

33. Die Hammett'schen σ -Werte der Gruppen $-\text{NH}_2$ und $-\text{NH}_3^+$. Zwitterionen-Bildungsgleichgewichte in Lösungen aromatischer Aminosäuren

von A. V. Willi und Walter Meier.

(22. XII. 55.)

Aromatische Aminosäuren können in wässriger Lösung sowohl als ungeladene Aminocarbonsäure-Molekeln als auch in Form von Zwitterionen mit Betain-Struktur vorliegen. Aus dem in stark saurer Lösung beständigen positiven Aniliniumcarbonsäure-Ion entsteht durch Dissoziation eines Protons von der NH_3^+ -Gruppe die Aminocarbonsäure-Form (Teil-Aciditätskonstante K_0^{N}) und durch Dissoziation eines Protons von der COOH -Gruppe die Betain-Form (Teil-Aciditätskonstante K_0^{O}). Durch Abspaltung des jeweils noch vorhandenen Protons wird aus beiden Formen das Anilin-carbonsäure-Anion gebildet (Teil-Aciditätskonstanten K_1^{O} und K_1^{N}).

Zwischen den Teilkonstanten und den unmittelbar experimentell bestimmbaren Gesamt-Aciditätskonstanten K_0 und K_1 bestehen nach Bjerrum¹⁾ die folgenden Beziehungen:

$$K_0^{\text{N}} + K_0^{\text{O}} = K_0 \quad (1); \quad 1/K_1^{\text{O}} + 1/K_1^{\text{N}} = 1/K_1 \quad (2).$$

Für den Zwitterionen-Anteil β gilt:

$$\beta \equiv [\text{Betain}]/([\text{Betain}] + [\text{ungeladene Aminocarbonsäure}])$$

$$\beta = K_0^{\text{O}}/K_0 = K_1/K_1^{\text{N}} \quad (3a); \quad 1 - \beta = K_0^{\text{N}}/K_0 = K_1/K_1^{\text{O}} \quad (3b)$$

Die Konstante K_{T} des Tautomerie-Gleichgewichtes ist definiert durch Gleichung (4):

$$K_{\text{T}} \equiv [\text{Betain}]/[\text{ungel. Aminocarbonsäure}] = \beta/(1 - \beta). \quad (4)$$

Die Tautomerie-Gleichgewichte der Aminobenzoesäuren sind unter Anwendung verschiedener Messmethoden mehrfach untersucht worden¹⁻⁶⁾, doch konnten unseres Wissens bisher keine zuverlässigen quantitativen Resultate für K_{T} erhalten werden.

¹⁾ N. Bjerrum, Z. physikal. Chem. **104**, 147; **106**, 219 (1923).

²⁾ L. Ebert, Z. physikal. Chem. **121**, 385 (1926).

³⁾ G. Devoto, Z. Elektrochem. **40**, 490 (1934); Gazz. chim. ital. **64**, 375 (1934); **65**, 1235 (1935).

⁴⁾ H. Hünecke, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 1451 (1927).

⁵⁾ R. Kuhn & W. Brydówna, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 1333 (1937).

⁶⁾ Zusammenfassung im I. Kapitel der Dissertation A. Willi, Zürich 1950. (Der dort angegebenen Methode zur genauen Ermittlung von K_0^{N} aus den UV.-Spektren bei verschiedenen pH liegt ein Trugschluss zugrunde. Man kann so immer nur Werte für die Gesamt-Aciditätskonstante K_0 erhalten. Die qualitativen Folgerungen bleiben jedoch voll und ganz gültig.)

Bei der Diskussion des Decarboxylierungsmechanismus der p-Aminosalicylsäure war deren K_T -Wert von einigem Interesse. Wir hatten vorgeschlagen⁷⁾, diesen durch Vergleich der experimentell bestimmten Ionisationskonstanten K_0 und K_1 mit durch Anwendung der *Hammett'schen* Regel⁸⁾ nach Gleichung (5) berechneten Teilkonstanten K' ($= K_0^0$ bzw. K_1^0) zu ermitteln:

$$pK' = pK_{\text{unsubst.}} - \sigma \rho. \quad (5)$$

Die Rechnung konnte damals nicht durchgeführt werden, weil die benötigten σ -Werte nicht zur Verfügung standen.

Inzwischen hat unabhängig von uns *H. H. Jaffé*⁹⁾ das gleiche Prinzip zur Bestimmung der Tautomerie-Konstanten von Nicotinsäure, Isonicotinsäure und einigen anderen Pyridin-Derivaten angewandt.

