

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. BERGER, L. M. STERNBACH, M. MÜLLER, E. R. LASALA, E. GRUNBERG & W. M. GOLDBERG, *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 436 (1961); E. GRUNBERG, J. BERGER & E. TITSWORTH, *Amer. Rev. Resp. Dis.* 84, 504 (1961).
- [2] G. W. LONES & C. L. PEACOCK, *Amer. Rev. Resp. Dis.* 84, 529 (1961).
- [3] F. REINDEL & W. HOPPE, *Chem. Ber.* 87, 1103 (1954).
- [4] H. ROSENBLATT, P. HLINKA & J. EPSTEIN, *Analyt. Chemistry* 27, 1296 (1955); N. H. FUSMAN, G. H. MORRISON & A. F. WAGNER, *ibid.* 22, 156 (1950).
- [5] W. GRASSMANN, K. HANNIG & M. KNEDEL, *Dtsch. med. Wschs.* 76, 333 (1951).
- [6] E. DURRUM, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 2943 (1950).
- [7] P. BAUDET & CL. GIDDEY, *Helv.* 31, 1879 (1948).
- [8] G. TOENNIES & J. J. KOLB, *Analyt. Chemistry* 23, 823 (1951).
- [9] L. F. FIESER, *Exp. in org. Chemistry*, 3^e éd., chap. 14, p. 84, D. C. Heath & Co., Boston.
- [10] F. FEIGL, V. ANGER & D. EREHDEN, *Mikrochemica Acta* 75, 12 (1934).
- [11] P. A. PLATTNER & U. NAGER, *Helv.* 31, 2203 (1948).
- [12] P. D. BOYER, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4331 (1954).
- [13] P. BAUDET, W. LERGIER & E. CHERBULIEZ, à paraître dans *Helv.*
- [14] R. MOZINGO, D. E. WOLF, S. A. HARRIS & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* 65, 1013 (1943); H. ADKINS & H. R. BILLICA, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 695 (1948); *Org. Syntheses* 29, 24 (1949).
- [15] H. YAMAGUCHI, Y. NAKAYOMA, K. TAKEDA & K. TAWARA, *J. Antibiot. (Japan)* 10 A, 195 (1957).
- [16] D. J. CRAM, O. THEANDER, H. JAGER & M. K. STANFIELD, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1431 (1963).
- [17] S. MOORE, D. H. SPAKMAN & W. M. STEIN, *Analyt. Chemistry* 30, 1185 (1958).

75. Regel zur Abschätzung der Aciditätskonstanten von Cyclohexancarbonsäuren. Teil II [1]¹⁾

von C. Pascual und W. Simon

(11. II. 64)

Wie im Teil I [1] gezeigt wurde, lassen sich die pK_{MCS}^* -Werte²⁾ alicyclischer Monocarbonsäuren unter gewissen Voraussetzungen ausgehend vom pK_{MCS}^* -Wert von Cyclohexancarbonsäure ($pK_{MCS}^* = 7,44$) entsprechend der folgenden als Regel zu bewertenden Gleichung abschätzen:

$$\begin{array}{l}
 pK_{MCS}^* = 7,44 + a \cdot 0,25 + b \cdot 0,22 \\
 a: \text{ Anzahl 1:3-Wechselwirkungen} \\
 b: \begin{cases} b = 1: \alpha\text{-Me, Ringverknüpfung in } \alpha \\ b = 0: \alpha\text{-H} \end{cases}
 \end{array} \quad (1)$$

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 688.

²⁾ Die pK_{MCS}^* -Werte sind die negativen dekadischen Logarithmen von scheinbaren Aciditätskonstanten, die nach einem früher ausführlich beschriebenen Standardverfahren im Lösungsmittelsystem 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser bestimmt wurden. Vgl. SIMON [2].

Die 1:3-Wechselwirkungen sind jene zwischen der untersuchten Carboxylgruppe und Wasserstoffatomen bzw. Methylgruppen in γ -Stellung zur sauren Funktion, wobei sowohl 1:3-COOH(axial):H(axial)- bzw. 1:3-COOH(axial):CH₃(axial)- als auch 1:3-COOH(äquatorial):H(äquatorial)- bzw. 1:3-COOH(äquatorial):CH₃(äquatorial)-Wechselwirkungen zu berücksichtigen sind. Für 42 Verbindungen sind im Teil I die nach (1) berechneten pK_{MCS}^* -Werte den gemessenen Grössen gegenübergestellt worden. Eine analoge Zusammenstellung findet sich hier in der Tabelle für 24 Säuren, die in der Zwischenzeit untersucht wurden. Die Standardabweichung der berechneten von den gemessenen Grössen sämtlicher bisher untersuchter Verbindungen eindeutig bekannter Konformation (66 Verbindungen) beträgt 0,13 pK_{MCS}^* -Einheiten und ist dementsprechend etwa dreimal so gross wie der Standardfehler einer Einzelbestimmung der Messmethodik ($s = 0,04 pK_{MCS}^*$ -Einheiten)²). Wie im Teil I [1] dargelegt wurde, scheinen für die Anwendbarkeit von (1) zu gelten:

a) Die Carboxylgruppe ist Substituent eines in der Sesselkonformation vorliegenden Cyclohexan- bzw. Decalin-Gerüsts. Kleinere Verdrehungen des Ringsystems sind ohne Einfluss auf die Gültigkeit von (1).

b) Beim Vorliegen eines Konformationsgleichgewichtes ist Gleichung (1) nur dann anwendbar, wenn die Population des einen Konformeren im Rahmen der Messgenauigkeit zu vernachlässigen ist.

c) Das Inkrement von 0,25 pK_{MCS}^* -Einheiten gilt lediglich für 1:3-COOH:H sowie für entsprechende COOH:CH₃-Wechselwirkungen, solange letztere in Ringsystemen auftreten, die eine Verdrehung aus der idealen Sesselkonformation zulassen.

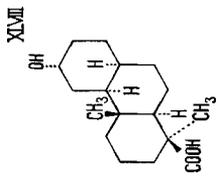
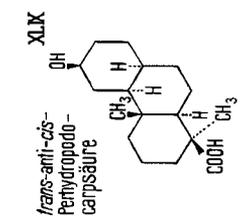
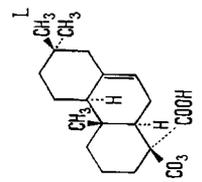
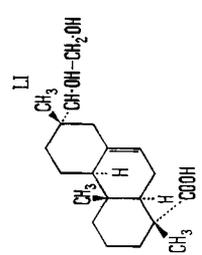
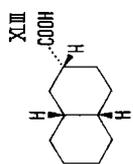
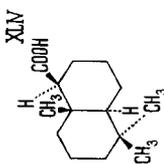
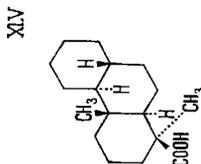
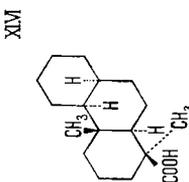
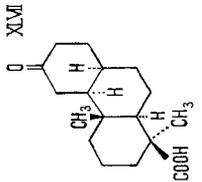
d) Polare Gruppen sind nur dann vernachlässigbar, wenn durch diese keine Beeinflussung des pK_{MCS}^* -Wertes der sauren Funktion eintritt, die die erwartete Präzision übersteigt.

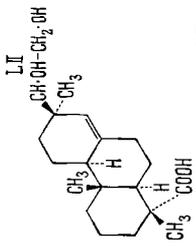
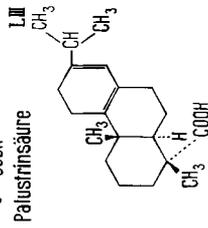
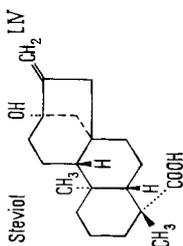
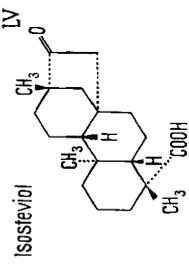
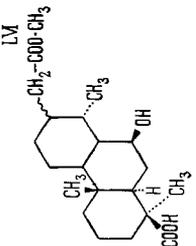
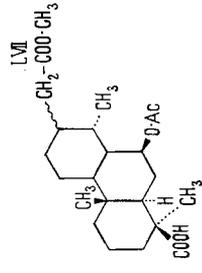
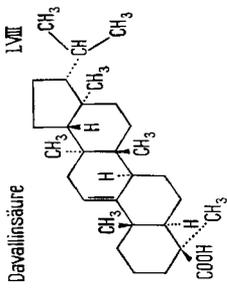
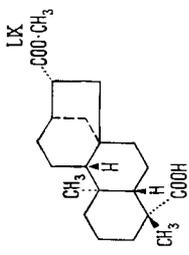
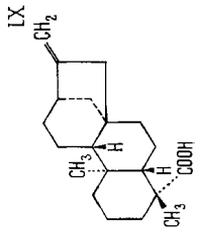
Die bisher grösste beobachtete Abweichung zwischen berechneten und gemessenen Grössen beträgt 0,34 pK_{MCS}^* -Einheiten (LXIV). Wie aus einem Vergleich der pK_{MCS}^* -Werte von LXI und LXIV hervorgeht, ist diese jedoch auf die Anwesenheit einer polaren Funktion in der Nähe der Carboxylgruppe zurückzuführen. Die Verbindungen LXI bis LXVI stellen dementsprechend einen Grenzfall für die Annehmbarkeit der Voraussetzung d) dar. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Ringe C von LXI bis LXVI stark von der Sesselkonformation abweichen. Bleiben die Resultate der Carbonsäuren LXI bis LXVI unberücksichtigt, so lässt sich für die übrigen 60 Verbindungen eine Standardabweichung der berechneten von den gemessenen Grössen von 0,11 pK_{MCS}^* -Einheiten ermitteln. Sie weicht an der 90% Sicherheitsschwelle signifikant von der oben angegebenen Standardabweichung von 0,13 pK_{MCS}^* -Einheiten ab. Analog sinkt die grösste beobachtete Abweichung von 0,34 auf 0,24 Einheiten (XLIX) und entspricht damit wiederum etwa dem durch eine 1:3-Wechselwirkung bedingten Inkrement [1].

