig-alkoholischen Lösungen. IV. Die Dissoziation der schwachen Elektrolyte in Methylalkohol“
Z. Phys. Chem. Stoechiom. Verwandtschafts 118 (1925) 327

- [135] H. W. Ashton, J. R. Partington; „The Electrometric Titrations of some Unsaturated Dicarboxylic Acids“
Trans. Faraday Soc. 30 (1934) 598
- [136] H. Itho, Y. Ikegami, Y. Suzuki; „Stability Constants of Scandium Complexes. II. Dicarboxylate Complexes Species“
Bull. Chem. Soc. Jpn. 57 (1984) 3426
- [137] V. S. Katkar, K. N. Munshi; „Stability Constants of Some Ternary Complexes of Dioxouranium(VI) with Iminodiacetic Acid as a Primary Ligand“
Indian J. Chem. A 24 (1985) 677
- [138] Th. Förster, S. Völker; „Laser-Blitzspektroskopische Untersuchung rascher Protonenübertragungsprozesse. II. Reaktionen mit schwachen Säuren“
Z. Phys. Chem. (München) 97 (1975) 275
- [139] C. B. Monk, M. F. Amira; „Electromotive Force Studies of Electrolytic Dissociation. Part 13. Dissociation Constants of some Dicarboxylic Acids at Zero Ionic Strength in Water and 10% Ethanol“
J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 76 (1980) 1773
- [140] H. Fischer, K.-H. Hellwege, M. Lehnig; „ESR-Untersuchung von Protonenübertragungsreaktionen des kurzlebigen Radikals HOOC—CH—CH₂—COOH in wässriger Lösung“
Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem. 72 (1968) 1166
- [141] J. F. Schaffer, R. T. Woodhams; „High frequency titration of polyelectrolytes“
Tenside 16 (1979) 240
- [142] V. Sihvonen; „Über die Elektrometrische Bestimmung der beiden Dissoziationskonstanten zweibasischer Säuren“
Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem. 36 (1930) 165
- [143] G. Dahlgren Jr., F. A. Long; „Reactive Hydrogen Bonding of Deuterium. I. Ionization Constants of Maleic and Fumaric Acids and Their Monoethyl Esters in H₂O and D₂O“
J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 1303

- [144] J. L. Mouton, C. Sinicki; „ÉLECTROCHIMIE DANS LA PYRROLIDONE-2. III. ÉTUDE ÉLECTROCHIMIQUE DES PROPRIÉTÉS ACIDO-BASIQUES DANS LA PYRROLIDONE-2 ET COMPARAISON AVEC L'EAU ET LA N-MÉTHYLPYRROLIDONE“
J. Electroanal. Chem. 48 (1973) 285
- [145] M. Postel, J. Vedel; „COMPRTEMENT DES DIACIDES ORGANIQUES DANS LES MELANGES EAU-N-METHYLACETAMIDE-N,N-DIMETHYLFORMAMIDE DE MEME CONSTANTE DIELECTRIQUE QUE L'EAU“
J. Electroanal. Chem. 38 (1972) 223
- [146] S. Ramamoorthy, M. Santappa; „Stability Constants of some Uranyl Complexes. II“
Bull. Chem. Soc. Jpn. 42 (1969) 411
- [147] C. B. Monk, M. F. Amira; „Electromotive Force Studies of Electrolytic Dissoziation. Part 12. Dissoziation Constants of some Strongly Ionising Acids at Zero Ionic Strength and at 25°C“
J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 74 (1978) 1170
- [148] P. K. Glasoe, F. A. Long; „Use of Glass Electrodes to Measure Acidities in Deuterium Oxide“
J. Phys. Chem. 64 (1960) 188
- [149] H. T. S. Britton, E. N. Dodd; „The Use of the Tungsten Electrode in Potentiometric Titrations and pH Measurements“
J. Chem. Soc (1931) 829
- [150] H. T. S. Britton, R. A. Robinson; „The Use of the Antimoy-Antimonous Oxide Electrode in Determination of the Concentration of Hydrogen Ions and in Potentiometric Titrations. The Prideaux-Ward Universal Buffers Mixture“
J. Chem. Soc (1931) 458
- [151] H. T. S. Britton, R. A. Robinson; „The Use of the Glass Electrode in Titrimetric Work and Precipitation Reactions. The Application of the Principle of the Solubility Product to Basic Precipitates“
Trans. Faraday Soc. 28 (1932) 531

- [152] M. Mizutani; „Die Dissoziation der schwachen Elektrolyte in wässrig-alkoholischen Lösungen. III. Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, Alkoholempfindlichkeit der zweibasigen Säuren in Äthylalkohol“
Z. Phys. Chem. Stoechiom. Verwandtschafts 118 (1925) 318
- [153] T. H. Fife, A. M. Pellino; „General-Acid Catalysis of Imidazolidine Ring Opening. The Hydrolysis of Ethyl N, N'-[1-(p-(Dimethylamino)phenyl)propenediyl]-p-[(2-tetrahydroquinolinyl)methylene]amino]benzoate“
J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 1201
- [154] U. N. Dash; „Proton Ionization Heats and Related Thermodynamic Quantities of Carboxylic Acids in Formamide at 25°C“
Thermochim. Acta 32 (1979) 34
- [155] K. A. Coonors, J. M. Lipari; „Effect of Cycloamyloses on Apparent Dissociation Constants of Carboxylic Acids and Phenols: Equilibrium Analytical Selectivity by Complex Formations“
J. Pharm. Sci. 65 (1976) 379
- [156] G. Crayen; „Ueber die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Benzenylamidoxim und p-Homobenzenylamidoxim“
Chem. Ber. 24 (1891) 385
- [157] L. Bauer, J. Cymerman; „The Chemotherapy of Tuberculosis. Part II. Some N-Substituted p-Phenylbenzamidines“
J. Chem. Soc. (1950) 2078
- [158] J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig; „The Chemotherapy of Tuberculosis. Part IV. Some N-Substituted Nicotinamides and Nicotinamidines“
J. Chem. Soc. (1953) 1490
- [159] B. J. Broughton, P. Chaplen, P. Knowles, E. Lunt, S. M. Marshall, D. L. Pain, K. R. H. Wooldridge; „Antiallergic Activity of 2-Phenyl-8-azapurin-6-ones“
J. Med. Chem. 18 (1975) 1117

- [160] B. R. Baker, E. H. Erickson; „Irreversible Enzyme Inhibitors. CLII. Proteolytic Enzymes. X. Inhibition of Guinea Pig Complement by Substituted Benzamidines“
J. Med. Chem. 12 (1969) 408
- [161] K. Tanizawa, S.-I. Ishii, Y. Kanaoka; „Proteolytic Enzymes. II. Studies of the Requirement for the Active Center of Trypsin with Amidinobenzoates as Substrates“
Chem. Pharm. Bull. 18 (1970) 2247
- [162] R. M. Eglén, A.L. Hudaon, D. A. Kendall, D. J. Nutt, N. G. Morgan, V. G. Wilson, M. P. Dillon; „'Seeing through a glass darkly': casting light on imidazoline 'I' sites“
TiPS 19 (1998) 381
- [163] G. Wulff, R. Grobe-Einsler, W. Vesper, A. Sarhan; „Enzyme-Analogue Built Polymers, 5, On the Specificity Distribution of Chiral Cavities Prepared in Synthetic Polymers“
Makromol. Chem 178 (1977) 2817
- [164] G. Wulff, J. Vietmeier, H.-G. Poll; „Enzyme-Analogue Built Polymers, 22, Influence of the nature of the crosslinking agent on the performance of imprinted polymers in racemic resolution“
Makromol. Chem 188 (1987) 731
- [165] G. Wulff, H.-G. Poll; „Enzyme-Analogue Built Polymers, 23, Influence of the structure of the binding sites on the selectivity for racemic resolution“
Makromol. Chem 188 (1987) 741
- [166] G. Wulff, W. Vesper; „Preparation of Chromatographic Sorbents with Chiral Cavities for Racemic Resolution“
J. Chrom. 167 (1978) 171
- [167] G. Wulff, A. Sarhan, K. Zabrocki; „Enzyme-Analogue Built Polymers and Their Use for the Resolution of Racemates“
Tetrahedron Lett. 44 (1973) 4329
- [168] G. Wulff, G. Kirstein; „Die Messung der optischen Aktivität von chiralen Abdrücken in unlöslichen, hochvernetzten Polymeren“
Angew. Chem. 102 (1990) 706

