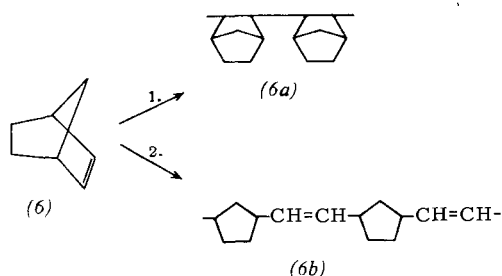


tur des Makromoleküls gleich sein muß, unabhängig von der Stelle, an der sich der Ring geöffnet hat. Verschiedene Überlegungen haben uns jedoch zu der Auffassung geführt, daß die Öffnung des Cyclopenten-Ringes an der der Doppelbindung benachbarten Einfachbindung erfolgt. Zwei Punkte, die hierfür sprechen, seien erwähnt:

1. Auch bei der Polymerisation des Norbornens (6) in Gegenwart von Katalysatoren mit anionisch-koordinativem Reaktionsmechanismus findet man [16], daß ein



ungesättigter Ring mit fünf Ring-Kohlenstoffatomen ausschließlich an der der Doppelbindung benachbarten Einfachbindung geöffnet wird. In diesem Fall kann diese Aussage auf Grund der chemischen Struktur des Polymeren (6b) eindeutig gemacht werden. Diese Ringöffnung des Norbornens ist allerdings durch eine besondere Situation bedingt, weil die Öffnung der anderen Einfachbindung des ungesättigten Fünfringes zu einem

Polymeren führen würde, das die Doppelbindung weiterhin in einem Ring enthält, nur in einen Cyclohexenring.

2. Die Doppelbindung des Cyclopentens ist eine cis-Doppelbindung. Wenn sich der Ring an der Einfachbindung öffnen würde, die entfernt von der Doppelbindung liegt, sollte man eigentlich die ausschließliche oder zumindest überwiegende Bildung von cis-Polypentenamer erwarten, weil diese Art der Doppelbindung schon vorgebildet ist. Die Öffnung an der anderen Einfachbindung sollte dagegen, wenn überhaupt, nur einen sehr kleinen Einfluß auf die sterische Struktur der Doppelbindung im Polypentenamer besitzen, weil hier nur die Isomerisierung eines Elektronenpaares zu erfolgen hätte, wenn sich trans-Polypentenamer bildet. In diesem Fall dürfte es wohl dem katalytischen Agens überlassen sein, die sterische Struktur der Doppelbindung in den wachsenden Ketten festzulegen. Diese Überlegung steht in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen.

Einen detaillierten Reaktionsmechanismus zu formulieren, bei dem die erwähnten Beobachtungen berücksichtigt werden, und einige andere, über die wir später berichten wollen, ist in diesem Augenblick nicht leicht. Wir hoffen, dies tun zu können, wenn wir genauere Informationen besitzen werden.

Die Autoren danken Herrn Priv.-Doz. Dr. I. W. Bassi für die Röntgenstruktur-Untersuchungen und Herrn Dr. F. Ciampelli für die Ultrarot-Untersuchungen.

Eingegangen am 17. Februar 1964 [A 392]

## Struktur und Acidität organischer Verbindungen [1]

VON PRIV.-DOZ. DR. W. SIMON

LABORATORIUM FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE, ZÜRICH (SCHWEIZ)

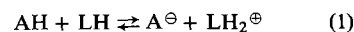
*Der Strukturaufklärung organischer Säuren und Basen mit Hilfe ihrer Aciditätskonstanten stehen die geringe Wasserlöslichkeit sowie die normalerweise kleine Probemenge erschwerend im Wege. Für eine große Zahl von Verbindungsklassen mittlerer Acidität lassen sich an kleinen Probemengen (ca. 0,5 mg) potentiometrisch scheinbare Aciditätskonstanten  $K^*$  ermitteln. Die im Lösungsmittel Methylcellosolve/Wasser bestimmten scheinbaren Aciditätskonstanten  $K_{MCS}^*$  lassen sich analog den thermodynamischen Größen mit Strukturparametern (z.B. mit den Hammettschen  $\sigma$ - und Taftschen  $\sigma^*$ -Werten) korrelieren.  $K_{MCS}^*$ -Werte können über die axiale oder äquatoriale Lage von Carboxylgruppen in Cyclohexancarbonsäuren Aufschluß geben.*

### I. Einleitung

Über die Zusammenhänge zwischen Struktur und Acidität sind hervorragende Zusammenfassungen geschrieben worden [2–5].

In dieser Betrachtung werden Säuren und Basen nach Brønsted [6] und Lowry [7] als Protonen-Donatoren

bzw. Protonen-Akzeptoren definiert, so daß sich Säure-Base-Gleichgewichte in einem amphiprotischen [8] Lösungsmittel LH hoher Dielektrizitätskonstante wie folgt formulieren lassen:



[1] Vortrag anlässlich der Sitzung der Berner Chemischen Gesellschaft am 18. Januar 1963.

[2] J. F. King in K. W. Bentley: Elucidation of Structures by Physical and Chemical Methods. Teil I, Interscience Publishers, New York-London 1963, S. 317–403.

[3] E. M. Arnett in S. G. Cohen, A. Streitwieser, Jr. u. R. W. Taft: Progress in Physical Organic Chemistry. Vol. 1, Interscience Publishers, New York-London 1963, S. 223–403.

[4] H. C. Brown, D. H. McDaniel u. O. Häfliger in E. A. Braude u. F. C. Nachod: Determination of Organic Structures by Physical Methods. Academic Press, New York 1955, S. 567–662.

[5] R. P. Bell: The Proton in Chemistry. Methuen & Co., London 1959.

[6] J. N. Brønsted, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 42, 718 (1923).

[7] T. M. Lowry, Chem. and Ind. 42, 43 (1923).

[8] L. F. Audrieth u. J. Kleinberg: Non-Aqueous Solvents. Wiley, New York und Chapman & Hall, London 1953.

In Gl. (1) ist AH die zu untersuchende Säure und  $A^\ominus$  die aus AH durch Abspaltung eines Protons entstandene Base. Über die Teilchen AH und  $A^\ominus$  soll nichts vorausgesetzt werden; es sei lediglich darauf hingewiesen, daß  $A^\ominus$  ein Wasserstoffatom weniger und eine Elementarladung mehr trägt als AH. Die Paare AH/ $A^\ominus$  und  $LH_2^\oplus$ /LH werden als konjugierte oder korrespondierende Säure-Base-Paare bezeichnet. Für die dem Gleichgewicht (1) zukommende Massenwirkungskonstante

$$K' = \frac{a_{A^\ominus} \cdot a_{LH_2^\oplus}}{a_{AH} \cdot a_{LH}} = \frac{c_{A^\ominus} \cdot f_{A^\ominus} \cdot c_{LH_2^\oplus} \cdot f_{LH_2^\oplus}}{c_{AH} \cdot f_{AH} \cdot c_{LH} \cdot f_{LH}} \quad (2)$$

(a: Aktivität; c: Konzentration; f: Aktivitätskoeffizient)

gilt die Beziehung

$$\Delta F = -2,303 RT \cdot \log K' = 2,303 RT \cdot pK'. \quad (3)$$

Entsprechend Gl. (3) ist der  $pK'$ -Wert der Säure AH direkt proportional der Änderung der freien Energie

$$\Delta F = \Delta H - T\Delta S \quad (4)$$

der Säure-Base-Reaktion (1). Für 25 °C ergibt sich aus Gl. (3) für eine Änderung in  $\Delta F$  von 1,0 kcal/Mol eine  $pK'$ -Änderung von 0,73. Prinzipiell lassen sich sowohl  $\Delta F$  (oder  $pK'$ ) als auch  $\Delta H$  mit der Struktur der untersuchten Verbindung AH korrelieren. Die Meinungen darüber, welche der beiden Größen die geeignetere sei, sind jedoch geteilt [3, 9–14].

Im allgemeinen werden Säure-Base-Gleichgewichte in Systemen quantitativ untersucht, in welchen relativ kleine Mengen von AH mit einer großen Menge Lösungsmittel LH umgesetzt werden. Dementsprechend darf die Aktivität  $a_{LH}$  von LH bei konstanter Temperatur und konstantem Druck als konstant betrachtet werden, und es ergibt sich aus Gl. (2) die Dissoziationskonstante

$$K = K' \cdot a_{LH} = \frac{a_{A^\ominus} \cdot a_{LH_2^\oplus}}{a_{AH}} = \frac{c_{A^\ominus} \cdot f_{A^\ominus} \cdot a_{LH_2^\oplus}}{c_{AH} \cdot f_{AH}} \quad (5)$$

An Stelle des  $pK$ -Wertes ( $pK = -\log K$ ) eines Säure-Base-Paares wird gelegentlich die sogenannte „Basenkonstante“ ( $pK_B$ ) verwendet. Diese Konstante bezieht sich im Gegensatz zum  $pK$ -Wert auf ein Gleichgewicht vom Typ



Um Verwechslungen zu vermeiden, soll auf diese Terminologie möglichst verzichtet werden. Dementsprechend wird in der Folge die Basizität der Base B durch die Acidität der konjugierten Säure  $BH^\oplus$  festgelegt. Für die Säure  $BH^\oplus$  ergibt sich somit das zu Gl. (1) analoge Säure-Base-Gleichgewicht:



[9] L. P. Hammett: Physical Organic Chemistry. McGraw-Hill Book Co., New York 1940.

