

obtained by bromine oxydation in neutral or slightly alkaline medium of the corresponding *t*-alkyl phosphorous monoesters.

t-Alkyl phosphoric monoesters are split very quickly in acid solutions and are very stable in alkaline solutions. The curve of the scission velocity constants in dilute aqueous solutions in function of the pH shows no maximum (at pH 4,5) as do the curves of ordinary phosphoric monoesters; this scission must therefore proceed differently: it is probably no hydrolysis, but an β -elimination of phosphoric acid yielding on the other hand an unsaturated hydrocarbon. When a $-\text{COOH}$ (or $-\text{CONH}_2$) group is fixed on the tertiary C, these monoesters become much more resistant toward protonic attack; they undergo normal hydrolysis and present a curve of the velocity constants of scission in function of the pH which is similar to the curves of ordinary monoalkyl phosphoric acids.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LIII^e Communication: *Helv.* 47, 1653 (1964).
- [2] E. CHERBULIEZ, CL. GANDILLON, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* 42, 2277 (1959).
- [3] E. CHERBULIEZ, A. DE PICCIOTTO & J. RABINOWITZ, *Helv.* 43, 1143 (1960).
- [4] J. MEYER, R. J. BOLEN & I. J. STAKELUM, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2094 (1959).
- [5] F. WOLD & C. E. BALLOU, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 2368 (1959).
- [6] E. CHERBULIEZ, B. BAEHLER, A. YARZI & J. RABINOWITZ, *Gazz. chim. ital.* 93, 146 (1963).
- [7] F. CRAMER & W. RITTERSDORF, *Angew. Chem.* 73, 344 (1961).
- [8] J. PIANFETTI & P. L. JANEY, brevet U.S.A. 3,020,303 (1962).
- [9] V. p.ex.: A. J. BURN & J. J. CADOGAN, *J. chem. Soc.* 1963, 5788.
- [10] E. V. KUZNETSOV & R. K. VALETDINOV, *Trudy Kazan Khim. Technol. Inst. Im. S. M. Kirova* 21, 167 (1956); *Chem. Abstr.* 51, 11985g (1957).
- [11] J. R. COX, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5441 (1958).

181. Etude de structures peptidiques à l'aide de phénylisothiocyanate VII [1]¹⁾

Sur la réaction de quelques acides aminés et de quelques thiols
avec le phénylisothiocyanate

par Emile Cherbuliez, J. Marszalek et J. Rabinowitz

(25 V 64)

Dans notre précédent mémoire [1], nous avons décrit des méthodes de séparation des phénylthiohydantoïnes (PTH) de divers acides aminés, notamment par chromatographie sur couche mince de silice ou d'alumine. Nous avons également déjà indiqué

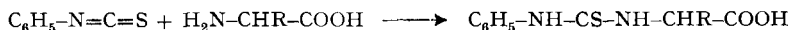
¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 1672.

une méthode de préparation (basée sur le procédé d'EDMAN [2]) et de purification de certaines de ces phénylthiohydantoïnes [3].

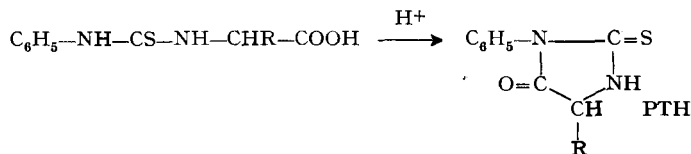
Comme ces PTH sont utilisées comme substances de référence lors de la dégradation des peptides par détachement de l'acide aminé N-terminal sous forme de phénylthiohydantoïne justement, il est indispensable qu'elles soient très pures, de manière à ne présenter qu'une seule tache à la chromatographie.

Dans le présent mémoire, nous décrivons un procédé amélioré permettant d'obtenir ces PTH (dont quelques-unes que nous n'avions pas décrites [3]) avec un degré de pureté suffisant, et des procédés modifiés ou nouveaux pour la synthèse des phénylthiohydantoïnes de la cystine et de la cystéine. Les acides aminés utilisés étaient tous des acides L de la Maison FLUKA (Buchs). Les phénylthiohydantoïnes obtenues étaient douées d'une activité optique mesurable dans le cas de l'histidine, de la norleucine et de la thréonine. L'absence de pouvoir rotatoire dans le cas des autres PTH décrites ici peut être due soit à la petitesse de ce pouvoir, soit à une racémisation en cours de préparation. Cette question ne semble pas avoir été examinée de plus près jusqu'à présent. – La PTH de la L-alanine décrite antérieurement par nous [3] est également douée de pouvoir rotatoire (v. tableau).

