



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «
» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 373—377 (1968)

Editio Cantor KG / Aulendorf i. Württ.

Aus dem Institut für Pharmakologie, Universität Kiel; Direktor: Professor Dr. H. Lüllmann

Ein ALGOL-Programm zur rechnerischen Trennung nahe benachbarter Ionisationskonstanten nach Britton

Von Detlef Bieger, Dieter Ehrich*) und Otmar Wassermann

Unter den physiko-chemischen Konstanten, welche die biologische Wirkung von Pharmaka bestimmen, verdienen die Ionisationskonstanten (pK_a , Aciditätskonstanten) besondere Beachtung. In der Regel der experimentellen Messung leicht zugänglich, geben sie Information darüber, ob und in welchem Ausmaß ein Molekül bei gegebenem pH der Lösung dissoziiert ist. Da die meisten pharmakologisch wirksamen Substanzen in ihrem Molekül saure oder basische Gruppen besitzen und daher dem Gesetz der elektrolytischen Dissoziation gehorchen, liegen sie je nach ihrem pK_a bei physiologischem pH mehr oder weniger dissoziiert vor. Die Kenntnis des pK_a ist daher für die Betrachtung des Wirkmechanismus einer Reihe von Pharmaka bedeutsam, wie z. B. der Barbiturate, Lokalanästhetica, tertiärer Parasympathomimetica, Cholinesterasereaktivatoren und antibakterieller aliphatischer und aromatischer Amine. Die für die Wirksamkeit entscheidenden Gruppen zeichnen sich bei den genannten Beispielen durch einen pK_a im physiologischen Bereich aus. Der experimentelle Aufwand der pK_a -Bestimmung beschränkt sich zumeist auf eine potentiometrische Titration. Schlechte Wasserlöslichkeit sowie extreme Acidität oder Basizität erfordern andere Verfahren, wie die UV-Spektrophotometrie, Messung der Leitfähigkeit, von Raman- oder NMR-Spektren.

Bei der potentiometrischen Titration von Verbindungen mit nur einer dissoziierenden Gruppe kann der pK_a graphisch aus dem Halbneutralisationspunkt abgelesen werden (Abb. 1, I), oder rechnerisch mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung

$$pK_a = pH + \log \frac{RH}{R^-}$$

für den Fall der Säure RH ermittelt werden. Bei bivalenten Elektrolyten versagen beide Verfahren, wenn die pK_a -Werte der jeweiligen Gruppen einen Abstand von 2,7 pH-Einheiten unterschreiten, d. h. wenn sich ihre Dissoziationsbereiche überschneiden (Abb. 1, II**). Für diesen Fall hat jedoch Britton (1955) eine Methode zur rechnerischen Trennung näher benachbarter Ionisationskonstanten beschrieben, welche ein älteres Verfahren von Noyes (1895) impliziert.

Für genügend verdünnte Substanzlösungen, deren Alkalisalze während der Titration vollständig dissoziiert sind, gelten nach dem Massenwirkungs-Gesetz folgende Gleichungen:

*) Rechenzentrum der Universität, Kiel.

***) Zweibasige Säure: Bis-[4-hydroxyiminomethyl-pyridinium-(1)-methyl]-äther-dichlorid; Obidoxim; Toxogonin®; Hersteller: E. Merck AG., Darmstadt.

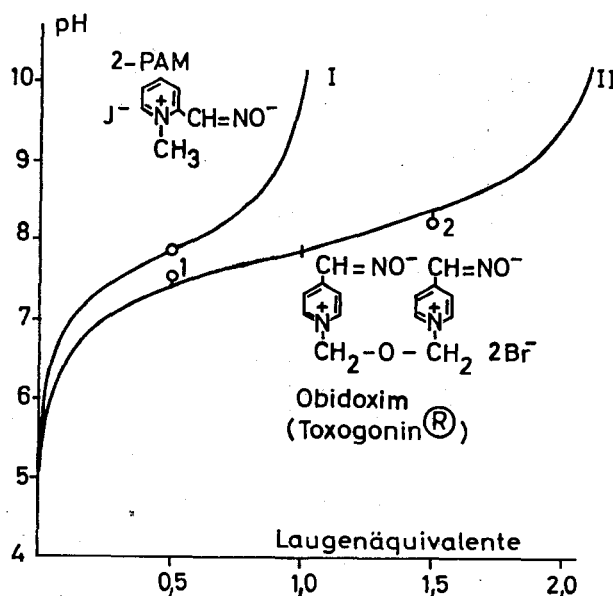


Abb. 1: Titrationskurve einer schwachen einbasigen (I, Pyridin-2-aldoxim-methojodid, 2-PAM) und einer schwachen zweibasigen Säure (II, Obidoxim). Die Formeln entsprechen dem Ionisationszustand am Ende der Titration.

