

Kristallisation eintrat. Die Kristalle wurden mit W und Ae gewaschen; Ausbeute 23 mg, Smp. 195–200°. Umkristallisieren gab feine farblose Körner, Smp. 198–202°. Protonen-Resonanzspektrum vgl. Fig. 8.

$C_{19}H_{31}O_3N_3$ (349,45) Ber. C 65,30 H 8,94 N 12,03% Gef. C 65,80 H 8,91 N 11,49%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Der aus 3 β -Acetoxy-14 α ,15 α -epoxy-5 β -ätiansäure-methylester (VIII) mit CrO₃ in wässriger Essigsäure entstehende Ketolester besitzt 14 β -Hydroxy-15-oxo-Konfiguration (XIV). Das aus letzterem Ketolester mit SOCl₂ und Pyridin erhaltene Wasserabspaltungsprodukt ist möglicherweise ein Spiran (XVIII). Eine Anzahl weiterer 14 β -Hydroxy- und 14 β -Methoxy-ätiansäure-Derivate wurden beschrieben. 14 β -Hydroxy-ätiansäuren gehen beim Erhitzen mit Acetanhydrid und Pyridin in 21 \rightarrow 14-Lactone über, die im IR.-Spektrum eine besonders kurzwellige CO-Schwingung zeigen und sich bei der Methanolyse abnormal verhalten, indem sie teilweise Methoxysäuren liefern. – Die Synthesen von 14 β ,15 β -Epoxy-ätiansäuren auf zwei Wegen werden beschrieben, sowie die Synthese einer 14 α -Hydroxy-ätiansäure. Für die vermutete Spiranbildung aus 14 β -Hydroxysteroiden sind eine Oxo-Gruppe oder ein α -ständiger Substituent (Acetoxy-Gruppe) an C-15, sowie die Carboxy-Gruppe an C-21 notwendig.

Organisch-chemisches Institut der Universität Basel

109. Potentiometrische Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten in Essigsäure

von Dorothee Wegmann¹⁾ und W. Simon

(7. III. 62)

1. Einleitung. – Bei der potentiometrischen Bestimmung von Dissoziationskonstanten starker Säuren oder schwacher Basen müssen zur Eliminierung von Nivellierungseinflüssen vorwiegend stark saure Medien herangezogen werden²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾. In der vorliegenden Arbeit wird über die potentiometrische Mikrobestimmung von scheinbaren Dissoziationskonstanten mit Hilfe von Glaselektroden in Essigsäure als Lösungsmittel berichtet. Wie früher gezeigt werden konnte⁶⁾, spricht die Glaselek-

¹⁾ Vgl. auch DOROTHÉE WEGMANN, Diss. ETH, Zürich 1962.

²⁾ a) N. F. HALL und J. B. CONANT, J. Amer. chem. Soc. 49, 3047 (1927); b) J. B. CONANT und N. F. HALL, *ibid.* 49, 3062 (1927); c) N. F. HALL und T. H. WERNER, *ibid.* 50, 2367 (1928); d) J. B. CONANT und T. H. WERNER, *ibid.* 52, 4436 (1930); e) N. F. HALL, *ibid.* 52, 5115 (1930). f) Zur Vermeidung zahlreicher Literaturzitate sei auf die regelmässig in *Analyt. Chemistry* erscheinenden zusammenfassenden Artikel über Titrationsen in nichtwässrigen Medien verwiesen: J. A. RIDDICK, *Analyt. Chemistry* 24, 41 (1952); 26, 77 (1954); 28, 679 (1956); 30, 793 (1958); 32, 172 R (1960).

³⁾ S. BRUCKENSTEIN und I. M. KOLTHOFF, J. Amer. chem. Soc. 79, 5915 (1957).

⁴⁾ S. BRUCKENSTEIN und I. M. KOLTHOFF, J. Amer. chem. Soc. 78, 2974 (1956).

⁵⁾ I. M. KOLTHOFF und S. BRUCKENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 79, 1 (1957).

⁶⁾ DOROTHÉE WEGMANN, J. P. ESCARFAIL und W. SIMON, *Helv.* 45, 826 (1962).

trode in diesem Medium bei einem Wassergehalt von 0 bis 0,5 Gew.-Proz. über einen grossen Aciditätsbereich quantitativ auf die Konzentration der protonisierten Essigsäure (symbolisiert mit $[\text{AcOH}_2^+]$) an, so dass die Grösse

$$-\log [\text{AcOH}_2^+] = \text{pH}_{\text{AcOH}} \quad (1)$$

analog dem pH-Wert wässriger Systeme ermittelt werden kann.

Die pH_{AcOH} -Werte, die der halben Neutralisation der Probe entsprechen, lassen sich bei geringen Wasserkonzentrationen mit Hilfe der Gleichungen (2a) und (2b)³⁾ berechnen, wobei Gleichung (2a) für die Titration einer Base B mit einer Säure HX, Gleichung (2b) für die Titration einer Säure HX mit einer Base B gilt:

pH_{AcOH} (bei halber Neutralisation) =

$$= -\log K_s - \frac{1}{2} \left[\log \frac{K_B + K_{\text{BHX}}}{K_B} - \log \left(K_s + K_B \frac{C_B}{2} + K_{\text{H}_2\text{O}} C_{\text{H}_2\text{O}} \right) \right], \quad (2a)$$

pH_{AcOH} (bei halber Neutralisation) =

$$= -\frac{1}{2} \left[\log \left(K_s + K_{\text{HX}} \frac{C_{\text{HX}}}{2} \right) - \log \left(\frac{K_{\text{HX}} + K_{\text{BHX}}}{K_{\text{HX}}} + \frac{K_{\text{H}_2\text{O}} C_{\text{H}_2\text{O}}}{K_s} \right) \right]. \quad (2b)$$

Entsprechend den von KOLTHOFF und BRUCKENSTEIN eingeführten Definitionen bedeuten ⁴⁾⁷⁾⁹⁾:

K_s : Autoprotolysenkonstante der Essigsäure ($= 3,5 \cdot 10^{-16}$ (25°)⁴⁾),

K_B : «Over-all»-Dissoziationskonstante der Base B in Essigsäure,

K_{HX} : «Over-all»-Dissoziationskonstante der Säure HX in Essigsäure,

K_{BHX} : «Over-all»-Dissoziationskonstante des Salzes BHX in Essigsäure,

$K_{\text{H}_2\text{O}}$: «Over-all»-Dissoziationskonstante von Wasser in Essigsäure ($= 2,9 \cdot 10^{-18}$ (25°)³⁾).

