

Zweiprotische Säuren mit inverser pK -Folge, I**Homophenolphthalein**Siegfried Hünig* und Günther Schenk¹⁾Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 13. Juni 1978

Der altbekannte Prototyp einer zweiprotischen Säure mit $K_1 < K_2$, das Phenolphthalein (AH_2 , $n = 0$), wird vom bisher unbekanntem Homophenolphthalein (AH_2 , $n = 1$) übertroffen infolge seiner um den Faktor 35 größeren Ringöffnungskonstante (K_r). Diese bewirkt, daß der Indikatorumschlag $\text{AH}_2 \rightarrow \text{A}^{2\ominus}$ mit $K_{sm} = 8.1$ unter Aufnahme von 1.39 Protonen im bisher engsten Intervall von 1.38 pH-Einheiten erfolgt.

Bisprotic Acids with Inverted pK -Sequence, I**Homophenolphthalein**

The long known prototype of a bisprotic acid with $K_1 < K_2$, phenolphthalein (AH_2 , $n = 0$), is surpassed by the so far unknown homophenolphthalein (AH_2 , $n = 1$), its constant for ring opening K_r being higher by a factor of 35. Thereby the indicator reaction $\text{AH}_2 \rightarrow \text{A}^{2\ominus}$ ($K_{sm} = 8.1$) occurs within the smallest pH intervall (1.38) so far known exchanging 1.39 protons.

Die stufenweise Dissoziation mehrbasiger Säuren, also die stufenweise Zunahme ihrer pK_S -Werte, ist ein altbekannter empirischer Befund, der sich theoretisch begründen läßt. So kann man bei einer zweibasigen Säure aus rein statistischen Gründen keine größere Annäherung der Dissoziationsstufen als $K_1 = 4K_2$ erwarten. Tatsächlich wird aber K_2 meist noch erheblich kleiner gefunden²⁾.

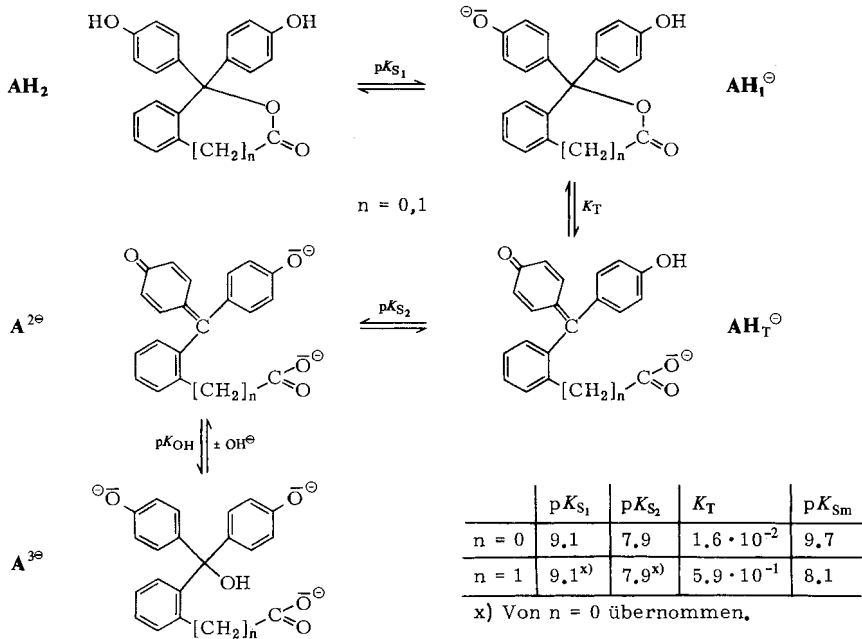
Die „natürliche“ Reihenfolge $K_{S_1} > K_{S_2}$ ($pK_{S_1} < pK_{S_2}$) läßt sich also nur umkehren, wenn nach der Abdissoziation des 1. Protons sich die Struktur des Monoanions so verändert, daß seine Acidität die der Ausgangsverbindung übersteigt.