[10] R. W. Taft, Jr. in M. S. Newman: Steric Effects in Organic Chemistry. Wiley, New York 1956.

[11] H. C. Longuet-Higgins u. C. A. Coulson, J. chem. Soc. (London) 1949, 971.

[12] H. S. Frank u. M. W. Evans, J. chem. Physics 13, 507 (1945).

[13] J. E. Leffler, J. org. Chemistry 20, 1202 (1955).

[14] W. B. Person, J. Amer. chem. Soc. 84, 536 (1962).

## II. Bestimmung von Aciditätskonstanten

Die Routinebestimmung von Dissoziationskonstanten geschieht vorwiegend potentiometrisch oder spektrophotometrisch [15]. Die potentiometrische Bestimmung beruht darauf, daß das Verhältnis  $c_{A^\ominus}/c_{AH}$  vorgegeben wird und die Aktivität der Wasserstoff-Ionen potentiometrisch (z. B. mit einer Glas-Kalomelektroden-Meßkette) [16] ermittelt wird. Unter der Voraussetzung, daß  $f_{A^\ominus}/f_{AH} = 1$  ist, läßt sich anschließend aus Gl. (5) die Konstante K berechnen. Fehler, die auf Vernachlässigung der Aktivitätskoeffizienten zurückzuführen sind, liegen für 1:1-Elektrolyte in wässrigen Systemen mit Probenkonzentrationen von 0,01 M bei 0,05 pK-Einheiten [17]. Das Verhältnis  $c_{A^\ominus}/c_{AH}$  läßt sich einstellen, indem eine bestimmte Menge der Säure AH mit einer bekannten Menge ihres Salzes versetzt wird. Bei der potentiometrischen Titration [18–22] ist bei Neutralisation der halben Säuremenge  $c_{A^\ominus} \approx c_{AH}$  und  $c_{A^\ominus}/c_{AH} \approx 1$ , so daß für diesen Spezialfall der pH-Wert der Lösung ( $pH = -\log a_{LH_2^\oplus}$ ) gleich dem  $pK$ -Wert von AH ist [vgl. Gl. (5)].

Zur spektrophotometrischen  $pK$ -Bestimmung [15, 23 bis 26] wird die zu untersuchende Probe im allgemeinen in einem Medium konstanter Wasserstoffionen-Aktivität (Pufferlösung) gelöst und das Verhältnis  $c_{A^\ominus}/c_{AH}$  spektrometrisch ermittelt. K läßt sich daraus bei Kenntnis des pH-Wertes der Lösung mit Gl. (5) unter Vernachlässigung von Aktivitätskoeffizienten berechnen. Konstanten, die derartige Vernachlässigungen enthalten, werden oft „scheinbare Dissoziationskonstanten“ genannt.

Bei der systematischen Bestimmung von Dissoziationskonstanten in der qualitativen Analyse organischer Naturstoffe sind vor allem zwei einschränkende Bedingungen zu berücksichtigen:

a) Die Messungen sollten sich an kleinen Substanzmengen durchführen lassen (0,3 bis 1,5 mg).

b) Die Bestimmungen müssen infolge der geringen Wasserlöslichkeit der meisten organischen Verbindungen in nichtwässrigen Lösungsmitteln vorgenommen werden.

[15] A. Albert u. E. P. Serjeant: Ionization Constants of Acids and Bases, A Laboratory Manual. Methuen & Co., London und Wiley, New York 1962.

[16] R. G. Bates: Electrometric pH Determinations. Interscience Publishers, New York-London 1954.

[17] P. Debye u. E. Hückel, Physik Z. 24, 185 (1923).

[18] M. T. Kelley, D. J. Fisher u. E. B. Wagner, Analytic. Chem. 32, 61 (1960).

[19] J. B. Neilands u. M. D. Cannon, Analytic. Chem. 27, 29 (1955).

[20] W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean u. E. Heilbronner, Helv. chim. Acta 37, 1872 (1954).

[21] J.-P. Phillips: Automatic Titrators. Academic Press, New York 1959.

[22] T. V. Parke u. W. W. Davis, Analytic. Chem. 26, 642 (1954).

[23] O. Redlich, E. K. Holt u. J. Bigeleisen, J. Amer. chem. Soc. 66, 13 (1944).

[24] G. C. Hood, O. Redlich u. C. A. Reilly, J. chem. Physics 22, 2067 (1954).

[25] G. C. Hood, O. Redlich u. C. A. Reilly, J. chem. Physics 23, 2229 (1955).

[26] G. C. Hood u. C. A. Reilly, J. chem. Physics 27, 1126 (1957); 28, 329 (1958).

Unter diesen Bedingungen muß auf eine Bestimmung thermodynamischer Dissoziationskonstanten  $K$  zu Gunsten scheinbarer Dissoziations- oder Aciditätskonstanten  $K^*$  verzichtet werden. Im Hinblick auf rasche Routinebestimmungen ist die potentiometrische Mikrotitration [20,22,27] die Methode der Wahl.

Als Lösungsmittel sind unter anderem verwendet worden: Alkohole und Alkohol/Wasser [28–32], Äthylenglykol gemischt mit anderen organischen Lösungsmitteln [33–35], Acetonitril [36–38], Dimethylformamid [39–41], Cyclohexanon [42], Dioxan/Wasser [43–45], Benzol [46], Nitrobenzol [36,48], Aceton [47,49], Pyridin [50,51], Eisessig [52,53] und Methylcellosolve [27,54]. In derartigen Lösungsmitteln lassen sich potentiometrisch nur dann reproduzierbare Werte ermitteln, wenn alle Operationen weitgehend standardisiert sind [55,56].

Aus diesem Grunde ist in unserem Laboratorium eine Standardmethode für Proben von 0,1 mg und mehr zur Bestimmung scheinbarer Dissoziationskonstanten in Methylcellosolve/Wasser (80:20 Gew.-%) ausgearbeitet

[27] W. Ingold, *Helv. chim. Acta* 29, 1929 (1946); *Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta* 36, 276 (1951).

[28] J. I. Bodin, *Dissertation Abstr.* 19, 235 (1958).

[29] G. Kortüm u. N. Buck, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physikal. Chem.* 62, 1083 (1958).

[30] L. Michaelis u. M. Mizutani, *Z. physik. Chem.* 116, 135 (1925).

[31] S. B. Knight, R. H. Wallick u. C. Balch, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2577 (1955).

[32] L. A. Wooten u. L. P. Hammett, *J. Amer. chem. Soc.* 57, 2289 (1935).

[33] C. H. Kalidas u. M. N. Das, *J. Indian chem. Soc.* 36, 231 (1959).

[34] M. N. Das u. S. R. Palit, *J. Indian chem. Soc.* 31, 34 (1954).

[35] S. R. Palit u. U. N. Singh, *J. Indian chem. Soc.* 33, 507 (1956).

[36] H. K. Hall, Jr., *J. physik. Chem.* 60, 63 (1956).

[37] J. F. Coetzee u. I. M. Kolthoff, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 6110 (1957).

[38] E. J. Forman u. D. N. Hume, *J. physik. Chem.* 63, 1949 (1959).

[39] P. H. Given, M. E. Peover u. J. Schoen, *J. chem. Soc. (London)* 1958, 2674.

[40] J. A. Dean u. C. Cain, Jr., *Analytic. Chem.* 27, 212 (1955).

[41] S. M. Kaye, *Analytic. Chem.* 27, 292 (1955).

[42] V. I. Dulova u. J. N. Kim, *Chem. Wiss. Ind. (russ.)* 4, 134 (1959).

[43] J. C. James u. J. G. Knox, *Trans. Faraday Soc.* 46, 254 (1950).

[44] H. P. Marshall u. E. Grunwald, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2000 (1954).

[45] S. Kertes, *J. chem. Soc. (London)* 1955, 1386.

[46] M. M. Davis u. H. B. Hetzer, *J. Res. nat. Bur. Standards* 60, 569 (1958).

[47] H. V. Malmstadt u. D. A. Vassallo, *Analytic. Chem.* 31, 206 (1959).

[48] S. Aronoff, *J. physik. Chem.* 62, 428 (1958).

