

Versuchsprotokoll Versuch Flüssig D2

lg k – pH Profil

1. Stichworte

- Reaktionskinetik, Reaktionsordnung, Reaktionsmolekularität
- Stabilität von wässrigen Arzneistofflösungen in Abhängigkeit vom pH-Wert
- Hydrolyse von Acetylsalicylsäure

2. Einleitung

Die Hydrolyse wässriger Acetylsalicylsäurelösungen soll bei konstanter Temperatur auf ihre pH-Abhängigkeit geprüft werden. Die Kontrolle des Hydrolysefortschritts erfolgt durch regelmäßige UV-photometrische Bestimmung der freigesetzten Salicylsäure.

3. Versuchsdurchführung

Gemäß den Vorgaben des Praktikumsskriptes¹ werden zwölf Pufferlösungen unterschiedlichen pH-Wertes hergestellt und potentiometrisch geprüft. Die Pufferlösungen werden anschließend im Wasserbad auf 40°C erwärmt und eine genau gewogene Menge Acetylsalicylsäure (ca. 200 mg) hinzugegeben. Man entnimmt nun in regelmäßigen Abständen Proben (5,0 ml) und bringt sie durch Zugabe von 1N HCl und Wasser auf pH 1 und ein Volumen von 10,0 ml. Die so gewonnenen Lösungen werden nun bei 303 nm gegen 0,1N HCl vermessen und der Salicylsäuregehalt aus einer Kalibriergeraden ermittelt. Durch Subtraktion des Salicylsäuregehaltes von der Ausgangskonzentration an Acetylsalicylsäure erhält man deren Restgehalt, dessen natürlichen Logarithmus man gegen die Zeit aufträgt. Da es sich bei der beobachteten Reaktion um eine Reaktion 1. Ordnung handelt kann man aus der Steigung der erhaltenen Graphen die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten ablesen. Durch Auftragen des dekadischen Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten gegen den pH-Wert erhält man das charakteristische lg k – pH Profil von Acetylsalicylsäure.

3.1 Benutzte Geräte

UV-Vis Spektrometer *UV Mini 1240, Shimadzu*

4. Messdaten

4.1 Einwaagen, Konzentrationen

Kalibriergerade	A	32 mg Salicylsäure		
	B	20 mg Salicylsäure		
	Verdünnung	Konzentration [nmol/ml]	Verdünnung	Konzentration [nmol/ml]
	1/8 A	579	1/8 B	362
	1/16 A	290	1/16 B	181
	1/32 A	145	1/32 B	90,5
	1/64 A	72,4	1/64 B	45,3
	1/128 A	36,2	1/128 B	22,6
	1/256 A	18,1	1/256 B	11,3

Acetylsalicylsäure		Einwaage [mg]	Stoffmenge [mmol]	Konzentration [μ mol/ml]
	pH 1	200	1,11	2,22
	pH 2	200	1,11	2,22
	pH 2,5	202	1,12	2,24
	pH 3	200	1,11	2,22
	pH 4	200	1,11	2,22
	pH 5	200	1,11	2,22
	pH 5,5	205	1,14	2,28
	pH 6	205	1,14	2,28
	pH 7	199	1,10	2,20
	pH 8	204	1,13	2,26
	pH 9	210	1,17	2,34
	pH 10	199	1,10	2,20

4.2 Messdaten

Kalibriergerade			
Konzentration [nmol/ml]	UV-Absorption	Konzentration [nmol/ml]	UV-Absorption
579	1,845	72,4	0,233
362	1,186	45,3	0,141
290	0,931	36,2	0,111
181	0,589	22,6	0,067
145	0,459	18,1	0,054
90,5	0,288	11,3	0,033

pH 1				pH 2			
Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]	Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]
10	0,034	11,2	2,21	10	0,008	3,14	2,22
15	0,010	3,80	2,22	15	-0,004	-0,585	2,22
20	0,035	11,5	2,21	20	0,004	1,90	2,22
30	0,058	18,7	2,20	30	0,020	6,88	2,21
45	0,103	32,7	2,19	45	0,033	10,9	2,21
60	0,150	47,3	2,17	60	0,048	15,6	2,20
90	0,257	80,5	2,14	90	0,115	36,4	2,18
120	0,358	112	2,11	120	0,143	45,1	2,17
150	0,441	137	2,08	150	0,155	48,8	2,17

pH 2,5				pH 3			
Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]	Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]
10	-0,005	-0,896	2,24	10	0,000	0,658	2,22
15	-0,004	-0,585	2,24	15	0,014	5,01	2,21
20	0,007	2,83	2,24	20	0,058	18,7	2,20
30	0,017	5,94	2,23	30	0,046	15,0	2,21
45	0,032	10,6	2,23	45	0,094	29,9	2,19
60	0,054	17,4	2,22	60	0,114	36,1	2,18
90	0,118	37,3	2,20	90	0,218	68,4	2,15
120	0,150	47,3	2,19	120	0,263	82,4	2,14
150	0,163	51,3	2,19	150	0,306	97,0	2,12

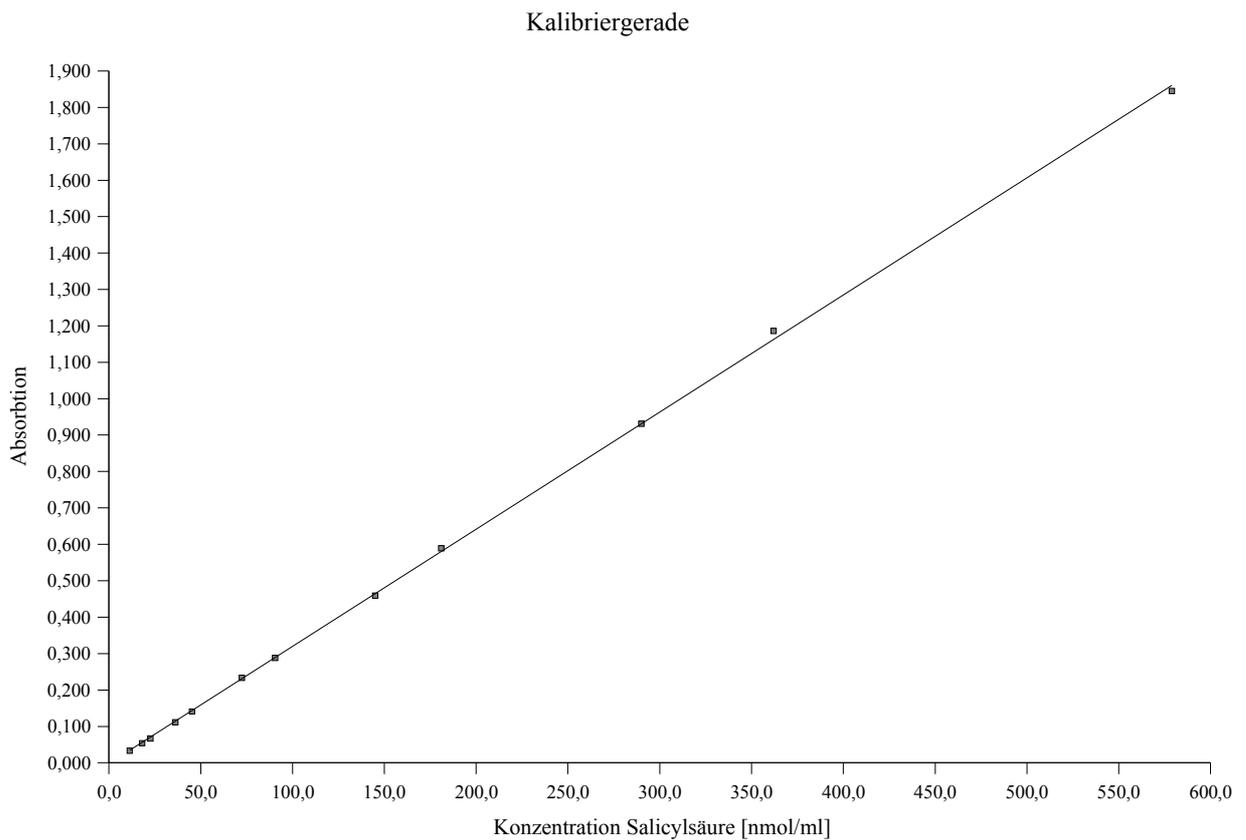
pH 4				pH 5			
Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]	Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]
10	0,024	8,12	2,21	10	0,007	2,83	2,22
15	0,036	11,8	2,21	15	0,029	9,67	2,21
20	0,066	21,2	2,20	20	0,055	17,7	2,20
30	0,098	31,1	2,19	30	0,084	26,7	2,19
45	0,160	50,4	2,17	45	0,129	40,7	2,18
60	0,231	72,5	2,15	60	0,189	59,4	2,16
90	0,372	116	2,10	90	0,310	97,0	2,12
120	0,480	149	2,07	120	0,409	127	2,09
150	0,555	173	2,05	150	0,468	146	2,07

