

Berechnung von R_f -Werten aus der chemischen Struktur.

Von

E. R. Reichl.

Aus dem Institut für Chemie der Hochschule für Bodenkultur Wien.

(Eingelangt am 22. November 1954.)

Es wird gezeigt, daß sich die R_M -Werte organischer Verbindungen additiv aus Konstanten für die einzelnen Gruppen des Moleküls zusammensetzen lassen.

Mit der in einem ungeahnten Tempo vor sich gehenden Entwicklung der Papierchromatographie ist der R_f -Wert zu einer wichtigen Stoffkonstanten geworden. Gegenüber den bisher allgemein zur Identifizierung einer Verbindung herangezogenen „klassischen“ Konstanten, wie Schmelzpunkt, Molgewicht, spezifisches Drehvermögen usw., bietet der R_f -Wert den großen Vorteil, daß zu seiner Ermittlung die Substanz nicht in reiner Form isoliert zu werden braucht. Da der R_f -Wert außerdem von der Zusammensetzung des zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittelgemisches abhängt, ist es möglich, durch Chromatographie in verschiedenen Gemischen nicht nur eine, sondern beliebig viele charakteristische Konstanten für eine bestimmte Verbindung anzugeben.

Das seit der Einführung der Papierchromatographie veröffentlichte Tabellenmaterial hat sich inzwischen zu einer kaum mehr übersehbaren Fülle angehäuft, so daß eine Sichtung und, wenn möglich, Zusammenfassung dringend geboten erscheint. Vor allem schien es zweckmäßig, die oftmals auf den ersten Blick ersichtlichen Zusammenhänge zwischen R_f -Wert und Strukturformel in eine auch quantitativ brauchbare Form zu kleiden.

Ein Versuch in dieser Richtung wurde schon 1951 von *Opienska-Blauth*, *Saklawska-Szymonowa* und *Kanski*¹ unternommen, die den R_f -Wert additiv aus Konstanten für die einzelnen Gruppen des Moleküls zusammensetzen trachteten. Verlängerung der Kette um 1 C-Atom etwa sollte den R_f -Wert um 0,10 erhöhen, Einführung einer OH-Gruppe

¹ *J. Opienska-Blauth*, *O. Saklawska-Szymonowa* und *M. Kanski*, *Nature* **168**, 511 (1951).

um 0,22 vermindern. — Es ist leicht einzusehen, daß eine solche Berechnung nur zu ganz groben Annäherungen führen kann, da eine fortgesetzte Verlängerung des Moleküls durch CH_2 -Gruppen schließlich zu R_f -Werten größer als 1,00, eine Verlängerung etwa durch viele CHOH -Gruppen aber zu solchen kleiner als 0,00 führen würde.

Wenn man also an der Möglichkeit der additiven Zusammensetzung des R_f -Wertes oder einer ähnlichen Funktion aus Gruppenkonstanten festhält, so kann das Ergebnis einer solchen Summation nur eine Funktion sein, deren Zahlenwert sich von $-\infty$ bis $+\infty$ erstreckt. Das kann also keineswegs der R_f -Wert selbst sein, der natürlich immer zwischen ± 0 und $+1$ liegen muß, sondern eine von diesem abgeleitete Funktion, die der obengenannten Forderung genügt. Die einfachste Funktion dieser Art ist die Beziehung

$$\log \frac{R_f}{1 - R_f}.$$

Die im Sinne dieses Ausdruckes umgeformten R_f -Werte lassen sich nun tatsächlich aus den Konstanten für die einzelnen Gruppen des Moleküls additiv zusammensetzen. Bei keiner der über 50 R_f -Tabellen, die ich wahllos der Literatur entnommen und durchgerechnet habe, waren die Fehler zwischen den auf diese Art berechneten und den in den Tabellen angegebenen Werten wesentlich höher als die Fehlergrenzen, innerhalb derer sich R_f -Werte überhaupt bestimmen lassen.

Der so, rein auf Grund mathematischer Notwendigkeit, abgeleitete Ausdruck

$$\log \frac{R_f}{1 - R_f}$$

ist aber auch theoretisch gut begründet. Er ist — wenn man mit *Martin* die Papierchromatographie als Verteilungsvorgang zwischen zwei flüssigen Phasen betrachtet — nichts anderes als der negative Logarithmus des Verteilungskoeffizienten, wenn man von einer additiven Konstanten absieht. *Martin*² hat schon 1950 auf Grund thermodynamischer Überlegungen gefordert, daß sich bei Hinzufügung einer bestimmten Atomgruppe zum Molekülverband dieser Ausdruck um einen konstanten Betrag erhöhen müsse.