Für die Konzentrationen C_B , C_{HX} und $C_{\text{H}_2\text{O}}$ gelten:

$$C_B = [\text{B}] + [\text{BH}^+\text{AcO}^-], \quad (3)$$

$$C_{\text{HX}} = [\text{HX}] + [\text{AcOH}_2^+\text{X}^-], \quad (4)$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = [\text{H}_2\text{O}] + [\text{H}_3\text{O}^+\text{AcO}^-]. \quad (5)$$

Unter gewissen Bedingungen lassen sich die Gleichungen (2a) und (2b) vereinfachen. So ist z. B. für schwache Basen in Gleichung (2a) K_B neben K_{BHX} (vgl. ⁹⁾) vernachlässigbar, und in der Gleichung (2b) wird in den meisten Fällen $K_s \ll K_{\text{HX}}$ $C_{\text{HX}}/2$ sein.

Infolge der niedrigen Dielektrizitätskonstante von Essigsäure ($DK = 6,19$ bei 25°¹⁰⁾) und der somit sehr kleinen Dissoziationskonstanten von Säuren und Basen in diesem Lösungsmittel (obere Grenze ca. 10^{-5}) ist es bei kleinen Konzentrationen zulässig, Aktivitäten durch Konzentrationen (symbolisiert durch eckige Klammern) zu ersetzen.

⁷⁾ I. M. KOLTHOFF und S. BRUCKENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 1 (1956).

⁸⁾ S. BRUCKENSTEIN und I. M. KOLTHOFF, J. Amer. chem. Soc. 78, 10 (1956).

⁹⁾ Die bei 25° in Essigsäure bestimmten «Over-all»-Dissoziationskonstanten⁴⁾⁵⁾ von einigen Säuren, Basen und Salzen sind:

Perchlorsäure: $1,3 \cdot 10^{-6}$; *p*-Toluolsulfonsäure: $3,6 \cdot 10^{-9}$; Salzsäure: $2,8 \cdot 10^{-9}$; Diäthylanilin: $1,7 \cdot 10^{-6}$; Natriumacetat: $2,6 \cdot 10^{-7}$; Harnstoff: $5,7 \cdot 10^{-11}$; Diäthylanilin-perchlorat: $1,7 \cdot 10^{-6}$; Diäthylanilin-hydrochlorid: $1,4 \cdot 10^{-7}$; Natriumperchlorat: $3,3 \cdot 10^{-9}$; Harnstoff-hydrochlorid: $1,1 \cdot 10^{-7}$.

¹⁰⁾ J. W. TOMECKO und W. H. HATCHER, Trans Roy. Soc. Canada, Sect. III, 45, 39 (1951).

Meistens dürfen zudem die Konzentrationen C_B , C_{HX} und C_{H_2O} gleich den analytischen Konzentrationen von B , HX und H_2O gesetzt werden.

Da K_{BHX} für alle Säuren und Basen etwa die gleiche Grössenordnung aufweist (vgl. ⁹⁾), folgt aus den Gleichungen (2a) und (2b), dass das pH_{AcOH} bei halber Neutralisation ausser von der Temperatur im wesentlichen von K_B , C_B und C_{H_2O} bzw. K_{HX} , C_{HX} und C_{H_2O} abhängt. Wird die Wasserkonzentration wie auch die analytische Konzentration der zu untersuchenden Base bzw. Säure konstant gehalten, so ist das pH_{AcOH} bei halber Probenneutralisation ein Mass für K_B bzw. K_{HX} .

Für die in der vorliegenden Arbeit gewählten Versuchsbedingungen (analytische Probenkonzentration: $3 \cdot 10^{-3}$ M; analytische Wasserkonzentration: ca. 0,1 Gew.-Proz.) wird definiert:

$$pH_{AcOH} \text{ (bei halber Neutralisation)} = pK_{AcOH}^* = -\log K_{AcOH}^* \quad (6)$$

Die scheinbaren Dissoziationskonstanten K_{AcOH}^* ¹¹⁾ stellen lediglich Kenngrössen dar, die zusätzlich durch messtechnische Artefakte systematisch verfälscht sein können.

Prinzipiell ist es möglich, aus den Gleichungen (2a) und (2b) mit Hilfe der experimentell bei halber Neutralisation bestimmten pH_{AcOH} -Werte die Grössen K_B und K_{HX} zu berechnen, wobei K_{BHX} auf Grund der bereits bekannten K_{BHX} -Werte abgeschätzt werden könnte.

2. Experimentelles. – 2.1. *Apparatur*: Die potentiometrischen Bestimmungen von scheinbaren Dissoziationskonstanten wurden mit Hilfe einer früher¹²⁾ beschriebenen halbautomatischen Mikrotitrationsapparatur durchgeführt. Als Glaselektrode fand eine Napfelektrode¹²⁾¹³⁾ mit Elektrodenglas vom Typ L & N 402¹⁴⁾ Verwendung, in welchem zwecks besserer Verblas- und Verschmelzbarkeit 1 Mol.-Proz. Siliciumdioxid durch Germaniumdioxid ersetzt worden war¹⁵⁾. Elektroden aus diesem Glas weisen in Essigsäure einen praktisch vernachlässigbaren Potentialgang auf⁶⁾. Bei Nichtgebrauch wurde die Glaselektrode mit destilliertem Wasser gefüllt.

Die verwendete Referenzelektrode gehört dem Typus an, der an anderer Stelle beschrieben worden ist¹²⁾. Ihre Füllung entspricht den Angaben von BRÜCKENSTEIN & KOLTHOFF⁴⁾, und die Potentialkonstanz wurde zu $\pm 0,3$ mV (Standardabweichung, 12 Freiheitsgrade) bestimmt⁶⁾.