I. Préparation de phénylthiohydantoïnes de divers acides aminés sans groupe thiol. – a) PTH d'acides aminés non soufrés. Dans un erlenmeyer rôdé de 500 ml, on introduit 30 ml de KOH alcoolique 2N, 0,05 mole d'acide aminé et 5 à 10 ml d'eau et agite jusqu'à dissolution complète. On ajoute alors 270 ml d'alcool absolu et 0,055 mole de phénylisothiocyanate. On bouche le flacon et l'abandonne 1 nuit à la température ambiante.



La solution contenant le dérivé thiocarbamylé est évaporée à sec sous vide. Le résidu sirupeux est dissout dans le minimum d'eau et on extrait l'excès de phénylisothiocyanate (s'il y a lieu) par 3 fois 100 ml de benzène et 3 fois 100 ml de cyclohexane. La solution aqueuse est évaporée à sec sous vide (température du bain inférieure à 30°). On reprend le résidu par 150 ml d'acide acétique glacial (généralement tout s'y dissout) et ajoute 150 ml d'acide chlorhydrique concentré (s'il y a début de précipitation, on rajoute CH₃COOH jusqu'à dissolution). On laisse reposer le tout une nuit à température ambiante; la majeure partie du dérivé cyclique (PTH) précipite et on complète cette précipitation en abandonnant ce mélange quelques heures à 4°. On filtre la phénylthiohydantoïne formée et la recristallise dans l'alcool absolu ou aqueux, ou l'acide acétique glacial ou aqueux.



Le filtrat évaporé à sec fournit une quantité supplémentaire (relativement faible) de PTH.

Parmi les PTH préparées (v. Tableau), celles de la L-norleucine et de la L-thréonine peuvent être également purifiées par sublimation.

Dans le cas de la thréonine, il faut effectuer les opérations précédentes (thiocarbamylation et cyclisation) à 0°, pour obtenir un produit qui est tout à fait pur après recristallisation dans l'alcool (tache unique à la chromatographie); en travaillant à température ambiante ou plus élevée, le PTH obtenu est impur (2 taches) et il est nécessaire de le purifier par sublimation.

Dans le cas du tryptophane, on effectue la cyclisation par chauffage du dérivé thiocarbamylé correspondant, dans l'acide acétique, 2 h à 40°.

La cyclisation de la phénylthiocarbamyl-arginine en PTH se fait par chauffage à reflux dans HCl 1N, pendant 2 h. On isole le chlorhydrate de PTH par évaporation à sec, sous vide, de la solution chlorhydrique. On le recrystallise dans l'alcool absolu.

La PTH-histidine, sous forme de base libre, est sensible à la lumière (le produit se colore); on l'isole également sous forme de chlorhydrate beaucoup plus stable.

Les acides aminés traités et les rendements obtenus figurent dans le Tableau.

PTH d'acides aminés non soufrés (obtenus à partir d'acides L)

Ac. am. de départ (mmoles)	Rdt en PTH pure %	F. des Litt. ^{a)}	PTH (°C) trouvé	Solv. ^{b)} de recrist. <i>v:v</i>	$[\alpha]_D^{26}$ (solv. ^{b)} ($c = 2$)
Arg (34,5)	74 ^{e)}	189	189-190	Et/H ₂ O 1:3	non dét.
Asp(NH ₂) (70)	71	234	232-234	Et	0° ^{d)} (NaOH 1N)
Asp (70)	65,5	233-234	228	Et/H ₂ O 3:1	0° ^{d)} (NaOH 1N)
Glu(NH ₂) (60)	78	193 (déc.)	193-195	Et	0° ^{d)} (NaOH 1N)
Glu (60)	64	169-170	165	Et/H ₂ O 3:1	0° ^{d)} (NaOH 1N)
Gly (150)	64	245-248	245	ac. acét.	-
His (32)	87,5 ^{c)}	200-206	205-212	Et/éther 1:1	-21° (Me)
Nle (70)	66,5 ^{e)}	-	134-136	Et/H ₂ O 1:1	-52° (Me)
Try (50)	62	177	175	ac. acét.	0° ^{d)} (Me)
Thr (70)	81,5 ^{e)}	212	191-194	Et/H ₂ O 3:1	-132° (Py)
Ala [3]	-	-	-	-	-32,6° (Me)

^{a)} Produits recrystallisés, obtenus à partir d'acides DL.