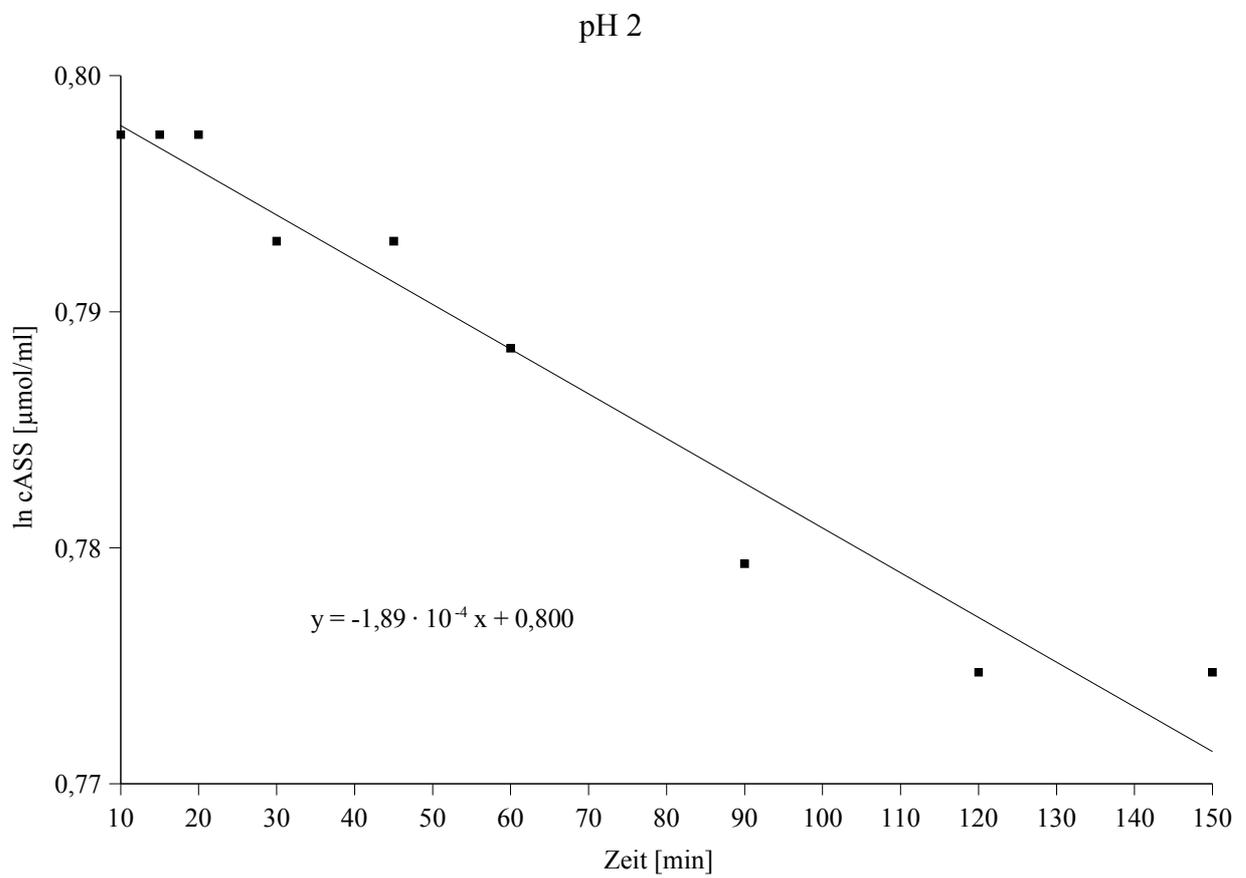
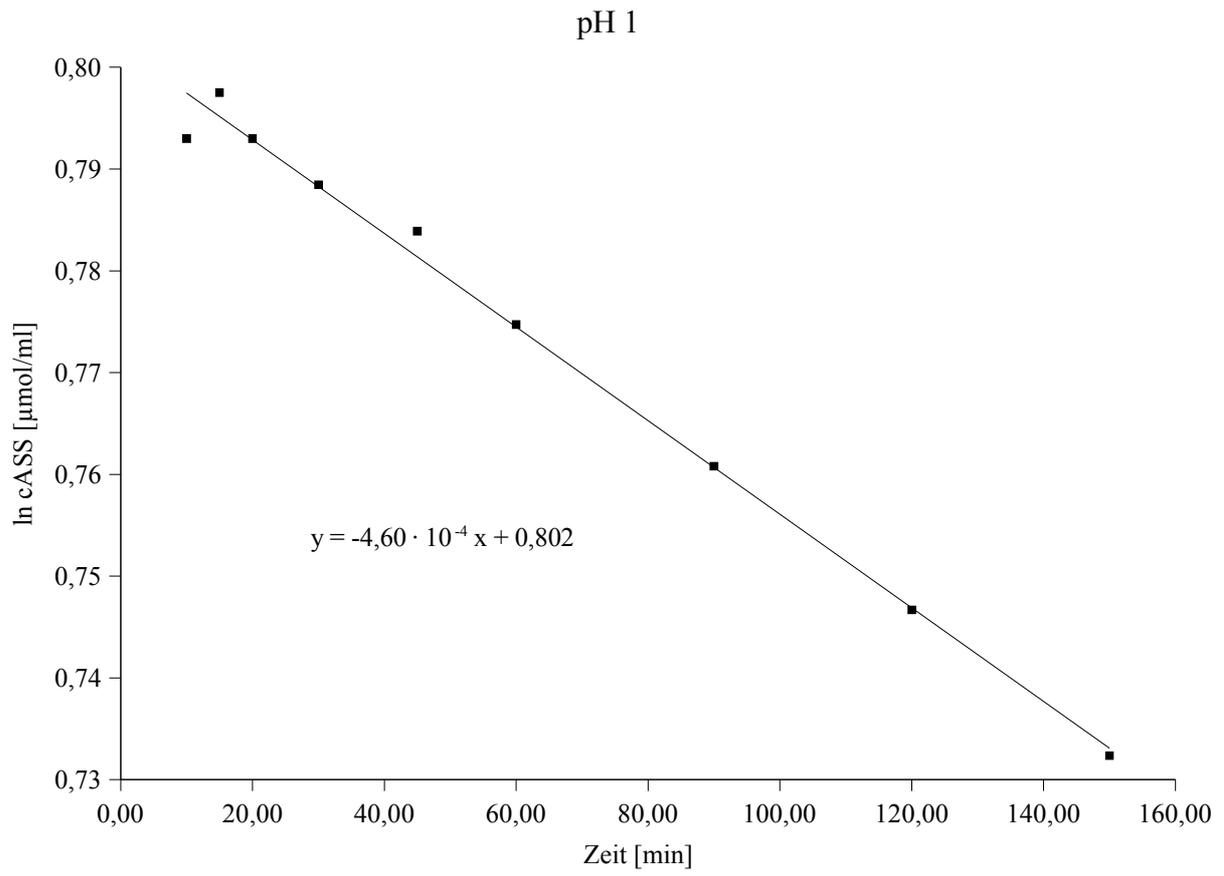
pH 5,5				pH 6			
Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]	Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]
5	0,039	12,8	2,27	8	0,034	11,2	2,27
20	0,043	14,0	2,27	21	0,051	16,5	2,26
30	0,066	21,2	2,26	31	0,076	24,3	2,26
45	0,094	30,5	2,25	46	0,105	33,3	2,25
59	0,130	41,0	2,24	62	0,143	45,1	2,23
89	0,201	63,1	2,22	91	0,214	67,2	2,21
119	0,269	84,3	2,20	121	0,282	88,3	2,20
147	0,332	104	2,18	150	0,355	111	2,17

