

Polarography in Organic Chemistry

Dr. P. Zuman

Department of Chemistry, University of Birmingham, Great Britain *)

Table of Contents

1. Introduction	1
2. Studies of Reactions in the Solution	3
2.1. Determination of Equilibrium Constants	3
2.2. Determination of Rate Constants and Studies on Kinetics and Mechanisms	12
2.3. Detection of Intermediates	22
2.4. Advantage of Polarography in the Study of Homogeneous Reactions..	25
3. Studies of Chemical Reactions at the Electrode Surface	26
3.1. Acid-Base Reactions Affecting the Limiting Current	27
3.2. Acid-Base Reactions Affecting Half-Wave Potentials	35
3.3. Hydration-Dehydration Equilibria	36
3.4. Cyclization Reactions	42
3.5. Interaction of Negatively Charged Species with Metal Cations	43
3.6. Other Reactions	46
3.7. General Assessment of the Role of Polarography in the Study of Fast Reactions	49
4. Studies of Organic Electrode Processes	49
5. Structural Effects	51
5.1. Substituent Effects	51
5.2. Steric Effects	58
5.3. Effect of Reactive Grouping; Conjugation	63
5.4. Elucidation of Structure	65
6. Applications in Synthesis and Electrosynthesis	69
6.1. Application in Organic Synthesis	69
6.2. Application in Electrosynthesis	70
6.3. Applications in the Isolation of Natural Products	72
7. Conclusions	72
8. References	72

1. Introduction

Two fundamentally different approaches are possible in the investigation of organic compounds by physical methods: either the accumulated knowledge and experience of organic chemistry is used to elucidate

*) On leave from J. Heyrovský Institute of Polarography, Czechoslovak Academy of Sciences, Prague.

the processes that form the basis of the physical method, or the information obtained by means of the physical method is used to solve a particular problem of organic chemistry.

Both these types of approach can be distinguished in organic polarography. Because most organic reactions are homogeneous processes, whereas electroorganic processes are heterogeneous processes, it is necessary to consider the fact that the electrode processes take place at the interface between a metallic phase and an electrolyte solution. In properly selected groups of compounds it is, however, possible to consider the specific effect of the electrode surface as cancelled out, when the properties of individual members of such a group are compared. In such selected groups of compounds, it is then possible to compare homogeneous and electrode reactions of organic compounds; and it is possible to transfer the known facts and the methodological approach from homogeneous to electrode reactions and *vice-versa*. In most cases, it is, however, necessary to fulfil another condition — which must usually be fulfilled even for comparisons among homogeneous reactions — namely, that the compared reactions must be of similar type. Thus, it is possible to compare an electrode reaction which results in an elimination (e.g. of bromine) with an homogeneous elimination reaction, or an electrode reaction that is analogous to nucleophilic substitution, with homogeneous reactions of the same type. It is obvious that a comparison of an electrode process in the course of which an elimination occurs, with nucleophilic substitution reactions in the solution can offer little help in the investigation of the electro-organic process. On the other hand, the voluminous experimental information available on homogeneous nucleophilic substitution reactions can be of considerable help in the elucidation of electrode processes which resemble nucleophilic substitutions.

Such combinations of physical organic chemistry and polarography in which our knowledge of organic electrochemistry has been extended and strengthened by the transfer of ideas, deductions, and methods of treatment from organic chemistry, have been discussed in some detail elsewhere (1, 2). The aim of the present contribution is to indicate how organic polarography can provide useful information in general organic chemistry.

In organic chemistry, polarography is most frequently applied for the solution of practical, mainly analytical, problems. These problems are not discussed in the present treatment, for they have been covered in sufficient detail elsewhere (3, 4). The present selection follows the trend (5) of recent years during which the main interest in organic polarography has shifted partly to a more detailed investigation of organic electrode processes, and partly to applications of polarography in fundamental problems of organic chemistry.

In the discussion that follows, the possibilities offered by polarography in studies of equilibria, reaction rates and mechanisms of chemical reactions both in the bulk of the solution and in the solution surrounding the electrode are described and the type of information that can be deduced from the elucidated organic electrode processes to clarify the mechanisms of homogeneous reactions is indicated. Attention is paid to the structural effects of substituents and of ring size, to stereoisomerism and to changes affecting the reactive centre. The possibilities that an understanding of structural correlations can offer to the use of polarography in the elucidation of the structure of some organic molecules are discussed. Polarography can be applied to establish optimum conditions both in organic synthesis and its special branch, electrosynthesis.

The examples used for illustration are chosen mainly from the contributions of the present author and his associates, principally because these are the contributions with which the writer is most familiar; they are not necessarily the most important examples of each particular type.

2. Studies of Reactions in the Solution

Equilibria and rates of reactions which occur in the bulk of a solution, can be detected from the appearance of new waves on polarographic current-voltage curves. Equilibrium constants and rate constants which characterize such reactions, can be determined by measuring the wave-height of a characteristic wave. To determine the equilibrium it is usual to measure the wave-height in relation to the concentration of one component of the reaction mixture. For determination of rate constants, the change in the wave-height with time is usually followed. For investigation of reaction mechanisms, the effects of the composition of the reaction mixture and the effects of altering the structure of reaction components can be studied, and in some cases the intermediates of chemical reactions can be detected and identified.

2.1. Determination of Equilibrium Constants

If an equilibrium of the type (1) has to be studied polarographically, two conditions must be fulfilled:



First, the rate of the establishment of equilibrium (1) must be slow compared with the drop-time. Under the experimental conditions most frequently used in d.c. polarography, where the drop-time is about 3 sec, the establishment of equilibrium (1) can be considered as slow, if the

equilibrium requires 15 or more seconds to become practically established. Under these conditions, and only under such conditions, is equilibrium (1) not disturbed by removing by electrolysis one of the com-

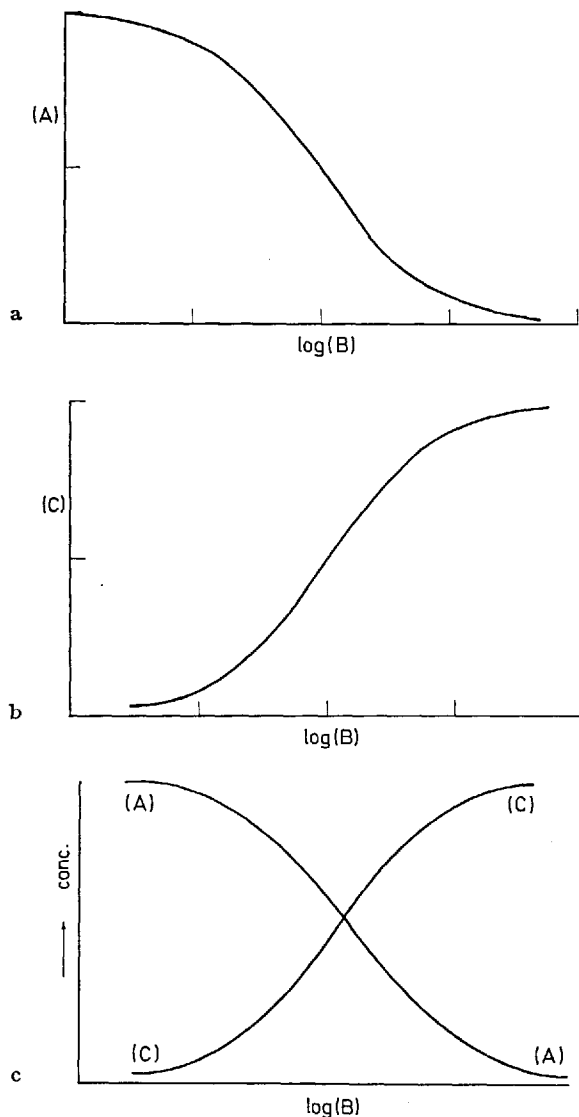


Fig. 1a—c. Changes of polarographic waves with changes in concentration of the electroinactive species. *B* present in excess or at constant concentration (a) Only reactant *A* electroactive; (b) only product *C* electroactive; (c) both reactant *A* and product *C* electroactive

ponents (*A*, *B* or *C*). Under such conditions the heights of the polarographic waves are a simple, usually linear, function of the concentration of the given component (*A*, *B* or *C*) in a mixture.

The second condition to be fulfilled is that at least one of the components (*A*, *B* or *C*) gives a polarographic wave which is unaffected by the presence of other components. In practice, component *B* is often electroinactive in the potential range investigated and is either present in excess over component *A* or the system is well buffered in *B* so that its concentration scarcely changes during the establishment of the equilibrium. Then either *A* or *C* is electroactive and gives a wave which is a linear function of the concentration of a given species. In some cases both forms *A* and *C* are electroactive, but their half-wave potentials differ sufficiently to produce two separate waves.

In practice, when equilibrium (1) is shifted to the right, the value of *B* is adjusted so as to be comparable with the value of the equilibrium constant *K*. The decrease in the wave of *A* or the increase in the wave of *C* with increasing concentration of *B* is followed. When wave of both *A* and *C* are observed, the heights of the two waves change with the concentration of *B*. To determine the value of the equilibrium constant *K*, it has been proved useful to plot the wave-height as a function of the logarithm of the concentration of species *B* (Fig. 1a–1c). The plots of the wave-height dependence of both *A* and *C* show the shape of a dissociation curve; at the inflexion point of this curve, $\log [B] = \log K$. The slope of the dissociation curve makes it possible to distinguish between reaction (1) and reaction (2) (Fig. 1d):

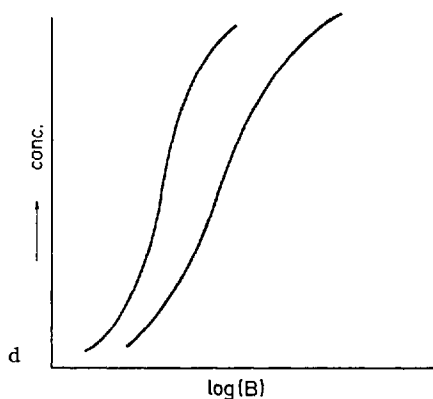


Fig. 1d. Changes of polarographic waves with changes in concentration of the electroinactive species. *B* present in excess or at constant concentration: Equilibria involving differing stoichiometric ratio *A* : *B*

For those reactions in which waves of both A and C can be observed (Fig. 2), it is possible to measure the height of the two waves (i_A , i_C) and determine their ratio. If the numbers of electrons consumed in the reduction of A and C are equal and if the diffusion coefficients of these

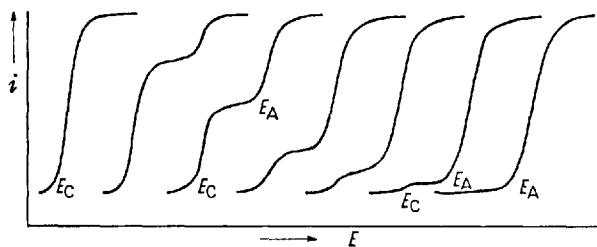


Fig. 2. Change of polarographic waves of the species C and A with decreasing concentration of substance B

two species do not differ considerably, the rate constant can be calculated from equation (3):

$$K = \frac{i_C}{i_A} \cdot \frac{1}{[B]} \quad (3)$$

To apply equation (3) for calculation of the equilibrium constant K waves i_A and i_C must both be limited by diffusion. To prove this the current is measured under conditions when it is 15% or less of the total limiting current and its dependence on the mercury pressure is followed. A diffusion current must, under these conditions, show a linear dependence on the square root of the height of the mercury column. Whenever possible, polarographic dissociation curves should be compared with data on dissociation obtained by other methods, e.g. potentiometry, N.M.R. or spectrophotometry. In the latter case it is important to show that the species responsible for a given polarographic wave is identical with that responsible for the observed absorption peak.

For those cases in which the concentration of B is such that either electroactive form A or electroactive form C is practically predominant in the solution (the corresponding height of polarographic wave will be denoted as i_a), it is possible to plot i (i_A or i_C for a given concentration of B) in the relation $\log i/(i_a - i)$ against $\log [B]$. This plot is linear (Fig. 3) if the reaction studied follows equation (1), and the intersection for $\log i/(i_a - i) = 0$ corresponds to $\log K$. The advantage of this treatment is that deviations from linearity, which indicate deviations from the scheme, are easily detected.

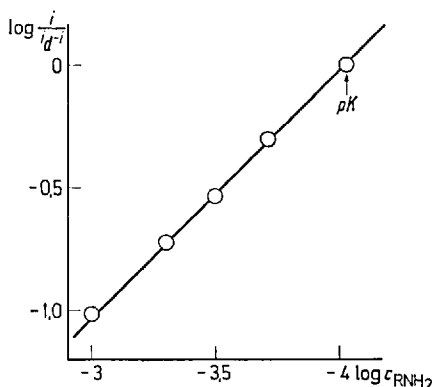
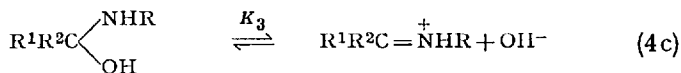
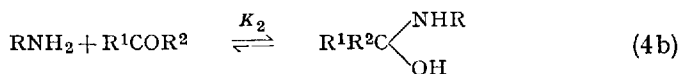


Fig. 3. Determination of the equilibrium constant from wave heights for the reaction of phenyl vinyl ketone with ethylamine

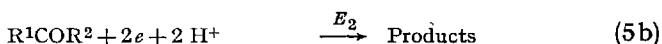
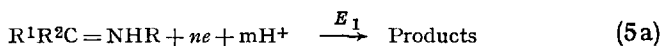


i — first wave of phenyl vinyl ketone, i_d — the sum of the first wave of phenyl vinyl ketone and for the Mannich base formed. Dependence of the value $\log i/(i_d - i)$ on logarithm of the ethylamine concentration

An example of the polarographic determination of equilibrium constants can be taken from a study of ketimine and aldimine formation, according to scheme (4):



Experimentally (6—8), two separated waves were observed in solutions of carbonyl compounds containing an excess of amine ($[\text{RNH}_3^+] + [\text{RNH}_2]$). At a given pH, adjusted by a properly chosen ratio $[\text{RNH}_3^+] : [\text{RNH}_2]$, the height of the more positive wave decreased with increasing dilution of the amine buffer (Fig. 4). In the more positive wave the protonated form of the Schiff base (5a) was reduced, whereas in the more negative wave the free carbonyl compound (5b) was reduced:



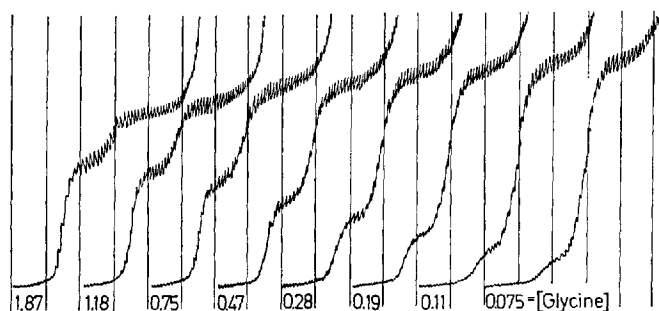


Fig. 4. Study of the equilibrium between pyruvic acid and glycine. $5.6 \times 10^{-4} M$ Sodium pyruvate, 0.005% gelatin, glycine buffer pH 9.2. Concentration of the form of glycine with the free amino group is given in the polarogram. Ionic strength kept constant by addition of sodium chloride. Curves starting at $-0.8 V$, S.C.E., 200 mV/absc., $t_1 = 3.6$ sec, $m = 2.1$ mg/sec, full scale sensitivity $4.2 \mu A$

Only the unprotonated amine with the free electron pair on nitrogen participated in the reaction (6). The dependence of the height of the more positive wave on the logarithm of the amine concentration is shown in Fig. 1b; the slope corresponds to a reaction of one carbonyl molecule with one amine. From the ratio of the wave-heights of the first and second waves, it is possible to calculate values of the overall equilibrium constant $K_S = K_2 K_3 / [OH^-]$, provided that the effect of protonation of the amine and of the Schiff base expressed by equations (4a) and (4b) is taken into account.

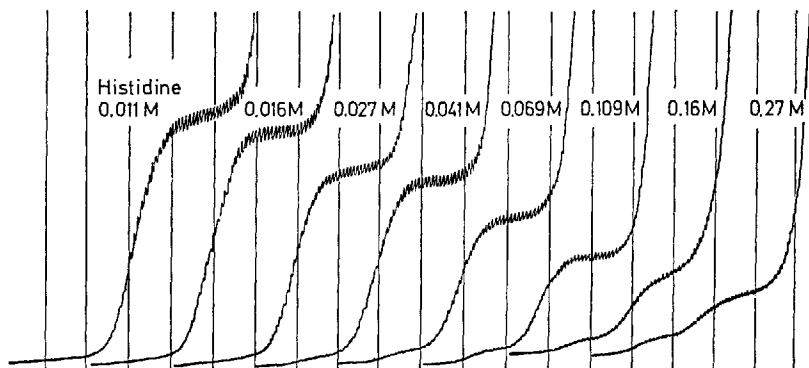
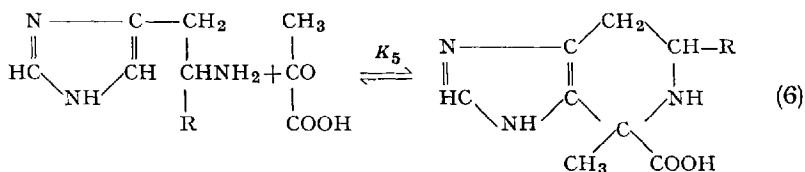


Fig. 5. Study of the equilibria in the reaction of histidine with pyruvic acid. $9 \times 10^{-4} M$ Sodium pyruvate, histidine buffer pH 9.17, concentration of histidine is given in the polarogram. Ionic strength kept constant. Curves starting at $-0.8 V$, S.C.E., 200 mV/absc., $t_1 = 2.8$ sec, $m = 1.8$ mg/sec, full scale sensitivity $6.5 \mu A$

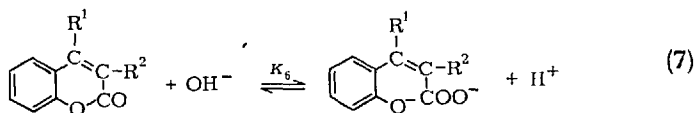
The value of the equilibrium constant $K_S^I = K_S[\text{OH}^-]$ decreases in the sequence: aliphatic aldehydes > ketoacids > ketones. For these compounds, equilibrium is established within one minute. For substituted benzaldehydes the establishment of this equilibrium is slower, the reaction is more complex and consecutive reactions occur.

In solutions of histidine and histamine containing pyruvic acid, another reaction takes place (9) in addition to the formation of Schiff base. With increasing concentration of these amino acids apart from the formation of the wave of the Schiff base at a more positive potential, a decrease of the total limiting current can be observed (Fig. 5). The decrease corresponds to the formation of a polarographically inactive compound; this may be interpreted by reaction (6):



From the decrease in the total current with decrease in the concentration of histidine or histamine, the value of the equilibrium constant (K_5) can be determined.

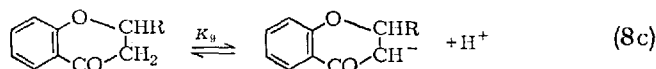
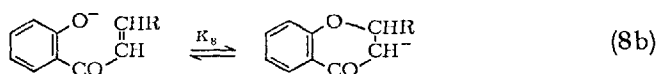
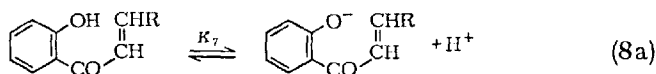
Similarly, it proved possible to calculate (10) the values of the equilibrium constants for the ring opening of coumarins in alkaline media from data (11) on the decrease of coumarin waves in alkaline media (7):



The establishment of equilibria (7), in some cases requires a considerable time. The wave corresponding to coumarin reduction after a time such that the wave shows no further decrease (11) can be utilized to calculate the equilibrium constants K_6 and the effect of R^1 , $\text{R}^2 = \text{alkyl or aryl}$ can be shown (10). The linear dependence found between the half-wave potentials of coumarin and the pK_6 -values indicates that the relative ease with which the coumarin is liable to nucleophilic attack by hydroxyl ions, is paralleled by its proneness to nucleophilic attack by electrons.

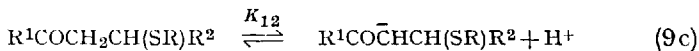
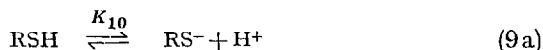
Another example of an equilibrium involving ring-formation is the cyclization of 2-hydroxychalcones (12) to form chromanones (8b). The

equilibrium between the 2-hydroxychalcone and chromanone depends on pH because of the effect on the establishment of the acid-base equilibrium (8a):



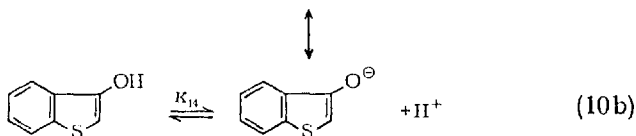
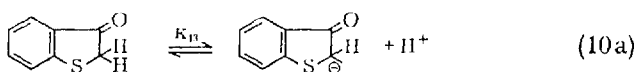
The equilibrium constant K_8 can be determined from the limiting currents, because of the separation of the waves of chromanone and chalcone, provided that sufficient time is allowed for the equilibria to be established. As in the case of reaction (7), the establishment of the cyclization equilibria (8) is rather slow.

The equilibrium between mercaptans and α,β -unsaturated ketones (9) can be followed by measuring the cathodic waves of the α,β -unsaturated ketones, or of the β -mercaptoketones formed, or by measuring the anodic waves of the mercaptans (13).



For less reactive ketones where an excess of mercaptan is needed to shift equilibrium (9b) sufficiently to the right, the measurement of the anodic mercaptan wave is not advantageous, because its height changes only slightly. In the calculation of the equilibrium constant K_{11} , the dissociation of the mercaptan according to equilibrium (9a) must be taken into consideration.

Cathodic and anodic waves can be followed in the acid-base reaction of 3-thianaphthenone (10):



On polarographic curves one reduction wave is observed (14), the height of which decreases with increasing pH in the shape of a dissociation curve (Fig. 6). This wave is attributed to the reduction of the keto-form. Simultaneously with the decrease in the cathodic wave, an increase in an anodic wave, attributed to the oxidation of the ambidentate anion, can

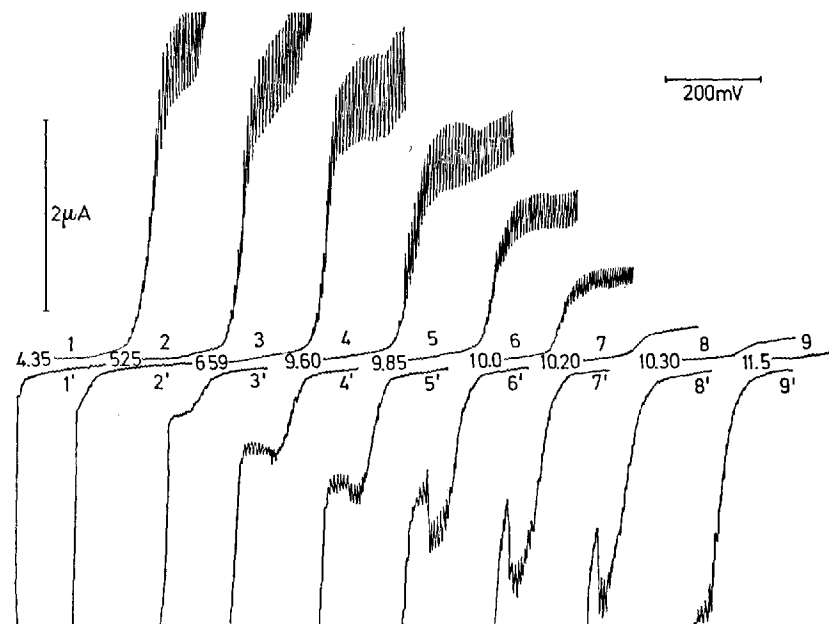
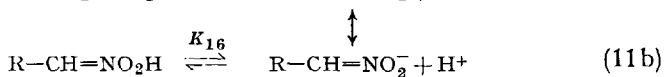
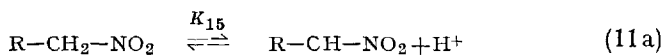


Fig. 6. pH-Dependence of the waves of 3-thianaphthenone ($5 \times 10^{-4} M$). Britton-Robinson buffers, pH: (1) 4.35; (2) 5.25; (3) 6.6; (4) 9.6; (5) 9.85; (6) 10.0; (7) 10.2; (8) 10.3; (9) 11.5. (1)–(9) reduction waves; (1')–(9') oxidation waves. Curves starting at: (1,2)–1.0; (3) –1.1; (4,5) –1.25; (6) –1.3; (7) –1.35; (8) –1.4; (9) –1.45 V. Backward recording of anodic waves started at: (1'–3') –0.15; (4') –0.25; (5') –0.30; (6')–(9') –0.25 V. $t_1 = 4.0$ sec.

be observed. The plots of the limiting currents versus pH for both cathodic and anodic waves are identical in shape with that of the dissociation curve obtained spectrophotometrically. Even when the height of the wave is less than 15% of the maximum height, the current is limited by diffusion, as is shown by its linear dependence on the square root of the mercury pressure. The wave-heights are thus proportional to the concentration of the species in the bulk of the solution and the equilibrium constant can be calculated by means of equation (3). It is assumed that the determined value of the equilibrium constant corresponds to constant K_{13} and that $K_{13} < K_{14}$, because the dissociation curve found has a shape of a simple dissociation curve of a monobasic acid. If K_{14} were similar to K_{13} , the shape of the dissociation curve would be distorted.

Another system involving C-acids and the formation of ambidentate anions comprises some nitroparaffins (15, 16) according to the scheme (11):



The decrease in the reduction wave of the nitroform after a sufficient time has been allowed for equilibrium to be established, can be measured as a function of pH.

2.2. Determination of Rate Constants and Studies on Kinetics and Mechanisms

For the determination of rate constants of the reactions that take place in the bulk of the solution, the change in the limiting current with time is measured. For this purpose, at least one of the components of the reaction mixture (either a reactant, intermediate, or product) must be electroactive and give a measurable polarographic wave. It is advantageous, if this wave (as most polarographic waves are) is a linear function of concentration¹.

To follow the kinetics in a solution in which two or more components are polarographically active, the waves of these components should be either well separated or they should show a considerable difference in the wave-height (at equal molar concentrations). To obtain sufficiently separated waves, the half-wave potentials of the electroactive species must differ by some 0.1 V or 0.2 V (depending on the wave-shape) or more.

¹ For those curves which do not fulfil this condition (e.g. catalytic waves), a calibration curve must be constructed.

A difference in wave-heights, exploited in cases in which the difference in half-wave potentials is so small that the waves merge, can be caused either by the fact that the number of electrons consumed in the electrode reaction of the electroactive reactant differs from that involved in the electrode reaction of the electroactive product, or by a difference in the values of the diffusion coefficients of reactant and product, or by a difference in the character of the limiting current. This can occur, for example, in the case where a reactant gives a diffusion-controlled current and the product a kinetic current, or vice versa.

An example of the first type is represented by the hydrolysis of acyl derivatives of *p*-nitrophenol or *p*-nitroaniline (17). Because *p*-nitrophenyl acetate or *p*-nitroacetanilide are reduced in alkaline media with consumption of four electrons, whereas the reduction of *p*-nitrophenol and *p*-nitroaniline involves six electrons, the increase in the limiting current can be used to study the rate of hydrolysis.

A representative of the second group is the hydrolysis of 3,5-dinitrobenzoic acid esters of hydroxysteroids. The waves of the nitro-groups in the steroid ester are significantly smaller than those of 3,5-dinitrobenzoic acid, and the hydrolysis has been followed by the increase in the wave-height with time (18).

An example of the third group is provided by the hydrolysis of pyridoxal-5-phosphate (19). Pyridoxal-5-phosphate is reduced in the pH range between pH 2 and 5 in a diffusion-controlled two-electron reduction wave. On the other hand, the hydrolysis product, pyridoxal, gives under these conditions only a very low, kinetic wave, limited by the rate of hydration of the aldehydic group or by the rate of the opening of the hemiacetal ring. The height of this kinetic wave depends on pH, but in the given pH range does not exceed 30% of the height which would correspond to a diffusion-controlled current. The decrease of the limiting current in the course of hydrolysis can be used in the computation of the respective rate constants.

Whenever possible, a thermostated polarographic cell is used as a reaction vessel and the polarographic curves are recorded directly in the reaction mixture. It is necessary to find conditions where the components of the reaction mixture (buffer, neutral salts) act as an appropriate supporting electrolyte so that well-developed, measurable waves can be obtained. The time-measurement starts and is often synchronized with the beginning of the recording of the polarographic current. The changes in the heights of polarographic currents can be recorded in three different ways: For reactions with half-times between 15 sec and 5 min, the applied voltage is kept constant at a selected value, usually corresponding to a potential range of the limiting current of a particular reactant or product. At this potential the limiting current can be recorded continuously as

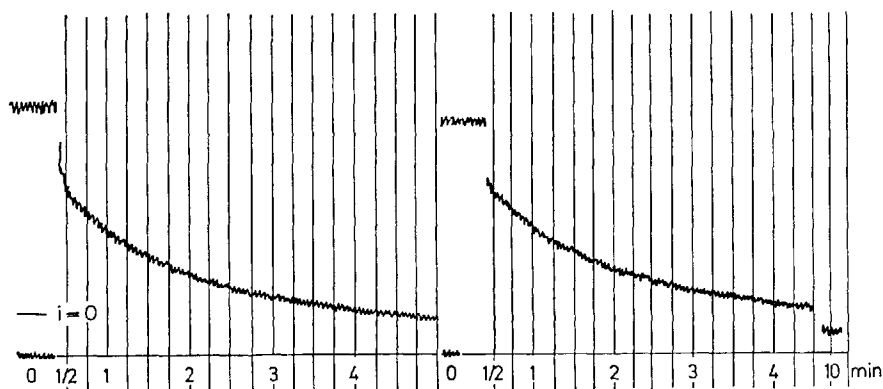


Fig. 7. Continuous recording of the limiting current: Oxidation of *threo*-1,2-diphenylethyleneglycol by periodate. Decrease in the periodic acid concentration with time. 1M Acetate buffer of pH 4.3, $5 \times 10^{-5} M$ - KIO_4 , $5 \times 10^{-5} M$ diol. Current recorded at 10.4 V (mercurous sulphate reference electrode) at $15^\circ C$. Figures on the abscissae give the time in minutes; the galvanometer zero and the current before the addition of periodate and after addition at $t=0$ are marked. Full scale sensitivity $0.8 \mu A$

a function of time (Fig. 7). Markings can be recorded after selected time-intervals. For slower reactions it is possible to record the limiting current only for short periods after selected time intervals.

For either of these two methods, in which the measurement of the current is restricted to one selected potential, it is necessary to carry out a preliminary recording of the $i-E$ curves in the reaction mixture at chosen time intervals. This makes it possible to choose the correct applied potential corresponding to the limiting current of the wave studied. It is also advisable to record one complete $i-E$ curve at the end of each kinetic run, in order to confirm that the applied voltage chosen really corresponded to the limiting current of interest. Such a current-voltage curve also allows unexpected reactions to be detected, if new waves appear.

For reactions with half-times longer than about 20 min, the recording of entire current-voltage curves after intervals of 5, 10 or 20 min is most satisfactory (Fig. 8). The height of the polarographic wave is measured after the times needed to reach the measured limiting current. This technique makes it possible to follow all the changes that occur in polarographic curves and not only those which are restricted to a narrow potential range. The method is therefore recommended for use in the study of all reactions for which the conditions can be adjusted so that the reaction does not take place too rapidly.

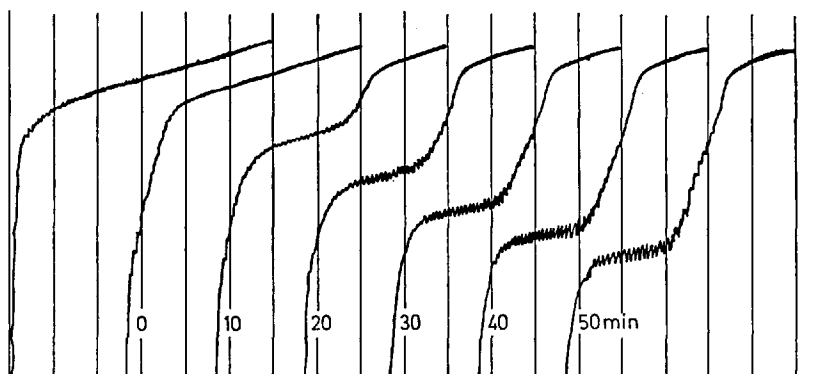


Fig. 8. Recording of i - E curves during the course of a reaction: Reaction of S-benzyl-isothiuronium chloride with hydroxide and carbonate ions in carbonate buffer pH 9.7. Initial concentration of S-benzylisothiuronium chloride: $4 \times 10^{-4} M$. Anodic waves of benzylmercaptan formed were recorded after intervals given in the polarogram. Curves starting at -1.0 V towards more positive potentials, S.C.E., 200 mV/absc., $h = 70$ cm, full scale sensitivity $2.2 \mu A$.

The recording of entire current-voltage curves is of particular importance in studies of reactions which involve more than one wave on the polarographic curve changing with time. From the type of change that the waves undergo it is possible to distinguish which waves correspond to a reactant (as their height decreases with time), which to a product (as their height increases during the reaction) and which to an intermediate (the height of which first increases and then decreases) (Fig. 9).

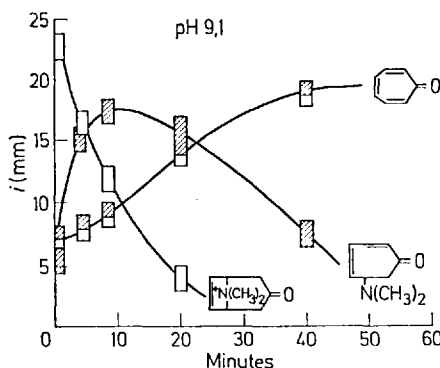


Fig. 9. Time-changes in wave-heights of the various species in a solution of $2 \times 10^{-4} M$. tropenone in a borate buffer pH 9.1

The possibility of measuring the concentration changes of several components simultaneously is advantageous in the verification of rate-laws and the evaluation of rate constants in complex reactions, such as consecutive and competitive reactions. For faster reactions it is sometimes possible to measure simultaneously the time-changes of various limiting currents at two or more chosen potentials. For each applied voltage a separate recording system is needed. An example of this technique is the study of the alkaline cleavage of phenylglyoxal (20) in which the time-changes in the cathodic wave of the carbonyl reduction, an anodic wave of an enediol oxidation and a positive wave corresponding to a reactive intermediate, probably a diketone, have been recorded.

Among examples of applications of polarography to the study of homogeneous kinetics, the oxidation of 1,2-diols with periodic acid (27) can be mentioned. In this reaction the decrease in the concentration can be followed (Fig. 10). Furthermore, it can be confirmed, whether all the

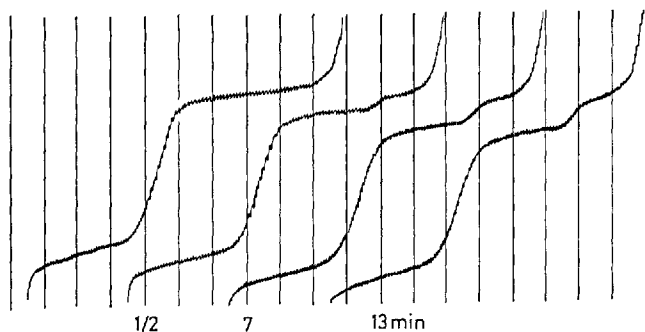


Fig. 10. Oxidation of *threo*-1-phenylpropane-1,2-diol by periodate. 1 *M* acetate buffer pH 4.7, 1×10^{-5} periodate, 1×10^{-5} *M* diol, 25° C. Time (in minutes) after which the recording of each curve was started is noted. Curves starting at 0 V, 200 mV/absc., 450 mV/min., mercurous sulphate reference electrode, $h = 50$ cm, full scale sensitivity 0.6 μ A

periodic acid is reduced to iodic acid only, or some "overoxidation" takes place in which some iodic acid participates. In some cases, e.g. in the oxidation of 1,2-diphenylethyleneglycol, the formation of one of the products (benzaldehyde in the case given) can be followed.

It has proved possible to confirm (22) that it is the monoanion of the *periodic acid* that predominantly participates in the *oxidation of the diols*. Reactions of 1,2-diols of the type $R^1CH(OH)CH(OH)R^2$ (where R^1 and R^2 are alkyls or aryls) are generally acid-base catalysed (22) and there appears to be no accumulation of an intermediate, as has been shown

for ethyleneglycol (23). The specific rate constants have been shown (22) to depend on the nature of substituents R^1 and R^2 to a different degree, but the over-all rate constant is, in all instances, greater for *threo*-epimers of the glycols than for the corresponding *erythro*-isomers. The acid-base catalysed reaction must correspond to an acid-base catalysed formation of an intermediate, but the steric evidence does not serve to distinguish whether it is a cyclic or non-cyclic intermediate.

In the investigation of the *cleavage of S-substituted thioureas* (24), the increase in the anodic wave of the mercaptans formed can be followed. In this base-catalysed reaction, the reactivities of hydroxyl and carbonate ions are considerably greater than those of the other bases investigated (borate, bicarbonate, ammonia, phosphate and monohydrogen phosphate). There is some analogy with base-catalysed ester hydrolysis.

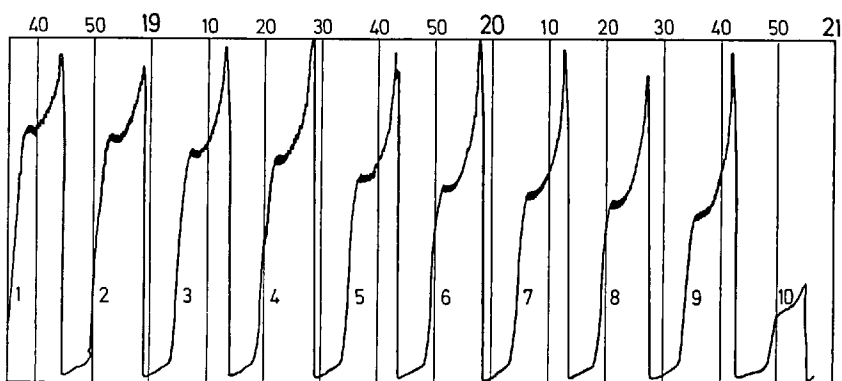
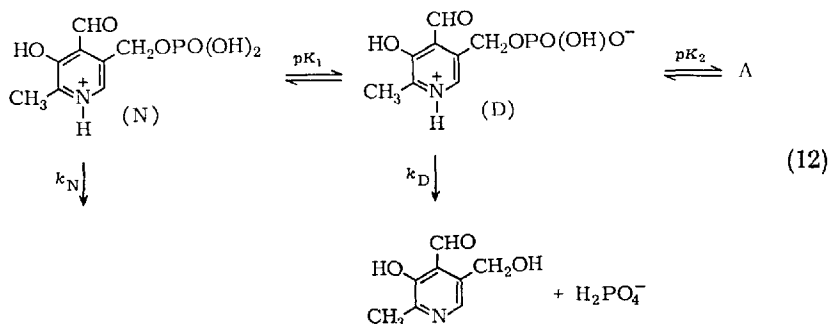


Fig. 11. Polarographic record of the course of hydrolysis of pyridoxal-5-phosphate in 0.01 M perchloric acid. $5 \times 10^{-4} M$ pyridoxal-5-phosphate in 0.01 M- $HClO_4$, $\mu = 1.0$ at $79^\circ C$ after: (1) 15; (2) 23; (3) 41; (4) 50.5; (5) 79; (6) 94.5; (7) 110; (8) 125; (9) 152 minutes; (10) $5 \times 10^{-4} M$ pyridoxal. Curves were registered using a pen-recording polarograph, constructed by Gerätebau DAW Berlin, D.D.R. Full scale deflections corresponds to $10 \mu A$

An investigation of the *hydrolysis of pyridoxal-5-phosphate* (19) has been based on the fact mentioned above (p. 13) that the wave of pyridoxal-5-phosphate in acidic media is about three times higher than the wave of pyridoxal because of hydration or ring formation involving the aldehydic grouping. During the reaction, the reaction wave corresponding to the reduction of the aldehyde group decreases (Fig. 11). The hydrolysis

of the dipolar form (D) is considerably faster than that of its conjugate base (A) or of the fully protonated form (N) (12):



An effect of protonation on reactivity has also been observed for the reaction of pyridoxal with hydroxylamine (25), where the ratio of the reaction constants for the completely protonized form, for the neutral molecule or dipolar ion, and for the anionic form is 500 : 3.5 : 13.

In the elimination of Mannich bases of the type $\text{R}^1\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ both the reacting β -aminoketone (26) and the resulting α,β -unsaturated ketone are electroactive and give separate waves. During the elimination reaction, the wave of the Mannich base decreases whereas that of the α,β -unsaturated ketone increases (Fig. 12). With β -morpholinopropio-

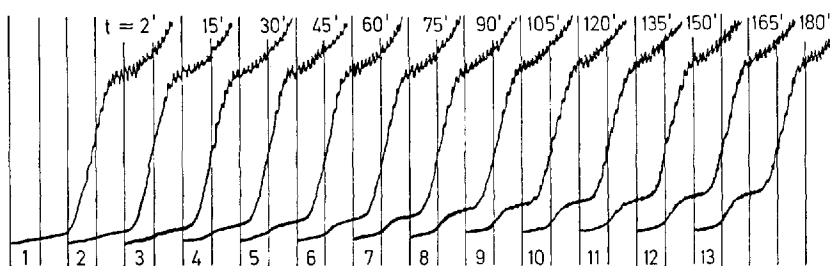
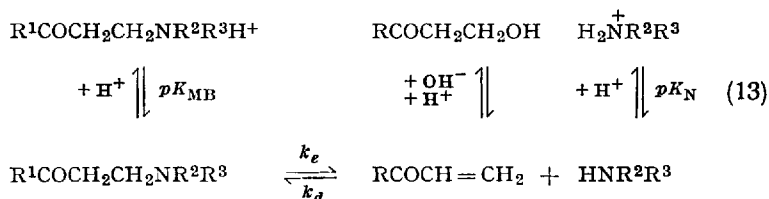


Fig. 12. Elimination of β -morpholinopropiophenone. $2 \times 10^{-4} M$ β -morpholinopropiophenone, phosphate buffer pH 6.5, $\mu = 0.31$. Recording of curves started after periods given on the polarogram at -0.6 V, S.C.E., 200 mV/absc., 30 s/absc., $h = 53$ cm, full scale sensitivity $3.5 \mu\text{A}$

phenone as a suitable model system, the reaction scheme (13) can be deduced (27).



The elimination reaction can be followed only for $\text{pH} > (\text{p}K_{\text{MB}} - 2)$. The rate of the side reaction of the α, β -unsaturated ketone increases with increasing pH and for phenylvinyl ketone becomes of importance at pH values above about 9. To study the elimination process unaffected by the hydration of the α, β -unsaturated ketone generated, it was necessary to find a Mannich base the elimination of which would take place at $\text{pH} \ll 9$, i.e. with a $\text{p}K_{\text{MB}} \ll 9$. β -Morpholinopropiophenone proved to be a suitable model (27); this compound has a $\text{p}K_{\text{MB}}$ value of 6.8, so that constants k_e and k_{ad} at $\text{pH} < 9$ can be quantitatively evaluated without any effect from cleavage of the α, β -unsaturated ketone. The validity of the kinetic equations corresponding to scheme (13) was proved both for the elimination of β -aminoketones (27) and for the addition of primary and secondary amines to α, β -unsaturated ketones (28).

The observed first-order kinetics and independence of the nature of the attacking base make the bimolecular E2 or E1cB mechanisms unlikely. The E1 mechanism or *trans*-elimination would involve the formation of the amide anion NR_2^- . Even when this cannot be ruled out, this possibility seems less probable in aqueous solutions. A synchronous mechanism, possibly with ring formation, seems to be more probable.

The following experimental evidence seems to be in accordance with the hypothesis of a synchronous attack. The protonated form of the Mannich base $\text{RCO} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{NR}_2'\text{H}^+$ does not undergo elimination under the conditions studied. There is no free electron pair on nitrogen to be shared, similarly as for the cations of methiodides of Mannich bases $(\text{RCO} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{NR})_3^+$. The latter undergo (29) a general base-catalysed bimolecular Hofmann degradation, showing varying reactivity according to the type of base involved.

The idea of ring-formation is supported by the pronounced steric effect observed for the addition of branched amines to phenyl vinyl ketone (28). The small value of the reaction constant ρ for *m*- and *p*-phenyl substituted β -morpholinopropiophenone (30) can be taken to indicate that the reaction centre is more distant from the phenyl ring.

The electron density on the carbonyl group does not seem to be of primary importance for the rate of the elimination process. This deduction is paralleled by conclusions reached from the experimental data on 1-piperidinomethyl-2-cycloalkanones (37). Whereas polarographic half-wave potentials depend on the ring-size like other properties of carbonyl compounds (32), the rate constants of the elimination show a different sequence. The presence of the carbonyl group in the activating electro-negative group has nevertheless some specific effects of its own, as β -piperidinoethyl phenyl sulphone did not undergo elimination under the conditions used for its ketone analogue (33). Its methiodide, on the other hand, underwent the Hofmann degradation much faster than the β -piperidino-propiophenone methiodide.

For the transition state it is possible to consider structures I—III. Structure III, suggested without kinetic evidence earlier, does not seem to be in agreement with the effects of substituents in the phenyl group in β -morpholinopropiophenone and of ring size. Structure II resembles the transition state suggested for elimination of β -aminosulphones.

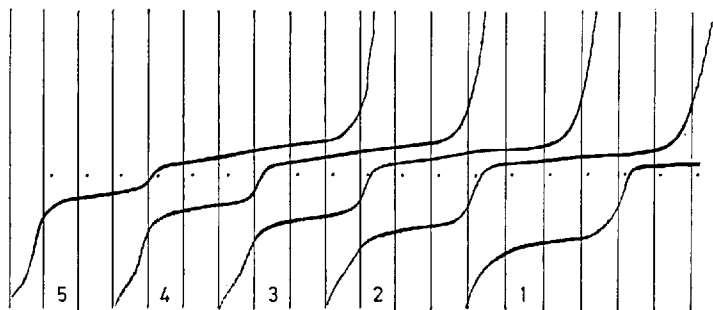
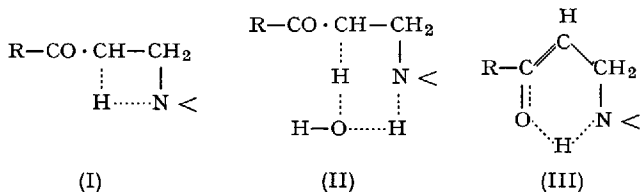
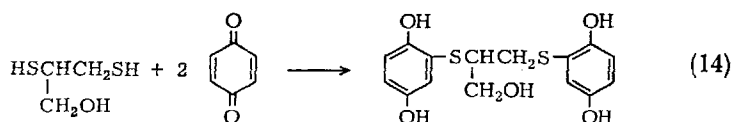


Fig. 13. Reaction of 2,3-dimercaptopropanol with p-benzoquinone. Phosphate buffer pH 6.8, $\times 10^{-4}M$ dimercaptopropanol, benzoquinone concentration: (1) 0; (2) 0.59; (3) 1.15; (4) 1.74; (5) $2.3 \times 10^{-4}M$. Curves starting 0 V, S.C.E., 00 mV/absc., $h=50$ cm, full scale sensitivity $3.2 \mu A$. Reaction between dimercaptopropanol and benzoquinone is fast, curves recorded immediately after mixing. Anodic wave of 2,3-dimercaptopropanol decreases and is replaced at very positive potentials by hydroquinone wave

The addition of mercaptans to α,β -unsaturated ketones have been studied (73) in an analogous fashion.

Besides extensive kinetic investigations, less detailed polarographic studies can provide useful information on the course of certain reactions. For example, in the reaction of 2,3-dimercaptopropanol with 1,4-benzoquinone (34), the anodic wave of 2,3-dimercaptopropanol vanishes with increasing concentration of quinone, when the ratio of thiol to quinone reaches 1:2 (Fig. 13). An anodic wave corresponding to oxidation of hydroquinone is also obtained. In the reaction, which is irreversible, neither cathodic disulphide waves nor anodic waves corresponding to monothiols appear. Thus an addition-reduction mechanism (14) can be postulated.



In the exchange reaction between 2,3-dimercaptopropanol and cystine (34), a new anodic wave corresponding to a monothiol formation is formed (Fig. 14). After establishment of equilibrium two moles of dimer-

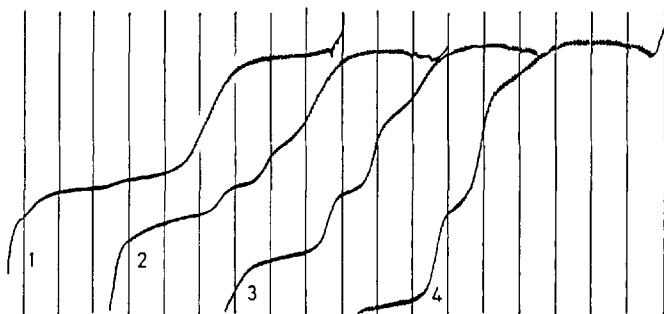


Fig. 14. Reaction of 2,3-dimercaptopropanol with cystine. Borate buffer pH 9.3, $4 \times 10^{-4}M$ cystine, dimercaptopropanol concentration: (1) 0; (2) 1.94; (3) 3.8; (4) $7.4 \times 10^{-11}M$. Curves starting at 0 V, S.C.E., 200 mV/absc., $h = 50$ cm, full scale sensitivity $3.2 \mu A$. Curves were recorded two hours after mixing, solution kept under nitrogen

captopropanol are consumed for each mole of cystine. In the rate-determining step, however, only one mole of thiol reacts with one mole of cystine, which indicates that the primary product undergoes a fast consecutive reaction with another mole of 2,3-dimercaptopropanol. In both steps one SH-group in the dithiol remains unchanged.

2.3. Detection of Intermediates

In addition to the valuable results, which can be obtained by following concentration changes with time, polarography makes it possible in some cases to detect and identify intermediates. It is then possible to follow the concentration changes of this intermediate and this can be of considerable assistance in elucidating the mechanism of complex reactions. With the classical d.c. polarography, it is possible to detect intermediates with half-lives between 15 sec. and 30 min. These are not the very short-lived intermediates, which recently have become a topic of major interest, but they are still among the species which can easily be missed during individual operations in preparative methods.

Evidence for intermediates that have a suitable life-time, is often shown on polarographic curves by the appearance of a new wave at potentials more positive than the reactants or products. Intermediates are from their very nature, highly reactive species; it is reasonable that species which are reactive in chemical reactions will also be reactive in electrochemical processes, and this is reflected by their rather positive half-wave potentials.

An example of this type is the elimination of 3-troponone methiodide (35) (IV). In buffers of pH about 9, this compound gives not only the wave of the original reactant (i_4) which decrease with time (Fig. 15),

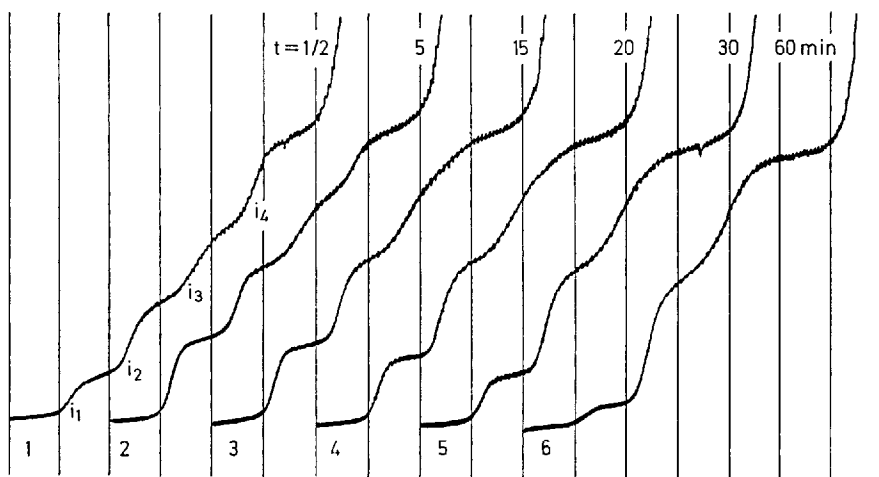
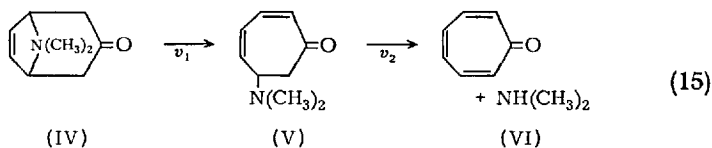


Fig. 15. Elimination reaction of troponone methiodide. Borate buffer pH 9.0, $2 \times 10^{-4}M$ troponone. Curves recorded after intervals given in the polarogram starting at -0.6 V, S.C.E., 200 mV/absc., full scale sensitivity $8.8 \mu A$. First wave i_1 intermediate, second i_2 and third i_3 product (troponone), fourth wave i_4 reactant (troponone)

the two waves of the final product-tropone (VI) (i_2 and i_3) but also a fourth wave (i_1). This wave i_1 , which appears at positive potentials, first increases but when the reaction is prolonged, its height decreases again (Fig. 15). The wave i_1 can be attributed to the intermediate (V). The use of this study on the kinetics of the formation of this intermediate V for its isolation will be discussed in the paragraph on application of polarography in synthesis.



Another application of polarography in the investigation of intermediates occurs in the hydration of α,β -unsaturated ketones (36). The application of polarography is best demonstrated on the alkaline cleavage of chalcone. This compound is reduced in alkaline media in two steps, i_1 and i_2 (followed by a small wave in the place of wave i_4 , which was subtracted from evaluation of the wave i_4) (Fig. 16). The two steps i_1

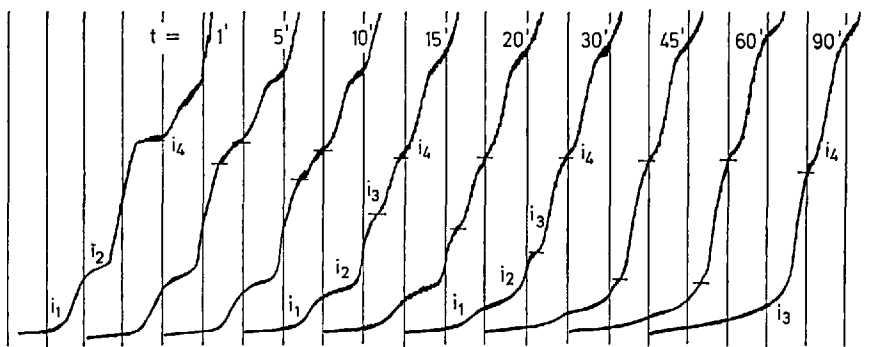
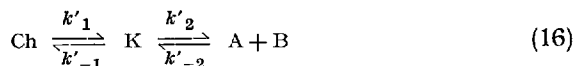


Fig. 16. Time-changes of polarographic waves of chalcone in alkaline media. $2 \times 10^{-4}M$, chalcone in 2 N-NaOH with 20% ethanol, curves recorded after intervals given in the polarogram, starting at -0.6 V, S.C.E., 200 mV/absc., full scale sensitivity $4.4 \mu A$

and i_2 decrease during the reaction and shortly after the start of the reaction another wave at more negative potential (i_4) increases. It was shown that the ketol $C_6H_5COCH_2CHOHC_6H_5$ (VII) is reduced in this potential range. In the subsequent stages of the reaction, another wave, i_3 , between i_2 and i_4 , increases; this wave i_3 corresponds to benzaldehyde.

Simultaneously the wave i_4 increases, and in the final product, corresponding to a mixture of benzaldehyde and acetophenone, only waves i_3 and i_4 persist. The wave i_4 at intermediate stages of the reaction therefore corresponds to the reduction both of the ketol VII and of acetophenone, which is reasonable since the polarographically active benzoyl grouping is the same in both substances. To determine the ketol concentration it is necessary to subtract from wave i_4 the current corresponding to acetophenone reduction. Since acetophenone is formed at the same concentration as benzaldehyde and because for equimolar solutions of benzaldehyde and acetophenone the ratio of wave heights i_3/i_4 is practically equal to unity, it is possible to determine the ketol concentration simply from the difference $i_4 - i_3$.

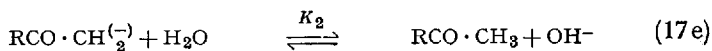
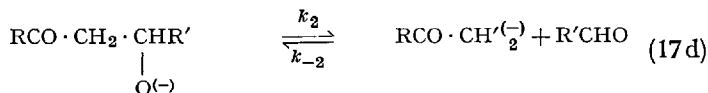
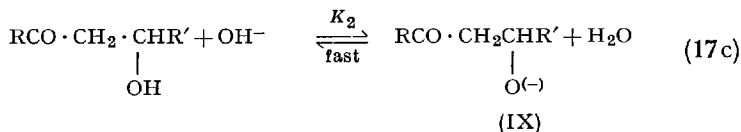
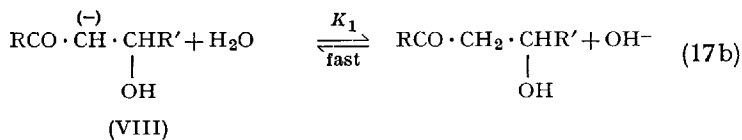
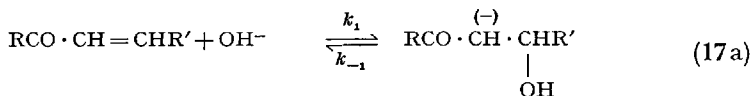
If Ch is written for chalcone, K for ketol VII A for acetophenone and B for benzaldehyde, the over-all scheme (16) is:



In aqueous solutions containing 20% ethanol at room temperature the rate of the aldolization reaction (rate constant k'_{-2}) can be neglected.

The reaction can be studied by starting either with chalcone when the rate constants k'_1 and k'_2 can be determined, or with ketol VII, the transformations of which into α,β -unsaturated ketone and retroaldolisation fission enable the rate constants k'_{-1} and k'_2 to be determined.

The observed kinetics and pH-dependence of the rate constants can be interpreted by scheme (17):



Transformation of VIII into IX by a cyclic mechanism cannot be excluded, but the observed dependence of k_2' on pH would be difficult to explain.

The relative values of the individual rate constants in scheme (17) depend on the structure of the α,β -unsaturated compound. For phenyl vinyl ketone ($R = C_6H_5$ and $R' = H$) it is possible to neglect k_{-1}' and k_2' compared with k_1' , and the ketol formed is relatively stable. For chalcone ($R = R' = C_6H_5$) and crotonaldehyde ($R = H$ and $R' = CH_3$), k_{-2}' is negligible and depending on the conditions (pH, ethanol content), either k_1' or k_{-1}' is comparable with k_2' ; the ketol or aldol formed shows only a limited stability. Finally, for benzalacetone ($R = CH_3$ and $R' = C_6H_5$) and for cinnamaldehyde ($R = H$ and $R' = C_6H_5$), the ketol or aldol formed intermediately is so unstable that it is undetectable; this can be interpreted by k_2' being greater than all the other rate constants.