^{b)} Abréviations: Et = éthanol; Me = méthanol; Py = pyridine.

^{c)} Isolée comme chlorhydrate.

^{d)} Limite de précision $\pm 1,5^\circ$.

^{e)} Purifiée par sublimation dans le vide.

^{b)} PTH de la cystine. Nous avons trouvé dans la littérature deux mentions concernant la PTH cystine: les produits obtenus par les deux auteurs ne sont pas identiques (F. 120° [4] et 154° [5] respectivement). Il nous a paru dès lors intéressant d'étudier ce problème, et nous avons finalement obtenu un produit chromatographiquement pur et donnant des résultats corrects à l'analyse centésimale.

A une solution de 50 mmoles de cystine dans 25 ml de KOH conc. (32 g/100 ml), on ajoute 250 ml d'alcool absolu contenant 110 mmoles de phénylthiocyanate. Après 2 h de repos à la température ambiante, on évapore à sec sous vide dans un bain de température inférieure à 30° (résidu A). Si on désire isoler le dérivé thiocarbamylé (PTC), on acidifie le résidu par HCl dilué, évapore le mélange à sec sous vide et reprend le résidu par de l'acétone qui dissout le PTC. On filtre, évapore le filtrat à sec sous vide et recrystallise le résidu (PTC) dans l'alcool. On obtient un produit relativement pur, F. 124-126°.

$C_{20}H_{22}O_4N_4S_4$ (510,6) Calc. N 11,0 S 25,2% Tr. N²⁾ 10,9 S³⁾ 25,3%

Pour obtenir la PTH, il n'est pas nécessaire d'isoler le PTC pur. On dissout directement le résidu A dans 250 ml d'acide acétique et ajoute ensuite 250 ml de HCl concentré. On agite ce mélange 36 h à température ambiante; la PTH-cystine précipite peu à peu. On filtre et lave le précipité avec de l'acétone (qui dissout les traces de PTC encore présentes et décolore le précipité). Par recrystallisation dans l'alcool absolu à chaud, on obtient la PTH-cystine, F. 182-183°, avec un rendement de 75%. $[\alpha]_D^{26} = 0^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 2$, pyridine).

$C_{20}H_{18}O_2S_4$ (474,6) Calc. C 51,2 H 3,82 N 11,8 S 27,2 %
Tr. „ 50,8 „ 4,03 „ 11,6⁴⁾ „ 27,2³⁾%

²⁾ Dosé selon KJELDAHL.

³⁾ Dosé selon WAGNER [6].

⁴⁾ Dosé selon DUMAS.

On récupère encore un peu de PTH si on abandonne le filtrat précédent pendant quelques jours.

Si au lieu de recristalliser dans l'alcool, on recristallise la PTH-cystine dans l'acide acétique glacial [5], on obtient un dérivé, F. 155–160°, dont les analyses centésimales ne jouent pas et qui n'est pas pur chromatographiquement.

Si on effectue la cyclisation du PTC en PTH à température plus élevée (à 60° ou à l'ébullition), le rendement est beaucoup plus faible (12 à 30%), surtout si on prolonge la durée de chauffe.

II. *Réaction du phénylisothiocyanate avec des dérivés à fonction thiol.* Dans la littérature, nous n'avons trouvé aucune indication quant à la PTH de la cystéine. Avant d'en aborder la synthèse, nous avons examiné l'action du phénylisothiocyanate sur les thiols afin de nous rendre compte s'il était possible de thiocarbamyle la fonction $-\text{NH}_2$ seule sans bloquer le groupe $-\text{SH}$ de la cystéine, ou s'il y aura thiocarbylation simultanée de ces 2 fonctions ($-\text{SH}$ et $-\text{NH}_2$).

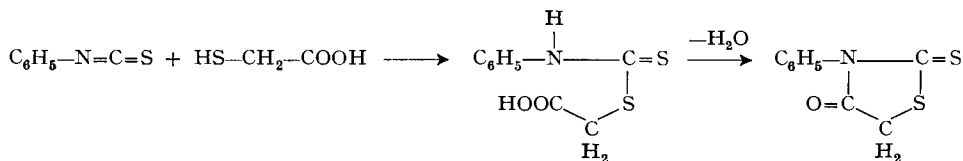
a) *La réaction du phénylisothiocyanate avec les mercaptans* a été peu étudiée. ROSHDESTWENSKI [7] a obtenu des N-phényl-dithiocarbamates d'alcoyle en faisant réagir le phénylisothiocyanate sur les mercaptans correspondants en milieu fortement alcalin (KOH ou NaOH à 25%, etc.) à température ambiante et en précipitant le dérivé dithiocarbamylé par HCl. Le dérivé brut a été recristallisé dans l'alcool.

