

Über die Affinitätskonstanten der Aminosäuren

von

Rud. Wegscheider,

k. M. k. Akad.

Aus dem I. chemischen Laboratorium an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Juli 1905.)

Durch die theoretische Untersuchung von Walker¹ sind die Dissoziationsverhältnisse der Aminosäuren in ihren wesentlichsten Punkten aufgeklärt worden; hiedurch ist eine Grundlage für die stöchiometrische Betrachtung ihrer Dissoziationskonstanten gegeben. Nach Walker rührt der Gang der Ostwald'schen Konstanten mit der Verdünnung, der bei allen schwächer sauren Aminosäuren auftritt, von dem Einfluß der »basischen« Dissoziation (Bildung der dem amphoteren Elektrolyten zugehörigen Kationen) her; die wahren Konstanten der »sauren« Dissoziation (Aminosäure $\rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Anion der Aminosäure}$) können von den nach dem Ostwald'schen Verdünnungsgesetze berechneten sehr wesentlich abweichen. Nur dann wird die Ostwald'sche Verdünnungskonstante mit der wahren Konstanten der »sauren« Dissoziation nahezu zusammenfallen, wenn die saure Funktion stark, die basische schwach ausgeprägt ist; ein Kennzeichen für das Zutreffen dieser Bedingung kann darin erblickt werden, daß die Ostwald'sche Verdünnungskonstante wirklich gut konstant ist.

Man könnte daher erwarten, daß man einfache stöchiometrische Beziehungen zwischen den Affinitätskonstanten erhält, wenn man für Säuren, die dem Ostwald'schen Verdünnungsgesetz gut folgen, die hieraus abgeleiteten Konstanten

¹ Zeitschr. für physik. Chemie, 49, 82 (1904).

benutzt, für Aminosäuren, bei denen dies nicht der Fall ist, die nach Walker ermittelten Konstanten der »sauren« Dissoziation.

Es wird im folgenden gezeigt werden, daß diese Erwartung vielfach nicht in Erfüllung geht. Und das ist auch begreiflich. Ist NH_2XH die Formel einer Aminosäure, so wird ein einfacher Einfluß der NH_2 -Gruppe nur für die Konstante

$$k_1 = \frac{[\text{NH}_2\text{X}'][\text{H}]}{[\text{NH}_2\text{XH}]}$$

zu erwarten sein. Die wirklich beobachtete Konstante der »sauren« Dissoziation (K) ist aber von k verschieden, und zwar aus zwei Gründen:

1. Die Aminosäuren können sich in nicht dissoziationsfähige Isomere von gleichem Molekulargewicht¹ umlagern. Solche Isomere sind die inneren Salze $\overline{\text{NH}_3\text{X}}$ und, wenn man will, die Zwitterionen $\text{NH}_3\text{X}'$, die für die Elektrizitätsleitung ebenfalls indifferent sind. Ist die Konzentration dieser Molekelarten $[T]$, so ist die beobachtete Konstante

$$K = \frac{[\text{NH}_2\text{X}'][\text{H}]}{[T] + [\text{NH}_2\text{XH}]} = k_1\alpha,$$

wo

$$\alpha = \frac{[\text{NH}_2\text{XH}]}{[T] + [\text{NH}_2\text{XH}]}.$$

α ist von der Verdünnung unabhängig; daher erfüllen die K das Ostwald'sche Verdünnungsgesetz. In diesem Falle sind die gefundenen Dissoziationskonstanten kleiner als die wahren Konstanten der sauren Dissoziation der Aminosäuren NH_2XH ; die NH_2 -Gruppe erscheint stärker positivierend (weniger negativierend) als sie wirklich ist.