2.4. Advantage of Polarography in the Study of Homogeneous Reactions

It is now possible to summarize the advantages that application of polarography offers for the study of homogeneous reactions. In many cases it is possible to carry out the measurement directly in the reaction mixture, with (in numerous systems) the possibility of measuring the concentration changes of more than one component of the reaction mixture. The current flowing during polarographic electrolysis can easily be continuously recorded. It is possible to follow reactions in very dilute solutions and — if necessary — in rather small volumes (usually 10–15 ml, but if necessary 1 ml, 0.1 ml or even less). The polarographic analysis of the reaction mixture is often selective and it is sometimes possible to detect, identify and follow the intermediates. The concentration of buffers, neutral salts and some solvents is often of little effect on the measured limiting current and hence the change in concentration in these components, made for the purpose of elucidating the mechanism of the studied reaction, usually does not affect the precision of the polarographic determination of rate constants. The presence of coloured material, soluble polymers and other substances of high molecular weight likewise has usually little effect on the measured currents. The reproducibility of polarographic measurements (about 3%) allows one to obtain kinetic data with a precision comparable to that of most other methods used in reaction kinetics.

The possibility of working in dilute solutions ($10^{-3} M$ to $10^{-5} M$, in some instances even more dilute) offers an additional advantage because some reactions are under these conditions not complicated by consecutive and competitive reactions of higher order which appear at higher concentrations.

The use of dilute reaction mixtures also reduces the amount of organic substance needed for a kinetic study considerably below that required if classical analytical methods are employed. This can be illustrated by the oxidation of diols with periodic acid (27). With 20 mg of the diol it is possible to carry out nine iodimetric titrations, just sufficient to construct one single concentration-time curve. Polarography enables the same quantity of sample to be used to record 100 complete concentration- (or limiting current-) time curves when 10 ml of the solution is used, or even over 500 curves if the volume is reduced to 1–2 ml. Because with precious organic substances the synthesis of several milligrams can be considerably easier than that of several grams, the scope of such applications of polarography is evident.

3. Studies of Chemical Reactions at the Electrode Surface

Polarography is valuable not only for studies of reactions which take place in the bulk of the solution, but also for the determination of both equilibrium and rate constants of fast reactions that occur in the vicinity of the electrode. Nevertheless, the study of kinetics is practically restricted to the study of reversible reactions, whereas in bulk reactions irreversible processes can also be followed. The study of fast reactions is in principle a perturbation method: the system is displaced from equilibrium by electrolysis and the re-establishment of equilibrium is followed. Methodologically, the approach is also different: for rapidly established equilibria the shift of the half-wave potential is followed to obtain approximate information on the value of the equilibrium constant. The rate constants of reactions in the vicinity of the electrode surface can be determined for such reactions in which the re-establishment of the equilibria is fast and comparable with the drop-time (3s) but not for extremely fast reactions. For the calculation, it is important to measure the value of the limiting current (i_k) under conditions when the re-establishment of the equilibrium is not extremely fast, and to measure the diffusion current (i_d) under conditions when the chemical reaction is extremely fast; finally, it is important to have access to a value of the equilibrium constant measured by an independent method.

The principles of the treatment of such systems and the development of the mathematical treatment are described in textbooks (37–39) and reviews (40–43); accordingly, only the principles of some practical applications will be described here.

Experimentally, the kinetic current (i_k), i.e. the current under conditions when its limiting value is governed by the rate of a chemical reaction, is measured. To prove that the current is limited by the rate of

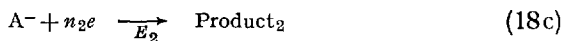
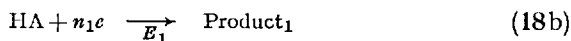
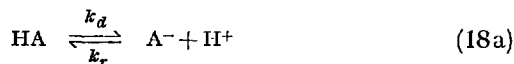
a chemical reaction, the effects of mercury pressure, of drop-time, of pH and of temperature are examined. The kinetic current (i_k), when measured for $i_k/i_d < 0.15$, is independent of the height of the mercury column. When the drop-time (t_1) can be regulated independently of the mercury out-flow velocity, the mean kinetic current (i_k) is proportional to $t_1^{1/2}$. Some of the kinetic currents show a large temperature coefficient; hence, if the investigated current shows a large temperature coefficient (3–20% deg⁻¹), it is a kinetic current. If the temperature coefficient is smaller (about 1.5–2% deg⁻¹), the current can be either diffusion or kinetic-controlled.

In practice the current i_k is measured under varying conditions. Because the rate of most of the reactions studied so far depends on pH, the current i_k is measured in buffers of various composition and of controlled ionic strength and temperature. After the diffusion-governed value i_d has been determined, the ratio i_k/i_d or $i_k/(i_d - i_k)$ is plotted as a function of pH. In some of the treatments mentioned below, it proved useful to determine the pH value at which the kinetic current attained half the value of the diffusion-controlled current. The numerical pH value at which $i_k = i_d/2$, which corresponds to the inflexion point of the i_k/i_d —pH plot, is denoted as the polarographic dissociation constant, pK' .

The reactions taking place in the vicinity of the electrode surface can be classified as acid-base reactions, hydration-dehydration equilibria, interactions of negatively charged species with metal cations, and ring-opening reactions. Some of these reactions precede the electrode process proper, some are interposed between two electrode processes and some are consecutive to the electrochemical step.

3.1. Acid-Base Reactions Affecting the Limiting Current

To affect the limiting current the acid-base equilibria must either precede the electrode process or occur between two electrode processes. In the former case the simplest system involves a monobasic acid (HA), the anion of which (A^-) is protonated² only by hydroxonium ions (18):



² The symbols HA, A^- etc. represent only conjugate acid and base. The number of charges involved is not indicated. Hence HA can be a cation, neutral molecule, dipolar ion, or anion.

There seems to be a general rule that in otherwise analogous molecules, the protonated cation is reduced at more positive potentials than the uncharged molecule and this again at more positive potentials than the corresponding anion. Consequently, it can be expected that the acid HA will be reduced at a more positive potential E_1 than the potential E_2 at which the conjugate base is reduced.

When E_1 differs sufficiently from E_2 , then with the change in pH two wave appear on polarographic curves. Furthermore, if $n_1 = n_2$, the change in the wave-heights is similar to that shown in Fig. 2. The difference between the thermodynamic and activation-controlled systems is that in the region in which the two waves are observed for the equilibrium case, described in Chapter 2.1, both waves are diffusion-controlled, whereas for the activation-controlled system discussed here, the more positive wave at $i_1 < 0.15 i_a$ possesses a kinetic character.

A simple way of evaluating the rate constant is to determine the pK' value at which $i_k = i_a/2$ and then, with the pK -value measured under conditions where the equilibrium (18a) is established, to calculate rate constant k_r from equation (19):

$$\log k_r = 2 pK' - pK - 2 \log 0.886 - \log t_1 \quad (19)$$

Values of rate constants in reaction (18a) have been calculated (40) by means of this and similar treatments for α -ketoacids (44, 45), pyridinecarboxylic acids (46, 47), unsaturated acids (48, 49), phthalic acid (50), carbonyl compounds (51, 52), iodobenzenes bearing ionisable groupings (53), etc.

The change in wave-heights shown in Fig. 2 can be considered as proof that an acid-base equilibrium accompanies the electrode process. This change can sometimes indicate the presence of an acid-base equilibrium when only inadequate experimental evidence can be obtained by other techniques³ (e.g. for protonation of α, β -unsaturated ketones (51) or of azulenes (54).

On the other hand, the values of rate constants calculated from equation (19) and similar expressions must be treated rather carefully. In many cases the process involved is more complex than is indicated by

³ This is because in polarographic electrolysis, which is a dynamic method, a compound can be reduced in the protonated form, even when it is present in equilibrium at a given pH only in fractions of p.p.m. The shift of pK' with respect to pK makes it possible to observe, for example, the reduction of protonated carbonyl groups at pH 3 or 4 even when its equilibrium concentration sharply decreases at $H_0 = -3$ or -4 .

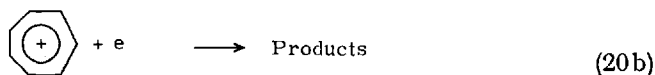
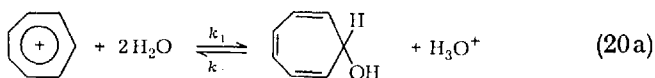
reaction (18). For example, the carbonyl and carboxyl groups can be hydrated or tautomeric changes can occur. But even for such substances as iodophenols or iodoanilines, where the above-mentioned complications are minimal, other difficulties can be encountered, viz. adsorption phenomena and effects of the electrical field of the electrode. Adsorption can affect the surface concentration of the oxidized or reduced form of the electroactive substance or of the buffer components. The electrical field of the electrode can affect the values of rate and equilibrium constants of the chemical reactions close to the electrode surface.

Chemical reactions that are affected directly by adsorption phenomena, by double-layer composition and by other specific effects of the electrode surface, are called surface reactions. They can be recognized from the shape of polarographic waves, the limiting current of which decreases with increasingly negative potentials for surface reactions. These "troughs" on polarographic curves are often sensitive to the kind and concentration of a neutral salt present in the solution. When the value of the recombination rate constant k_r calculated from equation (19) is greater than about $10^{11} \text{ l mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, it can be assumed that the reaction takes place as a surface reaction.

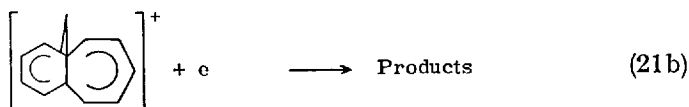
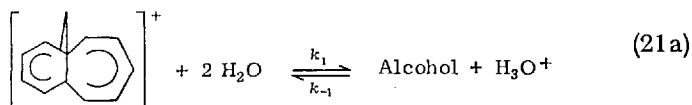
Surface reactions are most frequently observed for systems in which the reaction takes place very quickly. The faster the reaction, the thinner the layer of the solution round the dropping electrode in which the equilibrium is perturbed and the chemical reaction takes place. The thinner the reaction layer, the greater are the specific effects of the electrode surface on the reaction. Accordingly, one is more likely to obtain values of rate constants similar to values obtained by other methods for relatively slow than for fast reactions. Because acid-base equilibria are often rapidly established, it is not surprising that most waves affected by acid-base equilibria indicate a surface reaction, whereas other slower chemical reactions result in waves corresponding to volume reactions.

In all systems it is nevertheless advisable to compare the value of the rate constants obtained by means of kinetic currents with values obtained by independent methods.

There are three types of acid-base reactions which behave like volume reactions. One of them is a relatively slow reaction of tropylium ion:

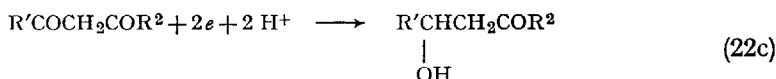
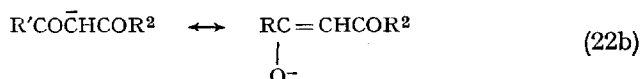
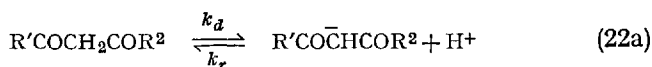


The shape of the dissociation curve makes it possible to reject the other possibility of formation of the tropylium alcohol, i.e. direct nucleophilic attack of hydroxide ions. By means of equation (19) and titrimetrically determined value of dissociation constants, the rate constants $k_1 = 2 \cdot 10^6 \text{ l mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ and $k_{-1} = 50 \text{ sec}^{-1}$ can be calculated (55). Similarly, it is possible to treat the system (21):



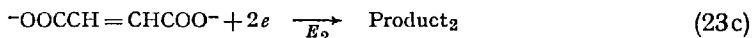
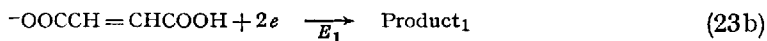
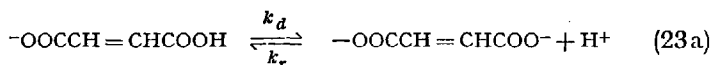
Attempts to use polarography in the study of protolysis of phenyl-tropylium ions failed because the compounds react with metallic mercury and therefore give on polarographic curves a very positive wave, which arises from mercury dissolution and is unsuitable for quantitative treatment (57).

Another example of systems for which the waves indicate that the process is a volume and not a surface reaction, is provided by β -diketones and related substances. These systems undergo reductions according to the scheme (22):



According to the nature of groups R' and R^2 , the value of the constant k_r was found (58) to be $10^8 - 10^{10} \text{ l mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$.

Finally, the dissociation of maleic acid monoanion (23) is assumed to be a volume reaction (49):



It is assumed that the reaction is not a surface reaction because the reduction takes place at such negative potentials that the species are desorbed from the negatively charged surface.

In some instances, the reduction potential of the conjugate base is so negative that its wave does not appear before the electrodecomposition of the supporting electrolyte. In such cases, polarographic curves show only one wave, the height of which decreases with increasing pH in the shape of a dissociation curve (Fig. 17). This is the case, e.g. for tropylium

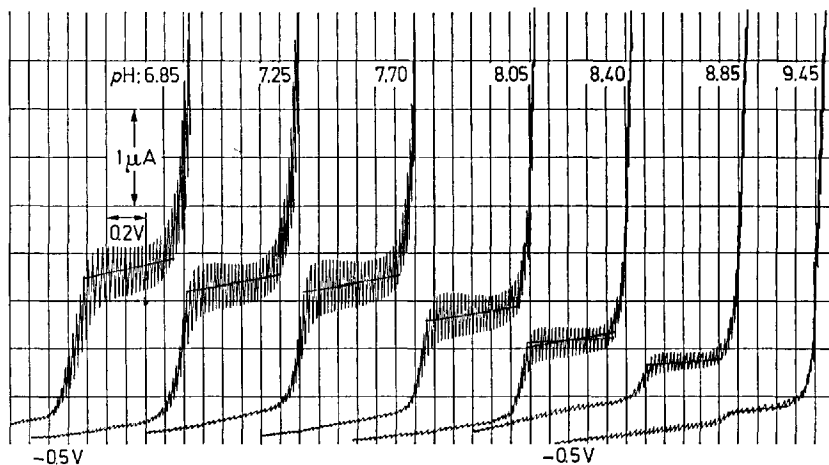


Fig. 17. Polarographic reduction of ω -cyanoacetophenone. Britton-Robinson buffers, pH given on the polarogram, $2 \times 10^{-4} M$ ω -cyanoacetophenone. Curves starting at $-0.5 V$, 100 mV/absc. , $t = 2.3 \text{ sec}$, full scale sensitivity $5 \mu A$

and β -diketones, where the reduction potentials of troyl alcohol and carbanion-enolate are too negative.

In other cases, the differences between the half-wave potentials of the conjugate acid and base are too small to give rise to two separate

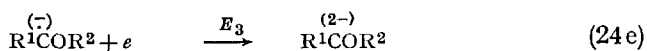
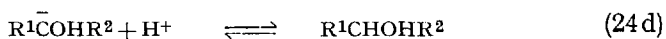
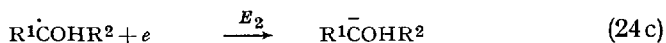
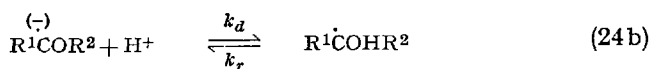
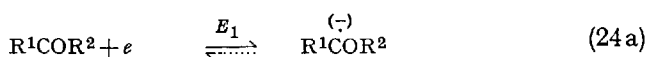
waves. In such cases, it has proved useful to plot $\log (i_d - i)/i$ against E for each curve recorded at a given pH; such plots show two linear sections, the ratio of which changes with pH.

Sometimes the acid-base reaction involved is more complex than that indicated in scheme (19). The two most frequently observed complications are participation of proton-donors other than hydroxonium ion and dissociation of two or more protons. Participation of various proton-donors is demonstrated by the dependence of the height of the kinetically controlled wave on the nature and concentration of the buffer; with the usual type of buffers, a pH-dependence of wave i_k in the shape of a deformed dissociation curve is obtained. For polybasic acids several polarographic dissociation curves are observed at various pK' -values; under certain conditions the slopes of these curves may differ.

Participation of proton-donors other than hydroxonium ion has been observed, e.g. for phenylglyoxylic (59) and pyruvic (60) acids, for substituted benzaldehydes (61–63), unsaturated acids (49, 64), N-nitrosamines (65), nitrones (66), unsaturated ketones (67), aryl alkyl ketones (68) and various heterocyclic compounds (69, 70). Consecutive dissociation has been observed for maleic and fumaric acids (48), for phthalic acid (50) and for pyridoxal derivatives (71).

The interposed acid-base reactions which are most frequently observed, belong to two categories: acid-base reactions following a one-electron transfer, as observed for numerous carbonyl compounds at higher pH values and for some hydrocarbons; and proton-transfer reactions involving the product of a two-electron reduction process, usually carbanions.

An example of the simplest scheme involved in the reduction of numerous carbonyl compounds (72) in alkaline media as (24):



At somewhat lower pH-values the radical anion formed in the first step (24a) is rapidly protonated in step (24b). The radical formed is further reduced in step (24c). Because the potential E_2 is similar to, or more positive than, E_1 , the reduction takes place in one two-electron step. With increasing pH, the rate of the protonation (24b) decreases, only part of the radical anion is transformed into radical and the height of the wave at potential E_1 decreases, until at sufficiently high pH-values, it reaches a value corresponding to a one-electron process (Fig. 18). The part of the species that is not reduced as radical undergoes reduction as the radical anion at a more negative potential E_3 . The wave at the potential E_3 gradually increases with increasing pH until its height attains a one-electron value. In addition to numerous carbonyl compounds which show this type of behaviour, a similar process is involved in the reduction of phthalimide (73). This system is complicated by the antecedent protonation of phthalimide.

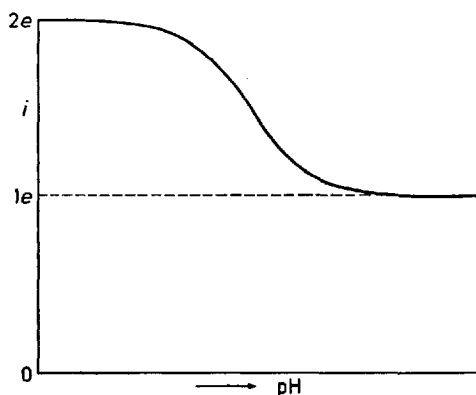


Fig. 18. pH-Dependence of waves of aryl alkyl ketones at higher pH-values

The plot of the pH-dependence (Fig. 18) indicates qualitatively a participation of an intermediate acid-base equilibrium. Evaluation of rate constants k_r and k_d is made difficult by the inaccessibility of the dissociation constant of reaction (24b) which corresponds to protonation of a radical anion. ESR would be a suitable method for the determination of the dissociation constants of at least the more stable radical anions. Another possibility for obtaining at least an approximate value of the equilibrium constant is the measurement of the shifts of the half-wave potentials of the more negative wave at potential E_3 with pH. Because the half-wave potential of this wave is known to be sensitive to the

nature and concentration of the cations in solution, it is necessary to keep the total cation concentration constant.

An example of an acid-base reaction following a two-electron process is the reduction of α,β -unsaturated ketones. In these reductions the radical formed in the first one-electron uptake is further reduced and reacts according to the scheme (25):

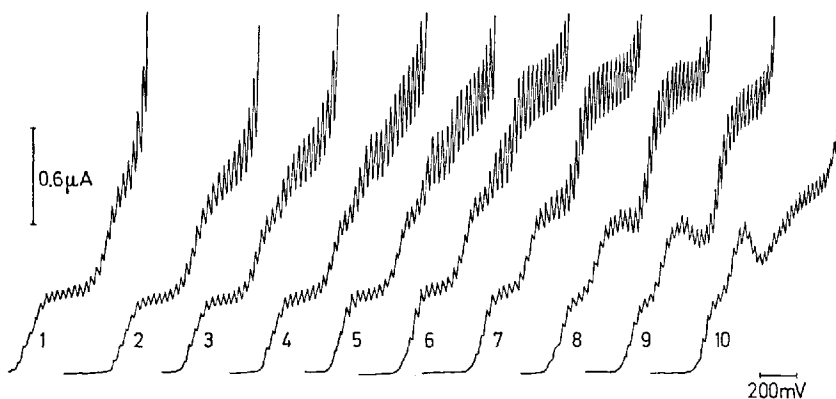
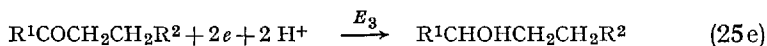
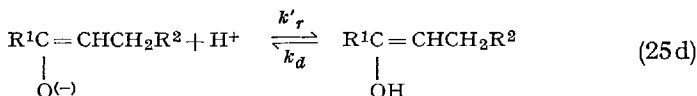
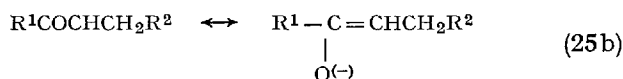
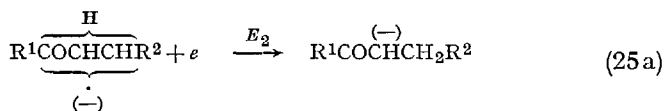


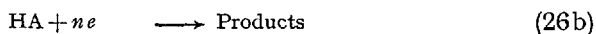
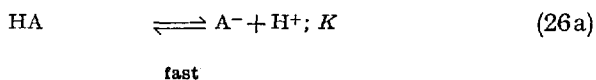
Fig. 19. Dependence of the reduction waves of chalcone on pH. Britton-Robinson buffers containing 20% ethanol, $2 \times 10^{-4}M$ chalcone, pH-values: (1) 2.4; (2) 5.2; (3) 5.9; (4) 6.9; (5) 7.2; (6) 7.8; (7) 8.4; (8) 9.6; (9) 10.3; (10) 12.1. Curves starting at: (1), (2) -0.4 V; (3)–(7) -0.6 V; (8)–(10) -0.8 V vs. S.C.E., $t = 3.1$ sec, full scale sensitivity $2 \mu\text{A}$

The enol form and the carbanion-enolate being inactive, the height of the keto form is determined by the rate of reaction (25c) in competition with reaction (25d). The rate of the ketone formation increases with increasing pH because the rate of the faster enol-formation k'_r decreases. Consequently, the height of the more negative wave at the potential E_3 (for which only the over-all reaction is given in (25e)) increases with increasing pH (Fig. 19).

A pH-dependence of the type given in Fig. 19 indicates that a keto-enol equilibrium of the type (25c) and (25d) is in operation. Quantitative treatments have been unsuccessful so far.

3.2. Acid-Base Reactions Affecting Half-Wave Potentials

For systems which involve rapidly established acid-base equilibria preceding the electrode process proper, the polarographic curves show a single wave the height of which is pH-independent. For the simple scheme (26):



the half-wave potentials shift with pH according to equation (27):

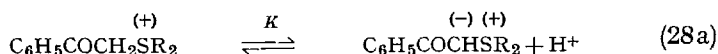
$$E_{\frac{1}{2}} = \text{Const.} + \frac{RT}{\alpha nF} \ln \frac{[\text{H}^+]}{K + [\text{H}^+]} \quad (27)$$

This equation indicates that for $[\text{H}^+] \gg K$, $E_{\frac{1}{2}} = \text{Constant}$ and is pH-independent, whereas for $[\text{H}^+] \ll K$, $E_{\frac{1}{2}} = \text{Constant} - (2.3 RT/\alpha nF)$ pH. The pH-dependence of the half-wave potential thus consists of two linear parts: at $\text{pH} < (\text{p}K - 1)$, the half-wave potential is pH-independent; at $\text{pH} > (\text{p}K + 1)$, it is shifted to negative potentials with a slope $0.059/\alpha n$. The intersection of the two linear parts corresponds to $\text{p}K$.

There are two factors which limit the application of this treatment. For many of the compounds studied (e.g. carbonyl compounds, nitro-compounds etc.), the conjugate acid is so strong that the $\text{p}K$ value lies beyond the accessible acidity range. The other limitation is inherent in the assumption that the electrode process (26b) does not involve any further proton transfer. For numerous systems, in addition to a rapidly established protonation in an acidic grouping placed at some distance from the electroactive group, a further proton transfer to the electroactive group itself occurs at the electrode surface. It is therefore desirable

for this type of application of polarography, that the electrode process proper does not involve proton transfer before the electron transfer.

These conditions are fulfilled for the reduction of phenacylsulphonium salts at low pH values; cleavage of the C—S bond occurs in the first step and proton transfer is involved only in the consecutive steps. The observed shift of half-wave potentials (74) with pH follows the plot predicted by equation (27). The intersection of the two linear parts indicates that phenacylsulphonium salts are moderately strong acids with pK values between 7 and 8 (Fig. 20). Potentiometrically measured pK values, used for verification, are in good agreement with the approximate pK values obtained from polarographic data. The system involved in the first step can be described by scheme (28):



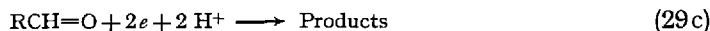
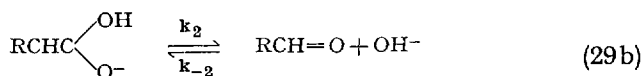
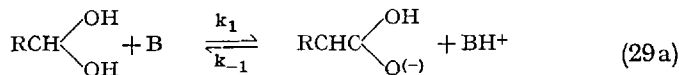
Similarly to other systems, the conjugate acid is reduced more easily. The carbanion formed is then further reduced in subsequent steps.

Here, the ylid form can be stabilized by enolate formation and by d -orbital resonance, which explains the moderate value of pK . The possibility of pseudo-base formation can be excluded (75) by comparison with u.v. spectra. Thus, polarography made it possible to detect and characterize stable ylid formation in solutions several years before these ylids were isolated.

3.3. Hydration-Dehydration Equilibria

Hydration-dehydration equilibria can affect the heights of polarographic waves when they precede the electron transfer, or are interposed between two electron transfers or shift the values of half-wave potentials when they follow after a reversible electrode process.

The simplest type of dehydration reaction is involved in the reduction of aliphatic aldehydes (76) of the type R—CHO, where R is an alkyl group (but not hydrogen). Dehydration follows the scheme (29), where B is a base:



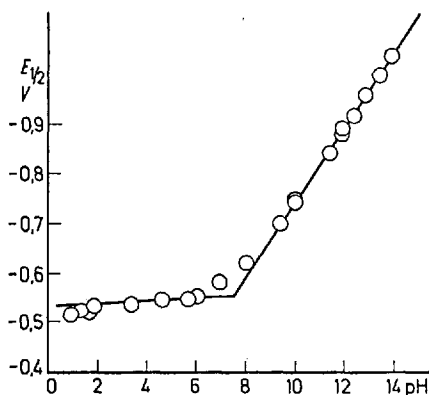


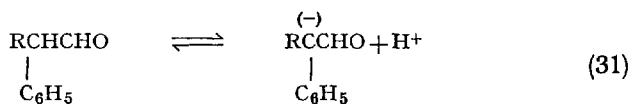
Fig. 20. pH-Dependence of half-wave potentials of methylbutylphenacyl sulphonium perchlorate. $2.10 \cdot 10^{-4} M$ depolarizer, 0.2% ethanol, sulphuric acid, Britton-Robinson buffers and sodium hydroxide

It is assumed that only the non-hydrated form $RCH=O$ undergoes reduction in the available potential range. Because the current increases with increasing pH (Fig. 21), it can be assumed that reaction (29a) with rate constant k_1 governs the wave-height. At pH values greater than about 12, the rate of this reaction is so fast that the current reaches a value corresponding to a two-electron diffusion current. For calculation of the value k_1 at a given pH from current i_k , it is necessary to determine the value of the diffusion current (i_d) (at $pH > 12$) and to use equation (30):

$$\frac{\bar{i}_k}{i_d - i_k} = 0.886 \sqrt{K k_1 t_1} \quad (30)$$

For the value K the equilibrium constants from equation (29a), i.e. $K = k_1/k_{-1}$ should be used, but this value is experimentally inaccessible. If the experimentally determined value $K_h = [RCH(OH_2)]/[RCHO]$ is used, the calculated value of the rate constant equals $10^{-14} k_1 k_{-2}/k_2$ instead of k_1 .

For aldehydes with one or more phenyl groups substituted on the α -carbon the scheme (29) is complicated by carbanion formation (31):



The shift of this equilibrium to the right, which has been confirmed by u.v. spectra, results in a decrease of the limiting current in strongly

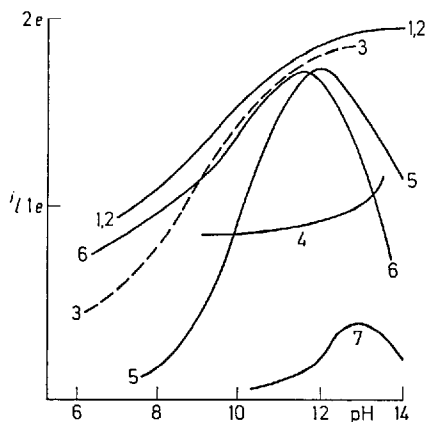


Fig. 21. pH-Dependence of the limiting currents of some saturated aldehydes on pH. (1), (2) acetaldehyde, 3-phenylpropionaldehyde; (3) *iso*-butyraldehyde; (4) 2-ethylbutyraldehyde; (5) phenylacetaldehyde; (6) 2-phenylpropionaldehyde; (7) formaldehyde. Waves were recorded in borate and barbiturate buffers and in lithium hydroxide solutions. General base catalysis effect was small

alkaline media (Fig. 21). A formally similar dependence can be observed (77) for formaldehyde; the decrease of current in alkaline media can be explained by the increase of the rate with constant k_{-2} , by formation of a divalent anion of the hydrated form (RCHO_2^{2-}).

Antecedent dehydration reactions can be complicated by acid-base reactions, for different protonated forms show different rates of dehydration. In all the systems studied so far — pyridine aldehydes (77, 78–80) quinazoline (87, 82) and glyoxalic acid (83) — either the dehydration of the conjugate base is faster than that of the conjugate acid, or the conjugate base is less hydrated. This is shown by the increase of current at $\text{pH} > 2$ in Fig. 22. The increase of current in acidic media corresponds

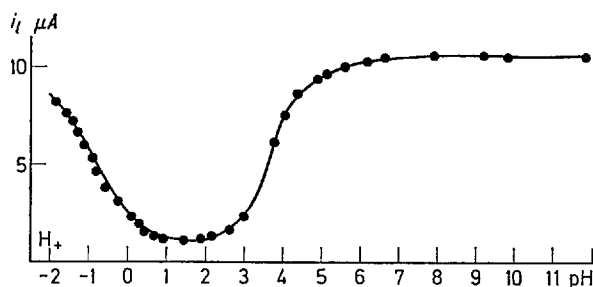


Fig. 22. pH-Dependence of the limiting currents of quinoxaline (after Lund)

to acid catalysed dehydration, probably involving a protonated form. If the hydration is prevented, e.g. in 4-methylquinazoline (82), the decrease of current in acidic media is not observed. For glyoxalic acid (83) the scheme is complicated by a decrease in current at $\text{pH} > 12$, the behaviour resembling that observed for formaldehyde. Interposed dehydration reactions were observed for aldehydes of the type $\text{X}-\text{CH}_2\text{CHO}$, where X is a grouping that in the unhydrated form is reduced at more positive potentials than the aldehydic group. The scheme (32) is involved (hydration being shown in one step instead of two steps as in (29)).

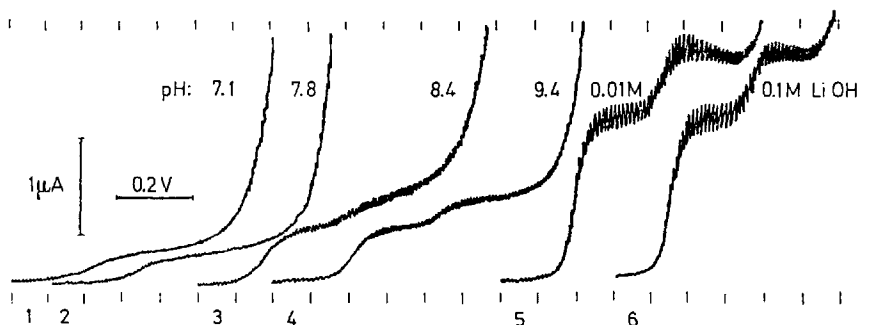
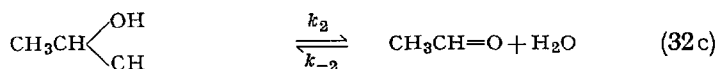
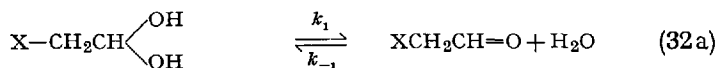
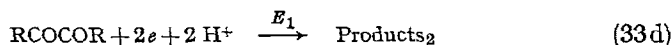
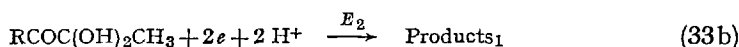
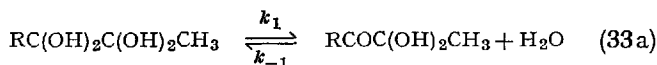


Fig. 23. pH-Dependence of the limiting currents of glycolaldehyde. Supporting electrolytes containing 0.5 M lithium ions, $2 \times 10^{-4} \text{M}$ glycolaldehyde, curve (1) and (2) barbitone buffers, (3) and (4) borate buffer; pH-values: (1) 7.1; (2) 7.8; (3) 8.4; (4) 9.4; (5) 0.01 M lithium hydroxide; (6) 0.1 M lithium hydroxide, curves start at: (1), (2) -1.2 V ; (3), (4) -1.3 V ; (5) -1.4 V ; (6) -1.5 V ; 100 mV/absc. , $t_1 = 2.8 \text{ sec}$, full scale sensitivity $2.5 \mu\text{A}$

On polarographic curves two waves are observed; the height of both waves increases with increasing pH (Fig. 23) and depends on buffer composition, as the dehydration is general base-catalysed. At more positive potentials, the bond $\text{C}-\text{X}$ is cleaved in the form, where the polarizability of this bond is enhanced by the vicinity of the free CO group. The half-wave potentials of the more negative wave are identical with

those for the unsubstituted aldehyde, CH_3CHO . The heights of both waves are limited by two dehydration reactions (32a) and (32c). Examples of this type of behaviour has been found in α -halogen-aldehydes (84) and in glycolaldehyde (85).

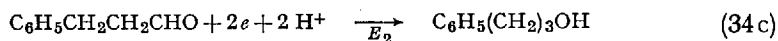
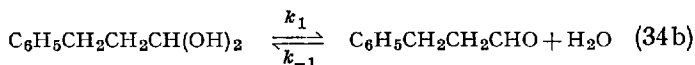
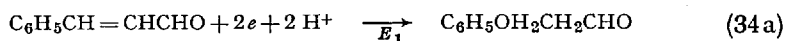
Two dehydration reactions, one preceding the first electron uptake and the other interposed between the first and second electron uptake, are also involved in polarographic reduction of aliphatic α -dicarbonyl compounds (86), such as diacetyl ($\text{R} = \text{CH}_3$) or methylglyoxal ($\text{R} = \text{H}$). Scheme (33) shows hydration reactions in one step, instead of the proper more detailed presentation given in scheme (29):



In the presence of these dicarbonyl substances at lower pH values, only the first dehydration (33a) takes place, so that either only the wave at potential E_2 is observed or this wave is very considerably higher than the wave at potential E_1 . With increasing pH the rate of the second dehydration step (33c) also increases and the height of the wave at the more positive potential E_1 is observed to increase. The reduction of the unhydrated dicarbonyl form occurs at more positive potentials because of the mutual influence of these two groups. Hence, for this system, the unusual phenomenon is observed that with increasing pH the height of the more positive wave is increased.

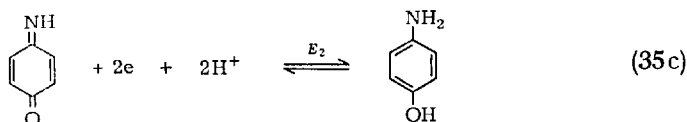
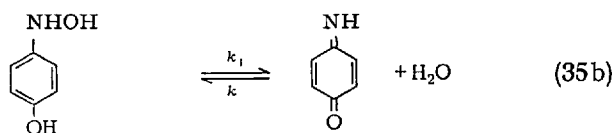
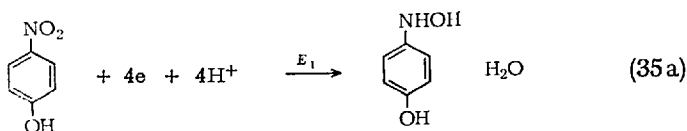
In the examples of reductions of XCH_2CHO mentioned above, hydration occurs both as antecedent and interposed reactions. The change of the second reduction step with pH is similar to that observed for acetaldehyde, but not quantitatively identical. This indicates that the second dehydration step is preceded here by a proton transfer. The rate of the proton transfer involving the carbanion formed as a primary electrolysis product governs the height of the acetaldehyde wave (84, 85). In the reduction of cinnamaldehyde, where only the hydration is interposed between the reductions of cinnamaldehyde and of 3-phenylpropionaldehyde (87), the pH-dependence of the more negative wave of cinnamaldehyde is quantitatively identical with the pH-dependence of

the reduction wave of 3-phenylpropionaldehyde. This system can be described by the overall scheme (34):



The rate of formation of the free aldehydic form (34b) is seemingly unaffected by the presence of step (34a).

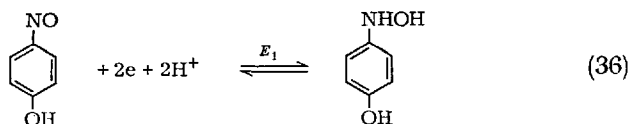
The most frequently studied systems involving interposed dehydration are those in which *p*- or *o*-hydroxylamino phenol is dehydrated to the corresponding quinoneimine. This reaction is interposed in the reduction of *o*- and *p*-nitrophenols, which follows scheme (88) (35):



Because the potential E_2 is more positive than E_1 , the formation of only one wave is observed. In acidic and alkaline media where the rate of the acid-base catalysed reaction (35b) is fast and during the reaction all the phenylhydroxylamine derivative is transformed to quinoneimine, the height of the single wave corresponds to a transfer of six electrons [(35a) plus (35c)]. Because the life-time of the quinoneimine intermediate is short, its hydrolysis to form quinone does not affect the electrode process. In the medium pH range where the rate of dehydration is slow, the wave-height corresponds to a four-electron process. A theoretical

treatment has been developed (89, 90) for the determination of the rate constant k_1 of equation (35), but when this treatment is applied to the same solution at varying drop-times, a fairly regular trend in the calculated values of k_1 is observed (76). Either the treatment is not complete or the system is more complex than that indicated in scheme (35).

For the reduction of *p*-nitrophenol, where the irreversible step (35a) is replaced by a reversible two-electron process (36), another equation has been derived (91, 92) for the calculation of the rate constant k_1 of reaction (35b). The numerical values obtained for the rate constants are claimed (92) to be in agreement with the values obtained by chronopotentiometric and potentiostatic methods. Reaction (35b) has also been studied as a consecutive reaction to the reverse reaction of (35c), i.e. oxidation of *p*-aminophenol.



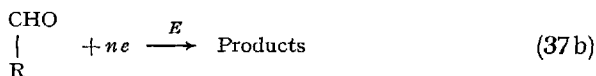
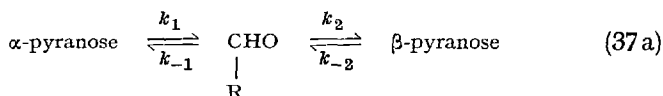
When dehydration occurs as a consecutive reaction, its effect on polarographic curves can be observed only, if the electrode process is reversible. In such cases, the consecutive reaction affects neither the wave-height nor the wave-shape, but causes a shift in the half-wave potentials. Such systems, apart from the oxidation of *p*-aminophenol mentioned above, probably play a role in the oxidation of enediols, e.g. of ascorbic acid. It is assumed that the oxidation of ascorbic acid gives in a reversible step an unstable electroactive product, which is then transformed to electroinactive dehydroascorbic acid in a fast chemical reaction. Theoretical treatment predicted a dependence of the half-wave potential on drop-time, and this was confirmed, but the rate constant of the deactivation reaction cannot be determined from the shift of the half-wave potential, because the value of the true standard potential (at $t = 0$) is not accessible to measurement.

3.4. Cyclization Reactions

For systems that can exist in cyclic and acyclic forms, usually only the acyclic form is electroactive; this allows the establishment of the equilibrium between the two forms to be studied. It is of course possible to study systems in which the cyclic form is electroactive, provided that the half-wave potentials of the two forms differ sufficiently.

An example belonging to this category is the reduction of some saccharides, in particular aldoses. It is assumed (93) that only the open-

chain aldehydic form of the hexose is electroactive, whereas all cyclic forms are electroinactive, according to the scheme (37):



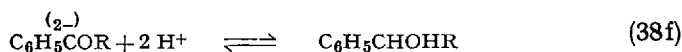
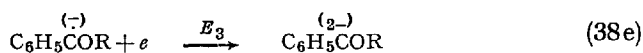
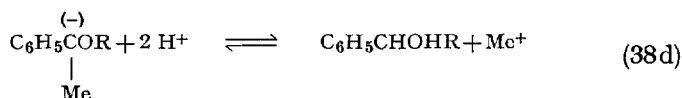
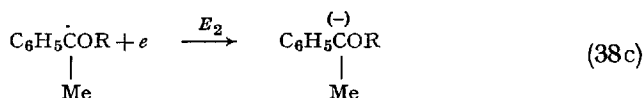
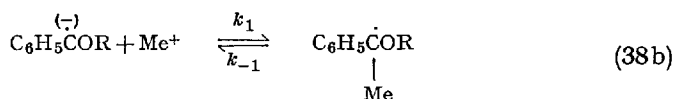
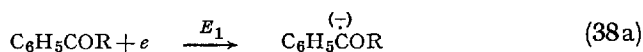
For glucose, measurement of the pH-dependence of the observed reduction wave, and of the time-change of this wave after dissolution of the hexose, in conjunction with polarimetric data on mutarotation, make it possible to determine (94, 95) all four rate constants k_1 , k_{-1} , k_2 and k_{-2} . The proportion of the free aldehyde form has been found to be 0.003% of the analytical concentration of the glucose. The formation of furanose forms and the effect of hydration of the aldehydic group have not been considered, nor has it been definitely shown that the reduction does not involve the α -hydroxy group. For 2-ketogulonic acid it is necessary to consider (96) not only the ring-opening reaction, but also the dissociation of the carboxylic acid among the processes that govern the height of the polarographic wave.

Another system in which ring-formation has been considered to be manifested on polarographic curves is the reduction of pyridoxal (71, 80). The reduction wave of this compound changes with pH and the observed plot is similar to that shown in Fig. 22. This dependence can be explained either by hydration (as for other pyridine carboxaldehydes), or by hemiacetal formation. The same two interpretations can be applied to electronic spectra. A comparison with the behaviour of pyridoxal-5-phosphate can contribute to the solution of this problem. With this ester the formation of the hemiacetal form is impossible and practically no current decrease in acidic solutions can be observed. Hence it can be concluded that the decrease in the limiting current of pyridoxal is due to ring formation. Nevertheless, the possibility of some participation by a dehydration reaction cannot be completely excluded, for it is possible to assume that the introduction of a phosphoric acid residue into position 5 either shifts the equilibrium towards the dehydrated form or increases the rate of dehydration.

3.5. Interaction of Negatively Charged Species with Metal Cations

Alkali metal cations (Me^+) can, in some instances, react with negatively charged species, in particular with radical anions, in a similar fashion as

hydrogen ions. This type of reaction interposed between two electron transfers was first reported (97) for reductions of carbonyl compounds of the type C_6H_5COR (where $R=H, CH_3, C_6H_5$ etc.). The reaction involved can be formulated as scheme (38):



The complications in the evaluation of this system are primarily due to the fact that the potential E_2 of reaction (38e) is so close to (or even more positive than) the potential E_1 of the first electron uptake (38a), that only one wave is observed. The height of this wave increases with increasing alkali metal ion concentration. Secondly, in addition to the height of the more positive wave, the increased cation concentration also affects the potential (E_3) of the more negative wave. Potential E_3 is shifted to more positive potentials with increase in cation concentration and the two waves at potentials E_3 and E_1 can merge before the wave at potential E_1 reaches its full height corresponding to a two-electron reduction. Finally, the height of the first wave at potential E_1 increases not only because of reaction (38b) with metal cations, but also as a result of reaction (24b) with hydrogen ions. To suppress the reaction with hydrogen ions, it is necessary to work in sufficiently alkaline media, i.e. in hydroxide solutions, but a considerable hydroxide concentration is needed to reach a sufficiently high pH. However, in such solutions equilibrium (38b) is shifted to the right; hence to investigate the effect of alkali metal ions, solutions of lithium hydroxide have been found best, because lithium is least effective in reactions of the type (38b). The con-

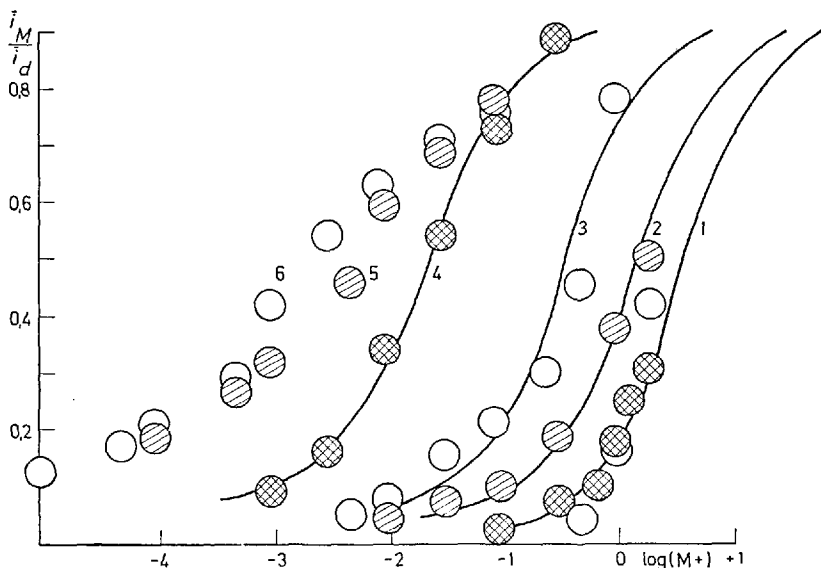
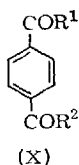


Fig. 24. Effect of cation concentration on cinnamaldehyde wave i_M . 0.1 M lithium hydroxide solutions containing various amounts of neutral salts, experimental points for: (1) Li^+ ; (2) Na^+ ; (3) Rb^+ ; (4) Cs^+ ; (5) $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$; (6) $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4^+$, theoretical curve for the treatment given by *Kastening and Holleck*

3.6 Other Reactions

Compounds containing two carbonyl groupings in the *para*-position of the type X, where $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (Xa); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (Xb); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (Xc), show unusual polarographic behaviour. With two carbonyl



functions it would be expected that these two groups would be reduced either simultaneously or in two consecutive rather similar steps. Experiment has nevertheless shown (98–100) that in acidic media, between pH 2 and about 5, only one two-electron reversible wave appears (Fig. 25). At lower pH values a one-electron wave appears at more negative potentials, whereas above pH 5, a two-electron wave is formed at more

negative potentials. The one-electron wave in acidic media and the two-electron wave in alkaline media appear in the potential region where the waves of monosubstituted acetophenones are observed. Other properties of the more negative wave also resemble these of acetophenones. It is thus possible to deduce that an electrolysis product is formed in the reversible step which is electroinactive but which in acidic and alkaline media can be transformed into an acetophenone derivative. Scheme (40) explains all the observed facts.

When reactions (40b) and (40d) proceed slowly, the product of reaction (40a) is not further reduced. This species is further reduced only when it is transformed by the acid- (40b) or base- (40d) catalysed reactions to an acetophenone derivative. The range of pH in which the

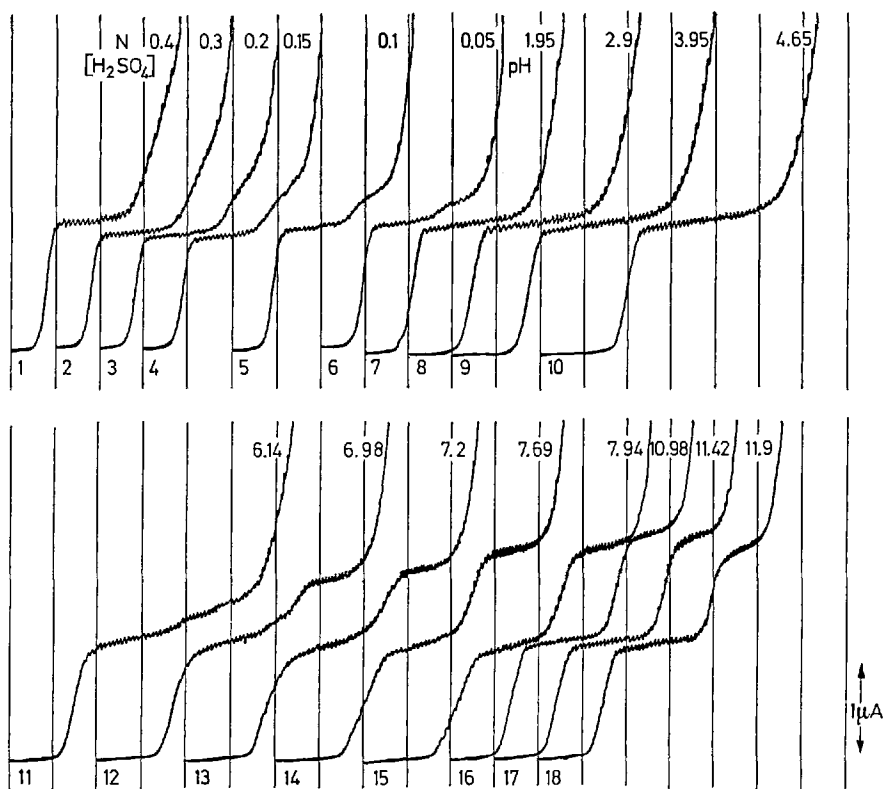
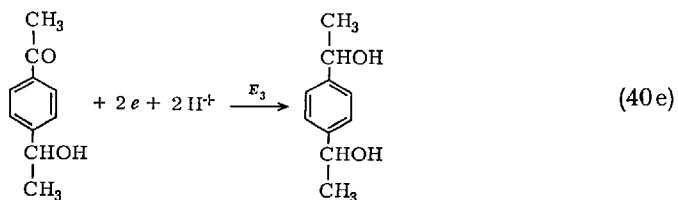
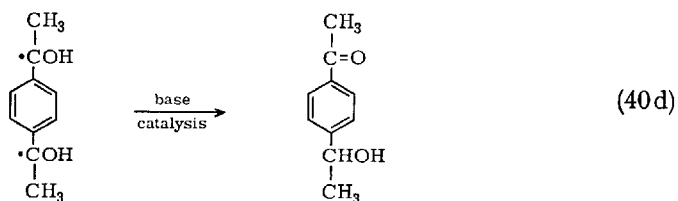
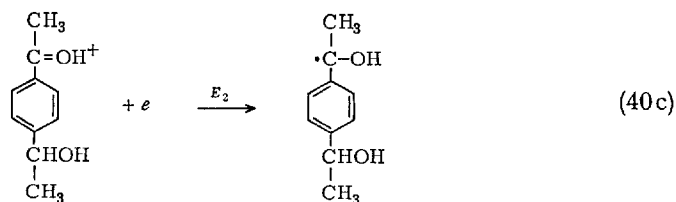
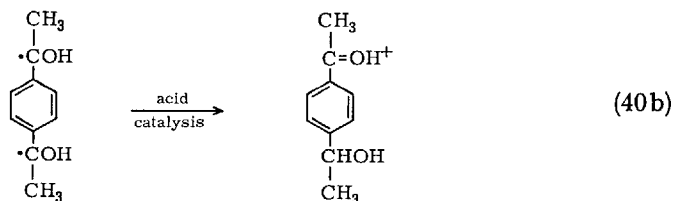
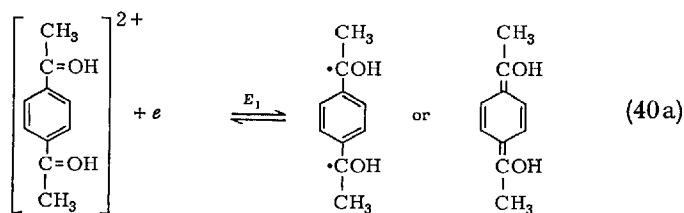


Fig. 25. pH-Dependence of waves of $2 \times 10^{-4} M$ p-diacetylbenzene; 30% ethanol; pH given on the polarogram; (1)–(6) H_2SO_4 , (7)–(18) Britton-Robinson buffers. Curves starting at: (1)–(10), $-0.4 V$; (11)–(15) $-0.6 V$; (16)–(18) $-0.8 V$; 200 mV/absc., S.C.E.



primary product of reaction (40a) is stable, depends on the structure of the dicarbonyl compound; it is narrowest for terephthalaldehyde (Xa), wider for *p*-diacetylbenzene (Xb) and widest for *p*-dibenzoylbenzene (Xc), where it is increased in particular towards acidic media.

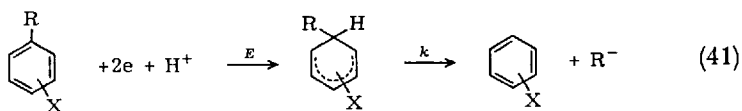
3.7. General Assessment of the Role of Polarography in the Study of Fast Reactions

Even though it is possible to use polarography in certain cases for the determination of rate constants, its main advantages in the study of fast reactions are the possibilities of detecting the presence of such reactions, of elucidating the factors that affect the reaction rate, and of contributing to the general understanding of the mechanisms of such reactions. The reaction conditions can usually be varied over wide ranges. Polarography also contributes to comparisons of the effects of structural changes on the reactivity of species participating in the reaction.

4. Studies of Organic Electrode Processes

In addition to information on chemical reactions accompanying electrode processes, polarography also offers data on the electrode process proper. Because organic electrode reactions can be considered as a special case of organic reactions in which the energy of one of the participants — the electrode — can be varied, it is evident that investigations of the course of electrode processes can offer useful information for characterization of the reactivity of organic compounds in homogeneous reactions. This type of application of polarography is discussed below for two examples.

Nucleophilic aromatic substitution has been studied in homogeneous kinetics, predominantly on benzenoid compounds bearing a number of nitro groups and on heterocyclic compounds. The choice of the leaving group has been rather limited, the chloride ion being the most frequently involved. Polarography offers the possibility of investigating nucleophilic aromatic substitution even in relatively simple benzene derivatives and for a number of leaving groups. The general scheme involved can be summarized as follows (41):



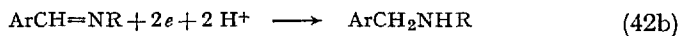
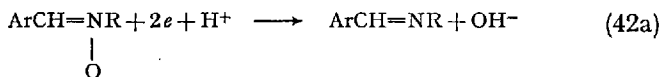
In this scheme R is the leaving group and X an electroinactive substituent. The transfer of the proton must occur consecutive to the transfer of the first electron, because the half-wave potential of the observed irreversible wave is pH-independent. However, the experimental data do not allow the sequences (e, e, H^+) and (e, H^+, e) to be distinguished.

Examples of the above type of process are reductions of iodobenzenes (53, 101–103) ($\text{R} = \text{I}$), of methyl phenyl sulphones (104) ($\text{R} = \text{CH}_3\text{SO}_2$), sulphonamides (104) ($\text{R} = \text{SO}_3\text{NH}_4$) and benzonitriles ($\text{R} = \text{CN}$) (105,

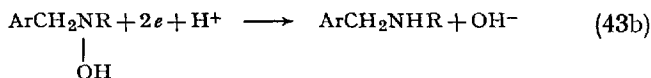
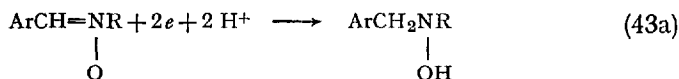
106) and in some special cases, e.g. in 9-nitroanthracene, even of nitro compounds (107) ($R = NO_2$). For sulphones, sulphonamides and benzonitriles, the reduction wave at potentials more positive than about -1.8 V can be observed only if the molecule contains a substituent X in the *p*- (or sometimes in the *m*-) position; the substituent must be sufficiently electronegative to shift the potential of the reduction of R to more positive potentials, but it must also be electroinactive in the potential range studied so that no reduction will occur before the reduction of R. Whereas the systems following scheme (41) correspond formally to a replacement of the leaving group by a hydride ion, the reduction of polynitrobenzenes in aprotic solvents leads to the formation of nitrophenols and the nitrogroup is replaced by a hydroxyl ion (108, 109).

In the group of comparable benzene derivatives, the readiness of the group to leave increases in the sequence: $CN < SO_2NH_2 < SO_2CH_3 < SO_2C_6H_5 < I$. Substituents in the *m*- or *p*-position affect the half-wave potentials of these compounds as predicted by the Hammett equation (cf. Chapter 5). The reduction of cyano and sulphonamido derivatives and sulphones is greatly facilitated by conjugation with acceptor groups in the *p*-position; for the sulphur derivatives (104) this effect is even stronger than would be expressed by σ_{p-X}^- constants. It is assumed that in these processes, which represent a kind of aromatic S_N2 substitution, the leaving group shows an intense conjugation with the substituent acceptor group in the *p*-position. For the benzonitriles (105) it is sufficient to use for the acceptor substituent constants σ_{p-X}^- . It has been deduced that in the benzonitrile reduction the transition state is apparently more symmetrical than the transition states of sulphonamides and alkyl aryl sulphones.

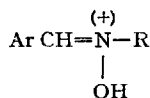
Another example of a system studied polarographically is the *reduction of nitrones*. Of the two possible reduction paths it has been shown (66) that the reduction follows the overall scheme (42):



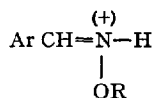
rather than (43):



Moreover, it has been shown (66) that O-alkyl- and N-alkyloximes react in a similar way in acidic media, when both isomers exist in the protonated form (XI):

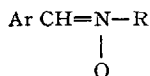


(XIa)

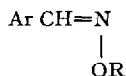


(XIb)

On the other hand, in alkaline media, the isomers react as free conjugate bases (XII):



(XIIa)



(XIIb)

The N—O bond in (XIIa) is more polarizable than that in XIIb and undergoes electroreduction more easily.

5. Structural Effects

Because of their analogies to equilibrium or rate constants it is not surprising to find correlations between the values of half-wave potentials and the structure of organic compounds. Among structural factors that affect half-wave potentials are the nature of the electroactive group, stereochemistry and the nature of substituents. Generally, a shift of a cathodic wave corresponding to a reduction process towards more positive potentials can be ascribed to a facilitation of the reduction, whereas a shift towards more negative potentials indicates that reduction has become more difficult. Similarly, for anodic waves corresponding to an oxidation process, a shift towards more negative values can be ascribed to the oxidation being facilitated.

