

**Thermometrie, Säure-Base-Biamperometrie und
wechselspannungsbasierte Biamperometrie als neuartige
Indikationsverfahren in der Maßanalyse**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Grzegorz Sobieszuk
aus Szczecin (Polen)

Juni 2013

Die vorliegende Arbeit wurde von 2010 bis 2013 unter der Leitung von Prof. Dr. P. Surmann am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Surmann
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Parr

Disputation am : 15.07.2013

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bedanken bei:

Prof. P. Surmann für die Inspiration bei der Wahl des Forschungsgebietes, in dem diese Arbeit entstanden ist, für seine Betreuung, Präsenz, Diskussionsbereitschaft, Offenheit für meine Ideen, sowie zahlreiche wissenschaftliche und praktische Anregungen und nicht zuletzt für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre,

Dr. P. Witte für seine Unterstützung in den technischen Problemen, seine Hilfe während meiner Lehrtätigkeit, sowie für viele interessante fachliche Gespräche und ein angenehmes und flexibles Arbeitsklima,

allen technischen Mitarbeitern und Doktoranden aus dem Arbeitskreis und aus dem gesamten Institut für Pharmazie der Freien Universität für ihre große Hilfsbereitschaft und ein immer offenes Ohr für Probleme. Einen besonderen Dank möchte ich an Frau Nora Reitner für die praktische Unterstützung in vielen Laboruntersuchungen und an Herrn Lutz Pittelkau aus der Analysenausgabe und für die Hilfe in der Beschaffung von Chemikalien aussprechen,

meinen Eltern Urszula und Jerzy Sobieszuk für ihren steten Glauben an mich und meine Arbeit und für die Ermöglichung des Studiums in Berlin und die Unterstützung während des gesamten Auslandsaufenthaltes,

meiner zukünftigen Frau Anna Olbryś für ihre Hingebung, Unterstützung, ihre aufbauenden Worten in schwierigen Momenten der Promotion, sowie für viele schöne Lebenserfahrungen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines zur Titration.....	1
1.2	Zielstellung.....	1
1.3	Geschichtliche Entwicklung.....	3
1.4	Allgemeine Methoden.....	5
1.4.1	Titrationauswertung.....	5
1.4.1.1	Potentiometrische Titration.....	5
1.4.1.2	Knickpunktauswertung.....	5
1.4.2	Statistische Auswertung.....	7
1.4.3	Verwendete Geräte.....	10
2	Thermometrische Titration.....	11
2.1	Grundsätzliches.....	11
2.1.1	Historische Entwicklung.....	11
2.2	Theoretische Grundlagen.....	12
2.2.1	Energetische Betrachtung des Titrationssystems.....	13
2.2.1.1	Die Thermische Energie des Kalorimeters.....	14
2.2.1.2	Die Thermische Energie der Reaktion.....	14
2.2.1.3	Mischungswärme [18].....	15
2.2.2	Die Grundgleichung der Thermometrie.....	16
2.3	Anwendbarkeit.....	17
2.4	Die Apparatur.....	18
2.4.1	Geschichtliche Entwicklung.....	18
2.4.2	Moderne Sensoren.....	19
2.5	Experimentelle Überprüfung der Theorie.....	20
2.5.1	Die thermische Energie des Kalorimeters.....	20
2.5.1.1	Der Thermistor.....	20
2.5.1.2	Der Rührer.....	21

2.5.1.3	Die Mischungswärme	22
2.5.1.4	Die Thermische Energie der Reaktion.....	23
2.6	Thermometrische Titrationskurven	24
2.7	Thermometrische Titrationsen	27
2.7.1	Säure-Base-Titration.....	27
2.7.1.1	Geschichtliche Entwicklung.....	27
2.7.1.2	Experimentelle Ergebnisse	28
2.7.1.2.1	Säure-Base-Titration im wässrigen Medium.....	28
2.7.1.2.2	Zwischenfazit	31
2.7.1.2.3	Wasserfreie Säure-Base-Titration.....	32
2.7.2	Redox-Titration	39
2.7.2.1	Allgemeines.....	39
2.7.2.2	Geschichtliche Entwicklung.....	39
2.7.2.3	Experimentelle Ergebnisse	40
2.7.2.3.1	Permanganometrie.....	40
2.7.2.3.2	Cerimetrie.....	42
2.7.2.3.3	Bromatometrie.....	44
2.7.2.3.4	Nitritometrie	46
2.7.2.3.5	Titration mit Natriumhypochlorit	47
2.7.2.4	Zwischenfazit	48
2.7.3	Fällungstitrationsen.....	48
2.7.3.1	Allgemeines.....	48
2.7.3.2	Geschichtliche Entwicklung.....	48
2.7.3.3	Experimentelle Ergebnisse	48
2.7.3.3.1	Argentometrie.....	49
2.7.3.3.2	Sulfat-Fällung.....	49
2.7.3.3.3	Tetraphenylborat-Fällung	50
2.7.3.4	Zwischenfazit	51
2.7.4	Komplexometrische Titration.....	51
2.7.5	Katalytische thermometrische Titration	52

2.7.5.1	Geschichtliche Entwicklung.....	52
2.7.5.2	Thermometrische Indikatorreaktionen	52
2.7.5.2.1	Das Lösungsmittel als Indikator.....	52
2.7.5.2.2	Reaktion mit Acetanhydrid.....	53
2.7.5.2.3	Polymerisation von Vinylverbindungen.....	54
2.7.5.2.4	Depolymerisation	57
2.7.5.2.6	Thermometrischer Redoxindikator.....	60
2.7.5.2.7	Thermometrische-katalytische-komplexometrische Titration.....	60
2.7.5.3	Zwischenfazit	60
2.8	Zusammenfassung.....	60
3	Säure-Base-Biamperometrie	62
3.1	Einleitungen.....	62
3.1.1	Säure –Base-Titration.....	62
3.1.2	Nachteile der Glaselektrode	62
3.1.3	Theoretische Grundlagen der Biamperometrie.....	63
3.1.4	Die Anwendung der Biamperometrie.....	64
3.2	Theoretische Überlegungen zur Säure-Base-Biamperometrie	65
3.2.1	Titrationen von Basen.....	65
3.2.2	Experimentelle Überprüfung der Theorie.....	67
3.2.2.1	Faraday Reaktion.....	67
3.2.2.1.1	Beispielrechnung	67
3.2.2.1.2	Auswertungen verschiedener Lösungsmittel.....	69
3.2.2.2	Lösungsmiteleinfluss.....	71
3.2.3	Titrationenkurvenverlauf	73
3.2.3.1	Graphische Darstellung der Überlegung	77
3.2.3.2	Zwischenfazit	80
3.3	Experimentelle Ergebnisse	80
3.3.1	Wasserfreie Titration einer Base in Eisessig.....	80
3.3.2	Wasserfreie Titration einer Base in aprotischen Lösungsmitteln.....	82

3.3.3	Wasserfreie Titration sehr schwacher Basen.....	88
3.4	Titrationen von Säuren	90
3.4.1	Theoretische Überlegung.....	90
3.4.2	Experimentelle Ergebnisse	93
3.4.2.1	Wasserfreie Titrations mit TBAH.....	93
3.4.2.2	Titration mit wässriger Base.....	98
3.4.2.2.1	Zwischenfazit	100
3.5	Zusammenfassung.....	101
4	Wechselspannungsbasierte Biamperometrie	102
4.1	Einleitung	102
4.1.1	Die Elektrodenproblematik	102
4.2	Theoretische Grundlagen.....	103
4.2.1	Elektrische Doppelschicht	104
4.2.2	Ersatzschaltbild	106
4.2.2.1	Definition der Impedanz.....	106
4.2.2.2	Bauelemente eines elektrischen Ersatzschaltbildes	108
4.2.2.3	Beschreibungen des ausgearbeiteten Ersatzschaltbildes	109
4.2.2.4	Ableitung der Impedanz des Ersatzschaltbildes	111
4.2.2.5	Titrationsskurvensimulation der wechselspannungsbasierten Biamperometrie.....	113
4.3	Apparativer Aufbau.....	117
4.4	Experimentelle Ergebnisse	118
4.4.1	Untersuchung der Einstellparameter	118
4.4.2	Redox titrationen	120
4.4.2.1	Iod/Iodid Maßlösung	120
4.4.2.2	Cer(IV)Sulfat Maßlösung.....	129
4.4.2.3	KBrO ₃ /KBr-Maßlösung.....	138
4.4.2.4	Zwischenfazit	142
4.4.3	Säure-Base und Fällungstitration	142
4.5	Zusammenfassung.....	144

5	Titration ohne galvanischen Elektrodenkontakt	146
5.1	Einleitung	146
5.2	Apparativer Aufbau	146
5.3	Elektrische Verhältnisse in der Kapazitätzelle.....	147
5.4	Experimentelle Untersuchung	148
5.4.1	Hochfrequenztitration.....	150
5.4.1.1	Wässrige Säure-Base-Hochfrequenztitration	151
5.4.1.2	Wässrige Fällungs-Hochfrequenztitration.....	152
5.5	Zusammenfassung	153
6	Abschlussbetrachtung	155
6.1	Zusammenfassung	155
6.2	Ausblick.....	157
	Summary	158
	Anhang	160
	Literaturverzeichnis.....	160
	Abkürzungsverzeichnis	168
	Geräteverzeichnis	170
	Softwareverzeichnis	170
	Chemikalienverzeichnis	171
	Abbildungsverzeichnis.....	174
	Tabellenverzeichnis.....	179
	Lebenslauf	183

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zur Titration

Die Titrimetrie gehört zu den häufig verwendeten Analysenverfahren der quantitativen Analytik. Durch die einfache Handhabung, geringe Fehleranfälligkeit, gute erreichbare Präzision bei kleinen Investitionskosten, einem immer größer werdenden Grad der Automatisierung und fehlender Notwendigkeit der Kalibrierung werden Titrationsen in vielen Laboratorien als eine maßanalytische Standardmethode eingesetzt. In der pharmazeutischen Analytik spielt die Titrimetrie auch eine wichtige Rolle. Das Europäische Arzneibuch 7.0 (Ph.Eur.) nutzt die Titration bei zahlreichen Gehaltsbestimmungen.

Bei Titrationsen handelt es sich um ein Analysenprinzip, das auf einer stöchiometrisch eindeutig verlaufenden chemischen Umsetzung beruht. Dabei wird ein Reagens (Titrator) einer gelösten Analysensubstanz (Titrand) zugefügt oder in der Analysenlösung erzeugt. Der Endpunkt wird visuell durch die Eigenfarbänderung bzw. mittels Farbindikatoren oder mit instrumentellen Methoden bestimmt [1]. Eine chemische Reaktion kann nur bei einem schnellen quantitativen Verlauf, unter dem Einsatz einer über die Zeit konstanten Titer aufweisenden Maßlösung und Erkennbarkeit des Endpunktes als eine Titration verwendet werden [2].

1.2 Zielstellung

Die Forschung in der Titrimetrie konzentriert sich heutzutage auf Neuentwicklung und Verbesserung von Indikationen der Titrationsen. Trotz der intensiven Arbeit auf diesem Gebiet ist es bis heute nicht gelungen ein Indikationsverfahren zu entwickeln, das sich zur erfolgreichen Äquivalenzvolumenermittlung bei allen Titrationsarten verwenden lässt. Eine solche Methode müsste die Verfolgungen eines Parameters erlauben, der sich unabhängig von der Titrationsart während der Bestimmung und besonders am Äquivalenzpunkt ändert. Dieses könnte durch die Erfassung eines allgemeinen physikalischen Zustandsparameters einer Reaktion erfolgen, wie z.B. der Enthalpie. Die direkte Messung dieses Parameters gestaltet sich als sehr schwierig. Die Enthalpieänderung ist aber der Temperaturänderung im System direkt proportional (2-6). Bei Zugrundelegung dieser Abhängigkeit ist Anfang des 20. Jahrhunderts die Methode der Thermometrie entstanden. Aufgrund des relativ umfangreichen, unhandlichen und wenig robusten apparativen Aufwands ist sie aber nach einigen Entwicklungsjahren in Vergessenheit geraten.

Fast hundert Jahre später kam es aber zur Reaktivierung der Methode. Die neu auf dem Markt eingeführten thermometrischen Sensoren mit computergestützter Auswertung versprechen einen erfolgreichen Einsatz. In dieser Arbeit werden Ergebnisse zahlreicher thermometrischer Titrationsen in

der neusten Ausführung präsentiert. Die Methode wird auf ihre Eignung als ein universell einsetzbares Indikationsverfahren überprüft. Darüber hinaus werden Schwachstellen, Limitierungen der Methode und ihr praktischer Nutzen für die pharmazeutische Analytik bestimmt. Die vorliegende Arbeit liefert eine Zusammenfassung der bekanntesten thermometrischen Titrations, stellt eine Überprüfung dieser mit den neuen Sensoren vor und präsentiert einige neue Konzepte auf dem Gebiet der katalytischen thermometrischen Titration.

Die Potentiometrie dient in vielen Laboratorien als eine Standardindikationsmethode für Titrations. Der Grund dafür liegt sicherlich in der breiten Verfügbarkeit der potentiometrischen Sensoren und einer relativ robusten und verständlichen Technologie. Besonders im Bereich der wässrigen Säure-Base-Titration mit Hilfe von Glaselektroden liefert diese Methode sehr präzise und richtige Werte bei gleichzeitig großer Robustheit. Die Bestimmungen in nichtwässrigen Medien, besonders in apolaren Lösungsmitteln, können dagegen beim Einsatz von Glaselektroden viele Probleme bereiten, die ausführlich im Kapitel 3 besprochen werden. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Entstehung dieser Arbeit eine Indikationsmethode der Säure-Base-Biamperometrie entwickelt und getestet. Das Hauptanwendungsgebiet der Methode liegt bei Säure-Base-Titration in nichtwässrigen Lösungsmitteln. In der Arbeit werden die Entwicklungsstufen, die experimentelle Verifizierung der Funktionshypothese sowie die Ergebnisse praktischer Anwendungen der entwickelten Methode mit Hilfe zahlreicher Arzneistofftitrationen vorgestellt.

Die Indikation von Redox-titrations erfolgt häufig mit Hilfe von elektrochemischen Methoden wie der Biamperometrie oder -voltametrie. Diese Methoden nutzen als Elektrodensystem zwei polarisierbare Elektroden, die meistens aus Edelmetallen bestehen. Die benötigte Potentialdifferenz bei der Biamperometrie und der benötigte Polarisationsstrom bei der Bivoltametrie werden von einer Gleichspannungsquelle geliefert. Dieses führt zur Polarisierung der Elektroden und mit der Zeit zur Veränderungen der Elektrodenoberflächen. Zur Vermeidung dieses Problems wurde eine Methode der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie entwickelt. Im Kapitel 4 werden die Entwicklung und die Ergebnisse der Testung dieser Methode zusammengefasst. Die Arbeit wird abgeschlossen mit einem Versuch einer Weiterentwicklung der Wechsellspannungstechnologie einer Hochfrequenztitration, die sicherlich in den nächsten Jahren durch ihre zahlreichen Einsatzmöglichkeiten an Bedeutung gewinnen wird.

Die vorliegende Arbeit untersucht eine alte Methode in neuer Ausführung (Thermometrie) auf der Suche nach einer universell einsetzbaren Indikationsmethode für Titrations. Überdies präsentiert sie einige Neuentwicklung für die Probleme bei den potentiometrisch-indizierten Säure-Base-Titrations in nichtwässrigen Medien und bei elektrochemisch-indizierten Redox-titrations.

1.3 Geschichtliche Entwicklung

Die Entwicklung der Titrimetrie hat ihre Wurzeln in der Mitte des 18. Jahrhunderts in der Industrialisierung der chemischen Produktion, die besonders durch die Notwendigkeit einer einfachen und zuverlässigen Methode zur Bewertung der Qualität von in der Textilindustrie eingesetzten Chemikalien beeinflusst wurde. [3] Die erste belegte Titration wurde vom französischen Apotheker Claude Joseph Geoffroy 1729 durchgeführt. [4] Es handelte sich um eine Säure-Base-Titration, bei der der Säuregrad von Essig mit Hilfe von pulverisierter Pottasche als Reagenz und der Gasentwicklung als Indikation untersucht wurde. Die Bestimmung der verbrauchten Maßlösung erfolgte anfangs durch Wägung, erst 1756 benutzte Francis Home [3] die Volumenmessung, indem er bei einer teelöffelweisen Zugabe von Salpetersäuremaßlösung die Pottasche titrierte. Die ersten Entwicklungen einer Bürette sind dagegen auf Louis Bernard Guyton de Morveau zurückzuführen [3], der 1782 für die Bestimmung von Kohlenstoffdioxid in Wasser mit Kalkwasser ein zylindrisch geformtes Glasrohr mit einer aufgetragenen Einteilung verwendet hat.

Die Indikation den ersten Säure-Base-Titrations beruhte auf der Beobachtung physikalischer Prozesse, wie z.B. der Gasentwicklung oder Schaumbildung. Der nächste Schritt in der Entwicklung war der Einsatz eines natürlichen Farbindikators von Gabriel Venel [3] im Jahre 1750, der ein Veilchenextrakt bei der Titration von Mineralwasser mit Schwefelsäure erfolgreich verwendet hat. Die Nutzung natürlicher Farbstoffe als Indikatoren für Titrations ging mit dem Einsatz von Lackmus und der Fernambuktinktur erfolgreich weiter.

Die Forschung auf dem Gebiet der Titrimetrie Ende des 18. und Anfangs des 19. Jahrhunderts führte zur Entdeckung und Beschreibung vieler neuen Titrations, wie der ersten Redox-Titration von François Antoine Henri Descroizilles [3] 1788, bei der die chlorhaltige Bleichlösung mit Indigolösung bestimmt wurde. Einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der Titrimetrie lieferte Joseph Louis Gay-Lussac. Seine Arbeiten im Zeitraum 1824-28 definierten wichtige Begriffe der Maßanalytik, wie Bürette, Pipette und gaben viele praktische Hinweise zur Durchführung von Titrations. Die endgültige Popularisierung und Verankerung der Titrimetrie als die Gehaltsbestimmungsmethode erfolgte nach der Publikation von zwei Büchern. 1850 erschien „Praktische Anleitung zu Maßanalyse (Titrimethode)“ von Schwarz und in 1855 „Lehrbuch der chemisch-analytischen Titrimethode“ von Mohr. [3] Diese fassten viele bekannte Titrationsmethoden zusammen, lieferten viele Verbesserungsvorschläge und führten den Einsatz von Maßlösungen definierten Gehaltes ein.

Die Forschung an neuen Titrationsreaktionen wurde begleitet von der Entwicklung der Indikation. Die anfangs sehr häufig angewendeten pflanzlichen Farbstoffe wurden Ende 19. Jahrhunderts durch die besser standardisierbaren synthetischen Stoffe ersetzt. Die Entwicklung begann 1877 mit der Synthese des Säure-Base-Indikators Phenolphthalein durch Luck, 1878 folgte Lunge mit Methylorange. [3] Die Anzahl der zur Verfügung stehenden synthetischen Farbindikatoren

vervielfachte sich in den folgenden Jahren rasant. Für das Verständnis des pH-abhängigen Farbumschlags lieferte 1894 Ostwald [5] einen bedeutsamen Beitrag, indem er dank der Betrachtung der Farbstoffe als schwache Basen und Säuren und Anwendung der Dissoziationsgleichgewichte der Farbwechsel erklären konnte. Die endgültige Erklärung des Farbwechsels war dank der Chromophortheorie nach Otto Nikolaus Witt [3] möglich.

Die Verwendung der farbigen Indikatoren ist aber in vielerlei Hinsicht limitiert. Es gibt nicht für jede Titration einen passenden Indikator, beim Auftreten von Trübungen oder Emulsionsbildung kann der Farbumschlag nicht erkannt werden und die subjektive Farberkennung des Experimentierenden führt zu geringen Präzisionswerten. Die Suche nach einem universell einsetzbaren, robusten und empfindlichen Verfahren lenkte die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler Anfang des 20. Jahrhunderts auf die physikalischen Zustandsgrößen. Dieses ermöglichte die Methoden der instrumentellen Analytik, besonders das Gebiet der Elektrochemie. Eines der ersten verwendeten elektrochemischen Indikationsverfahren für Titrationsverfahren war die Potentiometrie. Robert Behrend indizierte nämlich 1893 eine Bestimmung von Quecksilber(I)nitrat mit verschiedenen Halogenidionen unter Verwendung einer Quecksilberelektrode als Indikatorelektrode. [6] Die Weiterentwicklung der Potentiometrie führte dann u.a. zur Indikation der Säure-Base-Titration mit Hilfe einer Wasserstoffelektrode [7] und zum Einsatz der Glaselektrode von Zygmunt Klemensiewicz 1909 [8]. Die erste zusammenfassende Monographie über die Grundlagen und die vielseitige Einsetzbarkeit der Methode lieferte Erich Müller 1923 [9]. Basierend auf dieser Publikation entwickelte sich die Potentiometrie zu einer heutzutage sehr häufig verwendeten Indikationsmethode in der Titrationsanalytik.

Die Forschung in der Elektrochemie lieferte aber noch weitere Methoden, die sich als Indikationsverfahren eignen, wie die Konduktometrie. Die Leitfähigkeitsmessung ist auf die Arbeiten von Kohlrausch zurückzuführen, wurde aber für Titrationsverfahren erst 1903 von F.Küster und M.Grüters verwendet [3]. Die Weiterentwicklung dieser Methode resultierte im Einsatz von Wechselspannung und der Beschreibung einer Hochfrequenztitration von Kurt Cruse, die in Kapitel 4 ausführlich vorgestellt wird. Die Messung einer Potentialdifferenz zwischen zwei mit Hilfe eines äußeren Stromkreises polarisierten Elektroden wurde als eine Indikationsmethode unter dem Namen Voltametrie 1922 von Willard und Fenwick beschrieben [10]. Die Messung des fließenden Stroms in solchem Elektrodenaufbau wurde schon 1897 von Salomon [3] beschrieben, aber erst 1926 von Foulk und Bawden für die Iod Bestimmung mit Thiosulfat eingesetzt. Die so entstandene Biamperometrie gibt die Grundlage für die in Kapitel 3 entwickelte Indikationsmethode. Das 20.Jahrhundert lieferte zahlreiche Geräteentwicklungen in der Titrimetrie, wie die Kolbenbürette von Schlöterbeck und Städtler [3] oder den immer größer werdenden Einsatz von computergestützten Steuerungen. Dieses ermöglichte eine weitere Automatisierung von Titrationsverfahren.

1.4 Allgemeine Methoden

1.4.1 Titrationsauswertung

1.4.1.1 Potentiometrische Titration

In der vorliegenden Arbeit wurde die potentiometrische Titration in verschiedenen Ausführungen als eine Standardindikationsmethode bei verschiedenen Bestimmungen verwendet. Der Einsatz der Potentiometrie diente als Vergleich zu den entwickelten und getesteten Methoden. Für die Einhaltung der gleichen Messbedingungen wurden die durchgeführten Titrationsen gleichzeitig mit der zu untersuchten Methode und mit einem potentiometrischen Sensor induziert. Die gegenseitige Beeinflussung musste bei jeder neuen Methode untersucht und ausgeschlossen werden. Die verwendeten Elektroden werden im Anhang aufgeführt. Die Ermittlung der Äquivalenzpunkte der potentiometrischen S-förmigen Kurven wurde mathematisch durch die Bestimmung der Wendepunkte (1. Ableitung) mit Hilfe der TiamoTM-Software 2.3 der Firma Metrohm durchgeführt.

1.4.1.2 Knickpunktauswertung

Die mit Hilfe der untersuchten und entwickelten Indikationsmethoden aufgenommenen Titrationskurven gehörten zum Typ der Knickpunktkurven, bei denen sich der Äquivalenzpunkt an einer Kante in den Kurven befindet. Die grafische Auswertung solcher Kurven stellt kein Problem dar. Das dem Knick zugehöriges Äquivalenzvolumen kann mühelos abgelesen werden. Für die Erhöhung der Präzision und Gewährleistung einer Homogenität der Auswertung für alle untersuchten Indikationsmethoden wurde eine mathematische Auswertung basierend auf den Savitzky-Golay-Methode [11] der Glättung und Differenzierung der Messwerte verwendet. Es handelt sich um ein Verfahren, das auf der gleitenden Mittelwert-Datenanalyse basiert. Anbei wird die Methode mit einem einfachen Beispiel erklärt.

In Abbildung 1-1 befindet sich ein Ausschnitt der experimentellen Daten einer Titration. Der Äquivalenzpunkt dieser Bestimmung kann am Knick in der Titrationskurve erkannt werden. Für die mathematische Auswertung werden die Daten zweifach abgeleitet und geglättet. Es wird eine Gerade jeweils durch fünf Punkte gelegt und die Steigung dieser bestimmt. Dies wird für alle Messpunkte durchgeführt. Bei der Bildung der zweiten Ableitung wird die gleiche Rechenoperation nur mit den abgeleiteten Werten wiederholt. Die eingesetzte Auswertung mit der verwendetet Rechnung (Gleichung 1-1) werden mit einem Beispiel in der Abbildung 1-1 verdeutlicht.

V [mL]	I [μ A]		Erste Ableitung		Zweite Ableitung
0	1,5				
0,04	5,2				
0,08	10,2		4,35		
0,12	14,7	Y_{-2}	4,13		
0,16	18,5	Y_{-1}	3,46		-0,544
0,20	21,7	Y_0	* 2,81		-0,563
0,24	24,0	Y_1	2,29	Y_{-2}	-0,453
0,28	26,0	Y_2	1,90	Y_{-1}	-0,342
0,32	27,8		1,65	Y_0	*-0,266
0,36	29,3		1,42	Y_1	-0,217
0,40	30,6		1,20	Y_2	-0,180
0,44	31,7		1,04		-0,134
0,48	32,6		0,94		-0,086
0,52	33,5		0,88		-0,065
0,56	34,4		0,85		-0,066
.....

Abbildung 1-1: Beispielhafte mathematische Knickpunktauswertung

$$* \frac{1}{10} ((-2 * Y_{-2}) + (-1 * Y_{-1}) + (0 * Y_0) + (1 * Y_1) + (2 * Y_2)) \quad (1-1)$$

Die Titrationskurve und die berechnete zweite Ableitung wurden in der Abbildung 1-2 zusammengefasst. Die linke Ordinate beinhaltet die Messwerte und auf der rechten wurde die zweite Ableitung aufgetragen.

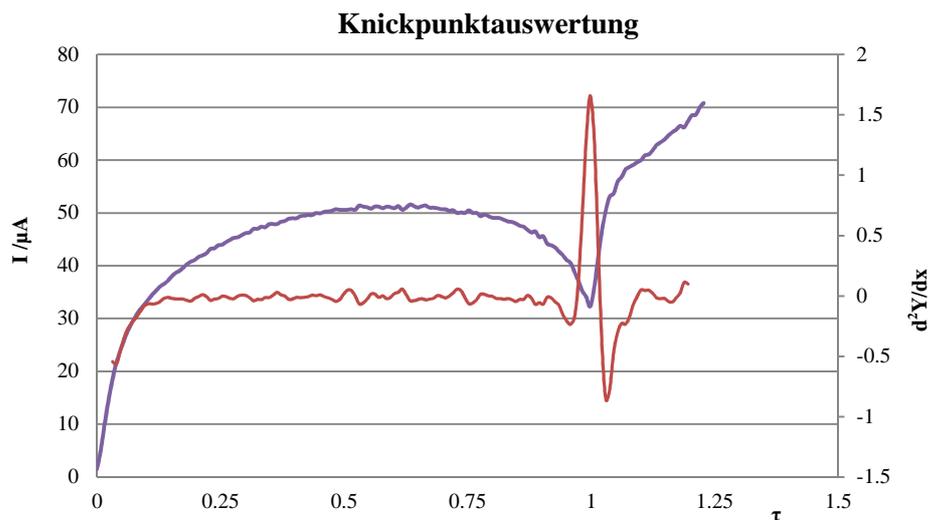


Abbildung 1-2: Knickpunktauswertung, graphische Darstellung

Der Äquivalenzpunkt der Titration kann am Maximum (oder bei spiegelbildlichem Verlauf der Titrationskurve am Minimum) der zweiten Ableitung bestimmt werden. Die präsentierte Rechenoperation und der Befehl der Maximum- (oder Minimum-) suche wurden für die Auswertung der untersuchten Titrationskurven mit dem Microsoft Excel 2010 Software durchgeführt.

Das beschriebene Verfahren wurde bei den Kurven der Säure-Base-Biamperometrie und der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie verwendet. Die thermometrischen Titrationskurven wurden automatisch, aber nach dem gleichen Prinzip durch die Tiamo™ Software ausgewertet.

1.4.2 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der durchgeführten Titrationsen wurden in dieser Arbeit nach dem folgenden Schema ausgewertet. Die ermittelten Gehalte wurden nach der Gleichung 1-2 gemittelt. Für die Beschreibung der Präzision wurden die Standardabweichung nach Gleichung 1-3 und der Standardfehler des Mittelwertes (standard error of mean; abgekürzt SEM) nach Gleichung 1-4 ausgerechnet. Die der Literatur entnommene und durch eigene Testung bestätigte Annahme einer t-Verteilung der experimentellen Titrationsergebnisse erlaubte die Ermittlung der Konfidenzintervalle wie folgt: Der Standardfehler wurde mit dem t-Parameter der entsprechenden Freiheitsgeraden ($f = n-1$) bei der gewünschten Irrtumswahrscheinlichkeit α multipliziert. Das Titrationsergebnis kann dann wie in Gleichung 1-5 dargestellt werden. In der Arbeit wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % verwendet.

$$(1-2) \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad sdv = \sqrt{var} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=0}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (1-3)$$

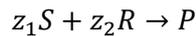
$$(1-4) \quad SEM = \frac{sdv}{\sqrt{n}} \quad CV = \bar{x} \pm t_{(1-\alpha; n-1)} \frac{sdv}{\sqrt{n}} \quad (1-5)$$

Bei dieser Datendarstellung kann die Richtigkeit des Titrationsergebnisses schnell untersucht werden. Sobald der theoretische Wert (z.B. Gehalt) sich außerhalb des ermittelten Vertrauensbereiches befindet, kann auf einen signifikanten Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit von $1-\alpha$ geschlossen werden. Die mit Hilfe der entwickelten und präsentierten Indikationsmethoden ermittelten Gehalte wurden sowohl mit den theoretischen Werten als auch mit den Standardindikationsmethoden verglichen. So konnte die Richtigkeit der Ergebnisse mit den theoretischen und mit den experimentellen Werten von Standardmethoden konfrontiert werden.

Das Auftreten von systematischen und zufälligen Fehler konnte dank der von Surmann [12] vorgeschlagenen Methode untersucht werden. Es wird eine Abhängigkeit zwischen den eingesetzten Einwaagen des Analyten von den dazugehörigen Verbräuchen an Maßlösung (in späteren Teil als Einwaage-Verbrauch-Kurve bezeichnet) erstellt. Da dieser Zusammenhang eine lineare Abhängigkeit darstellt, können mit Hilfe der linearen Regression die Steigung und der Ordinatenabschnitt der entstandenen Gerade bestimmt werden. Überdies können über die Fehlerfortpflanzung sowohl die

Standardabweichungen dieser Parameter als auch die Reststreuung, d.h. die Summe der Abweichung der einzelnen Punkte zu der Regressionsgerade, berechnet werden. Die Abhängigkeit der Einwaage vom Verbrauch an Maßlösung leitet sich von der Stöchiometrie der Titration ab [12].

Bei der Betrachtung einer Beispieltitration einer Substanz S mit der Maßlösung R, der Zusammenfassung des Stoffmengenverhältnisses nach Gleichung 1-6 und Mitberücksichtigung der Gleichung 1-7 und 1-8 kann die Einwaage-Verbrauch-Kurve wie folgt formuliert werden:



$$(1-6) \quad \frac{n_S}{n_R} = \frac{z_1}{z_2} = z \qquad w_S = \frac{m_S}{e_S} \qquad (1-7) \qquad V_G = V_R + V_0 \quad (1-8)$$

w_S – Gehalt (m/m)

e_S – Einwaage in mg

V_R – Volumen der reagierten Maßlösung in mL

V_0 – Volumen der Maßlösung für die Lösungsmittelreaktion und den Indikations-
Maßlösungsfehler

V_G – Gesamtvolumen der Maßlösung in mL

Auf der Ordinate werden die Maßlösungsverbräuche und auf der Abszissen die Einwaagen aufgetragen.

$$V_G = \underbrace{\frac{z \times w_S}{M_S \times C_R}}_{a_1} \times e_S + \underbrace{V_0}_{a_0} \qquad (1-9)$$

$$y = a_1 x + a_0$$

Anbei werden diese theoretische Überlegung mit einem Beispiel einer potentiometrisch induzierten Titration von Kaliumhydrogenphthalat in wasserfreier Essigsäure mit Perchlorsäure Maßlösung 0,1 mol/L verdeutlicht. Die Bestimmung wurde fünf Mal mit verschiedenen Einwaagen durchgeführt. Nach der Ermittlung der Äquivalenzvolumina wurde eine Einwaage-Verbrauch-Kurve erstellt. Diese ist in Abbildung 1-3 dargestellt.

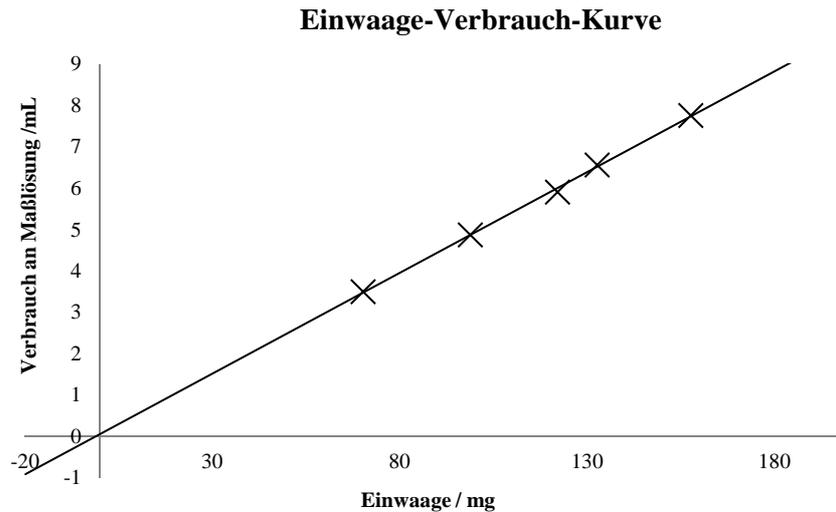


Abbildung 1-3: Einwaage-Verbrauch-Kurve-Beispiel

Die mittels linearer Regression ausgerechneten Parameter der Kurve sind zusammen mit den theoretischen Werten in der Tabelle 1-1 dargestellt.

Parameter	Experimentell	Theoretisch
Steigung a_1	$0,0487 \pm 0,003$	0,0489
Ordinatenabschnitt a_0	$0,0592 \pm 0,323$	0
Korrelationskoeffizient R^2	0,9988	1
Reststreuung $s_{dy}(y)$	0,0645	0

Tabelle 1-1: Statistische Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurve einer beispielhaften Titration von Kaliumhydrogenphthalat mit HClO_4 in wasserfreier Essigsäure

Der Vergleich der experimentellen Parameter mit den theoretischen Werten ergibt keine signifikanten Unterschiede, da sich die theoretischen Werte innerhalb der Konfidenzintervalle befinden. Die Übereinstimmung der Steigungen deutet auf kein Vorliegen von Proportionalitätsfehler, die am häufigsten bei nicht eindeutigen Reaktionsverläufen vorkommen. Die statistische Äquivalenz des Ordinatenachsenabschnitts zeigt keine systematischen additiven Fehler, wie z.B. abweichender Titer der Maßlösung (solange die Aktivität der Lösung nur gering vom theoretischen Wert abweicht). Die Gerade weist gute Linearität auf, sodass von einer Erfüllung der in der Gleichung 1-9 formulierten Gesetzmäßigkeit ausgegangen werden kann. Die Reststreuung spiegelt alle Abweichungen der gemessenen Werte von der Regressionsgerade wieder und zeigt in diesem Falle eine sehr geringe Streuung der Werte.

1.4.3 Verwendete Geräte

Die experimentellen Daten in dieser Arbeit konnten mit Hilfe folgender Geräte aufgenommen werden. Alle Geräte für die Durchführung der Titrationsen stammen von der Firma Metrohm. Bei den Titrationsen der Säure-Base- und der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie wurde ein automatischer, rechnergesteuerter Titrator Titrand 905 mit der Tiamo™-Light 2.3 Software verwendet. Die Thermometrische Titration wurde dagegen über den Titrotherm 859 gesteuert. Die Titrationsen wurden in normierten Metrohm Gefäßen 6.1415.310 und 6.1415.250, die am Titrationsstand Ti Stand 804 befestigt wurden, durchgeführt. Die Lösung wurde mit einem Propellerrührer 802 gerührt. Das Dosieren der Maßlösung erfolgte über auf Flaschen aufgesetzte 10 mL Dosiereinheiten, die über Antriebe des Dosino 800 gesteuert wurden. Für die statistische Absicherung der Säure-Base-Biamperometrie wurden die Titrationsen auch mit dem Titrand 888 durchgeführt. Als Rührer diente dann der Standard-Magnetrührer 801 Stirrer.

Im Zuge der Entstehung dieser Arbeit wurden zum Vergleich auch Titrationsen mit Hilfe der Potentiometrie und der klassischen Biamperometrie durchgeführt. Dazu wurden entsprechende Sensoren der Firma Metrohm benutzt. Die wässrigen Säure-Base-Titrationsen wurden mit der Glaselektrode, iEcoTode Plus induziert, für nichtwässrige Medien wurde eine Solvotrode benutzt. Die Redox-Titrationsen dagegen wurden potentiometrisch mit der kombinierten Platin-Ringelektrode und biamperometrisch mit der Doppelplatin-Blech-Elektrode. Die genaue Auflistung der eingesetzten Sensoren sowie des apparativen Aufwands der entwickelten und untersuchten Methoden befinden sich in den jeweiligen Kapiteln sowie im Anhang.

2 Thermometrische Titration

2.1 Grundsätzliches

Die Ermittlung des Äquivalenzpunktes bei einer Titration gehörte immer zu der schwierigsten Aufgaben in der Titrimetrie. Ein relativ früh in der geschichtlichen Entwicklung der Titrimetrie entdecktes Indikationsverfahren ist die Thermometrie. Sie stellt eine Methode dar, die als Grundlage die Messung eines physikalischen Parameters hat. Die Änderung dieses begleitet alle chemische Reaktionen. Diese Tatsache macht die thermometrische Titration zu einem viel versprechenden Kandidaten für eine universell einsetzbare Indikationsmethode, mit deren Hilfe man Äquivalenzpunkte unabhängig von einer Titrationsart bestimmen könnte. Die Empfindlichkeit der Temperaturmessung war aber in der Geschichte der Methode nie ausreichend genug, um genaue Ergebnisse zu liefern.

Aus diesem Grund stand die Thermometrie nie in direkter Konkurrenz mit den Standardmethoden und geriet nach Popularisierung der elektrochemischen Methoden in Vergessenheit. Die Markteinführung neuer thermometrischer Sensoren zusammen mit der computergestützten Auswertung soll dieses ändern und die Verwendung der Thermometrie sowohl für die Routineanalytik als auch für die speziellen analytischen Fragestellungen verbreiten. Dieses Kapitel fasst alle relevanten Grundlagen der thermometrischen Titration zusammen und beurteilt außerdem, ob die Thermometrie in der neusten Version eine vollwertige Methode gegenüber der Potentiometrie darstellt. Überdies wird die Anwendbarkeit der thermometrischen Titration in der pharmazeutischen Analytik untersucht und beurteilt.

2.1.1 Historische Entwicklung

Es war lange bekannt, dass es während einer chemischen Reaktion zu einer Wärmeänderung in Lösung kommt, die in einer Temperaturänderung beobachtet werden kann. Dieses Prinzip wurde erstmals 1912 von Bell und Cowell [13] für die Indikation einer Titration von Zitronensäure mit Ammoniumhydroxid angewendet. Im Jahre 1922 wurde von Dutoit und Grobet [14] zum ersten Mal der Begriff der thermometrischen Titration verwendet. Der Name dieses Verfahrens entwickelte sich über thermische Titration, kalorimetrische Titration, Enthalpiometrie und wird heutzutage als *thermometric enthalpy titration* (TET) in der Literatur bezeichnet. Die Anwendung der Methode war aber immer mit einem sehr großen apparativen Aufwand verbunden. Die Titrationsgefäße mussten isoliert und die Büretten temperiert werden. Die erreichbaren Präzisions- und Richtigkeitswerte zeigten trotz aller Mühe ziemlich große Abweichungen zu den theoretischen Werten. Aus diesen Gründen geriet die Methode zugunsten viel einfacherer und genauerer instrumenteller Verfahren, wie der Potentiometrie und der Konduktometrie in Vergessenheit. Die letzten Entwicklungen in der Thermometrie sind auf die 60-er Jahre des vorigen Jahrhunderts datiert.

2.2 Theoretische Grundlagen

Eine chemische Reaktion kann nur stattfinden wenn sich die freie Energie des Systems nach Gleichung 2-1 ändert.

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (2-1)$$

ΔG - die Änderung der freien Energie

R - die universelle Gaskonstante

T - die absolute Temperatur

K - die Gleichgewichtskonstante bei der Temperatur T

Jede chemische Umsetzung muss aber auch dem 2. Hauptsatz der Thermodynamik gehorchen (Gleichung 2-2).

$$\Delta H = \Delta G + T\Delta S \quad (2-2)$$

ΔH - die Änderung der Enthalpie

ΔG - die Änderung der freien Energie

ΔS - die Änderung der Entropie

Die Änderung der Reaktionswärme (Enthalpie, ΔH) ist bei spontan ablaufenden Reaktionen auf Grund des 2. Hauptsatzes der Thermodynamik immer größer als die Änderung der freien Energie, weil die Umwandlung von Wärme in Arbeit (ΔG beschreibt die maximal nutzbare Arbeit bei einer Reaktion) nie vollständig erfolgt. Die Verluste werden in den Term der Entropie zusammengefasst. [15] Dementsprechend wird eine mit Hilfe der Messung der Enthalpieänderung aufgenommene Titrationskurve (Thermometrie) bei höheren Werten liegen, als eine bei der die Änderung der freien Energie (Potentiometrie) registriert wird. Aus diesem Grund müsste bei einer Annahme gleichempfindlichen Sensoren die thermometrische Titration bessere Ergebnisse als die Potentiometrie liefern. Eine direkte Messung von ΔH ist experimentell sehr schwer realisierbar. Die Enthalpieänderung kann jedoch als eine Temperaturänderung beobachtet werden.

Der mathematische Zusammenhang dieser Größen wurde von Bark [16] zusammengefasst. Die thermische Energie einer Reaktion E_{Gesamt} , auch Wärmeenergie genannt, ist der Enthalpieänderung ΔH und der Stoffmenge des entstehenden Produkts n_p proportional.

$$E_{\text{Gesamt}} \sim -n_p \Delta H \quad (2-3)$$

Die Änderung der Temperatur pro Zeit dagegen ist direkt proportional der thermischen Energie.

$$E_{\text{Gesamt}} = C_{\text{Ges}} \frac{dT}{dt} \quad (2-4)$$

C_{Ges} - die Wärmekapazität des gesamten Systems

Der Proportionalitätsfaktor C_{Ges} setzt sich aus der Wärmekapazität des Kalorimeters $C_{Kalorimeter}$ und der Lösung $C_{Lösung}$ zusammen.

$$C_{Ges} = C_{Kalorimeter} + C_{Lösung} \quad (2-5)$$

$C_{Kalorimeter}$ beinhaltet diverse Wärmeeinflüsse (des Rührens, des Temperaturfühlers), die im Folgenden detaillierter besprochen werden. Die Wärmekapazität der Lösung dagegen ist direkt mit der chemischen Umsetzung verbunden. Beim Zusammenfassen der Gleichungen 2-3 und 2-4 kann folgender Zusammenhang gezeigt werden.

$$\frac{dT}{dt} \approx \frac{-n_p \Delta H}{C_{Ges}} \quad (2-6)$$

Unter der Annahmen, dass der Energieaustausch mit der Umgebung sehr gering ist, die Maßlösung deutlich höher konzentriert als der Analyt ist, sodass die Volumenverdünnung vernachlässigt werden kann, die Wärmekapazität des Kalorimeters als konstant angesehen werden kann und die Titration unter konstantem Druck und damit konstanter Enthalpieänderung ΔH durchgeführt wird, kann eine direkte Proportionalität der Temperaturänderung und der Stoffmengen des entstehenden Produktes gezeigt werden. Die Konstante k beinhaltet alle wärmeliefernde Vorgänge, die aber nur einen kleinen konstanten Einfluss auf die Temperatur haben (siehe Kapitel 2.2)

$$\frac{dT}{dt} = k \cdot n_p \quad (2-7)$$

Da es sich bei der Thermometrie um Messungen von Änderungen der thermischen Energie eines Systems handelt, werden nachfolgend alle relevanten Energiequellen und Störgrößen identifiziert, besprochen und beurteilt, die einen Einfluss auf die gesamte Wärmeenergie haben.

2.2.1 Energetische Betrachtung des Titrationssystems

Nach dem 1. Hauptsatz der Thermodynamik ist die Summe aller Energieformen in einem abgeschlossenen System konstant [15]. Die Summe aller Energieformen eines Systems bezeichnet man allgemein als die innere Energie. Die thermische Energie stellt eine temperaturunabhängige Form der kinetischen Energie dar. Bei einer thermometrischen Titration setzt sich die gemessene Wärmeenergie aus folgenden Größen [17] zusammen:

$$E_{Gesamt} = E_C + E_R + E_M \quad (2-8)$$

E_{Gesamt} – die gesamte thermische Energie

E_C – die thermische Energie des Kalorimeters

E_R – die thermische Energie der Reaktion

E_M – die thermische Energie des Mischungsvorgangs

2.2.1.1 Die Thermische Energie des Kalorimeters

Die thermische Energie des Kalorimeters setzt sich aus drei Parametern zusammen: der zugefügten Wärme durch den Rührer ε_0 , der Wärme des Thermistors selber ε_T und dem Wärmeaustausch mit der Umgebung ε_N . Bei homogenem Rühren kann die Wärmezufuhr des Rührers als konstant angesehen werden.

$$\varepsilon_0 = \text{const} \quad (2-9)$$

Der Einfluss des Thermistors kann mit Hilfe des Jouleschen Gesetzes beschreiben werden, welches besagt, dass die erzeugte Wärmemenge durch einen mit Strom durchflossenen Leiter dem Widerstand und dem Quadrat der Stromstärke proportional ist.

$$\varepsilon_T = i^2 \cdot t \cdot R \quad (2-10)$$

i – Stromstärke in A

t – Zeit in s

R – Widerstand in Ω

Für den Wärmeaustausch mit der Umgebung gilt das Newtonsche Abkühlungsgesetz. Es besagt, dass die ausgetauschte Wärme eines Körpers proportional zur Differenz der Temperaturen von Körper und Umgebung ist. [17]

$$\varepsilon_N = -C_{\text{Kalorimeter}} \cdot \kappa \cdot (T_L - T_A) \quad (2-11)$$

C_{Kalorimeter} – Wärmekapazität des Kalorimeters

κ – die Abkühlungskonstante

T_L – die Lösungstemperatur in °C

T_A – Außentemperatur in °C

2.2.1.2 Die Thermische Energie der Reaktion

Hinter dem Begriff der thermischen Energie der Reaktion verbirgt sich die Wärme der eigentlichen chemischen Umsetzung ε_R . Dementsprechend ist sie von der Titration abhängig und, wie in der Gleichung 2-3 gezeigt wurde, zur Reaktionsenthalpie und Stoffmenge proportional.

$$\varepsilon_R = - \frac{dn_p}{dt} \Delta H \quad (2-12)$$

ΔH – Reaktionsenthalpie

Die Werte der Reaktionsenthalpie können der Literatur entnommen werden und zur Abschätzung der thermometrischen Indizierbarkeit genutzt werden.

2.2.1.3 Mischungswärme [18]

Die Mischungswärme E_M entsteht bei der Zugabe der Maßlösung mit konstanter Temperatur T_M zum Titrationsgefäß. Es können zwei Faktoren identifiziert werden, die sie beeinflussen: der reine physikalische (mechanische) Prozess des Mischens von zwei Flüssigkeiten meistens unterschiedlicher Temperatur und Wechselwirkungen der Lösungsmittelmoleküle auf der molekularen Ebene. Der Erste kann mit der folgenden Gleichung beschrieben werden.

$$\varepsilon_{Mp} = -c_b(T_L - T_M) \frac{dv}{dt} \quad (2-13)$$

c_b – spezifischer Wärmekoeffizient

T_L – Lösungstemperatur in °C

T_M – Maßlösungstemperatur in °C

$\frac{dv}{dt}$ – Geschwindigkeit der Maßlösungszugabe in mL/s

Die entstehende Wärme ist der Differenz der Temperaturen der Flüssigkeiten und der Geschwindigkeit der Maßlösungszugabe proportional. Die Entstehung der zweiten Art von Wärme ist auf die Entstehung zwischenmolekularer Anziehungs- und Abstoßungskräfte wie Wasserstoffbrückenbildung, Van-der-Waals-Kräfte, Dipol-Dipol-Wechselwirkung zurückzuführen und zeigt eine Abweichung der Lösungsmittel vom Raoult'schen Gesetz und die Zugehörigkeit zu der Gruppe der nichtidealen Mischungen. Man unterscheidet zwei Typen von nichtidealen Mischungen: Mischungen mit negativer oder positiver Mischungswärme. Eine negative Mischungswärme entsteht im Falle des Systems mit stärkerer Anziehung verschiedenartiger Moleküle als gleichartiger, wie das z.B. bei der Mischung von Ethanol und Wasser der Fall ist. Eine positive Mischungswärme ist dagegen zu beobachten, wenn die zwischenmolekularen Wechselwirkungen zwischen den eigenen Molekülen viel stärker sind als die zwischen verschiedenartigen Molekülen. Dieses wird bei der Zugabe von einer Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung in Isopropanol zu Dimethylformamid beobachtet. Eine besondere Art der Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel ist die Solvation [18]. Es handelt sich um eine Tendenz von Molekülen die Lösungsmittelmoleküle zu binden. Dabei wird die sogenannte Solvationsenergie frei. Diese Mischungswärme kann folgendermaßen definiert werden.

$$\varepsilon_{Mc} = -\Delta H_v \cdot C \cdot \frac{dv}{dt} \quad (2-14)$$

C – Konzentration der Maßlösung in mol/L

ΔH_v – Solvationsenthalpie

$\frac{dv}{dt}$ – Geschwindigkeit der Maßlösungszugabe in mL/s

2.2.2 Die Grundgleichung der Thermometrie

Die Komplexität einer thermometrischen Titration kann durch das Zusammenfassen aller relevanten Wärmeeinflüsse in einer Gleichung gezeigt werden.

$$E_{Gesamt} = E_C + E_R + E_M \quad (2-8)$$

$$E_{Gesamt} = \varepsilon_0 + \varepsilon_T + \varepsilon_N + \varepsilon_R + \varepsilon_{Mp} + \varepsilon_{Mc} \quad (2-15)$$

$$C \frac{dT}{dt} = \varepsilon_0 + i^2 \cdot t \cdot R - C_{Kalor} \cdot \kappa(T_L - T_A) - \frac{dn_p}{dt} \Delta H - c_b(T_L - T_M) \frac{dv}{dt} - \Delta H_v \cdot c \cdot \frac{dv}{dt} \quad (2-16)$$

Die einzelnen Glieder der Gleichung haben einen unterschiedlichen Einfluss auf die Änderung der thermischen Energie, die sich in der Temperaturänderung pro Zeit äußert. Die thermische Titration soll unter konstanten Laborbedingungen durchgeführt werden (keine direkte Sonneneinstrahlung, kein Luftdurchzug, keine direkte Nähe des Heizkörpers oder Klimaanlage). Somit ist die Temperaturdifferenz zwischen der Temperatur der Lösung T_L und der Maßlösung T_M als konstant und sehr klein zu betrachten. Die Temperaturunterschiede zwischen der Lösung und der Umgebung sind dann auch marginal. Laut einer Publikation des Herstellers [19] muss das Titrationsgefäß nicht temperiert werden und der Einfluss des Wärmeaustausches $T_L - T_A$ ist zu vernachlässigen. Außerdem ist die Zugabegeschwindigkeit der Maßlösung $\frac{dv}{dt}$ während der gesamten Titration konstant zu halten. Die Wärmezufuhr des Rührers ε_0 ist extrem klein im Vergleich zu den anderen Energiequellen. Die Lösung muss aber stark genug gerührt werden, um eine homogene Wärmeverteilung im System zu erreichen. Deshalb haben die Terme ε_0 , ε_N und ε_{Mp} einen konstanten und kleinen Einfluss auf die Steigung der Temperatur pro Zeit.

Für den Temperaturzuwachs vor dem Äquivalenzpunkt ist dementsprechend hauptsächlich die Reaktionsenthalpie ΔH verantwortlich, da die gesamte zugegebene Maßlösung umgesetzt wird und die Mischungsenthalpie ΔH_v null beträgt. Es kann auch angenommen werden, dass für den Titrationsteil vor dem Äquivalenzpunkt die Titrationsreaktion so schnell verläuft, dass jede Zugabe der Maßlösung vollständig mit den Substraten reagiert. Die entstehende Stoffmenge des Produktes pro Zeit $\frac{dn_p}{dt}$ ist nur von der Zugabegeschwindigkeit der Maßlösung abhängig. Die Reaktion verläuft also nach der Kinetik 0. Ordnung:

$$\frac{dn_p}{dt} = k \frac{dv}{dt} \quad \text{wobei } k \approx 1 \quad (2-17)$$

In der Nähe des ÄP ist jedoch die Konzentration der Substrate so klein, dass es zur Rückreaktionen und zur Ausbildung eines Gleichgewichts führt, was zu nicht stöchiometrischen Verlauf der Reaktion führen kann und in der Krümmung der Titrationskurve zu beobachten ist. Nach dem Endpunkt wird der Temperaturverlauf hauptsächlich durch die Mischungsenthalpie ΔH_v definiert.

Als einziges von der Zeit abhängiges Glied der Gleichung bleibt die Joulesche Wärme ε_T . Diese kann die Linearität des Temperaturzuwachses beeinflussen. Deshalb muss der fließende Strom durch den Thermistor möglichst klein sein.

Um eine Titration thermisch indizieren zu können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt werden. Erstens muss der Betrag der Reaktionsenthalpie ΔH deutlich größer als alle anderen Wärmeeinflüssen sein um nicht durch diese überdeckt zu werden. Zweitens müssen sich die Reaktionsenthalpie ΔH und die Mischungsenthalpie ΔH_V voneinander unterscheiden, damit der Knickpunkt der Titrationskurve und somit der Endpunkt gut sichtbar wird. Die beste Situation tritt dann auf, wenn die beiden Enthalpie-Größen nicht gleichsinnig sind, d.h. zum Beispiel eine exotherme Titrationsreaktion (negative ΔH) und eine endotherme Mischung der Maßlösung (positive ΔH_V).

2.3 Anwendbarkeit

Während einer thermometrischen Titration wird die Temperaturänderung in Abhängigkeit von der zugegebenen Menge an Maßlösung registriert. Wie die Gleichungen der Thermodynamik zeigen, ist eine Temperaturänderung für jede chemische Reaktion zu beobachten. Dieses Phänomen macht die Thermometrie zu einer sehr universal einsetzbaren Methode. Man kann in der Theorie mit nur einem Temperatursensor alle Titrationsarten indizieren. Das ist ein großer Vorteil gegenüber z.B. der Potentiometrie, bei der man eine Reihe von Elektrodensystemen für verschiedene Anwendungen besitzen muss. Außerdem funktioniert die Thermometrie auch in Lösungsmitteln, in denen die Anwendung anderer instrumenteller Methoden sehr problematisch ist, wie z.B. in Lösungsmitteln mit extrem kleinen Dielektrizitätskonstanten, in denen die schlechte Leitfähigkeit eine Spannungsmessung unmöglich macht. Eine Titration in Suspensionen, die das Diaphragma einer Elektrode zusetzen könnten, stellt für die Thermometrie auch kein Problem dar. Überdies ist die Thermometrie von Faktoren wie die Ionenstärke, die Farbe oder der kolloidale Zustand der Lösung unabhängig. Die größten Nachteile der Thermometrie waren aber jahrelang der große apparative Aufwand, die lange Titrationszeit und eine deutlich kleinere Sensitivität der Temperatursensoren im Vergleich zu den Elektroden der Potentiometrie. Dieser Sachverhalt hat sich aber mit der Einführung des Titrotherms 859 der Firma Metrohm sehr verändert. Der benötigte Geräteaufwand ist ziemlich gering und der Temperatursensor hat eine Auflösung von 10^{-5} K und eine Ansprechzeit von 0.3 s. Dies verspricht eine hohe Empfindlichkeit und Präzision des Systems bei seiner Einfachheit und Robustheit.

Die thermometrische Titration wird heutzutage in der Agrikultur, Metallurgie und petrochemischen Industrie häufig angewendet. Außerdem hat es eine Applikation in der Analytik von Bergbau, Papier-, Zement- und Industriesilikonherstellung gefunden. Darüber hinaus wird sie in der Online-Prozessanalytik von verschiedenen Produkten angewendet. Es ist auch möglich die thermometrische Titration für die Analytik biologischer Produkte anzuwenden.

2.4 Die Apparatur

2.4.1 Geschichtliche Entwicklung

Die erste dokumentierte thermometrische Titration [13] wurde mit einer sehr aufwändigen Apparatur durchgeführt. Die Titrationslösung befand sich in einem Dewargefäß, die Lösung wurde mechanisch mit einem Glaspaddelrührer gerührt und die Temperatur mit einem Beckmann-Thermometer aufgezeichnet. Das verwendete Thermometer stellt eine spezielle Bauweise eines Quecksilberthermometers dar. Es kann dank der Anwendung von besonders feinen Quecksilberkapillaren Temperaturen mit einer Genauigkeit von 0,01 °C anzeigen. Die schlechte Wärmeleitfähigkeit des Glaskörpers führt aber zu langen Reaktionszeiten, die eine Maßlösungszugabe nur alle 5-10 Minuten erlaubte und in Titrationszeiten von ca. 1 Stunde resultierte.

Diese Apparatur wurde dann 1922 um eine thermostatisierte Bürette von Dutoit und Grobet [14] ergänzt und für eine Reihe von Säure-Base-, Fällungs- und Komplextitrationen angewendet [20], [21]. Die technische Ausführung der Methode erlaubte Präzisionswerte von ca. 1 % zu erreichen.

Die nächste erwähnenswerte Entwicklung in der Temperaturmesstechnik gelang 1941 Müller [22], der das Beckmann Thermometer durch ein Multifunktionsthermoelement und ein Galvanometer ersetzt hat. Diese Messanordnung nutzt eine differentiale thermoelektrische Messtechnik. Das Titrationsgefäß wird mit einem Referenzgefäß über ein Thermoelement verbunden. Die im Titrationsgefäß entstandene Wärme wird automatisch und exakt durch eine elektrische Spirale in der Referenzlösung kompensiert. Die dafür benötigte Ladung liefert eine konstante Spannungsquelle. Der fließende Strom wird mit einem Galvanometer und die Zeit des Stromflusses mit einer digitalen Uhr gemessen. Die Temperaturänderung ist zur fließenden Ladung proportional.

$$\Delta T \sim q = \int I dt \quad (2-18)$$

ΔT - die Temperaturänderung in °C

q - Ladung in C

I - Stromstärke in A

t - Zeit in s

Der wahrscheinlich größte Durchbruch auf dem Gebiet der thermometrischen Titration gelang 1953 mit dem Einsatz eines Thermistors von Linde, Rogers und Hume [23]. Ein Thermistor ist ein temperaturabhängiger elektrischer Widerstand, der meistens aus einem Halbleiter mit einem negativen Widerstand/Temperatur-Koeffizienten besteht. Das Leitungsband eines Halbleiters ist vom Valenzband durch eine Energiebarriere getrennt, die mit zunehmender Temperatur und damit höheren potentialen Energie durch die Elektronen besser überwunden werden kann. Deswegen nimmt der elektrische Widerstand eines Thermistors mit zunehmender Temperatur ab. Diese Abnahme verläuft exponentiell.

Der sensitive Halbleiter ist über Platindrähte mit dem Sensor verbunden und mit einer dünnen Glasschicht als Schutz vor Chemikalieneinflüssen überzogen. Im Kopf eines Thermistors befindet sich noch ein Chip, der notwendige Kalibrierdaten enthält.

2.4.2 Moderne Sensoren

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurden zwei thermometrische Sensoren der Firma Metrohm benutzt. Bei dem Ersten *Thermoprobe 6.9011.020* handelt sich um eine Standardvariante. Der Sensor ist mit Glas isoliert und damit sehr lösungsmittelbeständig. Für eine Spezialanwendung in fluoridhaltigen wässrigen Lösungsmitteln bietet sich die *Thermoprobe 6.9011.040* an, deren Schacht aus Polypropylen besteht und als Dichtungsmaterial fluoriertes Silicon verwendet wurde. Die beiden Thermoproben arbeiten nach dem gleichen Prinzip und zeigen eine Abhängigkeit der Temperatur von der gemessenen Spannung, die in einem Polynom zusammengefasst werden kann.

$$y = ax^4 + bx^3 + cx^2 + dx + e \quad (2-19)$$

y – Temperatur in °C

x – Spannung in mV

Jeder Sensor wird kalibriert um die Variablen a, b, c, d zu ermitteln. Für eine thermometrische Titration sind aber noch weitere Geräte und Zubehör notwendig. Um eine gleichmäßige Wärmeverteilung im System zu erzielen, empfiehlt es sich einen Rührer zu verwenden, der einerseits stark mischt, aber andererseits wenig Wärme ins System abgibt. Dieses wird laut Hersteller mit einem Paddelrührer am besten realisiert. Die Auswertung der Titrationskurven erfolgt digital mit Hilfe der auf Savitzky-Golay basierenden Algorithmen und kann mit der beigefügten Software ausgeführt werden. Es ist auch notwendig automatische Büretten zu verwenden, die mit einer konstanten Geschwindigkeit die Maßlösung zugeben können. Es ist anzumerken, dass der moderne Geräteaufbau deutlich einfacher ist als die besprochenen älteren Einrichtungen. Die Titration wird nicht mehr in einem Dewargefäß ausgeführt und die Büretten werden nicht mehr temperiert. Dies führt selbstverständlich zu größeren Umwelteinflüssen und Rauschen des Temperaturfühlers. Trotzdem soll eine Titration mit ausreichender Präzision durchgeführt werden können.

2.5 Experimentelle Überprüfung der Theorie

Um den Einfluss der einzelnen im Kapitel 2.2 beschriebenen Größen auf den Verlauf einer thermometrischen Titrationskurve zu untersuchen, wurde eine Reihe von Experimenten unter Verwendung der Metrohm Titrode durchgeführt. Leider war es nicht möglich die Wärmeenergien einzeln zu untersuchen. Aus diesem Grund wurde immer versucht die Einflussgrößen zu gruppieren.

2.5.1 Die thermische Energie des Kalorimeters

2.5.1.1 Der Thermistor

Der Einfluss des Thermistors auf das Energieniveau des Systems wurde untersucht, indem der Temperaturverlauf der Titrode über 10 Min. nach dem Anschalten und Eintauchen in verschiedene Lösungsmittel bzw. Halten an der Luft aufgenommen wurde. Der Rührer blieb während der Untersuchungen ausgeschaltet. Die Öffnungen des Titrationsgefäßes wurden abgedeckt um die Effekte der Verdampfungswärme zu minimieren. Jede Messung wurde fünfmal hintereinander durchgeführt, eine mittlere Kurve ermittelt und deren Temperaturdifferenzen zwischen dem ersten und dem letzten Wert berechnet. Die Ergebnisse fasst die Abbildung 2-1 zusammen.

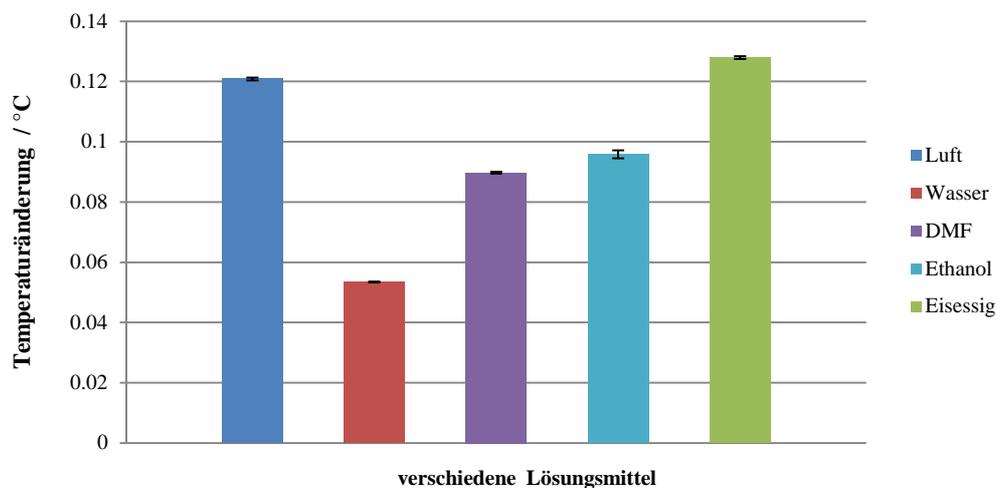


Abbildung 2-1: Temperaturänderung des Thermistors nach einer Messung in verschiedenen Lösungsmitteln, n = 5

Die durch den Thermistor produzierte Wärme gehorcht dem Jouleschen Gesetz. Die Unterschiede in den Temperaturdifferenzen sind mit verschiedenen Wärmeleitfähigkeiten der Lösungsmittel zu erklären. Bei besser wärmeleitenden Lösungsmitteln wie Wasser kann die erzeugte Wärme schneller abtransportiert werden. Die Tabelle 2-1 gibt einen Überblick über Wärmeleitfähigkeiten bei 25 °C.

Lösungsmittel	Wärmeleitfähigkeit in W/mK bei 25 °C [24]
Wasser	0,6071
NN,-Dimethylformamid	0,184
Ethanol	0,169
Eisessig	0,158
Luft	0,0262

Tabelle 2-1: Wärmeleitfähigkeit von verschiedenen Lösungsmitteln

2.5.1.2 Der Rührer

Die thermische Energie des Rührers wurde in einem ähnlichen Experiment untersucht. Es wurde ein Temperaturverlauf über 10 Minuten eines mit 100 mL Wasser gefüllten Titrationsgefäßes in Abhängigkeit von verschiedenen Rührern und Rührgeschwindigkeiten verfolgt. Bei dem vom Hersteller empfohlenen Paddelrührer wurde die Rührgeschwindigkeit variiert um die optimale Wärmeverteilung im System zu erreichen. Darüber hinaus wurde ein Magnetrührer mit einem 2 cm großen Rührelement als Vergleich untersucht. Die Ergebnisse werden die Abbildung 2-2 präsentiert.

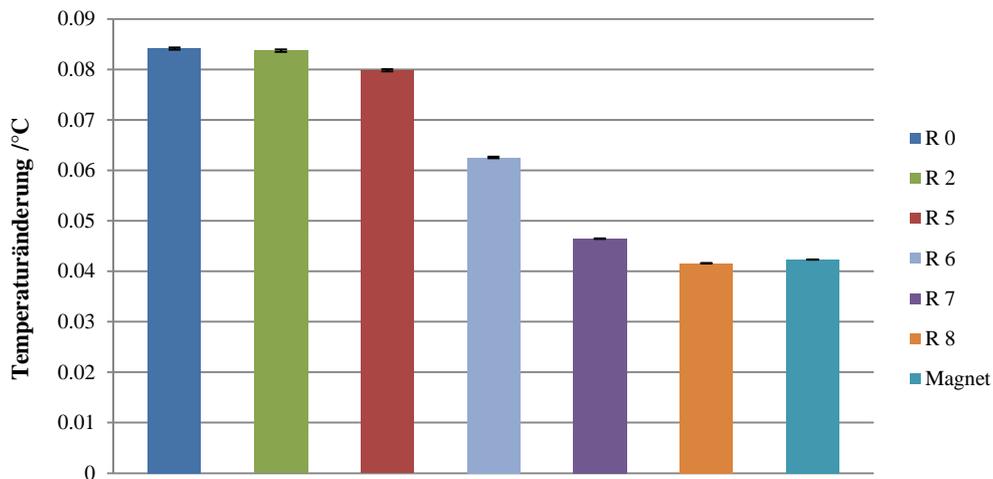


Abbildung 2-2: Temperaturänderung in Wasser in Abhängigkeit von verschiedenen Rührern und Rührgeschwindigkeiten

Die gemessene Temperaturänderung setzt sich zusammen aus der Wärme des Thermistors und der Wärme, die durch den Rührer in das System gelang. Der Abbildung 2-2 kann entnommen werden, dass die optimale Wärmeverteilung und damit die besten Titrationsbedingungen für 100 mL wässrigen Lösung ab der siebten Stufe des Paddelrührers erreicht wird. Die Anwendung des Magnetrührers ist aufgrund großen Rauschens und einer relativ schlechten Linearität der Kurven nicht zu empfehlen.

2.5.1.3 Die Mischungswärme

Um die Mischungswärme von verschiedenen Lösungsmittel und Maßlösungen zu bestimmen, wurden jeweils 100 mL der Lösungsmittel vorgelegt und mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1 mL/min jeweils 10 mL der Maßlösung zugegeben. Die Temperaturunterschiede wurden mit Hilfe der Methrom-Titrode verfolgt. Die Lösungen wurden mit einem Paddelrührer gerührt. Nach der fünffachen Ausführung wurde eine mittlere Kurve ermittelt und die Temperaturdifferenz zwischen den ersten und letzten Wert berechnet. Die Ergebnisse fasst die unten stehende Abbildung 2-3 zusammen.

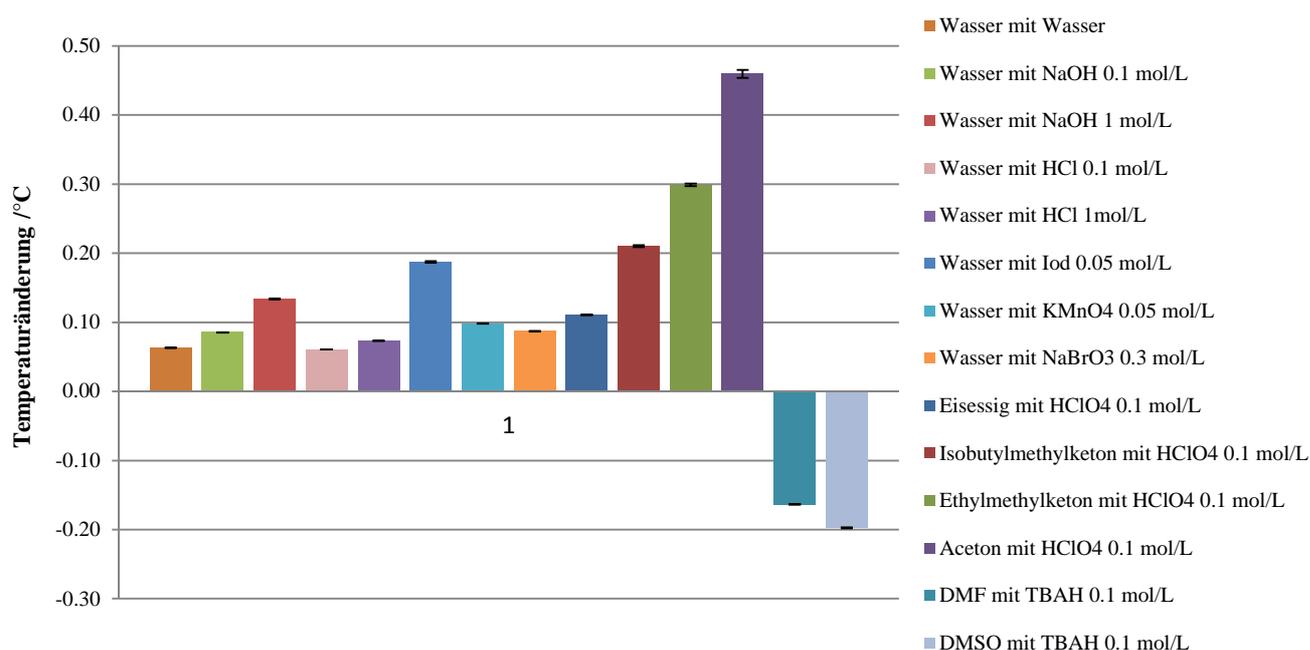


Abbildung 2-3: Temperaturänderung in Abhängigkeit von Maßlösungszugabe in verschiedenen Lösungsmitteln

Die Unterschiede in den Temperaturänderungen der verschiedenen Lösungsmittel sind auf unterschiedliche Solvatationsenergien zurückzuführen. Ein Maß für die Solvatation ist die Dielektrizitätskonstante, die die Wechselwirkung der Lösungsmittelmoleküle mit den geladenen Teilchen wie H_3O^+ - oder $\text{CH}_3\text{COOH}_2^+$ -Ionen beschreibt. Die unten stehende Tabelle 2-2 zeigt die Dielektrizitätskonstanten der verwendeten Lösungsmittel.

Lösungsmittel	Wasser	Eisessig	Isobutylmethylketon	Methylethylketon	Aceton	DMF	DMSO
Dielektrizitätskonstante [24]	80,10	6,20	14,56	18,56	21,01	38,24	47,24

Tabelle 2-2: Dielektrizitätskonstanten der verwendeten Lösungsmittel

Es kann ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Temperaturanstieges, also der Höhe der Solvatationsenergie und der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels und somit der Fähigkeit der Maßlösung mit den geladenen Teilchen zu wechselwirken, beobachtet werden.

Dieses Verhalten zeigt z.B. die Zugabe von HClO_4 zu verschiedenen Lösungsmitteln. Das entstehende Lyoniumion der Säure kann mit steigender Dielektrizitätskonstante besser solvatisiert werden, was sich in höheren Temperaturänderungen widerspiegelt. Selbstverständlich geben die höher konzentrierten Maßlösungen mehr Wärme beim Mischen ab und deshalb sind die Temperaturzuwächse der 1 mol/L Lösung von NaOH und HCl größer als ihren kleiner konzentrierten Äquivalenten. Dieses Phänomen lässt sich einfach mit einer größeren Menge an solvatisierten Molekülen erklären.

2.5.1.4 Die Thermische Energie der Reaktion

Der Einfluss der thermischen Energie der Reaktion spiegelt sich in der Reaktionsenthalpie ΔH wieder und kann am besten an einem Beispiel gezeigt werden. Es wurde eine starke Säure HCl 1 mol/L mit einer starken Base NaOH 1 mol/L titriert. Der Literatur kann die Reaktionsenthalpie für eine Neutralisationsreaktion entnommen werden [25].

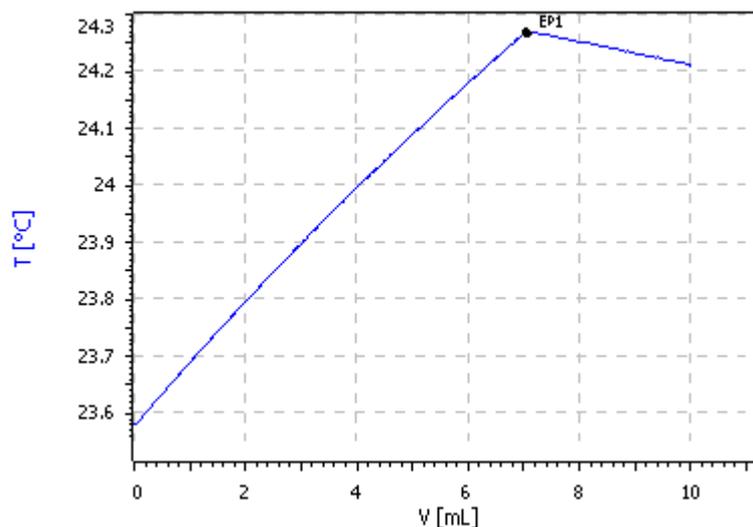
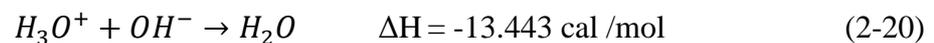


Abbildung 2-4: Thermometrische Titrationskurve von HCl 1 mol/L mit NaOH 1 mol/L

Der gemessene Temperaturzuwachs vor dem Äquivalenzpunkt beträgt $0,687 \text{ }^\circ\text{C}$ und ist deutlich höher als bei jedem bisher beschriebenen wärmeliefernden Prozessen. Die Reaktionswärme ist in diesem Fall so groß, dass sogar nach dem Äquivalenzpunkt die Lösung abkühlen muss bevor die Mischungswärme zum Ausdruck kommt. Selbstverständlich ist die Reaktionswärme von der Molarität der Maßlösung abhängig und wird bei verdünnten Lösungen deutlich kleiner.