Bate-Smith und *Westall*³ versuchten 1950, diese Forderung an Hand von R_f -Werten von Phenolen und Flavonoiden zu verifizieren. Sie fanden, daß eine annähernd lineare Beziehung zwischen der Anzahl der im Molekül vorhandenen OH- und COOH-Gruppen und dem Ausdruck

$$R_M = \log \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

² A. J. P. *Martin*, Biochem. Soc. Symposium on Chromatography (1950).

³ E. C. *Bate-Smith* und R. G. *Westall*, Biochim. Biophys. Acta 4, 427 (1950).

Tabelle 1.

Lösungsmittel: Amylalkohol/5 n HCOOH 1 : 1.

Papier: Whatman 1.

Methode: absteigend.

Gruppenkonstanten:

Grundkonstante	+ 0,97
Jedes C-Atom	+ 0,12
Kettenverzweigung	+ 0,25
Prim. Hydroxyl	- 0,73
Sek. Hydroxyl	- 0,50
Tert. Hydroxyl	- 0,58
Carboxyl	- 0,63
α -Aminogruppe	- 1,65
α -Ketogruppe	- 0,39

	R_f	R_M	R_f	R_M	ΔR_f
	gemessen ⁴		berechnet		
Adipinsäure	0,75	+ 0,48	0,73	+ 0,43	- 0,02
Äpfelsäure	0,32	- 0,33	0,33	- 0,31	+ 0,01
Asparaginsäure	0,03	- 1,51	0,03	- 1,46	\pm 0,00
Azelainsäure	0,86	+ 0,79	0,86	+ 0,79	\pm 0,00
Bernsteinsäure	0,61	+ 0,19	0,61	+ 0,19	\pm 0,00
Brenztraubensäure	0,65	+ 0,27	0,67	+ 0,31	+ 0,02
Citronensäure	0,23	- 0,52	0,23	- 0,53	\pm 0,00
α, β -Dioxybuttersäure	0,40	- 0,18	0,40	- 0,18	\pm 0,00
α, γ -Dioxybuttersäure	0,29	- 0,39	0,28	- 0,41	- 0,01
Gluconsäure	0,02	- 1,69	0,02	- 1,67	\pm 0,00
Glutaminsäure	0,05	- 1,28	0,04	- 1,34	- 0,01
Glutarsäure	0,78*		0,67	+ 0,31	
Glycerinsäure	0,22	- 0,55	0,23	- 0,53	+ 0,01
Glykolsäure	0,43	- 0,12	0,41	- 0,15	- 0,02
α -Ketoglutarsäure	0,48	- 0,04	0,45	- 0,08	- 0,03
Malonsäure	0,53	+ 0,05	0,54	+ 0,07	+ 0,01
Milchsäure	0,62	+ 0,21	0,61	+ 0,20	- 0,01
α -Oxyisobuttersäure	0,75	+ 0,48	0,76	+ 0,49	+ 0,01
Sebacinsäure	0,89	+ 0,91	0,89	+ 0,91	\pm 0,00
Tricarallylsäure	0,53	+ 0,05	0,53	+ 0,05	\pm 0,00
Weinsäure	0,14	- 0,79	0,13	- 0,81	- 0,01

Mittlere Abweichung der R_f -Werte: $\pm 0,01_6$.

* Vermutlich Druckfehler für 0,68; es ist ausgeschlossen, daß der R_f -Wert der Glutarsäure höher liegt als jener der Adipinsäure.

⁴ M. L. Buch, R. Montgomery und W. L. Porter, Analyt. Chemistry **24**, 489 (1952).

besteht. *Long, Quayle* und *Stedman*⁵ zeigten an Hand der von ihnen 1951 angegebenen R_f -Tabelle organischer Säuren, daß in den homologen Reihen aliphatischer Mono- und Dicarbonsäuren die R_M -Werte gleichfalls in linearer Beziehung zur Kettenlänge stehen. Den naheliegenden Gedanken, daß sich diese Additivität nicht bloß auf die Differenzen zwischen den homologen Gliedern, sondern auf das gesamte Molekül erstrecken könnte, scheinen die Autoren indessen nicht verfolgt zu haben.

