

Die IR.-Absorptionsspektren wurden von *L. Chopard* mit einem *Perkin-Elmer*-Doppelstrahl-Spektrophotometer Modell 21 aufgenommen. Alle UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Quarzspektrophotometer DU bestimmt. Die Mikroanalysen sind unter Leitung von *H. Waldmann* ausgeführt worden.

SUMMARY.

7-Acetonyl-theophylline reacts with formaldehyde and secondary amines to give two series of *Mannich* bases, depending on reaction conditions. The structure of these *Mannich* bases is elucidated.

Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

31. Zur Mikrotitration organischer Verbindungen.

Teil III. Scheinbare Dissoziationskonstanten von Dicarbonsäuren in den Systemen Methylcellosolv/Wasser und Dimethylformamid/Wasser

von *W. Simon, Doris Meuche* und *E. Heilbronner*.

(14. XII. 55.)

1. Problemstellung.

Im Teil I¹⁾ dieser Reihe wurde eine halbautomatisch arbeitende Apparatur beschrieben, die es erlaubt, potentiometrische Messungen scheinbarer Dissoziationskonstanten in nichtwässrigen Medien an kleinsten Substanzmengen (in der Grössenordnung von 500 γ) durchzuführen. Wie für die Lösungsmittel-Systeme Methylcellosolv/Wasser und Dimethylformamid/Wasser gezeigt werden konnte (vgl. Teil I und Teil II²⁾), sind die nach dieser Mikromethode bestimmten pK_{LH}^* -Werte³⁾ in relativ hohem Masse reproduzierbar. So beträgt beispielsweise der Fehler einer Einzelmessung bei einer Sicherheitsschwelle von 95% im Falle der Benzoesäure für die Systeme:

Methylcellosolv/Wasser⁴⁾: $\pm 0,07 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten,

Dimethylformamid/Wasser⁴⁾: $\pm 0,14 \text{ pK}_{\text{DMF}}^*$ -Einheiten.

Dabei ist zu beachten, dass sich diese Reproduzierbarkeit nur dann erzielen lässt, wenn sich die frei wählbaren Parameter (Ein-

¹⁾ *W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner*, *Helv.* **37**, 1872 (1954).

²⁾ *W. Simon & E. Heilbronner*, *Helv.* **38**, 508 (1955).

³⁾ Die besten Grössen bedeuten scheinbare pK -Werte; der untere Index LH bezieht sich auf das verwendete Lösungsmittel-System (vgl. Teil II). Dabei bedeuten: MCS = Methylcellosolv, DMF = Dimethylformamid.

⁴⁾ Zusammensetzung: Methylcellosolv 80 Gew.%; Dimethylformamid 80 Vol.%.

waage, Titrationsgeschwindigkeit, Lösungsmittelzusammensetzung usw.) innerhalb eines bestimmten Gebietes bewegen. (Vgl. Teil I und II.) Die inzwischen gesammelten Erfahrungen haben die oben angegebenen Fehlergrenzen an einem zahlreichen Material, auch für zeitlich weit auseinanderliegende Messungen, für verschiedene Beobachter und für analoge Apparaturen bestätigt.

Wie bereits in den beiden vorhergehenden Arbeiten wiederholt betont wurde, entbehren die pK_{LH}^* -Werte einer wohldefinierten thermodynamischen Bedeutung, indem sie in undurchsichtiger Weise von zahlreichen Faktoren abhängen (Flüssigkeitspotentiale, Aktivitäten in nichtwässrigen Medien, elektromotorisches Verhalten der Glaselektrode in nichtwässrigen Medien usw.). Da andererseits aus den pK_{LH}^* -Werten Rückschlüsse auf die Konstitution bzw. Konstellation von organischen Verbindungen gezogen werden sollen, kann man sich die Frage stellen, *in wie weit es sinnvoll ist, die gemessenen scheinbaren Dissoziationskonstanten analog den thermodynamischen Dissoziationskonstanten zu interpretieren.*

Die vorliegende Arbeit stellt sich deshalb die Aufgabe, an einer gut untersuchten Reihe von Verbindungen, jener der aliphatischen Dicarbonsäuren, zu untersuchen, in wie weit eine Parallelität in den strukturbedingten Änderungen der thermodynamischen und der scheinbaren pK -Werte besteht, da das Vorliegen einer solchen Parallelität die Übertragung der empirisch abgeleiteten Korrelationen zwischen Struktur und thermodynamischen pK -Werten auf die scheinbaren pK -Werte erlaubt.

2. Experimenteller Teil.

Die Messungen wurden mit der im Teil I beschriebenen halbautomatischen Titrationsanlage nach der früher beschriebenen Methodik durchgeführt (vgl. Teil I und II). Die wesentlichen Tatsachen seien hier kurz zusammengefasst:

Messanordnung: *Glaselektrode*: Typus Napfelektrode, Glasmembran aus *Corning* 015 Elektrodenglas. Thermostatiert auf $25^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$. *Referenzelektrode*: Mit Kaliumchlorid gesättigte Kalomelektrode. Keramik-Diaphragma zwischen Messgut und Referenzelektrode.

Eichung: Vor jeder Messung wurde die Messkette mittels eines Puffers von $pH = 4,01$ geeicht⁵⁾. Der Anstieg der linearen Funktion $pH = f$ (Millivolt) der Messanordnung wurde regelmässig mit Hilfe eines Puffers von $pH = 9,18$ geprüft⁶⁾. Die Abweichungen vom Sollwert betragen im Mittel $\pm 0,03$ pH-Einheiten; bei Differenzen über $\pm 0,04$ pH-Einheiten wurde das Elektrodensystem ausgewechselt.

pH-Messgerät: Direktanzeigendes pH-Messgerät Typ 44 der Firma *Polymetron S.A.*, Zürich.

Titration in Dimethylformamid/Wasser-Gemischen: Herstellung der Dimethylformamid/Wasser-Gemische:

Dimethylformamid (Handelsprodukt) wurde im Wasserstrahlvakuum sorgfältig über Calciumoxyd und Bariumoxyd unter Abtrennung eines Vorlaufes von ca. 30% destilliert.

⁵⁾ 0,05-m. Lösung von Monokaliumphthalat in Wasser bei 25° , $pH = 4,005$, vgl. *W. J. Hamer, G. D. Pinching & S. F. Acree, J. Res. Nat. Bur. Stand.* **36**, 47 (1946).

⁶⁾ 0,01-m. Lösung von Borax in Wasser bei 25° , $pH = 9,177$, vgl. *G. G. Manov, N. J. De Lollis, P. W. Lindvall & S. F. Acree, J. Res. Nat. Bur. Stand.* **36**, 543 (1946).

Tabelle I.