2.6 Thermometrische Titrationskurven

Die Titrationskurven in der Thermometrie werden häufig als Thermogramme oder Enthalo-gramme bezeichnet. Bei einer meistens kontinuierlichen Zugabe des Titrators wird auch kontinuierlich die Temperatur des Systems gemessen. Nach dem Auftragen der gemessenen Temperaturwerte gegen das zugegebene Volumen des Titrators wird ein Thermogram T-V erhalten. Da die Zugabe mit einer konstanten Geschwindigkeit erfolgt, können auch T-t-Thermogramme aufgenommen werden. Der Äquivalenzpunkt der Titration wird an einem Knick in der Kurve erkannt und mit Hilfe der zweiten Ableitung mathematisch bestimmt. Die Enthalo-gramme können prinzipiell zwei Verläufe annehmen.

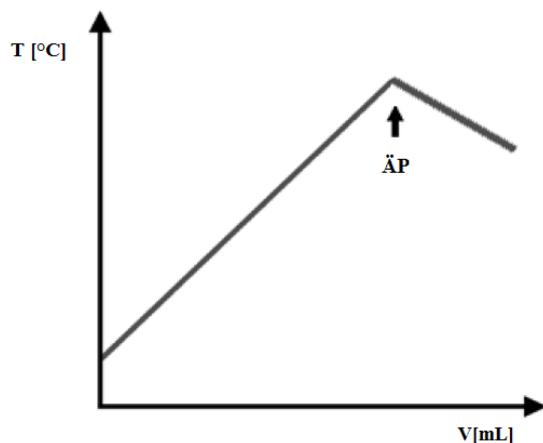


Abbildung 2-5: Schematische Darstellung einer exothermen Titration [19]

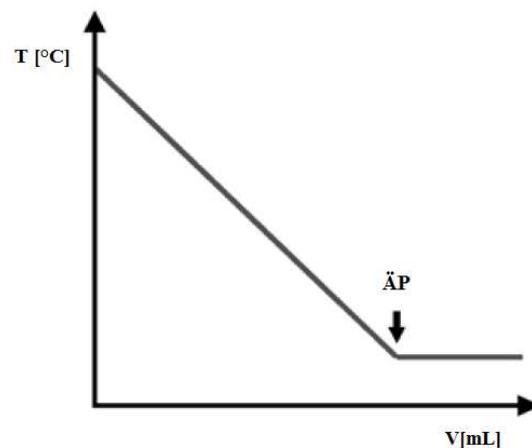


Abbildung 2-6: Schematische Darstellung einer endothermen Titration [19]

Die experimentell aufgenommenen Titrationskurven weichen von den theoretischen Kurvenverläufen ab. Die Krümmung am Knickpunkt ist eines der am Häufigsten beobachteten Phänomene, das diverse Ursachen haben kann. Der Temperatursensor kann nicht schnell genug sein, die chemische Reaktion kann zu langsam sein oder nicht stöchiometrisch verlaufen. Die Schärfe des Knickpunktes ist ausserdem nur dann alleine vom Wert der Enthalpieänderung abhängig, wenn die Änderung der freien Energie ΔG nach der Gleichung 2-1 groß genug ist, damit die Reaktion ungehemmt verlaufen kann. In der Nähe des Äquivalenzpunktes ist, wie oben erwähnt, die Konzentration der Substrate so klein, dass es zu Abweichungen im Kurvenverlauf kommen kann. Beim Auftreten von Krümmungen kann der Äquivalenzpunkt meistens trotzdem ermittelt werden, wenn davor und danach die Kurve eine Linearität zeigt.

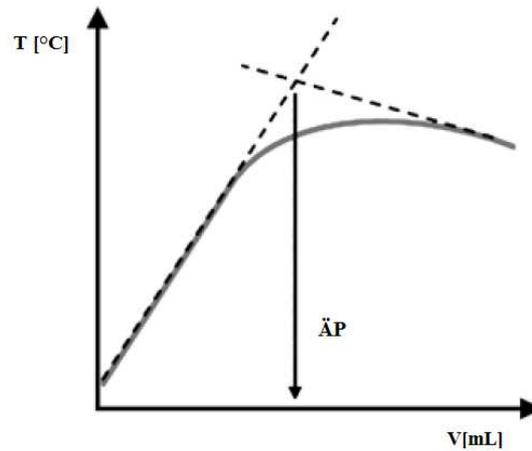


Abbildung 2-7: Schematische Darstellung einer gekrümmten thermometrischen Titrationskurve [19]

Durch die kontinuierliche Temperaturmessung wird bei den thermometrischen Titrationsen mit großen Datenmengen gearbeitet. Bei einem Verbrauch der Maßlösung von 10 mL einer Dosiergeschwindigkeit von 1 mL/min und Messwerteübernahme alle 1/10 s werden 6000 Messungen gespeichert. Bei einer so großen Datenmenge ist mit einem ausgeprägten Rauschen zu rechnen, weshalb mit einem Glättungsverfahren gearbeitet werden muss. In der modernen Software gibt es eine Möglichkeit der Anwendung von Glättungsalgorithmen für die Titrationskurven. Die Tiamo™ Software von Metrohm ermöglicht dem Anwender die Angabe des Filterfaktors. Leider hat es sich gezeigt, dass je höher der Glättungsfaktor ist, desto ungenauer ist das gefundene Äquivalenzvolumen. Dieser Zusammenhang wurde bei einer Fällungstitration von L-Ephedrinhydrochlorid mit einer 0,1 mol/L AgNO_3 -Maßlösung näher untersucht. Die Titration wurde mit einer Dosiergeschwindigkeit von 1 mL/min durchgeführt. Die Abbildungen 2-8 und 2-9 zeigen die gleiche Titrationskurve mit der eingezeichneten zweiten Ableitung bei verschiedenen Filterfaktoren.

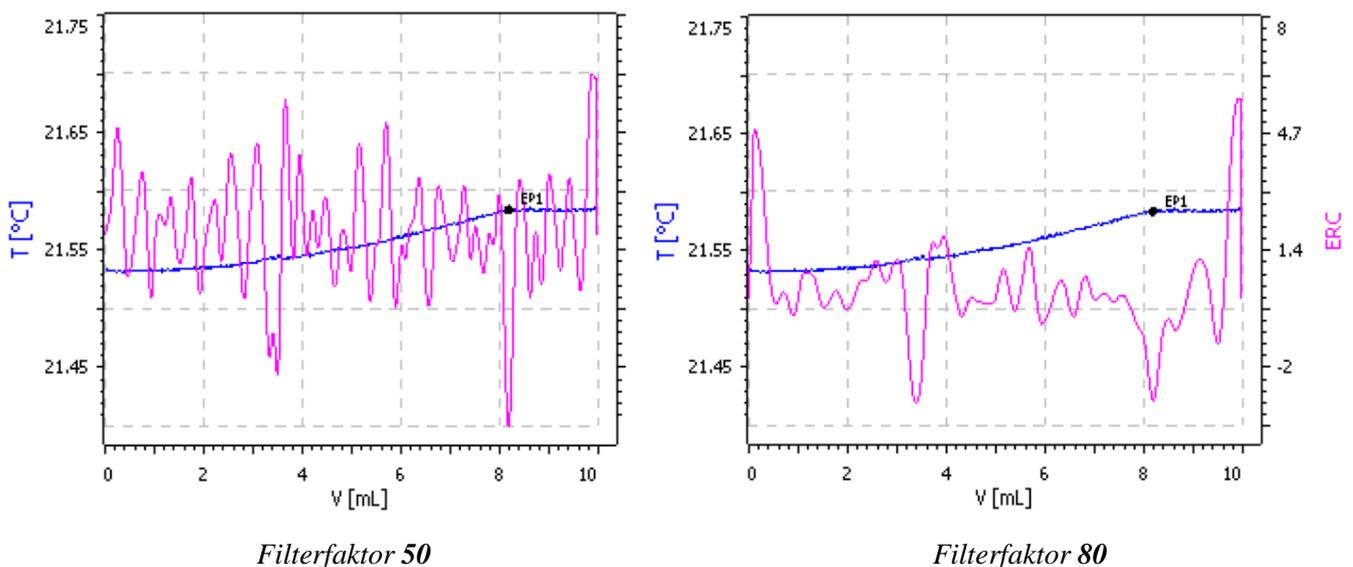


Abbildung 2-8: Thermometrische Titration von L-EphedrinHCl mit AgNO_3

Den Zusammenhang zwischen eingesetztem Filter und dem daraus resultierendem Äquivalenzvolumen stellt die Abbildung 2-9 dar.

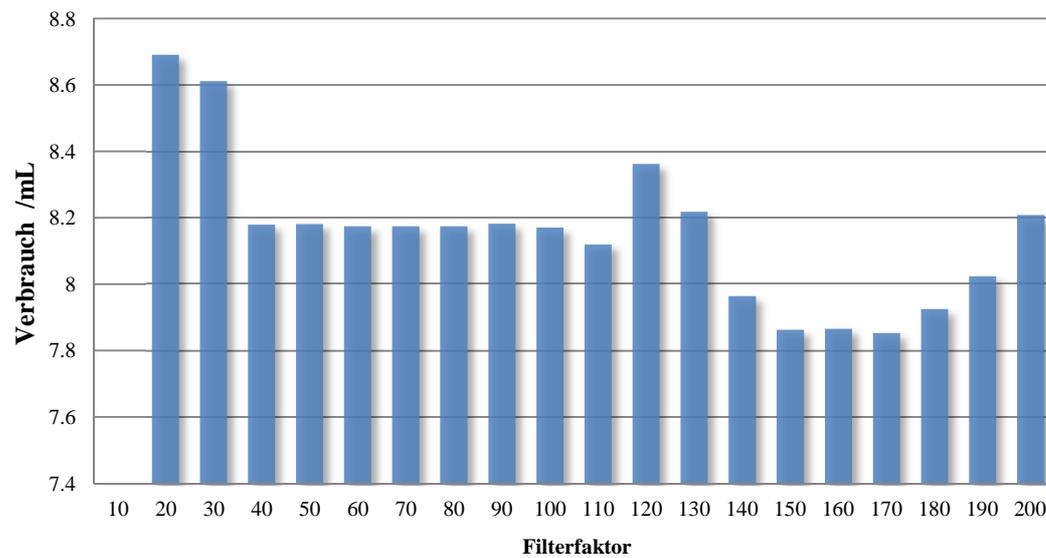


Abbildung 2-9: Abhängigkeit des ermittelten Maßlösungsverbrauchs vom eingesetzten Filterfaktor

Für diese Datenmenge hat sich ein Filterfaktor zwischen 50 und 100 als der beste erwiesen. Die ermittelten Verbräuche waren in diesem Intervall fast identisch und zeigten darüber hinaus die höchste Richtigkeit, d.h. die kleinste Abweichung zu dem theoretischen Wert (dieser betrug 8,18 mL). Dieses Ergebnis stimmt mit den vom Hersteller publizierten Hinweisen überein. [19]

2.7 Thermometrische Titrationsen

In der Literatur kann eine Vielzahl von Titrationsen mit thermometrischer Indikation gefunden werden. Die beschriebenen Titrationsen wurden aber alle mit Hilfe von älteren und meistens aufwändigen Methoden und Geräten durchgeführt und können deshalb nicht auf die Anwendung von neuartigen Sensoren übertragen werden. Die Vorhersage, ob eine Titration thermometrisch indizierbar ist, gestaltet sich als sehr schwierig und aufwändig. Die benötigten Daten, wie die Reaktionsenthalpie, die aus einzelnen Bildungsenthalpien berechnet wird, stehen meistens nicht zur Verfügung. Die experimentelle Bestimmung dieser ist auch sehr mühsam.

In diesem Teil der Arbeit werden experimentelle Ergebnisse präsentiert, die mit Hilfe von beispielhaften Arzneistofftitrationen die Anwendbarkeit der Thermometrie in der pharmazeutischen Analytik untersuchen. Es wurden alle relevanten Titrationsarten überprüft, die im Europäischen Arzneibuch aufgeführt sind. Die Arbeitsvorschriften wurden von Gehaltsbestimmung des jeweiligen Arzneistoffs entweder übernommen oder abgeleitet. Jede Titration wurde mit verschiedenen Einwaagen des Arzneistoffes durchgeführt. Der Gehalt der Probe wurde als mittlerer Gehalt aller Bestimmungen dargestellt. Die untersuchten Arzneistoffe entsprachen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches hinsichtlich ihrer Qualität. Alle verwendeten Substanzen wurden vor Gebrauch getrocknet und im Exsikkator aufbewahrt und besaßen einen deklarierten Gehalt von 100 %. Jede Titration wurde auch parallel mit der Standardmethode indiziert, sodass ein direkter Vergleich der Methoden durchgeführt werden konnte. Dieser wurde mit Hilfe einer Einwaage-Verbrauch-Kurve laut Kapitel 1.5.2 durchgeführt. Alle Titrationsen wurden in 100,0 mL Lösungsmittel ausgeführt, der kleinsten zum richtigen Eintauchen der Elektroden benötigten Menge.

2.7.1 Säure-Base-Titration

2.7.1.1 Geschichtliche Entwicklung

Das Prinzip einer Säure-Base-Titration ist schon sehr lange bekannt. Da die Reaktionsenthalpie einer Neutralisationsreaktion bei -55 kJ/mol liegt, kann vermutet werden, dass sich Säure-Base-Reaktionen sehr gut für eine thermometrische Titration eignen. Aus diesem Grund konnten schon 1938 Mondain-Moval und Paris [26] Titrationsen von Borsäure und Arsensäure mit NaOH thermometrisch durchführen. Es folgten zahlreiche Arbeiten auf diesem Gebiet, wie die Bestimmung von Hypophosphorsäure, Phosphorsäure und Orthophosphorsäure von Paris und Tardy [27] im Jahr 1946 oder eine Titration von Borsäure und HCl im Jahr 1959 von Miller und Thomason [28]. Viele organische Säuren konnten auch mit Hilfe der thermometrischen Titration erfolgreich bestimmt werden. Beschrieben wurden unter anderen Titrationsen von Asparaginsäure [29], Salicylsäure [30] und Glutaminsäure [31].

In der Literatur findet man auch viele Titrationsen von Basen. Eine der wichtigsten Publikationen auf dem Gebiet ist sicherlich die Untersuchung der enthalpimetrischen Titration von basischen Stickstoffverbindungen [32] von Vaughan und Swithenbank. Sie zeigt das unterschiedliche Verhalten aliphatischer und aromatischer Stickstoffbasen in wässrigen und nichtwässrigen Lösungen. Es werden auch Titrationsen von Basenmischungen verschiedener Stärke in dieser Publikation beschrieben. Sogar sehr schwache Säuren wie Phenylamine konnten thermometrisch von Popper [33] titriert werden. Die lange Publikationsliste der thermometrischen Säure-Base-Titrationsen und die Tatsache, dass die thermometrische Messung unabhängig von der Leitfähigkeit des Lösungsmittels erfolgen kann, lassen eine erfolgreiche Anwendung dieser Methode für diese Titrationsart in verschiedenen Lösungsmitteln vermuten.

2.7.1.2 Experimentelle Ergebnisse

2.7.1.2.1 Säure-Base-Titration im wässrigen Medium

Die Reaktionsenthalpie einer Neutralisationsreaktion einer dissoziierten Säure mit einer Base kann mit Hilfe der Literatur entnommener Standardenthalpie berechnet werden.

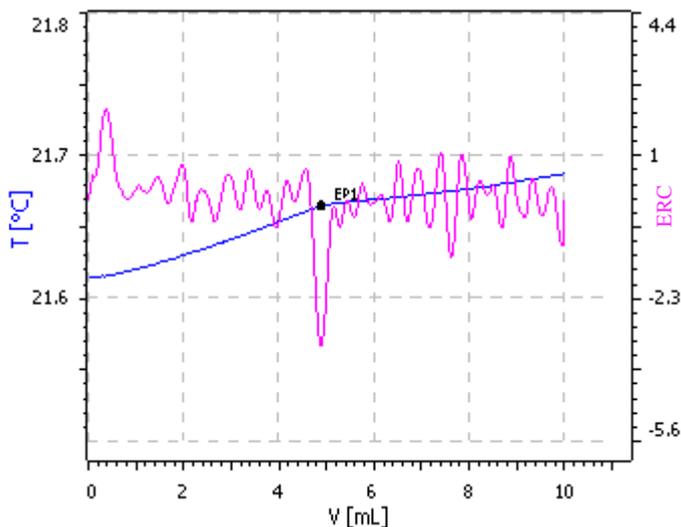
$$\Delta H_R^0 = \Delta H_{H_2O}^0 - \Delta H_{OH^-}^0 - \Delta H_{H_3O^+}^0 = -285,8 + 230,0 + 0,0 = -55,8 \text{ kJ/mol} \quad (2-21)$$

Die Reaktion ist stark exotherm und lässt einen ausgeprägten Äquivalenzpunkt vermuten. Dieses wurde an den Beispielen von verschiedenen anorganischen Säuren und Basen überprüft.

Die erste durchgeführte Titration ist eine Bestimmung von Salzsäure mit Natriumhydroxid, beide mit einer Konzentration von 1 mol/L. Die Titrationskurve wurde in der Abbildung 2-4 präsentiert. Bei dieser Titration werden hoch konzentrierte Lösungen verwendet, was eine starke, gut messbare Wärmetönung vermuten lässt. Das Äquivalenzvolumen kann mit großer Präzision ermittelt werden. Dieses spiegelt sich in einer kleinen Standardabweichung wieder. Für die durchgeführte Titration konnte eine Linearität der Einwaage-Verbrauch-Kurve gezeigt werden. Als Vergleichsmethode dient die Potentiometrie. Für die beiden Indikationsmethoden gilt: Die Funktion des verbrauchten Volumens an NaOH-Maßlösung in Abhängigkeit vom vorgelegten Volumen HCl ist linear, sie geht durch den Koordinatenursprung (Ordinatenabschnitt nicht signifikant von Null verschieden), sodass ein systematischer, additiver Fehler ausgeschlossen ist, und die Steigung schließt im 95 % -Konfidenzbereich die 1 ein, sodass auch kein proportionaler systematischer Fehler vorliegt. Die mittleren Gehalte überlappen im 95 %-Konfidenzbereich. Der etwas höhere Wert bei der thermometrischen Indikation kann auf die Trägheit des Wärmesensors in der relativ großen Lösungsmittelmenge und der großen erzeugten Wärmemenge zurückgeführt werden.

Das zweite Titrationsbeispiel einer starken Säure mit einer starken Base ist die Bestimmung von H_2SO_4 0,02 mol/L mit NaOH 0,1 mol/L. Die deutlich kleinere Konzentration der umgesetzten

Teilchen führt zu einer geringeren Wärmeentwicklung, die deutlich schwieriger messbar ist. Dieses resultiert im weniger ausgeprägten Knickpunkt am Äquivalenzpunkt. Trotzdem konnte das Äquivalenzvolumen mit guter Präzision ermittelt werden.

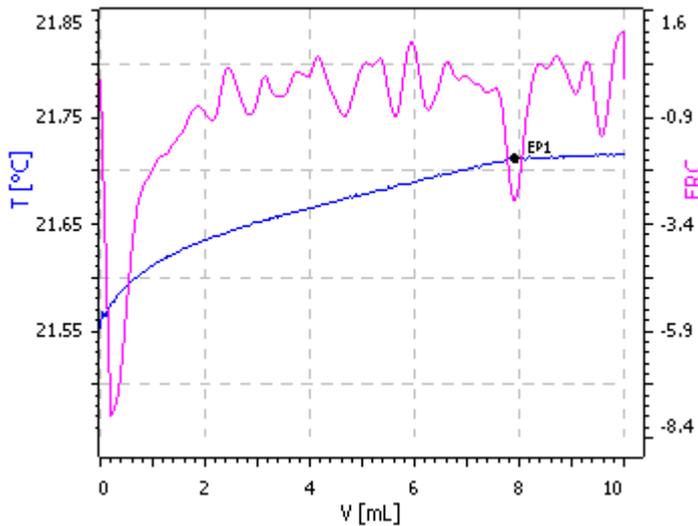


Titrand	H₂SO₄	
Lösungsmittel	Wasser	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	99,66 ± 0,98	100,17 ± 0,48
SEM	0,3549	0,1741
relSEM [%]	0,3562	0,1738
Theoretische Steigung	0,40	
Steigung a ₁	0,4028 ± 0,0121	0,4005 ± 0,0080
Ordinatenabschnitt a ₀	-0,0108 ± 0,1618	-0,0108 ± 0,1073
Bestimmtheitsmaß R ²	0,9997	0,9999

Abbildung 2-10 : Titration von H₂SO₄ 0,02 mol/L mit NaOH 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie

Das Bestimmtheitsmaß der Eiwaage-Verbrauch-Kurve der Titrationsen beträgt für die Thermometrie $R^2 = 0,9997$ und für die Potentiometrie $R^2 = 0,9999$. Die Steigung ist sowohl für die Thermometrie als auch für die Potentiometrie nicht signifikant vom theoretischen Wert verschieden. Dieses deutet auf kein Vorliegen von Proportionalitätsfehlern. Die Ordinatenabschnitte zeigen keinen additiven Fehler, da sie nicht signifikant von Null abweichen. Die ermittelten Gehalte können aufgrund der Überlappung der 95%-Konfidenzintervallen der Potentiometrie und Thermometrie als nicht signifikant voneinander und vom theoretischen Wert verschieden betrachtet werden, was auf eine Äquivalenz der Methoden hinsichtlich der Richtigkeit deutet.

Bei der Titrationskurve einer starken Base KOH mit einer starken Säure HCl, beide in der Konzentration von 0,1 mol/L wird ein noch weniger ausgeprägter Äquivalenzpunkt beobachtet.

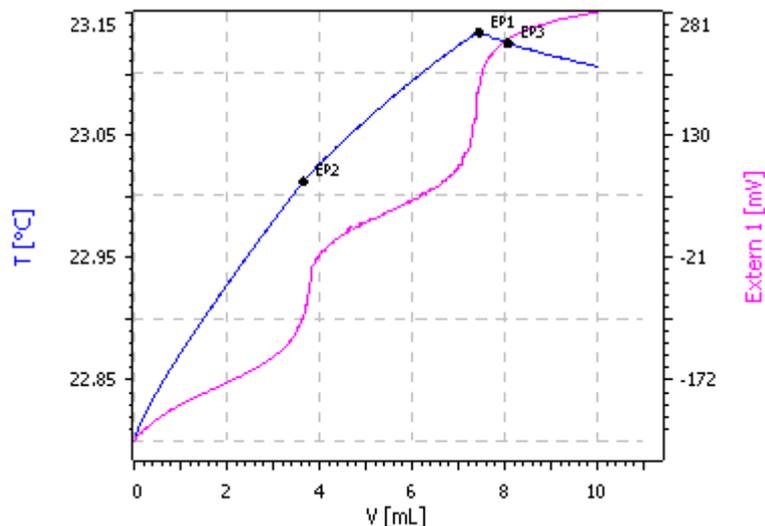


Titrand	KOH	
Lösungsmittel	Wasser	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	99,97 $\pm 0,52$	99,55 $\pm 0,49$
SEM	0,2360	0,2128
relSEM [%]	0,2360	0,2138
Theoretische Steigung	1	
Steigung a_1	0,9992 $\pm 0,0085$	0,9981 $\pm 0,011$
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0020 $\pm 0,040$	-0,0138 $\pm 0,060$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	0,9998

Abbildung 2-11: Titration von KOH 0,1 mol/L mit HCl 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie

Die eingesetzte KOH Lösung wurde vor Gebrauch mit Kaliumhydrogenphthalat eingestellt. Der Einstellungsfaktor betrug $0,984 \pm 0,052$. Die Äquivalenzvolumina der Potentiometrie für die kleinsten Vorlagen (0,5 mL) von KOH wurden nicht für die Berechnung des Mittelwertes einbezogen. Es kann vermutet werden, dass bei einer so geringen Konzentration die potentiometrische Indizierung nicht mehr einsetzbar ist. Trotz der schlechteren Erkennung des Äquivalenzpunktes bei der Thermometrie müssen die Methoden aufgrund der statistischen Größen als gleichwertig eingestuft werden. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen keine Anwesenheit von Fehlern.

Als letztes Beispiel eines anorganischen Salzes wurde Na_2CO_3 mit HCl 0,1 mol/L titriert. Es handelt sich um ein Salz der Kohlensäure, das zweifach von Salzsäure protoniert werden kann. In der Titrationskurve können zwei Stufen erkannt werden. Als Vergleich wurde in Abbildung 2-12 auch die potentiometrische Kurve (Rot in der Abbildung) eingezeichnet.



Indikation	Thermometrie 1 ÄP	Thermometrie 2 ÄP	Potentiometrie 1 ÄP	Potentiometrie 2 ÄP
Mittlerer Gehalt [%]	100,60 ± 1,93	100,15 ± 1,50	101,05 ± 1,59	99,43 ± 1,53
SEM	0,6944	0,5386	0,5719	0,5522
relSEM [%]	0,6902	0,5377	0,566	0,5553
Anzahl der Bestimmung	5	5	5	5
Theoretische Steigung	0,0094	0,1869	0,0094	0,1869
Steigung a_1	0,0094 ± 0,011	0,0195 ± 0,0016	0,0091 ± 0,0004	0,0192 ± 0,0021
Ordinatenabschnitt a_0	0,0215 ± 0,3980	-0,1915 ± 0,5881	0,1533 ± 0,1531	-0,0147 ± 0,1412
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9979	0,9959	0,9993	0,9978

Abbildung 2-12: Titration von Na_2CO_3 mit HCl 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.

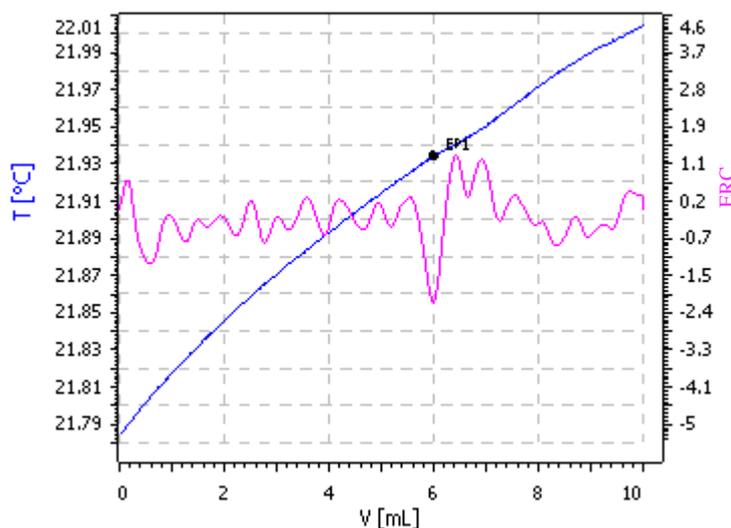
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Es wurden fünf Titrationsversuche durchgeführt. Alle ermittelten Gehalte sind mit einer 95 %-Wahrscheinlichkeit voneinander nicht signifikant verschieden. Die theoretischen Steigungen der Einwaage-Verbrauch-Kurven sollen für den ersten ÄP 0,00943 und für den zweiten ÄP 0,1869 betragen. Die experimentellen Daten zeigen eine gute Übereinstimmung mit diesen Werten. Die Konfidenzintervalle der Ordinatenabschnitte zeigen keine additiven Fehlern. Auffällig waren aber schlechtere Linearitäten dieser Kurven für den zweiten Äquivalenzpunkt als für den Ersten, sowohl bei der Thermometrie als auch bei der Potentiometrie. Das kann mit Gasblasenbildung und damit Störung der Sensoren erklärt werden.

2.7.1.2.2 Zwischenfazit

Die vier behandelten Beispiele zeigen, dass die thermometrische Titration erfolgreich für die Bestimmung von starken anorganischen wässrigen Säuren und Basen sogar im Konzentrationsbereich von 0,1 mol/L eingesetzt werden kann. Leider ergaben zahlreiche Titrationsversuche von schwächeren Basen und Säuren wie Natriumacetat, Dinatriumhydrogenphosphat oder Essigsäure mit 0,1 mol/L Maßlösungen keine auswertbaren Titrationskurven. Das lässt vermuten, dass die entstehende Reaktionswärme von anderen in Kapitel 2.3 beschriebenen Größen überdeckt wird.

In der pharmazeutischen Analytik kommen aber häufiger schwache organische Säuren und Basen vor. Die nächsten Beispiele sollen die Anwendbarkeit der Thermometrie für diese untersuchen. Als erstes Beispiel wurde Ascorbinsäure ausgewählt. Es handelt sich um eine vinyloge Carbonsäure mit einem pK_s von $4,83 \pm 0,53$ [24] und einer guten Wasserlöslichkeit von 330 g/L [34]. Diese Eigenschaften erlauben die Verbindung als Säure mit einer NaOH 0,1 mol/L zu titrieren.



Arzneistoff	Ascorbinsäure	
Lösungsmittel	Wasser	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	8	5
Mittlerer Gehalt [%]	100,58 ± 0,29	100,11 ± 0,61
SEM	0,1195	0,1921
relSEM [%]	0,1188	0,1919
Theoretische Steigung	0,5677	
Steigung a_1	0,5770 ± 0,0032	0,5741 ± 0,0210
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0388 ± 0,2620	-0,0479 ± 0,1180
Bestimmtheitsmaß R^2	1	0,9999

Abbildung 2-13 : Titration von Ascorbinsäure mit NaOH 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.

Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

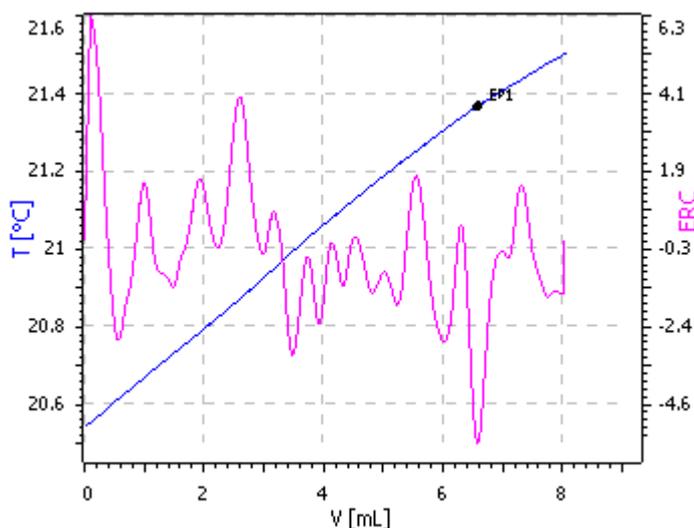
Die Titrationskurve zeigt einen schlecht sichtbaren Knickpunkt, der aber mit Hilfe der Tiamo™ Software bestimmt werden kann. Der mittlere Gehalt der Thermometrie berechnet aus acht Bestimmungen zeigt keinen signifikanten Unterschied mit der Potentiometrie und die erhaltene Präzision ist sogar besser. Die additiven und Proportionalitätsfehlern wurden für diese Titration auch untersucht und ausgeschlossen.

2.7.1.2.3 Wasserfreie Säure-Base-Titration

Zahlreiche Säuren und Basen können nicht in wässrigen Lösungen titriert werden, weil sie entweder in Wasser nicht hinreichend löslich oder zu schwach sauer oder basisch sind. Aus diesem Grund müssen nichtwässrige Lösungsmittel verwendet werden. Diese nehmen aufgrund ihrer völlig anderen Eigenschaften wie z.B. einer deutlich verschiedenen Dielektrizitätskonstante einen Einfluss auf die Ionisations-, Dissoziations-, Aciditäts- und Basizitätskonstante von Reaktanden. So wird die Basizität von schwachen Basen in sauren Solventien, wie Essig- oder Ameisensäure und die Acidität von schwachen Säuren in basischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid deutlich erhöht. Nichtwässrige Lösungsmittel wirken überdies aufgrund schwacher Dissoziation der Ionenpaare auch differenzierend auf Maßlösungen, sodass die unterschiedlichen Stärken von Säuren und Basen ausgenutzt werden können.

Die elektrischen Eigenschaften dieser Solventien führen aber auch zu Schwierigkeiten in der Indizierung der Titration mit Hilfe der Potentiometrie. Die schwache elektrische Leitfähigkeit zwingt zur Anwendung von speziellen Glassorten für die Glaselektrode und besonderen Innenelektrolyten der Referenzelektrode, um ein stabiles Referenzpotential zu garantieren. Es gibt sogar Lösungsmittel, in denen eine potentiometrische Messung unmöglich ist. Aufgrund der Tatsache, dass die Thermometrie von solchen Lösungsmiteleigenschaften unabhängig ist, erscheint sie als eine gute Alternative. Darüber hinaus haben die nichtwässrigen Lösungsmittel meistens kleinere Wärmekapazitäten. Dieses führt zur stärkeren Temperaturänderungen bei gleichen Wärmeumsetzungen. Dieses Phänomen wurde sehr gründlich von Keily und Hume im Jahr 1964 [35] an den Beispielen der Titrations verschiedener Acetatsalze mit Perchlorsäure in Eisessig untersucht.

Viele Arzneistoffe gehören zur Gruppe der sehr schwachen Säuren und Basen und werden deshalb vom Europäischen Arzneibuch in einer wasserfreien Titration quantitativ bestimmt. Aus diesem Grund werden im Folgenden wichtige Beispiele von Arzneistofftitrationen vorgestellt, die die Anwendung der Thermometrie in nichtwässrigen Medien untersuchen. Eines der meist verbreiteten Lösungsmittel für Titrations von schwachen Basen ist die wasserfreie Essigsäure. Titriert wird meist mit einer Lösung von Perchlorsäure in Essigsäure. Das Ph.Eur. 7.0 schreibt für die Einstellung der Perchlorsäure-Maßlösung 0,1 mol/L als Urtinger Kaliumhydrogenphthalat vor. ($pK_B = 8,59$ [24]) Diese Bestimmung wurde fünf Mal unter thermometrischen und potentiometrischen Indikation ausgeführt.

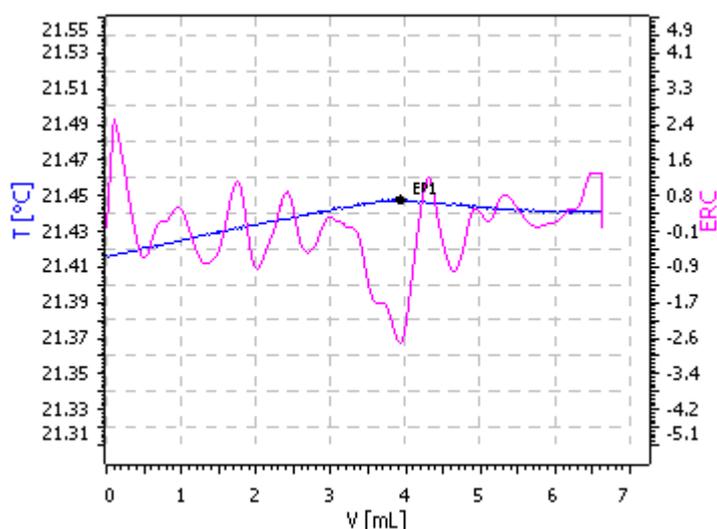


Arzneistoff	KHP	
Lösungsmittel	Eisessig	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	100,28 ± 0,80	100,65 ± 1,38
SEM	0,2880	0,4985
relSEM [%]	0,2872	0,4953
Theoretische Steigung	0,0489	
Steigung a_1	0,0484 ± 0,002	0,0487 ± 0,003
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0296 ± 0,1818	-0,0592 ± 0,3697
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9995	0,9998

Abbildung 2-14: Titration von Kaliumhydrogenphthalat mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in Eisessig.
Indikation: Thermometrie

Die beobachteten Knickpunkte waren sehr schwach ausgeprägt. Trotzdem konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die mit Hilfe der zwei Methoden ermittelten Gehalte sind nicht voneinander verschieden. Es konnte auch eine gute Linearität der Einwaage-Verbrauch-Kurve gezeigt werden. Die Verfahren zeigten auch kein Auftreten von wesentlichen Fehlern, da der Ordinatenachsenabschnitt nicht von Null verschieden war und die theoretische Steigung innerhalb der Konfidenzintervalle lag.

Als Titrationsbeispiel eines Arzneistoffes in wasserfreier Essigsäure wurde die Bestimmung von Clotrimazol ausgewählt. Diese Verbindung enthält als ein charakteristisches Strukturelement ein Imidazol und ist mit $pK_B=9,1$ basisch. Es wurden thermometrisch und potentiometrisch indizierte Titrationen mit je fünf Wiederholungen durchgeführt. Die erhaltene Gehalte und alle anderen statistischen Größen deuten auf die Gleichwertigkeit der beiden Methoden für diese Titration und kein Auftreten von Fehlern.



Arzneistoff	Clotrimazol	
Lösungsmittel	Eisessig	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	100,37 ± 0,74	99,92 ± 0,54
SEM	0,2668	0,1929
relSEM [%]	0,2659	0,1930
Theoretische Steigung	0,0289	
Steigung a_1	0,0289 ± 0,0018	0,0290 ± 0,0013
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0267 ± 0,2523	-0,0092 ± 0,1661
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9989	0,9948

Abbildung 2-15: Titration von Clotrimazol mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in Eisessig.
Indikation: Thermometrie

Die Titration von Basen in nichtwässrigem Lösungsmittel kann aber auch in anderen Solventien als Essigsäure ausgeführt werden. Häufig werden andere organische Lösungsmittel benötigt, um die Löslichkeit oder die Basizität der Substanzen zu erhöhen und damit die quantitative titrimetrische Bestimmung zu ermöglichen. Angewendet werden Acetanhydrid, Aceton, Ethanol, Ethylmethylketon oder Isobuthylmethylketon. Die untenstehende Tabelle zeigt einige Titrationen, die die Anwendung der Thermometrie in verschiedenen organischen Lösungsmitteln untersuchen.

Arzneistoff	Coffein				Benzocain		Clotrimazol	
Lösungsmittel	Acetanhydrid		nach Ph.Eur 7.0		Aceton		Isobutylmethylketon	
Indikation	Thermo	Potentio	Thermo	Potentio	Thermo	Potentio	Thermo	Potentio
Anzahl der Bestimmungen	4	4	5	5	3	3	5	5
Mittlerer Gehalt [%]	100,10 ± 0,56	100,01 ± 0,47	99,94 ± 0,24	100,16 ± 0,88	100,21 ± 1,22	100,82 ± 2,23	101,03 ± 0,73	100,58 ± 0,97
SEM	0,1765	0,1489	0,0879	0,3195	0,4451	0,6034	0,2966	0,3950
relSEM [%]	0,1763	0,1489	0,0880	0,3189	0,4442	0,5985	0,2935	0,3927
Theoretische Steigung	0,0515				0,0605		0,0289	
Steigung a_1	0,0515 ± 0,004	0,0517 ± 0,0026	0,0518 ± 0,0012	0,0512 ± 0,0006	0,0616 ± 0,0269	0,0668 ± 0,0011	0,0290 ± 0,0002	0,0288 ± 0,0016
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0051 ± 0,0333	-0,0979 ± 0,1099	-0,0243 ± 0,1239	0,0312 ± 0,0584	-0,0933 ± 2,8725	-0,4985 ± 0,8804	0,0339 ± 0,0424	0,0606 ± 0,2988
Bestimmtheitsmaß R^2	1	0,9998	0,9999	1	1	0,9995	1	0,9991

Abbildung 2-16: Titration von Coffein, Benzocain und Clotrimazol mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in verschiedenen Lösungsmitteln. Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

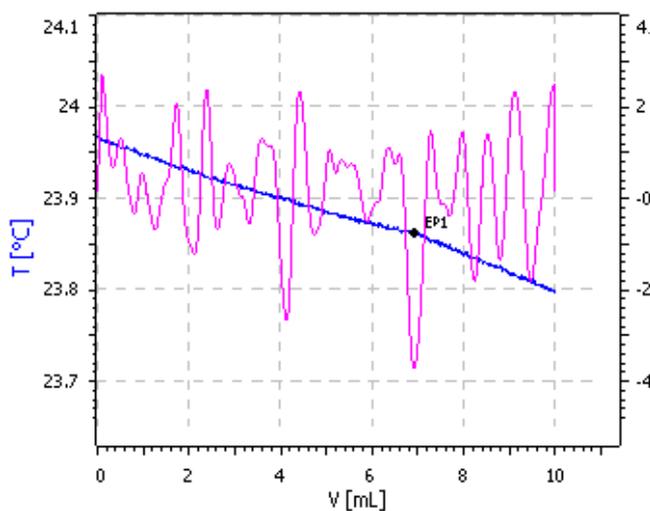
Als Substrate wurden schwach basische Arzneistoffe eingesetzt: Coffein, Benzocain und Clotrimazol. Coffein gehört zu der Gruppe der Xanthine, hat einen $pK_B \approx 14$, ist mäßig löslich in Wasser und gut in organischen Lösungsmitteln. Das Europäische Arzneibuch schreibt für die Gehaltsbestimmung von Coffein eine potentiometrische Titration mit Perchlorsäure in einer Mischung von Acetanhydrid und Toluol in einem 1:1-Volumenverhältnis vor. Die Substanz soll vorher in 5 ml wasserfreier Essigsäure gelöst werden [36]. So wurde auch eine thermometrisch indizierte Bestimmung durchgeführt. Außerdem wurde Coffein in reinem Acetanhydrid titriert. Benzocain stellt chemisch ein phenyloges Carbonsäureamid dar mit einem $pK_B=11,49$ [24] und einer sehr schlechten Wasserlöslichkeit. Diese Verbindung wurde in Aceton titriert. Da Aceton unter dem Einfluss einer Säure polymerisiert, wurde befürchtet, dass dies die thermometrische Auswertung beeinflussen könnte. Die Polymerisierung fand aber während der Titration mit einer Dosiergeschwindigkeit von 1 mL/min und einem durchschnittlichen Verbrauch der Maßlösung von 6 mL nicht statt. Die chemische Struktur von Clotrimazol wurde schon vorgestellt. Die Verbindung diente als eine Modellschubstanz für Titrations in Isobutylmethylketon und Ethylmethylketon. Die thermometrische Indikation in dem zweiten Lösungsmittel lieferte keine auswertbaren Kurven.

Sowohl die ermittelten Gehalte bei diesen Titrations als auch die statistischen Parameter deuten auf die Gleichwertigkeit der Thermometrie und Potentiometrie hin. Die berechneten Steigungen der Einwaage-Verbrauch-Kurven lagen fast alle sehr nah an 1. Die schlechteste Präzision gespiegelt in der relativen Standardabweichung wurde bei der Titration in Aceton erhalten.

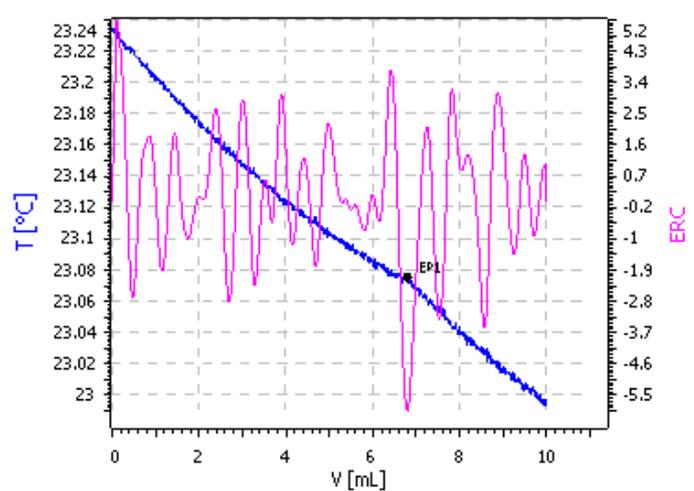
Kein Nulldurchgang der Einwaage-Verbrauch-Kurve bei der Potentiometrie in diesem Lösungsmittel zeigt das Vorliegen eines additiven Fehlers. Da er nur hierbei vorkommt, muss dies mit dem Arbeiten der Glaselektrode in Aceton zusammenhängen. Die erhaltenen Standardabweichungen sind für die beiden Methoden ziemlich ähnlich, mit ein wenig kleineren Werten für die Thermometrie. Aufgrund dieser Experimente lässt sich allgemein sagen, dass die Thermometrie für Titrations von schwachen Arzneistoffbasen in geeigneten nichtwässrigen Lösungsmitteln erfolgreich angewendet werden kann. Schwache Säuren werden in neutralen und basischen wasserfreien Lösungsmitteln titriert. Zur Anwendung kommen häufig Ethanol, n-Butylamin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Pyridin. Als Maßlösungen finden häufig Alkalialkoholate, alkoholische Lösungen von Alkali-hydroxiden und quartäre Ammoniumhydroxide, wie Tetrabutylammoniumhydroxid Anwendung.

Viele Arzneistoffe werden als Hydrochloride gehandelt, da sie so besser löslich sind. Solche Verbindungen können entweder mit einem Alkalihydroxid und im Falle von sehr schwachen Säuren mit TBAH titriert werden. Ph.Eur. 7.0 nutzt viele Gehaltsbestimmungen, die auf einer wasserfreien Titration mit TBAH basieren. Diese wichtigen Titrationsprinzipien wurden als thermometrische Titrations ausgeführt. Als Urtiler benutzt das Ph.Eur. 7.0 Benzoesäure. ($pK_S = 4,2$, gute Löslichkeit in den aufgeführten Lösungsmitteln). Die Verbindung wurde sowohl in DMF als auch in DMSO titriert.

*Titration von Benzoesäure mit TBAH
0,1 mol/L in DMF*



*Titration von Benzoesäure mit TBAH
0,1 mol/L in DMSO*

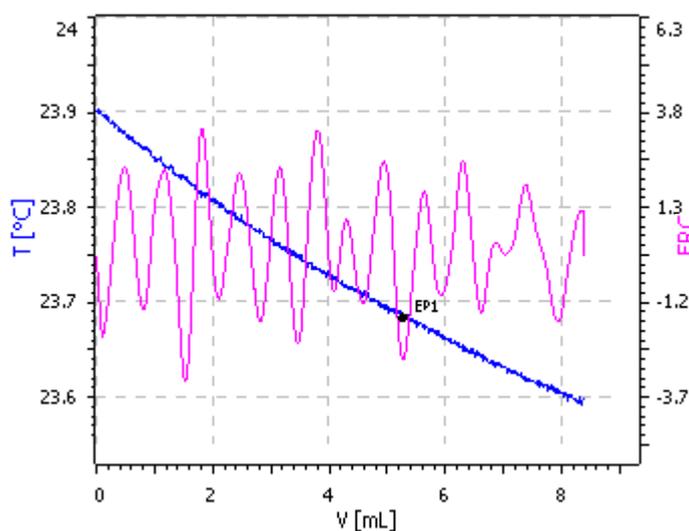


Arzneistoff	Benzoessäure		Benzoessäure	
Lösungsmittel	DMF		DMSO	
Indikation	Thermo	Potential	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5		5	
Mittlerer Gehalt [%]	99,88 ± 0,73	101,08 ± 0,75	99,56 ± 0,50	100,91 ± 0,572
SEM	0,2634	0,2698	0,1802	0,2061
relSEM [%]	0,2637	0,2669	0,1810	0,2042
Theoretische Steigung	0,0819			
Steigung a_1	0,0829 ± 0,005	0,0845 ± 0,0079	0,07931 ± 0,0053	0,0850 ± 0,0035
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0742 ± 0,3240	-0,0798 ± 0,5351	-0,1656 ± 0,3996	-0,0774 ± 0,0919
Bestimmtheitsmaß R^2	0,999	0,9995	0,9987	0,9995

Abbildung 2-17: Titration von Benzoessäure mit TBAH 0,1 mol/L in DMF bzw. DMSO.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die beiden Titrationskurven zeigen einen charakteristischen Temperaturabfall für Bestimmungen mit TBAH in Isopropanol. Das Lösungsmittel der Maßlösung zeigt nämlich eine hohe negative Mischungswärme sowohl in DMF als auch in DMSO. Der Äquivalenzpunkt kann nur an unterschiedlichen Steigungen der Geraden vor und nach dem Erreichen des Äquivalenzvolumens erkannt werden. Vor dem Endpunkt hat die Kurve eine kleinere Neigung, da die Reaktionswärme der Mischungswärme entgegen wirkt. Dank des software-integrierten Algorithmus konnten die Äquivalenzpunkte mit guter Präzision bestimmt werden. Die statistische Absicherung der Titrations zeigt eine Gleichwertigkeit der Methoden und erlaubt eine Aussage, dass keine signifikanten Fehler jeglicher Art vorliegen. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass Titrations mit TBAH erfolgreich thermometrisch indiziert werden können.

Dieses wurde bei einer Titration des Arzneistoffs Allopurinol versucht zu bestätigen. Diese Verbindung stellt chemisch einen Heterocyclus mit einem sehr hohen pK_s dar. Es handelt sich um einen anilierten Pyrrol- und Imidazol-Ring. Die Säurestärke von Allopurinol erlaubt es mit TBAH deprotoniert zu werden. Es wird ein sehr schwach ausgeprägter Knickpunkt beobachtet, der mit Mühe auswertbar ist.



Arzneistoff	Allopurinol	
Lösungsmittel	DMF	
Indikation	Thermo	Potentie
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	99,82 ± 2,56	99,93 ± 0,65
SEM	0,8058	0,2064
relSEM [%]	0,8072	0,2066
Theoretische Steigung	0,0735	
Steigung a_1	0,0734 ± 0,0057	0,0763 ± 0,0196
Ordinatenabschnitt a_0	-0,1542 ± 1,1678	-0,0040 ± 0,4262
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9926	0,9999

Abbildung 2-18 : Titration von Allopurinol mit TBAH 0,1 mol/L in DMF.

Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die ermittelten Gehalte sind zwar voneinander und von 100 % nicht signifikant unterschiedlich, aber die Thermometrie zeigt eine deutlich schlechtere Präzision. Das deutet darauf hin, dass die Methode bei dieser so schwachen Säure an ihre Grenzen stößt und keine Alternative zu der Potentiometrie darstellt. Die Linearität der Einwaage-Verbrauch-Kurve ist auch bei der Thermometrie deutlich schlechter und der Ordinatenabschnitt um einiges höher. Dieses Experiment zeigt deutlich, dass die Möglichkeit einer thermometrischen Titration von schwachen Säuren nicht verallgemeinert werden kann und der Weg des Testens immer der sicherste ist.

Ein weiteres Gebiet, auf dem die thermometrische Titration ihre erfolgreiche Anwendung finden könnte, ist die Fettanalytik. Bei Titrationen von Fetten oder Fettsäuren müssen häufig sehr unpolare Lösungsmitteln verwendet werden, bei denen die Potentiometrie sehr schwer oder gar nicht anwendbar ist. Das Europäische Arzneibuch schreibt auch viele charakteristische Größen vor (sog. Fettkennzahlen), die die Qualität und den Gehalt der Verbindungen beschreiben sollen. Eine davon ist die Säurezahl.

Die Säurezahl (SZ) gibt laut Definition an, wie viel Milligramm Kaliumhydroxid zur Neutralisation der in 1 g Substanz vorhandenen freien Säuren notwendig sind [36]. Die Bestimmung wird in einer vorher mit KOH neutralisierten Mischung von Ethanol und Petrolether durchgeführt. Als Maßlösung dient eine wässrige oder ethanolische KOH und die Endpunkbestimmung erfolgt mittels Phenolphthalein. In der Praxis werden selbstverständlich auch andere Lösungsmitteln verwendet wie Aceton oder Diethylether und andere Auswertungsverfahren wie z.B. die Potentiometrie. Es wurde versucht mit Hilfe der thermometrischen Titration die Säurezahl einer Probe von Ölsäure und mittelkettigen Triglyceriden mit 0,1 mol/L KOH-Maßlösung zu bestimmen. Als Lösungsmittel diente eine

Mischung aus Aceton und Ethanol (8:2). Die Neutralisationswärme unterschied sich aber nicht stark genug von der Mischungswärme, was in der Konsequenz zu keinen auswertbaren Knickpunkten führte. Um die Probe trotzdem thermometrisch titrieren zu können, wurde das Prinzip eines thermometrischen Indikators angewendet. (Kapitel 2.7.5)

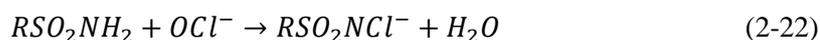
2.7.2 Redox-Titration

2.7.2.1 Allgemeines

Die Mehrheit der Redoxreaktionen verläuft exotherm und ihre Reaktionsenthalpie ist meistens viel größer als bei anderen Reaktionsarten. Dieses resultiert in größeren Wärmeentwicklungen, die mit guter Präzision gemessen werden können. Deshalb kann die Thermometrie eine erwähnenswerte Alternative für die bewährten elektrochemischen Methoden bei zahlreichen Redox-Titrationen darstellen. Beispielsweise beträgt die Reaktionswärme einer Eisen(II)sulfat-Umsetzung mit Kaliumpermanganat - 123,9 kJ/mol. Dieser Wert ist fast das 2,5-fache der Neutralisationswärme einer starken Säure und starken Base ($\Delta H = -55,8$ kJ/mol).

2.7.2.2 Geschichtliche Entwicklung

Die Erforschung der thermometrisch-indizierten Redox-Titrationen begann sehr früh. Schon 1929 beschrieben Mayr und Fisch [37] eine Bestimmung von Eisen(II)sulfat und Eisen(II)-hexacyanoferrat mit Kaliumpermanganat mittels eines Beckmann-Thermometers und eines Dewar-Gefäßes. Die Entwicklung ging über den Einsatz eines Thermistors von Müller [38] im Jahr 1941 für die gleiche Titration bis zu Bestimmungen von Millimolen an Ammoniumeisen(II)sulfat und Natriumsulfat im Jahr 1963 von Priestley, Sebborn und Selman [39] weiter. Die Permanganometrie war selbstverständlich nicht das einzige eingesetzte Titrationsprinzip. Parallel dazu wurden Arbeiten auf dem Gebiet der Cerimetrie publiziert [40,41]. Mit einer Cer(IV)-Maßlösung wurden u.a. Diethylen-diamineisen(II)sulfat, Wasserstoffperoxid und Zinn(II) erfolgreich titriert. Bekannt sind auch Titrationen von Hydrochinon, Kaliumiodid oder Mercaptocarbonsäuren [42]. Miller und Thomason [43] setzten die thermometrische Titration bei einer Bestimmung von Uran(IV)chlorid mit Dikaliumdichromat ein. Die erreichten relativen Standardabweichungen lagen bei 0,25 %. In der Literatur kann auch ein sehr interessantes Titrationsprinzip mit Natriumhypochlorit gefunden werden. Es handelt sich um Titrationen von Phenylsulfonamiden, die von Schäfer und Wilde [44] 1949 beschrieben wurden. Die Thermometrie diente anfangs nur zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus, bis die Autoren ihre Eignung als eine Gehaltsbestimmung bemerkt hatten. Dieses Titrationsprinzip ist für die pharmazeutische Analytik von großer Bedeutung, da die Struktur der Sulfonsäureamide bei Arzneistoffen häufig vorkommt. Die Reaktion kann beschrieben werden durch:



Eine der häufig im Ph.Eur. aufgeführten Redoxmethoden ist die Iodometrie. Viele Arzneistoffe werden entweder direkt mit Iod-Maßlösung oder indirekt über die Rücktitration mit Natriumthiosulfat bestimmt. In der Literatur können u.a. eine thermometrische Bestimmung von Kupfer(II)sulfat von Billingham und Reed [45] oder Titrationsen mit Iod von Barthel und Schmahlfunden werden. Die Reduktionsenthalpie von Iod ist aber ziemlich klein, deshalb ist eine thermometrische Indikation in den gebräuchlichen Konzentrationen der Maßlösung schwierig.

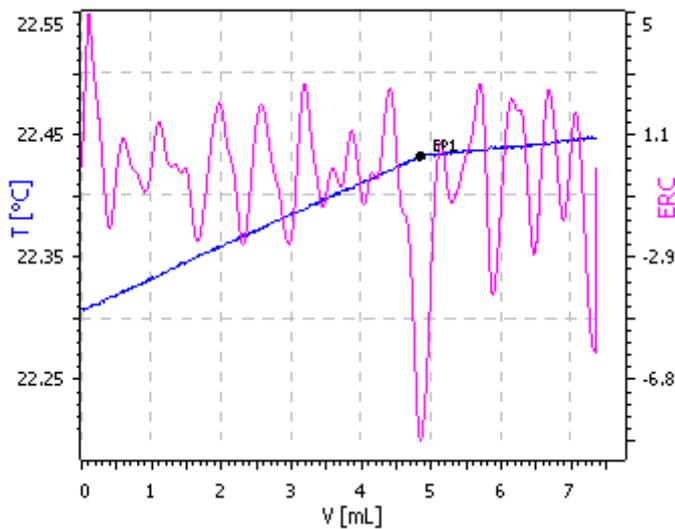
2.7.2.3 Experimentelle Ergebnisse

Im diesem Kapitel wird die Eignung der thermometrischen Titration in der neusten Ausführung mit der Metrohm Titrode für häufig angewendeten Redox-Titrationsen von Arzneistoffen untersucht und beurteilt. Es wurden einige wichtige Redox Titrationsmethoden aus dem Europäischen Arzneibuch ausgewählt und diese mit sowohl einfachen chemischen Substanzen als auch Arzneistoffen thermometrisch durchgeführt.

2.7.2.3.1 Permanganometrie

Kaliumpermanganat gehört zu den stärksten eingesetzten Oxidationsmitteln mit einem Standardpotential von $E^\circ = 1,52 \text{ V}$ [24]. Angewendet wird es meistens in saurer Lösung, in der MnO_4^- bis zum Mn^{2+} reduziert wird. Es handelt sich um einen 5 Elektronen-Übergang, den häufig Nebenreaktionen und Zwischenstufen begleiten. Diese Tatsache zusammen mit der Instabilität der Maßlösung führt zu immer seltenerem Einsatz. In der Vergangenheit dagegen wurde Kaliumpermanganat vermutlich aufgrund der einfachen Bestimmung des Endpunktes (Entfärbung der Lösung) häufig verwendet. Für die Überprüfung der Thermometrie wurden mit KMnO_4 0,02 mol/L Proben von Eisen(II)sulfat, Acetylcystein und Ascorbinsäure titriert. Die Bestimmungen wurden thermometrisch und potentiometrisch indiziert.

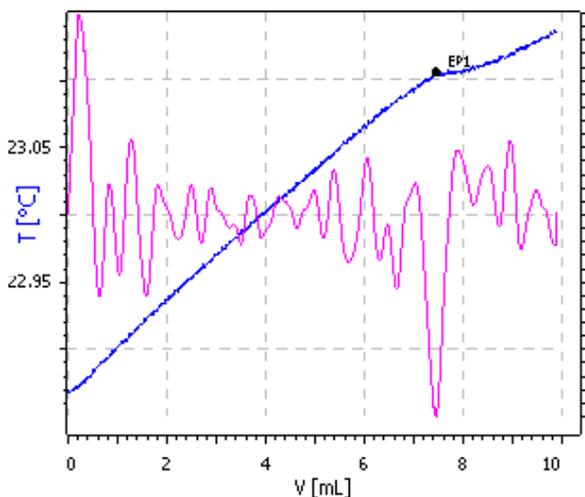
Eisen(II)sulfat wird von der Maßlösung zu Fe(III) oxidiert. Zur Verfügung stand eine Probe von Eisen(II)sulfat mit einem definierten Gehalt von 90 % (verschnitten mit NaCl). Die thermometrische Titrationskurve zeigt einen ausgeprägten Knickpunkt. Die mit Hilfe der Thermometrie und der Potentiometrie ermittelten Gehalte sind voneinander und von dem deklarierten Gehalt nicht verschieden. Die Präzision beider Methoden liegt bei ca. 0,18 %. Die Einwaage-Verbrauch-Funktion zeigt eine gute Linearität, ihre Steigung ist statistisch vom theoretischen Wert nicht signifikant verschieden, sodass ein proportionaler systematischer Fehler ausgeschlossen werden kann. Die Kurve geht auch durch den Nullpunkt (kein signifikanter Unterschied zu Null), was einen additiven Fehler ausschließen lässt.



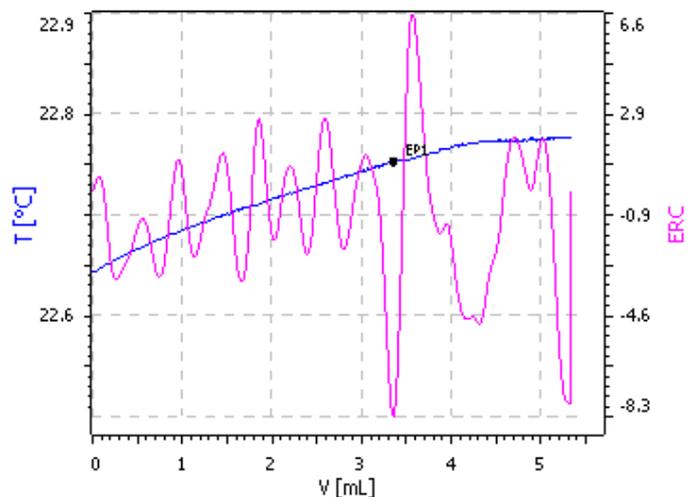
Arzneistoff	FeSO ₄	
Milieu	verdünnte H ₂ SO ₄ R	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	7	
Mittlerer Gehalt [%]	90,67 ± 0,40	90,38 ± 0,41
SEM	0,1638	0,1667
relSEM [%]	0,1806	0,1844
Theoretische Steigung	0,0598	
Steigung a ₁	0,0597 ± 0,0011	0,0598 ± 0,0007
Ordinatenabschnitt a ₀	-0,0007 ± 0,0821	-0,0207 ± 0,0591
Bestimmtheitsmaß R ²	0,9999	0,9995

Abbildung 2-19: Titration von FeSO₄ mit 0,02 mol/L KMnO₄. Lösungsmittel: verd. H₂SO₄.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Als weitere Beispiele von Redox-Titrations mittels Kaliumpermanganat wurden Acetylcystein und Ascorbinsäure titriert. Bei dem ersten Arzneistoff handelt es sich um eine Verbindung mit einer Thiol-Gruppe (R-SH), die durch die Maßlösung in einem 6e⁻-Übergang bis zur Stufe eines Sulfonats oxidiert wird (R-SO₃⁻). Die Ascorbinsäure kann dagegen bis zur Dehydroascorbinsäure (2 e⁻-Übergang) oxidiert werden. Bei der Titration der Ascorbinsäure wird mit sehr kleinen Mengen an Titrant gearbeitet, um die Tauglichkeit der Thermometrie auch bei verdünnten Lösungen zu untersuchen. Dafür wurde eine Stammlösung (270 mg /100 mL) hergestellt, von der jede Vorlage für die Titration entnommen wurde. Der zusätzliche Volumendosierschritt musste aufgrund der großen Wiegeungenauigkeit bei so kleinen Einwaagen eingeführt werden.



Titration von Ascorbinsäure



Titration von Acetylcystein

Arzneistoff	Acetylcystein		Ascorbinsäure	
Milieu	verdünnte H ₂ SO ₄ R			
Indikation	Thermo	Potential	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	6		6	
Mittlerer Gehalt [%]	100,88 ± 0,55	100,23 ± 0,42	100,79 ± 1,90	100,95 ± 1,68
SEM	0,211	0,1638	0,7457	0,6514
relSEM [%]	0,2152	0,1634	0,7398	0,6434
Theoretische Steigung	0,1961		0,1135	
Steigung a ₁	0,1967 ± 0,0042	0,1978 ± 0,0043	0,1133 ± 0,0050	0,1139 ± 0,0042
Ordinatenabschnitt a ₀	0,0331 ± 0,1393	-0,0398 ± 0,1443	0,0364 ± 0,1686	0,0291 ± 0,1404
Bestimmtheitsmaß R ²	0,9989	0,9998	0,9989	0,9965

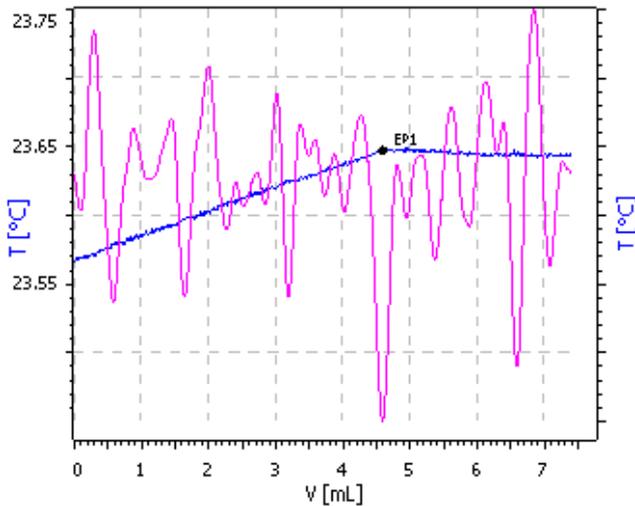
Abbildung 2-20: Titration von Ascorbinsäure und Acetylcystein mit 0,02 mol/L KMNO₄.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die ausgeprägten Knickpunkte in der Acetylcystein-Titrationskurve erlaubten eine präzise Ermittlung des Äquivalenzpunktes, was in einer kleinen relativen Standardabweichung von ca. 0,2 % für die Thermometrie resultierte. Die Präzision der Bestimmung von Ascorbinsäure lag dagegen verständlicherweise aufgrund deutlich kleinerer Einwaagen mit ca. 0,75 % höher. Die ermittelten Gehalte waren für beide Arzneistoffe nicht von den theoretischen 100 % verschieden, obwohl der 95% Konfidenzintervall für den thermometrischen Ascorbinsäuregehalt deutlich größer ist. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigten auch für diese Titrationsen kein Auftreten von Fehlern und die Linearitäten dieser Kurven waren vergleichbar.

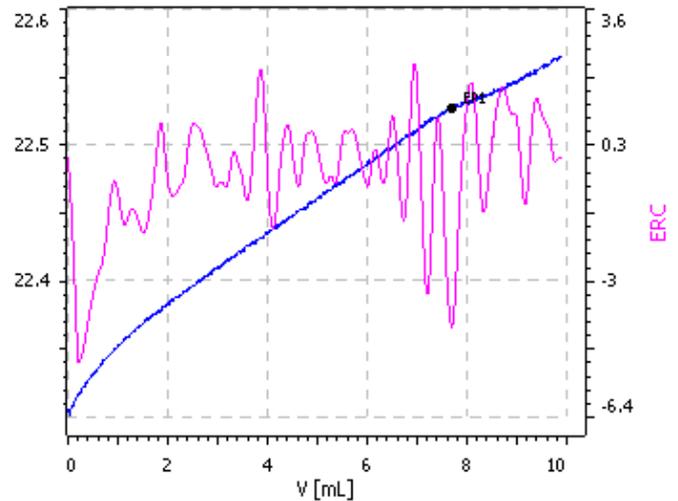
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die thermometrische Titration über einen breiten Konzentrationsbereich erfolgreich mit Kaliumpermanganat-Maßlösung angewendet werden kann und deshalb eine interessante Alternative für die Potentiometrie darstellt.

2.7.2.3.2 Cerimetrie

Die Cer(IV)salze werden in der Redox-Chemie sehr häufig verwendet. Cer(IV)sulfat hat einen Standardpotential von $E^\circ = 1,44 \text{ V}$ [24]. Diese Maßlösung weist viele Vorteile auf, unter anderem eine hohe Titerbeständigkeit und einen eindeutigen Reaktionsverlauf. Die Titrationsen müssen aufgrund der Schwerlöslichkeit der basischen Cer(IV)salze im sauren Milieu ausgeführt werden. Zwecks des Überprüfens der thermometrischen Titration mit dieser Maßlösung wurden wieder Eisen(II)sulfat und Ascorbinsäure titriert. Die Vorlagen des Arzneistoffes kamen aus einer Stammlösung (336mg/100mL) um eine gute Dosiergenauigkeit zu behalten.



Titration von Eisen(II)sulfat



Titration von Ascorbinsäure

Arzneistoff	FeSO ₄		Ascorbinsäure	
Milieu	verdünnte H ₂ SO ₄ R			
Indikation	Thermo	Potentio	Thermo	Potentio
Anzahl der Bestimmungen	7		4	
Mittlerer Gehalt [%]	90,75 ± 0,91	90,57 ± 0,35	100,88 ± 0,72	100,88 ± 0,88
SEM	0,3718	0,1424	0,2260	0,2770
relSEM [%]	0,4106	0,1569	0,2240	0,2746
Theoretische Steigung	0,0592		0,1136	
Steigung a ₁	0,0594 ± 0,0008	0,0586 ± 0,0024	0,1149 ± 0,0028	0,1149 ± 0,0039
Ordinatenabschnitt a ₀	0,0205 ± 0,0539	0,0528 ± 0,1498	-0,0113 ± 0,1296	-0,0087 ± 0,1751
Bestimmtheitsmaß R ²	0,9964	0,9976	0,9999	0,9986

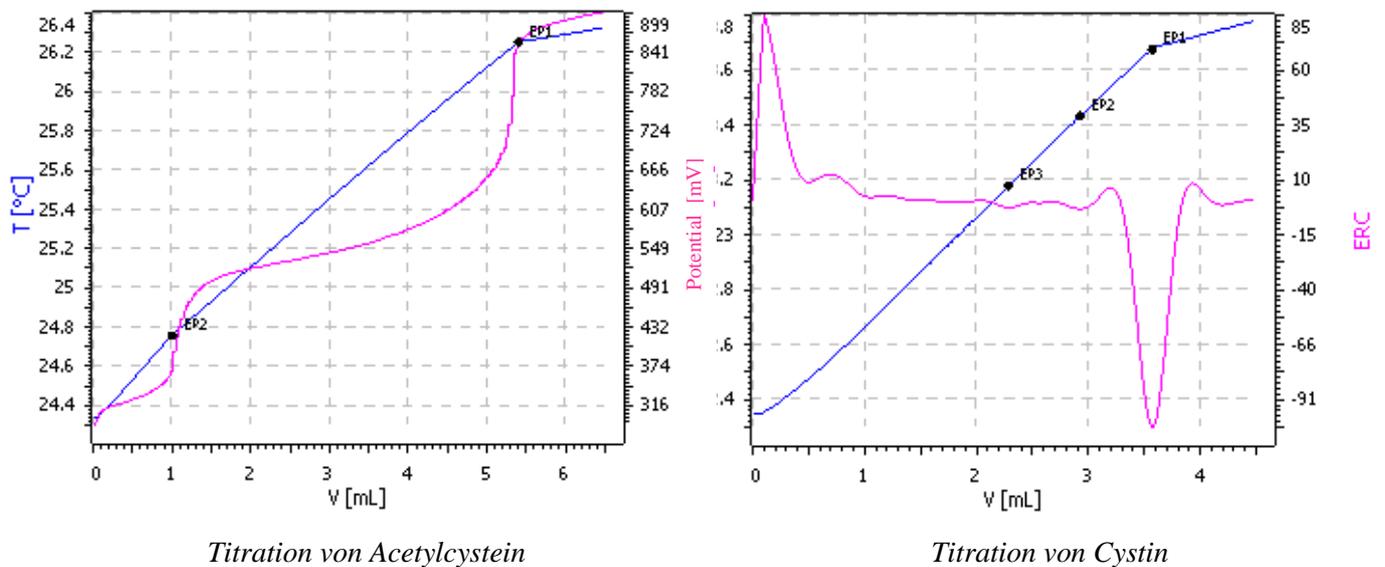
Abbildung 2-21 : Titration von Eisen(II)sulfat und Ascorbinsäure mi 0,1 mol/L Ce(SO₄)₂.

Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die Titrationskurve des Eisen(II)sulfats zeigt einen sehr ausgeprägten Knickpunkt, der sofort abgelesen werden kann. Der Äquivalenzpunkt der verdünnten Ascorbinsäure dagegen kann nur mit Hilfe der Software bestimmt werden. Die Präzision der Bestimmung ausgedrückt in der relativen Standardabweichung, ist mit ca. 0,3 % für FeSO₄ und ca. 0,25 % für die Ascorbinsäure bei beiden Methoden sehr gut. Die übrigen statistischen Parameter beweisen die Gleichwertigkeit der Methoden für diese Anwendung und erlauben die Vermutung, dass die thermometrische Titration bei der Cerimetrie erfolgreich angewendet werden kann.

2.7.2.3.3 Bromatometrie

In der Bromatometrie wird mit einer Kaliumbromat-Maßlösung in Anwesenheit von Kaliumbromid gearbeitet. Dabei entsteht in einer Synproportionierungsreaktion das eigentliche reaktive Agens, nämlich das elementare Brom. Dieses besitzt ausgeprägte oxidierende ($E^\circ = 1,07 \text{ V}$) und elektrophile Eigenschaften. Deshalb kann es in Titrationsen eingesetzt werden, die auf Oxidations-, Additions- und Substitutionsreaktionen (Kernbromierung) basieren. Die thermometrische Oxidationstiterung wurde an Beispielen von Acetylcystein und Cystin überprüft. Die thermometrisch indizierte Kernbromierung dagegen erfolgte mit Benzocain und Phenol.



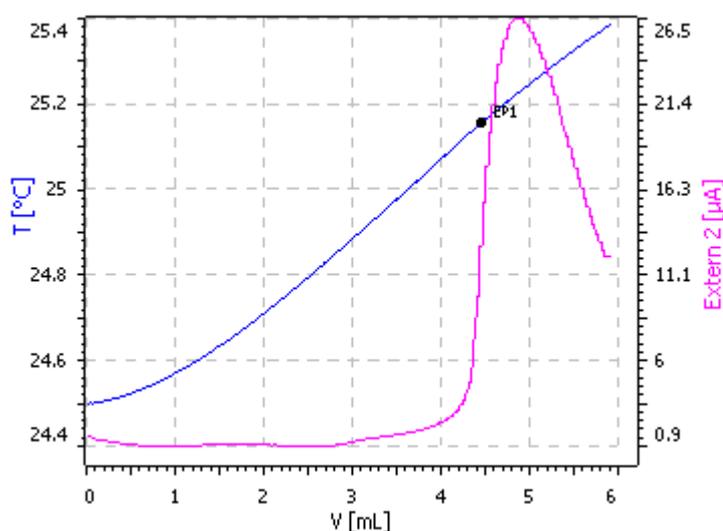
Arzneistoff	Acetylcystein		Cystin	
Milieu	verdünnte H_2SO_4 R			
Indikation	Thermo	Potentio	Thermo	Potentio
Anzahl der Bestimmungen	5		5	
Mittlerer Gehalt [%]	101,20 $\pm 1,14$	100,31 $\pm 0,58$	101,78 $\pm 1,49$	100,50 $\pm 0,83$
SEM	0,4123	0,2071	0,5363	0,3002
relSEM [%]	0,4074	0,2065	0,5337	0,2950
Theoretische Steigung	0,0204		0,0231	
Steigung a_1	0,0207 $\pm 0,0004$	0,0205 $\pm 0,0032$	0,0236 $\pm 0,0005$	0,0237 $\pm 0,0073$
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0029 $\pm 0,1253$	-0,0026 $\pm 0,0958$	-0,0036 $\pm 0,0995$	-0,0654 $\pm 0,0831$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	0,9996	0,9918	0,9996

Abbildung 2-22: Titration von Acetylcystein und Cystin mit $1/60 \text{ mol/L KBrO}_3$.

Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die Chemie des Acetylcysteins wurde im vorigen Kapitel vorgestellt. Die Verbindung wird mit dieser Maßlösung zur Stufe des Sulfonats oxidiert. Interessanterweise kann sowohl mit Hilfe der Thermometrie als auch der Potentiometrie die Zwischenstufe in dem Oxidationsprozess, vermutlich ein Disulfid (R-S-S-R), erkannt werden. Sowohl bei Acetylcystein als auch bei Cystin ist der thermometrisch bestimmte Gehalt höher als der theoretische Wert. Die 95%-Konfidenzintervalle dieser Größe sind auch deutlich größer als bei der Potentiometrie. Die Parameter der Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen eine gute Übereinstimmung beider Methoden, sodass auch in diesem Fall eine Gleichwertigkeit postuliert werden kann.

Bei der Kernbromierung handelt es sich um eine elektrophile Substitutionsreaktion an Aromaten. Der eingesetzte Arzneistoff Benzocain kann zwei Mal bromiert werden. Die Titration wurde thermometrisch und biamperometrisch mit einer Doppelplatinelektrode und einer Polarisierung von 400 mV indiziert.