pH 7				pH 8			
Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]	Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]
11	0,031	10,3	2,19	14	0,040	13,1	2,25
24	0,054	17,4	2,18	26	0,064	20,6	2,24
33	0,081	25,8	2,17	35	0,094	29,9	2,23
48	0,114	36,1	2,16	50	0,111	35,2	2,22
64	0,161	50,7	2,15	66	0,154	58,5	2,20
93	0,239	74,9	2,13	98	0,229	71,8	2,19
122	0,288	90,2	2,11	124	0,336	105	2,16
152	0,381	119	2,08	154	0,369	115	2,15

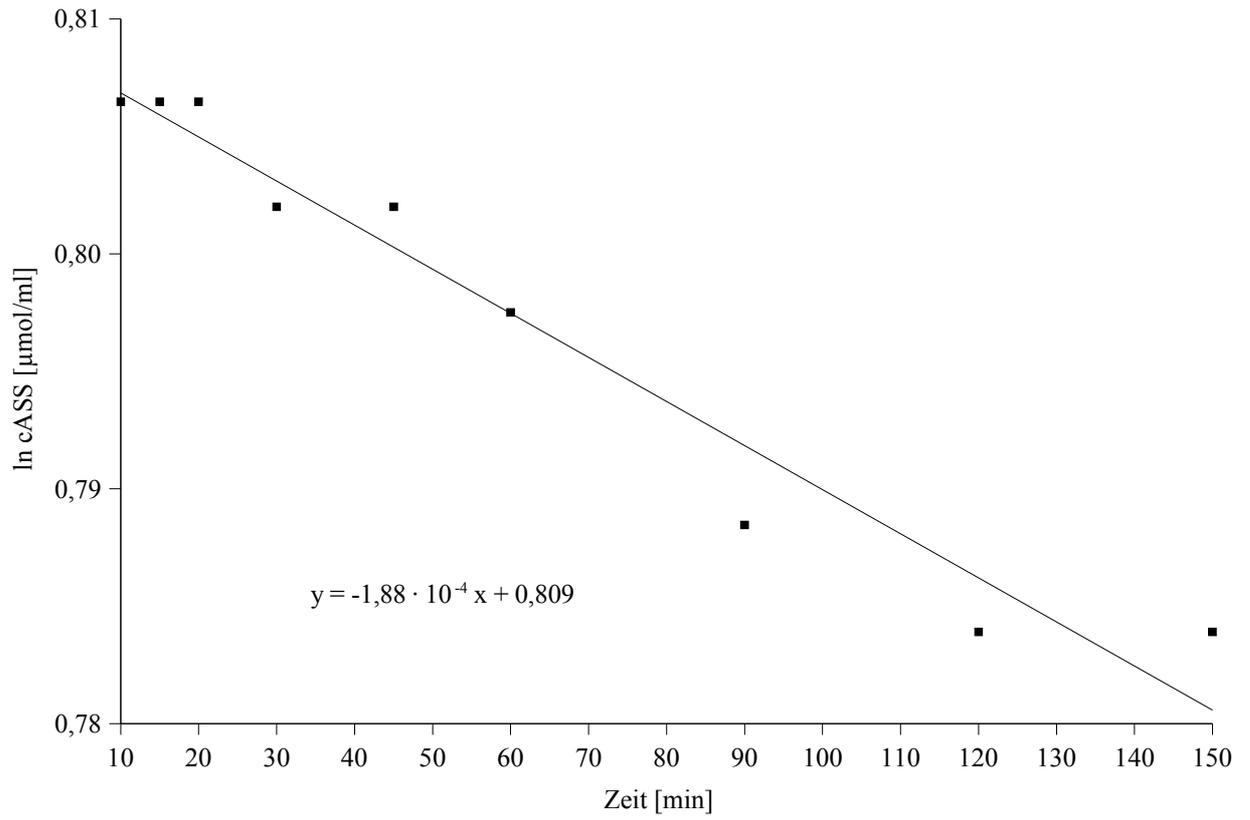
pH 9				pH 10			
Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]	Zeit [min]	UV-Absorption	Konzentration Salicylsäure [nmol/ml]	Restkonzentration Acetylsalicylsäure [μ mol/ml]
17	0,037	12,2	2,33	19	0,086	27,4	2,17
28	0,076	24,3	2,32	30	0,197	61,9	2,14
37	0,107	33,9	2,31	39	0,322	100	2,10
52	0,152	47,9	2,30	53	0,453	141	2,06
67	0,208	65,3	2,27	69	0,622	194	2,01
100	0,315	98,6	2,24	102	0,878	273	1,93
126	0,414	129	2,21	128	1,152	359	1,84
156	0,506	158	2,18	158	1,374	428	1,77