2. Die Aminosäuren lagern Wasser an. Dann hat man neben der bereits erwähnten Dissoziation der eigentlichen Aminosäure (Konstante k_1) noch die Dissoziation der »Ammoniumhydratsäure« $\text{OH}-\text{NH}_3-\text{XH} \rightleftharpoons \text{OH}-\text{NH}_3-\text{X}' + \text{H}$;

¹ Polymere kommen hier nicht in Betracht, weil sie Abweichungen von der Konstanz des K bewirken würden. Vergl. Ostwald, Ph. Ch. 3, 262 (1889).

der die Konstante k_2 entspricht. Für diesen Fall gelten dieselben Gleichungen, die ich bereits für das Nebeneinanderbestehen von Aldehydcarbonsäuren und den dazugehörigen Oxylaktonen gegeben habe.¹

Führt man die Gleichgewichtskonstante

$$k_3 = \frac{[\text{OH}-\text{NH}_3-\text{XH}]}{[\text{NH}_2-\text{XH}]}$$

ein, so ist

$$K = k_1 \frac{1 + \frac{k_2}{k_1} k_3}{1 + k_3}$$

Beeinflussen die Gruppen NH_2 und NH_3OH in gleicher Stellung die Affinitätskonstante mit dem gleichen Faktor, so ist $k_1 = k_2 = K$; dann sind bei den K einfache Gesetzmäßigkeiten zu erwarten. Es liegt aber kein genügender Grund für die Annahme vor, daß $k_1 = k_2$ oder, mit anderen Worten, daß die Gruppen NH_2 und $\text{NH}_3\text{—OH}$ gleich stark positivierend oder negativierend wirken. Ist $k_2 > k_1$ (die Ammoniumhydratsäure stärker als die Aminosäure), so ist die gefundene Konstante größer als die der Aminosäure oder der Faktor für NH_2 wird zu groß gefunden; für $k_2 < k_1$ ist es umgekehrt.

Hiernach sind die Störungen der einfachen stöchiometrischen Gesetzmäßigkeiten der Affinitätskonstanten, die bei den Aminosäuren zu erwarten sind, durchaus analog den Störungen, welche ich bei den *o*-Phtalaldehydsäuren aufgefunden habe.²

Es hat vielleicht ein gewisses Interesse, zu untersuchen, unter welchen Bedingungen die Bildung von sauern Salzen und Ammoniumhydratsäuren mit der Darstellbarkeit der Affinitätskonstanten durch Faktoren vereinbar ist.

¹ Die dort vorsichtshalber gemachte einschränkende Annahme, daß die beiden Ionenarten gleich schnell wandern, ist für die Gültigkeit der Gleichungen nicht notwendig, worauf Herr H. Kauffmann mich brieflich aufmerksam zu machen die Güte hatte. Vergl. Zeitschrift für phys. Chemie, 47, 619 (1904).

² Vergl. Ber. der Deutschen chem. Gesellsch., 36, 1541 (1903), und die ungefähr gleichzeitig mit dieser Abhandlung an dieser Stelle erscheinende Mitteilung: »Über die Konstitution der *o*-Phtalaldehydsäuren«.

Bezeichnen k'_1, k''_1, \dots die wahren Konstanten der »sauren« Dissoziation verschiedener einbasischer Aminosäuren, die alle die Aminogruppe in gleicher Stellung zum Carboxyl enthalten, $\kappa'_1, \kappa''_1, \dots$ die Dissoziationskonstanten der Säuren, die durch Ersatz der Aminogruppe durch Wasserstoff entstehen, und f den Faktor der Aminogruppe in der betreffenden Stellung, so verlangt das Ostwald'sche Faktorengesetz

$$\frac{k'_1}{\kappa'_1} = \frac{k''_1}{\kappa''_1} = \dots = f. \quad 1)$$

Hat eine zweibasische Aminosäure die Konstante der sauren Dissoziation k_1 und haben die beiden Carboxyle der Säure, die aus ihr beim Ersatz der Aminogruppe durch Wasserstoff hervorgehen, die Dissoziationskonstanten κ_1 und κ_2 , so ist nach dem Faktorengesetz für zweibasische Säuren¹

$$k_1 = f_1 \kappa_1 + f_2 \kappa_2, \quad 2)$$

wo f_1 und f_2 die zwei Faktoren der Aminogruppe für die zwei (im allgemeinen verschiedenen) Stellungen zu den zwei Carboxylen sind.