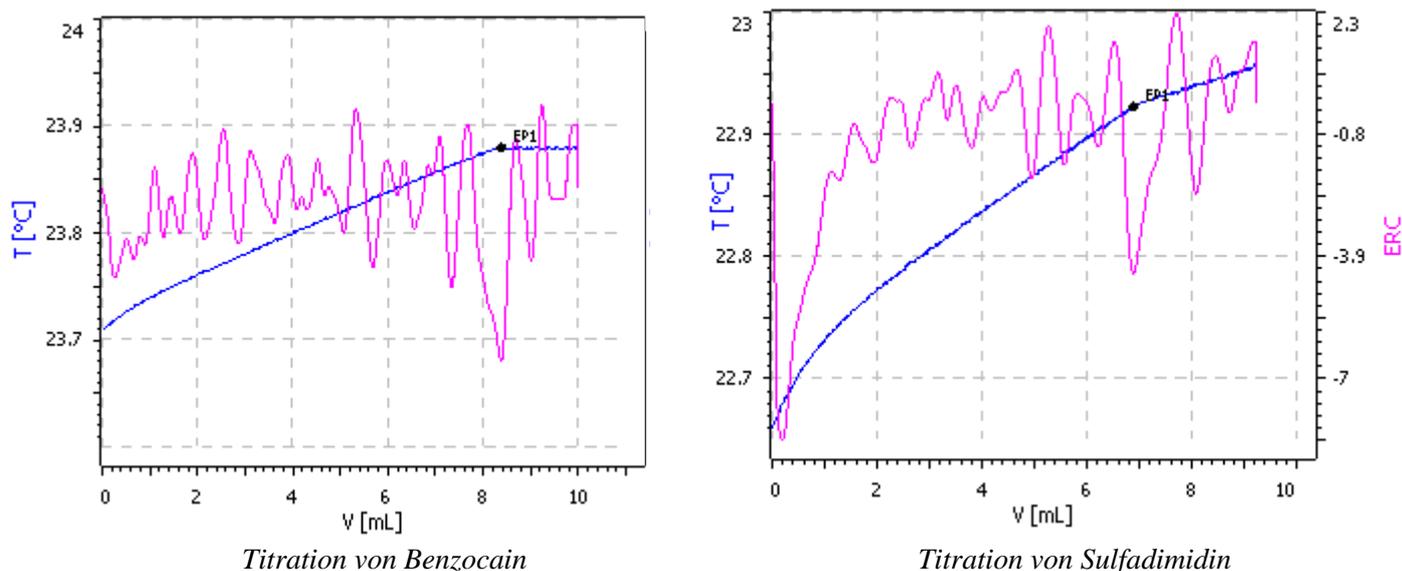
Arzneistoff	Benzocain	
Milieu	verdünnte HCl R	
Indikation	Thermo	Biamp
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	100,11 ± 0,86	100,33 ± 0,80
SEM	0,3092	0,2865
relSEM [%]	0,3089	0,2856
Theoretische Steigung	0,2422	
Steigung a_1	0,2435 ± 0,0111	0,2412 ± 0,0125
Ordinatenabschnitt a_0	-0,2389 ± 0,2588	0,0380 ± 0,2908
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9989	0,9998

Abbildung 2-23: Titration von Benzocain mit 1/60 mol/L $KBrO_3$. Lösungsmittel: verdünnte HCl
Indikation: Thermometrie und Biamperometrie

Trotz schlechter Ausprägung konnten die Äquivalenzpunkte der Thermometrie mit einer vergleichbaren Präzision wie bei der Biamperometrie ermittelt werden. Die beiden Gehalte sind nicht von den theoretischen 100 % verschieden. Die Linearitäten der Einwaage-Verbrauch-Kurven sind vergleichbar und die Steigung und der Ordinatenabschnitt deuten auf keine additiven und Proportionalitätsfehler hin. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Reaktionsenthalpie der Oxidations- und Substitutionsreaktionen mit Kaliumbromat ausreichend groß sind, um die Titrations thermometrisch zu indizieren.

2.7.2.3.4 Nitritometrie

Das nächste Titrationsprinzip beruht auf einer elektrophilen Reaktion eines Nitrosylkations mit aromatischen Aminogruppen. Das reagierende Agens entsteht bei der Zugabe von Natriumnitrit zur wässrigen Lösung einer Halogenwasserstoffsäure mit einem Zusatz von Kaliumbromid als Katalysator. Ph.Eur. nutzt diese Umsetzung als Gehaltsbestimmung von vielen primären aromatischen Aminen, zu denen eine große Gruppe der Sulfonamide gehört. Als Urtiler für die Einstellung der Maßlösung dient Sulfanilsäure. Die thermometrische Nitritometrie wurde an den Beispielen Benzocain und Sulfadimidin überprüft. Die Maßlösung stammt aus einer Eigenherstellung und wurde mit dem Urtiler eingestellt. Der ermittelte Faktor betrug $F=1,0254$, $\text{relSEM} = 0,2841\%$, $n=5$.



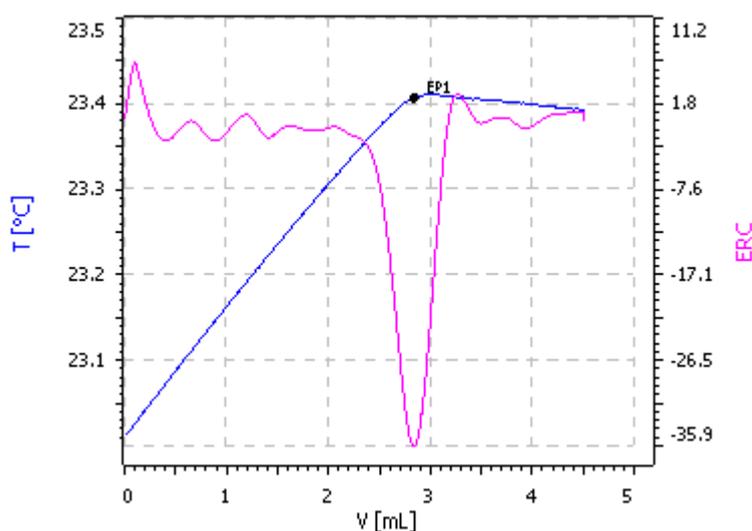
Arzneistoff	Benzocain		Sulfadimidin	
	Thermo	Biamp	Thermo	Biamp
Indikation	Thermo	Biamp	Thermo	Biamp
Anzahl der Bestimmungen	7		5	
Mittlerer Gehalt [%]	101,23 ± 0,14	100,05 ± 0,39	98,70 ± 1,77	99,91 ± 0,35
SEM	0,09	0,1595	0,6371	0,1246
relSEM [%]	0,09	0,1594	0,6455	0,1247
Theoretische Steigung	0,0605		0,0359	
Steigung a_1	0,0612 ± 0,0008	0,0607 ± 0,0004	0,0255 ± 0,0014	0,0358 ± 0,0004
Ordinatenabschnitt a_0	0,0047 ± 0,0215	-0,0045 ± 0,0310	0,0178 ± 0,0691	0,0075 ± 0,0681
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9989	0,9998	0,9116	0,9918

Abbildung 2-24: Titration von Benzocain und Sulfadimidin mit 0,1 mol/L NaNO_2 .
Indikation: Thermometrie und Biamprometrie

Bei der Titration von Benzocain kann eine Gleichwertigkeit der Thermometrie und der Potentiometrie angenommen werden. Die Bestimmung von Sulfadimidin dagegen ist mit Hilfe der thermometrischen Titration deutlich schlechter. Es wurde ein kleinerer Gehalt gefunden, das 95%-Konfidenzintervall ist deutlich breiter und die Steigung der Einwaage-Verbrauch-Kurve stimmt nicht mit dem theoretischen Wert überein. Diese deutet auf einen Proportionalitätsfehler hin und macht die Thermometrie für die nitritometrische Titration von Sulfadimidin wenig geeignet.

2.7.2.3.5 Titration mit Natriumhypochlorit

Die letzte behandelte Titration einer Redox-Titration ist eine Umsetzung mit Natriumhypochlorit. Als Analyt dient Toluolsulfonsäure. Aufgrund der großer Instabilität und einer Schwierigkeit bei der Beschaffung der Maßlösung wurde mit einer Lösung nicht deklarierten Gehaltes gearbeitet. Aus diesem Grund musste der Titant mit Kaliumiodid und einer Rücktitration mit Natriumthiosulfat eingestellt werden. Die 5-fache Bestimmung ergab eine Konzentration von 1,76 mol/L. Die Titration von Toluolsulfonsäure mit Natriumhypochlorit-Maßlösung konnte nur thermometrisch indiziert werden, da andere Methoden keine auswertbaren Kurven lieferten.



Arzneistoff	Toluolsulfonsäure
Lösungsmittel	Wasser
Indikation	Thermo
Anzahl der Bestimmungen	6
Mittlerer Gehalt [%]	99,68 ± 1,01
SEM	0,3936
relSEM [%]	0,3949
Theoretische Steigung	0,0033
Steigung a_1	0,0032 ± 0,0004
Ordinatenabschnitt a_0	0,0435 ± 0,0283
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998

Abbildung 2-25: Titration von Toluolsulfonsäure mit 1,76 mol/L NaOCl. Lösungsmittel: Wasser.

Indikation: Thermometrie

Die Titration liefert ein zufriedenstellendes Ergebnis. Der theoretische Gehalt liegt im Konfidenzintervall des ermittelten Gehaltes. Die Einwaage-Verbrauch-Kurve zeigt einen additiven Fehler, der vermutlich auf eine Veränderung der Molarität der Maßlösung zurückzuführen ist. Zwar stellt diese Titration eine interessante Alternative für schon bewährte Verfahren, hat aber den großen Nachteil der instabilen Maßlösung.

2.7.2.4 Zwischenfazit

Die thermometrische Titration kann in der modernsten Ausführung mit der Metrohm-Titrode für Redox-Titrationen in der pharmazeutischen Analytik erfolgreich eingesetzt werden. Die höheren Reaktionsenthalpien der Redoxreaktionen führen zu stärkeren Knickpunkten in den Kurve als bei Säure-Base-Titrationen. Die vorgestellten Beispiele zeigen an vielen Stellen eine Gleichwertigkeit mit der bewährten Potentiometrie. Die Präzision der Bestimmungen ist auch mit den Standardindikationsmethoden vergleichbar. Die gängigen Maßlösungen des Europäischen Arzneibuches 7.0 liefern bei der Umsetzung eine gut messbare Reaktionswärme, die teilweise noch in sehr verdünnten Lösungen erfasst werden kann. Die Vorhersage der Eignung für eine Redox Titration ist aufgrund der fehlenden Daten (Reaktions- und Verdünnungsenthalpie) oft nicht möglich.

2.7.3 Fällungstitrationen

2.7.3.1 Allgemeines

Die Fällungstitrationen können thermometrisch nur mit Mühe indiziert werden. Die zu messende Wärme setzt sich nämlich aus der Bildungswärme der schwerlöslichen Verbindungen und der Desolvatisierungswärme zusammen und ist mit ca. 33 kcal/mol relativ klein. Trotzdem können in der Literatur zahlreiche Publikationen der thermometrischen Fällungstitrationen gefunden werden.

2.7.3.2 Geschichtliche Entwicklung

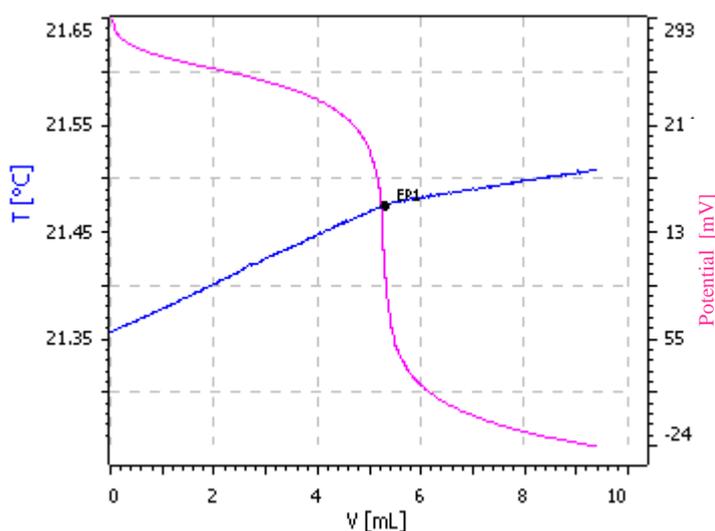
Eine der ersten war die Bestimmung von leicht löslichen Sulfat-Salzen, die 1924 von Dean und Watts [46] mit Bariumchlorid thermometrisch titriert wurden. Die Fällung wurde mit einem Beckmann Thermometer verfolgt und die Ergebnisse mit denen aus der Gravimetrie verglichen. Der Einsatz eines Thermistors für die Sulfat-Bestimmung gelang Percec und Gilot [47] im Jahr 1964. Die Präzision dieser Bestimmung (relative Standardabweichung 0,5%) war für damalige Verhältnisse sehr beeindruckend. 1925 beschrieben Dean und Newcomer [48] eine Halogenidfällung mit Silbernitrat. Eine ausführliche Analyse der thermometrischen Silberfällung mit Identifikation aller Schwachpunkte wurde 1966 von Harries [49] durchgeführt. Die thermometrische Fällung wurde auch für andere Verbindungen als Titrationsmethode verwendet u.a. die Fluoridbestimmung mit Bleisulfat [50] und die Kaliumbestimmung mit Natriumtetraphenylborat [51].

2.7.3.3 Experimentelle Ergebnisse

In diesem Kapitel werden Ergebnisse der Untersuchung pharmazeutisch relevanter Fällungstitrationen mit der Metrohm-Titrode dargestellt und beurteilt. Es wurden praxisrelevante Maßlösungen in gebräuchlichen Konzentrationen verwendet, um die Eignung der Thermometrie in der pharmazeutischen Routineanalytik zu überprüfen.

2.7.3.3.1 Argentometrie

Die Fällung mit Silbernitrat wird häufig in der pharmazeutischen Analytik verwendet. Als gebräuchliche Maßlösung dient eine 0,1 mol/L AgNO_3 die Fällung erfolgt im salpetersauren Milieu. Bei der Untersuchung wurde mit einer selbst hergestellten Maßlösung gearbeitet, die mit dem vom Ph.Eur. vorgeschlagenen Urtinger Natriumchlorid eingestellt wurde. Die ermittelten Einstellungsfaktoren bei viermaliger Wiederholung betragen für die Thermometrie $f = 0,9955 \pm 0,0025$ und für die Potentiometrie $f = 0,9935 \pm 0,0040$. Als eine Modellschubstanz für die thermometrische Silberfällung diente L-Ephedrinhydrochlorid.



Arzneistoff	L-Ephedrin-HCl	
Milieu	verdünnte HNO_3 R	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	100,16 $\pm 0,85$	100,16 $\pm 0,67$
SEM	0,3054	0,2405
relSEM [%]	0,3049	0,2401
Theoretische Steigung	0,0495	
Steigung a_1	0,0493 $\pm 0,0018$	0,0494 $\pm 0,0016$
Ordinatenabschnitt a_0	0,0579 $\pm 0,2075$	0,0212 $\pm 0,1846$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9981	0,9969

Abbildung 2-26: Titration von L-Ephedrin-HCl mit 0,1 mol/L AgNO_3 . Lösungsmittel: verd. HNO_3
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die Äquivalenzpunkte der beiden Methoden stimmen überein und sind vom theoretischen nicht signifikant unterschiedlich. Es konnte eine sehr gute Präzision (relSEM ca. 0,3 %) erzielt und die Abwesenheit systematischer Fehler nachgewiesen werden. Es kann mit hoher Sicherheit eine Gleichwertigkeit der beiden Indikationssysteme angenommen werden.

2.7.3.3.2 Sulfat-Fällung

Ein sehr interessantes Anwendungsgebiet für die thermometrische Titration stellt die Fällungstitration von Sulfat dar. Dieses ist der Fall, da diese Reaktion mit den Standardmethoden sehr schwer indizierbar ist. Potentiometrisch kann z.B. nur eine Titration mit Blei(II)chlorid indiziert werden. Die Fällungstitration mit Bariumchlorid dagegen, die zur schwerer löslichen Verbindung führt, kann potentiometrisch nur über eine Rücktitration ausgewertet werden. Alle Versuche der thermometrischen Indikation bei Einsatz von Blei- und Bariumchlorid-Maßlösung mit einer

Konzentration von 0,1 mol/l blieben erfolglos. Erst die Verwendung von Maßlösungen von 0,5 mol/L und 1 mol/L führte zur auswertbaren Titrationskurven. Als Beispiel wird eine Bestimmung von 5,0 mL einer 0,5 mol/L H_2SO_4 mit $BaCl_2$ 0,5 mol/L präsentiert.

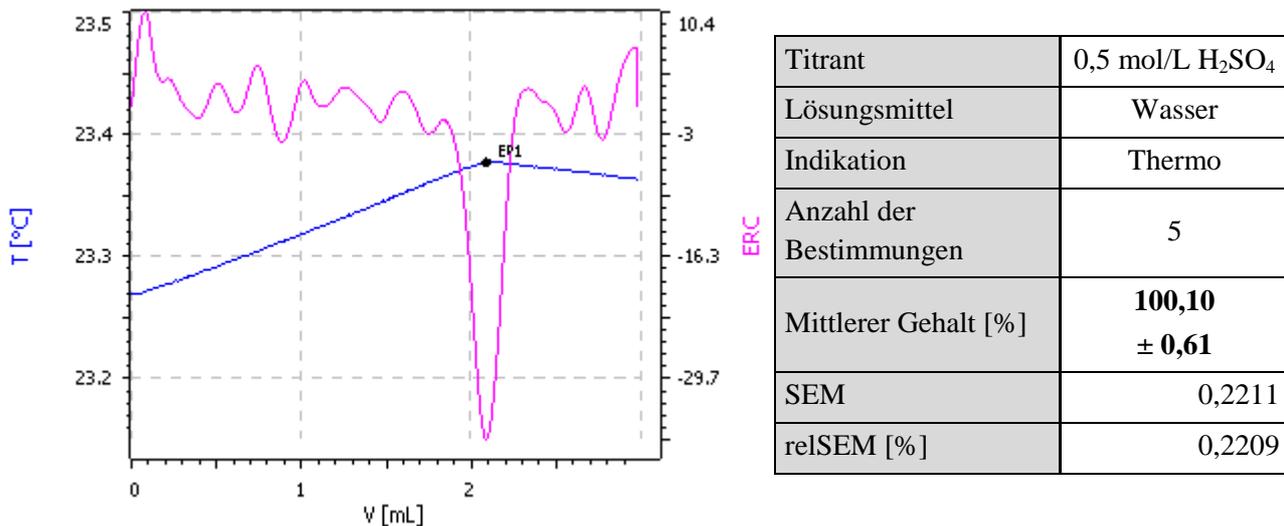


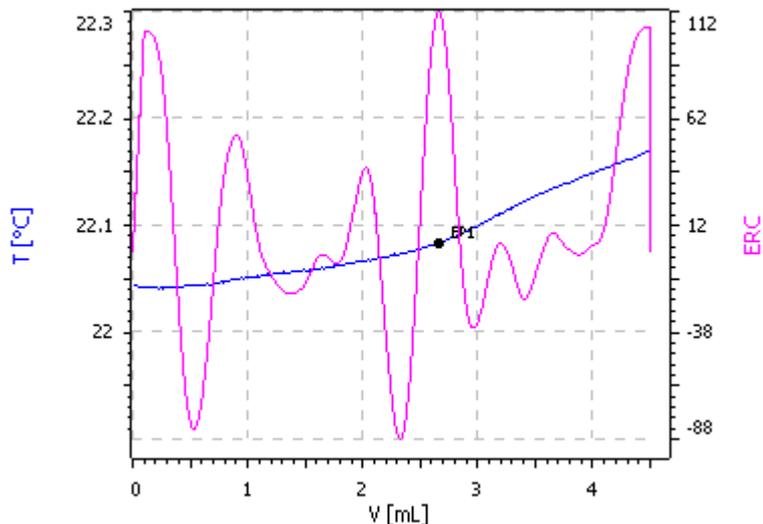
Abbildung 2-27: Titration von H_2SO_4 mit 0,5 mol/L $BaCl_2$. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie

Die Titrationskurve zeigt einen sehr ausgeprägten Knickpunkt, sodass das Äquivalenzvolumen eindeutig zu identifizieren ist. Das Ergebnis der Titration zeigt eine gute Genauigkeit (keine signifikante Abweichung vom theoretischen Gehalt, eine sehr gute Präzision) und zeigt somit die Eignung der thermometrischen Titration für die Sulfat-Fällung mit $BaCl_2$ unter Verwendung hoher Maßlösungskonzentrationen (0,5 mol/L).

2.7.3.3 Tetraphenylborat-Fällung

Die letzte untersuchte Fällungstitration war eine Umsetzung mit Natriumtetraphenylborat. Diese Maßlösung eignet sich für die Bestimmungen von Kalium- und Ammonium-Ionen, sowie für die Fällung von protonierten Aminen.

Die gemessenen Titrationskurven zeigten ein großes Rauschen, was die Anwendung des Filterfaktors von 200 verlangte und deshalb die Auswertung erschwerte. Die Auswertungsschwierigkeiten und die daraus resultierende schlechte Präzision machen die Titration für die pharmazeutische Analytik unbrauchbar. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der langsamen Reaktionskinetik und der kleinen Wärmemenge, die während der Titration frei wird.



Arzneistoff	L-Ephedrin-HCl
Lösungsmittel	Wasser
Indikation	Thermo
Anzahl der Bestimmungen	4
Mittlerer Gehalt [%]	99,24 ± 7,97
SEM	2,8765
relSEM [%]	2,8979

Abbildung 2-28: Titration L-EphedrinHCl mit 0,5 mol/L NaTPhB. Lösungsmittel: Wasser
Indikation: Thermometrie

2.7.3.4 Zwischenfazit

Die thermometrische Fällungstitration stellt bei manchen Bestimmungen eine erwähnenswerte Alternative für die Potentiometrie dar, ist aber nicht frei von Nachteilen. Es muss mit höher konzentrierten Maßlösungen gearbeitet werden, um die frei werdende Reaktionswärme messbar machen zu können. Während des experimentellen Arbeitens wurde eine Ummantelung der Titrode mit dem Fällungsprodukt beobachtet, die eine Verschlechterung der Messfähigkeit des Systems als Folge hatte. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Thermometrie trotz viel versprechender Versuche, in der pharmazeutischen Fällungsanalytik basierend auf der Ph.Eur. und den darin verwendeten Konzentrationen der Maßlösungen nicht erfolgreich verwendet werden kann.

2.7.4 Komplexometrische Titration

In der pharmazeutischen Analytik wird die komplexometrische Titration am häufigsten mit Ethylendiamintetraessigsäure durchgeführt. Die Ermittlung des Äquivalenzvolumens erfolgt meistens mit Hilfe von farbigen Indikatoren und in manchen Fällen als Leitfähigkeitstitration. Es kann vermutet werden, dass der starke Entropiezuwachs solcher Titrations nach Gleichung 2-2 zu großen Enthalpieänderungen führt. Diese Tatsache zusammen mit zahlreichen Publikationen auf diesem Gebiet lassen eine erfolgreiche Anwendung der Thermometrie erwarten.

Die experimentelle Überprüfung ergab aber keine gut auswertbaren Titrationskurven. Titriert wurden Proben von Zinksulfat, Aluminium-, Magnesiumchlorid und Bismutnitrat mit 0,1 mol/L und 0,5 mol/L EDTA-Maßlösung. Es ist anzunehmen, dass die Konzentration der Maßlösung für eine thermometrische Titration noch zu gering war, sodass die frei werdenden Wärmemengen zu klein waren. Die thermometrisch-komplexometrische Titration konnte nur mithilfe eines Indikators durchgeführt werden. Dieses wird im Kapitel 2.7.5 beschrieben.

2.7.5 Katalytische thermometrische Titration

2.7.5.1 Geschichtliche Entwicklung

Die Idee einer katalytischen thermometrischen Titration entstand schon 1965 von Vaughan und Swithenbank [52]. Die Autoren haben eine alkali-katalysierte Dimerisierung von Aceton am Äquivalenzpunkt beobachtet, die mit einer Wärmetönung verbunden war. Die Entwicklung ging weiter und schon 1967 haben Vajgand und Gaál von einer durch Perchlorsäure katalysierten wärmeliefernden Reaktion des Acetanhydrids mit Wasser berichtet [53], die sich als eine Indikatorreaktion für die thermometrische Titration eignete. Die Erforschung dieses Gebietes führte in den folgenden Jahren zur Entwicklung einer Reihe von thermometrischen Indikatorreaktionen, wie der Mangan(II)-katalysierten Zersetzung von Wasserstoffperoxid [54] oder die Säure-Base-katalysierte Polymerisation von Vinylverbindungen [55]. Bekannt ist auch die Basen-katalysierte Polymerisation von Acetonitril. [56]

2.7.5.2 Thermometrische Indikatorreaktionen

Die thermometrischen Indikatoren unterliegen den gleichen Anforderungen wie alle anderen Indikatorgruppen. Der Indikator darf nicht mit dem Analyten reagieren. Die Indikatorreaktion muss sofort nach dem Erreichen des Äquivalenzpunktes sehr schnell erfolgen und eine große Veränderung der Messgröße als Folge haben. Bei der Indikatorreaktion sollte auch sehr wenig Maßlösung verbraucht werden, um das Endpunktvolumen nicht zu verfälschen. Als bestes Prinzip hat sich eine Indikatorumsetzung, die durch den Überschuss der Maßlösung katalysiert wird, bewährt. Dieses kann aber nur verwendet werden, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit der Titrationsreaktion größer als die der Indikatorreaktion ist. Nur so kann gewährleistet werden, dass die Maßlösung erst nach der vollständigen Umsetzung des Analyten für den Indikator zur Verfügung steht.

In diesem Kapitel werden wichtige Indikatorreaktionen in der thermometrischen Titration vorgestellt und besprochen. Überdies werden Ergebnisse der mithilfe von Indikatoren ausgeführten Bestimmungen präsentiert und ferner einige Weiterentwicklungen der katalytischen thermometrischen Titration gezeigt und beurteilt.

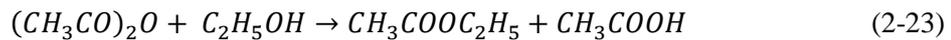
2.7.5.2.1 Das Lösungsmittel als Indikator

Es ist möglich das Lösungsmittel als einen thermometrischen Indikator zu nutzen. Dieses funktioniert nach einem einfachen Prinzip einer durch die Maßlösung katalysierten Polymerisierung. In der Literatur können viele Anwendungen dieses Phänomens gefunden werden. Die darauf basierenden Titrationsen müssen aber häufig mit hochkonzentrierten Maßlösungen und mit kleinen Dosiergeschwindigkeiten durchgeführt werden. Dies führt zu relativ langen Titrationszeiten und großen Einwaagen. Aus diesen Gründen wurde nach einem einmaligen Überprüfen bei einer Titration von Salicylsäure mit NaOH in Aceton diesem Prinzip keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt.

2.7.5.2.2 Reaktion mit Acetanhydrid

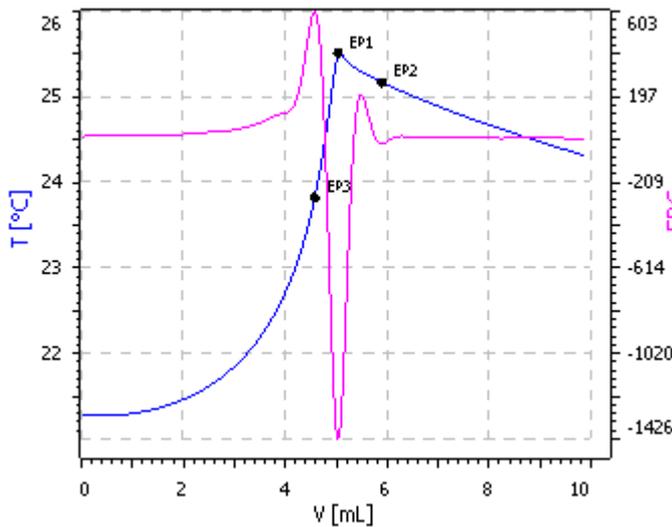
Aufgrund der sehr starken negativen Induktionseffekte, zeigt das Molekül des Essigsäureanhydrids einen starken elektrophilen Charakter und reagiert dementsprechend leicht mit nucleophilen Gruppen wie -NH₂ oder -OH. Diese Umsetzungen sind meist Säure-katalysiert. Die Reaktion mit einer Hydroxylgruppe ist sehr schnell, führt zur starken Wärmeentwicklung und kann als eine thermometrische Indikatorreaktion für Titrationsen mit Säuren erfolgreich eingesetzt werden.

Als Beispiel solcher Reaktion wurde die Bildung von Ethylacetat ausgewählt.



$$\Delta H_f^0 \left[\frac{kJ}{mol} \right] [24] = \quad -624,4 \quad -277,7 \quad -479,3 \quad -484,5 \quad \Delta H_R^0 = 61,7 \left[\frac{kJ}{mol} \right]$$

Die auf diesem Prinzip basierende Methode wurde für eine Titration von Coffein in reinem Acetanhydrid mit Perchlorsäure 0,1 mol/L unter Zusatz von Ethanol verwendet.



Arzneistoff	Coffein	
Milieu	Acetanhydrid	
Zusatz	1 mL Ethanol	
Indikation	Thermo	Potentio
Anzahl der Bestimmungen	6	
Mittlerer Gehalt [%]	100,21 ± 0,41	100,09 ± 0,42
SEM	0,1586	0,1619
relSEM [%]	0,1587	0,1618
Theoretische Steigung	0,0515	
Steigung a ₁	0,0511 ± 0,0015	0,0521 ± 0,0017
Ordinatenabschnitt a ₀	-0,0564 ± 0,1681	-0,0521 ± 0,0774
Bestimmtheitsmaß R ²	0,9996	0,9994

Abbildung 2-29: Titration von Coffein mit HClO₄. Lösungsmittel: Acetanhydrid + 1 mL Ethanol
Indikation: Thermometrie

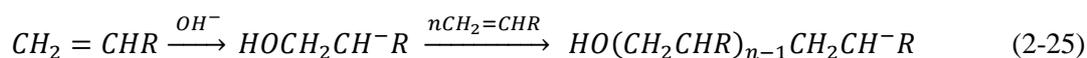
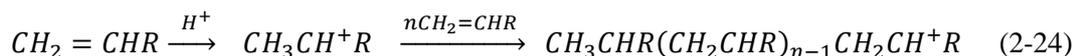
Es konnte beobachtet werden, dass die Menge Ethanol bei 100 mL Lösungsmittel zwischen 0,5 und 2 mL variiert werden darf, um gut auswertbare Titrationskurven zu erhalten. Für die statistische Betrachtung der Bestimmung wurde mit 1 mL gearbeitet. Die Titrationskurve zeigt einen deutlichen Anstieg von ca. 5 °C am Äquivalenzpunkt. Es ist eindeutig, dass die Esterbildung kurz vor dem Erreichen des Äquivalenzvolumens beginnt. Dieses beeinträchtigt die Auswertung aber nicht, sodass sowohl mit der Thermometrie als auch mit der Potentiometrie nicht von 100% signifikant unterschiedliche Gehalte bestimmt werden können. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen bei

beiden Methoden eine sehr gute Linearität und kein Auftreten von additiven und Proportionalitätsfehlern. (die Steigungen stimmen mit den theoretischen Werten überein und die Ordinatenabschnitte sind nicht von Null verschieden).

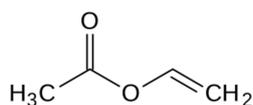
Zusammenfassend lässt sich dementsprechend feststellen, dass eine katalytische thermometrische Titration mittels einer Reaktion von Acetanhydrid mit Ethanol erfolgreich eingesetzt werden kann und eine reale Alternative zur Potentiometrie bei der Bestimmung von schwachen Basen in reinem Acetanhydrid darstellt. Das gilt aber nur wenn das Verhältnis von Acetanhydrid zu Ethanol ca. 1:100 beträgt. Es kann vermutet werden, dass auch andere Anhydride organischer Säuren mit Alkoholen oder ähnlichen Nucleophilen als Indikatoren eingesetzt werden könnten, allerdings nur, wenn es die Reaktionskinetik solcher Umsetzung erlaubt.

2.7.5.2.3 Polymerisation von Vinylverbindungen

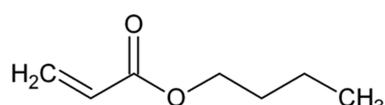
Der Einsatz der Vinylverbindungen als Indikatoren für die thermometrische Titration wurde schon 1973 von Greenhow und Spencer beschrieben [56]. Es wurde herausgefunden, dass eine ionische Polymerisation von Vinylmonomeren mit einer starken Wärmetönung erfolgt. Dies kann durch Säuren oder Basen katalysiert werden. Ferner sind Verbindungen, die einer Säure-katalysierten Polymerisation unterliegen, bei höheren pH-Werten stabil und umgekehrt. Diese Eigenschaften versprechen eine erfolgreiche Anwendung von Vinylverbindungen als thermometrischen Indikatoren. Der größte Nachteil dieses Prinzips ist aber die Toxizität und die Umweltschädlichkeit von vielen Vinylpolymeren. Außerdem wird zu einer solchen Verbindung immer ein Stabilisator zugegeben, der das Titrationsergebnis verfälschen kann. Die Gleichungen zeigen die Mechanismen solcher Reaktionen [57]:



Experimentell wurde eine Reihe von Vinylverbindungen überprüft. Für eine Titration mit einer Base TBAH haben sich Vinylacetat und Butylacrylat als sehr nützlich erwiesen. Als Modellsubstanz diente der Urtiter Benzoesäure und als Lösungsmittel Dimethylformamid. Bei den Verbindungen handelt es sich um zwei farblose, leicht entzündliche und stechend riechende Flüssigkeiten. Die unten stehende Tabelle gibt einen Überblick der wichtigen Eigenschaften.



Vinylacetat

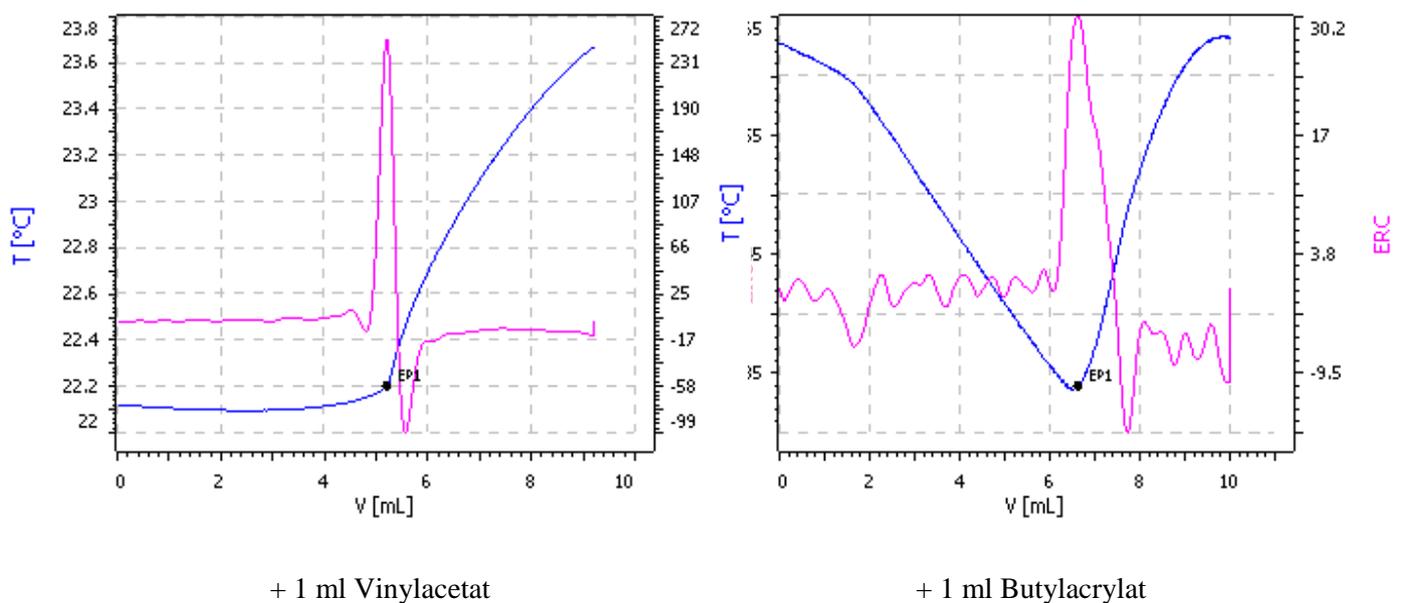


Butylacrylat

Name	Vinylacetat [58]	Butylacrylat [34]
IUPAC-Name	Essigsäurevinylester	Acrylsäurebutylester
CAS-Nr.	108-05-4	141-32-2
Summenformel	C ₄ H ₆ O ₂	C ₇ H ₁₂ O ₂
Schmelzpunkt [°C]	-110.2	-64.6
Siedepunkt [°C]	72.0	69.0
Löslichkeit in Wasser [g/L] 20°C	23	1.4
Polymerisationswärme [kJ/kg]	1035.8	555.5
GHS	02 Leicht/Hochentzündlich	02 Leicht/Hochentzündlich 07 Achtung

Tabelle 2-3: Physikalische Eigenschaften von Vinylacetat und Butylacrylat

Dank der hohen Polymerisationswärmern der Verbindungen konnte ein ausgeprägter Temperaturzuwachs am Äquivalenzpunkt beobachtet werden.



+ 1 ml Vinylacetat

+ 1 ml Butylacrylat

Abbildung 2-30: Titration von Benzoesäure mit TBAH. Lösungsmittel: DMF

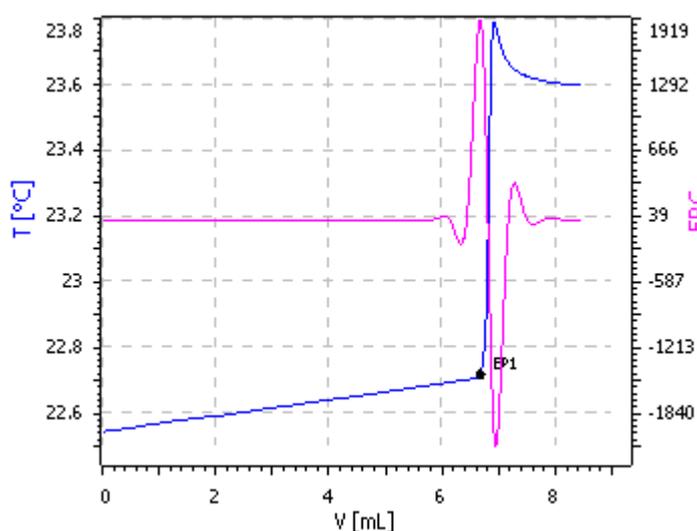
Arzneistoff	Benzoesäure			
	DMF		DMF	
Lösungsmittel	DMF		DMF	
Zusatz	1 mL Vinylacetat		1 mL Butylacrylat	
Indikation	Thermo	Potentio	Thermo	Potentio
Anzahl der Bestimmungen	4		4	
Mittlerer Gehalt [%]	100,71 ± 0,08	-	100,69 ± 0,41	100,52 ± 0,35
SEM	0,0245	-	0,1290	0,1108
relSEM [%]	0,0244	-	0,1280	0,1102

Theoretische Steigung	0,0819		
Steigung a_1	0,0815 $\pm 0,0004$	-	0,0895 $\pm 0,0098$
Ordinatenabschnitt a_0	0,0229 $\pm 0,0293$	-	-0,0255 $\pm 0,2137$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	-	0,9955

Abbildung 2-31: Titration von Benzoesäure mit TBAH 0,1 mol/L. Lösungsmittel: DMF.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Die mit Hilfe dieser Indikatoren ermittelten Titrationskurven konnten sehr genau ausgewertet werden. Die höhere Polarisationswärme von Vinylacetat führte zu einem Temperaturzuwachs von 1,6 °C am Äquivalenzpunkt. Es wurde ferner beobachtet, dass die Menge an Vinylacetat sogar bis auf 0,01 mL auf 100 mL Lösungsmittel verringert werden konnte. Die potentiometrischen Titrationskurven für Vinylacetat waren nicht auswertbar. Die ermittelten Gehalte waren für beide Indikatoren richtig. Es wurde nur ein Proportionalitätsfehler bei Butylacrylat beobachtet (die Steigung der Einwaage-Verbrauch-Kurve ist von der theoretischen Steigung verschieden). Abschließend kann festgestellt werden, dass Vinylacetat als Indikator für die thermometrische Titration besser geeignet ist und sicherlich in der Routineanalytik erfolgreich eingesetzt werden kann.

Als ein Säure-katalysierter polymerisierender Indikator wurde Isobutylvinylether ausgesucht. Titriert wurde Clotrimazol in Isobuthylmethylketon und Aceton mit Perchlorsäure 0,1 mol/L.



Arzneistoff	Clotrimazol	
Milieu	IBMK	
Zusatz	1 mL IBVE	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	100,45 $\pm 0,74$	100,09 $\pm 1,62$
SEM	0,2325	0,5088
relSEM [%]	0,2314	0,5084
Theoretische Steigung	0,0289	
Steigung a_1	0,0291 $\pm 0,0038$	0,0289 $\pm 0,0026$
Ordinatenabschnitt a_0	0,0074 $\pm 0,5142$	0,0140 $\pm 0,3484$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9997	0,9999

Abbildung 2-32: Titration von Clotrimazol mit $HClO_4$. Lösungsmittel: IBMK + 1 mL IBVE
Indikation: Thermometrie

Bei Isobutylvinlyether handelt es sich um eine leicht entzündliche, flüchtige Flüssigkeit mit ätherischem Geruch, einem Siedepunkt von 83 °C und einer Dichte von 0,73 g/cm³. Der Stoff schmilzt bei -132 °C und ist sehr schlecht löslich in Wasser (0,7 g/L bei 25°C) [59].

Der Anstieg am Äquivalenzpunkt betrug ca. 1,2 °C. Die ermittelten Gehalte mit der Potentiometrie und Thermometrie sind als gleich anzusehen. Nach dem Auswerten der Einwaage-Verbrauch-Kurven wurden weder additive noch Proportionalitätsfehler festgestellt. Diese Titration wurde auch mit gleich guten Ergebnissen in Aceton durchgeführt. Die zugesetzte Menge an Isobutylvinlyether kann bei 100 mL Lösungsmittel zwischen 0,1 und 1mL variieren. Dieser Indikator kann nicht in Eisessig angewendet werden, da die Acidität des Lösungsmittels alleine für die Polymerisation ausreicht.

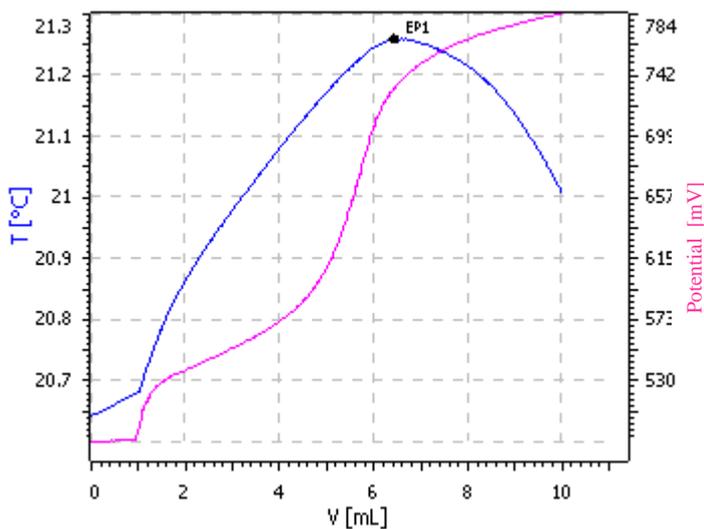
2.7.5.2.4 Depolymerisation

Ein weiteres Prinzip eines thermometrischen Indikators ist die Depolymerisation. Das bekannteste Anwendungsbeispiel ist der Einsatz von Paraformaldehyd. Publiziert wurde dieses von Carneiro 2002 [60]. Paraformaldehyd ist ein Polymer von Formaldehyd mit unterschiedlicher Kettenlänge. Es wird dem Titrationsgemisch in kleinen Mengen zugegeben und zerfällt durch den Überschuss an Base. Die Reaktion verläuft exotherm und resultiert in einem relativ großen Temperaturanstieg. Dieses Prinzip wurde mit der Metrohm-Titrode bei der Säurezahlbestimmung nach Ph.Eur überprüft. Titriert wurden Proben von Ölsäure in einer Mischung von Aceton und Ethanol (8:2) mit einem Zusatz von 200 mg Paraformaldehyd. Die untenstehende Tabelle zeigt die Abweichung der ermittelten Säurezahlen von den theoretisch berechneten. Es kann beobachtet werden, dass die mittlere Abweichung bei beiden Methoden 0,5% nicht übersteigt. Das 95 %-Konfidenzintervall der Potentiometrie ist zwar schmaler als bei der Thermometrie, aber trotzdem kann eine Gleichwertigkeit dieser Indikationsverfahren angenommen werden.

Theoretische Säurezahl	Säurezahl Thermometrie	Abweichung [%]	Säurezahl Potentiometrie	Abweichung [%]
8,9358	8,8560	0,8925	8,8959	0,4464
6,3149	6,2907	0,3832	6,2907	0,3831
7,8383	7,8245	0,1753	7,8207	0,2245
8,3665	8,3128	0,6417	8,3106	0,6679
8,9544	8,9783	0,1256	8,9670	0,1407
8,2879	8,2752	0,1526	8,3106	0,2747
	Mittlere Abweichung	0,3952 ± 0,3281		0,3562 ± 0,1972
	SEM	0,1276		0,0767

Tabelle 2-3: Abweichung der Säurezahlbestimmung Thermometrie und Potentiometrie

Als zweites Beispiel einer auf Depolymerisation basierender Indikatorreaktion kann die Hydrolyse von Paraldehyd genannt werden. Es handelt sich um ein Trimer des Acetaldehyds mit einer Dichte von $0,99 \text{ g/cm}^3$, einem Schmelzpunkt von 12°C und Siedepunkt von 124°C [61]. Diese farblose Flüssigkeit ist gut mit organischen Lösungsmitteln mischbar und leicht löslich in Wasser, was den Einsatz sowohl im wässrigen als auch im organischen Milieu möglich macht. Die Hydrolyse dieser Verbindung verläuft endotherm. Die Indikatorfähigkeiten wurden bei einer Bestimmung von Benzocain mit Perchlorsäure in Aceton überprüft.



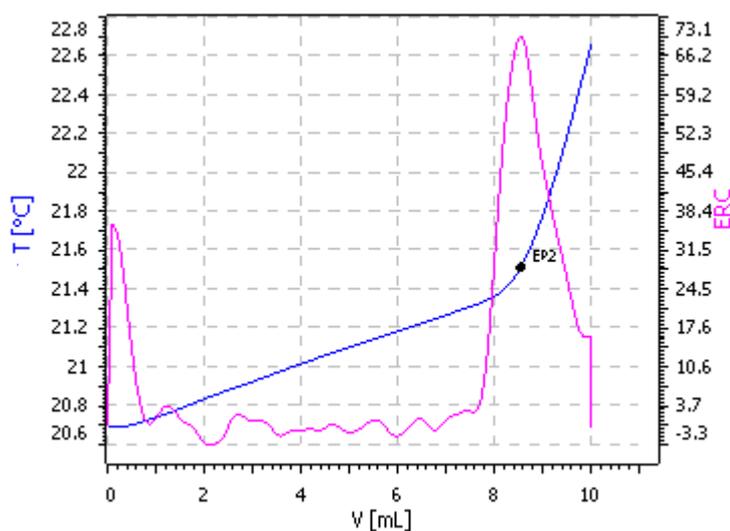
Arzneistoff	Benzocain	
Milieu	Aceton	
Zusatz	1 mL Paraldehyd	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	102,49 $\pm 0,82$	100,67 $\pm 1,21$
SEM	0,2578	0,3786
relSEM [%]	0,2515	0,3741
Theoretische Steigung	0,0605	
Steigung a_1	0,0620 $\pm 0,0286$	0,0598 $\pm 0,0188$
Ordinatenabschnitt a_0	0,0057 $\pm 3,37633$	0,1230 $\pm 0,2202$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9987	0,9994

Abbildung 2-33: Titration von Benzocain mit HClO_4 . Lösungsmittel: Aceton + 1 mL Paraldehyd
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

In der Abbildung 2-36 wurden die thermometrische und die potentiometrische Titrationskurve eingezeichnet. Schon an diesem Beispiel kann erkannt werden, dass das Äquivalenzvolumen der Potentiometrie kleiner ist. Dieses konnte statistisch bewiesen werden. Die ermittelten Gehalte mittels dieser zwei Methoden sind voneinander signifikant verschieden. Es ist anzunehmen, dass durch den Indikator der Endpunkt der Thermometrie verfälscht wird. Dieses kann mit einer Rundung der thermometrischen Kurve und damit verbundenen Auswertungsschwierigkeiten erklärt werden. Der Ordinatenabschnitt der Einwaage-Verbrauch-Kurve ist für die Thermometrie bei dieser Bestimmung deutlich größer als bei allen bisher besprochenen Titrationskurven, was auf einen größeren Indikatorfehler deutet. Deshalb kann der Einsatz von Paraldehyd als Indikator für die thermometrische Titration nicht weiter empfohlen werden.

2.7.5.2.5 Polymerisation von heterocyclischen Verbindungen

Das letzte Prinzip von Säure-Base-Indikatoren für die thermometrische Titration sind einfache heterocyclische Verbindungen. Solche Stoffe können nämlich mit einer ausgeprägten Wärmetönung mit Säuren reagieren. So kann z.B. Furan durch den Einfluss einer Säure heterolytisch gespalten werden, dagegen Pyrrol unterliegt einer Säure-katalysierten Polymerisation. Die Mechanismen solcher Reaktionen wurden sehr ausführlich 2005 von Höhne besprochen [62] und sind auch in vielen Lehrbüchern der organischen Chemie zu finden. Für die experimentelle Überprüfung dieses Prinzips wurde eine Titration von Benzocain mit Perchlorsäure in Aceton mit einem Zusatz von Pyrrol ausgewählt.



Arzneistoff	Benzocain	
Milieu	Aceton	
Zusatz	1 mL Pyrrol	
Indikation	Thermo	Potential
Anzahl der Bestimmungen	5	
Mittlerer Gehalt [%]	101,44 ± 0,87	100,30 ± 0,67
SEM	0,2743	0,2114
relSEM [%]	0,2678	0,2108
Theoretische Steigung	0,0605	
Steigung a_1	0,0604 ± 0,0156	0,0586 ± 0,0215
Ordinatenabschnitt a_0	0,2389 ± 1,9309	0,1802 ± 2,680
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9996	0,9992

Abbildung 2-34: Titration von Benzocain mit $HClO_4$. Lösungsmittel: Aceton + 1 mL Pyrrol.

Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Am Äquivalenzpunkt der thermometrischen Titrationskurve kommt es zu einem eindeutigen Temperaturanstieg, der durch die Polymerisation von Pyrrol erfolgt. Die berechneten statistischen Größen deuten auf eine Gleichwertigkeit der Thermometrie und Potentiometrie bei dieser Bestimmung. Selbstverständlich diene Pyrrol als ein Beispiel und es ist anzunehmen, dass auch andere heterocyclische Verbindungen auf diese Art und Weise eingesetzt werden können. Die begrenzenden Parameter des Einsatzes sind die Löslichkeit, die Kinetik der Umsetzung und die Toxizität der Verbindung. Pyrrol ist gut löslich in vielen organischen Lösungsmitteln, polymerisiert sehr schnell, ist aber ätzend, leicht entzündlich und sehr giftig [34]. Deshalb sind solche Indikatoren immer Mittel zweiter Wahl und werden nur in Fällen eingesetzt, wo es absolut notwendig ist.

2.7.5.2.6 Thermometrischer Redoxindikator

Thermometrische Indikatoren können selbstverständlich auch für andere Titrationsarten angewendet werden. In der Literatur können viele interessante Reaktionen gefunden werden, die diesen Zweck erfüllen können. Eine der bekanntesten Indikatorreaktionen für Redox titrationen ist die Oxidation von Arsen(III) mit Cer (IV) in Anwesenheit von Iodid. Dieses Prinzip wurde experimentell nicht untersucht, weil die großen Reaktionsenthalpien der relevanten behandelten Redox titrationen ihren Einsatz überflüssig machen. Es kann allgemein festgestellt werden, dass die Suche nach einem universellen thermometrischen Redoxindikator sich als schwierig gestaltet. Es können zwei Prinzipien genutzt werden. Entweder eine durch den Überschuss der Maßlösung katalysierte Reaktion oder eine Umsetzung (Oxidation oder Reduktion) des Indikators durch die Maßlösung. Im ersten Fall muss die Elektromotorische Kraft der Indikatorreaktion größer sein als die der Titrationsreaktion und im zweiten Fall muss der Indikator ein höheres Normalpotential (E_0) als der Titrand aber ein niedrigeres E_0 als der Titrant besitzen. Da die Normalpotentiale der eingesetzten Reaktanden sehr unterschiedlich sind, können diese Anforderungen meistens nicht erfüllt werden.

2.7.5.2.7 Thermometrische-katalytische-komplexometrische Titration

Komplexometrie kann mit thermometrischer Indikation nur sehr schwer durchgeführt werden. Eine Methode zur Durchführung einer thermometrischen-katalytischen-komplexometrischen Titration ist der Einsatz von H_2O_2 , Resorcin und einem katalytischen Metallion. Bei dieser Arbeitsweise wird das zu bestimmende Ion mit einem Überschuss an Dinatriumedetat (Na_2EDTA) versetzt und nach einer kurzen Wartezeit wird die nicht umgesetzte Menge an Na_2EDTA in Anwesenheit von Resorcin und H_2O_2 mit $CuSO_4$, $ZnSO_4$ oder $MnSO_4$ -Maßlösung titriert. Nach dem Äquivalenzpunkt katalysieren die überschüssigen Metallionen die Redoxreaktion zwischen den Indikatoren (Resorcin und H_2O_2). Dieses Prinzip wurde von Shiokawa und Suzuki [63] zum ersten Mal eingesetzt.

2.7.5.3 Zwischenfazit

Die Indikatoren in der thermometrischen Titration erweitern die Anwendungsgebiete der Methode und ermöglichen den Einsatz verdünnter Maßlösungen. Außerdem erleichtern sie die Auswertung und führen dementsprechend zu deutlich besserer Präzision der Bestimmungen. Leider sind die meisten eingesetzten Verbindungen relativ teuer, teilweise umweltschädlich und giftig. Deshalb werden sie in der Routineanalytik selten eingesetzt. Ihr Potential kann aber sicherlich in Spezialanwendungen unter sehr schweren Bedingungen völlig ausgeschöpft werden.

2.8 Zusammenfassung

Die Untersuchung der Thermometrie in der neusten Ausführung ergab einen erfolgreichen Einsatz der Methode zur Indikation einer breiten Reihe von Titrations in der pharmazeutischen Analytik. An vielen Beispielen konnte eine Äquivalenz und teilweise die Überlegenheit der Methode

gegenüber der Standardindikationsmethoden, wie der Potentiometrie gezeigt werden. Sowohl die Richtigkeit als auch die Präzision der durchgeführten Bestimmungen mit der Thermometrie lieferten sehr zufriedenstellende Ergebnisse. Es wurden auch keine Störungen der Messung während der gesamten Untersuchungszeit festgestellt, was zusammen mit der Tatsache einer guten Reproduzierbarkeit von Titrationskurven die Thermometrie als eine sehr robuste Methode erscheinen lässt.

Die technische Entwicklung des Thermistors erlaubt im Vergleich zu den früheren Sensoren Titrationsen ohne zusätzlichen Aufwand wie Gefäßisolierung und Lösungsmitteltemperierung einfacher durchzuführen. Die dazu entwickelte Tiamo™ Software unterstützt die Messung sehr und erleichtert durch eine Menge an zusätzlichen Optionen, wie z.B. den Filterfaktor, die Endpunktsuche. Die experimentelle Untersuchung zeigte überdies die Notwendigkeit einer guten Durchmischung der Lösung bei der thermometrischen Titration um eine homogene Wärmeverteilung im System zu garantieren. Dieses konnte nur mit einem leistungsstarken Propellerrühren erreicht werden.

Da bei der thermometrischen Titration ein allgemeiner physikalischer Zustandsparameter erfasst wird, dessen Änderung jede chemische Reaktion begleitet, erweckt es die Hoffnung die Thermometrie als eine universell einsetzbare Indikationsmethode erfolgreich zu nutzen. Dieses wird aber von der Methode in der untersuchten Ausführung nicht erreicht. Nicht alle Titrationsarten konnten thermometrisch indiziert werden, unter anderem die Komplexbildungstitration, die beim Einsatz gängiger Maßlösungskonzentrationen eine zu geringe (nicht messbare) Wärmetönung lieferte. Darüber hinaus führte die Indikation von Titrationsen in verdünnten Lösungen auch zu schlechten oder sogar keinen Ergebnissen. Die größte Hürde für die Thermometrie auf dem Weg zur universell einsetzbaren Methode stellt dementsprechend die nicht genügend große Empfindlichkeit des Thermistors dar. Andererseits muss noch eine größere Störanfälligkeit gegenüber den äußeren Wärmeeinflüssen bei erhöhter Sensorempfindlichkeit erwähnt werden. Diese physikalische Begrenzung könnte z.B. durch eine spezielle Software, die die nicht relevante Temperaturschwankungen blockieren würde, gelöst werden. Des Weiteren kann die Einsetzbarkeit der Thermometrie durch die Verwendung von thermischen Indikatoren deutlich erweitert werden. Die Toxizität dieser Verbindungen zusammen mit der allgemeinen Problematik der Ungenauigkeit (Indikatorfehler) lässt dieses Forschungsgebiet allerdings unattraktiv erscheinen.

Abschließend kann festgestellt werden, dass sich die thermometrische Titration in der untersuchten Ausführung nicht in der pharmazeutischen Analytik als eine universell einsetzbare Indikationsmethode einsetzen lässt. Dennoch erscheint ihr Einsatz in speziellen Fällen, bei denen sich die Standardindikationsmethoden aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht anwenden lassen (z.B. in sehr unpolaren Lösungsmittel in der Schmierstoffanalytik) sehr vorteilhaft. Außerdem kann die Thermometrie sicherlich in der Qualitätskontrolle als Teil einer validierten Gehaltsbestimmungsmethode auch unter sehr ungünstigen Bedingungen verwendet werden.

3 Säure-Base-Biamperometrie

3.1 Einleitungen

3.1.1 Säure –Base-Titration

Die Säure-Base-Titration gehört zu den am häufigsten angewendeten Verfahren in der quantitativen Analytik. Die basischen und sauren Eigenschaften von vielen chemischen Verbindungen sowie die einfache Handhabung führten zur festen Verankerung der Methode in der Praxis der Volumetrie. Schon 1627 stellte Boyle [3] fest, dass einige Substanzen (später Säuren genannt) die Fähigkeit besitzen Pflanzensäfte wie Kornblumen- oder Lackmussaft rot zu färben. Diese Eigenschaft verlieren sie aber nach der Zugabe von Alkalien. Die Weiterentwicklung der Chemie mit u.a. der Arrhenius-Ostwald-Theorie (1887) und der Brönsted-Lowry (1923) Säurebegriffsbestimmung erlaubte ein besseres Verständnis der Neutralisationsreaktion, auf der alle Säure-Base-Titrationen basieren.

Da viele Arzneistoffe zu den Basen oder Säuren gehören, benutzt das Europäische Arzneibuch sehr oft diese Titrationsart zum Quantifizieren von Arzneistoffen. Obwohl viele Vorschriften zur Ermittlung des Äquivalenzvolumens noch die Anwendung von farbigen Indikatoren erhalten, hat sich in der Praxis die Potentiometrie mit Hilfe der Glaselektrode als Indikatorelektrode und der Silber/Silberchlorid/(geeigneter Elektrolyt) als Referenzelektrode als Standard für die Indikation solcher Reaktionen etabliert. Die Anwendung dieses Messsystems stellt aber häufig mehr Schwierigkeiten dar als auf den ersten Blick erwartet. Diese können direkt vom Aufbau abgeleitet werden. Problematisch können nämlich die Glasmembran, das Diaphragma und die Referenzelektrode selber sein [64].

3.1.2 Nachteile der Glaselektrode

Die Verwendung von Glasmembranen als Indikatorelektroden bei potentiometrischen Messungen wird schon seit ca. siebzig Jahren untersucht. Die Forschungen führten zur Erarbeitung von verschiedenen theoretischen Funktionsprinzipien. Man unterscheidet die Adsorptionspotential-, Membranpotential-, Statistisch-mechanische- und Phasengrenzpotentialtheorie. [65] Gemeinsam für alle diese theoretischen Überlegungen ist die Abhängigkeit des Membranwiderstandes und der elektrischen Leitfähigkeit des Lösungsmittels. Diese müssen nämlich aneinander angepasst sein. Sehr schlecht leitende Milieus, wie ionenarme, nichtwässrige Medien, erfordern niederohmiges Glas um den Gesamtwiderstand des Systems möglich klein zu halten und damit der Empfindlichkeit gegenüber statischer Auf- und Entladung und als Konsequenz der Instabilität des Messsignals entgegenzuwirken [64]. Dieses erfordert die Verwendung von angepassten Elektroden an die Varietät der verwendeten Lösungsmittel und zeigt die Grenzen der Methode, da es für unpolare, sehr schlecht leitenden Medien wie Cyclohexan keine passenden Glassorten gibt.

Das zweite große Problem der Glaselektrode ist das Diaphragma, die Verbindung zwischen der Referenzelektrode und der Probelösung. Bei der Wahl des Diaphragmas muss beachtet werden, dass dieses durch äußere, sich in der Lösung befindende Partikel, wie Proteine, Öle oder ungelöste Partikel, verstopfen kann. Dieses macht eine Titration in kolloidalen Lösungen und Suspensionen sehr schwierig und in manchen Fällen sogar unmöglich. Außerdem muss der Innenelektrolyt der Referenzelektrode so gewählt werden, dass einerseits in den Analyten diffundierende Ionen nicht stören und kein zu hohes, nicht kontrollierbares Diffusionspotential entsteht und andererseits eine Ausfällung im Diaphragma und damit ein wachsender Widerstand, der bis zur Unterbrechung des Stromkreises führen kann, vermieden wird. Man unterscheidet drei Alternativen von Diaphragmen. Als Standard dient sicherlich das Keramikdiaphragma, das bei wässrigen Titrationen in klaren Lösungen eingesetzt wird. Die zweite Möglichkeit ist ein Festschliffdiaphragma, das sicherlich eine robustere Variante darstellt und deshalb für nichtwässrige und kolloidale Lösungen angewendet wird. In den Extremfällen kann noch auf das flexible Schliffdiaphragma zurückgegriffen werden. Dieses ist dem Festschliffdiaphragma sehr ähnlich, kann aber bei Bedarf komplett geöffnet und gereinigt werden. Die zwei letzten Alternativen werden durch einen konstanten Elektrolytausfluss charakterisiert.

Bei der Nutzung von Glaselektroden ist darüber hinaus auf besondere Handhabung zu achten. Vor den Messungen muss die Elektrode konditioniert werden und ist u. U. nur für wenige aufeinander folgende Messungen verwendbar, bevor erneut konditioniert werden muss. Ferner sollen die Elektroden vor dem Austrocknen geschützt, in geeigneten Lösungen aufbewahrt und mit besonderen Reinigungsflüssigkeiten gereinigt werden. Darüber hinaus sollen die Elektroden in regelmäßigen Abständen kalibriert werden, um die Änderungen der Steilheit zu korrigieren. Dieses erfordert Zeit und Erfahrung vom Analysierenden.

Die aufgeführte Argumentation zeigt deutlich, dass die Verwendung der Potentiometrie mit Glaselektroden als Indikationssystem für die Indikation der Säure-Base-Titrationen viele Schwierigkeiten mit sich bringt. Besonders in nichtwässrigen Medien können schnell die Grenzen des Systems erreicht werden. Die beschriebenen Einflussparameter fordern den Einsatz von unterschiedlichen Elektroden für verschiedene Lösungsmitteln und machen die Anwendung der Methode sehr kostspielig (beim durchschnittlichen Preis einer Glaselektrode von 400 €). Aufgrund dessen wurde versucht die Biamperometrie mit ungleich großen Kupfer-Elektroden für Säure-Base-Titrationen zu etablieren.

3.1.3 Theoretische Grundlagen der Biamperometrie

Bei der Biamperometrie handelt es sich um eine Indikationsmethode, bei der der Stromfluss zwischen zwei mit konstanter Spannung polarisierten Elektroden registriert wird. Meistens werden Edelmetallelektroden (z.B. Platin) verwendet, die an der Titration nicht direkt beteiligt sind, sondern

nur dem Elektronentransfer dienen. Das absolute Elektrodenpotential ist variabel und hängt von Faktoren wie der Anzahl der beweglichen Ionen in Lösung und der Art der elektrochemisch aktiven Spezies ab. Konstant dagegen bleibt nur die mit Hilfe des eingesetzten Potentiostaten eingestellte Potentialdifferenz zwischen den Elektroden. Somit ist ein Stromfluss nur möglich wenn Redoxreaktionen an den Elektroden (Oxidation an der Anode und Reduktion an der Kathode) stattfinden. Die Elektrodenreaktionen können dabei durch unabhängige Spezies oder durch bei der angelegten Spannung elektrochemisch reversible Redoxpaare, wie Iod/Iodid erfolgen. Bei dem reversiblen Redoxpaar kann es sich entweder um den Analyten, den Titrator oder beide handeln. Dieses führt zu drei verschiedenen Titrationskurven.

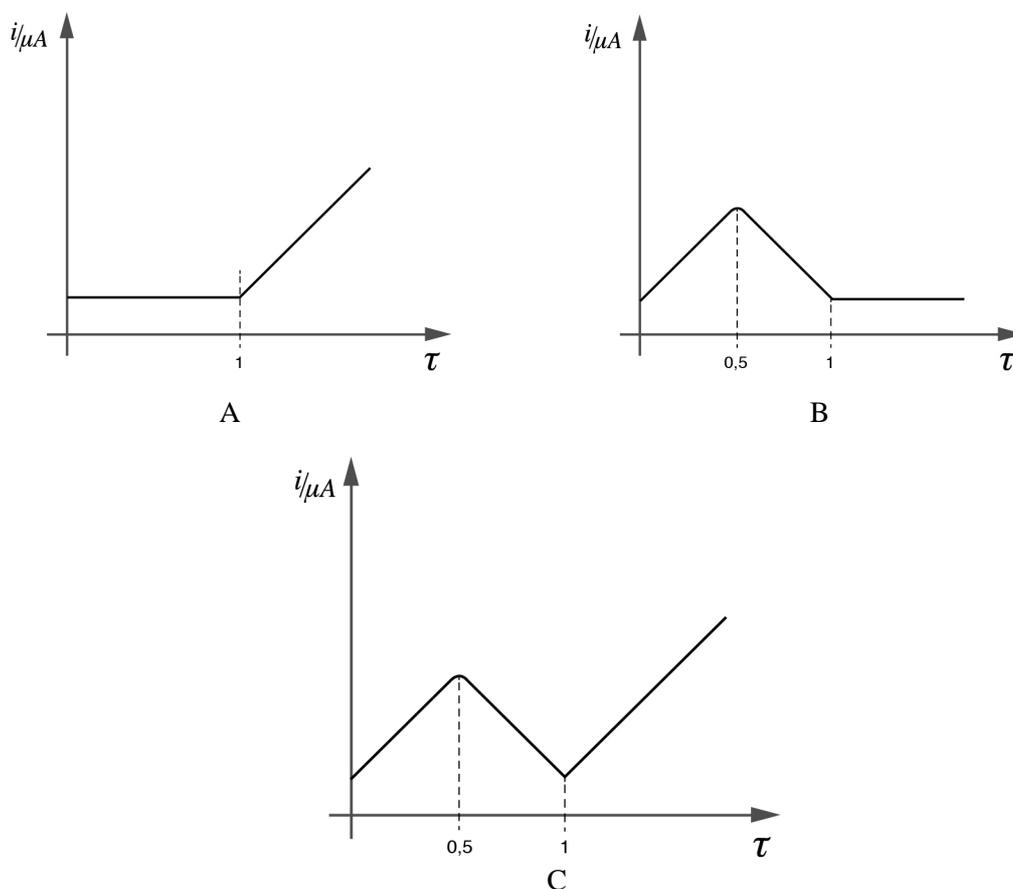


Abbildung 3-1: Drei Möglichkeiten der biamperometrischen Titrationskurven

3.1.4 Die Anwendung der Biamperometrie

Heutzutage wird die Biamperometrie als Indikationsmethode für viele Redox titrationen benutzt. Zu den wichtigsten Anwendungsbeispielen gehören sicherlich die Karl-Fischer-Wasser-Bestimmung und zahlreiche Gehaltsbestimmungen mit Iod-, Bromat/Bromid-, und Natriumnitrit-Maßlösung. Die Methode wurde sehr ausführlich in den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts erforscht. In dieser Zeit wurden die ersten biamperometrischen Redox titrationen beschrieben, wie z.B. Bestimmungen mit Cer-Maßlösung von Promethazin [67] und Ascorbinsäure [68], Titrationen mit

Iod-Maßlösung von Hydrogenperoxid [69] und Hydrogensulfit [70] und Titrationsen mit KBrO_3 -Maßlösung [71]. Die Methode wurde auch für Fällungs- und Komplexbildungstitrationsen erfolgreich eingesetzt, u.a. bei Halogenidbestimmungen mit Silbernitrat [72]. Eine Übersicht der verschiedenen Einsatzgebiete der Biamperometrie gibt John Stock in seinem Artikel „Amperometric Titrations“ [73].

3.2 Theoretische Überlegungen zur Säure-Base-Biamperometrie

3.2.1 Titrationsen von Basen

Die Entwicklung der Säure-Base-Biamperometrie begann mit Titrationsen von Basen mit sauren Maßlösungen und basierte auf der folgenden Überlegung: Die durch die Autoprotolyse des Lösungsmittels entstehenden Lyoniumionen können an einer Kathode reduziert werden. Die Konzentration an Lyoniumionen kann durch die Zugabe einer Säure in das Lösungsmittel erhöht werden. Sie ist der zugegebenen Säuremenge proportional. Für einen Stromfluss im biamperometrischen Messmodus wird noch die zweite elektrochemische Elektrodenreaktion benötigt, nämlich die Oxidation. Damit der Stromfluss nur der Säuremenge (Lyoniumionen) proportional wird, muss die Oxidationsreaktion kontinuierlich und konstant erfolgen. Auf diese Art und Weise wird die kathodische Reaktion stromflussbegrenzend. Dieses könnte mit einer Elektrode 2. Art wie Silber/Silberchlorid/(geeigneter Elektrolyt) erreicht werden. Diese Elektrodenart würde sich aber durch die Umsetzung (Silberoxidation) mit der Zeit verändern und als Konsequenz unbrauchbar werden. Außerdem wäre die im Unterkapitel 3.1.2 aufgeführte Problematik nicht gelöst. Aus diesem Grund wurde ein anders Prinzip verwendet.

Die zweite Elektrode besteht aus einem Elektrodenmaterial, das bei einem geeigneten Potential selber ungehemmt oxidativ in Lösung geht. Damit kann die Anodenoxidation unbegrenzt erfolgen und der Stromfluss hängt nur von der Lyoniumionenkonzentration, also der Säuremenge ab. Die zu erwartende Titrationskurve einer Base mit einer Säure soll wie in der Abbildung 3-1 A aussehen.

Vor dem Äquivalenzpunkt ist ein konstanter und sich nicht wesentlich verändernder Stromfluss zu erwarten. Nach dem Äquivalenzpunkt dagegen soll der fließende Strom proportional zum Überschuss an Säure zunehmen. Zum Erreichen dieser Anforderungen wird als Elektrodenmaterial Kupfer verwendet. Die gute elektrische Leitfähigkeit von $5,959 \cdot 10^5 \text{ S} \cdot \text{cm}^{-1}$ (bei 18°C) [24] und die Tatsache, dass Kupfer nur von oxidierenden Säuren (wie z.B. konz. Salpetersäure) nicht dagegen von nichtoxidierenden Säuren (wie z.B. Schwefelsäure) aufgelöst wird [74], ließ einen erfolgreichen Einsatz dieses Metalls für die Mehrheit der Titrationsen vermuten. Das Standardpotential für Cu/Cu^{2+} beträgt $E^\circ = +0,34$, für den Übergang Cu/Cu^+ dagegen $E^\circ = +0,521$. [24] Aufgrund dieser Eigenschaften und der Unbeständigkeit eines Cu^+ -Ions in Lösung kann als Anodenreaktion der Zwei-Elektronen-Übergang angenommen werden.

Die ersten Titrations von Basen beim Einsatz gleich großer Elektroden ergaben keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die erhaltenen Titrationskurven zeigten einen sehr kleinen und verrauschten Stromfluss und konnten nicht ausgewertet werden. Aus diesem Grund wurde auf das Prinzip von zwei ungleich großen Elektroden zurückgegriffen. Der Größenunterschied führt dazu, dass das Potential der ausgebildeten Referenzelektrode im Vergleich zu dem der Arbeitselektrode konstant bleibt. Das wird bei der Säure-Base-Biamperometrie erreicht, indem die zweite Elektrode das 100-Fache an Oberfläche der anderen Elektrode hat. Ein solches Prinzip wurde auch vom Jaroslav Heyrovský in der Polarographie angewendet. Dabei wird der neue Quecksilbertropfen zur Arbeitselektrode und das sich auf dem Boden des Gefäßes gesammelte Quecksilber fungiert dagegen als Pseudoreferenzelektrode.

In der Säure-Base-Biamperometrie wird ein zylindrischer Kupferdraht von ca. 0,5 mm Durchmesser verwendet, der bei der Kathode 5 cm und bei der Anode ca. 50 cm Länge aufweist und als Spirale ins Messgefäß eingetaucht wird. Der Oberflächenunterschied führt dazu, dass an der Anode Kupfer ungehemmt oxidativ in Lösung gehen kann und die daraus entstandene Stromdichte zur Polarisierung der Elektrode nicht ausreicht. Auf diese Art und Weise werden die theoretischen Anforderungen erfüllt, die stromflussbegrenzende Reaktion ist die kathodische Reduktion von Lyonionen und die erhaltenen Titrationskurven entsprechen der Theorie.

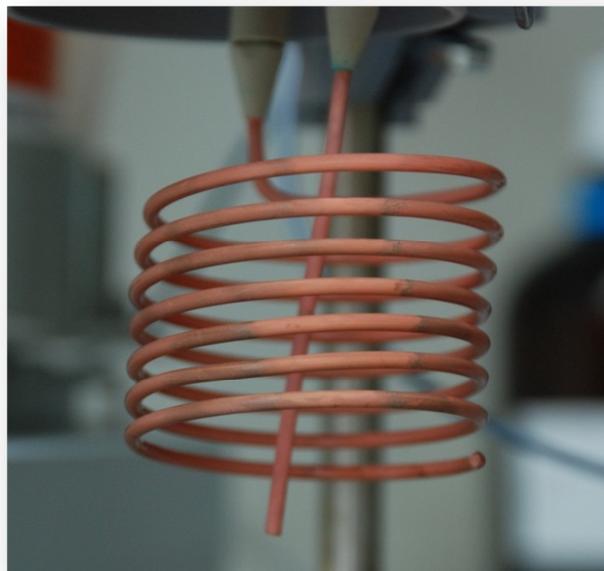


Abbildung 3-2: Säure-Base-Biamperometrie – verwendete Messanordnung

3.2.2 Experimentelle Überprüfung der Theorie

3.2.2.1 Faraday Reaktion

Die vorgestellte Theorie konnte mit Hilfe von polarographischen Messungen überprüft und bestätigt werden. Dazu wurde die Menge an oxidativ in Lösung gegangenen Kupfer in Proben von Essigsäure mit verschiedener Menge an Perchlorsäure, sowie Wasserproben mit verschiedenen Säuren bestimmt. Die untersuchten Lösungen (jeweils 150 mL) wurden erst bei geeigneter Spannung 10 Minuten lang biamperometrisch mit Kupferelektroden vermessen. Die daraus resultierenden Ströme wurden über die Zeit registriert, was die Ermittlung der transportierten Ladung ermöglichte. Laut der im Kapitel 3.2.1 präsentierten Hypothese ist die stromflussbegrenzende Reaktion die kathodische Reduktion, die oxidative Kupferauflösung erfolgt dagegen ungehemmt. Daraus folgt die Proportionalität der umgesetzten (in Lösung gegangenen) Stoffmenge an Kupfer einerseits zur an der Kathode reduzierten Säure und andererseits zum fließenden Strom (transportierten Ladung). Mit Hilfe des Faraday'schen Gesetzes kann die durch die Messung in Lösung gegangene Kupfermenge errechnet und mit den polarographischen Daten verglichen werden.

Faraday Gesetz

$$Q = n \cdot z \cdot F \quad (3-1) \quad \text{wobei} \quad Q = \int i(t) dt \quad (3-2) \quad \text{und} \quad n = \frac{m}{M} \quad (3-3)$$

daraus folgt:

$$m = \frac{M \cdot \int i(t) dt}{z \cdot F} \quad (3-4)$$

Q – elektrische Ladung in C

F – Faraday Konstante = $96485,3365 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$

M – Atommasse Kupfer = $63,546 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

3.2.2.1.1 Beispielrechnung

Im Folgenden wird am Beispiel einer Probe von Eisessig mit 5 mL HClO_4 0,1 mol/L, die 10 Minuten bei einer Polarisierungsspannung von 500 mV mit Kupferelektroden biamperometrisch vermessen wurde, die eingesetzte Vorgehensweise zur Ermittlung und Vergleich der Kupfermengen dargestellt. Der erste Schritt ist die Integration der aufgenommenen Strom-Zeit-Kurve (Abbildung 3-3) und dementsprechend die Ermittlung der durchgeflossenen Ladung. In diesem Beispiel betrug sie $10,26 \cdot 10^{-3} \text{ C}$. Mit diesem Wert kann die theoretische Kupfermenge errechnet werden.