Das umfangreiche Tatsachenmaterial erhärtet die erfolgreiche Anwendbarkeit der dargelegten Regel [5] [8] [9] [10] [11] [13] [14] in der Zuordnung sowohl der Struktur als auch der Konformation von Cyclohexancarbonsäuren mit Hilfe von Aciditätskonstanten, die an Probenmengen zwischen 0,5 und 1,5 mg ermittelt werden.

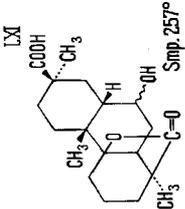
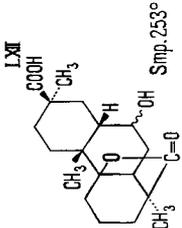
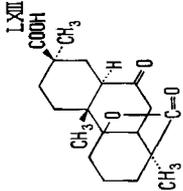
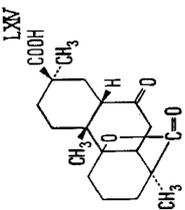
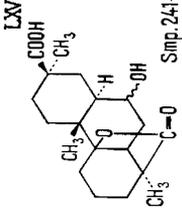
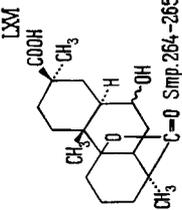
Die Autoren sind für die Überlassung von Proben weiterer Substanzen zur Ausdehnung der Untersuchungen sehr dankbar.

Gemessene und berechnete pK_{MCS} -Werte

Säure	a	b	pK_{MCS} ber.	pK_{MCS} gef.	Herkunft der Probe, Literatur
<p>XLVIII</p> 	3	1	8,41	8,63	BIBLE [6]
<p>XLIX</p> <p><i>trans-anti-cis-</i> Pentahydro-<i>o</i>- carpsäure</p> 	3	1	8,41	8,65	BIBLE [6]
<p>L</p> 	1	1	7,91	7,98	O. E. EDWARDS ⁴⁾
<p>LII</p> 	1	1	7,91	8,00	O. E. EDWARDS ⁴⁾
<p>XLVIII</p> 	0	0	7,44	7,52	DAUBEN ³⁾ [3]
<p>XLV</p> 	1	0	7,69	7,80	ESCHENMOSER [4]
<p>XLV</p> 	3	1	8,41	8,59	EDWARDS [5]
<p>XLV</p> 	3	1	8,41	8,59	EDWARDS [5]
<p>XLV</p> 	3	1	8,41	8,57	BIBLE [6]

Säure	a	b	pK _{MCS} ber.	gef.	Herkunft der Probe, Literatur
<p>LII</p>  <p>Palustrinsäure</p>	1	1	7,91	7,89	O. E. EDWARDS ⁴⁾
<p>LIII</p>  <p>Davallinsäure</p>	1	1	7,91	7,89	LAWRENCE [7]
<p>LIV</p>  <p>Steviol</p>	3	1	8,41	8,58	E. MOSETTIG, [8]
<p>LV</p>  <p>Isosteviol</p>	3	1	8,41	8,52	E. MOSETTIG, [8]
<p>LM</p> 	3	1	8,41	8,30	ENGEL [9]
<p>LVI</p> 	3	1	8,41	8,37	ENGEL [9]
<p>LVII</p> 	3	1	8,41	8,60	NAKANISHI [10]
<p>LX</p> 	3	1	8,41	8,52	HENRICK und JEFFERIES [11]
<p>LIX</p> 	3	1	8,41	8,55	HENRICK und JEFFERIES [12]