[49] J. S. Fritz u. S. S. Yamamura, *Analytic. Chem.* 29, 1079 (1957).

[50] C. A. Streuli u. R. R. Miron, *Analytic. Chem.* 30, 1978 (1958).

[51] A. Anastasi u. E. Mecarelli, *Mikrochem. Acta* 1956, 252.

[52] J. A. Riddick, *Analytic. Chem.* 32, 172 R (1960).

[53] S. Bruckenstein u. I. M. Kolthoff, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2974 (1956).

[54] A. E. Ruehle, *Ind. Engng. Chem., analyt. Edit.* 10, 130 (1938).

[55] W. Simon u. E. Heilbronner, *Chimia* 10, 256 (1956).

[56] W. Simon u. E. Heilbronner, *Helv. chim. Acta* 40, 210 (1957).

worden [\*]. Die zu untersuchende Verbindung wird unter Verwendung einer in Wasser konditionierten und mit wässrigen Pufferlösungen geeichten Glas-Kalomel-Elektrode nach einem vorgegebenen Programm titriert. Der scheinbare pH-Wert der Lösung [\*\*], der dann erreicht wird, wenn die zu bestimmende funktionelle Gruppe zur Hälfte neutralisiert ist, sei gleich dem  $pK_{MCS}^*$ -Wert, d.h. gleich dem negativen dekadischen Logarithmus der scheinbaren Aciditätskonstante  $K_{MCS}^*$  (MCS: Methylcellosolve =  $CH_3OCH_2CH_2OH$ ).

Einzelheiten über diese Standardmethode, mit der sich Standardabweichungen einer Einzelbestimmung von 0,07 [58] und 0,04  $pK_{MCS}^*$ -Einheiten [58] für die halbautomatische [20] bzw. vollautomatische [56] Titration ergeben, sind früheren Arbeiten zu entnehmen [20,55–60]. Mit unserer halbautomatischen Titrationsanlage wird üblicherweise 1 ml einer  $3 \times 10^{-3}$  bis  $4 \times 10^{-3}$  M Lösung mit konstanter Geschwindigkeit unter gleichzeitigem Aufzeichnen der Neutralisationskurve titriert [61]. Bisher sind  $pK_{MCS}^*$ -Werte von weit über 1000 organischen Säuren und Basen veröffentlicht worden [63–65].

Abbildung 1 zeigt die Glas-Kalomelektroden-Meßkette mit auswechselbarer, als Titrationsgefäß dienender Elektrodenmembran (Napfelektrode) [20,60,62] und die Kolbenbürette mit digitaler Anzeige, in welcher die Titrationsflüssigkeit mit Hilfe eines Tantalstempels verdrängt wird (übliche Titrationsgeschwindigkeit: 1,4  $\mu$ l/min). Ein Steuergerät dient zum Start und Stop der Titration sowie zur Dosierung von Stickstoff zum Rühren der Lösung. Das Signal des pH-Meßgerätes (Typ 7666, Leeds & Northrup Co., Philadelphia) wird mit einem Schreiber (Speedomax Typ G, Leeds & Northrup Co., Philadelphia) registriert.

[\*] Methylcellosolve weist für viele Verbindungen ein großes Lösungsvermögen auf. Die Zumischung von 20 Gew.-% Wasser erhöht die Stabilität des Potentials der Glaselektroden, ohne daß das universelle Lösungsvermögen sehr vermindert würde.

[\*\*] Gemessen entsprechend der Festlegung von pH-Werten nach der sogenannten praktischen pH-Skala [16,57]. – Nach der praktischen pH-Skala werden pH-Werte wässriger Lösungen basierend auf standardisierten Pufferlösungen ermittelt [16,57]. In Analogie dazu wird der scheinbare pH-Wert des Meßgutes ( $pH_{MCS}^*$ -Wert) unter Bezug auf eine Standard-Pufferlösung folgendermaßen definiert:

$$pH_{MCS}^* = pH_s - \frac{(E - E_s)}{0,05916}$$

Dabei bedeuten:

$pH_s$ : 4,005 (pH der 0,05 M Lösung von Monokaliumphthalat bei 25 °C).

E: Elektromotorische Kraft [abs. Volt], die mit Hilfe des Elektrodensystems bei 25 °C an der zu untersuchenden Lösung bestimmt wird.

$E_s$ : Elektromotorische Kraft [abs. Volt], die mit Hilfe des Elektrodensystems an einer 0,05 M Lösung von Monokaliumphthalat in Wasser bei 25 °C gemessen wird.

$E_s$  und E werden mit dem Vorzeichen des Ableitsystems der Glaselektrode versehen.

Der Divisor 0,05916 entspricht der theoretischen Elektrodenfunktion; er wird der jeweiligen in wässrigen Systemen bestimmten Elektrodenfunktion angepaßt.

[57] K. Schwabe: Fortschritte der pH-Meßtechnik. Verlag Technik, Berlin 1953.

[58] W. Simon, *Helv. chim. Acta* 41, 1835 (1958).

[59] W. Simon, *Helv. chim. Acta* 39, 883 (1956).

[60] W. Simon, *Chimia* 10, 286 (1956).

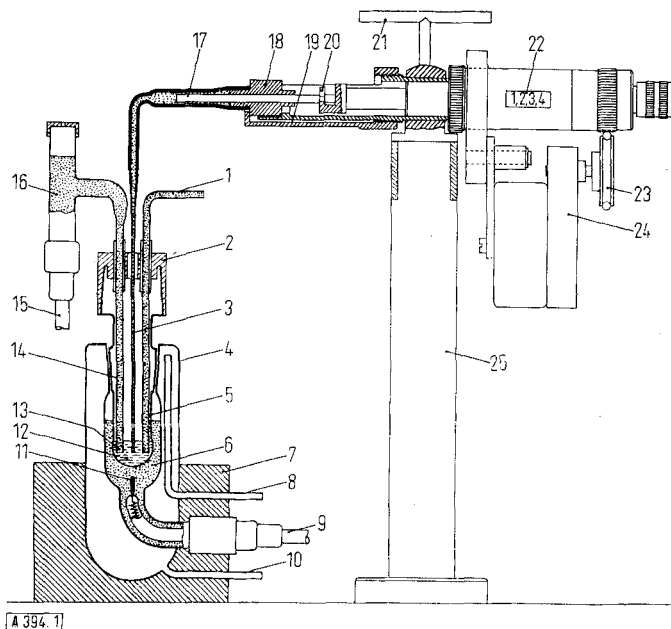
[61] R. Dohner u. W. Simon, unveröffentlicht.

[62] P. M. T. Kerridge, *Biochem. J.* 19, 611 (1925); *J. sci. Instruments* 3, 404 (1926).

[63] W. Simon, G. H. Lyssy, A. Mörikofer u. E. Heilbronner: Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser. Band I, Juris-Verlag, Zürich 1959.

[64] P. F. Sommer u. W. Simon: [63], Band II.

[65] W. Simon u. P. F. Sommer: [63], Band III.



A 394.1

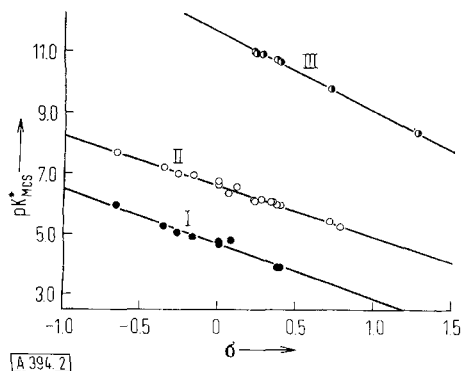
Abb. 1. Glas-Kalomelektroden-Meßkette mit Kolbenbürette.

1: Einleitung für Stickstoff zum Rühren des Meßgutes; 2: Deckel (Messing, verchromt); 3: Bürettenspitze; 4: Glasmantel; 5: Einsatz mit Glaselektroden-Membran; 6: Glaselektroden-Pufferlösung; 7: Araldit®-Block; 8, 10: Aus- und Einlaß für Wasser zur Thermostatisierung; 9: Glaselektroden-Kabel; 11: Ag/AgCl-Ableitung; 12: Meßgut; 13: Keramik-Diaphragma; 14: Schnabel der Bezugselektrode (gefüllt mit gesättigter Kaliumchlorid-Lösung); 15: Bezugselektroden-Kabel; 16: Bezugselektrode; 17: Tantalstempel; 18: Teflon®-Stopfen; 19: Halterung (Aluminium); 20: Kupplungsstück; 21: Griff zum Heben der Bürette; 22: Digitale Anzeige; 23: Antrieb; 24: Motor; 25: Büretten-Träger.

### III. Interpretation scheinbarer Aciditätskonstanten

Die nach dem oben skizzierten Verfahren ermittelten scheinbaren Aciditätskonstanten  $K^*$  sind bei konstanter Temperatur und konstantem Druck Funktionen der Struktur der untersuchten Verbindung, des Lösungsmittels, der Konzentration und der Meßmethode.