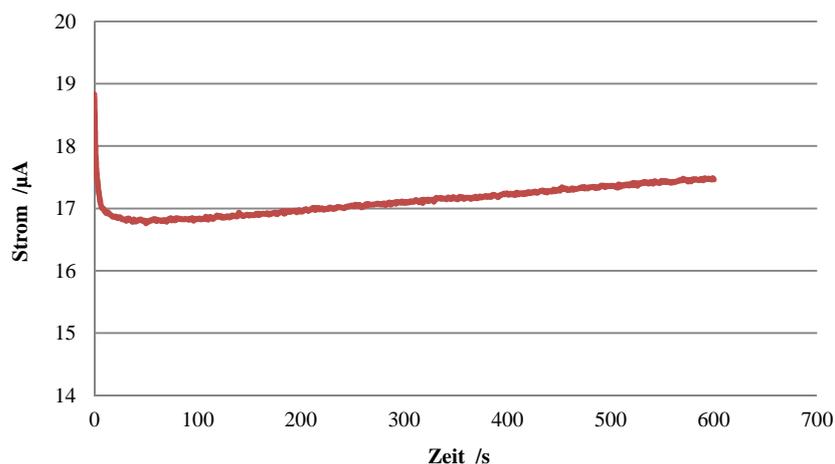


Abbildung 3-3: Strom-Zeit-Kurve der Kupferelektroden in Eisessig.
Polarisationsspannung = 500 mV

$$m = \frac{63,55 \cdot 10,26 \cdot 10^{-3}}{2 \cdot 96485,34} = 3,38132 \cdot 10^{-6} g = 3,38 \mu g \quad (3-5)$$

Die polarographische Messung wurde inversvoltammetrisch durchgeführt. Als Methode wurde eine modifizierte Vorschrift von Frimmel [75] zur Bestimmung von Kupfer in Grund- und Leitungswasser verwendet. Untersucht wurden jeweils 25,0 mL jeder Probe ohne Zusatz eines Hilfs-elektrolyten, da die Lösungen eine ausreichende Leitfähigkeit besaßen. Das Anreicherungspotential betrug -0,80 V und wurde 180 s lang angelegt. Danach wurde im Differenziellen-Puls-Modus ein Voltammogramm zwischen -0,80 V und 0,15 V mit einer Scanrate von 0,1 V/s aufgenommen. Das Peakpotential lag bei ca. 0,2 V. Die Quantifizierung erfolgte mittels Standardadditionsverfahren mit einer Kupfer(II)sulfat-Stammlösung (63,7 mg/L), die je nach Lösungsmittel in unterschiedlichen Mengen eingesetzt wurde. In der Tabelle 3-1 werden die gefunden Strommaxima der Kupferoxidation vorgestellt. Daraus kann mit Hilfe der linearen Regression eine Kalibrierkurve erstellt (Abbildung 3-4) und beschrieben werden. Der gesuchte Gehalt der Probe ist gleich den Schnittpunkt der Gerade mit der Ordinate (Abgekürzt mit x_a).

Bestimmung	U_{\max} [mV]	I_{\max} [nA]	I_{mean} [nA]	Sdv	Relsdv[%]
Probe	24	-124,7	-124,53	0,1699	0,1365
Probe	24	-124,6			
Probe	25	-124,3			
Probe + Standard	24	-422,4	-421,90	0,5099	0,1208
Probe + Standard	25	-422,1			
Probe + Standard	25	-421,2			
Probe + 2x Standard	24	-682,0	-683,33	0,9428	0,1379
Probe + 2x Standard	24	-684,0			
Probe + 2x Standard	25	-684,0			

Tabelle 3-1: Strommaxima der inversvoltammetrischen Kupferbestimmung

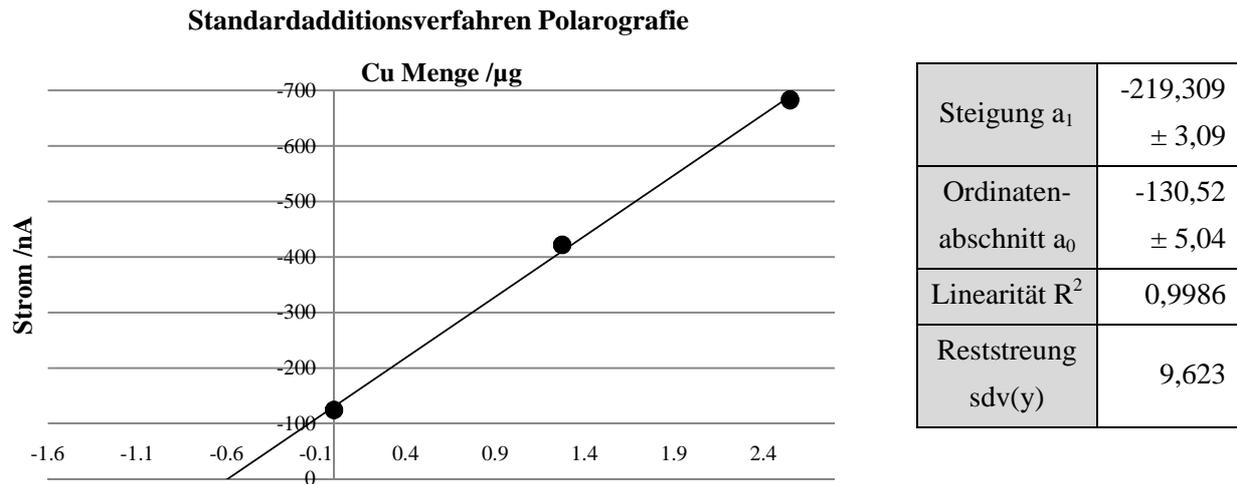


Abbildung 3-4: Standardadditionsverfahren der polarographische Kupferbestimmung

Die Standardabweichung der Bestimmung wurde mit Hilfe der Fehlerfortpflanzung abgeleitet.

$$\text{var}(x_a) = \left(\frac{\partial x_a}{\partial a_0}\right)^2 \text{var}(a_0) + \left(\frac{\partial x_a}{\partial a_1}\right)^2 \text{var}(a_1) + 2 \cdot \frac{\partial x_a}{\partial a_0} \cdot \frac{\partial x_a}{\partial a_1} \cdot \text{cov}(a_0, a_1) \quad (3-6)$$

$$\text{var}(x_a) = \frac{1}{a_1^2} \cdot \text{var}(a_0) + \frac{1}{a_1^2} \cdot \left(\frac{a_0}{a_1}\right)^2 \cdot \text{var}(a_1) + 2 \cdot \frac{1}{a_1} \cdot \left(\frac{-a_0}{a_1}\right) \cdot \text{cov}(a_0, a_1) \quad (3-7)$$

wobei: $\text{var}(a_0) = \frac{\sum x_i^2}{D} \cdot \text{var}(y)$; $\text{var}(a_1) = \frac{N}{D} \cdot \text{var}(y)$ (3-8)

$$\text{cov}(a_0, a_1) = -\frac{\sum x_i}{D} \cdot \text{var}(y); \quad D = \frac{1}{N \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \quad (3-9)$$

daraus folgt:

$$\text{var}(x_a) = \frac{\text{var}(y)}{D} \left\{ \frac{\sum x_i^2}{a_1^2} + \left(\frac{a_0}{a_1}\right)^2 \cdot N + 2 \cdot \frac{a_1}{a_1^3} \cdot \sum x_i \right\} \quad (3-10)$$

Die gesuchte Menge an Kupfer in dem vorgestellten Beispiel beträgt **3,5709 ± 0,3050 µg**.

3.2.2.1.2 Auswertungen verschiedener Lösungsmittel

In allen untersuchten Proben wurden die Kupfermengen mit Hilfe der präsentierten Rechnung ermittelt und mit den theoretisch ausgerechneten Werten in der Abbildung 3-5 verglichen. Alle Proben wurden 10 Minuten lang biamperometrisch mit den Kupfer-Elektroden vermessen, wobei die Polarisationsspannung bei Eisessig 500 mV und bei Wasser 25 mV betrug. Die Konzentration von Perchlor- und Salzsäure betrug 0,1 mol/L, der Schwefelsäure 0,02 mol/L.

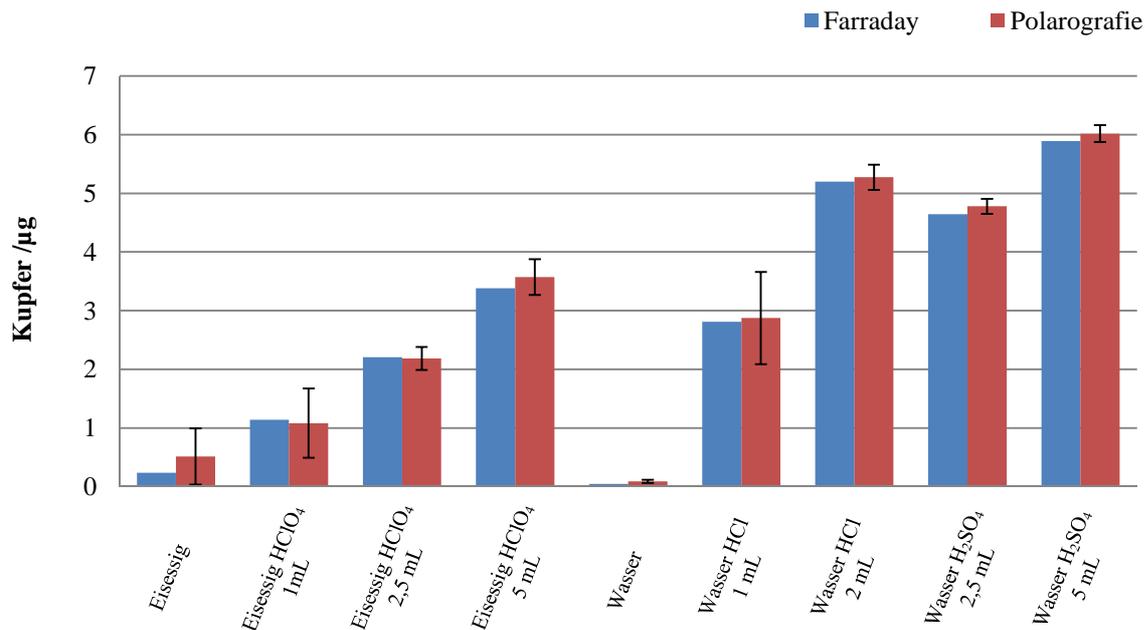


Abbildung 3-5: Kupfermenge; Vergleich Polarographie und Faraday

Es kann festgestellt werden, dass die theoretischen Werte in den Konfidenzintervallen der polarographisch gemessenen Werte liegen, was eine Übereinstimmung annehmen lässt. Außerdem ist die Abhängigkeit der Kupfermenge von der Säuremenge sehr deutlich. Je mehr Säure sich in der Lösung befindet, desto größer sind die gemessenen Ströme und desto mehr Kupfer geht in Lösung. Dieser Zusammenhang ist bei kleinen Mengen an Säure nahezu linear, in höheren Konzentrationsbereichen kann eine Abweichung dieser Linearität beobachtet werden. Der Faraday'sche Strom ist nämlich nicht nur von der Lyoniumionenkonzentration, sondern auch von der Elektrodenoberfläche abhängig (Gleichung 3-11). Durch den Reduktionsvorgang kommt es zur Entstehung und Adsorption der Wasserstoffatome und später Wasserstoffmoleküle an der Elektrodenoberfläche. Dieses verkleinert die zur Verfügung stehende aktive Elektrodenoberfläche und führt zur Messung von kleineren Strömen. Das Ausmaß der Passivierung der Elektrodenoberfläche wird in Gleichung 3-11 durch die Reduktionskonstante α beschrieben. Diese beinhaltet alle Prozesse der Reduktion wie z.B. die Diffusion der Lyoniumionen, elektrostatische Abstossungskräfte, Adsorptionskräfte der Wasserstoffatome, Molekülbildungsenergie von Wasserstoff, Diffusion der Wasserstoffmoleküle. Sie zeigt auch eine Abhängigkeit von der Temperatur, Polarisationsspannung, Leitfähigkeit und dem Rührvorgang.

$$I_{Faraday} \sim C_{Lyonium}, A \quad A = A^0 - \alpha C_{Lyonium} \quad (3-11)$$

$$I_{Faraday} = k C_{Lyonium} (A^0 - \alpha C_{Lyonium}) = k A^0 C_{Lyonium} - k \alpha C_{Lyonium}^2 \quad (3-12)$$

$I_{Faraday}$ - Strom in μA

$C_{Lyonium}$ - Konzentration Lyoniumionen in mol/L

A^0 - Elektrodenoberfläche in cm^2

k - Proportionalitätskonstante in $\mu A/cm$

Dieses Experiment zeigt Unterschiede im elektrochemischen Verhalten von verschiedenen Säuren. Die gleichen Stoffmengen an Lyoniumionen von verschiedener Säuren führten nämlich in dem gleichen Lösungsmittel zu verschiedenen großen Strömen und dementsprechend zu verschiedenen Kupfermengen wie z.B. im Wasser 1,0 mL HCl 0,1 mol/L, $\text{Cu}^{2+} = 2,809 \mu\text{g}$ und 2,5 mL H_2SO_4 0,02 mol/L $\text{Cu}^{2+} = 4,647 \mu\text{g}$. Dies lässt vermuten, dass die spezifischen Leitfähigkeiten der Gegenionen einen Einfluss auf den gemessenen Strom haben. Des Weiteren ist die Rolle des Lösungsmittels zu beobachten. Die Messungen in Eisessig wurden bei einer Polarisationsspannung von 500 mV durchgeführt. So große Spannungswerte führten im Wasser zu Strömen, die außerhalb des Messbereiches lagen ($> 100 \mu\text{A}$) und deswegen auf 25 mV reduziert werden mussten. Dieses zeigt einen enormen Einfluss des Lösungsmittels auf die Ströme und wird unter 3.2.2.2 untersucht.

Die durchgeführten polarographischen Messungen konnten die ausgearbeitete Funktionstheorie der Methode in saurer Lösungen bestätigen und ergaben weitere Zusammenhänge, die im Zuge der weiteren Methodenentwicklung untersucht wurden.

3.2.2.2 Lösungsmiteleinfluss

Die Fähigkeit von Flüssigkeiten elektrische Ladungen zu leiten, erfolgt mit Hilfe von Ionen als Ladungsträger. Diese Art von Ladungstransport führt zur Qualifizierung der Flüssigkeiten zu Leitern 2. Art. In reinem Lösungsmittel (keine Verunreinigungen vorausgesetzt) ist die Menge an positiven und negativen Ionen konstant und durch die Autoprotolysekonstante des Lösungsmittels definiert. Bei der Ionenleitfähigkeit handelt es sich um eine voneinander unabhängige Wanderung von Ionen im elektrischen Feld (Kohlrausch-Gesetz). Die Geschwindigkeit der Ionen ist dabei abhängig von der Ionenart, der Höhe des elektrischen Feldes und der Möglichkeit der Ausbreitung des Feldes im Medium, die in der Dielektrizitätskonstante wiedergegeben ist. Dieses bedeutet, dass je höher die angelegte Spannung an den in einer Flüssigkeit eintauchenden Elektroden und je größer die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels sind, desto höher ist der gemessene Strom. Diese Gesetzmäßigkeit konnte mit den untersuchten Kupferelektroden im folgenden Experiment bestätigt werden. Dabei wurden häufig bei Titrations eingesetzte Lösungsmittel bei verschiedenen Spannungen mit den Kupferelektroden biamperometrisch gemessen. Die daraus resultierten Strom-Zeit-Kurven zeigen den erwarteten Verlauf.

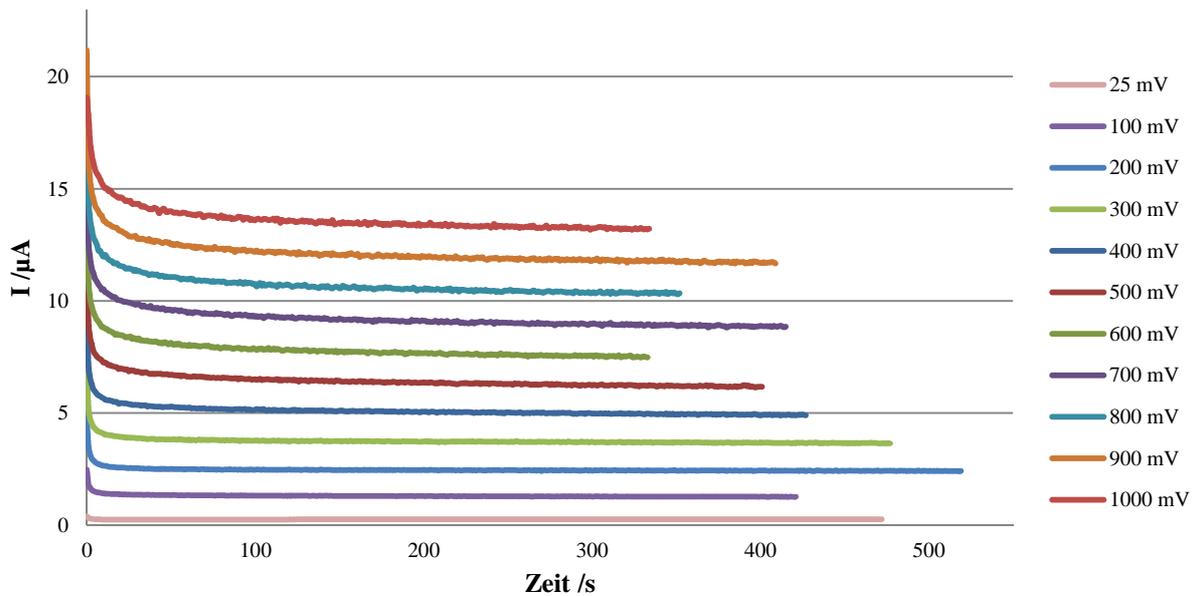


Abbildung 3-6: Strom-Zeit-Kurve von DMF bei verschiedener Spannungen

Die aufgenommenen Ströme fallen erst stark exponentiell ab und bleiben dann über die Meßzeit konstant. Der erste Abfall ist für die Messungen mit Gleichspannung charakteristisch. Dabei handelt es sich um den Ladestrom der elektrochemischen Doppelschicht. Dadurch dass sich in der Lösung keine zu reduzierende und zu oxidierende Teilchen befinden und es an den Elektroden zu keinen Faraday-Redox-Umsetzungen kommen kann, sind die gemessenen Ströme auf die Ionenleitfähigkeit und die Dipol-Dipol-Interaktionen des Lösungsmittels zurückzuführen. Die Höhe der gemessenen Ströme hängt wie erwartet von der angelegten Spannung und ist für verschiedene Lösungsmitteln unterschiedlich. Um dieses vergleichen zu können wird aus Übersichtsgründen in der Abbildung 3-7 der über die ersten 300 s, bei der Polarisationsspannung von 500 mV fließende Strom für jedes Lösungsmittel gemittelt und dargestellt.

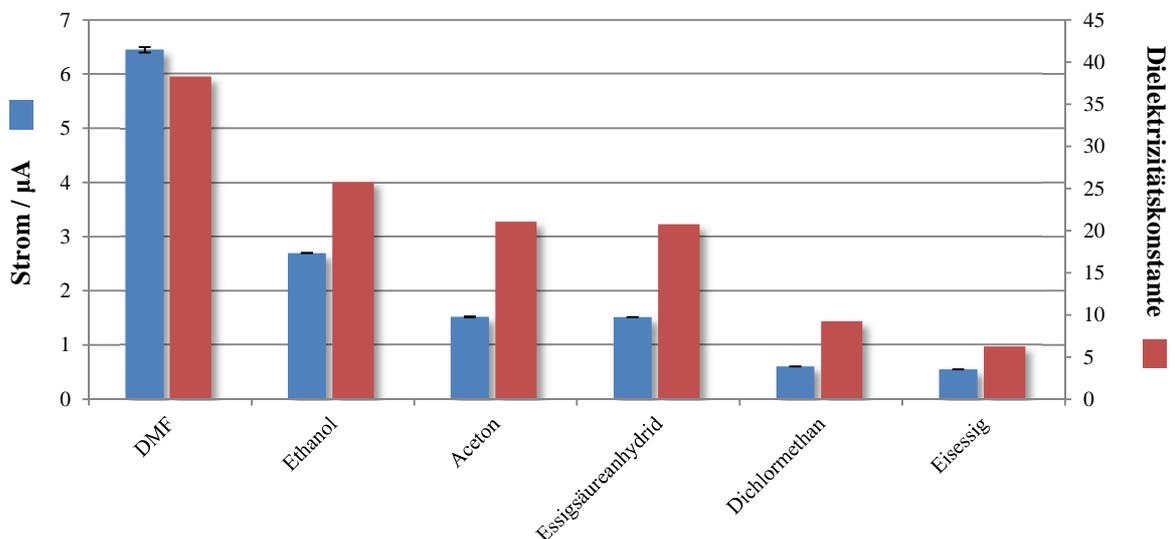


Abbildung 3-7: Mittlere Ströme über 300 s und der Polarisationsspannung von 500 mV und die Dielektrizitätskonstanten ausgewählter Lösungsmitteln bei 20 °C

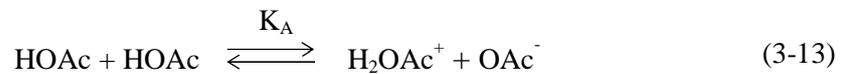
Der abfallende Trend in der Reihenfolge DMF, Ethanol, Aceton, Essigsäureanhydrid, Dichlormethan, Eisessig kann in den Literaturwerten für die Dielektrizitätskonstante wiedergefunden werden und bestätigt damit die aufgeführten Überlegungen.

3.2.3 Titrationskurvenverlauf

Durch den enormen Einfluss des Lösungsmittels auf die biamperometrische Messung musste der ursprünglich überlegte Kurvenverlauf der Säure-Base-Biamperometrie korrigiert werden. Es stellte sich nämlich raus, dass die mit Hilfe dieser Methode aufgenommenen Titrationskurven nicht nur durch die Faraday-Redox-Reaktion sondern auch durch die Leitfähigkeitsänderung bedingt sind. Während einer Titration kommt es nämlich zur Änderung der Menge an geladenen Teilchen, die sich in der Leitfähigkeitsänderung äußert. In nichtwässrigen Lösungsmitteln, in denen die Säure-Base-Biamperometrie vorrangig eingesetzt werden soll, ist die freie Beweglichkeit der geladenen Ionen beeinträchtigt, da diese in Gleichgewichten mit ihren Ionenpaaren stehen. Deshalb ist die Vorhersage der Leitfähigkeitsänderung bei einer Titration in solchen Lösungsmitteln sehr schwierig. Um die Komplexität dieses Vorhabens zu zeigen, wird im Folgenden eine ausführliche Analyse der Leitfähigkeitsänderung bei einer Titration einer beliebigen Base in wasserfreier Essigsäure mit Perchlorsäure dargestellt. Aus Übersichtsgründen werden die chemischen Formeln durch folgende Symbole ersetzt: Essigsäure mit „HOAc“, Acetation mit „OAc⁻“, Acetacidiumion mit „H₂OAc⁺“, die Base dagegen mit „B“ und die protonierte Base mit „BH⁺“. Als K_I wird die Ionisations- und als K_D die Dissoziationskonstante bezeichnet. In eckigen Klammern werden die entstehenden Ionenpaare präsentiert. Außerdem werden die Aktivitätskoeffizienten der Ionen als Eins angenommen, sodass die Aktivitäten mit den Konzentrationen ausgetauscht werden können.

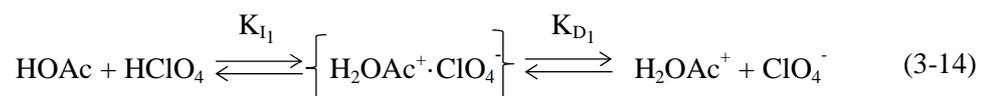
Während einer Titration einer Base mit Perchlorsäure in wasserfreier Essigsäure können folgenden Gleichgewichtsreaktionen formuliert werden:

1. Die Autoprotolyse des Lösungsmittels:



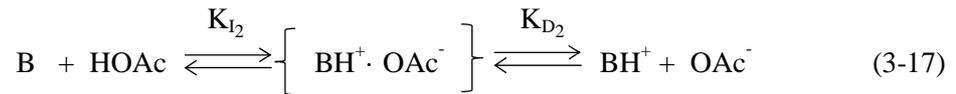
$$K_A = C_{\text{H}_2\text{OAc}^+} \cdot C_{\text{OAc}^-} \quad (3-14)$$

2. Die Reaktion von Perchlorsäure mit dem Lösungsmittel:



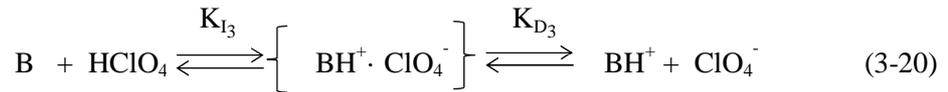
$$(3-15) \quad K_{I_1} = \frac{C_{\text{H}_2\text{OAc}^+} \cdot C_{\text{ClO}_4^-}}{C_{\text{HOAc}} \cdot C_{\text{HClO}_4}} \quad K_{D_1} = \frac{C_{\text{H}_2\text{OAc}^+} \cdot C_{\text{ClO}_4^-}}{C_{\text{H}_2\text{OAc}^+ \cdot \text{ClO}_4^-}} \quad (3-16)$$

3. Die Protonierung der Base durch Essigsäure:



$$(3-18) \quad K_{I_2} = \frac{c_{\text{BH}^+ \text{OAc}^-}}{c_B \cdot c_{\text{HOAc}}} \quad K_{D_2} = \frac{c_{\text{BH}^+} \cdot c_{\text{OAc}^-}}{c_{\text{BH}^+ \text{OAc}^-}} \quad (3-19)$$

4. Die Protonierung der Base durch die Perchlorsäure:



$$(3-21) \quad K_{I_3} = \frac{c_{\text{BH}^+ \text{ClO}_4^-}}{c_B \cdot c_{\text{HClO}_4}} \quad K_{D_3} = \frac{c_{\text{BH}^+} \cdot c_{\text{ClO}_4^-}}{c_{\text{BH}^+ \text{ClO}_4^-}} \quad (3-22)$$

5. Die brutto Titrationsreaktion:



Die elektrische Leitfähigkeit in Lösungen ist durch die frei beweglichen Ionen bedingt. Um die Leitfähigkeitsänderung während der Titration beschreiben zu können, müssen die Konzentrationsänderungen der einzelnen Ionen bestimmt werden.

Vor dem Äquivalenzpunkt $\tau < 1$

Aus der Bruttoreaktionsgleichung ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$c_{\text{BH}^+ \text{OAc}^-} + c_{\text{H}_2\text{OAc}^+ \text{ClO}_4^-} = c_{\text{BH}^+ \text{ClO}_4^-} + c_{\text{HOAc}} \quad (3-24)$$

Die Anzahl der positiven Ionen muss gleich der Anzahl der negativen Ionen sein.

$$c_{\text{BH}^+} + c_{\text{H}_2\text{OAc}^+} = c_{\text{ClO}_4^-} + c_{\text{OAc}^-} \quad (3-25)$$

Bei der Annahme keiner Dissoziation des Substrat- und Produktionenpaares können die Konzentrationen dieser unter dem Einsatz der Gleichungen 3-28 und 3-29 mit dem Umsetzungsgrad τ verknüpft werden. C_0, V_0 sind die Anfangskonzentration und das Anfangsvolumen der Base, C_R und V_R dagegen die Konzentration und das zugesetzte Volumen der Maßlösung.

$$c_{\text{BH}^+ \text{OAc}^-} = \frac{C_0 V_0 - C_R V_R}{V_0 + V_R} = (1 - \tau) \frac{C_0 C_R}{C_R + \tau C_0} = (1 - \tau) g(\tau) \quad (3-26)$$

$$c_{\text{BH}^+ \text{ClO}_4^-} = \frac{C_R V_R}{V_0 + V_R} = \tau \frac{C_0 C_R}{C_R + \tau C_0} = \tau \cdot g(\tau) \quad (3-27)$$

$$(3-28) \quad \tau = \frac{C_R V_R}{C_0 V_0}, \quad g(\tau) = \frac{C_0 C_R}{C_R + \tau C_0} \quad (3-29)$$

Nach den Gleichungen 3-19 und 3-14 sind die Konzentrationen der BH^+ und OAc^- wie folgt:

$$(3-30) \quad C_{BH^+} = \frac{K_{D2} \cdot C_{BH^+OAc^-}}{C_{OAc^-}}, \quad C_{OAc^-} = \frac{K_A}{C_{H_2OAc^+}} \quad (3-31)$$

Nach Einsetzen der Gleichung 3-31 in 3-30 erhält man für die Konzentration von BH^+ die folgende Abhängigkeit:

$$C_{BH^+} = \frac{K_{D2}}{K_A} C_{H_2OAc^+} \cdot C_{BH^+OAc^-} \quad (3-32)$$

Die Konzentration der Perchlorationen kann durch Umformen der Gleichung 3-22 und Einsetzen der Gleichung 3-32 wie folgt beschrieben werden:

$$C_{ClO_4^-} = \frac{K_{D3}}{C_{BH^+}} C_{BH^+ClO_4^-} = \frac{K_{D3}}{K_{D2}} \cdot \frac{K_A}{C_{H_2OAc^+}} \cdot \frac{C_{BH^+ClO_4^-}}{C_{BH^+OAc^-}} \quad (3-33)$$

Die Abhängigkeit der Acetacydiumionen kann durch Einsetzen der Gleichungen 3-31, 3-32 und 3-33 in die Gleichung 3-25 wiedergegeben werden:

$$C_{H_2OAc^+} + \frac{K_{D2}}{K_A} C_{H_2OAc^+} \cdot C_{BH^+OAc^-} = \frac{K_A}{C_{H_2OAc^+}} + \frac{K_{D3}}{K_{D2}} \cdot \frac{K_A}{C_{H_2OAc^+}} \cdot \frac{C_{BH^+ClO_4^-}}{C_{BH^+OAc^-}} \quad (3-34)$$

$$C_{H_2OAc^+}^2 \left(1 + \frac{K_{D2}}{K_A} \cdot C_{BH^+OAc^-} \right) = K_A \left(1 + \frac{K_{D3}}{K_{D2}} \cdot \frac{C_{BH^+ClO_4^-}}{C_{BH^+OAc^-}} \right) \quad (3-35)$$

$$C_{H_2OAc^+} = K_A \sqrt{\frac{K_{D2} C_{BH^+OAc^-} + K_{D3} C_{BH^+ClO_4^-}}{K_{D2} C_{BH^+OAc^-} (K_A + K_{D2} C_{BH^+OAc^-})}} \quad (3-36)$$

$$C_{H_2OAc^+} = K_A \sqrt{\frac{K_{D2}(1-\tau) g(\tau) + K_{D3} \tau g(\tau)}{K_{D2}(1-\tau) g(\tau) (K_A + K_{D2}(1-\tau) g(\tau))}} \quad (3-37)$$

$$C_{H_2OAc^+} = K_A \sqrt{\frac{K_{D2} + \tau(K_{D3} - K_{D2})}{K_{D2}(1-\tau) (K_A + K_{D2}(1-\tau) g(\tau))}} \quad (3-38)$$

Am Äquivalenzpunkt $\tau = 1$

Am Äquivalenzpunkt ist die Konzentration der protonierten Base gleich der Konzentration von Perchlorationen. Dadurch ist die Acetacidiummenge nur von der Autoprotolysekonstante des Lösungsmittels abhängig.

$$C_{BH^+} + C_{H_2OAc^+} = C_{ClO_4^-} + C_{OAc^-} \quad (3-25)$$

$$(3-39) \quad C_{BH^+} = C_{ClO_4^-} \quad C_{H_2OAc^+} = C_{OAc^-} = \frac{K_A}{C_{H_2OAc^+}} \quad (3-40)$$

$$(3-41) \quad C_{H_2OAc^+}^2 = K_A \quad C_{H_2OAc^+} = \sqrt{K_A} \quad (3-42)$$

Nach dem Äquivalenzpunkt $\tau > 1$

Nach dem Äquivalenzpunkt bleibt die Stoffmenge des $BH^+ \cdot ClO_4^-$ Ionenpaares konstant, da die Konzentrationsänderung dieses Teilchen nur durch die Volumenzunahme bedingt ist. Die Konzentrationsänderung des Acetacidiumperchlorat-Ionenpaares ist dagegen direkt dem Umsetzungsgrad proportional. Dieses ist in den Gleichungen 3-43 und 3-44 ausgedrückt.

$$C_{BH^+ClO_4^-} = \frac{C_0V_0}{V_0+V_R} = \frac{C_0C_R}{C_R+\tau C_0} = g(\tau) \quad (3-43)$$

$$C_{H_2OAc^+ClO_4^-} = \frac{C_RV_R - C_0V_0}{V_0+V_R} = (\tau - 1) \frac{C_0C_R}{C_R+\tau C_0} = (\tau - 1)g(\tau) \quad (3-44)$$

Die Konzentration der Perchlorationen nach dem Äquivalenzpunkt kann durch das Umformen der Gleichung 3-16 und Einsetzen der Vereinfachung von 3-44 wie folgt berechnet werden.

$$C_{ClO_4^-} = \frac{K_{D1}}{C_{H_2OAc^+}} \cdot C_{H_2OAc^+ClO_4^-} = \frac{K_{D1}}{C_{H_2OAc^+}} \cdot (\tau - 1)g(\tau) \quad (3-45)$$

Die Umstellung der Gleichung 3-22 und das Einsetzen der Gleichung 3-43 und 3-45 ergibt die BH^+ Konzentration.

$$C_{BH^+} = \frac{K_{D3} \cdot C_{BH^+ClO_4^-}}{C_{ClO_4^-}} = K_{D3} \cdot \frac{C_{H_2OAc^+}}{K_{D1}} \cdot \frac{g(\tau)}{(\tau-1)g(\tau)} = \frac{K_{D3}}{K_{D1}} \cdot \frac{C_{H_2OAc^+}}{(\tau-1)} \quad (3-46)$$

Die Konzentration an Acetacidiumionen nach dem Äquivalenzpunkt ergibt sich aus den Gleichungen 3-25, 3-46, 3-31 und 3-45.

$$C_{H_2OAc^+} + \frac{K_{D3}}{K_{D1}} \cdot \frac{C_{H_2OAc^+}}{(\tau-1)} = \frac{K_A}{C_{H_2OAc^+}} + \frac{K_{D1}}{C_{H_2OAc^+}} \cdot (\tau - 1)g(\tau) \quad (3-47)$$

$$C_{H_2OAc^+}^2 \left(\frac{K_{D1}(\tau-1)+K_{D3}}{K_{D1}(\tau-1)} \right) = K_A + K_{D1}(\tau - 1)g(\tau) \quad (3-48)$$

$$C_{H_2OAc^+} = \sqrt{\frac{K_A+K_{D1}(\tau-1)g(\tau)}{K_{D1}(\tau-1)+K_{D3}}} \cdot K_{D1}(\tau - 1) \quad (3-49)$$

3.2.3.1 Graphische Darstellung der Überlegung

Die präsentierten mathematischen Zusammenhänge werden zur besseren Interpretation graphisch dargestellt. Für diesen Zweck müssen für die zahlreichen Konstanten Zahlenwerte eingesetzt werden. Die Autoprotolysekonstante von Essigsäure beträgt $K_A=10^{-6}$, die Basenanfangskonzentration $c_0=0,1\text{ mol/L}$, die Konzentration der Maßlösung $c_R=1\text{ mol/L}$. Die Literaturrecherche der erforderlichen Dissoziationskonstanten der verschiedenen Ionenpaare war nicht erfolgreich, sodass die Werte abgeschätzt werden. Für K_{D_1} wird ein Wert von 10^{-5} angenommen. Da das Perchlorat der protonierten Base wahrscheinlich schlechter dissoziiert als das Acetat wird mit den Werten für $K_{D_2}=10^{-6}$ und für $K_{D_3}=10^{-8}$ gearbeitet.

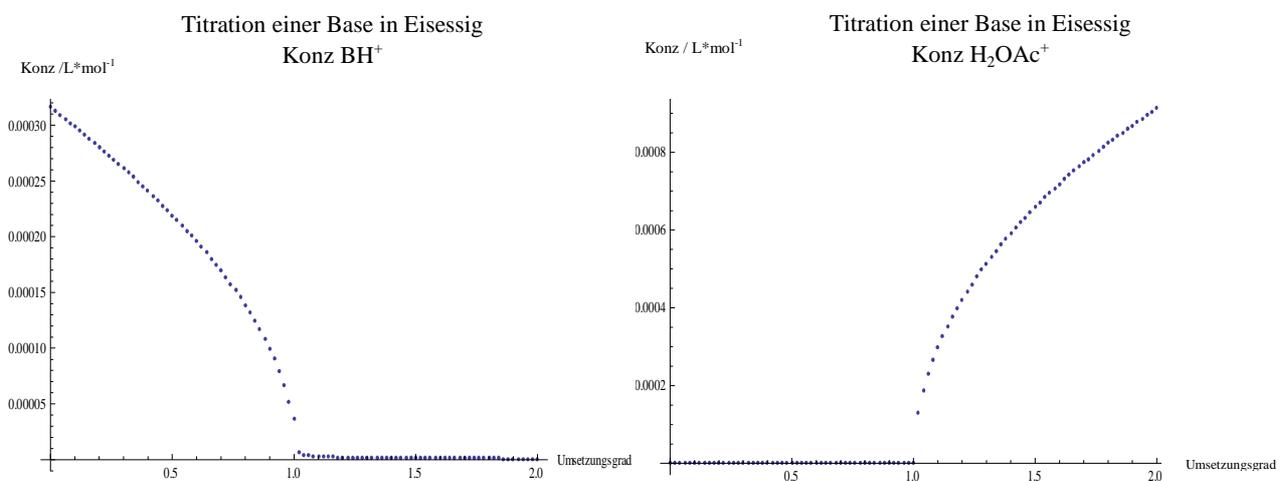


Abbildung 3-8: Konzentrationsverlauf von BH^+

Abbildung 3-9: Konzentrationsverlauf von H_2OAc^+

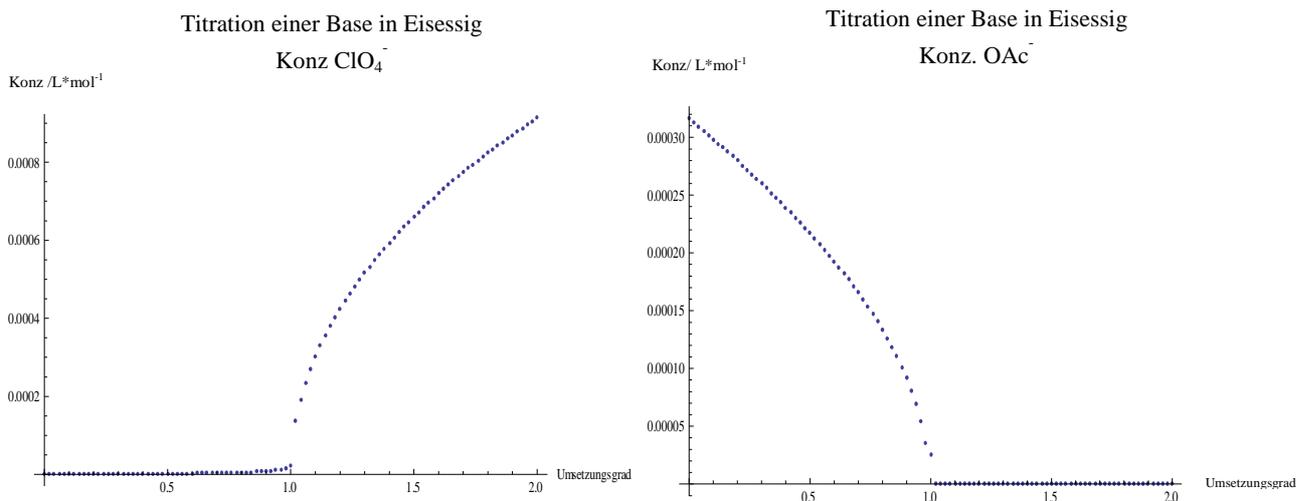


Abbildung 3-10: Konzentrationsverlauf von ClO_4^-

Abbildung 3-11: Konzentrationsverlauf von OAc^-

Die dargestellten Konzentrationsverläufe stimmen mit den theoretischen Überlegungen überein. Die Konzentration der freien protonierten Base und der Acetationen nehmen bis zum Äquivalenzpunkt ab. Nach Erreichen des Endpunkts dagegen sind die Änderungen der beiden Ionenarten marginal. Die Konzentration von Acetacidiumionen und Perchlorationen dagegen verhalten sich genau umgekehrt. Ihre Konzentration nimmt erst mit dem Überschuss an zugesetzter Maßlösung zu. Auf die elektrische Leitfähigkeit des Systems setzten sich alle Ionenarten mit unterschiedlicher Ausprägung.

Die Gesamtleitfähigkeit k des Systems zu einem beliebigen Zeitpunkt der Titration ist nämlich gleich der gewichteten Summe der verfügbaren Ladungen mit der molaren Ionenleitfähigkeit Δ der einzelnen Ionen (Gleichung 3-50). Um den bei einer angelegten Spannung alleine durch die Leitfähigkeit bedingten Strom beschreiben zu können, muss die Leitfähigkeit über den Widerstand des Systems mit dem Ohm'schen Gesetz verknüpft werden.

$$k = \sum C_i^{eq} \Delta_i \quad (3-50)$$

$$(3-51) \quad I = \frac{U}{R}, \quad R = \frac{1}{k} \cdot \frac{L}{S} \quad (3-52)$$

$$\text{wobei} \quad \frac{L}{S} = \text{Zellkonstante}(X) \quad (3-53)$$

I - Strom in A

k - Leitfähigkeit in $S \cdot cm$

X - Zellkonstante in cm^{-1}

Δ - Molare Ionenleitfähigkeit in $S \cdot cm^2 \cdot mol$

L - Länge des Leiters in cm

S - Oberfläche des Leiters in cm^2

Diese Verknüpfung erlaubt den während der Titration einer Base mit Perchlorsäure in wasserfreier Essigsäure nur durch die Leitfähigkeit der Lösung bedingten Strom in folgender Abhängigkeit zusammenzufassen. Da bei einer Titration die Stromänderung von Bedeutung ist, müssen anstatt der Momentan-Konzentrationen die Konzentrationsänderungen in Abhängigkeit des Umsetzungsgrads berücksichtigt werden.

$$I_{Leit}(\tau) = \frac{U}{R(\tau)} = \frac{U \cdot k(\tau)}{X} = \frac{U \cdot \sum C_i^{eq}(\tau) \Delta_i}{X} = \frac{U \cdot \left(f_{C_{H_2OAc^+}}(\tau) + f_{C_{BH^+}}(\tau) + f_{C_{ClO_4^-}}(\tau) + f_{C_{OAc^-}}(\tau) \right)}{X} \quad (3-54)$$

Der gesamte gemessene Strom während der untersuchten Titration setzt sich zusammen aus den durch die Leitfähigkeit bedingten und den in Kapitel 3.2.2.1 vorgestellten Faraday-Strom.

$$I_{Gesamt}(\tau) = I_{Leit}(\tau) + I_{Faraday}(\tau) \quad (3-55)$$

$$I_{\text{Gesamt}}(\tau) = \frac{U \cdot \left(f_{C_{H_2OAc^+}}(\tau) + f_{C_{BH^+}}(\tau) + f_{C_{ClO_4^-}}(\tau) + f_{C_{OAc^-}}(\tau) \right)}{X} + kA^0 C_{H_2OAc^+} - k\alpha C_{H_2OAc^+}^2 \quad (3-56)$$

Das daraus entstandene Gleichungssystem kann zur besseren Interpretation grafisch dargestellt werden. Um das möglich zu machen, wurden für die molaren Ionenleitfähigkeiten folgende Werte angenommen: $\Delta_{C_{H_2OAc^+}} = 350 \text{ Scm}^2 \text{ mol}^{-1}$, $\Delta_{C_{OAc^-}} = 200 \text{ Scm}^2 \text{ mol}^{-1}$, $\Delta_{C_{BH^+}} = 40 \text{ Scm}^2 \text{ mol}^{-1}$, $\Delta_{C_{ClO_4^-}} = 80 \text{ Scm}^2 \text{ mol}^{-1}$. Diese Werte wurden von den wässrigen Äquivalenten der Ionen übernommen, da die Ionenleitfähigkeiten in wasserfreier Essigsäure in der Literatur nicht gelistet sind.

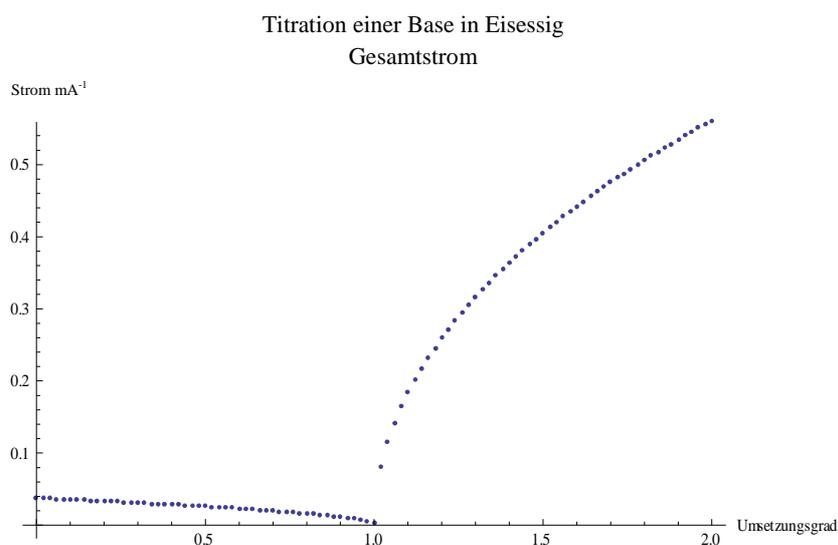


Abbildung 3-12: Theoretische Titrationskurve einer Base mit $HClO_4$ in wasserfreier Essigsäure

Die theoretisch ausgearbeitete Titrationskurve einer Base in wasserfreier Essigsäure zeigt eine Ähnlichkeit mit den experimentell ermittelten Kurven. Dieses stützt die Richtigkeit des Modells für die Säure-Base-Biamperometrie trotz der vielen unbekanntenen Größen, die nur abgeschätzt werden konnten. Überdies können weitere Hinweise zum Verständnis des Kurvenverlaufes gewonnen werden.

Vor dem Äquivalenzpunkt wird der Kurvenverlauf hauptsächlich durch die elektrische Leitfähigkeit des Lösungsmittels und die Eigenschaften der Base (Dissoziationskonstanten) bedingt. Da in den nicht wässrigen Medien die Ionen an verschiedenen Gleichgewichten beteiligt sind, ist die Vorhersage dieses Teils der Kurve sehr komplex, was dieses Kapitel verdeutlichte. Es ist anzunehmen, dass in verschiedenen Lösungsmitteln die gleichen Base und Maßlösung zu unterschiedlichen Kurvenverläufen führen werden, genauso wie verschiedene Basen im gleichen Lösungsmittel. Die Vorhersage dieses Teil der Titrationskurve ist aber für die Ermittlung des Äquivalenzvolumens nicht notwendig. Die Titrationskurve nach dem Äquivalenzpunkt dagegen ist durch den Faraday-Strom dominiert, dessen Höhe eindeutig mit der Menge der Maßlösung zusammenhängt.

3.2.3.2 Zwischenfazit

Die aufgeführten theoretischen Überlegungen bringen Klarheit in die Funktionsweise der Säure-Base-Biamperometrie mit Kupferelektroden unterschiedlicher Größe. Die Identifikation der verschiedenen Einflussparameter am Beispiel der Essigsäure erlaubt ein besseres Verständnis und damit eine bewusstere Nutzung der Methode. Es ist aber deutlich, dass die mit dieser Methode aufgenommenen Titrationskurven durch die Komplexität der Ionenzusammenhänge sehr schwierig kalkulierbar sind. Deshalb müssen die verwendeten Parameter der Methode, wie die Polarisationsspannung der Elektroden, auf praktischen Erfahrungen basieren.

3.3. Experimentelle Ergebnisse

Die vorgestellte Methode der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleichen Kupferelektroden wurde mit zahlreichen Beispielen überprüft. Die Methode kann sowohl im wässrigen als auch im wasserfreien Medium eingesetzt werden. Da aber in wässrigen Lösungen die potentiometrische Titration zu einem sehr robusten Standardverfahren geworden ist, wird der experimentelle Einsatz der Biamperometrie auf das nichtwässrige Milieu begrenzt. Die Auswertung der Titrationskurven erfolgt über das im Kapitel 1.5.1.2 besprochene Knickpunktauswertungsverfahren. Als Beispieltitrationsen werden Gehaltsbestimmungen der Ph.Eur. von verschiedenen Arzneistoffbasen verwendet. Titriert wird mit einer Lösung von 0,1 mol/L Perchlorsäure in wasserfreier Essigsäure.

3.3.1 Wasserfreie Titration einer Base in Eisessig

Die erste Titration ist die Bestimmung der schon im Kapitel 2.5.1.2.3 vorgestellten mittelstarken Arzneistoffbase Clotrimazol in wasserfreier Essigsäure. Die Titration wurde bei verschiedenen Polarisationsspannungen durchgeführt. (Abbildung 3-13)

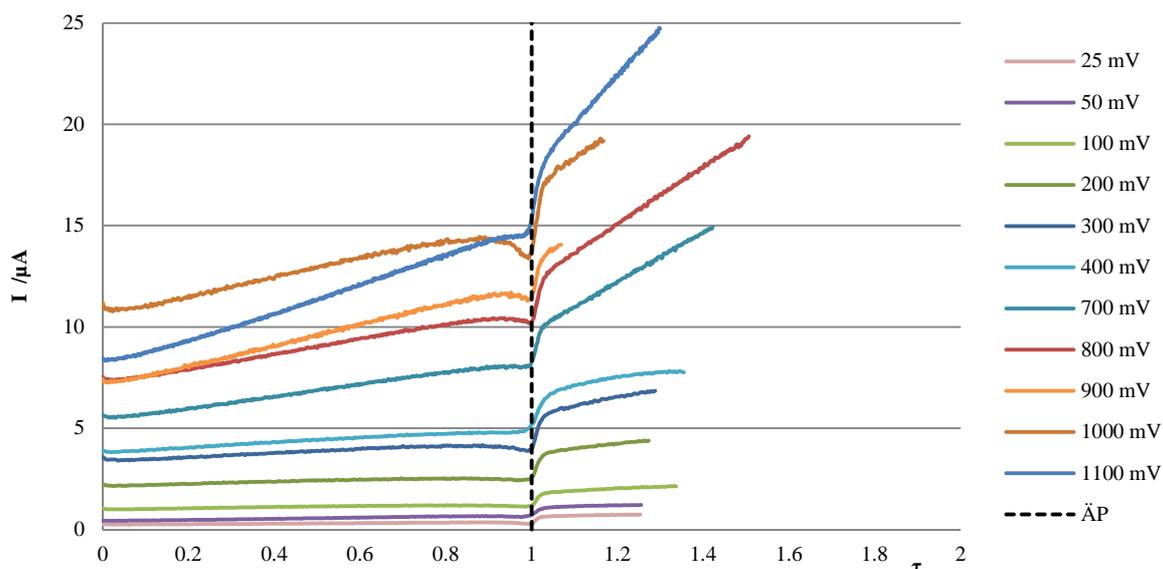


Abbildung 3-13: Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in wasserfreier Essigsäure.

Indikation: Säure-Base-Biamperometrie bei verschiedenen Polarisationsspannungen

Der ermittelte Kurvenverlauf ähnelt sehr dem theoretisch erwarteten, was die Richtigkeit des Modells eindeutig belegt. Es ist auch deutlich, dass die angelegte Spannung einen Einfluss auf die Titrationskurve hat. Je höher die Spannung, desto höher ist der „Leifähigkeitsstrom“, sodass die Kurve bei größeren Stromwerten anfängt und desto leichter kann die Faraday-Reduktion passieren, sodass die Kurve nach dem Äquivalenzpunkt steiler wird.

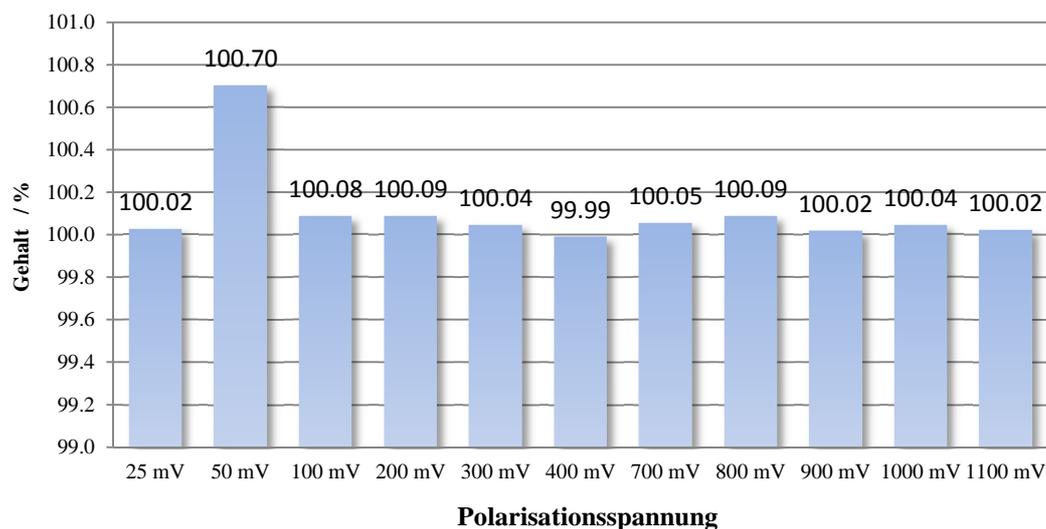


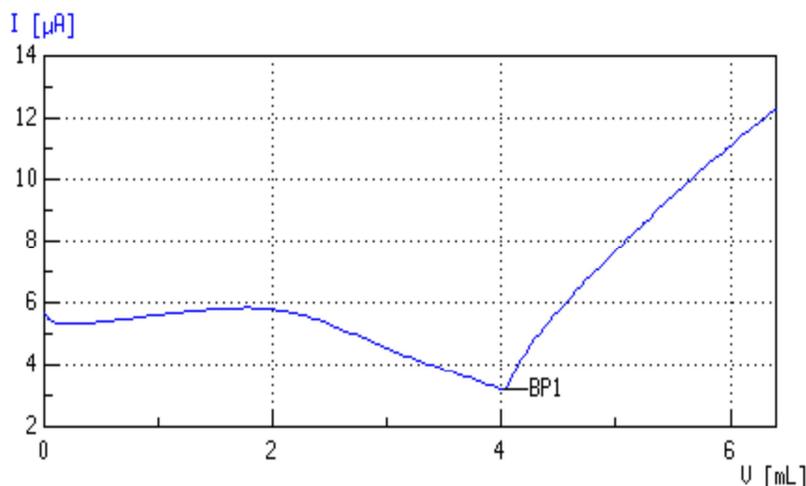
Abbildung 3-14: Gehalte der einzelnen Bestimmungen bei der Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig bei verschiedenen Polarisationsspannungen

Die bei der Titration gefundenen Gehalte der einzelnen Bestimmung (außer bei 50 mV) zeigten eine sehr kleine Abweichung von den theoretischen 100 %. Aus diesem Grund wird für die statistische Überlegung mit allen erhaltenen Werten gearbeitet. Der errechnete mittlere Gehalt der Proben weicht nicht signifikant von 100 % ab. Die Standardabweichung liegt unter 0,5 %. Die Einwaage-Verbrauch-Kurve zeigt keine Abweichung des Ordinatenabschnittes von Null und die Steigung entspricht der theoretischen Steigung. Auf der Basis dieser statistischen Werte kann festgestellt werden, dass die getestete Methode bei allen verwendeten Polarisationsspannungen zu sehr guten Ergebnissen führt und für diese Anwendung erfolgreich eingesetzt werden kann.

Arzneistoff	Clotrimazol	Maßlösung	HClO_4 0,1 mol/L
Lösungsmittel	Eisessig	Theoretische Steigung	0,0290
Anzahl der Bestimmungen	11	Steigung a_1	$0,0290 \pm 0,0001$
Mittlerer Gehalt [%]	$100,10 \pm 0,14$	Ordinatenabschnitt a_0	$0,0043 \pm 0,0156$
SEM	0,0635	Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,00636
relSEM [%]	0,0634	Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999

Tabelle 3-2: Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig. Statistische Auswertung

Beim zweiten Experiment wurde als Base die Ursubstanz für Perchlorsäure des Ph.Eur. Kaliumhydrogenphthalat titriert. Es handelt sich um ein Kaliumsalz der Phthalsäure, das als ein Beispiel einer geladenen Base dient. Die Titration wurde auch bei unterschiedlichen Polarisationsspannungen durchgeführt. Anbei wird eine Beispielkurve dieser Bestimmung bei 1000 mV und die statistische Auswertung des Experiments dargestellt.



Arzneistoff	KHP
Lösungsmittel	Eisessig
Anzahl der Bestimmungen	11
Mittlerer Gehalt [%]	100,25 ± 0,23
SEM	0,1287
relSEM [%]	0,1283
Theoretische Steigung	0,0489
Steigung a_1	0,0449 ± 0,004
Ordinatenabschnitt a_0	0,3948 ± 0,3266
Reststreuung $sdv(y)$	0,01636
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9310

Abbildung 3-15: Titration von Kaliumhydrogenphthalat mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in Eisessig.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie

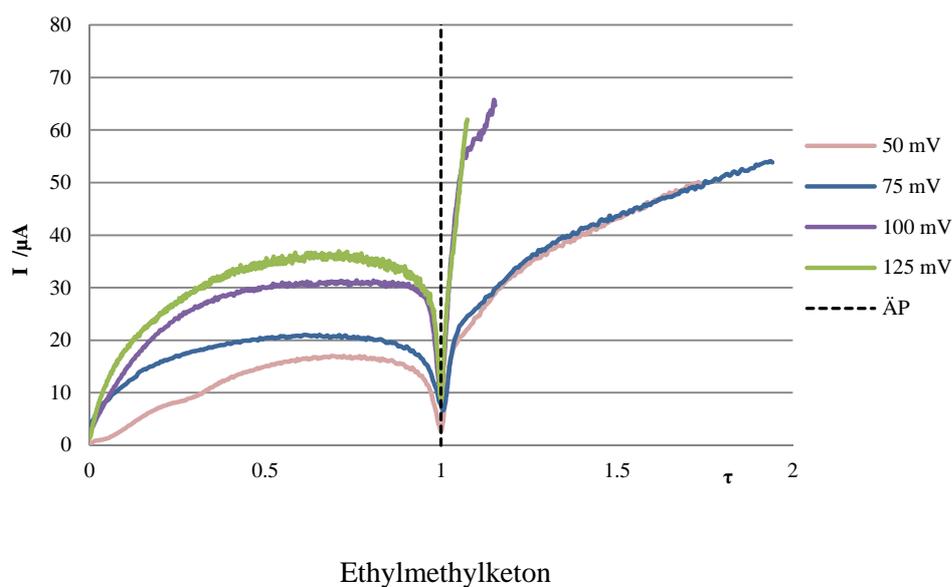
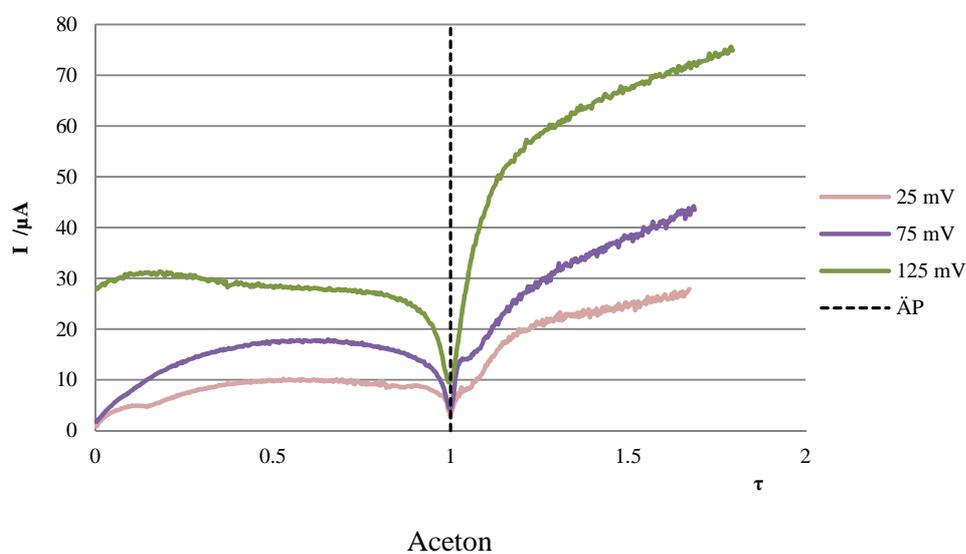
Die Auswertung ergab eine minimale Abweichung des gefundenen Gehaltes von den theoretischen 100 % und einen signifikanten Unterschied des Ordinatenabschnittes von Null. Dieses lässt einen additiven Fehler vermuten, der höchstwahrscheinlich in der experimentellen Handhabung lag. Deshalb soll diese Abweichung nicht für die Beurteilung der Indikationsmethode einbezogen werden. Der Kurvenverlauf der Titrations nach dem Äquivalenzpunkt ist sehr ähnlich dem von Clotrimazol. Vor dem Erreichen des Äquivalenzpunktes dagegen führen die zusätzlichen Ladungen der Base und der Kalium-Ionen zu anderen Leitfähigkeitsänderungsverläufen in der Lösung, was sich in einer veränderten aber reproduzierbaren Titrationskurve äußert. Unabhängig von der Richtigkeit des Titrationsergebnisses, die durch den additiven Fehler beeinflusst wurde, kann die Präzision der Bestimmung mit dem relativen Standardfehler unter 0,2 % als sehr gut beurteilt werden. Dieses führt zu der Feststellung, dass die untersuchte Indikationsmethode erfolgreich auch bei Gehaltsbestimmungen von geladenen Basen eingesetzt werden kann.

3.3.2 Wasserfreie Titration einer Base in aprotischen Lösungsmitteln

In den weiteren Versuchen wurde die Eignung der Säure-Base-Biamperometrie bei Titrations in aprotischen Lösungsmitteln untersucht. Solche Lösungsmittel werden aufgrund ihrer hervorragenden Lösemitteleigenschaften sehr gerne benutzt, bereiten aber der Potentiometrie große

Schwierigkeiten. Sie enthalten nämlich keine funktionellen Gruppen, die Wasserstoffatome in Form von Protonen abspalten können, sodass die Autoprotolyse des Lösungsmittel gar nicht oder auf eine ganz andere Art und Weise stattfindet. Dieses hat eine kleine Anzahl der mit der Glasmembran im Gleichgewicht stehenden Lyoniumionen zur Folge und erschwert die Bildung eines stabilen Potentials.

Zuerst wurden polare aprotische Lösungsmittel verwendet, d.h. solche, die aufgrund von Unterschieden in der Elektronegativität der Atome ein permanentes Dipolmoment besitzen, der mit geladenen Stoffen oder anderen Dipolen interagieren kann. Als Modellsubstanz diente wieder Clotrimazol, das in Aceton, Ethylmethylketon (Butan-2-on) und Isobutylmethylketon (4-Methyl-pentan-2-on) mit HClO_4 titriert wurde.



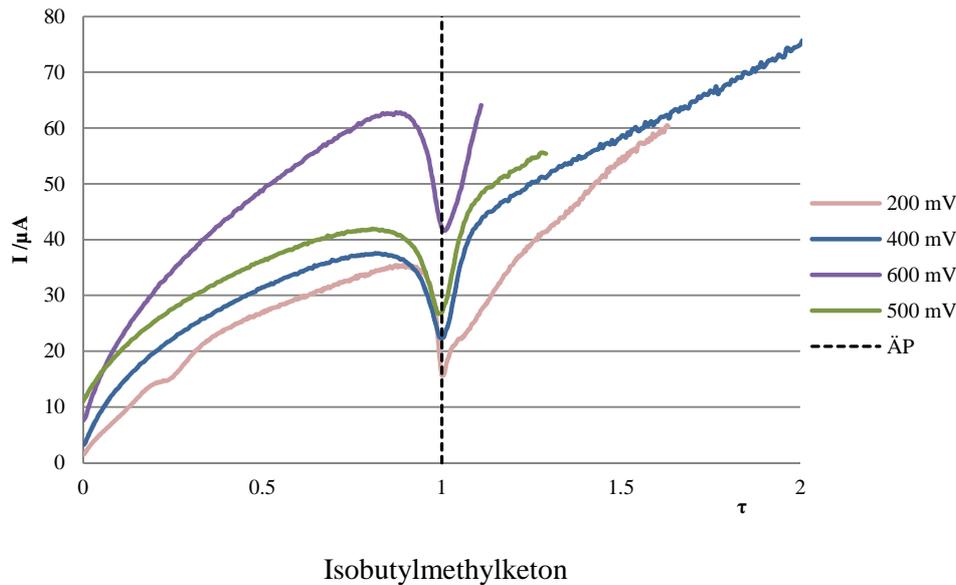


Abbildung 3-16: Titration von Clotrimazol mit HClO_4 in verschiedenen Lösungsmitteln.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie bei unterschiedlichen Spannungen

Die in den ausgewählten aprotischen Lösungsmitteln erhaltenen Titrationskurven zeigen einen unterschiedlichen Verlauf zu den Kurven in Eisessig. Der größte Unterschied liegt, wie es von den theoretischen Überlegungen her zu erwarten war, vor dem Äquivalenzpunkt. Charakteristisch für alle diese Kurven ist ein Zuwachs des Stromes bis etwa zum Halbäquivalenzpunkt und ein Abfall bis zur vollständigen Umsetzung des Analyten. Die Stromminima sind in aprotischen Lösungsmitteln deutlich ausgeprägter als in Eisessig. Jedes Lösungsmittel interagiert mit den gelösten Ionen anders, was zu unterschiedlichen Kurvenverläufen innerhalb dieser Lösungsmittelgruppe führt. Diese Unterschiede können sicherlich mit dem unterschiedlichen Molekülbau der Lösungsmittel erklärt werden, der zur unterschiedlichen Ausprägung des permanenten Dipolmoments führt und damit zu verschiedenem Einfluss auf die freibeweglichen Ionen.

Die Ermittlung des Äquivalenzvolumens führte bei jedem Lösungsmittel zu richtigen und präzisen Ergebnissen. Die mittleren Gehalte waren nicht von den theoretischen 100 % verschieden und die erhaltenen relativen Standardfehler lagen alle unter 0,5 %. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigten eine ausgezeichnete Linearität und kein Vorliegen weder von additiven (Ordinatenachsenabschnitt nicht von Null verschieden) noch von Proportionalitätsfehlern (die Steigung nicht von der theoretischen Steigung verschieden). Dank dieser Daten kann die Eignung der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleich großen Kupferelektroden für Basentitration in aprotischen Lösungsmitteln bestätigt werden.

Arzneistoff	Clotrimazol		
	Aceton	Ethylmethylketon	Isobutylmethylketon
Lösungsmittel	Aceton	Ethylmethylketon	Isobutylmethylketon
Anzahl der Bestimmungen	3	4	4
Mittlerer Gehalt [%]	99,86 ± 0,52	100,21 ± 0,88	99,87 ± 0,50
SEM	0,1199	0,2807	0,1580
relSEM [%]	0,120	0,2802	0,1581
Theoretische Steigung	0,0290	0,2890	0,0290
Steigung a_1	0,0290 ± 0,0017	0,0294 ± 0,0019	0,0291 ± 0,0005
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0130 ± 0,1153	-0,0360 ± 0,2511	-0,00851 ± 0,0430
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,00856	0,00770	0,00582
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	0,9999	0,9999

Tabelle 3-3: Titration von Clotrimazol mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in ausgewählten aprotischen Lösungsmitteln. Statistische Auswertung

Im Zuge der weiteren Untersuchungen wurden Titrations in apolaren aprotischen Lösungsmitteln getestet. Die erste untersuchte Gehaltsbestimmungsvorschrift war die Quantifizierung von Propyphenazon. Es handelt sich um ein Pyrazolinon-Derivat mit einem pK_B -Wert von ca.14, das nach Ph.Eur. 7.0 in einer Mischung von 10 mL wasserfreier Essigsäure und 75 mL Dichlormethan mit $HClO_4$ titriert wird. Die vorgeschlagene potentiometrische Auswertung ist durch die schlechten elektrischen Eigenschaften der Lösungsmittelmischung sehr schwierig und erfordert den Einsatz einer „guten“ Solvotrode. Diese Gehaltsbestimmung wurde zum besseren Vergleich der Methoden sowohl mit der Biamperometrie als auch mit der Potentiometrie durchgeführt. Bei der Biamperometrie wurde mit einer in den Vorversuchen als günstig erachteten Polarisationsspannung von 600 mV gearbeitet.

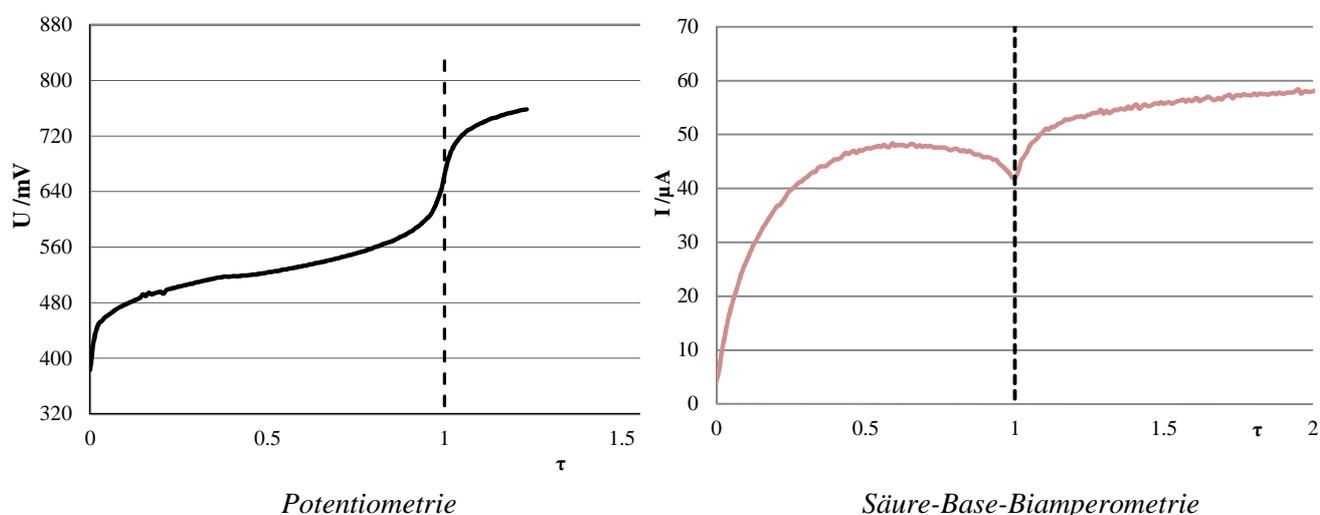


Abbildung 3-17: Titration von Propyphenazon mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in Eisessig/Dichlormethan (2:15)
Indikation: Potentiometrie, Säure-Base-Biamperometrie, $E = 600$ mV

Arzneistoff	Propyphenazon	
Lösungsmittel	Eisessig/Dichlormethan (2:15)	
Anzahl der Bestimmungen	5	
Indikation	Biamp	Potential
Mittlerer Gehalt [%]	100,45 ± 1,08	100,38 ± 0,45
SEM	0,3903	0,1622
relSEM [%]	0,3885	0,1616
Theoretische Steigung	0,0434	
Steigung a_1	0,0421 ± 0,0024	0,0441 ± 0,0014
Ordinatenabschnitt a_0	0,1534 ± 0,2414	-0,0513 ± 0,1432
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,02737	0,01529
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9988	0,9996

Tabelle 3-4: Titration von Propyphenazon mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in Eisessig/Dichlormethan

Die Titrationskurve zeigt einen für aprotische Lösungsmitteln charakteristischen Verlauf mit einem ausgeprägten Stromminimum am Äquivalenzpunkt. Die statistische Auswertung bestätigt eine Äquivalenz der beiden Methoden. Die Potentiometrie führt zwar zur kleineren Standardabweichung, aber der Unterschied ist nicht signifikant. Die beiden ermittelten Gehalte sind nicht von 100 % verschieden und die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen kein Auftreten von Fehlern.

In weiteren Versuchen wurde auf Lösungsmittelmischungen zurückgegriffen, in denen eine potentiometrische Messung unmöglich ist, dazu gehört u.a. eine Eisessig-Chloroform-Mischung. Chloroform als ein unpolarer Kohlenwasserstoff wird häufig in der Analytik als Lösemittel für Lipide und Fettsäuren, z.B. bei der Säurezahlbestimmung verwendet. Seine geringe Dielektrizitätskonstante von 4,81 [24] und die geringe elektrische Leitfähigkeit führen zu großen Problemen beim Einsatz von Glaselektroden. Bei diesem Versuch wurde der Arzneistoff Loratadin mit Perchlorsäure in einer Mischung aus Eisessig und Chloroform titriert, wobei der Chloroformanteil langsam gesteigert wurde.

Die ermittelten Kurvenverläufe ähneln sehr den Kurven bei Eisessig. Wie erwartet nimmt der registrierte Strom mit zunehmendem Anteil an Chloroform ab, was mit der Abnahme der Leitfähigkeit erklärt werden kann. Die Titrationskurven konnten trotz des eindeutigen Abflachens bis zum Mischungsverhältnis Eisessig/Chloroform 20:80 ausgewertet werden. Die potentiometrische Messung versagte dagegen schon bei 60:40. Alle ermittelten Äquivalenzpunkte ergaben richtige Ergebnisse mit einer Abweichung vom wahren Wert < 1,02%. Dadurch dass in sehr unpolaren Medien Ionen schlecht solvatisiert werden und sich die elektrischen Felder schlecht ausbreiten können, müssen bei der Säure-Base-Biamperometrie in solchen Fällen deutlich größere Potentialdifferenzen an die Elektroden angelegt werden. Die verwendete Messeinrichtung Titrand 888 erlaubt die Polarisation der Elektrode nur bis zu 1100 mV und liefert erfahrungsgemäß eine stabile Spannung bis zu 1000 mV. Aus diesem Grund konnten die Titrationsen in reinem Chloroform nicht durchgeführt werden. Es ist aber anzunehmen (ohne Wasser), dass es bei höheren Potentialdifferenzen möglich wäre.

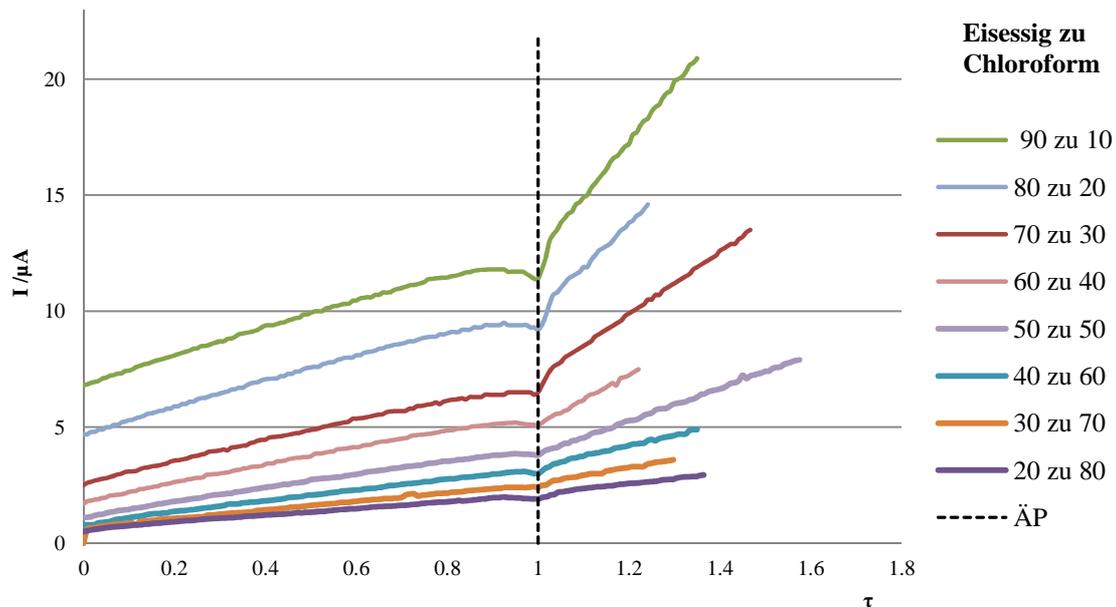
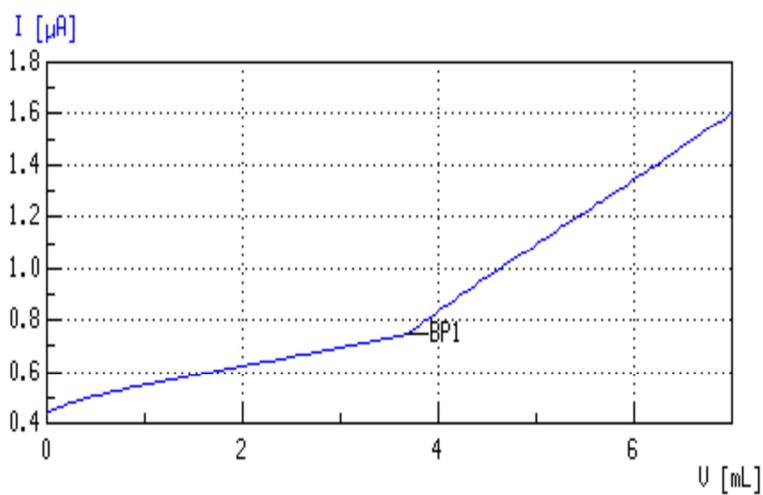


Abbildung 3-18: Titration von Loratadin mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig/Chloroform.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie, $E^\circ = 1000$ mV

Um die Genauigkeit der Methode in Lösungsmittelmischungen mit unpolaren Komponenten zu untersuchen, wurden Titrations des Lokalanästhetikums Benzocain ($\text{p}K_B = 11,49$) [76] in einer Eisessig-Cyclohexan-Mischung durchgeführt. Cyclohexan wird häufig als Lösungsmittel für Fette und Erdölabbkömmlinge verwendet. Als Cycloalkan mit gar keinem Dipolmoment und einer kleinen Dielektrizitätskonstante von 2,02 [24] liefert es noch schlechtere elektrische Eigenschaften für die potentiometrische Indikation. Die biamperometrischen Kurven konnten bis zum Eisessig/Cyclohexan Verhältnis 60:40 ausgewertet werden. Für die statistische Auswertung wurden robustere Kurven bei einem Verhältnis von 70:30 benutzt. Die Potentiometrie versagte schon bei 80:20. Nachfolgend werden eine Beispielkurve dieser Titration und die statistischen Auswertung präsentiert.