Substanz	Smp. °C	C; H berechnet in %	C; H gefunden in (%)	Reinigung, Herkunft
Malonsäure	134—135	34,62 3,87	34,61 3,92	Handelsprodukt dreimal aus Wasser umkristallisiert und bei 10 ⁻³ mm Hg sublimiert.
Bernsteinsäure	185	40,68 5,12	40,68 5,14	Handelsprodukt zweimal aus Wasser umkristallisiert und bei 10 ⁻² mm Hg sublimiert.
Glutarsäure	95,5—96,5	45,45 6,10	45,28 6,18	Handelsprodukt abwechselungsweise aus Isopropyläther/Petroläther und Benzol umkristallisiert und bei 10 ⁻³ mm Hg getrocknet.
Adipinsäure	147—147,5	49,31 6,90	49,30 6,88	Handelsprodukt dreimal aus Wasser umkristallisiert und bei 0,05 mm Hg sublimiert.
Pimelinsäure	104,5—105	52,49 7,55	52,35 7,65	Handelsprodukt dreimal aus Benzol umkristallisiert und 15 Std. bei 30 ^o und 10 ⁻³ mm Hg getrocknet.
Korksäure	140—140,5	55,16 8,10	55,00 8,26	Handelsprodukt dreimal aus Wasser umkristallisiert und 22 Std. bei 10 ⁻³ mm Hg und 60 ^o getrocknet.
Azelainsäure	105—106,5	57,43 8,57	57,41 8,63	Handelsprodukt viermal aus Methanol/Wasser, anschliessend zweimal aus Äther umkristallisiert und 2 Tage bei 10 ⁻³ mm Hg getrocknet.
Sebacinsäure	132—133	59,38 8,97	59,17 9,02	Handelsprodukt dreimal aus Äthanol/Wasser, anschliessend aus Äther umkristallisiert und 2 Tage bei 10 ⁻³ mm Hg getrocknet.
Fumarsäure	subl. bei 200	41,39 3,48	41,18 3,60	Handelsprodukt, puriss., bei 10 ⁻³ mm Hg und ca. 180 ^o sublimiert.
Maleinsäure	130—142	41,39 3,47	41,31 3,62	Handelsprodukt, puriss., bei 10 ⁻³ mm Hg und 95 ^o sublimiert.
Itaconsäure	subl. bei 154	46,16 4,65	46,09 4,67	Handelsprodukt aus Äthanol/Wasser umkristallisiert und bei 150 ^o und 10 ⁻³ mm sublimiert.
Citraconsäure	91—92	46,16 4,65		Handelsprodukt aus Benzol umkristallisiert und bei 10 ⁻³ mm Hg und 70 ^o sublimiert.
Mesaconsäure	192—202	46,16 4,65	46,24 4,76	Handelsprodukt aus Wasser umkristallisiert und bei 10 ⁻³ mm Hg sublimiert.
α -Methylglutarsäure	76—78	49,31 6,90	49,26 6,94	
β -Methylglutarsäure	85—86	49,30 6,90	49,30 6,94	Handelsprodukt zweimal aus Benzol umkristallisiert, bei 10 ⁻³ mm Hg sublimiert und unter Feuchtigkeitsschluss aufbewahrt.
α,α -Dimethylglutarsäure	82—83	52,49 7,55	52,19 7,36	
β,β -Dimethylglutarsäure	99—100,5	52,49 7,55	52,48 7,59	Handelsprodukt aus Wasser, anschliessend dreimal aus Benzol umkristallisiert, bei 10 ⁻³ mm Hg sublimiert und unter Feuchtigkeitsschluss aufbewahrt.

^{a)} Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung der ETH. (Leitung W. Manser) durchgeführt.

Dieses Produkt wurde als 100-proz. definiert. Die entsprechenden Gemische erhielt man durch Zusatz von destilliertem, kohlendioxidfreiem Wasser. Die Prozentangaben beziehen sich auf Volumenprozent.

Rund $2,5 \cdot 10^{-6}$ Mol Säure wurden in 1 cm³ Lösungsmittel gelöst und mit einer Geschwindigkeit von $4,2 \cdot 10^{-7}$ Äquivalent pro Min. titriert, wobei der Papiervorschub des Schreibgerätes 2,5 cm/Min., d. h. 1 cm Papier pro $1,7 \cdot 10^{-7}$ Äquivalent, betrug. Die relativ hohe Titrationsgeschwindigkeit soll die Glaselektrode vor der lang andauernden, schädigenden Einwirkung des Dimethylformamids schützen (vgl. Teil II, Seite 519, Fussnote 1).

Titrationen in Methylcellosolv/Wasser-Gemisch: Herstellung des Methylcellosolv/Wasser-Gemisches:

Methylcellosolv (Handelsprodukt) wurde über Calciumoxyd und Bariumoxyd bei Atmosphärendruck unter Abtrennung eines Vorlaufes von ca. 25% destilliert. Dieses Produkt wurde als 100-proz. definiert. Das verwendete Gemisch von 20 Gew.% Wasser und 80 Gew.% Methylcellosolv erhielt man durch Mischen des destillierten Produktes mit kohlendioxidfreiem Wasser.

Die Messungen wurden mit $3,5 \cdot 10^{-6}$ Mol Substanz in 1 cm³ Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Die Titrationsgeschwindigkeit betrug $1,8 \cdot 10^{-7}$ Äquivalent pro Min., der Papiervorschub des Schreibgerätes 1,2 cm/Min. entsprechend $1,5 \cdot 10^{-7}$ Äquivalente Titrationsflüssigkeit pro cm.

Titrationen im Wasser: Die Messbedingungen entsprechen denjenigen im System Methylcellosolv/Wasser.

Auswertung: Zur Bestimmung des $pK_{1,LH}^*$ -Wertes wurde die Strecke zwischen dem Kurvenanfang und dem ersten Äquivalenzpunkt der Titrationskurve halbiert⁷⁾. Der Wert von $pK_{1,LH}^*$ wurde dem an dieser Stelle abgelesenen pH* gleichgesetzt. Analog lässt sich durch Halbierung der Strecke zwischen dem ersten und dem zweiten Äquivalenzpunkt der $pK_{2,LH}^*$ ermitteln. Beim Auftreten von nur einer Stufe, $\Delta pK_{LH}^* = pK_{2,LH}^* - pK_{1,LH}^* \leq \text{ca. } 1,2^8)$, entsprechen dem $pK_{1,LH}^*$ bzw. $pK_{2,LH}^*$ die pH*-Werte bei 1/4 bzw. 3/4 Neutralisation der Säure. Die so bestimmten Werte sind in den Tabellen kursiv gedruckt.

Titrationen in 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd-Lösung in Wasser (Herstellung vgl. Teil I).

Titrierte Säuren: Siehe Angaben der Tab. 1.