Diesen Konstanten  $K^*$  kommt die thermodynamische Bedeutung einer Gleichgewichtskonstante im Sinne der Gleichungen (2) bis (5) nicht mehr zu. Jedoch



A 394.2

Abb. 2.  $pK_{MCS}$ -Werte von Benzoesäuren, Phenolen und Salicylsäuren als Funktion der Hammettschen  $\sigma$ -Werte.

Kurve I: Salicylsäuren: 4-NH<sub>2</sub>; 4-OH; 4-OCH<sub>3</sub>; 4-CH<sub>3</sub>; 5-OH; 3-OH; 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CONH; 5-Cl; 5-Br.

Kurve II: Benzoesäuren: p-NH<sub>2</sub>; p-OH; p-OCH<sub>3</sub>; m-NH<sub>2</sub>; m-OH; H; p-F; m-OCH<sub>3</sub>; p-Cl; p-Br; p-J; m-F; m-J; m-Cl; m-Br; m-NO<sub>2</sub>; p-NO<sub>2</sub>.

Kurve III: Phenole: p-Cl; p-Br; p-J; m-Cl; m-Br; m-NO<sub>2</sub>; p-NO<sub>2</sub>.

(Die Reihenfolge der Säuren entspricht der Reihenfolge der Meßpunkte von links nach rechts.)

ergibt sich bei der Standardisierung (Lösungsmittel, Konzentration, Meßmethodik, Temperatur und Druck werden konstant gehalten) ein  $pK_{MCS}^*$ -Wert, der von der Struktur der untersuchten Verbindung allein abhängt. Da aus diesen scheinbaren Aciditätskonstanten  $K_{MCS}^*$  Rückschlüsse auf die Konstitution und Konfiguration organischer Verbindungen gezogen werden sollen, stellt sich die Frage, wie weit es gerechtfertigt ist, diese  $pK_{MCS}^*$ -Werte analog den thermodynamischen  $pK$ -Werten zu interpretieren. Verschiedentlich ist gezeigt worden, daß eine analoge Interpretation gerechtfertigt ist [66, 67].

In Abbildung 2 sind zum Beispiel die  $pK_{MCS}^*$ -Werte von m- und p-substituierten Benzoesäuren, Phenolen und Salicylsäuren zur Prüfung der Gültigkeit der Hammettschen  $\sigma$ -Regel [9],

$$pK_{MCS}^* = pK_{MCS}^*(o) - \rho\sigma, \quad (8)$$

als Funktion der von den Substituenten abhängigen, jedoch vom Reaktionstyp unabhängigen  $\sigma$ -Werte aufgetragen [66]. In Gl. (8) entspricht der  $pK_{MCS}^*(o)$ -Wert dem  $pK_{MCS}^*$ -Wert der jeweils unsubstituierten Verbindung. Aus Abbildung 2 geht hervor, daß die scheinbaren Aciditätskonstanten der untersuchten, in m- und p-Stellung substituierten Phenole, Benzoesäuren und Salicylsäuren in gleicher Weise vom Substituenten am aromatischen Kern beeinflusst werden wie dies für Gleichgewichts- und Geschwindigkeitskonstanten anderer Reaktionen in einer Seitenkette des aromatischen Kerns der Fall ist. Die Präzision der linearen  $pK_{MCS}^*$ - $\sigma$ -Beziehung steht derjenigen mit den entsprechenden  $pK$ -Werten nicht nach [66].

### IV. Einfluß des Lösungsmittels auf die Aciditätskonstante

Das Lösungsmittel beeinflusst die Aciditätskonstanten im wesentlichen einerseits durch die Dielektrizitätskonstante DK [68] und andererseits durch seinen protolytischen Charakter [69]. Basische Medien nehmen leichter als saure ein Proton einer Säuremolekel AH auf, so daß die Aciditätskonstanten in basischen Lösungsmitteln, z.B. Pyridin, größer sind als in sauren Lösungsmitteln, z.B. Essigsäure (Sinken des  $pK$ ) [vgl. Gl. (1)]. Dementsprechend lassen sich mit geeigneten Lösungsmitteln Verbindungen extrem hoher oder niedriger Acidität oft in ein bequemes meßbares Säure-Base-Gleichgewicht mit dem Lösungsmittel bringen. So können beispielsweise Phenole in Pyridin [70] und aromatische Amine in Essigsäure [71] gemessen werden.

[66] W. Simon, A. Mörikofer u. E. Heilbronner, *Helv. chim. Acta* 40, 1918 (1957).

[67] W. Simon, Doris Meuche u. E. Heilbronner, *Helv. chim. Acta* 39, 290 (1956).

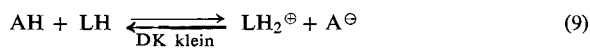
[68] W. F. K. Wynne-Jones, *Proc. Roy. Soc. (London) A* 140, 440 (1933).

[69] N. Bjerrum u. E. Larsson, *Z. physik. Chem.* 127, 358 (1927).

[70] C. A. Streuli, *Analytic. Chem.* 32, 407 (1960).

[71] N. F. Hall u. J. B. Conant, *J. Amer. chem. Soc.* 49, 3047, 3062 (1927).

Bei der Klärung des Einflusses der Dielektrizitätskonstante sind prinzipiell zwei Typen von Säure-Base-Gleichgewichten zu unterscheiden:



Entsprechend der Bornschen Beziehung [72] ist bei einer Ionenbildung Energie aufzuwenden, die umgekehrt proportional der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels und dem Ionenradius ist. Bei der Dissoziation einer neutralen Säure AH entstehen zwei Ionen. Diese Ionenbildung wird in organischen Medien als Folge der gegenüber Wasser normalerweise kleinen Dielektrizitätskonstanten (z. B. DK = 32,0 (25 °C) [67] für Methylcellosolve:Wasser = 80:20 Gew.-%) erschwert, so daß beim Übergang von Wasser zu organischen Lösungsmitteln eine schwächere Dissoziation (Erhöhung der  $\text{pK}^*$ -Werte) zu erwarten ist. Für positiv geladene konjugierte Säuren sollte der Einfluß der Dielektrizitätskonstanten auf die Dissoziation klein sein, da für jedes gebildete Ion gleichzeitig ein anderes verschwindet. Eine Individualität dürfte aber schon infolge der verschiedenen Ionenradien vorliegen, so daß keinesfalls eine einfache Korrelation zwischen den in verschiedenen Medien bestimmten  $\text{pK}$ -Werten zu erwarten ist (vgl. [32, 68, 73]). Die Überlagerung des DK-Einflusses und des protolytischen Charakters des Lösungsmittels führt dazu, daß im allgemeinen beim Übergang von Wasser zu organischen Medien wie Alkoholen, Glykolen und Glykoläthern, die  $\text{pK}^*$ -Werte für Säuren vom Typ der Gl. (9) steigen, für jene vom Typ der Gl. (10) zum Teil als Folge der erhöhten Basizität des Lösungsmittels [3] sinken [30, 74].

In Abbildung 3 sind die  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte von etwa 200 funktionellen Gruppen den in Wasser bestimmten  $\text{pK}$ -Werten ( $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ ) gegenübergestellt [75]. Es lassen sich zwei Regressionsgeraden erkennen, von denen die eine (II) dem Gleichgewichtstyp der Gl. (9), die andere (I) dem Typ der Gl. (10) zuzuordnen ist. Erwartungsgemäß liegen die  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte für den ersten Typ höher und für den zweiten niedriger als die entsprechenden  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werte.

Wird eine einzige Regressionsgerade [76] für alle in Abbildung 3 berücksichtigten Verbindungen berechnet, so ergibt sich eine Standardabweichung der  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte von der Regressionsgeraden von 3,15  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten (Sicherheitsschwelle: 95 %). Damit ist eine Berechnung der  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte aus den  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werten – und umgekehrt – meist völlig unbrauchbar. Sehr viel größer wird die Genauigkeit in der Vorhersage von  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werten, wenn man sich auf einzelne Verbindungsklassen beschränkt (vgl. Abb. 3). So beträgt bei Säuren vom Gleichgewichtstyp (9) die Standardabweichung der  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte von der Regressionsgeraden 1,15  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten (Sicherheitsschwelle: 95 %). Von gleicher Größenordnung ist die Standardabweichung bei Säuren vom Gleichgewichtstyp (10). Betrachtet man nur Klassen, in denen die Verbindungen strukturell nah verwandt sind, z. B. m- und p-substituierte Benzoesäuren (vgl. Abb. 4), m- und p-substituierte Phenole, Benzolsulfoanilide, Aniline, usw., so ist eine wesentlich genauere Voraussage der  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Werte auf Grund der  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werte möglich. Der  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ -Wert m- und p-sub-

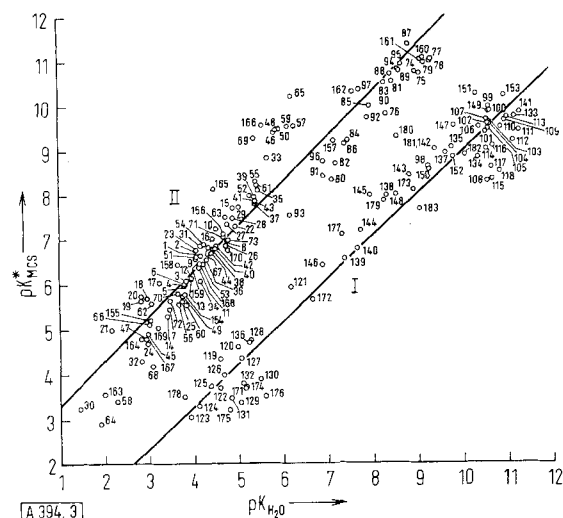


Abb. 3. Korrelation von  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$  mit  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werten [75].