- [169] G. Wulff, A. Sarhan; „Über die Anwendung von enzymanalog gebauten Polymeren zur Racemattrennung“
Angew. Chem. 84 (1972) 364
- [170] G. Wulff, R. Kemmerer, J. Vietmeier, H.-G. Poll; „Chirality of Vinyl Polymers. The Preparation of Chiral Cavities in Synthetic Polymers“
Nouv. J. Chim. 6 (1982) 681
- [171] G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler, A. Sarhan; „Enzyme-Analogue Built Polymers, 4, On the Synthesis of Polymers Containing Chiral Cavities and Their Use for the Resolution of Racemates“
Makromol. Chem 178 (1977) 2799
- [172] M. Kempe, K. Mosbach; „Molecular imprinting used for chiral separations“
J. Chrom. A. 694 (1995) 3
- [173] G. Wulff; „Molekulares Prägen (Imprinting) in vernetzten Materialien mit Hilfe von Matrizenmolekülen — auf dem Weg zu künstlichen Antikörpern“
Angew. Chem. 107 (1995) 1958
- [174] D. Kriz, O. Ramström, K. Mosbach; „Molecular Imprinting. New Possibilities for Sensor Technology“
Anal. Chem. 69 (1997) A345
- [175] R. Schönfeld; „Amidine als neue Ankermonomere für enzymanaloge Polymere“
Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (1998)
- [176] A. Kraft; „Branched non-covalent complexes between carboxylic acids and two tris(amidines)“
J. Chem. Soc. Perkin I (1999) 705
- [177] V. B. Piskov, V. P. Kasperovich; „Synthesis and Some Physiochemical Characteristics of Benzamidines and Their Analogs“
J. Org. Chem. USSR 14 (1978) 758
- [178] V. B. Piskov, V. P. Kasperovich, L. M. Yakoleva; „Synthesis of D2-Imidazolines in Ethylene Glycol“
Chem. Heterocyclic. Compd. 12 (1979) 917

- [179] E. Rogana, D. L. Nelson, L. F. F. Leite, M. Mares-Guia; „Substituent Effects on the pK_a Values of Meta- and Para-Substituted Benzamidinium Ions“
J. Chem. Research Miniprint 9 (1985) 2963
- [180] A. Albert, R. Goldacre, J. Phillips; „The Strength of Heterocyclic Bases“
J. Chem. Soc. (1948) 2240
- [181] J. Cymerman-Craig, M. J. Parker, P. Woodhouse; „Partition Coefficients of Some Amidines“
J. Chem. Soc. (1953) 3050
- [182] J. A. Smith, H. Taylor; „The Assignment of pK_a Values in Diacidic Benzamidines“
J. Chem. Soc. B (1969) 64
- [183] J. A. Smith, H. Taylor; „N- and N'-Aryl Substitution in Benzamidines“
J. Chem. Soc. B (1969) 66
- [184] F. G. Bordwell, G.-Z. Ji; „Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the H-N Bonds in Amidines, Carboxamides, and Thiocarboxamides“
J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 8398
- [185] R. O. Gould, H. M. Sutton; „Complexes of d^{10} Ions with Amides and Amidines. Part I. Dissociation Constants of Ligands and Stability Constants of Mercury(II) Complexes“
J. Chem. Soc. (A) (1970) 1184
- [186] R. O. Gould, R. F. Jameson; „Complexes Formed by α -Hydroxy-amidines with Transitionmetal Ions. Part I. Acid Dissociation Constants of the Ligands“
J. Chem. Soc. (1962) 296
- [187] T. H. Wirth, N. Davidson; „Mercury(II) Complexes of Guanidine and Ammonia, and a General Discussion of the Complexing of Mercury(II) by Nitrogen Bases“
J. Am Chem. Soc. 86 (1964) 4325
- [188] A. E. Martell, R. M. Smith; „Critical Stability Constants“
Plenum Press, New York, 1974

- [189] K. Kindler; „Zum Aufbau des Chinins“
Chem. Ztg. 56 (1932) 165
- [190] E. Leete; „Biosynthesis of Quinine and Related Alkaloids“
Acc. Chem. Res. 2 (1969) 59
- [191] M. Pelletier, E. Caventou; „Des Recherches chimiques sur les
Quinquinas“
Ann. Chim. Phys. Ser. 2 15 (1820) 337
- [192] W. H. Perkin; „XIX. On Colouring Matters derived from Coal Tar.“
J. Chem. Soc. 14 (1862) 230
- [193] P. Rabe; „Zur Kenntnis der Chinaalkaloide X“
Ann. 365 (1909) 353
- [194] V. Prelog, E. Zalan; „Über Cina-Alkaloide. V. Mitteilung. Über die
Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8 der
China-Alkaloide“
Helv. Chim. Acta 27 (1944) 535
- [195] R. B. Woodward, W. E. Doering; „The Total Synthesis of Quinine“
J. Am. Chem. Soc. 67 (1945) 860
- [196] N. Kovanko, E. Leete; „Biosynthesis of Cinchona Alkaloids. I. The
Incorporation of Tryptophan into Quinine“
J. Am. Chem. Soc. 84 (1962) 4919
- [197] E. Leete, J. W. Wemple; „Biosynthesis of Cinchona Alkaloids. II. The
Incorporation of Tryptophan-1-¹⁵N, 2-¹⁴C and Geraniol-3-¹⁴C into
Quinine“
J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 2698
- [198] A. R. Battersby, R. T. Brown, R. S. Kapil, J. A. Martin, A. O. Plunkett;
„Further Evidence Concerning the Biosynthesis of Indole Alkaloids and
Quinine“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1966) 888
- [199] A. R. Battersby, B. Gregory; „Biosynthesis of Ipecac Alkaloids and of
Ipecoside, a Cleaved Cyclopentane Monoterpenes“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1968) 134

- [200] A. R. Battersby, R. T. Brown, R. S. Kapil, J. A. Martin, A. O. Plunkett; „Role of Loganin in Biosynthesis of Indole Alkaloids“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1966) 890
- [201] A. R. Battersby, R. S. Kapil, R. Southgate; „Structure, Stereochemistry, and Biosynthesis of Loganin“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1968) 131
- [202] A. R. Battersby, R. S. Kapil, J. A. Martin, L. Mo; „Loganin as Precursor of the Indole Alkaloids“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1968) 133
- [203] S. Brechbühler-Bader, C. J. Cosia, P. Loew, Ch. von Szczepanski, D. Arigoni; „The Chemistry and Biosynthesis of Loganin“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1968) 136
- [204] P. Loew, D. Arigoni; „The Biological Conversion of Loganin into Indole Alkaloids“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1966) 137
- [205] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; „Preparation of Secologanin: its Conversion in Ipecoside and its Role in Indole Alkaloid Biosynthesis“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1968) 1280
- [206] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; „Alkaloid Biosynthesis. Part XIV. Secologanin: Its Conversion in Ipecoside and its Role as Biological Precursor of the Indole Alkaloids“
J. Chem. Soc. (C) (1969) 1187
- [207] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; „Partial Synthesis and Isolation of Vincoside and Isovincoside: Biosynthesis of the Three Major Classes of Indole Alkaloids from the β -Carboline System“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1968) 1282
- [208] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; „Alkaloid Biosynthesis. Part XV. Partial Synthesis and Isolation of Vincoside and Isovincoside: Biosynthesis of the Three Major Classes of Indole Alkaloids from Vincoside.“
J. Chem. Soc. (C) (1969) 1193

- [209] A. R. Battersby, E. S. Hall, R. Southgate; „Alkaloid Biosynthesis. Part XIII The Structure, Stereochemistry, and Biosynthesis of Loganin“
J. Chem. Soc. (C) (1969) 721
- [210] A. R. Battersby, E. S. Hall; „ Biosynthesis of Quinine from Loganin“
J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1970) 194
- [211] G. Buttler, T. A. Henry, J. W. Trevan; „The Action of Chinchona and certain other Alkaloids in Bird Malaria II“
Biochem. J. 28 (1934) 426
- [212] V. Hombach
Kardiologie: Grundlagen – Fortschritte – Klinische Erfahrungen
Band II Kardiovaskulär wirksame Pharmaka
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1988
- [213] P. Rabe, W. Schuler; „ Konfiguration und Basizität“
B. 76 (1943) 251
- [214] V. Prelog, O. Häfliger; „Über Cina-Alkaloide. IX. Mitteilung. Über den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität und über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9“
Helv. Chim. Acta 33 (1950) 2021
- [215] CIVS Datenbank des bgvv BUNDESINSTITUT FÜR
GESUNDHEITLICHEN VERBRAUCHERSCHUTZ UND
VETERINÄRMEDIZIN
www.bgvv.de/fbs/chem/civs/11049.htm
- [216] I. Reimann; „Analytische und NMR-spektroskopische Untersuchungen in Ethanol-Wasser-Gemischen: Chinin, Chinidin und α -Aminophosphonsäuren“
Diplomarbeit, 1998, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [217] I. M. Kolthoff; „Die Dissoziationskonstante, das Löslichkeitsprodukt und die Titrierbarkeit von Alkaloiden“
Biochem. Z. 162 (1925) 289
- [218] E. B. R. Pideaux, F. T. Winfield; „The Dissociation Constants of Quinine, Chinchonine, Chinchonidine“
J. Chem. Soc. (1930) 1587