Dielektrizitätskonstanten⁹⁾: Die Resultate der Messungen von Dielektrizitätskonstanten an Dimethylformamid/Wasser-Gemischen sind in der Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Dielektrizitätskonstanten von Dimethylformamid/Wasser-Gemischen bei 25°C.

Messfrequenz: 300 kHz.

Vol.% Dimethylformamid. . .	0	20	40	60	70	80	85	90	95	100
Dielektrizitätskonstante. . .	78,5	77,0	69,9	62,3	55,8	50,0	46,8	43,4	40,5	38,1 ¹⁰⁾

3. Zusammenstellung und Diskussion der Resultate.

Die Messungen der pK_{DMF}^* - und pK_{MCS}^* -Werte für Malon-, Bernstein-, Glutar-, Adipin-, Pimelin-, Kork-, Azelain- und Sebacin-Säure sind in der Tab. 3 zusammengestellt. Entsprechende Werte für Malein-, Fumar-, Citracon-, Mesacon- und Itacon-Säure befinden sich in Tab. 4. Schliesslich fasst Tab. 5 die Messresultate für α -Methyl-, β -Methyl-, α,α -Dimethyl- und β,β -Dimethylglutarsäure zusammen.

⁷⁾ Die Titrationskurven des reinen Lösungsmittels wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

⁸⁾ Vgl. *F. R. Auerbach & E. Smolczyk*, Z. physikal. Chem. **110**, 83 (1924).

⁹⁾ Herrn Dr. *T. Gäumann* danken wir bestens für die Ausführung der Messungen.

¹⁰⁾ Vgl. *G. R. Leader & J. F. Gormley*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5731 (1951): Dielektrizitätskonstante von Dimethylformamid bei 25°: 36,7.

Tabelle 3.
 pK_{LH}-Werte gesättigter, aliph. Dicarbonsäuren in DMF/Wasser- und Methylcellulosolw/Wasser-Gemischen.

Substanz	Wasser (Lit.)	Vol.-% DMF						80% MCS (Gew.) ¹²⁾		
		0	20	40	60	70	80		90	100
Malonsäure	2,83 ¹¹⁾ 5,69 ¹¹⁾				4,51 8,48	4,85 9,39	5,47 10,76	6,06 12,41	6,67 15,49	4,21 8,68
Bernsteinsäure	2,86 4,19 ¹¹⁾ 5,48 ¹¹⁾				6,05 7,78	6,68 8,71	7,39 9,70	8,17 11,31	9,08 13,79	4,47 6,06 8,05
Glutarsäure	1,29 4,34 ¹¹⁾ 5,42 ¹¹⁾	4,18 5,31 1,13	4,64 5,80 1,16	5,31 6,48 1,17	6,30 7,52 1,22	7,04 8,27 1,23	8,04 9,26 1,22	9,11 10,56 1,45	10,33 12,52 2,19	6,47 7,66 1,19
Adipinsäure	1,08 4,42 ¹¹⁾ 5,41 ¹¹⁾				6,57 7,67 1,10	8,25 9,28 1,03	9,25 10,61 1,03	9,60 10,61 1,01	11,28 12,59 1,31	6,65 7,76 1,11
Pimelinsäure	0,99 4,48 ¹¹⁾ 5,42 ¹¹⁾								11,38 12,30	6,70 7,75
Korksäure	0,94 4,52 ¹¹⁾ 5,40 ¹¹⁾								0,92 12,12 12,78	1,05 6,81 7,81
Azelainsäure	0,88 4,55 ¹¹⁾ 5,41 ¹¹⁾								0,66 11,77 12,30	1,00 6,83 7,84
Sebacinsäure	0,86				6,70 7,64 0,94	7,35 8,30 0,95	8,39 9,22 0,83	9,73 10,54 0,81	11,80 12,55 0,75	6,81 7,75 0,94

¹¹⁾ R. Gane & C. K. Ingold, J. chem. Soc. **1931**, 2153.

¹²⁾ Die angeführten Werte sind Mittelwerte zweier Messungen.

Tabelle 4. pK_{LH}^* -Werte ungesättigter Dicarbonsäuren in DMF/Wasser- und Methylcellosolv/Wasser-Gemischen.

Substanz	Wasser (Lit.)	Vol.-% DMF					Methylcellosolv (20 Gew.-% Wasser) ¹²⁾		
		0	20	40	60	80		90	95
Maleinsäure	1,85 ¹³⁾	3,02	3,03	3,37	3,59	3,83	4,32	4,31	2,54
	6,07 ¹³⁾	6,07	7,00	8,17	9,90	11,98	13,20	13,88	9,88
	4,22	3,05	3,97	4,80	6,31	8,15	8,88	9,57	7,34
Fumarsäure	3,02 ¹³⁾	3,20	3,53	4,06	5,12	6,40	7,48	8,22	5,04
	4,32 ¹³⁾	4,38	4,84	5,40	6,50	8,18	9,30	10,03	6,64
	1,30	1,18	1,34	1,38	1,78	1,78	1,82	1,81	1,60
Citronsäure	2,95	3,22	3,57	3,80	4,58	4,98	4,98	5,00	3,38
	6,15 ¹³⁾	5,98	8,02	9,62	12,00	13,20	13,80	13,80	9,50
	3,86	3,03	3,68	4,45	5,82	7,42	8,22	8,80	6,12
Mesaconsäure	3,08 ¹³⁾	3,32	3,80	4,42	5,34	6,78	7,97	8,63	5,54
	4,75 ¹³⁾	4,73	5,40	5,98	7,15	8,67	9,88	10,62	7,48
	1,67	1,41	1,56	1,81	1,89	1,89	1,99	1,99	1,94
Itaconsäure	3,85 ¹³⁾	3,95	4,30	5,01	5,72	6,78	7,53	7,71	5,53
	5,45 ¹³⁾	5,50	6,08	6,90	8,18	10,10	11,82	12,59	8,18
	1,60	1,55	1,78	2,46	3,32	4,29	4,88	4,88	2,65

Tabelle 5. pK_{LH}^* -Werte methylysubstituierter Glutarsäuren in DMF/Wasser- und Methylcellosolv/Wasser-Gemischen.