Arzneistoff	Benzocain
Anzahl der Bestimmungen	5
Mittlerer Gehalt [%]	100,34 $\pm 1,17$
SEM	0,4223
relSEM [%]	0,4208
Theoretische Steigung	0,0605
Steigung a_1	0,0610 $\pm 0,0013$
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0201 $\pm 0,0934$
Reststreuung $\text{sd}_v(y)$	0,03965
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9986

Abbildung 3-19: Titration von Benzocain mit HClO_4 0,1 mol/L in Essigsäure/Cyclohexan (70:30).
Statistische Auswertung

Die Titrationskurve zeigt einen charakteristischen Verlauf für protische Lösungsmittel. Schon bei einem kleinen Anteil an Cyclohexan liegen die Werte der Stromstärke im unteren Mikroamperebereich. Die Äquivalenzvolumina konnten aber trotzdem mit einer guten Präzision (relativer Standardfehler $< 0,5\%$) bestimmt werden. Die Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurve zeigt kein Vorliegen von additiven und Proportionalitätsfehlern, da die Steigung sich von der theoretischen Steigung und der Ordinatenachsenabschnitt von Null nicht signifikant abweicht. Die Reststreuung deutet auf eine gute Linearität und Übereinstimmung der Daten mit der Regressionsgerade.

Diese Untersuchungen verdeutlichen die Vorteile der entwickelten Methode gegenüber der Potentiometrie beim Einsatz in unpolaren Lösungsmitteln. Die technischen Begrenzungen können sicherlich mit einem anderen, bei höheren Spannungen operierenden Potentiostaten aufgehoben werden, sodass die Säure-Base-Biamperometrie auch bei sehr unpolaren Lösungsmitteln mit hoher Wahrscheinlichkeit eingesetzt werden könnte.

3.3.3 Wasserfreie Titration sehr schwacher Basen

In den abschließenden Untersuchungen der entwickelten Methode als Indikation für wasserfreie Titrations von Basen mit Perchlorsäure wurden sehr schwache Basen $pK_B \geq 14$ bestimmt. Diese Experimente sollen die Eignung der Methode unter Bedingungen einer extrem schwachen Basizität des Analyten unter Beweis stellen. Als Vergleich wurden die gleichen Titrations auch potentiometrisch unter gleichen Bedingungen durchgeführt, sodass ein direkter Vergleich gezogen werden kann. Als Modellschubstanzen dienten das Hydrochlorid eines Pyridin-Derivates Pyridoxin und das schon vorgestellte Xanthin Coffein. Die Pyridoxin-Bestimmung erfolgte in Essigsäureanhydrid. Coffein wurde dagegen in Essigsäureanhydrid, wasserfreier Essigsäure und im vom Ph.Eur. [36] vorgeschlagenen Lösungsmittelgemisch 5 Teile wasserfreier Essigsäure, 10 Teile Acetanhydrid und 20 Teile Toluol titriert.

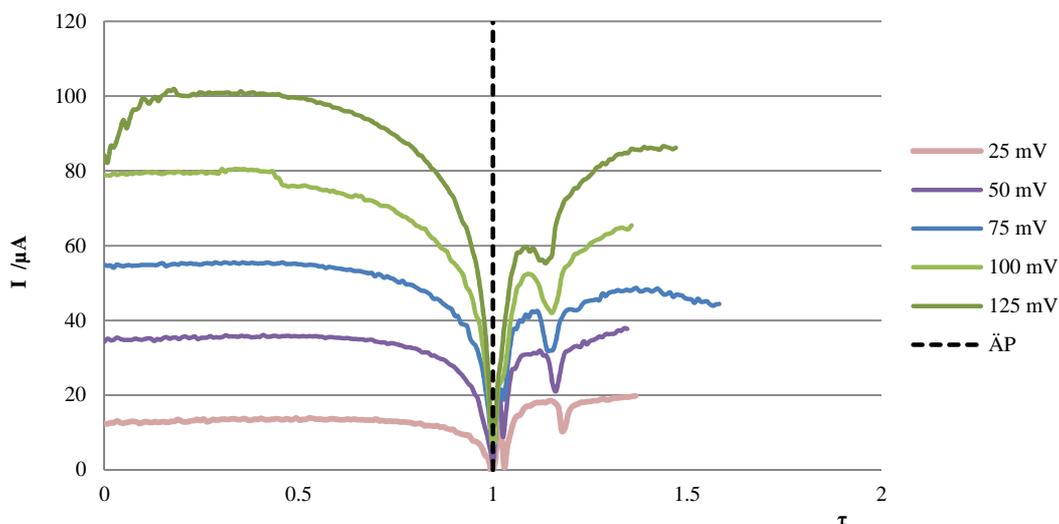


Abbildung 3-20: Titration von Pyridoxinhydrochlorid mit HClO_4 0,1 mol/L in Essigsäureanhydrid. Indikation: Biamperometrie bei verschiedenen Polarisierungsspannungen.

Bei dieser Titration wird, wie bei anderen wasserfreien Säure-Base-Bestimmungen von Hydrochloriden, das Gegenion des Arzneistoffs erfasst. Aus diesem Grund kann ein ähnliches Verhalten anderer Arzneistoffhydrochloride vermutet werden. Der Kurvenverlauf in Essigsäureanhydrid zeigt ein sehr ausgeprägtes Minimum, das eine robuste und einfache Äquivalenzpunkt-ermittlung ermöglicht. Nach dem Äquivalenzpunkt kann in der Titrationskurve ein reproduzierbarer Knick beobachtet werden. Dieser hat keinen Einfluss auf die Richtigkeit der Methode und kann vermutlich mit Adsorptionseffekten der entstehenden Wasserstoffatome an der Elektrodenoberfläche erklärt werden. Diese müssen nämlich eine kritische Konzentration erreichen, um sich zu Wasserstoffmolekülen zu vereinigen und abzdifferenzieren, was höchstwahrscheinlich den Knick verursacht.

Arzneistoff	Pyridoxinhydrochlorid	
Lösungsmittel	Essigsäureanhydrid	
Anzahl der Bestimmungen	6	5
Indikation	Biamperometrie	Potentiometrie
Mittlerer Gehalt [%]	100,17 ± 0,14	100,28 ± 0,29
SEM	0,0558	0,0668
relSEM [%]	0,0557	0,0667
Theoretische Steigung	0,0486	
Steigung a_1	0,0486 ± 0,0004	0,0483 ± 0,0003
Ordinatenabschnitt a_0	0,0067 ± 0,0365	0,0262 ± 0,0272
Reststreuung $s_{dy}(y)$	0,00673	0,00355
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	0,9999

Tabelle 3-5: Titration von Pyridoxinhydrochlorid mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in Essigsäureanhydrid.
Statistische Auswertung

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse deutet auf eine Äquivalenz der beiden eingesetzten Methoden. Sowohl die Potentiometrie als auch die Biamperometrie zeigen einen nicht von 100 % signifikant unterschiedlichen mittleren Gehalt. Der ermittelte Standardfehler der Biamperometrie ist sogar kleiner als bei der Potentiometrie. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen bei beiden Methoden keine Fehler an. Mit einer 95 %-igen Wahrscheinlichkeit sind der Ordinatenabschnitt von Null und die Steigungen von der theoretischen Steigung nicht verschieden. Mit der statistischen Absicherung kann die Vermutung des erfolgreichen Einsatzes der Säure-Base-Biamperometrie bei Titrationen von ähnlichen Arzneistoffhydrochloriden oder sogar anderen Arzneistoffsalzen gestärkt werden.

Die Titrationskurven von Coffein waren je nach eingesetztem Lösungsmittel unterschiedlich und nahmen ähnliche Gestalten mit den schon diskutierten Kurven an. Die am besten auswertbaren Äquivalenzpunkte lieferte die Titrationskurve in Acetanhydrid. Die Verwendung reiner wasserfreier Essigsäure ist für eine Bestimmung solcher schwachen Base eigentlich nicht geeignet. Trotzdem konnten die Äquivalenzvolumina bei der Biamperometrie bestimmt werden, die Potentiometrie dagegen lieferte keine auswertbaren Kurven. Alle ausgewerteten Titrations lieferten zufriedenstellende Ergebnisse. Die mittleren Gehalte unterschieden sich nicht signifikant vom theoretischen Werten. Die Einwaage-Verbrauchs-Kurven zeigten deutlich eine Fehlerfreiheit sowohl beim Ordinatenabschnitt als auch bei der Steigung. Der relative Standardfehler der Biamperometrie war ein wenig kleiner als bei der Potentiometrie. Dieses zusammen mit der Tatsache, dass die Titration in Eisessig nur biamperometrisch indizierbar war, zeigt die Überlegenheit der Kupfer-Elektroden gegenüber der Glaselektrode bei dieser Bestimmung.

Arzeistoff	Coffein				
	Ph.Eur.		Essigsäureanhydrid		Eisessig
Lösungsmittel	Ph.Eur.		Essigsäureanhydrid		Eisessig
Indikation	Potentio	Biamp	Potentio	Biamp	Biamp
Anzahl der Bestimmungen	5	8	5	5	5
Mittlerer Gehalt [%]	100,31 ± 0,33	100,23 ± 0,17	100,10 ± 0,31	100,21 ± 0,20	99,08 ± 1,55
SEM	0,1204	0,0723	0,0806	0,0535	0,5674
relSEM [%]	0,1201	0,0722	0,0805	0,0534	0,5726
Theoretische Steigung	0,0515				
Steigung a_1	0,0515 ± 0,0013	0,0513 ± 0,0007	0,0513 ± 0,0006	0,0516 ± 0,0012	0,0529 ± 0,0062
Ordinatenabschnitt a_0	0,0114 ± 0,1304	0,0340 ± 0,0833	0,0284 ± 0,0646	-0,0041 ± 0,1236	-0,19053 ± 0,6361
Reststreuung $s_{dy}(y)$	0,01454	0,01279	0,00568	0,00707	0,07098
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998	0,9998	0,9999	0,9999	0,9945

Tabelle 3-6: Titration von Coffein mit $HClO_4$ 0,1 mol/L in verschiedenen Lösungsmitteln. Statistische Auswertung

3.4 Titrations von Säuren

3.4.1 Theoretische Überlegung

Die Säure-Base-Biamperometrie war in den theoretischen Überlegungen als eine Indikationsmethode für Basentitrations entwickelt worden. Bei der Übertragung der Theorie auf eine Titration mit basischen Maßlösungen kann folgender Kurvenverlauf abgeleitet werden. Die Stromfluss begrenzende Reaktion ist die Reduktion der Lyoniumionen. Während einer Titration einer Säure mit einer Base nimmt die Lyoniumionenkonzentration bis zum Äquivalenzpunkt mit einer konstanten

Geschwindigkeit proportional zur Dosiergeschwindigkeit der Maßlösung und der Dissoziationskonstante der Säure ab. Am Äquivalenzpunkt wird sie von der Autoprotolyse des Lösungsmittels bestimmt. Nach vollständiger Umsetzung nimmt sie dagegen proportional nur zur Zunahme der Lyationenkonzentration ab. Aus diesen Gründen sollte die biamperometrische Titrationskurve vor und nach dem Äquivalenzpunkt abfallen, bloß mit unterschiedlichen Neigungen, was die Ermittlung des Äquivalenzvolumens am Knickpunkt ermöglichen würde.

Die experimentell aufgenommenen Kurven zeigen aber einen völlig anderen Verlauf. Zwar nimmt die Stromstärke vor dem Äquivalenzpunkt geringfügig ab, aber mit dem ersten Überschuss-tropfen der Maßlösung kann eine Zunahme der Stromstärke beobachtet werden. Dies lässt sich mit dem pH-abhängigen elektrochemischen Verhalten von Kupfer erklären.

Die linear voltametrischen Untersuchungen von Tromas und Sun [77] ergaben nämlich eine Verschiebung der Kupferoxidation zu negativeren Potentialen bei Erhöhung des pH-Wertes. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten auch in 2009 Antonijevic und Alagic [78]. Die aufgeführten Untersuchungen wurden im wässrigen Milieu durchgeführt, können aber sicherlich auf nichtwässrige Medien wie Dimethylformamid übertragen werden. Zur Verdeutlichung der Argumentation wird eine schematische Strom-Spannung-Kurve einer Titrationslösung einer schwachen Säure mit eintauchender Kupferelektrode dargestellt. Im Diagramm wird auch die Änderung des Oxidationsverhaltens von Kupfer bei höheren pH Werten eingezeichnet. Die Darstellung enthält nur geschätzte Potentialwerte und gibt einen Überblick über die elektrochemischen Verhältnisse in der Titrationslösung.

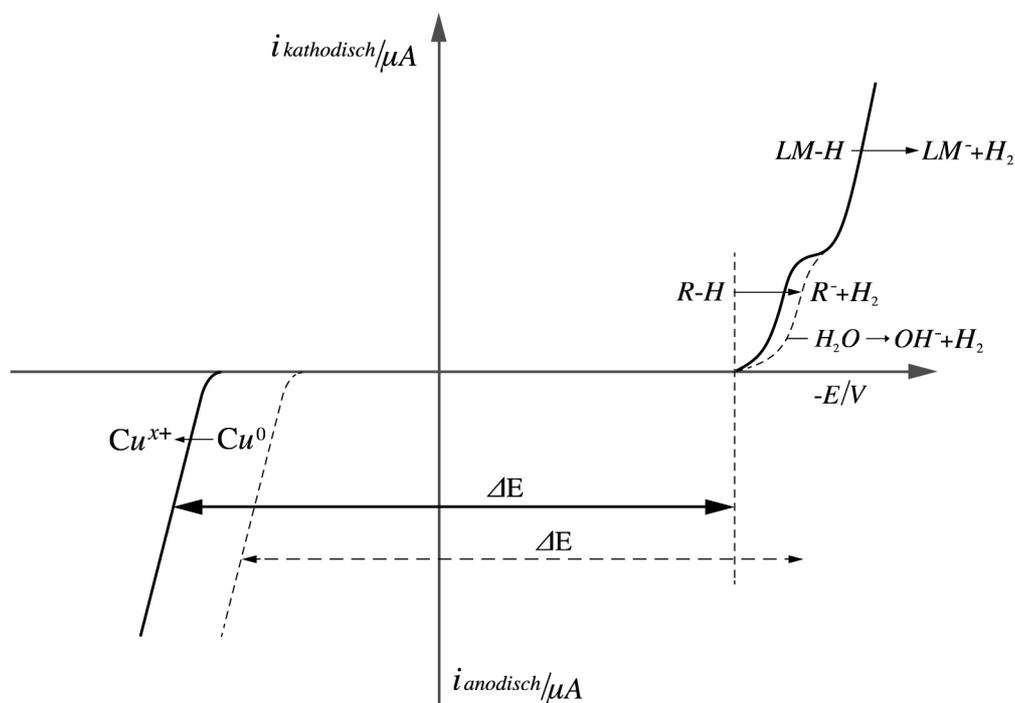
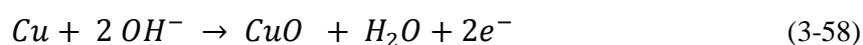
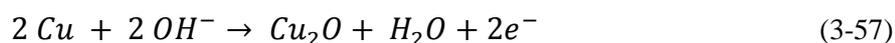


Abbildung 3-21: Theoretische Strom-Spannung-Kurve der Titrationslösung einer Säure mit eingetauchten und polarisierten Kupfer-Elektroden

Die in dem Diagramm als ΔE bezeichneten Entfernung repräsentieren die vom Potentiostaten vorgegebene und konstant gehaltene Potentialdifferenz. Vor dem Äquivalenzpunkt reicht diese aus für die anodische Kupferoxidation auf der einer Seite und für die kathodische Reduktion der Säure auf der anderen. Dieses erklärt den leichten Abfall in der Titrationskurve, da die Konzentration der Säure linear abnimmt. Nach dem Äquivalenzpunkt dagegen ändert sich der pH-Wert der Lösung ins Basische, was zur Verschiebung der Kupferoxidation führt. Die Verschiebung zu negativen Potentialwerten ist ein Indiz dafür, dass Kupfer leichter oxidativ in Lösung gehen kann. Dieses lässt sich in den chemischen Eigenschaften des Metalls erklären. Im Basischen kann Kupfer nämlich wasserunlösliche Oxide nach Gleichungen 3-57 und 3-58 bilden.



Die Entstehung der schwerlöslichen Verbindungen und damit die Entfernung des Cu-Ions aus dem Redoxgleichgewicht führt zur Verschiebung dieser zugunsten der oxidierten Form und zur Potentialverschiebung ins Negative. Da die eingestellte Potentialdifferenz konstant bleibt, werden jetzt andere Spezies, die bei kleineren Spannungen reduziert werden, erfasst. In der ersten Linie kann das durch die Neutralisationsreaktion entstandene Wasser reduziert werden, was den plötzlichen Sprung kurz nach dem Äquivalenzpunkt in den erhaltenen Titrationskurven erklären könnte. Darüber hinaus kann es zur Reduktion der Lösungsmittelmoleküle kommen. Sicherlich ist dieses Ereignis wahrscheinlicher in protischen Lösungsmittel, aber eine Reduktion zum Lösungsmittelanion des aprotischen Lösungsmittels (wie DMF-Anion [79]) kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Leitfähigkeit der Lösung hat selbstverständlich auch einen Einfluss auf die Titrationskurven. Sowohl die Anfangshöhe als auch die Steilheit der Kurve wird durch diese Eigenschaft beeinflusst. Dadurch dass alle experimentellen Untersuchungen in aus elektrischer Sicht ähnlichen Lösungsmitteln (ähnliche Dielektrizitätskonstanten) durchgeführt wurden, konnten keine großen Unterschiede diesbezüglich beobachtet werden.

Die Bildung des in Wasser unlöslichen Kupfer(I)- und Kupfer(II)oxids kann zur Passivierung und damit zur Veränderung der Elektrodenoberfläche führen. In der untersuchten Messanordnung erfolgt die Kupferoxidation an der viel größeren Spiralelektrode. Die darauf herrschende kleine Stromdichte führt zu einer vernachlässigbar schwachen Polarisierung. Als Folge konnten nach sehr vielen Messungen nur mikroskopisch kleine rotbraune Kupfer(I)oxid-Punkte auf der Elektrode erkannt werden. Diese hatten keinen Einfluss auf die Güte und Stabilität des Messsignals.

3.4.2 Experimentelle Ergebnisse

Als Zielanwendungsgebiet der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleich großen Kupferelektroden als Indikationssystem von Säure-Titrationsen wurden wasserfreie Titrationsen mit Tetrabutylammoniumhydroxid (TBAH) identifiziert. Diese wurden dann mit zahlreichen Beispielen untersucht. Überdies wurde der Einsatz der Methode in der Fettsäureanalytik getestet.

3.4.2.1 Wasserfreie Titrationsen mit TBAH

Als erste Beispielbestimmung diente die Titration von Theophyllin mit Tetrabutylammoniumhydroxid. Bei dem Arzneistoff handelt es sich um ein Xantinderivat mit einem pK_B von 8,6 [80]. Die Titration wurde in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid durchgeführt, zwei sehr häufig in der pharmazeutischen Analytik für diese Titrationsart eingesetzte Lösungsmittel. Die Bestimmungen wurden bei während der Vorversuche optimierten Polarisationspotentialen für jedes Lösungsmittel mehrfach bei unterschiedlichen Einwaagen durchgeführt.

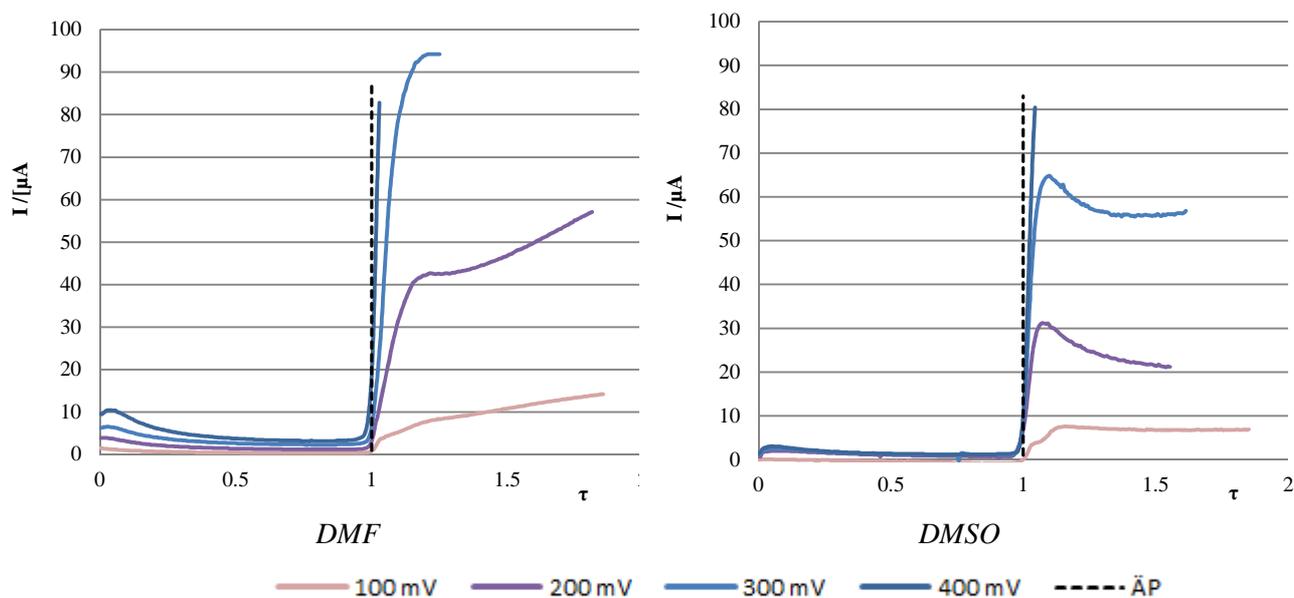


Abbildung 3-22: Titration von Theophyllin mit TBAH 0,1 mol/L in DMF und DMSO.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie

Die Titrationskurven verlaufen bei beiden Lösungsmitteln ähnlich. Vor dem Äquivalenzpunkt kann ein geringer Abfall der Kurve festgestellt werden. Nach der vollständigen Umsetzung dagegen nimmt der Strom stark zu. Je höher das an die Elektroden angelegte Potential ist, desto höher sind die gemessenen Ströme. Bei beiden Bestimmungen sind sogar die 400 mV-Kurven abgeschnitten, da das eingesetzte Messgerät Ströme nur bis 100 μA registrieren kann. Es kann außerdem festgestellt werden, dass die Kurven in Dimethylformamid zu höheren Signalen bei gleicher Spannung führen. Das kann mit einer höheren Dielektrizitätskonstante dieses Lösungsmittels erklärt werden. Alle Kurven zeigten eine Krümmung am Äquivalenzpunkt, die aber für die Auswertung keine Rolle spielt.

Für die Überprüfung der Genauigkeit dieser Titration wurde eine Spannung für Dimethylformamid von 200 mV und für Dimethylsulfoxid von 300 mV ausgewählt. In beiden Fällen sind das die höchsten möglichen Potenzialdifferenzen, die ohne Risiko der Übersteigerung von 100 μ A im jeweiligen Lösungsmittel eingesetzt werden können. Im Folgenden wird die statistische Auswertung der Bestimmungen präsentiert.

Arzneistoff	Theophyllin	
	DMF	DMSO
Lösungsmittel	DMF	DMSO
Anzahl der Bestimmungen	5	5
Polarisationsspannung	200 mV	300 mV
Mittlerer Gehalt [%]	100,47 \pm 0,75	100,48 \pm 1,04
SEM	0,2701	0,3750
relSEM [%]	0,2689	0,3732
Theoretische Steigung	0,0555	
Steigung a_1	0,0539 \pm 0,0020	0,0542 \pm 0,0029
Ordinatenabschnitt a_0	0,1769 \pm 0,1995	0,1562 \pm 0,2925
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,02357	0,03532
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9995	0,9989

Tabelle 3-7: Titration von Theophyllin mit TBAH 0,1 mol/L in DMF und DMSO.
Statistische Auswertung

Die beiden ermittelten Gehalte weichen nicht signifikant von den theoretischen 100 % ab, wobei die in Dimethylformamid erreichte Präzision ein wenig besser ist. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen bei beiden Titrationen kein Vorliegen von additiven und Proportionalitätsfehlern. Sowohl das Bestimmtheitsmaß als auch die Reststreuung deuten auf die bessere Linearität der DMF Kurve hin. Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass die Säure-Base-Biamperometrie erfolgreich als die Indikationsmethode bei der Theophyllinbestimmung eingesetzt werden kann.

Die vorliegende Methode wurde in weiteren Schritt mit einem Beispiel der Bestimmung der stärkeren Säure Ibuprofen $pK_s = 5,2$ [80] mit TBAH in Dimethylformamid überprüft. Im Zuge der Vorversuche wurden zwei Potentialdifferenzen ausgewählt, die als am besten geeignet für die Titration erachtet wurden. Es handelte sich um die höchstmögliche (300 mV) und die zweithöchstmögliche (200 mV) Potentialdifferenz. Die Titrationen wurden dann bei diesen Spannungen je fünf Mal durchgeführt. Der Kurvenverlauf dieser Bestimmung ähnelte sehr dem von Theophyllin.

Arzeistoff	Ibuprofen	
Lösungsmittel	DMF	
Anzahl der Bestimmungen	5	5
Polarisationsspannung	200 mV	300 mV
Mittlerer Gehalt [%]	100,16 ± 0,52	99,60 ± 1,33
SEM	0,1818	0,4803
relSEM [%]	0,1880	0,4822
Theoretische Steigung	0,0485	
Steigung a_1	0,0490 ± 0,0020	0,0454 ± 0,0046
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0155 ± 0,2281	0,3393 ± 0,5533
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,02449	0,04913
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9993	0,9959

Tabelle 3-8: Titration von Ibuprofen mit TBAH 0,1 mol/L in DMF bei 200 und 300 mV.
Statistische Auswertung

Die ermittelten Gehalte sind nicht voneinander und von 100 % signifikant verschieden, wobei das 95 %-ige Konfidenzintervall bei 200 mV deutlich kleiner ist. Dieses deutet auf eine höhere Präzision bei dieser Potentialdifferenz hin und kann mit den Werten der Reststreuung der Einwaage-Verbrauch-Kurve bestätigt werden. Die mit Hilfe der Linearen Regression ermittelten Steigungen zeigen keine Abweichung vom theoretischen Wert und damit keine Proportionalitätsfehler. Die additiven Fehler liegen zu 95 % Wahrscheinlichkeit auch nicht vor, da die Ordinatenachsenabschnitte nicht signifikant von Null verschieden sind. Aufgrund dieser Daten kann festgestellt werden, dass die Genauigkeit der entwickelten Methode von der Auswahl der geeigneten Polarisationsspannung abhängt. Zwar sind die Ergebnisse bei nicht optimaler Wahl noch richtig und mit einem relativen Fehler unter 0,5 % ziemlich präzise, können aber deutlich mit „optimaler“ Spannung verbessert werden. Die Auswahl der geeigneten Potentialdifferenz kann nur mit großer Mühe getroffen werden, da die Methode von vielen Parametern, u.a. der Lösungsmittelleitfähigkeit beeinflusst wird. Aus diesem Grund ist die verhältnismäßig einfachere experimentelle Überprüfung sinnvoller.

In weiteren Versuchen wurde die Säure-Base-Biamperometrie bei Titrationen von sehr schwachen Säuren eingesetzt. Dies sollte die Eignung der Methode unter extremen Bedingungen untersuchen. Titriert wurden in Dimethylsulfoxid ein Säureamid Paracetamol mit einem pK_S -Wert von 9,38 [81] und in Dimethylformamid Sulfadimidin, ein Vertreter der Sulfonsäureamiden mit einem pK_S -Wert von ca. 11. Die kleine Acidität dieser Arzneistoffe fordert von der Indikationsmethode eine große Empfindlichkeit und eine gute Stabilität der Messsignale. Im Folgenden werden die Titrationskurven und die statistische Auswertung vorgestellt. Die Polarisationsspannung betrug 300 mV.

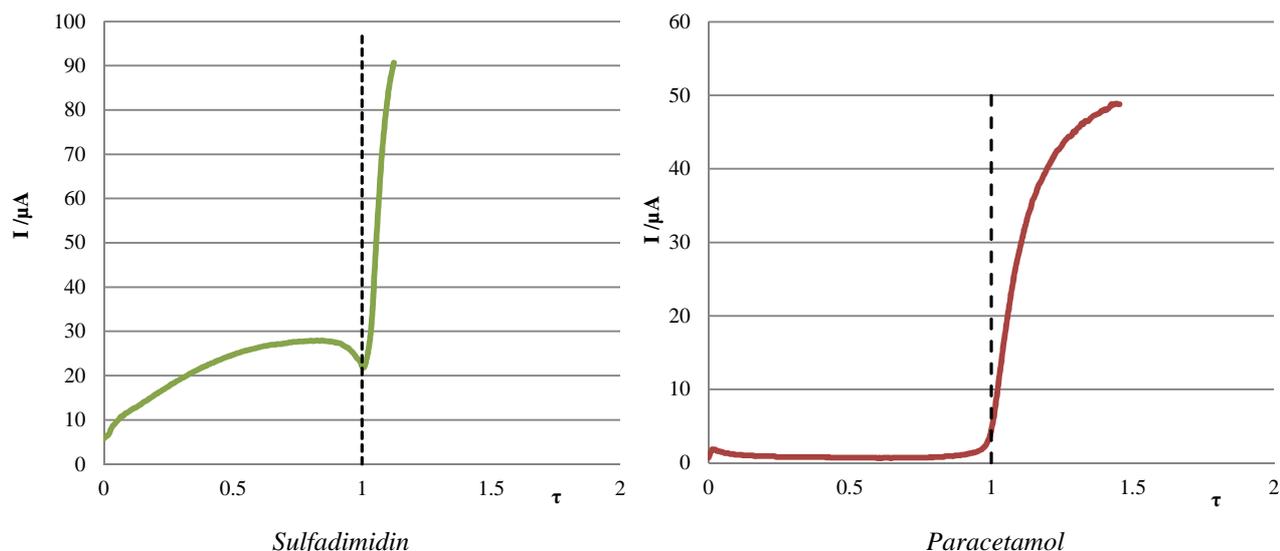
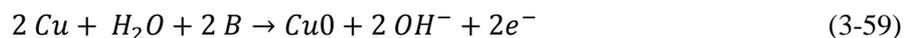


Abbildung 3-23: Titration von Sulfadimidin und Paracetamol mit TBAH 0,1 mol/L.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie

Die Kurvenverläufe der beiden Titrations unterscheiden sich deutlich voneinander. Vor dem Äquivalenzpunkt führt die Sulfadimidinkurve zu einer Stromzunahme, die mit einem Stromminimum endet. Dieser Teil der Kurve ist durch den Analyten bestimmt und kann mit dem Aciditätsunterschied der beiden Substanzen erklärt werden. Darüber hinaus liegt die Sulfadimidin-Kurve bei höheren Strömen, was mit der Basizität der Substanz zusammenhängt. Eine Base kann nämlich nach Gleichung 3-59 die Bildung des schwerlöslichen Kupferoxids fördern und damit durch die Verschiebung des Kupfer-Redoxgleichgewichts die Kupferoxidation erleichtern, was in höheren Strömen resultiert.



Arzneistoff	Sulfadimidin	Paracetamol
Lösungsmittel	DMSO	
Anzahl der Bestimmungen	5	5
Polarisationsspannung	300 mV	300 mV
Mittlerer Gehalt [%]	100,38 ± 0,40	101,02 ± 1,91
SEM	0,1446	0,6873
relSEM [%]	0,1440	0,6803
Theoretische Steigung	0,0359	0,0662
Steigung a_1	0,0369 ± 0,0011	0,0621 ± 0,0054
Ordinatenabschnitt a_0	-0,1438 ± 0,1455	0,4678 ± 0,54816
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,01120	0,06891
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998	0,9971

Tabelle 3-9: Titration von Sulfadimidin und Paracetamol mit TBAH 0,1 mol/L.
Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zeigt, dass in beiden Fällen die Methode zu richtigen Ergebnissen geführt hat, wobei anzumerken ist, dass die erreichte Präzision bei Paracetamol schlechter war. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigten keine Fehler jeglicher Art und die Linearität der Kurven kann als zufriedenstellend betrachtet werden. Dieses Beispiel beweist auch, dass die untersuchte Methode für wasserfreie Bestimmungen sehr schwacher Säure geeignet ist.

Bei der letzten durchgeführten wasserfreien Titration von Säuren wurde ein direkter Vergleich der Säure-Base-Biamperometrie mit der Potentiometrie durchgeführt. Dafür wurde der schon im Kapitel 2.5.1.2.3 vorgestellte Arzneistoff Allopurinol mit TBAH in Dimethylformamid titriert.

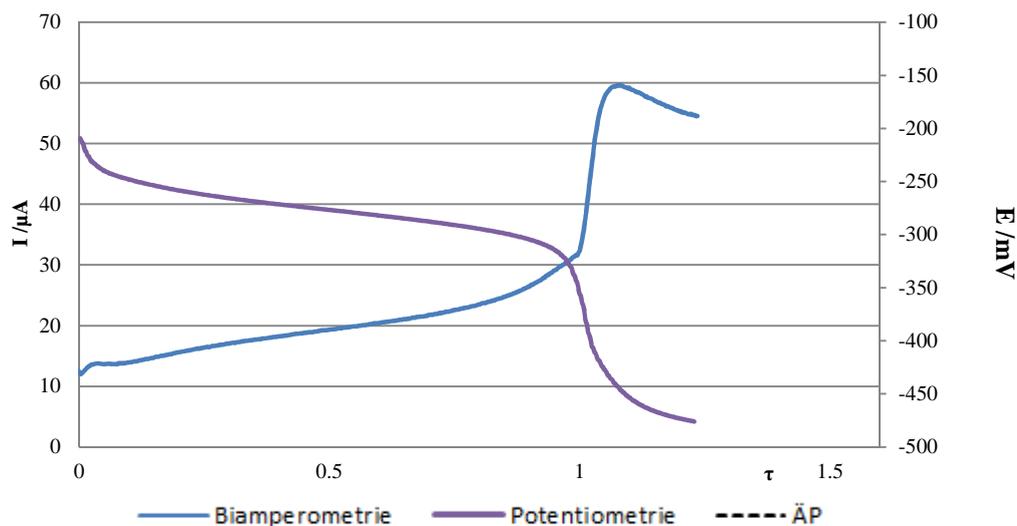


Abbildung 3-24: Titration von Allopurinol mit TBAH 0,1 mol/L in DMF.

Indikation: Säure-Base-Biamperometrie und Potentiometrie

Arzneistoff	Allopurinol	
Lösungsmittel	DMF	
Indikation	Biamp	Potentio
Anzahl der Bestimmungen	5	5
Polarisationsspannung	600 mV	-
Mittlerer Gehalt [%]	100,49 ± 1,36	100,46 ± 0,99
SEM	0,4883	0,3586
relSEM [%]	0,4859	0,3569
Theoretische Steigung	0,0735	
Steigung a_1	0,0714 ± 0,0043	0,0720 ± 0,0034
Ordinatenabschnitt a_0	0,1239 ± 0,2264	0,0908 ± 0,1789
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,03167	0,02503
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9985	0,9991

Tabelle 3-10: Titration von Allopurinol mit TBAH 0.1 mol/L in DMF.

Statistische Auswertung

Die Titrationsen wurden nach dem vorherigen Ausschluss einer gegenseitigen Beeinflussung gleichzeitig mit zwei Indikationsmethoden induziert. Da die Messungen in derselben Matrix erfolgen, können die matrixbezogenen Fehlern vernachlässigt werden und ein direkter Vergleich der Ergebnisse durchgeführt werden.

Die ermittelten Gehalte zeigen keinen signifikanten Unterschied voneinander und von den theoretischen 100 %, sodass eine Äquivalenz der Methoden und eine Richtigkeit der Ergebnisse angenommen werden können. Die relativen Standardfehler liegen unter 0,5 %, wobei bei der Potentiometrie der Fehler vernachlässigbar kleiner ist. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven deuten auf kein Vorliegen von additiven und Proportionalitätsfehlern.

3.4.2.1.1 Zwischenfazit

Die aufgeführten Titrationsbeispiele verdeutlichen, dass die entwickelte Indikationsmethode der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleich großen Kupfer-Elektroden erfolgreich für wasserfreien Titrationsen von schwachen Säuren eingesetzt werden kann. Die Methode liefert gute Ergebnisse in den zwei untersuchten Lösungsmitteln Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Es kann vermutet werden, dass sie in anderen für diese Zwecke verwendeten Solventien auch eine erfolgreiche Verwendung finden könnte. Auch die Bestimmung von schwachen und sehr schwachen Säuren stellt für die Methode kein Problem dar. Ein direkter Vergleich mit der Standardmethode (Potentiometrie) ergab eine Äquivalenz der beiden. Abschließend kann festgestellt werden, dass die entwickelte Methode bei der Säurebestimmung in basischen Lösungsmitteln eine Alternative für die Potentiometrie darstellt und sogar unter Berücksichtigung der im Kapitel 3.1.2 aufgeführten Nachteile der Glaselektrode für diese Anwendung besser ist.

3.4.2.2 Titration mit wässriger Base

Eines der größten Probleme in der Fettsäureanalytik ist die Notwendigkeit der Verwendung sehr unpolarer Lösungsmittel. Diese leiten den elektrischen Strom meistens sehr schlecht, was die potentiometrische Messung mit Hilfe von Glaselektroden sehr erschwert. Aus diesem Grund wurde die Eignung der Säure-Base-Biamperometrie bei der Säurezahlbestimmung nach Ph.Eur. untersucht. Die Proben wurden durch Mischen von Ölsäure und Miglyol vorbereitet und bei gleichzeitiger biamperometrischer und potentiometrischer Indikation mit einer wässrigen Lösung von Natriumhydroxid 0,1 mol/L bestimmt. Die Titrationsen wurden in einem vom Europäischen Arzneibuch vorgeschlagenen Lösungsmittelgemisch Ether und Ethanol im Verhältnis 1:1 und in einer Mischung von Aceton und Ethanol im Verhältnis von 5:1 durchgeführt. Die Polarisationsspannung betrug jeweils 100 mV.

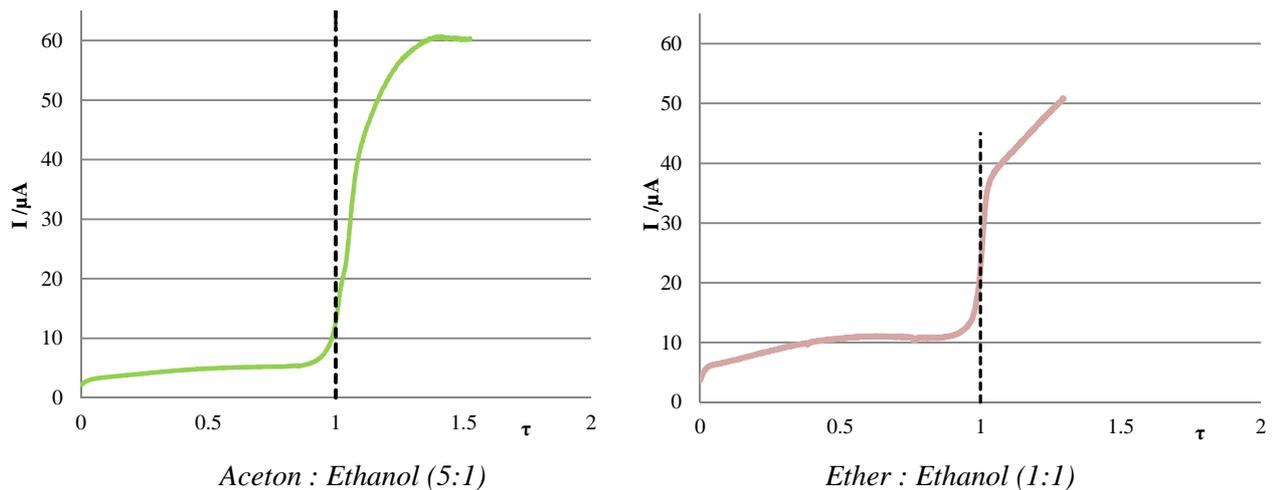


Abbildung 3-25: Säurezahlbestimmung in unterschiedlichen Lösungsmitteln.
 Indikation: Säure-Base-Biamperometrie

Die Titrationskurven zeigten einen vergleichbaren Verlauf mit den Kurven anderer Säuren. Trotz der ausgeprägter Kurvatur konnten die Äquivalenzvolumina mit hoher Präzision bei beiden Lösungsmittelgemischen bestimmt werden. Es ist anzumerken, dass bei der Titration in diesen Lösungsmitteln bei der Verwendung einer wässrigen Base mit deutlich kleineren Spannungen um 100 mV gearbeitet werden kann. Anbei werden die mit verschiedenen Indikationsmethoden erhaltenen Säurezahlen mit den theoretischen verglichen.

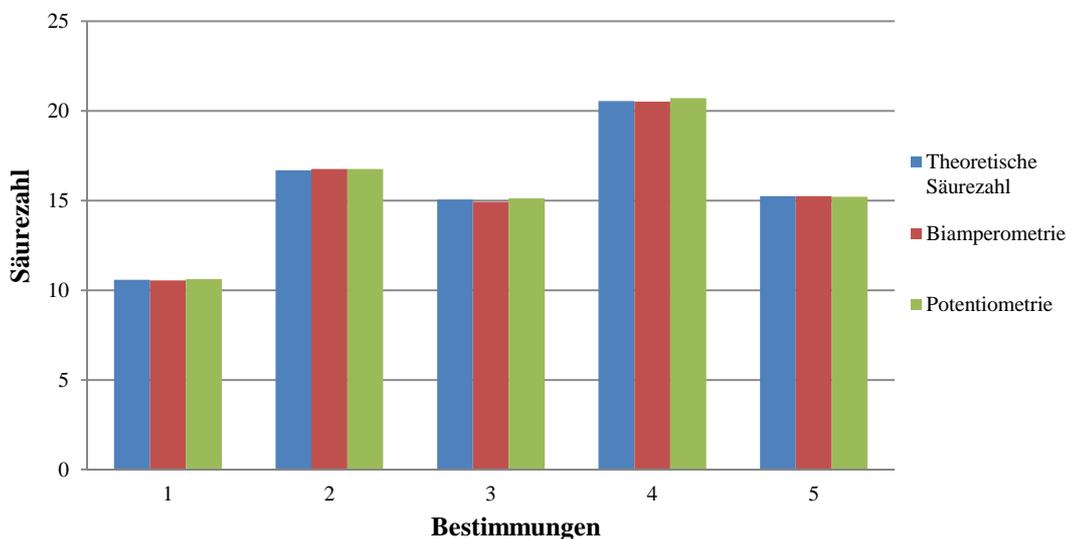


Abbildung 3-26: Säurezahlbestimmung Indikationsvergleich

Der Vergleich der Daten zeigt eine mittlere Abweichung vom theoretischen Wert über die fünf Messungen bei der Biamperometrie von 0,2 % und bei der Potentiometrie von 0,3 %. Die gute Richtigkeit und Präzision der beiden Verfahren deutet auf die Eignung der Säure-Base-Biamperometrie auch für die Säurezahlbestimmung hin.

Als nächstes Beispiel einer Titration mit wässriger Base wurde die Bestimmung von Salicylsäure ausgewählt. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes musste in reinem Ethanol titriert werden. Die eingesetzte Polarisationsspannung musste aufgrund der hohen Leitfähigkeit des Systems klein gehalten werden. Die Titrationskurven zeigen einen bisher nicht beobachteten Verlauf, was auf dem hohen Wasseranteil zurückzuführen ist. Vor dem Äquivalenzpunkt kann eine kleine Änderung des Verlaufs beobachtet werden, der kurz vor dem Endpunkt ein Maximum hat. Die Äquivalenzvolumina können am Minimum der Titrationskurven ermittelt werden.

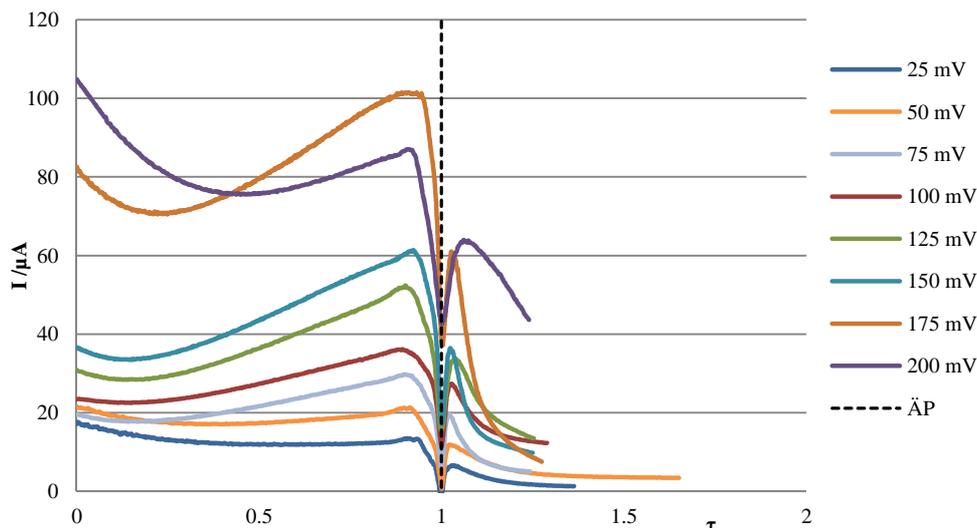


Abbildung 3-27: Titration von Salicylsäure mit NaOH 0,1 mol/L in Ethanol.

Indikation: Säure-Base-Biamperometrie

Die ausgeprägten Minima der Titrationskurven erlaubten bei jeder Potentialdifferenz eine präzise Ermittlung des Äquivalenzvolumens. Die statistische Auswertung wurde in der Tabelle 3-11 zusammengefasst. Der ermittelte Gehalt ist nicht vom theoretischen Wert signifikant verschieden und der relative Standardfehler $< 0,1\%$ deutet auf eine hohe Präzision der Bestimmung. Überdies zeigt die Einwaage-Verbrauch-Kurve kein Vorliegen von Fehlern.

Arzneistoff	Salicylsäure	Maßlösung	NaOH 0,1 mol/L
Lösungsmittel	Ethanol	Theoretische Steigung	0,0724
Anzahl der Bestimmungen	7	Steigung a_1	$0,0726 \pm 0,0005$
Mittlerer Gehalt [%]	$100,02 \pm 0,17$	Ordinatenabschnitt a_0	$-0,01140 \pm 0,0243$
SEM	0,0684	Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,00580
relSEM [%]	0,0684	Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999

Tabelle 3-11: Salicylsäure mit NaOH 0,1 mol/L in Ethanol. Statistische Auswertung

3.4.2.2.1 Zwischenfazit

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass die vorliegende Methode erfolgreich auch bei Titrationen mit wässriger Base eingesetzt werden kann. Sowohl bei der Fettsäurebestimmung als auch im Falle der Salicylsäure konnten sehr gute Ergebnisse erreicht werden. Die Säure-Base-

Biamperometrie wurde auch in reinem Wasser überprüft. Die Titrationskurven konnten zwar ausgewertet werden, aber die gemessenen Signale zeigten eine Instabilität und viele, zwar reproduzierbare, aber nicht theoretisch vertretbare Abnormitäten im Verlauf. Dieses Verhalten ist sicherlich durch die sehr guten elektrischen Eigenschaften von Wasser bedingt, die sogar bei den kleinstmöglichen einstellbaren Potentialdifferenzen von 25 mV durch kleine Verunreinigungen zu großen Kurvenverlaufsänderungen führen. Die obige Problematik zusammen mit der Vorzüglichkeit der Glaselektroden in wässrigen Lösungen führt zur Identifikation des nichtwässrigen Milieus als Hauptanwendungsbereich der Säure-Base-Biamperometrie.

3.5 Zusammenfassung

Die entwickelte und untersuchte Methode der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleich großen Kupferelektroden stellt eine vollwertige, breit anwendbare Indikationsmethode für Säure-Base-Titrationsen in nichtwässrigen Medien dar. Die experimentellen Untersuchungen zeigten einen erfolgreichen Einsatz sowohl für Basen- als auch für Säurebestimmungen. Die vorgestellten Daten deuten auf eine Äquivalenz der Methode mit der als Standard für diese Zwecke angesehenen Potentiometrie. Überdies stellten Titrationsen in sehr lipophilen Lösungsmitteln, in denen die potentiometrische Messung unmöglich war, für die Biamperometrie kein Problem dar. Aus diesem Grund kann der Einsatz der vorliegenden Methode in der Lipid- oder Erdölanalytik als interessant erachtet werden. Dieses zusammen mit der Einfachheit und den relativ niedrigen Anschaffungskosten, als auch der in vielen Fällen gezeigten Überlegenheit gegenüber der Standardindikationsmethode lässt die Biamperometrie vorteilhafter aussehen.

Die als Grundlage der Methode angenommene Theorie konnte in zahlreichen Experimenten, wie der polarographischen Kupferbestimmung ihre Bestätigung finden. Die Kurvenverläufe der Titration konnten dank des ausgearbeiteten Modells für Basentitrationsen erklärt werden. Die verwendeten Kupferelektroden wurden während der Entwicklung ca. 100 Mal benutzt. Die befürchtete Passivierung der Elektrodenoberflächen wurde nicht beobachtet und kann sicherlich auf den Größenunterschied und dementsprechend auf kleine Polarisierung der Oberfläche zurückgeführt werden. Die einzige beobachtete Oberflächenveränderung war nach Titrationsen mit basischen Maßlösungen und Aufbewahrung an der Luft ein grünlicher Belag, der nach einem ca. 5 minutigen Präkonditionieren der Elektroden im gewünschten Lösungsmittel bei höheren Spannungen vollständig entfernt werden konnte. Das an den Elektroden in basischen Lösungen entstandene haftende Kupfer(II)oxid war durch die Adsorption von Kohlendioxid aus der Luft zu grünlichem Kupfer-carbonat umgewandelt worden. Dessen Auflösung ist sehr einfach und konnte innerhalb kürzester Zeit durchgeführt werden. Abschließend kann festgestellt werden, dass obwohl sich hinter der entwickelten Methode die Anwendung von schon lange bekannten Gesetzmäßigkeiten verbirgt, es gelungen ist eine vollwertige Alternative für die sehr gut entwickelte Potentiometrie zu schaffen.

4 Wechselspannungsbasierte Biamperometrie

4.1 Einleitung

Im Kapitel 3.1 wurde die Biamperometrie als eine sehr häufig eingesetzte Indikationsmethode für Redox titrationen vorgestellt. Bei dieser Methode werden hauptsächlich Feststoffelektroden meistens aus Edelmetall (Platin bzw. Gold) verwendet. Dieses führt zusammen mit der Tatsache, dass die Methode mit Gleichspannung operiert, bei häufigerer Anwendung zu ausgeprägten Veränderungen der Elektrodenoberflächen, die sich bei der Messung bemerkbar machen können. In diesem Kapitel wird eine Weiterentwicklung der Biamperometrie präsentiert, die es ermöglicht diese Problematik zu umgehen, und die darüber hinaus neue Wege der Äquivalenzpunktermittlung zeigt. Außerdem wird ein im Laufe der Erforschung der Methode entwickeltes Elektrodenmodell vorgestellt, das ein besseres Verständnis der auf molekularer Ebene ablaufenden elektrochemischen Vorgänge ermöglicht.

4.1.1 Die Elektrodenproblematik

Die Edelmetallelektroden finden eine breite Anwendung in der Elektrochemie. Die Vorteile solcher Elektroden liegen unter anderem in sehr guter elektrischer Leitfähigkeit ($\text{Pt} = 9,43 \cdot 10^6 \text{ S/m}$) kleinen Grundströmen, Einsatzmöglichkeit in einem breiten Potentialfenster, relativ kleinen Kosten und guter chemischen Inertheit. [82] In der Voltammetrie liegen die Hauptanwendungsgebiete dieser Elektrodenart einerseits im anodischen Bereich, in dem andere Elektrodenmaterialien wie z.B. das in der Polarographie verwendete Quecksilber, aufgrund ihrer Oxidation oder Wechselwirkungen mit dem Analyten nicht eingesetzt werden können. Die Feststoffelektroden haben aber einen großen Nachteil im Gleichspannungsmodus. Aufgrund der Polarisierung und der elektrochemischen Umsetzungen kann es an der Elektrodenoberfläche zur Bildung von Oxidschichten des Metalls oder zur Adsorptionen von entstehenden Gasmolekülen wie Wasser- und Sauerstoff kommen. Dieses führt zu einer schlecht vorhersehbaren Veränderung der Elektrodenoberfläche, die einen Einfluss auf die Elektronentransferkinetik hat, was sich im gemessenen Stromsignal bemerkbar macht. Das am häufigsten bei der biamperometrischen Titration angewendete Edelmetall ist Platin. Dieses Material besitzt eindeutig voneinander getrennte Adsorptionsbereiche für Wasser- und Sauerstoff, ist resistent gegenüber Korrosion, wird aber einfacher als andere Edelmetalle an der Oberfläche oxidiert [82].

Um gleiche Messbedingungen und damit reproduzierbare Ergebnisse beim Einsatz von Feststoffelektroden für elektrochemische Messungen zu erreichen, ist die Vorbehandlung und Regenerierung der Elektrodenoberfläche unentbehrlich. Dies kann entweder mechanisch durch z.B. Polieren mit Aluminiumoxid und Diamant Pulvern [83] oder elektrochemisch durch Halten bei einem konstanten Potential über eine gewisse Zeit [84] erfolgen. Diese beiden Methoden haben aber einen großen Nachteil. Ihre Anwendungszeit wird immer empirisch festgesetzt, sodass im speziellen Fall nie

sicher ist, ob die Vorbehandlung ihren Zweck erfüllt. Außerdem ist so eine Oberflächenbehandlung z.B. nach jeder Titration bei der Biamperometrie sehr aufwendig und zeitintensiv. Aus diesem Grund wurde die Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie entwickelt, die eine Vergiftung der Elektrodenoberfläche vermeidet.

4.2 Theoretische Grundlagen

Der Entwicklung der Indikationsmethode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie wurde folgendes Prinzip zugrunde gelegt. Es sollte dafür gesorgt werden, dass keine Polarisierung der Elektroden über eine längere Zeit auftritt, die als Konsequenz eine Oberflächenveränderung hätte. Dieses konnte erreicht werden beim Anlegen einer niederfrequenten Wechselspannung an die Elektroden d.h. einer elektrischen Spannung mit einer in regelmäßigen Abständen wechselnden Polarität. So kann zwar noch die Faraday-Reaktion an den Elektroden stattfinden, sodass die Titrationskurven eine große Ähnlichkeit mit dem Gleichspannungskurven haben, aber die ständig wechselnde Polarität verhindert die Vergiftung der Elektrodenoberfläche.

In der Elektrotechnik kann zwischen verschiedenen Wechselspannungsverläufen unterschieden werden u.a. zwischen einem Dreieck-, Rechteck- und Sinusverlauf. Bei der vorliegenden Methode wurde mit einer sinusförmigen Spannung gearbeitet. Diese Spannungsform kann nämlich analog stabil erzeugt und eingestellt werden. Außerdem ist sie am besten mathematisch beschreibbar, was für die weiteren theoretischen Überlegungen von Bedeutung war. Es kann aber festgestellt werden, dass das gewünschte Ziel auch mit anderen Spannungsarten erreicht werden könnte. Das theoretische Prinzip der Methode wurde für den Frequenzbereich bis 1000 Hz ausgearbeitet, da bei höheren Frequenzen die Faraday-Elektrodenreaktionen zu langsam verlaufen und die Titrationskurven durch andere Effekte bestimmt werden.

Das Prinzip einer solchen Indikationsmethode wurde schon in den 50-er Jahre des 20. Jahrhunderts von U.F. Franck überlegt und in der Zeitschrift für Elektrochemie der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie [85] unter dem Namen Polarisierungstitration publiziert. Die Methode konnte aber nie popularisiert werden und weckte nur theoretisches Interesse. Der Autor hat mit unterschiedlichen Elektrodenmaterialien und sinusoidalen Wechselspannungen bis 50 Hz gearbeitet. Er nahm an, dass die in eine Elektrolytlösung eintauchenden Elektroden, an die eine niederfrequente Wechselspannung angelegt wird, als eine Kapazität mit einem parallel dazu angeordneten Polarisationswiderstand aufgefasst werden kann. In solchem Ersatzschaltbild repräsentiert der Kondensator die elektrische Doppelschicht und unter dem Polarisationswiderstand wird die Summe aus dem Durchtritts- und Konzentrationswiderstand verstanden, d.h. die Summe aus dem Effekten der Redoxreaktion, Elektronendurchtritt und Teilchentransport. Dieses übersichtliche Modell brachte ihn zu der Erkenntnis, dass es aufgrund der sprunghaften Konzentrationsänderungen des Analyten am

Äquivalenzpunkt zur Änderung des Polarisationswiderstandes kommen muss. Diese kann sicherlich gemessen werden, solange der parallel angeordnete Kondensator einen nicht zu großen Einfluss auf die Gesamtimpedanz des Systems hat. Da die Kapazitäten frequenzabhängig sind, mussten deshalb alle Bestimmungen nur mit relativ kleinen Frequenzen durchgeführt werden.

Die entwickelte Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie nimmt die Entwicklungen von Franck als Grundlage. Die Erforschung der Methode brachte aber neue Erkenntnisse zum besseren Verständnis des molekularen Funktionsmechanismus. Das Elektrodenmodell von Franck konnte unter Einbeziehen von neuen Erkenntnissen aus der Brennstofftechnik und der theoretischen Grundlagen der Supercapacitors weiterentwickelt werden. Das auf diese Art und Weise gewonnene Elektrodenersatzschaltbild erlaubt einen tieferen Blick in die ablaufenden elektrochemischen Umsetzungen. Außerdem konnte ein breites Einsatzgebiet der Methode in der pharmazeutischen Analytik gezeigt werden. Für ein besseres Verständnis der Funktionsweise der vorgestellten Methode werden im Folgenden die elektrochemischen Verhältnisse an den Elektroden erläutert und im nachfolgenden Kapitel daraus das Ersatzschaltbild abgeleitet.

4.2.1. Elektrische Doppelschicht

Die elektrochemischen Verhältnisse einer in eine Elektrolytlösung eintauchenden polarisierten Elektrode werden schon seit dem 19. Jahrhundert intensiv erforscht. Über die Zeit kam es zur Entwicklung von zahlreichen Modellen, die diese Materie beschreiben. Eine Gemeinsamkeit aller ist die Annahme einer völligen und gleichmäßigen Polarisierung der Elektrodenoberfläche, die eigentlich nur vom Quecksilber erfüllt wird. Für eine Übertragung der Modelle auf die Feststoffelektrode muss eine Näherung des gleichen Polarisationsverhaltens der Elektrodenoberflächen angenommen werden.

Das erste die elektrochemischen Verhältnisse einer polarisierten Elektrode beschriebene Modell stammt von Helmholtz (1879) [86]. Er postulierte, dass die Oberflächenladung der Elektrode durch eine Schicht von parallel zur Oberfläche angeordneten entgegengesetzten solvatisierten Ladungen nivelliert wird. Dieses Modell kann als ein Plattenkondensator aufgefasst werden. Innerhalb dieser Schicht kommt es laut Helmholtz zu einem linearen Spannungsabfall. Diese Überlegung berücksichtigte die Abhängigkeit der wirkenden Kräfte vom Abstand nicht und konnte deshalb nicht für die Erklärung von vielen Phänomenen genutzt werden. Das zweite erwähnungswerte Modell stammt von Gouy [87] und Chapman [88] (1910-1913). Im Sinne dessen befolgt die Verteilung der sich in Lösung frei bewegende Ionen das Boltzmanngesetz und führt durch Bildung einer freien diffusen Schicht zu einem exponentiellen Spannungsabfall. Eine Weiterentwicklung der Materie erfolgte 1924 durch eine Kombination aus den beiden aufgeführten Modellen, vorgeschlagen von Stern [89]. Er postulierte, dass es in der unmittelbaren Elektrodennähe zur Bildung einer starren Schicht (gen. compact layer) von entgegengesetzten Ladungen (ähnlich wie Helmholtz) kommt, in der es zu einem linearen Spannungsabfall kommt. Dieser folgt eine diffuse Schicht (nach Stern), in der der

Spannungsabfall exponentiell verläuft. So konnten die zwei Schichten als in Reihe geschaltete Kondensatoren aufgefasst werden.

$$\frac{1}{C_G} = \frac{1}{C_{CL}} + \frac{1}{C_D} \quad (4-1)$$

C_G - Gesamtkapazität

C_{CL} - Kapazität der starren Schicht (*compact layer*)

C_D - Kapazität der diffusen Schicht

Grahame [90] publizierte 1947 eine Modifikation des Stern-Modells. Er ergänzte das Modell um eine Elektrodenoberflächenschicht von spezifisch adsorbierten Ionen unterschiedlicher Ladung. Die für diesen Prozess benötigte Kraft liefern die Van-der-Waals-Wechselwirkungen, die im Bereich von Ångström sogar stärker als die elektrostatischen Abstoßungskräfte sind, was die Adsorption von gleichsinnig geladenen Teilchen erklärt. Der Adsorptionsvorgang führt sogar zum Verlust der Solvathüllen. Die Adsorptionsschicht wurde als die Innere Helmholtz Schicht (IHP) bezeichnet, die parallel angeordneten solvatisierten Ionen dagegen bekamen die Bezeichnung der Äußeren Helmholtz Schicht (OHP). Dieses Modell beschreibt bisher am besten die molekularen Verhältnisse in der Nähe einer polarisierten Elektrode. 1963 verfeinerten Bockris, Devanathan und Müller [91] das Graham-Modell und schufen ein heutzutage als Standard dienendes und für die Entwicklung der vorliegenden Methode zugrunde liegendes Modell der molekularen Ionenverhältnisse einer in einer Elektrolytlösung eingetauchten und polarisierten Elektrode. Dieses Modell wird in der Abbildung 4-1 zusammengefasst. Die IHP besteht nicht nur aus Ionen sondern auch aus adsorbierten Lösungsmittelmolekülen, die im Falle von permanenten Dipolen entsprechend der Elektrodenladung ausgerichtet sind. Der Adsorptionsvorgang der Monoschicht der Ionen und Lösungsmittelmoleküle kann mit Hilfe der drei Isothermen nach Langmuir, Temkin und Frumkin beschrieben werden. Die Lösungsmittelmoleküle nehmen auch viel an Elektrodenoberfläche in Anspruch und hinterlassen damit weniger Platz für die adsorbierten Ionen, was sich in einer kleineren Kapazität des gebildeten Kondensators äußert.

Die Weiterentwicklung der präsentierten Modelle resultierte in der Berücksichtigung des Elektrodenmaterials. Die Arbeiten von Trasatti und Parsons [92] zeigten Unterschiede in der Ausbildung der elektrischen Doppelschicht zwischen Metallen unterschiedlicher molekularer Struktur (abhängig von der Besetzung der p- und d- Orbitale). Diese Überlegungen führten zur Betrachtung des Metalls als Kondensator aufgrund der separierten positiven Ladungen im Kern und der Elektronenwolke. Diese Entwicklungen erlaubten viele Zusammenhänge zu erklären, sind aber für das theoretische Verständnis der vorliegenden Methode nicht von Interesse. Für die weiteren Überlegungen wurde die elektrische Doppelschicht nach Bockris, Devanathan und Müller benutzt, da dieses Modell für die Fragestellung am geeignetsten schien.

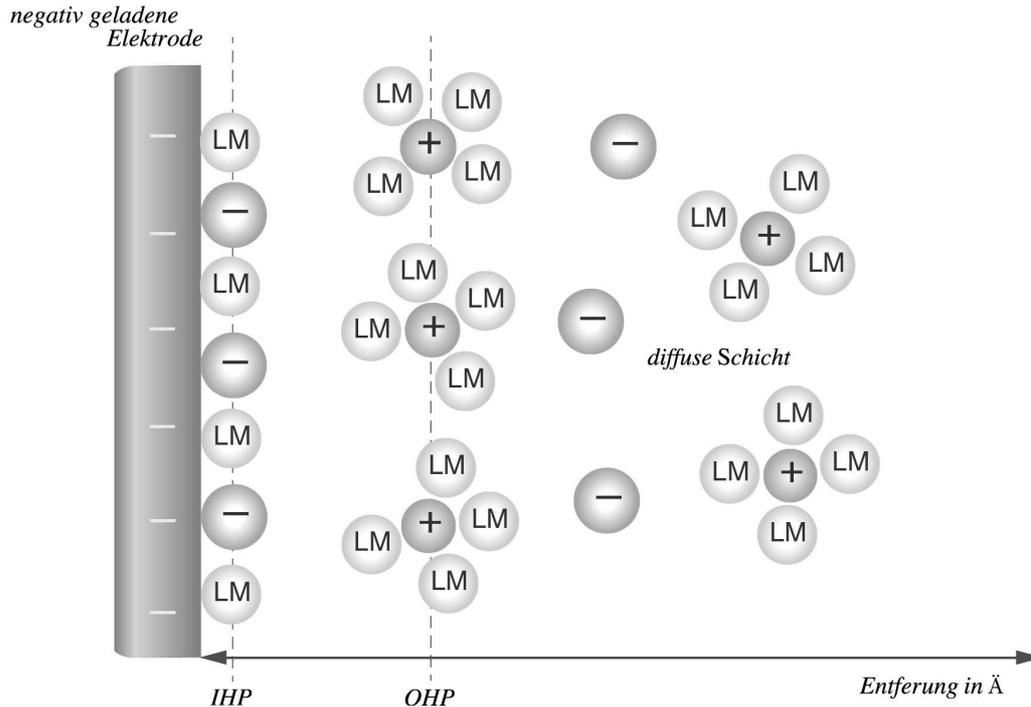


Abbildung 4-1: Modell der elektrochemischen Doppelschicht nach Bockris, Devanathan und Müller

4.2.2. Ersatzschaltbild

Zum besseren Verständnis der ablaufenden elektrochemischen Elektrodenreaktionen bei der wechselspannungsbasierten Biamperometrie wurde ein Ersatzschaltbild ausgearbeitet, das die Ladungsverhältnisse in Lösung beschreibt. Dieses war möglich, da die elektrischen Eigenschaften der gelösten Ionen den Bauelementen eines elektrischen Schaltkreises sehr ähneln. Das Ersatzschaltbild konnte dann mathematisch beschrieben und in einem weiteren Schritt zur Simulation von Titrationskurven benutzt werden. Im Folgenden werden einzelne Bestandteile der Schaltung und deren Einfluss auf die Gesamtimpedanz des Systems besprochen.

4.2.2.1 Definition der Impedanz

Unter dem Begriff der Impedanz versteht man den Wechselstromwiderstand d.h. das Verhältnis der angelegten Wechselspannung $u(t)$ und des fließenden Wechselstromes $i(t)$. Da es aufgrund von kapazitiven und induktiven Bauteilen in einem Schaltkreis zur Phasenverschiebung der Spannung und des Stromes kommt, muss die Impedanz als eine komplexe Zahl aufgefasst werden.

$$Z(t) = \frac{u(t)}{i(t)} = \frac{u_o \sin(\omega t + \phi)}{i_o \sin(\omega t)} = \frac{u_o e^{j\omega t + \phi}}{i_o e^{j\omega t}} = Z_o e^{j\phi} \quad (4-2)$$

Nach der Eulerschen Formel ist aber:

$$e^{j\phi} = \cos(\phi) + j\sin(\phi) \quad (4-3)$$

damit ist die Impedanz gleich:

$$Z(t) = Z_o e^{j\phi} = Z_o (\cos(\phi) + j \sin(\phi)) \quad (4-4)$$

wobei:

$$\begin{array}{ll} u(t) - \text{Wechselspannung in V,} & i(t) - \text{Wechselstrom in V,} \\ j - \text{die imaginäre Einheit} = \sqrt{-1}, & e - \text{die eulersche Zahl,} \end{array}$$

Mathematisch handelt es sich bei der Impedanz um eine komplexe Größe, die als Vektor aufgefasst wird und als Summe von Real- und Imaginärteil beschrieben werden kann. Die graphische Darstellung der Größe kann mittels Nyquist-Plot beim Auftragen des Realteils auf die Ordinate und des Imaginärteils auf die Abszisse erfolgen.

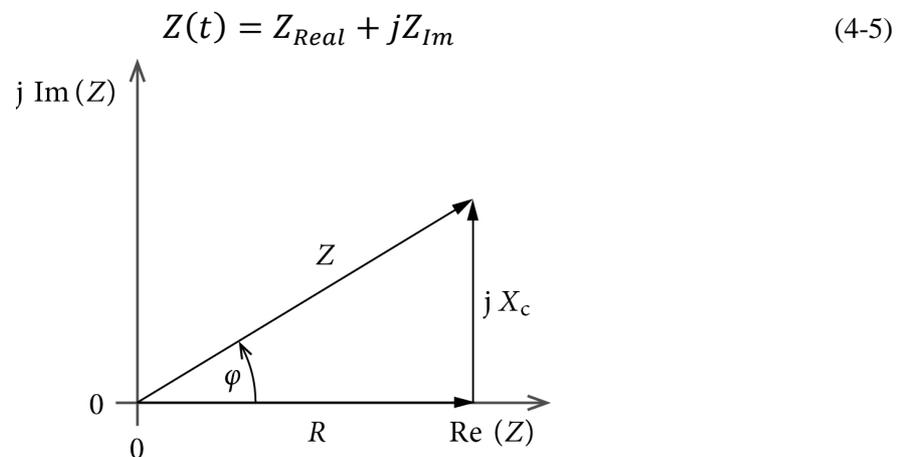


Abbildung 4-2: Nyquist Plot

Der Realteil entspricht dem Ohmschen Widerstand des Systems $Z_{Real} = R$. Auf den Imaginärteil dagegen setzen sich der kapazitive und der induktive Last, die unter dem Begriff der Reaktanz X zusammengefasst werden. Der Betrag der Impedanz kann als Vektorlänge nach Pythagoras berechnet werden. Die Phasenverschiebung ist mit der Arkustangens-Funktion bestimmbar.

$$|Z| = \sqrt{(Z_{Real})^2 + (Z_{Im})^2} = \sqrt{R^2 + X^2} \quad (4-6)$$

$$\phi = \text{arctg} \left(\frac{Z_{Im}}{Z_{Real}} \right) = \text{arctg} \left(\frac{X}{R} \right) \quad (4-7)$$

Bei der Ermittlung der Gesamtimpedanz eines Schaltkreises werden meistens die Teilimpedanzen der einzelnen Elemente und einfachen Schaltungen berechnet, die dann zusammengefasst werden. Dabei ist zu beachten, dass die Gesamtimpedanz der in Reihe geschalteten Elemente die Summe der Impedanzen ist. Bei einer Parallelschaltung wird dagegen der Kehrwert der Gesamtimpedanz als Summe der Kehrwerte der Teilimpedanzen.

Reihenschaltung

$$(4-8) \quad Z_{\ddot{A}Q} = \sum_{i=1}^n Z_i$$

Parallelschaltung

$$\frac{1}{Z_{\ddot{A}Q}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{Z_i} \quad (4-9)$$

4.2.2.2 Bauelemente eines elektrischen Ersatzschaltbildes

Bei der Erstellung eines Ersatzschaltbildes, das die Elektrodenverhältnisse in einer Elektrolytlösung darstellt, werden Bauelemente aus der Elektrotechnik genutzt. An dieser Stelle werden die eingesetzten Elemente vorgestellt und deren Einfluss auf die Gesamtimpedanz des Systems besprochen.

Ohm'scher Widerstand

Ein ohmscher Widerstand besitzt in einem Schaltkreis nur eine Funktion einen definierten elektrischen Widerstand aufzuweisen. Dieser ist von der Temperatur, der Geometrie und den Materialeigenschaften des Stoffes abhängig. In einem Schaltbild stellt man einen Widerstand als  dar. Die Impedanz eines elektrischen Widerstandes gleicht dessen Betrag und wird im Realteil der Größe erfasst. Die Polarität der an einem Widerstand angelegten Spannung spielt für dessen Betrag keine Rolle, sodass er über den ganzen Frequenzbereich konstant bleibt. Beim Vorliegen von mehreren Widerständen in einem Stromkreis hängt der Gesamtwiderstand von der Schaltungsart ab.

Reihenschaltung von Widerständen

$$(4-10) \quad R_{\ddot{A}Q} = \sum_{i=1}^n R_i$$

Parallelschaltung von Widerständen

$$\frac{1}{R_{\ddot{A}Q}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{R_i} \quad (4-11)$$

Bei der Erstellung des Elektrodenschaltbildes werden folgende Elemente als Widerstand aufgefasst: Der Stromkreis außerhalb der Lösung (Elektrode, Verbindungskabel usw.), die Elektrolytlösung und die Durchtrittsreaktionen an den Elektroden.

Kondensator

Bei einem Kondensator handelt es sich um ein elektrisches Bauelement, das im Stande ist die elektrische Ladung und damit die potenzielle Energie zu speichern. Diese Fähigkeit wird als Kapazität bezeichnet und kann in folgendem mathematischen Zusammenhang beschrieben werden:

$$(4-12) \quad C = \frac{q}{U} = \frac{\int i(t) dt}{U}$$

$$C = \epsilon_r \epsilon_0 \frac{A}{d} \quad (4-13)$$

C - Kapazität in F,

A - Plattenoberfläche in m^2 ,

ϵ_r - Dielektrizitätskonstante des Mediums,

U - Spannung in V.

q - Ladung in C,

d - Plattenabstand in m,

ϵ_0 - Dielektrizitätskonstante in Vakuum,

Das Ausmaß der gespeicherten Ladungen bei anliegender Spannung, also die Kapazität eines Kondensators, hängt im Wesentlichen von den elektrischen Eigenschaften des Dielektrikums und der Geometrie des Kondensators ab (Beispiel: Plattenkondensator Gleichung 4-13). Ein Kondensator wird in einem Schaltkreis mit $\text{---} \text{---} \text{---}$ dargestellt. Die Gesamtkapazität hängt von der Schaltungsart ab.

Reihenschaltung von Kondensatoren

$$(4-14) \quad \frac{1}{C_{\text{ÄQ}}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{C_i}$$

Parallelschaltung von Kondensatoren

$$C_{\text{ÄQ}} = \sum_{i=1}^n C_i \quad (4-15)$$

Für die Impedanz eines Kondensators ergibt sich folgende Differentialgleichung, die durch die Multiplikation mit $j\omega$, wobei $j = \sqrt{-1}$, vereinfacht werden kann [93].

$$Z_C = \frac{U_C}{I_C} = \frac{U_C}{C \frac{dU_C}{dt}} = \frac{U_C}{C j\omega U_C} = \frac{1}{j\omega C} = \frac{1}{jX_C} \quad (4-16)$$

Dabei wird $X_C = \omega C$ als die kapazitive Reaktanz bezeichnet. Die Impedanz eines Kondensators führt zur Phasenverschiebung des Stromes um 90° im Vergleich zur angelegten Spannung. Deshalb hat sie einen Einfluss auf den Imaginärteil der Gesamtimpedanz. Außerdem, wie es die Gleichung 4-16 zeigt, ist die Impedanz eines Kondensators abhängig von der Frequenz der angelegten Spannung.