5.1. Substituent Effects

Those parts of organic molecules which when exchanged affect the electron density in the reaction centre but which are sufficiently separated from the reaction centre so that the geometry of the transition state remains unaltered, are called substituents. The effects of substituents on half-wave potentials (1) are usually treated quantitatively by means of

relationships analogous to Hammett and Taft equations and by correlating half-wave potentials ($E_{1/2}$) with substituent constants (σ , σ^+ , σ^- etc.). Such treatment of half-wave potentials is better substantiated than that of most other physico-chemical data, because half-wave potentials are often a simple function of the logarithms of the rate constants of the

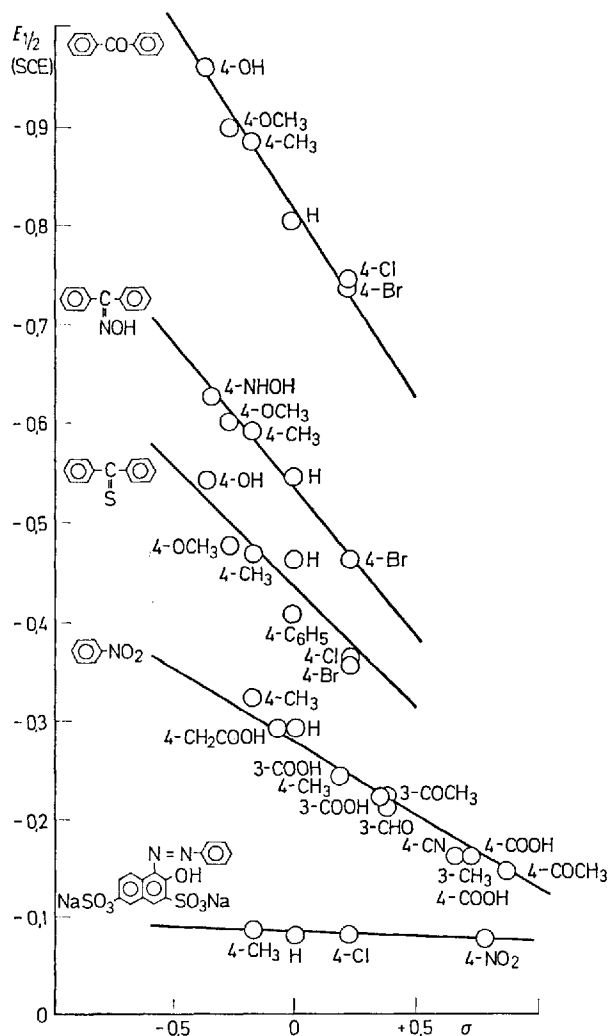


Fig. 26. Relation of half-wave potentials for the reduction of substituted benzene derivatives in acid media to Hammett substituent constant σ_x . Benzophenones, benzophenone oximes and thiobenzophenones at pH 0; nitrobenzenes at pH 2.0; azo dyes at pH 2.6

electrode process (k_e). Hence plots of half-wave potentials ($E_{1/2}$) against substituent constants (σ) (Fig. 26) are actually equivalent to plots of $\log k_e$ against σ ; this is similar to plots of $\log k$ against σ in homogeneous kinetics.

The conditions limiting the choice of the half-wave potential for a given reaction series will be discussed first.

The compared values of half-wave potentials should be measured under exactly the same experimental conditions. For the interpretation of results quoted in the literature usually only the data obtained by one author can be compared.

The mechanism and the values of the transfer coefficient should be similar for all systems under comparison. Because a detailed examination of the mechanism of the electrode process, including e.g. the determination of the products of electrode reactions, is usually not carried out for all members of the reaction series, control of the following parameters is suggested.

1. The heights of all compared limiting diffusion currents should correspond to the same number of electrons transferred.
2. The log-plot of all compared waves should be nearly the same.
3. The number of protons transferred during the electrode process must be the same.

It is preferable to compare the half-wave potentials under conditions where they are independent of pH. If such a pH range (or such a solvent) is inaccessible experimentally, it is necessary to choose a pH range, such that the slopes $dE_{1/2}/d\text{pH}$ for the particular derivatives compared are approximately the same. The choice of an arbitrary pH value for the comparison (e.g. pH 0 or pH 7.0) is unfounded and sometimes leads to erroneous conclusions about the influence of the substituent.

Finally, for the verification of some of the equations given, a sufficient number of derivatives must be chosen to cover the polar, steric and mesomeric effects of substituents over the widest possible range.

For substances where the half-wave potential is a function of pH, care should be taken that the solutions are well buffered. Wherever possible, the half-wave potentials obtained in the absence of surface-active substances should be compared. If necessary, the smallest possible concentration of surface-active agent is added, and this is maintained unchanged for the whole reaction series. For curves showing maxima, the half-wave potentials can be neither measured nor compared.

The present disadvantage of most of the applications of the above quantitative treatments lies in the relatively small number of derivatives studied in individual reaction series. It would thus be preferable in future experiments to use 10–15 substituents or substituents with substantially different substituent constants.

The possibility of the application of polarography in the study of linear free energy relationships is discussed below.

The measurement of polarographic half-wave potentials is usually a simple, fast procedure, often considerably faster and less tedious than determination of rate or equilibrium constants. Elucidation of the mechanism of an electrode process (or better that part of it which must be understood for quantitative treatment of the potentials) and the choice of the most suitable conditions for measurement of comparable values of half-wave potentials is usually simpler and less time-consuming than the elucidation of the mechanism of a chemical reaction. This is largely due to the fact that in electrode processes the reactant (electron or electrode) is always the same.

The deviations from the mechanism which operates in the whole series, that are sometimes difficult to detect in homogeneous kinetics, can sometimes be detected in polarography, by simple comparison of the wave-heights, number of waves and slope and shape of the waves.

The accuracy of polarographic data is usually quite high. For data measured under normal uniform conditions, differences of 0.01 V in half-wave potentials are readily reproducible and reliable. Under carefully controlled conditions differences of 0.002 V can be made reproducible. This means that for $\rho_{\pi}=0.3$ V, a difference in substituent constants of 0.033 sigma units (or 0.0066 sigma units under carefully controlled conditions) is significant. As some polarographic reductions, especially in the aliphatic series, correspond to reaction constants of the order of units, the accuracy can even be one order higher. For these reasons polarography seems to be a useful method for the determination of accurate values of substituent constants. So far this possibility has been exploited only occasionally. Also in cases where small differences of measured values are of importance, as in $\sigma_m - \sigma_p$ relationships, proofs of hyperconjugation, etc., polarographic measurements should be useful.

As conditions for electrolysis, such as pH, ionic strength, temperature, dielectric constant and kind of solvent can be widely changed in polarography, it seems to be advantageous to use polarographic measurements to study effects of environment on the value of reaction constant. In particular, temperature can be changed over a much broader range than in homogeneous kinetics. Difficulties involved in changes of potential of the reference electrode and of the diffusion potential can be avoided by measuring the changes of differences of potentials.

Since the conditions in polarographic reductions are usually quite similar (e.g. temperatures round 20°C, aqueous, water-containing or water-like solvents), compared with the widely varying conditions used in homogeneous reactions, polarographic data represent a collection which

is so related that a quantitative comparison is possible. One of the problems which can be approached on this basis is the comparison of the susceptibility of the reaction centre to substituent effects and characteristics of the electrode process. In homogeneous reactions, correlations between the proportionality constant in Hammett and similar equations (i.e. reaction constants, ρ) and the structure of reactive group have not yet been satisfactorily developed. Polarographic data has made it possible to show that an approximately linear relationship (110) (Fig. 27)

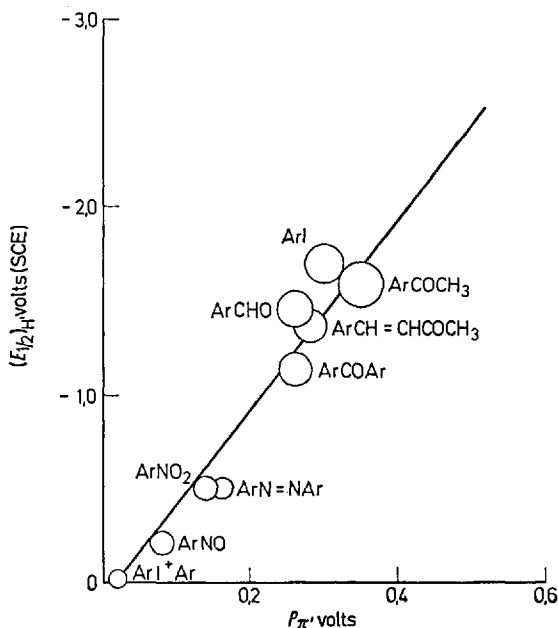
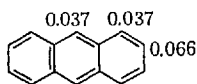


Fig. 27. Dependence of the half-wave potentials of the parent unsubstituted compound $(E_{1/2})_H$ bearing the reducible group R on the values of the reaction constant $\rho_{\pi, R}$ obtained for benzene derivatives bearing the same reducible group R at pH 5—8 and in unbuffered media for pH-independent systems

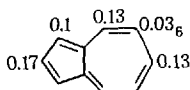
exists between the half-wave potential of the unsubstituted parent compound $(E_{1/2})_H$ bearing an electroactive group R and the reaction constant $\rho_{\pi, R}$ determined for a series of benzenoid compounds bearing the same electroactive group R. For a particular reaction series, $(E_{1/2})_H$ expresses the susceptibility of the given grouping R on a benzene ring to a nucleophilic attack by electron, and $\rho_{\pi, R}$ the susceptibility of the

group R to substituent effects. The more positive the reduction potential, the less sensitive is the grouping to substituent effects.

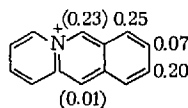
Because of the bulk of comparable material available, it has been possible to use half-wave potentials for some types of linear free energy relationships that have not been used in connection with rate and equilibrium constants. For example, it has been shown (1, 111) that the effects of substituents on quinone rings on their reactivity towards oxidation-reduction reactions, can be approximately expressed by Hammett substituent constants σ . The susceptibility of the reactivity of a cyclic system to substitution in various positions can be expressed quantitatively (1). The numbers on formulae XIII–XV give the reaction constants $\rho_{\pi, R}$ for the given position (values in brackets only very approximate):



(XIII)



(XIV)



(XV)

Another extension is in the field of alicyclic compounds (1, 112). In steroid compounds it has been proved that long-distance effects, e.g. from position 17 to 3 and *vice versa*, affect polarographic half-wave potentials. Finally it has been demonstrated (1, 113) that Hammett and Taft substituent constants can be used as a first approximation to express the substituent effects in numerous types of mono- and polycyclic heterocyclic compounds.

The amount of material available on heterocyclic compounds (1, 113) has made it possible to outline a classification of reaction series that might be useful for other purposes. The compounds are classified according to whether the heterocyclic ring itself is reactive and undergoes a change during the electrolysis, or a nucleophilic substitution occurs at a group attached to the ring, or the reduction occurs in the side-chain.

If the reducible heterocyclic ring is considered as one polarographically active group, three types of reaction series can be defined: (1) those in which the reducible heterocycle is substituted in a fixed position by different substituents; (2) those where the reducible ring is substituted by the same substituent in different positions relative to the heteroatoms; and (3) those in which the heterocyclic ring is substituted in a fixed position by a phenyl group with a substituent in the *m*- or *p*-position with respect to the heterocyclic ring.

For heterocyclic substances which carry the electroactive group either directly attached to the heterocyclic ring or in the side-chain,

three types of reaction series can again be considered: (1) the aromatic heterocyclic can carry both the electroactive group in the fixed position relative to the hetero atom, and a polarographically inactive substituent in other positions on the heterocyclic ring; (2) various irreducible heterocyclic rings can carry a particular electroactive group; and (3) the heterocyclic ring can carry on side-chain containing both the reducible group and the substituent.

Similarly, it is possible to classify the reactions in polycyclic heterocyclics. The situation is then complicated by the possibility that the substituent on the electroactive grouping can be attached either to the heterocyclic or to the benzenoid ring.

For considerations of mechanisms, the choice of substituent constants, the value of the reaction constant $\rho_{\pi, R}$ and deviations from the linear $E_{\frac{1}{2}} - \sigma$ plot are of importance. If for a particular electroactive group (which is generally an electronegative group) in combination with an electronegative substituent, the half-wave potential found fits an $E_{\frac{1}{2}} - \sigma$ plot with a σ_{p-X} constant, it is possible to deduce that there is no mutual conjugation interaction between the electroactive group and the substituent. On the other hand if a value of $\sigma_{\bar{p}-X}$ must be used for the electronegative substituent in order to obtain a linear $E_{\frac{1}{2}} - \sigma$ plot, then it can be concluded that conjugation between the two groups exists in the excited state. An even stronger conjugation interaction than that expressed in $\sigma_{\bar{p}-X}$ has been observed for *p*-substituted methylphenylsulphones and sulphonamides (cf. Chapter 4).

If the original Hammett deduction is correct, a positive value of reaction constant ρ corresponds to nucleophilic reaction and a negative value to an electrophilic reaction. On this basis, the sign of the constant $\rho_{\pi, R}$ makes it possible to deduce the type of electrode process involved. Most benzene and heterocyclic compounds that have half-wave potentials fitting Hammett and Taft-type equations, show a positive $\rho_{\pi, R}$. The electron transfer can be considered as the nucleophilic potential-determining step. Nevertheless, in particular among aliphatic compounds, reaction series are known in which the sign of $\rho_{\pi, R}$ is negative. In such cases, checks should be made if the potential-determining step is not different from the electron-transfer.

If one or two half-wave potentials show a deviation from the linear $E_{\frac{1}{2}} - \sigma$ plot, it is first necessary to verify that for the compounds in question, the electrolysis products, the value of αn and the number of protons consumed in the given supporting electrolyte are the same for the compounds which show the deviations, as they are for the rest of the reaction series. If all these quantities show no differences for the deviating compounds, it can be concluded that either a change in the mechanism (i.e. a change in the value of $\rho_{\pi, R}$) or a substituent effect

greater than that accounted for in the value of the substituent constant σ is operating. An example of the latter type can be found in the reduction of phenylsulphonamides and phenylalkylsulphones (104) (cf. Chapter 4). It has proved useful to correlate the half-wave potentials with $\log k$, $\log K$ or some other physical quantity (e.g. δ) for the given reaction series, in order to prove whether the anomalous effect is specific for polarography (e.g. adsorption) or for the compound in the given reaction series.

Deviations from linear $E_{\frac{1}{2}} - \sigma$ plots can be an important pointer to deviations and changes in mechanisms. For example, an observation that the half-wave potentials of *p*-cyano-substituted carbonyl compounds such as benzophenones, acetophenones, benzaldehydes, etc., measured in acidic media deviate from linear $E_{\frac{1}{2}} - \sigma$ plots has led to the discovery (105, 106) that in *p*-cyanoacetophenone and *p*-cyanobenzaldehyde, the $C \equiv N$ group is reduced to CH_2NH_2 and that in *p*-cyanobenzophenone the alcohol formed in the first two-electron step can be further reduced.

Perhaps the most important feature of the linear free energy relationship is that the choice of compounds can be planned in advance and only those substances which offer most information about the system can be selected for further study. It is usually more useful to study a few compounds with widely differing substituent effects than a large number of compounds, the substituent constants of which differ only slightly. Consultation of a list of substituent constants can therefore be useful in choosing organic substances for a polarographic study.

5.2. Steric Effects

Apart from the polar effects of substituents discussed in the preceding paragraph, steric effects can also alter the polarographic behaviour of organic compounds (114).

Cis- and *trans*-isomers sometimes differ in their half-wave potentials, so that the individual isomers can be distinguished and in some instances their mixtures analysed. Differences in the values for *cis*- and *trans*-isomers have been reported for azocompounds (115, 116) (but cf. (117 bis 119)), oximes (120), unsaturated carbonyl compounds (121–123), unsaturated hydrocarbons (124), etc. In some cases, the heights of the waves of isomers at a given pH, or the pK' values differ, so that mixtures of isomers can be analysed. This is possible for mixtures of fumaric and maleic acids (125–128), citraconic and mesaconic acids (125), etc.

The most rigorously proved steric effects on half-wave potentials are those in which a steric hindrance of coplanarity is operative (129). The shifts of half-wave potentials towards more negative values are in agree-

ment with values obtained by independent methods. Hence the shift of -0.085 V observed (54, 130) for 3-*o*-tolylsydnone is in good agreement with the value of a 0.10 V deduced for the resonance contribution of the 3-phenyl group obtained from the deviation of the half-wave potential of 3-phenylsydnone from the modified Taft equation for 3-substituted sydnones. The smaller value obtained from steric hindrance of coplanarity indicates that one methyl group in the *o*-position does not prevent all resonance interaction between the phenyl and sydnone rings. Other systems in which the steric hindrance of coplanarity operates (7) are azobenzenes (129), nitrobenzenes (129), acetophenones (129), benzophenones (129, 131) and acetylazulenes (152).

Polarography also offers possibilities of distinguishing diastereoisomers in some cases. For *threo*- and *erythro*-epimers of vicinal dibromides where during the electrode process elimination occurs, the structural factors affecting the half-wave potentials (112) are similar to those involved in homogeneous elimination processes in the reactions of these compounds. The comparison with compounds which have larger rings (133) is made difficult by varying values of αn . However, provided that the approximate character of such comparisons is remembered, it is possible to state that molecules with rigid *anti*-periplanar and *syn*-periplanar arrangement show the most positive waves, and those with a torsion angle φ between 60 and 120° the most negative waves. Similarly, those flexible dibromides which can readily attain an *anti*-periplanar arrangement of the C—B bond are reduced at relatively positive potentials. On the other hand, dibromides which can attain the *anti*-periplanar arrangement only with great expenditure of energy or not at all, are reduced at such negative potentials that they would correspond to rigid molecules with a torsion angle of about 60°.

Apart from a change in the course of the reduction, which will be discussed below in the section on stereospecific electrosynthesis, the epimers of α, α' -dibromosuccinic acid show differences in half-wave potentials (134, 135). The free acid of the *erythro* dibromosuccinic acid is reduced at more positive potentials than the *threo*-form. For the anions of these acids, however, the reduction at higher pH values occurs at more positive potentials for the *threo*-epimer than for the *erythro*-anion. For the esters of dibromosuccinic acids, the difference in half-wave potentials of the two epimers is too small to be significant.

For catalytic waves of hydrogen evolution in ammoniacal cobalt solutions, it has been observed (132) that *erythro*-phenylcysteine gives a higher catalytic wave than the *threo* form (Fig. 28). These differences can be explained partly by differences in acid dissociation constants, and partly by variations in the stability constants of the cobalt-phenylcysteine complexes.

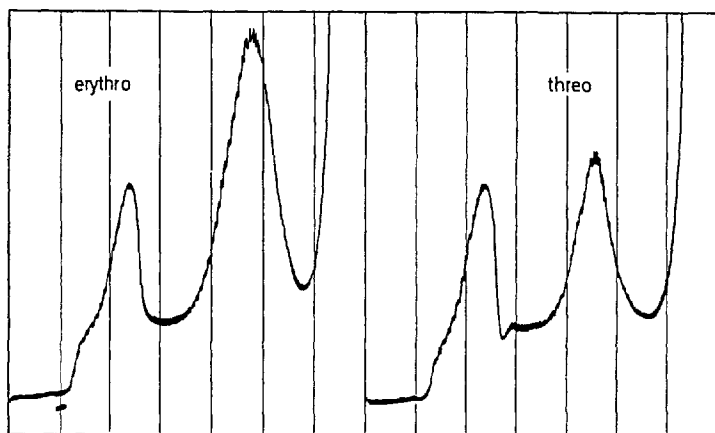


Fig. 28. Steric effects on catalytic waves of phenyl cysteins. To 0.001 M cobaltous chloride, 0.1 M ammonia, 0.1 M ammonium chloride added $3 \times 10^{-5} M$ *erythro*- and *threo*-phenylcystein. Curves starting at -0.8 V S.C.E., 200 mV/absc., full scale sensitivity 28 μA

Mixtures of *threo* and *erythro*-1,2-diols can be analysed by kinetic analysis with polarographic measurement of periodate concentration (27).

An effect of the ring-size in addition to that observed in the elimination taking place in the reduction of vicinal dibromides, has been observed for medium-sized ring compounds which carry the electro-active group either in the side-chain or directly attached to the ring. The half-wave potentials of cycloalkyl bromides can be correlated with the half-wave potentials of cyclic ketones and their derivatives (Fig. 29). The observed relation indicates that the relative effect of ring-size on the reactivity is similar in all the reaction series compared.

Other compounds in which steric effects alter polarographic behaviour are the α -halogenoketones. In 2-halogeno-4-*tert*-butyl-cyclohexanones (136), the thermodynamically more stable equatorial halogen is reduced at more negative potentials than the axial halogen. Similarly, in the rigid system of the B and C rings of the steroids, the equatorial halogen is reduced at more negative potential than the axial halogen (112). Differences in the half-wave potentials of equatorial and axial halogen vary according to the positions of both the halogen and carbonyl group in the ring system, and according to the nature of the halogen; the difference increases in the sequence $Br < Cl < F$. These differences have been used for a discussion of the reduction mechanism together with measurement of the more negative wave of the ketone which is a measure of the proton transfer to the carbanion-enolate ion.

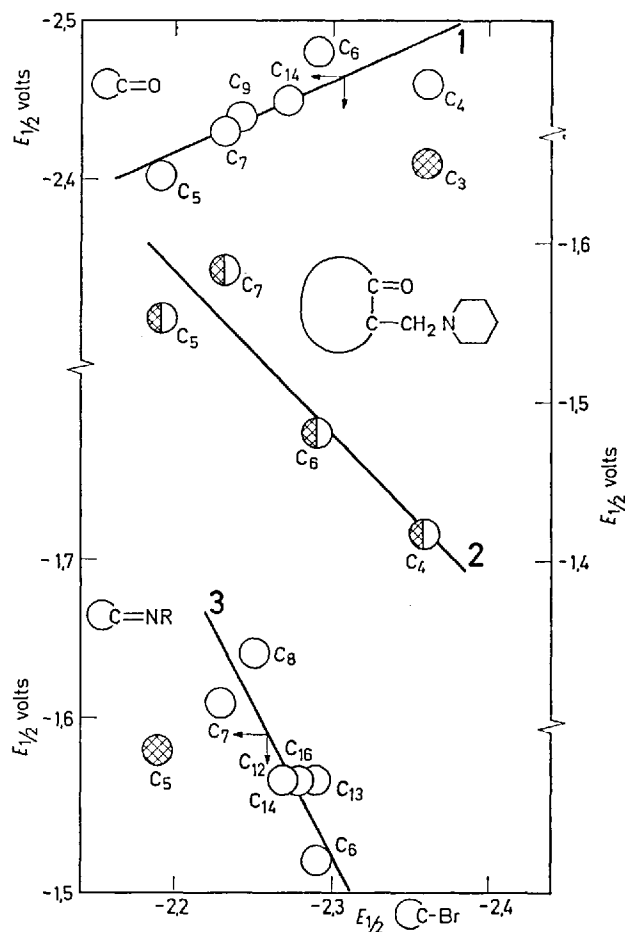


Fig. 29. Dependence of half-wave potentials of cyclanones (1) their betainyl hydrazones (3) and 1-piperidinomethyl-2-cycloalkanones (2) on half-wave potentials of cycloalkyl bromides. Full points deviate

It appears (137) that the electron attacks the carbonyl carbon and that this attack is followed by an elimination of the halogenide ion. Both carbons of the C-X and C=O bonds are assumed (137) to be oriented in the electrical field of the electrode with the double bond of the carbonyl group parallel to the surface of the electrode. Simultaneously, the ring attains a pseudochair form. For axial halogen this deformation is only slight, whereas for equatorial halogen the carbon-bearing halogen is separated by an axial hydrogen from the surface of the electrode. To attain the preferred configuration relative to the electrode surface,

additional energy is necessary. This explains why equatorial halogens in α -halogenoketosteroids are reduced at more negative potentials than axial halogens.

Thus, for truly rigid systems it seems possible to distinguish between epimers, if both epimers are available for the measurement of half-wave potentials. Most of the other methods commonly used for distinguishing epimers determine either axial or equatorial halogen, not both as in polarography. Moreover, polarography enables a distinction to be made even between the bisectonal bonds as in 16α and 16β -halogen-17-oxosteroids for which spectral methods show identical wave-lengths for both isomers.

Of all the isomers of hexachlorocyclohexane, only the γ -isomer (the only one that is strongly biologically active as an insecticide) is reduced in the normally accessible potential range (138).

The presence of bulky alkyl groups results in a shift of half-wave potentials towards more negative values; this effect is interpreted rather as a hindrance of the attainment of the optimum conformation in the transition state than as a direct hindrance of the approach of the electron. An example is provided by the ω -alkyl-substituted acetophenones (72). When one of the substituents is a phenyl group (68), the steric effects are much less pronounced, probably because the phenyl groups are orientated plane-parallel to the electrode surface, which forces the remaining alkyl groups into an orientation away from the electrode, where they cannot interfere with the orientation of the carbonyl group.

Data on such densely sterically hindered compounds that would hinder the attack by the electron have not been reported. There are two cases in which such an effect can be expected to operate. Whereas dialkylperoxides are generally reducible at positive potentials, di-tert-butylperoxide has been reported as irreducible (139). Similarly for cyclic diketones (140), the unreducibility of 3,3,8,8-tetramethyl-1,2-cyclo-octanedione can arise from a similar effect, but the steric hindrance of coplanarity of the diketo grouping cannot be excluded in this case. A more detailed examination of these and similar systems would be necessary to reach a decision as to whether this type of steric effect can change the polarographic behaviour or not.

Shifts of half-wave potentials towards more positive values in the presence of bulky groups can be explained in some cases also by changes in the mechanism of the electrode process. The most thoroughly studied example is the reduction of alkyl and cycloalkyl bromides (141). Departures of the half-wave potentials from predicted values for α -branched alkyl bromides, increasing in the sequence $\text{Et} < i\text{-Pr} < t\text{-Bu}$, resemble the deviations observed for nucleophilic substitutions. Hence a similar explanation, i.e. varying participation of $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ -like

mechanisms, has been suggested. A similar interpretation has been proposed for the behaviour of some cycloalkyl bromides and bridge-head compounds. For the latter, a homolytic mechanism cannot be ruled out in some instances.

5.3. Effect of Reactive Grouping; Conjugation

The condition for quantitative comparisons of half-wave potentials is that the electrode process follow the same mechanism for all systems to be compared. This condition is rarely fulfilled when substances bearing different electroactive groups are compared. Any comparison of the reactivity based on comparison of half-wave potentials of systems that are not reduced by the same or an analogous mechanism is at best a rough approximation.

A rigorous comparison of electroactive groups is restricted to a sequence of closely related groups (10, 112) such as $C-F < C-Cl < C-Br < C-I$, in which the ease of reduction of the $C-X$ bond involving the same mechanism increases with the increasing polarisability of the halogen X . Similarly, the reduction in the pyridoxine series is facilitated in the sequence (71) pyridoxol $<$ pyridoxamine $<$ pyridoxthiol possibly also following the increasing polarisability of the $C-Y$ bond ($Y = OH, NH_2, SH$).

Another possibility for a rigorous comparison of the reactivities of the individual electroactive groups is the comparison (1, 110) of potential ranges (based on the application of the Hammett equations, cf. section 3.1) of half-wave potentials of benzene derivatives bearing an electroactive group either in the side-chain or directly attached to the benzene ring, and further one single substituent in the *m*- or *p*-position (Fig. 30).

The reduction of groups attached to aromatic systems or to double bonds can be facilitated both by inductive and resonance effects. It is generally true that conjugation of the double or triple bond of the electroactive group with a multiple bond or with aromatic ring facilitates the reduction. For example (112), the reduction observed in the Δ^4 -3-ketosteroids is shifted for $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroids by 0.15–0.22 V to more positive potentials, but for $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroids by 0.29–0.45 V. It is important to recognise that in compounds containing a system of conjugated multiple bonds, the whole system of conjugated bonds represents a single electroactive grouping. With an increasing number of condensed aromatic rings, the reduction is made easier. Quantitative treatment of these effects is possible by the methods of quantum chemistry (142).

However, the reduction is not made easier by the presence of the double bond in the vicinity of the electroactive group in all cases. For

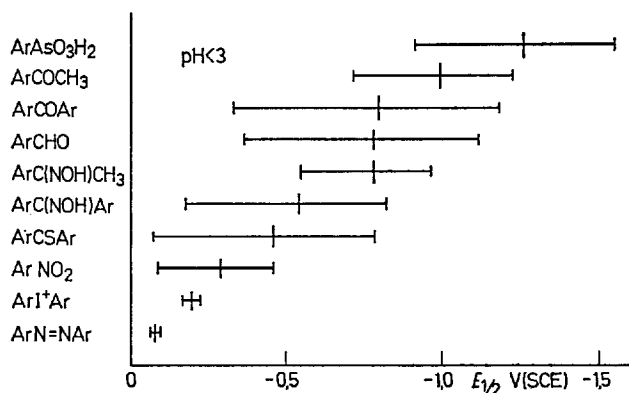
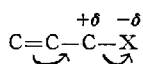
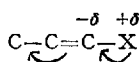


Fig. 30. The range of potentials in which the half-wave potentials of monosubstituted and of most of the disubstituted benzenoid compounds can be expected, provided that the reduction of the substituted compound follows the same path as that for the parent compound of the particular reaction series. For pH 5–8 and unbuffered media

example, a double bond in the β -position in derivatives of the allyl type (XVI) facilitates the reduction of a carbon-halogen bond, compared with the corresponding alkyl halogenide; but a double bond in the α -position in compounds of the vinyl type (XVII) makes the reduction of the carbon-halogen bond more difficult.



XVI



XVII

The indicated shift of electrons increases the polarity of the reducible bond for the allyl compound XVI and decreases the electron density on the carbon prone to the electron attack⁴. On the other hand, the shift of electrons for the vinyl compound XVII increases the electron density on carbon, decreases the polarizability of the C–X bond in a favourable direction, and causes a more difficult reduction than of the saturated analogue. This behaviour parallels the reactivity in some chemical reactions: for instance, the solvolysis of the vinyl derivatives XVII is slower than that of the allyl derivative XVI.

⁴ The observed difference for allyl halogenides in the reaction scheme indicated by isolation of organomercurials, involves a difference in the subsequent steps, not in the uptake of the first electron.

5.4. Elucidation of Structure

Even though the rules that govern the relationship between polarographic behaviour and structure are understood only to a limited extent, it may be possible to use even this restricted knowledge for elucidation of some fractional problems regarding the structure of organic molecules. Polarography has proved particularly useful in detecting the presence of certain electroactive groupings in the organic molecule, and, in some cases for the identification of the molecular frame and some electroinactive substituents.

To identify a polarographically active group, it is usually insufficient to measure the half-wave potential in one haphazardly chosen supporting electrolyte. It is more informative to compare the half-wave potentials in several supporting electrolytes, but it is best to utilize the collection of observations that is denoted as "polarographic behaviour". Of the numerous parameters that can affect polarographic curves (2, 4, 143, 144) usually the changes of the wave-height, the number and shape of polarographic waves, and of half-wave potentials with pH are most significant. The character of the individual waves can be identified, the type of process governing each wave established, and the number of electrons transferred determined. The identification of electrolysis products (145) and, if possible, the determination of all product yields are also very important.

Compared with optical data, polarographic data is less definitely characteristic of a given grouping than I.R. spectra; on the other hand, polarography is less dependent on the energetic situation in the whole molecule, than are electronic spectra. Polarographic behaviour reflects predominantly the properties of the electroactive group, but is also affected by the type of molecular frame carrying the electroactive grouping. The degree to which the type of the molecular frame affects the polarographic behaviour depends on the nature of the electroactive group. For example, semicarbazones (146) and thiols show an analogous polarographic behaviour, regardless of the position of the electroactive grouping on an aliphatic, alicyclic, or aromatic residue. For compounds of the type $R - NO_2$, $R - I$, $R - CHO$, $RCOCH_3$, etc., the polarographic behaviour when R is alkyl, is different from that obtained when R is a benzene ring or a "neutral" heterocyclic; yet another type of behaviour is observed when R is a pyridine ring or another basic heterocyclic ring. Within each of these groups (e.g. aliphatic aldehydes, nitrobenzenes, acetylpyridines), the behaviour might be similar. Finally, groups of compounds are known which have the same electroactive grouping and the same type of molecular frame but still do not show the same type of polarographic behaviour. This type is very rare and substituted benzo-

nitriles (105, 106) of the type $p\text{-X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CN}$ provide the only known example. For $\text{X} = \text{COCH}_3$ or CHO in acid media, the reduction takes place with consumption of four electrons to $p\text{-X} - \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$; for $\text{X} = \text{COO}^-$, COOC_2H_5 or CN in neutral media, two electrons are consumed and $\text{X} - \text{C}_6\text{H}_4$ is formed; and for $\text{X} = \text{SO}_2\text{CH}_3$ or SO_2NH_2 , the reduction occurs in the medium pH range and benzonitrile is formed.

If the group, the nature of which should be identified, belongs to the third category, attempts to use polarography for identification of the electroactive group are useless. The application is simplest when the electroactive group belongs to the first type; but sometimes polarography can be used even in cases of the second category. For example, identification of a nitro group on an aliphatic chain is feasible. Nitroalkanes give a four-electron reduction wave accompanied by another wave which is caused by further two-electron transfer corresponding to the reduction of the hydroxylammonium formed at the electrode surface. The presence of the two waves, the decrease of the more negative wave with increasing pH at pH 3 or 4 and the decrease of the more positive wave at pH about 10 (due to the carbanion formation) are so characteristic for the reduction of an aliphatic nitrogroup that the appearance of two such waves can be considered as proof of the presence of a nitro group bound to a saturated carbon.

From the potential range in which the wave studied appears at a given pH and from the limits established by means of linear free energy relationships (Fig. 30), it is possible to exclude some of the electroactive groupings that undergo reduction. For example, when a reduction wave for a benzene derivative is observed at pH 5–8 at -0.5 V, it can be concluded that the compound is neither a benzophenone or acetophenone derivative nor any compound reduced at more negative potentials. Such an identification of an electroactive group on a benzenoid ring is possible, but is not a frequently encountered task.

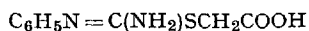
Nevertheless, polarography has been successfully used for identification of electroactive groupings on alicyclic compounds and more complex molecules. For example, the presence of an aldehydic group has been proved for holarrhimine (147), streptomycine (148, 149), lactarvioline (150–152), leucovorine (153) and cotarnoline (154). The pH dependence of the observed reduction wave of lactarvioline is similar to analogous relationships observed in solutions of other azulenes containing an aldehydic group. This wave occurs at considerably more positive potentials than the one-electron wave corresponding to reduction of the azulene ring to form the radical. The wave of lactarvioline also changes in a characteristic way in supporting electrolytes containing ammonia or primary amines: with increasing concentration of the free base (RNH_2), a

wave increases at potentials more positive than the reduction wave of the aldehydic group. This more positive wave corresponds to the reduction of aldimine formed in the solution.

The absence of characteristic waves of the aldehydic group can, of course, be used as a proof of the absence of the group in a molecule. In this way, the absence of an aldehydic group has been proved (57) for absinthindiol, guajtriol C and artemazulene. The presence of a phenacyl group has been proved in the molecule of kynurenine (155). α,β -unsaturated ketones can be distinguished from saturated ketones, e.g. Δ^4 -3-ketosteroids and $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroids can be detected in the presence of 3-ketosteroids and can be even determined in a mixture (112).

Polarography has been successfully applied to the investigation of structural problems involving sulphur compounds. The presence of a disulphide bond has been established by means of the polarographic reduction waves of cytochrome C (156) and lipoic acid (157), and in cyclic disulphides of the oxytocine and vasopressine type (158). The elucidation of the process responsible for the reduction wave of lipoic acid was carried out by comparison with reduction waves of cyclic disulphides, where the disulphide bond was incorporated into rings of various size. The similarity indicated that in lipoic acid an S-S bond which is a part of a larger cyclic system is reduced.

Another example is the compound prepared by reaction of monochloroacetic acid, ammonium thiocyanate and aniline, which has been used for over fifty years under the name of "phenylthiohydantoic acid" (XVIII). The anodic wave at pH 4-7 indicates that structure XVIII is not correct (159) and it is assumed that the compound has the structure XIX and is carbamino-thioglycolic acid anilide:



XVIII



XIX

Hydrolysis at pH > 7 gives anodic waves which are identical with those of thioglycolic acid anilide (which results from XIX) but are different from those of thioglycolic acid (which would be formed by hydrolysis from XVIII). N.m.r. and i.r. spectroscopy gave results that, before the polarographic investigation, were thought to be in accordance with XVIII, but later were interpreted as being in better agreement with XIX.

If the course of the electrode process remains the same for the group R^1 when it is bound on various molecular frames A, but the half-wave potentials of the compounds $\text{A} - \text{R}^1$ depend on the kind of the molecular frame A, it is possible (1) to compare the half-wave potentials with an analogous reaction series of compounds $\text{A} - \text{R}^1$, which carry a second electroactive group R^2 on the varying frame A. If a correlation between

the two series $A - R^1$ and $A - R^2$ is found (Fig. 31), it is possible from measurement of the half-wave potentials of a given compound $A_1 - R^1$ to identify frame A_1 in the series $A_1 - R^2$. For example, in the two series compared in Fig. 31, it would be possible from measurement of the half-wave potential of the nitrosamine derived from morpholine, to distinguish which of the *p*-phenylene diamine derivatives bears a morpholino group. Examples of applications of polarography of the above type are rather infrequent.

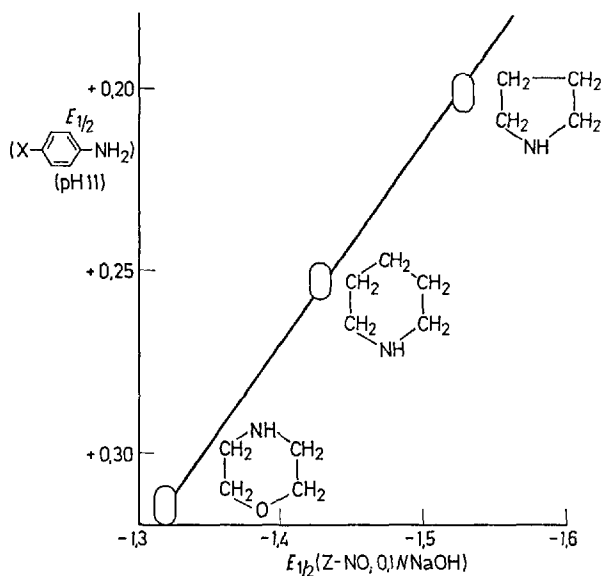


Fig. 31. Relation of half-wave potentials (at pH 11) for the oxidation of cyclic *p*-phenylenediamines to half-wave potentials in 0.1 *M* NaOH for the reduction of nitrosamines derived from the same cyclic amines

If the type of the molecular frame *A* and the nature of the polarographically active group *R* are known, it is possible to distinguish by means of a linear free energy relationship, the kind of the substituent *X* in the molecule $R - A - X$. From the measured value of the shift of the half-wave potential and by means of the tabulated values of the substituent constants, the substituent involved can be distinguished or some few substituents that are likely to be responsible for the observed shift of the half-wave potential can be sorted out. This type of application has been demonstrated (160) in the identification of the nature of the substituent and the determination of its position on a pteridine ring.

Polarography is well suited to the solution of such problems; but such solutions are usually not sought for simple molecules and for more complex compounds, a sufficient number of proper model substances is usually not available.

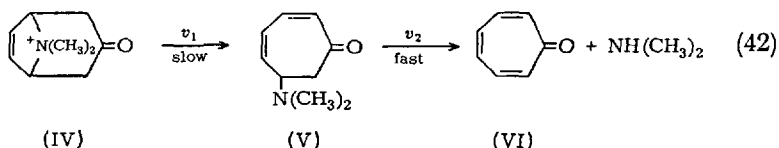
6. Applications in Synthesis and Electrosynthesis

In some cases it is possible to use polarography to improve the yields of preparative methods, either by ascertaining the optimum conditions for organic synthesis or of electrosynthesis, or by control of the isolation of natural products from biological material.

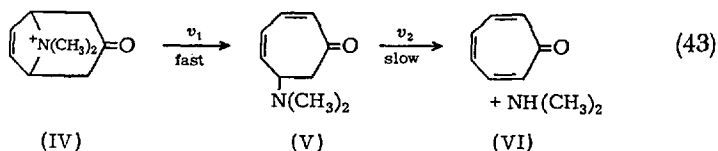
6.1. Application in Organic Synthesis

The application of polarography in organic preparative works is based on studies of reaction kinetics, and on the possibility of detecting and following some intermediates and of determining yields of certain products.

An example is the elimination of 3-tropone methiodide (35) (IV), discussed in Section 2.3, following a two-step process (15). Both reaction rates v_1 and v_2 are base-catalysed, but the rate v_1 increases with increasing pH more than v_2 . Therefore, at pH 7.9 the decomposition of the intermediate V is faster than its formation (42) and no accumulation of the intermediate is demonstrated by formation of a positive wave:

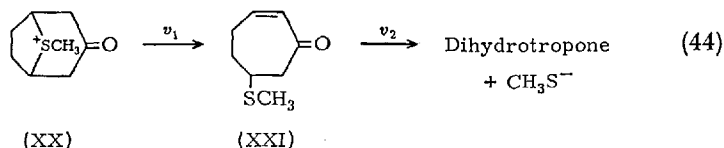


At pH 9 the two rates v_1 and v_2 are similar; by means of the positive wave, an increase in the intermediate V can be observed to be followed after an interval of time by a decrease in the aminoketone V. Finally, at pH 10.3 the intermediate is rapidly formed during the first minute and then slowly decomposes (43); the positive wave immediately increases and then gradually decreases:



Hence a pH value above 10 is most suitable for the isolation of the intermediate V. To exploit these kinetic studies for preparative purposes, the buffer solution should be changed to 0.02 M sodium carbonate. When 3-tropenone methiodide is added to the carbonate solution, left for 10 seconds and acidified by a strong acid, almost 90% of the intermediate can be recovered. If the same solution is left for one hour before acidification, only tropone can be isolated.

In a similar way it has been shown (35) that the alkaline cleavage of 8-thiabicyclo-(1,2,3)-octane-3-one (XX) occurs in two steps (44):



In this reaction the first step with rate v_1 occurs at pH > 4, but the second only at pH > 11. Thus between pH 5 and 10, the intermediate XXI is stable and can be isolated.

To find the optimum conditions for the preparation of organic substances it is sometimes unnecessary to carry out a complete kinetic study and some simple information is sufficient for increasing the yield. For example, a study of the reaction conditions for the cyclization of 3-hydroxy-2,5-hexandione to rethrolone (161) resulted in an increase of the yields from 10% to 50–60%. Similarly, polarography has been applied in the study of self-condensation of triformylmethane to 1,3,5-triformylbenzene (162) or of hydrolytic formation of S'-O-stearylazuridine (163).

6.2. Application in Electrosynthesis

Organic chemists, quite enthusiastic about possibilities of electrosynthetic methods in the thirties, have become later more sceptical because of poor economy and because of the mixtures of compounds obtained. Even though at least part of these difficulties have been overcome by application of controlled potential electrolysis, it seems unlikely that organic chemists can be convinced of the more general applicability of electrosynthetic methods. On the other hand there are some cases in which application of electrolysis seems to be particularly useful.

Polarography can offer useful information for controlled potential electrolysis, in particular in the choice of a proper supporting electrolyte that would allow the best defined waves of the studied substance to be obtained, unaffected by electrolysis of other components of the solution. From polarographic curves, it is furthermore possible to obtain some

information on the choice of the best potential for electrolysis. However, it must be kept in mind that care is needed in changing from the dropping mercury electrode to a larger scale electrode, such as a mercury pool electrode, and especially when other metals are used. In many cases the current-voltage curves recorded with a dropping mercury electrode are analogous to those obtained with a mercury pool electrode, but this is not necessarily so (145). Examples are known, where the $i-E$ curves recorded with a mercury pool electrode differ considerably, hence the $i-E$ curve should be recorded with the electrode used, before the potential for electrolysis is chosen. $i-E$ Curves recorded with a hanging mercury drop electrode can also offer useful information for mercury pool electrolysis.

Electrosynthesis is useful when the electrode reaction is stereo specific. For example, for α,α' -dibromosuccinic acids, the *threo* form of both the free acid and its anions is reduced to fumaric acid. On the contrary, the *erythro* epimer is reduced to fumaric acid only in the undissociated form and as a dibasic anion. The univalent anion is at least partly reduced to maleic acid. Both *threo* and *erythro* epimers of dialkyl esters of dibromosuccinic acid are reduced, similarly to the undissociated free acids, to only the dialkyl ester of fumaric acid (134, 135).

In the 1-electron reduction of $\Delta^1,4$ -3-ketosteroids (164), various stereoisomers of pinacols are formed according to the pH. The protonized form of the ketosteroid, reduced in acidic solution, gives rise to a pinacol with hydroxyl groups in the α -position. In alkaline media, the unprotonized ketosteroid is reduced with the formation of the isomer with the hydroxyls in the β -position. The structure of the products prepared by controlled potential electrolysis, are supported by the rates of dehydration and periodic acid oxidations. For Δ^4 -3-ketosteroids, the difference in the composition of products obtained in acidic and alkaline media is less pronounced.

Another group of applications consists of electrosynthesis of substances that can be otherwise synthesized only with difficulty. The chemical reduction of β -aminoketones is complicated by the elimination of these compounds. A polarographic two-electron wave in acidic solution, corresponding to the reduction of carbonyl grouping to β -aminoalcohol (165) has shown the way for electrosynthesis.

The main advantage in the electrolytical preparation of pyridoxamine (166) and of leucoriboflavines (167) lies in the fact that it is unnecessary to separate the reducing agent from the reaction mixture, as is the case with chemical reductions. Moreover, reduction potentials can be selected so that the reduction proceeds only to the required stage and no further.

Finally, electrochemical methods have been recently successfully used for the generation and study of radical and anion radicals. Recently

the application of such radicals for initiation in polymerization processes has been suggested (168).

6.3. Applications in the Isolation of Natural Products

Polarography is also a suitable analytical method for following isolation processes and enabling a choice of most effective extraction methods, in the course of isolation of organic compounds from plants and other type of biological material. Examples that can be quoted are the isolation of juglone and hydrojuglone from different parts of walnut trees and fruits (169), of tropolone derivatives related to colchicine from seeds of meadow saffron (170) and of anthocyanins from fruit and flowers (177). Particularly useful is the combination of polarography and chromatography, for carrying out the analysis of the effluent, possibly on a continuous basis.

7. Conclusions

Polarography offers very many possibilities of application to fundamental problems of organic chemistry, only a part of which is widely recognized at present. One of the reasons for the still limited application is the complexity of the interpretation of the results which needs long periods of training. For enthusiastic newcomers, it is nevertheless a rewarding field, which bids fair promises to solve many kind of interesting problems.

8. References

1. Zuman, P.: *Substituents in Organic Polarography*, 384 pp. New York: Plenum Press 1967.
2. — Physical Organic Polarography. In: *Progr. Phys. Org. Chem.* (A. Streitwieser Jr., R. W. Taft, Editors) **5**, 81 (1967).
3. Kollhoff, I. M., and J. J. Lingane: *Polarography*, II ed., 990 pp. New York: Interscience Publ. 1952.
4. Zuman, P.: *Organic Polarographic Analysis*, pp. 313. London: Pergamon Press 1964.
5. Pietrzyk, D. J.: *Anal. Chem.* **40**, 194 R (1968).
6. Zuman, P.: *Collection Czech. Chem. Commun.* **15**, 839 (1950).
7. —, and M. Březina: *Chem. Listy* **46**, 599 (1952).
8. Březina, M., and P. Zuman: *Chem. Listy* **47**, 975 (1953).
9. Zuman, P.: *Chem. Listy* **45**, 40 (1951).
10. — *Chem. Listy* **48**, 94 (1954).
11. Patzak, R., u. L. Neugebauer: *Monatsh. Chem.* **83**, 776 (1952).
12. Tirouflet, J., et A. Corvaisier: *Bull. Soc. Chim. France* **1962**, 640.
13. Šestáková, I.: Thesis, Czechoslovak Academy of Sciences, Prague, 1967.
14. Kucharczyk, N., M. Adamovský, V. Hordák, and P. Zuman: *J. Electroanal. Chem.* **10**, 503 (1965).

15. *Majranovskij, S. G., V. M. Belikov, C. B. Korčemnaja, V. A. Klimova, and S. S. Novikov*: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* 1960, 1675, 1787; 1962, 605.
16. *Turyan Ya., I., Yu. M. Tyushin, and P. M. Zajcev*: *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 134, 850 (1960); *Kinetika i Kataliz* 4, 534 (1963).
17. *Holleck, L., u. G. A. Melkonian*: *Z. Elektrochem.* 58, 867 (1954).
18. *Berg, H., e H. Venner*: *Ric. Sci.* 29, Suppl. 4, 181 (1959).
19. *Zuman, P., and O. Manoušek*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 26, 2314 (1961).
20. *Holleck, L., G. A. Melkonian u. B. Kastening*: *Z. Physik. Chem. (Leipzig), Sonderheft* 1958, 197.
21. *Krupička, J., and P. Zuman*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 23, 598 (1958).
22. *Zuman, P., J. Sicher, J. Krupička, and M. Svoboda*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 23, 1237 (1958).
23. *Buist, G. J., and C. A. Bunton*: *J. Chem. Soc.* 1954, 1406.
24. *Fedorovko, M., and P. Zuman*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 29, 2115 (1964).
25. *Zuman, P., and O. Manoušek*: *Experientia* 20, 301 (1964).
26. —, and *V. Horák*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 27, 187 (1962).
27. *Čárský, P., P. Zuman, and V. Horák*: *Collection. Czech. Chem. Commun.* 29, 3044 (1964).
28. *Šestáková, I., V. Horák, and P. Zuman*: *Collection, Czech. Chem. Commun.* 31, 3889 (1966).
29. *Horák, V., J. Michl, and P. Zuman*: *Tetrahedron Letters* 21, 744 (1961).
30. *Bilyk, I.*: Thesis, Charles University, Prague 1965.
31. *Mühlstadt, M., u. R. Herzschuh*: *J. Prakt. Chem.* 20, 20 (1963).
32. *Zuman, P.*: *Talanta* 12, 1337 (1965).
33. *Šestáková, I., P. Zuman, and V. Horák*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 31, 827 (1966).
34. *Zuman, P., and R. Zumanová*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 22, 929 (1957).
35. —, *G. Fodor, and V. Horák*: Unpublished results.
36. *Čárský, P., P. Zuman, and V. Horák*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 30, 4316 (1965).
37. *Heyrovský, J., and J. Kůta*: *Principles of Polarography*. New York: Academic Press 1966.
38. *Delahay, P.*: *New Instrumental Methods in Electrochemistry*. New York: Interscience Publ. 1954.
39. *Majranovskij, S. G.*: *Catalytic and Kinetic Waves in Polarography* (in Russian). Moscow: Nauka: 1966; (English translation: New York: Plenum Press, in preparation).
40. *Brdička, R.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 19, Suppl. 2, S41 (1954).
41. —, *V. Hanuš, and J. Koutecký*: *General Theoretical Treatment of the Polarographic Kinetic Currents*. In: *Progress in Polarography*, Vol. 1, p. 145 (P. Zuman, I. M. Kolthoff, Eds.). New York: Interscience Publ. 1962.
42. *Nürnberg, H. W., and M. v. Stackelberg*: *J. Electronal. Chem.* 2, 350 (1961).
43. *Zuman, P.*: *Polarography in Reaction Kinetics*. In: *Adv. Phys. Org. Chem.*, Vol. 5, p. 1 (V. Gold, Ed.). London: Academic Press 1967.
44. *Brdička, R., and K. Wiesner*: *Collection Czech. Chem. Commun.* 12, 138 (1947).
45. — *Collection Czech. Chem. Commun.* 12, 212 (1947).
46. *Volke, J., and V. Volková*: *Collection. Czech. Chem. Commun.* 20, 1332 (1955).
47. — *Collection Czech. Chem. Commun.* 22, 1777 (1957).

48. Hanuš, V., and R. Brdička: Chem. Listy 44, 291 (1959).
49. Majranovskij, S. G., and L. I. Lishcheta: Collection Czech. Chem. Commun. 25, 3025 (1960).
50. Ryvolová, A., and V. Hanuš: Collection Czech. Chem. Commun. 21, 853 (1956).
51. Zuman, P., J. Tenygl, and M. Březina: Collection Czech. Chem. Commun. 19, 46 (1954).
52. Majranovskij, S. G., and V. N. Pavlov: Zh. Fiz. Khim. 38, 1804 (1964).
53. Zuman, P.: Chem. Listy 56, 219 (1962).
54. — Z. Physik. Chem. (Leipzig), Sonderheft 1958, 243.
55. —, J. Chodkowski, and F. Šantavý: Collection Czech. Chem. Commun. 26, 380 (1961).
56. —, and K. Vogel: Unpublished results.
57. — Unpublished results.
58. —, G. Nişli, and D. Barnes: Unpublished results.
59. Wiesner, K., M. Wheatley, and J. M. Los: J. Am. Chem. Soc. 76, 4858 (1954).
60. Becker, M., u. H. Strehlow: Z. Elektrochem. 64, 818 (1960).
61. Bartel, E. T., Z. R. Grabowski, W. Kemula, and W. Turnowska-Rubaszewska: Roczniki Chem. 31, 13 (1957).
62. — — — Roczniki Chem. 34, 345 (1960).
63. Kemula, W., Z. R. Grabowski, and E. T. Bartel: Roczniki Chem. 33, 1125 (1959).
64. Majranovski, S. G.: J. Electroanal. Chem. 3, 166 (1962).
65. Zahradník, R., E. Světek, and M. Chvapil: Collection Czech. Chem. Commun. 24, 347 (1959); Chem. Listy 51, 2232 (1957).
66. Zuman, P., and O. Exner: Collection Czech. Chem. Commun. 30, 1832 (1965).
67. — J. Electrochem. Soc. 105, 758 (1958).
68. —, B. Turcsanyi, and A. K. Mills: Collection Czech. Chem. Commun., 10, 3205 (1968).
69. Hrdý, O.: Collection Czech. Chem. Commun. 24, 1180 (1959); Chem. Listy 52, 1058 (1958).
70. Volková, V.: Nature 184, 743 (1960).
71. Manoušek, O., and P. Zuman: Collection Czech. Chem. Commun. 29, 1432 (1964).
72. Zuman, P., D. Barnes, and A. Ryvolová-Kejharová: Discussions Faraday Soc., 45, 202 (1968).
73. Ryvolová, A.: Collection Czech. Chem. Commun. 25, 420 (1960).
74. Zuman, P., and S. Tang: Collection Czech. Chem. Commun. 28, 829 (1963).
75. Saveant, J. M.: Compt. Rend., 257, 447 (1963).
76. Barnes, D., and P. Zuman: Unpublished results.
77. Veselý, K., and R. Brdička: Collection Czech. Chem. Commun. 12, 313 (1947).
78. Tivouflet, J., e E. Laviron: Ric. Sci. 29, Suppl. 4, 189 (1959).
79. Volke, J.: Collection Czech. Chem. Commun. 23, 1486 (1958).
80. — Z. Physik. Chem. (Leipzig), Sonderheft 1958, 268.
81. Lund, H.: Nature 204, 1087 (1964).
82. — Acta Chem. Scand. 18, 1984 (1964).
83. Kůta, J.: Collection Czech. Chem. Commun. 24, 2532 (1959).
84. Saveant, J. M.: Bull. Soc. Chim. France 1967, 486, 493 (1967).
85. Barnes, D., P. Uden, and P. Zuman: Unpublished results.
86. Fedorňko, M., J. Königstein, and K. Líněk: Collection Czech. Chem. Commun. 32, 3998 (1967).
87. Barnes, D., and P. Zuman: J. Electroanal. Chem. 16, 575 (1968).
88. Stožesová, D.: Collection Czech. Chem. Commun. 14, 615 (1949).

89. *Kastening, B., u. L. Holleck*: *Z. Elektrochem.* **63**, 166 (1959).
90. *Nicholson, R. S., J. M. Wilson, and M. L. Olmstead*: *Anal. Chem.* **38**, 542 (1966).
91. *Tachi, I., and M. Senda*: *Advances in Polarography*, Vol. II. p. 454. London: Pergamon Press 1960.
92. *Alberts, G. S., and I. Shain*: *Anal. Chem.* **35**, 1859 (1963).
93. *Wiesner, K.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **12**, 64 (1947).
94. *Los, J. M., L. B. Simpson, and K. Wiesner*: *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1564 (1956).
95. *Paldus, J., and J. Koutecký*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **23**, 376 (1958).
96. *Los, J. M., and N. J. Gaspar*: *Rec. Trav. Chim.* **79**, 112 (1960).
97. *Ashworth, M.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **13**, 229 (1948).
98. *Philip, R. H., Jr., R. L. Flurry, and R. A. Day Jr.*: *J. Electrochem. Soc.* **111**, 328 (1964).
99. *Kargin, Yu., O. Manoušek, and P. Zuman*: *J. Electroanal. Chem.* **12**, 443 (1966).
100. *Zuman, P., O. Manoušek, and S. K. Vig*: *J. Electroanal. Chem.*, **19**, 147, (1968).
101. *Gergely, E., and T. Iredale*: *J. Chem. Soc.* **1951**, 13.
102. — — *J. Chem. Soc.* **1953**, 3226.
103. *Colichman, E. L., and S. K. Liu*: *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 913 (1954).
104. *Manoušek, O., O. Exner, and P. Zuman*: *Collection Czech. Chem. Commun.*, **33**, 3988, 4000 (1968).
105. —, *P. Zuman, and O. Exner*: *Collection Czech. Chem. Commun.*, in the press.
106. — — *Chem. Commun.* **1965** (No. 8) 158.
107. *Adams, R. N.*: *J. Electroanal. Chem.* **8**, 151 (1964).
108. *Bernal, I., and G. K. Fraenkel*: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1671 (1964).
109. *Chambers, J. Q., III, and R. N. Adams*: *J. Electroanal. Chem.* **9**, 400 (1965).
110. *Zuman, P.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **25**, 3225 (1960).
111. — *Collection Czech. Chem. Commun.* **27**, 2035 (1962).
112. — *Talanta* **12**, 1337 (1965).
113. — *Collection Czech. Chem. Commun.* **27**, 630 (1962).
114. — *Chem. Listy* **53**, 154 (1959); *Acta Chim. Acad. Sci Hung.* **18**, 141 (1959).
115. *Winkel, A., u. H. Siebert*: *Ber.* **74**, 670 (1941).
116. *Lauer, W. M., H. P. Klug, and S. A. Harrison*: *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2775 (1939).
117. *Caster, Ch. R., and J. H. Saylor*: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1427 (1953).
118. *Hilson, P. J., and P. P. Birnbaum*: *Trans. Faraday Soc.* **48**, 478 (1953).
119. *Nygård, B.*: *Arkiv Kemi* **20**, 163 (1962); *Polarography 1964*, Vol. 2, p. 835. London: MacMillan 1966.
120. *Souchay, P., et S. Ser*: *J. Chim. Phys.* **49**, C172 (1952).
121. *Pasternak, R.*: *Helv. Chim. Acta* **31**, 753 (1948).
122. *Prévost, Ch., P. Souchay et J. Chauvelier*: *Bull. Soc. Chim. France* **18**, 5, 714 (1951).
123. *Ryvolová, A.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **22**, 1114 (1957).
124. *Wessely, F., u. J. Wratil*: *Mikrochemie* **33**, 248 (1947).
125. *Schwarz, L.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **7**, 326 (1935).
126. *Vopička, E.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **8**, 349 (1936).
127. *Warshowsky, B., P. J. Elving, and J. Mandel*: *Anal. Chem.* **19**, 161 (1947).
128. *Elving, P. J., A. J. Martin, and I. Rosenthal*: *Anal. Chem.* **25**, 1082 (1953).
129. *Prévost, Ch., P. Souchay et Ch. Malen*: *Bull. Soc. Chim. France* **1953**, 78.
130. *Zuman, P., and D. J. Voaden*: *Tetrahedron* **16**, 130 (1961).
131. *Pfister, G., et J. Bonastre*: *Bull. Soc. Chim. France* **1965**, 1993; **1966**, 2053.
132. *Zuman, P.*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **24**, 2027 (1959).
133. *Závada, J., J. Krupička, and J. Sicher*: *Collection Czech. Chem. Commun.* **30**, 3570 (1965).
134. *Rosenthal, I., and P. J. Elving*: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1880 (1951).