Die gesamte Messkette ist im Schema (7) dargestellt¹⁶⁾:

Ag; AgCl, wässriger Innenpuffer (pH 7,0)//Glas//Messgut/NaCl (ges. in AcOH, 0,5 Gew.-Proz. H_2O), $NaClO_4$ (ges. in AcOH, 0,5 Gew.-Proz. H_2O), Hg_2Cl_2 , Hg. (7)

2.2. *Reagenzien*: Eisessig (CIBA AG., Basel) wurde rund 12 Std. über 0,05 Gew.-Proz. Chromtrioxid (*p.a.* der Firma MERCK AG., Darmstadt) stehengelassen und darauf unter Vakuum destilliert (Sdp. $34^\circ/26$ Torr), wobei Vorlauf und Rückstand je etwa 10 Proz. der Ausgangsmenge betragen. Die Mittelfraktion enthielt, wie durch Smp.-Bestimmung ermittelt wurde¹⁷⁾, 0,06 Gew.-Proz. Wasser und war frei von Acetanhydrid. Auf letzteres wurde spektrographisch mit Hilfe von *p*-Aminoazobenzol geprüft, dessen Absorptionsmaximum in reiner Essigsäure bei $374 m\mu$ liegt, bei Anwesenheit von Acetanhydrid infolge Acetylierung jedoch auf $347 m\mu$ sinkt.

¹¹⁾ Das Symbol * soll die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewählten Versuchsbedingungen symbolisieren.

¹²⁾ W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN und E. HEILBRONNER, *Helv.* **37**, 1872 (1954).

¹³⁾ W. SIMON, *Chimia* **10**, 286 (1956).

¹⁴⁾ G. A. PERLEY, *Analyt. Chemistry* **21**, 394 (1949); G. A. PERLEY, USP 2444845 (1948).

¹⁵⁾ W. SIMON, G. H. LYSSY, P. F. SOMMER und DOROTHÉE WEGMANN, *Helv.* **42**, 1581 (1959).

¹⁶⁾ Die zur Charakterisierung der Messketten verwendeten Symbole entsprechen den Festlegungen von R. G. BATES, *Electrometric pH Determinations*, New York und London 1954, S. 12.

¹⁷⁾ K. J. P. ORTON und A. E. BRADFIELD, *J. chem. Soc.* **1927**, 983.

Der zur Durchmischung des Messgutes verwendete Stickstoff wurde in einem Trockenturm von Feuchtigkeitsspuren befreit und vor Eintritt in das Messgut mit Lösungsmittel gesättigt.

2.3. *Durchführung der Messungen:* Die Messtemperatur betrug durchwegs $25,0^\circ \pm 0,1^\circ$.

Eichen der Glaselektrode: Vor Beginn einer Titrationsserie wurde die Elektrodenfunktion der Glaselektrode mit Hilfe von wässrigen Puffern der pH-Werte 4,01¹⁸⁾ und 9,18¹⁹⁾ (bei 25,0°) und einer gesättigten Kalomel-Referenzelektrode ermittelt. Sie wird selbst nach mehrstündigem Kontakt der Glasmembran mit Essigsäure nicht signifikant verändert. Durch eine halbstündige Konditionierung der Napfelektrode mit Essigsäure wird eine Verringerung des Potentialganges bewirkt, der nach dieser Zeit für Elektroden aus dem Glas L & N 402 vernachlässigbar klein ist ($< 0,5$ mV pro 30 Min. mit 0,06M H₂SO₄ in 99,50-proz. Essigsäure als Messgut⁶⁾).

Vor jeder Titration wurde die Messkette (7) mit einer wasserfreien 0,1M Lösung von Perchlorsäure in Eisessig mit 0,5 Gew.-Proz. Überschuss an destilliertem Acetanhydrid geeicht. Das berechnete pH_{AcOH} dieser Lösung, die nach der Herstellung mindestens 24 Std. stehengelassen wurde, beträgt 2,94⁶⁾. Alle pK_{AcOH}-Werte sind relativ zu diesem pH_{AcOH} bestimmt worden, wobei eine Potentialdifferenz von 59,16 mV der Messkette (7) einer pH_{AcOH}-Einheit entspricht (25°). Zu Beginn einer Titrationsserie erfolgte jeweils zusätzlich eine Überprüfung der Eichung mit einer zur Hälfte mit Perchlorsäure neutralisierten 0,003M Lösung von wasserfreiem Natriumacetat in 99,50-proz. Essigsäure, deren experimentell bestimmtes pH_{AcOH} $9,07 \pm 0,07$ (Standardabweichung, 95-proz. Sicherheitsschwelle; vgl. Tab. 2) beträgt. Der Unterschied zwischen diesem und dem berechneten Wert von 9,18 (vgl. Tab. 1) rührt davon her, dass die pH_{AcOH}-Werte in der Annahme einer linearen Beziehung zwischen dem pH_{AcOH} und dem Logarithmus der analytischen Perchlorsäurekonzentration ermittelt wurden. Infolge Änderungen im Flüssigkeitspotential und wegen der bei höheren Konzentrationen auftretenden Polymerisation der Perchlorsäure ist jedoch bei einer Perchlorsäurekonzentration von 0,1M experimentell eine Abweichung von der Linearität von ca. 0,08 pH_{AcOH}-Einheiten zu verzeichnen (vgl. ⁶⁾, Fig. 4). Bei der Berücksichtigung dieser Abweichung ergibt sich somit eine sehr gute Übereinstimmung des experimentellen mit dem theoretischen Wert. Beide Eichlösungen wurden sorgfältig vor Wasseraufnahme aus der Atmosphäre geschützt.