1: Benzoesäure

Benzoesäuren: 2: m-Hydroxy; 3: m-Fluor; 4: m-Chlor; 5: m-Brom; 6: m-Jod; 7: m-Nitro; 8: m-Amino; 9: m-Methoxy; 10: p-Hydroxy; 11: p-Fluor; 12: p-Chlor; 13: p-Brom; 14: p-Nitro; 15: p-Amino; 16: p-Methoxy; 17: o-Fluor; 18: o-Chlor; 19: o-Brom; 20: o-Jod; 21: o-Nitro; 22: o-Amino; 23: o-Methoxy; 24: o-Hydroxy.

25: Ameisensäure; 26: Essigsäure; 27: Isovaleriansäure; 28: Cyclohexancarbonsäure; 29: Pivalinsäure; 30–31: Oxalsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 32–33: Malonsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 34–35: Bernsteinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 36–37: Glutarsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 38–39: Adipinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 40–41: Pimelinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 42–43: Korksäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 44: Azelainsäure  $\text{pK}_1$ ; 45–46: n-Propylmalonsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 47–48: Isopropylmalonsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 49–50:  $\alpha,\alpha$ -Dimethylbernsteinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 51–52:  $\alpha$ -Methylglutarsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 53:  $\beta$ -Methylglutarsäure  $\text{pK}_1$ ; 54–55:  $\alpha,\alpha$ -Dimethylglutarsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 56–57:  $\beta,\beta$ -Dimethylglutarsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 58–59: Citraconsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 60–61: Itaconsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 62–63: Mesaconsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 64–65: Maleinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 66–67: Fumarsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 68–69: Phthalsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 70–71: Isophthalsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 72–73: Terephthalsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ .

Phenol: 74: m-Chlor; 75: m-Brom; 76: m-Nitro; 77: p-Chlor; 78: p-Brom; 79: p-Iod; 80: p-Nitro; 81: o-Chlor; 82: o-Nitro.

Benzolsulfoanilide vom Typ  $\text{XC}_6\text{H}_4\text{—SO}_2\text{—NH—C}_6\text{H}_5$ : 83: H; 84: m-Nitro; 85: p-Chlor; 86: p-Nitro; 87: p-Amino; 88: p-Methyl; 89: p-Methoxy.

Benzolsulfoanilide vom Typ  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—SO}_2\text{—NH—C}_6\text{H}_4\text{X}$ : 90: H; 91: m-Nitro; 92: p-Chlor; 93: p-Nitro; 94: p-Methyl; 95: p-Methoxy; 96: p-Aceto; 97: p-Carboxy

98: Ammoniak; 99: Methylamin; 100: Äthylamin; 101: Propylamin; 102: Butylamin; 103: Heptylamin; 104: Octylamin; 105: Cyclohexylamin; 106: Isobutylamin; 107: Isoamylamin; 108: Dimethylamin; 109: Diäthylamin; 110: Dipropylamin; 111: Dibutylamin; 112: Diamylamin; 113: Diisopropylamin; 114: Diisobutylamin; 115: Trimethylamin; 116: Triäthylamin; 117: Tripropylamin; 118: Tributylamin; 119: o-Phenylendiamin; 120: m-Phenylendiamin; 121: p-Phenylendiamin; 122: Anilin; 123: 1-Naphthylamin; 124: 2-Naphthylamin; 125: o-Toluidin; 126: m-Toluidin; 127: p-Toluidin; 128: p-Anisidin; 129: N,N-Dimethylanilin; 130: N,N-Dimethyl-p-toluidin; 131: N-Methylanilin; 132: N-Äthylanilin; 133: Piperidin; 134: N-Äthylpiperidin; 135: Piperazin; 136–137: 2,5-Dimethylpiperazin  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 138: Morpholin; 139: N-Methylmorpholin; 140: N-Äthylmorpholin; 141: Pyrrolidin; 142: Äthanolamin; 143: Diäthanolamin; 144: Triäthanolamin; 145: Hydrazin; 146–147: Äthylendiamin  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 148–149: Trimethylendiamin  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 150–151: Tetramethylendiamin  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 152–153: Pentamethylendiamin  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ .

154: Glycolsäure; 155: Benzilsäure; 156: 3-Indolyllessigsäure; 157: 2,6-Dichlor-p-kresol; 158: 1-Naphthylsäure; 159: 2-Naphthylsäure; 160: 3-Nitro- $\text{C}_6\text{H}_4\text{—SO}_2\text{—NH}_2$ ; 161: 4-Nitro- $\text{C}_6\text{H}_4\text{—SO}_2\text{—NH}_2$ ; 162:  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—SO}_2\text{—NH—C}_6\text{H}_3(\text{OH})\text{—COOH}$ ; 163–166: Pyromellitsäure  $\text{pK}_1$  bis  $\text{pK}_4$ ; 167–168: D-Weinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ ; 169–170: meso-Weinsäure  $\text{pK}_1$ – $\text{pK}_2$ .

171: Pyridin; 172: 2-Aminopyridin; 173: 4-Aminopyridin; 174: Lepidin; 175: Chinolin; 176: Acridin; 177: Strychnin; 178: Neostrychnin; 179:  $\alpha$ -Dihydrolysergsäure; 180:  $\gamma$ -Dihydrolysergsäure; 181: Allylamin; 182: Diphenylguanidin; 183: Triphenylguanidin.

[72] G. Kortüm u. J. O'M. Bockris: Textbook of Electrochemistry. Elsevier Publishing Company, New York-Amsterdam-London-Brüssel 1951, Bd. I.

[73] N. A. Izmailov, Z. physik. Chem. (russ.) 24, 321 (1950).

[74] M. Mizutani, Z. physik. Chem. 116, 350 (1925).

[75] P. F. Sommer, Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 1961.

[76] O. L. Davies: Statistical Methods in Research and Production. 2. Aufl., Oliver and Boyd, Edinburgh 1954.

stituierter Phenole läßt sich z.B. mit einer Präzision von 0,18 bis 0,22 Einheiten aus dem  $pK_{H_2O}$ -Wert vorhersagen (Sicherheitsschwelle: 95 %).

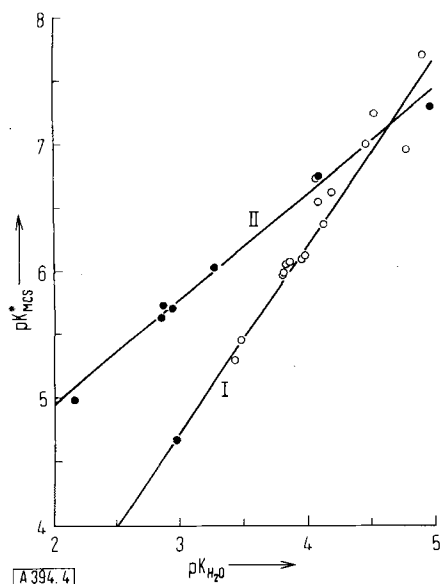


Abb. 4. Korrelation von  $pK_{MCS}^*$  mit  $pK_{H_2O}$ -Werten für Benzoesäuren [75].  
Kurve I: m- und p-substituierte Benzoesäuren: p-NO<sub>2</sub>; m-NO<sub>2</sub>; m-Br; m-Cl; m-J; m-F; p-Br; p-Cl; m-OH; m-OCH<sub>3</sub>; p-F; Benzoesäure; p-OCH<sub>3</sub>; p-OH; m-NH<sub>2</sub>; p-NH<sub>2</sub>.  
Kurve II: o-substituierte Benzoesäuren: o-NO<sub>2</sub>; o-Br; o-J; o-Cl; o-OH; o-F; o-OCH<sub>3</sub>; o-NH<sub>2</sub>.  
Salicylsäure nimmt infolge der ausgeprägten Wasserstoffbrücke zwischen o-ständiger Hydroxylgruppe und Carboxylgruppe eine Sonderstellung ein und ist in der Berechnung der Regressionsgeraden nicht berücksichtigt worden. Die Reihenfolge der Säuren entspricht der Reihenfolge der Meßpunkte von links nach rechts.

die tertiäre Hydroxylgruppe dissoziiert. Die Isopropyl- und tert.-Butyl-Verbindung [R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] hingegen liegen monocyclisch (1) vor, und die Dissoziation erfolgt an der Stickstoff-Funktion [77].