Wenn S die Gesamtkonzentration der Säure, T die Gesamtkonzentration des Titranten (Säure oder Lauge) und H^+ die Wasserstoffionen-Konzentration ist, dann dissoziiert eine zweibasige Säure H_2R in folgender Weise:



Ihre Ionisationskonstanten K_1 und K_2 sind dann

$$K_1 = \frac{H^+ \cdot HR^-}{H_2R} \quad (1) \text{ und } K_2 = \frac{H^+ \cdot R^{2-}}{HR^-} \quad (2)$$

Somit ist $S = H_2R + HR^- + R^{2-}$ (3).

Unter Berücksichtigung der Hydrolyse von Salzen schwacher Säuren läßt sich die Neutralisation einer schwachen zweibasigen Säure durch die Gleichung beschreiben



Bei stärkeren Säuren ist die Hydrolyse und damit das Glied OH^- zu vernachlässigen.

Tab. 1: ALGOL-Programm für die pK_a -Berechnung.

```

'BEGIN'
'INTEGER' SR, S, SL, N, J;
'REAL' M, V, T, TEMP, PKW;
'PROCEDURE' READPRINT;
  'BEGIN' 'INTEGER' A;
  ANF: A:=RESYM; 'IF' A'EQUAL' 119'THEN' 'GOTO' ANF; PRSYM(A);
  REPR: A:=RESYM; 'IF' A'NOTEQUAL' 119'THEN'
    'BEGIN' PRSYM(A); 'GOTO' REPR'END'
  'END';
'REAL' 'PROCEDURE' SUM(I, IO, IN, X);
  'VALUE' IO, IN;
  'INTEGER' I, IO, IN;
  'REAL' X;
  'BEGIN' 'REAL' S;
  S:=0; 'FOR' I:=IO'STEP' 1'UNTIL' IN'DO' S:=-S+X;
  SUM:=S
  'END';
'PROCEDURE' PKA(SKIP, MOL, VOL, TITR, N, PH, PKW, PK, PKA1, PKA2, MA1, MA2);
  'INTEGER' SKIP, N;
  'REAL' MOL, VOL, TITR, PKW, PKA1, PKA2, MA1, MA2;
  'ARRAY' PH, PK;
  'BEGIN' 'INTEGER' K, M;
  'REAL' T1, T2, S1, S2, H1, H2, OH1, OH2, A1, A2, B1, B2, D1, D2, Z;
  PKA1:=0; PKA2:=0; M:=(N+1)'DIV' 2-SKIP;
  'FOR' K:=0'STEP' 1'UNTIL' SKIP-1'DO'
    'BEGIN' PKCKJ:=0; PKCN-KJ:=0
    'END';
  'FOR' K:=SKIP'STEP' 1'UNTIL' N'DIV' 2'DO'
    'BEGIN'
    'IF' K'EQUAL' N-K'THEN' PKCKJ:=0
    'ELSE'
      'BEGIN'
        S1:=1000*MOL/(VOL+TITR*K);
        S2:=1000*MOL/(VOL+TITR*(N-K));
        T1:=TITR*K/10/(VOL+TITR*K);
        T2:=TITR*(N-K)/10/(VOL+TITR*(N-K));
        H1:=EXP(-PHCKJ*2.30259); H2:=EXP(-PHCN-KJ*2.30259);
        OH1:=EXP((PHCKJ-PKW)*2.30259); OH2:=EXP((PHCN-KJ-PKW)*2.30259);
        A1:=H1*(T1-S1+H1-OH1); A2:=H2*(T2-S2+H2-OH2);
        B1:=2*S1-(T1+H1-OH1); B2:=2*S2-(T2+H2-OH2);
        D1:=H1*H1*(T1+H1-OH1); D2:=H2*H2*(T2+H2-OH2);
        Z:=B1*D2-D1*B2;
        PKCKJ:=-.43429*LN(Z/(A1*B2-B1*A2));
        PKCN-KJ:=-.43429*LN((A1*D2-D1*A2)/Z);
        PKA1:=PKA1+PKCKJ/M; PKA2:=PKA2+PKCN-KJ/M
      'END'
    'END';
  MA1:=SUM(K, SKIP, (N+1)'DIV' 2-1, (PKCKJ-PKA1)*(PKCKJ-PKA1));
  MA2:=SUM(K, SKIP, (N+1)'DIV' 2-1, (PKCN-KJ-PKA2)*(PKCN-KJ-PKA2));
  MA1:=SQRT(MA1/M/(M-1)); MA2:=SQRT(MA2/M/(M-1))
  'END';

TEMP:=20; PKW:=14.167; READ(SL);
'FOR' J:=1'STEP' 1'UNTIL' SL'DO'
  'BEGIN'

NLCR;NLCR;WRITE(''
RECHNERISCHE TRENNUNG BENACHBARTER DISSOZIATIONS-KONSTANTEN
(NACH H.T.S. BRITTON, 1955)