Die vorliegende Untersuchung bringt eine Anwendung dieses scheinbar komplizierten Prinzips auf Neutralsäuren, dessen Ausdehnung auf Kationensäuren weiteren Mitteilungen vorbehalten bleibt.

Für zweibasige Neutralsäuren ist dieses Prinzip schon längst verwirklicht und genau untersucht – im altbekannten Phenolphthalein und einigen seiner Derivate.

Allerdings haben diese Erkenntnisse kaum das Bewußtsein der Chemiker erreicht, wie die meist falschen oder unvollständigen Darstellungen der Protonierungsgleichgewichte des Phenolphthaleins in den Lehrbüchern zeigen^{2a)}. Auch stimmen meist die Erklärungen nicht, weshalb Phenolphthalein „ein guter Indikator“ ist. Dabei hätte es stützig machen müssen, daß diese zweibasige Säure nicht einen breiteren, sondern einen *schmaleren* Umschlagsbereich besitzt (≈ 1.7 pH-Einheiten) als ein einbasiger Indikator (2.0 pH-Einheiten)^{3,4)}.

Durch die Arbeiten von Thiel und Diehl (1927)⁶⁾ sowie Schwarzenbach und Hagger (1937)⁴⁾ sind sämtliche erforderlichen Kenngrößen des Phenolphthaleins (AH_2 , $n = 0$) bekannt. Wie man



sieht, nimmt die normale Acidität eines Phenols in AH_2 ($pK_{S_1} = 9.1$) durch Tautomerisierung von AH_1^\ominus zur phenylogenen Carbonsäure AH_T^\ominus erheblich zu ($\Delta pK_S = 1.2$). Dieser Effekt wird allerdings für $n = 0$ durch das ungünstige Ringöffnungsgleichgewicht ($K_T = 1.6 \cdot 10^{-2}$) weitgehend kompensiert, so daß nicht, wie im Grenzfall für $K_T = \infty$ zu erwarten, zwei Protonen in einem Schritt aufgenommen werden, sondern nur 1.15 Protonen. Da sich der makroskopische pK-Wert (pK_{S_m}) nach

$$pK_{S_m} = pK_T + pK_{S_2}$$

zusammensetzt⁴⁾, resultiert mit $pK_T = 1.80$ und $pK_S = 7.9$ der bekannte Wert $pK_{S_m} = 9.7$.

Eine Vergrößerung der Gleichgewichtskonstante für die Ringöffnung (K_T) müßte also nicht nur zu einer steileren Umschlagskurve führen (> 1.15 Protonen in einem Schritt), sondern auch zu einem Absinken von pK_{S_m} . Ein solches Verhalten ist vom Homophenolphthalein AH_2 ($n = 1$) zu erwarten, da im allgemeinen die Ringöffnungskonstanten von Sechsringlactonen größer sind als von Fünfringlactonen⁵⁾. Diese Erwartung wird durch die Messungen voll bestätigt.

Meßergebnisse

Zur sicheren Einordnung der vom Homophenolphthalein (AH_2 , $n = 1$) gewünschten Daten wurden zunächst die Elektronenspektren des Phenolphthaleins (AH_2 , $n = 0$) bei verschiedenen pH-Werten gemessen. Da kein bekanntes Puffersystem den Bereich von pH 7–12 abdeckt und überlappende Puffersysteme ebenfalls problematisch sind, mußte im ungepufferten System gearbeitet werden, wobei mit Natriumsulfat eine einigermaßen konstante Ionenstärke eingestellt wurde. Diese Bedingungen entsprechen im Prinzip denen von Thiel und Diehl⁶⁾ und führten zu vorzüglicher Übereinstimmung mit den Literaturwerten: Das Extinktionsmaximum des roten Dianions $A^{2\ominus}$ ($n = 0$) bei 553 nm wird