- [219] J. L. Irvin, E. Moore Irvin; „Apparent Dissociation Exponents of Quinine, Pamaquine, and a Quinolylpiperidy-Carbinol; Application of an Extended pH Scale“
J. Biol. Chem. 174 (1948) 577
- [220] F. Arnall; „The Determination of the Relative Strengths of some Nitrogen Bases of the Aromatic Series and of some Alkaloids“
J. Chem. Soc. 117 (1920) 835
- [221] E. Gellert, N. V. Riggs; „Cryptopleurine: An Alkaloid of *Cryptocarya Pleurosperma* White & Francis“
Aust. J. Chem. 7 (1954) 113
- [222] F. Reymond, G. Steyaert, P.-A. Carrupt, B. Testa, H. Girault; „Ionic Partition Diagrams: A Potential-pH Representation“
J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 11951
- [223] F. Reymond, G. Steyaert, P.-A. Carrupt, B. Testa, H. Girault; „10. Mechanism of Transfer of a Basic Drug across the Water/1,2-Dichloroethane Interface: the Case of Chinidine“
J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 11953
- [224] Simon; „Zur Mikrotitration organischer Verbindungen: Teil IX: Standardmethodik für die Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im System 80 Gew.-Proz. Methylocellosolve / 20 Gew.-Proz. Wasser
Helv. Chim. Acta 41 (1953) 1835, 1848
- [225] V. Prelog, O. Häfliger; „Strychnos-Alkaloide. 11. Mitteilung. Über die Beziehung zwischen Konstitution und Basizität bei Strychnos-Alkaloiden und ihren Derivaten“
Helv. Chim. Acta 32 (1949) 1851
- [226] R. Bouley, J. Pérodin, H. Plante, L. Rihakova, S. G. Bernier, L. Maletínská, G. Guillemette, E. Escher; „N- and C-terminal structure-activity study of the angiotensin II on the angiotensin AT₂ receptor“
Euro. J. Pharmac 343 (1998) 323
- [227] S. Yoo, Y. A. Shin, S.-H. Lee, N.-J. Kim; „The Conformation and Activity Relationship of Fused Analogs of DuP753“
Bioorg. Med. Chem. 3 (1995) 289

- [228] L. Hunyady, T. Balla, K. J. Catt; „The ligand binding site of the angiotensin AT₁ receptor“
Trends Pharmacol. Sci. 17 (1996) 135
- [229] C. Poliodori, R. Ciccocioppo, P. Pompei, R. Cirillo, M. Massi; „The selective angiotensin AT₁ receptor antagonist LR-B/081 potently inhibits drinking induced by central injection of angiotensin II in rats“
Euro. J. Pharmac. 277 (1995) 223
- [230] L. Morgan, F. Broughton Pipkin, N. Kalsheker; „Angiotensinogen: Molecular Biology, Biochemistry and Physiology“
Int. J. Biochem. Cell. Biol. 28 (1996) 1211
- [231] Z. Zhao, Q. Wang, E. W. Tsai, X.-Z. Qin, D. Ip; „Identification of Losartan degradates in stressed tablets by LC-MS and LC-MS/MS“
J. Pharm. Biomed. Anal. 20 (1999) 129
- [232] E. Nicolai, G. Curé, J. Goyard, J. M. Teulon, A. Versigny, M. Cazes, A. Virone-Oddos, F. Caussade, A. Cloarec; „Synthesis and angiotensin II receptor antagonist activity of C-linked pyrimidine derivatives“
Eur. J. Med. Chem. 30 (1995) 365
- [233] H. R. Brunner; „The New Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartan. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations“
Am. J. Hyperten. 10 (1997) 311
- [234] Y. Satoh, S. De Lombaert, N. Marcopulos, J. Moliterni, M. Moskal, J. Tan, E. Wallace; „Synthesis of Tetrazole Analogs of α -Amino Acids by Alkylation of a Schiff Base of α -Aminomethyltetrazole“
Tetrahedron Let. 39 (1998) 3367
- [235] J. Boivin, S. Husinec, S. Z. Zard; „A Practical Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles“
Tetrahedron 51 (1995) 11737
- [236] A. Sachinidis, K. El-Haschimi, Y. Ko, C. Seul, R. Düsing, H. Vetter; „CV-11974, the Active Metabolite of TCV-116 (Candesartan), Inhibits the Synergistic or Additive Effect of Different Growth Factors on Angiotensin II-Induced Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells.“
Biochem. Pharmacol. 52 (1996) 123

- [237] A. Sachinidis, K. El-Haschimi, Y. Ko, C. Seul, P. Epping, H. Vetter; „Carbocyclic thromboxane A₂ enhances the angiotensin II-induced DANN synthesis in smooth muscle cells“
Euro. J. Pharmac. 307 (1996) 121
- [238] Y. Ko, B. Glodny, S. Stier, G. Totzke, G. Nickenig, R. Düsing, A. Sachinidis, H. Vetter; „Angiotensin Type-1 (AT₁) Receptor Gene Expression in Primarily Cultured Human Arterial Umbilical Endothelial Cells“
Biochem. Pharmacol. 53 (1997) 417
- [239] M. Ojima, Y. Inada, Y. Shibouta, T. Wada, T. Sanada, K. Kubo, K. Nishikawa; „Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT₁ receptor“
Euro. J. Pharmac. 319 (1997) 137
- [240] A. Jalowy, R. Schulz, H. Dröge, M. Behrends, G. Heusch; „Infarct Size Reduction by AT₁-Receptor Blockade Through a Signal Cascade of AT₂-Receptor Activation, Bradykinin and Prostaglandins in Pigs“
J. Am. Coll. Card. 32 (1998) 1787
- [241] Y. Kohara, E. Imamiya, K. Kubo, T. Wada, Y. Inada, T. Naka; „A New Class of Angiotensin II Receptor Antagonists with a Novel Acidic Bioisostere“
Bioorg. Med. Chem. Let. 5 (1995) 1903
- [242] W. Häuser, O. Jören, J. M. Saavedra; „Characterization and distribution of angiotensin II receptor subtypes in the mouse brain“
Euro. J. Pharmac. 348 (1998) 101
- [243] I. Naeshiro, K. Sato, F. Chatani, S. Sato; „Possible mechanism for the anemia induced by candesartan cilexetil (TCV116), an angiotensin II receptor antagonist, in rats“
Euro. J. Pharmac. 354 (1998) 179

- [244] T. Abrahamsson, U. Brandt-Eliasson, P. Morsing, P.-O. Sjöqvist; „Candesartan causes a Long -Lasting Antagonism of the Angiotensin II Receptor Mediated Contractile Effects in Isolated Vascular Preparations: A Comparison with Losartan and its Active Metabolite (EXP3174)“ Abstract A24
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 36A
- [245] P. Morsing, U. Brandt-Eliasson, T. Abrahamsson; „Candesartan, an Insurmountable Antagonist of the Angiotensin II Mediated Contractile Effects in Isolated Vascular Preparations: A Comparison with Irbesartan, Losartan and its Active Metabolite (EXP3174)“ Abstract A25
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 37A
- [246] T. Kondo, K. Yoshida, Y. Yoshimura, M. Motohashi, S. Tanayama; „Characterization of Conjugated Metabolites of a New Angiotensin II Receptor Antagonist, Candesartan Cilixetil, in Rats by Liquid Chromatography/Electrospray Tandem Mass Spectrometry Following Chemical Derivatization“
J. Mass. Spect. 31 (1996) 31
- [247] M. Murakami, Y. Inada, S. Tazawa, K. Nakao, H. Komatsu; „Effects of the New Angiotensin Receptor Antagonist Dipotassium (Z)-2-[[5-Ethyl-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl-1,3,4-thiadiazoline-2-ylidene]aminocarbonyl]-1-cyclopentencarboxylate on Experimental Cardiac Hypertrophy and Acute Left Ventricular Failure“
Arzneim. Forsch. 47 (1997) 1099
- [248] T. Kondo, K. Yoshida, Y. Yoshimura, M. Motohashi, S. Tanayama; „Disposition of the New Angiotensin II Receptor Antagonist Candesartan Cilixetil in Rats and Dogs“
Arzneim. Forsch. 46 (1996) 594
- [249] M. Reif, W. B. White, T. C. Fagan, S. Oparil, T. L. Flanagan, D. T. Edwards, D. J. Cushing, E. L. Michaelson; „Effects of Candesartan Cilixetil in Patients With Systemic Hypertension“
Am. J. Cardiol. 82 (1998) 961

- [250] T. P. Bell, V. De Quattro, K. C. Lasseter, D. Ruff, J. D. Hardison, D. Cushing, A. E. Kezer, E. L. Michelson; „Effectiv Dose Range of Candesartan Cilexetil for Systemic Hypertension“
Am. J. Cardiol. 83 (1999) 272
- [251] L. Hansson; „ Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Scope). Design and Objectives“
Abtract D047
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 80A
- [252] P. Server, J. Michael, B. Voet; „ Candesartan Cilexetil (CC): A Meta-Anaylsis of Time-To-Effect Relationship“
Abtract D042
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 79A
- [253] G. T. McInnes, H. Istad, S. Keinänen-Kiukaanniemi, H. F. C. M. van Mierlo; „Combination of Candesartan Cilexetil/Hydrochlorothiazide 8/12.5mg Has a Similar Antihypertensive Effect and is Better Tolerated Than Lisinopril/Hydrochlorothiazide 10/12.5mg“
Abtract E056
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 109A
- [254] C. A. Zuscke, A. Halim, I. Keys; „ The Angiotensin-II Receptor Blocker Candesartan Cilexetil Provides 24-Hours Blood Pressure Controle with Once-A-Day Administration in Mild-To-Moderate Hypertension“
Abtract E046
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 107A
- [255] K. Fridman, M. Wysocki, P. Friberg, O. Andersson; „Long-Term Effects of Candesartan Cilexetil on the Systemic and Renal Haemodynamics in Moderately Hypertensive Patients“
Abtract D034
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 77A
- [256] C. A. Zuschke, I. Keys; „The Angiotensin-II Receptor Blocker Candesartan Cilexetil Provides 24-Hour Blood Pressure Control with Once-A-Day Administration in Mild-To Moderate Hypertension“
Abtract E142
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 262A