Nous avons effectué la phénylthiocarbamylation de l'hexadécane-1-thiol en présence de différents catalyseurs basiques (KOH, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , pyridine); cette réaction se fait avec de bons rendements dans tous les cas et particulièrement en milieu pyridique et en milieu hydrogénéocarbonate de Na + pyridine.

N-Phényldithiocarbamate d'hexadécyle $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH-CS-SCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$. 10 mmoles (2,58 g) d'hexadécane-1-thiol sont dissout dans 50 ml de pyridine (ou un mélange de 35 ml de pyridine et 35 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénéocarbonate de Na). On introduit 11 mmoles de phénylisothiocyanate (solution homogène, avec la pyridine, mais non avec le mélange pyridine-hydrogénéocarbonate aqueux, où il y a une certaine précipitation d'hydrogénéocarbonate de Na, ce qui ne gêne pas) et chauffe le tout 1 h à 40°. Après refroidissement, on neutralise ce mélange par HCl et extrait le dérivé dithiocarbamylé par 3 fois 50 ml d'éther. On sèche la solution étherée sur du sulfate de Na anhydre, filtre et évapore le filtrat sous vide. Le résidu, recristallisé dans l'alcool absolu, fournit 3,8 g (96%) de N-phényldithiocarbamate d'hexadécyle pur, F. 74–75°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NS}_2$	Calc. C 70,2	H 10,0	N 3,55	S 16,3%
(393,5)	Tr. „ 70,1	„ 10,3	„ 3,50	„ 16,1%

b) *La réaction des mercapto-acides avec le phénylisothiocyanate* a fait l'objet de quelques travaux, particulièrement dans le cas de l'acide thioglycolique. Si on laisse réagir ces 2 composants dans H_2O (on peut ajouter un peu d'alcool pour augmenter la solubilité du phénylisothiocyanate; ce qui montre bien que la phénylthiocarbamylation de la fonction $-\text{SH}$ est beaucoup plus rapide que celle de la fonction $-\text{OH}$) en faisant barboter un courant d'hydrogène [8], ou bien en présence d'un catalyseur



basique avec acidification subséquente [9] [10], on obtient un dérivé de la thiazolidine: la N-phényl-oxo-4-thiono-2-thiazolidine.

L'acide N-phényldithiocarbamyl-acétique intermédiaire n'a pas été isolé par ces auteurs, la cyclisation se faisant très rapidement (ce qui est tout à fait normal, vu la grande facilité avec laquelle se forme le noyau thiazolique). Dans le cas de l'acide β -mercapto-propionique, cette réaction se fait toujours mais avec un rendement moins élevé que dans le cas de l'acide thioglycolique; le dérivé intermédiaire peut être isolé, car la cyclisation est ici beaucoup plus lente (cycle thiazinique), au point que le dérivé intermédiaire peut être recristallisé dans l'acide acétique [10].

Nous avons effectué quelques essais avec l'acide thioglycolique en présence de catalyseurs basiques. Ici encore, nous obtenons les meilleurs résultats en présence de pyridine (ou du mélange pyridine + hydrogénocarbonate de Na). Nous avons également réussi à isoler l'acide libre non cyclisé intermédiaire, soit l'acide (N-phényldithiocarbamyl)-acétique.

Acide N-phényldithiocarbamyl-acétique, $C_6H_5NH-CS-SCH_2-COOH$. On introduit 20 mmoles (1,84 g) d'acide thioglycolique dans 50 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de Na. On ajoute 22 mmoles de phénylthiocyanate et chauffe le tout, sous bonne agitation, 1 h à 40°. Après refroidissement, on acidule par HCl dilué, filtre immédiatement et lave le précipité avec de l'eau froide. Par cristallisation dans le benzène, on obtient 2,9 g (64%) d'acide N-phényldithiocarbamyl-acétique, F. 144–145°.