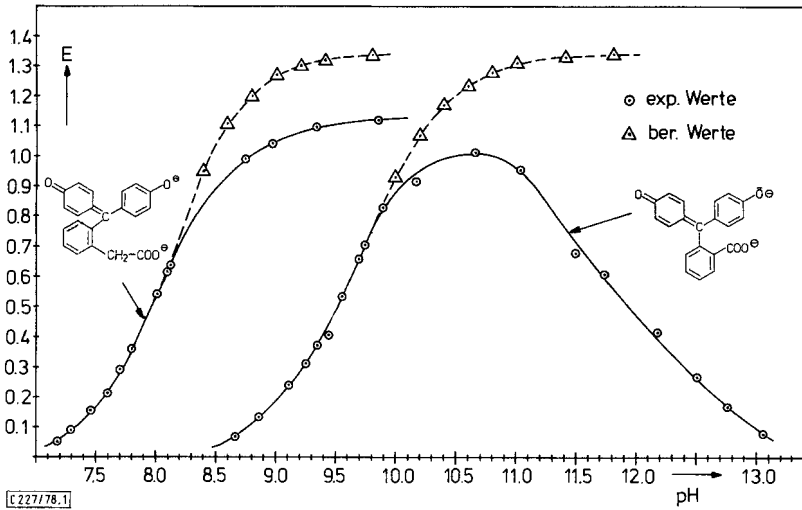


Abb. 1. Extinktionen der rotviolett Farbsalze $A^{2\ominus}$ für $n = 0$ und $n = 1$ bei $25^\circ C$ in Abhängigkeit vom pH-Wert (○), sowie berechnete Extinktionswerte (△) für den angenommenen Fall, daß die Bildung farbloser Carbinol-Trianiionen unterbleibt ($\epsilon_{553} = 3.37 \cdot 10^4$ für $A^{2\ominus}$ ($n = 0$ und $n = 1$))

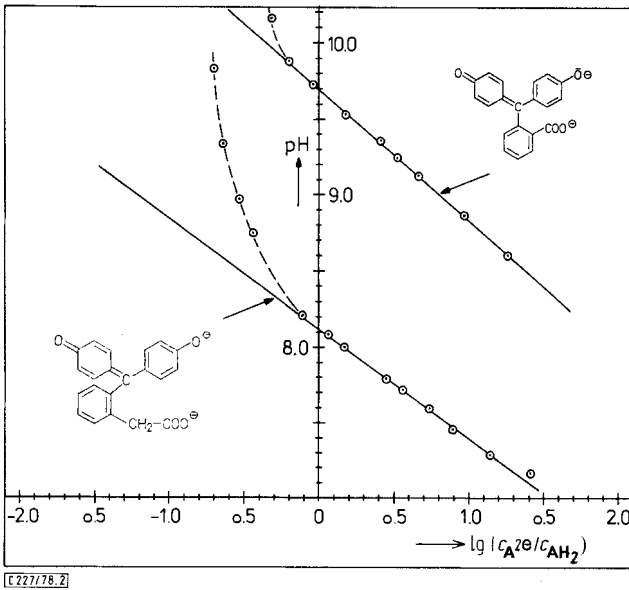


Abb. 2. Geraden der logarithmischen Analysen für die pH-Abhängigkeit der farbigen Dianionen $A^{2\ominus}$ ($n = 0$ und $n = 1$) in wäßrig-alkalischer Lösung

infolge zunehmender Carbinolbildung ($A^{3\ominus}$) mit wachsender Basizität bei $pH = 10.6$ (Lit.⁷⁾ 10.7) erreicht, wie Abb. 1 zeigt. Die logarithmische Analyse dieser Kurve mit der Beziehung:

$$x \cdot \text{pH} = \text{p}K_{\text{sm}} - \lg \left(\frac{c_0}{c_{\text{A}^{2\ominus}}} - 1 \right)$$

liefert mit dem von *Thiel* und *Jungfer*⁷⁾ ermittelten wahren molaren Extinktionskoeffizienten $E_{553} = 3.37 \cdot 10^4$ die Gerade in Abb. 2, wobei die abweichenden Meßpunkte die Carbinolbildung markieren. Die Steigung der Geraden für $\text{A}^{2\ominus}$ ($n = 0$) beträgt $x = -1.15$ ($r = 0.9997$), entsprechend der Übertragung von 1.15 Protonen. $\text{p}K_{\text{sm}}$ wird zu 9.70 abgelesen (Lit.⁴⁾ 9.69) und der Umschlagsbereich³⁾ zu 1.66 pH-Einheiten (Lit.⁶⁾ 1.7).