Tabelle 1. Für verschiedene Wassergehalte und Probenkonzentrationen berechnete pH_{AcOH}-Werte bei halber Neutralisation (25°)

Verbindung	Analytische Probenkonzentration [Mol/l.]	pH _{AcOH} bei halber Neutralisation für Gew.-Proz. H ₂ O:						
		0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	1,0
Perchlorsäure	0,03	3,39	3,74	3,86	3,94	4,00	4,05	4,19
	0,003	3,89	4,24	4,36	4,44	4,50	4,55	4,69
Natriumacetat	0,03	9,68	9,68	9,68	9,68	9,68	9,68	9,68
	0,003	9,18	9,18	9,18	9,18	9,18	9,18	9,18
Harnstoff	0,03	6,09	6,09	6,09	6,10	6,10	6,11	6,12
	0,003	5,59	5,63	5,66	5,69	5,72	5,74	5,82

Durchführung und Auswertung der Titration: 1 ml einer 0,003M Lösung der zu titrierenden Probe in 99,94-proz. Essigsäure wurde in die Glaselektrode eingebracht und mit einer 0,1M Lösung von Perchlorsäure bzw. Natriumacetat (in 99,50-proz. Essigsäure) automatisch mikrotitriert¹²⁾. Die konstante Titrationsgeschwindigkeit betrug $1,1 \cdot 10^{-7}$ g-Äq. pro Min., und die Auswertung der registrierten Titrationskurven entsprach früheren Angaben²⁰⁾.

¹⁸⁾ W. J. HAMER, G. D. PINCHING und S. F. ACREE, J. Res. nat. Bur. Standards **36**, 47 (1946).

¹⁹⁾ G. G. MANOV, N. J. DE LOLLIS, P. W. LINDVALL und S. F. ACREE, J. Res. nat. Bur. Standards **36**, 543 (1946).

²⁰⁾ W. SIMON, Helv. **41**, 1835 (1958).

3. Zusammenstellung und Diskussion der Resultate. – 3.1. *Einfluss des Wassergehaltes der Essigsäure und der Probenkonzentration auf die pK_{AcOH}^* -Werte:* Verschiedenen Arbeiten²¹⁾ ist zu entnehmen, dass bei Titrationen in Essigsäure die Grösse des Potentialsprungs am Äquivalenzpunkt sehr stark vom Wassergehalt des Lösungsmittels abhängt, und zwar wird dieser Sprung mit zunehmendem Wassergehalt kleiner. Es ist somit von Vorteil, bei der Titration schwacher Basen und starker Säuren möglichst wasserfreie Essigsäure zu verwenden. Wie aus den Gleichungen (2a) und (2b) hervorgeht, ist jedoch bei der potentiometrischen pK_{AcOH}^* -Bestimmung im Interesse hoher Reproduzierbarkeit in den pK_{AcOH}^* -Werten eine strenge Konstanz des Wassergehaltes nicht notwendig. Unter den in der vorliegenden Arbeit gewählten Versuchsbedingungen sind nämlich für $K_B > 10^{-10}$ in der Gleichung (2a) K_s und $K_{\text{H}_2\text{O}}C_{\text{H}_2\text{O}} \ll K_B C_B/2$, so dass folgende vereinfachte Gleichung gilt:

$$pH_{\text{AcOH}} \text{ (bei halber Neutralisation)} = -\log K_s - \frac{1}{2} \log (K_B + K_{\text{BHX}}) + \log K_B + \frac{1}{2} \log \frac{C_B}{2}. \quad (8a)$$

Gleichung (2b) geht für $K_{\text{HX}} < 10^{-9}$ in die Gleichung (8b) über, da K_{HX} neben K_{BHX} vernachlässigt werden kann und $K_{\text{H}_2\text{O}}C_{\text{H}_2\text{O}}/K_s \ll K_{\text{BHX}}/K_{\text{HX}}$ ist (vgl. ⁹⁾):

$$pH_{\text{AcOH}} \text{ (bei halber Neutralisation)} = -\frac{1}{2} \left[\log \left(K_s + K_{\text{HX}} \frac{C_{\text{HX}}}{2} \right) + \log K_{\text{HX}} - \log K_{\text{BHX}} \right]. \quad (8b)$$

Die Tatsache, dass das pK_{AcOH}^* in diesen Fällen vom Wassergehalt unabhängig ist, wurde experimentell anhand der Titrationen von Natriumacetat und *p*-Aminozobenzol innerhalb des in Tabelle 2 angegebenen Messfehlers bestätigt. Bei der Titration sehr schwacher Basen ($K_B < 10^{-10}$) und starker Säuren ($K_{\text{HX}} > 10^{-9}$) ist der Einfluss des Wassers entsprechend grösser. Immerhin wäre selbst bei der Titration von Harnstoff ($K_B = 5,7 \cdot 10^{-11}$) eine Zunahme des Wassergehaltes von 0 auf 0,5 Gew.-Proz. noch tragbar (vgl. Tab. 1), da ohnehin unter den hier gewählten Versuchsbedingungen im Äquivalenzgebiet keine Stufe mehr auftritt und der Messfehler somit grösser ist ($\pm 0,16 pK_{\text{AcOH}}^*$ -Einheiten, 95-proz. Sicherheitsschwelle; vgl. Tab. 2). Die Tatsache, dass das experimentell bestimmte pK_{AcOH}^* von Harnstoff (vgl. Tab. 3) im Vergleich zum berechneten Wert zu hoch ausfällt, ist auf Grund des nivellierenden Einflusses des Lösungsmittels zu erwarten.

Aus Gleichung (8a) und Tabelle 1 geht hervor, dass sich bei Änderung der Basenkonzentration um eine Zehnerpotenz das pH_{AcOH} bei halber Neutralisation für starke

Tabelle 2. *Messfehler* (Standardabweichung)
Die in eckigen Klammern gesetzten Zahlen bedeuten die Anzahl Freiheitsgrade

Messgrösse	Stufe in Titrationskurve	
	erkennbar	abgeschätzt
pK_{AcOH}^*	$\pm 0,04 pK_{\text{AcOH}}^*$ -Einheiten [58]	$\pm 0,07 pK_{\text{AcOH}}^*$ -Einheiten [8]
AeG	$\pm 3\%$ [12]	–

²¹⁾ C. W. PIFER und E. G. WOLLISH, *Analyt. Chemistry* 24, 300 (1952).

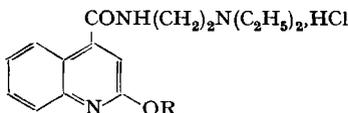
Basen um 0,5 Einheit ändert ²⁰)⁴)⁵)²²). Dies gilt auch für starke Säuren sowie für schwache Säuren, falls $K_s \ll K_{HX} C_{HX}/2$ (vgl. Gleichung (2b) und (8b)), und für schwache Basen, falls $K_B C_B/2 \gg K_s$ und $K_{H_2O} C_{H_2O}$ (vgl. Gleichung (2a)). Bei den in der vorliegenden Arbeit gewählten Versuchsbedingungen bewirkt eine 5-proz. Konzentrationsänderung eine Verschiebung des pK_{AcOH}^* um lediglich 0,01 Einheit.