In dieser Arbeit haben wir nun die σ -Werte für $-\text{NH}_3^+$ und $-\text{NH}_2$ sowie die ρ -Werte für substituierte Benzoesäuren und für substituierte Aniline bei 20° in wässrigen Lösungen der Ionenstärke $\mu = 0,1$ (KCl) bestimmt. σ -Werte für die COO^- -Gruppe sind in einer vorhergehenden Arbeit¹⁰⁾ angegeben worden. Damit sind wir in der Lage, unter Benutzung früher bestimmter Ionisationskonstanten¹¹⁾¹²⁾ die K_T -Werte für m-Aminobenzoesäure, p-Aminobenzoesäure und p-Aminosalicylsäure zu berechnen.

Nach der früher beschriebenen potentiometrischen Titrationmethode¹¹⁾ bestimmten wir an der Glaselektrode die Ionisationskonstanten bei 20° und $\mu = 0,1$ von den in Tab. 1 erwähnten Substanzen.

Tabelle 1.

pK-Werte bei 20° und $\mu = 0,1$ (KCl).

Substanz	pK ₀	pK ₁	Substanz	pK ₋₁	pK ₀
Benzoesäure		3,995	Anilin		4,765 ¹¹⁾
p-Nitrobenzoesäure . . .		3,28	m-Nitroanilin . .		2,60
p-Chlorbenzoesäure . . .		3,80	p-Acetylanilin . .		2,29
p-Methoxybenzoesäure .		4,27	p-Chloranilin . .		4,07
m-Aminobenzoesäure ¹¹⁾ .	3,17	4,631	p-Toluidin		5,21
p-Aminobenzoesäure ¹¹⁾ .	2,54	4,699	p-Anisidin		5,43
p-Aminosalicylsäure ¹²⁾ .	1,79	3,635	m-Phenylendiamin	2,50	5,11
m-Aminophenol	4,37	9,815	p-Phenylendiamin	2,97	6,31

⁷⁾ *A. V. Willi & J. F. Stocker*, *Helv.* **37**, 1120 (1954). Die dort erwähnte Formel von *Bjerrum* entsteht durch Multiplikation der Gleichungen (3a) und (3b) dieser Arbeit, wenn man K_0^0/K_1^0 mit n bezeichnet.

⁸⁾ *L. P. Hammett*, *J. Amer. chem. Soc.* **59**, 96 (1937).

⁹⁾ *H. H. Jaffé*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4445 (1955).

¹⁰⁾ *A. V. Willi & J. F. Stocker*, *Helv.* **38**, 1279 (1955).

¹¹⁾ *G. Schwarzenbach, A. Willi & R. O. Bach*, *Helv.* **30**, 1303 (1947).

¹²⁾ *A. V. Willi & J. F. Stocker*, *Helv.* **37**, 1113 (1954).

Für die Messungen an m- und p-Phenylendiamin dienten deren Dihydrochloride.

m-Phenylendiamin-dihydrochlorid wurde gereinigt durch dreimaliges Lösen in 2-n. Salzsäure und Ausfällen durch Zusatz von Aceton. p-Phenylendiamin-dihydrochlorid liess sich aus einer Mischung von 2-n. wässriger Salzsäure und Alkohol umkristallisieren. Die Benzoesäure- und Anilin-Derivate wurden vor der Messung in der üblichen Weise mehrmals aus Alkohol oder Benzol umkristallisiert.

Aus den gefundenen pK-Werten berechneten wir mit Hilfe der *Hammett'schen* σ -Werte⁸⁾ für p-CH₃O, p-CH₃, p-Cl, p- und m-NO₂ die bei 20° und $\mu = 0,1$ gültigen ρ -Werte¹³⁾ der substituierten Benzoesäuren und der substituierten Aniline, sowie die dazugehörigen Mittelwerte für pK_{unsubst.}. Die Methode der kleinsten Quadrate fand dabei Anwendung. Wir erhielten:

für subst. Benzoesäuren: $\rho = 0,941$ $\overline{\text{pK}}_{\text{unsubst.}} = 4,009$,

für subst. Aniline: $\rho = 2,973$ $\overline{\text{pK}}_{\text{unsubst.}} = 4,712$.

Von den Daten für pK₋₁¹⁴⁾ der Phenylendiamine ausgehend, gelangt man zu σ -Werten für die NH₃⁺-Gruppe, von denjenigen für pK₀ kommt man zu σ -Werten für die NH₂-Gruppe. Dabei ist im ersteren Falle das statistische Glied $\log 2 = 0,301$ zum experimentellen pK-Wert zuzuzählen und im letzteren Falle von diesem abzuziehen.