Diese klare Übereinstimmung mit den Literaturdaten erlaubt den unmittelbaren Vergleich mit den entsprechenden Meßwerten für das Homophenolphthalein (AH_2 , $n = 1$).

Aus Abb. 1 erkennt man, daß dessen Umschlagskurve stark nach niederen pH-Werten verschoben ist und auch die Carbinolbildung entsprechend früh beginnt.

Die logarithmische Analyse zeigt, daß die Bildung von $\text{A}^{2\ominus}$ ($n = 1$) von $\text{pH} = 7.1 - 8.2$ der geforderten S-Kurve folgt ($r = 0.9970$) mit $\text{p}K_{\text{sm}} = 8.13$. Die Geradensteigung von $x = -1.39$ signalisiert die Übertragung von 1.39 Protonen, wobei der Umschlagsbereich³⁾ auf 1.38 pH-Einheiten schrumpft.

Diskussion

Wie man sieht, verändert sich das Phenolphthaleinsystem durch Vergrößern des Lactonringes ganz erheblich. Dabei sollte die Größe des geschlossenen Ringes in AH_2 ($n = 0$ und $n = 1$) die Acidität der beiden phenolischen Protonen nicht beeinflussen. $\text{p}K_{\text{S}_1}$ wird daher auch für AH_2 ($n = 1$) zu 9.1 angenommen.

Da die Absorptionsmaxima übereinstimmen, müssen die Carboxylgruppen tragenden Benzolkerne in beiden ringoffenen Dianionen $\text{A}^{2\ominus}$ praktisch senkrecht auf der Ebene des farbgebenden π -Systems stehen. Auch ihre Aciditäten sollten daher gleich sein. $\text{p}K_{\text{S}_2}$ wird deshalb auch für $\text{A}^{2\ominus}$ ($n = 1$) zu 7.9 angenommen.

Damit kann das unterschiedliche Verhalten des Homophenolphthaleins nur auf einer größeren Ringöffnungskonstante beruhen, die sich nach

$$\text{p}K_{\text{T}} = \text{p}K_{\text{sm}} - \text{p}K_{\text{S}_2}$$

zu $\text{p}K_{\text{T}} = 0.23$; $K_{\text{T}} = 5.9 \cdot 10^{-1}$ berechnet.

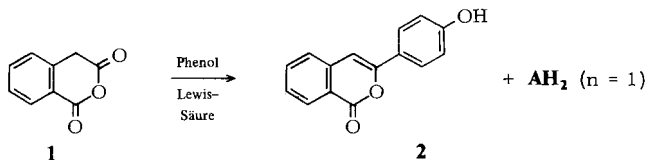
Beim Wechsel vom Fünf- zum Sechsringlacton erhöht sich also die Konstante für die Ringöffnung um den Faktor 35, obwohl die zwischengeschobene Methylengruppe die Nucleophilie der Carboxylatgruppe etwas erhöhen dürfte (zum Vergleich $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ $\text{p}K_{\text{S}} = 4.20$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{p}K_{\text{S}} = 4.32$).

Allein durch diese Erhöhung von K_{T} sinkt der $\text{p}K_{\text{sm}}$ -Wert um 1.6 pH-Einheiten und verringert den Umschlagsbereich von 1.7 auf 1.4 pH-Einheiten. Ein derartig scharfer Umschlag ist bisher unbekannt und läßt das Homophenolphthalein als besonders geeigneten Indikator erscheinen.