3.2. Korrelation von pK_{AcOH}^* mit in Wasser bestimmten pK -Werten; pK_{AcOH}^* -Bereich: In den Tabellen 3 bis 7 findet sich eine Zusammenstellung der an verschiedenen Ver-

Tabelle 3. Primäre und sekundäre Amine

Verbindung	pK_{AcOH}^*	pK	Verbindung	pK_{AcOH}^*	pK
Harnstoff	5,87 ²³⁾	0,18 ²⁴⁾	2,4-Dichloranilin	6,92	2,00 ²⁶⁾
<i>o</i> -Phenylendiamin	9,12; 6,21	4,47 ²⁵⁾ ; 1,3 ²⁵⁾	<i>o</i> -Bromanilin	7,59	2,60 ²⁵⁾
<i>m</i> -Phenylendiamin	8,12	2,65 ²⁵⁾	<i>m</i> -Bromanilin	8,69	3,51 ²⁵⁾
<i>p</i> -Phenylendiamin	8,45	3,29 ²⁵⁾	<i>p</i> -Bromanilin	8,99	3,91 ²⁵⁾
<i>p</i> -Aminoazobenzol	8,96	2,77 ²⁶⁾	<i>m</i> -Nitroanilin	7,78	2,50 ²⁶⁾
<i>o</i> -Chloranilin	7,80	2,62 ²⁵⁾	<i>p</i> -Nitroanilin	6,58	0,99 ²⁶⁾
<i>m</i> -Chloranilin	8,73	3,32 ²⁵⁾	Diphenylamin	6,09	0,78 ²⁶⁾
<i>p</i> -Chloranilin	9,03	3,81 ²⁵⁾	Phenylazodiphenylamin	7,86	1,42 ²⁶⁾

Tabelle 4. Cinchocain-Homologe



R	$pK_{2, AcOH}^*$	$pK_{3, AcOH}^*$	$pK_{2'}^{27)}$ (20°)
CH ₃	8,16	6,09	1,60
C ₂ H ₅	8,45	6,21	1,93
C ₃ H ₇ (n)	8,51	6,21	1,87
C ₄ H ₉ (n)	8,54	6,17	1,91
C ₅ H ₁₁ (n)	8,51	6,05	1,91
C ₆ H ₁₃ (n)	8,49	6,16	1,90
mittlerer pK -Wert für R = C ₂ H ₅ bis C ₆ H ₁₃ (n)	8,50		1,90

²²⁾ S. BRUCKENSTEIN, Rec. chem. Progr. 18, 163 (1957).

²³⁾ Dieses pK_{AcOH}^* wurde durch Berechnung der Lage des Äquivalenzpunktes auf Grund der Einwaage ermittelt.

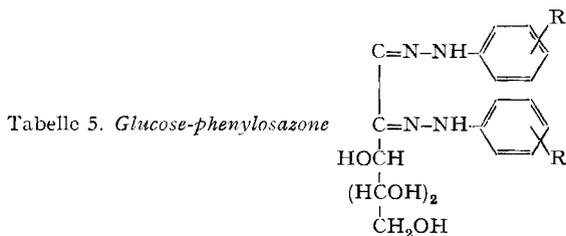
²⁴⁾ J. WALKER und J. K. WOOD, J. chem. Soc. 83, 484 (1903).

²⁵⁾ H. C. BROWN, D. H. MACDANIEL und O. HÄFLIGER, Determination of Organic Structures by Physical Methods, E. A. Braude and F. C. Nachod (Eds.), New York 1955, S. 567.

²⁶⁾ M. A. PAUL und F. A. LONG, Chem. Reviews 57, 1 (1957).

²⁷⁾ J. BÜCHI und X. PERLIA, Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 10, 745 (1960). – Die Bestimmung dieser $pK_{2'}$ -Werte erfolgte spektrophotometrisch in Natriumcitrat/HCl-Pufferlösungen und in 1 N HCl, wobei die Konzentration an Cinchocain-Homologen 2,5 bis $6 \cdot 10^{-5}$ Mol/l betrug. Die angegebenen Zahlen stellen arithmetische Mittelwerte von 2 bei 319 und 326 $m\mu$ ermittelten Resultaten dar.

bindungen gemessenen pK_{AcOH}^* -Werte. Die zum Teil aufgeführten in Wasser bestimmten pK -Werte sind der Literatur entnommen und entsprechen einer Messtemperatur von 25°. Die angegebenen pK_{AcOH}^* -Werte stellen den Durchschnitt aus mindestens 2 voneinander unabhängig ermittelten Messresultaten dar. Aus der Abweichung der Einzelwerte von diesem Mittel lassen sich die in Tabelle 2 aufgeführten Messfehler berechnen. Da das Ziel der vorliegenden Arbeit in der Messung von pK_{AcOH}^* -Werten bestand, wurde auf eine hohe Reproduzierbarkeit in der Bestimmung von Äquivalent-



R	pK_{AcOH}^*	R	pK_{AcOH}^*
<i>m</i> -OCH ₃	7,27	<i>p</i> -Cl, <i>m</i> -CH ₃	7,18
<i>p</i> -OCH ₃	8,67	<i>o</i> -Br, <i>p</i> -CH ₃	6,60
<i>o</i> -Cl	6,09	<i>p</i> -Br, <i>o</i> -CH ₃	7,11
<i>m</i> -Cl	6,84	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -Cl	6,48
<i>p</i> -Cl	7,27	<i>m</i> -Cl, <i>p</i> -Br	6,34
<i>o</i> -I	6,37	<i>o</i> -Br, <i>p</i> -Br	5,44 ²³⁾
<i>m</i> -I	6,91	<i>m</i> -Br, <i>p</i> -Br	6,48

Tabelle 6. *Mono- und disubstituierte Pyridine*

Von den ersten 4 der aufgeführten Pyridine wurden die entsprechenden Hydrochloride titriert.