Für die m-NH₂-Gruppe ergibt sich aus der Reihe der Aniline $\sigma = -0,033$ und aus der Reihe der Phenole $\sigma = -0,007$. Beide Werte sind wesentlich kleiner als der von *Hammett*⁸⁾ angegebene ($\sigma = -0,161$), und ihr Mittel:

$$\sigma(\text{m-NH}_2) = -0,020$$

mag auf Fälle anwendbar sein, in denen die reagierende Seitenkette selber elektronenabstossend ist.

Bei der p-NH₂-Gruppe stehen uns an 4 verschiedenen Säure-Typen ermittelte Werte zur Verfügung, nämlich $\sigma = -0,436$ von subst. Anilinen, $\sigma = -0,415$ von am Ring der N-Seite subst. Benzolsulfonaniliden¹⁵⁾, $\sigma = -0,508$ von am Ring der S-Seite subst. Benzolsulfonaniliden¹⁵⁾ und $\sigma = -0,562$ von subst. Benzolsulfonamiden¹⁵⁾. Noch höher ist der von *Hammett* angegebene Wert ($\sigma = -0,660$)⁸⁾, der wohl hauptsächlich aus Daten für Verseifungsgeschwindigkeiten von Carbonsäureestern abgeleitet worden ist. Das Mittel aus den beiden erstgenannten Zahlen ist ein für den Fall vollständiger Abwesenheit mesomerer Effekte gültiger Wert:

$$\sigma(\text{p-NH}_2) = -0,426.$$

Dieser ist jedoch kaum auf p-Aminobenzoesäure anwendbar.

Zur Ermittlung der Substituenten-Konstanten der NH₃⁺-Gruppe lassen sich hier nur die pK-Werte der subst. Aniline ver-

¹³⁾ Die ρ -Werte werden wie von den anderen Reaktionsbedingungen auch von der Ionenstärke der Lösungen beeinflusst.

¹⁴⁾ Der untere Index gibt die Zahl der negativen Ladungen des bei der bezeichneten Ionisationsstufe entstehenden Teilchens an.

¹⁵⁾ A. V. Willi, Helv. **39**, 46 (1956).

wenden, da bei pH-Werten oberhalb 5 diese Gruppe gewöhnlich nicht existenzfähig ist und da bei subst. Benzoesäuren und bei subst. Dimethylanilinen die anfangs erwähnten Schwierigkeiten des Auseinanderhaltens der Teilkonstanten der verschiedenen Gruppen auftreten. Wir erhalten:

$$\sigma(\text{m-NH}_3^+) = +0,643, \quad \sigma(\text{p-NH}_3^+) = +0,485.$$

Diese Werte gelten nur für die Anwendung auf Aciditätskonstanten in Lösungen der Ionenstärke $\mu = 0,1$ (KCl)¹⁶⁾.

Es ist anzunehmen, dass die Wirkung der NH_3^+ -Gruppe fast ganz durch den elektrostatischen Feldeffekt bedingt ist¹⁷⁾. Daher sollte einer Anwendung der an subst. Anilinen bestimmten σ -Werte auf subst. Benzoesäuren nichts im Wege stehen.

Zur Berechnung der Tautomerie-Gleichgewichtskonstanten aromatischer Aminosäuren stehen prinzipiell 4 voneinander unabhängige Wege zur Verfügung, nämlich der Vergleich jeder der 4 Teilkonstanten mit der dazugehörigen Gesamtkonstante unter Benutzung der Gleichungen (3a), (3b) und (4). Von den Teilkonstanten erhält man mit Hilfe der *Hammitt*-Gleichung K_0^0 und K_1^0 als Werte für subst. Benzoesäuren sowie K_0^N und K_1^N als Werte für subst. Aniline. Tab. 2 enthält die Resultate dieser Rechnungen.

Tabelle 2.
Berechnung von Tautomerie-Konstanten K_T .

Substanz	ρ	σ	pK'	pK _{e.p.}	K_T
m-Aminobenzoesäure .	0,941	+0,643	pK ₀ ⁰ = 3,404	3,17	(1,40)
m-Aminobenzoesäure .	2,973	+0,355	pK ₀ ^N = 3,656	3,17	2,06
m-Aminobenzoesäure .	2,973	+0,086	pK ₁ ^N = 4,457	4,631	2,03
m-Aminobenzoesäure .	0,941	-0,020	pK ₁ ⁰ = 4,028	4,631	(3,01)
m-Aminobenzoesäure .	0,941	-0,161	pK ₁ ⁰ = 4,161	4,631	1,95
p-Aminobenzoesäure .	0,941	+0,485	pK ₀ ⁰ = 3,553	2,54	0,107
p-Aminobenzoesäure .	2,973	+0,728	pK ₀ ^N = 2,548	2,54	(0,018)
p-Aminobenzoesäure .	2,973	+0,349	pK ₁ ^N = 3,674	4,699	0,104
p-Aminosalicylsäure .	1,04	+0,485	pK ₀ ⁰ = 2,186	1,793	0,678
p-Aminosalicylsäure .	1,04	-0,688	pK ₁ ⁰ = 3,405	3,635	0,698