Aus der großen Zahl der bisher geprüften Tabellen seien hier nur drei angeführt, die besonders instruktiv sein dürften, weil sie nicht bloß eine Verbindungsklasse, sondern gleichzeitig aliphatische Carbonsäuren und Aminosäuren enthalten. Wie die Gegenüberstellung der berechneten

Tabelle 2.

Lösungsmittel: Essigester/Eisessig/Wasser 3 : 1 : 1.

Papier: Schleicher-Schüll 2043 b.

Methode: aufsteigend.

Gruppenkonstanten:

Grundkonstante	+ 1,02
Jedes C-Atom	+ 0,21
Kettenverzweigung	— 0,29
Sek. Hydroxyl	— 0,46
Carboxyl	— 0,68
α -Aminogruppe	— 1,36

	R_f	R_M	R_f	R_M	ΔR_f
	gemessen ⁶		berechnet		
Äpfelsäure	0,49	— 0,02	0,52	+ 0,04	+ 0,03
Alanin	0,28	— 0,41	0,29	— 0,39	+ 0,01
Asparaginsäure	0,15	— 0,75	0,12	— 0,86	— 0,03
Bernsteinsäure	0,78	+ 0,55	0,76	+ 0,50	— 0,02
Glutaminsäure	0,20	— 0,60	0,18	— 0,65	— 0,02
Glycin	0,20	— 0,60	0,20	— 0,60	\pm 0,00
Isoleucin	0,46	— 0,07	0,47	— 0,05	+ 0,01
Leucin	0,47	— 0,05	0,47	— 0,05	\pm 0,00
Malonsäure	0,61	+ 0,19	0,66	+ 0,29	+ 0,05
Milchsäure	0,77	+ 0,52	0,76	+ 0,51	— 0,01
Valin	0,37	— 0,23	0,36	— 0,26	— 0,01
Weinsäure	0,26	— 0,45	0,28	— 0,42	+ 0,02

Mittlere Abweichung der R_f -Werte: \pm 0,03₁.

NB. Bei diesen Chromatogrammen wurde weder auf Temperaturkonstanz noch auf vorherige Sättigung der Gasphase geachtet. Darauf ist wohl die etwas größere Abweichung zurückzuführen.

⁵ *A. G. Long, J. R. Quayle* und *R. J. Stedman*, *J. Chem. Soc. London* 1951, 2197.

⁶ *J. E. Löffler* und *E. R. Reichl*, *Mikrochim. Acta* [Wien] 1953, 79.

und der experimentell gefundenen R_f -Werte zeigt, vermag die Methode einem Vergleich mit analogen Additivitätsregeln, wie der von *Neumann-Kopp* oder der Additivität der Molfraktion, durchaus standzuhalten. Sie wird natürlich dort versagen, wo ihre Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind: Überall dort, wo zwei Gruppen nicht mehr als unabhängig voneinander gelten können. So bestehen erhebliche Unterschiede zwischen cis- und trans-Isomeren, so besitzt die α -Aminogruppe des Glycins eine andere Konstante als die ω -Aminogruppe des Lysins oder Ornithins,

Tabelle 3.

Lösungsmittel: Äthanol/ NH_3 ($d = 0,88$) 80 : 4 : 16.

Papier: Whatman 54.

Methode: absteigend.

Gruppenkonstanten:

Grundkonstante	+ 0,43
Jedes C-Atom	+ 0,08
Kettenverzweigung	+ 0,05
Prim. Hydroxyl	— 0,20
Sek. Hydroxyl	— 0,13
Carboxyl	— 0,56
α -Aminogruppe	— 0,24