Substituent	pK_{AcOH}^*	$pK^{*23)}$
3-CH ₂ Cl	9,09 ²³⁾	4,69
4-CH ₂ Cl	9,18 ²³⁾	4,33
3-CH ₂ NHCH ₃ ,HCl	9,10 ²³⁾	
4-CH ₂ NHCH ₃ ,HCl	9,12 ²³⁾	
2-CHO	7,67	
3-CHO	8,19	
4-CHO	8,47	
2-CSNH ₂	7,62	
2-CN	4,98 ²³⁾	
3-CN	6,75	
4-CN	7,29	
2-CHO, 6-CH ₃	8,41	
2-CSNH ₂ , 6-CH ₃	8,13	
2-COOH, H ₂ O, 6-CH ₃	8,00	
2-CN, 6-CH ₃	5,70 ²³⁾	

²³⁾ P. F. SOMMER und W. SIMON, unveröffentlichte Resultate. Diese pK^* -Werte wurden bei einer Hydrochloridkonzentration von $3,7 \cdot 10^{-3}$ g-Mol bestimmt.

gewichten (AeG) kein grosser Wert gelegt. Die in Tabelle 2 (letzte Zeile) angegebene Standardabweichung ist dementsprechend zu bewerten.

In Figur 1 ist der Zusammenhang zwischen den pK_{AcOH}^* und den in Wasser bestimmten pK -Werten (pK_{H_2O}) der in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen darge-

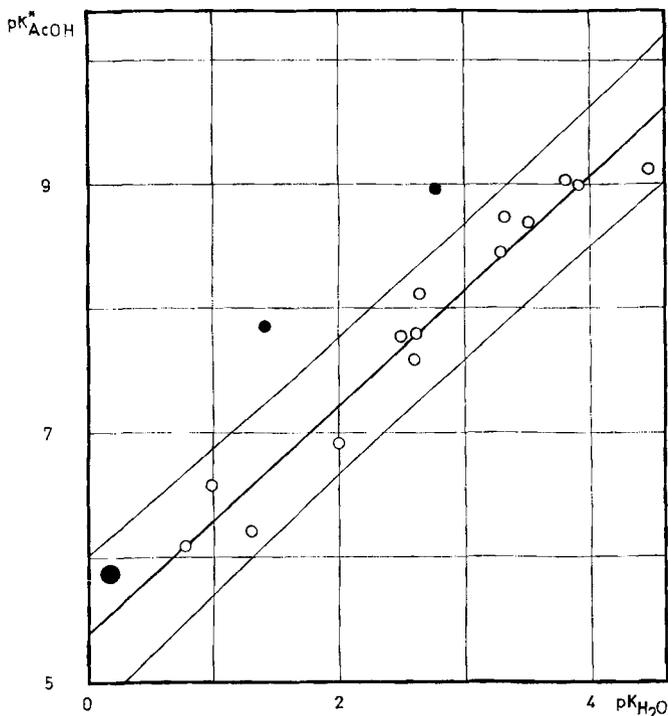


Fig.1 Korrelation von pK_{AcOH}^* -Werten primärer und sekundärer Amine mit in Wasser bestimmten pK -Werten

Anmerkung zu Figur 1: Der Radius der eingezeichneten Kreise entspricht dem Messfehler. Die mit ● bezeichneten Punkte wurden nicht in die Korrelation einbezogen (vgl. Text). Die angegebenen Vertrauensgrenzen entsprechen der 95-proz. Sicherheitsschwelle.

stellt²⁹⁾. Bei der Ermittlung der eingezeichneten Geraden durch lineare Ausgleichsrechnung³⁰⁾ wurden nur diejenigen Amine berücksichtigt, bei denen die Addition des Protons ausschliesslich an der NH_2 - bzw. NH -Gruppe stattfindet. Dies ist bei *p*-Aminoazobenzol nicht der Fall³¹⁾. Wie auf Grund der Lage des pK_{AcOH}^* -Wertes von Phenylazodiphenylamin relativ zur Regression vermutet werden kann, liegt auch bei dieser Verbindung in sauren Lösungen eine Tautomerie zwischen Azonium- und Ammonium-Form vor. Durch Einbeziehen dieser beiden Verbindungen in die Korrelation würde die Standardabweichung um die Regression signifikant von 0,24 (12 Freiheitsgrade) auf 0,44 pK_{AcOH}^* -Einheiten (14 Freiheitsgrade) erhöht. Erwartungsge-

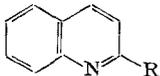
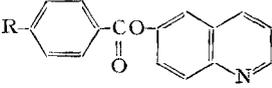
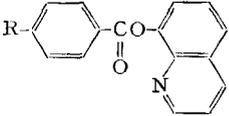
²⁹⁾ Vgl. auch ^{2e)}.

³⁰⁾ O. L. DAVIES, *Statistical Methods in Research and Production*, London und Edinburgh 1958, S. 150.

³¹⁾ G. E. LEWIS, *Tetrahedron* 70, 129 (1960).

mäss³²⁾ wird somit die Präzision in der Voraussage von pK_{AcOH}^* aus pK_{H_2O} -Werten durch eine Beschränkung der Korrelation auf einzelne Verbindungsklassen wesentlich erhöht. Die Werte für Harnstoff wurden nicht in die Regression einbezogen, da das Lösungsmittel in diesem Falle unter den vorliegenden Bedingungen teilweise nivellierend wirkt.

Tabelle 7. *Monosubstituierte Chinoline*

Verbindungstyp	R	pK_{AcOH}^*	$Kp_{MCS}^{20)}$
	H	9,3*)	3,20
	CHO	7,39	
	H	9,11	2,80**)
	Cl	9,01	
	NO ₂	8,92	
	CH ₃ O	8,97	2,57*)
	H	8,88	
	Cl	8,71	
	NO ₂	8,43	
*) Vollständig nivelliert		**) Teilweise nivelliert	

Interessanterweise lässt sich das $pK_{2,AcOH}^*$ der Phenylendiamine zwanglos in die Korrelation einfügen, obschon infolge der relativ zu Wasser kleinen Dielektrizitätskonstante von Essigsäure ($DK = 6,19$ bei $25^\circ 10$) Abweichungen infolge elektrostatischer Wechselwirkungen zu erwarten sind (vgl. auch *m*-Phenylendiamin in Fig. 2).

