

SUMMARY.

A simple and accurate volumetric method for the determination of fluorine is described. The titration is carried out in 50 % methanol solution, using standard cerous chloride solution as titrant and mur-exide as indicator. Stoichiometric results are obtained with solutions containing 1 to 10 mg F. The method is suitable for titrating the distillates collected in the *Willard-Winter* steam distillation of fluosilicic acid.

Laboratoire de Chimie minérale et analytique
de l'Université, Lausanne.

72. Die Ionisationskonstante von Nicotinsäureamid in wässriger Lösung

von A. V. Willi.

(25. I. 54.)

Nicotinsäureamid sollte als substituiertes Pyridin noch deutlich basische Eigenschaften haben. Es wäre also anzunehmen, dass wässrige Lösungen von reinem Nicotinsäureamid pH-Werte beträchtlich oberhalb 7 aufwiesen. Dagegen wird von Nicotinsäureamid-Präparaten für medizinische Zwecke verlangt, dass sie in wässriger Lösung neutral oder schwach sauer reagieren, so fordert z. B. die „British Pharmacopoeia“¹⁾ pH-Werte zwischen 5,5 und 7,5 in 10-proz. Lösung. Eine genaue Bestimmung der Basizität von Nicotinsäureamid erschien also wünschenswert.

Die Wasserstoffionenkonzentration der Lösung einer schwachen Base, die weder saure noch basische Verunreinigungen enthält, ist näherungsweise gegeben durch Gleichung (1):

$$[\text{H}^+] = \sqrt{K \cdot P_w / [\text{B}]}, \quad (1)$$

wo $[\text{B}]$ die Konzentration der Base, P_w das Ionenprodukt des Wassers und K die Ionisationskonstante der Base bedeuten:

$$[\text{B}] \cdot [\text{H}^+] / [\text{BH}^+] = K. \quad (2)$$

Zur Bestimmung der Ionisationskonstante von Nicotinsäureamid wurden die Absorptionsspektren dieser Verbindung in wässrigen Lösungen von verschiedenen pH und Ionenstärken bei $20,0^\circ \pm 1,0^\circ$ gemessen. Zur Einstellung der H^+ -Konzentration diente stark verdünnte Salzsäure oder Natronlauge. Die Ionenstärke wurde durch KCl -Zugabe variiert.

¹⁾ British Pharmacopoeia 1953, 359.

Das verwendete Nicotinsäureamid („Cilag“) war dreimal aus Aceton umkristallisiert worden. Smp. 129,5–130,5°.

$C_6H_5ON_2$ Ber. C 59,0 H 4,92 N 22,95%
Gef. „, 59,03 „, 4,92 „, 23,01%

Die Lösungen wurden bereitet unter Verwendung von (zur Entfernung von CO_2) im Vakuum redest. Wasser. Die UV.-Spektren wurden mit einem *Unicam*-Spektrophotometer aufgenommen. Alle Lösungen standen vor der Messung mindestens 40 Min. in einem Wasserbadthermostaten von $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$. Die Raumtemperatur sowie die Temperatur der mit den Lösungsküvetten in Kontakt stehenden Metallteile des Spektrophotometers war auf $20,0 \pm 1,0^\circ$ gehalten.

Kurve B in Fig. 1 ist das Absorptionsspektrum von Nicotinsäureamid-Base (in $2 \cdot 10^{-4}$ -m. Natronlauge) und Kurve BH^+ dasjenige von Nicotinsäureamid-hydrochlorid (übereinstimmend in 10^{-1} -n. und in $5 \cdot 10^{-2}$ -n. Salzsäure). Die Kurven 1, 2, 3 und 11 entsprechen den mit