5. Auswertung der Messdaten

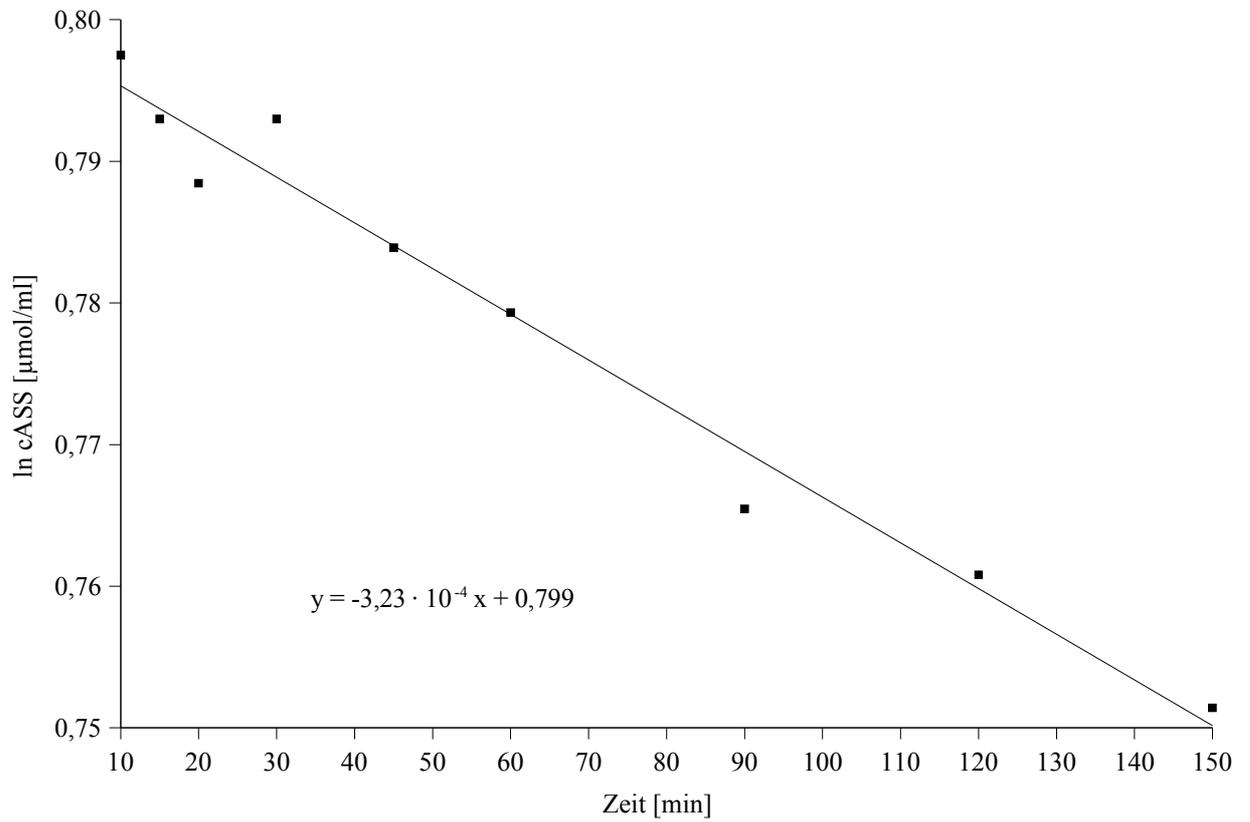




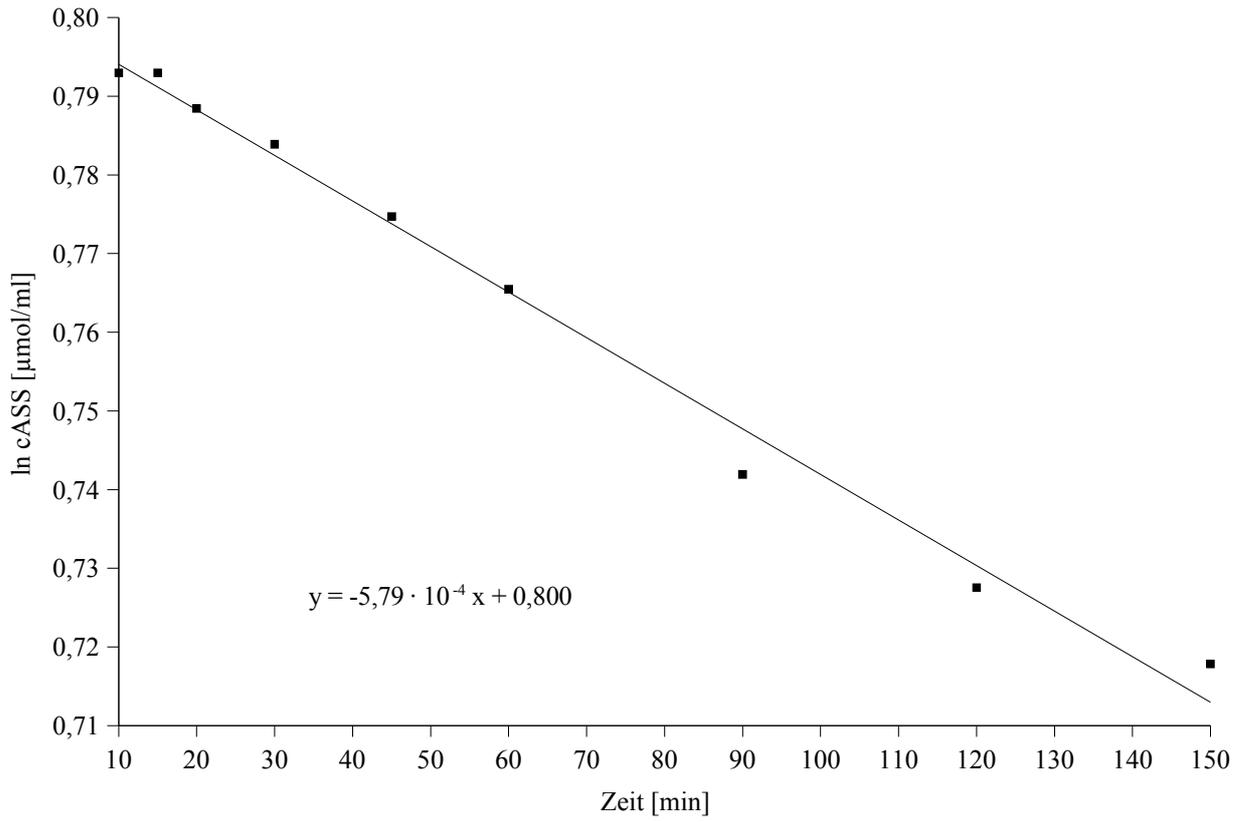