135. *Elving, P. J., I. Rosenthal, and A. J. Martin*: J. Am. Chem. Soc. **77**, 5218 (1955).
136. *Wilson, A. M., and N. L. Allinger*: J. Am. Chem. Soc. **83**, 1999 (1961).
137. *Delaroff, V., M. Bolla et M. Legrand*: Bull. Soc. Chim. France **1961**, 1912.
138. *Březina, M., and P. Zuman*: Polarography in Medicine, Biochemistry and Pharmacy, p. 209. New York: Interscience 1958.
139. *Willits, C. O., C. Ricciuti, H. B. Knight, and D. Swern*: Anal. Chem. **24**, 785 (1952).
140. *Leonard, N. J., H. A. Laitinen, and E. H. Mottus*: J. Am. Chem. Soc. **75**, 3300 (1953).
141. Ref. 2, p. 178ff., where further references are given.
142. *Zahradník, R., and C. Parkányi*: Talanta **12**, 1289 (1965).
143. *Heyrovský, J., and P. Zuman*: Practical Polarography, 230 pp. London: Academic Press 1968.
144. *Zuman, P.*: Some Techniques in Organic Polarography. In: Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation (C. N. Reilly, Ed.), Vol. 2, p. 219. New York: Interscience-Wiley 1963.
145. — *J. Polarog. Soc.* **13**, 53 (1967).
146. *Fleet, B., and P. Zuman*: Collection Czech. Chem. Commun. **32**, 2066 (1967).
147. *Zuman, P., and V. Černý*: Collection Czech. Chem. Commun. **24**, 1925 (1959).
148. *Levy, G. B., P. Schwed, and J. W. Sacket*: J. Am. Chem. Soc. **68**, 528 (1946).
149. *Bricker, C. E., and W. A. Vail*: J. Am. Chem. Soc. **73**, 585 (1951).
150. *Šorm, F., V. Benešová, and V. Herout*: Chem. Listy **47**, 1856 (1953); Collection Czech. Chem. Commun. **19**, 357 (1954).
151. *Heilbronner, E.*: Chimia **8**, 97 (1954).
152. —, and *R. W. Schmid*: Helv. Chim. Acta **37**, 2018 (1954).
153. *Allen, W., R. L. Pasternak, and W. Seaman*: J. Am. Chem. Soc. **74**, 3264 (1952).
154. *Holubek, J., and J. Volke*: Chem. Listy **52**, 589 (1958).
155. *Šantavý, F.*: Biol. Listy **27**, 60 (1946).
156. *Theorell, H.*: Biochem. Z. **298**, 258 (1938).
157. *Reed, L. J., Q. F. Soper, G. H. F. Schnakenberg, S. F. Kern, H. E. Boaz, I. C. Gunsalus, and T. V. Parke*: J. Am. Chem. Soc. **74**, 2384 (1952); **75**, 1267 (1953).
158. *Krupička, J., and M. Zaoral*: Private communication.
159. *Bashar, A., A. Townshend, and P. Zuman*: Chem. Commun. **1967**, 901.
160. *Komenda, J.*: Collection Czech. Chem. Commun. **27**, 212 (1962).
161. *Farkaš, J., H. Komrsová, J. Krupička, and J. J. K. Novák*: Collection Czech. Chem. Commun. **25**, 1824 (1960).
162. *Žemlička, J., J. Krupička, and Z. Arnold*: Collection Czech. Chem. Commun. **27**, 2464 (1962).
163. *Šorm, F., J. Beránek, J. Smrč, J. Krupička, and J. Škoda*: Collection Czech. Chem. Commun. **27**, 575 (1962).
164. *Lund, H.*: Acta Chem. Scand. **11**, 283 (1957).
165. *Zuman, P., and V. Horák*: Collection Czech. Chem. Commun. **27**, 187 (1962).
166. *Manoušek, O.*: Collection Czech. Chem. Commun. **25**, 2250 (1960).
167. —, u. *J. Jiříčka*: Chem. Techn. (Berlin) **13**, 169 (1961).
168. *Shelepin, I. V., A. N. Frumkin, A. O. Fedorova, and S. Ja. Vasina*: Dokl. Akad. Nauk SSSR **154**, 203 (1964).
169. *Zuman, P.*: Collection Czech. Chem. Commun. **19**, 1140 (1954).
170. *Šantavý, F., and T. Reichstein*: Helv. Chim. Acta **33**, 1606 (1950).
171. *Zuman, P.*: Collection Czech. Chem. Commun. **18**, 36 (1953).

Received August 5, 1968

Fortschritte in der Chemie der Oxazolinone-(5)

Priv.-Doz. Dr. W. Steglich

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München

Inhalt

1.	Einleitung	77
2.	Nomenklatur; Isomerie zwischen Δ^2 - und Δ^3 -Oxazolinonen-(5)	78
3.	Darstellung der Δ^2 - und Δ^3 -Oxazolinone-(5)	81
3.1.	Aus N-Acyl- α -amino-säuren	81
3.2.	Bildung von Oxazolinonen-(5) bei Peptidsynthesen	83
3.3.	Spezielle Darstellungsmethoden; Stereochemie der Alkyliden(Aralky- liden)-oxazolinone-(5)	84
4.	Reaktionen der Δ^2 -Oxazolinone-(5) mit Nucleophilen	86
4.1.	Angriff des Nucleophils auf die C=O-Gruppe	87
4.2.	Angriff des Nucleophils auf die C=N-Gruppe	90
5.	Reaktionen der 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) mit Nucleophilen	93
5.1.	Bildung von α -Ketosäure-Derivaten	93
5.2.	Bildung von N-Trifluoracetyl-amino-säure-Derivaten	94
6.	Reaktionen der 4-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^2 -oxazolinone-(5) mit Nu- cleophilen	95
7.	Reaktionen der 2-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^3 -oxazolinone-(5) mit Nu- cleophilen	99
7.1.	Angriff des Nucleophils auf C-4 und C-5	100
7.2.	Angriff des Nucleophils auf die exocyclische C=C-Doppelbindung	102
8.	Reaktionen der Oxazolinone-(5) mit Elektrophilen	103
8.1.	Oxazolinon-(5)-Anionen oder 5-Hydroxy-oxazole als reaktive Zwischen- stufen	103
8.1.1.	Angriff am Sauerstoffatom	103
8.1.2.	Angriff an C-4	104
8.1.3.	Angriff an C-2	106
8.2.	Enamine als reaktive Zwischenstufen	107
8.2.1.	Bei 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinonen-(5)	107
8.2.2.	Bei 2-Alkyl-4-aralkyliden- Δ^2 -oxazolinonen-(5)	109
9.	Reaktionen der Δ^2 -Oxazolinone-(5) über mesoionische Zwischenstufen	110
10.	Photochemie der Oxazolinone-(5)	111
11.	Literatur	112

1. Einleitung

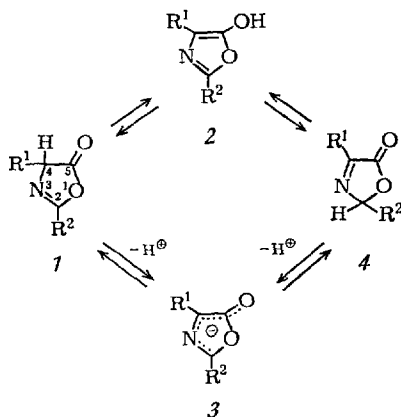
Seit ihrer Entdeckung haben die Oxazolinone-(5) das Interesse der organischen Chemiker geweckt. Hauptanziehungspunkte waren dabei ihre leichte Zugänglichkeit, ihre nahen Beziehungen zur Aminosäure- und Peptidchemie und die zunächst angenommene Oxazolinon-Struktur des

Penicillins. In neuerer Zeit regten besonders das Racemisierungsproblem bei Peptidsynthesen, die Chemie der Δ^3 -Oxazolinone-(5) und die Entdeckung des mesoionischen Reaktionsverhaltens der Δ^2 -Oxazolinone-(5) zahlreiche Untersuchungen an.

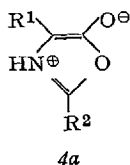
Die Chemie der Oxazolinone-(5) wurde mehrfach beschrieben ^{13, 31, 39, 47, 57}). Hier wird erstmals versucht, die Chemie der Δ^2 - und Δ^3 -Oxazolinone-(5) *gemeinsam* abzuhandeln, was auf Grund der vielfachen gegenseitigen Beziehungen gerechtfertigt erscheint. Dabei sollen vor allem jene Arbeiten berücksichtigt werden, die seit *Cornforth's* ausgezeichneten Monographie 1957 erschienen sind ⁴⁷).

2. Nomenklatur; Isomerie zwischen Δ^2 - und Δ^3 -Oxazolinonen-(5)

Je nach Lage der Doppelbindung im Ring unterscheidet man Δ^2 -Oxazolinone-(5) (1) und Δ^3 -Oxazolinone-(5) (4). Die Bezeichnungen „Oxazolinone-(5)“ und „Pseudooxazolinone-(5)“ für 1 und 4 sind weniger korrekt und sollten möglichst nicht mehr verwendet werden. Im englischen Sprachgebrauch werden 1 und 4 auch als 5(4H)- und 5(2H)-Oxazolone bezeichnet.



Beide Formen sind über die 5-Hydroxy-oxazole (2) und die Anionen (3) miteinander verbunden. Als weitere tautomere Form ist daneben noch das Mesoion (4a) zu berücksichtigen.



Welches der Tautomeren am stabilsten ist, wird von den Substituenten R^1 und R^2 bestimmt (Tabelle 1). Meist liegen die Verbindungen als Δ^2 -Oxazolinone-(5) vor. Eine interessante Ausnahme scheinen 2.4-Diaryl-oxazolinone zu bilden. So besitzt das kupferrote Azlacton des N-p-Nitrobenzoyl-C-phenylglycins nach *Kille* und *Fleury* ^{110a)} die meso-ionische Struktur 4a ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = (p)NO_2-C_6H_4$). Vom farblosen

Tabelle 1. Einfluß der Reste R^1 und R^2 auf die Ausbildung der Strukturen 1, 4a und 4

R^1	R^2	Bevorzugte Struktur	Lit.
Alkyl	Alkyl, Aryl	1	
Aryl	Alkyl	1	
Phenyl	Phenyl	1 und 4a	77a)
Phenyl	p-Nitro-phenyl	4a	110a)
Alkyl, Aryl	Perfluoralkyl	4	200)

2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) ist noch eine gelbe Form bekannt, die z.B. durch Ansäuern der Lösung des Anions erhältlich ist ^{43, 51)}. Nach UV-spektroskopischen Untersuchungen kann ihr nur die mesoionische Struktur 4a ($R^1 = R^2 = C_6H_5$) zugeschrieben werden ^{77a)}. Beide Formen stehen in Lösung miteinander im Gleichgewicht, wobei der Anteil des Mesoions mit steigender Lösungsmittelpolarität zunimmt ^{51, 77a)}. Auch das gelbe Azlacton des N-Benzoyl-C-pyridyl-(4)-glycins ¹⁷³⁾ dürfte nach diesen Befunden als Mesoion zu formulieren sein.

Führt man in 2-Stellung des Oxazolons einen Perfluoralkylrest ein, so wird das Δ^3 -Oxazolinon-(5) (4) zur stabilsten Form. Der Perfluoralkylrest R^2 stabilisiert die Acetalgruppierung in 4 und übt einen destabilisierenden Einfluß auf die C=N-Doppelbindung in 1 aus.

Wesentlich komplizierter sind die Stabilitätsverhältnisse bei den isomeren Alkyliden(Aralkyliden)-oxazolinonen (5 und 7), die formal über das Anion (6) miteinander in Verbindung stehen (Tabelle 2).

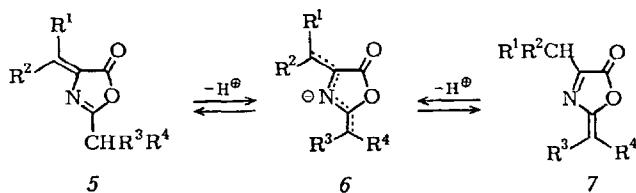
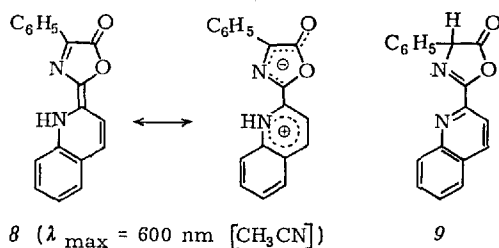


Tabelle 2. *Einfluß der Reste R auf die Ausbildung der Strukturen 5 und 7 bei Alkyliden(Aralkyliden)-oxazolinonen-(5)*

Nr.	R ¹ , R ²	R ³ , R ⁴	bevorzugte Struktur	Lit.
1	CH ₃ , CH ₃	H, H	5	176)
2	H, H	CH ₃ , CH ₃	7	176)
3	C ₆ H ₅ , H	H, H	5	83)
4	H, H	C ₆ H ₅ , H	7	44,112)
5	C ₆ H ₅ , H	C ₆ H ₅ , H	5	62)
6	Br, H	C ₆ H ₅ , H	7	110)
7	R'O(R'S, R'NH), H	C ₆ H ₅ , H	5	46,110)
8	CH ₃ , CH ₃	Cl, Cl	7	179)
9	R'O, H	Cl, Cl	7	179)
10	C ₆ H ₅ , H	Cl, Cl	5	152,179)

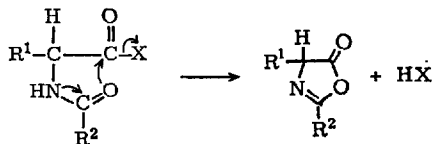
Liegen ausschließlich Alkylgruppen vor, so wird im allgemeinen dasjenige Doppelbindungssystem ausgebildet, das durch die meisten Alkylgruppen stabilisiert ist (Beispiele 1, 2) (¹⁷⁶); vgl. auch ⁹⁹). Wesentlich stärker wird die Struktur durch Konjugation der Doppelbindungen mit einem Phenylkern festgelegt (Beispiele 3, 4). Bei zwei Phenylkernen R¹ und R³ bringt die Ausbildung des Zimtsäuresystems den größeren Energiegewinn (Beispiel 5). Wie *Knunjanz* u. Mitarb. ¹¹⁰) in einer grundlegenden Untersuchung nachwiesen, ist die Stabilisierung der Δ^2 -Oxazolinon-Struktur besonders groß, wenn einsame Elektronenpaare der Substituenten R¹, R² mit der Carbonylgruppe in Wechselwirkung treten können (Beispiel 7). Analog stabilisieren entsprechende Substituenten R³, R⁴ die Δ^3 -Oxazolinon-Struktur ¹⁷⁹). Hier genügen bereits zwei Chloratome, um die Δ^3 -Oxazolinon-Struktur selbst gegen R¹=R²=CH₃ oder R¹=OR', R²=H durchzusetzen (Beispiele 8, 9). Ist dagegen R¹=C₆H₅, so überwiegt, ähnlich wie bei Beispiel 6, der stabilisierende Einfluß der Phenylgruppe (Beispiel 10). Das tricyclische Δ^3 -Oxazolinon (8) wird durch Resonanz mit der bipolaren Grenzstruktur so stabilisiert, daß es keinerlei Tendenz zeigt, in das Chinolyl- Δ^2 -oxazolinon (9) überzugehen ¹⁷⁷).



3. Darstellung der Δ^2 - und Δ^3 -Oxazolinone-(5)

3.1. Aus N-Acyl- α -aminosäuren

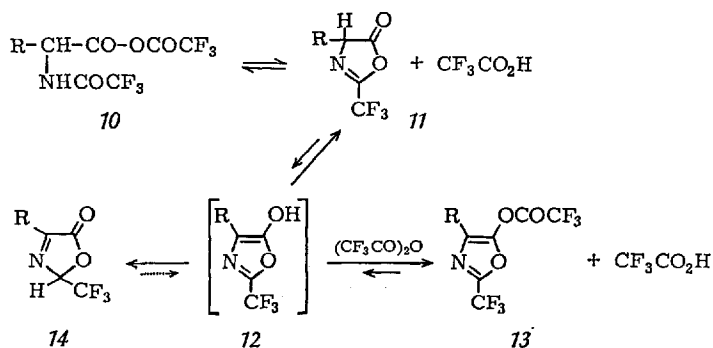
Wird die Carboxylgruppe einer N-Acyl- α -aminosäure aktiviert, so kann durch intramolekulare Acylierung der Amidfunktion ein Δ^2 -Oxazolinon-(5) entstehen:



Unter den Aktivierungsmitteln erfreut sich nach wie vor Acetanhydrid großer Beliebtheit, daneben wurden Dicyclohexylcarbodiimid ^{155, 156, 183}) und Chlorkohlensäure-äthylester/Triäthylamin ¹³⁸) empfohlen. Dicyclohexylcarbodiimid hat den Vorteil, daß die Cyclisierung unter schonenden Bedingungen bei Raumtemperatur möglich ist. Da der als Nebenprodukt entstehende Dicyclohexylharnstoff auf Grund seiner Schwerlöslichkeit leicht abgetrennt werden kann, eignet sich die Methode besonders zur Darstellung leichtflüchtiger Oxazolinone. Wie bereits *Mohr und Stroschein* ¹²⁴) gezeigt haben, können N-Acylpeptide mit Acetanhydrid in N-Acyl-peptid- Δ^2 -oxazolinone überführt werden^{111, 118}). Aus 2-Methyl-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-alanin entsteht bei der Einwirkung von Tosylchlorid in Pyridin direkt das N-Tosyl-dipeptid-oxazolinon ¹⁶¹).

Geht man von *optisch aktiven* N-Acyl-aminosäuren aus, so werden ohne besondere Vorsichtsmaßregeln meist racemische Δ^2 -Oxazolinone erhalten. Optisch aktive Δ^2 -Oxazolinone und N-Acyl-peptid-oxazolinone können nach der Dicyclohexylcarbodiimid-Methode ^{74, 81, 149, 156}) oder durch Behandeln von N-Acyl-aminosäuren und -peptiden mit Acetanhydrid/Dioxan unter genau definierten Bedingungen ^{74, 76}) dargestellt werden.

Die durch Umsetzung von *N-Trifluoracetyl-aminosäuren* mit Trifluoressigsäureanhydrid ^{191, 201}), POCl₃/Pyridin ²⁰¹) oder Dicyclohexylcarbodiimid ¹⁸⁵) entstehenden 2-Trifluormethyl- Δ^2 -oxazolinone-(5) (*11*) lagern sich schon unter den Synthesebedingungen in die stabileren 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) (*14*) ²⁰⁰) um. Nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen ¹⁹⁹) stellt sich beim Lösen der N-Trifluoracetyl-aminosäuren in Trifluoressigsäureanhydrid bei Raumtemperatur ein schnelles Gleichgewicht zwischen dem unsymmetrischen Anhydrid *10* und *11* ein, dessen Komponenten allmählich unter Bildung des 5-Trifluoracetoxy-oxazols (*13*) verbraucht werden. *13* wandelt sich dann langsam in *14* um, wobei das 5-Hydroxyoxazol (*12*) als Zwischenstufe auftreten muß.



Bei der Reaktion von N-Trifluoracetyl-valin mit Trifluoressigsäureanhydrid kann das 2-Trifluormethyl-4-isopropyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) durch vorsichtige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches isoliert werden. Es ist bei Raumtemperatur beständig, lagert sich aber bei Säure- oder Basenzusatz rasch in das Δ^3 -Oxazolinon um ¹⁹⁹⁾.

Die Ringschlußtendenz der N-Acyl-aminosäuren hängt vom Acylrest, der Raumerfüllung und Zahl der Substituenten am α -C-Atom und von der Stärke der Carboxylaktivierung ab. So werden N-Benzoyloxycarbonyl-aminosäuren von Acetanhydrid ²⁰⁴⁾ oder Dicyclohexylcarbodiimid ¹⁵⁰⁾ nicht cyclisiert, was *Determann* ⁵²⁾ mit einer im Vergleich zu normalen Amid en geringeren Nucleophilie des Urethan-Sauerstoffs erklärt. Wiederholt finden sich in der Literatur Angaben, daß N-Acyl-glycine nicht ^{149, 191)} oder schwerer als andere N-Acyl-aminosäuren ¹⁸³⁾ in Δ^2 -Oxazolinone überführbar sind. Wie Tabelle 3 zeigt, ist die Cyclisierungstendenz von N-Trifluoracetyl-aminosäuren um so größer, je raumerfüllender der Substituent am α -Kohlenstoffatom ist ¹⁹⁹⁾.

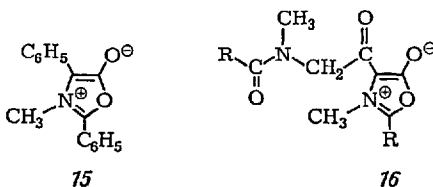
Tabelle 3. Gleichgewicht zwischen 10 und 11 nach Lösen von N-Trifluoracetyl-aminosäuren in überschüssigem Trifluoressigsäureanhydrid bei 20° (NMR-spektroskopisch bestimmt) ¹⁹⁹⁾

$\text{R}-\text{CH}(\text{NHCOCF}_3)\text{CO}_2\text{H}$	10*)	11
R=	(%)	(%)
H—	100	0
CH ₃ —	95	5
CH ₃ CH ₂ —	70	30
(CH ₃) ₂ CH—	45	55
(CH ₃) ₃ C—	20	80

*) incl. symmetrisches N-Trifluoracetyl-aminosäureanhydrid

Sind zwei α -Substituenten vorhanden, so liegt die N-Trifluoracetyl-aminosäure in überschüssigem Trifluoressigsäureanhydrid vollständig als Δ^2 -Oxazolinon vor. Kürzlich wurde von *Siemion* ¹⁵⁴⁾ auch der Einfluß der Amid-Konformation auf die Cyclisierungstendenz von N-Acyl-aminosäuren diskutiert.

Von besonderer Bedeutung war lange Zeit die Frage, ob auch N-Alkyl-N-acyl- α -aminosäuren zu Verbindungen vom Oxazolinon-Typ cyclisiert werden können. *Neuberger* ¹³⁶⁾ diskutierte schon 1948 die Möglichkeit, daß mesoionische Oxazolinone bei der Racemisierung von N-Alkyl-N-acyl- α -aminosäuren eine Rolle spielen, und *O'Brien* und *Niemann* ¹³⁹⁾ wiesen einige Jahre später durch kryoskopische Messungen nach, daß N-Alkyl-N-acyl- α -aminosäuren in 100-proz. Schwefelsäure als N-Alkyl-oxazolonium-Salze vorliegen. Den entscheidenden Fortschritt brachten erst die Arbeiten von *Huisgen* u. Mitarb. ⁹⁵⁾, die durch kurzes Erwärmen von N-Methyl-N-benzoyl-L-phenylglycin mit Acetanhydrid das mesoionische Oxazolinon **15** darstellen konnten, den ersten Vertreter der mit den Sydnonen verwandten „Münchnone“ ^{89,90)}. Wird die Cyclisierung N-substituierter N-Acyl-glycine mit Trifluoressigsäureanhydrid ^{79, 158)} oder Oxalylchlorid ³⁰⁾ durchgeführt, so tritt neben der Cyclisierung eine Acylierung des mesoionischen Oxazolinons in 4-Stellung ein. Ähnlich entstehen aus N-Acyl-sarcosinen und Dicyclohexylcarbodiimid Verbindungen vom Typ **16** ⁷⁹⁾. Die Bildung kristallisierter Oxazoloniumperchlorate aus N-Acyl- α -aminosäuren, Acetanhydrid und 70-proz. HClO_4 wurde kürzlich von *Boyd* ²⁵⁾ beschrieben. N-Benzoyl-L-phenylalanin wird dabei nicht, N-p-Nitrobenzoyl-L-prolin vollständig racemisiert. Die N-alkylierten(arylierten) Salze gehen bei der Deprotonierung in Münchnone über.



3.2. Bildung von Oxazolinonen-(5) bei Peptidsynthesen

Oxazolinon-Bildung und Stärke der Carboxylaktivierung sind eng verknüpft mit dem Problem der Racemisierung bei Peptidsynthesen, das in den letzten Jahren insbesondere durch die Arbeitskreise von *M. Goodman* und *G. T. Young* intensiv bearbeitet worden ist. So ergaben spektroskopische und kinetische Messungen, daß N-Benzoyl-aminosäure- und N-Acyl-peptid-p-nitrophenylester in Gegenwart von tert. Aminen mit den

Δ^2 -Oxazolinonen und p-Nitrophenolat im Gleichgewicht stehen ^{76,205}). Die Oxazolinon-Bildung und Racemisierung verlaufen dabei mit gleicher Geschwindigkeit. Δ^2 -Oxazolinone als optisch labile Zwischenstufen konnten auch bei der Hydrolyse von N-Benzoyl-dipeptid-p-nitrophenylestern wahrscheinlich gemacht werden ⁷⁷). Setzt man einer Lösung von N-Benzoyl-glycyl-L-phenylalanin-p-nitrophenylester und Triäthylamin in Methylenchlorid einen großen Überschuß des Oxazolinons aus N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-L-phenylalanin zu, so wird die Racemisierung des p-Nitrophenylesters weitgehend verhindert ³). Das Peptid-oxazolinon fängt dabei das freigesetzte p-Nitrophenolat weg, so daß die Rückreaktion zum N-Benzoyl-glycyl-DL-phenylalanin-p-nitrophenylester unterdrückt wird. Damit wird auf elegante Weise bewiesen, daß die Racemisierung hier nur über das Oxazolinon verläuft. Bei der Synthese von N-Trifluoracetyl-L-valyl-L-valin-methylester nach der Dicyclohexylcarbodiimid-Methode läßt sich das intermediär auftretende Δ^3 -Oxazolinon gaschromatographisch nachweisen ¹⁹³).

Man kann daher heute annehmen, daß die bei Peptidsynthesen unter *Normalbedingungen* auftretende Racemisierung ^{193,202}) auf die Bildung von Oxazolinonen zurückzuführen ist. In Übereinstimmung damit tritt beim Behandeln von N-Benzoyl-L-leucin-azid ²) und N-Benzoyl-L-leucin-1-piperidylester ¹⁷) mit tert. Basen weder eine Abnahme der optischen Aktivität noch eine Oxazolinon-Bildung ein.

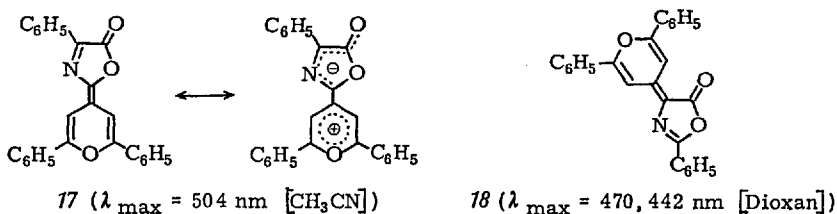
Japanische Autoren ¹²²) machten aus der Not eine Tugend und verwendeten die Oxazolinon-Racemisierung zur *Bestimmung der carboxylendständigen Aminosäure* in Peptiden. Dazu wird das Peptid in das N-Acetylpeptid-oxazolinon verwandelt, das beim Behandeln mit tritiiertem Wasser und Pyridin den beweglichen Wasserstoff im Oxazolinonring gegen Tritium austauscht. Die carboxylendständige Aminosäure ist daran nach anschließender Totalhydrolyse leicht zu erkennen.

3.3. Spezielle Darstellungsmethoden; Stereochemie der Alkyliden(Aralkyliden)-oxazolinone-(5)

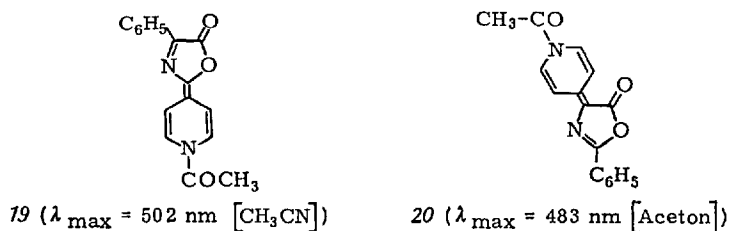
Die *Erlenmeyersche* Methode zur Darstellung von 4-Alkyliden- Δ^2 -oxazolinonen-(5) wurde in den letzten Jahren mehrfach variiert. So kann das Acetanhydrid durch andere Kondensationsmittel ersetzt werden, wie POCl_3 /Pyridin, Tosylchlorid/Triäthylamin oder Äthoxyacetylen ¹⁵⁷). Besonders schnell und mit hohen Ausbeuten, auch bei Anwesenheit phenolischer OH-Gruppen und bei Pyridinaldehyden ¹⁶⁰), verläuft die Synthese mit dem Dimethylformamid- SO_3 -Komplex ¹⁵). Aliphatische Aldehyde und Ketone werden bei der *Erlenmeyerschen* Synthese vorteilhaft in großem Überschuß eingesetzt ^{116,142}). Zur Verringerung von Nebenreaktionen ist hier der Ersatz des Natriumacetats durch Blei-(II)-

acetat zu empfehlen ⁶⁸⁾, besonders, wenn die Reaktion in Tetrahydrofuran durchgeführt wird ^{71,203)}. Mit Kaliumhydrogencarbonat/Acetanhydrid gelingt die Synthese in einigen Fällen schon bei Raumtemperatur ^{72,80)}. Wird die Hippursäure durch 2-Phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) ersetzt, so kann auf einen basischen Katalysator verzichtet werden ⁴⁹⁾. Erwärmen von Hippursäure mit Benzaldehyd und Acetanhydrid ohne Natriumacetat liefert das Anhydrid der α -Benzamino-zimtsäure ¹⁵⁹⁾.

Durch Erwärmen von N-Formyl-C-phenylglycin mit Acetanhydrid und geeigneten Carbonyl- oder Thiocarbonyl-Verbindungen werden mesomeriestabilisierte Δ^3 -Oxazolinone erhalten, die man als iso- π -elektronische Heteroanaloga des Sesquifulvalens auffassen kann ¹⁷⁷⁾. So entsteht z. B. mit 2,6-Diphenyl-pyron-(4) das violette 2-Pyranylidene- Δ^3 -oxazolinon (17). Das isomere 4-Pyranylidene- Δ^2 -oxazolinon (18) wurde von Eiden und Engelhardt ⁵⁴⁾ aus Hippursäure, 2,6-Diphenyl-pyron-(4) und Acetanhydrid dargestellt.



Verbindungen dieses Typs sind auch durch Cyclisierung geeigneter N-Acyl-aminosäuren zugänglich. So liefern N-Isonicotinoyl-C-phenylglycin ¹⁷⁷⁾ und das Azlacton des N-Benzoyl-C-pyridyl-(4)-glycins ¹⁷³⁾ mit Acetanhydrid die (N-Acetyl-1,4-dihydro-pyridinyliden)-oxazolinone 19 und 20.



Wie eine genauere Untersuchung der *Bergmann-Sternschen* Azlacton-Synthese zeigte, hängt die Struktur der entstehenden Alkyliden-oxazoli-

none (5 und 7) von der Stabilisierung des Doppelbindungssystems durch die endständigen Substituenten ab (vgl. Abschnitt 1) (¹⁷⁶), vgl. auch ⁹⁹). In guten Ausbeuten können 2-Alkyliden- Δ^3 -oxazolinone durch Cyclisierung von N-Acryloyl- und N-Methacryloyl-aminosäuren mit Acetanhydrid/Pyridin dargestellt werden ^{97,98,99,102}.

Besonders stabil sind 2-Dichlormethylen- und 2-Chlormethylen- Δ^3 -oxazolinone-(5), die durch Behandeln von N-Trichloracetyl- und N-Dichloracetyl-aminosäuren mit POCl_3 /Pyridin oder Dicyclohexylcarbodiimid/Pyridin leicht zugänglich sind ^{177,179}.

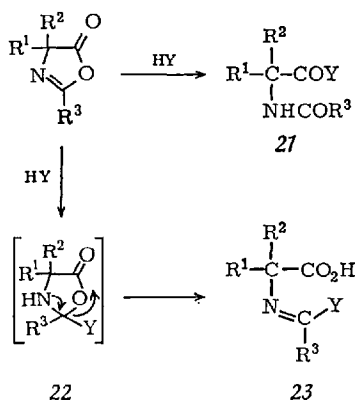
An speziellen Darstellungsmethoden der Oxazolinone-(5) seien noch die Chlorierung-Dehydrochlorierung von 2,2-Bis-trifluormethyl-oxazolidinonen-(5) ¹⁹⁰ mit SOCl_2 zu 2,2-Bis-trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinonen-(5) ²⁹), die Methylierung von 2-Benzhydryliden-oxazolidindion-(4.5) mit Diazomethan zum 2-Benzhydryliden-4-methoxy- Δ^3 -oxazolinon-(5) ¹⁵³) und die Kondensation von Benzilsäure mit Benzonitril in konz. Schwefelsäure zum 2,4,4-Triphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) ^{48,86}) genannt.

Bei der Synthese von Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^2 -oxazolinonen werden oft ⁶⁰), bei Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^3 -oxazolinonen wohl immer ^{98, 176,177}) Gemische von Stereoisomeren erhalten, die sich in der räumlichen Anordnung der Substituenten an der exocyclischen Doppelbindung voneinander unterscheiden. Eine eindeutige Strukturzuordnung ist bei Alkyliden- Δ^2 -oxazolinonen mit Hilfe der *NMR-Spektroskopie* möglich, wenn an der exocyclischen Doppelbindung Alkylgruppen sitzen und beide Stereoisomere bekannt sind. Alkylreste, deren α -Protonen-Signale bei der Öffnung des Oxazolinonringes mit Wasser oder Alkoholen stärker nach höherem Feld verschoben werden, sind zur Carbonylgruppe transständig ^{71,163}). Wesentlich schwieriger ist eine sichere Konfigurationsbestimmung bei den stereoisomeren 4-Benzyliden- Δ^2 -oxazolinonen-(5). So wurden für das stabile Isomere des 2-Phenyl-4-benzyliden- Δ^2 -oxazolinons-(5) sowohl für die cis- ^{26,66}) als auch die trans-Stellung (¹¹⁵), vgl. auch ¹⁶) von Phenyl- und Carbonylgruppe Argumente ins Feld geführt. Hier dürfte erst eine Röntgenstrukturanalyse die eindeutige Klärung bringen.

4. Reaktionen der Δ^2 -Oxazolinone-(5) mit Nucleophilen

Die Reaktionen der Δ^2 -Oxazolinone-(5) mit Nucleophilen HY werden von dem cyclischen Anhydridsystem $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{R})=\text{N}-$ bestimmt. In den meisten Fällen greift das Nucleophil die CO-Gruppe an, wobei unter Ringöffnung N-Acyl-aminosäure-Derivate (21) entstehen. Seltener wird ein Angriff auf die $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung beobachtet, wobei sich das

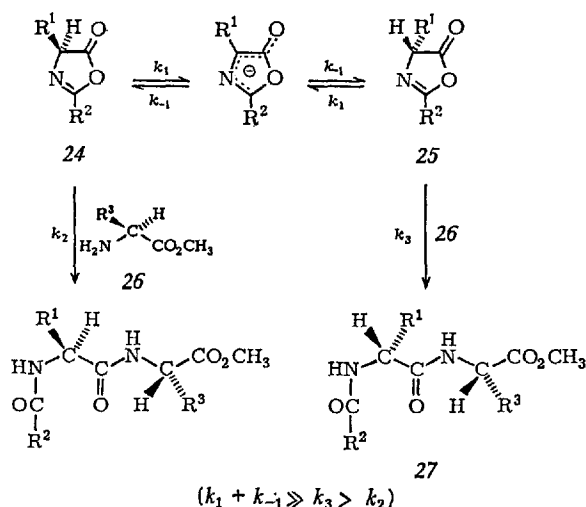
primäre Additionsprodukt (22) z.B. unter Bildung einer Carbonsäure (23) stabilisieren kann:



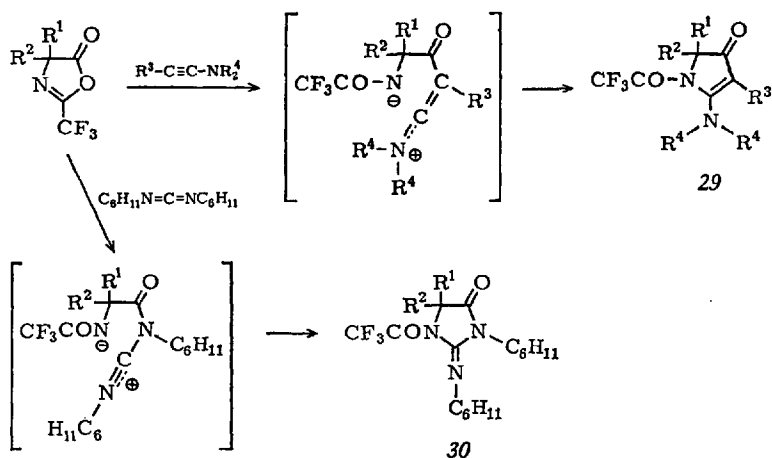
4.1. Angriff des Nucleophils auf die C=O-Gruppe

Von den Reaktionen dieses Typs wurde in den letzten Jahren die Umsetzung von Δ^2 -Oxazolinonen-(5) mit Aminosäureestern genauer untersucht. Geht man von optisch aktiven Δ^2 -Oxazolinonen oder N-Acyl-peptid-oxazolinonen aus, so erhält man meist racemische N-Acyl-peptid-ester^(81,149); vgl. dagegen¹⁵⁶⁾. *Goodman* und *McGahren*⁷⁵⁾ konnten zeigen, daß der Grad der Racemisierung vom „Nucleophilie/Basizitäts“-Verhältnis der Aminosäureester abhängt. So liefert N-Benzoyloxycarbonyl- α -aminoisobutyryl-L-phenylalanin-oxazolinon bei der Reaktion mit Glycin-methylester in Toluol einen zu 78% optisch reinen N-Acyl-tripeptid-ester, während mit dem sterisch gehinderten α -Amino-isobuttersäure-methylester ein völlig racemisiertes Produkt entsteht. Bemerkenswerterweise reagieren Nucleophile mit einem „ α -Effekt“⁵³⁾ wie Hydrazin^{75,137)} oder Hydroxylamin⁷⁵⁾ mit optisch aktiven Oxazolinonen unter voller Erhaltung der optischen Aktivität. Da die Racemisierung meist viel schneller verläuft als die Ringöffnung⁷⁶⁾ und sich bei der Reaktion von chiralen Aminosäureestern mit Oxazolinonen die freien Enthalpien der Übergangszustände für die beiden Enantiomeren 24 und 25 voneinander unterscheiden, bildet sich nach dem Curtin-Hammett-Prinzip⁵⁶⁾ einer der beiden diastereoisomeren N-Acyl-dipeptid-ester bevorzugt. Dabei überwiegt stets das „negative“ Diastereoisomere, im Falle der L-Aminosäureester (26) das D-L-Dipeptid-Derivat (27)^{178,197)}.

Ist das Diastereoisomerenverhältnis für ein Beispiel bekannt und $k_1 + k_{-1} \gg k_2$ oder k_3 , so gestattet die *Ugische* Beziehung¹⁸⁶⁾ eine Voraussage über die Höhe der bei der Reaktion des Oxazolinons mit weiteren Aminosäureestern zu erwartenden asymmetrischen Induktion.

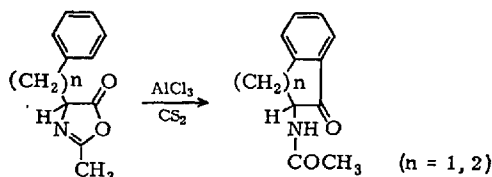


Besonders reaktionsfähig sind 4,4-disubstituierte 2-Trifluormethyl- Δ^2 -oxazolinone-(5). Sie wurden von *Kenner* und seiner Schule ^{108,109,118} zur Synthese von Peptiden sterisch stark gehinderter Aminosäuren benutzt und reagieren selbst mit Inaminen oder Dicyclohexylcarbodiimid, wobei in einer Art Einschubreaktion N-Acyl-2,3-dihydropyrrolone-(3) (29) ¹⁷⁵ oder Imidazolidin-Derivate (30) ⁸⁵ entstehen:

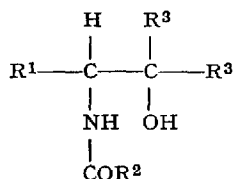


Auch durch Zusatz von Lewis-Säuren wird die Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe stark erhöht. So liefern Δ^2 -Oxazolinone mit Aromaten und AlCl_3 hohe Ausbeuten an aromatischen α -Acylamino-ketonen ^{(34,36,}

⁶⁹⁾; vgl. auch ⁹⁾). Befindet sich an der 4ständigen Seitenkette des Oxazolinons ein Phenylkern, so kann die Reaktion intramolekular verlaufen ³⁵⁾:

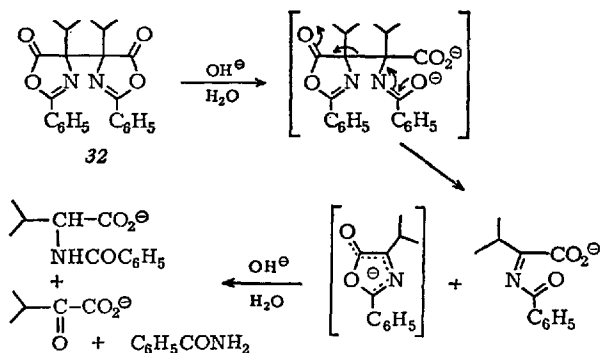


Mit Grignard-Verbindungen reagieren Δ^2 -Oxazolinone nach erfolgter Ringöffnung weiter, wobei tert. α -Acylamino-alkohole (37) entstehen ^{9,12,43,131)}.

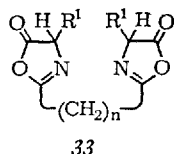


37

Ein interessantes Verhalten gegenüber Nucleophilen zeigt das aus 4-Isopropyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) durch Hg(II)-acetat-Oxydation ⁴³⁾ leicht zugängliche 4,4'-Bis- Δ^2 -Oxazolinon 32. Es zerfällt bei der alkalischen Hydrolyse in N-Benzoyl-valin, α -Keto-isovaleriansäure und Benzamid ¹⁸⁰⁾, wobei als treibende Kraft der Fragmentierung die Aufhebung der sterischen Wechselwirkung der beiden nachbarständigen Isopropylgruppen angesehen werden kann:

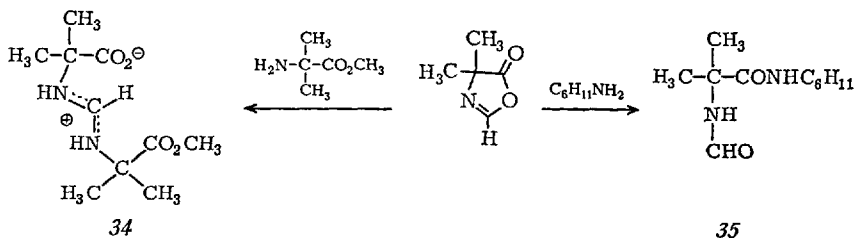


Bis- Δ^2 -oxazolinone vom Typ 33 wurden mit Diaminen zu Polyamiden umgesetzt ^{37,70,182}).

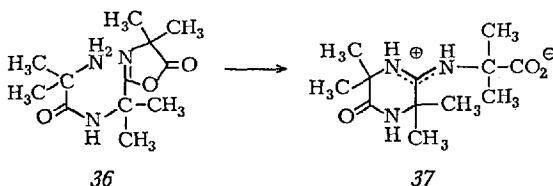


4.2. Angriff des Nucleophils auf die C=N-Gruppe

Ist der Angriff des Nucleophils auf die Carbonylgruppe des Δ^2 -Oxazolinons aus sterischen Gründen erschwert, so kann es mit der C=N-Doppelbindung reagieren. Besonders augenfällig ist dieser Effekt beim 4,4-Dimethyl- Δ^2 -oxazolinon-(5), das mit α -Amino-isobuttersäure-methylester ein Amidin (34), mit dem sterisch weniger gehinderten Cyclohexylamin jedoch das „normale“ Ringöffnungsprodukt 35 ergibt (¹¹⁸), vgl. auch ¹⁰⁹):

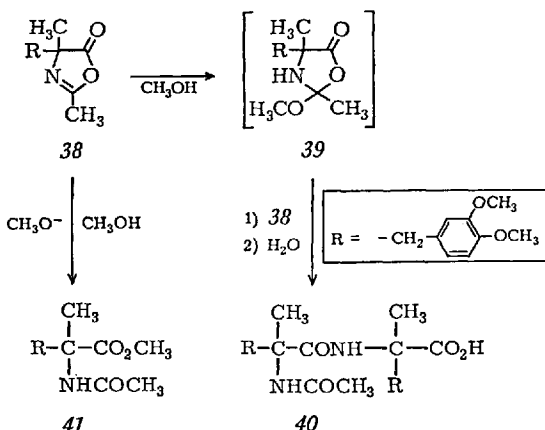


Im Tripeptid-oxazolinon 36 liegen Aminogruppe und C=N-Doppelbindung räumlich so günstig, daß es sich schon beim Stehen in das cyclische Amidin 37 umlagert ¹⁰⁷):



Neben sterischen Faktoren spielt auch die Natur des Nucleophils eine Rolle. So liefert 2,4-Dimethyl-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)- Δ^2 -oxazoli-

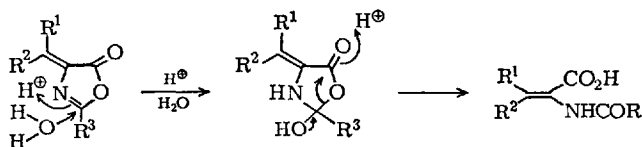
non-(5) (38) beim Erwärmen mit Methanol das N-Acyl-dipeptid 40, unter Methyolat-Zusatz jedoch den N-Acyl-aminosäure-ester 41 ¹⁶¹):



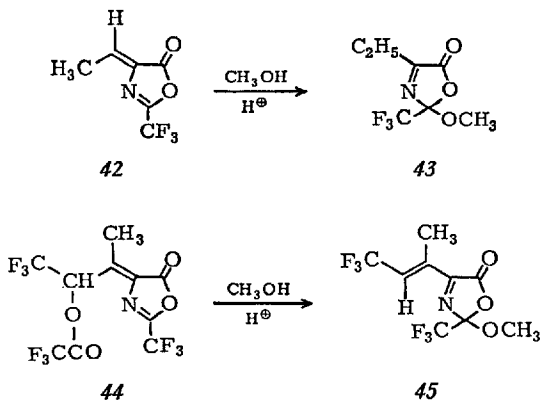
Die Bildung von 40 wird über eine Addition des Methanols an die C=N-Doppelbindung erklärt, worauf das Oxazolidinon 39 von unumgesetztem 38 am Stickstoff acyliert und bei der Aufarbeitung hydrolysiert wird. Ähnliche Alkoholysenprodukte der Δ^2 -Oxazolinone wurden bereits früher beobachtet ^{23,40}.

Allgemein neigen 4-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^2 -oxazolinone verstärkt zur Anlagerung von Nucleophilen an die C=N-Doppelbindung, insbesondere, wenn deren Reaktivität durch Säurezusatz erhöht wird. Die exocyclische C=C-Doppelbindung setzt hierbei die Reaktivität der C=O-Gruppe gegenüber Nucleophilen herab, nicht jedoch die der C=N-Doppelbindung.

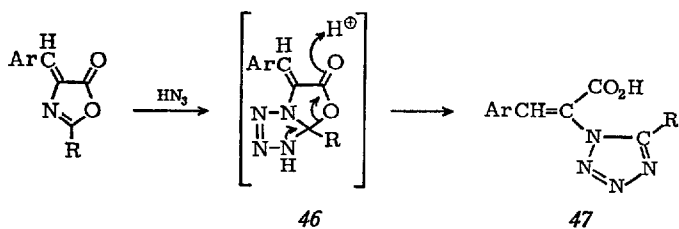
So kann mit H_2^{18}O gezeigt werden, daß die Hydrolyse der 4-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^2 -oxazolinone mit Wasser-Trifluoressigsäure ausschließlich über eine Wasseranlagerung an die C=N-Doppelbindung verläuft ¹⁶⁵), während 4-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) unter Addition an die Carbonylgruppe hydrolysiert wird ¹⁶⁶). Eine 1.4-Addition wird durch die Hydrolyse mit D_2O ausgeschlossen, bei der kein Deuterium-Einbau in β -Stellung der α -Acylamino-acrylsäure nachzuweisen ist:



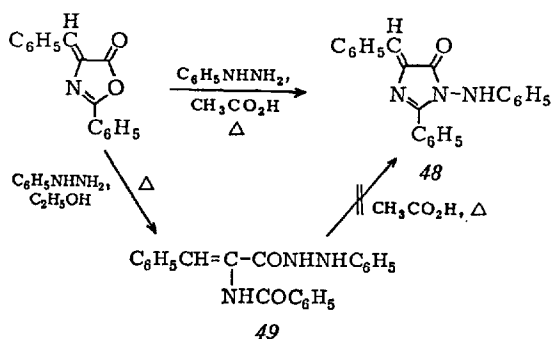
Alkohole addieren sich unter Protonenkatalyse an die C=N-Doppelbindung von 2-Trifluormethyl-4-alkyliden- Δ^2 -oxazolinonen-(5), wobei Δ^3 -Oxazolinone entstehen. So reagiert 42 mit Methanol/Trifluoressigsäure zum Addukt 43, und 44 liefert unter Trifluoressigsäure-Abspaltung das doppelt ungesättigte Δ^3 -Oxazolinon 45¹⁶³⁾:



Zum gleichen Typ gehört die von *Behringer* und *Grimme*²¹⁾ gefundene Reaktion der 4-Aralkyliden- Δ^2 -oxazolinone mit HN_3 in Chloroform (oder NaN_3 in Eisessig; vgl. ^{7,8)}), bei der in guten Ausbeuten *Tetrazolcarbonsäuren* (47) entstehen. Als Zwischenverbindungen dürften die bicyclischen Addukte 46 auftreten:



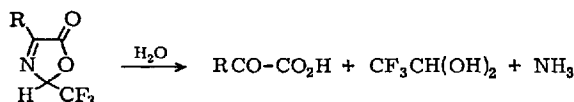
Auch die von *Mustafa* u. Mitarb.¹²⁷⁾ kürzlich beobachtete Bildung des Imidazolinons 48 bei der Umsetzung von 2-Phenyl-4-benzyliden- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Phenylhydrazin in Eisessig kann mit einer Anlagerung des Nucleophils in 2-Stellung erklärt werden. Dafür spricht, daß das in Äthanol entstehende Phenylhydrazid 49 von siedendem Eisessig nicht in 48 umgewandelt wird:



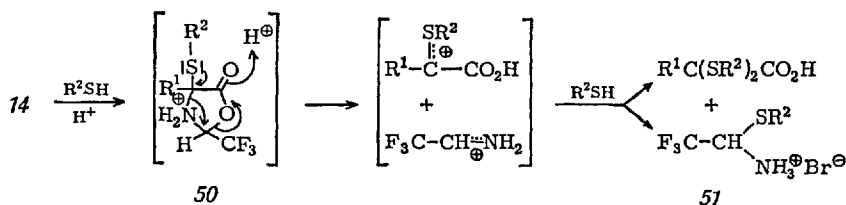
5. Reaktionen der 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) mit Nucleophilen

5.1. Bildung von α -Ketosäure-Derivaten

Die präparativ wichtigste Reaktion dieses Typs ist die Hydrolyse der 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) (14), bei der im gesamten pH-Bereich α -Ketosäuren, Trifluoracetaldehyd-hydrat und Ammoniak erhalten werden ^{195,201}). Verwendet man McIlvain-Puffer vom pH 6,8, so können auch empfindliche Ketosäuren wie (+)-2-Keto-3-methyl-valeriansäure dargestellt werden ²⁰¹).



Die Mercaptanalyse von **14** in HBr/Eisessig liefert in guten Ausbeuten α -Ketosäure-mercaptole (oder α -Alkylmercapto-acrylsäuren) und 2,2,2-Trifluor-1-alkylmercapto-äthylamin-hydrobromide (**51**)^{195,201}:



Der Primärschritt ist dabei die protonenkatalysierte Anlagerung des Mercaptans an die C=N-Doppelbindung, worauf das Addukt 50 in zwei

resonanzstabilisierte Kationen zerfällt, die sich unter Anlagerung von Mercaptan zu den beobachteten Produkten stabilisieren. Eine ähnliche Reaktion tritt auch mit Alkoholen/HCl ein, wobei α -Ketosäureester und 2.2.2-Trifluor-1-alkoxy-äthylamin-hydrochloride entstehen ¹⁹⁶.

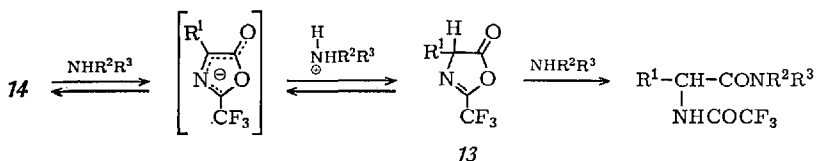
o-Phenylendiamin und **14** reagieren in Eisessig zu 3-Oxo-3-alkyl(aryl)-1.2-dihydro-chinoxalinen (**52**) ⁽²⁰¹⁾; vgl. auch: ^{108a}). Analog werden mit



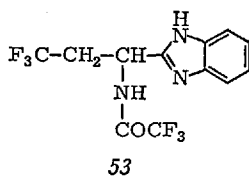
4.5-Diamino-pyrimidinen Pteridin-Derivate erhalten ¹⁹⁴). Die Reaktion ist isomerenspezifisch und liefert 7-Alkyl-xanthopterine. Sie wurde zur Synthese des Xanthopteryl-7-alanins benutzt.

5.2. Bildung von N-Trifluoracetyl-aminosäure-Derivaten

Aliphatische Amine, Piperidin, Aminosäureester usw. reagieren mit 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinonen **14** unter Bildung von N-Trifluoracetyl-aminosäure-amiden und N-Trifluoracetyl-dipeptid-estern ^{178,185,191, 201}:



Dabei läuft die basenkatalysierte Isomerisierung von **14** zum reaktiveren Δ^2 -Oxazolinon **13** und dessen Aminolyse der Anlagerung desamins an **14** vollkommen den Rang ab. Das besonders acide 2-Trifluormethyl-4-(2.2.2-trifluoräthyl)- Δ^3 -oxazolinon-(5) ¹⁶⁸) wird selbst von o-Phenylendiamin isomerisiert, wobei das Benzimidazol-Derivat **53** entsteht ⁽⁸²⁾; vgl. auch ²⁰¹).



Mit den schwächer basischen aromatischen Aminen liefern die Δ^3 -Oxazolinone 14 meist Gemische von N-Trifluoracetyl-aminosäure-amiden und Iminderivaten von α -Ketosäure-amiden ^{185,201}.

Von präparativem Interesse ist die bei der Umsetzung von 14 mit optisch aktiven α -Aminosäureestern auftretende hohe asymmetrische Induktion, bei der bevorzugt die *positiven* diastereoisomeren N-Trifluoracetyl-dipeptid-ester entstehen ^{123,178}. So erhält man bei der Reaktion von 2-Trifluormethyl-4-isobutyl- Δ^3 -oxazolinon-(5) mit L-Valin-methylester in Tetrahydrofuran ein Gemisch aus 79% N-TFA-L-Leu-L-Val-OCH₃ und 31% N-TFA-D-Leu-L-Val-OCH₃. Die Höhe der Induktion hängt vor allem vom Lösungsmittel und der Raumerfüllung des 4-Substituenten in 14 ab. Durch Zusatz tert. Basen, insbesondere von Brucin und Chinidin, kann der Anteil der N-Trifluoracetyl-L.L- und -D.D-dipeptid-ester in einigen Fällen bis auf nahezu 90% gesteigert werden. Damit eröffnet sich eine neuartige Möglichkeit zur Verwandlung von DL-Aminosäuren in ihre optischen Antipoden, die z.B. zur Darstellung von L-3.3.3-Trifluor-2-amino-buttersäure ¹⁶⁸ und L-tert.-Leucin ¹⁹⁸ benutzt wurde. Setzt man tritiummarkierte 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone (vgl. Abschnitt 8.2.1) ein, so können optisch aktive, tritiummarkierte Peptide erhalten werden ¹⁹².

Zur Diskussion des unterschiedlichen stereochemischen Verlaufs der Reaktion von Δ^3 - und Δ^2 -Oxazolinonen (vgl. Abschnitt 4.1) mit optisch aktiven α -Aminosäureestern sei auf die Originalliteratur verwiesen ¹⁷⁸.

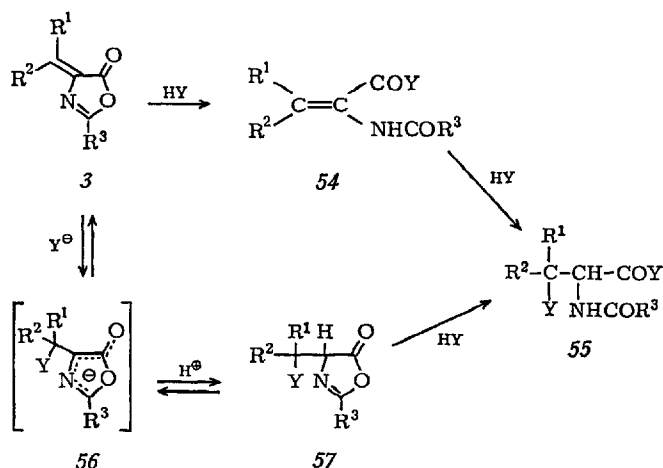
6. Reaktionen der 4-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^2 -oxazolinone-(5) mit Nucleophilen

Bei der Reaktion von 4-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^2 -oxazolinonen-(5) (3) mit Nucleophilen HY hängt das entstehende Produkt davon ab, ob die Anlagerung von HY an die exocyclische C=C-Doppelbindung reversibel oder irreversibel verläuft. OH⁻, OR⁻, NHR¹R², H₂NNHR (vgl. z.B. ¹³⁵) usw., bei denen die Michael-Addition reversibel ist, liefern unter irreversibler Ringöffnung α -Acylamino-acrylsäure-Derivate (54)^{a)}, RMgX, LiAlH₄, Diazoalkane usw. dagegen kinetisch kontrolliert meist 4¹-substituierte Oxazolinone (57).