## V. Acidität von Cyclohexancarbonsäuren

Aus den  $pK_{MCS}^*$ -Werten lassen sich wertvolle Schlüsse auf die Struktur von Cyclohexancarbonsäuren ziehen [78,80]. Dies beruht darauf, daß sich Carboxylgruppen äquatorialer und axialer Lage in Cyclohexancarbonsäuren deutlich in ihrer Acidität unterscheiden [81–84]. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, beträgt die Differenz der freien Energien der Cyclohexancarbonsäure mit axialer und der mit äquatorialer Carboxylgruppe etwa 1,6 kcal/Mol; die Differenz für die korrespondierenden Anionen beträgt rund 2,2 kcal/Mol [81,82,84]. Die um 0,5  $pK_{MCS}^*$ -Einheiten geringere Acidität des axialen Isomeren kann darauf zurückgeführt werden, daß die Solvation des korrespondierenden Anions gegenüber der des äquatorialen Isomeren um etwa 0,6 kcal/Mol behindert ist [81,82,85] (vgl. auch [86]). Diese zusätzliche Behinderung der Solvation beruht im wesentlichen auf Wechselwirkungen mit axialen Substituenten in  $\gamma$ -Stellung zu der ebenfalls axialen Carboxylgruppe (1,3-Wechselwirkung) [vgl. Formel (3)].

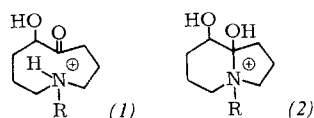
Unter der Annahme, daß sich die Einflüsse dieser axialen Substituenten additiv verhalten, ergibt sich für ein axiales Wasserstoffatom in  $\gamma$ -Stellung zu einer Carboxyl-

Tabelle 1. Unterschiede der freien Energie von Cyclohexancarbonsäuren und ihren korrespondierenden Anionen sowie  $\Delta pK$ -Werte bei 25 °C.

Lösungsmittel	$\Delta\Delta F = \Delta F_{axial} - \Delta F_{äquat.}$ [kcal/Mol]		$\Delta pK = pK_{axial} - pK_{äquat.}$ aus $\Delta\Delta F$ [°]		Literatur
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> COOH	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> COO <sup>−</sup>			
Wasser	1,7 ± 0,2	2,4 ± 0,4	0,5	—	[81]
Methylcellosolve/Wasser (80:20 Gew.-%)	1,6 ± 0,3	2,2 ± 0,3	0,4	0,48 0,50	[82] [87]
Äthanol/Wasser (50:50 Vol.-%)	1,5	2,1	0,4	0,50	[84]
Dimethylformamid/Wasser (66:34 Vol.-%)				0,44	[81]

[\*] Die Werte dieser Spalte entsprechen der Differenz der scheinbaren  $pK$ -Werte von cis- und trans-4-tert.-Butyl-cyclohexancarbonsäure und sind potentiometrisch ermittelt worden. Die Werte der übrigen Spalten sind aus thermodynamischen Daten in Kombination mit Dissoziationskonstanten unsubstituierter oder alkyl-substituierter Säuren ermittelt worden.

Die Änderung von Aciditätskonstanten mit der Lösungsmittelzusammensetzung läßt sich verwenden, um den Typ der sauren Funktion zu ermitteln. So konnte z.B. gezeigt werden [77], daß das protonierte 1-Alkyl-1-azacyclononan-5-ol-6-on mit R = CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> in Dimethylformamid/H<sub>2</sub>O (2:1) bicyclisch (2) vorliegt, wobei



[77] N. J. Leonard u. M. Öki, J. Amer. chem. Soc. 76, 3463 (1954).

[78] P. F. Sommer, V. P. Arya u. W. Simon, Tetrahedron Letters 20, 18 (1960).

[79] P. F. Sommer, C. Pascual, V. P. Arya u. W. Simon, Helv. chim. Acta 46, 1734 (1963).

[80] C. Pascual u. W. Simon, Helv. chim. Acta 47, 683 (1964).

[81] R. D. Stolor, J. Amer. chem. Soc. 81, 5806 (1959).

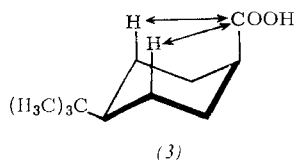
[82] M. Tichý, J. Jonáš u. J. Sicher, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 3434 (1959).

[83] J. F. J. Dippy, S. R. C. Hughes u. J. W. Laxton, J. chem. Soc. (London) 1954, 4102.

[84] H. Van Bekkum, P. E. Verkade u. B. M. Wepster, Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, Proc. B 64, 161 (1961).

[85] D. H. R. Barton, Experientia 6, 316 (1950).

[86] G. S. Hammond u. D. H. Hogle, J. Amer. chem. Soc. 77, 338 (1955).



gruppe axialer Lage – relativ zu der Säure ohne derartige Wechselwirkung – ein  $pK_{MCS}^*$ -Inkrement von 0,25 Einheiten. Im Gültigkeitsbereich dieser Annahme dürften sich für gewisse Fälle  $pK_{MCS}^*$ -Werte durch Abzählen der 1,3-Wechselwirkungen abschätzen lassen [78–80]. Die Voraussage der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von Cyclohexancarbonsäuren läßt sich erweitern, indem der Einfluß von Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Carboxylgruppe mitberücksichtigt wird.

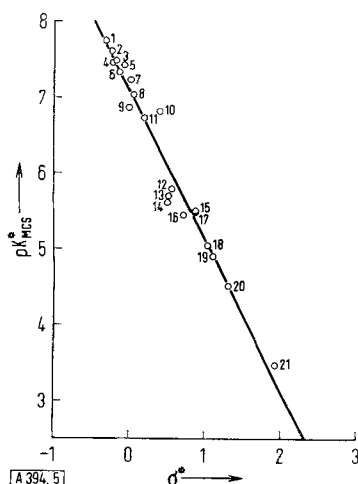


Abb. 5.  $pK_{MCS}^*$ -Werte von Säuren  $R-COOH$  als Funktion der polaren Substituentenkonstanten  $\sigma^*$ . 1: Pivalinsäure, 2: Diäthylelessigsäure, 3: Cyclohexancarbonsäure, 4:  $\alpha$ -Methylbuttersäure, 5: Cyclohexylelessigsäure, 6: Isovaleriansäure, 7:  $\gamma$ -Phenylbuttersäure, 8:  $\beta$ -Phenylpropionsäure, 9: Essigsäure, 10: Diphenylelessigsäure, 11: Phenylelessigsäure, 12: Glykolsäure, 13: Methoxyessigsäure, 14: Ameisensäure, 15: Jodessigsäure, 16: Mandelsäure, 17: Phenoxyessigsäure, 18: Chloressigsäure, 19: Fluoressigsäure, 20: Cyaneessigsäure, 21: Dichloressigsäure. [Aus Helv. chim. Acta 46, 1736 (1963)].

Einen Anhalt für die Beeinflussung der Acidität von Carbonsäuren vom Typ  $R-COOH$  durch den Substituenten  $R$  gibt Abbildung 5, in der  $pK_{MCS}^*$ -Werte als Funktion der Taftschen polaren Substituentenkonstanten  $\sigma^*$  [10] dargestellt sind [vgl. Gl. (8)]. Wird am Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Carboxylgruppe ein Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe oder infolge Anellierung eines Ringes substituiert, so ändert sich  $\sigma^*$  um  $-0,10$  bis  $-0,12$  Einheiten [10], entsprechend einem mittleren  $pK_{MCS}^*$ -Inkrement von 0,22 [vgl. Abb. 5].

