

- [5] *R. D. Chambers, J. Hutschinson & W. K. R. Musgrave*, J. chem. Soc. 1964, 3573.
 [6] *A. Weissberger*, Pyridine and Its Derivatives, ed. by *E. Klingsberg*, Part II, S. 130 (1961).
 [7] *A. Roedig & H. Ziegler*, Houben-Weyl, Bd. 514, 356; *American Cyanamid*, Schw. Pat. 297, 409 (1951).
 [8] *H. J. Den Hertog, F. R. Schepman, J. de Bruyn & G. J. E. Thyse*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 69, 1281 (1950); *H. J. Den Hertog & B. Mulder*, *ibid.* 67, 957 (1948); *R. F. Evans & H. C. Brown*, J. org. Chemistry 27, 1665 (1962).
 [9] *H. J. Den Hertog & J. de Bruyn*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 70, 182 (1951); *H. J. Den Hertog*, *ibid.* 64, 85 (1945); *H. J. Den Hertog, J. C. M. Schopf, J. de Bruyn & A. de Klerk*, *ibid.* 69, 673 (1950).

25. Ermittlung von Bildungskurven nach *J. Bjerrum* mittels differenzieller Dampfdruckosmometrie

von **Norbert N. L. Kirsch** und **Wilhelm Simon**

Laboratorium für Organische Chemie

Eidgenössische Technische Hochschule, 8006 Zürich, Universitätsstrasse 16

(15. X. 75)

Determination of Bjerrum Formation Curves by Differential Vapour Pressure Osmometry. – *Summary.* A differential vapour pressure osmometry method for the determination of *Bjerrum* formation curves is described. This technique allows the determination of formation constants in nonaqueous solvent systems.

1. Einleitung. – Die Bestimmung von Komplexbildungskonstanten elektro-neutraler Liganden [1–3] vor allem mit Alkali- und Erdalkali-Ionen ist infolge des Fehlens klassischer Observablen wie der Wasserstoffionenaktivität sowie geeigneter Chromophore [4] insbesondere in nichtwässrigen Lösungsmitteln oft erschwert. Da in homogenen Komplexbildungsreaktionen vom Typ



M: Metallion; L: Elektroneutraler Ligand

eine Änderung der Teilchenzahl erfolgt, ist die Messung kolligativer Eigenschaften für das Studium derartiger Reaktionen angezeigt [5–7]. Die Einführung hochempfindlicher Dampfdruckosmometer [8] bietet die Möglichkeit, Reaktionen vom Typ (1) in verschiedenen Lösungsmitteln bei Konzentrationen über 10^{-4} mol · kg⁻¹ mittels kolligativer Eigenschaften zu verfolgen.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine dampfdruckosmetrische Differentialtechnik zur Ermittlung der durchschnittlichen Ligandenanzahl \bar{n} pro Metallion

$$\bar{n} = \frac{L_T - [L]}{M_T} \quad (2)$$

L_T : Totale Ligandkonzentration

M_T : Totale Metallionenkonzentration

[L]: Konzentration des freien Liganden

beziehungsweise der individuellen Stabilitätskonstanten

$$K_n = \frac{[\text{ML}_n]}{[\text{ML}_{n-1}] \cdot [\text{L}]} \cdot \frac{f_{\text{ML}_n}}{f_{\text{ML}_{n-1}} \cdot f_{\text{L}}} = K_n^c \cdot \frac{f_{\text{ML}_n}}{f_{\text{ML}_{n-1}} \cdot f_{\text{L}}} \quad (3)$$

2. Grundlagen der differenziellen Messtechnik. – In der Dampfdruckosmometrie wird die Temperaturdifferenz ΔT im stationären Zustand zwischen einem Lösungstropfen der Molalität m und einem Lösungsmitteltropfen in einer an Lösungsmittel gesättigten Atmosphäre gemessen. Üblicherweise stehen die beiden Tropfen in Kontakt mit Thermistoren, und die durch ΔT bedingte Widerstandsänderung ΔR ist erfahrungsgemäss (vgl. [8] [9] und unten) über einen grossen Konzentrationsbereich gegeben durch:

$$\Delta R = -k_\Omega \cdot m, \quad (4)$$

wobei k_Ω ($\text{Ohm} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$) eine Proportionalitätskonstante ist. Aus messtechnischen Gründen wird im zur Diskussion stehenden Dampfdruckosmometer [8] eine zu ΔR proportionale Spannungsänderung