- [257] S. Oparil, E. Ripley; „Candesartan Cilexetil enhances Blood Pressure Reduction in Severe (Stage 3, JNC-VI) Hypertensive Patients Inadequately Controlled with HCTZ“
Abstract E101
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 121A
- [258] E. Ripley, S. Oparil; „The Addition of Candesartan Cilexetil to HCTZ Enhances Blood Pressure Reduction in Black Patients with Severs (Stage 3, JNC-VI) Hypertension“
Abstract E094
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 119A
- [259] P. Tanser, L. M. Campbell, J. Carranza, J. Karrasch, P. Toutouzas, R. Watts; „Candesartan Cilexetil is not Associated with Cough in Patients with Enalapril-Induced Cough“
Abstract E106
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 122A
- [260] P. Li, C. M. Ferrario, B. W. Loggie, K. B. Brosnihan; „Differential Thromboxane A₂ (TxA₂) Receptor Antagonism by Angiotensin II AT₁ Receptor Blockers in Canine Coronary Arteries“
Abstract B026
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 46A
- [261] L. Pastore, A. Tessitore, S. Martinotti, E. Toniato, C. Ferri, G. Desideri, C. Bellini, E. Alesse, A. Santucci, A. Gulino; „Angiotensin II Promotes ICAM-1 Expression In Vitro and Soluble ICAM-1 Secretion In Vivo“
Abstract
Am. J. Hyperten. 11 (1998) 27A
- [262] P. Gaudron, K. Hu, T. Zdrojewski, A. Hagebeuker, J. Karden, W. Coesfeld, A. Koch, D. Fraccarollo, E. Schonaich, G. Ertl; „AT₁-Receptorblocker Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Acute Myocardial Infraction? Role of Dosage and Bradykinin on Remodeling, Hemodynamics and Mortality in Rat Model“
Abstract 1135-153
J. Am. Coll. Card.. 32 (1998) 311A

- [263] M. J. Robertson, I. G. Dougall, D. Harper, K. C. W. McKenchnie, P. Leff; „Agonist—antagonist interactions at angiotensin receptors: applications of a two-state receptor model
Trends Pharmacol. Sci. 15 (1994) 364
- [264] Y. Hasegawa, Y. Morita, M. Hase, M. Nagata; „Complexation of Lanthanoid(III) with Substituted Benzoic or Phenylacetic Acid and Extraction of These Acids“
Bull. Chem. Soc. Jpn; 62 (1989) 1486
- [265] P. S. Hillery, L. A. Cohen; „Stereopopulation Control. 8. Rate and Equilibrium Enhancement in the Formation of Homophthalic Anhydrides“
J. Am. Chem. Soc. 105 (1983) 2760
- [266] J. Mollin, Z. Pavelek, J. Navrátilová, A. Recmanová; „Effect of Medium on Dissociation of Carboxylic Acids“
Collect. Czech. Chem. Commun. 50 (1985) 2670
- [267] L. D. Pethe, V. G. Hirve; „Micro-heterogeneous Character of Apparently Homogeneous Water-Dioxane Solutions: A Study of Dissociation of Some Weak Acids in Water-Dioxane Mixtures“
Indian J. Chem. Sect. A 22 (1983) 107
- [268] E. Buncl, H. A. Joly, J. R. Jones; „Proton transfer from imidazole, benzimidazole, and their 1-alkyl derivatives. FMO analysis of the effect of methyl and benzo substitution“
Can. J. Chem. 64 (1986) 1240
- [269] J. Catalán, R. M. Claramunt, J. Elguero, J. Laynez, M. Menendez, F. Anvia, J. H. Quian, M. Taagepera, R. W. Taft; „Basicity and Acidity of Azoles: The Annelation Effect in Azoles“
J. Am. Chem. Soc; 110 (1988) 4105
- [270] M. T. Davies, P. Mamalis, V. Petrow, B. Sturgeon; „The Chemistry of Anti-Pernicious Anæmia Factors. Part VIII. The Basicity of some Benzimidazoles and Benzimidazole Glycosides“
J. Pharm. Pharmacol. 3 (1951) 420
- [271] V. I. Dulova, O. P. Golosova, I. L. Gulivets;
Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.) 55 (1981) 291

- [272] B. J. Gour-Salin; „Hydrolysis rates of some acetylimidazole derivatives“
Can. J. Chem. 61 (1983) 2059
- [273] A. F. Pozharskii, V. V. Kuz'menko, A. A. Bumber, E. S. Petrov, M. I. Terekhova; N. L. Chikina, I. M. Nanavyan; „Mutual Effect of the N-Amino Group and the Heteroring in N-AminoBenzazoles“
Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 25 (1989) 180
- [274] M. H. Abraham, P. P. Duce, D. V. Prior, D. G. Barratt, J. J. Morris, P. J. Taylor; „Hydrogen Bonding. Part 9. Solute Proton Donor and Proton Acceptor Scales for Use in Drug Design“
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1989) 1355
- [275] J. S. Mihina; R. M. Herbst; „The Reaction of Nitriles with Hydrazoic Acid: Synthesis of Monosubstituted Tetrazoles“
J. Org. Chem. 15 (1950) 1082
- [276] A. Razynska, J. Kaczmarek, Z. Grzonka; „Determination of the Dissociation Constants of Aromatic Tetrazolic Acids in Aqueous Solution“
Pol. J. Chem. 64 (1990) 771
- [277] C. van de Westeringh, H. Veldstra; „Researches on Plant growth regulators, XXIV. Structure/activity, IX Tetrazole Derivatives“
Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 77 (1958) 1107
- [278] R. M. Herbst, K. R. Wilson; „Apparent Acidic Dissoziation of some 5-Aryltetrazoles“
J. Org. Chem. 22 (1957) 1142
- [279] Prof. Mannhold
persönliche Mitteilungen (Schreiben: Untersuchung von E. Blychert)]
- [280] E. Blychert
persönliche Mitteilungen an Prof. Dr. Mannhold
- [281] H.H. Perkampus; „UV-Vis Atlas of Organic Compounds“
2nd Edition, VCH, Weinheim-New York-Basel-Cambridge, 1972
- [282] R. Kuhn, H. Kainer; „Über Zwitterionen, die nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff aufgebaut sind“
Angew. Chem. 65 (1953) 442

- [283] R. Huisgen, H.-J. Koch; „Die Kupplung aromatischer mit aliphatischen Diazoverbindungen“
Ann. 591 (1955) 200
- [284] W. L. Garbrecht, R. M. Herbst; „The Synthesis of certain 5-Aminotetrazole Derivatives. IV. The Rearrangement of certain Monosubstituted 5-Aminotetrazole Derivatives“
J. Org. Chem. 18 (1953) 1269
- [285] B. Elperen, F. C. Nachod; „Absorption Spectra and Structure of some Tetrazoles“
J. Am. Chem. Soc. 72 (1950) 3379
- [286] N. J. Bunce, S. Safe, L. O. Ruzo; „Photochemistry of Bromobiphenyls: Steric Effects and Electron Transfer“;
J. Chem. Soc. Perkin I (1975) 1607
- [287] D. Redmare, The Chemistry of P-C-N System, in „Topics in Phosphorus Chemistry“, ed. E. J. Griffith and M. Gravson, 1976, Interscience, New York, Vol. 8 (1976) 515
- [288] G. R. Mundy, Bone, 8 (1987) 9
- [289] R. P. Rubi, G. B. Weiss and J. W. Putney Jr., „Calcium in Biological System“, Plenum Press, New York, New York, 1985.
- [290] F. Schoen, H. Harasaki, K. Kim, H. Anderson, R. Levy; „Biomaterial-associated calcification: Pathology, mechanisms, and strategies for prevention“
J. Biomed. Mater. Res., 22 (1988) 11
- [291] S. Failla and P. Finocchiaro, „METHYL-AMINO-PHOSPHONIC ACID DI-ALKYL ESTERS CONTAINING FREE CARBOXYLIC GROUPS. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION“
Phosphorus, Sulfur and Silicon, 107 (1995) 79
- [292] S. Failla and P. Finocchiaro, „SYNTHESIS, NMR CHARACTERIZATION AND FAB-MS SPECTRA OF SOME ARYLMETHYL-AMINO-PHOSPHONIC ACID MONOETHYL ESTERS“
Phosphorus, Sulfur and Silicon, 85 (1993) 65

- [293] S. Failla, P. Finocchiaro, G. Hägele, R. Rapisardi; „SYNTHESIS, NMR INVESTIGATION AND FAB-MS CHARACTERIZATION OF 1-AMINO-ARYLMETHYL-PHOSPHOATE ESTERS“
Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 82 (1993) 79
- [294] W. E. Roseveare; „METHODS OF CALCULATING AND AVERAGING RATE CONSTANTS“
J. Am. Chem. Soc. 53 (1931) 1651,
- [295] J. M. Sturtevant; „The Calculation of Second Order Reaction Velocity Constants“
J. Am. Chem. Soc. 59 (1937) 699
- [296] J. Polster; „Neue Methoden zur kinetischen Analyse von Reaktionen 2. Ordnung: spektroskopisch-kinetische Untersuchung von Peptidsynthesen nach der klassischen und der liquid phase Methode“
Dissertation, Universität Tübingen 1974
- [297] H. Mauser, J. Polster; „Neue Methoden zur kinetischen Analyse von Reaktionen 2. Ordnung“
Z. Phys. Chem. NF91 (1974) 108
- [298] E.S. Swinbourne; Auswertung und Analyse kinetischer Messungen
VCH Verlag Chemie, Weinheim, (1975)
- [299] E. A. Guggenheim; „On the Determination of the Velocity Constant of a Unimolecular Reaction“
Philos.Mag 2(7) (1926) 538
- [300] E. S. Swinbourne; „Method for obtaining the Rate Coefficient and Final Concentration of a First-order Reaction“
J. Chem. Soc. (1960) 2371

7 ANHANG

7.1 Tabellen der p_{LK_W} -Wertbestimmung

Alle nachfolgenden Tabellen mit den einzelnen p_{LK_W} -Werten teilen sich wie folgt auf: Die erste Spalte gibt die Anzahl der Messungen an, die zweite den ermittelten p_{LK_W} -Wert und die dritte den RMS-Wert (Summe der Fehlerquadrate) der Iteration aus ITERAX. Die letzte Zeile gibt den Mittelwert und die Standardabweichung über alle ermittelten p_{LK_W} -Werte an.