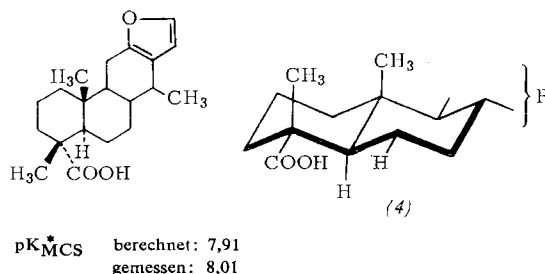
Ausgehend von der Tatsache, daß der  $pK_{MCS}^*$ -Wert von Cyclohexancarbonsäure, die vorwiegend (etwa 95 %) mit äquatorialer Carboxylgruppe vorliegt, 7,44 beträgt [87], lassen sich somit die  $pK_{MCS}^*$ -Werte alicyclischer Monocarbonsäuren unter gewissen Voraussetzungen nach der Regel (11) abschätzen [78–80]:

$$pK_{MCS}^* = 7,44 + 0,25 \cdot a + 0,22 \cdot b \quad (11)$$

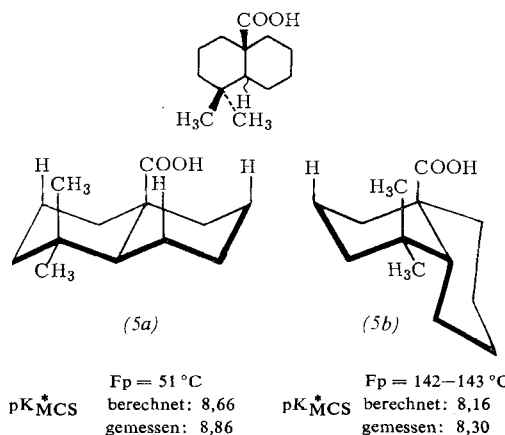
a: Zahl der 1,3-Wechselwirkungen;  
 b = 1:  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, oder Ringverknüpfung unter Beanspruchung der  $\alpha$ -Stellung;  
 b = 0:  $\alpha$ -H.

Der Gleichgewichtsanteil der epimeren Cyclohexancarbonsäure mit axialer Carboxylgruppe liegt bei 5 % und ist im Rahmen der Meßgenauigkeit der  $pK_{MCS}^*$ -Werte (Standardabweichung  $s = 0,04$  bzw.  $0,07$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten [88]) zu vernachlässigen.

Die Regel (11) zur Abschätzung dieser  $pK_{MCS}^*$ -Werte ist bis heute an 60 zum Teil recht komplizierten Verbindungen, z.B. an der Vinhatocoesäure (4) [\*], bestätigt worden. Ausnahmen sind bis jetzt noch nicht bekannt geworden. Die Standardabweichung der berechneten von den gemessenen Größen beträgt  $0,11$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten und die größte beobachtete Abweichung  $0,24$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten.



Regel (11) wurde beispielsweise verwendet, um die Struktur der von R. F. C. Brown [89] synthetisierten zwei isomeren Dekalincarbonsäuren (5a) und (5b), Fp = 51 bzw. 142–143 °C, zu bestimmen. Es stellte sich die Frage, welcher der beiden Proben die cis- und welcher



die trans-Ringverknüpfung zuzuordnen ist. Die Titration von je 0,7 mg jeder Verbindung gab innerhalb einer Stunde Auskunft: Auf Grund der gemessenen  $pK_{MCS}^*$ -Werte und des Vergleichs mit den berechneten ist der Verbindung mit dem Schmelzpunkt von 51 °C eindeutig die trans-Anordnung zuzuschreiben. Eine klare Zuordnung mit Hilfe anderer Methoden wäre kaum möglich gewesen und hätte auf jeden Fall einen wesentlich größeren Aufwand erfordert [89] (vgl. auch [90–97]).

[87] W. Simon, unveröffentlicht.

[\*] Die Wechselwirkung des äquatorialen Wasserstoffs mit der äquatorialen Carboxylgruppe ist geometrisch äquivalent derjenigen zwischen den entsprechenden axialen Substituenten.

[88] W. Simon, Chimia 16, 312 (1962).

[89] R. F. C. Brown, Australian National University, Canberra, danken wir aufrichtig für die Proben und die Erlaubnis zur Veröffentlichung der Daten.

[90] J. W. ApSimon, O. E. Edwards u. R. Howe, Canad. J. Chem. 40, 630 (1962).

## VI. Der $pK_{MCS}^*$ -Bereich

Der maximale  $pK_{MCS}^*$ -Bereich ergibt sich durch Titration von je einer starken Säure und einer starken Base (Salzsäure bzw. Tetramethylammoniumhydroxyd) [\*]. Nach Auerbach und Smolczyk [98] lassen sich in der Titrationskurve von Dicarbonsäuren dann zwei diskrete Stufen erkennen, wenn die Differenz der  $pK$ -Werte der beiden titrierten funktionellen Gruppen mindestens 1,2 beträgt. Dementsprechend sollte sich in der Titrationskurve einer Säure oder Base im Extremfall dann noch

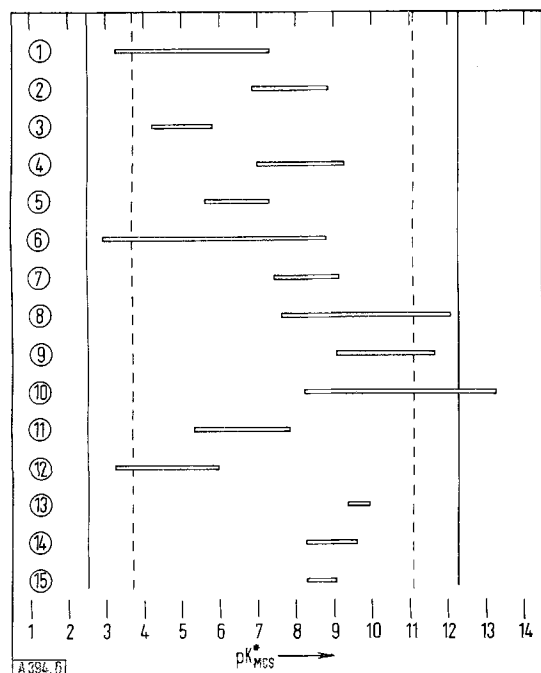


Abb. 6.  $pK_{MCS}^*$ -Bereiche einzelner Verbindungsklassen [75]. Grenzwerte gemäß Tab. 2: (—) und (---).

1 und 2: Aliphatische Dicarbonsäuren  $HOOC-(CH_2)_n-COOH$   $pK_1$  und  $pK_2$ ; 3 und 4: Phthalsäuren  $HOOC-C_6H_4-COOH$   $pK_1$  und  $pK_2$ ; 5: Aliphatische gesättigte Monocarbonsäuren  $H-(CH_2)_n-COOH$ ; 6: Aliphatische Monocarbonsäuren mit Substituent in  $\alpha$ -Stellung und Konjugationsbarriere zwischen Substituent und Carboxylgruppe; 7: Cyclohexancarbonsäuren ohne zusätzliches Heteroatom; 8: Benzolsulfoanilide  $C_6H_5-SO_2-NH-C_6H_4X$  (X in m- oder p-Stellung); 9: Benzolsulfoanilide  $XC_6H_4-SO_2-NH-C_6H_5$  (X in m- oder p-Stellung); 10: m- und p-monosubstituierte Phenole; 11: m- und p-monosubstituierte Benzoesäuren; 12: 3-, 4- oder 5-monosubstituierte Salicylsäuren; 13: Primäre aliphatische Amine  $n-Alkyl-NH_2$ ; 14: Sekundäre aliphatische Amine  $(n-Alkyl)_2NH$ ; 15: Tertiäre aliphatische Amine  $(n-Alkyl)_3N$ .

[91] B. E. Cross, J. R. Hanson, L. H. Briggs, R. C. Cambie u. P. S. Rutledge, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 17.

[92] V. P. Arya u. B. G. Engel, Helv. chem. Acta 44, 1650 (1961).

[93] K. Nakanishi, Yong-Yeng Lin, H. Kakisawa, Hong-Yen Hsu u. H. C. Hsiu, Tetrahedron Letters 22, 1451 (1963).

[94] C. A. Henrick u. P. R. Jefferies, Chem. and Ind. 1963, 1801.

[95] A. I. Scott, S. A. Sutherland, D. W. Young, L. Guglielmetti, D. Arigoni u. G. A. Sim, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 19.

[96] R. C. Cambie, W. R. J. Simpson u. L. D. Colebrook, Tetrahedron 19, 209 (1963).

[97] H. Vorbrueggen u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 84, 2990 (1962).

[\*] Der nivellierende Effekt des Lösungsmittels ist für den  $pK_{MCS}^*$ -Bereich ausschlaggebend. Der Alkalifehler der Glaselektrode dürfte unter den Versuchsbedingungen vernachlässigbar sein.

[98] F. R. Auerbach u. E. Smolczyk, Z. physik. Chem. 110, 65 (1924).

eine Stufe feststellen lassen, wenn die  $pK_{MCS}^*$ -Werte mindestens um 1,2 Einheiten innerhalb der Grenzen des maximal zur Verfügung stehenden  $pK_{MCS}^*$ -Bereiches liegen. Die in Tabelle 2 angeführten Grenzwerte stehen in guter Übereinstimmung mit den beobachteten.