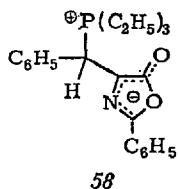
Starke Nucleophile wie Thiolate (⁴²; vgl. auch ^{38,129,131}) und N₃ ⁷) können mit 54 zu β -substituierten α -Acylaminosäure-Derivaten (55) weiterreagieren. Ihre Bildung über 57 wurde bisher nur für die Reaktion von 2-Phenyl-4-isopropyliden- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit H₂S/Triäthylamin

a) Zur Addition von Nucleophilen an C-2 vgl. Abschnitt 4.2.

wahrscheinlich gemacht ⁴²⁾, doch fehlen z.B. für die doppelte Addition von Hydroxylamin an 3 noch genauere Untersuchungen zum Reaktionsablauf ^{114,116,143,151).}

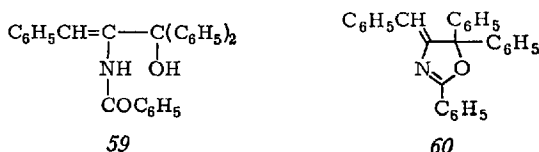


Die große Tendenz der Oxazolinone 3 zur Anlagerung von Nucleophilen an die C=C-Doppelbindung kommt in der Bildung eines kristallisierten Adduktes mit Triäthylphosphin (58) zum Ausdruck ⁸⁷⁾. Aliphatische Grignard-Verbindungen liefern in guten Ausbeuten Oxazolinone 57

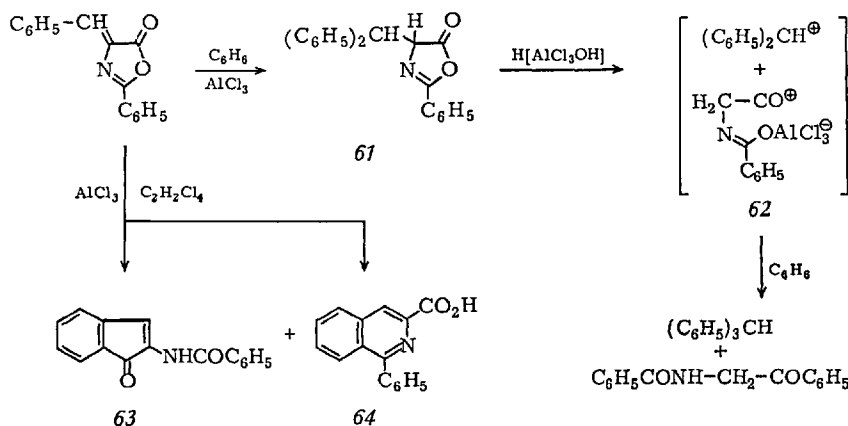


(Y=Alkyl), die zu β-alkylsubstituierten α-Acylaminosäuren verseift werden können ⁽⁸⁸⁾; vgl. auch ^{125,131)}. Die Reduktion der exocyclischen C=C-Doppelbindung mit LiAlH₄ wird durch die Isolierung von N-Acyl-dipeptid-estern nach Zugabe von Aminosäureestern zum rohen Reaktionsgemisch bewiesen ¹⁴⁾. Komplizierter ist der Reaktionsverlauf mit aromatischen Grignard-Reagentien. Hier ergibt das stabile Stereoisomere von 2-Phenyl-4-benzyliden-Δ²-oxazolinon-(5) mit C₆H₅MgBr unter Angriff auf die CO-Gruppe ein Gemisch der Verbindungen 59 und 60 ⁽¹⁴⁴⁾; vgl. auch ^{10,67,125,128)}, während beim labilen Stereoisomeren das 1.4-Addukt

61 überwiegt ⁶⁰). 61 wird auch beim stabilen Stereoisomeren zum Hauptprodukt, wenn man bei der Reaktion Cu_2Cl_2 zusetzt ^{59,65}).



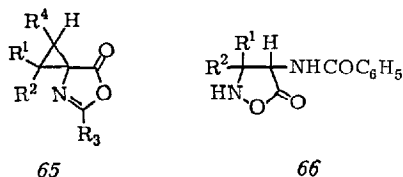
Die Umsetzung von 2-Phenyl-4-benzyliden- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Benzol/ AlCl_3 zum 2-Phenyl-4-benzhydryl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (61) muß unter völlig wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden (^{58,61,64}); vgl. auch ³³), da 61 bereits durch Spuren der mit Wasser entstehenden starken Säure $\text{H}[\text{AlCl}_3\text{OH}]$ in 62 und Diphenylmethyl-Kation gespalten wird, die dann mit Benzol zu α -Benzamino-acetophenon und Triphenylmethan weiterreagieren (³³); vgl. auch ¹¹). Behandelt man das Oxazolinon in Tetrachloräthan mit AlCl_3 , so wird es zu einem Gemisch von 63 und 64 cyclisiert ^{11,64}:



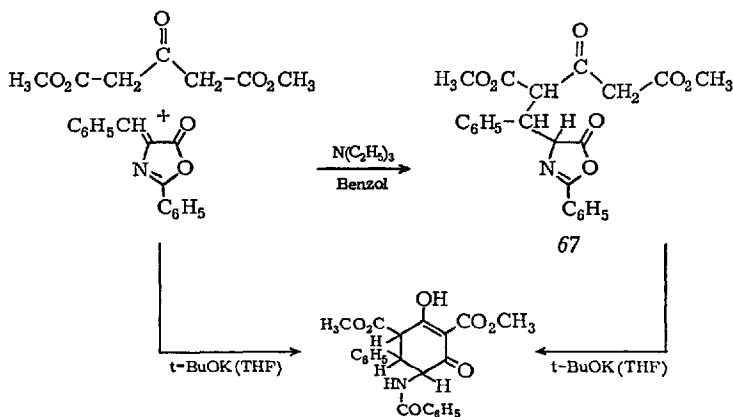
Diazoalkane lagern sich ebenfalls an die $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung an, wobei Cyclopropan-Derivate (65) entstehen ^{9,41,126}). Eine Ausnahme bildet 2-Phenyl-4-äthyliden- Δ^2 -oxazolinon-(5), das zur 4-Isopropyliden-Verbindung methyliert wird ¹²⁶).

Reagentien mit zwei nucleophilen Zentren können mit den Oxazolinonen 3 zu cyclischen Verbindungen reagieren. So werden beim Kochen mit Hydrazinhydrat Pyrazolidinone ^{41,134}) und mit Hydroxylamin-

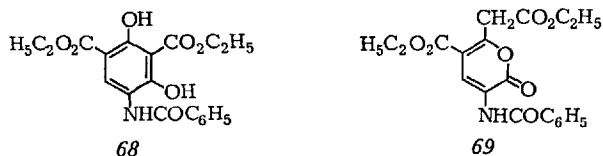
acetat bei Raumtemperatur Isoxazolinone (66) erhalten, letztere allerdings nur bei 4-Alkyliden- Δ^2 -oxazolinonen ¹¹⁶⁾. Das Syntheseprinzip wurde



von Muxfeldt u. Mitarb. zu einem eleganten Aufbau des *Tetracyclin-A-Ringes* benutzt ¹³³⁾, der durch die folgende Modellreaktion veranschaulicht wird:

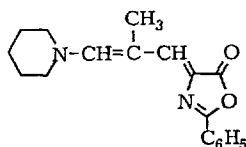


Die Isolierung von 67 beim Ersatz des Kalium-tert.-butylates durch Triäthylamin zeigt, daß die Michael-Addition vor der Ringöffnung erfolgt ¹³³⁾. Setzt man 2-Phenyl-4-äthoxymethylen- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit 3-Oxoglutar säure-diäthylester um, so entsteht mit NaH in Benzol das Resorcin-Derivat 68, mit Triäthylamin in CH_2Cl_2 das 2-Pyron 69 ⁸⁴⁾.

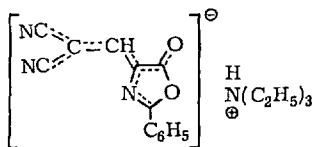


Letzterer Reaktionstyp wurde bereits von *Behringer* und *Falkenberg* ²⁰) an einer größeren Zahl von Beispielen untersucht.

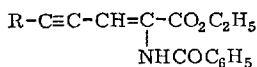
4-Halogenmethylen- und 4-Alkoxymethylen- Δ^2 -oxazolinone-(5) lagern Nucleophile besonders leicht an die exocyclische C=C-Doppelbindung an, wobei sich die Zwischenprodukte vom Typ 56 unter Abspaltung von Halogenid oder Alkoxyd stabilisieren. Die Ringöffnung tritt dabei in den Hintergrund. Die präparativen Möglichkeiten dieser Reaktion wurden in den letzten Jahren von *Behringer* u. Mitarb. eingehend erforscht. So bietet die Umsetzung von 4-Chlormethylen- Δ^2 -oxazolinonen mit Cadmium-diarylen, Aromaten/ AlCl_3 , Indolyl-magnesiumhalogeniden usw. einen bequemen Zugang zu 4¹-substituierten 4-Methylen- Δ^2 -oxazolinonen ²²⁾. Die Methode wurde zur Synthese von Tryptophan ²²⁾, Histidin ¹⁹⁾, 2-Hydroxy-4-methyl-histidin ¹⁹⁾ und β -[Indolyl-(5)]-alanin ¹⁸⁾ benutzt. Mit Enaminen reagieren die 4-Alkoxymethylen- Δ^2 -oxazolinone zu farbigen Oxazolinonen vom Merocyanin-Typ (z.B. 70) ²⁰⁾, mit CH-aciden Verbindungen und Triäthylamin zu Salzen (z.B. 71) ²⁰⁾ und mit Äthynyl-magnesiumbromiden unter Ringöffnung zu Estern vom Typ 72 ⁸⁴⁾.



70



71

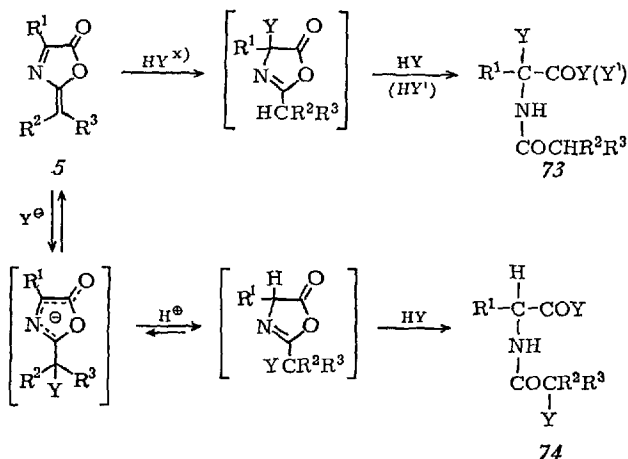


72

7. Reaktionen der 2-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^3 -oxazolinone-(5) mit Nucleophilen

2-Aralkyliden- Δ^3 -oxazolinone-(5) reagieren mit Nucleophilen HY bevorzugt unter Angriff auf C-4 und C-5, wobei Derivate von α -substit. N-Acylaminosäuren (73), α -Acylamino-acrylsäuren, α -Acylketiminosäuren oder α -Ketosäuren entstehen. Bei 2-Alkyliden- Δ^3 -oxazolinonen-(5) wird daneben noch eine Addition des Nucleophils an die exocyclische Doppelbindung beobachtet, der sich die Ringöffnung zu N-(α -substit.-Acyl)-aminosäure-Derivaten (74) anschließt. Das Reaktionsschema wird bei thermodynamisch instabilen Δ^3 -Oxazolinonen dadurch kompliziert,

daß vor der Reaktion mit HY eine Isomerisierung zum Δ^3 -Oxazolinon-(5) möglich ist.

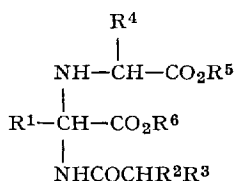


7.1. Angriff des Nucleophils auf C-4 und C-5

Alle 2-Alkyliden(Aralkyliden)- Δ^3 -oxazolinone-(5) 5 liefern bei der Hydrolyse α -Ketosäuren (⁴⁴); vgl. auch ^{1,62,102,201}), seltener α -Acylaminoacrylsäuren ^{62,112}). Die Alkoholyse der 2-Aralkyliden-Verbindungen ergibt 2-Alkoxy-2-acylamino-säure-ester vom Typ 73 ($\text{Y}=\text{OR}$), wobei Spuren tert. Amin katalytisch wirken (¹²¹); vgl. auch ¹⁵³). 4-Phenyl-2-benzyliden- Δ^3 -oxazolinon-(5) erleidet in 2-proz. äthanolischer Kalilauge Ringöffnung zum α -Phenylacetimino-phenylessigsäure-äthylester ¹). Mit Phenylhydrazin in Benzol soll sich ein Bis-Addukt 73 ($\text{Y}=\text{NHNHC}_6\text{H}_5$) bilden, während mit Hydrazinhydrat in Äthanol Spaltung zum Phenylessigsäure-hydrazid eintritt ¹³⁰). Durch Mercaptanalyse der 2-Dichlormethylen- Δ^3 -oxazolinone-(5) in HBr/Eisessig sind 2-Dichloracetamino-2-alkylmercapto-carbonsäuren und ihre Thiolester (73, $\text{Y}=\text{SR}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Cl}$) zugänglich, durch saure Methanolyse die entsprechenden Methoxy-Verbindungen ²⁰¹).

Besonders glatt reagieren die Δ^3 -Oxazolinone 5 mit Aminen in Alkoholen, wobei 2-Alkyl(Aryl)amino-2-acylamino-carbonsäure-ester 73 ($\text{Y}=\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{Y}'=\text{OR}^6$) erhalten werden (⁴⁵); vgl. auch ^{1,110,130}). Analog ergeben Aminosäureester in Alkoholen Verbindungen vom Typ 75 ^{119,120,146}).

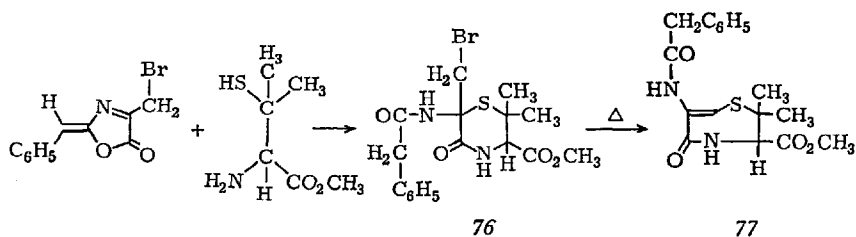
^{x)} Es ist auch eine 1,2-Addition von HY mit anschließender Doppelbindungsverschiebung denkbar (vgl. z. B. Verbindung 73).



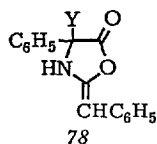
75

Gegenüber Aminen in Benzol, Toluol usw. zeigen die Δ^3 -Oxazolinone 5 nur eine geringe Reaktionsbereitschaft ^{45,130}), wobei die Bildung von α -Acylamino-acrylsäure-amiden ^(62,110); vgl. auch ^{105,106}) oder die aminolytische Spaltung der C=N-Doppelbindung ^{62,130}) beobachtet wird. Einen interessanten Abbau erleidet 4-Phenyl-2-dichlormethylen- Δ^3 -oxazolinon-(5) bei der Umsetzung mit KCN in wässrigem Dioxan. Das primär entstehende Acylcyanid 73 ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Cl}$, $\text{Y} = \text{CN}$) wird dabei zur Carbonsäure hydrolysiert, die dann unter Decarboxylierung α -Dichloracetamino-benzylcyanid liefert ¹⁷⁷).

Verwendet man Reagentien, die zwei nucleophile Zentren besitzen, so entstehen cyclische Verbindungen. *Knunjanz* u. Mitarb. ¹¹³) stellten auf diese Weise die mit Penicillin nahe verwandte Verbindung 77 dar. Kondensation von 4-Brommethyl-2-benzyliden- Δ^3 -oxazolinon-(5) mit Penicillamin-methylester ergab zunächst das Thiomorpholin-Derivat 76, das sich durch Erhitzen oder Behandeln mit Basen in 77 umwandeln ließ.

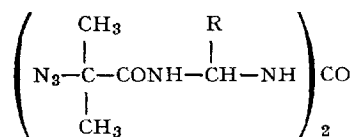


Bei der Reaktion von 4-Phenyl-2-benzyliden- Δ^3 -oxazolinon-(5) mit Thiophenol oder $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ konnten *Mustafa* u. Mitarb. ¹³²) Monoadditionsprodukte vom Typ 78 ($\text{Y} = \text{SC}_6\text{H}_5$ bzw. C_6H_5) isolieren. Aliphatische Grignard-Reagentien ⁽¹³²⁾; vgl. auch ⁶²) und LiAlH_4 ⁶²) greifen dagegen sowohl die C=N-Doppelbindung als auch die CO-Gruppe an.



7.2. Angriff des Nucleophils auf die exocyclische C=C-Doppelbindung

Iwakura u. Mitarb. konnten in zahlreichen Untersuchungen zeigen, daß 2-Isopropyliden- Δ^3 -oxazolinone-(5) mit bestimmten Aminen wie Anilin, Benzylamin, Phenyläthylamin, Cyclohexylamin und Morpholin ^{101,105,106} oder Thiophenolen/Triäthylamin ^{104,106} zu N-(α -substit.-Acyl)-aminosäure-Derivaten (74) ($Y = NR^4R^5$ bzw. SAryl) reagieren. Setzt man Diamine wie m-Xylylendiamin ^{101,105} oder aromatische Dithiole ¹⁰⁴ ein, so werden Polymere erhalten. NaN_3 reagiert in Eisessig nach dem gleichen Schema, wobei sich die intermediär entstehenden Säureazide 74 ($Y = N_3$) nach Curtius-Abbau in Harnstoff-Derivate vom Typ 79 verwandeln ¹⁰³.

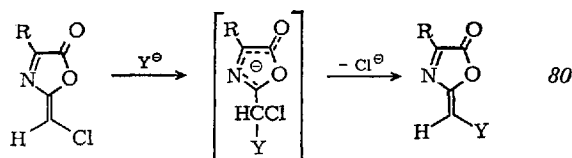


79

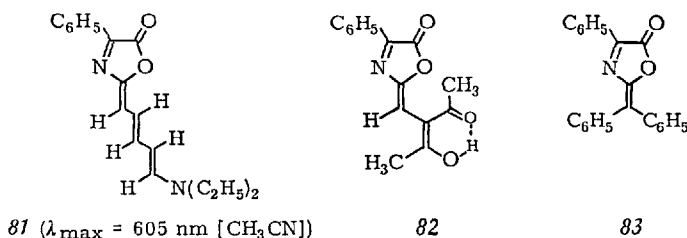
Mit Benzol/ $AlCl_3$ sind Ketone 74 ($Y = C_6H_5$) zugänglich ¹⁰⁰. Interessanterweise liefert auch 4-Phenyl-2-benzyliden- Δ^3 -oxazolinon-(5) ein Keton 74 ¹³², während das in 4-Stellung unsubstituierte 2-Benzyliden- Δ^3 -oxazolinon-(5) vom Benzol in 4- und 5-Stellung angegriffen werden soll ⁶².

Im Gegensatz zu den anfangs erwähnten Aminen liefern N-Methylanilin, Piperidin und Pyrrolidin mit 2-Isopropyliden- Δ^3 -oxazolinonen-(5) α -Acylamino-acrylsäure-amide 54 ($Y = NR^4R^5$), was mit einer sterischen Hinderung des Amins oder einer Isomerisierung zum Δ^2 -Oxazolinon erklärt werden kann ^{105,106}. Bemerkenswerterweise entstehen bei den thermodynamisch weniger stabilen 2-Äthyliden- Δ^3 -oxazolinonen selbst mit Anilin Gemische beider Verbindungstypen ¹⁰⁶.

Besonders reaktiv sind 2-Dichlormethylen- und -Chlormethylen- Δ^3 -oxazolinone-(5) ^{157,177}. Neben den schon erwähnten Reaktionen an C-4 und C-5 zeigen sie einen leichten Austausch der Halogenatome gegen Nucleophile, wobei 2-Heteromethylen- Δ^3 -oxazolinone, z.B. 80, gebildet werden:



Als Nucleophile können Amine, Thiolate, Enamine, Anionen CH-acider Verbindungen, aromatische Kohlenwasserstoffe/ AlCl_3 u. a. dienen. So erhält man z. B. aus 4-Phenyl-2-chlormethylen- Δ^3 -oxazolinon-(5) und 1-Diäthylamino-butadien das blaue Merocyanin **81**, mit Acetylaceton/Triäthylamin die Verbindung **82** und aus 4-Phenyl-2-dichlormethylen- Δ^3 -oxazolinon-(5) und Benzol/ AlCl_3 unter Austausch beider Chloratome das Oxazolinon **83**.



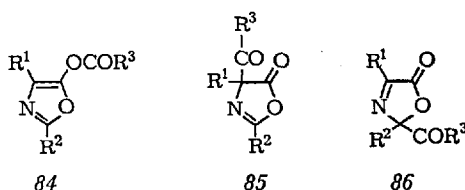
8. Reaktionen der Oxazolinone-(5) mit Elektrophilen

8.1. Oxazolinon-(5)-Anionen oder 5-Hydroxy-oxazole als reaktive Zwischenstufen

Bei der Reaktion mit Elektrophilen sind den Δ^2 - und Δ^3 -Oxazolinonen-(5) die Anionen (**3**) und 5-Hydroxy-oxazole (**2**) als reaktive Zwischenstufen gemeinsam. Der Ort des Angriffs wird vom Elektrophil, den Reaktionsbedingungen und von sterischen und elektronischen Effekten der Substituenten an C-2 und C-4 bestimmt.

8.1.1. Angriff am Sauerstoffatom

Die einzige bisher bekannte Reaktion dieses Typs ist die Acylierung der Δ^2 -Oxazolinone ^{169,171)} und 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone ¹⁷²⁾ mit aliphatischen Carbonsäurehalogeniden oder Chlorameisensäureestern und Triäthylamin, bei der in hohen Ausbeuten 5-Acyloxy-oxazole (**84**) entstehen. Mit aromatischen Säurehalogeniden werden Gemische von **84** und

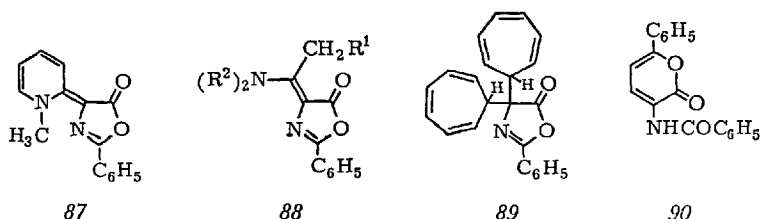


4-Acyl- Δ^2 -oxazolinonen-(5) (85) bzw. 2-Trifluormethyl-2-acyl- Δ^3 -oxazolinonen-(5) (86, $R^2 = CF_3$) erhalten, wobei das O/C-Acylierungsverhältnis von der Raumerfüllung der 4-Substituenten, vom Säurehalogenid, von der tert. Base und vom Lösungsmittel beeinflusst wird ¹⁷¹). Aromatische Säurehalogenide liefern auch mit Pyridin als Base 5-Acyloxy-oxazole ^{117a, 174}).

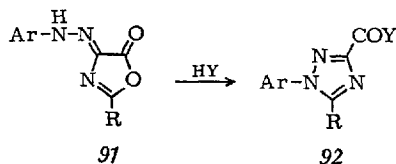
8.1.2. Angriff an C-4

Zu diesem Reaktionstyp zählen die bereits besprochene Racemisierung optisch aktiver Δ^2 -Oxazolinone-(5) (Abschnitt 2.2) und die *Erlenmeyer*-sche Azlactonsynthese (Abschnitt 2.3).

Bei der Reaktion von 2-Phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Carbonylverbindungen kann das Elektrophil weitgehend variiert werden (vgl. ⁴⁶). So wurden Acetanhydrid/Pyridinbasen ⁶), Trifluoressigsäureanhydrid ²⁴), Carbonsäurehalogenide/Pyridinbasen ^{6, 32, 147a, 181}), Caprolactimäther ⁷³), 4-Pyron-Derivate ⁵⁴), 4-Pyridone ⁵⁵) und Hexafluoraceton (^{145a}); vgl. dagegen ^{57a}) eingesetzt. 2-Jod-1-methyl-pyridinium-jodid ¹⁸⁴) und Inamine ¹⁷⁵) ergeben mesomeriestabilisierte Oxazolinone (87 bzw. 88), Tropylium-Ionen das Disubstitutionsprodukt 89 ¹⁷⁷) und Benzoyl-acetylen unter Umlagerung das 2-Pyron 90 (⁸⁴); vgl. Verbindung 69):

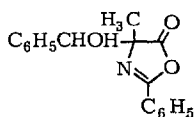


Mit Diazonium-Salzen entstehen Substitutionsprodukte vom Typ 91 ^{117, 147}), die mit Nucleophilen meist unter Umlagerung zu 1.2.4-Triazol-carbonsäure-Derivaten 92 reagieren ^{5, 27, 28, 147}):

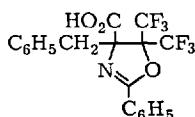


Seltener wurden Additionsprodukte aus 4-substit. Oxazolinonen-(5) und Carbonylverbindungen beschrieben. Da sich hier das Primäraddukt nicht durch Wasserabspaltung oder Enolisierung stabilisieren kann, tritt

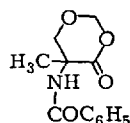
leicht Rückspaltung ein. So stellt sich beim Lösen von 4-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) und Benzaldehyd in Chloroform ein Gleichgewicht mit den diastereoisomeren Alkoholen 93 ein, während in Dimethylsulfoxyd die Addition zu Ende verläuft ¹⁷⁴). Als Beispiele, in denen die Aldolstufe durch Sekundärreaktionen abgefangen wird, seien die Umsetzungen von 4-Benzyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Hexafluoraceton/Pyridin zur Oxazolin-carbonsäure 94 ¹⁴⁵) und die Reaktion von 4-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Formalin zum 1.3-Dioxan-Derivat 95 ¹⁷³) genannt.



93

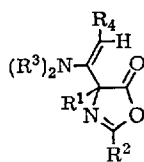


94

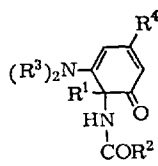


95

Inamine greifen sowohl Δ^2 - als auch 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone in 4-Stellung an, wobei Enamine vom Typ 96 entstehen ¹⁰⁸). Die analog mit En-inaminen erhältlichen Additionsverbindungen cyclisieren sich leicht zu Dienonen (97) ⁸⁵):

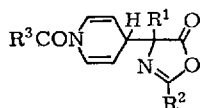


96



97

Besonders gut untersucht wurden in letzter Zeit 4-alkylsubstituierte 4-Acyl- Δ^2 -oxazolinone-(5) (85), die durch Acylierung der Δ^2 -Oxazolinone mit aliphatischen Carbonsäurehalogeniden/Pyridin (171) oder durch Umlagerung der 5-Acyloxy-oxazole 84 mit Pyridin ^{169, 171}) allgemein zugänglich sind. Dabei können 4-[N-Acyl-1.4-dihydro-pyridyl]- Δ^2 -oxazolinone-(5) (98) als Zwischenstufen nachgewiesen und in einigen Fällen isoliert werden ¹⁷³).

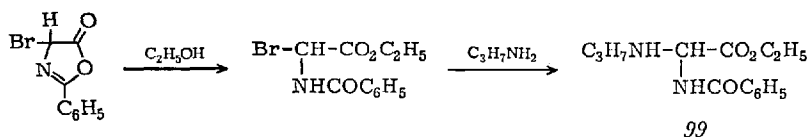


98

Verwendet man zur Acylierung Carbonsäureanhydride/Pyridin, so besteht die Gefahr, daß das 4-Acyl-oxazolinon zum α -Acylamino-keton gespalten wird (Dakin-West-Reaktion) ⁹⁶⁾. So liefern die 4-Acyl-oxazolinone beim Erwärmen mit Eisessig/Pyridin ⁽⁹⁶⁾; vgl. auch ¹⁷¹⁾ oder wasserfreier Oxalsäure in guten Ausbeuten α -Acylamino-ketone.

4-[N-Acyl-1.4-dihydro-pyridyl]-oxazolinone (98) und 4-Acyl- Δ^2 -oxazolinone (85) konnten NMR-spektroskopisch auch als Zwischenstufen der klassischen Dakin-West-Reaktion ⁵⁰⁾ nachgewiesen werden ¹⁷⁰⁾.

Nach *Schemjakin* u. Mitarb. ¹⁴⁸⁾ lassen sich Δ^2 -Oxazolinone-(5) durch Chlorierung oder Bromierung leicht in 4-Monohalogen-Derivate überführen. Behandeln dieser Verbindungen mit Nucleophilen macht eine große Anzahl α -substit. N-Acylaminosäure-Derivate zugänglich. Dabei ist von Bedeutung, daß die Ringöffnung wesentlich schneller verläuft als der Austausch des Halogens. So entsteht bei schrittweiser Zugabe von Äthanol und Propylamin zu 2-Phenyl-4-brom- Δ^2 -oxazolinon-(5) 2-Propylamino-2-benzamino-essigsäure-äthylester (99):

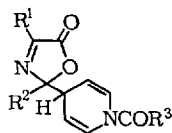


Erhitzt man 2-Phenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Bleitetraacetat, so wird ein Acetoxyrest in 4-Stellung eingeführt ^{148a)}.

8.1.3. Angriff an C-2

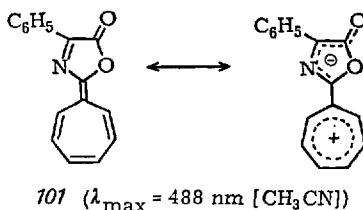
Ist der Angriff an C-4 aus sterischen Gründen erschwert oder wird die negative Partialladung im Oxazolinon-Anion in 2-Stellung durch einen elektronegativen Substituenten stabilisiert, so kann der Angriff des Elektrophils auch in 2-Stellung erfolgen.

Der sterische Effekt zeigt sich beim 5-Methoxycarbonyloxy-4-tert.-butyl-2-phenyl-oxazol (84, $\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_3$), das mit Pyridin das Δ^3 -Oxazolinon 100 ($\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_3$) und mit katalytischen Mengen 4-Dimethylamino-pyridin das 2-Acyl- Δ^3 -oxazolinon 86 ($\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_3$) ergibt ^{173,174)}.



100

Wie *Weber, Slates* und *Wendler* ¹⁸⁹⁾ fanden, reagiert N-Formyl-alanin mit Acetanhydrid/Pyridin zum [N-Acyl-1,4-dihydro-pyridyl]- Δ^3 -oxazolinon **100** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$). Die Verbindung kann auch aus dem 5-Acyloxyoxazol und Pyridin erhalten werden ¹⁷³⁾. Setzt man N-Formyl-C-phenylglycin mit Dicyclohexylcarbodiimid und anschließend mit Tropylium-perchlorat/Triäthylamin um, so entsteht nach Dehydrierung mit Hg-II-acetat das violette 2-Tropyliden- Δ^3 -oxazolinon **101** ¹⁷⁷⁾. Iso- π -elektronische Verbindungen können entsprechend aus N-Formyl-aminosäuren, Acetanhydrid und 4-Pyronen usw. dargestellt werden (vgl. Abschnitt 3.3).

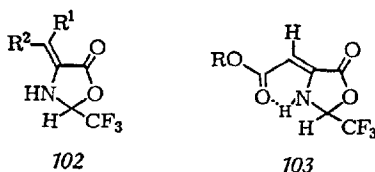


2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) lagern in Gegenwart von tert. Basen N-Acyl-pyridinium-Ionen ^{172,173)}, Tropylium-Ionen ¹⁷⁷⁾ und Verbindungen mit aktivierten Doppel- und Dreifachbindungen ¹⁷⁴⁾ in 2-Stellung an. Bei der Reaktion mit Acetanhydrid/Pyridin findet in geringem Maße auch eine Acylierung in 4-Stellung statt. Da die Acylierung in 2-Stellung unter Dakin-West-Bedingungen reversibel ist, können auch N-Trifluoracetyl-aminosäuren in α -Trifluoracetamino-ketone überführt werden ¹⁷²⁾. 2-Trifluormethyl-2-acyl- Δ^3 -oxazolinone **86** ($R^2 = \text{CF}_3$) sind durch Umlagerung von 5-Acyloxy-2-trifluormethyl-oxazolen mit Pyridinbasen zugänglich ¹⁷²⁾.

8.2. Enamine als reaktive Zwischenstufen

8.2.1. Bei 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinonen-(5)

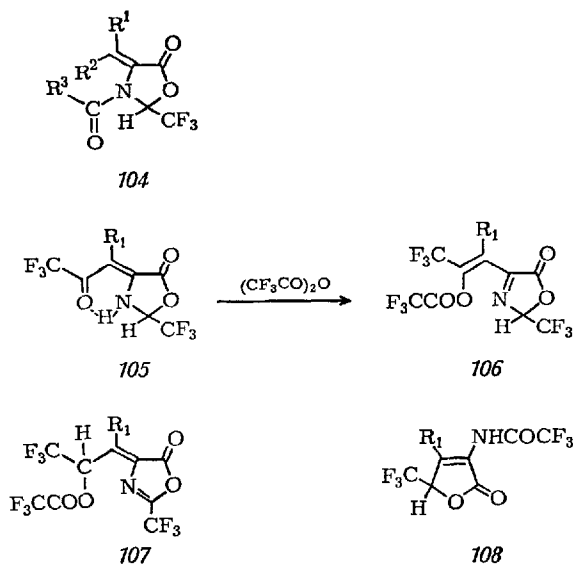
Unter dem Einfluß von Protonen kann sich die C=N-Doppelbindung der 2-Trifluormethyl-4-alkyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) (**14**) in die Seitenkette verschieben, wobei 2-Trifluormethyl-4-alkylden-oxazolidinone-(5) (**102**)



entstehen, die als Enamine von Elektrophilen am α -C-Atom der Seitenkette oder am Stickstoffatom angegriffen werden. Die Enaminform wird durch β -ständige Carbonylgruppen in der Seitenkette stabilisiert, so daß z.B. die aus Asparaginsäure- β -estern leicht zugänglichen 2-Trifluormethyl-4-alkoxycarbonylmethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) zu etwa 45% als Enaminoester (103) vorliegen ¹⁶²).

Von allgemeinen Reaktionen, die unter Ersatz der α -Protonen der Seitenkette durch Elektrophile verlaufen, seien der Deuterium- und Tritium-Austausch ^{123,192}) und die protonenkatalysierte Bromierung von 14 genannt (^{200,201}); vgl. auch 4).

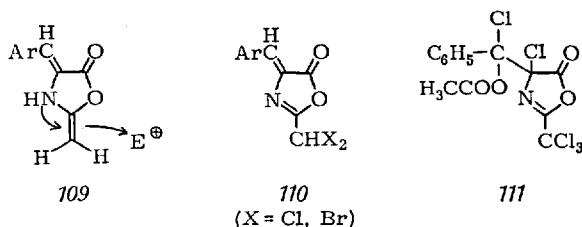
Carbonsäureanhydride wie Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid und Chloressigsäureanhydrid acylieren die 2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone ohne Basenzusatz stets am N-Atom, wobei Oxazolidinone (104) entstehen ¹⁶³). Trifluoressigsäureanhydrid reagiert mit den 4-Isopropyl-, 4-Isobutyl- und 4-[Butyl-(2)]-Verbindungen ebenfalls unter N-Acylierung ^{163,164}), liefert aber mit den 4-Methyl-, 4-Äthyl-, 4-Benzyl- und 4-Alkoxycarbonylmethyl-Verbindungen C-Acylierungsprodukte vom Typ 105 ¹⁶²), die mit überschüssigem Trifluoressigsäureanhydrid Enolester 106 ergeben ¹⁶²). Letztere lagern sich schon durch kurzes Erwärmen in Acetonitril in die thermodynamisch stabileren Δ^2 -Oxazolinone 107 um ¹⁶³). Beim Erhitzen von 4-Methyl-2-trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinon-(5) mit Trifluoressigsäureanhydrid-Trifluoressigsäure kann auch das doppelt C-trifluoracetylierte Derivat 105 ($R^1 = \text{COCF}_3$) erhalten werden ¹⁶²). Unter etwas abgeänderten Bedingungen entstehen durch



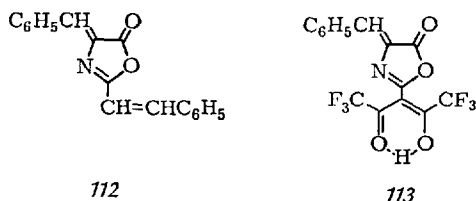
Umlagerung der Enaminoketone 105 4-Trifluoracetamino-2-trifluormethyl-2,5-dihydrofuranone-(5) (108) ¹⁶⁴).

8.2.2. Bei 2-Alkyl-4-aralkylden- Δ^2 -oxazolinonen-(5)

Die Methylprotonen der 2-Methyl-4-aralkylden- Δ^2 -oxazolinone-(5) können gegen Elektrophile ausgetauscht werden. Als reaktive Zwischenstufen dürften dabei die 2-Methylen-4-aralkylden- Δ^2 -oxazolidinone-(5) (109) eine Rolle spielen.



Zu diesem Reaktionstyp gehört die von *Pfleger* u. Mitarb. ausführlich untersuchte Halogenierung der 2-Methyl-4-aralkylden- Δ^2 -oxazolinone-(5), bei der je nach Lösungsmittel verschiedenartige Produkte erhalten werden. In Acetanhydrid oder CCl_4 bilden sich vorwiegend Dichlor- und Dibrom-Derivate (110) ¹⁴⁰), während die Chlorierung in Eisessig unter Ringöffnung mono-, di- und trichloracetylierte β -Chlor- α -amino-zimtsäuren ergibt ¹⁴¹). In Acetanhydrid/Eisessig entsteht das interessante Pentachlor-Derivat 111 ¹⁴¹).

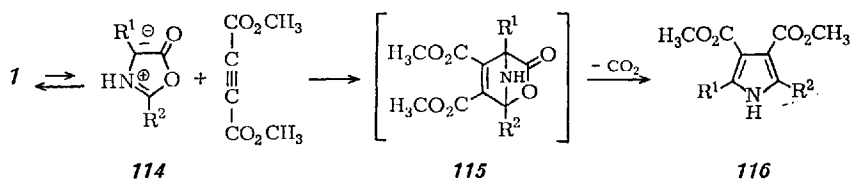


Auch die Kondensation von 2-Methyl-4-benzyliden- Δ^2 -oxazolinon-(5) mit Benzaldehyd/ ZnCl_2 zum Benzyliden-Derivat 112 ^{146a}) und die Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid zum doppelt substituierten Oxazolinon 113 ¹⁶³) verlaufen nach dem allgemeinen Reaktionsschema.

Können weder Enamin- noch 5-Hydroxy-oxazol-Formen ausgebildet werden, so ist ein Angriff starker Elektrophiler auf die 4-Aralkylden-Seitenkette möglich ¹⁸⁸). Bei der Halogenierung von 2-Phenyl-4-alkylden(aralkylden)-oxazolinonen-(5) wird das α -H-Atom der 4-Seitenkette gegen Halogen ausgetauscht ¹⁴²).

9. Reaktionen der Δ^2 -Oxazolinone-(5) über mesoionische Zwischenstufen

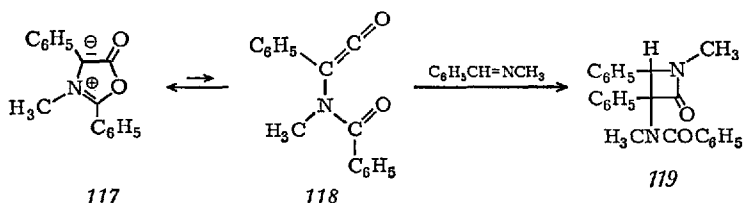
Nach Huisgen u. Mitarb. können sich Δ^2 -Oxazolinone-(5) über eine in geringer Konzentration im Gleichgewicht stehende mesoionische Form 114 an Mehrfachbindungen nach dem Cycloadditionsschema $3+2 \rightarrow 5$ anlagern. Das Primäraddukt 115 stabilisiert sich meist unter CO_2 -Abspaltung zu den beobachteten Produkten. Als Beispiel sei die Reaktion von 2,4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5)^{b)} mit Acetylendicarbonsäuredimethylester genannt, die in Xylol bei 100° C in hoher Ausbeute das Pyrrol-Derivat 116 ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$) ergibt⁹⁴⁾:



Ähnlich verläuft die Umsetzung mit verschiedenen Olefinen, wobei sich das nach CO_2 -Abspaltung entstehende Azomethin-Ylid an ein zweites Olefinmolekül addieren kann⁹³⁾.

Besonders leicht, oft schon bei Raumtemperatur, reagieren die Münchnone (vgl. S. 83) mit Olefinen⁷⁸⁾, Acetylenen⁹⁵⁾, Carbonyl-Verbindungen⁹¹⁾, Nitrilen u. a. Dipolarophilen^{92a)}.

Ein weiterer Reaktionstyp wurde bei der Umsetzung der Münchnone mit Azomethinen, Carbodiimiden, Enaminen und bei ihrer Thermolyse beobachtet⁹²⁾. So liefert die Reaktion von 117 mit Benzylidenmethylamin bei 80° C ohne CO_2 -Verlust das β -Lactam 119:



Seine Bildung ist mit einer Valenzisomerisierung des Münchnons zum Acylamino-keten 118 und dessen Cycloaddition an die $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung vereinbar.

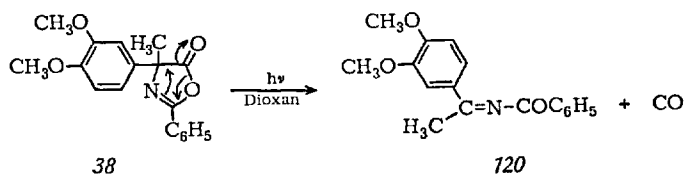
^{b)} Vgl. S. 79

Da die Münchnone schon in Übersichtsartikeln ^{89,90} behandelt worden sind, kann hier auf eine nähere Darstellung ihrer Chemie verzichtet werden.

10. Photochemie der Oxazolinone-(5)

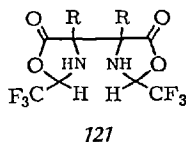
Erwartungsgemäß treten im photochemischen Verhalten der einzelnen Oxazolinon-(5)-Typen große Unterschiede auf.

Von den 4-Alkyl(Aryl)- Δ^2 -oxazolinonen-(5) wurde bisher nur das 4,4-disubstit. Derivat **38** untersucht. Es zerfällt bei der Belichtung in Dioxan langsam in CO und das N-Acyl-ketimin **120** ¹⁶¹:

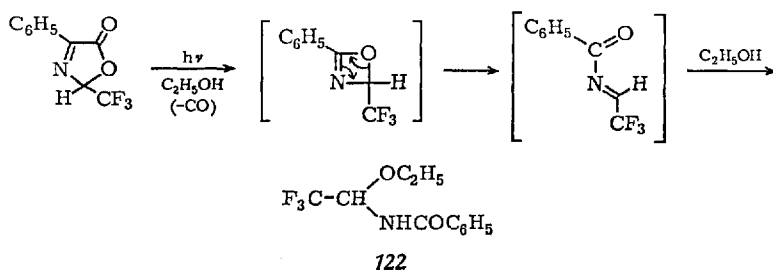


2-Phenyl-4-benzyliden- Δ^2 -oxazolinon-(5) wird in Isopropanol durch Licht von $\lambda > 313$ nm in ein Gleichgewicht der cis-trans-Isomeren verwandelt (¹⁶); vgl. auch ¹⁸⁷). Bei kürzeren Wellenlängen lagert sich das Solvens in 1.4-Stellung an das $C=C$ -CO-Chromophor an ¹⁶).

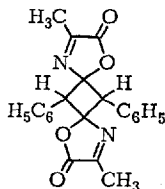
2-Trifluormethyl- Δ^3 -oxazolinone-(5) liefern beim Belichten mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner in Hexan Dihydrodimere (**121**) ¹⁸⁰. Beim 4-Phenyl-Derivat entsteht in Äthanol das Amid **122**, was durch



folgenden Mechanismus erklärt werden kann:

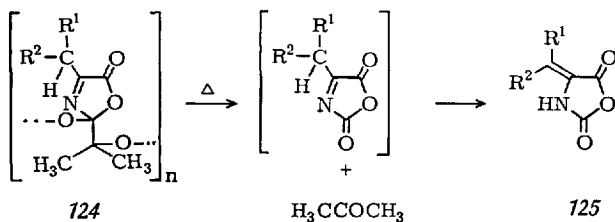


4-Methyl-2-benzyliden- Δ^3 -oxazolinon-(5) dimerisiert sich schon bei Tageslicht, schneller beim Bestrahlen mit einer UV-Lampe zum Cyclobutan 123 ⁶²⁾. Die große Reaktivität der exocyclischen C=C-Doppelbin-



123

dung kommt auch in der leichten Autoxydierbarkeit der 2-Isopropyliden- Δ^3 -oxazolinone-(5) zum Ausdruck. Die dabei gebildeten Polyperoxyde vom Typ 124 werden bei der Thermolyse in 4-Alkyliden-oxazolidindione-(2.5) (125) und Aceton gespalten ⁹⁷⁾.



Herrn Professor Dr. F. Weygand danke ich herzlich für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit. Besonderen Dank schulde ich meinen in den Literaturzitalen genannten Mitarbeitern, insbesondere den Herren Dres. V. Austel, G. Höfle, R. Hurnaus und K.-A. Wellenstein.

11. Literatur

- 1) Adem bri, G.: Ann. Chim. (Rom) 50, 374 (1960); C. A. 56, 10121 (1962).
- 2) Antonovics, I., A. L. Heard, J. Hugo, M. W. Williams, and G. T. Young: In L. Zervas, Proc. of the 6th European Peptide Symposium, Athen 1963, S. 21. London: Pergamon Press 1966.
- 3) —, and G. T. Young: Chem. Commun. 1965, 398; J. Chem. Soc. (C) 1967, 595.
- 4) Antonow, W. K., u. A. L. Kurz: Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.) 1964, 99; C. A. 60, 10663 (1964).
- 5) Asker, W., and Z. E. Elagroudi: J. Org. Chem. 26, 1440 (1961).
- 6) Attenburrow, J., D. F. Elliot, and G. F. Penny: J. Chem. Soc. 1948, 310.
- 7) Awad, W. I., and A. F. M. Fahmy: Can. J. Chem. 46, 2207 (1968).
- 8) —, and A. M. A. Sammour: J. Org. Chem. 30, 2222 (1965).

- 9) —, A. K. Fateen, and M. A. Zayed: *Tetrahedron* 20, 891 (1964).
- 10) —, and M. S. Hafez: *J. Org. Chem.* 25, 1180, 1183 (1960).
- 11) — — *J. Org. Chem.* 26, 2055 (1961).
- 12) — —, and A. E. Gadallah: *J. Org. Chem.* 27, 1050 (1962).
- 13) Ballazzi, E.: *Quart. Rev. (London)* 9, 150 (1955).
- 14) — *Compt. Rend.* 254, 2187 (1962).
- 15) —, and E. A. Davis: *Chem. Ind. (London)* 1962, 929.
- 16) Baumann, N., M. Sung, and E. F. Ullman: *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4157 (1968).
- 17) Beaumont, S. M., B. O. Handford, and G. T. Young: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 44, 37 (1965).
- 18) Behringer, H., u. P. Duesberg: *Chem. Ber.* 96, 377 (1963).
- 19) — — *Chem. Ber.* 96, 381 (1963).
- 20) —, u. K. Falenberg: *Chem. Ber.* 96, 1428 (1963).
- 21) —, u. W. Grimme: *Chem. Ber.* 92, 2967 (1959).
- 22) —, u. H. Taul: *Chem. Ber.* 90, 1398 (1957).
- 23) Bergmann, M., u. K. Grafe: *Z. Physiol. Chem.* 187, 183 (1930).
- 24) Bourne, E. J., J. Burdon, V. C. R. McLoughlin, and J. C. Tallow: *J. Chem. Soc.* 1961, 1771.
- 25) Boyd, G. V.: *Chem. Commun.* 1968, 1410.
- 26) Brocchlehurst, K., H. S. Price, and K. Williamson: *Chem. Commun.* 1968, 884.
- 27) Browne, E. J., and J. B. Polya: *Chem. Ind. (London)* 1960, 1085.
- 28) — — *J. Chem. Soc.* 1962, 575.
- 29) Burger, K.: unveröffentlichte Versuche.
- 30) Burrows, W. D.: *J. Org. Chem.* 31, 3435 (1966).
- 31) Carter, H. E.: *Org. Reactions* 3, 198ff. (1946).
- 32) —, J. B. Harrison, and D. Shapiro: *J. Am. Chem. Soc.* 75, 4705 (1953).
- 33) Ciorănescu, E., L. Bărlădeanu, A. T. Balaban, and C. D. Nenitzescu: *Tetrahedron Letters* 1962, 349.
- 34) — —, P. T. Frangopol, and A. T. Balaban: *Rev. Chim., Acad. Rep. Populaire Roumaine* 7, 755 (1962); *C. A.* 61, 4333 (1964).
- 35) —, u. L. Buchen-Bărlădeanu: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.)* 1961, 149; *C. A.* 55, 18653 (1961).
- 36) — — u. R. Sternberg: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.)* 1961, 144; *C. A.* 55, 18653 (1961).
- 37) Cleaver, C. S., and B. C. Pratt: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1541 (1955).
- 38) Cook, A. H., G. Harris, and Sir I. Heilbron: *J. Chem. Soc.* 1948, 1060.
- 39) Cornforth, J. W.: In H. T. Clarke, J. R. Johnson, and Sir R. Robinson, *The Chemistry of Penicillin*, S. 730ff. Princeton: Princeton University Press 1949.
- 40) Lit. 39), S. 734.
- 41) Lit. 39), S. 736.
- 42) Lit. 39), S. 737.
- 43) Lit. 39), S. 738.
- 44) Lit. 39), S. 739.
- 45) Lit. 39), S. 741.
- 46) Lit. 39), S. 743ff.
- 47) Cornforth, J. W.: In R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, S. 336ff. New York: J. Wiley & Sons, Inc. 1957.
- 48) Lit. 47), S. 373.
- 49) Crawford, M., and W. T. Little: *J. Chem. Soc.* 1959, 729.
- 50) Dakin, H. D., and R. West: *J. Biol. Chem.* 78, 91, 745 (1928).
- 51) Daniel, H.: Privatmitteilung.

- 52) *Determann, H., J. Heuer, P. Pfaender u. M.-L. Reinartz*: Liebigs Ann. Chem. 694, 190 (1966).
- 53) *Edwards, J. O., and R. G. Pearson*: J. Am. Chem. Soc. 84, 16 (1962).
- 54) *Eiden, F., u. A. Engelhardt*: Arch. Pharm. 300, 211 (1967).
- 55) —, u. *P. Peter*: Arch. Pharm. 297, 1 (1964).
- 56) Vgl. z.B. *Eliehl, E. L.*: Stereochemistry of Carbon Compounds, S. 151. New York: McGraw-Hill Book Comp. 1962.
- 57) *Filler, R.*: In *A. R. Katritzky, A. J. Boulton, and J. M. Lagowski*, Advan. Heterocyclic Chem. 4, S. 75 ff. New York: Academic Press 1965.
- 57a) Lit. 57), S. 78.
- 58) Lit. 57), S. 83 ff.
- 59) Lit. 57), S. 88.
- 60) Lit. 57), S. 95 ff.
- 61) *Filler, R., and L. M. Hebron*: J. Org. Chem. 32, 1815 (1958).
- 62) —, and *E. J. Piasek*: J. Org. Chem. 28, 221 (1963).
- 63) — — J. Org. Chem. 29, 2205 (1964).
- 64) —, and *Y. S. Rao*: J. Org. Chem. 26, 1685 (1961), 27, 2403 (1962).
- 65) — — J. Org. Chem. 27, 3348 (1962).
- 66) —, *K. B. Rao*, and *Y. S. Rao*: J. Org. Chem. 27, 1110 (1962).
- 67) —, and *J. D. Wismar*: J. Org. Chem. 22, 853 (1957).
- 68) *Finar, I. L., and D. D. Libman*: J. Chem. Soc. 1949, 2726.
- 69) *Frangopol, P. T., A. T. Balaban, L. Bărlădeanu, and E. Ciorănescu*: Tetrahedron 16, 59 (1961).
- 70) *Frunse, T. M., V. V. Korschak u. L. V. Koslow*: Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.) 1959, 535; C. A. 53, 21885 (1959).
- 71) *Galantay, E., A. Szabo, and J. Fried*: J. Org. Chem. 28, 98 (1963).
- 72) *Galat, A.*: J. Am. Chem. Soc. 72, 4436 (1950).
- 73) *Gluschkow, R. G., u. O. J. Magidsson*: J. Allgem. Chem. (russ.) 30, 1855 (1960); C. A. 55, 7430 (1961).
- 74) *Goodman, M., and W. J. McGahren*: J. Am. chem. Soc. 87, 3028 (1965). — *W. J. McGahren, and M. Goodman*: Tetrahedron 23, 2017 (1967).
- 75) — — J. Am. Chem. Soc. 88, 3887 (1966); Tetrahedron 23, 2031 (1967).
- 76) —, and *L. Levine*: J. Am. Chem. Soc. 86, 2918 (1964).
- 77) —, and *K. C. Stueben*: J. Org. Chem. 27, 3409 (1962).
- 77a) *Gotthardt, H.*: Privatmitteilung.
- 78) *Gotthardt, H., R. Huisgen, and F. C. Schaefer*: Tetrahedron Letters 1964, 487.
- 79) *Greco, C. V., R. P. Gray, and V. G. Grosso*: J. Org. Chem. 32, 4101 (1967).
- 80) *Griffith, R. K., and H. J. Harwood*: J. Org. Chem. 29, 2658 (1964).
- 81) *Heard, A. L., and G. T. Young*: J. Chem. Soc. 1963, 5807.
- 82) *Heininger, H.-U.*: Dissertation Technische Hochschule München, 1968.
- 83) Vgl. z.B. *Herbst, R. M. and D. Shemin*: In: Organic Syntheses, Coll. Vol 2, S. 1 New York: J. Wiley & Sons, Inc. 1943.
- 84) *Hiraoka, T., and Y. Kishida*: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 16, 1576 (1968).
- 85) *Höfle, G.*: Dissertation Technische Hochschule München, 1968.
- 86) *Hohenlohe-Oehringen, K.*: Monatsh. Chem. 93, 639 (1962).
- 87) *Horner, L., u. K. Klüpfel*: Liebigs Ann. Chem. 591, 69 (1955).
- 88) —, u. *H. Schwahn*: Liebigs Ann. Chem. 591, 99 (1955).
- 89) *Huisgen, R.*: Bull. Soc. Chim. France 32, 3431 (1965).
- 90) — In: Aromaticity, Chem. Soc. Spec. Public. No. 21, S. 51. London 1967.
- 91) —, u. *E. Funke*: Angew. Chem. 79, 320 (1967); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 6, 365 (1967).

- 92) —, F. C. Schaefer u. R. Knorr: *Angew. Chem.* 79, 321 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 6, 367 (1967).
- 92a) — —, H. Gotthardt, and E. Brunn: *Tetrahedron Letters* 1967, 1809.
- 93) —, H. Gotthardt, and H. O. Bayer: *Tetrahedron Letters* 1964, 481.
- 94) — — — *Angew. Chem.* 76, 185 (1964); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 3, 135 (1964).
- 95) — — — u. F. C. Schaefer: *Angew. Chem.* 76, 185 (1964); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 3, 136 (1964).
- 96) Iwahura, Y., F. Toda, and H. Suzuki: *J. Org. Chem.* 32, 440 (1967).
- 97) — —, and Y. Torii: *J. Org. Chem.* 31, 2875 (1966).
- 98) — — — *Tetrahedron Letters* 1966, 4427.
- 99) — — — *Bull. Chem. Soc. Japan* 40, 149 (1967).
- 100) — — — *J. Org. Chem.* 32, 3202 (1967).
- 101) — — — *J. Polymer Sci. B* 5, 17 (1967).
- 102) — — — *Tetrahedron* 23, 3363 (1967).
- 103) — — — *J. Org. Chem.* 33, 2541 (1968).
- 104) — — —, and R. Sekii: *J. Polymer Sci.* 1-1 6, 1877 (1968).
- 105) — — —, and K. Tomioka: *Tetrahedron Letters* 1966, 5461.
- 106) — — — — *Tetrahedron* 24, 575 (1968).
- 107) Jones, D. S., G. W. Kenner, J. Preston u. R. C. Sheppard: In: L. Zervas, *Proc. of the 6th European Peptide Symposium*, Athen 1963, S. 313. London: Pergamon Press 1966.
- 108) — — — — *J. Chem. Soc.* 1965, 6227.
- 108a) Jollie, M. M., and E. B. Nyquist: *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 947.
- 109) Kenner, G. W., J. Preston, and R. C. Sheppard: *J. Chem. Soc.* 1965, 6239.
- 110) Kildischewa, O. W., M. G. Linkowa u. I. L. Knunjanz: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.)* 1957, 719; *C. A.* 52, 3775 (1958).
- 110a) Kille, G., et J.-P. Fleury: *Bull. Soc. Chim. France* 1968, 4636.
- 111) King, F. E., J. W. Clark-Lewis, R. Wade, and W. A. Swindin: *J. Chem. Soc.* 1957, 873.
- 112) King, J. A., and F. H. McMillan: *J. Am. Chem. Soc.* 72, 833 (1950).
- 113) Knunjanz, I. L., O. W. Kildischewa, M. P. Krassusskaja, M. G. Linkowa, W. W. Schokina, S. W. Benewolenskaja u. L. P. Rassteikene: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.)* 1959, 1777; *C. A.* 54, 8843 (1960).
- 114) Kotschekow, N. K., E. I. Budowski, R. M. Chomutow u. M. Y. Karpeisski: *J. Allgem. Chem. (russ.)* 29, 68 (1959); *C. A.* 53, 21783 (1959).
- 115) — — — — u. E. S. Ssewerin: *J. Allgem. Chem. (russ.)* 30, 2573 (1960); *C. A.* 55, 12388 (1961).
- 116) —, R. M. Chomutow, E. I. Budowski, M. J. Karpeisski u. E. S. Ssewerin: *J. Allgem. Chem. (russ.)* 29, 4069 (1959); *C. A.* 54, 21046 (1960).
- 117) Kusskow, W. K.: *J. Allgem. Chem. (russ.)* 21, 152 (1951); *C. A.* 45, 7565 (1951).
- 117a) Lawson, A.: *J. Chem. Soc.* 1956, 2910.
- 118) Leplawy, M. T., D. S. Jones, G. W. Kenner, and R. C. Sheppard: *Tetrahedron* 11, 39 (1960).
- 119) Lucente, G., C. Gallina e A. Romeo: *Ann. Chim. (Rome)* 56, 1192 (1966).
- 120) —, e A. Romeo: *Ann. Chim. (Rome)* 56, 572 (1966).
- 121) —, F. Pantanella, and A. Romeo: *J. Chem. Soc. (C)* 1967, 1264.
- 122) Matsuo, H., Y. Fujimoto, and T. Tatsuno: *Tetrahedron Letters* 1965, 3465.
- 123) Mayer, D.: *Dissertation Technische Hochschule München*, 1965.
- 124) Mohr, E., u. F. Stroschein: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 42, 2521 (1909).
- 125) Mustafa, A., W. Asker, A. H. Harhash, T. M. S. Abdin u. E. M. Zayed: *Liebigs Ann. Chem.* 714, 146 (1968).
- 126) — — —, and A. M. Fleifel: *Tetrahedron* 21, 2215 (1965).