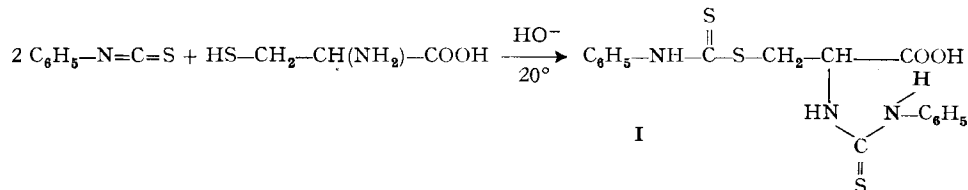
$C_9H_9O_2NS_2$ Calc. N 6,16 S 28,3% P.M. 227,2 Tr. N 6,20 S 28,3% P.M. 224 (titrage)

Le filtrat benzénique évaporé à sec, fournit 9% de dérivé cyclique.

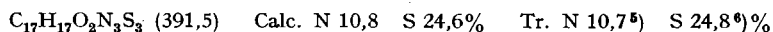
N-Phényl-oxo-4-thiono-2-thiazolidine. Par dissolution à chaud de l'acide N-phényldithiocarbamyl-acétique dans dix fois son poids d'acide acétique glacial, on obtient déjà par refroidissement le dérivé cyclique, soit la N-phényl-oxo-4-thiono-2-thiazolidine, F. 193°, avec un rendement presque quantitatif.

On obtient facilement et directement le dérivé cyclique, avec un rendement de 73%, lorsqu'on traite l'acide thioglycolique (10 mmoles) en solution dans la pyridine (50 ml), par le phénylthiocyanate (11 mmoles) 2 h à 40° et qu'on acidule ensuite à chaud par HCl. Le précipité formé est filtré, et la solution aqueuse, extraite par 3 fois 50 ml d'éther. Le résidu d'évaporation de l'éther ainsi que le précipité précédent, réunis et recristallisés dans l'alcool absolu, fournissent 1,53 g de dérivé cyclique pur, F. 193°.

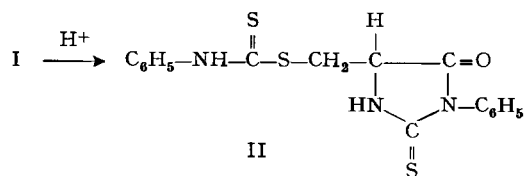
c) *Cas de la cystéine*. La phénylthiocarbamylation des acides aminés étant réalisée généralement à pH 8–10, milieu favorable à la thiocarbamylation de la fonction –SH également, nous avons effectué cette réaction dans le cas de la cystéine en milieu aquo-pyridinique saturé d'hydrogénocarbonate de Na. Dans ces conditions, l'opération présente l'avantage de se poursuivre en milieu homogène et la thiocarbamylation simultanée des 2 groupements –SH et NH_2 se fait particulièrement bien.



N, S-Di-(phénylthiocarbamyl)-cystéine (I). On dissout 50 mmoles de cystéine dans 50 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de Na. On ajoute 750 ml de pyridine (il se forme un précipité d'hydrogénocarbonate de Na) et agite ce mélange pendant 6 h avec 110 mmoles de phényl-isothiocyanate. Ensuite on évapore le tout à sec sous vide (température du bain inférieure à 30°). Le résidu (essentiellement I) peut être utilisé comme tel en vue de sa transformation en phénylthiohydantoïne II correspondante. Pour isoler I (dérivé non cyclisé), on dissout le résidu dans le minimum d'eau, filtre éventuellement (diphénylthio-urée), acidule par HCl dilué et extrait le mélange (une partie du dérivé thiocarbamylé précipite) par 3 fois 100 ml d'éther. On sèche la solution étherée sur Na₂SO₄ anhydre, filtre et concentre le filtrat sous vide. Par refroidissement énergique, la majeure partie du dérivé carbamylé précipite; on filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Précipité et résidu sont séchés sous vide sur P₂O₅. Ils sont tous deux identiques (F. 86°) et donnent les mêmes analyses centésimales (on peut donc évaporer directement la solution étherée à sec). On obtient au total 17,95 g (92%) de *N, S-di-(N-phénylthiocarbamyl)-cystéine*.

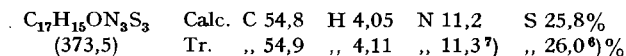


Ce dérivé n'est pas très stable. Si on le conserve dans un flacon fermé, on note au bout d'un certain temps un dégagement de H₂S.



La cyclisation du dérivé thiocarbamylé I en thiohydantoïne II se fait facilement à température ordinaire, dans un mélange acide acétique (90%) et acide chlorhydrique conc. (10%). Cette thiohydantoïne est parfaitement stable et se conserve très bien.