In der Reihe der Cinchocain-Homologen (vgl. Tab. 4, letzte Kolonne) war für die methylsubstituierte Verbindung spektrophotometrisch in wässriger Lösung ein pK_2' -Wert gefunden worden, der unerklärlicherweise um 0,30 pK -Einheit unter den entsprechenden Werten der übrigen alkylsubstituierten Verbindungen lag²⁷⁾. Letztere unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Diese Feststellungen konnten durch Titration in Essigsäure bestätigt werden. Eine Erklärung für den pK -Unterschied zwischen dem methyl- und äthyl-substituierten Homologen steht noch aus.

Erwartungsgemäss weichen die pK_{AcOH}^* -Werte der Säureamid-Gruppierung ($pK_{3,AcOH}^*$ -Werte von Tab. 4) nicht signifikant voneinander ab (95-proz. Sicherheitsschwelle).

Der bei der Titration in 99,94-proz. Essigsäure unter den gewählten Bedingungen maximal zur Verfügung stehende pK_{AcOH}^* -Bereich wurde durch Titration von 0,003M Pyridin- bzw. Perchlorsäure-Lösung mit Perchlorsäure bzw. Natriumacetat abgegrenzt. Er beträgt, wie aus Tabelle 8 hervorgeht, 4,7 pK_{AcOH}^* -Einheiten. Die Titrationskurven weisen jedoch nur in einem mittleren Bereich von etwas mehr als 3 pK_{AcOH}^* -Einheiten deutlich erkennbare Stufen auf. Ein Vergleich von Tabelle 8 mit Figur 1 zeigt, dass unter den gewählten Bedingungen Verbindungen titriert werden können, deren pK in Wasser ungefähr zwischen 0 und 4,5 liegt.

³²⁾ P. F. SOMMER, Diss. ETH, Zürich, 1960.

In Tabelle 7 sind neben den pK_{AcOH}^* -Werten einiger relativ starker Basen auch die entsprechenden im Lösungsmittelsystem 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser ermittelten pK_{MCS}^* -Werte²⁰⁾ angegeben. Daraus geht hervor, dass die beiden pK -Skalen praktisch unmittelbar aneinander anschliessen.

Tabelle 8. pK_{AcOH}^* -Bereich in Essigsäure mit 0,06 Gew.-Proz. Wasser

	Oberer Wert	Unterer Wert
Extremwerte des zur Verfügung stehenden pK_{AcOH}^* -Bereiches	9,3	4,6
Extreme pK_{AcOH}^* -Werte bei erkennbarer Stufe in der Titrationskurve	ca. 8	6,0

3.3. Gültigkeit der HAMMETT'schen $\rho\sigma$ -Regel: Auf Grund von Figur 1 ist zu erwarten, dass die pK_{AcOH}^* -Werte von *m*- und *p*-monosubstituierten Anilinen (vgl. Tab. 3) der HAMMETT'schen $\rho\sigma$ -Regel³³⁾³⁴⁾ genügen. Eine deutliche Bestätigung dafür ist in Figur 2 zu finden³⁵⁾. Die Standardabweichung der pK_{AcOH}^* -Werte von der Regressionsgeraden beträgt lediglich 0,16 pK_{AcOH}^* -Einheiten. Basierend auf dem für den statistischen Faktor korrigierten $pK_{\text{z,AcOH}}^*$ von *p*-Phenylendiamin (vgl. Tab. 3) kann für die NH_3^+ -Gruppe ein σ_p -Wert von $+0,369 \pm 0,187$ (Standardabweichung, 95-proz. Sicherheitswelle) ermittelt werden. Er stimmt innerhalb der angegebenen Fehlergrenzen mit dem Wert von $+0,458$, überein, der sich auf Grund der in Wasser bei 25° bestimmten Dissoziationskonstanten berechnen lässt³⁴⁾³⁶⁾.

Die Basizität der in Tabelle 5 angegebenen *m*- und *p*-substituierten Glucosephenylosazone folgt, wie Figur 3 zeigt, ebenfalls der HAMMETT'schen $\rho\sigma$ -Regel, wobei die Annahme der Additivität von Substituenteneinflüssen³⁴⁾ für die *m*, *p*-disubstituierten Verbindungen bestätigt wird. In Figur 3 ist zudem eine Korrelation der pK_{AcOH}^* -Werte von 3- und 4-monosubstituierten Pyridinen (Tab. 6) mit HAMMETT'schen σ -Werten dargestellt. Obschon diese σ -Werte den Einfluss eines Substituenten auf ein Reaktionszentrum erfassen, das seinerseits ein Substituent am aromatischen Kern ist, geben sie die Basizitätsverhältnisse der aufgeführten Pyridine in Übereinstimmung mit Literaturangaben³⁷⁾ doch auf befriedigende Art wieder.

Auf Grund von rein induktiven und sterischen Einflüssen ist leicht verständlich, dass die in Tabelle 7 aufgeführten 8-monosubstituierten Chinoline weniger basisch sind als die entsprechenden 6-substituierten Verbindungen.

In Tabelle 10 sind die Gleichungen der in den Figuren 1 bis 3 eingezeichneten Geraden sowie die Korrelationskoeffizienten und die Standardabweichungen der Messpunkte von der Regression zusammengefasst. Letztere sind etwa gleich gross

³³⁾ L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, New York und London 1940, S. 184.

³⁴⁾ H. H. JAFFÉ, Chem. Reviews 53, 191 (1953).

³⁵⁾ Sämtliche σ -Werte sind der Arbeit von H. H. JAFFÉ³⁴⁾ entnommen.

³⁶⁾ Aus den von A. V. WILLI, Z. physikal. Chem. (n. F.) 27, 233 (1961) für 5 monosubstituierte Aniline angegebenen, für den statistischen Faktor korrigierten Daten lässt sich für die NH_3^+ -Gruppe ein σ_p -Wert von $+0,484 \pm 0,066$ (Standardabweichung, 95-proz. Sicherheitswelle) berechnen.

³⁷⁾ H. H. JAFFÉ und G. O. DOAK, J. Amer. chem. Soc. 77, 4441 (1955).