In Wirklichkeit beobachtet man statt der k_1 die Konstanten

$$K = k_1 \beta, \quad 3)$$

wo β im Falle der inneren Salzbildung gleich dem früher definierten α , im Falle der Hydratation

$$\frac{1 + \frac{k_2}{k_1} k_3}{1 + k_3},$$

und beim Eintreten beider Störungen, wie eine leichte Rechnung lehrt,

$$\frac{1 + \frac{k_2}{k_1} k_3}{\frac{1}{\alpha} + k_3}$$

¹ Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 16, 153 (1895); 23, 303 (1902).

ist. α und k_3 sind individuelle Konstanten der einzelnen Säuren. $\frac{k_2}{k_1}$ hat nach dem Faktorengesetze für eine bestimmte Stellung der Aminogruppe einen bestimmten Wert, kann aber für verschiedene Stellungen verschieden sein.

Soll nun bei den K ein Faktorengesetz zum Vorschein kommen, so muß bei einbasischen Säuren

$$\frac{K'}{\alpha'_1} = \frac{K''}{\alpha''_1} = \dots = F$$

sein, wo F wieder ein bestimmter Faktor ist. Nun ist aber wegen Gleichung 1) und 3)

$$F = f\beta' = f\beta'' = \dots \quad 4)$$

Es wird also für Säuren von gleicher Stellung der Aminogruppe $\beta' = \beta'' = \dots$ sein müssen, wenn ein Faktorengesetz bei den K der einbasischen Säuren gelten soll; β kann noch von der Stellung der Aminogruppen abhängen. Ist das Faktorengesetz auch für die K zweibasischer Säuren gültig, so muß β auch von der Stellung der Aminogruppe unabhängig sein. Das Faktorengesetz für die K ist nämlich bei zweibasischen Säuren

$$K = F_1\alpha_1 + F_2\alpha_2.$$

Mit Rücksicht auf die Gleichungen 2), 3) und 4) folgt

$$k_1\beta = f_1\beta_1\alpha_1 + f_2\beta_2\alpha_2 = (f_1\alpha_1 + f_2\alpha_2)\beta.$$

Diese Gleichung kann für beliebige f und α nur erfüllt werden, wenn $\beta = \beta_1 = \beta_2$ ist. Es muß also der Faktor β in allen Säuren, deren Ostwald'sche Affinitätskonstanten durch dieselben Faktoren der Aminogruppe dargestellt werden können, denselben Wert haben, unabhängig von der Stellung der Aminogruppe zu den Carboxylen.

Mit Rücksicht auf die Bedeutung von β ergibt sich also folgendes. Obwohl $\frac{k_2}{k_1}$ von der Stellung der Aminogruppe abhängen kann und obwohl kein Grund vorliegt, warum α

und k_3 nicht für verschiedene Säuren verschieden sein sollten, muß

$$\frac{1 + \frac{k_2}{k_1} k_3}{\frac{1}{\alpha} + k_3}$$

denselben Wert haben. Da eine zufällige Kompensation der Schwankungen der $\frac{k_1}{k_2}$, k_3 und α in einer größeren Anzahl von Fällen unwahrscheinlich ist, entsteht die Vermutung, daß bei Gültigkeit des Faktorengesetzes jene Bedingungen annähernd erfüllt sind, bei denen die Gleichheit der β allgemein zutrifft. Diese Bedingungen sind $\alpha = 1$, also Fehlen der inneren Salzbildung, und außerdem entweder $k_2 = k_1$ (gleiches Verhalten von NH_2 und NH_3OH als Substituenten) oder (was wahrscheinlicher ist) $k_3 = 0$, also Fehlen der Hydratisierung. In diesen Fällen ist $K = k_1$. Oder es kann endlich, wie durch einfache Umformungen gezeigt werden kann, bei Fehlen der inneren Salzbildung $k_3 = \infty$, also die Hydratisierung vollständig sein; dann wäre $K = k_2$ und die Faktoren würden sich auf die Gruppe NH_3OH beziehen; ich betrachte derzeit das Auftreten dieses Falles als unwahrscheinlich.