Messung	5% Dioxan		10% Dioxan	
	p_{LK_W}	RMS-Wert	p_{LK_W}	RMS-Wert
1	13,93	0,819	14,02	0,221
2	13,86	0,511	14,08	0,214
3	13,89	0,473	14,06	0,236
4			14,05	0,205
	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]
	13,89	0,04	14,05	0,03

Tab. 7.1 Einzelergebnisse der p_{LK_W} -Wertbestimmungen für Dioxangehalte von 5Vol% und 10Vol%

Messung	15% Dioxan		20% Dioxan	
	p_{LK_W}	RMS-Wert	p_{LK_W}	RMS-Wert
1	14,15	0,642	14,33	0,139
2	14,12	0,584	14,30	0,273
3	14,10	0,556	14,33	0,290
4	14,17	0,739		
	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]
	14,14	0,03	14,32	0,02

Tab. 7.2 Einzelergebnisse der p_{LK_W} -Wertbestimmungen für Dioxangehalte von 15Vol% und 20Vol%

Messung	25% Dioxan		30% Dioxan	
	p_{LK_W}	RMS-Wert	p_{LK_W}	RMS-Wert
1	14,47	0,346	14,64	0,342
2	14,36	0,328	14,56	0,105
3	14,36	0,369	14,59	0,114
4	14,35	0,636	14,61	0,101
	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]
	14,39	0,06	14,60	0,03

Tab. 7.3 Einzelergebnisse der p_{LK_W} -Wertbestimmungen für Dioxangehalte von 25Vol% und 30Vol%

Messung	40% Dioxan		50% Dioxan	
	p_{LK_W}	RMS-Wert	p_{LK_W}	RMS-Wert
1	15,05	0,195	15,39	0,561
2	14,89	0,135	15,21	0,398
3	14,94	0,166	15,24	0,732
4	15,05	0,195	15,22	0,738
5	14,89	0,135	15,40	0,564
6	14,94	0,166	15,40	0,559
	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]
	14,96	0,08	15,31	0,10

Tab. 7.4 Einzelergebnisse der p_{LK_W} -Wertbestimmungen für Dioxangehalte von 40Vol% und 50Vol%

60% Dioxan		
Messung	p_{LK_W}	RMS-Wert
1	15,70	0,065
2	15,79	0,107
3	15,66	0,097
	Mittelwert	σ_{n-1} [mV]
	15,72	0,07

Tab. 7.5 Einzelergebnisse der p_{LK_W} -Wertbestimmungen für einen Dioxangehalt von 60Vol%

7.2 Tabellen für Maleinsäure M1

7.2.1 Tabellen mit den Ergebnissen der Einzelmessungen der Maleinsäure M1

Tabellen mit den Einzelergebnissen.

Maleinsäure <u>M1</u>				
25% Dioxan				
Messung	$\log_{\text{L}}\beta(1)$	$\log_{\text{L}}\beta(2)$	$p_{\text{LK}_S}(1)$	$p_{\text{LK}_S}(2)$
1	7,17	9,15	1,98	7,17
2	7,14	9,06	1,92	7,14
3	7,13	9,04	1,91	7,13
4	7,16	9,20	2,04	7,16
Mittelwert	7,15	9,11	1,96	7,14
σ_{n-1}	0,019	0,075	0,058	0,019

Tab. 7.6 Einzelmeßergebnisse der p_{LK_S} -Wertbestimmung von Maleinsäure M1 in 25% Dioxan

Maleinsäure <u>M1</u>				
50% Dioxan				
Messung	$\log_{\text{L}}\beta(1)$	$\log_{\text{L}}\beta(2)$	$p_{\text{LK}_S}(1)$	$p_{\text{LK}_S}(2)$
1	8,10	10,34	2,24	8,10
2	8,12	10,40	2,29	8,12
3	8,12	10,43	2,31	8,12
4	8,12	10,41	2,29	8,12
Mittelwert	8,12	10,40	2,28	8,11
σ_{n-1}	0,009	0,036	0,027	0,009

Tab. 7.7 Einzelmeßergebnisse der p_{LK_S} -Wertbestimmung von Maleinsäure M1 in 50% Dioxan

Maleinsäure M1				
75% Dioxan				
Messung	$\log_{L}\beta(1)$	$\log_{L}\beta(2)$	$p_{LK_S}(1)$	$p_{LK_S}(2)$
1	8,99	12,22	3,22	8,99
2	8,98	12,14	3,16	8,98
3	8,99	12,11	3,13	8,99
4	8,99	12,16	3,17	8,99
Mittelwert	8,99	12,16	3,169	8,99
σ_{n-1}	0,004	0,045	0,041	0,004

Tab. 7.8 Einzelmeßergebnisse der p_{LK_S} -Wertbestimmung von Maleinsäure **M1** in 75% Dioxan

7.2.2 Tabelle mit Literatur pK_S -Werten zu Maleinsäure **M1**

pK_S 1	pK_S 2	Parameter			Quelle
		T [°C]	c(M1) [m]	l [m]	
-	6,06	25	0,25	0	[138]
-	6,276	40 ± 0,01		0	[139]
≈ 2	5,32	25 ± 0,5		1,0 (Na ₂ SO ₄)	[140]
1,709	5,752	18 ± 0,02		0,1 (KCl)	[133] K ^C
1,717	5,887	18 ± 0,02		0,1 (NaCl)	[133] K ^C
1,82	6,59	24 ± 0,5	0,1		[141]
1,84	5,83	25		0,1	[136]
1,84	6,06	25	0,105		[135]
1,87	6,26	18	0,03	0,03 (KCl)	[142]
1,88	6,00	37	0,03	0,03 (KCl)	[142]
1,905	6,269	18 ± 0,02		0	[133] K ^A
1,91	6,42			0,1	[143] *
1,92	5,79	30		0,1	[144]
1,92	6,23	25			[129]
1,92	6,23	25			[131]

Tab. 7.9 Tabelle mit einigen Literaturwerten zu Maleinsäure (Teil 1)

pK _s 1	pK _s 2	Parameter			Quelle
		T [°C]	c(M1) [m]	l [m]	
1,92	6,23	40	1*10 ⁻³	0,1	[145]
1,92	6,34	25	5*10 ⁻³		[130]
1,932	6,139	25		0	[132]
1,95	6,16	31 ± 0,1		0,1 (NaClO ₄)	[146]
1,96	6,242	25 ± 0,01		0	[139]
1,963	-	25		0	[147]
1,98	6,28	25		≤ 0,1	[148]
1,98	6,44				[149] *
2,05	6,06				[150]
2,05	6,06	18	0,04		[151]
2,13	5,95	18	0,02		[152]
2,15	5,93	18	0,02		[134]
2,38		30		0,5(KCl)	[153]
3,06	5,84	25	1*10 ⁻³	0,1 (KNO ₃)	[137]
3,06	5,84	25	1*10 ⁻³	0,2 (KNO ₃)	[137]
3,07	8,61	25			[154]
3,32	6,23	25	1*10 ⁻³	0,005	[155]

Tab. 7.10 Tabelle mit einigen Literaturwerten zu Maleinsäure (Teil 2)

7.3 Tabellen von Amidinen

7.3.1 Einzelergebnisse der Amidine A1 bis A6 in 50% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A1</u>						
Messung	1	2	3	4	Mittelwert	σ _{n-1}
Einwaage [mmol]	1,137	1,137	0,998	0,998		
log _L β(1)	11,45	11,56	11,53	11,43	11,49	0,061
log _L β(2)	12,03	11,71	12,07	11,90	11,93	0,162
p _L K _S (1)	0,58	0,15	0,54	0,47	0,43	0,193
p _L K _S (2)	11,45	11,56	11,53	11,43	11,49	0,061
RMS-Wert	0,5932	1,6271	2,3409	1,3389		

Tab. 7.11 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A1 in 50% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A2</u>						
Messung	1	2	3	4	Mittelwert	σ _{n-1}
Einwaage [mmol]	1,015	1,015	1,046	1,046		
log _L β(1)	11,60	11,54	11,61	11,53	11,57	0,041
log _L β(2)	12,48	12,50	12,49	12,50	12,49	0,010
p _L K _S (1)	0,88	0,96	0,88	0,97	0,92	0,047
p _L K _S (2)	11,60	11,54	11,61	11,53	11,57	0,041
RMS-Wert	0,7226	0,2653	0,6867	0,3045		