Gewinnung des Homophenolphthaleins

Die bekannte Phenolphthaleinsynthese aus Phthalsäureanhydrid und Phenol in Gegenwart einer Lewis-Säure ist schon 1926 von *Kaufmann*⁸⁾ auf das Homophthalsäureanhydrid (**1**) übertragen worden. Allerdings zeigte später *Buu-Hoi*, daß dem mit guter

Ausbeute isolierten Produkt nicht die angenommene Konstitution des Homophenolphthaleins (AH_2 , $n = 1$) zukommt, sondern die des 3-(4-Hydroxyphenyl)isocumarins (**2**)⁹¹.



Da aber die Autoren nur sauer aufgearbeitet haben, war es denkbar, daß ihnen kleine, für unsere Zwecke ausreichende Mengen an AH_2 ($n = 1$) entgangen waren.

Tatsächlich läßt sich aus einer Schmelze von **1**, Phenol und Zinkchlorid nach mühevoller Reinigung AH_2 ($n = 1$) mit nur 0.19% Ausbeute analysenrein gewinnen. Die Konstitution ergibt sich aus den IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren sowie nicht zuletzt aus der völligen Übereinstimmung des Absorptionsspektrums des Dianions mit dem des Phenolphthaleins.

Damit ist gezeigt, daß unter der bekannten Bedingung zur Synthese von **2** geringe Mengen an dem ursprünglich erwarteten AH_2 ($n = 1$) entstehen. Eine praktisch brauchbare Synthese für diesen Indikator müßte allerdings ganz andere Wege einschlagen.

Wir danken Frau G. Holland für die Aufnahme zahlreicher Elektronenspektren. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF AG*, Ludwigshafen/Rhein, danken wir für Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (korr.): Kofler-Heizmikroskop. — IR: Perkin-Elmer 157 G (Eichung gegen Polystyrolbanden 2850 und 1601 cm^{-1}). — ¹H-NMR: Varian T 60. — MS: Varian-MATSM 1 BH. — pH: Digital-pH-Meter 701 (Orion) mit Mikro-pH-Einstabmeßkette N 60 (Schott) (Eichung mit käuflichen Standardpuffern). — UV/VIS: Beckman DB GT.

Elektronenspektren von AH_2 ($n = 0$ und $n = 1$) bei verschiedenen pH-Werten

a) *Meßlösungen A*: 1.25 g KOH p. a. und 25 g K_2SO_4 p. a. werden im Thermostaten bei $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ in genau 250 ml bidestilliertem Wasser gelöst. In dieser Lösung wird die für eine Meßkonzentration von exakt $4.00 \cdot 10^{-5}$ mol/Liter berechnete Menge AH_2 gelöst und unter Rühren schrittweise bis in die Nähe des Umschlagsbereiches mit konz. Schwefelsäure p. a. in pH-Schritten von etwa 0.4 Einheiten titriert. Wird für AH_2 ($n = 0$) etwa pH = 10 und für AH_2 ($n = 1$) etwa pH = 8.5 erreicht, läßt man etwa 2 Tage im Dunkeln stehen und titriert dann mit halbkonz. Schwefelsäure p. a. in pH-Schritten von etwa 0.2 pH-Einheiten weiter. Die pH-Messung erfolgt in stehender Lösung. 45 min nach jeder vollendeten Säurezugabe wird ein kleiner Teil dieser Lösung in thermostatisierten Küvettenkammern bei $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ optisch vermessen und anschließend wieder zum Rest der Lösung gegeben. Dann wird erneut unter Rühren Säure zugegeben, pH bei stehender Lösung gemessen usw.

b) *Vergleichslösungen B*: 1.25 g KOH p. a. und 25 g K_2SO_4 p. a. werden bei $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ in genau 250 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Diese Lösung wird möglichst genau auf jeweils gleichen pH-Wert, wie ihn die Meßlösung zeigt, titriert. Es werden jeweils die Spektren von 360–700 nm gemessen und die Extinktionen beim Absorptionsmaximum (Tab. 1) ausgewertet.