- 127) — — —, *M. A. E. Khalifa* u. *E. M. Zayed*: *Liebigs Ann. Chem.* **713**, 151 (1968).
- 128) —, u. *A. H. E. Harhash*: *J. Org. Chem.* **21**, 575 (1956).
- 129) — — —, and *M. Kamel*: *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3860 (1955).
- 130) —, *M. K. Hilmy*, *A. E. Sammour*, and *M. M. N. Eldeen*: *Tetrahedron* **20**, 1063 (1964).
- 131) —, and *M. M. M. Sallam*: *J. Org. Chem.* **27**, 2406 (1962).
- 132) —, *A. E. Sammour*, *M. M. N. Eldeen*, *T. Salama* u. *M. K. Hilmy*: *Liebigs Ann. Chem.* **689**, 189 (1965).
- 133) *Muxfeldt, H.*, *J. Behling*, *G. Grethe*, and *W. Rogalski*: *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4991 (1967); vgl. auch *Muxfeldt, H.*, *W. Rogalski*, *F. G. Kathawala*, *G. Grethe*, and *J. Behling*: Abstracts of Papers, IUPAC Symposium on The Chemistry of Natural Products, Kyoto 1964, S. 142.
- 134) *Nalepa, K.*: *Monatsh. Chem.* **98**, 1230 (1967).
- 135) —, u. *J. Slouka*: *Monatsh. Chem.* **98**, 412 (1967).
- 136) *Neuberger, A.*: In *M. L. Anson*, and *J. T. Edsall*, *Advances in Protein Chemistry*, Vol. 4, S. 360. New York: Academic Press 1948.
- 137) *Nowak, K.*, u. *I. Z. Siemion*: *Roczniki Chem.* **35**, 153 (1961).
- 138) — — u. *H. Siemieniewski*: *Roczniki Chem.* **36**, 557 (1962); *C. A.* **57**, 12613 (1962).
- 139) *O'Brien, J. L.*, and *C. Niemann*: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 80 (1957).
- 140) *Pfleger, R.*, u. *G. Markert*: *Chem. Ber.* **90**, 1482 (1957).
- 141) —, u. *A. Sauter*: *Chem. Ber.* **90**, 1475 (1957).
- 142) —, u. *M. v. Strandmann*: *Chem. Ber.* **90**, 1455 (1957).
- 143) *Posner, Th.*: *Liebigs Ann. Chem.* **389**, 1 u. zwar S. 100 (1912).
- 144) *Pourrat, H.*: *Bull. Soc. Chim. France* **1955**, 828.
- 145) *Rochlin, J. M.*, *N. P. Gambarjan* u. *I. L. Knunjanz*: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. Chem. Wiss. (russ.)* **1962**, 927; *C. A.* **57**, 13746 (1962).
- 145a) — — —, *Z. Tschen* u. *I. L. Knunjanz*: *Ber. Akad. Wiss. UdSSR* **134**, 1367 (1960); *C. A.* **55**, 14429 (1961).
- 146) *Romeo, A.*, e *A. M. Schimberni*: *Atti Accad. Naz. Lincei, Rend., Classe Sci. Fis., Mat. Nat.* **22**, 620 (1957); *C. A.* **52**, 2837 (1958).
- 146a) *Rüfenacht, K.*: *Experientia* **10**, 247 (1954); *Helv. Chim. Acta* **37**, 1451 (1954).
- 147) *Sawdey, G. W.*: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1955 (1957).
- 147a) *Sawjalow, S. I.*, *M. P. Unanjan*, *G. W. Kondratjewa* u. *W. W. Filippow*: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.)* **1967**, 1792.
- 148) *Schemjakin, M. M.*, *E. S. Tschaman*, *L. I. Denisowa*, *G. A. Rawdel* et *W. J. Rodionow*: *Bull. Soc. Chim. France* **1959**, 530; vgl. auch *Tschaman, E. S.*, u. *M. M. Schemjakin*: *J. Allgem. Chem. (russ.)* **25**, 1360 (1955); *C. A.* **50**, 4913 (1956). — *Schemjakin, M. M.*, *E. S. Tschaman* u. *L. I. Denisowa*: *Ber. Akad. Wiss. UdSSR* **106**, 675 (1956); *C. A.* **50**, 13809 (1956). — *Schemjakin, M. M.*, *G. A. Rawdel* u. *E. S. Tschaman*: *Ber. Akad. Wiss. UdSSR*, **107**, 706 (1956); *C. A.* **50**, 14628 (1956). — *Schemjakin, M. M.*, *L. I. Denisowa* u. *E. S. Tschaman*: *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. (russ.)* **1959**, 690; *C. A.* **54**, 316 (1960).
- 148a) —, u. *W. K. Antonow*: *Ber. Akad. Wiss. UdSSR* **129**, 349 (1959); *C. A.* **54**, 7633 (1960).
- 149) *Schnabel, E.*: *Liebigs Ann. Chem.* **688**, 238 (1965).
- 150) Vgl. z. B. *Schüssler, H.*, u. *H. Zahn*: *Chem. Ber.* **95**, 1076 (1962).
- 151) *Shaw, E.*, and *J. McDowell*: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1691 (1949).
- 152) *Sheehan, J. C.*, and *W. E. Duggins*: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2475 (1950).
- 153) *Skinner, G. S.*, and *E. J. Wright*: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6204 (1957).
- 154) *Siemion, I. Z.*: *Tetrahedron Letters* **1966**, 4807.
- 155) —, u. *K. Nowak*: *Roczniki Chem.* **34**, 1479 (1960); *C. A.* **55**, 21096 (1961).
- 156) — — — *Roczniki Chem.* **35**, 979 (1961); *C. A.* **56**, 6084 (1962).
- 157) — — u. *Z. Kaczorowski*: *Roczniki Chem.* **36**, 1191 (1962); *C. A.* **59**, 6507 (1963).

- 158) Singh, G., and S. Singh: *Tetrahedron Letters* 1964, 3789.
- 159) Singh, H.: *Agra Univ. J. Res. Pt. 1* 11, 243 (1962); *C. A.* 58, 5651 (1963).
- 160) Slater, G., and A. W. Somerville: *Tetrahedron* 22, 35 (1966).
- 161) Slates, H. L., D. Taub, C. H. Kuo, and N. L. Wendler: *J. Org. Chem.* 29, 1424 (1964).
- 162) Steglich, W., u. V. Austel: *Chem. Ber.* 100, 547 (1967).
- 163) — — unveröffentlichte Versuche.
- 164) — — Vortragsreferat: *Angew. Chem.* 79, 155 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 6, 184 (1967).
- 165) — — u. A. Prox: *Angew. Chem.* 80, 701 (1968); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 7, 726 (1968).
- 166) — — — unveröffentlichte Versuche.
- 167) — — u. H. Tanner: *Chem. Ber.* 101, 916 (1968).
- 168) —, H.-U. Heininger, H. Dworschak u. F. Weygand: *Angew. Chem.* 79, 822 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 6, 807 (1967).
- 169) —, u. G. Höfle: *Angew. Chem.* 80, 78 (1968); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 7, 61 (1968).
- 170) — — *Tetrahedron Letters* 1968, 1619.
- 171) — — *Chem. Ber.* 102, 883 (1969).
- 172) — — *Chem. Ber.* 102, 899 (1969).
- 173) — — *Chem. Ber.* 102, 1129 (1969).
- 174) — — unveröffentlichte Versuche.
- 175) — —, W. König u. F. Weygand: *Chem. Ber.* 101, 308 (1968).
- 176) —, u. R. Hurnaus: *Tetrahedron Letters* 1966, 383.
- 177) — — unveröffentlichte Versuche.
- 178) —, D. Mayer, X. Barocio de la Lama, H. Tanner, and F. Weygand: In H. C. Beyerman, A. Van de Linde, and W. Maassen van den Brink: *Proc. of the 8th European Peptide Symposium, Noordwijk 1966*, S. 67. Amsterdam: North-Holland Publishing Co. 1967.
- 179) —, H. Tanner u. R. Hurnaus: *Chem. Ber.* 100, 1824 (1967).
- 180) —, u. K.-A. Wellenstein: unveröffentlichte Versuche.
- 181) Stewart, J. M., and D. W. Woolley: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5336 (1956).
- 182) Stoicescu-Crivat, L., G. Chiriac, G. Caraculacu u. I. Zugravescu: *Rev. Roumaine Chim.* 10, 917 (1965); *C. A.* 64, 17566 (1966).
- 183) Strukow, I. T.: *J. Allgem. Chem. (russ.)* 29, 2359 (1959); *C. A.* 54, 9889 (1960).
- 184) Sutherland, J. K., and D. A. Widdowson: *J. Chem. Soc.* 1964, 4650.
- 185) Tanner, H.: *Dissertation Technische Hochschule München*, 1963.
- 186) Ugi, I.: *Z. Naturforsch.* 20b, 405 (1965).
- 187) Walter, R., T. C. Purcell, and H. Zimmer: *J. Heterocyclic Chem.* 3, 235 (1966).
- 188) —, u. H. Zimmer: *J. Prakt. Chem.* 26, 127 (1964).
- 189) Weber, S., H. L. Slates, and N. L. Wendler: *J. Org. Chem.* 32, 1668 (1967).
- 190) Weygand, F., u. K. Burger: *Chem. Ber.* 99, 2880 (1966).
- 191) —, u. U. Glöckler: *Chem. Ber.* 89, 653 (1956).
- 192) —, D. Mayer, and W. Steglich: *Symposium on the Prepn. and bio-medical Applic. of labeled Molecules, Venedig 1964*, S. 57; *C. A.* 64, 14275 (1966).
- 193) —, A. Prox, L. Schmidhammer u. W. König: *Angew. Chem.* 75, 282 (1963); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 2, 183 (1963).
- 194) —, u. B. Spiess: *Chem. Ber.* 97, 3456 (1964).
- 195) —, u. W. Steglich: *Angew. Chem.* 73, 433 (1961).
- 196) — — *Chem. Ber.* 98, 487 (1965).
- 197) — — u. X. Barocio de la Lama: *Tetrahedron Suppl.* 8, Part I, 9 (1966).
- 198) — — u. E. Fraundorfer: unveröffentlichte Versuche.

W. Steglich

- 199) — —, *D. Mayer* u. *V. Austel*: Chem. Ber., in Vorbereitung.
200) — — — u. *W. v. Philipsborn*: Chem. Ber. 97, 2023 (1964).
201) — — u. *H. Tanner*: Liebigs Ann. Chem. 658, 128 (1962).
202) *Wieland, Th.*, u. *H. Determann*: Angew. Chem. 75, 539 (1963); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 2, 358 (1963).
203) —, u. *V. Georgi*: Liebigs Ann. Chem. 700, 133 (1966).
204) —, *W. Kern* u. *R. Sehring*: Liebigs Ann. Chem. 569, 117 (1950).
205) *Williams, M. W.*, and *G. T. Young*: J. Chem. Soc. 1964, 3701.

Eingegangen am 27. Januar 1969

Homologe und isomere Reihen*

Prof. Dr. F. L. Breusch

Zweites Chemisches Institut der Universität Istanbul

Inhalt

1. Definitionen	119
2. Schmelzpunktsverlauf in homologen Reihen	121
3. Schmelzpunkte in isomeren Reihen	134
4. Bi-, tri- und tetrahomologe Reihen	144
5. Dreidimensionale Diagramme.....	150
6. Einfluß der Basisgruppen auf den Schmelzpunktsverlauf in homologen Reihen	150
7. Löslichkeiten in homologen und isomeren Reihen	154
8. Brechungsindices in homologen und isomeren Reihen	164
9. Die Dichten in homologen Reihen.....	171
10. Dielektrizitätskonstanten in homologen Reihen	173
11. Die Viskositäten in homologen Reihen	175
12. Biologische Wirkungen in homologen Reihen	176

1. Definitionen

In *homologen Reihen* ist jede Stufe in der Reihe gegen die vorhergehende um eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe verlängert. Bei di-, tri-, und tetrahomologen Reihen ist die Reihe gleichzeitig um eine, zwei, drei oder vier $-\text{CH}_2$ -Gruppen verlängert (Kap. 4; Diagramme 11–14).

Die homologen Reihen setzen sich aus einer beliebigen [Basis] (in dieser Arbeit immer in eckigen Klammern), und einer oder mehreren Alkylgruppen zusammen.

Polymer-homologe Reihen**, bei denen sich in der Kette das Basis-Molekül immer selbst wiederholt, werden hier nicht behandelt.

* Die Untersuchungen dieser Arbeit wurden gefördert durch Grants des Rektors der Universität Istanbul, durch die Scientific Affairs Division der NATO-Paris, und durch die Thyssen-Stiftung-Köln.

** Spezialliteratur dafür (74a)

Zum Thema gibt es viele von anderer Seite dargestellte homologe Reihen (unvollständige Literatur bei *Deuel* (61a), *Markley* (77), *Ralston* (80), *Kaufmann* (68)). Sie sind mit eigenen Resultaten vereinigt und werden hier, wenn auch nicht vollständig, behandelt.

Unter *isomeren Reihen* werden hier solche verstanden, bei denen an einer längeren n-Paraffin-Kette eine oder mehrere Substituenten systematisch vom ersten C gegen die Mitte der Kette verschoben werden. (Oxo-docosane, Diagramm 23, Carboxy-eicosane, Diagramm 5; Methylpentadecane, Diagramm 6. Weitere isomere Reihen mit mehreren fremden Substitutionsgruppen s. Diagramme 7, 8, 10.)

Eine Kombination beider sind die *isomer-homologen Felder*. Sie lassen sich in der Fläche (Diagramme 9, 10) oder räumlich perspektivisch darstellen (Diagramm 15).

Die hier verwendete Definition von „isomer“ ist enger als die gebräuchliche, die alle Substanzen gleicher Summenformel umfaßt.

Parallel sind solche Reihen, die innerhalb der Schmelzpunktsunsicherheit von etwa $\pm 0,5^\circ \text{C}$ parallel oder nahezu parallel verlaufen (Diagramme 4, 5, 6).

Analog sind solche Reihen, die zwar nicht parallel, aber so gleichartig verlaufen, daß sie aus dem Verlauf ohne weiteres erkennen lassen, ob die Werte einer Einzelsubstanz der Reihe richtig sind oder nicht (Diagramme 7, 9).

Zweck der Arbeit. Aus der Literatur kennt man, besonders im aliphatischen Gebiet, zahlreiche Einzelverbindungen mit hohem Molekulargewicht, bei denen zwar die Analyse, nicht aber der Schmelzpunkt stimmt.

Die C,H-Analyse sagt bei höheren aliphatischen Verbindungen nicht allzu viel, da bei länger werdendem Paraffinalkyl die Analysendaten immer ähnlicher werden.

Nur im Verband mehrerer analoger oder isomerer Reihen (Diagramme 4, 5, 6, 7, 9) kann man sehen, ob eine physikalische Eigenschaft (Schmelzpunkt, Brechungsindex und andere) stimmt oder aus den Reihen herausfällt. Nur wenn die Daten genau in die Reihen passen, können sie richtig sein.

Es wurde, wenn die Einzelsynthese jedes Glieds einer Reihe unwahrscheinlicher Werte ergab, die betreffende Substanz mit immer noch reineren Ausgangsmaterialien *neu dargestellt* und oft bis zu zwanzigmal umkristallisiert. In ausnahmslos allen Fällen paßten die so erhaltenen Werte dann in die Kurven, wenn diese Kurven ihrerseits durch analoge oder parallele Nachbarkurven derselben Art gestützt waren.

Isomer-homologe Felder erlauben, Eigenschaften nicht dargestellter Substanzen durch Extrapolation, z. B. Schmelzpunkte auf $\pm 1^\circ \text{C}$ vorzusagen (Diagramme 4–7, 18, 25, 27, 28).

Bei großen isomer-homologen Feldern, deren Glieder nicht alle dargestellt werden können, müssen *Leitlinien* aufgestellt werden, von

denen aus unbekannte Werte, z.B. Schmelzpunkte durch Extrapolation gewonnen werden können.

Solche Leitlinien sind im perspektivischen Diagramm 15 der Oxo-paraffine (Dialkyl-ketone) die beiden Randlinien des Feldes von 45° ; die Reihe der symmetrischen Dialkyl-ketone (Mitte links, Diagramm 15) und die Reihe der unsymmetrischen Methyl-alkyl-ketone (rechts). Sie müssen bis zu möglichst hohem Molekulargewicht dargestellt werden. Wie man aus diesem Diagramm sieht, lassen sich alle zwischenliegenden Glieder durch graphische Extrapolation in ihren physikalischen Eigenschaften, in diesem Fall Schmelzpunkten, ermitteln.

Auf solche Voraussagen hin wurden mehrfach Punktsynthesen für nicht dargestellte Reihen ausgeführt, und ausnahmslos die Voraussagen bestätigt gefunden (im Rahmen der oben angegebenen Genauigkeitsgrenzen für Schmelzpunkte).

Schwieriger ist die Extrapolation in Gebieten sehr großer Isomerenzahl, z.B. bei den unsymmetrischen Tri-alkyl-methanolen.

Es ist unmöglich, alle zu synthetisieren, da es allein bis zum Tri-eicosyl-methanol 1540 Isomere gibt. Zuerst wurden solche Trialkyl-methanole dargestellt, bei denen mindestens zwei Alkyle identisch waren (Diagramme 16, 17).

Von hier aus lassen sich die Schmelzpunkte der meisten bei Zimmertemperatur kristallisierenden Trialkyl-methanole mit zwei identischen Alkylen bis etwa zu Alkylen von 20 C extrapolieren. Vorstöße zur Gewinnung von Leitlinien im großen Gebiet der Tri-alkyl-methanole mit drei verschiedenen Alkylen sind angefangen (39a).

2. Schmelzpunktsverlauf in homologen Reihen

Es gibt mehrere Arten des Schmelzpunktsverlaufs in homologen Reihen:

1. Reihen mit ideal regelmäßigem Verlauf wie Kurve (SK) der symmetrischen Dialkyl-ketone in Diagramm 1. Solche Reihen können alternierend (abwechselnd für gerade und ungerade C-Längen) oder regelmäßig, gleichmäßig ansteigen (7, 12, 22, 63, 78a).

2. Reihen mit am Anfang bis zu einer Kettenlänge von C_5 bis C_7 unregelmäßigem Verlauf in Diagramm 1 Kurve (FS) der n-Fettsäuren.

3. Reihen mit von Anfang an hohen Schmelzpunktwerten, die dann annähernd horizontal auf die Grenzwerte der Schmelzpunkte von $120-135^\circ$ zulaufen: Kurven (PS) im Diagramm 1 der 3-Phenyl, 3-hydroxy, 3-alkyl-propionsäuren (42).

4. Schmelzpunktskurven, deren Anfangsglieder höher liegen als die Mittelglieder, hier in Kurve (KS) die Reihe der α,β -ungesättigten

4-Ketofettsäuren (Diagramm 1 (37, 71)). Hierher gehören auch die homologen Reihen mit salztartiger Basisgruppe des Diagramms 2 und die Reihe der n-Dicarbonsäuren (Diagramm 1 (DI)).

5. Reihen mit sehr großen Basisgruppen, deren Schmelzpunktsreihen unregelmäßig fast horizontal (entsprechende Kurven unter sich analog) verlaufen, und die erst bei sehr großem Alkyl einen regelmäßigen Anstieg bis zu den oberen Grenzwerten zeigen. So verläuft die Reihe mit der Basisgruppe $[(C_{14}H_{29})_2=COH-]$ -Alkyl (TA) selbst bei Alkyl = C_{27} noch ohne Anstieg horizontal weiter. (Diagramme 16, 17 (24, 33, 34)).

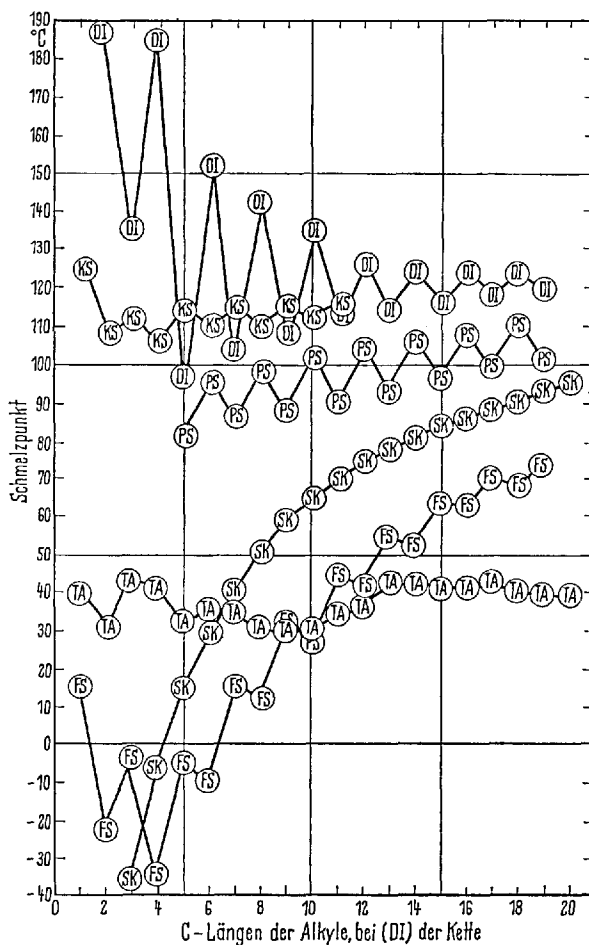


Diagramm 1

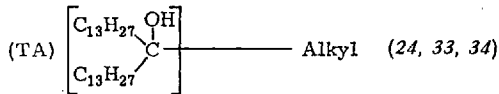
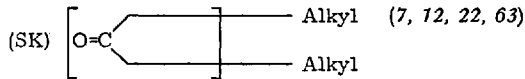
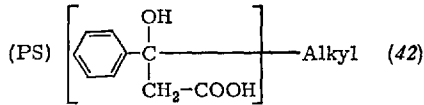
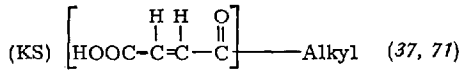
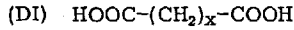


Diagramm 1. Verschiedene Schmelzpunktsreihen mit unterschiedlicher Basisgruppe.
— Die horizontale Grundlinie bedeutet in allen Fällen die Länge der Alkyle

Tabelle 1 zeigt die in den letzten Jahren dargestellten homologen Reihen. Die Zahlen über der Tabelle geben die Länge der n-Alkyle, die an die formulierte, in eckige Klammern gesetzte Basisgruppe anschließen. Die Zahlen in der Tabelle, ebenso wie in den Diagramme sind korrigierte Schmelzpunkte.

Für physikalische Messungen wurden viele, bei Zimmertemperatur flüssige homologe Reihen von Alkyl C_1 bis C_{12} dargestellt (Diagramme 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35).

Die meisten homologen Reihen zeigen *am Anfang einen unregelmäßigen Verlauf der Schmelzpunkte* (Diagramme 1, 2, 12, 13, 16).

Diese Unregelmäßigkeiten gehen wohl auf anfängliche, noch nicht untersuchte Koordinationsschwierigkeiten zwischen Basisgruppe und kleinem Alkyl zurück. Die meist hohen Zusammenhaltskräfte des reinen Basismoleküls, die sich zu Anfang der homologen Reihe oft in einem höheren Schmelzpunkt ausdrücken, werden durch kleine Alkyle vermindert. Erst wenn die Alkyle etwa eine Länge von 8 bis 10 C erreichen, fängt die Kristallbildungsfähigkeit der Paraffine an zu wirken; die Schmelzpunkte steigen von da an gleichmäßig an, regelmäßig oder alternierend. Die Länge der unregelmäßigen Periode hängt auch von der Größe der Basisgruppe ab (s. Kap. 6, Diagramme 16–18 (24, 28, 33, 34)).

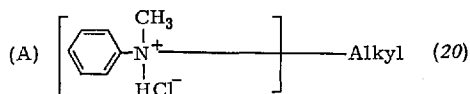
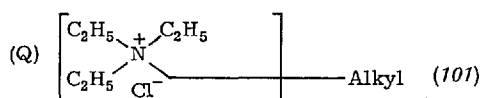
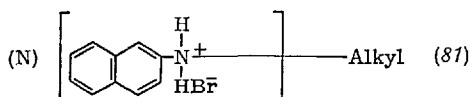
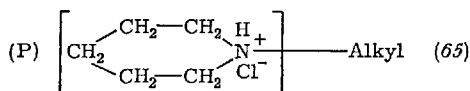
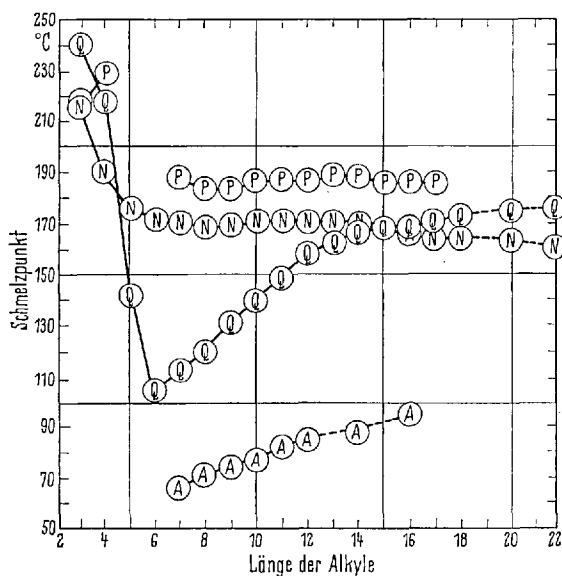


Diagramm 2. Schmelzpunkte von homologen Reihen mit polaren, salzartigen Basisgruppen. — Zahlen der Grundlinie geben die C-Zahl der Alkyle an

Für die Frage, warum in den meisten homologen Reihen der unregelmäßige Schmelzpunktsverlauf oberhalb von Alkylängen von C₈ bis C₉ in einen geregelten Kurvenverlauf übergeht, ist eine wenig beachtete Arbeit von *Weitzel* (99a) grundsätzlich wichtig.

Es wurde gefunden, daß bei α -Alkyl-stearinsäuren der Flächenbedarf monomolekularer Oberflächenfilme auf Wasser von Alkyl C_1 bis C_8 ungeregelt zunimmt. Bei noch größerem Alkyl, ab C_9 , nimmt der Flächenbedarf mit länger werdendem Alkyl nicht mehr zu.

Das bedeutet, daß von einer Seitenalkyllänge von C_9 ab die Seitenkette fest an die Hauptkette der Stearinsäure „ankristallisiert“.

Kürzere Alkyl-Gruppen entwickeln nicht genügend van der Waal'sche Additionskräfte, um sich unter den gewählten Bedingungen zu geordneten Kristalliten zusammenzulegen.

Die geringste Anfangsunregelmäßigkeit zeigen die Reihen der Hydroxylverbindungen (Diagramm 12), und der symmetrischen Dialkylketone (Diagramm 1).

Die Gründe der anfänglichen Unregelmäßigkeiten in homologen Schmelzpunktreihen können wahrscheinlich durch Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen der einzelnen Anfangsglieder geklärt werden (89). Das ist im Arbeitskreis von R. W. G. Wyckoff (100a) in Angriff genommen.

Da gerade beim Anfang einer Reihe die Schmelzpunkte meist unter 0°C liegen und diese Substanzen wegen zu geringer Richtkräfte oft glasig erstarren und nicht zur Kristallisation zu bringen sind, ist die Herstellung und Untersuchung solcher Einkristalle schwierig.

Das *Alternieren der Schmelzpunkte* zwischen geraden und ungeraden C-Zahlen der Alkyl-Kette in manchen Reihen (Diagramm 1) hat folgenden Grund. Entweder stehen im Kristall die Moleküle *schräg zur Oberfläche*, dann ändern sich die Schichtdicken wegen der Zickzack-Form der Paraffinketten einmal wenig, beim Schritt zum nächsten Glied der homologen Reihe nach Art einer Treppenstufe aber stark (76a, 94a).

Stehen die *Moleküle senkrecht zur Oberfläche* des Kristalls, dann vergrößern sich die Kristalldimensionen von jedem Glied der Reihe zum nächsten höherem gleichmäßig für gerade und ungerade C-Zahlen. Der Schmelzpunkt steigt dann in der Reihe nicht alternierend, sondern gleichmäßig an (4, 68, 74, 76a, 77, 82).

Es wurde gezeigt, (89) (Debye-Scherrer-Analysen), daß bei Paraffin-Einkristallen die geradzahligen Paraffine monoklin, die ungeradzahligen rhombisch kristallisieren. Die homologe Paraffinreihe hat alternierende Schmelzpunkte.

Schon vor vierzig Jahren ergaben grundlegende Arbeiten von Verkade (94a), daß das Alternieren der Schmelzpunkte bei Reihen von alternierenden n-Dicarbonsäuren (Diagramm 1) von einem Alternieren der Löslichkeiten und der Verbrennungswärmen zwischen geradem und ungeradem C der Kette begleitet ist (Kap. 7, Diagramm 19). Bei alternierendem Schmelzpunkt alterniert auch die Verbrennungswärme pro Mol $-\text{CH}_2-$

Tabelle 1. *Schmelzpunkte — C-Länge der n-Alkyle*

Formeln getrennt in Basisgruppe und n-Alkyl	Litera- tur	1	2	3	4	5	6
$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(21, 47)	74°	75°	108,5°	115°	119°	121°
$\left[\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(36)	98°	83°	56°	45°	52°	51°
$\left[\text{HOOC}-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\right] = (\text{Alkyl})_2$	(6, 25, 57)				37,2°	38°	54,5°
$\left[\text{HOOC}-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\right] = (\text{Alkyl})_2$	(28, 35)			83,5°	88,1°	78°	75°
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HOOC}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(5, 49)	83°	73°	54°	33°	46,5°	41°
$\left[\text{HOOC}-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}-\right] - \text{Alkyl}$	(7)		44°	13°	41°	38,5°	60°
$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{HOOC}-\text{C}=\text{C}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(90)			37°	—	—	4°
$\left[\text{HOOC}-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\right] = (\text{Alkyl})_2$	(51, 62, 90, 92, 94, 97)						
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(41)						
$\left[\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\right] = (\text{Alkyl})_2$	(40)						

Homologe und isomere Reihen

Tabelle 1. *Schmelzpunkte — C-Länge der n-A.*

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
125°	126°	126°	127°	—	127°	—	128°			(d,l-Threo-form)		
53°	62°	—	70°									
62,4°	58,5°	64,7°	52,5°	63,7°	52,7°	67,5°	63,6°	73,8°	69,5°	80,5°	77,8°	86,1°
85,1°	88,5°	93,1°	94,5°	98,5°	99,7°	103,4°	104,2°	106°	106,2°	107,9°		
43		52,4°	55,5°	61,7°	64,9°	70,2°	72°	74,6°	77,4°			
73°	79°	81°	78°	87°	84,5°	91°	90°					
11°	18,5°	36°	37°	48°	—	57,3°	55,5°					
36°	47,5°	55°	61°	65,8°	72°	75,2°	78°					
34°	19°	34,4°		29°	53,8°	38°	61°	46,4°	67,2°	51°	71,4°	
			28,3°	35,8°	40,3°	45,1°	48,5°	52,8°	56°	59,1°	62°	65°

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Formeln getrennt in Basisgruppe und n-Alkyl	Litera- tur	1	2	3	4	5	6
$\left[\begin{array}{c} 1 \\ 2 \\ 4 \end{array} \right] \text{C}_6\text{H}_5 \left\{ \begin{array}{l} -\text{COO}- \\ -\text{COO}- \\ -\text{COO}- \end{array} \right\} (\text{Alkyl})_3$	(26)	-13°					
$\left[\begin{array}{c} 1 \\ 3 \\ 5 \end{array} \right] \text{C}_6\text{H}_5 \left\{ \begin{array}{l} -\text{COO}- \\ -\text{COO}- \\ -\text{COO}- \end{array} \right\} (\text{Alkyl})_3$	(53)	143°	134,5°	24°	17,5°	-7,5°	8°
$\left[\text{CH}_3 - \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COO} \right] - \text{Alkyl}$	(85)	8°					
$\left[\text{C}_6\text{H}_5 - \underset{\text{CH}_2 - \text{COOH}}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}} \right] - \text{Alkyl}$	(42)	53°	121°	122°	106°	80,5°	96,5°
$\left[\text{C}_6\text{H}_5 - \text{COO} \right] - \text{Alkyl}$	(41)						
$\left[\text{HO} - \underset{\text{H}}{\text{C}} = \right] = (\text{Alkyl})_2$	(11, 46 64)					20,4°	44°
$\left[\text{HO} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{H}}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}} = \right] = (\text{Alkyl})_2$	(13, 23)						
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{H} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(91)			62°	54°	—	—
$\left[\text{HO} - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{C}} = \right] = (\text{Alkyl})_2$	(8)						
$\left[\text{HO} - \text{C} \equiv \right] \equiv (\text{Alkyl})_3$	(24, 33, 34)	25°					

Tabelle 1 (Fortsetz)

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
-3°	13°	22°	29,5°	36,8°	44°	51°	56°	60,3°	62,5°	65,5°	66,3°	71,8° 7
26°	27,9°	36,8°	38°	48,8°	48,5°	58,5°	60°	65,5°	66,5°	70,8°	71,3°	75,5° 7
		6,5°	1°	10°	15°	20°	26,3°	31,8°	36°	40,2°	43,5°	47°
99,5°	87,8°	102°	90,5°	104,5°	93,8°	106,5°	96,5°	109°	99,5°	111°	102°	
-2°	-2°	+13°	+13°	24,7°	24,5°	35,5°	35,7°	44,2°	43,7°	51°	50,4°	5
61,2°	67°	72,4°	76,5°	80,5°	82,8°	85,9°	88,1°	90,4°	92,2°	94,2°	95,5°	98°
		28,2°	37°	44,4°	50,7°	56,5°	61,2°	64,7°	68,2°	72,2°	75°	77,5°
69,5°	76,8°	77,5°	84°	—	88,5°							
		32,2°	40,2°	45,4°	51,1°	55,3°	59,9°					
9°	7°	12,5°	27,6°	35,1°	43,8°	47°	55,2°	57,3°	62,8°	64,8°		

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Formeln getrennt in Basisgruppe und n-Alkyl	Litera- tur	1	2	3	4	5	6
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}- \\ \\ \text{HO}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right] - (\text{Alkyl})_2$	(18)	38°	49,5°	62°	—	—	64,9°
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(34)						
$\left[\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{HO}-\text{C}- \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(34)						
$\left[\begin{array}{c} \text{C}_{14}\text{H}_{29} \\ \\ \text{HO}-\text{C}- \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(24, 33, 34)	35°	30,2°	43,8°	39,4°	31,5°	39,5°
$\left[\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \diagup \text{CH}_2-\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{O} \end{array} \right] = (\text{Fettsäure})_2$	(43)						—9°
$\left[\begin{array}{c} \text{HC} \diagup \text{CH}_2-\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{O} \end{array} \right] \equiv (\text{Fettsäure})_3$	(43)						
$\left[\begin{array}{c} \text{C} \diagup \text{CH}_2-\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{O} \end{array} \right] = (\text{Fettsäure})_4$	(43, 76)		86°	36,5°	+1°	-13,5°	-4,5° —
$\left[\text{HO}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}} = \right] = (\text{Alkyl})_2$	(93)						
$\left[\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} \right] - \text{Alkyl}$	(48)	76°	85°	84°	85°	93°	

Homologe und isomere Reihen

Tabelle 1 (Fortsetzung)

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
75,1°	80,9°	81,5°	87,3°	86,7°	91,4°	90,5°	94,1°	93,4°	92,9°	94,6°		
								43,4°	47°	54,2°	53,7°	
								31,5°	36,1°	40,7°	43,6°	4
32,8°	32°	28,5°	33,5°	37,5°	41,8°	47°	46,7°	45,3°	45°	46,5°	44°	42,8°
+7,5°	+9°	25,2°	29,9°	39,9°	43,8°	49,2°	53,2°	57,6°	61,2°	64,8°	67,7°	70,2° 7
				44,5°	44,8°	55,1°	55,6°	63,8°	64°	71°	71,5°	75,8°
+7°	11,5°	34,5°	37,4°	51,8°	52,8°	62°	63,2°	70,1°	71,4°	76,7°	77,5°	81,5°
		17,5°	27,5°	35°	43°	47°	53,5°					

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Formeln getrennt in Basisgruppe und n-Alkyl	Litera- tur	1	2	3	4	5	6
$\left[\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(19)						15,5°
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HOOC}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} \right] - \text{Alkyl}$	(37)			34°	60°	65°	69°
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} - \text{Alkyl} \\ \\ \text{H} \end{array} \right]$	(45)						
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} - \text{Alkyl} \\ \\ \text{H} \end{array} \right]$	(45)						
$\left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{C}_{16}\text{H}_{33} \\ \\ \text{Alkyl} \end{array} \right]$	(51, 95, 97, 99)	55°	49,5°	46,5°	50°	49°	53,5° 5
$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{Alkyl} \end{array} \right]$	(41)	20°	21°	—	—	27°	17° 2
$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C} - \text{Alkyl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]$	(39a)						

zwischen 155,1 Kal. und 158,3 Kal.; zwischen gerader und ungerader C-Zahl der Kette. Die drei Eigenschaften Schmelzpunkt, Löslichkeit und Verbrennungswärme alternieren in homologen kristallisierten Reihen entweder gemeinsam oder gar nicht.

In flüssigen Reihen alterniert gar keine Eigenschaft. Sie ändern sich alle regelmäßig, abgesehen von kleinen Regellosigkeiten am Anfang der meisten homologen Reihen (Diagramme 31—35) (54).

Alle homologen Reihen konvergieren, meist nach anfänglich unregelmäßigen Perioden bis etwa Alkyl C₆ bis C₉, regelmäßig oder alternierend zu einem *Schmelzpunktsendwert (Grenzwert) von 110 bis 135°*.

Tabelle 1 (Fortsetz

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
27°	32,5°	—	52°									
70,5°	69°	74°	78°	82°	84°	87°	89°					
				45°	41,5°	54,3°	51,5°	59°	56,6°	65,9°		
					36°	38,5°	42°	46,8°	50°	53,5°		
56°	54°	59°	56,5°	61°								
17°	35,4°	30,2°	47°	42°	55,5°	51,4°	61,5°	58°	66,5°	63,5°	71°	
				22,5°	24°	32,7°	34°	41,3°	42,3°	48,8°		

In den hier behandelten längsten Alkyl-Ketten von C_{21} (in einem Fall C_{27}) wird dieser Wert nicht erreicht; doch sind als längste reine Substanzen eine Fettsäure C_{46} (Fp $107^\circ C$) und ein reines Paraffin C_{70} (Fp $105^\circ C$) bekannt, deren Schmelzpunkte nahe an die Grenzwerte herankommen (4, 61 a, 68, 77, 82).

Es wurde festgestellt (57 a), daß hochmolekulare n-Paraffine (dargestellt durch Polymerisation von Diazomethan) vom Molekulargewicht 20000 bis $132^\circ C$ (nicht ganz klar) schmelzen. Polymere methylverzweigte Paraffine aus Diazo-äthan schmelzen bei 90 bis $100^\circ C$; äthylverzweigte aus Diazopropan bei 80 bis $90^\circ C$.

Für stark verzweigte (und nicht seitenvernetzte) Paraffinreihen liegt danach der Grenzwert der Schmelzpunktsreihen tiefer als bei n-Paraffinen. Das trifft eventuell auch für Reihen mit sehr großen Basisgruppen zu (Diagramme 16–18).

Es gibt für die Grenzwerte Formeln (4, 60a, 68, 77). Sie sind jedoch mit zuviel empirischen und wechselnden Konstanten belastet, als daß sie genaue Voraussagen zuließen. Solche Formeln haben nur begrenzte Anwendungsfähigkeit (75).

Die homologen Reihen mit salzartiger Basisgruppe (Diagramm 2) scheinen höheren Grenzwerten ihrer Schmelzpunkte von 150 bis 180° C zuzulaufen; wenigstens soweit unsere Reihen mit maximal Alkyl C₂₁ Schlüsse zulassen.

Alle homologen Reihen des Diagramms 2 mit salzartigen Basisgruppen verlaufen regelmäßig und nicht alternierend. Dagegen zeigen alle homologen Reihen von Fettsäure-amiden, -aniliden, und β -Naphthalamiden alternierenden Verlauf (68 (S. 167)).

Zahlreiche Daten über Reihen von Paraffinderivaten finden sich bei (2). Über Polymorphie von β -Hydroxy, β , β -dialkyl-propionsäuren siehe (10, 76).

Infrarot-Spektraluntersuchungen an homologen Fettsäure-Reihen siehe bei (67, 100). Untersuchungen über Oberflächenspannungen an homologen geraden und verzweigten Fettsäurereihen siehe bei (50). Monomolekulare Filme homologer Reihen auf Wasser behandeln (96, 99a). Papierchromatographische Analysenmethoden an homologen Fettsäurereihen wurden ausgearbeitet (9, 69).

Entsprechende gaschromatographische Methoden sind bei Kaufmann (68) referiert; siehe auch (78).

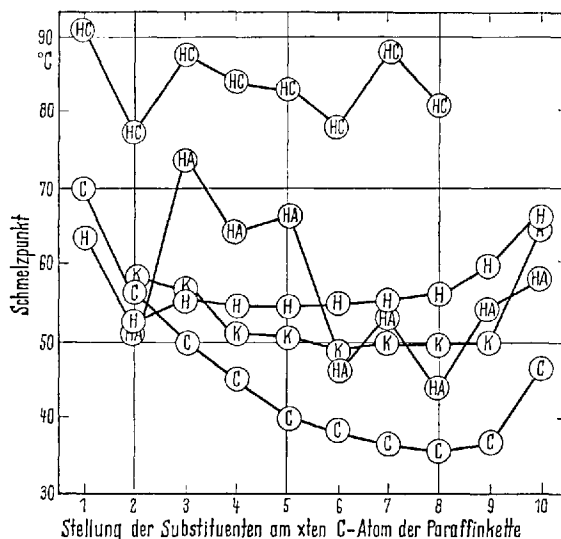
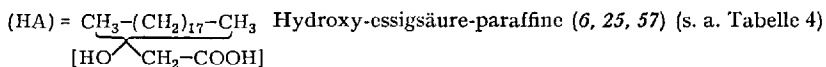
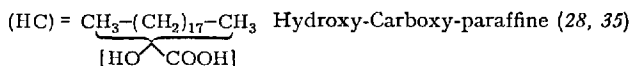
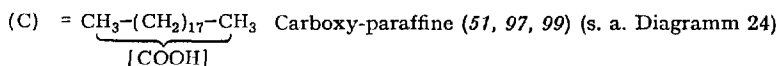
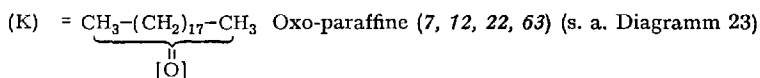
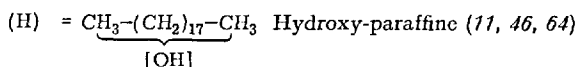
3. Schmelzpunkte in isomeren Reihen

Bei Berücksichtigung der Definition „isomere Reihen“ am Anfang dieser Arbeit muß man zweierlei unterscheiden:

1. *Eine Art von isomeren Reihen*, bei denen an einem unverzweigten n-Paraffin eine, oder auch zwei Fremdgruppen gleichzeitig systematisch vom Anfangs-C bis zum Ende der Kette verschoben werden.

Die Schmelzpunktskurven verschiedener Arten dieser isomeren Reihen sind in Diagramm 3 gezeichnet.

In Diagramm 3 sind an einem Paraffin C₁₉ verschiedene einfache oder zweifache Substituenten vom 1. bis zum 10. C der Kette verschoben. C-Atom No. 10 ist Symmetriepunkt, die nachfolgende zweite Hälfte der Kette ist ein Spiegelbild der ersten (s. Diagramm 4).

Diagramm 3. Schmelzpunkte in isomeren Reihen des substituierten Paraffins C₁₉

Die Schmelzpunktskurven zeigen bei einfacher Substitution wie Oxo-, Hydroxy-, oder Carboxyl-gruppe umgekehrte Glockenform. Die Maxima liegen am Anfang der isomeren Reihe und in der Mitte bei symmetrischem Aufbau; bei Dinonyl-ke-ton, bei Dinonyl-essigsäure (Diagramme 3, 4, 23, 24).

Alle diese Reihen sind zentrumsymmetrisch. Man muß nur die eine Hälfte synthetisieren, und in den Diagrammen 3, 4, 5, 6, 7, 23, 24 nur die Hälfte zeichnen. So ist 3-Oxo-nonadecan identisch mit 17-Oxo-nona-decan.

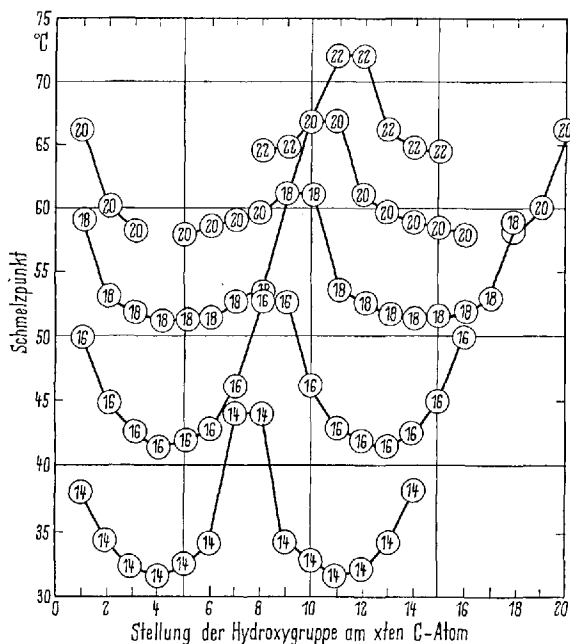


Diagramm 4. Schmelzpunkte isomerer Hydroxyparaffine an den geradzahligen Paraffinen C_{14} , C_{16} , C_{18} , C_{20} , C_{22} (11, 46, 64). — Um die Symmetrie der isomeren Reihen zu zeigen, sind in diesem Diagramm ausnahmsweise beide „spiegelbildlich identische“ Hälften des Diagramms gezeichnet. Die Zahlen in den Kreisen bedeuten hier und in anderen Diagrammen die C-Zahl des beteiligten Paraffins

Große Isomerenreihen von Hydroxy- und Oxo-paraffinen wurden bei (16) beschrieben.

Die Kurven zeigen umgekehrte Glockenform; Maxima sind bei Substitution am Anfang und an der Symmetriemitte der Paraffinkette (51, 97, 99).

Umgekehrte Glockenform zeigen auch einige Reihen von einfach methylierten Paraffinen.

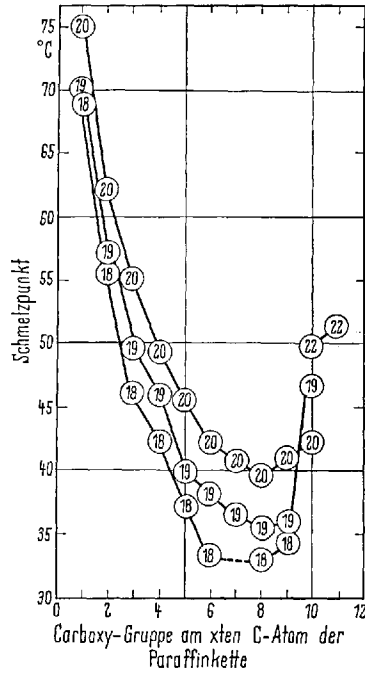


Diagramm 5. Schmelzpunkte der isomeren Reihen der Carboxy-paraffine (der Dialkyl-essigsäuren) der Paraffinreihen mit 18, 19 und 20 C-Atomen (mit 22 C siehe Diagramm 24). — Die Zahlen in den Kreisen geben die C-Zahlen der beteiligten Paraffine. Die C-Zahlen der einzelnen Substanzen sind um $-\text{COOH}$, um 1 C höher

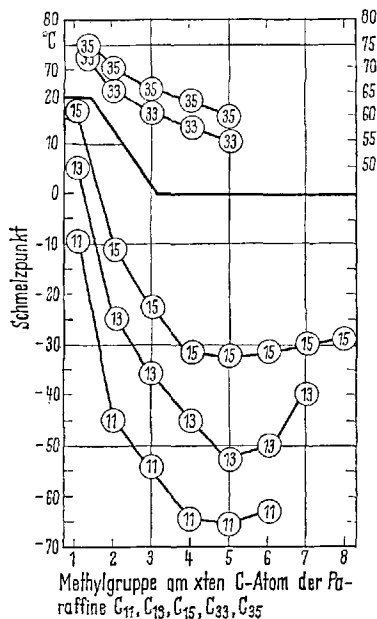
Tabelle 2. Schmelzpunkte von Methylparaffinen

n-Paraffin	→ Stellung der Methylgruppe am xten C-Atom der Kette								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
C_{12}		$-27,6^\circ$	$-60,9^\circ$	$-49,5^\circ$	$-69,6^\circ$	-58°			
C_{14}				$-32,9^\circ$	$-49,3^\circ$	$-35,4^\circ$	$-48,8^\circ$		
C_{18}	$31,4^\circ$	$13,2^\circ$	$0,5^\circ$	-1°	-13°	-4°	-16°	-10°	$-16,5^\circ$
C_{34}	$74,5^\circ$	$68,2^\circ$	64°	61°	$57,8^\circ$				

Das Diagramm 6 zeigt nur die Schmelzpunkte von Isomerenreihen ungeradzähliger n-Paraffine (Methylgruppe nicht mitgerechnet) C_{11} , C_{13} , C_{15} , C_{33} und C_{35} . Sie haben umgekehrte Glockenform.

Die geradzahigen Methylparaffine C_{12} , C_{14} und C_{18} (Methylgruppe nicht mitgerechnet) dagegen zeigen bei Verschiebung der Methylgruppe an ihrer Paraffinkette Zickzack-Form (Tabelle 2 (80)).

An der geradzahigen Paraffinkette C_{34} ist eine solche Zickzack-Form nicht mehr zu sehen (86).



Schmelzpunktsdiagramm 6. Isomere Methylparaffine an ungeradzahigen Paraffinen. — Der mittlere Temperaturbereich im Diagramm 6 ist, weil unnötig, weggelassen. Die Zahlen in den Kurven bedeuten Paraffinlängen; die tatsächliche C-Zahl jeder Verbindung der Kurven ist jeweils um 1 C (die $-\text{CH}_3$ -Gruppe) größer. Die Zahlen der Basislinie geben an, am wievielten C-Atom der Paraffinkette die $-\text{CH}_3$ -Gruppe substituiert ist

Der Grund für den verschiedenen Verlauf der isomeren Reihen der Methyl-Reihen an geradzahigen und ungeradzahigen Paraffinketten liegt im Verhalten der homologen Reihen im isomer-homologen Feld.

Die Schmelzpunkte in homologen Reihen (senkrechte Linien auf den Basislinien des Isomeren-Diagramms 6), also die homologen Reihen 4-Methyl-dodecan, 4-Methyl-tridecan, 4-Methyl-tetradecan, 4-Methyl-pentadecan usw. haben für die 4-Methyl-, die 6-Methyl-, die 8-Methyl-Reihe alternierende Schmelzpunkte, für die 3-Methyl-, 5-Methyl-, 7-Methyl-Reihe aber nicht (80).

Bei mittlerem Alkyl (C_{15} bis C_{25}) hört meistens das Alternieren einer homologen Reihe auf; oder es wird kleiner als die durchschnittliche Meßgenauigkeitsgrenze von Schmelzpunkten.

Tatsächlich ist bei isomeren Reihen sehr hoher Methylparaffine, der n-Paraffine C_{33} , C_{34} (Tabelle 2) und C_{35} (86) kein Alternieren mehr zu sehen. Hier laufen die isomeren Schmelzpunktsreihen gerader und ungeradzahligter Methylparaffine parallel, und nicht wie in Diagramm 6 und Tabelle 2 kürzerer Paraffine verschieden.

Bei *isomeren Reihen mit zwei Substituenten am gleichen C-Atom* einer Paraffinkette verlaufen die Kurven unregelmäßig; z.B. bei der gleichzeitigen Verschiebung von $-COOH$ und $-OH$ (Diagramm 8 (28, 35)); oder bei gleichzeitiger Verschiebung von $-CH_2-COOH$ und $-OH$ (Diagramm 7 (8)).

Auch bei diesen unregelmäßigen isomeren Reihen verlaufen jedoch die Kurven der verschiedenen Paraffine ungerader C-Zahl unter sich parallel (Diagramm 7), ebenso die der Paraffine gerader C-Zahl (6, 25, 28, 35, 57).

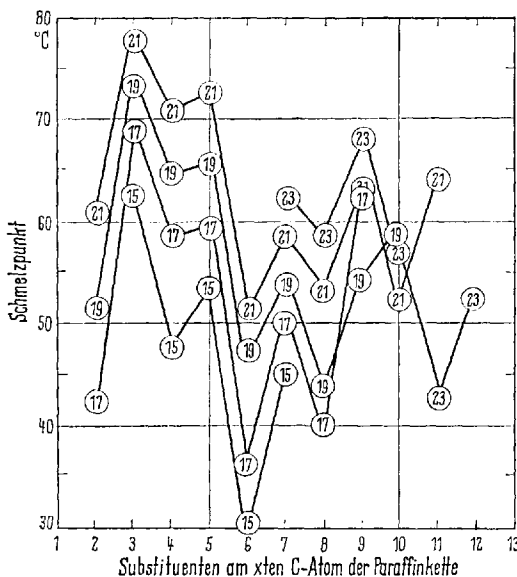
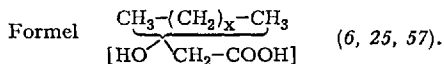


Diagramm 7. Schmelzpunkte isomerer Reihen der ungeraden Paraffine C_{15} , C_{17} , C_{19} , C_{21} , C_{23} . — Die Zahlen in den Kurven geben jeweils die C-Zahlen des Grundparaffins. Die Gesamt-C-Zahlen jeder Substanz sind um $-CH_2-COOH$, um 2 C größer



So sind selbst bei diesen in der einzelnen Reihe unregelmäßigen Diagrammen, wenn nur genug Substanzen einiger Reihen bekannt sind, Voraussagen über Eigenschaften nicht dargestellter Substanzen derselben Art durch Extrapolation möglich.

Das Maximum der Schmelzpunkte liegt bei den geradzahligen Paraffinketten jeweils beim vierten C-Atom der Paraffinkette, bei den ungeradzahligen Ketten beim dritten C der Kette.

Diese isomeren Reihen zeigen im Diagramm der Brechungsindices No. 30 ein abnormes Verhalten: ausgeprägte Maxima bei Substitution am dritten C-Atom der Paraffinkette.

Noch verwirrender sind die Schmelzpunkte der isomeren Reihen der 2-Hydroxy,2,2-dialkyl-essigsäuren (2,2-Dialkylglykolsäuren).

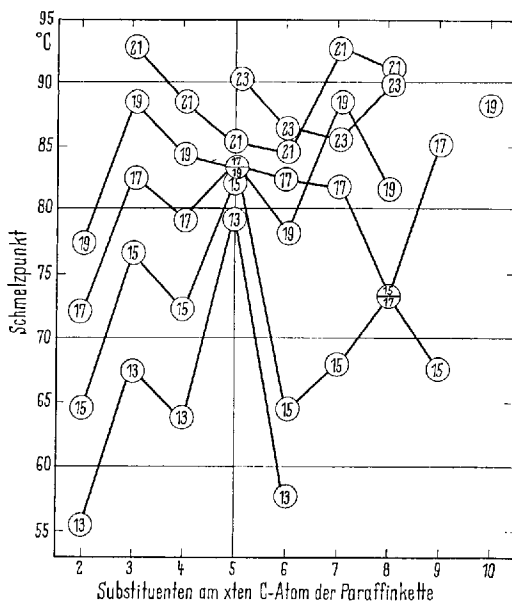


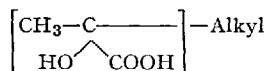
Diagramm 8. Schmelzpunkte der isomeren Reihen der Formel $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3$ mit den ungeradzahligen Grund-Paraffinen mit 13, 15, 17 und 19 C-Atomen (28, 35). — Die Zahlen in den Kurven geben die C-Zahlen der Grundparaffine. Die Einzelsubstanzen haben $-\text{COOH}$, ein C mehr

Hier liegen bei Substitution am 2., 3. und 4. C-Atom der Paraffinkette in den homologen Reihen (den Senkrechten zur Grundlinie des Isomeren-diagramms 8) alle Werte parallel geordnet. Bei Substitution vom 5.

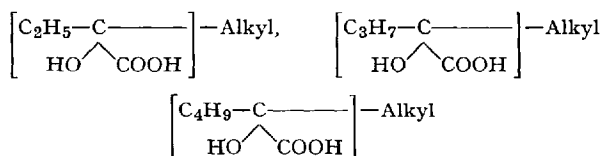
C-Atom an und bei den folgenden ist das nicht mehr der Fall. Hier liegen die Werte im ungeordneten Teil der homologen Reihen.

Die Erklärung liegt bei den Diagrammen 16–18 im Kapitel 6 „Einfluß der Basisgruppen auf den Schmelzpunktsverlauf“ in Abhängigkeit von der Größe dieser Basisgruppe.

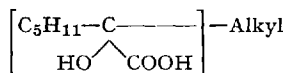
Für die erste homologe Reihe (Senkrechte über 2 der Grundlinie des Diagramms 8), für die als Basisgruppe



dient, hat bei dieser relativ kleinen Basisgruppe der regelmäßige Schmelzpunktsanstieg in der homologen Reihe in den von uns dargestellten Reihen bereits begonnen. Ebenso bei den nächsten Basisgruppen



Dagegen sind die Basisgruppen von



an schon zu groß, so daß der Anfang des regulären Schmelzpunktsanstiegs in unseren isomeren Kurven nicht mehr sichtbar wird, weil wir aus technischen Gründen nicht bis zu genügend hohen Molekulargewichten, bis zu genügend langem Alkyl hochsynthetisieren konnten (Diagramme 1, 8). Wir sind mit zu großer Basisgruppe noch in der Zone der anfänglichen Unordnung der Schmelzpunkte in den meisten homologen Reihen geblieben. Der geordnete Anstieg der Schmelzpunkte in homologen Reihen fängt bei so großen Basisgruppen erst bei noch längerem Alkyl an.