Substanz	Wasser (Lit.)	Vol.-% DMF					Methylcellosolv (20 Gew.-% Wasser) ¹²⁾		
		0	20	40	60	80		90	100
α -Methylglutarsäure . . .	4,11	4,68	5,40	6,44	8,18	9,11	10,30	10,30	6,60
	5,30	5,84	6,60	7,67	9,52	10,94	13,30	13,30	7,94
	1,19	1,16	1,20	1,23	1,34	1,83	3,00	3,00	1,34
β -Methylglutarsäure . . .	4,12	4,60	5,18	6,33	8,10	8,90	10,04	10,04	6,42
	5,40 ¹⁴⁾	5,79	6,45	7,65	9,64	11,03	13,46	13,46	7,87
	1,15	1,19	1,27	1,32	1,54	2,13	3,42	3,42	1,45
α,α -Dimethylglutarsäure . .	4,28	4,81	5,58	6,64	8,47	9,61	10,93	10,93	6,85
	5,42	6,01	6,75	7,86	9,60	10,84	12,93	12,93	8,25
	1,14	1,20	1,17	1,22	1,19	1,23	2,00	2,00	1,40
β,β -Dimethylglutarsäure . .	3,70 ¹¹⁾	4,16	4,69	5,55	6,84	7,64	8,54	8,54	5,61
	6,29 ¹¹⁾	7,02	7,98	9,38	11,57	12,91	14,30	14,30	9,69
	2,59	2,86	3,29	3,83	4,73	5,27	5,76	5,76	4,08

¹³⁾ H. W. Ashton & J. R. Partington, Trans. Farad. Soc. **30**, 598 (1934).

¹⁴⁾ I. Jones & F. G. Soper, J. chem. Soc. **1936**, 133.

In den drei Tab. folgen sich in vertikaler Richtung die Werte: $pK_{I,LH}^*$, $pK_{2,LH}^*$ und ΔpK_{LH}^* . Die in Wasser gemessenen Dissoziations-Konstanten der betreffenden Säuren sind, soweit sie der Literatur entnommen wurden, in der zweiten, die eigenen Messungen in der dritten Kolonne der Tab. angeführt. In Anbetracht der hier verwendeten Bestimmungsmethodik weisen die gemessenen $pK_{2,Wasser}^*$ -Werte eine gute Übereinstimmung mit jenen der Literatur auf¹⁵⁾. Hingegen liegen für einige Säuren (z. B. Maleinsäure) die $pK_{I,Wasser}^*$ -Werte wesentlich höher als die entsprechenden Literatur-Werte. Diese Abweichungen werden dadurch bedingt, dass auch bei vollständiger Dissoziation einer Säure eine der kleinen Säurekonzentration (ca. $3 \cdot 10^{-3}$ -m.) entsprechende Wasserstoffionenkonzentration nie überschritten werden kann.

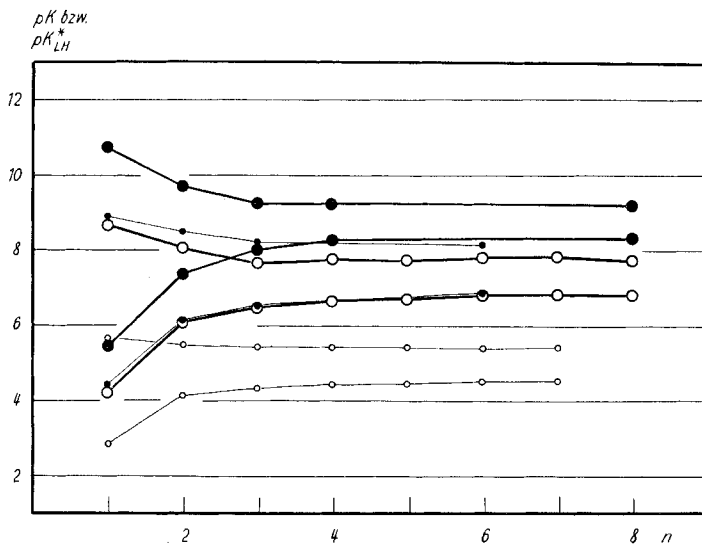


Fig. 1.

pK- bzw. pK_{LH}^* -Werte aliphatischer Dicarbonsäuren $HOOC(CH_2)_nCOOH$.

- pK-Werte in Wasser¹¹⁾.
- pK-Werte in 80-Vol.-proz. Äthanol¹⁶⁾.
- pK_{MCS}^* -Werte in 80-Gew.-proz. Methylcellosolv/Wasser.
- pK_{DMF}^* -Werte in 80-Vol.-proz.-Dimethylformamid/Wasser.

Die Fig. 1 stellt einen Vergleich der in 80 Gew. % Methylcellosolv und der in 80 Vol. % Dimethylformamid gemessenen pK_{LH}^* -Werte mit den von *R. Gane & C. K. Ingold*¹¹⁾ in Wasser bzw. den von *G. Schwarz-*

¹⁵⁾ Der von *R. Gane & C. K. Ingold* (*J. chem. Soc.* **1931**, 2153) gemessene Wert von pK_2 für β -Methylglutarsäure in Wasser konnte auf keine Weise reproduziert werden. Unser Wert für $pK_{2,Wasser}^*$ von β -Methylglutarsäure liegt um rund eine pK-Einheit tiefer und steht in guter Übereinstimmung mit der von *I. Jones & F. G. Soper* (*J. chem. Soc.* **1936**, 133) veröffentlichten Grösse. Es scheint eine Unstimmigkeit in den Resultaten von *R. Gane & C. K. Ingold* vorzuliegen.

¹⁶⁾ *G. Schwarzenbach*, *Helv.* **16**, 522 (1933).

zenbach¹⁶) in 80 Vol. % Äthanol bestimmten thermodynamischen Dissoziationskonstanten dar. Die verschiedenen Werte sind für nicht substituierte, gesättigte aliphatische Dicarbonsäuren $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ in Funktion der Anzahl n der Methylene-Gruppen aufgetragen. Erwartungsgemäss steigen die pK_{LH}^* -Werte beim Übergang von Wasser zu den untersuchten nichtwässerigen Medien stark an (vgl. Teil II). Dieser Anstieg ist für das System Dimethylformamid/Wasser besonders ausgeprägt. Ungeachtet dieses generellen Anstieges ist eine befriedigende Parallelität der Abhängigkeit des pK und der pK_{LH}^* -Werte vom Parameter n festzustellen, die besonders für die $\text{pK}_{1, \text{MCS}}^*$ -Werte und die entsprechenden von *G. Schwarzenbach*¹⁶) in 80 Vol. % Äthanol gemessenen thermodynamischen Dissoziationskonstanten ins Auge springt.