Tab. 7.12 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A2 in 50% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A3</u>						
Messung	1	2	3	4	Mittelwert	σ _{n-1}
Einwaage [mmol]	0,839	0,839	0,983	0,983		
log _L β(1)	11,75	11,64	11,70	11,63	11,68	0,054
log _L β(2)	12,42	12,40	12,14	12,40	12,34	0,132
p _L K _S (1)	0,67	0,76	0,44	0,77	0,662	0,152
p _L K _S (2)	11,75	11,64	11,70	11,63	11,68	0,054
RMS-Wert	0,6933	0,2555	0,7788	0,2803		

Tab. 7.13 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A3 in 50% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von A4						
Messung	1	2	3	4	Mittelwert	σ_{n-1}
Einwaage [mmol]	0,686	0,686	0,696	0,696		
log _L β(1)	11,64	11,56	11,67	11,57	11,61	0,052
log _L β(2)	12,79	12,60	12,73	12,60	12,68	0,096
p _L K _S (1)	1,15	1,04	1,06	1,03	1,07	0,057
p _L K _S (2)	11,64	11,56	11,67	11,57	11,61	0,052
RMS-Wert	0,6746	0,2104	0,7308	0,2864		

Tab. 7.14 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A4** in 50% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von A5						
Messung	1	2	3	4	Mittelwert	σ_{n-1}
Einwaage [mmol]	0,949	0,949	0,939	0,939		
log _L β(1)	11,935	11,955	12,016	11,852	11,94	0,068
log _L β(2)	12,536	13,000	12,964	12,191	12,67	0,384
p _L K _S (1)	0,601	1,045	0,948	0,339	0,73	0,325
p _L K _S (2)	11,935	11,955	12,016	11,852	11,94	0,068
RMS-Wert	0,7802	0,7802	0,96836	0,34546		

Tab. 7.15 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A5** in 50% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von A6							
Messung	1	2	3	4	5	Mittelwert	σ_{n-1}
Einwaage [mmol]	0,949	0,963	0,963	0,963	0,963		
log _L β(1)	12,10	12,31	12,31	12,46	12,36	12,71	0,985
log _L β(2)	12,60	13,50	12,94	13,37	13,10	13,10	0,357
p _L K _S (1)	0,50	1,19	0,63	0,91	0,74	0,79	0,268
p _L K _S (2)	12,10	12,31	12,31	12,46	12,36	12,71	0,985
RMS-Wert	1,2424	1,2677	1,2329	1,6584	1,4391		

Tab. 7.16 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A6** in 50% Dioxan

7.3.2 Einzelergebnisse zur pK_S -Wertbestimmung der Amidine A2, A3 und A5 in verschiedenen Dioxan-Wasser-Gemischen

7.3.2.1 Einzelergebnisse zur pK_S -Wertbestimmung des Amidins A2

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A2</u> in 15% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,902	12,09	13,00	0,91	12,09	0,5774
2	0,902	12,09	13,00	0,91	12,09	0,7045
3	0,739	12,13	13,00	0,87	12,13	0,6341
4	0,739	11,96	13,00	1,04	11,96	0,6349
Mittelwert		12,07	13,00	0,93	12,07	
σ _{n-1}		0,074	n.b.	n.b.	0,074	

Tab. 7.17 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A2 in 15% Dioxan
n.b. = nicht bestimmt

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A2</u> in 25% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,721	12,16	13,32	1,16	12,16	1,2452
2	0,721	11,86	13,26	1,40	11,86	1,0189
3	0,889	12,23	13,77	1,54	12,23	0,5643
4	0,889	11,92	13,80	1,88	11,92	1,1584
5	0,587	11,96	13,10	1,14	11,96	0,8547
6	0,587	12,01	13,23	1,23	12,01	0,8209
Mittelwert		12,02	13,41	1,39	12,02	
σ _{n-1}		0,142	0,298	0,285	0,142	

Tab. 7.18 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A2 in 25% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von A2 in 35% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,577	11,83	12,31	0,48	11,83	0,7362
2	0,577	11,82	12,58	0,76	11,82	0,5712
3	0,580	11,83	12,27	0,44	11,83	0,7211
4	0,580	11,83	12,22	0,41	11,83	0,5320
Mittelwert		11,83	12,34	0,52	11,83	
σ _{n-1}		0,006	0,158	0,163	0,006	

Tab. 7.19 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A2** in 35% Dioxan

7.3.2.2 Einzelergebnisse zur p_LK_S-Wertbestimmung des Amidins **A3**

p _L K _S -Wertbestimmungen von A3 in 15% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,740	12,32	13,00	0,68	12,32	1,2156
2	0,740	12,19	13,00	0,81	12,19	0,6006
3	0,749	12,50	13,00	0,50	12,50	1,0181
4	0,749	12,14	13,00	0,86	12,14	0,7340
Mittelwert		12,29	13,00	0,71	12,29	
σ _{n-1}		0,162	n.b.	n.b.	0,162	

Tab. 7.20 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A3** in 15% Dioxan

n.b. = nicht bestimmt

p _L K _S -Wertbestimmungen von A3 in 25% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,784	12,16	* 12,50	* 0,34	12,16	0,9569
2	0,784	11,58	* 12,00	* 0,42	11,58	1,5968
3	0,759	12,23	13,38	1,15	12,23	1,4878
4	0,759	11,66	12,73	1,07	11,66	1,2623
5	0,482	12,18	13,16	0,97	12,18	0,7206
6	0,482	12,13	13,31	1,18	12,13	0,7009
Mittelwert		11,99	13,15	1,093	11,99	
σ _{n-1}		0,289	0,289	0,091	0,289	

Tab. 7.21 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A3** in 25% Dioxan
* = Ausreißer

p _L K _S -Wertbestimmungen von A3 in 35% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,496	11,99	12,03	0,04	11,99	0,6994
2	0,496	11,96	12,31	0,35	11,96	0,5681
3	0,515	11,99	12,87	0,88	11,99	0,5518
4	0,515	11,95	13,17	1,22	11,95	0,8910
Mittelwert		11,97	12,60	0,62	11,97	
σ _{n-1}		0,020	0,518	0,527	0,020	

Tab. 7.22 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A3** in 35% Dioxan

7.3.2.3 Einzelergebnisse zur p_{LK_S} -Wertbestimmung des Amidins A5

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A5</u> in 15% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,509	12,59	13,00	0,41	12,59	0,9034
2	0,509	12,27	13,00	0,73	12,27	0,8479
3	0,498	12,55	13,00	0,45	12,55	0,9190
4	0,498	12,23	13,00	0,77	12,23	0,8830
Mittelwert		12,41	13,00	0,58	12,41	
σ _{n-1}		0,185	n.b.	n.b.	0,185	

Tab. 7.23 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A5 in 15% Dioxan
n.b. = nicht bestimmt

p _L K _S -Wertbestimmungen von <u>A5</u> in 25% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,496	13,04	13,50	0,46	13,04	1,3564
2	0,496	11,58	12,33	0,75	11,58	0,5669
3	0,546	12,32	13,48	1,16	12,32	0,9142
4	0,546	11,71	12,29	0,58	11,71	1,0889
5	0,517	12,40	13,09	0,69	12,40	0,7308
6	0,517	12,37	13,15	0,78	12,37	0,9223
Mittelwert		12,24	12,97	0,74	12,24	
σ _{n-1}		0,513	0,539	0,240	0,513	

Tab. 7.24 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von A5 in 25% Dioxan

p _L K _S -Wertbestimmungen von A5 in 35% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,502	12,23	12,66	0,43	12,23	1,0458
2	0,502	12,20	12,75	0,55	12,20	0,8442
3	0,478	12,25	12,84	0,59	12,25	0,8952
4	0,478	12,14	12,94	0,80	12,14	0,7382
Mittelwert		12,21	12,80	0,59	12,21	
σ _{n-1}		0,048	0,117	0,153	0,048	

Tab. 7.25 Einzelergebnisse der p_LK_S-Wertbestimmungen von **A5** in 35% Dioxan

7.4 Tabellen Chinin **C1** und Chinidin **C2**

7.4.1 Ergebnisse der Einzelmessungen für Chinin **C1**

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinin C1 in 30 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,3221	8,350	11,887	3,538	8,350	0,2343
2	0,3221	8,310	11,947	3,637	8,310	0,3754
3	0,3089	8,337	11,786	3,449	8,337	0,3782
4	0,3089	8,263	11,820	3,557	8,263	0,2744
5	0,3730	8,281	11,791	3,510	8,281	0,2917
6	0,3730	8,290	11,827	3,538	8,290	0,4337
7	0,3731	8,406	12,007	3,601	8,406	0,2248
8	0,3731	8,311	11,923	3,612	8,311	0,9396
Mittelwert		8,319	11,874	3,555	8,319	
σ _{n-1}		0,045	0,080	0,061	0,045	

Tab. 7.26 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinin **C1** in 30 Vol% Dioxan (Einzelergebnisse)

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinin C1 in 35 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,3175	8,307	11,849	3,542	8,307	0,5703
2	0,3366	8,324	11,807	3,483	8,324	0,3498
3	0,3363	8,319	11,790	3,471	8,319	0,3518
4	0,3406	8,310	11,772	3,461	8,310	0,4287
5	0,3418	8,322	11,802	3,480	8,322	0,3662
Mittelwert		8,316	11,804	3,487	8,316	
σ _{n-1}		0,008	0,029	0,032	0,008	