Gemessene und berechnete pK_{MCS} -Werte³⁾ (Fortsetzung)

Säure	a	b	pK_{MCS} ber.	pK_{MCS} gef.	Herkunft der Probe, Literatur
 <p>LXI Smp. 257°</p>	0	1	7,66	7,66	ARIGONI [13]
 <p>LXII Smp. 253°</p>	0	1	7,66	7,41	ARIGONI [13]
 <p>LXIII Smp. 264-265°</p>	0	1	7,66	7,37	ARIGONI [13]
 <p>LXIV Smp. 241-242°</p>	0	1	7,66	7,32	ARIGONI [13]
 <p>LXV Smp. 241-242°</p>	0	1	7,66	7,37	ARIGONI [13]
 <p>LXVI Smp. 264-265°</p>	0	1	7,66	7,42	ARIGONI [13]

³⁾ Die im Teil I in Tab. 2 beschriebene *trans*-Decalin-2-carbonsäure (VI) ist uns nicht wie dort angegeben von W. G. DAUBEN sondern von J. SICHER überlassen worden. Vgl. dazu J. SICHER, M. TICHÝ, F. SIPOŠ, M. SVOBODA & J. JONÁŠ, Arbeit in Vorbereitung zur Veröffentlichung in Coll. czechoslov. chem. Commun. Wir danken Herrn Dr. J. SICHER aufrichtig für die Überlassung des Manuskriptes. ⁴⁾ Privatmitteilung.

Experimentelles. – *Aciditätskonstanten:* Sie wurden nach einem früher beschriebenen Verfahren an Mengen zwischen 0,5 und 1,5 mg durch Mikrotitration bei 25° im Lösungsmittelsystem 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser bestimmt²⁾ [15]. Der pK_{MCS}^* -Wert der Verbindung LVIII (vgl. Tab.) ist nach einem analogen Verfahren ermittelt worden und entstammt der Arbeit NAKANISHI *et al.* [10].

Carbonsäuren: Die untersuchten Säuren sind uns freundlicherweise überlassen worden (vgl. Tabelle, letzte Kolonne), wofür wir aufrichtig danken. Sie gelangten ohne zusätzliche Reinigung zur Messung.

SUMMARY

A simple rule for the estimation of acidity constants of cyclohexane-carboxylic acids, which may be used in the determination of their structure and conformation, is applied on 24 compounds.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Teil I: P. F. SOMMER, C. PASCUAL, V. P. ARYA & W. SIMON, *Helv.* **46**, 1734 (1963).
- [2] W. SIMON, *Helv.* **41**, 1835 (1958).
- [3] W. G. DAUBEN, R. C. TWEIT & CHR. MANNERSKANTZ, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4420 (1954).
- [4] P. A. STADLER, A. NECHVATAL, A. J. FREY & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **40**, 1373 (1957).
- [5] J. W. AP-SIMON, O. E. EDWARDS & R. HOWE, *Canad. J. Chemistry* **40**, 630 (1962).
- [6] R. H. BIBLE & R. R. BURTNER, *J. org. Chemistry* **26**, 1174 (1961).
- [7] W. H. SCHULLER, R. N. MOORE & R. V. LAWRENCE, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1734 (1960).
- [8] B. E. CROSS, J. R. HANSON, L. H. BRIGGS, R. C. CAMBIE & P. S. RUTLEDGE, *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 17; V. P. ARYA, *J. sci. industr. Res.* **21 B**, 93 (1962). Vgl. jedoch H. ERDTMAN, *Indian J. Chemistry* **1**, 326 (1963).
- [9] V. P. ARYA & B. C. ENGEL, *Helv.* **44**, 1650 (1961).
- [10] K. NAKANISHI, YONG-YENG LIN, H. KAKISAWA, HONG-YEN HSÜ & H. C. HSIU, *Tetrahedron Letters* **22**, 1451 (1963).
- [11] C. A. HENRICK & P. R. JEFFERIES, *Chemistry & Ind.* 1801 (1963).
- [12] C. A. HENRICK & P. R. JEFFERIES, *Chemistry & Ind.* 1802 (1963).
- [13] A. I. SCOTT, S. A. SUTHERLAND, D. W. YOUNG, L. GUGLIELMETTI, D. ARIGONI & G. A. SIM, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 19.
- [14] R. C. CAMBIE, W. R. J. SIMPSON & L. D. COLEBROOK, *Tetrahedron* **19**, 209 (1963); H. VORBRUEGGEN & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2990 (1962).
- [15] W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, *Helv.* **37**, 1872 (1954).