$$\Delta U = k_V \cdot m \quad (5)$$

erfasst. Bei der konventionellen Arbeitsweise, nach der die kolligativen Eigenschaften des Salzes von M in Gegenwart von L relativ zum reinen Lösungsmittel zu messen sind, ergeben sich als Folge der anwesenden kationischen Teilchen zusammen mit den an (1) unbeteiligten Anionen X durchwegs relativ grosse Signale. Um Unsicherheiten in der Differenzbildung derartiger Signale zu vermeiden, werden sämtliche Messungen bezüglich eines Systems ausgeführt, in dem beide Thermistoren mit Lösungen benetzt sind, welche die gleiche (totale) Menge an Metallsalz enthalten. Derartige differenzielle Messmethoden sind in anderem Zusammenhang verschiedentlich vorgeschlagen worden [10] [11].

Wird nun der eine Thermistor (Referenzthermistor) mit der Metallsalzlösung und der andere (Probenthermistor) mit der äquimolalen und zusätzlich den Liganden enthaltenden Lösung in Kontakt gebracht, so entspricht das gemessene Differenzsignal für eine mononukleare Komplexbildung der Konzentration des freien Liganden, entsprechend folgendem Teilchenspektrum:

Referenzthermistor	Probenthermistor
M_T	$M_T = [M] + [ML] + \dots [ML_n]$
X_T	X_T
—	$[L]$

Für dieses Differenzverfahren gilt somit die Beziehung:

$$\Delta U = k_V \cdot [L], \quad (6)$$

und die Grösse \bar{n} ist dampfdruckosmometrisch direkt erfassbar.

Da die Messgrösse \bar{n} entsprechend

$$\begin{aligned} \bar{n} + ((\bar{n} - 1) \cdot K_1^c \cdot [L]) + ((\bar{n} - 2) \cdot K_1^c \cdot K_2^c \cdot [L]^2) + \dots \\ ((\bar{n} - n) \cdot K_1^c \cdot K_2^c \cdot \dots \cdot K_n^c \cdot [L]^n) = 0 \end{aligned} \quad (7)$$

mit K_n^c verknüpft ist, wird grundsätzlich eine Ermittlung der individuellen Stabilitätskonstanten sowie der maximalen Anzahl n Liganden pro Zentralatom möglich.

3. Leistungsfähigkeit der Apparatur. – Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingesetzte Dampfdruckosmometer [8]¹⁾ sowie das experimentelle Vorgehen sind früher ausführlich beschrieben worden [8] [9]. Entsprechend Angaben von *Wachter* [9] wird die Beziehung (5) im Konzentrationsbereich 10^{-2} – 10^{-4} mol · kg⁻¹ z. B. für Dibenzylsulfid, Sulfonal und 2,4-Dinitrochlorbenzol in Benzol mit einer Standardabweichung um die lineare Regression von ΔU auf m von $0,42 \mu\text{V}$ erfüllt. Dies entspricht einer Genauigkeit in der Einzelmessung der Konzentration (Benzol als Lösungsmittel, 30°) von 0,08 bzw. 0,8% für 10^{-2} - bzw. 10^{-3} -molale Lösungen. Bei 10^{-4} -molalen Lösungen liegen die Reproduzierbarkeiten der Einzelmessung bei 2% [9]. In Übereinstimmung mit diesen Angaben findet *Züst* [12] im gleichen Konzentrationsbereich für Äthanol sowie Methanol als Lösungsmittel und bei Einsatz der obenerwähnten Eichsubstanzen Reproduzierbarkeiten von besser als 1% (Standardabweichung) in k_V . Wie die Daten in Tabelle 1 zeigen, ist zudem das Neutralsalz bei den im Differentialverfahren verwendeten Konzentrationen um 10^{-3} mol · kg⁻¹ ohne Einfluss auf k_V .

Tabelle 1. Proportionalitätskonstanten k_V ($10^{-2} \text{V} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$) in Gl. (6) mit 2,4-Dinitrochlorbenzol als Eichverbindung

Referenz	Konzentration (mol · kg ⁻¹) von 2,4-Dinitrochlorbenzol	k_V	\bar{k}_V
Äthanol	$3,64 \cdot 10^{-3}$	2,979	2,958
	$4,90 \cdot 10^{-3}$	2,947	
	$1,00 \cdot 10^{-3}$	2,950	
Äthanol mit $1,3 \cdot 10^{-3}$ mol · kg ⁻¹ KSCN	$1,65 \cdot 10^{-3}$	2,917	2,959
	$3,18 \cdot 10^{-3}$	3,003	
	$6,06 \cdot 10^{-3}$	2,965	
	$4,68 \cdot 10^{-3}$	2,942	
	$7,88 \cdot 10^{-3}$	2,976	