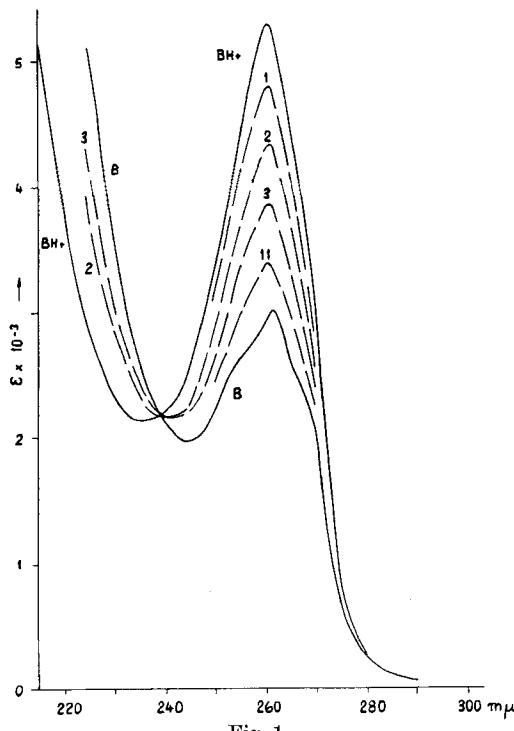


Fig. 1.

UV.-Absorption von Nicotinsäureamid in alkalischer Lösung (B) und in sauren Lösungen (1, 2, 3, 11 und BH^+) verschiedener pH-Werte. (B: $\lambda_{\max} = 261,5 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 3020$; BH^+ : $\lambda_{\max} = 261 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 5290$.)

gleichen Ziffern bezeichneten Messungen in Tabelle 1. Sie sind Spektren von Mischungen von B und BH^+ , aus denen sich die Quotienten $[B]/[BH^+]$ ermitteln lassen, deren Multiplikation mit $[H^+]$ die Konstante K ergibt.

Tabelle 1.

Ionisationskonstante von Nicotinsäureamid bei 20° in Abhängigkeit von der Ionenstärke (Konzentrationen in Mol/l).

Nr.	c_B	c_{HCl}	c_{KCl}	μ	g	$K \times 10^4$	Mittelwerte $K \times 10^4$
1	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$1,942 \cdot 10^{-3}$	0	$< 10^{-2}$	0,201	4,57	
2	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$7,76 \cdot 10^{-4}$	0	$< 10^{-2}$	0,407	4,68	
3	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$3,88 \cdot 10^{-4}$	0	$< 10^{-2}$	0,598	4,82	
4	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$7,76 \cdot 10^{-4}$	0,020	0,020	0,407	4,68	
5	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$3,88 \cdot 10^{-4}$	0,020	0,020	0,593	4,71	
6	$1,59 \cdot 10^{-4}$	$7,76 \cdot 10^{-4}$	0,049	0,050	0,402	4,58	
7	$1,56 \cdot 10^{-4}$	$3,88 \cdot 10^{-3}$	0,096	0,100	0,104	4,33	
8	$1,56 \cdot 10^{-4}$	$1,942 \cdot 10^{-3}$	0,098	0,100	0,204	4,66	
9	$1,56 \cdot 10^{-4}$	$7,76 \cdot 10^{-4}$	0,099	0,100	0,398	4,51	
10	$1,56 \cdot 10^{-4}$	$3,88 \cdot 10^{-4}$	0,100	0,100	0,583	4,49	
11	$1,623 \cdot 10^{-4}$	4,17 · 10 ⁻³ -n. NaAc 1,67 · 10 ⁻² -n. HAc 0,096-n. KCl $[H^+] = 1,095 \cdot 10^{-4}$		0,100	0,803	4,46	

Das UV.-Spektrum einer Lösung in 0,1-n. Natronlauge stimmte mit der in neutraler bzw. schwach alkalischer Lösung erhältlichen Kurve B überein. Es wird also auch bei hohen pH-Werten kein weiteres Proton (etwa von der $-CONH_2$ -Gruppe) mehr abgespalten.