```

Fortsetzung von Tab. 1

```

    DATUM      :  '); READPRINT; WRITE('
    SUBSTANZ   :  '); READPRINT; WRITE('
    MENGE      :  '); READ(SR, S, M, V, T, N); FIXTA(3, 4, M);
WRITE('MOL
    VOLUMEN    :  '); FIXTA(3, 2, V); WRITE('    ML
    TEMPERATUR:  '); FIXTA(3, 1, TEMP); WRITE('    GRAD CELSIUS');
NLCR; NLCR;
'BEGIN'
'INTEGER' I;
'REAL' PHD, PKA1, PKA2, MA1, MA2, DISS1, DISS2;
'ARRAY' PH, PKCO: N];
'FOR' I:=0 STEP 1 UNTIL N DO READ(PHCO); READ(PHD);
PKA(S, M, V, T, N, PH, PKW, PK, PKA1, PKA2, MA1, MA2); NLCR; NLCR; SPACE(15);
WRITE('TITRANT[ML]    PH    PKA'); NLCR; SPACE(15);
'IF' SR EQUAL 0 THEN WRITE('    .1 N-KOH');
'ELSE' WRITE('    .1 N-HCL');
NLCR; NLCR;
'FOR' I:=0 STEP 1 UNTIL N DO
'BEGIN'
SPACE(15); FIXTA(3, 2, T×I); SPACE(4); FIXTA(3, 2, PHCO);
'IF' PKCO LESS -100 THEN WRITE('    -'); ELSE
FIXTA(4, 2, PKCO); NLCR
'END';
NLCR;
WRITE('    ERGEBNISSE: PKA1='); FIXTA(1, 2, PKA1);
WRITE('    +-'); FIXTA(1, 2, MA1); NLCR;
WRITE('    PKA2='); FIXTA(1, 2, PKA2);
WRITE('    +-'); FIXTA(1, 2, MA2);

DISS1:=100/(1+EXP(2.30259×(' IF SR EQUAL 0 THEN (PKA1-PHD)
'ELSE (PHD-PKA1))));
DISS2:=100/(1+EXP(2.30259×(' IF SR EQUAL 0 THEN (PKA2-PHD)
'ELSE (PHD-PKA2))));

NLCR; NLCR;
WRITE('    BEI EINEM PH-WERT DER LOESUNG VON');
FIXTA(1, 2, PHD); WRITE('    IST

GRUPPE1 ZU '); FIXTA(2, 2, DISS1); WRITE('    O/O UND
GRUPPE2 ZU '); FIXTA(2, 2, DISS2);
WRITE('    O/O DISSOZIIERT');
PAGE
'END'
'END'
'END'

```

Ausgehend von Gleichung (1) erhält man

$$\begin{aligned}
 K_1 &= \frac{H^+ \cdot HR^-}{H_2R} \\
 &= \frac{H^+ \cdot HR^- \cdot (HR^- + 2R^-)}{H_2R \cdot (HR^- + 2R^-) + R^- \cdot HR^- - R^- \cdot HR^-} \\
 &= \frac{H^+ \cdot HR^- \cdot (HR^- + 2R^-)}{R \cdot (2H_2R + HR^-) - HR^- \cdot (R^- - H_2R)} \\
 &= \frac{(H^+)^2 \cdot (HR^- + 2R^-)}{H^+ \cdot R^- \cdot (2H_2R + HR^-) - H^+ \cdot (R^- - H_2R)}
 \end{aligned}$$