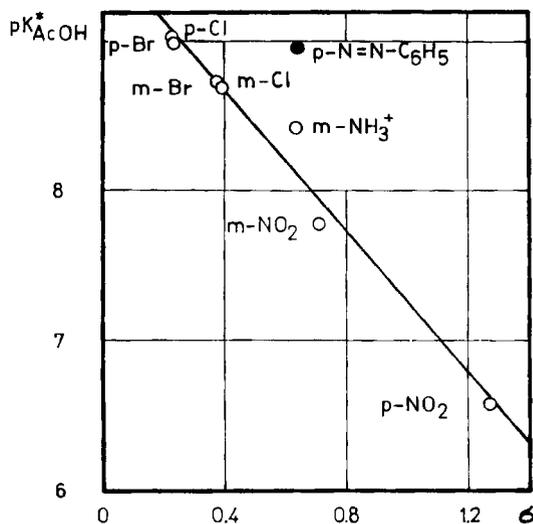
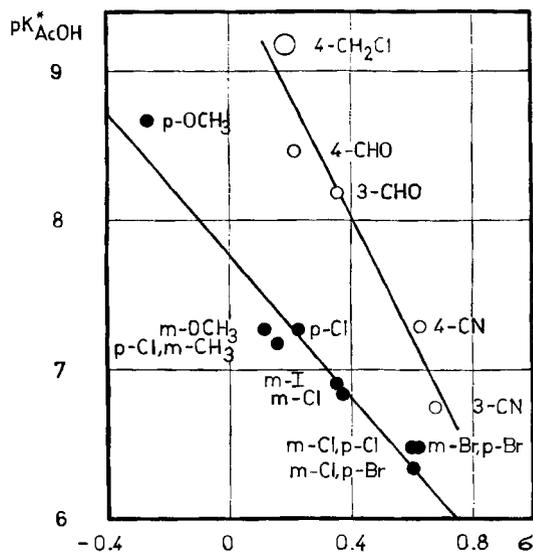


Fig. 2. Monosubstituierte Aniline

Anmerkung zu Figur 2: Die Gerade wurde durch lineare Ausgleichsrechnung³⁰⁾ ermittelt. Der Radius der eingezeichneten Kreise entspricht dem Messfehler.



● Glucose-phenylosazone

○ Pyridine

Fig. 3. Pyridine und Glucose-phenylosazone

Anmerkung zu Figur 3: Die Geraden wurden durch lineare Ausgleichsrechnung unter Annahme von Homoskedastizität ermittelt³⁰⁾. Der Radius der eingezeichneten Kreise entspricht dem Messfehler.

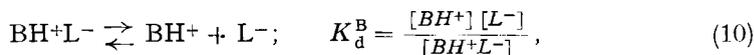
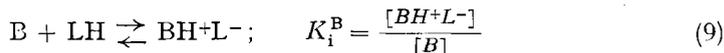
wie jene, die von verschiedenen Autoren für analoge Korrelationen in anderen Lösungsmittelsystemen gefunden wurden^{32),38)}.

Tabelle 10. Zusammenstellung der Daten der Regressionsgeraden

Die Bestimmung der Regressionsgeraden erfolgte durch lineare Ausgleichsrechnung³⁰⁾.

Figur	Gleichung der Regressionsgeraden	Korrelationskoeffizient	Standardabweichung	Anzahl Freiheitsgrade
1	$pK_{AcOH}^* = 5,38 + 0,92 \cdot pK_{H_2O}$	0,976	0,24	12
2	$pK_{AcOH}^* = 9,60 - 2,37 \cdot \sigma$	0,986	0,16	5
3	$pK_{AcOH}^* = 7,77 - 2,35 \cdot \sigma$	0,971	0,18	7
3 (Pyridine)	$pK_{AcOH}^* = 9,65 - 4,06 \cdot \sigma$	0,969	0,27	3

Es ist zu erwarten, dass die Stärke von Basen B in Lösungsmitteln kleiner Dielektrizitätskonstanten durch die dem Gleichgewicht (9) zugeordnete Ionisationskonstante K_i^B bestimmt wird. Wie jedoch Gleichung (2a) zeigt, stellt die gemessene Grösse pK_{AcOH}^* im wesentlichen ein Mass für K_B dar. Die Konstante K_B ihrerseits ist aber nach Gleichung (11) mit der Ionisationskonstanten K_i^B sowie der das Gleichgewicht (10) charakterisierenden Dissoziationskonstanten K_d^B verknüpft. Da K_d^B für alle Basen die gleiche Grössenordnung aufweist (ca. 10^{-7}), werden die pK_{AcOH}^* -Werte



$$K_B = K_i^B \cdot K_d^B / (1 + K_i^B), \quad (11)$$

vorwiegend durch die Grössen K_i^B bestimmt und können somit analog zu anderen Gleichgewichtskonstanten mit der Struktur organischer Basen korreliert werden. Ähnliche Betrachtungen gelten natürlich auch für Säuren HX.

Den Herren Prof. Dr. J. BÜCHI, Pharmazeutisches Institut der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, Dr. H. EL KHADEM und M. H. MESHREKI, University of Alexandria, Ägypten, Dr. O. EXNER, Československá Akademie Věd, Polarografický Ústav, Prag, sowie der Firma Dr. F. RASCHIG GMBH., Ludwigshafen a. Rh., danken wir für die freundliche Überlassung von Substanzen.

Für die Durchführung der vorliegenden Arbeit standen Mittel der ROBERT GNEHM-Stiftung und des SCHULMITTELFONDS DER ETH zur Verfügung, wofür wir aufrichtig danken.

SUMMARY

Apparent pK values (pK_{AcOH}^*) in 99.94% acetic acid/0.06% water (w/w) are determined by potentiometric titration with the aid of a semi-automatic apparatus equipped with a glass electrode. The accuracy of a single determination is ± 0.04 pK_{AcOH}^* units (standard deviation, 58 degrees of freedom). The pK_{AcOH}^* values of several bases are shown to be in linear relationship with the respective pK values in water and with the σ values of the HAMMETT equation.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

³⁸⁾ H. K. HALL JR., J. physic. Chemistry 60, 63 (1956), und dortige Literaturzitate.