PTH-cystéine-S-(N-phényl-thiocarbamylée). 19,65 g (50 mmoles) de dérivé dithiocarbamylé I, ou bien le résidu brut provenant de la réaction de 50 mmoles de cystéine avec le phényl-isothiocyanate comme décrit plus haut, sont dissous dans 100 ml d'un mélange acide acétique (90 volumes) et acide chlorhydrique concentré (10 volumes). Au bout de 10 min, le dérivé cyclisé II commence à précipiter, et au bout de 3 h la réaction est intégrale. Le précipité de PTH-cystéine-S-(N-phényl-thiocarbamylée) (II) est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide sur P₂O₅. On le recrystallise dans le méthanol, F. 165°. Rendement 75% (13,8 g). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 0^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,9$, pyridine).



Si on augmente la proportion de HCl ou la température, le rendement est moins bon. Vu l'instabilité des solutions (surtout alcalines) contenant la cystine, la cystéine [11] [12] ainsi que leurs hydantoïnes [13], surtout à chaud, il convient de ne pas trop modifier les conditions que nous venons de décrire.

Lors de la chromatographie sur couche mince de silice avec le solvant: acétate d'éthyle 7 vol. + pyridine 2 vol. + eau 1 vol., la PTH de la cystine et celle de la cystéine S-phénylthiocarbamylée migrent à la même hauteur (Rf identiques). Par contre, si on utilise le chloroforme comme solvant, la PTH-cystine ne migre pas et celle de la cystéine -S-phénylthiocarbamylée a un Rf de 0,07.

Nous n'avons pas encore examiné le rôle que pourrait avoir ce mode de blocage de la fonction -SH de la cystéine dans la synthèse peptidique.

⁵⁾ Dosé selon KJELDAHL.

⁶⁾ Dosé selon WAGNER [6].

⁷⁾ Dosé selon DUMAS.

Les auteurs remercient sincèrement la COMMISSION POUR LA SCIENCE ATOMIQUE du FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, de l'aide financière accordée pour ce travail. — Les microanalyses (C, H et N selon DUMAS) ont été effectuées par le Dr EDER, lab. de micro-analyse de l'Ecole de Chimie, Université de Genève.

SUMMARY

The authors describe a modified procedure for the preparation of chromatographically pure phenylthiohydantoines of amino acids.

In mild alkaline medium, cysteine reacts with 2 molecules of phenylisothiocyanate to yield the corresponding N and S phenylthiocarbamylated derivative which, treated at room temperature with a mixture of CH_3COOH (9 vol.) and concentrated hydrochloric acid (1 vol.), is transformed into the corresponding S-phenylthiocarbamylated phenylthiohydantoine (75% yield).

The phenyldithiocarbamates of hexadecanethiol and thioglycolic acid are also described.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] VI^e Communication: *Helv.* **47**, 1350 (1964).
 [2] G. EDMAN, *Acta chem. scand.* **4**, 283 (1950).
 [3] E. CHERBULIEZ, J. MARSZALEK & J. RABINOWITZ, *Helv.* **46**, 1445 (1963).
 [4] T. M. RADHAKRISHNAN & P. S. SARMA, *J. sci. ind. Res.* **21c**, 268 (1962).
 [5] A. L. LEVY & D. CHUNG, *Biochim. biophys. Acta* **17**, 454 (1955).
 [6] H. WAGNER, *Mikrochem.* **1**, 19 (1957).
 [7] M. ROSHDESTWENSKI, *Ж* **41**, 107 (1909).
 [8] R. ANDREASCH & A. ZIPSER, *Mh. Chem.* **24**, 499 (103).
 [9] I. BENGHIAT, brevet U.S. 2,905,689 (1959).
 [10] J. L. GARRAWAY, *J. chem. Soc.* **1961**, 3733.
 [11] A. SCHÖBERL & T. HORNING, *Liebigs Ann. Chem.* **534**, 210 (1938).
 [12] A. J. PATTEN, *Z. physiol. Chem.* **39**, 350 (1903).
 [13] H. ZAHN & E. GOLSCH, *Z. physiol. Chem.* **330**, 38 (1962).

Errata

Helv. **46**, 712 (1963), Abhandlung Nr. 78 von H. SIGEL, H. BRINTZINGER & H. ERLLENMEYER, muss das Gleichgewichtsschema lauten:



S. 713, Gleichung (1) muss lauten:

$$pK_{MLH}^H = pK_{LH}^H + pK_{MLH}^M - pK_{ML}^L$$

anstatt:

$$pK_{MLH}^H = pK_{LH}^M + pK_{MLH}^H - pK_{ML}^L.$$