Messungen von pK_{LH}^* -Werten an substituierten Glutarsäuren, die in 80 Gew. % Methylcellosolv und 80 Vol. % Dimethylformamid ausgeführt wurden, sind in Fig. 2 gemeinsam mit Messungen von thermodynamischen Dissoziationskonstanten in Wasser¹¹) aufgetragen¹⁷).

pK bzw.
pK_{LH}^{}*

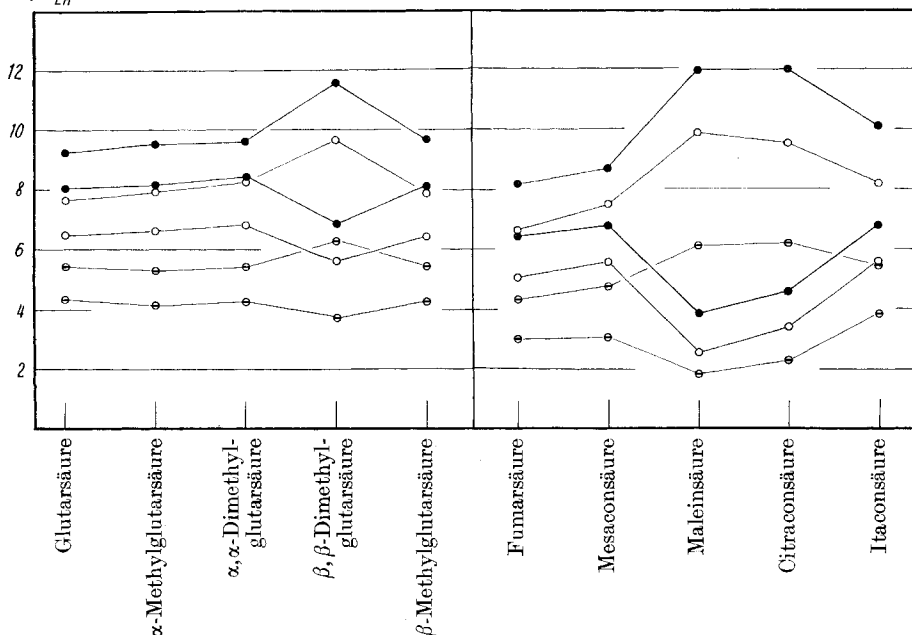


Fig. 2.

pK - bzw. pK_{LH}^* -Werte von Glutarsäuren.

Fig. 3.

pK - bzw. pK_{LH}^* -Werte von ungesättigten Dicarbonsäuren.

- Wasser.
- ◐ 80-Gew.-proz. Methylcellosolv/Wasser.
- 80-Vol.-proz. Dimethylformamid/Wasser.

¹⁷) Die thermodynamischen Dissoziationskonstanten von α -Methyl- und α, α -Dimethylglutarsäure sind nicht bekannt, man verwendete an ihrer Stelle $\text{pK}_{\text{Wasser}}^*$ -Werte.

Ein analoger Vergleich für ungesättigte Dicarbonsäuren wird in Fig. 3 dargestellt. Die dort aufgeführten, in Wasser gemessenen thermodynamischen Dissoziationskonstanten entstammen der Arbeit von *H. W. Ashton & J. R. Partington*¹³⁾. Die beiden graphischen Darstellungen ergeben ebenfalls eine recht gute Parallelität zwischen den entsprechenden Grössen im Sinne der weiter oben angegebenen Ausführungen.

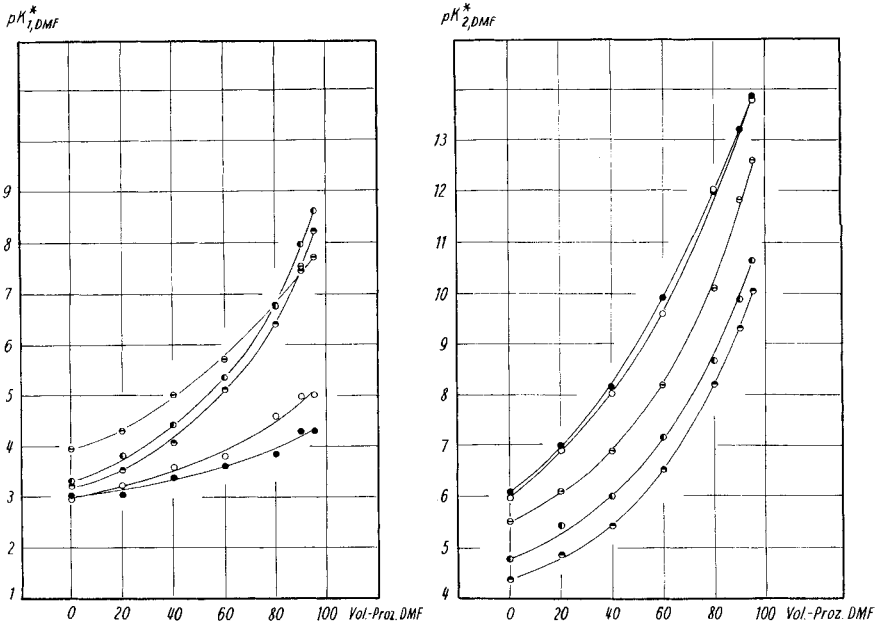


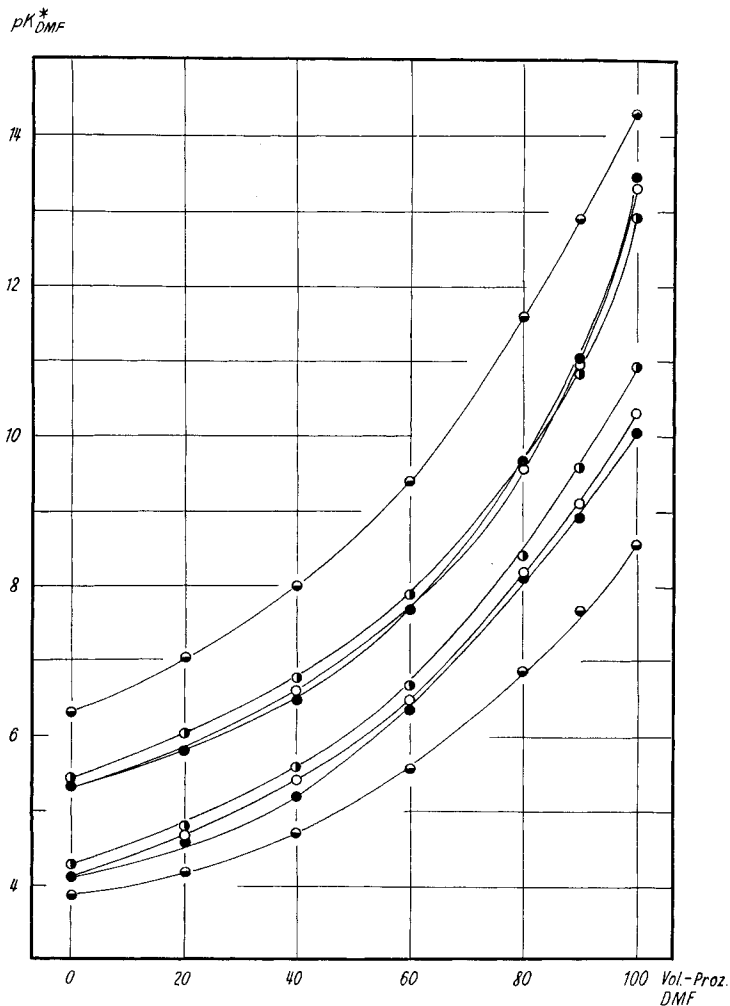
Fig. 4.