Mit Gleichung (2) wird daraus

$$K_1 = \frac{D}{K_2 \cdot B - A} \quad (5.1)$$

bzw.
$$K_2 = \frac{D + K_1 \cdot A}{K_1 \cdot B} \quad (5.2)$$

Hierbei ist

$$A = H^+ \cdot (R^- - H_2R) = H^+ \cdot (HR^- + 2R^- - R^- - HR^- - H_2R)$$

$$B = 2H_2R + HR^- = 2 \cdot (H_2R + HR^- + R^-) - (HR^- + 2R^-)$$

$$D = (H^+)^2 \cdot (HR^- + 2R^-)$$

Wegen der Beziehung (3) und (4) ist damit

$$A = H^+ \cdot (T + H^+ - OH^- - S) \quad (5.1.1)$$

$$B = 2S - (T + H^+ - OH^-) \quad (5.1.2)$$

$$D = (H^+)^2 \cdot (T + H^+ - OH^-) \quad (5.1.3)$$

Aus den Parametern A_1, B_1, D_1 bzw. A_2, B_2, D_2 zweier nicht unbedingt symmetrischer Punkte der Titrationskurve können dann K_1 und K_2 bestimmt werden.

$$K_1 = \frac{B_1 \cdot D_2 - B_2 \cdot D_1}{A_1 \cdot B_2 - A_2 \cdot B_1} \quad (6)$$

$$K_2 = \frac{A_1 \cdot D_2 - A_2 \cdot D_1}{B_1 \cdot D_2 - B_2 \cdot D_1}$$

25.2.67
 OBIDOXIM;
 0;1
 .0001;10.0;.1;20
 4.24;6.52;6.88;7.11;7.27;7.40;7.52;7.62;7.73;7.82;
 7.92;8.01;8.10;8.20;8.30;8.41;8.52;8.67;8.84;9.10;9.41
 7.4

Tab. 2: Protokoll eines Datenstreifens mit der Anordnung der Versuchsparameter.

Tab. 3: Ausgedruckte Endform der Ergebnisse.

RECHNERISCHE TRENNUNG BENACHBARTER DISSOZIATIONS-KONSTANTEN
 (NACH H.T.S. BRITTON, 1955)

DATUM : 25.2.67

SUBSTANZ : OBIDOXIM;
 MENGE : .0001 MOL
 VOLUMEN : 10.00 ML
 TEMPERATUR: 20.0 GRAD CELSIUS

TITRANT[ML] .1 N-KOH	PH	PKA
.00	4.24	-
.10	6.52	7.50
.20	6.88	7.53
.30	7.11	7.55
.40	7.27	7.56
.50	7.40	7.55
.60	7.52	7.56
.70	7.62	7.54
.80	7.73	7.57
.90	7.82	7.54
1.00	7.92	-
1.10	8.01	8.29
1.20	8.10	8.26
1.30	8.20	8.28
1.40	8.30	8.26
1.50	8.41	8.26
1.60	8.52	8.23
1.70	8.67	8.23
1.80	8.84	8.19
1.90	9.10	8.13
2.00	9.41	-

ERGEBNISSE: PKA1 = 7.54 +- .01
 PKA2 = 8.24 +- .02

BEI EINEM PH-WERT DER LOESUNG VON 7.40 IST

GRUPPE1 ZU 41.50 O/O UND
 GRUPPE2 ZU 12.71 O/O DISSOZIIERT

Hierbei gelten die Indices 1 für die erste und 2 für die zweite Hälfte der Titrationskurve*).

Aus den dargelegten Formeln ist zu erkennen, daß die Berechnung von K_1 und K_2 ziemlich mühsam ist, denn zur exakten Bestimmung dieser Werte müssen die Gleichungen 5 ff nicht nur für ein Punktpaar sondern in der Regel für sämtliche Titrationsstufen mit Ausnahme des Mittel- und Endpunktes gelöst werden. Zur schnelleren Bewältigung des Rechenaufwandes entwickelten wir daher ein Rechenprogramm (Tab. 1).