Tab. 7.27 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinin **C1** in 35 Vol% Dioxan
(Einzelergbnisse)

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinin C1 in 40 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,3089	8,345	11,814	3,469	8,345	0,3364
2	0,3089	8,273	11,759	3,486	8,273	0,2879
3	0,3005	8,324	11,729	3,405	8,324	0,3419
4	0,3005	8,231	11,507	3,276	8,231	0,6925
5	0,3184	8,227	11,493	3,266	8,227	0,6589
6	0,3184	8,203	11,488	3,285	8,203	0,7473
Mittelwert		8,267	11,632	3,365	8,267	
σ _{n-1}		0,057	0,151	0,101	0,057	

Tab. 7.28 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinin **C1** in 40 Vol% Dioxan
(Einzelergbnisse)

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinin C1 in 50 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,3520	8,214	11,536	3,322	8,214	0,4860
2	0,3520	8,166	11,409	3,243	8,166	0,4273
3	0,3206	8,290	11,640	3,350	8,290	0,4803
4	0,3206	8,213	11,620	3,407	8,213	0,6963
5	0,3079	8,254	11,539	3,285	8,254	0,5538
6	0,3079	8,216	11,399	3,183	8,216	0,5479
Mittelwert		8,226	11,524	3,298	8,226	
σ _{n-1}		0,042	0,102	0,079	0,042	

Tab. 7.29 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinin in 50 Vol% Dioxan
(Einzelergebnisse)

7.4.2 Ergebnisse der Einzelmessungen für Chinidin **C2**

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinidin C2 in 30 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,2836	8,399	11,789	3,390	8,399	0,7295
2	0,2836	8,400	12,143	3,743	8,400	0,6053
3	0,3200	8,404	11,802	3,398	8,404	0,7158
4	0,3200	8,386	12,071	3,685	8,386	0,6193
5	0,3668	8,366	11,816	3,450	8,366	0,5592
6	0,3668	8,324	11,811	3,488	8,324	0,6144
Mittelwert		8,380	11,905	3,526	8,380	
σ _{n-1}		0,031	0,158	0,151	0,031	

Tab. 7.30 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinidin **C2** in 30 Vol% Dioxan
(Einzelergebnisse)

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinidin C2 in 35 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,2830	8,430	12,080	3,650	8,430	0,4406
2	0,3163	8,178	11,649	3,471	8,178	1,3097
3	0,3193	8,414	11,964	3,550	8,414	0,4896
4	0,3307	8,438	12,010	3,573	8,438	0,3809
5	0,3412	8,449	11,990	3,542	8,449	0,4565
6	0,3372	8,376	11,860	3,483	8,376	0,5411
Mittelwert		8,381	11,926	3,545	8,318	
σ _{n-1}		0,103	0,153	0,065	0,103	

Tab. 7.31 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinidin **C2** in 35 Vol% Dioxan (Einzelergebnisse)

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinidin C2 in 40 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,3135	8,358	11,621	3,263	8,358	0,7509
2	0,3135	8,351	11,731	3,380	8,351	0,7211
3	0,3092	8,376	11,736	3,360	8,376	0,5209
4	0,3092	8,351	11,795	3,444	8,351	0,5991
5	0,3415	8,391	11,759	3,368	8,391	0,5520
6	0,3415	8,358	11,817	3,459	8,358	0,6832
Mittelwert		8,364	11,743	3,379	8,364	
σ _{n-1}		0,016	0,069	0,070	0,016	

Tab. 7.32 Ermittelte p_LK_S-Werte für Chinidin **C2** in 40 Vol% Dioxan (Einzelergebnisse)

p _L K _S -Wertbestimmungen von Chinidin C2 in 50 Vol% Dioxan						
--	--	--	--	--	--	--

Messung	Einwaage [mmol]	$\log_{L\beta}(1)$	$\log_{L\beta}(2)$	$p_{LK_S}(1)$	$p_{LK_S}(2)$	RMS- Wert
1	0,3095	8,347	11,613	3,266	8,347	1,0136
2	0,3230	8,293	11,484	3,191	8,293	1,0754
3	0,3243	8,366	11,647	3,281	8,366	0,8377
4	0,3138	8,325	11,586	3,260	8,325	0,8683
5	0,3163	8,324	11,662	3,338	8,324	0,7578
6	0,3295	8,264	11,452	3,188	8,264	0,9234
Mittelwert		8,320	11,574	3,254	8,320	
σ_{n-1}		0,037	0,087	0,057	0,037	

Tab. 7.33 Ermittelte p_{LK_S} -Werte für Chinidin **C2** in 50 Vol% Dioxan (Einzelergebnisse)

7.5 Tabellen Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4**

7.5.1 Einzelmessung von Candesartan **C3**

p_{LK_S} -Wertbestimmungen von Candesartan C3 in 50 Vol% Dioxan								
Messung	Einwaage [mmol]	$\log_{L\beta}(1)$	$\log_{L\beta}(2)$	$\log_{L\beta}(3)$	$p_{LK_S}(1)$	$p_{LK_S}(2)$	$p_{LK_S}(3)$	Iterator
1a	0,10353	6,041	11,160	13,556	2,396	5,119	6,041	Iterax
2a	0,11011	5,980	11,198	13,726	2,527	5,218	5,980	Iterax
3a	0,11783	6,006	11,100	13,515	2,415	5,094	6,006	Iterax
4a	0,11624	5,927	11,100	13,844	2,744	5,173	5,927	Iterax
5a	0,11919	5,983	11,185	13,929	2,744	5,202	5,983	Iterax
6a	0,11851	5,999	11,206	13,961	2,755	5,207	5,999	Iterax
7a	0,11647	5,925	11,096	13,832	2,736	5,171	5,925	Iterax
8a	0,11942	5,982	11,177	13,904	2,727	5,195	5,982	Iterax
9a	0,11874	5,998	11,199	13,938	2,739	5,201	5,998	Winscore
1b	0,10353	6,009	11,088	13,364	2,276	5,079	6,009	Winscore
2b	0,11011	5,984	11,205	13,763	2,558	5,221	5,984	Winscore
3b	0,11783	6,010	11,108	13,538	2,430	5,098	6,010	Winscore
4b	0,11624	5,928	11,099	13,864	2,764	5,172	5,928	Winscore
5b	0,11919	5,983	11,186	13,944	2,758	5,202	5,983	Winscore

6b	0,11851	6,002	11,211	13,981	2,770	5,209	6,002	Winscore
7b	0,11647	5,926	11,095	13,852	2,757	5,169	5,926	Winscore
8b	0,11942	5,983	11,177	13,917	2,740	5,194	5,983	Winscore
9b	0,11874	5,999	11,200	13,949	2,749	5,201	5,999	Winscore
Mittelwert		5,981	11,155	13,799	2,644	5,174	5,981	
σ_{n-1}		0,034	0,048	0,0184	0,162	0,045	0,034	

Tab. 7.34 Einzelergebnisse der p_LK_S -Wertbestimmung von Candesartan **C3** in 50Vol% Dioxan

7.5.2 Einzelmessung von Candesartan cilexetil **C4**

p _L K _S -Wertbestimmungen von Candesartan cilexetil C4 in 50 Vol% Dioxan						
Messung	Einwaage [mmol]	log _L β(1)	log _L β(2)	p _L K _S (1)	p _L K _S (2)	RMS-Wert
1	0,01621	5,62	6,00	< 1	5,62	0,7968
2	0,01621	5,86	6,00	< 1	5,86	1,1824
3	0,01834	5,62	6,00	< 1	5,62	0,7985
4	0,01834	5,71	6,00	< 1	5,71	1,1181
5	0,02620	5,58	6,00	< 1	5,58	0,6134
6	0,02620	5,73	6,00	< 1	5,73	0,7727
Mittelwert		5,69	6,00	< 1	5,69	
σ_{n-1}		0,104	n.b.	n.b.	0,104	

Tab. 7.35 Einzelergebnisse der p_LK_S -Wertbestimmung von Candesartan cilexetil **C4** in 50% Dioxan

* = dieser Wert wurde nicht iteriert und konstant gehalten;
n.b. = nicht bestimmbar

7.5.3 Tabellen mit p_LK_S-Werten der Fragmente zu Candesartan **C3** und Candesartan cilexetil **C4**

7.5.3.1 Das Fragment Benzoesäure

Benzoesäure		
p _L K _S	Zitat	

4.22	[265]	25 °C, H ₂ O, Dioxan
4.80	[266]	25 °C, 20Vol% Dioxan 80Vol%H ₂ O
4.78	[267]	30 °C, Dioxan:H ₂ O
5.68	[267]	30 °C, 40Vol% Dioxan 60Vol%H ₂ O
5.76	[267]	30 °C, 50Vol% Dioxan 50Vol%H ₂ O
6.46	[266]	25 °C, 50Vol% Dioxan 50Vol%H ₂ O

Tab. 7.36 p_{LK_S} -Werte von Benzoesäure aus der Literatur

2-Aminobenzoesäure		
p_{LK_S}	Zitat	
4.68	[264]	25 °C, verschiedene Lösungsmittel
5.38	[267]	30 °C, 20Vol% Dioxan 80Vol%H ₂ O
6,14	[267]	30 °C, 40Vol% Dioxan 60Vol%H ₂ O
6,68	[267]	30 °C, 50Vol% Dioxan 50Vol%H ₂ O