Scheinbare pK -Werte ungesättigter Dicarbonsäuren in Funktion von Vol.-% Dimethylformamid im System Dimethylformamid/Wasser: links: $pK_{1,DMF}^*$, rechts: $pK_{2,DMF}^*$.
 • Maleinsäure • Fumarsäure ○ Itaconsäure ○ Citraconsäure • Mesaconsäure

Gleiche Verhältnisse findet man für Dimethylformamid/Wasser-Gemische. In Fig. 4 sind die $pK_{1,DMF}^*$ bzw. $pK_{2,DMF}^*$ -Werte von ungesättigten Dicarbonsäuren in Funktion der Zusammensetzung der Dimethylformamid/Wasser-Gemische aufgetragen. Der Verlauf der Werte für $pK_{2,DMF}^*$ der einzelnen Säuren ist im allgemeinen der gleiche, so dass sich die Abstufung der thermodynamischen, in Wasser gemessenen Dissoziationskonstanten auch in Dimethylformamid/Wasser-Gemischen für die verschiedenen Säuren unverändert wiederfindet. Eine unbedeutende Inversion ist bei Malein- und Citraconsäure zu beobachten. Die $pK_{1,DMF}^*$ -Werte weisen bei Lösungsmittelzusammensetzungen bis zu 80% Dimethylformamid eine analoge Parallelität wie die $pK_{2,DMF}^*$ -Werte auf¹⁸⁾.

¹⁸⁾ Die Kurven werden im Gebiete kleiner DMF-Konzentrationen für Malein- und Citraconsäure stark, für Mesacon- und Fumarsäure nur schwach verflacht infolge der Nivellierungseigenschaften des Lösungsmittels bei den kleinen zur Messung gelangenden Säurekonzentrationen.

Bei grösseren Konzentrationen an Dimethylformamid hingegen steigen bei den *trans* angeordneten Säuren (Mesacon- und Fumarsäure) die $pK_{1,DMF}^*$ -Werte unverhältnismässig stark an.



Für Glutarsäuren sind in Fig. 5 die $pK_{1,DMF}^*$ - und $pK_{2,DMF}^*$ -Werte in Funktion der Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches aufgetragen. Für den ganzen Konzentrationsbereich ergibt sich eine gute Parallelität in den sich entsprechenden Werten.

Die folgende Beziehung zwischen der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels, der Kettenlänge und dem Verhältnis der beiden Dissoziationskonstanten einer symmetrischen Dicarbonsäure wurde von *N. Bjerrum*¹⁹⁾ aufgestellt:

$$\log [K_1/4 K_2] = N e^2 / (R \cdot T \cdot DK \cdot r \cdot 2,303).$$

- e: Elektrische Elementarladung.
 N: *Loschmidt'sche* Zahl.
 T: Absolute Temperatur.
 DK: Makroskopische Dielektrizitätskonstante des Mediums.
 r: Abstand zwischen den Carboxylgruppen der Dicarbonsäure.

Entsprechend dieser Gleichung ist eine Abnahme der ΔpK -Werte mit zunehmender Kettenlänge r und mit steigender DK des Mediums zu erwarten. ΔpK_{LH}^* ($pK_{2,LH}^* - pK_{1,LH}^*$)-Werte, die für nicht-substituierte, gesättigte, aliphatische Dicarbonsäuren in 80-Vol.-proz. Dimethylformamid und 80-Gew.-proz. Methylcellosolv gemessen wurden, sind in Fig. 6 zusammen mit den in Wasser¹¹⁾ und in 80-Vol.-proz. Äthanol¹⁶⁾ gemessenen ΔpK -Werten in Funktion der Anzahl Methylengruppen dargestellt. Die ΔpK_{LH}^* -Werte nehmen erwartungsgemäss mit zunehmender Kettenlänge ab. Wird für eine gegebene Säure nur der Einfluss der Dielektrizitätskonstanten des Mediums berücksichtigt, so muss man ein Verhältnis der Werte $\log [K_1/4 K_2]$ von $1/32^{20)}$: $1/36,8$: $1/50$: $1/80 = 5,66$: $4,92$: $3,62$: $2,26$ für 80-Gew.-proz. Methylcellosolv, 80-Vol.-proz. Äthanol, 80-Vol.-proz. Dimethylformamid und Wasser erwarten. Für Malonsäure beträgt das beobachtete Verhältnis: $3,87$: $3,91$: $4,69$: $2,26$. Weder die absoluten Grössen noch die Reihenfolge, sondern einzig

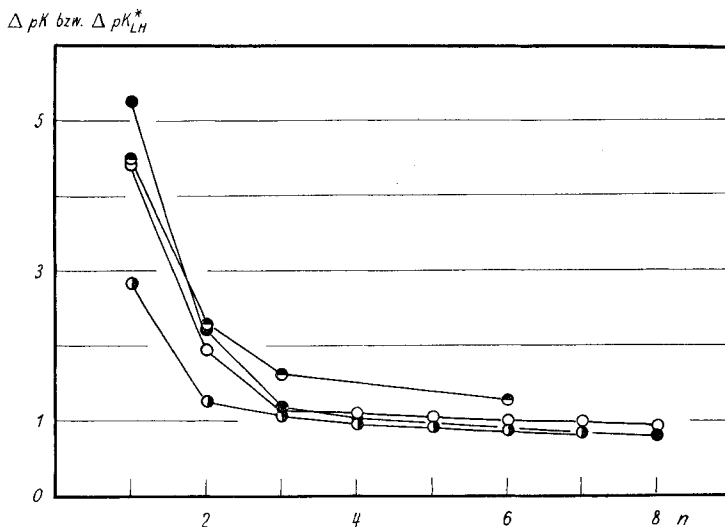


Fig. 6.

ΔpK - bzw. ΔpK_{LH}^* -Werte aliphatischer Dicarbonsäuren $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n \text{COOH}$.

- ΔpK -Werte in Wasser¹¹⁾.
- ΔpK -Werte in 80-Vol.-proz. Äthanol/Wasser¹⁶⁾.
- ΔpK_{MCS}^* -Werte in 80-Gew.-proz. Methylcellosolv/Wasser.
- ΔpK_{DMF}^* -Werte in 80-Vol.-proz. Dimethylformamid/Wasser.

¹⁹⁾ *N. Bjerrum*, Z. physikal. Chem. **106**, 219 (1923).