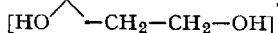
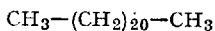
Die als einzige eines Feldes dargestellte isomere Reihe am Paraffin C_{22} mit gleichzeitiger Verschiebung von $-\text{OH}$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ zeigt kombiniert Zickzack- und umgekehrte -Glockenform (Tabelle 3).

2. Eine zweite Art von isomeren Reihen sind solche, bei denen an einer Paraffinkette zwei Gruppen nicht gleichzeitig verschoben werden, sondern eine fixiert ist, und die zweite von Anfang der Kette bis zum Ende systematisch verschoben wird (Diagramme 9, 10).

Ein Beispiel sind die Oxo-, Hydroxy-, und Methylfettsäuren, bei denen die Carboxyl-Gruppe am Anfang der Kette fixiert ist, und die zweite Substitutionsgruppe, z. B. bei den Octadecansäuren, von Stellung 2 bis Stellung 18 der Fettsäure verschoben wird.

Im Gegensatz zur ersten Art von isomeren Reihen gibt es hier keine Molekülsymmetrie, wie bei den Oxo- und Hydroxyparaffinen (Diagramme 4, 5, 6, 7). Jede Substanz der Reihe muß einzeln synthetisiert werden.

Tabelle 3. Schmelzpunkte der isomeren Reihe 1,3-Di-hydroxy,3,3-dialkyl-propane (13)



Substituenten am xten C-Atom der Paraffinkette mit 22 C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fp °C	—	67,5°	51,1°	67,6°	55,6°	41,5°	38,2°	41,2°	28°	25,4°	27,8°

Das Grundparaffin hat 22 C, die Einzelsubstanzen haben $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} = 2$ C mehr.

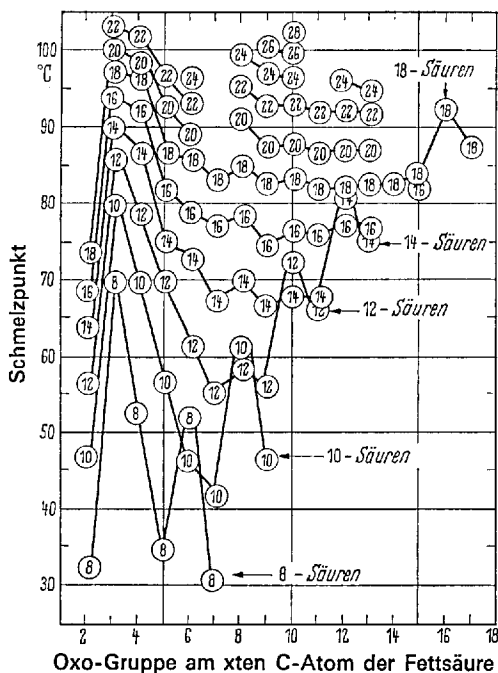
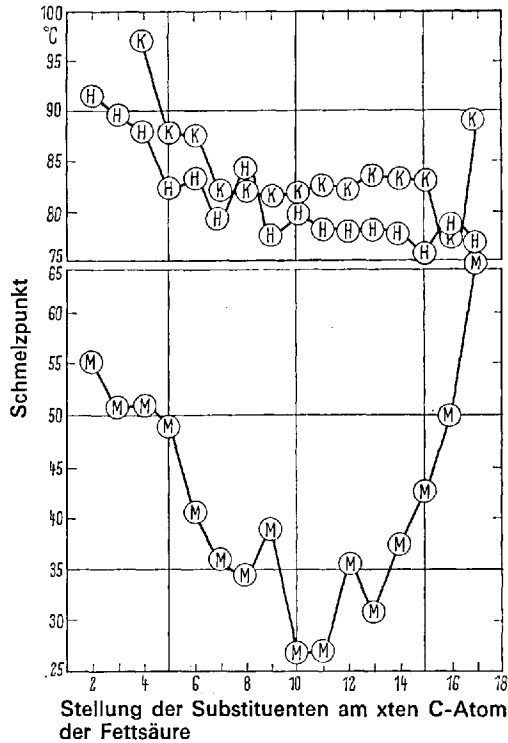


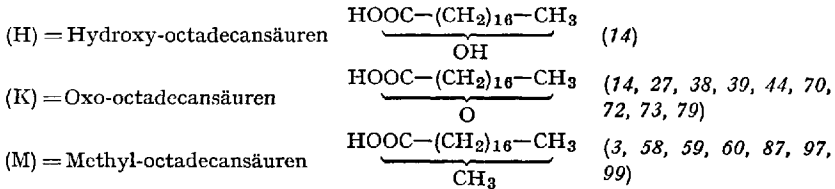
Diagramm 9. Schmelzpunkte der geradzahligen Keto-fettsäuren, bis zu den 13-Oxo-fettsäuren (14, 27, 38, 39, 44, 70, 72, 73, 79). — Die Zahlen in den Kurven geben jeweils die C-Zahlen der Oxo-fettsäuren. Oxo-säuren der gleichen C-Zahl, aber verschiedener Stellung der Oxogruppe, sind durch Striche verbunden

Deswegen müßte auch in einem dreidimensionalen Diagramm (s. Diagramm 28) ein ganzer Quadrant von 90° für die Ketofettsäuren gezeichnet werden; während für die Oxo-paraffine im Diagramm 15 ein Quadrant von 45° genügt. Die anderen 45° sind ein Spiegelbild.

Die Schmelzpunktsreihen isomerer Reihen sind untereinander analog, und erlauben Voraussagen der Eigenschaften durch Extrapolation.



Vergleichsdiagramm 10. Isomere Reihen von



Die Zahlen auf der Grundlinie geben die Stellung der Substitutionsgruppe am x ten C-Atom der Kette. Im Diagramm ist der nicht nötige Temperaturbereich von 65–75° C weggelassen

Von weiteren solchen isomeren Reihen sind komplett nur die Reihen der Hydroxy-octadecensäuren, der Methyl-octadecensäuren und der Oxo-octadecensäuren bekannt.

Die Isomeren-Kurven des Diagramms 10 zeigen unregelmäßigen Zickzackverlauf. Es kann aber als sicher angenommen werden, daß entsprechende Reihen mit 14, 16, und 20 C-Atomen Parallelen und Analogien zeigen wie in den Diagrammen 4–9.

Durchgehende isomere Reihen sind auch von den Octadecensäuren mit einer Doppelbindung bekannt. Davon haben die trans-octadecensäuren einen nahezu horizontalen unregelmäßigen Verlauf ihrer Schmelzpunktskurven, während die cis-Formen eine Reihe mit umgekehrter Glockenform zeigen (15).

4. Bi-, tri- und tetrahomologe Reihen

So werden hier homologe Reihen bezeichnet, bei denen *vom gleichen C-Atom eine, zwei, drei oder vier homologe Reihen* gleichzeitig ausgehen und gleichzeitig wachsen (17, 24, 43, 76).

Triglyceride gehören nicht dazu, da die C-Atome, von denen die Ester-Gruppen ausgehen, nicht gleichwertig sind.

In einer bi-homologen Reihe wächst das Molekulargewicht in jeder Stufe um zwei mal $-\text{CH}_2-$ ($= 2 \cdot 14 = 28$); in einer tri-homologen Reihe wächst es um $3 \cdot 14 = 42$; und in einer tetra-homologen Reihe um $4 \cdot 14 = 56$.

Die ideale Reihe zum Vergleich wäre neben Tri-alkyl-methanen die tetra-homologe Reihe der symmetrischen Tetra-alkyl-methane. Diese Reihe ist aber in ihren höheren Gliedern trotz vieler Mühe synthetisch nicht zugänglich.

Es wurden deshalb zur Untersuchung des Vergleichs die Fettsäure-ester-Reihen des mono-, di-, tri- und tetra-Methylol-methans gewählt.

Die Schmelzpunktsreihen der mono-, di-, tri- und tetra-homologen Reihen verlaufen nahezu parallel, in der Höhe gestaffelt nach den Molekulargewichten (Diagramm 11, 12).

Wichtig ist, daß die Schmelzpunktsreihen der tri- und tetra-homologen Reihen mit zunehmender Kettenlänge nicht steiler ansteigen, als die der mono- und di-homologen Reihen.

Das bedeutet, daß die Erhöhung der Schmelzpunkte in homologen Reihen ausschließlich von der Längenzunahme des Moleküls um jeweils die $-\text{CH}_2-$ Gruppe abhängt, nicht aber von der Breite des Moleküls und von der Zunahme des Molekulargewichts. Das Molekulargewicht nimmt bei der tetrahomologen Reihe bei jedem Verlängerungsschritt um 56 zu, bei der mono-homologen Reihe nur um 14 (s. Diagramm 26 der Brechungsindices derselben Reihen).

Diese Regelmäßigkeit wiederholt sich teilweise bei den homologen Reihen der mono-, di- und tri-homologen Reihe der Alkyl-methanole (Diagramm 12).

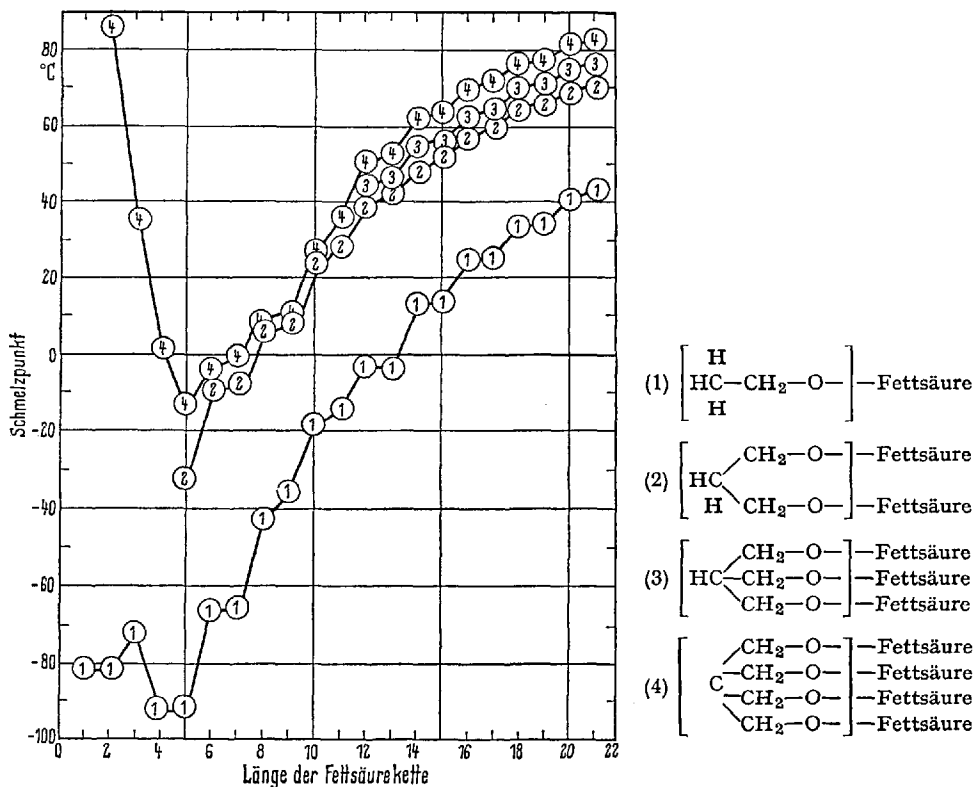


Diagramm 11. Schmelzpunkt der homologen Reihen der Methan-mono-, di-, tri- und tetra-methylol-fettsäure-ester (43, 76). — Die Zahlen auf der horizontalen Grundlinie geben die C-Zahl der Fettsäuren

Hier liegt die Schmelzpunktsreihe der symmetrischen Di-alkyl-methanole über der Reihe der Tri-alkyl-methanole.

Dagegen liegt die Reihe der Mono-alkyl-methanole (der n-Paraffin-alkohole) tiefer. Hier gilt die Regelmäßigkeit von Diagramm 11 nur teilweise.

Auch bei den Schmelzpunktsreihen der 2-Mono-alkyl-2-hydroxy-essigsäuren (= 2-Hydroxy-fettsäuren = Alkyl-glykolsäuren) und der 2,2-Dialkyl, 2-hydroxy-essigsäuren (= Di-alkyl-glykolsäuren), liegt die Reihe der Di-alkyl-glykolsäuren höher als die homologe Reihe der Mono-alkyl-glykolsäuren (s. Tabelle 1 (28, 35)).

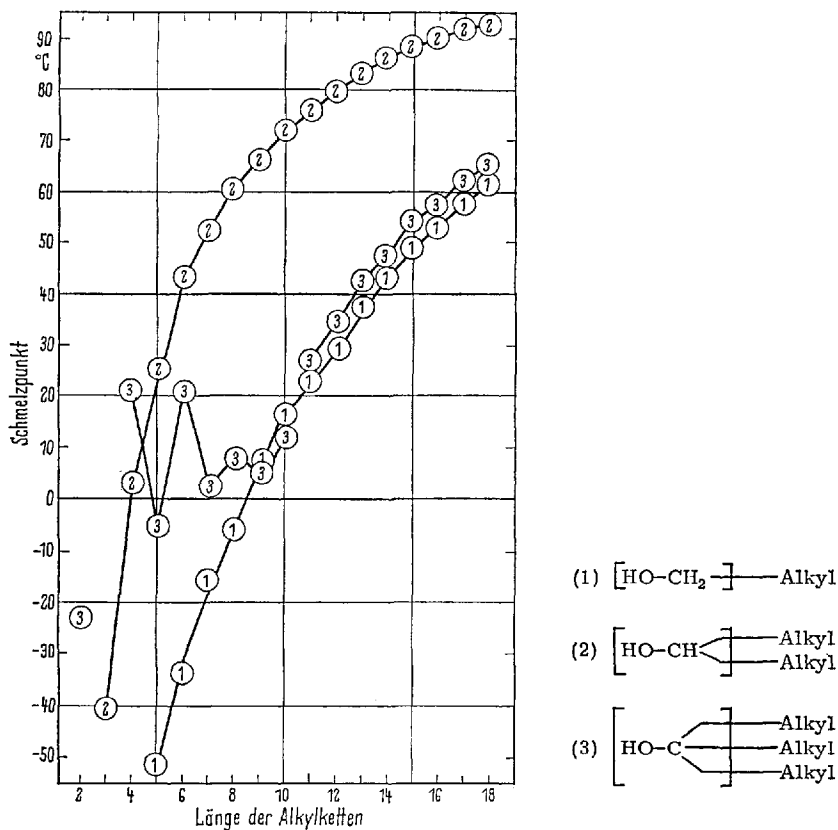


Diagramm 12. Schmelzpunkte der homologen Reihen der Mono-, di- und tri-alkyl-methanole (24)

Die Regel stimmt jedoch nicht bei dem Schmelzpunktsreihen-Paar 3-Mono-alkyl, 3-hydroxy-propionsäuren (3) (= 3-Hydroxy-fettsäuren) und (3D) 3,3-Di-alkyl, 3-hydroxy-propionsäuren.

Hier liegt die Reihe der Dialkyl-Verbindungen (3D) niedriger als die Reihe der Mono-alkyl-Verbindungen (3) (Diagramm 13).

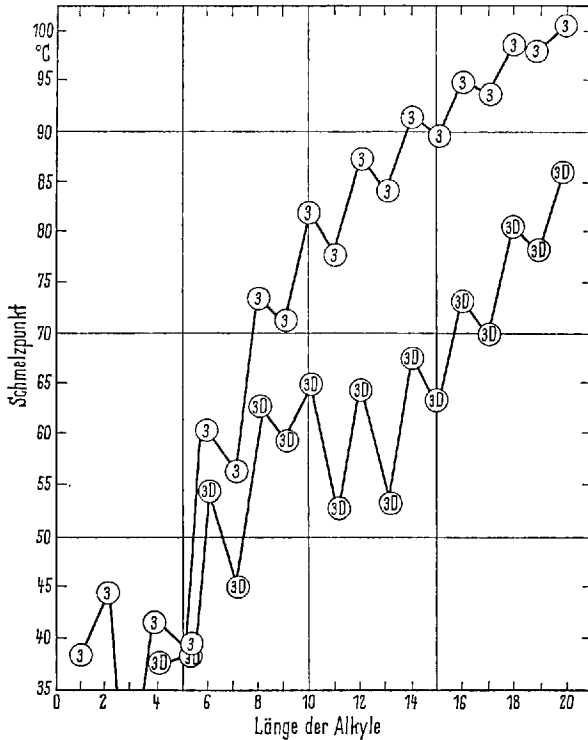
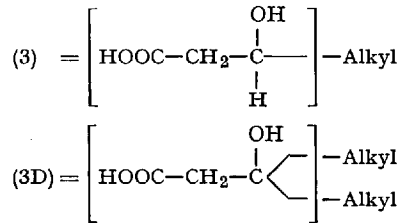


Diagramm 13. Schmelzpunkte der homologen und bihomologen (6, 25, 57) Reihen:



Bemerkenswert ist, daß der alternierende geordnete Schmelzpunktanstieg der Alkylglykolsäuren bei der Mono-Reihe am 9. C der Alkylkette anfängt, bei der Dialkylreihe aber schon beim 7. C.

Umgekehrt ist es in Diagramm 13. Dort fängt bei der Monoalkyl-Reihe der geordnete Anstieg beim 3. C der Alkylkette an, bei der Dialkyl-Reihe aber erst beim 13. C-Atom der Alkylkette (s. Kap. 6, Einfluß der Basisgruppen auf den Verlauf der Schmelzpunktskurven).

Über viele weitere bi-homologe Reihen siehe (17, 68) und andere.

Eine andere Art von bi-homologen Reihen liegen in den Cycloparaffinen und ihren Derivaten vor (61, 83, 88).

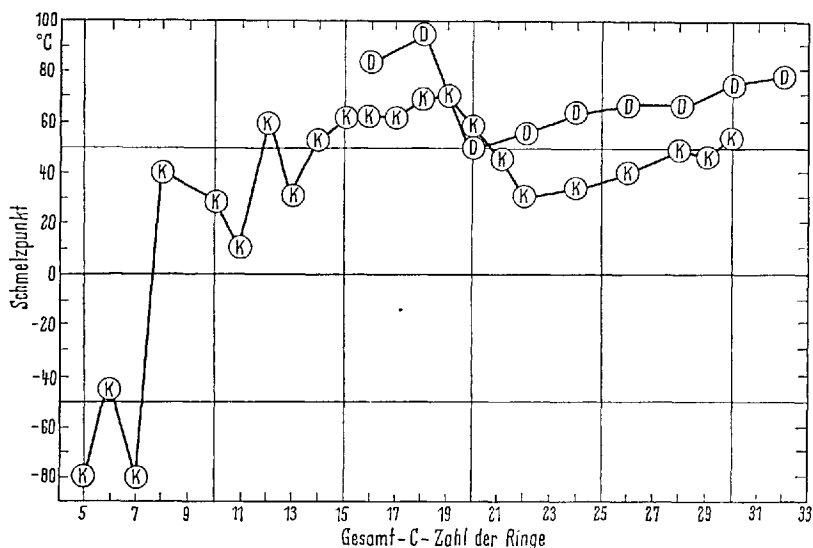
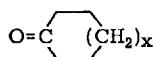
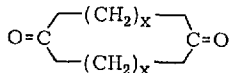


Diagramm 14. Schmelzpunkte der bi-homologen Reihe von Cycloparaffin Derivaten

(K) Cyclo-paraffin-ketone



(D) symm. Cycloparaffin-diketone



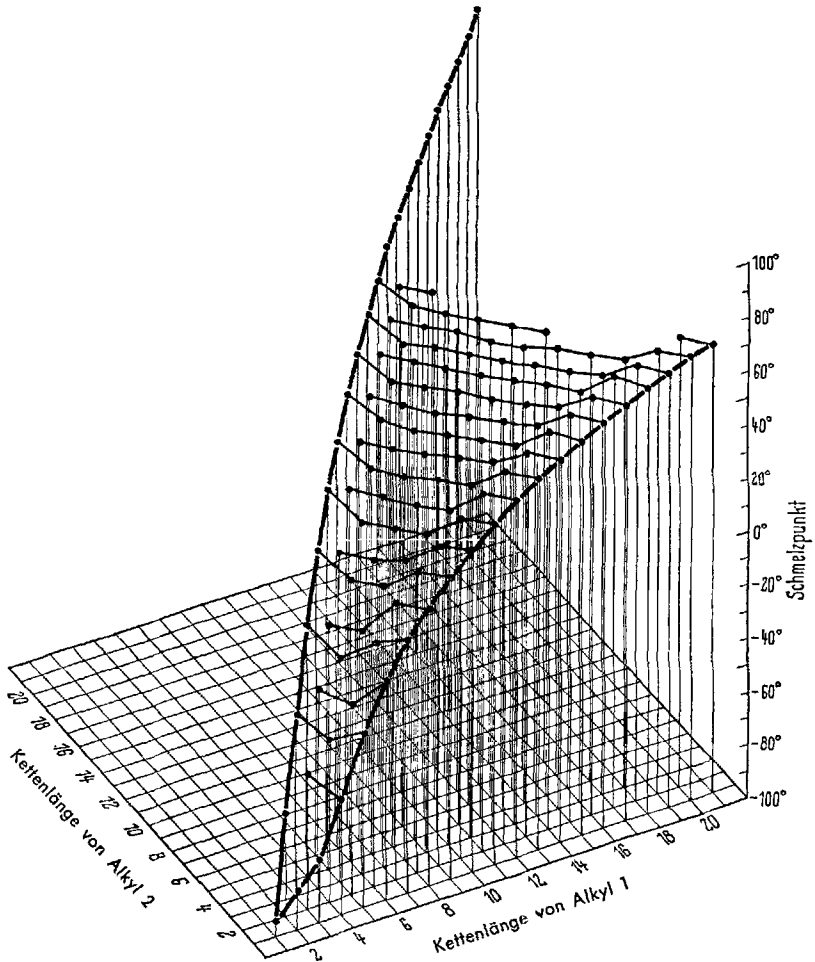
Die Reihen der Cycloparaffinderivate geben keinen regelmäßigen Schmelzpunktsverlauf mit zunehmender C-Zahl. Auch ihre Dichten nehmen nicht regelmäßig zu, sondern erreichen ein Maximum bei mittleren Cycloparaffinen und nehmen dann wieder ab.

Das hängt damit zusammen, daß sich zwar die mittleren Stränge der langen Schleifen von $-\text{CH}_2$ -Gruppen wie normale Paraffinketten aneinander ankrystallisieren können, daß aber an beiden Verknüpfungsenden durch die Valenzwinkel Störungen auftreten (88).

Es sei hier an eine ältere Arbeit (99a) erinnert, wonach aus Messungen an monomolekularen Filmen von 2-Alkyl-stearinsäuren hervorgeht, daß erst von einer Alkyl-Länge von 9 C ab wieder Ankrystallisation der seitlichen Alkylketten an die Stearinsäure eintritt. Kürzere 2-Alkyl-Ketten

an der Stearinsäure geben wegen der Valenzwinkel am Anfang der Seitenkette Störungen (s. Tabelle 1).

Zusammenfassung: Die di-, tri- und tetrahomologen Reihen zeigen keinen steileren Anstieg der Schmelzpunktskurven als die entsprechenden monohomologen Reihen. Gegen alle Erwartung, da sich ihre Molekulargewichte bei jedem Schritt in der Reihe nicht nur um $-\text{CH}_2- = 14$, sondern um 28, 42 und 56 erhöhen. Die Erhöhung der Schmelzpunkte in homologen Reihen hängt in der Hauptsache nicht von der Erhöhung des Molekulargewichts, sondern von der räumlichen Verlängerung der Moleküle der Reihe ab.



Perspektivisches Diagramm 15. Schmelzpunkte der Oxo-paraffine (Dialkyl-ketone)

5. Dreidimensionale Diagramme

In dreidimensionalen perspektivischen Diagrammen können drei Eigenschaften kombiniert werden: Eine oder zwei Längen von Alkylketten (Diagramm 15), Stellung der an der Paraffinkette verschiebbaren Substitutionsgruppen (z.B. Oxo-Gruppen) und in der dritten Dimension Schmelzpunkte oder andere physikalische Eigenschaften.

Solche Diagramme können *entweder in der Fläche* gezeichnet werden (Diagramme 4, 5, 6 und andere). Dabei wird das isomer-homologe Feld etwa aller Hydroxy- oder Oxo-paraffine, oder aller Keto-fettsäuren (Diagramm 9) trotzdem so in der Fläche dreidimensional darstellbar, daß man (als dritte Dimension) jedem Schmelzpunkt die Zahl seiner C-Länge einzeichnet und gleiche C-Längen durch Striche verbindet.

Oder das gleiche kann als perspektivisches Diagramm *dreidimensional* gezeichnet werden, wie im Diagramm 15.

Hier braucht wegen der am Paraffin möglichen Symmetrie (3-Oxo-eicosan = 18-Oxo-eicosan) nur ein Sektor von 45° gezeigt zu werden (52). Wenn man dagegen das plan gezeichnete dreidimensionale isomer-homologe Diagramm 9 der Ketofettsäuren perspektivisch zeichnen will, muß der ganze Sektor von 90° gezeichnet werden; und nicht der halbe Sektor von 45° , wie im Diagramm 15; da die Carboxylgruppe als 1 fixiert ist, und keine Symmetriemöglichkeit, wie bei den Oxo- und Hydroxy-paraffinen besteht.

Das perspektivische Diagramm 15 ist anschaulicher als das zugehörige Flächendiagramm 9. Für die graphische Extrapolation von Eigenschaften unbekannter Substanzen der Reihen sind die Flächendiagramme brauchbarer.

6. Einfluß der Basisgruppen auf den Schmelzpunktsverlauf in homologen Reihen

Wie aus den Diagrammen 1, 2 und anderen zu ersehen ist, zeigen fast alle homologen Schmelzpunktsreihen bei den niederen Gliedern Unregelmäßigkeiten. Erst bei längerer Alkyl-Kette, etwa von 5 bis 9 C an verlaufen die meisten Kurven entweder gleichmäßig oder alternierend, jedenfalls *regelmäßig geordnet*, bis sie schließlich bei genügend langer Alkyl-Kette dem Paraffin-Grenzwert von $120\text{--}135^\circ\text{C}$ zulaufen.

Diese Unregelmäßigkeiten sind noch wenig untersucht. Sie dürften teils dem Umstand zu verdanken sein, daß wegen der noch geringen Richtkräfte der kleinen Alkyl-Kette die Kristallsysteme der einzelnen Anfangsglieder sehr verschieden sind, während spätere Glieder der homologen Reihen meistens schon in ihrem äußeren Kristallhabitus

ähnlich aussehen, oder bei alternierenden Reihen zwischen zwei Kristallsystemen alternieren (s. Kap. 2 der homologen Schmelzpunktsreihen).

Ein zweiter Faktor für den Beginn des regelmäßigen Anstiegs der Schmelzpunkte ist die Größe der Basisgruppe.

Den Einfluß der Basisgruppen auf den Verlauf der homologen Schmelzpunktsreihen zeigen die Diagramme 16–18.

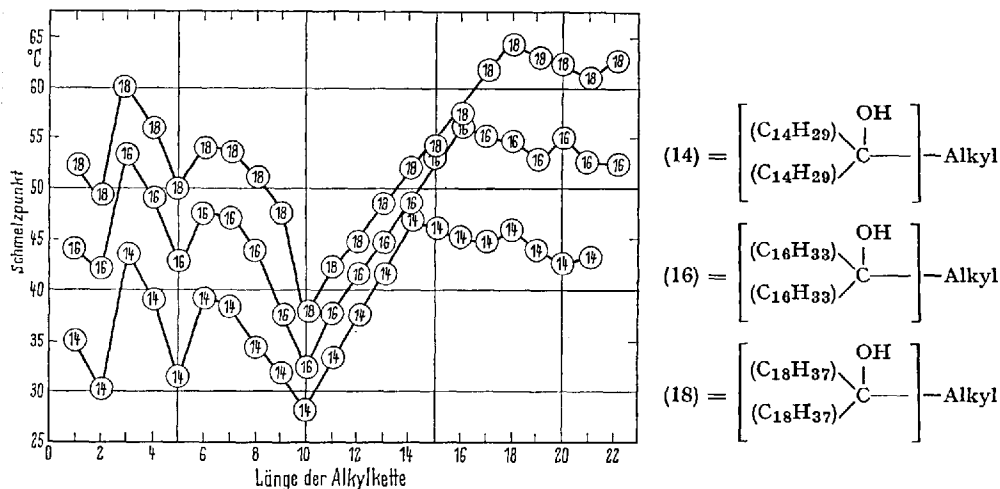


Diagramm 16. Schmelzpunktsverlauf in homologen Reihen mit sehr großen Basisgruppen (24, 33, 34)

Selbst bei Alkyl = 21 C erfolgt bei solch großen Basisgruppen noch kein regelmäßiger Anstieg. Dagegen sind die Kurven untereinander analog; ebenso die gleicher Art mit ungeradzahligem Basisgruppen (24, 33, 34).

Die zugehörigen Werte der Brechungsindizes n_D^{70} sind in Diagramm 25 gezeichnet.

Es war fraglich, ob mit dieser Art von sehr großen Basisgruppen überhaupt ein regelmäßiger Anstieg zu einem Schmelzpunkts Grenzwert erfolgt.

Es sind deshalb im Diagramm 17 zwei homologe Reihen mit kleiner Basisgruppe derselben Art $[(\text{CH}_3)_2=\text{COH-}] - \text{Alkyl}$ und $[(\text{C}_4\text{H}_9)_2=\text{COH-}] - \text{Alkyl}$ (soweit sie bei Zimmertemperatur für uns kristallisiert darstellbar waren), zusammen mit der Reihe einer sehr großen Basisgruppe $[(\text{C}_{14}\text{H}_{29})_2=\text{COH-}] - \text{Alkyl}$ aus Diagramm 16 bis zu Alkyl 27 C weitergeführt worden (38b).

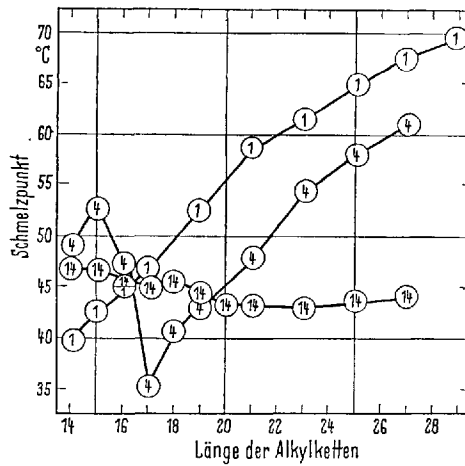
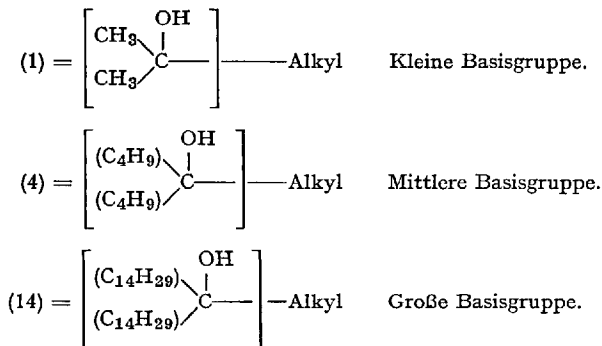


Diagramm 17. Homologe Schmelzpunktsreihen von Dialkyl-alkyl-methanolen mit kleiner, mittlerer und großer Basisgruppe gleicher Art



Man sieht, daß bei kleiner Basisgruppe der regelmäßige Schmelzpunktsanstieg (soweit die Werte über dem Nullpunkt für uns meßbar waren) schon bei Alkyl C₁₄ oder noch darunter anfängt, bei mittlerer Basisgruppe bei Alkyl C₁₇. Bei sehr großer Basisgruppe ist auch bei einer Alkyl-Länge von C₂₇ noch kein Anfang eines regelmäßigen Anstiegs zu sehen.

Bei diesem Beispiel, bei dem die Größe der Basisgruppe systematisch variiert werden kann, ist der Anfangspunkt einer regelmäßig ansteigenden Schmelzpunktskurve analog zur Größe der Basisgruppe verschoben. Eine kleine Basisgruppe ergibt einen relativ frühen Anstieg, eine mittlere Basisgruppe späteren Anstieg und eine große Basisgruppe gibt wahr-

scheinlich erst bei sehr langem, für uns nicht mehr darstellbarem Alkyl-Teil einen regulären Anstieg.

Eine ähnliche Regelmäßigkeit der Abstufung des geordneten Anstiegs der Schmelzpunkte in den homologen Reihen zeigen die Reihen mit den folgenden Basisgruppen (s. Isomeren-Diagramm 8):

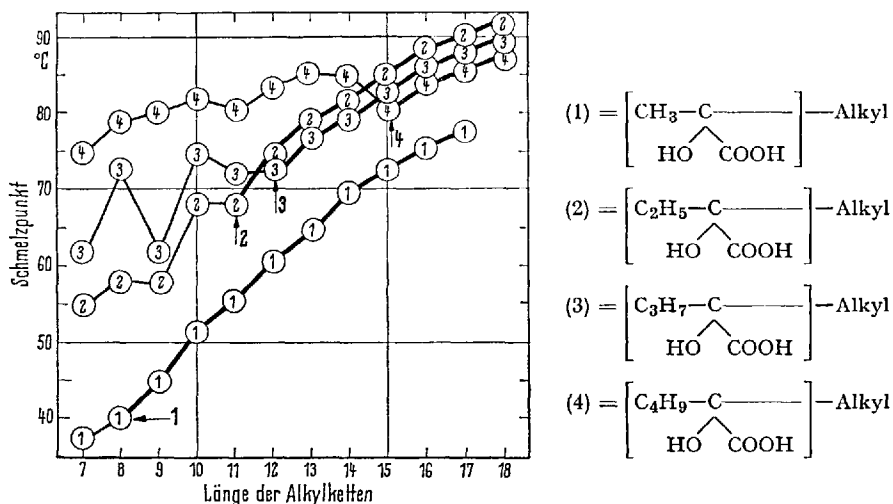
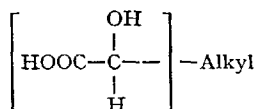


Diagramm 18. Abhängigkeit des regelmäßigen Schmelzpunktsanstiegs in homologen Reihen von der Größe der untenstehenden Basisgruppen (28, 35); zu Isomeren-Diagramm 8

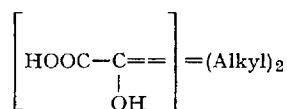
Für die Basisgruppe mit CH_3- fängt der regelmäßige Anstieg mit $\text{Alkyl} = 8 \text{ C}$ an. Für die Basisgruppe mit C_2H_5- mit $\text{Alkyl} = 11 \text{ C}$ (möglicherweise schon bei 9 C); für die Basisgruppe mit C_3H_7- mit $\text{Alkyl} = 12 \text{ C}$, und für die Basisgruppe C_4H_9 bei $\text{Alkyl} = 15 \text{ C}$.

Der Anfang des regelmäßigen Anstiegs hängt nicht nur von der Basisgruppe ab, sondern in vorläufig undurchsichtiger Weise auch davon, ob an der Basisgruppe eine mono-homologe Alkylkette, oder eine di-homologe hängt. Siehe zum Vergleich Diagramm 13.

Dort beginnt in der monohomologen Reihe

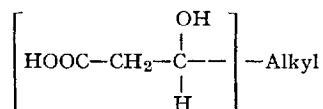


der regelmäßige Schmelzpunktsanstieg bei Alkyl = 9 C; bei der bihomologen Reihe

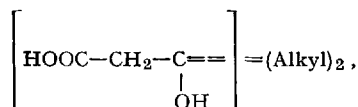


aber schon bei Alkyl = 7 C.

Umgekehrt ist es bei dem Paar



(Beginn bei Alkyl = 3 C), und



wo der regelmäßige Anstieg erst bei Alkyl = 13 C beginnt (Diagramm 13).

Zusammenfassung: Bei verschieden großen, vergleichbaren Basismolekülen analoger Reihen beginnt der regelmäßige Teil der ansteigenden Schmelzpunktskurve um so später in der homologen Reihe, je größer die Basisgruppe ist. In vergleichbaren homologen Reihen hängt so die Länge der unregelmäßigen Anfangsphase der Schmelzpunkte von der Größe des Basismoleküls ab.

7. Löslichkeiten in homologen und isomeren Reihen

Die Schmelzpunkte in homologen Reihen können gleichmäßig oder alternierend ansteigen (Diagramm 1 und folgende).

Hat eine homologe Reihe alternierend ansteigende Schmelzpunkte, dann hat die Kurve der Löslichkeiten alternierend absteigenden Charakter (Diagramme 19, 20, 21); Ausnahme: Fettsäuren in H₂O (13a, 82a).

Bei nicht alternierender Zunahme der Schmelzpunkte, bei regelmäßigem Schmelzpunkts-Anstieg einer homologen Reihe, nehmen die Löslichkeiten meist regelmäßig ab (Diagramm 22 und 22a) (62a).

Alle anderen untersuchten physikalischen Eigenschaften, wie Dichte, Brechungsindices, Dielektrizitätskonstanten sind (innerhalb der Meß-

fehlergrenzen) unabhängig vom regelmäßigen oder alternierenden Verlauf der Schmelzpunkte einer homologen Reihe (56).

Verglichen wurden die Löslichkeiten folgender Reihen mit alternierendem Schmelzpunkt: n-Dicarbonsäuren (Diagramm 19 (56)), Phenylalkyl-methanole (Diagramm 21 (41, 56)), und die der schon bekannten der n-Fettsäuren (Diagramm 20 (82a)). Daneben wurden die Löslichkeiten der nicht alternierenden, regelmäßigen Schmelzpunktsreihe der n-Paraffinalkohole untersucht (Diagramm 22).

Zahlreiche andere Löslichkeitskurven siehe bei (38a, 61a, 68, 77, 82). Löslichkeiten von nicht alternierenden homologen Reihen symmetrischer Di-alkyl-ketone siehe (38a und 63a).

Beim Diagramm 19, Löslichkeit der homologen n-Dicarbonsäuren gibt es einen interessanten Unterschied im Verlauf der Kurven in H_2O

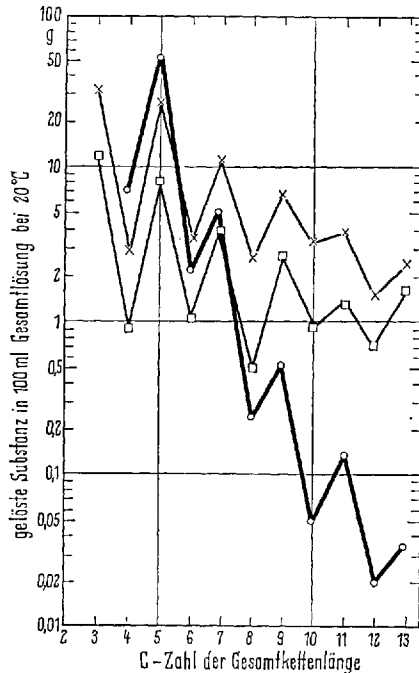


Diagramm 19. Löslichkeiten von $HOOC-(CH_2)_x-COOH$ n-Dicarbonsäuren

in $\bigcirc$ H_2O bei $21^\circ C$ (56)

in $\times$ Aceton

in $\square$ Essigsäure-äthylester

Diese Schmelzpunktsreihe alterniert sehr stark (Diagramm 1). Auch die Löslichkeit alterniert sehr stark.

und in den Lipoid-Lösungsmitteln Aceton und Äthylacetat. Für die Löslichkeit in Wasser nimmt mit wachsender $-\text{CH}_2$ -Zahl der hydrophile Charakter regelmäßig ab. Die Löslichkeiten in Wasser unterliegen in der homologen Reihe nur einem Einfluß: dem zunehmend hydrophoben Charakter der einzelnen Glieder mit länger werdender Paraffinkette (84); siehe auch Diagramm 22 b.

Das gilt nicht für die Löslichkeiten der n-Dicarbonsäuren in Lipoid-Lösungsmitteln. Auch dort nimmt am Anfang der homologen Reihe mit zunehmendem Molekulargewicht der Glieder die Löslichkeit ab. Gleichzeitig nimmt aber der lipophile Charakter zu; das bedeutet, daß sich die Löslichkeit in Lipoidlösungsmitteln erhöht.

Deswegen nehmen bei den n-Dicarbonsäuren von 6 C ab die Löslichkeiten in Lipoid-Lösungsmitteln nicht mehr logarithmisch wie bei Wasser ab, sondern bleiben annähernd auf gleicher Höhe.

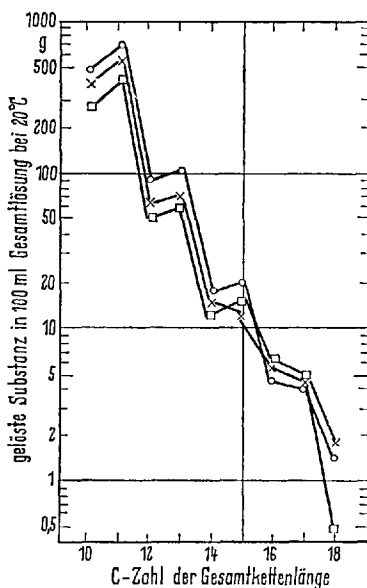


Diagramm 20. Löslichkeiten von HOOC-Alkyl n-Fettsäuren

in ○ Methanol bei 20° C (68, 77, 82)

in × Aceton

in □ Essigsäure-äthylester

Diese Schmelzpunktsreihe alterniert nur wenig (Diagramm 1). Auch die Löslichkeiten alternieren nur wenig (68, 77, 82).

Man beachte: Alle Löslichkeiten dieser Arbeit sind als g Rückstand in 100 ml gesättigter Gesamtlösung gemessen. Die Löslichkeiten der Fettsäuren in Diagramm 20 sind aus (68, 77, 82) und bedeuten Gramm gelöste Substanz in 100 g Lösungsmittel.

Die Löslichkeiten von n-Dicarbonsäuren in Lipoidlösungsmitteln unterliegen nicht, wie in Wasser, nur einem Einfluß, dem zunehmenden Molekulargewicht, sondern zwei Einflüssen: erstens abnehmender Löslichkeit durch zunehmendes Molekulargewicht mit zunehmend hydrophobem Charakter und zweitens dem zunehmend lipophilen Charakter mit zunehmender Paraffin-Ketten-Länge (Diagramm 19).

Solche Löslichkeitsdifferenzen wiederholen sich bei hydrophilen und lipophilen Lösungsmitteln der homologen Reihe der β -Phenyl, β -hydroxy, β -alkyl-propionsäuren (38a), Diagramm 22b.

Das gilt nicht für Diagramm 20 der Löslichkeit mittlerer Fettsäuren, die praktisch keinen hydrophilen Charakter mehr haben, und noch weniger für Diagramm 21 der Löslichkeiten von Phenyl-alkyl-methanolen, bei denen auch die niedrigen Glieder in Wasser unlöslich sind. Ihre Löslichkeitskurven haben deshalb gleichmäßig alternierend abnehmenden logarithmisch-geraden Verlauf; getrennt für gerade und ungerade Alkyle.

Zum Vergleich ist in Diagramm 22 die Kurve der Löslichkeiten der nicht alternierenden Schmelzpunktskurve (4, 56, 68, 77, 82) der n-Paraffin-

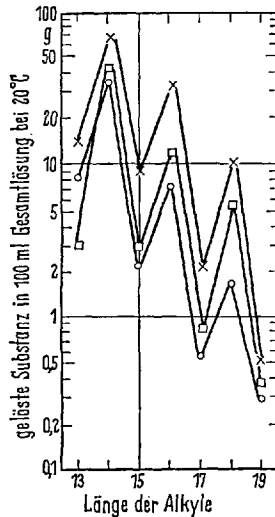


Diagramm 21. Löslichkeiten von c1ccccc1C(O)R Alkyl der Phenyl-alkyl-methanole (47)

- × in Aceton
- in Hexan
- in Methanol

alkohole gezeichnet. Die Kurven verlaufen nicht alternierend annähernd als logarithmische Geraden.

Löslichkeiten der homologen Reihe der N-Alkyl-piperidin-hydrobromide wurden untersucht (65) (Schmelzpunktsdiagramm der Hydrochloride 2). Es ergab sich ein scharfer Sprung der Löslichkeiten zwischen Alkyl = 12 C und 13 C, auch zwischen Chlorid und Bromid, der für eine analytische Bestimmung der beiden Ionen benützt werden kann.

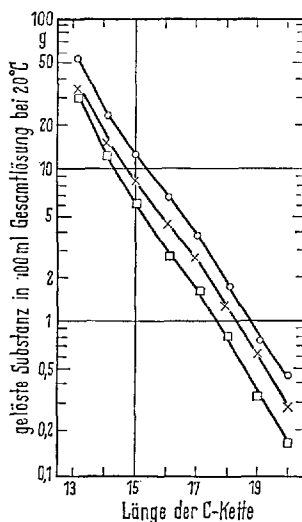


Diagramm 22. Löslichkeiten von $\left[\text{HO}- \right] \text{--Alkyl}$ der n-Paraffin-alkohole (56)

- in Methanol
- × in Aceton
- in Hexan

Weitere Löslichkeiten siehe (4, 68, 77, 82).

1952 wurde von *Erichsen* (62a) für die Löslichkeit der Anfangsglieder homogener Reihen der Methyl-alkyl-ketone in H_2O eine logarithmische Formel vorgeschlagen

$$\log x = c + kM$$

Darin ist x die Sättigungskonzentration in Mol %
 $\left(= \frac{\text{Mol gelöste Subst.}}{\text{Mol Lösungsm.} + \text{Mol gelöste Subst.}} \times 100 \right)$ eines Gliedes der homologen Reihe; c und k sind Konstanten für eine Reihe und eine Temperatur,

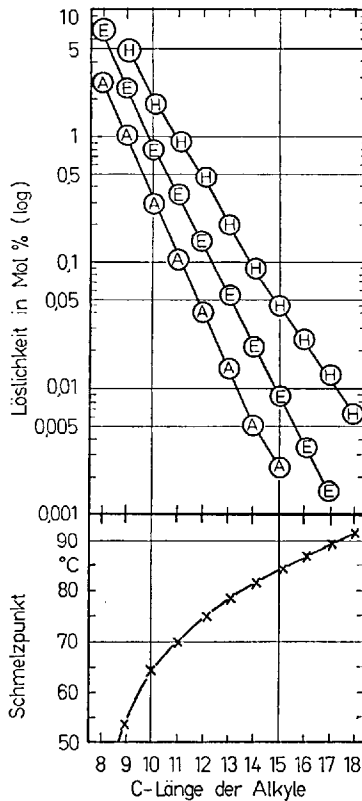
und M ist das Molekulargewicht des jeweiligen Einzelgliedes der Reihe.
 k errechnet sich:

$$k = \frac{\Delta \log x}{\Delta M}$$

c erhält man durch Einsetzen von k in die erste Formel.

Für die Abhängigkeit der Löslichkeit (S) der n-Fettsäuren der Kettenlänge C_9 bis C_{18} (n) in H_2O von der Temperatur (t) zwischen 0 und 60° wurde von *S. Baykut* (13a) folgende Formel gefunden:

$$\log_{10} s = 0,139 + 0,0145 \cdot t - 0,000107 \cdot t^2 - 0,221 \cdot n$$



Löslichkeit in Mol % bei $23,5^\circ$ in
 (A) Aceton
 (E) Ätylacetat
 (H) Hexan

Diagramm 22 a. Löslichkeiten in Mol % der symmetrischen Dialkylketone (die untere Hälfte gibt die nicht alternierenden Schmelzpunkte)

Die Richtigkeit der *Erichsen'schen* Formel für höhere Glieder von Reihen, auch in organischen Lösungsmitteln wurde in (38a) nachgeprüft.

Dafür wurde die Löslichkeit der vollständigen bihomologen Reihe der im Schmelzpunkt nicht alternierenden symmetrischen Dialkyl-ketone von Dioctylketon bis Dioctadecylketon (7, 22, 63) in Aceton, Ätylacetat und Hexan bestimmt.

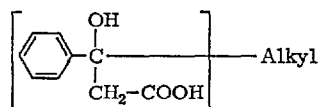
Die Kurve der Löslichkeiten ist in diesem Fall einer im Schmelzpunkt nicht alternierenden homologen Reihe, innerhalb der Meßfehlergrenzen recht genau eine logarithmische Gerade, wie es die *Erichsen'sche* Formel vorschreibt.

Die Formel gilt nicht für die Anfangsglieder homologer Reihen, die (bei Zimmertemperatur) oft mit H₂O (Aceton), fast immer mit organischen Lösungsmitteln (Aceton bis Di-pentylketon) mischbar sind.

Bei sehr langen Alkylen, etwa von Alkyl = C₁₈ ab, verliert der Begriff der Löslichkeit seinen Sinn, da sich dann die langen Molekülketten (etwa Seifen, Fettsäuren) an den Oberflächen der Flüssigkeiten anreichern.

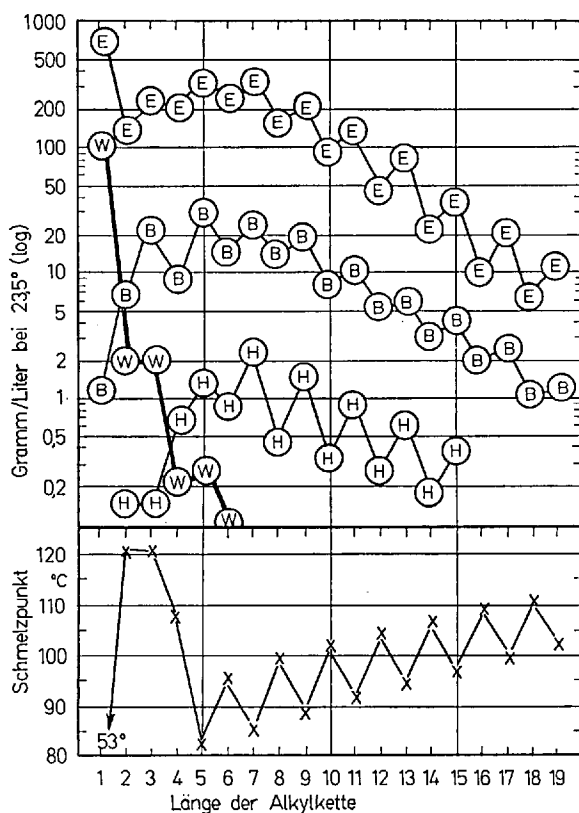
Schon im Diagramm 19 der stark alternierenden Löslichkeiten der homologen Reihe der n-Dicarbonsäuren, die auch stark alternierende Schmelzpunkte haben (Diagramm 1), zeigt sich, daß bei hydrophilen Basisgruppen die Löslichkeitsreihen in H₂O und in organischen Lösungsmitteln prinzipielle Unterschiede zeigen.

Das ist gut zu sehen im Diagramm 22b der Löslichkeiten der homologen Reihe der



der β-Hydroxy, β-phenyl, β-alkyl-propionsäuren; von Alkyl C₁ bis C₂₁. Diese Reihe wurde gewählt, weil schon das erste Glied, Alkyl = C₁, einen hohen Schmelzpunkt und genügend geringe Löslichkeit hat, so daß zum Unterschied von anderen homologen Reihen nicht auf die Messung der Anfangsglieder der Reihe verzichtet werden mußte, sondern die ganze Reihe lückenlos gemessen werden konnte.

Auch hier ergibt sich (wie im Diagramm 19 der n-Dicarbonsäuren), daß in homologen Reihen mit stark hydrophilen Basisgruppen die Löslichkeit in H₂O regelmäßig (getrennt für gerade und ungerade Alkyle) logarithmisch abnimmt. Die Löslichkeitsabnahme in der Reihe ist nur einem Einfluß unterworfen: der regelmäßig zunehmenden Verdünnung der hydrophilen Basisgruppe durch die hydrophobe zunehmende Gruppe der Paraffinalkyle.



Löslichkeit in Gramm per Liter

Gesamtlösung bei 23,5° in

(E) Äthylacetat

(B) Benzol

(H) Hexan

(W) H₂O

Diagramm 22 b. Löslichkeit der homologen Reihe der β -Hydroxy, β -phenyl, β -alkylpropionsäuren (zum Vergleich untere Hälfte des Diagramms Schmelzpunkte; die Kurve der Löslichkeit in H₂O ist stärker ausgezogen)

Anders verhält sich die Löslichkeit in lipophilen organischen Lösungsmitteln. Hier ist am Anfang der homologen Reihe unter dem Einfluß der hydrophilen Basisgruppe die Löslichkeit in Benzol und Hexan gering. Mit der Zunahme der lipophilen Paraffinalkylgruppen nimmt die Löslichkeit trotz des zunehmenden Molekulargewichts (das in den Reihen der Diagramme 20, 21, 22 einen entgegengesetzten Effekt hat), zu, bis zu

einem Maximum bei C₅–C₇ der Alkyllänge. Von da ab, wenn der Einfluß der hydrophilen Basisgruppe praktisch ausgeschaltet ist, nimmt die Löslichkeit entsprechend dem zunehmenden Molekulargewicht in regelmäßigen alternierenden Zickzack-Kurven in annähernd logarithmischen Geraden ab.

Löslichkeiten in isomeren Reihen wurden bei den Oxo-paraffinen C₂₂, und den Carboxy-paraffinen C₂₃ (den Dialkyl-essigsäuren am Paraffin C₂₂) bestimmt.

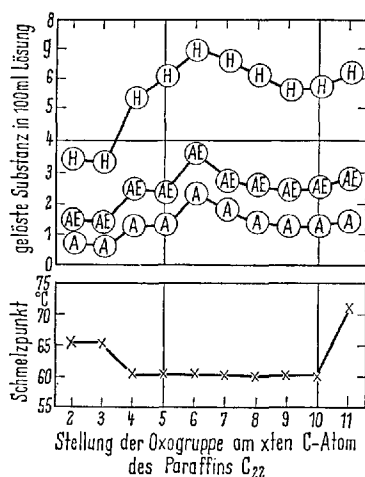


Diagramm 23. Löslichkeiten der isomeren Reihe $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CH}_3$

(H) in Hexan

(AE) in Äthylacetat

(A) in Aceton

Löslichkeitsbestimmungen an isomeren Oxo- und Hydroxyparaffinen der Reihen C₅ und C₇ in Wasser siehe (63a).

Die Schmelzpunktskurven der isomeren Reihen zeigen mehr oder weniger umgekehrte Glockenformen (Diagramme 4, 5, 24), jeweils mit einem Maximum bei Substitution am Anfang und in der Mitte der Paraffinkette.

Die Löslichkeitskurven verhalten sich umgekehrt: sie zeigen aufrechte Glockenform, ein Minimum der Löslichkeit bei Substitution am Anfang und in der Mitte der Paraffinkette, ein Maximum zwischen beiden.

Das Maximum der Löslichkeit liegt immer ungefähr beim Minimum des Schmelzpunkts dieser isomeren Reihen.

Liegen die Schmelzpunkte einer isomeren Reihe nicht, wie in den Diagrammen 23 und 24, unten, auf einer regelmäßigen Kurve, sondern in einer unregelmäßigen Linie, so sind invers dazu auch die Löslichkeiten ungefähr spiegelbildlich unregelmäßig.

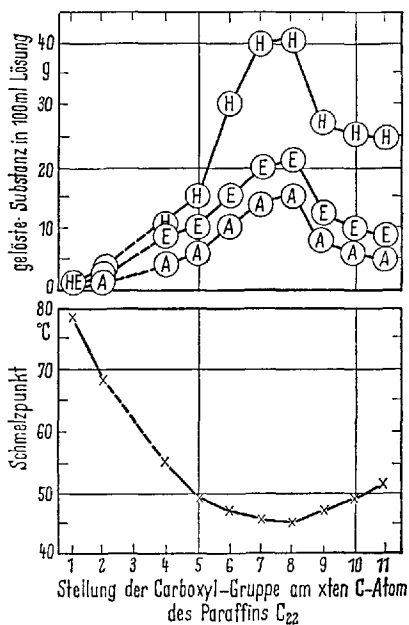


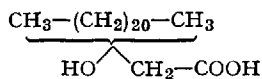
Diagramm 24. Löslichkeiten der isomeren Reihe $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CH}_3$
 COOH

(A) in Aceton, 23,5° C (38a)

(E) in Äthylacetat

(H) in Hexan

Das wird sichtbar an der Löslichkeit der Substanzen der isomeren Reihe



Ähnliche Schmelzpunktskurve Diagramm 3, Kurve (HA) (7). Löslichkeit g gelöst. Subst. in 100 ml Lösung bei 23,5° C (25, 38a).

Tabelle 4. *Löslichkeiten der 3-Hydroxy, 3,3'-dialkyl-propionsäuren*

Stellg. d. —OH- u. —CH ₂ —COOH- Gruppen am xten C-Atom d. Paraf- finkette C ₂₂	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fp ° C	64,2	68,8	74,8	66,5	64,7	54,2	61,3	65,6	59,2	50
Löslich in Aceton g/100 ml	8,88	8,22	5,45	1,20	10,2	36,8	16,8	7,5	21	~80
in Äthyl-acetat g/100 ml	4,89	4,40	3,49	1,00	8,00	22,4	16,0	13,6	18,50	~50
in Hexan g/100 ml	0,18	0,24	0,22	0,75	0,38	15,0	1,74	1,17	15,0	~34

Im Gegensatz zu den Diagrammen 23 und 24, in denen sich die Löslichkeiten maximal wie 1/40 verhalten, gibt es hier zwischen den einzelnen Gliedern der isomeren Reihe Löslichkeitsunterschiede bis 1/100.

Auch hier, wie in den Diagrammen 23 und 24, besitzt eine Substanz der Reihe mit hohem Schmelzpunkt eine niedrige Löslichkeit, eine mit niedrigem Schmelzpunkt eine höhere. Wodurch der hohe Löslichkeitsanstieg bei Stellung am 10. und 11. C-Atom des Paraffins C₂₂ in Tabelle 4 bedingt ist, ist unbekannt.

Zusammenfassung: Die Löslichkeiten in homologen Reihen mit regelmäßigem Schmelzpunkts-Anstieg nehmen in logarithmischen Geraden ab. Die Löslichkeiten in Reihen mit alternierendem Schmelzpunktsanstieg zeigen alternierende Abnahme in ebenfalls logarithmischen Geraden, getrennt für gerade und ungerade C-Zahlen. Die Anfangsglieder der Reihen zeigen meist Abweichungen. Die Löslichkeiten homologer Reihen mit stark hydrophiler Basisgruppe zeigen in Wasser und Lipoidlösungsmitteln charakteristische Unterschiede. — Die Kurven der Löslichkeiten in isomeren Reihen verhalten sich umgekehrt wie die Schmelzpunktskurven: Löslichkeitsmaximum beim Schmelzpunktsminimum und umgekehrt.