Tab. 7.37 p_{LK_S} -Werte von 2-Aminobenzoesäure aus der Literatur

3-Aminobenzoesäure		
p_{LK_S}	Zitat	
5.03	[267]	30 °C, 20Vol% Dioxan 80Vol%H ₂ O
5.69	[267]	30 °C, 40Vol% Dioxan 60Vol%H ₂ O
6,01	[267]	30 °C, 50Vol% Dioxan 50Vol%H ₂ O

Tab. 7.38 p_{LK_S} -Werte von 3-Aminobenzoesäure aus der Literatur

7.5.3.2 Das Fragment Benzimidazol

1-Methyl-1H-benzimidazol		
p_{LK_S}	Zitat	
4.88	[270]	25°C, aq. Ethanol, potentiometrisch
4.95	[270]	25°C, aq. Ethanol, potentiometrisch
5.57	[270]	25°C, H ₂ O, potentiometrisch
5.7	[270]	25°C, H ₂ O, potentiometrisch
4.6	[268]	85°C, H ₂ O
5.44	[272]	25°C potentiometrisch

5.67	[269]	25°C, H ₂ O, potentiometrisch
7.79	[271]	25°C, Phenylmethanol, spektrophotometrisch
8.63	[271]	25°C, Butan-1-ol, spektrophotometrisch
12.65	[271]	25°C, 2-Methylpropan-2-ol, spektrophotometrisch
13.5	[273]	20°C, Acetonitrile, potentiometrisch

Tab. 7.39 p_{LK_S} -Werte von 1-Methyl-1H-benzimidazol aus der Literatur

1-Ethyl-1H-benzimidazol		
p_{LK_S}	Zitat	
4.88	[270]	25°C, aq. Ethanol
4.97	[270]	25°C, aq. Ethanol
5.62	[270]	25°C, H ₂ O
5.71	[270]	25°C, H ₂ O
7.91	[271]	25°C, Phenylmethanol, spektrophotometrisch
8.54	[271]	25°C, Butan-1-ol, spektrophotometrisch
12.58	[271]	25°C, 2-Methylpropan-2-ol, spektrophotometrisch

Tab. 7.40 p_{LK_S} -Werte von 1-Ethyl-1H-benzimidazol aus der Literatur

7.5.3.3 Das Fragment Tetrazol

5-Phenyl-1H-tetrazol		
p_{LK_S}	Zitat	
4.45	[277]	aq. Methanol (66.7%), potentiometrisch
4.53	[275]	25 °C, aq. Methanol (44.4%), potentiometrisch
4.54	[278]	25 °C, aq. Methanol (50%), potentiometrisch
4.89	[278]	25 °C, aq. Methanol (75%), potentiometrisch
3.55	[274]	25 °C; 1,1,1-Trichloroethan
4.03	[276]	20 °C, H ₂ O, spektrophotometrisch
4.91	[275]	25 °C, aq. Methanol (50%), potentiometrisch

Tab. 7.41 p_{LK_S} -Werte von 5-Phenyl-1H-tetrazol aus der Literatur

R. M. Herbst, K. R. Wilson [278] Methode: potentiometrisch, 25°C,		
4.62	5-o-Tolyl-1H-tetrazol	aq. Methanol (23%)
4.82	5-p-Tolyl-1H-tetrazol	aq. Methanol (50%)
5.15	5-(4-Methoxyphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (50%)
6.08	5-(2-Methoxyphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (50%)
4.22	5-(2-Bromphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (50%)
4.52	5-(4-Bromphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (75%)
4.24	5-(2-Chlorphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (50%)
4.6	5-(2-Chlorphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (75%)
4.49	5-(4-Chlorphenyl)-1H-tetrazol	aq. Methanol (75%)

Tab. 7.42 p_{LK_S} -Werte von verschiedensubstituierter Tetrazol aus der Literatur [278]

A. Razynska, J. Kaczmarek, Z. Grzonka [276] Methode: spektrophotometrisch, 20°C, H₂O	
pK_S	Substanz
4.55	4-(1H-Tetrazol-5-yl)-phenylamin
3.73	5-(4-Bromphenyl)-1H-tetrazol
4.23	5-(4-Methoxyphenyl)-1H-tetrazol
3.53	4-(1H-Tetrazol-5-yl)-benzonnitril
3.08	5-(4-Nitrophenyl)-1H-tetrazol
3.63	4-(1H-Tetrazol-5-yl)-benzoesäure
2.98	5-(2-Nitrophenyl)-1H-tetrazol
4.8	5-(2-Methoxyphenyl)-1H-tetrazol

3.83	5-(2-Bromphenyl)-1H-tetrazol
3.69	5-(2-Chlorphenyl)-1H-tetrazol
4.09	5-o-Tolyl-1H-tetrazol

Tab. 7.43 pK_S -Werte von Tetrazolderivaten aus der Literatur [276]

7.5.4 Ergebnisse der Einzelauswertung der Mikrodissoziation von **C3**

Wellenlänge [nm]	pk(AB/AA)	pk(BA/AA)	pk(BB/AB)	pk(BB/BA)
310,352	5,5364 ± 0,0480	5,4241 ± 0,0326	5,7309 ± 0,0480	5,7309 ± 0,0326
311,185	5,5360 ± 0,0399	5,4236 ± 0,0271	5,7315 ± 0,0399	5,7315 ± 0,0271
312,018	5,5368 ± 0,0389	5,4228 ± 0,0266	5,7322 ± 0,0389	5,7322 ± 0,0266
312,851	5,5380 ± 0,0388	5,4219 ± 0,0266	5,7331 ± 0,0388	5,7331 ± 0,0266
313,684	5,5362 ± 0,0351	5,4230 ± 0,0249	5,7320 ± 0,0351	5,7320 ± 0,0249
314,517	5,5372 ± 0,0361	5,4224 ± 0,0259	5,7326 ± 0,0361	5,7326 ± 0,0259
315,350	5,5382 ± 0,0371	5,4217 ± 0,0271	5,7333 ± 0,0371	5,7333 ± 0,0271
316,182	5,5365 ± 0,0348	5,4228 ± 0,0264	5,7322 ± 0,0348	5,7322 ± 0,0264
317,015	5,5387 ± 0,0375	5,4214 ± 0,0284	5,7336 ± 0,0375	5,7336 ± 0,0284
317,848	5,5386 ± 0,0380	5,4216 ± 0,0293	5,7335 ± 0,038	5,7335 ± 0,0293
318,680	5,5391 ± 0,0386	5,4213 ± 0,0299	5,7337 ± 0,0386	5,7337 ± 0,0299
319,513	5,5386 ± 0,0386	5,4217 ± 0,0302	5,7333 ± 0,0386	5,7333 ± 0,0302
320,345	5,5381 ± 0,0385	5,4221 ± 0,0302	5,7329 ± 0,0385	5,7329 ± 0,0302
321,178	5,5379 ± 0,0385	5,4222 ± 0,0303	5,7328 ± 0,0385	5,7328 ± 0,0303
322,010	5,5381 ± 0,0386	5,4221 ± 0,0303	5,7329 ± 0,0386	5,7329 ± 0,0303

Tab. 7.44 Mittelwerte der mikroskopischen Dissoziationskonstanten für einzelne Wellenlängen. Teil 1
 Nach der HaegAr-Nomenklatur [15] entspricht „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe des Candesartan **C3**, „rechts“ entspricht der Tetrazolgruppe.

Wellenlänge [nm]	pk(AB/AA)	pk(BA/AA)	pk(BB/AB)	pk(BB/BA)
322,843	5,5379 ± 0,0386	5,4223 ± 0,0305	5,7328 ± 0,0386	5,7328 ± 0,0305
323,675	5,5382 ± 0,0386	5,4220 ± 0,0304	5,7330 ± 0,0386	5,7330 ± 0,0304
324,507	5,5382 ± 0,0384	5,4220 ± 0,0303	5,7330 ± 0,0384	5,7330 ± 0,0303
325,340	5,5382 ± 0,0383	5,4220 ± 0,0302	5,7330 ± 0,0383	5,7303 ± 0,0302
326,172	5,5386 ± 0,0383	5,4217 ± 0,0301	5,7333 ± 0,0383	5,7333 ± 0,0301
327,004	5,5381 ± 0,0379	5,4220 ± 0,0298	5,7330 ± 0,0379	5,7330 ± 0,0298
327,836	5,5372 ± 0,0371	5,4226 ± 0,0293	5,7324 ± 0,0371	5,7324 ± 0,0293
328,668	5,5367 ± 0,0364	5,4229 ± 0,0285	5,7321 ± 0,0364	5,7321 ± 0,0285
329,500	5,5358 ± 0,0356	5,4235 ± 0,0279	5,7315 ± 0,0356	5,7315 ± 0,0279
330,332	5,5346 ± 0,0343	5,4243 ± 0,0270	5,7307 ± 0,0343	5,7307 ± 0,0270

Tab. 7.45 Mittelwerte der mikroskopischen Dissoziationskonstanten für einzelne Wellenlängen. Teil 2

Nach der HaegAr-Nomenklatur [15] entspricht „links“ im Substitutionsstring „AA“, „AB“, „BA“ bzw. „BB“ der Carboxylgruppe des Candesartan **C3**, „rechts“ entspricht der Tetrazolgruppe.