Der B-Anteil einer Mischungslösung, $[B]/([B]+[BH^+])$, sei hier mit g bezeichnet¹⁾. Er wird mit Hilfe von Gleichung (3) aus dem Extinktionskoeffizienten der Mischung, $\bar{\varepsilon}$, und den Extinktionskoeffizienten von B und BH^+ berechnet:

$$g = (\varepsilon_{BH^+} - \bar{\varepsilon}) / (\varepsilon_{BH^+} + \varepsilon_B). \quad (3)$$

Aus g und c_B , der Nicotinsäureamid-Totalkonzentration, erhält man leicht [B] und $[BH^+]$. Bei der Ermittlung von $[H^+]$ aus c_{HCl} ist der Säureverbrauch durch Bildung von BH^+ in Rechnung zu setzen.

Die H^+ -Konzentration im Acetatpuffer der Messung 11 wurde aus der von *Harned & Murphy*²⁾ gemessenen Aciditätskonstanten der Essigsäure ($K_{HA} = 2,82 \cdot 10^{-5}$ bei $\mu = 0,100$) berechnet.

Tab. 1 enthält die bei verschiedenen Ionenstärken und H^+ -Konzentrationen bestimmten Ionisationskonstanten K (Gleichung 2), deren Mittelwerte bei konstanter Ionenstärke auf etwa 2 % genau sind. Die Änderung von K mit der Ionenstärke ist klein, aber noch deutlich erkennbar. Lineare Extrapolation von pK auf $\mu = 0$ ergibt den thermodynamischen Ionisationsexponenten von Nicotinsäureamid in wässriger Lösung bei 20°:

$$pK_0 = 3,328 \pm 0,010.$$

¹⁾ g kann auch als wahrer Neutralisationsgrad der Säure BH^+ betrachtet werden. Vgl. *G. Schwarzenbach*, Helv. 33, 951 (1950).

²⁾ *H. S. Harned & G. M. Murphy*, Am. Soc. 53, 15 (1931).

*Jellinek & Wayne*¹⁾ erhielten für den thermodynamischen Wert von pK_b ($= pP_w - pK_0$) = 10,65, was einem pK_0 -Wert von 3,35 entspricht. Jene Autoren hatten die Spektren von Nicotinsäureamid in verschiedenen Pufferlösungen aufgenommen, deren pH-Werte sie mit einer Glaselektrode gemessen hatten. Die daraus erhaltenen Konstanten waren mit Hilfe eines theoretisch berechneten Aktivitätskoeffizienten für BH^+ korrigiert worden. Leider wird in der betreffenden Arbeit nicht erwähnt, wie aus den potentiometrischen Messungen unmittelbar die Wasserstoffionen-Aktivitäten erhalten worden waren (Flüssigkeitspotentiale! Eichung!)²⁾. Doch liegt die Differenz zwischen den pK_0 -Werten von *Jellinek & Wayne* und von uns noch innerhalb der Fehlergrenzen der Messmethoden und der durch Anwendung des *Debye-Hückel'schen* Grenzgesetzes bedingten Unsicherheit Nicotinsäureamid besitzt also schwache, aber noch deutliche basische Eigenschaften. Aus der soeben bestimmten Ionisationskonstanten berechnet sich mittels Gleichung (1) das pH einer 0,1-m. wässerigen Lösung zu 8,15.

Nun beziehen sich alle pH-Angaben zur Kontrolle pharmazeutischer Präparate auf die praktische *Sörensen-Skala*, die auf potentiometrischen Messungen in bezug auf Standard-Puffer³⁾ beruht, ohne Aktivitätskoeffizienten und Flüssigkeitspotentiale zu berücksichtigen. Daher bestimmten wir auch die auf diese Skala bezogene Konstante K' für Nicotinsäureamid mit Hilfe von pH-Messungen in einer aus Glaselektrode und Kalomel-Halbelement bestehenden Zelle (siehe Tab. 2). Die Auswertung geschah mit Hilfe der Gleichungen für die Konstanz von c_{HCl} und von c_B in Kombination mit (2). Wir erhielten als Mittelwert:

$$pK' = 3,32 \text{ (20°).}$$

Tabelle 2.