pH 2,5



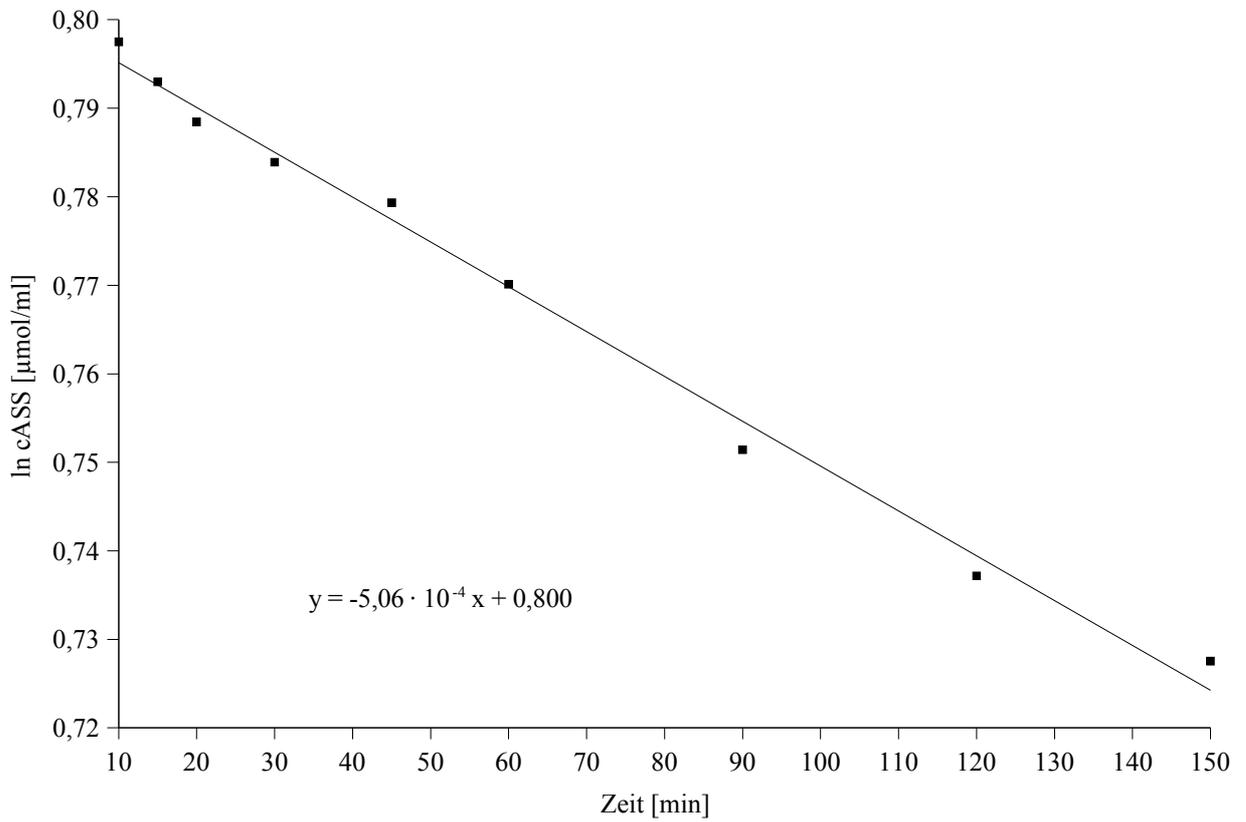
pH 3



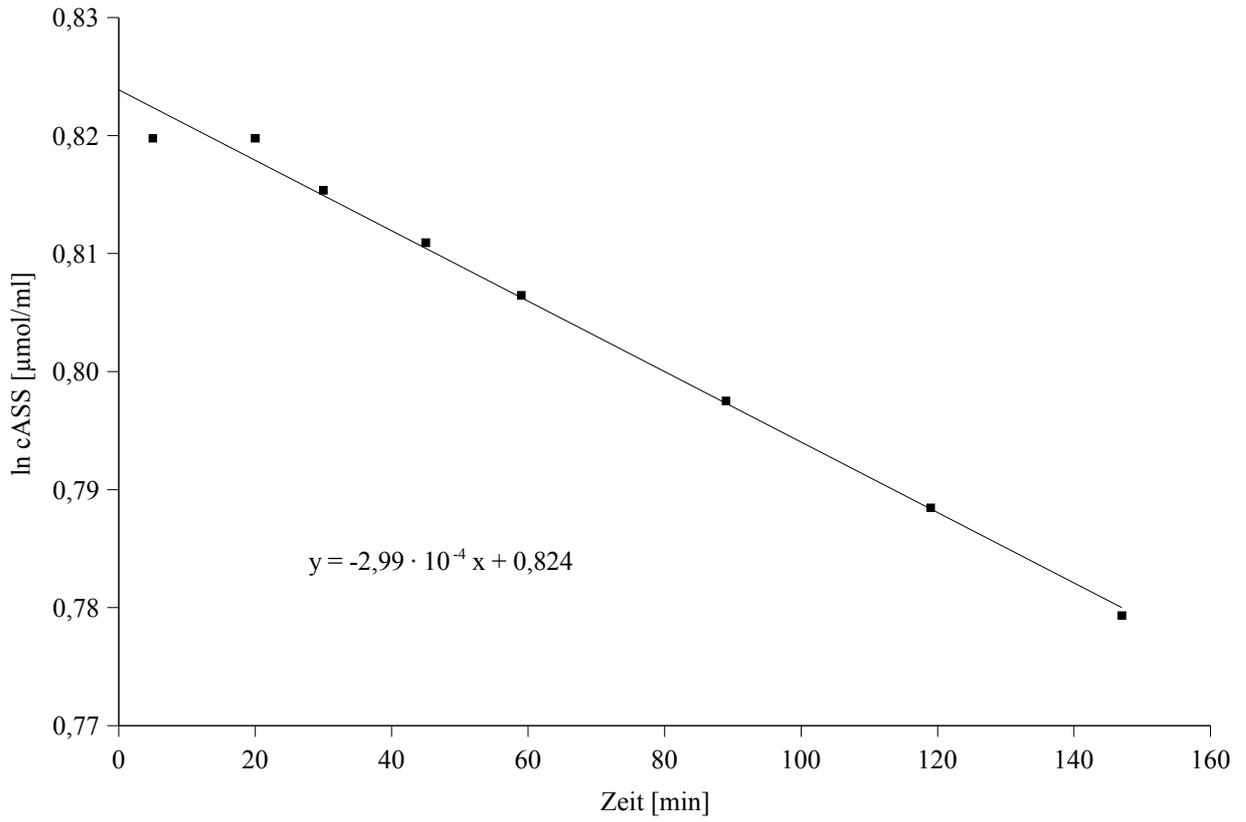
pH 4