4.2.2.3 Beschreibungen des ausgearbeiteten Ersatzschaltbildes

Der Suche nach einem geeigneten Ersatzschaltbild, mit dessen Hilfe die Funktionsweise der wechselspannungsbasierten Biamperometrie erklärt werden könnte, wurden folgende Überlegungen zugrunde gelegt. Der während der Titration in Lösung stattfindende elektrochemische Gesamtprozess kann in Teilschritten betrachtet werden. Erstens können die Bestandteile außerhalb der Lösung d.h. die eingesetzten elektrischen Leitungen, Verbindungen, Amperemeter, die für den fließenden Strom einen Widerstand darstellen, als ein Ohm'scher Widerstand R betrachtet werden. Während der Titration kommt es zu keiner Veränderung des Betrages dieser Größe.

In Serie dazu kann eine Impedanz aufgefasst werden, die die Verhältnisse und Veränderungen in der Lösung beschreibt. Durch das Eintauchen einer Platinelektrode in eine Elektrolytlösung und das Anlegen einer Spannung kommt es zur Ausbildung einer im Kapitel 4.2.1 besprochenen elektrochemischen Doppelschicht. Diese kann in einem Schaltbild als eine Kapazität C aufgefasst werden. Parallel dazu werden die den elektrochemischen Prozess beschreibenden Bauelemente platziert. Die elektrochemische Umsetzung während einer Titration setzt sich zusammen aus dem Stofftransport, chemischen Teilreaktionen, Durchtritt durch die Doppelschicht, Elektronendurchtritt an der Elektrode und der Diffusion [93]. Für die elektrochemisch Betrachtung der Zelle muss noch die elektrische

Leitfähigkeit der Lösung mitberücksichtigt werden. Alle diese Vorgänge wurden in der Impedanz Z_1 (Abbildung 4-3) zusammengefasst. In diesem Zusammenhang sollen vollständigshalber noch die Adsorption, Desorption und vor- und nachgelagerte Reaktionen erwähnt werden. Diese Prozesse spielen aber eine marginale Rolle und werden bei der Modellentwicklung vernachlässigt. Der Widerstand R_1 fasst zwei Größen zusammen.

$$R_1 = R_{Leit} + R_F \quad (4-17)$$

R_{Leit} - Leitfähigkeitswiderstand in Ω

R_F - Faraday'scher Widerstand in Ω

Die Hauptkomponente von R_1 ist die elektrische Leitfähigkeit R_{Leit} , die von der Temperatur, der Art und Anzahl der gelösten Ionen abhängt. Der zweite in R_1 zusammengefasste Prozess ist die Faraday-Reaktion (bezeichnet als R_F), die aus der Elektronendurchtrittsreaktion und dem Durchtritt durch die Doppelschicht besteht. Der Faraday'sche Widerstand R_F kann als die partielle Ableitung der Stromdichte nach dem Potential beschrieben werden.

$$R_F = \frac{\partial i_f}{\partial E} \quad (4-18)$$

i_f - Stromdichte in $A \cdot m^{-2}$

E - Elektrodenpotential in V

Der Faraday'sche Strom ist aber bei der vorliegenden Methode besonders im Bereich der höheren Frequenzen gering, da die ständig wechselnde Polarität zu geringer Elektrodenreaktion führt. Dieses führt dazu, dass der Betrag des Faraday'schen Widerstandes keinen ausgeprägten Unterschieden während einer Titration unterliegt. Die Leitfähigkeitsänderung spielt bei der Titration eine wesentlich größere Rolle und äußert sich stärker in dem Betrag von R_1 .

Das letzte eingesetzte Bauelement ist die Warburg-Impedanz Z_w . Mit Hilfe dieser Größe kann die Diffusion beschrieben werden. Die Warburg-Impedanz zeigt eine ausgeprägte Frequenzabhängigkeit und nimmt mit zunehmender Frequenz ab [94].

$$Z_w = \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} (1 - j) \quad (4-19)$$

wobei σ [93]

$$\sigma = \frac{RT}{n^2 F^2 \sqrt{2}} \cdot \left(\frac{1}{C_0 \sqrt{D_0}} + \frac{1}{C_R \sqrt{D_R}} \right) \quad (4-20)$$

D_0 - Diffusionskoeffizient der oxidierten Form

C_0 - Konzentration der Substrate in mol/L

D_R - Diffusionskoeffizient der reduzierten Form

C_R - Konzentration der Produkte in mol/L

Das ausgearbeitete Ersatzschaltbild für die wechselspannungsmodulierte Biamperometrie ähnelt dem 1947 vorgestellten Randles-Circuit [95]. Laut diesen Überlegungen ist die Oberfläche der eingesetzten Elektroden vollständig polarisiert. Diese Annahme kann aber nur von einem flüssigen Metall, wie Quecksilber erfüllt werden. Dies führte über die Jahre zur Entwicklung komplizierter Elektrodenmodelle (Erschler [96], Gutmann [97] und Smith [98]), die aber für den Zweck der Ausarbeitung des Modells zur besseren Verständnis der entwickelten Methode nicht berücksichtigt werden. Auch in der Technologie der Brennstoffzellen können ähnliche Modelle beobachtet werden. Das vorgestellte Ersatzschaltbild wurde in einer sehr ähnlichen Ausführung von Andraeus [99] zur Erklärung von verschiedenen Phänomenen in der Brennstoffzelle, die streng genommen auch an einer in einen Elektrolyten eingetauchten Elektrode besteht, verwendet.

4.2.2.4 Ableitung der Impedanz des Ersatzschaltbildes

In der Abbildung 4-3 wird eine schematische Darstellung des ausgearbeiteten Elektrodenmodells gefolgt von der Ableitung der Gleichung für die Gesamtimpedanz dieses Systems dargestellt.

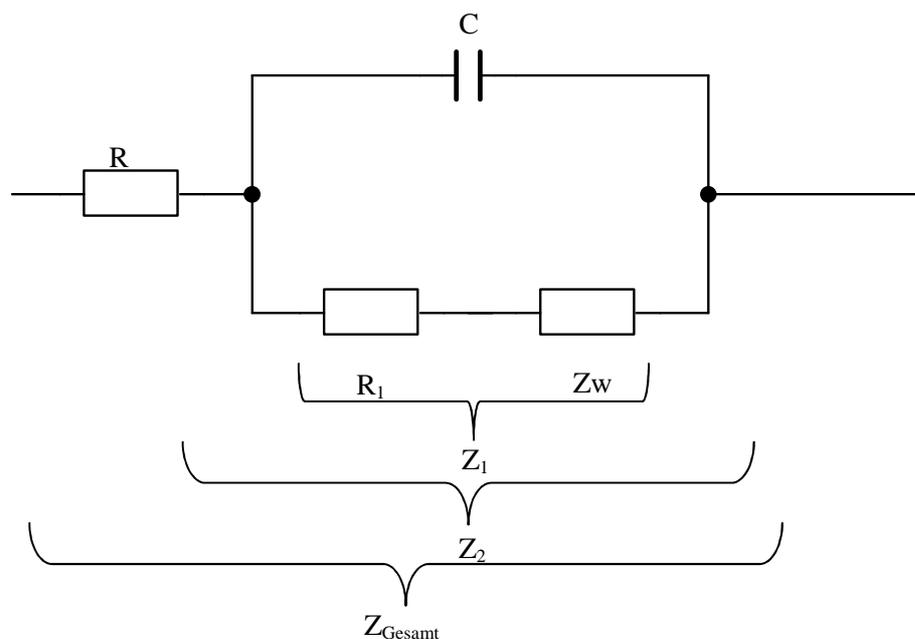


Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des Elektrodenschaltbildes

Für Z_1 ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$Z_1 = R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}(1 - j) \quad (4-21)$$

Die Impedanz der parallelen Schaltung von Z_1 und der Kapazität C kann als die Summe der Kehrwerte betrachtet werden:

$$\frac{1}{Z_2} = \frac{1}{\frac{1}{j\omega C}} + \frac{1}{Z_1} = j\omega C + \frac{1}{Z_1} = \frac{1 + j\omega C Z_1}{Z_1} \quad (4-22)$$

Für Z_1 kann die Gleichung 4-21 eingesetzt und der Term dann umgeformt werden.

$$Z_2 = \frac{Z_1}{1+j\omega CZ_1} = \frac{R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}(1-j)}{1+j\omega C \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}(1-j) \right)} \quad (4-23)$$

$$Z_2 = \frac{\left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right) - \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} j}{1+j\omega C \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} - \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} j \right)} \quad (4-24)$$

Bei der Rechnung mit komplexen Zahlen ist zu beachten, dass $j^2 = -1$. Der Zusammenhang kann mit Hilfe der Gleichung 4-25 vereinfacht werden.

$$\frac{\omega}{\sqrt{2\omega}} = \sqrt{\frac{\omega}{2}} \quad (4-25)$$

$$Z_2 = \frac{\left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right) - \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} j}{1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} + \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right) \omega C j} \quad (4-26)$$

Der erhaltene Bruch kann nach Erweiterung mit $\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right) - \left(\left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right) \omega C j \right)$ über die dritte binomische Formel im Nenner vereinfacht werden. Der Zähler dagegen zeigt eine typische Gleichung mit komplexen Zahlen (4-27), die nach dem Schema in Gleichung 4-28 ausmultipliziert und in den Realen und Imaginären Teil gegliedert werden kann.

$$Z_2 = \frac{\overbrace{\left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right)}^a - \overbrace{\frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} j}^{bj}}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right)^2} \left(\overbrace{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right)}^c - \overbrace{j\omega C \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right)}^{dj} \right) \quad (4-27)$$

$$(a - bj)(c - dj) = ac - adj - cbj - bd = ac - bd - j(ad - cb) \quad (4-28)$$

$$Z_2 = \frac{\left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right) \left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right) - \omega C \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right)}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right)^2} - j \frac{\left(\omega C \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right) \right)^2 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right)}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} \right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} \right)^2}$$

$$Z_2 = \frac{R_1 + R_1 \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} + \frac{\sigma^2 C}{2} - R_1 \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}} - \frac{\sigma^2 C}{2}}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}}\right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2} - j \frac{\left(\omega C R_1^2 + \omega C \left(\frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2 + 2\omega C R_1 \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} + \omega C \left(\frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2\right)}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}}\right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2} \quad (4-30)$$

Nach der Vereinfachung der Gleichung 4-30 kann der Zusammenhang für Z_2 wie folgt beschrieben werden.

$$Z_2 = \frac{R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}}\right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2} - j \frac{\left(\omega C R_1^2 + 2\omega C \left(\frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2 + 2\omega C R_1 \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}} + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)}{\left(1 + \sigma C \sqrt{\frac{\omega}{2}}\right)^2 + \omega^2 C^2 \left(R_1 + \frac{\sigma}{\sqrt{2\omega}}\right)^2} \quad (4-31)$$

Die Gesamtimpedanz der präsentierten Schaltung kann als Summe des Widerstandes R und der Impedanz Z_2 betrachtet werden.

$$Z_{\text{Gesamt}} = R + Z_2 \quad (4-32)$$

4.2.2.5 Titrationskurvensimulation der wechselspannungsbasierten Biamperometrie

Damit die Richtigkeit des vorgeschlagenen Modells geprüft werden kann, wurden Titrationskurven simuliert, um diese dann mit den in der Praxis erzeugten Kurven zu vergleichen. Für die Erstellung einer Titrationskurvensimulation musste die Veränderung der einzelnen Parameter während der Umsetzung festgelegt werden. Die erste nötige Annahme war die Konstanz des Widerstandes R . Dieser ist nur konstant, wenn es zu keinem Einfluss von äußeren Stromfeldern auf die Leitungen und die Elektroden kommt. Wenn es aber während der Titration dazu kommen sollte, sind die hervorgerufenen Schwankungen marginal im Vergleich zu den anderen Größen. Für die Simulation wurde dieser Widerstand mit 50Ω festgelegt.

Die Änderungen weiterer Parametern wurden auf Abschnitte vor und nach dem Äquivalenzpunkt gegliedert. Bei der nachfolgenden Überlegung ist von einer Titration einer bei der angelegten Spannung (Amplitude 400 mV) elektrochemisch nicht aktiven Substanz (weder oxidierbar noch reduzierbar) mit einer bei dieser Spannung und Milieu elektrochemisch aktiven Maßlösung (wie z.B. Iod/Iodid) unter Verwendung von zwei gleichgroßen Platindrahtelektroden ausgegangen.

Vor dem Äquivalenzpunkt $\tau < 1$

Vor dem Äquivalenzpunkt kommt es durch die Erhöhung der Anzahl der gelösten Ionen (durch die Zugabe der Maßlösung und Entstehung von Iodid) zur Erhöhung der Leitfähigkeit in der Lösung, die durch R_1 im Schaltbild symbolisiert wird. Dementsprechend nimmt dieser Widerstand im Laufe der Titration ab. Das Ausmaß des Abfalls wird vom Parameter q_1 bestimmt, der sowohl die spezifischen Leitfähigkeiten der einzelnen Ionenarten als auch die Veränderung ihrer Anzahl beinhaltet. Dieser Parameter ist aufgrund der Komplexität der ionischen Verhältnisse sehr schwer abschätzbar. Für die Simulation wurden R_1^0 mit 3000Ω und q_1 mit $0,1$ festgelegt.

$$R_1 = R_1^0(1 - q_1\tau) \quad (4-33)$$

R_1^0 – der Anfangswiderstand der Lösung in Ω

q_1 – steuert den Abfall des Anfangswiderstandes

Sowohl die Diffusion (repräsentiert durch die Warburg-Impedanz Z_W) als auch die Diffusionsschicht (wiedergespiegelt in der Kapazität C) verändern sich bis zum Äquivalenzpunkt kaum und können deshalb als konstant angesehen werden. In der Konstante α_1 sind die Diffusionsparameter der Teilchen wiedergegeben. α_2 dagegen beinhaltet die Elektrodengeometrie und die Ausprägung der Elektrodendoppelschicht. α_1 betrug bei der Simulation $2,25$ und α_2 $-6,0$.

$$Z_W = Z_W(\text{unverändert}): Z_W = 10^{\alpha_1} \quad (4-34)$$

$$C = C(\text{unverändert}): C = 10^{\alpha_2} \quad (4-35)$$

Nach dem Äquivalenzpunkt $\tau > 1$

Ab dem Äquivalenzpunkt kann die Leitfähigkeit wie folgt beschrieben werden:

$$R_1 = (R_1^0(1 - q_1) - q_3)10^{q_2(1-\tau)} + q_3 \quad (4-36)$$

$q_3 = \lim_{\tau \rightarrow \infty} R_1$

q_2 : steuert den Abfall von R_1

Dabei kann die Leitfähigkeit bei einem deutlichen Überschuss an Maßlösung bei $\tau = \infty$ einen Grenzwert q_3 annehmen, der als Äquivalentleitfähigkeit bezeichnet werden kann. Dagegen bei $1 < \tau < \infty$ kann der Einfluss der zugegebenen und nicht umgesetzten Maßlösung als auch der Einfluss der Verdünnung der Lösung auf die Leitfähigkeit mit dem Parameter q_2 beschrieben werden. Für q_2 wurde 10 , für q_3 dagegen $0,4R_1$ angenommen.

Die Diffusion ändert sich nach dem Äquivalenzpunkt massiv und kann auch einen Grenzwert v_1 (bei der Simulation $3,0$) bei einem deutlichen Überschuss an Maßlösung annehmen. Der schwache Einfluss der Maßlösung auf die Änderung der Diffusion kann im Parameter v_2 (mit $0,5$ definiert) zusammengefasst werden.

$$Z_W = 10^{(\alpha_1 + v_1(1 - 10^{v_2(1-\tau)}))} \quad (4-37)$$

$$v_1: \lim_{\tau \rightarrow \infty} Z_W = 10^{\alpha_1 + v_1}$$

v_2 : steuert den Anstieg von Z_w

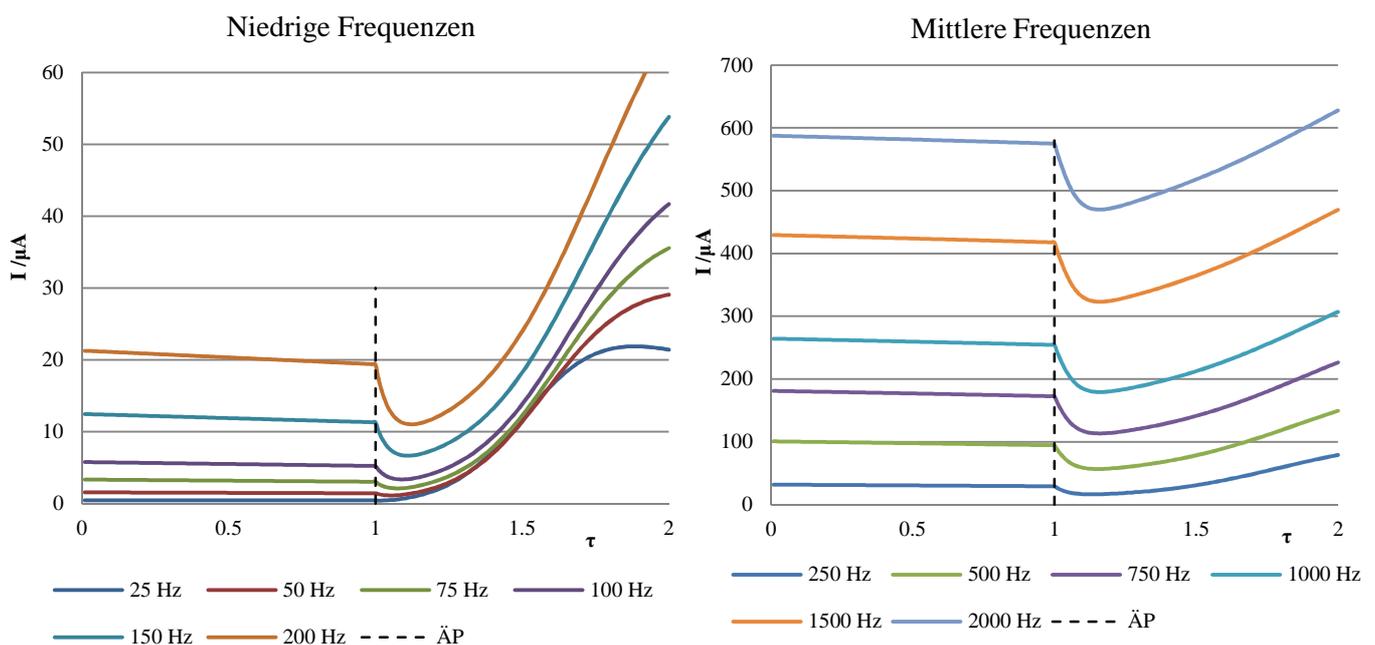
Der dritte Parameter, der einer deutlichen Änderung nach Erreichen des Äquivalenzvolumens unterliegt, ist die Kapazität der Elektrodendoppelschicht. Diese wird sicherlich aufgrund anderer ionischer Bedingungen in Lösung als auch durch die Maßlösung verändert. Die Kapazität kann entsprechend den Grenzwert w_1 einnehmen oder nach dem hauptsächlich von der Maßlösung bestimmten Parameter w_2 sich verändern. Für die Kurvensimulation wurde für w_1 0,1 und für w_2 0,5 angenommen.

$$C = 10^{(\alpha_2 + w_1(1 - 10^{w_2(1-\tau)}))} \quad (4-38)$$

$$w_1: \lim_{\tau \rightarrow \infty} C = 10^{\alpha_2 + w_1}$$

w_2 : steuert die Veränderung von C

Nun werden die mit Hilfe des ausgearbeiteten Modells generierten Titrationskurven vorgestellt und in einem weiteren Schritt mit den experimentellen Daten verglichen. Die elektrochemischen Eigenschaften der in diesem theoretischen Beispiel verwendeten Substanzen lassen einen Titrationskurvenverlauf in einem biamperometrischen Gleichstrommodus wie in der Abbildung 3-1 A erwarten. Bis zum Äquivalenzpunkt sollte kein Stromfluss zu beobachten sein. Dieser tritt erst nach Erreichen des Äquivalenzvolumens auf und ist der Konzentrationszunahme der Maßlösung proportional. Die Titrationskurven bei der wechselspannungsbasierten Biamperometrie zeigen bei kleinen Frequenzen einen ähnlichen Verlauf. Dieser ändert sich aber massiv bei höheren Frequenzen, bei denen die Kapazitäten eine größere Rolle spielen. Die notwendigen Annahmen für die Kurvensimulation wurden durch die Erfahrung des Autors, geschützt von zahlreicher Literatur, festgelegt.



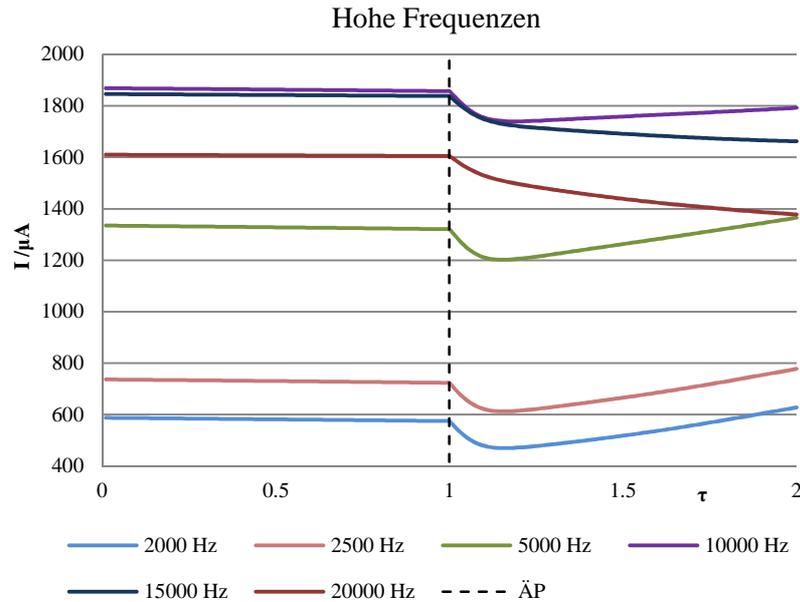


Abbildung 4-4: Kurvensimulation einer Titration nach dem ausgearbeiteten Modell

Titrationenkurven: Prinzipieller Verlauf

Die erzeugten Titrationskurven zeigen eine große Ähnlichkeit mit den in der Praxis gemessenen Kurven. Die wechselspannungsbasierten biamperometrischen Kurven weisen eine starke Frequenzabhängigkeit auf. Sowohl die Lage als auch die Form hängen von der verwendeten Frequenz ab. Dieses kann mit einem immer größeren Einfluss des Imaginärteils der Impedanz mit Zunahme der Frequenz erklärt werden.

Die ständig wechselnde Polarität führt zum Auftreten von kapazitiven Strömen (Lade- und Entlade-Ströme des Kondensators, d.h. Aufbau und Abbau der elektrochemischen Doppelschicht). Aus diesem Grund verschieben sich die Kurven bei höheren Frequenzen zu größeren Stromstärken oder kleineren Spannungen. Selbstverständlich hängt die Lage der Kurven auch noch von der Leitfähigkeit und damit von der Anzahl und Art der gelösten Ionen ab. Überdies beeinflusst auch die eingestellte Spannung (Amplitude) den Kurvenverlauf. Die „vertikale Verschiebung“ der Kurven mit der Veränderung der Frequenz hat keinen Einfluss auf die Ermittlung der Äquivalenzpunkte, verlangt jedoch den Einsatz eines Messinstruments mit geeignetem Messbereich. Beim Einsatz der entwickelten Methode ist die Vorhersage der Höhe des Anfangsstromes sehr komplex und verlangt vom Experimentierenden die Kenntnis der spezifischen Leitfähigkeiten der einzelnen sich in Lösung befindenden Ionen. Aus diesem Grund ist für diesen Zweck das Experiment zu bevorzugen.

Die Form der erzeugten Titrationskurven verändert sich auch mit der Frequenz. Dieses erfolgt aufgrund der sprunghaften Änderungen der Warburg-Impedanz nach dem Äquivalenzpunkt, da danach dieser Parameter die Diffusion ganz anderer Teilchen, d.h. der Ionen der Maßlösung beschreibt. Außerdem führen die veränderten Ionenverhältnisse in der Lösung zu einer anderen elektrochemischen Doppelschicht, was sich in der Kapazität äußert. Da die beiden Größen mit zunehmender Frequenz

eine größere Rolle spielen, können die Veränderungen der Kurvenform erst bei höheren Frequenzen beobachtet werden. Der leichte Stromabfall nach dem Äquivalenzpunkt wird mit zunehmender Frequenz flacher und breiter. Die beschriebenen Änderungen der Kurvenform sollten einen Einfluss auf die Ermittlung des Äquivalenzvolumens haben. Die durchgeführten Untersuchungen haben aber gezeigt, dass die Abweichungen in der Richtigkeit bei den untersuchten Substanzen im Bereich von 200-5000 Hz sehr gering sind. Auffallend war lediglich eine Verschiebung der gefundenen Gehalte zu hohen Werten bei Frequenzen ≤ 200 Hz. Die Präzision dagegen war am besten, wenn für die Auswertung die Kurvenform mit einem kleinen Minimum am Äquivalenzpunkt verwendet wurde. Diese Kurvenform erscheint bei den getesteten Verbindungen bei unterschiedlichen Frequenzen im Bereich 500-1000 Hz. Der Grund für dieses Phänomen konnte nicht gefunden werden. Für die praktische Auswertung bedeutet es, die Notwendigkeit der Auswahl der optimalen Frequenz zwischen 500-2000 Hz.

Die vorgestellten theoretischen Überlegungen über den Kurvenverlauf bezogen sich nur auf eine Titration eines elektrochemisch nicht aktiven Analyten mit einer elektrochemisch reversiblen Maßlösung. Die Kurvenform beim Einsatz von Verbindungen mit anderen Eigenschaften wird im experimentellen Teil an Beispielen präsentiert.

4.3 Apparativer Aufbau

Für den experimentellen Einsatz der Methode wurden als Elektroden zwei gleich große Platin-Stab-Elektroden der Firma Metrohm (6.0301.100) ausgewählt. Diese wurden bei einem über alle Untersuchungen gleich bleibenden Abstand von 4,2 cm an einem Elektrodenhalter (6.2012.020) befestigt. Alle Titrations wurden in den Metrohm-Glasgefäßen (6.1415.250) durchgeführt. Die Vorlage betrug immer 50 mL. Als Quelle der Wechselspannung diente ein Signalgenerator (Function generator FG250D der Firma H-Tronic), der es ermöglichte Spannungen im Frequenzbereich zwischen 1 Hz- 250 000 kHz mit regelbaren Amplituden von 2,5 V zu liefern.

Die Erfassung des fließenden Stromes und des Spannungsabfalls wurde mit zwei Multimetern durchgeführt. Das Amperemeter (PCE-UT803) geschaltet in Serie und das Voltmeter (Keithley Multimeter 2000). Aufgenommen wurden die Effektivwerte (engl.: root mean square, RMS) jeder dieser Größe, d.h. der Wurzel aus dem Mittelwert über das Quadrat einer sich zeitlich veränderlichen Größe während einer ganzen Zahl von Perioden (z.B. für die Spannung bei einem sinusoidalen Verlauf Gleichung 4-39). Anschließend wurde der Betrag der Impedanz des Systems berechnet.

$$U_{eff} = \frac{1}{\sqrt{2}} \bar{U} \quad (4-39)$$

U_{eff} - Effektivwert der Spannung in V
 U - Spannungsamplitude in V

Als Verbindungskabel wurden Messkabel der Messkategorie CAT IV 1000 V benutzt, die über einen Bananenstecker angeschlossen werden konnten. Aufgrund der relativ hohen eingesetzten Frequenzen und fehlender Abschirmung der Kabel (lediglich eine PVC Isolierung) wurden Interferenzen mit äußeren Spannungsfeldern befürchtet. Diese Signalstörungen wurden aber weder bei den Messungen noch bei Vorversuchen mit sich in der unmittelbaren Nähe befindenden klingelndem Handy oder einer Glühlampe beobachtet. Die eingesetzten Kabel waren alle 50 cm lang.

4.4 Experimentelle Ergebnisse

Die entwickelte Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie wurde an einer Reihe von Titrationsbeispielen aus der pharmazeutischen Praxis überprüft. Hauptsächlich wurden Redox titrationen eingesetzt, wobei die Methode auch einen erfolgreichen Einsatz bei der Säure-Base-Titration im wässrigen Medium gezeigt hat. Die durchgeführten Titrations wurden immer gleichzeitig mit der Standardmethode (für die Redox titrationen der klassischen Biamperometrie, für die Säure-Base der Potentiometrie mit Hilfe einer Glaselektrode) indiziert um einen direkten Vergleich der Genauigkeit der Methoden durchführen zu können. Die Ermittlung der Knickpunkte erfolgte nach dem im Kapitel 1 beschriebenen Verfahren.

4.4.1 Untersuchung der Einstellparameter

Bei der vorliegenden Methode können zwei Parameter variiert werden die Amplitude und die Frequenz der eingesetzten Spannung. Wie aus dem in Kapitel 4.2 ausgearbeiteten Modell ersichtlich ist, nimmt die Frequenz einen großen Einfluss auf die Gesamtimpedanz des Systems und damit auf den Kurvenverlauf der Titration. Dieser Einfluss konnte in den Untersuchungen auch bestätigt werden. Der zweite veränderbare Parameter, die Amplitude, stellt die maximal erreichbare Potentialdifferenz an den Elektroden und damit die treibende Kraft für die Faradayreaktion dar. Bei der klassischen Biamperometrie im Gleichstrommodus in wässrigen Lösungen muss die eingestellte Spannung zwei Anforderungen entsprechen. Die Potentialdifferenz muss einerseits groß genug sein, damit die gewünschte Umsetzung von entweder dem Titrand oder dem Titrant oder Beiden an den Elektroden stattfinden kann. Andererseits wird die Spannung von der ab ca. 1 V eintretenden Wasserelektrolyse aufgrund der fehlenden Wasserstoffüberspannung von Platin begrenzt. Außerdem kann die Spannung noch von der Funktionalität der eingesetzten Geräte begrenzt werden, da viele in den klassischen Titrationsmessgeräten eingebaute Amperemeter nicht im Stande sind Ströme, die größer sind als 1 mA zu messen. Durch die direkte Proportionalität der Spannung und des Stroms kann es bei hohen Potentialdifferenzen zu Problemen führen. Demensprechend liegt der praxisrelevante Bereich der Polarisationsspannung bei der klassischen Biamperometrie mit zwei gleich großen Platindrahtelektroden und dem Einsatz von Maßlösung aus dem Ph.Eur. zwischen 50 - 400 mV.

In der Wechselspannungstechnik wird die Elektrolyse des Wassers nur bei relativ kleinen Frequenzen < 50 Hz und relativ hohen Spannungsamplituden > 1 V befürchtet. Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass der beste Arbeitsbereich für die entwickelte Messanordnung bei den eingesetzten Beispielen zwischen 200-600 mV liegt. Die Titrationskurven bei kleineren Spannungen zeigten ein Rauschen in den Kurven, was auf eine schlechte Stabilität des Signals zurückzuführen ist. Die Titrationskurven bei höheren Polarisationsspannungen bis 1 V führten zur automatischen Umschaltung des Amperemeters in einen höheren Messbereich mit einer schlechteren Auflösung von nur 1 mV. Die Polarisationsspannungen > 1 V und kleinere Frequenzen < 100 Hz führten außerdem zum starken Rauschen besonders nach dem Äquivalenzpunkt in den Kurven, was auf die vermutete Wasserelektrolyse mit Bildung von Wasser- und Sauerstoffmoleküle zurückzuführen ist. Nun wird die präsentierte Überlegung an einem Beispiel verdeutlicht.

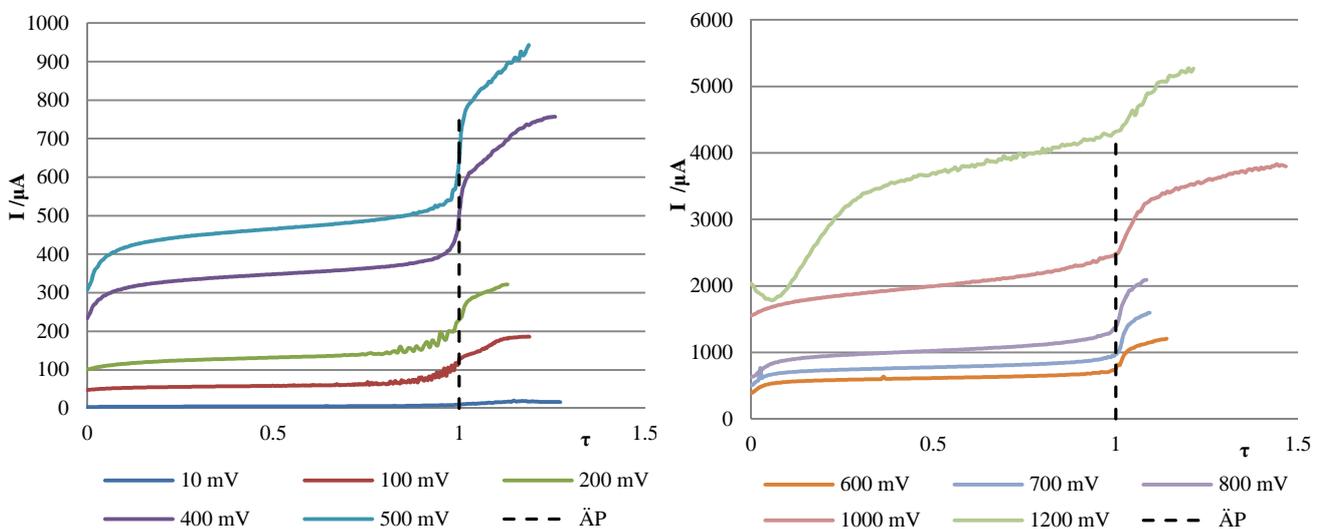


Abbildung 4-5: Titration von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Indikation: wechselspannungsbasierte Biamperometrie bei unterschiedlichen Spannungen

Die aufgeführten Beispielfkurven zeigen eine Titration von Ascorbinsäure mit Iod-Maßlösung in einer Mischung aus verdünnter Schwefelsäure R und Wasser (1:1) bei unterschiedlichen Amplituden der eingestellten Spannung. Die Kurven wurden aufgrund des großen Frequenzbereiches in separaten Koordinatensystemen dargestellt. Bei den präsentierten Titrationskurven kann sowohl bei kleinen (< 200 mV) als auch bei großen (> 1 V) Amplituden ein deutliches Rauschen beobachtet werden. Die Titrationskurven bei hohen Amplituden können dementsprechend nicht mit ausreichender Richtigkeit und Präzision ausgewertet werden. Aus diesen Gründen wurde ein optimaler Arbeitsbereich für wässrige Anwendungen von 200-600 mV ausgewählt. Überdies kann festgestellt werden, dass die Veränderung der Amplitude innerhalb dieses Bereiches zu keiner Verbesserung oder Verschlechterung der Auswertbarkeit der Kurven führt. Damit aber die durchgeführten Untersuchungen vergleichbar werden, wurde bei jeder Titration mit einer effektiven Spannung von 280 mV gearbeitet, was einer Amplitude von ca. 400 mV entspricht.

4.4.2 Redox titrationen

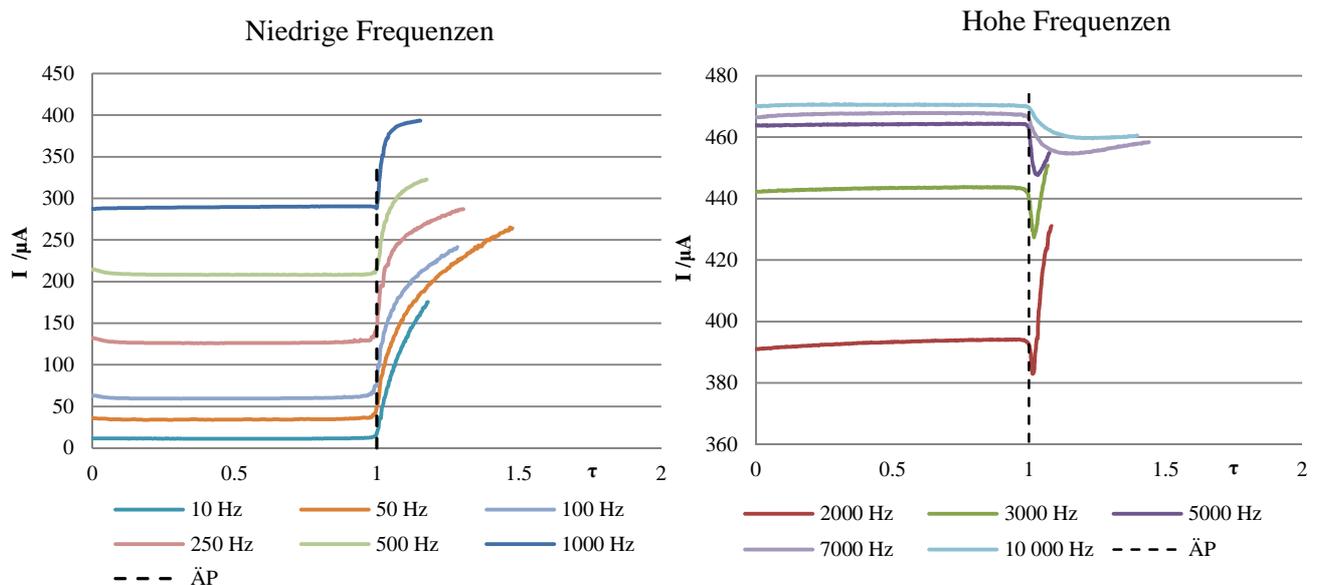
Aufgrund des großen Einfluss der Maßlösung sowohl auf die elektrische Doppelschicht als auch auf die Diffusion im System wurde die Indikationsmethode der wechselspannungsmodulierten Biamperometrie mit verschiedenen im Ph.Eur. vorkommenden Maßlösungen getestet.

4.4.2.1 Iod/Iodid Maßlösung

Als erstes wurde die Iod/Iodid Maßlösung verwendet. Diese Lösung wird bei über 30 Gehaltsbestimmungsvorschriften im Ph.Eur. 7.0 angewendet. Das Standardpotential dieser Maßlösung beträgt 0,53 V. Das erlaubt den Einsatz sowohl als Reduktions- als auch als Oxidationsmittel. Die erste getestete Gehaltsbestimmung war die Titration in schwefelsaurer Lösung von Ascorbinsäure. Anbei werden die mit Hilfe dieser Methode aufgenommenen Titrationskurven dargestellt. Als Messsignal wurden Effektivwerte des Stromes, der Spannung und der ermittelte Betrag der Impedanz dargestellt. Aufgrund eines breiten Frequenzbereiches musste die Skalierung der Grafiken angepasst werden. Aus diesem Grund werden immer zwei Abbildungen für jeden Messparameter dargestellt.

Bei der Ascorbinsäure handelt es sich um eine Substanz, die durch die Abgabe von zwei Elektronen zu Dehydroascorbinsäure oxidiert werden kann. Die in der Praxis eingesetzten Polarisierungsspannungen bei der Biamperometrie zwischen 50 - 400 mV erlauben keine elektrochemische Reversibilität dieser Substanz, was in einem Kurvenverlauf wie in der Abbildung 3-1 A resultiert. Die mit Hilfe der wechselspannungsbasierten Biamperometrie induzierten Titrationen ergaben charakteristische Kurvenverläufe.

Messgröße: Strom



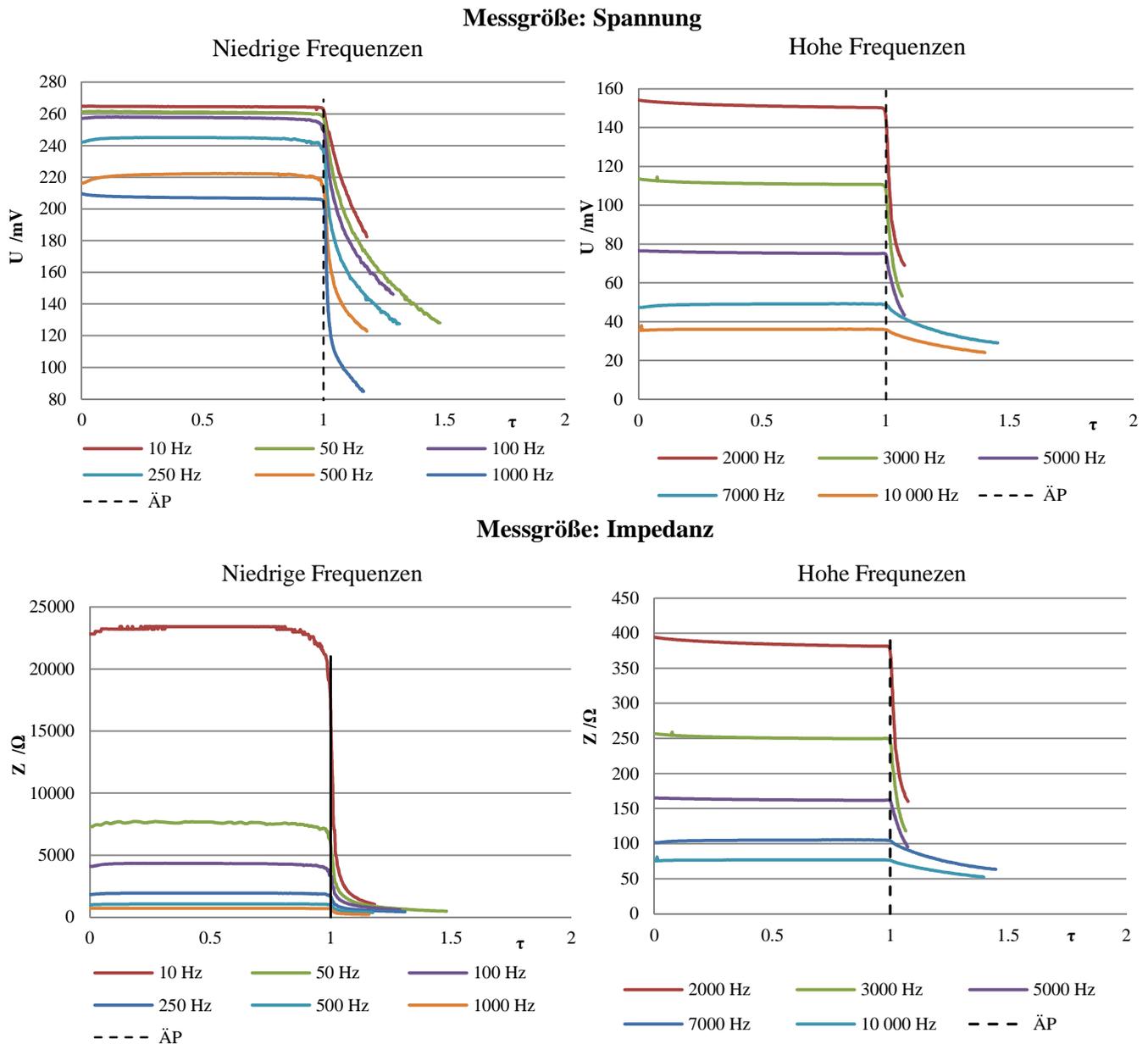


Abbildung 4-6: Titration von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Indikation: wechselfrequenzmodulierte Biamperometrie, $U=400\text{ mV}$

Die gemessenen Kurven zeigen einen für die Methode und die elektrochemischen Eigenschaften der Reaktanden charakteristischen Verlauf. Dank des gewählten apparativen Aufwands konnten nicht nur die fließenden Ströme, sondern auch die Spannungen registriert werden. Außerdem konnte nach dem Ohm'schen Gesetz der Betrag der Impedanz ausgerechnet werden. Vor dem Äquivalenzpunkt kommt es zu keinen Umsetzungen an den Elektroden, da sich in der Lösung keine reversiblen Redoxpaare befinden. Aus diesem Grund wird eine unabhängige von der gewählten Frequenz Parallele zur Abszisse beobachtet. Ab dem Äquivalenzpunkt können gravierende Unterschiede bei den jeweiligen Messparametern festgestellt werden. Bei der Strommessung erfolgt bei kleinen Frequenzen eine Stromzunahme proportional zu der Konzentrationserhöhung der Maßlösung.

Ab 2000 Hz kann ein kurzer Stromabfall vor der Zunahme des Stromes beobachtet werden, der auf den schnellen und massiven „Umbau“ der elektrochemischen Doppelschicht (Vorliegen neuer Ionen) und eine größere Rolle der Kapazität bei höheren Frequenzen zurückzuführen ist. Dieser Abfall hat aber keine sichtbare Auswirkung auf die Spannungskurven. Das kann mit der unterschiedlichen Skalierung der Kurven erklärt werden. Eine Änderung im μA -Bereich ist bei den in der Lösung vorliegenden Impedanzen auf einer mV-Skala nicht sichtbar. Die Spannungskurven zeigen einen Spannungsabfall nach dem Äquivalenzpunkt, der der Maßlösungskonzentration proportional ist. Die Impedanzkurven zeigen einen ähnlichen Verlauf. Auffallend ist die Tatsache, dass die Stromkurven bei höheren Frequenzen bei größeren Werten liegen (kapazitiver Strom). Die Spannungs- und Impedanzkurven dagegen nehmen mit zunehmender Frequenz kleinere Werte an.

Aufgrund der unterschiedlichen Kurvenformen und -lagen wurde vermutet, dass die Auswertung bei bestimmten Frequenzen genauere Ergebnisse liefert. Um diese Hypothese überprüfen zu können, wurden Titrations bei verschiedenen Frequenzen mehrmals durchgeführt. Bei jeder Messreihe diente die klassische Gleichstrom Biamperometrie als Referenzmethode.

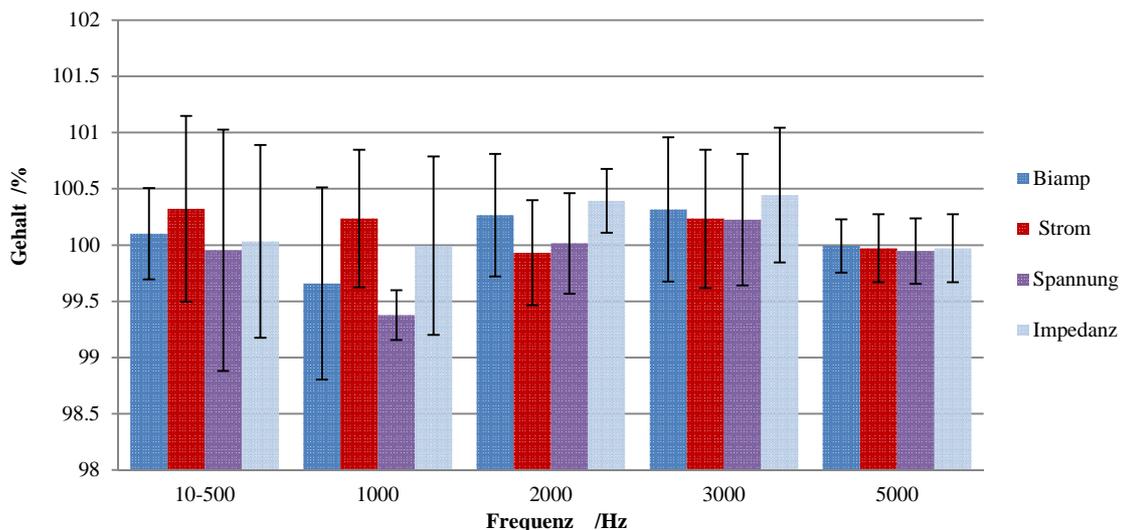


Abbildung 4-7: Gehalte von Titrations von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L-Methodenvergleich: Wechselspannungsbasierte Biamp. $U = 400 \text{ mV}$ Gleichstrom Biamp. $U = 200 \text{ mV}$

Alle ermittelten Gehalte zeigen keinen signifikanten Unterschied zum theoretischen Wert. Es kann dementsprechend festgestellt werden, dass die eingesetzte Frequenz und der verwendete Messparameter bei der vorliegenden Methode keinen Einfluss auf die Richtigkeit der Ergebnisse haben. Die Breite der eingezeichneten Konfidenzintervalle verrät aber Unterschiede in der Präzision der Bestimmungen. Es ist auffallend, dass die größte Präzision unabhängig vom gemessenen Parameter bei 5000 Hz erreicht wird. Die größte Streuung der Werte kann bei den kleinen Frequenzen beobachtet werden. Dieses kann mit der schlechten Stabilität des Signals erklärt werden. Beim Vergleich des Streuungsausmaßes der entwickelten Methode mit der klassischen Biamperometrie können keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Dieses deutet auf die Äquivalenz der Methoden.

Die Hypothese der besseren Auswertbarkeit der Kurven bei höheren Frequenzen konnte also nicht bestätigt werden. Aus diesem Grund wurden alle Titrationsen unabhängig von der Kurvenform bei der Auswertung berücksichtigt.

Arzneistoff	Ascorbinsäure			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	25	25	25	25
Mittlerer Gehalt [%]	100,17 ± 0,20	99,91 ± 0,23	100,18 ± 0,21	100,08 ± 0,21
SEM	0,0970	0,1122	0,0990	0,1020
relSEM [%]	0,0968	0,1123	0,0988	0,1019
Theoretische Steigung	0,1136			
Steigung a_1	0,1136 ± 0,0007	0,1137 ± 0,0009	0,1134 ± 0,0008	0,1135 ± 0,0008
Ordinatenabschnitt a_0	0,0014 ± 0,0221	-0,0788 ± 0,0858	0,0093 ± 0,0223	0,0030 ± 0,0235
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,01161	0,01188	0,01164	0,01172
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998	0,9997	0,9997	0,9997

Tabelle 4-1: Titration von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Statistische Auswertung

Aus der statistischen Auswertung ist ersichtlich, dass beide Methoden auch bei einer größeren Wiederholungsrate unabhängig von den gemessenen Parametern zu nicht von 100% signifikant unterschiedlichen Gehalte führen. Die relative Standardabweichung ist bei allen Methoden vergleichbar und mit dem Wert unter 0,15 % gering. Die höchste Präzision bei der untersuchten Methode wurde bei dem Strom als Messparameter erreicht. Die Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigen eine gute Linearität mit relativ kleiner Reststreuung. Es wurden keine additiven Fehler beobachtet, da der Ordinatenachsenabschnitt nicht von Null verschieden ist. Die Ähnlichkeit der ermittelten Steigungen der Einwaage-Verbrauchs-Kurven mit den theoretisch ausgerechneten deutet auf das Fehlen von Proportionalitätsfehlern hin. Die statistischen Daten beweisen eindeutig die Gleichwertigkeit der untersuchten Methoden für die Gehaltsbestimmung von Ascorbinsäure.

Das zweite Beispiel, mit dessen Hilfe die wechselspannungsbasierte Biamperometrie als Indikationsmethode überprüft werden kann, ist die Gehaltsbestimmung von Captopril in einer Mischung (1:1) von verdünnter Schwefelsäure R und Wasser mit Iod-Maßlösung. Der eingesetzte Arzneistoff hat ähnliche elektrochemische Eigenschaften bei den gewählten Bedingungen wie die Ascorbinsäure (keine Reversibilität des Redoxpaares). Es handelt sich um eine Thiol-Struktur, die durch die Maßlösung zu einem Disulfid oxidiert werden kann. Der Kurvenverlauf bei der klassischen Biamperometrie sollte wieder dem in der Abbildung 3-1A ähneln und die Kurven der untersuchten Methode sollten eine Ähnlichkeit mit denen der Ascorbinsäure besitzen.

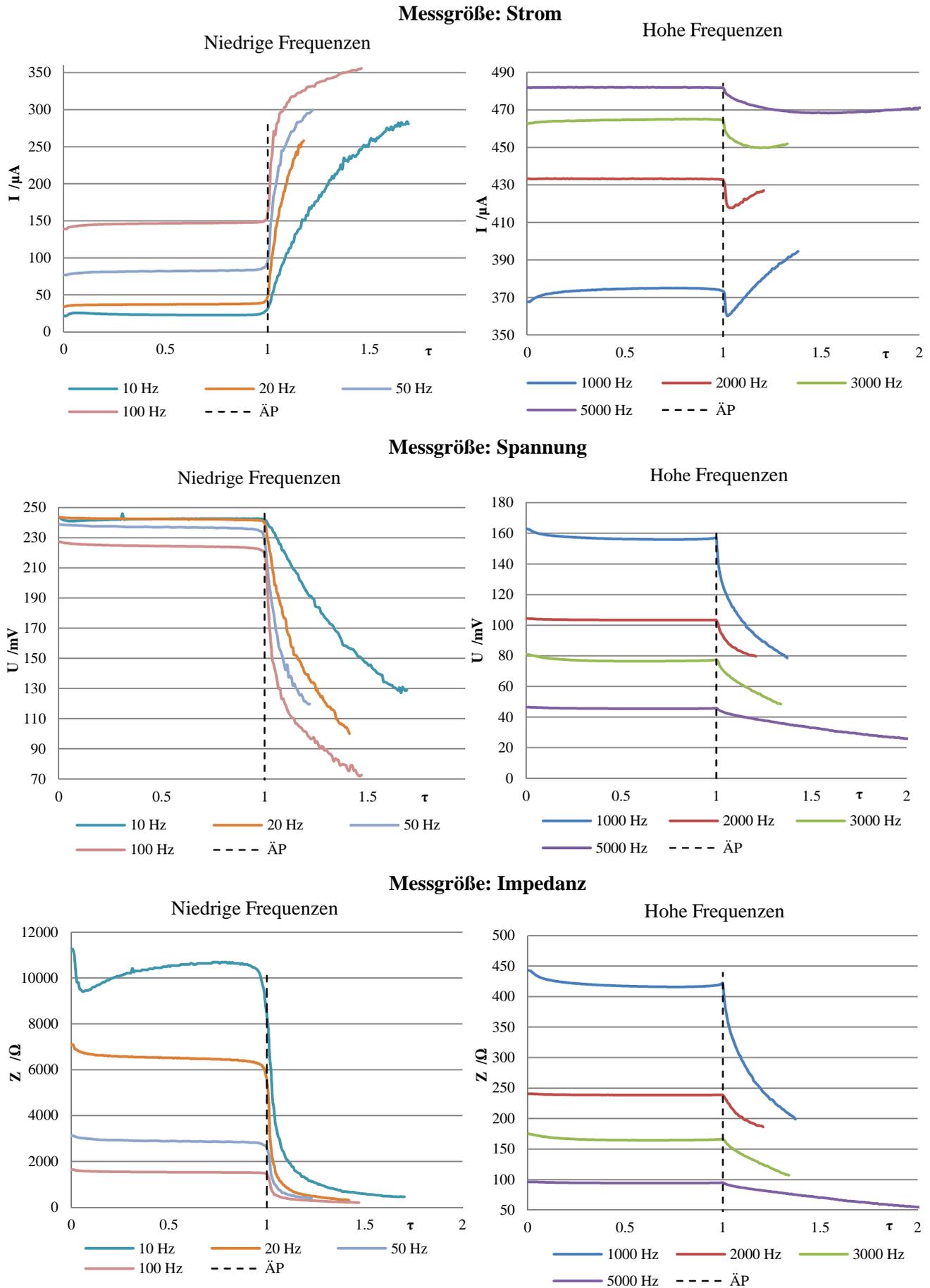


Abbildung 4-8: Titration von Captopril mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

Die gemessenen Titrationskurven sehen den Kurven der Ascorbinsäure ähnlich aus. Der kurze Stromabfall nach dem Äquivalenzpunkt tritt aber bei dieser Substanz schon ab 1000 Hz auf. Bei der optischen Betrachtung der Stromkurven bei höheren Frequenzen kann eine präzisere Ermittlung des Äquivalenzvolumens vermutet werden. Dieses wurde aber nicht bestätigt. Die statistische Auswertung wurde über alle Frequenzen durchgeführt.

Arzneistoff	Captopril			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	10	10	10	10
Mittlerer Gehalt [%]	100,03 ± 0,60	99,69 ± 0,61	99,57 ± 0,50	100,07 ± 0,44
SEM	0,2592	0,2680	0,2218	0,1929
relSEM [%]	0,2591	0,2688	0,2228	0,1927
Theoretische Steigung	0,0460			
Steigung a_1	0,0453 ± 0,0017	0,0451 ± 0,0016	0,0446 ± 0,0016	0,0459 ± 0,0012
Ordinatenabschnitt a_0	0,0224 ± 0,0518	0,0223 ± 0,0506	0,0356 ± 0,0363	0,0044 ± 0,0376
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,01194	0,00117	0,00177	0,00868
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9979	0,9981	0,9991	0,9989

Tabelle 4-2: Titration von Captopril mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Statistische Auswertung

Der statistischen Auswertung kann eine Gleichwertigkeit der beiden eingesetzten Methoden für die Verwendung aller Messparameter entnommen werden. Die ermittelten Gehalte sind mit einer 95%-Sicherheit nicht von dem theoretischen Wert signifikant verschieden. Die Präzision der Bestimmungen ist ($\text{relSEM} < 0,3\%$) groß und für alle Parameter vergleichbar. Der kleine Wert der relativen Standardabweichung bei der klassischen Biamperometrie ist nicht signifikant kleiner als der der anderen Methode. Sowohl die Steigungen der Einwaage-Verbrauchs-Kurven als auch der Ordinatenabschnitt deuten auf kein Vorliegen von systematischen Fehlern hin. Die Reststreuung und die Linearität dieser Kurven weisen ähnlich gute Werte auf. Am Beispiel der Gehaltsbestimmung von Captopril kann die Äquivalenz der untersuchten Methode und der Biamperometrie im Gleichspannungsmodus gezeigt werden.

Als nächstes Beispiel wurde eine Titration von Chlorpromazinhydrochlorid mit der Iod-Maßlösung in einer Mischung (1:1) von verdünnter Schwefelsäure R und Wasser ausgewählt. Dieses trizyklische Neuroleptikum kann mit Hilfe der Maßlösung über die tiefblau gefärbte Zwischenstufe eines Radikalkations zu einem Sulfoxid oxidiert werden. Die Substanz stellt, anders als die bis jetzt behandelten Verbindungen, ein Beispiel eines bei den verwendeten Bedingungen elektrochemisch reversiblen Redoxpaares dar. Vor dem Äquivalenzpunkt kann es an den Elektroden zur Oxidation der

Substanz und Reduktion des Radikals kommen. Dieses führt beim Einsatz der klassischen Biamperometrie zur Entstehung der in Abbildung 4-9 präsentierten Kurve mit einem Maximum in der Nähe des Halbäquivalenzpunktes.

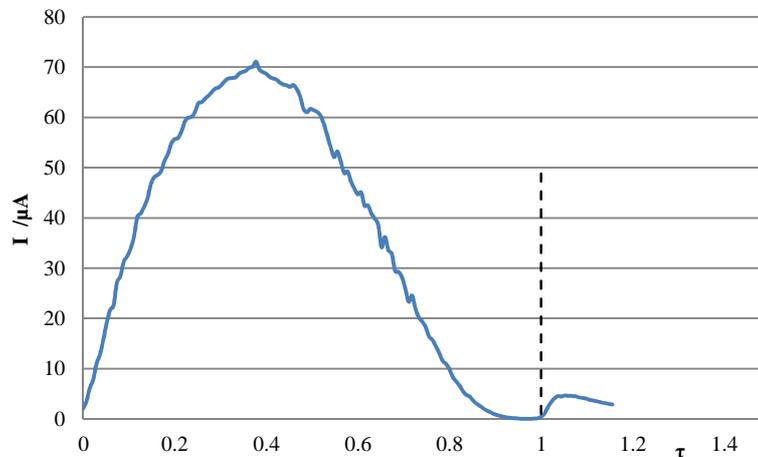


Abbildung 4-9: Titration von Chlorpromazin-HCl mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: Biamperometrie, $U = 100 \text{ mV}$

Beim Einsatz der wechselspannungsbasierten Biamperometrie als Indikationsmethode kann eine Modifikation der Titrationskurven besonders vor dem Äquivalenzpunkt beobachtet werden. Wie der Abbildung 4-10 entnommen werden kann, verändern sich die Titrationskurven mit der Zunahme der Frequenz massiv. Dieses kann auf unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten der Faraday-Umsetzung an den Elektroden zurückgeführt werden. Die Strommaxima am ca. Halbäquivalenzpunkt (bei der klassischen Biamperometrie) verschieben sich mit zunehmender Frequenz zu kleineren Umsetzungsgraden. Bei der untersuchten Titration handelt es sich bei den Elektrodenreaktionen um eine Oxidation des Chlorpromazins zum Radikalkation und Reduktion des Radikalkations zurück. Diese Vorgänge verlaufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten.



Bei einem Strommaximum in der klassischen biamperometrischen Kurve sind die anodischen und kathodischen Ströme gleich groß (4-41). Die Geschwindigkeit einer Umsetzung an der Elektrode (ausgedrückt in der zeitlichen Änderung der Konzentration) ist proportional der Konzentration des reagierenden Teilchens mit der Geschwindigkeitskonstante als Proportionalitätsfaktor (4-42, 4-43). Da nach dem Faraday-Gesetz der fließende Strom der Elektrodenumsetzung proportional ist, kann unter Berücksichtigung der relevanten Gleichungen der Zusammenhang 4-44 erhalten werden. Diesem kann entnommen werden, dass wenn das Strommaximum bei Titrationsumsetzungsgraden $< 0,5$ liegt (d.h. $C_{\text{CPZ}} > C_{\text{CPZ}^+}$), dann müssen die Geschwindigkeitskonstanten unterschiedlich groß sein und zwar $k_2 > k_1$. Der Äquivalenzpunkt kann bei den Stromkurven besonders bei den niedrigen Frequenzen als ein sichtbarer Knick erkannt werden.

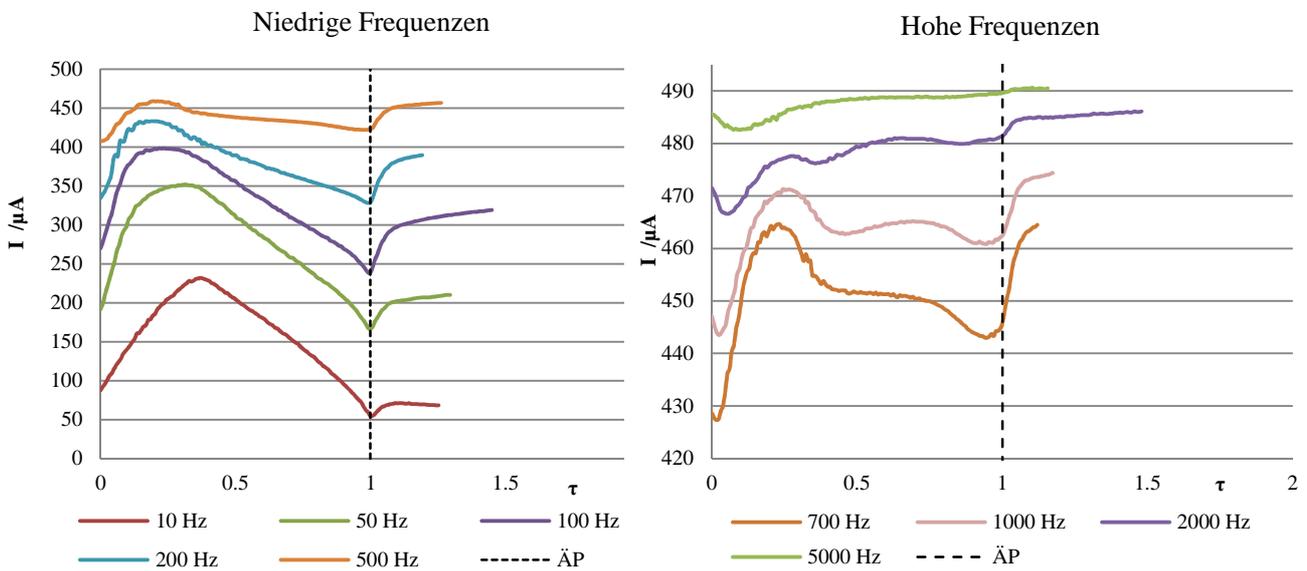
$$i_{anodisch} = i_{kathodisch} \tag{4-41}$$

$$i_{anodisch} \sim -\frac{dC_{CPZ}}{dt} = k_1 \cdot C_{CPZ} \tag{4-42} \quad i_{kathodisch} \sim -\frac{dC_{CPZ^+}}{dt} = k_2 \cdot C_{CPZ^+} \tag{4-42}$$

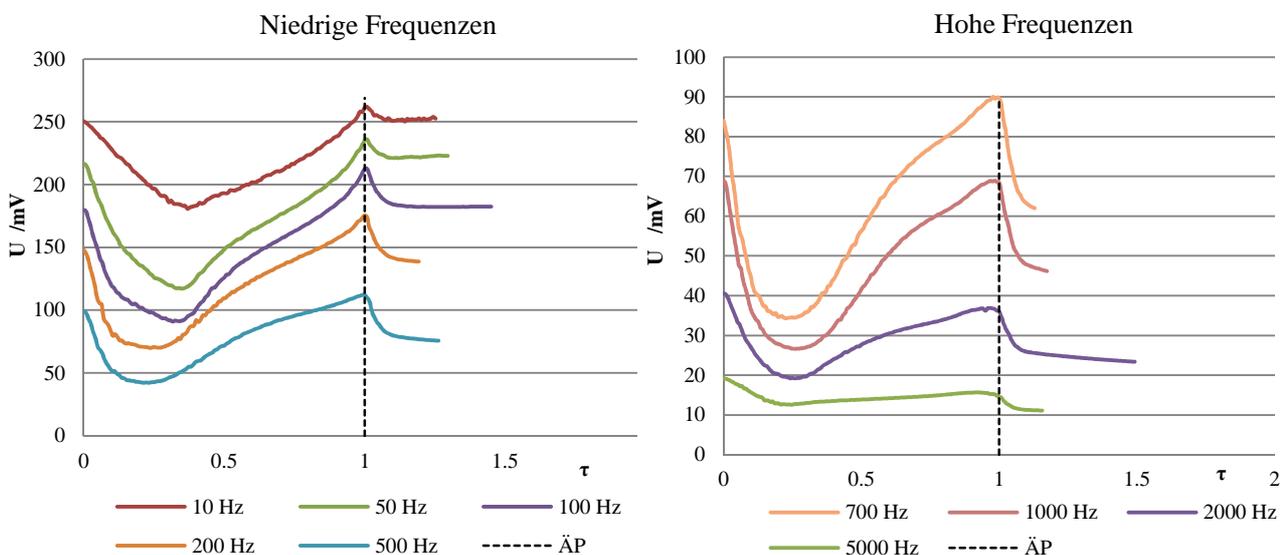
$$k_1 C_{CPZ} = k_2 C_{CPZ^+} \tag{4-43} \quad \frac{C_{CPZ}}{C_{CPZ^+}} = \frac{k_2}{k_1} \tag{4-44}$$

Die Spannungskurven zeigen einen spiegelbildlichen Verlauf mit einer Verschiebung des Spannungsminimums zu kleineren Umsetzungsgraden. Das Äquivalenzvolumen zeigt ein Maximum in der Titrationskurve. Die Impedanzkurven nehmen einen sehr ähnlichen Verlauf an, sind aber durch den Einfluss des Stromes noch schärfer am Äquivalenzpunkt ausgeprägt.

Messgröße: Strom



Messgröße: Spannung



Messgröße: Impedanz

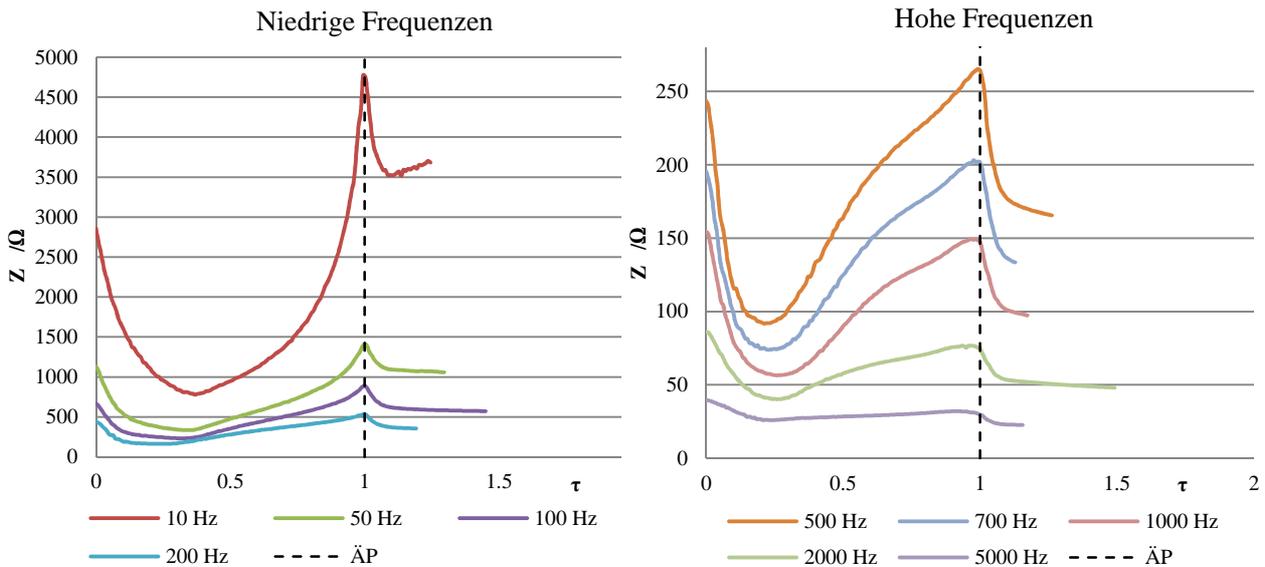


Abbildung 4-10: Titration von Chlorpromazin-HCl mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Indikation: wechselspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

In der statistischen Auswertung kann keine Abweichung der ermittelten Gehalte von den theoretischen 100 % beobachtet werden. Die Präzision der Bestimmungen mit den relativen Standardabweichungen $< 0,21 \%$ ist für eine titrimetrische Analyse sehr gut. Die Auswertung der Einwaage-Verbrauchs-Kurven ergab eine Ähnlichkeit der Steigungen mit dem theoretischen Wert und keinen signifikanten Unterschied der Ordinatenabschnitte von Null. Aus diesem Grund kann auf das Fehlen von systematischen Fehlern geschlossen werden.

Arzneistoff	Chlorpromazin-HCl			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	9	9	9	9
Mittlerer Gehalt [%]	100,31 ± 0,48	100,13 ± 0,41	100,13 ± 0,41	100,27 ± 0,42
SEM	0,2068	0,1774	0,1774	0,1832
relSEM [%]	0,2062	0,1771	0,1771	0,1827
Theoretische Steigung	0,0627			
Steigung a_1	0,0619 ± 0,0059	0,0610 ± 0,0050	0,0610 ± 0,0050	0,0583 ± 0,0076
Ordinatenabschnitt a_0	0,0976 ± 0,5808	0,1723 ± 0,4924	0,1723 ± 0,4924	0,4378 ± 0,4507
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,03994	0,03380	0,03380	0,25391
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9882	0,9912	0,9912	0,9929

Tabelle 4-3: Titration von Chlorpromazin-HCl mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Statistische Auswertung

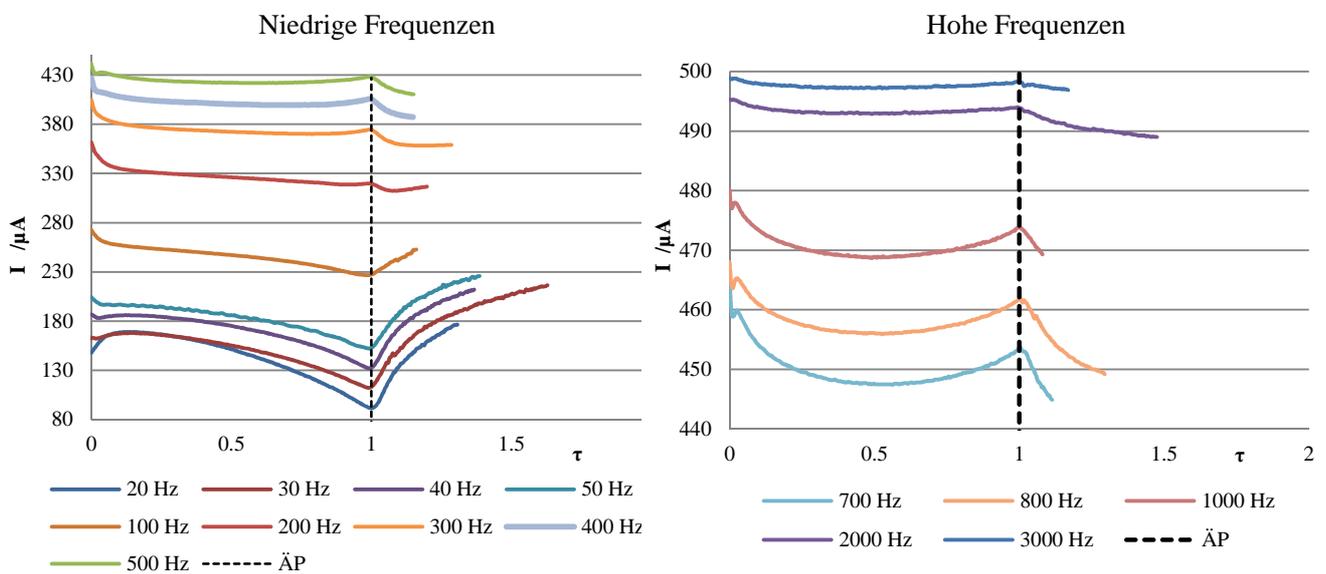
Mit diesem Beispiel konnte ein erfolgreicher Einsatz der wechselspannungsbasierten Biamperometrie für Titrations mit der Iod-Maßlösung und eines bei den eingestellten Bedingungen

elektrochemisch reversiblen Analyten gezeigt werden. Es konnten überdies Hinweise gewonnen werden, dass bei einer solchen Konfiguration der Bereich der niedrigen Frequenzen zu bevorzugen ist.

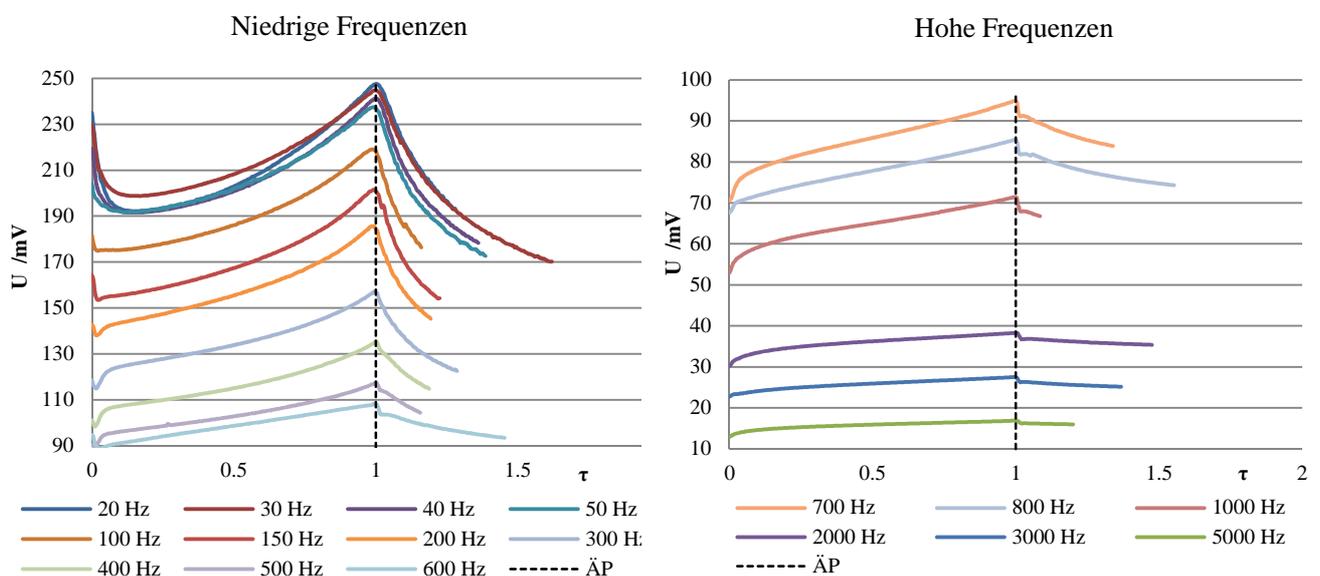
4.4.2.2 Cer(IV)Sulfat Maßlösung

Bei dieser Maßlösung handelt es sich um eine Verbindung mit einer stärkeren Oxidationskraft als Iod mit einem Standardpotential von $E^\circ=1,44$ [24]. Ph.Eur. 7.0 setzt Cer(IV) unter anderen bei der Gehaltsbestimmung von Paracetamol ein. In der Gehaltsbestimmungsvorschrift wird zuerst eine saure Hydrolyse vorgeschrieben, die zur Spaltung der Amidbindung und Entstehung von Essigsäure und p-Aminophenol führt. Im weiteren Schritt wird das entstandene p-Aminophenol titriert. Für die Überprüfung der vorliegenden Methode als Indikationsmethode für Redox titrationen wurde gleich die Reinsubstanz p-Aminophenol titriert. Als Lösungsmittel diente verdünnte Schwefelsäure R.