Tab. 1. Extinktion von $A^{2\ominus}$ ($n = 0$) und $A^{2\ominus}$ ($n = 1$) (E_{553}) in Abhängigkeit vom pH-Wert (Werte bezogen auf optische Schichtdicke $d = 1$ cm, $c_0 = 4.00 \cdot 10^{-5}$ mol/Liter), 25°C

| pH | $E(A^{2\ominus}, n = 0)$ | pH | $E(A^{2\ominus}, n = 0)$ | pH | $E(A^{2\ominus}, n = 1)$ | pH | $E(A^{2\ominus}, n = 1)$ |
|-------|--------------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|
| 13.06 | 0.080 | 9.88 | 0.830 | 9.85 | 1.120 | 7.72 | 0.293 |
| 12.74 | 0.175 | 9.73 | 0.710 | 9.33 | 1.100 | 7.60 | 0.210 |
| 12.50 | 0.270 | 9.53 | 0.535 | 8.97 | 1.040 | 7.45 | 0.155 |
| 12.18 | 0.420 | 9.36 | 0.375 | 8.75 | 0.990 | 7.29 | 0.090 |
| 11.72 | 0.610 | 9.24 | 0.310 | 8.21 | 0.755 | 7.17 | 0.050 |
| 11.50 | 0.680 | 9.13 | 0.240 | 8.12 | 0.632 | | |
| 11.03 | 0.960 | 8.86 | 0.135 | 8.09 | 0.620 | | |
| 10.66 | 1.010 | 8.60 | 0.071 | 8.01 | 0.542 | | |
| 10.18 | 0.915 | | | 7.79 | 0.360 | | |

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-1H-2-benzopyran-3(4H)-on („Homophenolphthalein“) (AH_2 , $n = 1$): 5.46 g (33.7 mmol) Homophthalsäureanhydrid (**1**), 6.33 g (67.0 mmol) reines Phenol und 7.07 g (51.9 mmol) wasserfreies Zinkchlorid werden unter N_2 und Rühren 50 h auf 120°C erhitzt. Es entsteht ein Brei, der langsam ziegelrot wird und an Viskosität stark zunimmt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird in 2 N NaOH gelöst (tief rotviolette Lösung) und sofort langsam unter Rühren mit konz. Salzsäure neutralisiert. Es fällt ein brauner Niederschlag aus. Unumgesetztes Phenol wird durch Wasserdampfdestillation entfernt (5.86 g, 92%). Der Rückstand wird abgesaugt, kurz mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. 6.00 g hellbrauner Feststoff (Schmp. $161-165^\circ\text{C}$). Eine Vorreinigung erfolgt zunächst durch dreimalige Chromatographie an einer Säule (40×3 cm) aus Kieselgel (Woelm). Die Säule wird in Aceton gepackt und einige Tage stehengelassen. Dann wird die Rohsubstanz in Aceton aufgetragen und mit Aceton eluiert. Das Eluat, das mit 2 N Na_2CO_3 - oder 2 N NaOH-Lösung eine rotviolette Färbung liefert, wird gesammelt und eingengt. Auf diese Weise erhält man nach dreimaliger Säulenchromatographie 85 mg (0.8%) eines schwach bräunlichen Pulvers. DC-Untersuchung (Kieselgel/Essigester) zeigt noch Verunreinigungen.