	R_f	R_M	R_f	R_M	ΔR_f
	gemessen ⁵		berechnet		
Adipinsäure	0,41	— 0,16	0,38	— 0,21	— 0,03
Äpfelsäure	0,25	— 0,48	0,24	— 0,40	— 0,01
Alanin	0,43	— 0,12	0,43	— 0,13	$\pm 0,00$
Asparaginsäure	0,18	— 0,66	0,20	— 0,61	— 0,02
Bernsteinsäure	0,29	— 0,39	0,30	— 0,37	+ 0,01
Buttersäure	0,64	+ 0,25	0,61	+ 0,19	— 0,03
Capronsäure	0,70	+ 0,37	0,69	+ 0,35	— 0,01
Caprylsäure	0,74	+ 0,45	0,76	+ 0,51	+ 0,02
Essigsäure	0,52	+ 0,04	0,52	+ 0,03	$\pm 0,00$
Glutaminsäure	0,22	— 0,55	0,23	— 0,53	+ 0,01
Glutarsäure	0,32	— 0,33	0,34	— 0,29	+ 0,02
Isobuttersäure	0,64	+ 0,25	0,63	+ 0,24	— 0,01
Isovaleriansäure	0,67	+ 0,31	0,68	+ 0,32	+ 0,01
Malonsäure	0,26	— 0,45	0,26	— 0,45	$\pm 0,00$
Milchsäure	0,49	— 0,02	0,49	— 0,02	$\pm 0,00$
Pimelinsäure	0,44	— 0,11	0,43	— 0,13	— 0,01
Propionsäure	0,56	+ 0,10	0,56	+ 0,11	$\pm 0,00$
Serin	0,32	— 0,33	0,32	— 0,33	$\pm 0,00$
Threonin	0,40	— 0,18	0,40	— 0,18	$\pm 0,00$
Valeriansäure	0,65	+ 0,27	0,65	+ 0,27	$\pm 0,00$
Valin	0,61	+ 0,19	0,55	+ 0,08	— 0,06
Weinsäure	0,19	— 0,63	0,19	— 0,63	$\pm 0,00$

Mittlere Abweichung der R_f -Werte: $\pm 0,02_2$.

so stimmen o- und p-Isomere bei Aromaten in ihren Konstanten nicht ganz überein. Wo solche Unterschiede beträchtlich sind, wird man sie durch Einführung von Inkrementen ausschalten müssen, in vielen Fällen wird man sie aber vernachlässigen können. So wirkt sich die Nachbarschaft von NH_2 -Gruppe und tertiärem C-Atom beim Valin und Isoleucin in den meisten Lösungsmitteln kaum aus (weshalb dann Leucin und Isoleucin papierchromatographisch nicht zu trennen sind), in einigen wenigen Fällen sind jedoch die Unterschiede sehr deutlich.

Die Definition des „ R_M -Wertes“ nach *Bate-Smith* ist insofern nicht sehr glücklich, als auf diese Weise einer Zunahme des R_f -Wertes eine Abnahme des R_M -Wertes entspricht. Da die Bezeichnung ohnehin noch kaum breiteren Eingang in die Literatur gefunden hat, erscheint es vielleicht zweckmäßiger, sein Vorzeichen zu ändern und den R_M -Wert als

$$R_M \equiv \log \frac{R_f}{1 - R_f}$$

zu definieren.

Es wirkt auf den ersten Blick überraschend, daß die von *Martin* auf Grund von Vorstellungen über eine kontinuierliche Verteilung zwischen zwei flüssigen Phasen abgeleiteten Beziehungen auch für Gemische aus vollständig miteinander mischbaren Komponenten gelten, wie Aceton-Wasser, Tetrahydrofuran-Wasser oder das hier mitgeteilte System Äthanol-Ammoniak. Der R_M -Wert verliert in diesen Fällen seine anschauliche Bedeutung als negativer Logarithmus des Verteilungskoeffizienten. Der mathematische Ansatz ist aber auch unter Zugrundelegung der Vorstellung eines reinen Adsorptionsvorganges genau derselbe, so daß die Additivitätsregel keineswegs an die Bedingung einer Verteilungschromatographie gebunden ist, daher auch nicht als Beweis für das Vorhandensein einer solchen gelten kann.

Die praktische Bedeutung der Möglichkeit, R_f -Werte vorauszuberechnen, liegt auf der Hand: War es doch bisher nur dann möglich, eine Verbindung papierchromatographisch zu identifizieren, wenn man die reine Vergleichssubstanz im Chromatogramm mitlaufen lassen konnte. Substanzen, die nur schwer zu beschaffen oder zu synthetisieren sind, wird man nun einfacher so identifizieren können, daß man eine ähnliche, leichter erreichbare Verbindung mitchromatographiert und die noch fehlenden Gruppenkonstanten rechnerisch hinzufügt.

Sollten sich Paare von Lösungsmittelgemischen finden lassen, in denen alle Gruppenkonstanten mit Ausnahme einer einzigen paarweise gleich sind, so könnte sich auf dieser Grundlage sogar eine organische Strukturanalyse mit Mikrogramm-Mengen aufbauen lassen. Anzeichen für eine solche Möglichkeit haben sich bereits gezeigt, doch sind die diesbezüglichen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.