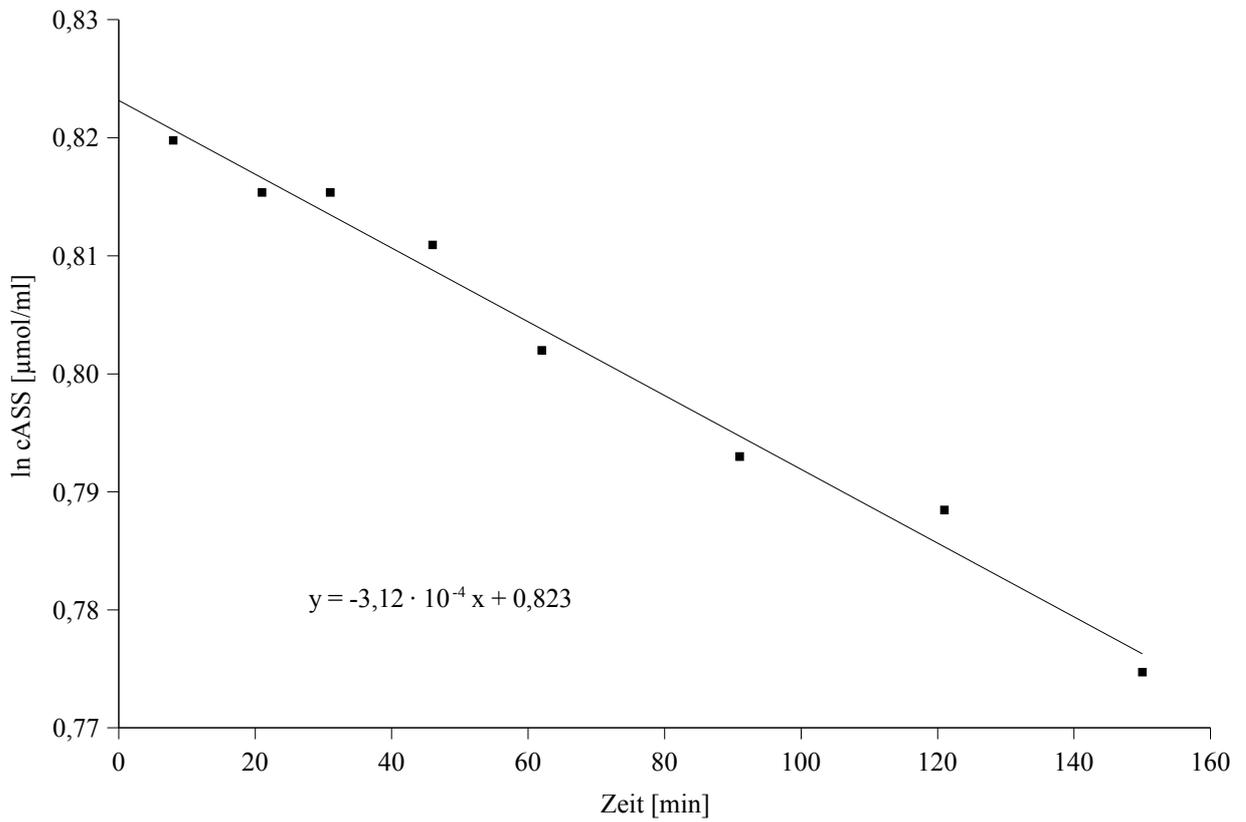
pH 5

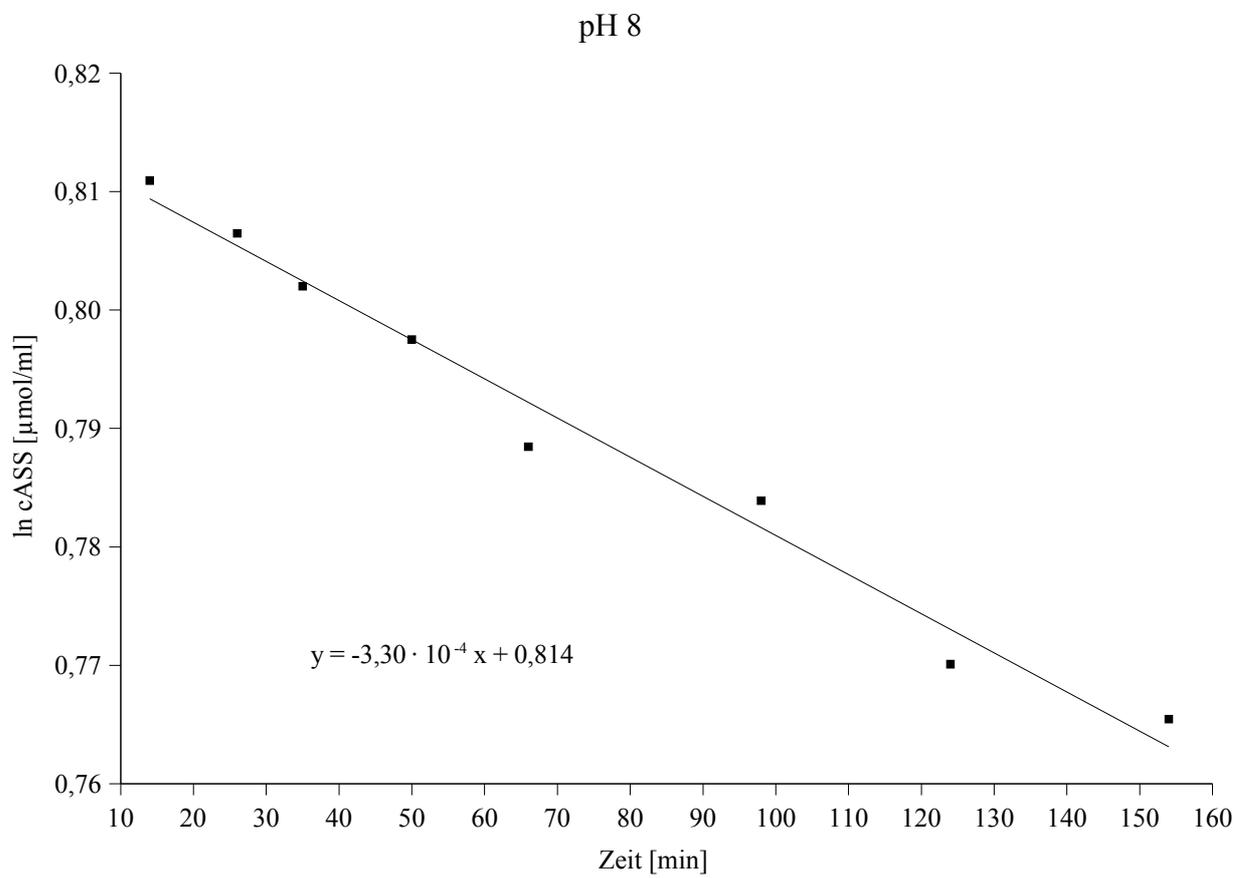
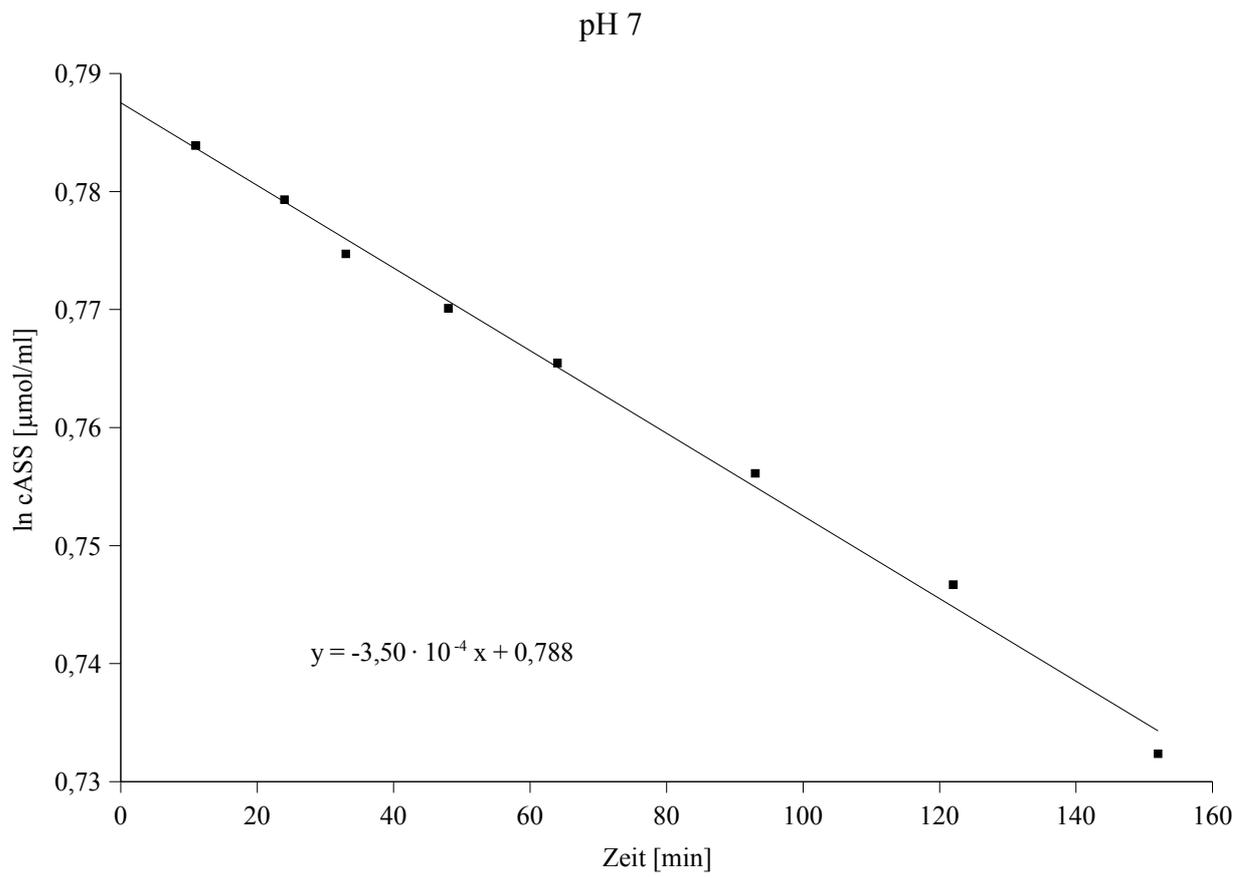