Somit besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß bei Säuren, die das Faktorengesetz befolgen, die gefundenen Affinitätskonstanten sich wirklich auf die saure Dissoziation der Aminosäure beziehen, nicht auf die Ammoniumhydratsäure, und daß sie nicht infolge innerer Salzbildung zu klein sind.

Nunmehr soll zur Besprechung einzelner Gruppen von Aminosäuren übergegangen werden. Da Walker'sche Konstanten der »sauren« Dissoziation nur für die drei Aminobenzoensäuren bekannt sind, können im übrigen nur ziemlich stark saure Aminosäuren, die das Ostwald'sche Verdünnungsgesetz gut oder ziemlich gut befolgen, in Betracht gezogen werden, also insbesondere solche, in deren Aminogruppe negativeringende Substituenten eingetreten sind.

I. Aromatische Acetaminosäuren.

Nach den Messungen von Ostwald¹ an den drei Acetaminobenzoensäuren ist der Faktor der Gruppe $\text{CH}_3\text{CONH—}$ in *o*-Stellung 3·93, in *m*-Stellung 1·42, in *p*-Stellung 0·86. Diese Faktoren erweisen sich als geeignet, die Affinitätskonstanten einiger in meinem Laboratorium gemessenen Acetaminophthal-säuren darzustellen.²

	$K_{\text{ber.}}$	$K_{\text{gef.}}$
Acetaminoterephthalsäure	0·084	0·098 ³
3-Acetaminoterephthal-1-Methylestersäure	0·066	0·07? ³
4-Acetamino- <i>i</i> -Phtalsäure	0·069	0·079 ⁴

Es herrscht leidliche Übereinstimmung zwischen gefundenen und berechneten Werten. Nach den in der Einleitung gegebenen Erörterungen besteht demnach eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß bei diesen Säuren innere Salzbildung und Hydratisierung nicht erheblich sind und daß die benutzten Faktoren wirklich der Acetaminogruppe zukommen.

II. Fette Anilidosäuren.

Solche Säuren sind in größerer Anzahl von Walden⁵ untersucht worden; sie zeigen deutliche, wenn auch meist geringe Abweichungen vom Ostwald'schen Verdünnungsgesetz. Durch Vergleich mit den zugehörigen Fettsäuren erhält man folgende Faktoren:

¹ Zeitschr. für physik. Chemie, 3, 263 (1889).

² Bezüglich der Rechnung bei zweibasischen Säuren vergl. Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 23, 303 (1902).

³ Nach Messungen des Herrn Dr. J. H. Süß, die ungefähr gleichzeitig an dieser Stelle veröffentlicht werden.

⁴ Aus Messungen von Herrn Paul Lux von mir berechnet (siehe die ungefähr gleichzeitig erscheinende Mitteilung »Über die stufenweise Dissoziation zweibasischer Säuren, II. Mitteilung«).

⁵ Zeitschr. für physik. Chemie, 10, 638 (1892).

Gruppe	Stellung	Fettsäure	Faktor
C_6H_5NH	α	Essigsäure	2·11
»	α	Propionsäure	1·65
»	α	Buttersäure	2·08
»	α	<i>i</i> -Buttersäure	2·50
»	β	Propionsäure	0·29
»	β	<i>i</i> -Buttersäure	0·069
Ortho- $CH_3—C_6H_4—NH$	α	Essigsäure	3·3
»	α	Propionsäure	2·9
»	α	Buttersäure	3·6
Para- $CH_3—C_6H_4—NH$	α	Essigsäure	0·83
»	α	Propionsäure	0·51
»	α	Buttersäure	0·70
»	α	<i>i</i> -Buttersäure	0·47
»	β	Propionsäure	0·16
»	β	<i>i</i> -Buttersäure	0·029

Die β -Anilidosäuren sind recht schwache Säuren; es ist natürlich, daß bei ihnen die »baisische« Dissoziation nicht zu vernachlässigen ist und daß daher die Ostwald'schen Affinitätskonstanten keine einfachen Beziehungen zeigen, beziehungsweise keine konstanten Faktoren ergeben. Dagegen kann man bei den wesentlich stärkeren α -Anilidosäuren immerhin Faktoren angeben; die Mittelwerte bei α -Stellung sind für die *p*-Toluidogruppe 0·63, für die Anilidogruppe 2·1, für die *o*-Toluidogruppe 3·3. Die Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert werden um so kleiner, je stärker negativierend der Substituent wirkt, wie dies zu erwarten ist. Man darf daher wohl annehmen, daß bei den α -Anilidosäuren die wahre Konstante der »sauren« Dissoziation von der nach Ostwald berechneten nicht allzuweit abweicht.