Tabelle 2.  $pK_{MCS}^*$ -Bereich für Säure-Base-Titrationen in Methylcellosolve/ $H_2O$  (80:20 Gew.-%) [75].

Maximaler $pK_{MCS}^*$ -Bereich	12,3–2,5
Extreme $pK_{MCS}^*$ -Werte, bei denen noch Stufen in der Titrationskurve erkennbar sind	11,1–3,7

Eine Übersicht über die  $pK_{MCS}^*$ -Bereiche verschiedener Verbindungsklassen gibt Abbildung 6 [75]. Zum Teil sind die beiden  $pK_{MCS}^*$ -Grenzwerte der Verbindungsklassen experimentell bestimmt worden, zum Teil wurde der Bereich mit Hilfe der Hammett-Gleichung [9] (für m- und p-substituierte Benzoesäuren, Phenole, disubstituierte Benzoesäuren und Benzolsulfoanilide), oder der Gleichung von Ingold und Taft [10] ( $\alpha$ -monosubstituierte aliphatische Monocarbonsäuren) berechnet.

## VII. Aciditätsmessungen in Essigsäure

Aus Abbildung 6 und Tabelle 2 geht hervor, daß eine Differenzierung in der Acidität sehr starker sowie sehr schwacher Säuren und Basen im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser (80:20 Gew.-%) nicht möglich ist. Dazu sind Lösungsmittel anderer Nivellierungseigenschaften [8], d.h. anderer Protonen-Donator- und Acceptoreigenschaften heranzuziehen. Eine potentiometrische  $pK^*$ -Bestimmung in Anlehnung an das beschriebene Standardverfahren ist jedoch nur dann möglich, wenn es gelingt, Elektrodensysteme zu finden, die auch in diesen Lösungsmitteln quantitativ auf die Aktivität oder Konzentration des protonierten Lösungsmittels  $[LH_2^+]$  in Gl. (1) ansprechen. Es konnte gezeigt werden, daß einige Glaselektroden für die Lösungsmittel Essigsäure, Essigsäure/0,5% Wasser [99–102] und Methylisobutylketon [102] dieser Bedingung genügen. So spricht die Glaselektrode in Essigsäure bei einem Wassergehalt von 0 bis 0,5 Gew.-% über einen großen Aciditätsbereich quantitativ auf die Konzentration der protonierten Essigsäure (symbolisiert mit  $[AcOH_2^+]$ ) an, so daß die Größe

$$-\log [AcOH_2^+] = pH_{AcOH} \quad (12)$$

analog dem pH-Wert wässriger Systeme ermittelt werden kann.

Säure-Base-Gleichgewichte in Lösungsmitteln kleiner Dielektrizitätskonstanten sind wegen der Ionenpaare

[99] Dorothee Wegmann, Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 1962.

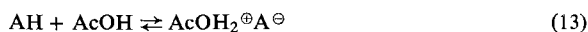
[100] Dorothee Wegmann, J. P. Escarfail u. W. Simon, Helv. chim. Acta 45, 826 (1962).

[101] Dorothee Wegmann u. W. Simon, Helv. chim. Acta 45, 962 (1962).

[102] Jean-Pierre Escarfail, Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 1963.



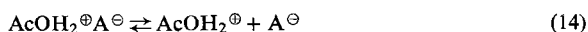
und weiteren Assoziat nicht leicht zu überblicken. Eine Säure AH bildet zum Beispiel in einem Lösungsmittel wie Essigsäure (DK = 6,2 bei 25 °C [107]) ein Ionenpaar



mit der Ionisationskonstante

$$K_i^{\text{AH}} = \frac{[\text{AcOH}_2^{\oplus}\text{A}^{\ominus}]}{[\text{AH}]}$$

Nach dem Schema



dissoziiert das Ionenpaar mit der Dissoziationskonstante [53, 103–106].

$$K_d^{\text{AH}} = \frac{[\text{AcOH}_2^{\oplus}][\text{A}^{\ominus}]}{[\text{AcOH}_2^{\oplus}\text{A}^{\ominus}]}$$

Zur Vermeidung von Ungenauigkeiten in der Charakterisierung von Säure-Base-Gleichgewichten in nichtwässrigen Medien ist aus diesem Grunde auf die Ausdrücke „Ionisationskonstante“ und „Dissoziationskonstante“ zu Gunsten der unverbindlicheren „Aciditätskonstante“ verzichtet worden [vgl. Gl. (5)].

In Analogie zum Standardverfahren der  $pK_{\text{MCS}}^*$ -Bestimmung lassen sich  $pK_{\text{AcOH}}^*$ -Werte ermitteln, die im wesentlichen dem  $\text{pH}_{\text{AcOH}}^*$ -Wert der zur Hälfte neutralisierten Probe entsprechen [99, 101]. Werden Druck, Temperatur, Probenkonzentration und Wassergehalt sowie die apparativen Größen und die Bestimmungsmethode konstant gehalten, so resultieren unter gewissen Voraussetzungen  $pK_{\text{AcOH}}^*$ -Werte, die im wesentlichen lediglich eine Funktion der sogenannten „overall-Dissoziationskonstante“  $K_{\text{AH}}$  der untersuchten Säure AH (oder Base)

$$K_{\text{AH}} = \frac{[\text{AcOH}_2^{\oplus}][\text{A}^{\ominus}]}{[\text{AH}] + [\text{AcOH}_2^{\oplus}\text{A}^{\ominus}]} = - \frac{K_i^{\text{AH}} \cdot K_d^{\text{AH}}}{1 + K_i^{\text{AH}}} \quad (15)$$

sind [99, 101]. Es ist zu erwarten, daß die Stärke von Säuren AH in Lösungsmitteln kleiner Dielektrizitätskonstanten durch die dem Gleichgewicht (13) zuge-

ordnete Ionisationskonstante  $K_i^{\text{AH}}$  [105] bestimmt wird. Die Konstante  $K_{\text{AH}}$  ihrerseits ist mit dieser Ionisationskonstante  $K_i^{\text{AH}}$  sowie der Dissoziationskonstante  $K_d^{\text{AH}}$  des Gleichgewichtes (14) nach Gleichung (15) verknüpft. Da  $K_d^{\text{AH}}$  für verschiedene Säuren die gleiche Größenordnung aufweist (ca.  $10^{-7}$ ) [104], werden die  $pK_{\text{AcOH}}^*$ -Werte vorwiegend durch die Größen  $K_i^{\text{AH}}$  bestimmt und können somit analog zu anderen Gleichgewichtskonstanten mit der Struktur organischer Verbindungen korreliert werden, wie dies beispielsweise in Abbildung 7 gezeigt wird. Ähnliche Betrachtungen gelten

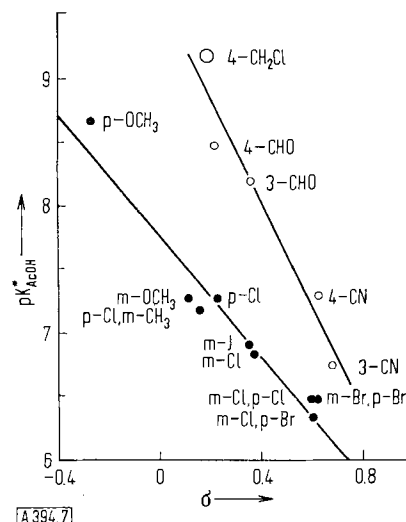
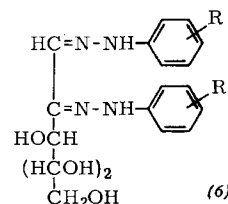


Abb. 7.  $pK_{\text{AcOH}}^*$ -Werte von Pyridinen und Glucose-phenylosazonen (6) als Funktion der Hammettschen Substituentenkonstanten  $\sigma$ .

● Glucose-phenylosazone  
○ Pyridine.



Die Geraden wurden durch Ausgleichsrechnung unter Annahme gleicher Streuung für die einzelnen Meßwerte ermittelt [76]. [Aus *Helv. chim. Acta* 45, 962 (1962)].

natürlich auch für Basen B. Prinzipiell ist es somit möglich, mit neuen Standardverfahren an kleinen Probenmengen (ca. 0,5 mg) Routinebestimmungen zur Lage von Säure-Base-Gleichgewichten von Verbindungen extrem hoher oder niedriger Acidität durchzuführen [99, 101].

Eingegangen am 10. März 1964 [A 394]

[103] S. Bruckenstein u. I. M. Kolthoff, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 5915 (1957).

[104] I. M. Kolthoff u. S. Bruckenstein, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1 (1957).

[105] I. M. Kolthoff u. S. Bruckenstein, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 1 (1956).

[106] S. Bruckenstein u. I. M. Kolthoff, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 10 (1956).

[107] J. W. Tomecko u. W. H. Hatcher, *Trans. Roy. Soc. Canada, Sect. III* 45, 39 (1951).