pH-Messungen (*Sörensen-Skala*) an mit HCl teilweise neutralisierten 10^{-2} -m. Nicotinsäureamid-Lösungen und K' -Werte (a = scheinbarer Neutralisationsgrad⁴⁾).

a	1/4	1/2	3/4	
pH	3,82	3,385	3,055	
$K' \times 10^4$	4,94	4,85	4,50	Mittel: 4,76

Auf prinzipiell gleiche Weise wurde schliesslich die Ionisationskonstante K'' — bezogen auf die *Sörensen-Skala* — von Nicotinsäureamid in 10-proz. wässriger Lösung bestimmt, wobei der Mediumeffekt eine nicht zu vernachlässigende Abweichung vom Wert in verdünnter Lösung bedingt:

$$pK'' = 3,12 \text{ (20°).}$$

¹⁾ *H. H. G. Jellinek & Margaret G. Wayne*, J. phys. & coll. Chem. **55**, 173 (1951).

²⁾ Diese Fragen werden ausführlich behandelt von *H. S. Harned & B. B. Owen*, „The physical chemistry of electrolytic solutions“, II. Ed., Kapitel 10 (Reinhold Publ., New York 1950).

³⁾ Z. B.: *Küster-Thiel*, Logarithmische Rechentafeln, 46. Aufl., S. 149—157 (W. de Gruyter, Berlin 1940).

⁴⁾ Vgl. *G. Schwarzenbach*, Helv. **33**, 951 (1950).

Dieser Wert interessierte uns, da bei der Produktkontrolle das pH einer 10-proz. Lösung der Substanz gemessen wird. Man erhält daraus bei Anwendung von Gleichung (1) für den „idealen“ pH-Wert einer solchen Lösung:

$$\mathbf{pH = 8,50 (20^\circ).}$$

Bei dem gleichen pH liegt der Wendepunkt der Kurve der Titration einer mit HCl angesäuerten 10-proz. Nicotinsäureamid-Lösung mit 0,1-n. Natronlauge. Der steile Verlauf der Titrationskurve im Äquivalenzpunkt zeigt, dass schon geringfügige saure oder alkalische Verunreinigungen der Substanz das pH wesentlich ändern können.

Wir danken der *Cilag Aktiengesellschaft* für die Erlaubnis zur Veröffentlichung dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. *H. Martin* und Herrn Dr. *C. Richter* für ihr förderndes Interesse. Ferner sei Herrn *Walter Meier* für seine sorgfältige experimentelle Mitarbeit und Frau *E. Glaus* und Herrn *W. Pfirter* für die Ausführung der Mikroanalysen bestens gedankt.

SUMMARY.

UV spectra of nicotinamide in dilute aqueous solutions of hydrochloric acid ($4 \cdot 10^{-4}$ -m. – 0,1-m.) and in alkaline solution were measured at 20° . The ionisation constants of nicotinamide for different ionic strengths were calculated from the experimental data. The ionic strength was varied by addition of potassium chloride. Linear extrapolation of pK to zero ionic strength gave a value of $pK_0 = 3,328$ ($\pm 0,010$) for the thermodynamic ionisation exponent at 20° .

Apparent ionisation constants with reference to the *Sorenson* scale were determined by pH measurements of partially neutralised solutions of nicotinamide by means of a glass electrode. $pK' = 3,32$ was found for dilute solutions and $pK'' = 3,12$ for solutions of 10 % nicotinamide. The latter value was applied for the calculation of the pH of an aqueous solution containing 10 % nicotinamide completely free of acidic or alkaline impurities. The result, $pH = 8,50$, is in full accordance with the point of inflexion of the neutralisation curve of an acidified solution of 10 % nicotinamide.

Wissenschaftliche Abteilung der
Cilag Aktiengesellschaft, Schaffhausen.