Messgröße: Strom



Messgröße: Spannung



Messgröße: Impedanz

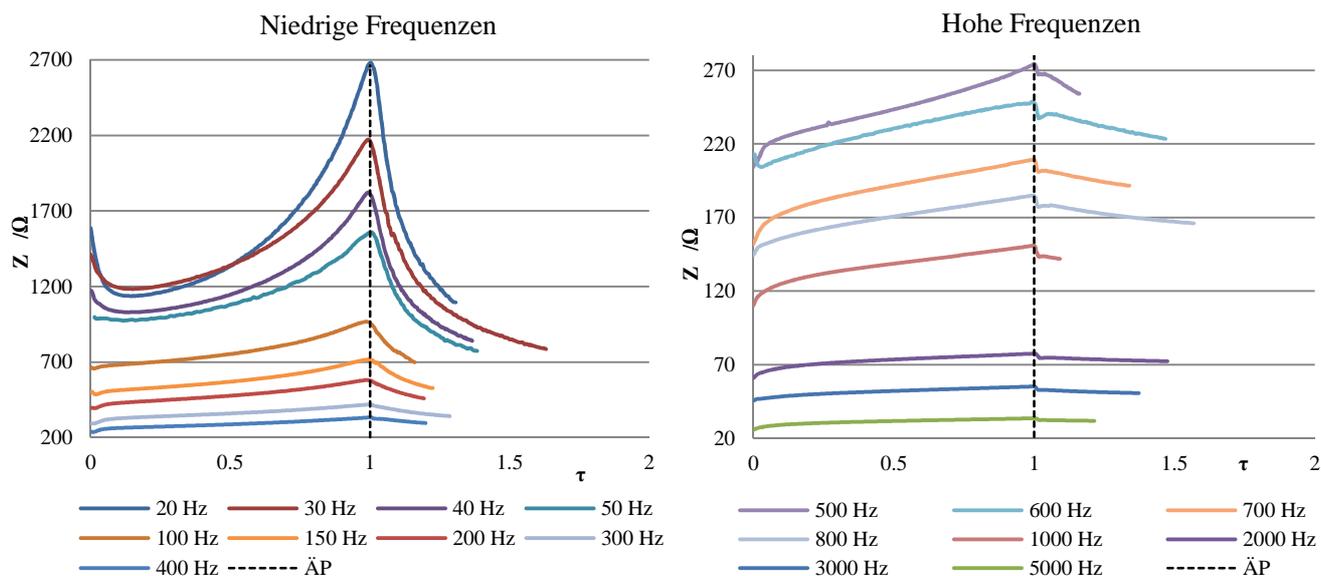


Abbildung 4-11: Titration von *p*-Aminophenol mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Indikation: wechsellspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

Die erhaltenen Titrationskurven weisen einen von den theoretischen Überlegungen abweichenden Verlauf auf. Das *p*-Aminophenol gehört unter den verwendeten Bedingungen zu den elektrochemisch reversiblen Substanzen, was mit dem Verlauf der Titrationskurve der klassischen Biamperometrie bewiesen wurde. Für die wechsellspannungsbasierten Biamperometrie wurde damit eine Titrationskurve ähnlich wie bei Chlorpromazinhydrochlorid erwartet. Die aufgenommenen Kurven verlaufen aber anders. Die Stromkurven weisen bei kleinen Frequenzen $< 50 \text{ Hz}$ einen flachen halbkreisförmigen Verlauf mit einem sehr breiten Strommaximum auf. Im Bereich der höheren Frequenzen zeigen sie vor dem Äquivalenzpunkt einen Verlauf annähernd parallel zur Abszisse.

Nach dem Äquivalenzpunkt nimmt der Strom bei Kurven bis 300 Hz zu. Im Bereich der höheren Frequenzen nehmen die Kurven einen anderen Verlauf und fallen nach dem Endpunkt ab. Die Ursache solcher Kurvenverläufe kann in den Geschwindigkeitskonstanten der elektrochemischen Umsetzung und der chemischen Folgereaktion gefunden werden. Aminophenol kann nämlich zu Chinonimin oxidiert werden. Durch die Instabilität dieser Verbindung wird sie sofort irreversibel in das Chinon überführt, das zur Hydrochinon reduziert wird. Die Oxidation zurück zu Chinon verläuft erwartungsgemäß sehr langsam und kann als geschwindigkeitsbegrenzend für den Gesamtprozess identifiziert werden. Bei den Spannungs- und Impedanzkurven können zwei Kurvenverläufe identifiziert werden. Die niedrigen Frequenzen führen zur Entstehung einer Kurve, die bis zum Erreichen des Äquivalenzpunktes geradenförmig steigt, am Äquivalenzpunkt ein Maximum hat und danach geradenförmig abfällt. Ab 500 Hz dagegen kann ein zusätzlicher, reproduzierbarer Knick kurz nach dem Endpunkt erkannt werden. Dieser ist auf einen größeren Einfluss der rapiden Änderungen der elektrochemischen Doppelschicht (Kapazität) und der Diffusion (Warburg-Impedanz) zurückzuführen.

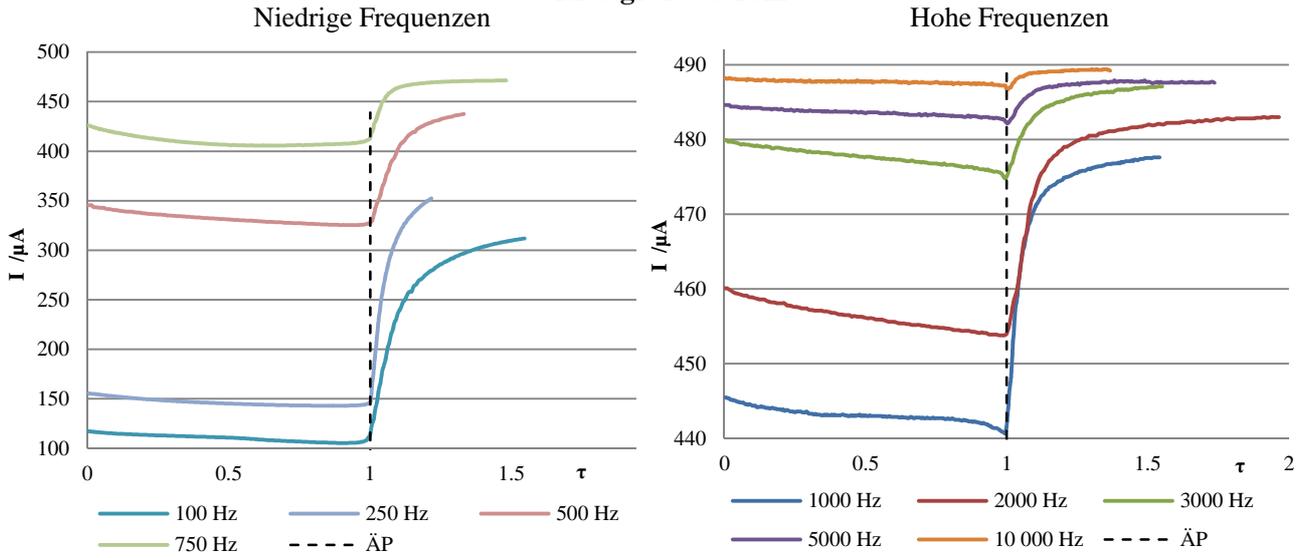
Arzeistoff	p-Aminophenol			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	17	17	17	17
Mittlerer Gehalt [%]	100,04 ± 0,31	99,93 ± 0,26	99,84 ± 0,24	100,23 ± 0,32
SEM	0,1466	0,1206	0,1129	0,1508
relSEM [%]	0,1466	0,1206	0,1131	0,1504
Theoretische Steigung	0,1833			
Steigung a_1	0,1855 ± 0,0043	0,1812 ± 0,0040	0,1815 ± 0,0037	0,1826 ± 0,0042
Ordinatenabschnitt a_0	-0,1234 ± 0,2498	0,1087 ± 0,2330	0,0824 ± 0,2151	0,0603 ± 0,2467
Reststreuung $s_{dy}(y)$	0,05951	0,05541	0,05121	0,05870
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9982	0,9984	0,9986	0,9982

Tabelle 4-4: Titration von p-Aminophenol mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

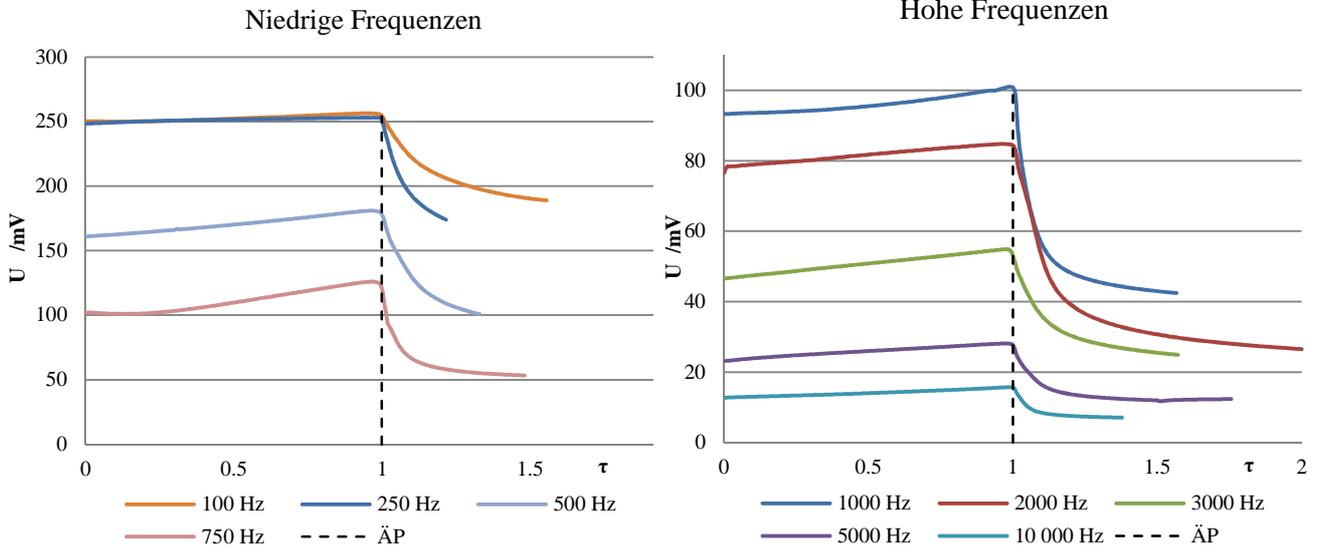
Durch das Abflachen der Kurven bei höheren Frequenzen empfiehlt es sich die Methode nur bis 2000 Hz einzusetzen. Die Auswertung der durchgeführten Gehaltsbestimmungen ergibt für jeden Messparameter der wechselspannungsbasierten und klassischen Biamperometrie mit 95 %-iger Sicherheit keinen vom theoretischen Wert verschiedenen Gehalt. Die relativen Standardabweichungen deuten auf eine sehr gute Präzision mit Werten $\leq 0,15$ % hin. Die Einwaage-Verbrauch-Kurve für jeden Messparameter ergibt Werte, die auf kein Vorliegen von systematischen Fehlern deuten, da die Ordinatenabschnitte von Null nicht verschieden sind und die Steigungen in ihren 95%-igen Konfidenzintervallen den theoretischen Wert einschließen. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse kann die Eignung der untersuchten Methode als Indikationsverfahren dieser Titration bestätigt werden.

Eine weitere untersuchte Gehaltsbestimmung war die Quantifizierung des Eisen(II)sulfats. Die Bestimmung wurde in einer Mischung (1:1) aus verdünnter Schwefelsäure R und Wasser R durchgeführt. Das eingesetzte Milieu führte zu keiner vollständigen elektrochemischen Reversibilität des Eisens. Die Verbindung gehört nämlich zu den pseudoreversiblen Verbindungen und zeigt reversible elektrochemische Eigenschaften erst in sehr sauren Lösungen. Dieses konnte an den Kurven der klassischen Biamperometrie beobachtet werden. Die Möglichkeit der genügend schnellen Umsetzung an den Elektroden von Eisen(II)- und Eisen(III)ionen konnte beim Einsatz von Wechselspannung nicht beobachtet werden. Die erhaltenen Stromkurven zeigen folgenden Verlauf. Vor dem Äquivalenzpunkt ist es eine Parallele zur Abszisse, die dann am Endpunkt ansteigt, um bei einem großen Überschuss an Maßlösung wieder abzuflachen. Die Erhöhung der Frequenz führt zur Verschiebung der Kurven zu den höheren Stromwerten und ab 1000 Hz kann ein wenig ausgeprägtes Stromminimum am Endpunkt beobachtet werden. Die Spannungs- und Impedanzkurven dagegen zeigen einen ähnlichen Verlauf wie bei Captopril mit einem Spannungsabfall nach dem Endpunkt.

Messgröße: Strom



Messgröße: Spannung



Messgröße: Impedanz

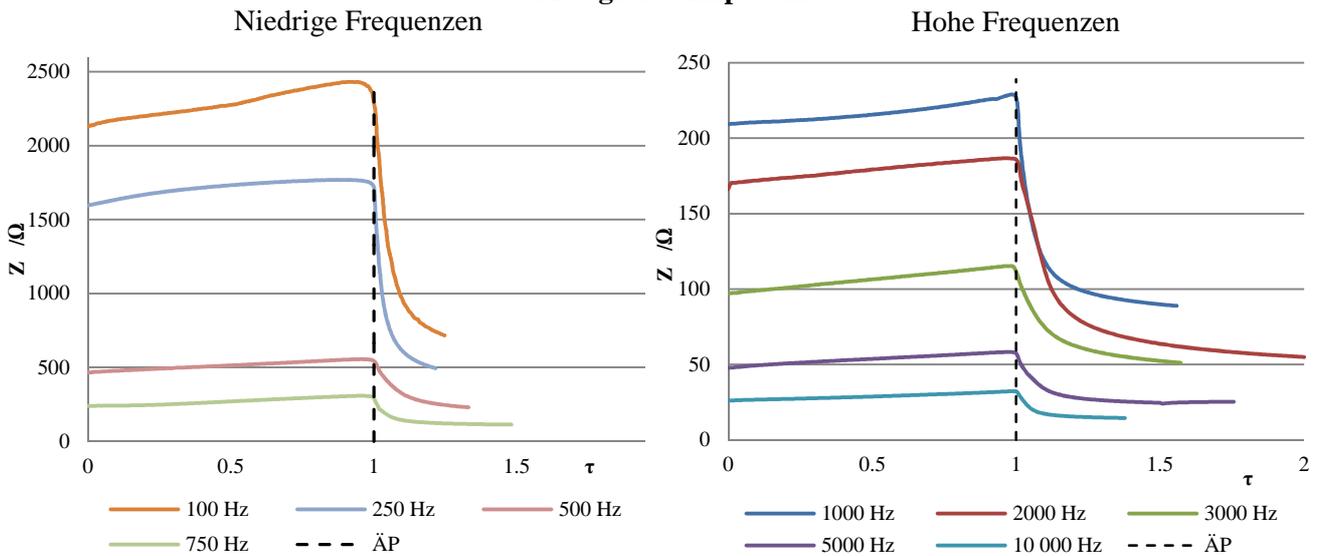


Abbildung 4-12: Titration von FeSO_4 mit Ce(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

Die in der Tabelle 4-5 dargestellte statistische Auswertung deutet auf die Gleichwertigkeit der untersuchten Indikationsmethode mit der klassischen Biamperometrie hin. Die erhaltenen Gehalte sind für alle Messparameter voneinander und von 100 % nicht signifikant verschieden. Die erreichte Präzision (relative Standardabweichung von $<0,17\%$) zeigt sehr gute Werten. Auch die Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigt keinerlei systematische Fehler.

Arzneistoff	Eisen(II)sulfat			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	9	9	9	9
Mittlerer Gehalt [%]	100,23 ± 0,38	99,77 ± 0,35	99,77 ± 0,25	100,09 ± 0,21
SEM	0,1652	0,1508	0,1508	0,0924
relSEM [%]	0,1648	0,1512	0,1512	0,0923
Theoretische Steigung	0,0662			
Steigung a_1	0,0661 ± 0,0007	0,0661 ± 0,0006	0,0661 ± 0,0006	0,06601 ± 0,0004
Ordinatenabschnitt a_0	0,0057 ± 0,0216	-0,0039 ± 0,0178	-0,0039 ± 0,0178	0,0054 ± 0,0142
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,01081	0,00830	0,00830	0,00651
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998	0,9998	0,9998	0,9999

Tabelle 4-5: Titration von $FeSO_4$ mit $Ce(IV)$ Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

Die nächste untersuchte Substanz ist ein Salz, das häufig in der cyclischen Voltammetrie als Modellsubstanz für elektrochemische Reversibilität eingesetzt wird. Es handelt sich um Eisenhexacyanoferrat (II). Titriert wurde in einer Mischung (1:1) aus verdünnter Schwefelsäure R und Wasser R. Die Kurven der klassischen Biamperometrie lieferten unabhängig von der Einwaage den typischen Kurvenverlauf gezeigt in der Abbildung 4-13.

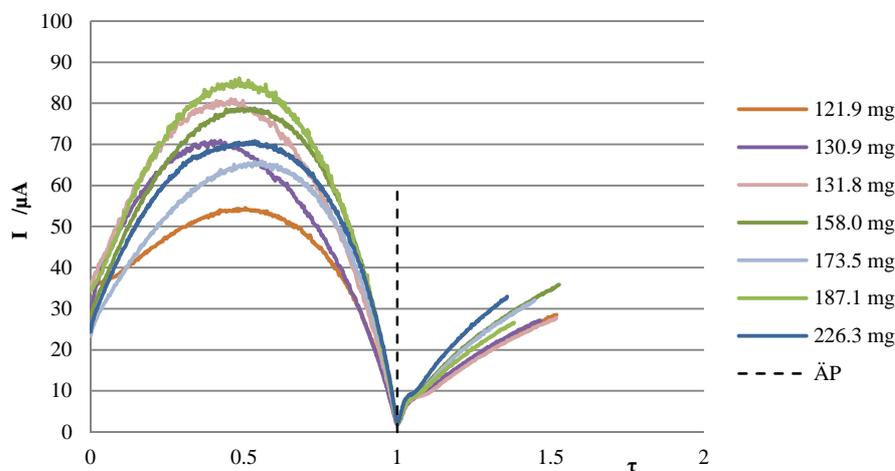
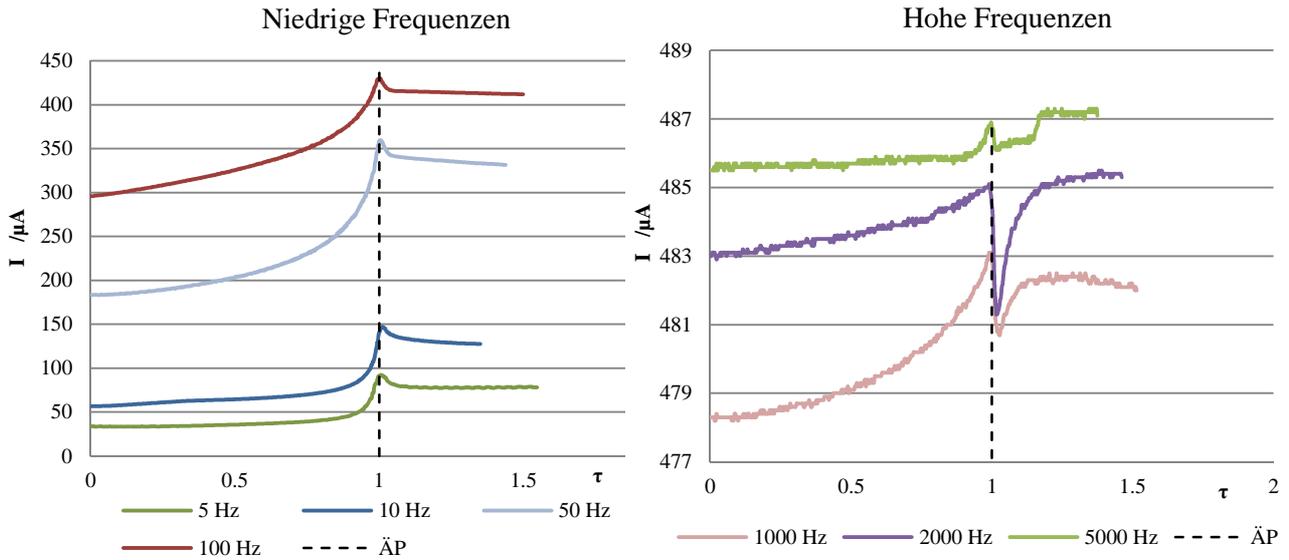
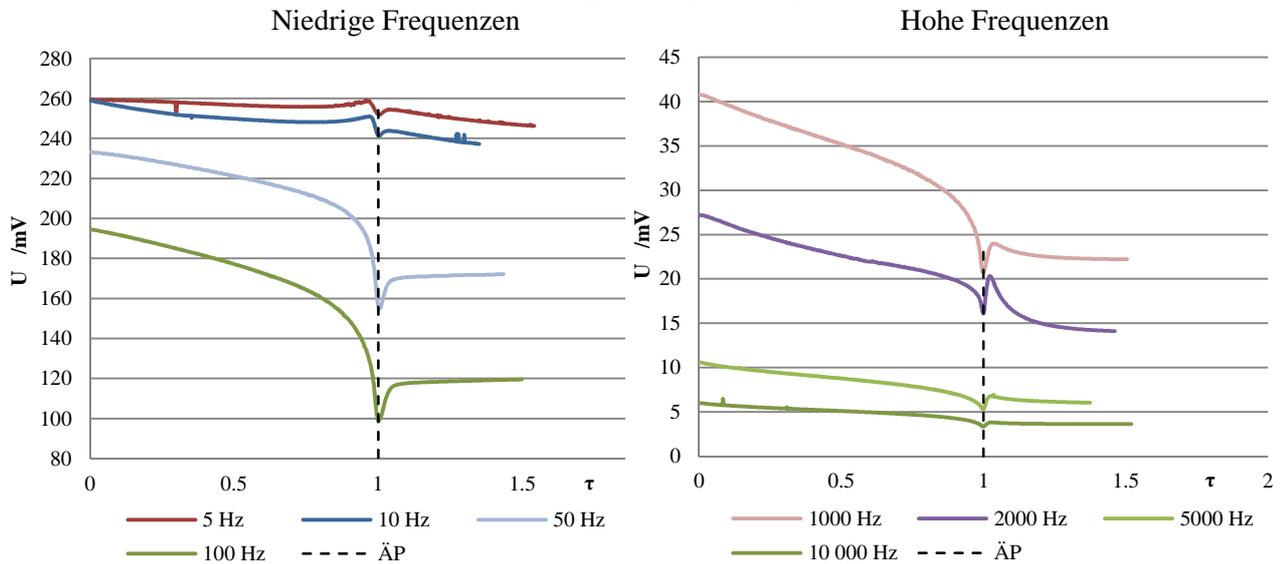


Abbildung 4-13: Titration von $K_4[Fe(CN)_6]$ mit $Ce(IV)$ sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: Gleichstrom-Biamperometrie, $U = 100\text{ mV}$

Messgröße: Strom



Messgröße: Spannung



Messgröße: Impedanz

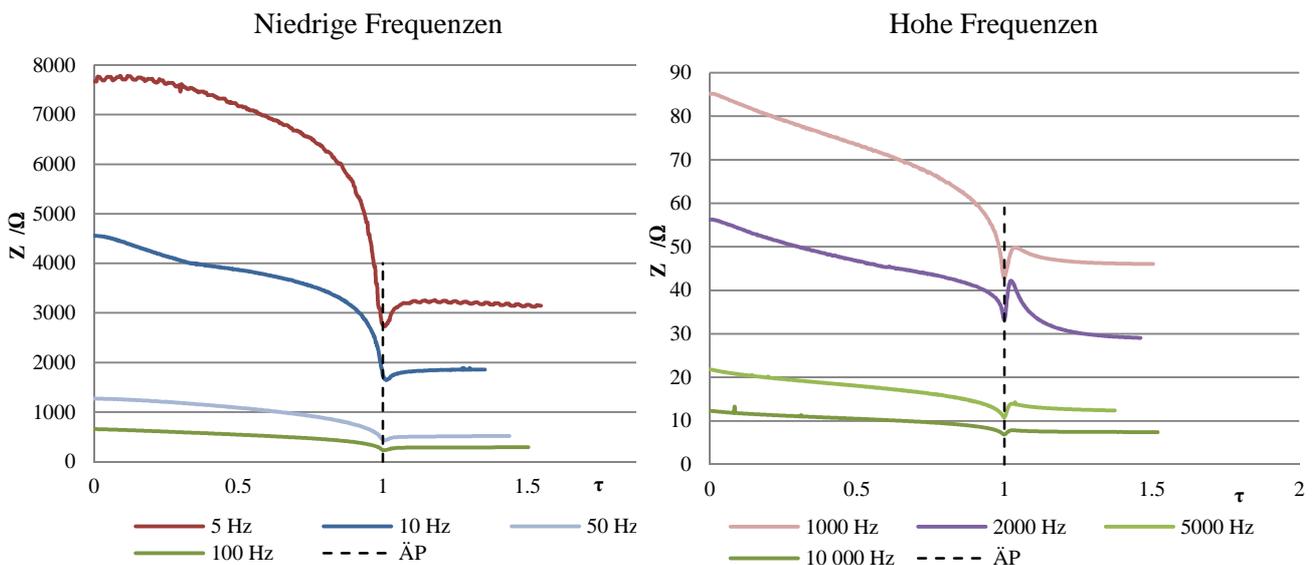


Abbildung 4-14: Titration von $K_4[Fe(CN)_6]$ mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Indikation: wechsellspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

Bei der Aufnahme von Titrationskurven mit der wechselspannungsbasierten Biamperometrie wurde durch die ausgeprägten elektrochemischen Eigenschaften des Eisensalzes ein Kurvenverlauf wie bei p-Aminophenol vermutet. Die aufgenommenen Kurven zeigen aber eine ganz andere Form. Die gemessenen Stromstärken unterliegen einer langsamen Steigerung mit einem Maximum am Äquivalenzpunkt. Bis zu diesem Punkt sehen die Kurven wie eine Parabel aus. Nach dem Endpunkt bleiben die Stromstärken konstant. Im Bereich der höheren Frequenzen > 1000 Hz wird ein kurzer Stromabfall beobachtet. Der ungewöhnliche Verlauf der Titrationskurve kann mit Hilfe der Hypothese der spezifischen potentialabhängigen Adsorption der $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ -Teilchen an die Elektroden erklärt werden. Diese können nämlich die Oberfläche der positiv geladenen Anode besetzen. Durch die wechselnde Polarität kommt es zur Besetzung von zwei Elektroden. Dadurch kann es an den Elektroden zwar zur Oxidation der Teilchen kommen, die Reduktion wird aber sehr erschwert, was in den sehr geringen Stromfluss resultiert. Erst bei hohen Konzentrationen der $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ kann die Adsorptionsschicht entfernt werden, sodass an den Elektroden auch eine Reduktion stattfinden kann. Dieses führt dann zum starken Anstieg des Stromes kurz vor dem Äquivalenzpunkt.

Die Spannungs- und Impedanzkurven nehmen einen spiegelbildlichen Verlauf. Die Kurven fallen parabelförmig bis zum Äquivalenzpunkt ab, um dann entweder einen konstanten Wert anzunehmen oder bei einem größeren Überschuss an Maßlösung wieder abzufallen. In den Kurven kann bei höheren Frequenzen eine kurze Spannungszunahme nach dem Endpunkt beobachtet werden. Diese erleichtert die Ermittlung des Äquivalenzvolumens.

Arzeistoff	Kaliumhexacyanoferrat (II)			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	8	9	9	9
Mittlerer Gehalt [%]	100,11 ± 0,26	100,17 ± 0,15	100,11 ± 0,17	100,04 ± 0,10
SEM	0,1100	0,0645	0,0725	0,0448
relSEM [%]	0,1102	0,0644	0,0724	0,0448
Theoretische Steigung	0,0237			
Steigung a_1	0,0239 ± 0,0005	0,0238 ± 0,0002	0,0238 ± 0,0002	0,0237 ± 0,0001
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0312 ± 0,0406	-0,0173 ± 0,0269	-0,0227 ± 0,0321	0,0014 ± 0,0201
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,0114	0,00712	0,00731	0,00540
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999

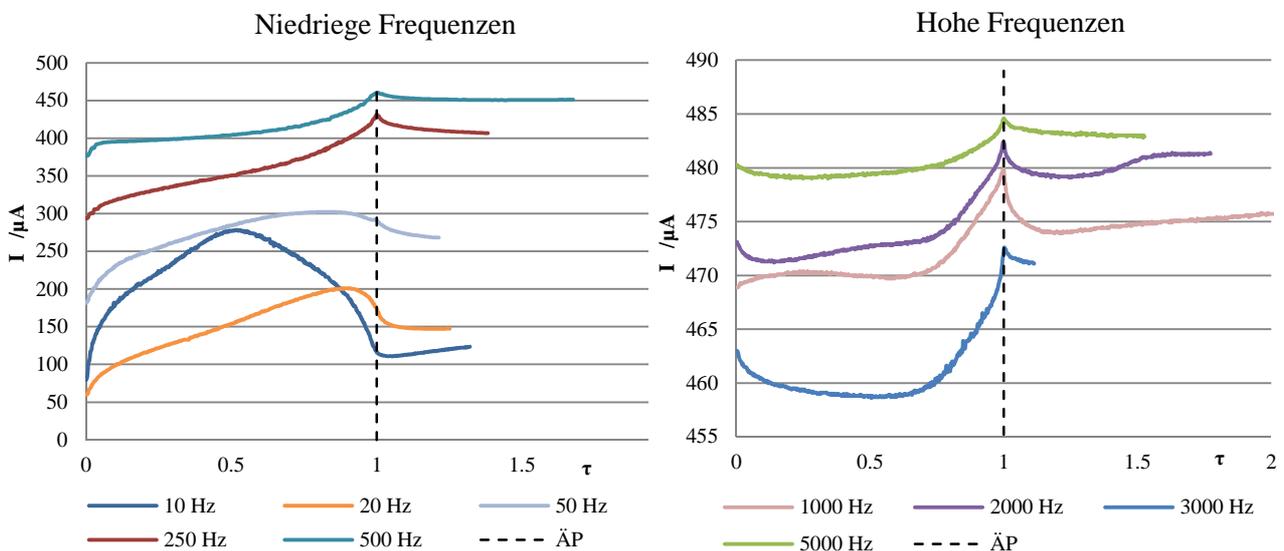
Tabelle 4-6: Titration von $K_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ mit $\text{Ce}(\text{IV})\text{Sulfat}$ 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

Die in der Tabelle 4-6 zusammengefassten Ergebnisse der statistischen Auswertung zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen dem theoretischen Gehalt von 100 % und dem ermittelten. Es ist auffallend, dass die erreichte Präzision (ausgedrückt in der relativen Standardabweichung) bei der klassischen Biamperometrie in diesem Fall besser ist. Die Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigt kein Vorliegen von systematischen Fehlern, da die Ordinatenabschnitte nicht von Null verschieden sind und die ermittelten Steigungen den theoretischen Wert in ihren Konfidenzintervallen einschließen. Die Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie kann erfolgreich für diese Gehaltsbestimmung eingesetzt werden.

Als nächstes Beispiel wurde Kaliumiodid mit der Cer(IV)sulfat-Maßlösung titriert. Die Verbindung hat ähnliche elektrochemische Eigenschaften wie das Kaliumhexacyanoferrat (II). Nach der Oxidation von Iodid-Ionen entsteht ein gut reversibles Redoxpaar Iod/Iodid. Damit wird für die klassische Biamperometrie eine Kurve, wie in der Abbildung 3-1 C erwartet. Die mit Hilfe der wechselspannungsbasierten Biamperometrie aufgenommenen Titrationskurven mit Strom als Messparameter zeigen einen typischen Verlauf. Bei den kleinen Frequenzen d.h. <200 Hz können noch Strommaxima am Halbäquivalenzpunkt beobachtet werden. Die höheren Frequenzen führen zur Verschiebung der Strommaxima zu größeren Umsetzungsgraden. Ab 250 Hz bleiben sie sogar völlig aus. Diese Kurvenverläufe deuten darauf hin, dass die Geschwindigkeitskonstante der Iod-Reduktion an den Elektroden größer ist als die der Iodid-Oxidation. Die gemessenen Stromwerte steigen selbstverständlich mit der Erhöhung der Frequenz. Die Spannungs- und Impedanzkurven zeigen einen spiegelbildlichen Verlauf zu den Stromkurven.

Im Bereich der kleinen Frequenzen kann ein Minimum beobachtet werden. Bei höheren Polaritätsänderungen wird der Endpunkt als ein sichtbares Minimum angedeutet. Nach dem Erreichen des Äquivalenzvolumens nehmen die Messwerte parabelförmig zu, um bei größerem Überschuss an Maßlösung zu sinken.

Messgröße: Strom



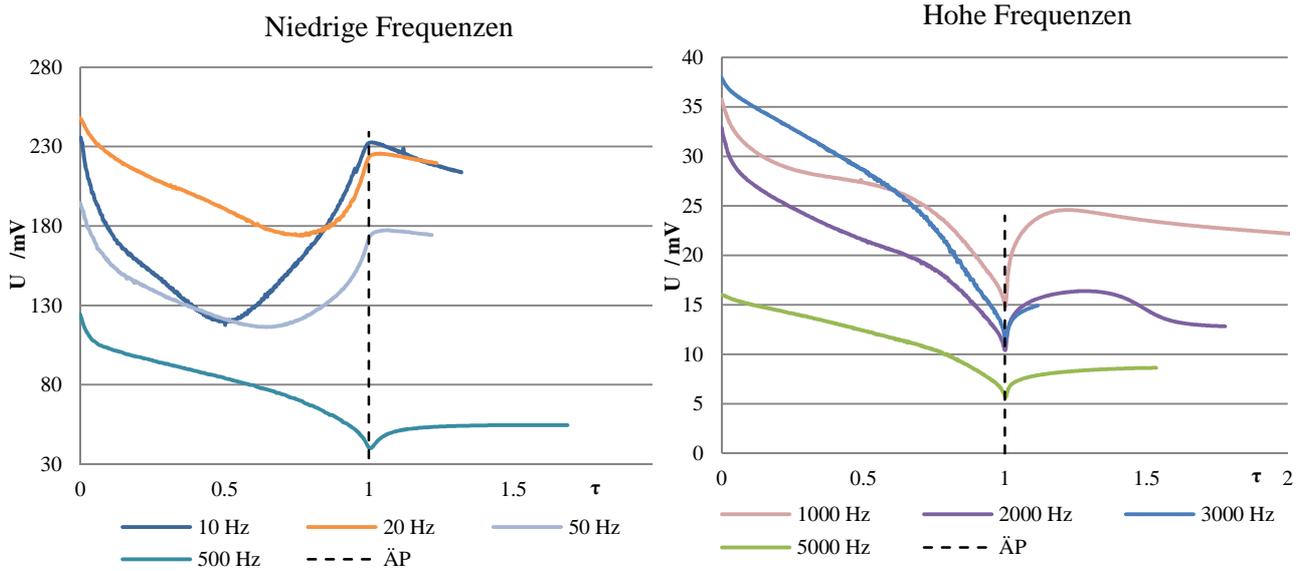
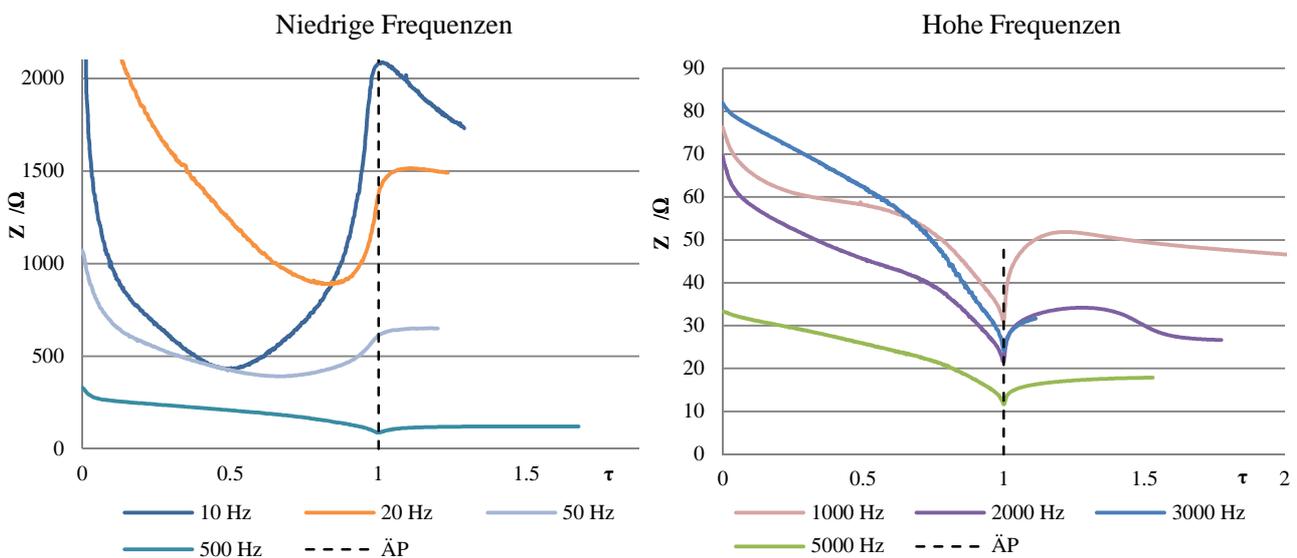
Messgröße: Spannung**Messgröße: Impedanz**

Abbildung 4-15: Titration von Kaliumiodid mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Indikation: wechsellspannungsmodulierte Biamperometrie, $U = 400$ mV

Nach einer mehrmaligen Wiederholung der Titration wird eine statistische Auswertung in der Tabelle 4-7 präsentiert. Es kann festgestellt werden, dass alle Gehalte keinen signifikanten Unterschied zu den theoretischen Werten aufweisen und die relativen Standardabweichungen auf eine präzise Bestimmung schließen lassen. Die Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurven zeigt kein Auftreten von additiven und Proportionalitätsfehlern. Abschließend kann festgestellt werden, dass die untersuchte Indikationsmethode richtige und präzise Gehalte für Redox-titrationen mit der Cer(IV)-sulfat-Maßlösung liefert und damit erfolgreich für diese Anwendung eingesetzt werden kann.

Arzeistoff	Kaliumiodid			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	12	12	12	12
Mittlerer Gehalt [%]	100,09 ± 0,13	99,83 ± 0,22	100,15 ± 0,15	100,00 ± 0,17
SEM	0,0575	0,0994	0,0696	0,0795
relSEM [%]	0,0575	0,0995	0,0695	0,0795
Theoretische Steigung	0,0603			
Steigung a_1	0,0603 ± 0,0003	0,0606 ± 0,0003	0,0606 ± 0,0003	0,0605 ± 0,0030
Ordinatenabschnitt a_0	0,0025 ± 0,0173	-0,0199 ± 0,0202	-0,0115 ± 0,0167	-0,0132 ± 0,0167
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,0018	0,00940	0,00772	0,00772
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999

Tabelle 4-7: Titration von Kaliumiodid mit Cer(IV)sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.

Statistische Auswertung

4.4.2.3 KBrO₃/KBr-Maßlösung

Die wechselspannungsbasierte Biamperometrie wurde im weiteren Verlauf der Untersuchung als Indikationsmethode für Titrations mit einer in situ entstehenden Maßlösung eingesetzt. Als Maßlösung diente Kaliumbromat in Anwesenheit von Kaliumbromid. Jedem Titrationsgemisch wurde jeweils 1g Kaliumbromid zugegeben. Die zugefügte Maßlösung führt durch eine Redoxreaktion zur Entstehung des reagierenden Agens Br₂. Dieses ist ein starkes Oxidationsmittel mit einem Standardpotential von $E^\circ = 1,07 \text{ V}$ [24]. Als erste Beispielsubstanz wurde Isoniazid in einer Mischung (1:1) von verdünnter Schwefelsäure R und Wasser R titriert.

Bei Isoniazid handelt es sich um ein Nicotinsäurehydrazid, aus dem durch Oxidation mit Brom molekularer Stickstoff entsteht. Dieses Beispiel zeigt die Anwendbarkeit der vorliegenden Indikationsmethode bei Reaktionen, bei denen die Bildung der reaktiven Spezies Zeit in Anspruch nimmt. Die elektrochemischen Eigenschaften des untersuchten Arzneistoffes sind mit denen von Ascorbinsäure vergleichbar. Es handelt sich um eine bei den Standardbedingungen in der Biamperometrie nicht reversible Substanz. Aus diesem Grund sieht die Kurve der klassischen Biamperometrie wie in Abbildung 3-1A aus.

Die Stromkurven der wechselspannungsbasierten Biamperometrie bei diesem Beispiel zeigen eine große Ähnlichkeit mit der Titration von Ascorbinsäure. Bei kleinen Frequenzen bis 500 Hz sind die Kurven vor dem Äquivalenzpunkt geradenförmig und parallel zur Abszisse. Am Endpunkt kann eine der Konzentration der Maßlösung proportionale Signalzunahme beobachtet werden. Die höheren Frequenzen zeigen einen kurzen Stromabfall nach dem Endpunkt, der mit zunehmender Frequenz immer breiter wird, wie es die Modellbetrachtung (4.2.2.5) ergab.

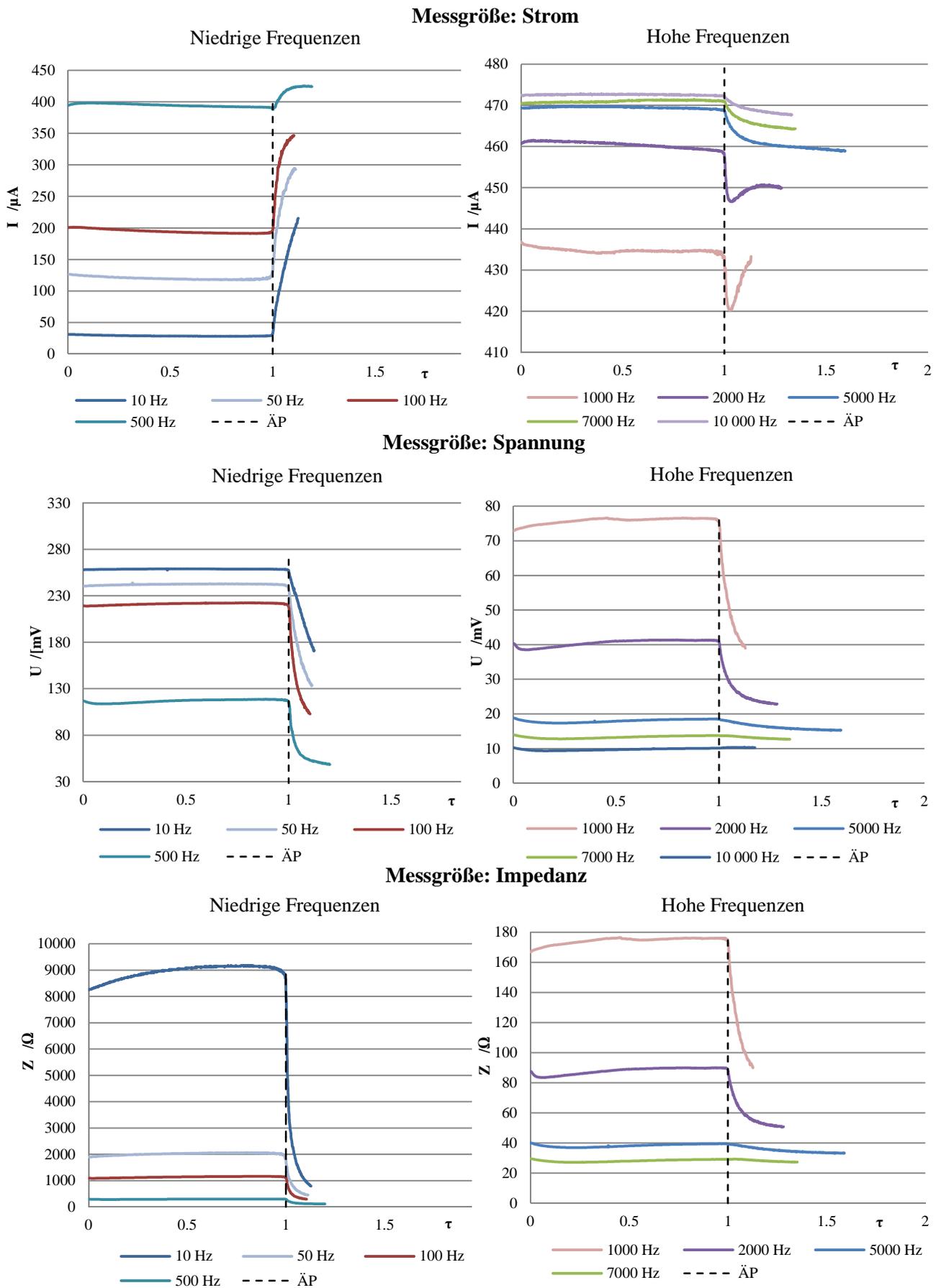


Abbildung 4-16: Titration von Isoniazid mit 1/60 mol/L $KBrO_3/KBr$ in schwefelsaurer Lösung.
 Indikation: wechsellspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400$ mV

Bei den Spannungs- und Impedanzkurven kann ein für die elektrochemischen Eigenschaften charakteristischer Verlauf mit einer Parallelen zur Abszisse vor dem Äquivalenzpunkt und einem Signalabfall nach Erreichen des Äquivalenzvolumens beobachtet werden.

Die in der Tabelle 4-8 zusammengefasste statistische Auswertung dieser Bestimmung deutet auf eine Äquivalenz der untersuchten Methode mit dem Standard der klassischen Biamperometrie hin. Die ermittelten Gehalte, unabhängig vom Messparameter, sind mit einer 95 %-Wahrscheinlichkeit nicht vom theoretischen Wert verschieden. Die Präzision dieser Gehaltsbestimmung liefert mit einer relativen Standardabweichung von $< 0,19\%$ zufriedenstellende Werte. Die Einwaage-Verbrauch-Kurve zeigt eine gute Linearität und eine kleine Streuung der Werte. Der Vergleich der Steigung und des Ordinatenabschnittes beweist kein Vorliegen von Fehlern.

Arzneistoff	Isoniazid			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Biamperometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Strom
Anzahl der Bestimmungen	9	9	9	9
Mittlerer Gehalt [%]	100,08 ± 0,37	100,03 ± 0,38	100,12 ± 0,43	100,11 ± 0,33
SEM	0,1596	0,1632	0,1847	0,1415
relSEM [%]	0,1595	0,1631	0,1845	0,1414
Theoretische Steigung	0,2917			
Steigung a_1	0,2883 ± 0,0086	0,2885 ± 0,0087	0,0289 ± 0,0098	0,2909 ± 0,0082
Ordinatenabschnitt a_0	0,0575 ± 0,1429	0,0531 ± 0,1448	0,0526 ± 0,1629	0,0164 ± 0,1359
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,02591	0,0260	0,02942	0,02461
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9988	0,9988	0,9984	0,9989

Tabelle 4-8: Titration von Isoniazid mit $1/60$ mol/L $KBrO_3/KBr$ in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

Als letztes Beispiel einer Redox Titration wurde die Bestimmung von Cystin mit der Bromat/Bromid Maßlösung durchgeführt. Dieser Arzneistoff hat die Struktur eines Disulfids, das von der Oxidationskraft des Broms zu einer Sulfonsäure oxidiert werden kann. Die Verbindung ist bei den verwendeten Bedingungen elektrochemisch nicht reversibel, sodass ein Kurvenverlauf wie bei Ascorbinsäure gemessen wurde. Alle Untersuchungen wurden nur bei höheren Frequenzen > 1000 Hz durchgeführt. Die Stromkurven zeigen eine Parallele zur Abszisse vor dem Äquivalenzpunkt mit einem kurzen Stromabfall nach dem Endpunkt, dessen Breite von der Frequenz abhängt. Die Spannungs- und Impedanzkurven dagegen zeigen einen einfachen Signalabfall nach dem Endpunkt. Als Vergleichsmethode wurde bei dieser Bestimmung die Potentiometrie mit einer Platinelektrode als Arbeitselektrode und Silber/Silberchlorid als Referenzelektrode verwendet

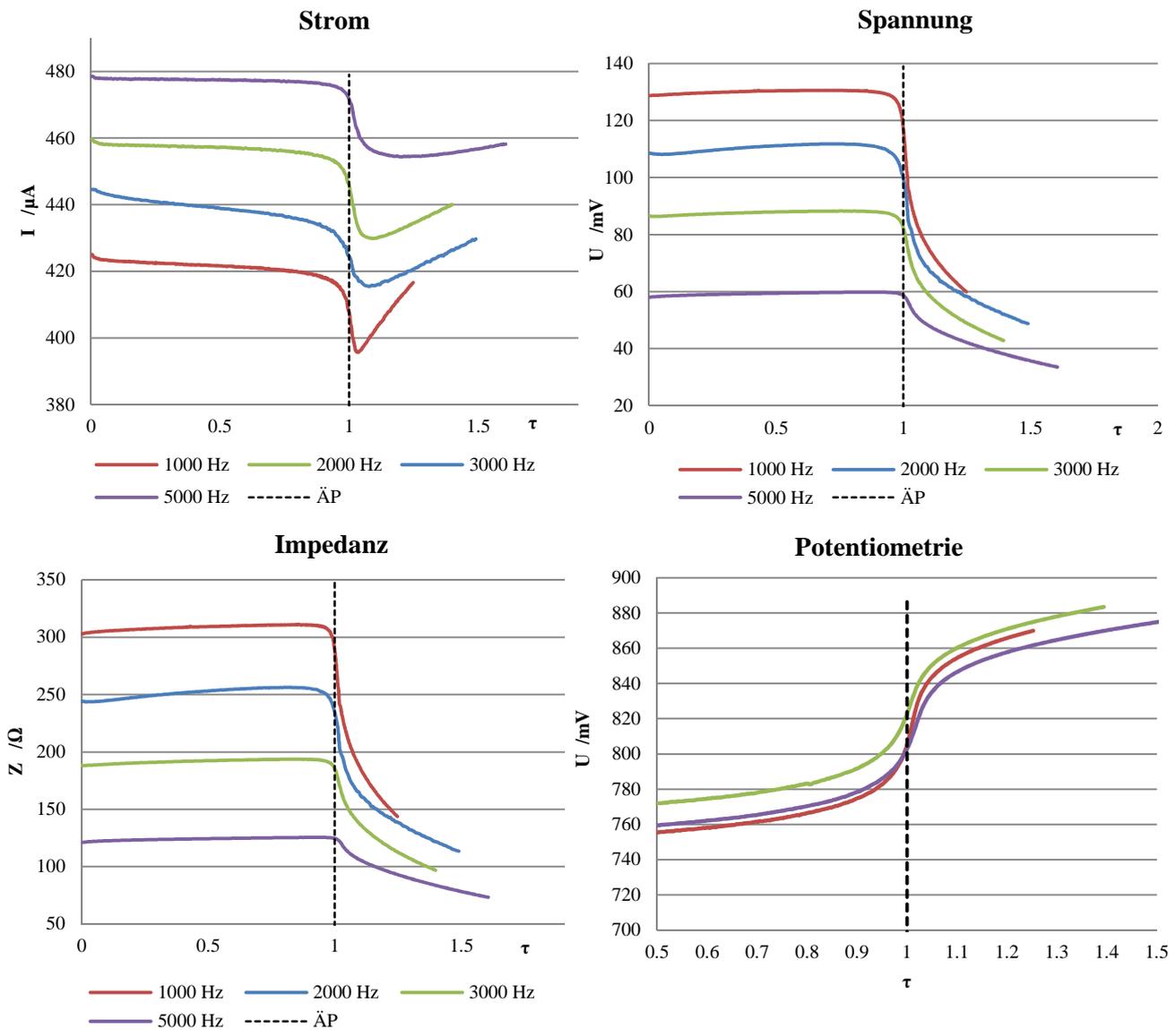


Abbildung 4-16: Titration von Cystin mit 0,3 mol/L KBrO₃/KBr in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400$ mV und Potentiometrie

Die statistische Auswertung der Bestimmung befindet sich in der Tabelle 4-9. Die ermittelten Gehalte weichen nicht von den theoretischen 100 % ab. Die relativen Standardabweichungen liegen alle unterhalb von 0,2 %. Die Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurven ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der Achsenabschnitte von Null und keine Abweichung der ermittelten Steigungen von den theoretischen Werten. Dieses lässt keine additiven und Proportionalitätsfehler vermuten. Die durchgeführte Titration zeigt, dass die entwickelte Methode für diese Anwendung geeignet ist. Überdies soll festgestellt werden, dass die Methode nicht nur der Biamperometrie sondern auch der Potentiometrie bei den Redox-titrations äquivalent ist.

Arzeistoff	Cystin			
Indikation	wechselspannungsbasierte Biamperometrie			Potentiometrie
Messparameter	Strom	Spannung	Impedanz	Spannung
Anzahl der Bestimmungen	5	5	5	5
Mittlerer Gehalt [%]	100,03 ± 0,43	100,30 ± 0,44	100,30 ± 0,44	100,10 ± 0,34
SEM	0,1885	0,1926	0,1926	0,1495
relSEM [%]	0,1885	0,1920	0,1920	0,1493
Theoretische Steigung	0,0231			
Steigung a_1	0,0234 ± 0,0004	0,0235 ± 0,0005	0,0234 ± 0,0005	0,0232 ± 0,0004
Ordinatenabschnitt a_0	-0,0263 ± 0,0442	-0,0263 ± 0,0465	-0,0263 ± 0,0465	-0,0070 ± 0,0399
Reststreuung $S_{dy}(y)$	0,00927	0,01012	0,01012	0,00827
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9998	0,9998	0,9998	0,9998

Tabelle 4-9: Titration von Cystin mit 1/60 mol/L $KBrO_3/KBr$ in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

4.4.2.4 Zwischenfazit

Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen auf dem Gebiet der Redox Titration zeigen, dass die entwickelte Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie beim Einsatz ungleich großer Platindrahtelektroden zu richtigen und präzisen Ergebnissen führt. Die ermittelten Gehalte wiesen keine Abweichung von den theoretischen Werten auf und zeigen relative Standardabweichung unter 0,5 %. Überdies kann eine Äquivalenz der untersuchten Methode mit der klassischen Biamperometrie und der Potentiometrie in der Redoxchemie angenommen werden. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass die Erfassung aller Messparameter zu statistisch gleichen Ergebnissen führt. Aus diesem Grund kann die Erfassung jeder Messgröße für die Anwendung der Methode empfohlen werden. Die Einstellung der Spannungsamplitude von 400 mV war für die wässrige Anwendung optimal und sollte bei zukünftigen Analysen beibehalten werden. Der Parameter mit der größten Auswirkung auf die Analyse war die Frequenz. Diese nimmt einen großen Einfluss auf die Kurvenform bei der Titration. Es konnte aber gezeigt werden, dass die unterschiedlichen Kurvenverläufe nicht zu Unterschieden in der Richtigkeit oder Präzision der Ergebnisse führen. Trotzdem muss dem Anwender der wechselspannungsbasierten Biamperometrie die Verwendung der optimalen Frequenz empfohlen werden. Diese kann dank der in dieser Arbeit präsentierten Untersuchungen und der elektrochemischen Eigenschaften der zu titrierenden Substanz abgeschätzt werden. Die absolute Sicherheit gibt natürlich nur die experimentelle Überprüfung.

4.4.3 Säure-Base und Fällungstitration

Nach dem erfolgreichen Einsatz der wechselspannungsbasierten Biamperometrie bei Redox-titrationen wurde die Funktionalität der Methode bei Säure-Base-Titrationen untersucht. Während einer Neutralisationstitration kommt es zu Änderungen in der Leitfähigkeit der Lösung. Dieses kann

mit Hilfe der Konduktometrie verfolgt werden. Die entwickelte Methode mit ihrem einfachen apparativen Aufbau erlaubt auch die Messung der Leitfähigkeitsänderungen (im Ersatzschaltbild unter R_1). Dieses wird am Beispiel einer einfachen Titration von Salzsäure mit Natriumhydroxid-Maßlösung, beide in der Konzentration 0,1 mol/L gezeigt. Die bei verschiedenen Frequenzen durchgeführten Bestimmungen werden in der Abbildung 4-17 zusammengefasst.

Der erhaltene Kurvenverlauf spiegelt die Leitfähigkeitsänderungen im System wieder. Während der Titration kommt es vor dem Äquivalenzpunkt durch die Wasserbildung zur Abnahme der H_3O^+ -Ionen-Konzentration und die dafür zunehmende Anzahl von Na^+ -Ionen mit einer deutlich kleineren spezifischen Leitfähigkeit führen zur Abnahme der Gesamtleitfähigkeit, d.h. Zunahme von R_1 . Nach dem im Kapitel 4.2.2.4 erarbeiteten Ersatzschaltbild der Elektroden kommt es bei einer R_1 Erhöhung zur Zunahme der Gesamtimpedanz des Systems, die sich in einer abfallenden Strom- und zunehmenden Spannungskurve vor dem Äquivalenzpunkt äußert. Am Endpunkt der Titration erreicht die Impedanz ein Maximum und nimmt durch die Erhöhung der Anzahl von Hydroxylionen, die mit einer Leitfähigkeitssteigerung einhergeht ab. Dieses kann an der steigenden Strom- und abfallenden Spannungskurve nach dem Äquivalenzpunkt beobachtet werden.

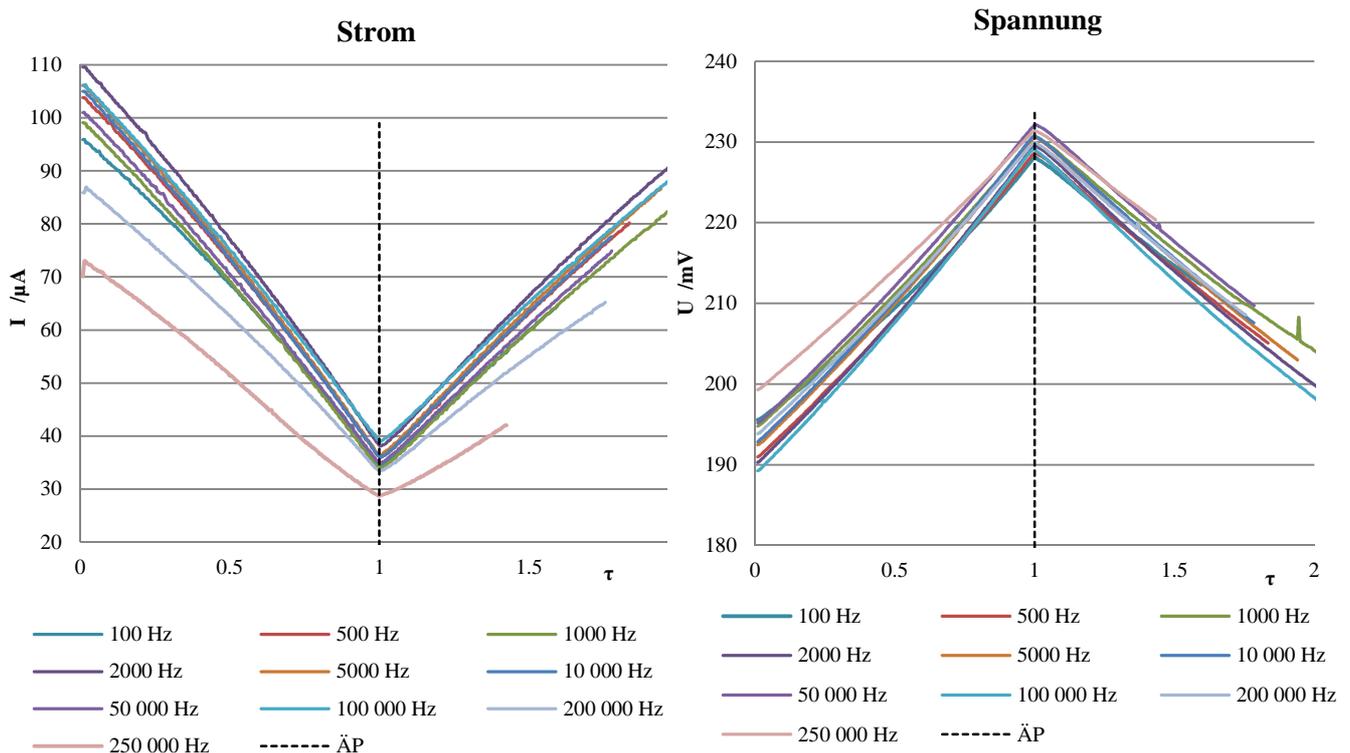


Abbildung 4-17: Säure-Base-Titration von HCl mit NaOH 0,1 mol/L.

Indikation: wechsellspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

Die Säure-Base-Titrationen von HCl mit NaOH wurden bei verschiedenen Frequenzen durchgeführt. Es ist auffallend, dass die Frequenzänderung sich wenig in den Titrationskurven bemerkbar macht, außer bei 250 000 Hz, der höchsten einstellbaren Frequenz, bei der die Signalstabilität schlecht war. Der Frequenzeinfluss kann aber bei der quantitativen Auswertung beobachtet werden.

Die Titrations bei relativ kleinen Frequenzen weisen zu hohe Gehalte auf. Erst ab 100 Hz lieferte die untersuchte Methode gute Ergebnisse. Die beobachteten Abweichungen liegen unterhalb von 0,5 %. Die Verwendung der wechselspannungsbasierten Biamperometrie für die Indikation von Säure-Base-Titration wurde nicht weiter untersucht, da es sich genau genommen um die gut etablierte Konduktometrie handelt. Darüber hinaus, wie im Kapitel 3 angedeutet, stellt heutzutage die Indikation einer wässrigen Neutralisationsreaktion keine größeren Schwierigkeiten dar. Trotzdem konnte ein erfolgreicher Einsatz der mit relativ kleinem apparativen Aufwand verbundenen Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie bei dieser Titrationsart festgestellt werden.

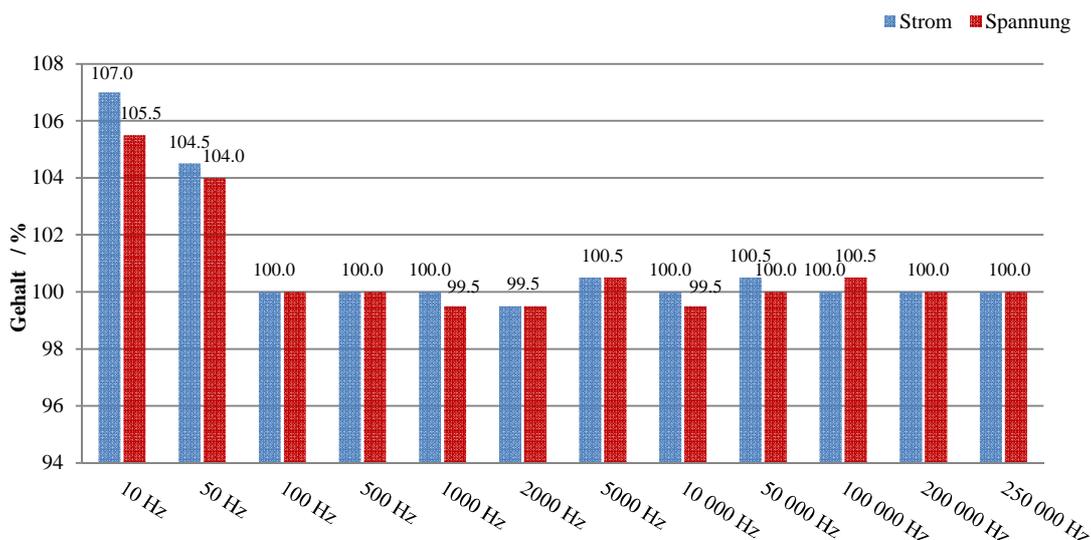


Abbildung 4-18: Säure-Base-Titration, Statistische Auswertung.

Indikation: wechselspannungsbasierte Biamperometrie, $U = 400 \text{ mV}$

4.5 Zusammenfassung

Die entwickelte und untersuchte Methode der wechselspannungsbasierten Biamperometrie stellt eine vollwertige Indikationsmethode für Titrations dar. Die Untersuchungen in der Redoxchemie ergaben eine Äquivalenz der vorliegenden Methode mit den standardgemäß verwendeten klassischen Biamperometrie und Potentiometrie. Die bei den Untersuchungen in diesem Bereich eingesetzten Maßlösungen stellen die Mehrheit der vom Europäischen Arzneibuch 7.0 für Redox-titrations verwendeten, sodass es allgemein festgestellt werden kann, dass die wechselspannungsbasierte Biamperometrie als Indikationsmethode für die auf Oxidations- und Reduktionsvorgängen basierenden Gehaltsbestimmungen des Ph.Eur. eingesetzt werden kann. Die experimentelle Überprüfung der Methode ergab überdies die Möglichkeit eines erfolgreichen Einsatzes bei Säure-Base-Titrations. Aufgrund der Ähnlichkeit der erhaltenen Titrationskurven mit der gut erforschten Konduktometrie wurde dieser Bereich nicht vertieft. Trotzdem soll die breite Einsatzfähigkeit der entwickelten Methode bei relativ geringem apparativem Aufbau unterstrichen werden.

Während der gesamten Einsatzzeit wurden keine Veränderungen der Elektrodenoberfläche beobachtet, die entweder visuell oder aufgrund der Veränderungen des Messsignals detektierbar

wären. Dieses deutet auf die Erfüllung des im Kapitel 4.1 angenommenen Ziels der Methode hin. Die ständig wechselnde Polarität des Signals erlaubt keine Polarisierung der Elektroden, was die Bildung von Oxidschichten und Adsorptionsschichten von Gasmolekülen verhindert. Dieses führt zu gleichen Reaktionsoberflächen an den Elektroden für weitere Titrationsen, was einen positiven Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Methode hat.

Das ausgearbeitete Modell der Funktionsweise der Methode verdeutlicht die elektrochemischen Vorgänge, die während der Titration erfolgen und gibt die Möglichkeit Schwachstellen der Methode zu finden. Allgemein kann festgestellt werden, dass die wechselspannungsbasierte Biamperometrie trotz oder dank ihres einfachen Aufbaus eine sehr robuste Methode ist. Dank des vorgestellten Ersatzschaltbildes konnten auch theoretische Titrationskurven simuliert werden, die durch ihre Ähnlichkeit mit den experimentellen Kurven die Richtigkeit des Modells beweisen.

In der experimentellen Testung wurden die Einstellparameter der Methode untersucht. Für wässrige Lösungen konnte ein Amplitudenbereich der verwendeten Spannung von 200-600 mV als vorteilhaft identifiziert werden. Für die Frequenz konnte aufgrund der starken Beeinflussung des Kurvenverlaufes kein Optimum gefunden werden. Die aufgrund der elektrochemischen Eigenschaften der Reaktanden abgeleiteten Trends können für den Anwender der untersuchten Methode ein Hinweis sein, wobei die experimentelle Untersuchung bevorzugt eingesetzt werden sollte.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die wechselspannungsbasierte Biamperometrie als Indikationsmethode für Redox-titrationsen in der pharmazeutischen Analytik erfolgreich eingesetzt werden kann.

5 Titration ohne galvanischen Elektrodenkontakt

5.1 Einleitung

In der Weiterentwicklung der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie wurde versucht Titrations ohne galvanischen Kontakt zwischen der Elektroden und der Lösung zu indizieren. Diese Technologie würde die im Kapitel 4.1 angesprochene Elektrodenproblematik ganz umgehen und im Falle eines Erfolges sicherlich eine breite Anwendung finden.

Bei der Vorbereitung des Versuches wurde ein Beispiel in der Literatur [100] gefunden, das eine kontaktlose Indikation von Titrations ermöglicht. Die in dieser Publikation verwendete Technologie war die Hochfrequenztechnik. Mit Hilfe einer an eine Kapazitätzelle angelegten hochfrequenten Wechsellspannung und Messung der Impedanz während einer Titration können Äquivalenzpunkte ermittelt werden. Anbei werden die für die Hochfrequenztitration zugrunde gelegten theoretischen Überlegungen sowie die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen vorgestellt.

5.2 Apparativer Aufbau

Für die Durchführung der Titration ohne galvanischen Kontakt der Elektroden mit der Lösung musste der im Kapitel 4.3 beschriebene Aufbau der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie modifiziert werden. Da diese Titration im Hochfrequenzbereich (> 100 kHz) stattfindet, musste ein leistungsstärkerer Signalgenerator und ein geeignetes Messsystem verwendet werden. Eingesetzt wurden der Signalgenerator (HP 8656B) und zur Messwerterfassung das Oszilloskop (Tektronix TDS 3054). Die hochfrequente Spannung kann durch äußere magnetische und elektrische Felder leicht gestört werden. Aus diesem Grund wurden als Verbindungskabel 50 cm lange, abgeschirmte Koaxialkabel des RG58-Typs, die über die BNC Stecker angeschlossen wurden, verwendet. Das Titrationsgefäß wurde wie folgt entwickelt und angefertigt.

Es wurde ein hohler Plastikzylinder mit einem Durchmesser von 12 cm und Außenwänden mit ca. 4 cm Dicke angefertigt, an deren Innenfläche zwei parallel angeordnete Kupferelektroden (4x6 cm) montiert wurden. In den Hohlraum kann ein Becherglas (verwendet wurden das Titrationsgefäß 6.1415.310 der Firma Metrohm und ein Plastikbecher mit einem geeigneten Durchmesser) gestellt werden. Die Ausführung des Gefäßes erlaubt eine exakte und gleichbleibende Platzierung des Becherglases, was einheitliche Messbedingungen für alle Titrations erlaubt. Die eingesetzten Elektroden wurden an die Krümmung des Becherglases angepasst, sodass ein direkter Kontakt der Oberflächen garantiert werden konnte. Der Aufbau ähnelte einer von Cruse beschriebenen Kapazitätzelle [100].

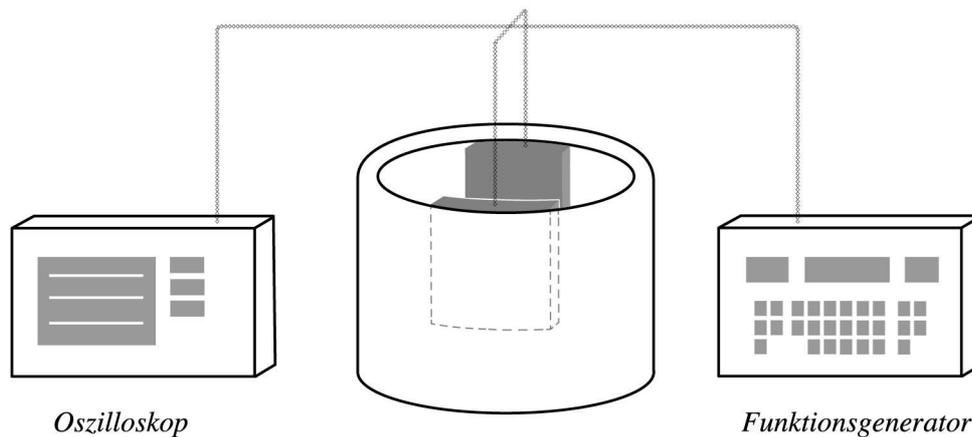


Abbildung 5-1: Apparativer Aufbau eines Experiments der Hochfrequenztitration

5.3 Elektrische Verhältnisse in der Kapazitätzelle

Die verwendete Kapazitätzelle wird in der Literatur als die Kohlrausche-Zelle bezeichnet. Die elektrischen Verhältnisse der Zelle unterscheiden sich von der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie aufgrund der Lage der Elektroden. Deshalb muss ein anderes Ersatzschaltbild als Grundlage für die theoretischen Überlegungen dienen (Abbildung 5-2). Dieser wurde von Richards [101] 1929 vorgeschlagen und experimentell getestet. Die an das Becherglas angebrachten Elektroden weisen mit den gelösten und sich an der Außenwand ordnenden Ionen eine Kapazität C_G auf. Als Dielektrikum gilt das Glas, das darüber hinaus als Isolator einen großen Widerstand R_G aufweist, der in der Ersatzschaltung parallel zur Kapazität C_G angeordnet wird. In Serie dazu kann die Elektrolytlösung beschrieben werden. Diese kann als eine Kapazität durch die an den Außenwänden angeordneten Ladungen mit einem durch die Dielektrizitätskonstante beschriebenen Dielektrikum aufgefasst werden. Überdies muss parallel dazu ein Ohm'scher Widerstand R_L , der die Leitfähigkeit der Lösung beschreibt, betrachtet werden.

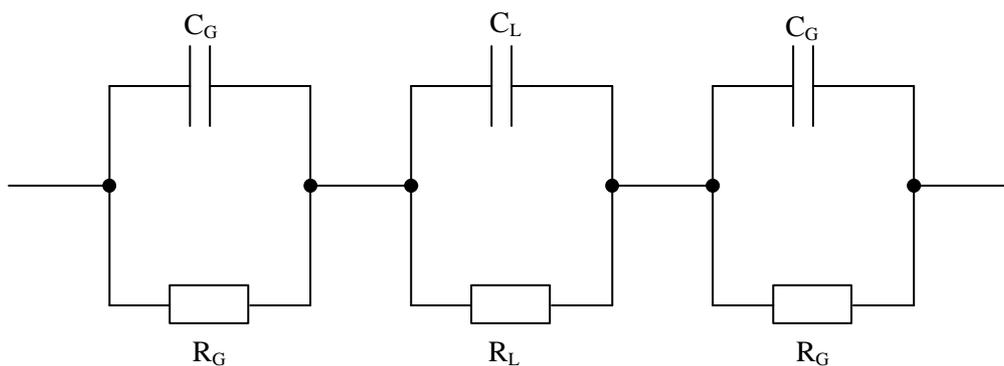


Abbildung 5-2: Ersatzschaltbild einer Kapazitätzelle

Der Widerstand des Glases R_G nimmt im Vergleich zum Lösungswiderstand einen deutlich größeren Wert an, der sich während der Titration nicht ändert. Deshalb wird diese Größe von zahlreichen Autoren vernachlässigt. Dieses erlaubt dann die Elektrodenkapazitäten nach Gleichung 4-14

zusammenzufassen. Die Impedanz des auf diese Art und Weise vereinfachten Modells kann nach Gleichung 5-1 beschrieben werden [100].

$$Z = \frac{R_L - j \left\{ \omega R_L^2 C_L \left(\frac{C_L}{C_G} + 1 \right) + \frac{1}{\omega C_G} \right\}}{1 + \omega^2 R_L^2 C_L^2} \quad (5-1)$$

Die Änderung der einzelnen Größen und der Impedanz während einer Titration wird am Beispiel einer einfachen Titration einer Säure mit einer Base (HCl mit NaOH) besprochen. Die im Laufe der Titration erfolgende Neutralisationsreaktion führt zur Abnahme der Hydroniumionenkonzentration und Zunahme der Natriumionenkonzentration. Aufgrund der Unterschiede in der spezifischen Leitfähigkeit dieser Ionen und dem Verdünnungseffekt des entstehenden Wassers kommt es zur Abnahme der Leitfähigkeit der Lösung. Dieses äußert sich in der Zunahme des Lösungswiderstandes R_L und Veränderung der Dielektrizitätskonstante der Lösung. Der „Tausch“ der positiv geladenen Ionen in der Lösung hat auch einen Einfluss auf die Kapazität der Außenelektroden. Diese ist aber bei der so großen Isolierung des Glases im Vergleich mit der Leitfähigkeitsänderung marginal. Die in der Kohlrauschen-Zelle aufgenommenen Kurven von Säure-Base-Titrations ähneln den Kurvenverläufen der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie.

5.4 Experimentelle Untersuchung

Bei der experimentellen Untersuchung der Methode wurde am Signalgenerator eine elektrische Leistung eingestellt, die einer Spannungsamplitude von 1,5 V bei einer Belastung des Ausgangs mit 50 Ω entspricht. Da die verwendete Messzelle eine deutlich größere Impedanz besitzt, wird dementsprechend eine höhere Amplitude gemessen. Dieses Phänomen wird in den Gleichungen 5-2 und 5-3 wiedergegeben.

$$P = u(t) \cdot i(t) \quad (5-2)$$

$$\text{wobei} \quad Z(t) = \frac{u(t)}{i(t)} \quad \text{und} \quad P = \text{const}$$

$$\text{Daraus folgt:} \quad u(t) = \sqrt{P \cdot Z(t)} \quad (5-3)$$

Den Gleichungen 5-1 und 5-3 kann überdies der Zusammenhang zwischen den sich während der Titration ändernden Parametern und der gemessenen Spannungsamplitude entnommen werden:

$$\Delta U_0 \sim \Delta \sqrt{Z_0} \sim \Delta \sqrt{R_L, C_L, C_G} \quad (5-4)$$

Cruse [100] postulierte, dass für jede Hochfrequenztitration im verwendeten Gefäß eine geeignete Indizierfrequenz gefunden werden muss. Diese Hypothese wurde experimentell untersucht, indem eine Abhängigkeit der gemessenen Spannungsamplitude von der eingestellten Frequenz bei verschiedenen Lösungsmitteln aufgenommen wurde. Die Frequenz wurde dabei schritt-

weise um 1 kHz erhöht. Die Messung erfolgte von 1 kHz bis 300 MHz. Die erhaltenen „Frequenzspektren“ sahen bis auf dem Bereich zwischen 100 – 170 MHz deckungsgleich aus. Im nächsten Schritt wurden verschiedene Lösungsmittel bei 100 MHz vermessen. Es konnte eine Abnahme der Spannungsamplitude in der gemessenen Reihe festgestellt werden. Diese spiegelt sich in den Dielektrizitätskonstanten dieser Lösungsmittel wieder.