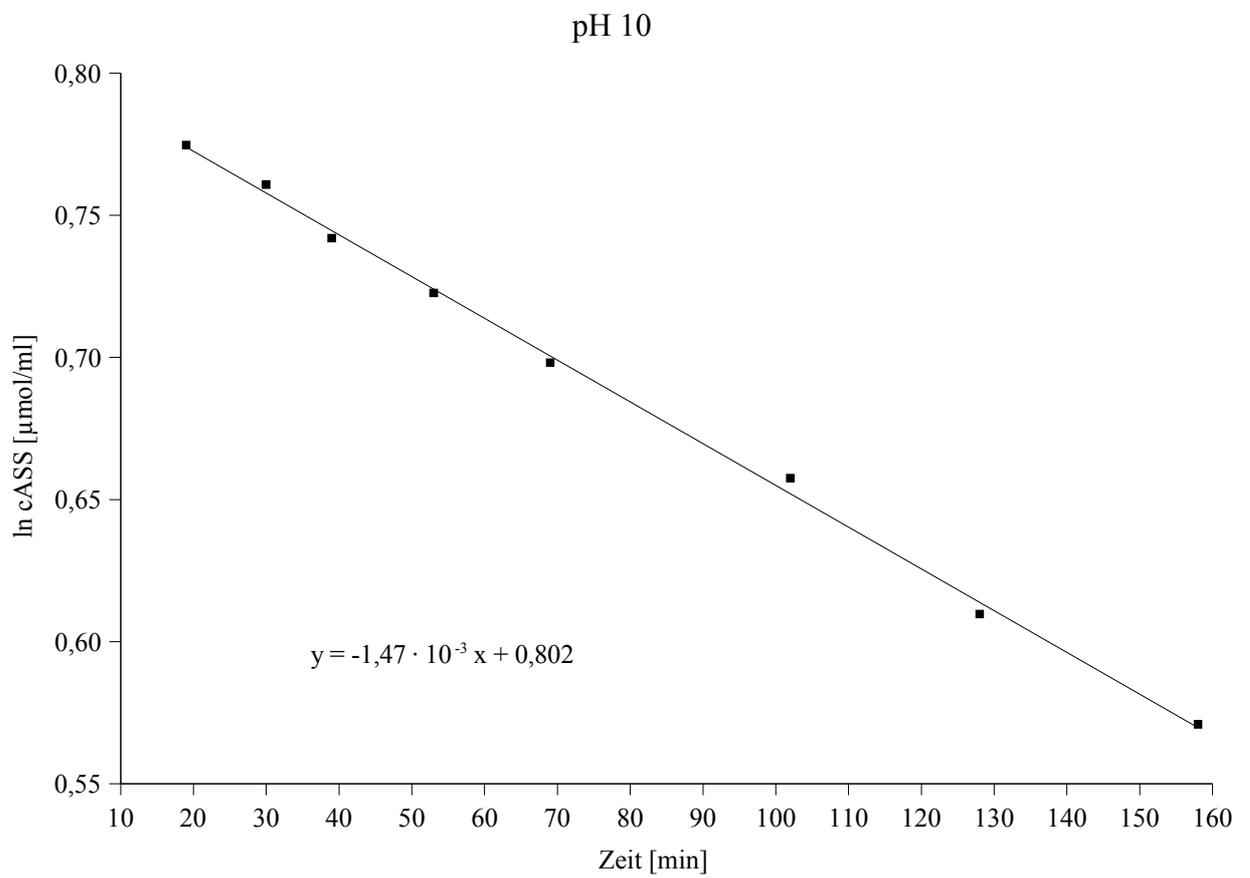
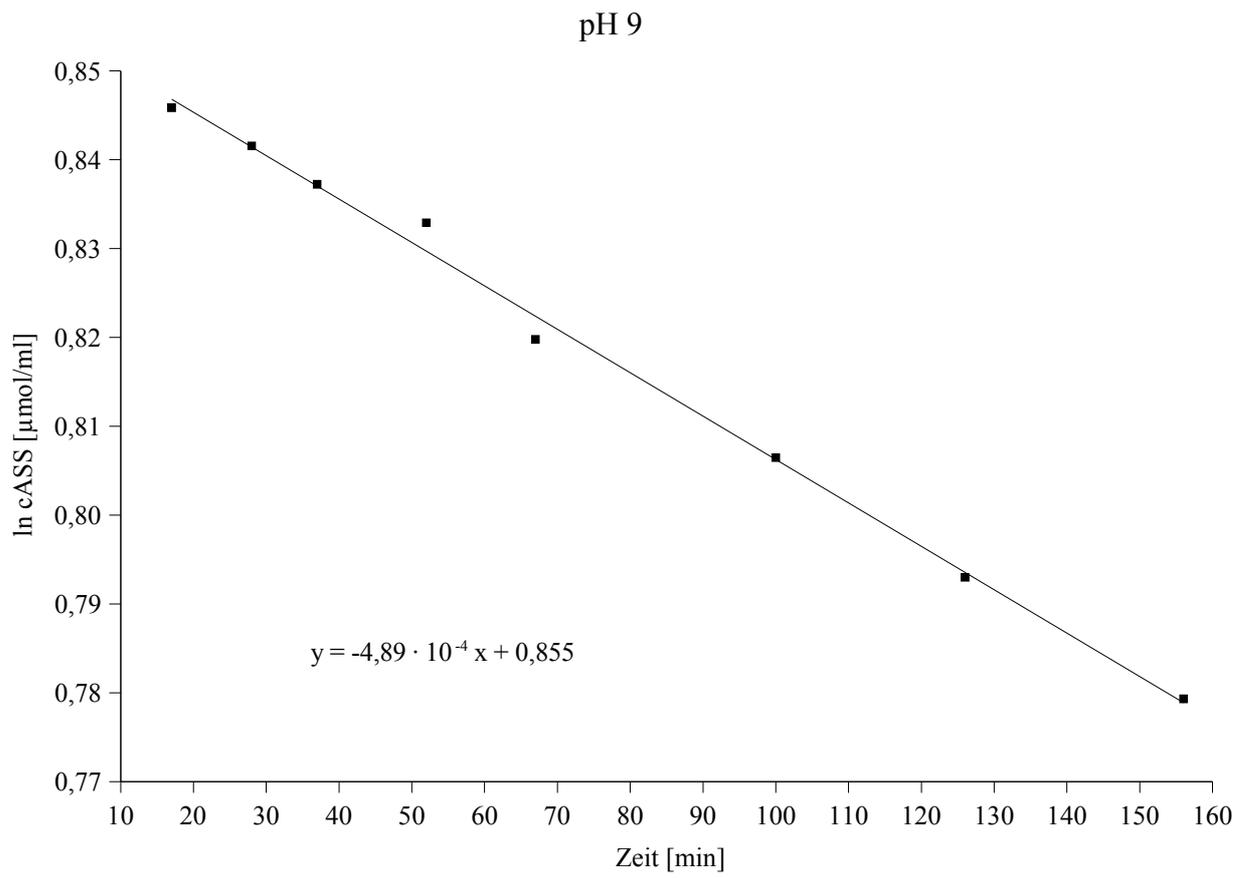
pH 5,5