III. Fette α -Acetanilidosäuren.

Diese sind viel stärkere Säuren als die Anilidosäuren und befolgen das Ostwald'sche Verdünnungsgesetz gut; aber wider Erwarten trifft bei ihnen die Ostwald'sche Faktorenbeziehung viel weniger genau zu. Man erhält nämlich nach den bereits angeführten Messungen von Walden folgende Faktoren:

Gruppe	Stellung	Fettsäure	Faktor
$(C_6H_5)(CH_3CO)N$	α	Essigsäure	14
»	α	Propionsäure	9·4
»	α	Buttersäure	7·3
(Ortho- $CH_3-C_6H_4$)(CH_3CO)N	α	Essigsäure	12
»	α	Propionsäure	7·8
»	α	Buttersäure	6·2
(Para- $CH_3-C_6H_4$)(CH_3CO)N	α	Essigsäure	12
»	α	Propionsäure	7·8
»	α	Buttersäure	7·2
»	α	<i>i</i> -Buttersäure	6·6

Die substituierten Essigsäuren geben durchwegs viel größere Faktoren als die höheren Fettsäuren. Die Faktoren in den substituierten Propion- und Buttersäuren sind ungefähr gleich; aber der Faktor in der Propionsäure ist regelmäßig größer als in der Buttersäure.

Sieht man von dieser immerhin deutlichen Abweichung vom Faktorengesetz ab, so kann man im Mittel für den Eintritt in eine CH_2 - oder CH -Gruppe in α -Stellung zum Carboxyl folgende Faktoren annehmen:

Gruppe	Faktor
$N(CH_3CO)(C_6H_5)$	8·4
$N(CH_3CO)(C_6H_4-CH_3\text{-Ortho})$	7·0
$N(CH_3CO)(C_6H_4-CH_3\text{-Para})$	7·2

Die Faktoren für den Eintritt in die CH_3 -Gruppe (Essigsäure) sind 1·7mal so groß. Diese Tatsache erinnert daran, daß auch der Faktor für den Eintritt der Alkyle in α -Stellung wesentlich anders ausfällt, je nachdem der Eintritt in eine CH_3 -, CH_2 - oder CH -Gruppe erfolgt.¹

Die Abweichungen vom Faktorengesetz bei den Acetanilidsäuren können u. a. so gedeutet werden, daß die Acetanilidessigsäuren weniger inneres Salz bilden als die höheren Acet-

¹ Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 23, 296 (1902).

anilidofettsäuren. Diese Annahme fände eine Analogie darin, daß die Anhydrierung der Bernsteinsäure durch den Eintritt von Alkylen in die CH_2 -Gruppe erleichtert wird. Bei dieser Annahme würden die aus den höheren Fettsäuren gewonnenen Faktoren kleiner sein als die wahren.

IV. Aromatische Aminosäuren.

Walker hat die Konstanten der sauren Dissoziation der drei Aminobenzoesäuren ermittelt.¹ Multipliziert man sie mit 100, so erhält man folgende Affinitätskonstanten und Faktoren:

	Stellung		
	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
Affinitätskonstante	0·00104	0·00163	0·00121
Faktor der NH_2 -Gruppe . . .	0·17	0·27	0·20

Diese Faktoren sind wegen des ungewöhnlich geringen Einflusses der Stellung sehr auffällig. Sie können durch innere Salzbildung und Hydratation beeinflußt sein; wiegt der Einfluß der Salzbildung vor, so sind sie jedenfalls zu klein. In der Tat erhält man aus substituierten aromatischen Aminosäuren erheblich höhere Faktoren; selbstverständlich dürfen nur solche herangezogen werden, bei denen infolge Zutreffens des Ostwald'schen Verdünnungsgesetzes die in gewöhnlicher Weise ermittelte Affinitätskonstante mit der Konstante der »sauren« Dissoziation identifiziert werden darf.