Dieser Rohfarbstoff wird an einer kleinen Säule (20 cm \times 1 cm) mit Kieselgel (Merck) 0.05 bis 0.20 mm (70–325 mesh), Aktivitätsstufe nach Brockmann und Schodder 2–3, weiter gereinigt. Die Säule wird naß in Essigester gepackt und etwa 3 Tage stehengelassen. Dann wird der Rohfarbstoff, in möglichst wenig Essigester, aufgetragen und langsam (Dauer ca. 6–7 h) eluiert. Der Farbstoff wird nach DC-Prüfung zuerst eluiert. Es werden 10 Fraktionen aufgefangen. F_3-F_9 zeigen bei der Tüpfelprobe mit Alkalien starke Rotviolett-färbung. DC-Untersuchungen an Kieselgel/Essigester zeigen keine Verunreinigungen mehr an. F_3-F_9 werden vereinigt, und das Lösungsmittel wird abgezogen. Es bleibt sehr wenig eines fast farblosen Öls zurück, das nicht kristallisiert. Es wird in wenig 2 N Na_2CO_3 gelöst (intensive rotviolette Farbe) und dann mit 2 N H_2SO_4 bis etwa pH = 4 angesäuert. Der ausgefallene, fast farblose Niederschlag wird abgenutscht, kurz neutral gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 21 mg (0.19%) fast farbloser, mikrokristalliner Feststoff vom Schmp. $225-227^\circ\text{C}$.

IR (Nujol): 3500–3100 (OH, breit, assoziiert), 1735 (C=O), 1610, 1598 (C=C), 1511, 1440, 1290, 1268, 1240, 1220, 1177, 1134, 1125, 970, 962, 942, 928, 850, 808, 779, 760, 730, 700 cm^{-1} . – UV (wäßr. KOH, pH = 9.8): λ_{\max} (log ϵ) = 553 (>4.45). – $^1\text{H-NMR}$ ($[D_6]DMSO$, $TMS_{int.}$): $\delta = 4.72$ (s, 2H), AX-Signal ($\delta_A = 7.99$, $\delta_X = 6.91$, $J = 9$ Hz, zus. 8H), 7.30–7.60 (m, 4H), 10.35 (s, 2H). – MS (70 eV): $m/e = 332$ (M^+).

$C_{21}H_{16}O_4$ (332.5) Ber. C 75.86 H 4.89 Gef. C 75.65 H 4.99

Literatur

- ¹⁾ Aus der Dissertation von G. Schenk, Univ. Würzburg 1978.
- ²⁾ Vgl. z. B. F. A. Cotton und G. Wilkinson, Anorganische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- ^{2a)} Falsch: J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, Organic Chemistry, 3. Ed., S. 330, Mc Graw-Hill, Inc., New York 1970; L. Ebersson, Taschentext Organische Chemie II, S. 411, Verlag Chemie, Weinheim 1974. Unvollständig: J. A. Campbell, Allgemeine Chemie, S. 580, Verlag Chemie, Weinheim 1975; H. Beyer, Lehrbuch der Organischen Chemie, 18. Aufl., S. 531, S. Hirzel Verlag, Stuttgart 1976; J. D. Roberts, M. Caserio, Basic Principles of Organic Chemistry, 2. Ed., S. 1405, W. A. Benjamin, Inc., New York 1977; A. Streitwieser, C. H. Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, S. 1017, Macmillan Publishing Co., New York 1976.
- ³⁾ Definition des Umschlagsintervalls: Als Umschlagsintervall wird der pH-Bereich bezeichnet, der zwischen den Punkten für 10% bzw. 90% der vollen Umschlagskurve liegt (siehe auch Lit.⁴⁾).
- ⁴⁾ G. Schwarzenbach und O. Hagger, Helv. Chim. Acta **20**, 1591 (1937).
- ⁵⁾ Vgl. z. B. A. Streitwieser und C. H. Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, Macmillan Publishing Co., New York 1976.
- ⁶⁾ A. Thiel und R. Diehl, Sitzungsber. Ges. Beförd. Gesamten Naturwiss. Marburg **62**, 472 (1927).
- ⁷⁾ A. Thiel und L. Jungfer, Z. Anorg. Allg. Chem. **178**, 49 (1928).
- ⁸⁾ H. P. Kaufmann, Z. Angew. Chem. **40**, 831 (1927).
- ⁹⁾ N. P. Buu-Hoi, C. R. Acad. Sci. **209**, 321 (1939); Bull. Soc. Chim. Fr. **11** [5], 338 (1944).

[227/78]