pH 6

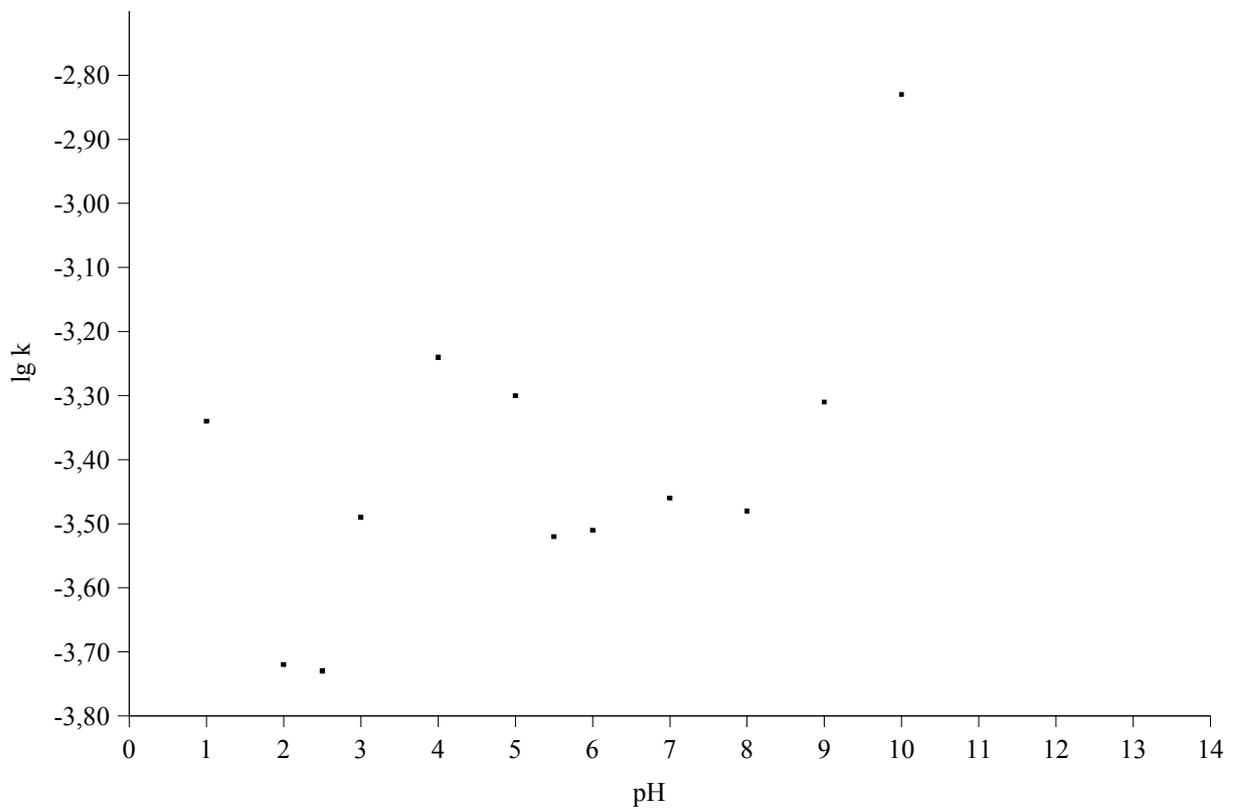






pH-Wert	k (Betrag der Steigung der Regressionsgeraden)	lg k
1	$4,60 \cdot 10^{-4}$	-3,34
2	$1,89 \cdot 10^{-4}$	-3,72
2,5	$1,88 \cdot 10^{-4}$	-3,73
3	$3,23 \cdot 10^{-4}$	-3,49
4	$5,79 \cdot 10^{-4}$	-3,24
5	$5,06 \cdot 10^{-4}$	-3,30
5,5	$2,99 \cdot 10^{-4}$	-3,52
6	$3,12 \cdot 10^{-4}$	-3,51
7	$3,50 \cdot 10^{-4}$	-3,46
8	$3,30 \cdot 10^{-4}$	-3,48
9	$4,89 \cdot 10^{-4}$	-3,31
10	$1,47 \cdot 10^{-3}$	-2,83

lg k - pH Profil Acetylsalicylsäure



6. Diskussion der Versuchsergebnisse

Betrachtet man das $\lg k$ - pH Profil, so sieht man eine Diskrepanz zwischen den erhaltenen Werten und der Darstellung in der Literatur². In erster Linie fällt auf, dass die berechneten Werte kleiner sind als die in der Literatur², was möglicherweise mit einer deutlich niedrigeren Reaktionstemperatur während der Hydrolyse erklärt werden kann. Die Werte für pH 5,5 - 10 wurden von einer Arbeitsgruppe gemessen, wobei die pH 7 Prüflösung bei einer geringfügig höheren Temperatur (39°C statt 36°C) beobachtet wurde. In der Graphik sieht man jedoch, dass dieser Temperaturunterschied keine große Auswirkung auf das Messergebnis hat. Die kleineren pH Werte wurden von einer weiteren Gruppe vermessen, wobei sich deutliche Unregelmäßigkeiten zeigen. Mögliche Erklärungen hierfür sind ein falsch eingestellter pH-Wert, ein falsches Verdünnen oder ein falsches Bedienen des UV-Vis-Spektrometers, wobei insbesondere die exakte Messzeit anstelle der Zeit der Probenentnahme notiert werden sollte. Sinnvoll wäre eine alternierende Verteilung der pH-Werte auf zwei Gruppen, da sich auf die Weise eventuelle Messfehler besser erkennen lassen.

Grundsätzlich lässt sich aber der gewünschte Kurvenverlauf erkennen, den wir in der Graphik unter Nichtberücksichtigung einiger Messwerte eingezeichnet haben.

Für den Bereich $\text{pH} < 2$ findet man eine mit steigendem pH-Wert abnehmende saure Hydrolyse der Acetylsalicylsäure, die bei $\text{pH} 2 - 2,5$ in einen Bereich maximaler Stabilität übergeht. Hier ist eine minimale Hydrolyse der Acetylsalicylsäure zu beobachten, da die Säurekonzentration nicht ausreicht um die Carbonylgruppe zu protonieren und so die Hydrolyse zu katalysieren. Die Carboxylgruppe liegt hingegen weitgehend protoniert vor, sodass eine autokatalytische intramolekulare Hydrolyse ebenfalls nicht möglich ist. Die verbleibende Aktivität ist hier durch das als Lösungsmittel vorliegende Wasser und seine Nucleophilie zu erklären. Zwischen $\text{pH} 5$ und 8 erkennt man ein Plateau im $\lg k$ - pH Profil, das sich auf die autokatalytische Hydrolyse der Acetylsalicylsäure zurückführen lässt. In diesem Bereich ist die Konzentration der Hydroxylionen noch nicht ausreichend um einen nucleophilen Angriff auf die durch die Carboxylatfunktion abgeschirmte Carbonylgruppe zu erlauben. Erst bei pH-Werten über 9 ist eine zunehmende Beteiligung der Hydroxylionen an der Hydrolyse zu erkennen.

7. Quellen

- 1 Arbeitsvorschriften für das Praktikum Arzneiformenlehre II, Pharmazeutische Technologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 14. Nachdruck der 4. Auflage Sep. 1996
- 2 Bauer, Frömmling, Führer: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Auflage, 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Seite 33 – 36