Der Rechenprozeß wird durch die 12parametrische ALGOL-Prozedur PKA beschrieben. Jeweils symmetrisch zum Mittelpunkt der Titrationskurve liegende Punkte werden paarweise zusammengefaßt, wobei der erste Prozedurparameter SKIP bestimmt, wieviele der äußeren Punktpaare für die Rechnung unberücksichtigt bleiben sollen. Auf den entsprechenden Plätzen des pK-Feldes werden (real-) Nullen abgeliefert. Die weiteren Eingangsparameter für die Prozedur sind:

MOL : Molarität
VOL : Volumen der Lösung
TITR : Volumen eines Titrationsstufes
N : Anzahl der Titrationsstufen
PH : Feld der $N + 1$. . . pH-Werte
PKW : negativer Exponent des Ionenproduktes des Wassers

Als Ergebnisse werden abgeliefert:

PK : Feld der pK-Werte
PKA1 bzw. PKA2: arithmetisches Mittel der 1. bzw. 2. Gruppe
MA1 bzw. MA2: mittlere Abweichung der Werte der 1. bzw. 2. Gruppe.

Diese Prozedur enthält keine Ein- und Ausgabevorgänge und kann deshalb an jeder elektrischen Rechenanlage, die über einen gemäß den Konventionen der ALCOR-Gruppe konstruierten ALGOL-Compiler verfügt, verarbeitet werden. Die Ein- und Ausgabeprozeduren des vorliegenden Programms sind auf die Rechenanlage EL X8 der Firma N. V. ELECTROLOGICA zugeschnitten.

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Prozedur werden in diesem Programm dazu verwendet, das Dis-

*) Werden in Gleichung (5.2) die Hydrolyse (OH⁻) vernachlässigt und S gleich T gesetzt (Titration eines sauren Salzes MeHR), dann ist
$$K_2 = \frac{(H^+)^2 \cdot (S + K_1 + H^+)}{K_1 \cdot (S - H^+)} \quad (\text{Noyes 1895});$$

Hierbei muß K_1 bereits bekannt sein.

soziationsausmaß der beiden Gruppen bei einem vorgegebenen pH-Wert PHD der Lösung nach folgender Formel zu berechnen:

$$\text{DISS} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{PKA} - \text{PKD})} \% \text{ für Säuren bzw.}$$

$$\text{DISS} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{PKD} - \text{PKA})} \% \text{ für Basen.}$$

Tab. 2 zeigt die Anordnung der Versuchsparameter als Protokoll eines Datenstreifens. Diese müssen auf dem Datenstreifen in folgender Form mitgegeben werden:

< Datum >		MOL; VOL; TITR; N
< Substanzen >		PH (o) . . . PH (N)
SR; SKIP		PHD

Hierbei bedeutet SR = 0 Säure, jeder andere Wert von SR teilt dem Programm mit, daß es sich um eine Base handelt.

Im letzten Programmschritt werden die errechneten Daten in der Form ausgedruckt, wie sie in Tab. 3 für das Beispiel des Obidoxim wiedergegeben sind.

Zusammenfassung

Für die rechnerische Trennung nahe benachbarter Ionisationskonstanten bivalenter Elektrolyte hat Britton ein Verfahren beschrieben. Dieses erfordert zwar geringen experimentellen, jedoch großen rechnerischen Aufwand. Das angegebene ALGOL-Programm erleichtert die Anwendbarkeit dieses Verfahrens.

Summary

ALGOL program of Britton's method for the separation of adjacent Ionization Constants

Closely adjacent ionization constants of bivalent electrolytes may be separated by means of a method, which is due to Britton. This procedure involves little experimental work, but extensive calculations. The ALGOL-program presented in this paper greatly facilitates the use of this method.

Literatur

Britton, H. T. S., Hydrogen Ions, Vol. I, Chapman a. Hall Ltd., London 1955 (z. Z. vergriffen)
Noyes, A., Z. physikal. Chemie 11, 495 (1895)

Für die Verf.: Dr. O. Wassermann, Institut für Pharmakologie, Universität Kiel, 25 Kiel, Hospitalstr. 4-6