8. Brechungsindices in homologen und isomeren Reihen

Die Brechungsindices n_D^t nehmen normalerweise in homologen Reihen mit zunehmendem Molekulargewicht zu. Es hat sich jedoch gezeigt, daß der Verlauf weitgehend von der Basisgruppe abhängt, und daß Reihen mit aromatischer oder heterocyclischer Basisgruppen abfallende Kurven von n_D^t ergeben (Diagramme 27, 28).

Ein gutes Beispiel für den regelmäßigen Anstieg in fast parallelen homologen Reihen sind die Kurven von Trialkyl-methanolen mit systematisch vergrößerten Basisgruppen (Diagramm 25).

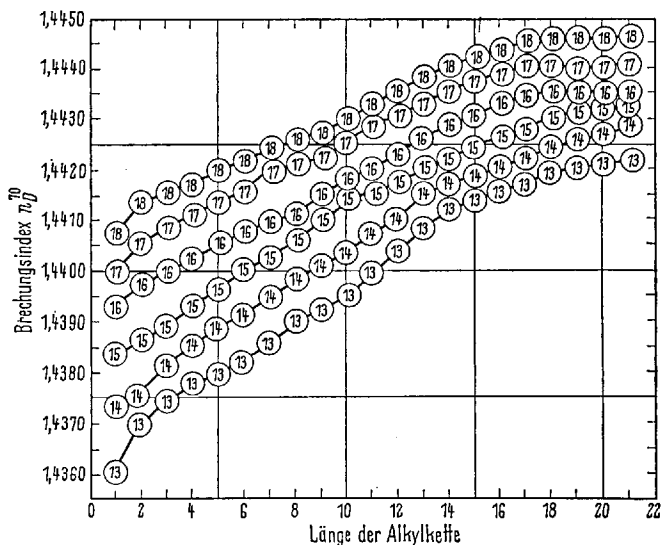
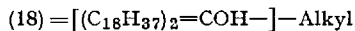
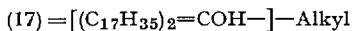
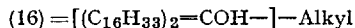
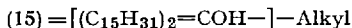
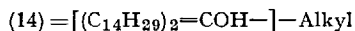
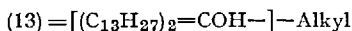


Diagramm 25. Brechungsindices n_D^{70} von homologen Reihen von Trialkyl-methanolen (33, 34)

Jeweils zwei identische Alkylgruppen mit der tertiären Alkoholgruppe wurden als Basismolekül betrachtet. Die dritte Alkylgruppe variiert von C_1 bis C_{21} und bildet die homologe Reihe (Schmelzpunkte siehe Diagramm 16).



Den gleichen regelmäßigen Anstieg von n_D^t zeigen die homologen Reihen der Ester mit Basisgruppe Fettsäuren, die Reihen der Alkylcyclohexane, der Reihen mit Tetrahydrofuran als Basisgruppe und viele andere (Diagramm 27).

Auch die Werte von n_D^{70} in di-, tri- und tetra-homologen Reihen der Substanzen des Schmelzpunktsdiagramms 11 zeigen parallelen ansteigenden Charakter in den homologen Reihen (s. auch Diagramm 12 (43, 76)).

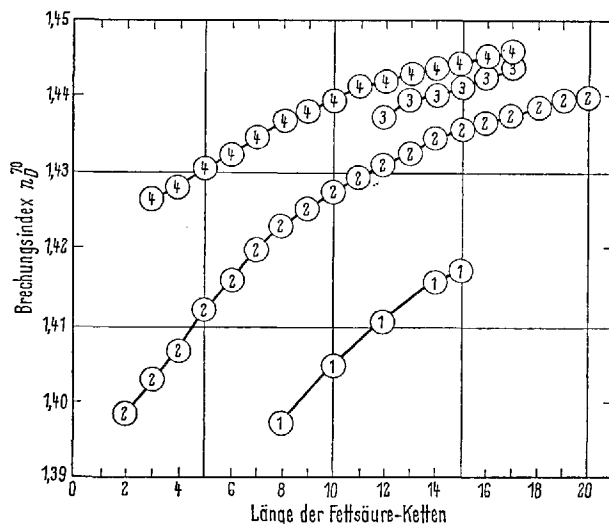


Diagramm 26. Brechungsindices n_D^{70} von mono-, di-, tri- und tetra-homologen Reihen von Methan-mono-, di-, tri-, und tetramethylol-fettsäureestern (43). Formeln und Schmelzpunkte bei Diagramm 11

Die Werte von einem Glied zum nächsten der vier Reihen nehmen *nicht proportional* zum Anstieg der Molekulargewichte zu; das bei der tetra-homologen Reihe pro Stufe um 4 mal $-\text{CH}_2- = 56$ zunimmt, bei der monohomologen Reihe aber nur um ein mal $-\text{CH}_2- = 14$.

Das verschieden starke Anwachsen der Molekulargewichte bedeutet hier nicht, wie zu erwarten wäre, ein steileres Ansteigen der Kurven für di-, tri- und tetrahomologe Reihen gegenüber der mono-homologen, sondern nur eine parallele Höherverschiebung, wie bei den zugehörigen Schmelzpunktskurven des Diagramms 11.

Empirische und theoretisch begründete Formeln für die Brechungsindices sind bei mono-homologen Reihen annähernd richtig, weil sie mit empirisch gewonnenen Konstanten aus diesen Reihen konstruiert wurden. Für di-, tri- und tetrahomologe Reihen sind veränderte Formeln nötig.

Theoretische und formelmäßige Beziehungen zwischen Dichte, Brechungsindex und Dielektrizitätskonstanten sind eingehend behandelt worden (60a).

Untersucht man homologe Reihen, die als Basisgruppen Benzol, Thiophen und Furan-Gruppen sowie Doppelbindungen im Molekül enthalten, so zeigt sich, daß mit länger werdendem Alkyl die n_D^t -Werte

abnehmen, daß die Kurven mit zunehmendem Alkyl nicht steigen, sondern fallen (54, 85).

Das ist besonders deutlich in Diagramm 27. Dort sind einige Werte von n_D^{20} ausgewählter flüssiger homologer Reihen mit aromatischer Basisgruppe den entsprechenden Reihen mit hydroaromatischer und aliphatischer Basisgruppe gegenübergestellt.

Die Ursache liegt hier, wie bei den Dichten (Diagramm 31 (54)) darin, daß aromatische und heterocyclische Basisgruppen meist hohe Dichten und hohe Brechungsindizes haben, höhere als Paraffine. So sinkt bei länger werdendem Alkyl in der homologen Reihe der hohe Wert der Basisgruppe auf den viel niedrigeren Wert des Alkylparaffins; er wird auf den Paraffinwert „verdünnt“ und läuft dessen Grenzwert von etwa $n_D^t = 1,46$ zu.

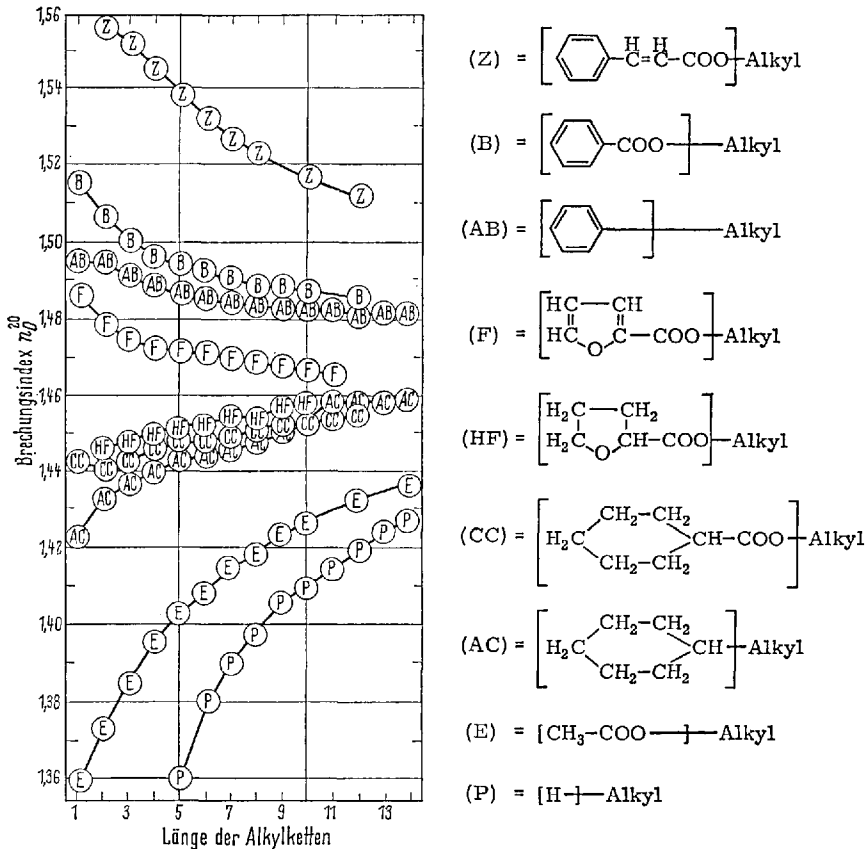


Diagramm 27. Brechungsindizes n_D^{20} flüssiger homologer Reihen mit aromatischer, hydroaromatischer und aliphatischer Basisgruppe (2, 54, 55)

Dagegen steigen die Kurven der Substanzen mit hydroaromatischer oder aliphatischer Basisgruppe, deren Dichte und Brechungsindex geringer ist als die Paraffinwerte.

Es laufen in diesen Reihen zwei Einflüsse nebeneinander her:

1. Erhöhung von n_D^{20} in der homologen Reihe durch Zunahme des Molekulargewichts, wie in den Diagrammen 25, 26;

2. Abnahme des hohen n_D^{20} der Basisgruppe durch zunehmende Verdünnung mit dem länger werdenden Paraffin-alkyl.

Im Diagramm 28 ist das gleiche mit den homologen Reihen der Paare Pyridin-4-carbonsäure-alkylester / Piperidin-4-carbonsäure-alkyl-ester und mit Thiophen-1-carbonsäure-alkylester / Tetrahydro-thiophen-1-carbonsäure-alkylester gezeichnet (54).

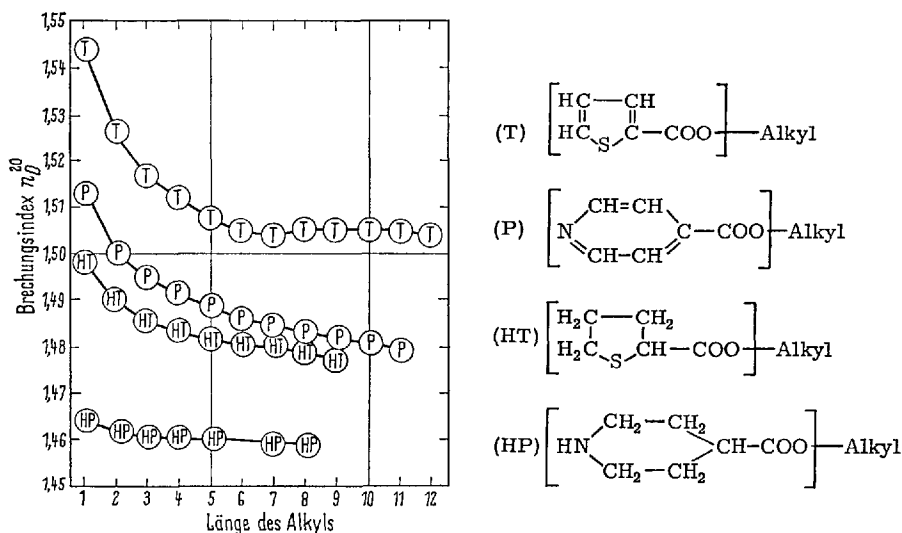


Diagramm 28. n_D^{20} homologer Reihen mit heterocyclischen und hydrierten heterocyclischen Basismolekülen. — Vergleiche mit Diagramm 31 der Dichten derselben Substanzen (54, 55)

Hier drückt sich der Unterschied zwischen heterocyclischer und hydrierter heterocyclischer Basisgruppe nur in einem flacheren Verlauf der Kurve hydrierter Verbindungen aus. Alle vier Reihen zeigen fallende Tendenz, die einen fallen steiler, die anderen flacher.

Die Unterschiede können annähernd auf die verschiedenen Dichten und n_D^{20} der Basismoleküle zurückgeführt werden.

Von aromatischen Basisgruppen sind folgende Daten bekannt:

Benzol	Dichte $d_4^{20} = 0,873$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,501$
Furan	Dichte $d_4^{20} = 0,908$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,53$
Thiophen	Dichte $d_4^{20} = 1,066$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,531$
Pyridin	Dichte $d_4^{20} = 0,9808$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,515$

Von hydroaromatischen Basisgruppen sind bekannt:

Cyclohexan	Dichte $d_4^{20} = 0,778$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,426$
Tetrahydrofuran	Dichte $d_4^{20} = 0,888$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,44$
Tetrahydrothiophen	Dichte $d_4^{20} = 0,9607$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,487$
Piperidin	Dichte $d_4^{20} = 0,861$,	Brechungsindex $n_D^{20} = 1,453$

Theoretische und formelmäßige Zusammenhänge zwischen Dichte und Brechungsindex bei Paraffin-kohlenwasserstoffen (74).

Daß Doppelbindungen in den Basisgruppen nicht nur bei homologen Reihen mit aromatischer Basisgruppe, sondern auch bei aliphatischen ungesättigten Basisgruppen sowohl Dichte wie Brechungsindices der ganzen Reihe erhöhen, wurde bewiesen (66).

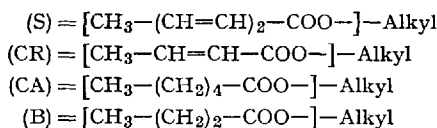
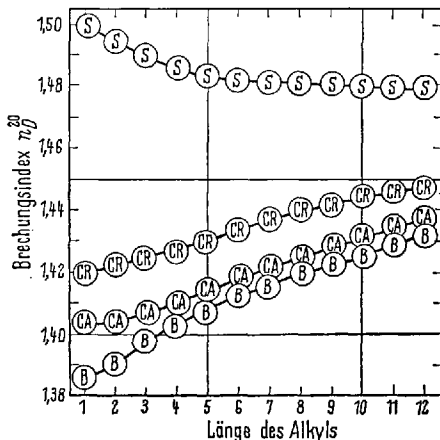


Diagramm 29. n_D^{20} der homologen flüssigen Reihen mit den angegebenen Basisgruppen. — Siehe auch Diagramm 32 der Dichten derselben Reihen (66)

Es werden in Diagramm 29 die Brechungsindices n_D^{20} der flüssigen Homologen-Paare Crotonsäure-alkylester / Buttersäure-alkylester und Sorbinsäure-alkylester / Capronsäure-alkylester verglichen.

Wie man aus Diagramm 29 sieht, haben die Reihen mit ungesättigter Basisgruppe (Sorbinsäure und Crotonsäure) höhere, teils absteigende Werte, während die Reihen mit gesättigter Basisgruppe (Capronsäure und Buttersäure) steigenden Verlauf zeigen.

Ein direkter Vergleich der Dichten und Brechungsindices der Basisgruppen (wie bei Diagramm 27 u. 31 ist nicht möglich, weil bei 20° C die einen flüssig, die anderen, wie Crotonsäure, Sorbinsäure, fest sind.

In isomeren Reihen sind die Werte der Brechungsindices n_D^{70} nahezu horizontale Linien, entsprechend den gleichen Molekulargewichten der einzelnen Glieder der Reihen.

Manche isomeren Reihen, wie die der Di-alkyl-ketone zeigen zu Anfang bei den Methylketonen (den 2-Oxoparaffinen, Schmelzpunkte in Diagramm 15, 23) leicht erhöhte Werte gegenüber den nachfolgenden Gliedern derselben isomeren Reihe.

Die Brechungsindices der isomeren Reihen der Hydroxy- und Oxo-paraffine liegen, fast unabhängig von der Stellung der Substituenten auf nahezu horizontalen Linien, nur gestaffelt nach den Molekulargewichten jeder isomeren Reihe (7, 12, 22, 63).

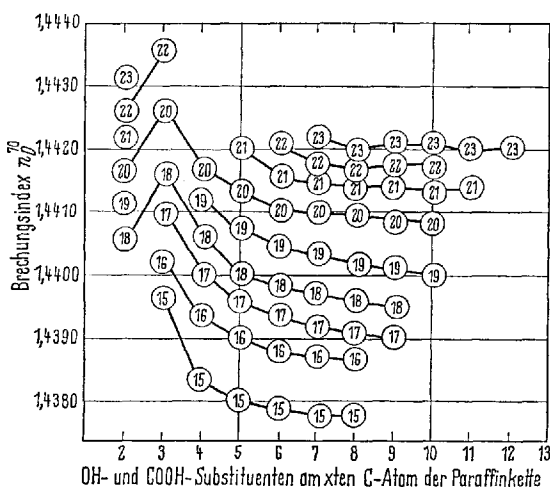


Diagramm 30. Brechungsindices n_D^{70} der isomeren Reihen $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3$ mit Paraffinlängen von C₁₅ bis C₂₄ (6, 16, 57). — Die Zahlen in den Kreisen geben die Länge der Paraffinkette, die C-Zahl der Säuren ist um 2 C größer

Dagegen zeigen isomere Paraffinreihen bei Verschiebung der Substituenten $-\text{OH}$ und $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ starke Maxima bei Substitution am C_3 der Paraffinketten (Diagramm 3, 7 (6, 16, 57); Tabelle 4).

Da sich das Molekulargewicht in zusammengehörigen isomeren Reihen nicht ändert, muß parallel zur abnormen Anfangserhöhung von n_D^{70} eine ebensolche Anfangserhöhung der Dichten vorliegen. Aus Materialmangel konnten bei diesen isomeren Reihen die Dichten nicht gemessen werden.

Zusammenfassung: Die Brechungsindices aller homologen Reihen mit aliphatischen Basisgruppen zeigen ein gleichmäßiges Ansteigen mit zunehmendem Molekulargewicht der Einzelglieder. Es gibt keine sichtbaren Unterschiede für Reihen mit gleichmäßigem und alternierendem Schmelzpunktsanstieg (im Gegensatz zu den Reihen der Löslichkeiten, siehe Kap. 7). Reihen mit aromatischer Basisgruppe zeigen wegen der relativ hohen Dichte der Basisgruppen am Anfang hohe Werte von n_D^t , die bei zunehmender Alkyl-Länge abnehmen. Beide Arten von Kurven treffen sich bei genügend langem Alkyl-Rest in der Mitte bei Werten von etwa 1,46. In isomeren Reihen verlaufen die n_D^t -Kurven nahezu horizontal, teilweise mit Maxima bei Substitution am 2. und 3. C-Atom der Paraffinkette.

9. Die Dichten in homologen Reihen

In homologen Reihen konvergieren die Dichten mit größer werdendem Alkyl zu den Werten langer Paraffinketten.

Die Werte der Anfangsglieder der Reihen hängen von den Werten der Basisgruppen ab.

Diagramme der Dichte von flüssigen homologen Reihen (C_1 bis C_{10}) von α -substituierten n-Paraffinen ($\text{J}-$, $\text{Br}-$, NO_2- , $\text{CN}-$, $\text{OH}-$, $\text{SH}-$) wurden von *Huggins* (66a) bestimmt. Dort ist eine Formel für die Molekularvolumina dieser flüssigen homologen Reihen

$$V = 16,50 \cdot n + A + B/(n + b)$$

aufgestellt; worin n die C-Zahl, A , B , und b vom α -Substituenten abhängige Konstanten sind; b ist in fast allen Fällen praktisch null.

Im Diagramm 31 sind die mit dem Pyknometer gemessenen Dichten der bei Zimmertemperatur flüssigen Glieder homologer Reihen mit verschiedener Basisgruppe gezeichnet.

Die Ähnlichkeit der Kurvenbilder der Dichten im Diagramm 31 und der Kurvenbilder der Brechungsindices im Diagramm 27 ist erkennbar.

Ob die Dichten in flüssigen homologen Reihen fallen oder steigen, richtet sich (annähernd) danach, ob die Dichte der Basismoleküle größer oder kleiner ist, als die Dichte höherer flüssiger Paraffine (Kap. 8).

Alle Dichten der Reihen laufen mit länger werdendem Alkyl einem Grenzwert von d etwa 0,9 höherer kristallisierter Paraffine zu.

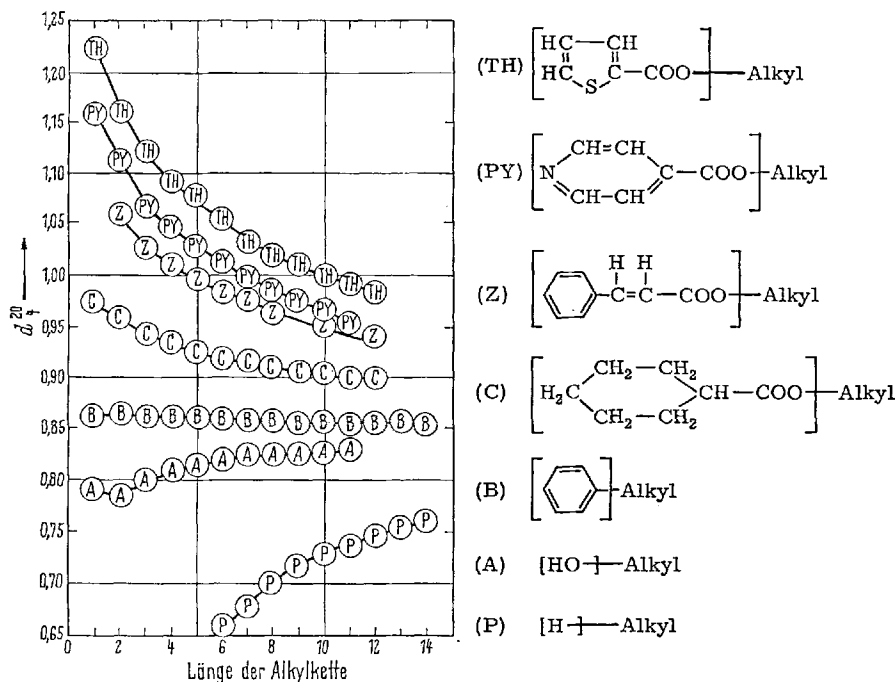


Diagramm 31. Dichten d_4^{20} flüssiger homologer Reihen mit verschiedener Basisgruppe. — Dichten der Basisgruppen s. Diagramm 28 (54).

Im Diagramm 32 sind die Dichten der Paare von flüssigen homologen Reihen: Sorbinsäure-alkylester / Capronsäure-alkylester und Crotonsäure-alkylester / Buttersäure-alkylester aufgeführt.

Die Dichten der Reihen mit ungesättigter aliphatischer Basisgruppe sind höher als die mit gesättigten aliphatischen Basisgruppen. Das hat eine teilweise Parallele in den höheren Dichten der Reihen mit aromatischer Basisgruppe (Diagramm 31), gegenüber den niedrigeren Dichten der Reihen mit hydroaromatischer Basisgruppe (Kap. 8). Zum Vergleich siehe auch das Diagramm 29 der Brechungsindizes n_D^{20} derselben Reihen (66).

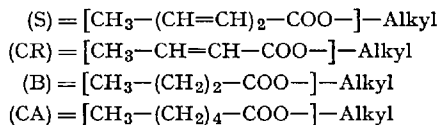
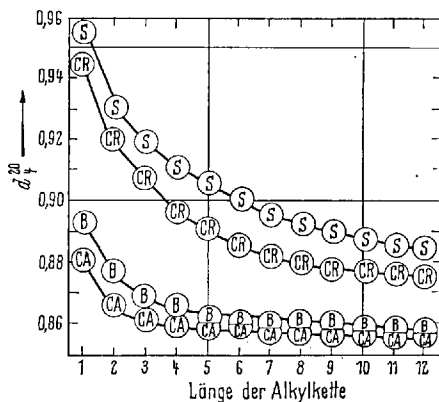


Diagramm 32. Dichten d_4^{20} flüssiger Reihen von Paaren mit gesättigter und ungesättigter aliphatischer Basisgruppe

Die Dichten von bei Zimmertemperatur kristallisierten homologen Reihen wurden bestimmt an den n-Dicarbonsäuren und den Phenylalkylketonen (56). Die mögliche Genauigkeit von $\pm 1\%$ ist wenig befriedigend, da es immer noch keine brauchbare Dichtebestimmungsmethode für kleine Mengen fester organischer Stoffe gibt.

Zusammenfassung: Wie bei den Brechungsindices in Kap. 8 zeigen die Dichten homologer flüssiger Reihen mit aliphatischen oder hydroaromatischen Basisgruppen mit wachsendem Alkyl meistens einen Anstieg oder flachen Verlauf, die Reihen mit aromatischer Basisgruppe meist einen Abstieg auf die mittleren Werte flüssiger Paraffine. Eine Abhängigkeit der Dichten vom regelmäßigen oder alternierenden Anstieg der Schmelzpunkte ist weder bei den flüssigen, noch bei den kristallisierten Reihen innerhalb der Fehlergrenzen der Meßmethoden zu sehen.

10. Dielektrizitätskonstanten in homologen Reihen

In allen untersuchten, bei Zimmertemperatur flüssigen homologen Reihen fallen die Werte der Dielektrizitätskonstanten mit zunehmender Alkylänge langsam bis auf die Werte der den Alkylen entsprechenden Paraffine. Die höchsten Werte haben, als Derivate des Wassers, die Anfangs-

glieder der n-Paraffinalkohole. Es folgen Furan- und Thiophen-alkyl-Reihen.

Die Werte ϵ^{20} der homologen Reihe der Paraffinkohlenwasserstoffe selbst verlaufen beim Wert von etwa 2 fast horizontal mit leichtem Anstieg (54).

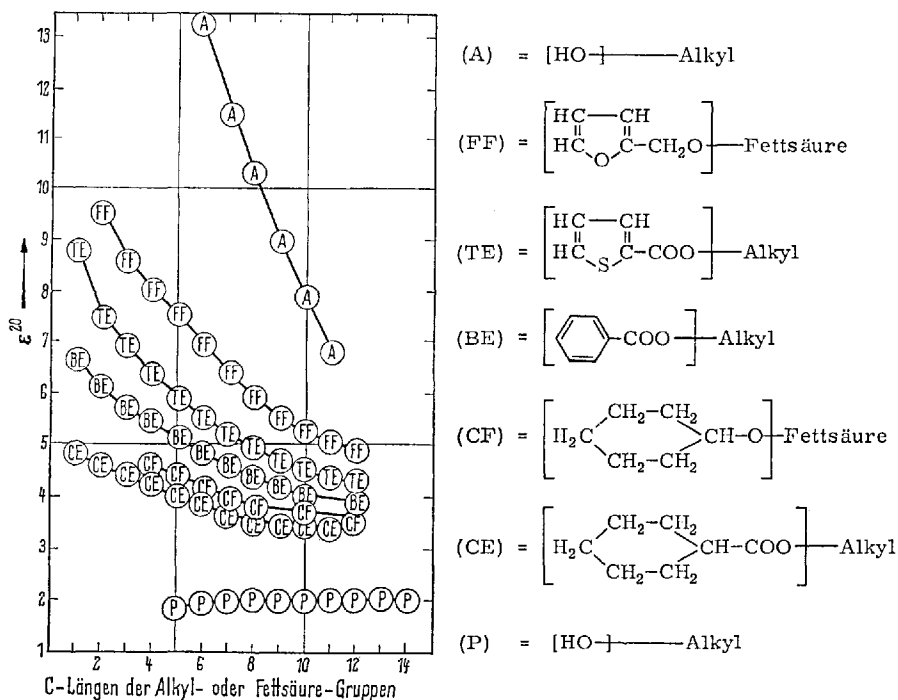


Diagramm 33. Dielektrizitätskonstante ϵ^{20} in homologen flüssigen Reihen mit verschiedenen Basisgruppen (54). — Die Zahlen der horizontalen Grundlinie geben die C-Zahlen der Alkyle und der Fettsäuren

Während die Untersuchung der Dielektrizitätskonstanten an flüssigen homologen Reihen keinerlei Alternieren der Werte ergab, konnte man eventuell an homologen kristallisierten Reihen mit alternierendem Schmelzpunkt ein Alternieren der Werte der Dielektrizitätskonstanten erwarten. Doch ergaben Untersuchungen an kristallisierten homologen Reihen mit stark alternierenden Schmelzpunkten an n-Dicarbonsäuren (Diagramm 1, 19) und an Phenyl-alkyl-methanolen (56) kein Alternieren der Werte der ϵ^{20} .

Bei 60° C, in flüssigem Zustand gemessene Werte der Reihe der Phenyl-alkyl-methanole ϵ^{60} lagen höher. Aber auch hier zeigte sich kein Alternieren.

11. Die Viskositäten in homologen Reihen

In ausnahmslos allen homologen flüssigen Reihen steigt die Viskosität mit länger werdendem Alkyl. Am Anfang jeder homologen Reihe werden die Viskositäten von der Basisgruppe beeinflusst. Die Reihen laufen bis etwa Alkyl = C₅ nicht parallel. Bei länger werdendem Alkyl werden die Werte der Reihen mehr und mehr von der Basisgruppe unabhängig. Sie verlaufen dann zwar nicht genau parallel, aber analog (54).

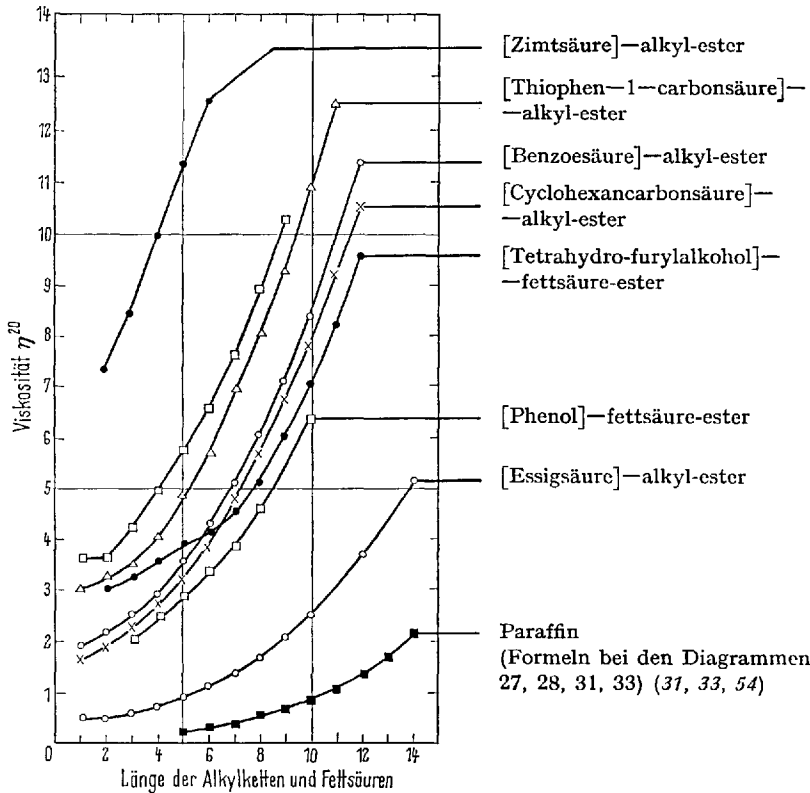


Diagramm 34. Viskositäten von flüssigen homologen Reihen mit verschiedener aromatischer und nichtaromatischer Basisgruppe

Die höchsten Viskositäten geben Reihen mit stark ungesättigter Basisgruppe (Zimtsäurealkylester), die niedrigsten Essigsäurealkylester und n-Paraffine.

Auch bei homologen Reihen mit rein aliphatischer Basisgruppe geben ungesättigte Basisgruppen (Crotonsäurealkylester, Sorbinsäurealkylester) höhere Viskositätswerte als die zugehörigen Reihen mit entsprechender gesättigter Basisgruppe, Buttersäurealkylester und Capronsäurealkylester (s. a. Diagramm 41 der Brechungsindizes und Diagramm 31 der Dichten derselben Substanzreihen (66)).

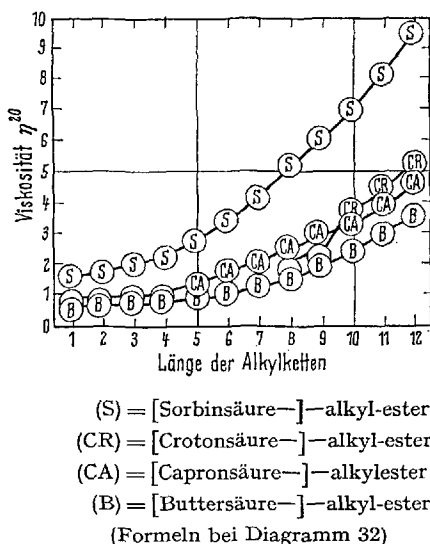


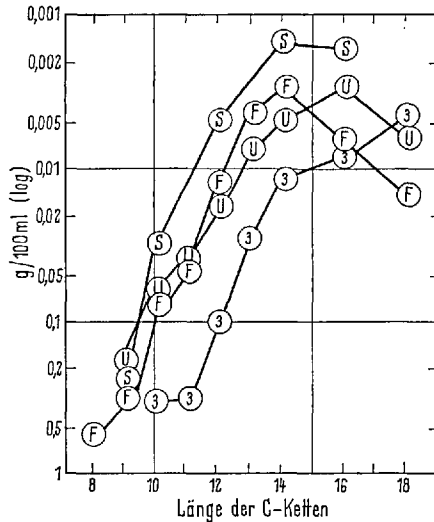
Diagramm 35. Viskositäten von homologen flüssigen Reihen mit ungesättigten und gesättigten aliphatischen Basisgruppen

Alle Viskositätswerte wurden (54) durch Auslauf aus einer geeichten Kapillarpipette bei 20° C gemessen und als η^{20} Centipoise angegeben.

12. Biologische Wirkungen in homologen Reihen

Biologische Wirkungen in homologen Reihen können nur pharmakologisch und klinisch geprüft werden und fallen aus dem Rahmen dieses Themas. Nur *Hämolysewirkungen* und *Abtötungskurven von Bakterien-suspensionen* durch wasserlösliche Alkaliseifen und Kationenseifen konnten in Laboratoriumsversuchen geprüft werden.

Untersucht wurden durch Hämolysetests an gewaschenen Taubenblutkörperchen (29) folgende Reihen von Na-salzen als Anionenseifen: n-Fettsäuren (Grenzkonzentration 1/37500), α,β -ungesättigte Fettsäuren (Grenzkonzentration 1/37000), 2-Hydroxyfettsäuren (Grenzkonzentration 1/20000), 3-Hydroxyfettsäuren (Grenzkonzentration 1/25000), Alkyl-sulfate (Grenzkonzentration 1/80000).



(S) = Alkyl-sulfate
 (F) = n-Fettsäuren
 (U) = α,β -ungesättigte Fettsäuren
 (3) = 3-Hydroxy-fettsäuren

Diagramm 36. Hämolyse-Grenzkonzentration verschiedener unverzweigter homologer Reihen. — In diesem Diagramm 36 wie in den folgenden 37 und 38 sind logarithmisch die Grenzkonzentrationen der zur beginnenden Hämolyse gerade ausreichenden Seifenkonzentration gegen die Gesamt-C-Längen der unverzweigten Kette der Seifen aufgetragen (29, 37)

Bei Hämolyseversuchen mit verzweigten Fettsäuren (Diagramm 37 (37)) zeigen die Di-nonyl-essigsäure (Grenzkonzentration 1/570000), und die 3-Hydroxy, 3,3-didecyl-propionsäure (Grenzkonzentration 1/225000) die kleinste wirksame Grenzkonzentration, die höchste Wirksamkeit aller hämolytischen Substanzen.

Bei der Untersuchung der hämolytischen Grenzkonzentration der homologen Reihe der α -Monoglyceride (32) liegt die minimale Grenzkonzentration bei den Fettsäuren mit 14 und 16 C bei 1/22000.

Bei Hämolysversuchen mit homologen Reihen von Kationenseifen ergaben sich für N-Alkyl-piperidin-HCl eine Grenzkonzentration von 1/75000 bei Alkyl = 14 C; für N-alkyl-pyridin-HBr eine Grenzkonzentration von 1/166000 bei Alkyl = 16 C (30).

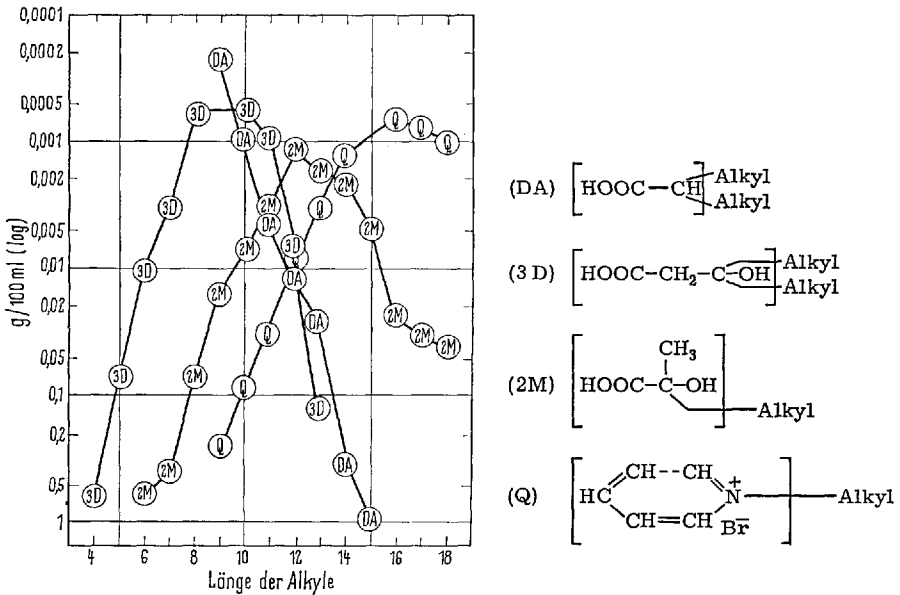
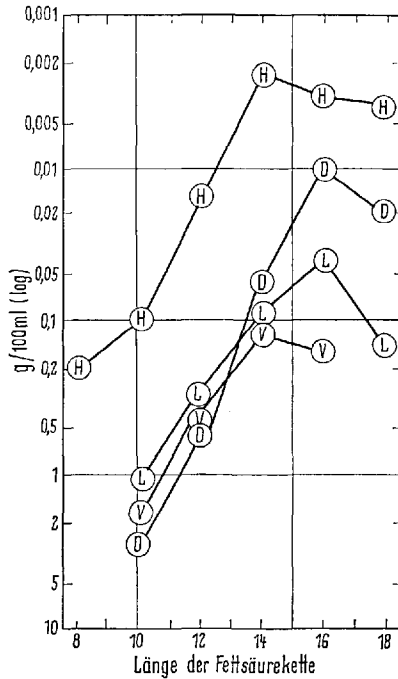


Diagramm 37. Hämolyse-Grenzkonzentrationen von homologen Reihen verzweigter Fettsäuren (37)

Die Abtötungsgrenzkonzentrationen von homologen Reihen gegen Bakterien zeigt Diagramm 38.

Hämolytische und antibakterielle Wirkung gehen nahezu parallel. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Eiweißfällungsreaktion an der Zelloberfläche. Beide Wirkungen steigen bis zu Kettenlängen von 14 bis 16 C. Dann fallen die Kurven wegen der zunehmenden Schwerlöslichkeit der Seifen (95, 98). Die antibakterielle Wirkung in isomeren Reihen von Dialkyl-essigsäuren (87) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen

den einzelnen Gliedern der isomeren Reihe, im Gegensatz zur homologen Reihe. Über Oberflächenspannungen von wäßrigen Lösungen homologer Reihen verzweigter Fettsäuren (50); Grenzflächenuntersuchungen an langkettigen polaren Verbindungen (96).



(H) = Hämolysekurve
 (D) = für *Dipl. pneumoniae*
 (L) = für *Bact. Leptosepticus*
 (V) = für *Vibrio Cholerae*

Diagramm 38. Abtötungsgrenzkonzentrationen der homologen Reihe der 2-Hydroxyfettsäuren, verglichen mit den Hämolysekurven (Diagramme 36 und 37 (95, 98))

Literatur

1. Adickes, F., u. G. Andresen: Reihe der normalen aliphatischen β -Oxysäuren und α -Ketosauren. *Lilbigs Ann. Chem.* 555, 48 (1944).
2. American Petroleum Institute: Selected values of physical and thermodynamic properties of hydrocarbons and related compounds. Pittsburgh, Pennsylvania: Carnegie Press 1953.
3. Arosenius, K. E., S. Stållberg, E. Stenhagen, and B. Tägtström-Eketorp: Long chain iso-acids. *Ark. Kem. Mineral. Geol. A* 26, 1 (1948).

4. *Bailey, A. E.*: Melting and solidification of fats. New York, London: Interscience Publ. 1950.
5. *Baykut, F.*: Synthese der Reihe der d,l-2-Methyl-2-hydroxyfettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *A* 17, 178 (1952), Chem. Abstr. 48, 1264 (1954).
6. — Synthese isomerer Reihen von d,l-3,3-Dialkyl-3-Oxypropionsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 19, 50 (1954).
7. — Die bihomologe Reihe der symmetrischen Dialkylketone und Dialkylcarbinole bis C₄₁. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 19, 121 (1954); Chem. Abstr. 50, 166 (1956).
8. — Synthese der bihomologen Reihe der symmetrischen 2,2-Dialkylglykole. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 19, 276 (1954).
9. —, u. *S. Baykut*: Papierchromatographische aliphatische gesättigter Monocarbonsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 22, 267 (1957); Chem. Zentr. 132, 16591 (1961).
10. *Baykut, S.*, and *F. Baykut*: The Polymorphism of β -Hydroxy- β -Octyl-, β -Dodecyl-propionic acid. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 25, 16 (1960); Chem. Zentr. 136, 49-0833 (1965).
11. *Baykut, F.*, u. *S. Özeriş*: Synthese von Di-n-alkyl-methanolen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 22, 32 (1957); Chem. Zentr. 132, 10902 (1961).
12. — — Synthese von asym. Dialkylketonen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 21, 102 (1956); Chem. Zentr. 135, 11-0815 (1964).
13. —, u. *A. Şenlik*: Isomere Reihe der 1,3-Dihydroxy, 3,3-dialkylpropane. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 23, 139 (1958).
- 13a. *Baykut, S.*: Solubilities of higher fatty acids in water. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 21, 36, 92 (1956); Chem. Abstr. 51, 47f, 5507g (1957).
14. *Bergström, S.*, *G. Aulin-Erdman, B. Rolander, E. Stenbagen*, and *S. Ösling*: The Mono-oxo- and monohydroxy-octadecanoic acids. Acta Chem. Scand. 6, 1157 (1952); Chem. Abstr. 47, 8645 (1953).
15. *Breusch, F. L.*: Neuere Fettsäuren und Fette. Fortschr. Chem. Forsch. 7, 567 (1950).
16. — Die Schmelzpunkte der isomeren und homologen Reihen (III. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 86, 669 (1953).
17. — Über bihomologe Reihen (VII. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 87, 1051 (1954).
18. —, u. *I. Akal*: Die symmetrischen Dialkyl-dimethylglykole. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *C* 30, 119 (1965).
19. —, u. *F. Baykut*: Synthese von 2-Keto-4-hydroxy-paraffinen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *A* 16, 1 (1951); Chem. Abstr. 46, 3946 (1952).
20. — — Synthese der N-Alkyl-N-methyl-aniline. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *A* 16, 1 (1951); Chem. Abstr. 47, 3257 (1953).
21. — — Synthese einiger Hydroxy-fettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul *A* 16, 137 (1951); Chem. Abstr. 47, 6867 (1953).
22. — — Darstellung der Di-n-alkylketone mit 15 bis 22 C-Atomen (V. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 86, 684 (1953).
23. — — Bihomologe Reihe der symmetrischen 1,3-Dioxy-3,3-dialkylpropane (X. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 87, 1060 (1954).
24. — — Die trihomologe Reihe der Trialkyl-methanole (XIII. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 88, 913 (1955).
25. — — Isomere Reihen asymmetrische β -Hydroxy- β , β -dialkyl-propionsäuren (XV. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 90, 526 (1957).

26. — — Homologe Reihe der Benzoesäure-alkylester und der Benzol-1,2,4-tricarbonsäure-trialkylester. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 26, 6 (1961); Chem. Abstr. 55, 27205a (1961).
27. — — u. S. Özeriş: Darstellung langkettiger Fettsäuren über 10-Ketofettsäure. Fette, Seifen, Anstrichmittel 61, 891 (1959); Chem. Abstr. 54, 22339i (1960).
28. — — u. E. Ulusoy: Synthese der bihomologen Reihe der symm. Dialkylglykolsäuren (IX. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 87, 1058 (1954).
29. —, u. H. Bodur: Seifenhämolyse und Fettsäurekonstitution. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 286, 148 (1950).
30. —, u. Ş. Hersek: Hämolyse durch Kationenseifen. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 291, 1 (1952).
31. — — Hämolyse durch Seifen verzweigter Fettsäuren. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 298, 259 (1954).
32. — — Hämolyse durch α -Monoglyceride. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 300, 84 (1957).
33. — — Homologe Reihen von Trialkylcarbinolen mit zwei identischen Alkylgruppen. Einfluß der Grundgruppe auf die homologe Reihe (XVI. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 90, 2353 (1957).
34. — — Bihomologe Reihen von Trialkyl-methanolen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 28, 100 (1963); Chem. Abstr. 61, 6910f (1964).
35. — — Reihen von α -Hydroxy, α,α -dialkylessigsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 28, 1 (1963); Chem. Abstr. 61, 4204g (1964).
36. —, u. H. Keskin: Synthese der α,γ -Diketofettsäuren. Enzymologia 11, 356 (1945).
37. — — Synthesen von Oxy- und -Ketofettsäuren. Arch. Biochem. 18, 305 (1948).
38. —, u. A. Kırkalk: Darstellung der 8-Ketofettsäuren. Fette, Seifen, Anstrichmittel 65, 995 (1963); Chem. Abstr. 60, 9139g (1964).
- 38a. — — Löslichkeiten in homologen und isomeren Reihen. Fette, Seifen, Anstrichmittel 70, 825 (1968).
- 38b. — — Abhängigkeit des Schmelzpunktsanstiegs in homologen Reihen von der Größe der Basisgruppe; wird 1969 publiziert.
39. — — 11,12- und 13-Ketofettsäuren. Fette, Seifen, Anstrichmittel 67, 4 (1965); Chem. Zentr. 137, 10—1011 (1966).
- 39a. —, u. E. Konuk: Tertiäre Alkohole mit drei verschiedenen Alkylen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 32, 7 (1967).
40. —, u. M. Oğuzer: Bihomologe Reihe der symmetrischen Phenyl-dialkyl-methanole (XI. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 87, 1061 (1954).
41. — — Synthese der homologen Reihe der Alkylphenyl-ketone und der d,1-Alkylphenyl-carbinole (XII. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 87, 1225 (1954).
42. — — Synthese der homologen Reihe der d,1-3-Oxy,3-phenyl,3-alkyl-propionsäuren und ihrer Äthyl-ester. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 19, 326 (1954); Chem. Abstr. 49, 10885 (1955).
43. Darstellung der di-, tri-, und tetramologen Reihen der Methan-methylol-fettsäure-ester (XVI. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 88, 1511 (1955).
44. —, u. S. Özeriş: 10-Ketofettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 29, 35 (1964); Chem. Abstr. 62, 8999g (1965).
45. —, u. Ü. Oyman: Über Furyl- und -Thiophenyl-2-alkyl-methanole. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 30, 103 (1965).

46. —, u. S. Sokollu: Synthese der d,l-Oxy-paraffine mit 14 bis 23 Kohlenstoffatomen (IV. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 86, 678 (1953).
47. —, u. R. Tulus: Synthese von α,β -Dioxyfettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A 12, 289 (1947); Chem. Abstr. 42, 6751 (1948).
48. —, u. E. Ulusoy: Synthese der 4,7-Diketofettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A 13, 51 (1948); Chem. Abstr. 42, 5850 (1948).
49. — — Synthese von 2- und 3-methylierten 3-Oxyfettsäuren. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 286, 174 (1950).
50. — — Oberflächenspannungen von Seifenlösungen homologer Reihen substituierter Fettsäuren. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 286, 159 (1950).
51. — — Synthese der d,l-Di-n-alkyl-essigsäuren mit 19–23 C-Atomen (VI. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 86, 688 (1953).
52. — — Eigenschaftsdiagramme von isomer-homologen Feldern. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 22, 234 (1957); Chem. Zentr. 132, 7883 (1961).
53. — — Benzol-1,3,5-tricarbonsäure-trialkylester. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 26, 1 (1961); Chem. Abstr. 55, 27204 (1961).
54. — — Physikalische Eigenschaften alkyl-homologer Reihen. Fette, Seifen, Anstrichmittel 66, 169 (1964); Chem. Abstr. 61, 4194g (1964).
55. — — Regelmäßigkeit im Verlauf von n_D^{20} in homologen Reihen mit aromatischen und nichtaromatischen Basisgruppen. Fette, Seifen, Anstrichmittel 66, 1 (1964).
56. — — Physikalische Eigenschaften homologer kristallisierter Reihen mit alternierendem und nicht alternierendem Schmelzpunkt. Fette, Seifen, Anstrichmittel 66, 739 (1964); Chem. Abstr. 62, 7628 (1965).
57. — — u. F. Baykut: Biomomologe Reihe der symmetrischen 3-Oxy-, 3,3-dialkylpropionsäuren (VIII. Mitteilung über isomere und homologe Reihen). Chem. Ber. 87, 1056 (1954).
- 57a. Buckley, G. D., L. H. Cross, and N. H. Ray: Decomposition of aliphatic diazo-compounds. Formation of paraffins of high molecular weight. J. Chem. Soc. 1950, 2714.
58. Cason, J., H. J. Wolfhagen, W. Tarpey, and R. E. Adams: Synthesis of acids with branching methyl groups near the carboxyl. J. Org. Chem. 14, 147 (1949).
59. —, E. L. Phippen, P. B. Taylor, and W. R. Winans: Synthesis in the methyl-octadecanoic acid series. J. Org. Chem. 15, 135 (1950).
60. —, and W. R. Winans: Completion of the methyl-octadecanoic acid series. J. Org. Chem. 15, 139 (1950).
- 60a. Cines, M. R.: Solid-liquid equilibria of hydrocarbons. In A. Farkas, Physical chemistry of the hydrocarbons, Vol. 1, 315. New York: Academic Press 1950.
61. Dale, J.: Konformationen vielgliedriger Ringe. Angew. Chem. 78, 1070 (1966).
- 61a. Deuel, H. J., Jr.: The Lipids. New York: Interscience Publishers 1951.
62. Dikman, E.: Synthese einiger 2,3-verzweigter Fettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A 15, 108 (1950).
- 62a. Erichsen, L. v.: Löslichkeit homologer Reihen organischer Verbindungen. Naturwissenschaften 39, 41, 189 (1952).
63. Garland, F. M., I. W. Hoerr, W. A. Pool u. A. W. Ralston: Löslichkeit von symm. Dialkylketonen. J. Org. Chem. 8, 344 (1943).
- 63a. Ginnings, P. M., D. Plonk, and E. Carter: Aqueous solubilities of some aliphatic ketones. J. Am. Chem. Soc. 62, 1923 (1940).
64. Hersek, Ş.: Di-pentadecyl und Diheptadecyl-alkyl-methanole. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 22, 21 (1957).
65. — Über Löslichkeiten von N-Alkyl-piperidin-salzen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 22, 318 (1957); Chem. Abstr. 53, 1895 (1959).

66. — Untersuchungen über physikalische Eigenschaften alkylhomologer Reihen mit gesättigten und ungesättigten aliphatischen Basisgruppen. *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C* 31, 43 (1966).
- 66a. *Huggins, M. L.*: Densities and optical properties of organic compounds in the liquid state. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 843 (1954).
67. *Jones, R. N.*: Effect of chain length on the infrared spectra of fatty acids. *Can. J. Chem.* 40, 321 (1962); *Chem. Abstr.* 57, 2996d (1962).
68. *Kaufmann, H. P.*: Analyse der Fette und Fettprodukte. Heidelberg: Springer 1958.
69. —, u. *W. H. Nitsch*: Papierchromatographie von Fettsäuren. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 56, 154 (1954).
70. —, u. *W. Stamm*: Synthese langkettiger Fettsäuren und Ketofettsäuren. *Chem. Ber.* 91, 2121 (1958).
71. *Keshin, H.*: Synthesis of chloral-methyl-ketones and keto-fatty-acids. *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A* 15, 1 (1950); *Chem. Abstr.* 45, 2904 (1951).
72. — Synthese der Reihe der 1-Alkyl-cyclohexanole und der 6-Ketofettsäuren. *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A* 17, 344 (1952); *Chem. Abstr.* 48, 10618h (1954).
73. — Darstellung der 5,6,7-Ketofettsäuren. *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C* 23, 1 (1963).
74. *Kurz, S. S.*, and *A. Sanhin*: Density and Refractive Index. In *A. Farkas, Physical Chemistry of the Hydrocarbons, Vol. II*, 1 New York: Academic Press 1953.
- 74a. *Lewis G. O.*: Physical Constants of Linear Homopolymers. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
75. *Lutskii, A. E.*, and *E. M. Obukhova*: Differences in the macroproperties of substances in homologous series of organic compounds. *Zh. Fiz. Khim.* 35, 1951 (1961); *Chem. Abstr.* 56, 12326 (1962).
76. *Malkin, T.*, and *A. Gupta*: Polymorphism of fatty acid esters of pentaerithritol. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 61, 868 (1959).
- 76a. — Alternation in long chain compounds. *J. Chem. Soc.* 1931, 2796; *Nature* 127, 126 (1931).
77. *Markley, K. S.*: Fatty acids. New York: Interscience Publishers, Inc. 1947; Neuauflage in 4 Bänden 1960—1964.
78. *Nogare, S. D.*, and *R. S. Iuvet*: Gas-Liquid Chromatographic. New York, London: Interscience Publ. 1962.
- 78a. *Özcan, Y.*: Reihe der Salicylsäure-alkylester. *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C* 31, 89 (1966).
79. *Özeriş, S.*: Darstellung ungeradzähliger höherer Fettsäuren über 9-Ketofettsäuren. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 63, 805 (1961).
80. *Petrow, A. A.*, *S. R. Szergijenko* u. *N. A. Netschitailo*: Methylalkane von Undecan bis Pentadecan. *Nachr. Akad. Wiss. USSR.* 1959, 1091; *Chem. Zentr.* 132, 10902 (1961).
81. *Pakkal, R.*: Die β -Naftylamin-N-alkyl-hydrobromide. *Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C* 24, 118 (1959); *Chem. Zentr.* 134, 15778 (1963).
82. *Ralston, A. W.*: Fatty Acids and their derivatives. New York: John Wiley 1948.
83. *Ruzicka, L.*, *M. Stoll, H. W. Huyser* u. *H. A. Boehenoogen*: Herstellung und physikalische Daten verschiedener Kohlenstoffringe bis zum 32-Ring. *Helv. Chim. Acta* 13, 1152 (1930).
84. *Saracco, G.*, and *E. S. Marchetti*: Influence of the C-atom-chain on the solubilities of homologous series in water. *Ann. Chim. (Rome)* 48, 1357 (1958); *Chem. Abstr.* 57, 13224 (1962).

85. *Senlik, A.*: Über die Alkylester der p-Tertiär-butyl-benzoesäure. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 26, 67, (1961); Chem. Zentr. 134, 17283 (1963).
86. *Ställberg-Stenhagen, S.*, and *E. Stenhagen*: Synthesis of long chain hydrocarbons. J. Biol. Chem. 173, 383 (1948).
87. *Stanley, W. M.*, *M. S. Yay*, and *R. Adams*: Preparation of branched octadecanoic acids and their bactericidal action. J. Am. Chem. Soc. 51, 1265 (1929); 54, 1548 (1932).
88. *Stoll, M.*, u. *G. Stoll-Comte*: Zusammenhang zwischen Dichte und Molekelanordnung in homologen Reihen aliphatischer und cyclischer Kohlenwasserstoffe. Helv. Chim. Acta, 12, 1185 (1930).
89. *Thiessen, P. A.*, u. *T. Schoen*: Untersuchungen an Paraffin-einkristallen. Z. Physik. Chem. B 36, 216 (1937).
90. *Tulus, R.*: α, β -Ungesättigte Fettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A 9, 105 (1944).
91. *Ulagay, S.*: Synthesen von α -Alkyl-glycerinen. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 22, 28 (1957); Chem. Abstr. 51, 15403a (1957).
92. *Ulusoy, E.*: Synthese der symmetrischen Dialkyl-essigsäuren bis $C_{32}H_{64}O_2$. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 19, 46 (1954).
93. — Synthese der 2,2-Dialkyl-äthanol von $C_{22}H_{46}O$ bis $C_{32}H_{66}O$. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 19, 169 (1954); Chem. Abstr. 50, 158 (1956).
94. — Synthese von α - und β -methyl und von α, β -dimethylierten Fettsäuren. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul A 15, 381 (1950). Chem. Abstr. 46, 3946 (1952).
- 94a. *Verhade, P. E.*, *J. Coops* u. *H. Hartman*: Verbrennungswärmen von aufeinanderfolgenden Gliedern homologer Reihen. Rec. Trav. Chim. 45, 373, 585 (1926); Chem. Zentr. 1926 II, 354; 1927 I, 33.
95. *Weitzel, G.*: Verzweigte Fettsäuren und Tuberkulose. Angew. Chem. 60, 263 (1948).
96. —, *A. M. Fretzdorff*, *S. Heller* u. *E. Graser*: Grenzflächenuntersuchungen an langkettigen polaren Verbindungen im Hinblick auf deren biologisches Verhalten. Kolloid-Z. 127, 110 (1952).
97. —, *A. Fretzdorff*, *I. Wojahn*, *W. Savelsberg* u. *K. Thomas*: Methyl-Stearinsäuren. Naturwissenschaften 37, 68 (1950).
98. —, u. *E. Schraufstätter*: Bakteriostatische Eigenschaften aliphatischer Carbonsäuren. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 285, 172 (1950).
99. —, u. *I. Wojahn*: Darstellung homologer α -Alkyl-stearinsäuren. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 285, 220 (1950).
- 99a. —, *A. M. Fretzdorff* u. *W. Savelsberg*: Monomolekulare Filme von α -Alkyl-stearinsäuren. Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 285, 230 (1950).
100. *Wenzel, F.*, *U. Schied* u. *F. L. Breusch*: Infrarot-spektrophotometrische Untersuchung gesättigter linearer und verzweigter Fettsäuren. Z. Naturforsch. 12b, 71 (1957).
- 100a. *Wyckoff, R. W. G.*: Crystal Structures, 5. Vol. Aliphatic Compounds. New York, London, Sydney: Interscience Publ. John Wiley 1966.
101. *Yanco, S.*: Synthese der homologen Reihe der Triäthyl-alkyl-ammoniumbromide. Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul C 24, 113 (1959); Chem. Zentr. 134, 17662 (1963).

Eingegangen am 22. Januar 1968