So erhält man aus der von Bethmann² gemessenen *m*-Nitro-*m*-Aminobenzoesäure

$$f(\text{NH}_2, m)^3 = 0\cdot61,$$

wenn man $f(\text{NO}_2, m) = 5\cdot75$ setzt. Aus den Messungen von Dr. J. H. Süß⁴ an der 3-Aminoterephtal-1-Methylestersäure folgt

$$f(\text{NH}_2, o) = 0\cdot33.$$

¹ Zeitschrift für physik. Chemie, 49, 92 bis 94 (1904); 51, 708—709 (1905).

² Zeitschrift für physik. Chemie, 5, 388 (1890).

³ Bezüglich dieser Bezeichnung siehe Wegscheider, Monatshefte für Chemie, 23, 289 (1902).

⁴ A. a. O.

Ein ziemlich übereinstimmender Wert folgt aus der später zu veröffentlichenden Messung von Herrn Paul Lux an der 4-Amino-*i*-Phtal-1-Methylestersäure, wenn man den unbekanntem Faktor $f(\text{COOCH}_3, m)$ zu 2·6 schätzt, etwas kleiner als in *p*-Stellung, da auch die ungefähr gleich großen Faktoren der Carboxylgruppe das gleiche Verhalten zeigen. Es folgt

$$f(\text{NO}_2, o) = 0\cdot28.$$

Aus der ebenfalls von Dr. Süss gemessenen Aminoterephtalsäure folgt

$$f(\text{NH}_2, o) + f(\text{NH}_2, m) = 1\cdot71,$$

woraus mit $f(\text{NH}_2, o) = 0\cdot33$

$$f(\text{NH}_2, m) = 1\cdot38^1$$

folgt. Es handelt sich durchwegs um Säuren, bei denen Abweichungen vom Faktorengesetz infolge Häufung der Substituenten nach den bisherigen Erfahrungen nicht wahrscheinlich sind.

Die Aminogruppe erscheint also bisweilen als ein negativierender Substituent. Wenn diese Annahme auch vorerst noch auf einer unsicheren Grundlage ruht, so kann sie doch nicht von vorneherein abgelehnt werden. Denn bei Einführung der Aminogruppe wird ja der ausgesprochen positivierende Wasserstoff durch den ausgesprochen negativen² Stickstoff ersetzt, dessen Wirkung allerdings durch die an ihn gebundenen Wasserstoffe abgeschwächt wird. Es ist wohl möglich, daß die höchsten, aus Verbindungen sich ergebenden Faktoren der NH_2 -Gruppe die ihr eigentümlichen sind und daß

¹ Mit diesem Faktor berechnet sich die Affinitätskonstante der *m*-Aminobenzoesäure zu 0·0083, was mit dem von Ostwald (Zeitschrift für physik. Chemie, 3, 262 (1889) in großer Verdünnung gefundenen Wert 0·00806 bemerkenswert übereinstimmt. Diese Übereinstimmung ist wohl nur ein Zufall, da nach Walker die Höhe dieser Konstante eine Folge des stark basischen Charakters der *m*-Aminobenzoesäure ist.

² Van 'tHoff, Vorlesungen über theoret. und physik. Chemie, 2. Aufl., III., 124, Braunschweig, Vieweg, 1903.

die aus anderen Verbindungen sich ergebenden kleineren Werte durch innere Salzbildung hervorgebracht werden.

Bei dieser Sachlage ist es vorerst aussichtslos, Affinitätskonstanten von Aminosäuren, die am Stickstoff keine negativierenden Substituenten haben, mit Hilfe von Faktoren vorherzuberechnen. Eher wird es nach Vermehrung des Beobachtungsmaterials möglich sein, Schlüsse auf die Konstitution der Aminosäuren in wässriger Lösung zu ziehen.