Bei der m-Aminobenzoesäure ist zur Berechnung von pK₀^N der von *Hammitt* gegebene Wert für $\sigma(\text{m-COOH})$ und zur Berechnung von pK₁^N ein aus subst. Phenolen abgeleiteter Wert¹⁰⁾ für $\sigma(\text{m-COO}^-)$ = +0,086 eingesetzt worden. Abgesehen von der aus pK₀⁰ erhaltenen Zahl stimmen die auf verschiedenen Wegen abgeleiteten Daten für K_T

¹⁶⁾ Beispiele für die μ -Abhängigkeit der σ -Werte geladener Gruppen: *H. Zollinger*, *Helv.* **36**, 1714 (1953).

¹⁷⁾ Wie $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ wirkt diese Gruppe aus der meta-Stellung stärker als aus der para-Stellung. Siehe hierzu: *J. D. Roberts, R. A. Clement & J. J. Drysdale*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2181 (1951).

sehr gut untereinander überein. Offenbar führt der *Hammert*'sche und nicht der unsere Wert für $\sigma(m\text{-NH}_2)$ zum richtigen Resultat. Eine Lösung von *m*-Aminobenzoessäure in 0,1-n. wässrigem KCl besteht also zu 2/3 aus Zwitterionen. Das weicht nicht stark von *Devoto*'s³⁾ Abschätzung aus dielektrischen Messungen ab.

Die *p*-Aminobenzoessäure enthält in Lösung nur ca. 9,5% Betain-Form, wie die Berechnungen aus pK_0^0 und aus pK_1^N (Benutzung von $\sigma^*(p\text{-COO}^-)$ aus Referenz¹⁰⁾) ergeben. Der aus der kleinen Differenz zwischen pK_0 und pK_0^N (Benutzung des *Hammert*'schen $\sigma^*(\text{COOH})$) resultierende Wert ist naturgemäss nicht sehr zuverlässig.

Eine unabhängige Berechnung von pK_1^0 ist hier wegen der Unsicherheit von $\sigma(p\text{-NH}_2)$ nicht durchführbar. Jedoch ist es möglich, aus dem experimentellen pK_1 und dem soeben bestimmten K_T einen recht zuverlässigen Wert für pK_1^0 zu erhalten, aus dem man rückwärts die hier wirksame Substituenten-Konstante errechnen kann. Es resultiert $\sigma^*(p\text{-NH}_2) = -0,688$, eine etwas höhere als die von *Hammert* angegebene Zahl. Diese wenden wir auch auf die *p*-Aminosalicylsäure an.

Für die Berechnungen von pK_0^0 und pK_1^0 bei der *p*-Aminosalicylsäure benutzen wir $\rho = 1,04$, weil zwischen den von *Jaffé*¹⁸⁾ zusammengestellten ρ -Werten für subst. Benzoessäuren und für subst. Salicylsäuren bei 25° auch eine Differenz von 0,10 Einheiten besteht. Die beiden Resultate für K_T stimmen gut überein (Tab. 2).

Wir danken der *CILAG Aktiengesellschaft* für die Erlaubnis zur Veröffentlichung sowie Herrn Dr. *H. Martin* und Herrn Dr. *C. Richter* für ihr Interesse an dieser Arbeit.

SUMMARY.

Ionisation constants at 20° and the ionic strength $\mu = 0,1$ were determined for some substituted benzoic acids, some substituted anilines, and for *m*- and *p*-phenyldiamines. ρ values for the benzoic acids and anilines series are calculated. σ values for $-\text{NH}_2$ and $-\text{NH}_3^+$ are derived from the data for the phenyldiamines, and they are discussed in comparison with values obtained from other reactions.

By application of *Hammert*'s rule, partial ionisation constants for zwitterion and uncharged amino acid forms of aromatic amino acids are calculated. These data combined with experimental pK values (reported in earlier papers) lead to information on the constants for the tautomeric equilibria: zwitterions \rightleftharpoons uncharged amino acid. This method is applied for *m*- and *p*-aminobenzoic acids and for *p*-aminosalicylic acid.

Wissenschaftliche Abteilung der
CILAG Aktiengesellschaft, Schaffhausen.

¹⁸⁾ *H. H. Jaffé*, Chemical Reviews **53**, 198 (1953).