Tabelle 2. Langzeitkonstanz des Eichfaktors

Zeitintervall	Durchschnitt von $k_{V\Omega}$ [$10^{-5} \text{V} \cdot \Omega^{-1}$]	Durchschnitt von N (μW)	Anzahl Messungen	Standard- abweichung s
14. 11. 1974 bis 17. 1. 1975	1,620	30,06	24	$s(k_{V\Omega}) = 0,0044$ $s(N) = 0,012$
18. 1. 1975 bis 18. 4. 1975	1,621	30,07	25	$s(k_{V\Omega}) = 0,0045$ $s(N) = 0,009$
19. 4. 1975 bis 20. 7. 1975	1,622	30,09	20	$s(k_{V\Omega}) = 0,0054$ $s(N) = 0,010$

1) Dampfdruckosmometer vergleichbarer Spezifikation sind allgemein verfügbar (Modell 117, Corona Molecular Weight Apparatus, *Corona Electric Co., Ltd.*, 3517 Higashi-Ishikawa, Katsuta, Ibaraki, Japan).

Infolge besonderer apparativer Vorkehrungen bleiben die elektrische Heizleistung N in den Thermistoren, die übrigen elektronischen Parameter, die Temperatur des Meßsystems und somit $k_{V\Omega} = k_V/k_\Omega$ (vgl. (4) und (5)) langfristig konstant. Wie die Daten in Tabelle 2 zeigen, liegen denn auch N bzw. $k_{V\Omega}$ über Zeitperioden von mehr als einem halben Jahr innerhalb 0,3 bzw. $30/00$.

4. Anwendungsbeispiel der dampfdruckosmometrischen Differentialtechnik. – In Fig. 1 sind die Bildungskurven für die mononukleare Komplexbildung von Kaliumthiocyanat mit 3,6-Dioxaoctandisäure-bis-diphenylamid (I) sowie mit (–)-(R,R)-N,N'-Di[(11-äthoxycarbonyl)-undecyl]-N,N', 4,5-tetramethyl-3,6-dioxaoctandisäure-diamid (II) und Äthanol (30°) als Lösungsmittel wiedergegeben. Die Umformung von (7) für die Spezialfälle $n = 1$ bzw. $n = 2$ führt zu den Gl. (8) und (9):

$$\frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} = K_1 \cdot [L] \quad (8)$$

$$\frac{\bar{n}}{(1 - \bar{n}) \cdot [L]} = K_1 + K_1 \cdot K_2 \frac{(2 - \bar{n}) \cdot [L]}{(1 - \bar{n})} \quad (9)$$

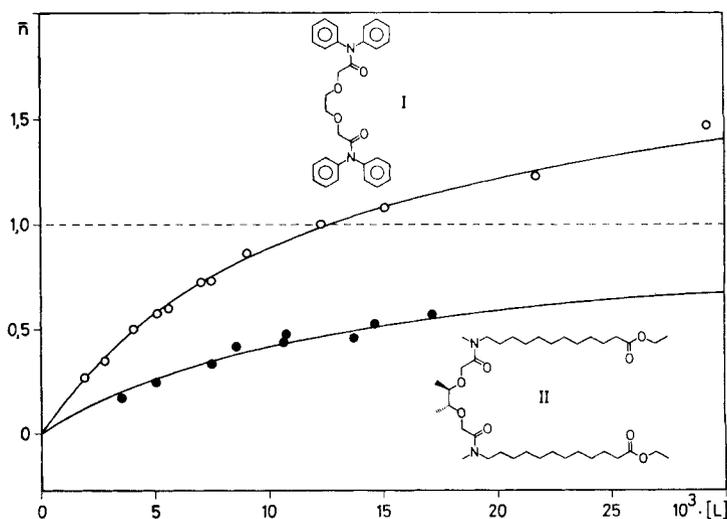


Fig. 1. Bildungskurven der Liganden I (○) und II (●) mit KSCN in Äthanol (30°)

Wie aus Fig. 2 und 3 ersichtlich ist, sind die Beziehungen (8) und (9) in hohem Masse erfüllt. Aus der Steilheit der Regressionsgeraden in Fig. 2 ergibt sich ein K_1° von $80 (\pm 10) \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ für die Komplexbildung von II mit KSCN. Analog liefert Fig. 3 Werte K_1° von $160 (\pm 13) \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ und K_2° von $40 (\pm 4) \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ für die Wechselwirkung von I mit KSCN.

5. Anwendungsbereich und Messfehler der differentiellen dampfdruckosmometrischen Messtechnik. – In nichtwässrigen Lösungsmitteln relativ hohen Dampfdrucks wie Methanol, Äthanol und Acetonitril liegt die erfassbare Grenz-

konzentration von L bei $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Messfehler bei 2%). Dementsprechend sind Änderungen in der Bjerrum-Funktion lediglich für Konzentrationen von $L \geq 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ messbar. Dies führt dazu, dass bei einer mononuklearen Komplexbildung mit $n = 1$ Werte von K_1^c von etwa 50 bis $10^4 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ sinnvoll erfassbar

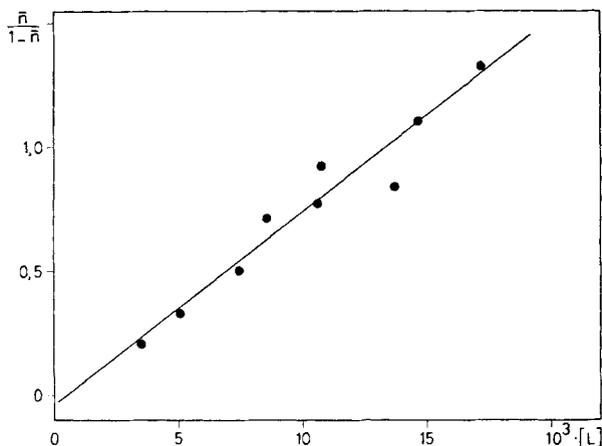


Fig. 2. Berechnung von K_1^c für die Komplexbildung von II mit KSCN: Auswertung nach Gl. (8)

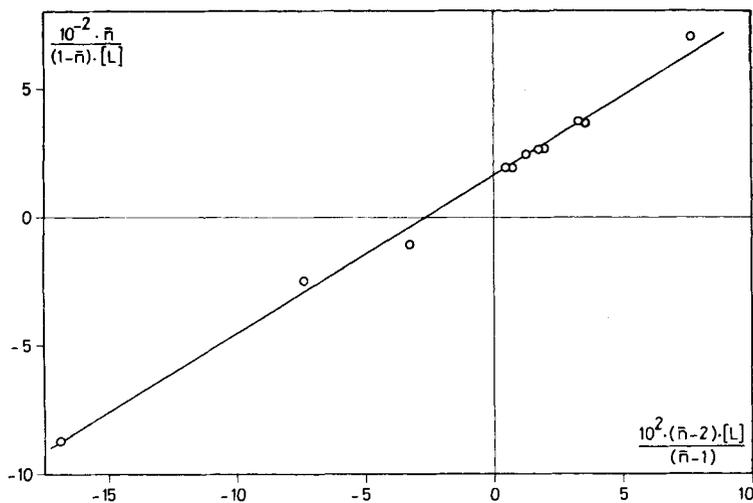


Fig. 3. Berechnung von K_1^c und K_2^c für die Komplexbildung von I mit KSCN: Auswertung nach Gl. (9)

sind (siehe auch Tabelle 3). Die in Tabelle 3 angegebenen Messfehler sind Reproduzierbarkeiten, die mit Hilfe einer Fehlerrechnung (siehe auch [12]) aufgrund von (2), (6) und (8) berechnet wurden. Demnach ist

$$K_1^c = f(L_T, M_T, \Delta U, k_V). \quad (10)$$

In Tabelle 3 ist der durch Bildung des totalen Differentials unter Vernachlässigung der Kovarianzen ermittelte Variationskoeffizient

$$\Delta K_1^c = \frac{\sqrt{V(K_1^c)}}{K_1^c} \cdot 100 \quad (1)$$

für verschiedene K_1^c - und L_T -Werte bei $M_T = 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ wiedergegeben. Für die Berechnung der Varianz $V(K_1^c)$ von K_1^c wurden $k_V = 3,5 \cdot 10^{-2} \text{ V} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ sowie folgende Standardabweichungen benützt:

$$s(M_T) = 1 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$$

$$s(L_T) = 10^{-3} \cdot L_T \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$$

$$s(\Delta U) = 1 \cdot 10^{-6} \text{ V}$$

$$s(k_V) = 3,5 \cdot 10^{-4} \text{ V} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Tabelle 3. Aus Fehlerrechnung ermittelter Variationskoeffizient von K_1^c [%]

$K_1^c \backslash 10^3 \cdot L_T$	0,5	1	5	10	15	20
10	597	315	129	127	136	147
$5 \cdot 10^1$	133	72	37	47	62	80
10^2	76	42	26	41	62	88
$5 \cdot 10^2$	31	19	25	67	134	227
10^3	27	17	34	108	234	410
$5 \cdot 10^3$	36	21	112	450	$>10^3$	$>10^3$
10^4	50	25	211	877	$>10^3$	$>10^3$
$5 \cdot 10^4$	165	47	$>10^3$	$>10^3$	$>10^4$	$>10^4$

Entsprechend Tabelle 3 ist beim Einsatz der differentiellen Messtechnik zur Ermittlung von Bildungskonstanten in nichtwässrigen Lösungsmitteln unter den dort angegebenen Versuchsbedingungen und für den Fall einer (1:1)-Komplexbildung mit Fehlern bis zu 50% (Reproduzierbarkeit) zu rechnen. Brauchbare Information über die Stöchiometrie der Komplexbildung ist jedoch auch ausserhalb des in Tabelle 3

umrissenen Messbereichs zu gewinnen. Für $n \geq 2$ ist eine analoge Fehlerrechnung kaum durchführbar. Eine numerische Analyse des Verlaufs der Bildungsfunktion für $n = 2$ zeigt jedoch, dass eine sinnvolle Ermittlung von $\beta_2 = K_1^c \cdot K_2^c$ von $\leq 10^8 \text{ kg}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$ möglich ist und somit bei $K_1^c = 10^4 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ Werte von K_2^c höchstens der gleichen Grössenordnung zugänglich sind.

6. Thermodynamische Bildungskonstanten K_n . - In den nichtwässrigen Lösungsmitteln vom Typ Äthanol, Methanol und Acetonitril ist grundsätzlich mit einer Ionenpaarbildung zu rechnen. Da jedoch einerseits sehr kleine Salzkonzentrationen zum Einsatz kommen und andererseits aufgrund der besonderen Solvations-eigenschaft dieser Lösungsmittel die Ionenpaarbildung vom freien und komplexierten Kation vergleichbar sein dürfte (siehe [13]), entfällt für die beschriebene differenzielle Arbeitstechnik der Einfluss der Ionenpaarbildung. Diese Gegebenheiten führen dazu, dass die Ermittlung der Bildungskurve bei konstanten M_T bei konstanter Ionenstärke erfolgt.

Der zur Berechnung von K_n aus K_n^c benötigte Aktivitätskoeffizient f_T des neutralen Liganden kann in guter Näherung als 1 angenommen werden. Einzelionenaktivitätskoeffizienten (als identisch angenommen zu dem mittleren Aktivitätskoeffizienten des Salzes) lassen sich nach der Formel von *Debye-Hückel* [14] berechnen:

$$-\log f_{\pm} = \frac{A \cdot |z_+ \cdot z_-| \cdot I^{0,5}}{1 + B \cdot a \cdot I^{0,5}} \quad (12)$$

f_{\pm} : mittlerer Aktivitätskoeffizient; $A = 1,8246 \cdot 10^6 / (\epsilon \cdot T)^{1,5}$; $B = 50,29 / (\epsilon \cdot T)^{0,5}$; T : absolute Temperatur [K]; ϵ : Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels; a : mittlerer Ionendurchmesser [Å]; z_+, z_- : Ladungszahl des Kations bzw. Anions; $I = 0,5 \cdot \sum z_i^2 \cdot M_i$ (Ionenstärke); M_i : Konzentration des Ions i [$\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$].

Für den Extremfall Äthanol und $n = 1$ lassen sich z. B. die in Tabelle 4 angeführten Werte f_{ML} , f_M und deren Quotienten berechnen. Dabei ist die Verwendung von (12) zur Abschätzung der individuellen Ionenaktivitäten sowie die getroffene Wahl der Werte von a_M (siehe Tabelle 4) aufgrund veröffentlichter Angaben [12] gerechtfertigt. Aus Tabelle 4 geht hervor, dass der Quotient f_{ML}/f_M und dementsprechend um so ausgeprägter das Verhältnis f_{MLn}/f_{MLn-1} bei der verwendeten scheinbaren Ionenstärke um eins liegt.

Tabelle 4. *Individuelle Aktivitätskoeffizienten in Äthanol*: berechnet nach (12) für 1:1 ($z_+ = 1$) bzw. 1:2 ($z_+ = 2$) Elektrolyte mit $M_T = 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, $T = 303 \text{ K}$, $\epsilon = 23,4$

a_{ML}	Ladungszahl des Kations: $z_+ = 1$			Ladungszahl des Kations: $z_+ = 2$		
	$a_M = 3,5 \text{ \AA};$ $f_M = 0,812$		$a_M = 5,5 \text{ \AA};$ $f_M = 0,817$ f_{ML}/f_M	$a_M = 3,5 \text{ \AA};$ $f_M = 0,501$		$a_M = 5,5 \text{ \AA};$ $f_M = 0,520$ f_{ML}/f_M
	f_{ML}	f_{ML}/f_M		f_{ML}	f_{ML}/f_M	
6	0,819	1,009	1,002	0,525	1,048	1,010
8	0,824	1,015	1,009	0,543	1,084	1,044
10	0,829	1,021	1,015	0,559	1,116	1,075
12	0,834	1,027	1,021	0,575	1,148	1,106

Die durch Verwendung verschiedener Parameter α verursachten Schwankung im Quotienten der Einzelionenaktivitätskoeffizienten und daher in K_n von maximal 3 bzw. 15% für $z_+ = 1$ bzw. $z_+ = 2$ liegen innerhalb der abgeschätzten Reproduzierbarkeiten der Differentialtechnik. Aus den dargelegten Gründen geht hervor, dass α beschriebene Arbeitstechnik eine Ermittlung thermodynamischer Bildungskonstanten in nichtwässrigen Lösungsmitteln zulässt.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die teilweise Unterstützung dieser Arbeit sowie Herrn *R. E. Dohner* für seine technisch Ratschläge bezüglich des verwendeten Dampfdruckosmometers.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. J. Christensen, D. J. Eatough & R. M. Izatt*, Chem. Rev. 74, 351 (1974).
- [2] *Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov & A. M. Shkrob*, Membrane-Active Complexones, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam-Oxford-New York 1974.
- [3] Structure and Bonding, Vol. 16, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973.
- [4] *H. L. Schläfer*, Komplexbildung in Lösung, Springer Verlag, Göttingen, Heidelberg 196
- [5] *F. J. C. Rossotti & H. Rossotti*, The determination of stability constants and other equilibrium constants in solution, chap. 12, p. 257, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, Toronto London 1961.
- [6] *F. J. C. Rossotti & H. Rossotti*, J. phys. Chemistry 63, 1041 (1959).
- [7] *L. A. R. Pioda, A. H. Wachter, R. E. Dohner & W. Simon*, Helv. 50, 1373 (1967).
- [8] *R. E. Dohner, A. H. Wachter & W. Simon*, Helv. 50, 2193 (1967).
- [9] *A. H. Wachter*, Diss. 4345 ETH Zürich 1970.
- [10] *B. Magyar & G. Schwarzenbach*, Helv. 48, 1249 (1965); *B. Magyar*, Helv. 48, 1259 (1965)
- [11] *K. Kamide & R. Fujishiro*, Makromol. Chem. 147, 261 (1971).
- [12] *Ch. U. Züst*, Diss. 4860 ETH Zürich 1973.
- [13] *E. Shori & J. Jagur-Grodzinski*, Israel J. Chemistry 11, 243 (1973).
- [14] *G. Kortüm*, Lehrbuch der Elektrochemie, Verlag Chemie, Weinheim, BRD, 2. Aufl. 1957

26. Über Pterinchemie

54. Mitteilung [1]

Eine allgemeine Methode zur Synthese von Folsäure, Folsäurekonjugaten und Folsäureanalogen¹⁾

von **Esam Khalifa, Pradip K. Sengupta, Jost H. Bieri** und **Max Viscontini**

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(26. VIII. 75)

A general method for synthesis of folic acid, its conjugates and analogues. - *Summary.*
A new and general method for the synthesis of folic acid, folic acid conjugates and folic acid analogues is described. The key step, *i.e.* the condensation of N(2')-acetyl-6-formyl-pterine (I: R¹ = COCH₃) with aminoaryl derivatives II, is achieved by refluxing in absolute ethanol to afford the azomethines III. NaBH₄-reduction followed by basic hydrolysis gives pure V products in high yield, free from 7-isomers.

¹⁾ Teilweise von *P. K. Sengupta* anlässlich des 5. Internationalen Pteridin-Symposiums in Konstanz, BRD (14.-18. April 1975) vorgetragen.