²⁰⁾ Dielektrizitätskonstante von 80-Gew.-proz. Methylcellosolv bei 25°: 32,0 (vgl. *T. Gümman*, Diplomarbeit ETH., Zürich 1948).

die Richtung der Verschiebung dieser Werte gegenüber den in Wasser gemessenen stimmt mit der Theorie überein. *L. Ebert*²¹⁾ und später *C. K. Ingold*²²⁾ versuchten, die von *N. Bjerrum*¹⁹⁾ eingeführten Vereinfachungen teilweise wieder auszuschalten. Sowohl *L. Ebert*²¹⁾ als auch *G. Schwarzenbach*¹⁶⁾²³⁾ wiesen auf die grosse, durch die Säuremolekel gehende, elektrostatische Wirkung der freien elektrischen Ladung des Mono-anions auf das dissoziierende Proton hin, und *G. Schwarzenbach*¹⁶⁾ stellte für einige Dithiophenole, Dicarbonsäuren und Diammoniumionen in Äthanol/Wasser-Gemischen die folgende empirische Beziehung auf:

$$DK^x \cdot (\text{elektrostatische Ablösearbeit}) = \text{Konst.}$$

x ist eine Zahl, die gegenüber 1 um so kleiner wird, je stärker die elektrostatische Beeinflussung durch die Molekel hindurch wirkt. Die Beziehung von *Schwarzenbach* verlangt, dass für symmetrische Dicarbonsäuren die graphische Darstellung von $\log(\Delta pK - 0,6)$ gegen $\log DK$ eine Gerade mit der Steigung $-x$ ergibt:

$$\log(\Delta pK - 0,6) = -x \cdot \log DK + \text{Konst.}$$

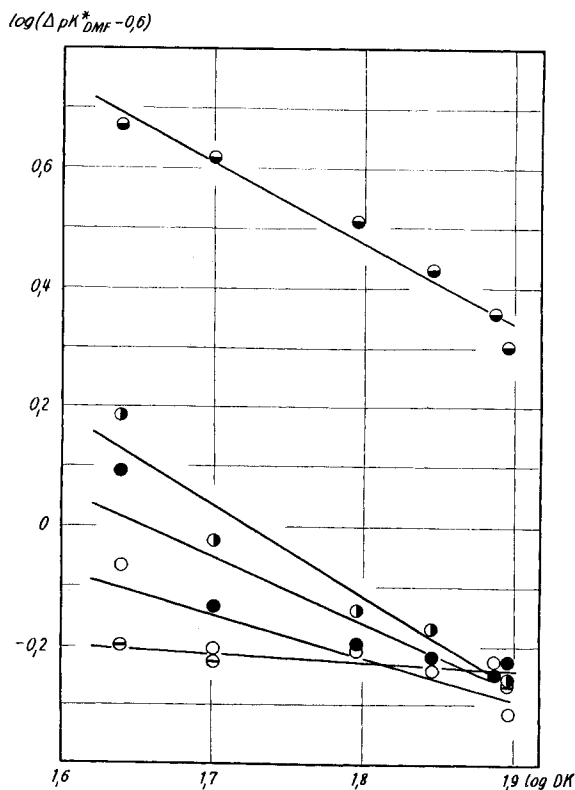


Fig. 7.

$\log(\Delta pK_{DMF}^* - 0,6) = f(\log DK)$ für Glutarsäuren.

- α -Methylglutarsäure ○ α, α -Dimethylglutarsäure ● β -Methylglutarsäure
- β, β -Dimethylglutarsäure ○ Glutarsäure

²¹⁾ *L. Ebert*, Ber. deutsch. chem. Ges. **58**, 175 (1925).

²²⁾ *C. K. Ingold*, J. chem. Soc. **1931**, 2179.

²³⁾ *G. Schwarzenbach*, Helv. **15**, 1468 (1932); **16**, 529 (1933).

In Fig. 7 wird dieser lineare Zusammenhang für Messungen von pK_{DMF}^* -Werten (0 bis 90 Vol.-proz. Dimethylformamid) an Glutarsäure, α -Methyl-, β -Methyl-, α, α -Dimethyl- und β, β -Dimethyl-glutarsäure dargestellt²⁴). Für ungesättigte Dicarbonsäuren sind die entsprechenden Abhängigkeiten in Fig. 8 zu finden. Sämtliche Geraden wurden durch lineare Ausgleichsrechnung ermittelt. Die untersuchten Säuren weisen durchwegs eine recht gute Linearität zwischen den sich entsprechenden Werten auf.

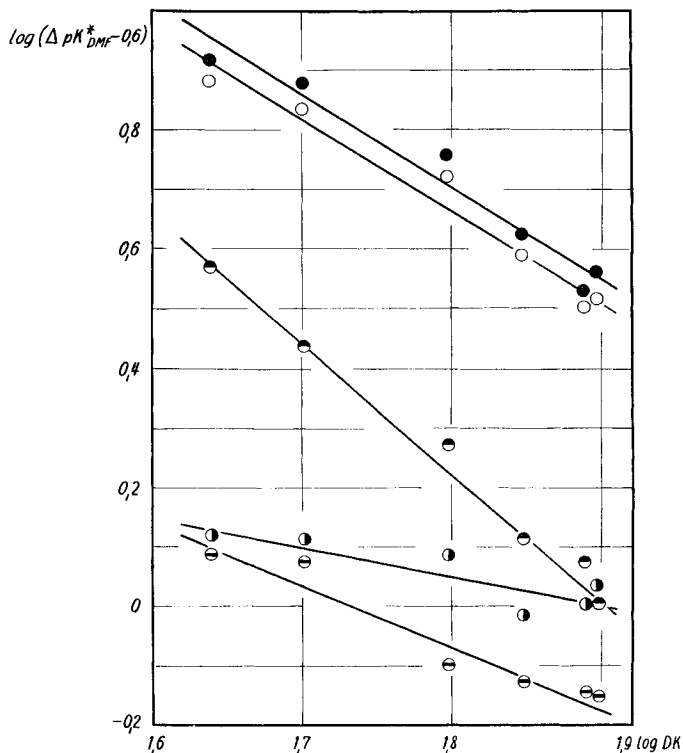


Fig. 8.

$\log (\Delta pK_{DMF}^* - 0,6) = f(\log DK)$ für ungesättigte Dicarbonsäuren.

- Maleinsäure ○ Fumarsäure ● Itaconsäure ○ Citraconsäure ● Mesoconsäure

J. G. Kirkwood & F. H. Westheimer²⁵) berechneten ebenfalls, wie die elektrische Ladung des Anions durch die Molekel selbst wirkt. Sie betrachten die symmetrische Dicarbonsäure als Gebilde kleiner Dielektrizitätskonstante, das vom Lösungsmittel grosser Dielektrizitätskonstanten umhüllt wird:

$$\log \frac{K_1}{4 \cdot K_2} = \frac{N e^2}{2,303 \cdot R \cdot T \cdot r} \left(\frac{f_1}{DK} + \frac{f_2}{DK_1} \right)$$

²⁴) Zur Berechnung der zusätzlichen elektrostatischen Ablösearbeit des zweiten Protons aus dem elektrischen Felde des Mono-anions einer asymmetrischen Dicarbonsäure müssen die ΔpK -Werte um ein Glied verkleinert werden, das grösser als 0,6 (= log 4) ist. Da die zur Berechnung dieser Korrekturgrösse notwendigen Daten fehlen, wurden die asymmetrischen Dicarbonsäuren analog den symmetrischen behandelt.

²⁵) J. chem. Physics **6**, 506 (1938).

DK: Makroskopische Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels.

DK₁: „Innere“ Dielektrizitätskonstante ($\cong 2,0$).

f₁, f₂: Faktoren, die die Geometrie des Teilchens kleiner Dielektrizitätskonstante charakterisieren.

Der funktionelle Zusammenhang zwischen den ΔpK_{DMF}^* -Werten einerseits und den reziproken, makroskopischen Dielektrizitätskonstanten andererseits sollte entsprechend dieser und der von *N. Bjerrum* (siehe oben) aufgestellten Gleichung linear sein. Aus Fig. 9 und 10 ist deutlich ersichtlich, dass für ungesättigte Dicarbonsäuren, wie auch für Glutarsäuren gemessen in Dimethylformamid/Wasser-Gemischen, ein solcher Zusammenhang besteht. Die eingezeichneten Geraden wurden wieder durch lineare Ausgleichsrechnung ermittelt.

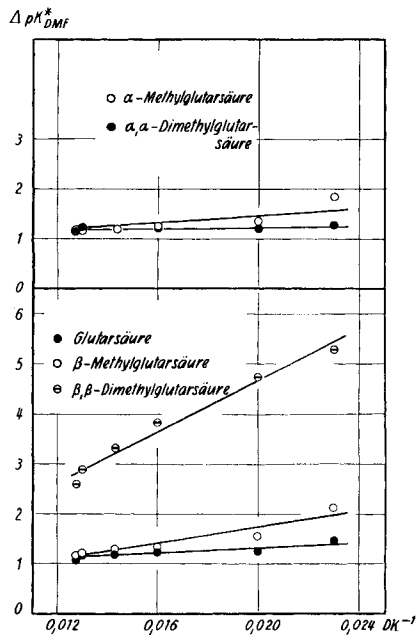


Fig. 9.

$\Delta pK_{DMF}^* = f(DK^{-1})$ für Glutarsäuren.

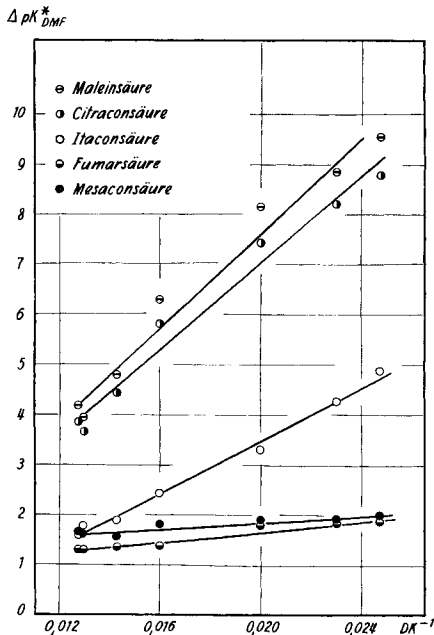


Fig. 10.

$\Delta pK_{DMF}^* = f(DK^{-1})$ für ungesättigte Dicarbonsäuren.

Der eine von uns (*E. H.*) dankt der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung der Arbeit.

4. Schlussfolgerung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die strukturbedingte Abhängigkeit der nach einer früher eingehend beschriebenen Mikromethode gemessenen, scheinbaren pK_{LH}^* -Werte an einer Reihe von aliphatischen Dicarbonsäuren untersucht. Es wurde festgestellt, dass sowohl die so gemessenen pK_{LH}^* -Werte (LH = Dimethylformamid/Wasser und Methylcellosolv/Wasser) als auch die in Wasser und Äthanol/Wasser bestimmten thermodynamischen Dissoziationskonstanten durch die Struktur der Molekel in gleichem Sinne beeinflusst werden. Aus diesem

Grunde ist es gerechtfertigt, mit Hilfe der scheinbaren Dissoziationskonstanten in der üblichen Weise Rückschlüsse auf Konstitution und Konstellation von Dicarbonsäuren zu ziehen, wie in einer späteren Arbeit dieser Reihe am Beispiel substituierter Glutarsäuren gezeigt werden soll.

SUMMARY.

It is shown that the determination of apparent pK-values of aliphatic dicarboxylic acids in the nonaqueous solvent systems methylcellosolve/water and dimethylformamide/water by a previously described micromethod yields thermodynamically undefined values, which however show the same relative trend as thermodynamical pK-values measured in water. They are therefore liable to be correlated with the structure of acids by the usual semiquantitative rules.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

32. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten.

4. Mitteilung¹⁾.

Die Foromacidine A, B, C und D

von R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer,
E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, A. Wettstein und H. Zähner.

(17. XII. 55.)

Aus zwei Bodenproben, von welchen die eine im Forum Romanum, Rom, und die andere im Malcantone, Kanton Tessin, Schweiz, gesammelt wurde, haben wir zwei *Streptomyces*-Stämme isoliert, die beide mehrere lipophile und hydrophile Antibiotica produzierten. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir vier mit Äthylacetat extrahierbare Basen, die wir Foromacidine A, B, C und D benannt haben. Diese sind für die antibiotische Aktivität der lipophilen Anteile verantwortlich und sind besonders gegenüber *Gram*-positiven Bakterien wirksam. Die hydrophilen Anteile, die nach der Extraktion mit Äthylacetat im Kulturfiltrat zurückbleiben und hauptsächlich gegenüber *Gram*-negativen Bakterien wirksam sind, wurden von uns nicht weiter untersucht.

Die papierchromatographische Untersuchung des durch Extraktion mit Äthylacetat erhaltenen Basen-Gemisches zeigte zuerst, dass im wesentlichen drei antibiotisch wirksame Verbindungen vorliegen. Bei der präparativen Trennung durch Verteilung zwischen Chloroform und wässrigen Puffer-Lösungen gelang es, neben diesen drei Haupt-

¹⁾ 3. Mitt., Helv. **38**, 1445 (1955).