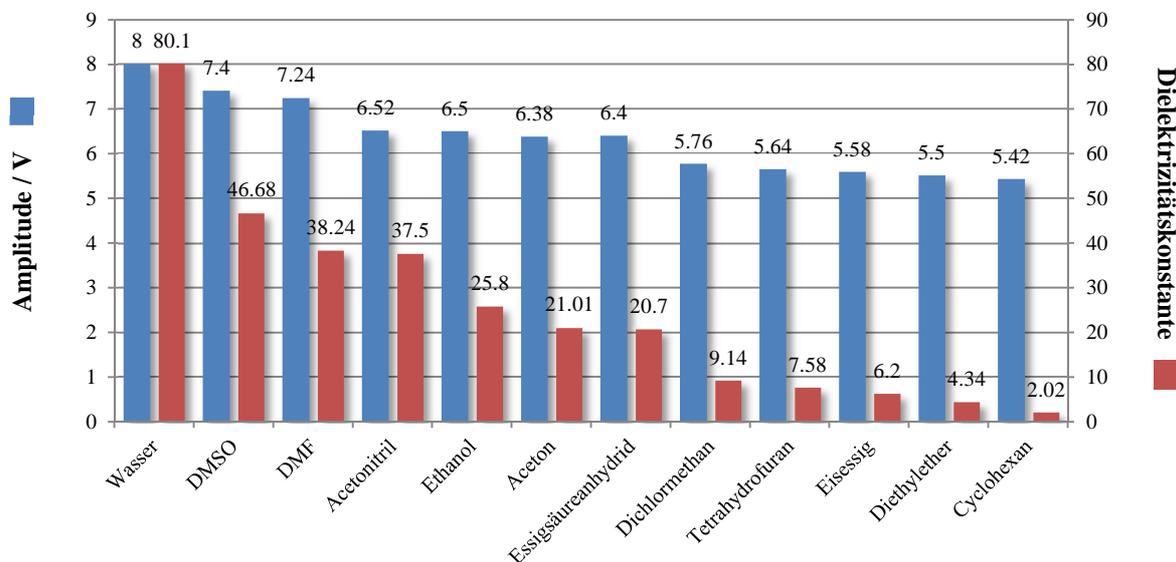


Abbildung 5-3: Spannungsamplitude der verschiedenen Lösungsmittel bei 100 MHz und Dielektrizitätskonstante bei 20 °C ausgewählter Lösungsmittel [24]

Bei der Betrachtung der Abbildung 5-3 kann zwar ein Trend des Spannungsabfalls in der Lösungsmittelreihe in den Dielektrizitätskonstanten wiedergefunden werden, die Verhältnisse der einzelnen Werten zueinander aber nicht z.B. $\epsilon_{\text{Wasser}}/\epsilon_{\text{DMSO}} \approx 1,76$ dagegen $U_{\text{Wasser}}/U_{\text{DMSO}} \approx 1,08$. Dies deutet darauf hin, dass auch andere Faktoren bei der Messung eine Rolle spielen. Die gemessenen Lösungsmittel weisen eine unterschiedlich ausgeprägte Autoprotolyse auf, die einen Einfluss sowohl auf die Anzahl als auch Art der gelösten geladenen Teilchen hat. Dieses führt zu verschiedenen Leitfähigkeiten der Lösungsmittel und beeinflusst die Messung. Überdies hat der Molekülbau eine große Bedeutung. Da die Methode bei sehr großen Frequenzen operiert, ist die Bewegung der geladenen Teilchen im elektrischen Feld (Migration) sehr unwahrscheinlich. Es kann aber sicherlich zur Ausrichtung der Ladungen in Molekülen/Atomen selber (Polarisierbarkeit) kommen. Die so entstehenden Dipole verändern die Kapazitäten. Da beim reinen Lösungsmittel nur wenige Ladungen vorkommen, bestimmt der Widerstand der Lösung R_L hauptsächlich die Impedanz. So kommt es beim Wechsel des Lösungsmittels von z.B. Wasser auf Eisessig zur Erhöhung des Widerstandes, die zur Abnahme der Impedanz führt und in kleinen gemessenen Spannungen nach Gleichung 5-4 resultiert.

Zur Vertiefung der theoretischen Überlegungen wurde ein Experiment durchgeführt, indem schrittweise die Konzentration an Natrium- und Chlorid-Ionen und damit die Leitfähigkeit einer wässrigen Lösung erhöht wurden.

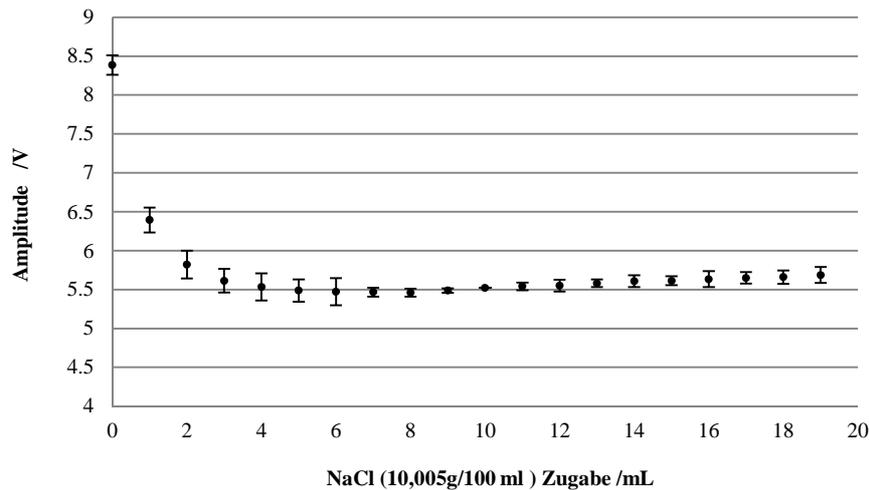


Abbildung 5-4: Spannungsamplitude gegen die Zugabe einer Natriumchloridlösung, $n = 5$

Zu 120,0 mL Wasser (Leitfähigkeit $0,055 \mu\text{Scm}^{-1}$) wurde milliliterweise eine Natriumchloridlösung (10,005g/100 mL) zugegeben. Am Anfang wird ein exponentiell verlaufender Spannungsabfall beobachtet. Dieses kann einerseits durch eine Leitfähigkeitszunahme und andererseits durch die verstärkte Bildung der Kapazitäten, an denen die zugegebenen Ionen beteiligt sind, erklärt werden. Die ständige Auf- und Entladung der „molekularen Kondensatoren“ resultiert in einem Stromfluss von kapazitiven Strömen. Da die Spannung bei konstant bleibender Leistung des Generators umgekehrt proportional zur Stromstärke ist (Gleichung 5-2), muss sie dementsprechend sinken. Außerdem wird die Impedanz der Lösung beim Vorliegen von Ionen hauptsächlich durch die Kapazität bestimmt. Aus diesem Grund kann ab einer Konzentration von ca. 70 mmol/L an Na^+ und Cl^- ein Zuwachs der Spannung beobachtet werden. Die Erhöhung der Kapazitäten führt zur Zunahme der Impedanz und damit nach Gleichung 5-3 zur Zunahme der Spannung. Dieses erstaunliche Phänomen beweist einen großen Einfluss anderer komplexer elektrischer und elektrochemischer Vorgänge als die Polarisierbarkeit auf die Messung.

5.4.1 Hochfrequenztitration

Die untersuchte Methode wurde an einer Reihe von Titrations getestet. Die im Kapitel 5.2 beschriebene Ausführung ermöglichte die Indikation von wässrigen Fällungs- und Säure-Base-Titrations bei der Verwendung starker hochkonzentrierter Elektrolyte wie Mineralsäuren. Die Signaländerungen bei Titrations in verdünnten Lösungen waren mit der verwendeten Messtechnik (Auflösung des Oszilloskops: 9 Bit) nicht messbar. Auch die Versuche in nichtwässrigen Medien blieben erfolglos. Die kleine Dielektrizitätskonstante und geringe Leitfähigkeit (resultierend im großen Lösungswiderstand R_L) von Essigsäure, Aceton und anderen gängigen Lösungsmitteln ergibt einen großen Wert für die Gesamtimpedanz. Dieses führte zu sehr verrauschten Kurven, deren Auswertung unmöglich war. Es kann vermutet werden, dass für solche Lösungsmittel die Leistung des eingesetzten Signalgenerators nicht ausreichte. Die Redox-titrations konnten mit der vorliegenden Methode nicht induziert werden.

5.4.1.1 Wässrige Säure-Base-Hochfrequenztitration

Als Beispiel einer wässrigen Säure-Base-Titration eines starken Elektrolyten wurde die Bestimmung von Natriumhydroxid mit Salzsäure ausgewählt. Die Konzentration der beiden Lösungen betrug 0,1 mol/L, die Vorlage der Base 10,0 mL und die zugegebene Volumeninkremente der Maßlösung 0,25 mL. Die eingesetzten Verbindungen liegen in Wasser nahezu völlig dissoziiert (als H_3O^+ , Cl^- und Na^+ , OH^-) und nivelliert vor. Bei der Titration kommt es zur massiven Veränderung sowohl der Leitfähigkeit als auch der Dielektrizitätskonstante der Lösung, die im Kapitel 5.3 besprochen wurden.

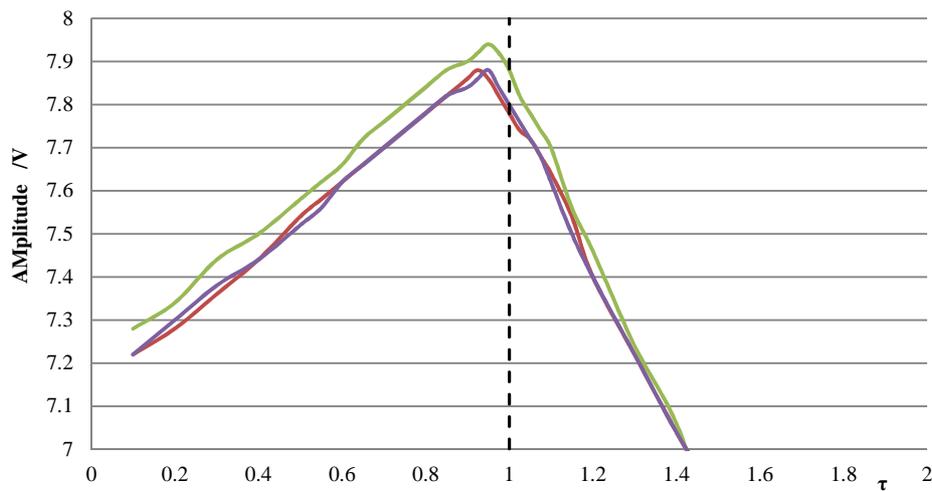


Abbildung 5-5: Säure-Base-Hochfrequenztitration starker Elektrolyte NaOH mit HCl beide 0,1 mol/L. Indikation: Hochfrequenztitration, 100 MHz, 1,5 V

Die erhaltenen Titrationskurven zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf mit der in Rahmen der wechsellspannungsbasierten Biamperometrie durchgeführten Leitfähigkeitstitration (Abb. 4-17). Die Leitfähigkeitsabnahme vor dem Äquivalenzpunkt resultiert in der Spannungszunahme mit einem Maximum am Endpunkt. Der Überschuss an Hydroniumionen erniedrigt wieder den Widerstand der Lösung und ergibt eine Abnahme der Spannung. Auffallend sind unterschiedliche Steigungen der Kurven vor und nach dem Äquivalenzpunkt. Dieses beruht wahrscheinlich auf verschiedenen spezifischen Leitfähigkeiten der Ionen und deren Einfluss auf die Impedanz des Systems. Die drei gemessenen Kurven zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf und sind sogar an manchen Stellen deckungsgleich. Dies deutet auf eine gute Reproduzierbarkeit der Bestimmung hin. Die Äquivalenzpunkte wurden alle bei einem theoretischen Umsetzungsgrad von 0,95 gefunden. Diese Verschiebung beruht auf dem Einstellungsfaktor der Maßlösung, der nach Ph.Eur. 7.0 $1,0558 \pm 0,002$ ($n=5$) betrug.

Im nächsten Experiment wurde die Säure (HCl) vorgelegt und mit der Base (NaOH) titriert. Die erhaltenen Titrationskurven wiesen einen spiegelbildlichen Verlauf auf. Dieses stärkt die Überlegung, dass bei der Hochfrequenztitration die Unterschiede in der Leitfähigkeit und der Dielektrizitätskonstante und nicht Änderungen von ionenspezifischen Parametern registriert werden.

Bei weiterer Testung der vorliegenden Methode wurde dann eine schwache Säure (Ascorbinsäure) titriert. Als Maßlösung diente die NaOH 0,1 mol/L. Die Titrationskurve konnte nicht mit ausreichender Präzision ausgewertet werden.

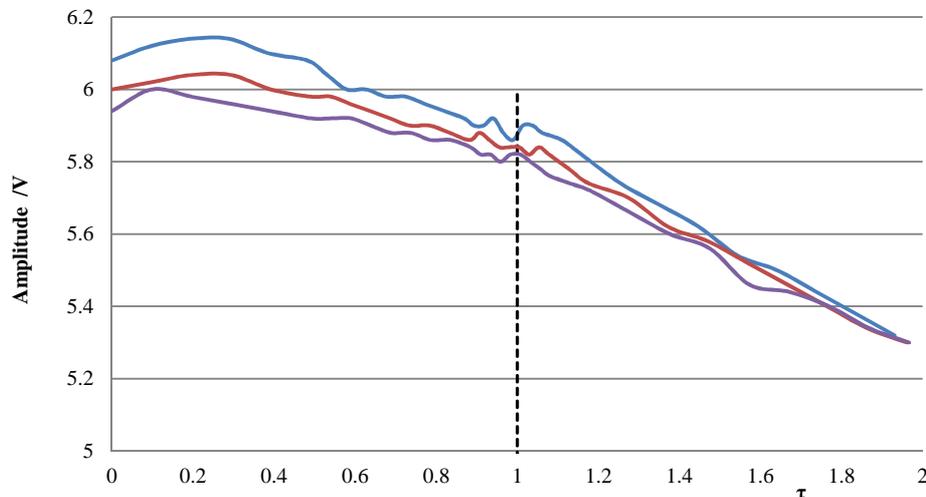


Abbildung 5-6: Säure-Base-Hochfrequenztitration von Ascorbinsäure mit NaOH 0,1 mol/L.
Indikation: Hochfrequenztitration, 100 MHz, 1,5 V

Die Titrationskurve zeigt nach dem Äquivalenzpunkt einen deutlichen Abfall, der durch den Überschuss der Hydroxylionen und die damit verbundene Leitfähigkeitsänderung bedingt ist. Vor dem Endpunkt bestimmen die Protolysekonstante der Ascorbinsäure und die Zugabe der Maßlösung die Anzahl an geladenen Teilchen. Die Änderung dessen führt durch die geringe Veränderung der elektrischen Parameter zu einem flachen Kurvenabfall. Die Unterschiede in den Steigungen vor und nach dem Äquivalenzpunkt erlauben weder eine rechnerische noch eine graphische Endpunktermittlung mit ausreichender Genauigkeit.

5.4.1.2 Wässrige Fällungs-Hochfrequenztitration

Als Beispiel einer Fällungstitration diente die Fällung einer Natriumchloridlösung mit Silbernitrat-Maßlösung 0,1 mol/L. Die Bildung des schwerlöslichen Salzes verkleinert die Leitfähigkeit der Lösung und steht mit den Kapazitäten in Wechselwirkung. Die sich bildende Suspension führt häufig zur Vergiftung der in die Lösung eintauchenden Elektroden, was den Einsatz der vorliegenden Methode sehr vorteilhaft macht.

Als Vorlage bei der Bestimmungen dienten Natriumchloridlösungen von 68,2; 68,5; 70,2 mg, /120 mL. Die Äquivalenzpunkte konnten rechnerisch (1.5.1.2) ermittelt werden. Die Abweichungen der Endpunktvolumina zu den theoretischen Werten lagen innerhalb eines 5 %-Intervalls. Der Verlauf der Titrationskurven ähnelte den Säure-Base-Kurven mit einem sichtbaren Unterschied nicht so ausgeprägter Spannungsänderung (z.B. $\tau < 1$; $U_{\max} - U_{\min} =$ bei Säure-Base 0,66 V, bei Fällung 0,22V). Der Abfall der elektrischen Leitfähigkeit vor dem Äquivalenzpunkt führt zur Erhöhung der Spannungsamplitude und die überschüssigen Ladungen nach Erreichen des Endpunkts verursachten

einen Spannungsabfall. Die nicht identischen Einwaagen von NaCl und damit unterschiedliche Ionenverhältnisse in der Lösung bewirkten überdies eine Verschiebung der Titrationskurven in ihrer Lage.

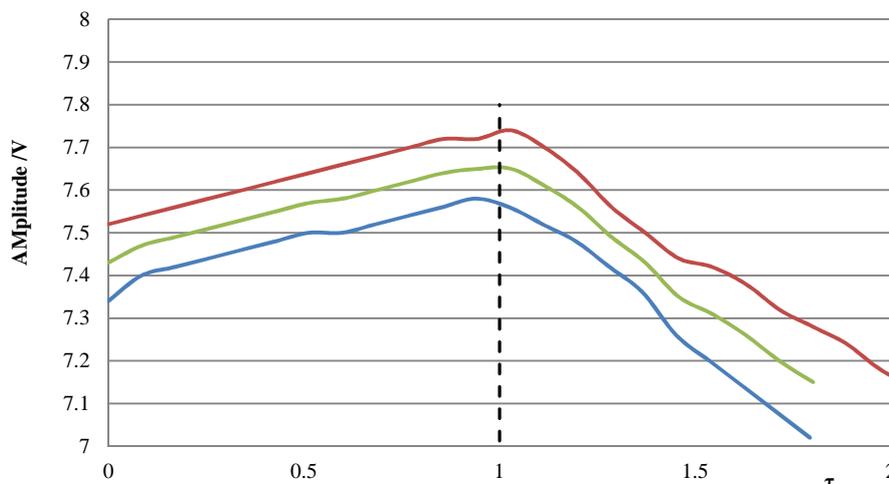


Abbildung 5-7: Fällungs-Hochfrequenztitration NaCl mit AgNO₃ 0,1 mol/L.
Indikation: Hochfrequenztitration, 100 MHz, 1,5 V

Die Silberfällung anderer Halogenide konnte mit der Hochfrequenztitration genauso gut indiziert werden. Bei dem Versuch einer Sulfatfällung mit Barium(II)chlorid dagegen wurde eine abfallende Kurve erhalten, deren Steigung sich vor und nach dem Endpunkt zu gering für die Auswertung unterschied. Die untersuchte Methode konnte auch nicht erfolgreich für die Indikation von Komplexbildungstitration mit DinatriumEDTA-Maßlösung 0,1 mol/L eingesetzt werden. Zwar kommt es während einer Komplexbildungstitration zur Veränderung der Leitfähigkeit (Bindung der Ladungsträger) Diese Änderung ist aber aufgrund der in der Praxis verwendeten Maßlösungskonzentrationen von 0,1 mol/L zu gering, um mit der technischen Ausführung der Methode messbar zu sein. Die aufgenommenen Kurven zeigten lediglich eine sehr leicht abfallende Gerade mit fehlendem Knick am Äquivalenzpunkt.

5.5 Zusammenfassung

Die Indikation einer Titration ohne galvanischen Kontakt zwischen den Elektroden und der Lösung kann mit Hilfe der Hochfrequenztechnik durchgeführt werden. Die Platzierung der Elektroden an den Außenrand des Titrationsgefäßes lässt die schon in dieser Arbeit diskutierte Elektrodenproblematik umgehen. Außerdem kann aufgrund der erhaltenen Ergebnisse vermutet werden, dass die Methode sich für eine breite Palette an Titrationsarten verwenden lässt.

Die verwendete technische Ausführung der Methode gestattet aber nur die Indikation von Fällungs- und Säure-Base-Titrations starker, hochkonzentrierter Elektrolyte. Der eingesetzte Funktionsgenerator liefert Leistungen, die nur Messungen in wässrigen Medien erlauben. Die Auflösung des Oszilloskops begrenzt dagegen die Erfassung von kleiner Signaländerung, was den Einsatz in sehr verdünnten Lösungen unmöglich macht. In den Titrationskurven konnten überdies

kleine Signalstörungen beobachtet werden, die auf Wechselwirkungen der verwendeten Kabel mit fremden elektrischen Feldern zurückzuführen sind.

Der Versuch einer Titration ohne galvanischen Elektrodenkontakt war nur partiell erfolgreich. Bei der Anwendung der Hochfrequenztechnik in der vorgeschlagenen technischen Ausführung konnten nicht alle Titrationsarten erfolgreich indiziert werden. Es kann festgestellt werden, dass diese Technologie noch nicht ausgereift ist und weiterer Untersuchungen und Testungen bedarf. Der limitierende technische Aspekt könnte wahrscheinlich bei der Verwendung von viel teureren und komplexeren Geräten überwunden werden. Den durchgeführten Untersuchungen kann lediglich entnommen werden, dass es prinzipiell möglich ist eine Titration mit den am Außenrand befestigten Elektroden zu indizieren.

6 Abschlussbetrachtung

6.1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Entwicklung und experimentellen Testung von drei Indikationsverfahren für Titrationsverfahren: der Thermometrie in der neusten Ausführung, der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleich großen Kupferelektroden und der wechsellspannungsmodulierten Biamperometrie mit einem Versuch einer Indikation ohne galvanischen Elektrodenkontakt. Alle untersuchten Methoden wurden an Beispielen von Gehaltsbestimmungen, die entweder direkt dem Europäischen Arzneibuch 7.0 entnommen oder partiell abgeleitet worden sind, überprüft.

Bei der Erforschung der Thermometrie in der neusten Ausführung wurden die wesentlichen theoretischen Grundlagen der Methode zusammengefasst, damit die möglichen Schwachstellen identifiziert werden könnten. Im nächsten Schritt wurden alle auf die Messung einen Einfluss nehmenden Größen mit dem neuen thermometrischen Sensor untersucht. Nach dem Herauskräftigen der optimalen Messbedingungen wurde die Methode an zahlreichen Arzneistoffbestimmungen überprüft. Da die Messgröße in der Thermometrie unabhängig von der reagierenden Spezies ist, erhoffte man sich die Methode als ein universell einsetzbares Indikationsverfahren in der pharmazeutischen Analytik nutzen zu können. Dieses Ziel konnte in der experimentellen Überprüfung keine Bestätigung finden. Viele Titrationsverfahren konnten zwar mit der Thermometrie erfolgreich indiziert werden und die Methode lieferte teilweise sogar bessere Resultate als die als Standard eingesetzte Potentiometrie, aber die Güte der Ergebnisse ging beim Einsatz verdünnter Maßlösungen deutlich zurück. Der größte Nachteil der Thermometrie, trotz deutlicher Vereinfachung gegenüber historischen Geräten, ist die nicht ausreichende Empfindlichkeit des Temperatursensors und keine praktische Möglichkeit des Auseinanderhaltens der verschiedenen Wärmeenergien (Kapitel 2.2.2). In verdünnten Lösungen ist nämlich die durch die chemische Umsetzung erzeugte Wärme so gering, dass sie durch andere Wärmeenergie liefernde Vorgänge überdeckt wird. Deshalb konnten u.a. die Komplexbildungstitrationen nicht thermometrisch indiziert werden.

Zur Erweiterung des Einsatzgebietes der Thermometrie wurde die Verwendung von thermometrischen Indikatoren untersucht. Zahlreiche in der Literatur aufgeführte und auch neue, zum ersten Mal eingesetzte Substanzen, konnten erfolgreich die Auswertung der Thermogramme verbessern und eine genaue Ermittlung des Endpunktes ermöglichen. Es muss aber auf die Toxizität und Umweltschädlichkeit vieler dieser Stoffe hingewiesen werden. Aus diesem Grund muss festgestellt werden, dass die Thermometrie zwar für speziell Anwendungen eine gute Alternative darstellt, aber in der pharmazeutischen Routineanalytik anderen Methoden den Vorrang einräumen muss.

Die Methode der Säure-Base-Biamperometrie mit ungleich großen Kupferelektroden wurde entwickelt um die Problematik der bei der Potentiometrie verwendeten Referenzelektrode zu umgehen und Messungen in sehr unpolaren, den elektrischen Strom schlecht leitenden Medien, wie Dichlormethan oder Cyclohexan, erfolgreich durchführen zu können. Der experimentelle Einsatz der Methode bestätigte die Erreichung dieses Ziels. Die zahlreichen durchgeführten Säure-Base-Titrations in nichtwässrigen Lösungsmitteln zeigten eine Äquivalenz und an manchen Beispielen sogar eine Überlegenheit des entwickelten Indikationsverfahrens gegenüber der Potentiometrie. Erstaunlicherweise zeigte die Säure-Base-Biamperometrie nicht nur für das in ersten Linie angenommene Anwendungsgebiet, d.h. bei Titrations von Basen, gute Ergebnisse, sondern bewährte sich auch bei Titrations von Säuren. Es konnte überdies gezeigt werden, dass die Methode auch in wässrig-ethanolischen und wässrigen Medien funktioniert. Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse mit Glaselektroden in diesen Lösungsmitteln wurde dieses nicht vertieft. Die Funktionsweise der Methode wurde ausführlich untersucht und konnte mit polarographischen Messungen bestätigt werden. Die theoretische Betrachtung der Methode erlaubte eine Simulation von theoretischen Kurven, die mit den experimentellen eine große Ähnlichkeit aufweisen. Der einfache und kostengünstige Aufbau der Elektroden, sowie die Tatsache keiner Passivierung der Elektrodenoberflächen über den gesamten Untersuchungszeitraum zusammen mit den guten Ergebnissen lässt die entwickelte Methode für Indikation von Säure-Base-Titrations in nichtwässrigen Lösungsmitteln sehr vorteilhaft aussehen.

Die dritte entwickelte Methode der wechsellspannungsmodulierten Biamperometrie löst die seit Langem bekannten Probleme der Veränderung von polarisierten Elektrodenoberflächen. Das Anlegen der Wechsellspannung an die Elektroden führt zur schnellen Veränderungen in der elektrochemischen Doppelschicht. Damit die Funktion der Methode erklärt werden konnte, musste im ersten Schritt ein Modell der in eine Elektrolytlösung eintauchenden, polarisierten Elektrode beschrieben werden, mit dessen Hilfe dann eine Titrationskurvensimulation durchgeführt werden konnte. Diese Vorgehensweise erlaubte ein tiefes Verständnis der Theorie der entwickelten Methode und gab die Möglichkeit alle Störeffekt und Nachteile zu untersuchen. Die Methode der wechsellspannungsmodulierten Biamperometrie wurde hauptsächlich für die Redox-titrations entwickelt, zeigte aber auch gute Ergebnisse bei der Säure-Base-Titration. Die experimentelle Überprüfung der Methode beinhaltete den Einsatz aller in der pharmazeutischen Analytik relevanten Redox-Maßlösungen. Die erzielten Ergebnisse deuten auf eine gute Eignung der ausgearbeiteten Methode für diese Gehaltsbestimmungsart hin. Die experimentelle Untersuchung der Einstellparameter ergab für wässrige Lösungen ein Optimum der Spannungsamplitude zwischen 200-600 mV. Die verwendete Frequenz hat zwar einen enormen Einfluss auf die Form der Titrationskurven, es konnte aber kein bestmöglicher Wert für die Auswertung gefunden werden. Es wurde lediglich festgestellt, dass mit Erhöhung der Frequenz das Ausmaß der Faraday-Reaktion verkleinert und damit die Titrationskurve wie eine Leitfähigkeitskurve erscheinen lässt. Aus diesem Grund ist eine Frequenz bis 5000 Hz für die Methode zu bevorzugen.

Im letzten Schritt wurde, basierend auf der vorigen Methode, versucht, eine Titration ohne galvanischen Elektrodenkontakt zu indizieren. Dieses wurde mit Hilfe der Hochfrequenztechnik durchgeführt. Dafür wurde ein Elektrodenhalter angefertigt, der eine exakte Platzierung des Titrationsgefäßes ermöglichte. Zur Messwerterfassung wurden ein Hochfrequenzgenerator, sowie ein Oszilloskop eingesetzt. Mit der ausgebreiteten Methode konnten wässrige Säure-Base-Titrations von starken Elektrolyten und Fällungstitrations indiziert werden. Der apparative Aufbau der Methode erlaubte lediglich nur große Änderungen der Impedanz der Lösung zu messen. Es kann aber vermutet werden, dass beim Einsatz größerer Spannungsamplituden und eines empfindlicheren Messgeräts (Oszilloskop) auch Titrations in nichtwässrigen Lösungen, sowie in hoher Verdünnung indizierbar wären. Nach der durchgeführten Untersuchung konnte festgestellt werden, dass zwar die Hochfrequenz eine Titration ohne galvanischen Elektrodenkontakt ermöglicht, aber zur genaueren Messungen deutlich empfindlichere und damit teurere Geräte eingesetzt werden müssten.

6.2 Ausblick

Die Titrimetrie war schon immer ein festes Bestandteil der Maßanalytik. Ihre Einfachheit, große Robustheit, keine Notwendigkeit einer Kalibrierung sowie geringere Kosten führten zum festen Verankern der Methode in vielen Laboratorien, aus denen Sie nicht mehr wegzudenken ist. Die Forschung in der Titrimetrie konzentriert sich heutzutage auf die Verbesserung der schon bekannten, sowie Entwicklung neuer Indikationsverfahren. Es ist anzunehmen, dass diese Tendenz noch weiterbestehen wird. Die Entstehung dieser Arbeit beweist nämlich eindeutig, dass in der Titrimetrie noch viel nicht ausgeschöpftes Potential steckt und die Forschung auf diesem Gebiet noch lange nicht abgeschlossen ist.

Da der Wunsch die Thermometrie für jede Titration als Indikationsverfahren einzusetzen sich nicht erfüllen ließ, muss die Suche nach einer universellen Indikationsmethode weitergehen. Die Methode der Säure-Base-Biamperometrie kann erfolgreich für den vorgestellten Zweck eingesetzt werden. Sie könnte auch bei einer Optimierung der Elektrodengrößen in der Mikrotitration Anwendung finden. Der Einsatz der Wechselspannung in der Titrimetrie sollte sicherlich noch ausgeweitet werden. Die wechsellspannungsmodulierte Biamperometrie ist ein Beispiel dafür, wie hilfreich diese Technologie sein kann. In der Titration ohne galvanischen Elektrodenkontakt beim Einsatz der hochfrequenten Spannung steckt sicherlich das größte Anwendungspotential. Die Weiterentwicklung dieser Methode würde viele Elektrodenprobleme der Routineanalytik lösen, sowie bei einer richtigen Konfiguration sogar für direkte Messungen z.B. des pH-Wertes bei der Qualitätskontrolle von pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Summary

Titration is one of the most important methods among the quantitative analysis in the pharmaceutical area. The difficult task within this field has always been the determination of equivalent points of the chemical reactions. The long history of the titration encompasses the use of colorful plant extracts, synthetic chemical compounds such as phenolphthalein and the use of instrumental and electrochemical based methods such as potentiometry. The latest research filed concerning titration concentrates on the development of new indication methods. One of them constitutes thermometric titration.

This thesis gives the summary of theoretical laws on thermometric titration and presents the results of experiments examining the influence of extraneous factors, such as the heat difference between the solution and the surroundings or the amount of heat generated by the thermistor itself, on the measurements. Moreover, it depicts the results of selected determinations performed using new available hard- and software. Based on the performed determinations the successful use of thermometric titration as an universal method independent from the type of the reaction indication method in the pharmaceutical analysis could not be confirmed. The low concentrated solutions and the insufficient grade of the sensitivity of the sensor along with the lack of the possibility of differentiation between the heat provided by the reaction and the whole measuring process lead to the following conclusion: although thermometric titration is nowadays considerably simpler, especially compared to older methods, which used temperate glasses and solutions, and despite of the fact that some results have indicated the superiority of the thermometric titration over potentiometric sensors, the widespread use of the first method in the routine pharmaceutical analysis cannot be recommended. Nevertheless, the thermometric titration presents the most adequate analysis method for reactions under extreme conditions, which involve lipophilic solutions or emulsions and suspensions. This makes the thermometric titration a perfect addition to well know methods.

The second indication method – acid-base-biamperometry – has been newly developed by the author of this thesis. The third Chapter depicts its development, the assumptions concerning the functioning of this method and the experimental verification of them. This method has been further experimentally checked in a variety of determinations. The acid-base-biamperometry uses copper electrodes of a different size as sensors. The anode is 100 times bigger than the cathode. This enables a non-inhibited, independent oxidation of copper and makes the reduction on the cathode to an electric current limiting reaction. Hence the measured electric current is proportional to the acid concentration. During titrations with acids, which achieve a low pH (<7) after the equivalent point, the reaction on the cathode is the reduction of lyonium ions. In comparison to that the higher pH (>7) during titrations with bases causes the shift of the oxidation potential of copper to more negative values, which enables the reduction of solution molecules itself due to the fixed potential difference. These theories have been verified in a series of experiments. The developed method has been used in many pharmaceutical

relevant determinations in non-aqueous solutions. In order to properly verify the results every titration has been simultaneously indicated with the potentiometric electrode. The acid-base-biamperometry has proven itself as equivalent to the results of the standard method i.e. potentiometry whereas in some cases it has been even a more adequate method. The acid-base-biamperometry incorporates the use of a well-known electrochemical rule “the faraday law” in a new, so far not explored way.

The third method presented in the thesis is the biamperometry operated with alternating voltage. This technique has been used for redox titrations and can be seen as a solution for the perennial problem of slowly advancing contaminations on the surface of an electrode during electrochemical reactions. The alternating voltage does not allow electrodes to get polarized for a long period of time. This prevents electrode surface from changing. For a better understanding of this method the thesis gives an overview of the electrochemical conditions in the solutions. By use of some models of the electrochemical double layer an electrode circuit diagram has been developed and described. Therewith theoretical titrations curves could be simulated. This made it possible to identify weak points and influence parameter of the method. The alternating-voltage-biamperometry has been used for indication of many redox titration using examples from the Ph.Eur. The received results had a very good accuracy and were similar to simultaneously performed potentiometric titrations. The experiments determined the optimum conditions for the method: the voltage between 200-600 mV and the frequency smaller than 5000 Hz. The developed method shows an equivalence in the results with standard indication methods and can be seen as a perfect alternative for indication of redox titrations.

The goal of the last indication method was to perform a titration without a galvanic contact of the electrodes with the solution. In order to achieve it a measurement setup has been built. It allows an exact positioning of the titration vessels between two parallel situated copper electrodes. To enable the measurement a high frequency alternating voltage has been used. The occurred differences in the electrical properties of the solution during acid-base and precipitation titrations were measured and the titration curves could be successfully evaluated. The measured curves were similar to the conductometric titration curves. The determined equivalent points deviated circa 5 % from theoretical values. The used hardware enabled only indication of titration of strong electrolytes which are subject to distinctive changes in both dielectric constant and solution resistance during a titration. If more sensitive measuring equipment was used, the indication of other titrations and the use of lower concentrated solutions would presumably be possible.

This thesis presents new developments in the area of indication methods along with the use of the old method with new hard- and software. It also proves that the field of indication methods is not fully explored and has a considerable expansion potential.

Anhang

Literaturverzeichnis

- [1] B. Gröber, P. Surmann,
Arzneimittelkontrolle -Drug Control.
1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbG Stuttgart, 2005
- [2] E. Schwede, Jander/Blasius,
Anorganische Chemie II.
16. Auflage, S. Hirzel Verlag, 2012
- [3] G. Jander, K. Jahr,
Maßanalyse: Theorie und Praxis der Titrationsen mit chemischen und physikalischen
Indikationen.
18. Auflage, Fortgeführt von G. Schulze, J. Simon, R. Martens-Menzel, Walter de Gruyter, 2012
- [4] K. Efferenn,
Titrationsen in der Lebensmittelanalytik.
GIT-Laborportal 01.05.2008, www.git-labor.de
- [5] W. Ostwald,
Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie.
Band 22, Salzwasser-Verlag, 2011
- [6] A. Bard, I. György, F. Scholz,
Electrochemical Dictionary.
Springer, 2008
- [7] W. Böttger,
Z. Physik. Chem. Vol. 24, Issue 253 , 1897
- [8] F. Haber, Z. Klemensiewicz,
Über elektrische Phasengrenzkräfte.
Z. phys. Chem. Vol. 67, pp. 385-431, 1909
- [9] E. Müller,
Die elektrometrische (potentiometrische) Maßanalyse.
7. Auflage, Verlag Theodor Steinkopff, Dresden Leipzig, 1944
- [10] H. Willard, F. Fenwick,
Bimetallic electrode systems in electrometric analysis I. systems comprising two dissimilar
metals.
J. Amer. chem. Soc. Vol. 44, pp. 2504-2515, 1922
- [11] A. Savitzky, M. Golay,
Smoothing and Differential of Data by Simplified Least Squares Procedures.
Anal. Chem. Vol. 36, Issue 8, pp. 1627-1639, 1964

- [12] P. Surmann,
Titration mit visueller Indikation: Systematische und zufällige Fehler,
Validierung, Kalibrierung, Automatisierung und Datenverarbeitung in der Analytik S. Ebel.
1. Auflage, 1988
- [13] J. Bell, C. Cowell,
Methods for the preparation of neutral solutions of ammonium citrate.
J. Amer. Chem. Soc. Vol. 35, Issue 1, pp. 49-54, 1913
- [14] P. Dutoit, E. Grobet,
New Volumetric Method as Applied to Certain Problems in Inorganic Chemistry.
J. Chem. Phys. Vol. 19, pp. 324, 1922
- [15] G. Barrow,
Physikalische Chemie Teil I: Einführung in die Gastheorie, Quantentheorie, Thermodynamik.
2. Auflage, Bohmann Verlag Heidelberg, 1971
- [16] L. Bark, S. Bark,
Thermometric Titrimetry.
1. Auflage, Pergamon Press, 1969
- [17] J. Barthel,
Thermometric Titrations.
Volume 45, John Wiley & Sons, 1975
- [18] G. Barrow,
Physikalische Chemie Teil III: Mischphasenthermodynamik, Elektrochemie, Reaktionskinetik.
1. Auflage, Bohmann Verlag Heidelberg, 1971
- [19] T. Smith,
Monograph: Practical thermometric titrimetry.
Metrohm Ltd. CH-9101 Herisau/Switzerland 8.036.5003 – 2006-06
- [20] T. Somiya,
Analysis of Concentrated Sulfuric Acid and Fuming Sulfuric Acid by Thermometric Titration.
Proc. Imp. Acad. Vol. 3, Issue 2, pp. 76-78, 1927
- [21] T. Somiya,
Analysis of Commercial Acetic Anhydride Containing No or A Few Per Cent Sulfuric Acid by
Thermometric Titration.
Proc. Imp. Acad Vol. 3, Issue 2, pp. 79-81, 1927
- [22] R. Müller,
Instrumental Methods of Chemical Analysis.
Ind. Eng. Chem. Analyt. Ed. Vol. 13, Issue 10, pp.667-754, 1941
- [23] H. Linde, L. Rogers, D. Hume,
Automatic Thermometric Titrations.
Analyt. Chem. Vol. 25, Issue 3, pp. 404-407, 1953
- [24] CRC Handbook of Chemistry and Physics 76th Edition. CRC Press 1995

- [25] T.W. Richards, A.W. Rowe,
The Heats of neutralization of potassium, sodium and lithium hydroxides with hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid at various dilutions.
J. Am. Chem. Soc., Vol. 44, Issue 4 pp. 684-707, 1922
- [26] P. Mondain-Monval, R. Paris,
Compt. Rendus Vol. 207, 1938
- [27] R. Paris, P. Tardy,
Compt. Rendus Vol. 223, 1946
- [28] F. Miller, P. Thomason,
Direct thermometric titration of boric acid.
Talanta, Vol. 2, Issue 2, 1959
- [29] B. Sen, W. Wu,
Determination and identification of amino acids by thermometric titration and NMR spectroscopy Methods for the preparation of neutral solution of ammonium citrate.
Anal. Chim. Acta Vol. 46, Issue 1, pp. 37-47, 1969
- [30] J. Jordan, W. Dumbaugh,
Thermometric Titration of Weak Monoprotic Acids.
Analyt. Chem. Vol.31, Issue 2, pp. 210-213, 1959
- [31] L. Goudard, A. Grangetto,
Compt. Rendus 263, 1966
- [32] G. Vaughan, J. Swithenbank,
The enthalpimetric titration of basic nitrogen compounds.
Analyst Vol. 92, Issue 1095, pp. 364-370, 1967
- [33] E. Popper, L. Roman, P. Marcu,
Le titrage enthalpimétrique de quelques diamines.
Talanta, Vol. 12, Issue 3, 1965
- [34] Datenblatt bei der GESTIS-Stoffdatenbank der IFA, <http://gestis.itrust.de/>, 12.12.2012
- [35] H. Keily, D. Hume,
Thermometric Titrations in Glacial Acetic Acid.
Analyt. Chem. Vol. 36, Issue 3, pp. 543-551, 1964
- [36] Europäisches Arzneibuch 7.0
- [37] C. Mayr, J. Fisch,
Über thermometrische Titrationsmethoden.
Z. Anal. Chem. Vol. 76, Issue 1-12, pp. 418-438, 1929
- [38] R. Müller,
Instrumental Methods of Chemical Analysis.
Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. Vol. 13, Issue 10, pp. 667-754, 1941

- [39] P. Priestley, W. Sebborn, R. Selman,
Automatic thermometric titration.
Analyst Vol. 88, Issue 1051, pp. 797-804, 1963
- [40] B. Tyson, W. McCurdy, C. Bricker,
Differential Thermometric Titration and the Determination of heats of reaction.
Analyt. Chem. Vol.33, Issue 12, pp. 1640-1645, 1961
- [41] J. Barthel, N. Schmahl,
Thermometrische Redox titration.
Z. Anal. Chem. Vol.207, Issue 2, pp. 81-90, 1965
- [42] W. Alexander, C. Mash, A. McAuley,
Thermometric titrimetry: Studies of the cerium(IV) oxidation of α -mercaptocarboxylic acids.
Talanta Vol. 16, Issue 4, 1969
- [43] F. Miller, P. Thomason,
Thermometric titration of uranium(IV) with potassium dichromate.
Analyt. Chim. Acta Vol.21, pp. 112-116, 1959
- [44] H. Schafer, E. Wilde,
Die Bestimmung von Sulfonsäure-Amiden durch thermometrische Titration mit Hypochlorit.
Z. Anal. Chem. Vol.130, Issue 5, pp. 396-401, 1949
- [45] E. Billingham, A. Reed,
Thermometric Determination of Copper by Iodometry.
Analyt. Chem. Vol. 36, Issue 36, pp. 1148-1149, 1964
- [46] P. Dean, O. Watts,
The determination of sulfur by means of a thermometric titration.
J. Amer. Chem. Soc. Vol.46, Issue 4, pp. 855-858, 1924
- [47] H. Perchec, B. Gilot,
Bull. Soc. Chim. France 619, 1964
- [48] P. Dean, E. Newcomer,
The determination of chlorides by means of a calorimetric titration and some experiments on the titration of mixtures of cyanide and halides.
J. Amer. Chem. Soc. Vol. 47, Issue 1, 1925
- [49] R. Harries,
Thermometric Titrations of Some Precipitation reactions.
Proc. Soc. Analyt. Chem. Vol. 3, Issue 2, pp. 19-20, 1966
- [50] C. E. Johansson,
Enthalpimetric determination of fluoride.
Talanta Vol. 17, Issue 8, 1970
- [51] J. Rondeau, M. Legrand,
R. Paris Acad. Sci. 263c, 1966

- [52] G.A. Vaughan, J. Swithenbank,
Acetone as Solvent in the Enthalpimetric Titration of Acid Substances.
Analyst Vol. 90, Issue 1075, pp. 594-599, 1965
- [53] V.J. Vajgand, T.A. Kiss, F. Gaal,
Determination of organic bases in non-aqueous solvents by catalytic thermometric titration.
Talanta Vol. 15, Issue 7, 1967
- [54] H. Weisz, T. Kiss,
Maßanalyse und Katalyse. V Chelatometrische Titrationsen mit thermometrischer
Endpunktsindikation.
Fresenius Z. Anal. Chem. Vol. 249, Issue 5, pp. 302-303, 1970
- [55] E.J. Greenhow, L.E. Spencer
Ionic polymerisation as a means of end-point indication in non-aqueous thermometric titrimetry.
Part I. The determination of organic bases.
Analyst Vol. 98, Issue 1163 pp. 81-89, 1972
- [56] E.J. Greenhow, L.E. Spencer,
Ionic polymerisation as a means of end-point indication in non-aqueous thermometric titrimetry.
Part II. The determination of organic acids.
Analyst Vol. 98, Issue 1163, pp.90-97, 1973
- [57] E.J. Greenhow,
Acetylation as a means of end-point indication in the catalytic thermometric titration of bases.
Analyst, Vol. 102, Issue 1217, pp. 584-590, 1977
- [58] Datenblatt Celanese, <http://www.celanese.com>, 28.11.2012
- [59] Datenblatt Sigma Aldrich, <http://www.sigmaaldrich.com>, 28.11.2012
- [60] J.D.Carneiro, M. Feres, O. Godinho
Determination of the Acidity of Oils Using Paraformaldehyde as a Thermometric End-Point
Indicator.
J. Braz. Chem. Soc. Vol. 13 No. 5, 2002
- [61] Datenblatt Merck Milipore, <http://www.merckmillipore.com>, 14.10.2012
- [62] S. Höhne,
Untersuchungen zur kationischen Polymerisation von Vinylmonomeren des Furans und
Thiophens.
Berlin 2005
- [63] T. Shiokawa, S. Suzuki,
Catalytic Analysis. XV: Rapid Microdetermination of Manganese, Copper and Palladium by
Gas Evolution Method.
J. Chem. Soc. Jpn. Pure. Chem. Sect. 72 , 1951
- [64] A. Dettenrieder, K. Efferenn, J. Schäfer
Die Elektrode als Schlüssel zum Erfolg bei der pH-Titration.
www.laborpraxis.de, 08.04.2004

- [65] K.Schwabe, H.D. Suschke,
Theorie der Glaselektrode.
Angew. Chem., Vol. 76, Issue 1, pp. 39–49, 1964
- [66] Elektrodenkatalog Metrohm, <http://www.metrohm.de/Produkte/Sensoren>, 01.04.2012
- [67] L. G. Chatten, R. A. Locock, R. D. Krause,
Use of ceric sulfate and cupric perchlorate for titrimetric analyses of phenothiazine derivatives.
J. Pharm. Sci., Vol. 60, Issue 4, pp. 588–592, 1971
- [68] D. Singh, A. Varma,
Amperometric ascorbimetric determination of cerium(IV) and Iron(III) with two polarized electrodes.
Fresenius Zeit. Anal. Chem. Vol. 189, Issue 3, pp. 172-177, 1961
- [69] G.D. Christian,
Coulometric Titration of Hydrogen Peroxide with Electrogenerated Iodine.
Anal. Chem. Vol.37, Issue 11, pp. 1418 - 1420, 1965
- [70] M. Pribyl, Z. Slovak,
Coulometrische Titration von Schwefelwasserstoffspuren mit Iod.
Mikrochim. Acta, Vol. 51, Issue 5-6, pp. 1119-1125, 1963
- [71] Ya. Turyan, I. Kozina,
Amperometric titration of vinyl monomers.
Zhnr. Anal. Khim. Vol. 18, pp. 1120-1124, 1963
- [72] J.T. Stock, R.P. Sienkowski,
The analysis of bromide-chloride mixtures by amperometric titration: Application to halogen determination in organic compounds.
Microchem. J. Vol.9, Issue 2, pp.157-165, 1965
- [73] J. Stock,
Amperometric Titrations.
Analyt. Chem. Vol. 46, No. 5 pp. 5, 1974
- [74] A.F. Holleman, E. Wiberg,
Lehrbuch der anorganischen Chemie.
101. Auflage, Gruyter Verlag, (1995)
- [75] F. Frimmel, A. Immerz,
Inversvoltametrische Bestimmung von Blei, Cadmium, Kupfer und Zink in Grundwasser und Leitungswasser.
Fresenius Z. Anal. Chem. Vol. 302, Issue 5, pp. 364-369, 1980
- [76] DrugBank, Datenbank, <http://www.drugbank.ca>, 21.11.2012
- [77] D. Tromans, R. Sun,
Anodic Behavior of Copper in Weakly Alkaline Solution.
J. Electrochem Soc. Vol. 139, No. 7, pp. 1945-1951, 1992

- [78] M. Antonijevic, S. Alagic, M. Petrovic, M. Radovanovic, A.T. Stamenkovic,
The Influence of pH on Electrochemical Behavior of Copper in Presence of Chloride Ions.
Int. J. Electrochem. Sci. Vol. 4, Issue 4, pp. 516-524, 2009
- [79] H. Lund,
Some reactions of electrochemically prepared anions of DMF and DMSO.
J. of Electroanal. Chem. Vol. 584, Issue 2, pp. 174-181, 2005
- [80] H. Hager,
Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis.
Bd. 9: Stoffe P-Z, 5. Auflage, 1999
- [81] ChemIDplus Advance Datenbank, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>, 21.11.2012
- [82] B. Uslu, S. Ozkan,
Solid Electrodes in Electroanalytical Chemistry: Present Applications and Prospects for High
Throughput Screening of Drug Compounds.
Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, Vol. 10, Issue 7 pp. 495-513, 2007
- [83] R.E. Parker, R.N. Adams,
Voltammetry at solid electrodes.
Anal. Chem. Vol. 28, Issue 5, pp. 828-832, 1956
- [84] J. Wang, M.S. Lin,
In Situ Electrochemical Renewal of Glassy Carbon Electrodes.
Anal. Chem. Vol. 60, Issue 5, pp. 499-502, 1988
- [85] U.F. Franck,
Polarisationstirration Teil I: Prinzip, Durchführung und Anwendbarkeit des Verfahrens.
Zeitschrift für Elektrochemie, Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie
Vol. 58, Issue 5, pp. 348-354, 1954
- [86] H.L.F. von Helmholtz,
Studien über elektrische Grenzschichten.
Ann. Physik, Vol. 243, Issue 7, pp. 337-382, 1879
- [87] K.B. Oldham,
A Gouy–Chapman–Stern model of the double layer at a (metal)/(ionic liquid) interface.
J. Electroanal. Chem. Vol. 613, Issue 2, pp. 131-138, 2008
- [88] D.L. Chapman,
A contribution to the theory of electrocapillarity.
Phil. Mag. Vol. 25, Issue 148, pp. 475, 1913
- [89] O. Stern,
Zur Theorie der Elektrolytischen Doppelschicht.
Z. Elektrochem. Angew. Physikal. Chem. Vol. 30, pp. 508-516, 1924
- [90] D.C. Grahame,
The Electrical Double Layer and the Theory of Electrocapillarity.
Chem. Rev. Vol.41, Issue. 3, pp. 441-501, 1947

- [91] J. O. Bockris, M.A. Devanathan, K. Müller,
On the Structure of Charged Interfaces.
Proc. R. Soc. A274, pp. 55-79, 1963
- [92] R. Parsons S. Trasatti,
Diffuse double layer in aqueous KCl + MgCl₂ mixtures.
Trans. Faraday Soc. Vol. 65, pp. 3314-3323, 1969
- [93] M. Mazurek,
Impedanzspektroskopie an Anodenkatalysatoren für Membranbrennstoffzellen.
Darmstadt, 2006
- [94] B.E. Conway,
Electrochemical Supercapacitors: Scientific Fundamentals and Technological Applications.
1. Auflage, Springer, 1999
- [95] J.E.B. Randles,
Kinetics of rapid electrode reactions.
Discuss. Faraday Soc., Vol. 1, pp. 11-19, 1947
- [96] B.V. Erschler,
Investigation of electrode reactions by the method of charging-curves and with the aid of
alternating currents.
Discuss. Faraday Soc., Vol. 1 pp.269-277, 1947
- [97] M. Breyer, F. Gutmann,
Reversible electrode reactions in alternating fields.
Transactions of the Faraday Society Vol. 42, pp. 645-654, 1946
- [98] D.E. Smith,
Theory of the Faradaic Impedance. Relationship between Faradaic Impedances for Various
Small Amplitude Alternating Current Techniques.
Anal. Chem. Vol. 36, Issue 6, pp. 962-970, 1964
- [99] B. Andreaus, A.J. McEvoz, G.G. Scherer,
Analysis of performance losses in polymer electrolyte fuel cells at high current densities by
impedance spectroscopy.
Electrochim. Acta Vol. 47, Issue 13-14, 2002
- [100] K. Cruse, R. Huber,
Hochfrequenztitration,
Die chemische Analyse mit Hochfrequenz ohne galvanischen Kontakt zwischen Lösung und
Elektrode.
Monographien zu „angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“
Verlag Chemie, GmbH., 1957
- [101] W.T. Richards, A.L. Loomis,
Dielectric loss in electrolyte solution in high frequency,
Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 15, Issue 7, p. 587-593, 1929

Abkürzungsverzeichnis

Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
Thermo	Thermometrie
Potential	Potentiometrie
Biamp	Biamperometrie
var	Varianz
sdv	Standardabweichung
CV	Konfidenzintervall
α	Irrtumswahrscheinlichkeit
SEM	Standard Error of Mean – Standardfehler
relSEM	relativ Standard Error of Mean – relativer Standardfehler
ÄP	Äquivalenzpunkt
τ	Umsetzungsgrad
V	Volumen
I	Stromstärke
U	Spannung
i(t)	Wechselstrom
u(t)	Wechselspannung
R	Widerstand
z(t)	Impedanz
Z	Betrag der Impedanz
Z _w	Warburg Impedanz
X	Reaktanz
P	Leistung
j	imaginäre Einheit $\sqrt{-1}$
e	die eulersche Zahl
ϵ_r	Dielektrizitätskonstante
C	Kapazität
ω	Kreisfrequenz
q	Ladung
t	Zeit
C	Coulomb
A	Ampere
V	Volt
K	Kelvin
J	Joule

R^2	Bestimmtheitsmaß
n	Stoffmenge
C	Molare Konzentration
w	Gehalt
ΔG	die Änderung der freien Energie
ΔH	die Änderung der Enthalpie
ΔS	die Änderung der Entropie
ΔT	die Temperaturänderung in °C
ΔH_f^0	Bildungsenthalpie
ΔH_R^0	Reaktionsenthalpie
$\frac{dT}{dt}$	Änderung der Temperatur pro Zeit in °C/s
$\frac{dv}{dt}$	Geschwindigkeit der Maßlösungszugabe in mL/s
E	Energie
$pK_S =$	$-\log K_S$ - Säurekonstante
$pK_B =$	$-\log K_B$ – Basenkonstante
K_A	Autoprotolysekonstante
K_D	Dissoziationskonstante
KHP	Kaliumhydrogenphthalat
TBAH	Tetrabutylammoniumhydroxid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
IBMK	Isobuthylmethylketon
IBVE	Isobutylvinylether
SZ	Säurezahl
E°	Standardpotential
IHP	Innere Helmholtz Schicht
OHP	Äußeren Helmholtz Schicht
PVC	Polyvinylchlorid

Geräteverzeichnis

1. 905 Titrande mit Tiamo™-Light 2.3 Software, Deutsche Metrohm, Nr. 2.905.0020
2. 888 Titrande mit einem Touch Control 900, Deutsche Metrohm, Nr. 2.888.0110
3. Titrotherm 859, Deutsche Metrohm, Nr. 2.859.1010
4. 804 Ti Stand mit Stativ, Deutsche Metrohm, Nr. 2.804.0040
5. Propellerrühren Nr. 802 2.802.0040 mit dem Rührpropeller Nr.6.1909.010, Deutsche Metrohm
6. Dosiereinheit 10 mL Nr. 6.3032.210 mit dem Dossino 800 Antrieb Nr. 2.800.0010, Metrohm
7. 801 Stirrer mit Stativ, Deutsche Metrohm, Nr. 2.801.0040
8. iEcoTode Plus, Deutsche Metrohm, Nr. 6.0280.300
9. Solvotrode, Deutsche Metrohm, Nr. 6.0229.100
10. Thermoprobe, Deutsche Metrohm, Nr. 6.9011.020
11. HF- Thermoprobe, Deutsche Metrohm, Nr. 6.9011.040
12. Kombinierte Pt-Ring-Elektrode, Deutsche Metrohm, Nr. 6.0451.100
13. Doppel-Pt-Blech-Elektrode, Deutsche Metrohm, Nr. 6.0309.100
14. Getrennte Platin-Draht-Elektrode, Deutsche Metrohm, Nr. 6.0301.100
15. Funktionsgenerator H-Tronic FG 250 D
16. Funktionsgenerator HP 8656B
17. Multimeter PCE – UT 803
18. Multimeter Keithley 2000/E
19. Oszilloskop Tektronix TDS 3054
20. VA Stand 694, Deutsche Metrohm
21. VA Processor 693, Deutsche Metrohm
22. Mercury drop electrode Multi-Mode Electrode, Deutsche Metrohm, Nr. 6.1246.020
23. Hilfselektrode Glassy carbon Nr. 6.1247.000 befestigt in einem Elektroden Halde Nr. 6.1241.020, Deutsche Metrohm
24. Referenzelektrode Ag/AgCl/KCl(3 mol/L), Deutsche Metrohm, Nr. 6.0728.020
25. Sartorius MC1 AC 210 P Digital Analytical Balance Waage

Softwareverzeichnis

1. Tiamo™ 2.3 light
2. OriginPro 8.6.0G
3. TinyCAD Version 2.80.03
4. UT 803 Interface Program Version 1.10
5. Microsoft Excel 2010 und Microsoft Word 2010

Chemikalienverzeichnis**Arzneistoffe :**

1. Ascorbinsäure
2. Clotrimazol
3. Benzocain
4. Allopurinol
5. Salicylsäure
6. Acetylcystein
7. Cystin
8. Sulfadimidin
9. Ephedrinhydrochlorid
10. Captopril
11. Chlorpromazinhydrochlorid
12. p-Aminophenol
13. Isoniazid
14. Pyridoxinhydrochlorid
15. Theophyllin
16. Coffein
17. Ibuprofen
18. Paracetamol
19. Propyphenazon
20. Loratadin

Firma und Qualität

- Fagron, Ph.Eur 6.6
Fagron, Ph.Eur 6.1
Synopharm, Ph.Eur 4.0
Tokyo Chemical Industry (>98 %)
Fagron, Ph.Eur 7.0
Fagron, Ph.Eur 7.0
Fagron, Ph.Eur 5.0
Sigma (>99%)
Fagron, Ph.Eur 7.0
Fagron, Ph.Eur 7.0
Synopharm, Ph.Eur. 4.01
Merck, zur Synthese
Fagron, Ph.Eur 6.0
Synopharm, Ph.Eur. 4.01
Fagron, Ph.Eur 5.0
TH. Geyer GmbH, Ph.Eur
Caelo, Ph.Eur. 7.0
Caelo, Ph.Eur. 7.0
Caelo, Ph.Eur. 5.0
Sigma (>99%)

Lösungsmittel :

1. Wasser
2. Eisessig
3. Essigsäureanhydrid
4. Aceton
5. Ethanol absolut
6. Ethanol MEK vergällt
7. Dichlormethan
8. Chloroform
9. Dimethylformamid (DMF)
10. Dimethylsulfoxid (DMSO)
11. Ethylmethylketon
12. Isobutylmethylketon

Firma und Qualität

- Reinstwasser
Fisher Chemical, Analytical reagent grade
VWR, AnalaR NormaPur
VWR, AnalaR NormaPur
VWR, AnalaR NormaPur
Berkel AHK, (<99%)
VWR, AnalR NormaPur
VWR, AnalR NormaPur
AppliChem, p.A.
AppliChem, p.A.
Merck, (<99%)
Merck, p.A.

Chemikalien:**Firma und Qualität**

1. Kaliumhydrogenphthalat	Merck, p.A.
2. Benzoesäure	Merck, ACS Reag. Ph.Eur
3. Natriumcarbonat	Merck, p.A.
4. p-Toluolsulfonsäure	Merck, p.A.
5. Ölsäure	Caelo, Ph.Eur 6.0
6. Miglyol	Caelo, Ph.Eur 5.0
7. Vinylacetat	Aldrich, (>99 %)
8. Butylacrylat	Aldrich, (>99%)
9. 2-Phenylpropen monomer	Aldrich, (>99%)
10. Paraldehyd	Merck, zur Synthese
11. Diethylether	Fluka Analytical, (>99,8 %)
12. Zinksulfat	VWR, p.A.
13. Aluminiumchlorid Hexahydrat	VWR, p.A.
14. Magnesiumchlorid Hexahydrat	VWR, p.A.
15. Bismutnitrat	Merck, p.A.
16. Kaliumbromid	AppliChem, p.A.
17. Kaliumiodid	VWR, AnalR NormaPur
18. Kaliumchlorid	Riedel de Haën, puriss p.A.
19. Kaliumbromat	Alfa Aesar ACS (>99,8%)
20. Pyrrol	Merck, zur Synthese
21. Cyclohexan	VWR, AnalaR NormaPur
22. Eisen(II)sulfat	VWR, USP grade
23. Kaliumhexacyanoferrat(II)	Merck, rein
24. Natriumnitrit	Merck, reinst Ph.Eur,USP
25. Natriumhypochlorid	VWR, AnalR NormaPur
26. Blei(II)chlorid	VWR, reagent grade (>99%)
27. Natriumtetraphenylborrat	AppliChem p.A.
28. konz. Schwefelsäure	Fisher Chemical, Analytical S.G.(>99%)
29. konz. Salzsäure	Fischer Chemical, Analytical S.G. (>37%)
30. konz. Salpetersäure	VWR, AnalaR NormaPur (65%)

Maßlösung:

1. Kaliumhydroxid 0,1 mol/L
2. Natriumhydroxid 0,1 mol/L
3. Salzsäure 0,1 mol/L
4. Perchlorsäure in Eisessig 0,1 mol/L
5. Tetrabutylammoniumhydroxid 0,1 mol/L
in Isopropanol und Methylalkohol (9:1)
6. Kaliumpermanganat 0,02 mol/L
7. Cer(IV)sulfat 0,1 mol/L
8. Kaliumbromat 0,3 mol/L
9. Kaliumbromat 0,016 mol/L
10. Iod 0,05 mol/L
11. Natriumthiosulfat 0,1 mol/L
12. Silbernitrat 0,1 mol/L
13. Natriummethylenamintetraessigsäure 0,1 mol/L

Firma und Qualität

- Riedel de Haën, Fixanal
- Riedel de Haën, Fixanal
- Fluka Analytical, Fixanal
- VWR, AVS Titrinorm
- VWR, AVS Titrinorm
- Riedel de Haën, Fixanal
- Alfa Aesar, standardized solution
- Eigene Herstellung aus dem Feststoff
- Riedel de Haën, Fixanal
- Fluka Analytical, Fixanal
- Merck, Titrisol
- Merck, Titrisol
- Merck, Titrisol

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Beispielhafte mathematische Knickpunktauswertung

Abbildung 1-2: Knickpunktauswertung, graphische Darstellung

Abbildung 1-3: Einwaage-Verbrauch-Kurve-Beispiel

Abbildung 2-1: Temperaturänderung des Thermistors nach einer Messung in verschiedenen Lösungsmitteln, $n = 5$

Abbildung 2-3: Temperaturänderung in Abhängigkeit von Maßlösungszugabe in verschiedenen Lösungsmitteln

Abbildung 2-4: Thermometrische Titrationskurve von HCl 1 mol/L mit NaOH 1 mol/L

Abbildung 2-5: Schematische Darstellung einer exothermen Titration [19]

Abbildung 2-6: Schematische Darstellung einer endothermen Titration [19]

Abbildung 2-7: Schematische Darstellung einer gekrümmten thermometrischen Titrationskurve [19]

Abbildung 2-8: Thermometrische Titration von L-EphedrinHCl mit AgNO₃

Abbildung 2-9: Abhängigkeit des ermittelten Maßlösungsverbrauchs vom eingesetzten Filterfaktor

Abbildung 2-10: Titration von H₂SO₄ 0,02 mol/L mit NaOH 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie

Abbildung 2-11: Titration von KOH 0.1 mol/L mit HCl 0.1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie

Abbildung 2-12: Titration von Na₂CO₃ mit HCl 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Abbildung 2-13: Titration von Ascorbinsäure mit NaOH 0,1 mol/L. Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Abbildung 2-14: Titration von Kaliumhydrogenphthalat mit HClO₄ 0,1 mol/L in Eisessig.
Indikation: Thermometrie

Abbildung 2-15: Titration von Clotrimazol mit HClO₄ 0,1 mol/L in Eisessig
Indikation: Thermometrie

Abbildung 2-16: Titration von Coffein, Benzocain und Clotrimazol mit HClO₄ 0,1 mol/L in verschiedenen Lösungsmitteln Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Abbildung 2-17: Titration von Benzoessäure mit TBAH 0,1 mol/L in DMF bzw. DMSO
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Abbildung 2-18: Titration von Allopurinol mit TBAH 0,1 mol/L in DMF.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Abbildung 2-19: Titration von FeSO₄ mit 0,02 mol/L KMnO₄. Lösungsmittel: verd. H₂SO₄.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

Abbildung 2-20: Titration von Ascorbinsäure und Acetylcystein mit 0,02 mol/L KMnO₄.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie

- Abbildung 2-21:** Titration von Eisen(II)sulfat und Ascorbinsäure mit 0,1 mol/L $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie
- Abbildung 2-22:** Titration von Acetylcystein und Cystin mit 1/60 mol/L KBrO_3 .
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie
- Abbildung 2-23:** Titration von Benzocain mit 1/60 mol/L KBrO_3 . Lösungsmittel: verdünnte HCl.
Indikation: Thermometrie und Biamperometrie
- Abbildung 2-24:** Titration von Benzocain und Sulfadimidin mit 0,1 mol/L NaNO_2 .
Indikation: Thermometrie und Biamperometrie
- Abbildung 2-25:** Titration von Toluolsulfonsäure mit 1,76 mol/L NaOCl . Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie
- Abbildung 2-26:** Titration von L-Ephedrin-HCl mit 0,1 mol/L AgNO_3 . Lösungsmittel: verd. HNO_3 .
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie
- Abbildung 2-27:** Titration von H_2SO_4 mit 0,5 mol/L BaCl_2 . Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie
- Abbildung 2-28:** Titration L-EphedrinHCl mit 0,5 mol/L NaTPhB . Lösungsmittel: Wasser.
Indikation: Thermometrie
- Abbildung 2-29:** Titration von Coffein mit HClO_4 . Lösungsmittel: Acetanhydrid + 1 mL Ethanol
Indikation: Thermometrie
- Abbildung 2-30:** Titration von Benzoesäure mit TBAH. Lösungsmittel: DMF
- Abbildung 2-31:** Titration von Benzoesäure mit TBAH 0,1 mol/L. Lösungsmittel: DMF.
Indikation. Thermometrie und Potentiometrie
- Abbildung 2-32:** Titration von Clotrimazol mit HClO_4 . Lösungsmittel: IBME + 1 mL IBVE.
Indikation: Thermometrie
- Abbildung 2-33:** Titration von Benzocain mit HClO_4 . Lösungsmittel: Aceton + 1 mL Paraldehyd.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie
- Abbildung 2-34:** Titration von Benzocain mit HClO_4 . Lösungsmittel: Aceton + 1 mL Pyrrol.
Indikation: Thermometrie und Potentiometrie
- Abbildung 3-1:** Drei Möglichkeiten der biamperometrischen Titrationskurven
- Abbildung 3-2:** Säure-Base-Biamperometrie – verwendete Messanordnung
- Abbildung 3-3:** Strom-Zeit-Kurve der Kupferelektroden in Eisessig.
Polarisationsspannung = 500 mV
- Abbildung 3-4:** Standardadditionsverfahren der polarographische Kupferbestimmung
- Abbildung 3-5:** Kupfermenge; Vergleich Polarografie und Faraday
- Abbildung 3-6:** Strom-Zeit-Kurve von DMF bei verschiedener Spannungen
- Abbildung 3-7:** Mittlere Ströme über 300 s und der Polarisationsspannung von 500 mV und die Dielektrizitätskonstanten ausgewählter Lösungsmitteln bei 20 °C

- Abbildung 3-8:** Konzentrationsverlauf von BH^+
- Abbildung 3-9:** Konzentrationsverlauf von H_2OAc^+
- Abbildung 3-10:** Konzentrationsverlauf von ClO_4^-
- Abbildung 3-11:** Konzentrationsverlauf von OAc^-
- Abbildung 3-12:** Theoretische Titrationskurve einer Base mit HClO_4 in wasserfreier Essigsäure
- Abbildung 3-13:** Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in wasserfreier Essigsäure.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie bei verschiedenen Polarisationsspannungen
- Abbildung 3-14:** Gehalte der einzelnen Bestimmungen bei der Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig bei verschiedenen Polarisationsspannungen
- Abbildung 3-15:** Titration von Kaliumhydrogenphthalat mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie
- Abbildung 3-16:** Titration von Clotrimazol mit HClO_4 in verschiedenen Lösungsmitteln
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie bei unterschiedlichen Spannungen
- Abbildung 3-17:** Titration von Propyphenazon mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig/Dichlormethan (2:15)
Indikation: Potentiometrie, Säure-Base-Biamperometrie, $E = 600$ mV
- Abbildung 3-18:** Titration von Loratadin mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig/Chloroform
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie $E^\circ = 1000$ mV
- Abbildung 3-19:** Titration von Benzocain mit HClO_4 0,1 mol/L in Essigsäure/Cyclohexan (70:30).
Statistische Auswertung
- Abbildung 3-20:** Titration von Pyridoxinhydrochlorid mit HClO_4 0,1 mol/L in Essigsäureanhydrid.
Indikation: Biamperometrie bei verschiedenen Polarisationsspannungen.
- Abbildung 3-21:** Theoretische Strom-Spannungs-Kurve der Titrationslösung einer Säure mit eingetauchten und polarisierten Kupfer-Elektroden
- Abbildung 3-22:** Titration von Theophyllin mit TBAH 0,1 mol/L in DMF und DMSO
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie
- Abbildung 3-23:** Titration von Sulfadimidin und Paracetamol mit TBAH 0,1 mol/L
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie
- Abbildung 3-24:** Titration von Allopurinol mit TBAH 0,1 mol/L in DMF.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie und Potentiometrie
- Abbildung 3-25:** Säurezahlbestimmung in unterschiedlichen Lösungsmitteln.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie
- Abbildung 3-26:** Säurezahlbestimmung Indikationsvergleich
- Abbildung 3-27:** Titration von Salicylsäure mit NaOH 0,1 mol/L in Ethanol.
Indikation: Säure-Base-Biamperometrie
- Abbildung 4-1:** Modell der elektrochemischen Doppelschicht nach Bockris, Devanathan und Müller
- Abbildung 4-2:** Nyquist Plot
- Abbildung 4-3:** Schematische Darstellung des Elektrodenschaltbildes

- Abbildung 4-4:** Kurvensimulation einer Titration nach dem ausgearbeiteten Modell
- Abbildung 4-5:** Titration von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie bei unterschiedlichen Spannungen
- Abbildung 4-6:** Titration von Ascorbinsäure mit Iod 0.05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsmodulierte Biamperometrie, $U=400$ mV
- Abbildung 4-7:** Gehalte von Titrationsen von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L-Methodenvergleich
Wechselfspannungsbasierte Biamp. $U= 400$ mV Gleichstrom Biamp. $U=200$ mV
- Abbildung 4-8:** Titration von Captopril mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-9:** Titration von Chlorpromazin-HCl mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: Biamperometrie, $U= 100$ mV
- Abbildung 4-10:** Titration von Chlorpromazin-HCl mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-11:** Titration von p-Aminophenol mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-12:** Titration von FeSO_4 mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-13:** Titration von $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ mit Cer(IV)sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: Gleichstrom-Biamperometrie, $U= 100$ mV
- Abbildung 4-14:** Titration von $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-15:** Titration von Kaliumiodid mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsmodulierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-16:** Titration von Isoniazid mit $1/60$ mol/L KBrO_3 /KBr in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-16:** Titration von Cystin mit $0,3$ mol//L KBrO_3 /KBr in schwefelsaurer Lösung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV und Potentiometrie
- Abbildung 4-17:** Säure-Base-Titration von HCl mit NaOH 0,1 mol/L.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 4-18:** Säure-Base-Titration, Statistische Auswertung.
Indikation: wechselfspannungsbasierte Biamperometrie, $U= 400$ mV
- Abbildung 5-1:** Apparativer Aufbau eines Experiments der Hochfrequenztitration
- Abbildung 5-2:** Ersatzschaltbild einer Kapazitätzelle

- Abbildung 5-3:** Spannungsamplitude der verschiedenen Lösungsmittel bei 100 MHz und Dielektrizitätskonstante bei 20 °C ausgewählter Lösungsmittel [24]
- Abbildung 5-4:** Spannungsamplitude gegen die Zugabe einer Natriumchloridlösung, $n = 5$
- Abbildung 5-5:** Säure-Base-Hochfrequenztitration starker Elektrolyte NaOH mit HCl beide 0,1 mol/L. Indikation: Hochfrequenztitration, 100 MHz, 1,5 V
- Abbildung 5-6:** Säure-Base-Hochfrequenztitration von Ascorbinsäure mit NaOH 0,1 mol/L. Indikation: Hochfrequenztitration, 100 MHz, 1,5 V
- Abbildung 5-7:** Fällungs-Hochfrequenztitration NaCl mit AgNO₃ 0,1 mol/L. Indikation: Hochfrequenztitration, 100 MHz, 1,5 V

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1-1:** Statistische Auswertung der Einwaage-Verbrauch-Kurve einer beispielhaften Titration von Kaliumhydrogenphthalat mit HClO_4 in wasserfreier Essigsäure
- Tabelle 2-1:** Wärmeleitfähigkeit von verschiedenen Lösungsmitteln
- Tabelle 2-2:** Dielektrizitätskonstanten der verwendeten Lösungsmittel
- Tabelle 2-3:** Abweichung der Säurezahlbestimmung Thermometrie und Potentiometrie
- Tabelle 3-1:** Strommaxima der inversvoltammetrischen Kupferbestimmung
- Tabelle 3-2:** Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-3:** Titration von Clotrimazol mit HClO_4 0,1 mol/L in ausgewählten aprotischen Lösungsmitteln. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-4:** Titration von Propyphenazon mit HClO_4 0,1 mol/L in Eisessig/Dichlormethan
- Tabelle 3-5:** Titration von Pyridoxinhydrochlorid mit HClO_4 0,1 mol/L in Essigsäureanhydrid. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-6:** Titration von Coffein mit HClO_4 0,1 mol/L in verschiedenen Lösungsmitteln. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-7:** Titration von Theophyllin mit TBAH 0,1 mol/L in DMF und DMSO. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-8:** Titration von Ibuprofen mit TBAH 0,1 mol/L in DMF bei 200 und 300 mV. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-9:** Titration von Sulfadimidin und Paracetamol mit TBAH 0,1 mol/L. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-10:** Titration von Allopurinol mit TBAH 0,1 mol/L in DMF. Statistische Auswertung
- Tabelle 3-11:** Salicylsäure mit NaOH 0,1 mol/L in Ethanol. Statistische Auswertung
- Tabelle 4-1:** Titration von Ascorbinsäure mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Statistische Auswertung
- Tabelle 4-2:** Titration von Captopril mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Statistische Auswertung
- Tabelle 4-3:** Titration von Chlorpromazin-HCl mit Iod 0,05 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Statistische Auswertung
- Tabelle 4-4:** Titration von p-Aminophenol mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Statistische Auswertung
- Tabelle 4-5:** Titration von FeSO_4 mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Statistische Auswertung
- Tabelle 4-6:** Titration von $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ mit Cer(IV)Sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung. Statistische Auswertung

Tabelle 4-7: Titration von Kaliumiodid mit Cer(IV)sulfat 0,1 mol/L in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

Tabelle 4-8: Titration von Isoniazid mit 1/60 mol/L KBrO_3/KBr in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

Tabelle 4-9: Titration von Cystin mit 1/60 mol/L KBrO_3/KBr in schwefelsaurer Lösung.
Statistische Auswertung

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten