

Auswahl von Lösungsmittelsystemen zur multiplikativen Verteilung*

Von Dr. E. HECKER

Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen
Direktor: Prof. Dr. A. BUTENANDT

Die Verfahren der Substanztrennung durch multiplikative Verteilung sind im letzten Jahrzehnt zu wichtigen Methoden des Chemikers geworden. Entscheidend gefördert wurde ihre Entwicklung durch die Arbeiten von MARTIN und SYNGE in England und von CRAIG in den USA. Die Trennungsmethoden sind insbesondere für die Biochemie unentbehrlich, weil sie es gestatten, Stoffgemische bei größter Schonung der Substanzen und mit relativ geringem Zeitaufwand zu trennen, im Gegensatz etwa zur fraktionierten Destillation oder zur fraktionierten Kristallisation. Außerdem können durch multiplikative Verteilung sowohl kleine und kleinste Substanzmengen als auch große Mengen verarbeitet werden¹. Beispiele dafür sind einerseits die Anwendung der Papierchromatographie oder der CRAIG-Verteilung und andererseits die Trennung von fabrikatorisch hergestelltem Penicillin durch JANTZEN-Verteilung². Die erwähnten Vorteile der Verfahren beruhen hauptsächlich darauf, daß die Verteilung der Substanzen zwischen zwei flüssigen Phasen stattfindet, die am Multiplikationsvorgang selbst im allgemeinen nicht beteiligt sind. Im Gegensatz dazu werden bei der Destillation die für den Multiplikationsprozeß erforderlichen beiden Phasen (Flüssigkeit und Dampf) von dem zu trennenden Gemisch selbst gebildet, wobei zur Erzeugung der notwendigen Dampfmenge bei erhöhten Temperaturen gearbeitet werden muß. Für den Erfolg einer Verteilung ist die Auswahl der beiden flüssigen Phasen von entscheidender Bedeutung. Die Zusammensetzung eines Lösungsmittelsystems kann meist in ziemlich weiten Bereichen geändert werden, ohne daß die Mischungslücke verschwindet, und es soll im folgenden gezeigt werden, wie man die Freiheit in der Wahl der Phasenpaare ausnützen kann, um die Trennung eines gegebenen Substanzgemisches mit möglichst geringem Aufwand an Zeit und Apparaturen zu erzielen.

Die Verfahren der Verteilung gehen auf den von NERNST formulierten Verteilungssatz³ zurück, der besagt, daß sich eine Substanz zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten in einem konstanten und reproduzierbaren Verhältnis verteilt, dessen Zahlenwert bei flüssigen und festen Stoffen nur von der Temperatur, nicht aber von der Konzentration der Substanz abhängt. Außerdem fordert der NERNSTsche Verteilungssatz, daß sich bei Gegenwart mehrerer Molekelarten jede einzelne Molekelart unabhängig von der Gegenwart der anderen

verteilt. Die Gültigkeit des NERNSTschen Verteilungssatzes ist beschränkt auf niedrige Konzentrationen; er gilt bei der Verteilung organischer Substanzen meist bis zu Konzentrationen von 0,1 Mol/l. Für die folgenden Betrachtungen wird die Einhaltung dieses Konzentrationsbereiches vorausgesetzt. Der NERNSTsche Verteilungssatz läßt sich dann durch die einfache Gleichung

$$\frac{c_l}{c_s} = k_i \quad (1)$$

wiedergeben, wobei die Konzentration in der leichten Phase (c_l) und die Konzentration in der schweren Phase (c_s) z. B. in Mol/l ausgedrückt wird. k_i ist der individuelle Verteilungskoeffizient jeder einzelnen Molekelart. Beispielsweise haben bei der Verteilung einer Säure sowohl die Anionen als auch die undissoziierten Molekeln sowie eventuell auftretende Assoziate verschiedene individuelle Verteilungskoeffizienten. Diese können mit den üblichen Methoden, wie Titration, gravimetrische Bestimmung des Verdampfungsrückstandes u. a., nicht bestimmt werden, weil nur die Gesamtkonzentration der Säure in beiden Phasen erfaßt wird.

Für die Verfahren der Verteilung ist daher nur der durch das Verhältnis der Gesamtkonzentrationen gegebene Verteilungskoeffizient

$$\frac{C_l}{C_s} = K \quad (2)$$

von Bedeutung. Sein Zahlenwert ist nach NERNST von der Konzentration unabhängig, wenn in jeder Phase nur eine Molekelart der Substanz vorkommt, so daß c_l und c_s in Gleichung (1) gleich der Gesamtkonzentration in der jeweiligen Phase wird. Gleichung (2) läßt sich umformen zu

$$C_l = K \cdot C_s \quad (3)$$

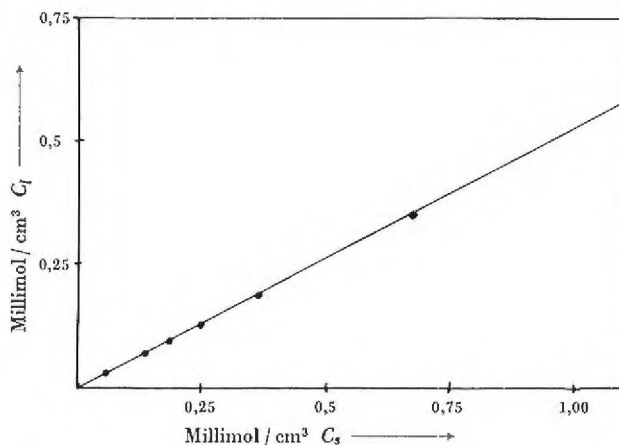


Abb. 1. Verteilungsisotherme des Trimethylamins⁴ im System Benzol/Wasser bei Zimmertemperatur

* Vortrag, gehalten auf dem Kolloquium über Gemischerlegung in Bern vom 12. bis 14. Januar 1954.

¹ Vgl. E. HECKER, demnächst in Österr. Chem.-Ztg.

² Zur Nomenklatur der Verfahren vgl. E. HECKER und K. ALLEMANN, Z. Angew. Chem. 66, 557 (1954).

³ W. NERNST, Theoretische Chemie, 11.-15. Auflage. Verlag Enke, Stuttgart 1926.

⁴ W. HERZ und H. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1138 (1905).

und man erkennt, daß sich bei graphischer Darstellung in einem C_1 - C_2 -Diagramm (Abb. 1) eine Gerade mit dem Anstieg K ergeben muß, wenn K von der Gesamtkonzentration unabhängig ist. Die im C_1 - C_2 -Diagramm dargestellte Kurve wird als Verteilungsisotherme bezeichnet; sie hat z. B. für Trimethylamin in dem in Abb. 1 angegebenen Konzentrationsbereich die Form einer Geraden.

Abweichungen von der linearen Form findet man z. B. bei der Verteilung von Essigsäure im System Benzol/Wasser. Wenn man voraussetzt, daß die Essigsäure in der Benzolphase praktisch nur als bimolekulares Assoziat, in der wäßrigen Phase dagegen nur als undissoziierte Molekel vorkommt, so erhält man für das Verhältnis der Gesamtkonzentrationen in beiden Phasen den Ausdruck

$$\frac{\sqrt{C_1}}{C_2} = K. \quad (4)$$

Die Verteilungsisotherme hat also die Form einer Parabel (Abb. 2). Nichtlineare Verteilungsisothermen machen die Trennung eines Gemisches durch multiplikative Verteilung unmöglich oder erschweren sie erheblich. Durch Verwendung eines geeignet zusammengesetzten Lösungsmittelsystems läßt sich jedoch häufig eine lineare oder wenigstens eine annähernd lineare Verteilungsisotherme erzielen.

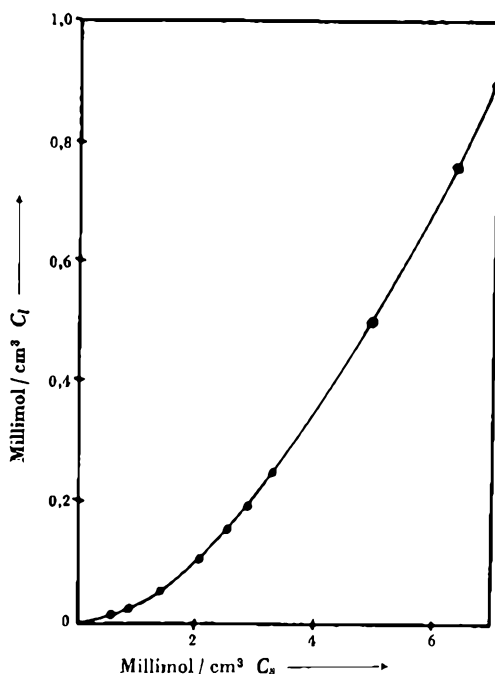


Abb. 2. Verteilungsisotherme der Essigsäure⁴ im System Benzol/Wasser bei Zimmertemperatur

Wählt man z. B. an Stelle des Systems Benzol/Wasser einen höheren Äther für die Oberphase und eine Pufferlösung für die Unterphase, so ergibt sich auch für Essigsäure die erwünschte lineare Verteilungsisotherme.

Außer auf die Form der Verteilungsisothermen hat die Wahl der Lösungsmittel aber auch entscheidenden Ein-

fluß auf den Trennfaktor, der ein Maß für die Trennbarkeit von Substanzen darstellt. Der Trennfaktor ist definiert durch das Verhältnis der Verteilungskoeffizienten zweier Substanzen A und B

$$\frac{K_A}{K_B} = \beta \geq 1. \quad (5)$$

Je kleiner sein Zahlenwert ist, desto größer wird der apparative Aufwand zur Trennung der Substanzen A und B ; bei $\beta = 1$ ist eine Trennung durch multiplikative Verteilung nicht möglich.

Ein Maß für den apparativen Aufwand bei der CRAIG-Verteilung ist die Zahl n der Verteilungsschritte. Die Trennfunktion Gleichung (6) stellt die quantitative Beziehung zwischen dem Trennfaktor β , der Zahl n der Verteilungsschritte und der Ausbeute an reiner Substanz dar⁵.

$$n = \frac{C_R}{\frac{\beta + 1}{\sqrt{\beta}} - 2} \quad (6)$$

Beispielsweise hat der Trennfaktor für Östron und 17- β -Östradiol im System Hexan (60 %)/Essigester (40 %)/Äthanol (50 %) den Wert $\beta = 2,41$. Wie man aus Abb. 3 entnehmen kann, sind zur Trennung der beiden Steroide $n = 190$ Verteilungsschritte erforderlich, wenn man nach Beendigung der Verteilung die eingesetzten Substanzmengen zu 99,7 % in reiner Form erhalten will. Der Verlauf der Kurven in Abb. 3 zeigt, daß bei kleinen Trennfaktoren schon die Vergrößerung von β um wenige Zehnteinheiten eine beträchtliche Einsparung an Verteilungsschritten erbringt.

Für die Trennung eines Gemisches mit möglichst wenig Aufwand sind lineare Verteilungsisothermen der zu trennenden Substanzen erwünscht, außerdem möglichst große Trennfaktoren sowie günstige Werte der Verteilungskoeffizienten ($0,1 \leq K \leq 10$). Diese Bedingungen können durch geeignete Auswahl der Lösungsmittel erfüllt werden, wobei gleichzeitig noch weitere Anforderungen zu berücksichtigen sind, z. B.:

- große Kapazität des Systems
- keine irreversible Reaktion mit der Substanz
- große Dichteunterschiede der Phasen
- geringe Viskosität
- keine Neigung zur Emulsionsbildung
- Möglichkeit zur leichten Rückgewinnung der Substanzen u. a. m.

Die Schwierigkeit der Auswahl geeigneter Lösungsmittelsysteme besteht darin, daß die optimale Erfüllung der einen Voraussetzung dem System häufig in anderer Hinsicht unerwünschte Eigenschaften verleiht und umgekehrt. Aus diesem Grunde muß man bei der Wahl der Phasenpaare meist zwischen konkurrierenden Einflüssen Kompromisse eingehen. Diese können nur unter

⁵ E. HECKER, Z. Naturforsch. *Ob*, 77 (1953).

sorgfältiger Berücksichtigung der Eigenschaften der Lösungsmittel und der zu verteilenden Substanzen für jeden Einzelfall besonders geschlossen werden.

Wichtige Anhaltspunkte über die Beeinflussung des Verteilungsverhaltens einer Substanz durch die verschiedensten Lösungsmittel ergeben sich aus der Kenntnis der molekularen Vorgänge bei der Verteilung. Man weiß seit langem, daß bestimmte Substituenten, wie z. B. OH-, NH₂- und COOH-Gruppen, den Verteilungskoeffizienten einer Verbindung im System organisches Lösungsmittel/Wasser zugunsten der Wasserphase verschieben, während eine Verlängerung der Kohlenstoffkette in der entgegengesetzten Richtung wirkt. Hiernach kann man zwischen hydrophilen und hydrophoben Substituenten unterscheiden. Die Substituenten der erstgenannten Art werden häufig auch als polar, Kohlenwasserstoffreste dagegen als unpolar bezeichnet und die Verteilung als das Resultat der entgegengesetzten Wirkung der verschiedenen Molekelbereiche aufgefaßt. Die Bezeichnung Polarität wird dabei jedoch meist in ganz unbestimmtem Sinne verwendet. Tatsächlich ist die Wechselwirkung zwischen den Molekeln gelöster Substanzen auf verschiedene Arten von zwischenmolekularen Kräften zurückzuführen. Es können daran sowohl Induktions- als auch Dispersionskräfte sowie Wasserstoff-

brückenbindungen beteiligt sein. In den letzten Jahren ist von zahlreichen Autoren gezeigt worden, daß gegenüber der Wirkung von H-Brücken-Bindungen die Wechselwirkung durch Dispersions- und Induktionskräfte im allgemeinen weit zurücktritt. Das Verteilungsverhalten organischer Substanzen ist daher qualitativ zu verstehen, wenn man zur Deutung des Verteilungskoeffizienten die Tendenz der Substanzen zur Ausbildung von H-Brücken mit den Lösungsmitteln der Ober- und Unterphase heranzieht. Darauf soll am Beispiel der Verteilung im System Äther/Wasser näher eingegangen werden.

Die Wassermolekel hat in bezug auf Wasserstoffatome sowohl Donator- als auch Akzeptoreigenschaften. Ihre Donatoreigenschaften gehen auf die beiden Wasserstoffatome zurück, ihre Akzeptoreigenschaften auf die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms. Die Wassermolekeln sind infolgedessen durch verhältnismäßig kräftige, dreidimensionale H-Brücken-Bindungen miteinander vernetzt. Die Äthermolekel hat dagegen ausschließlich Akzeptoreigenschaften, die außerdem gegenüber der des Wassers weniger stark ausgeprägt sind, weil das Sauerstoffatom durch die beiden Äthylgruppen abgeschirmt ist. Da die Wasserstoffatome der C-H-Bindung im allgemeinen für die Bildung einer Wasserstoffbrücke nicht in Frage kommen, bestehen zwischen den Äthermolekeln keine direkten H-Brücken. In der Ätherphase vorkommende Wassermolekeln werden aber nicht nur miteinander,

sondern auch mit Äthermolekeln vernetzt sein; allerdings ist die Vernetzung in der Ätherphase viel schwächer als in der Wasserphase. Diese Verhältnisse sind an Abb. 4 schematisch dargestellt.

Aus diesem rohen Bild über den molekularen Zustand der beiden Phasen ergibt sich, daß eine Kohlenwasserstoffmolekel, von der nur wenig weitreichende Dispersionskräfte, aber keine H-Brücken-Bindungen ausgehen, nur sehr schwer aus der Ätherphase in die Wasserphase übertreten kann. Um dies zu tun, müßte sie die vernetzten Wassermolekeln auseinanderzwingen. Die Kohlenwasserstoffmolekel wird daher aus der Wasserphase hinaus in die Ätherphase gedrängt. Aus diesem Grunde muß man für einen Kohlenwasserstoff im System Äther/Wasser einen sehr großen Verteilungskoeffizienten erwarten.

Umgekehrt verhalten sich Molekeln mit Gruppen, die zur Ausbildung intermolekularer H-Brücken-Bindungen befähigt sind. Diese lagern sich infolge ihrer Eigenschaften an Wassermolekeln an und treten um so leichter in die Wasserphase über, je wirksamer und je zahlreicher die erwähnten Gruppen sind.

Eine Übersicht über das Verteilungsverhalten zahlreicher aliphatischer Verbindungen im System Äther/Wasser vermittelt Abb. 5. Man er-

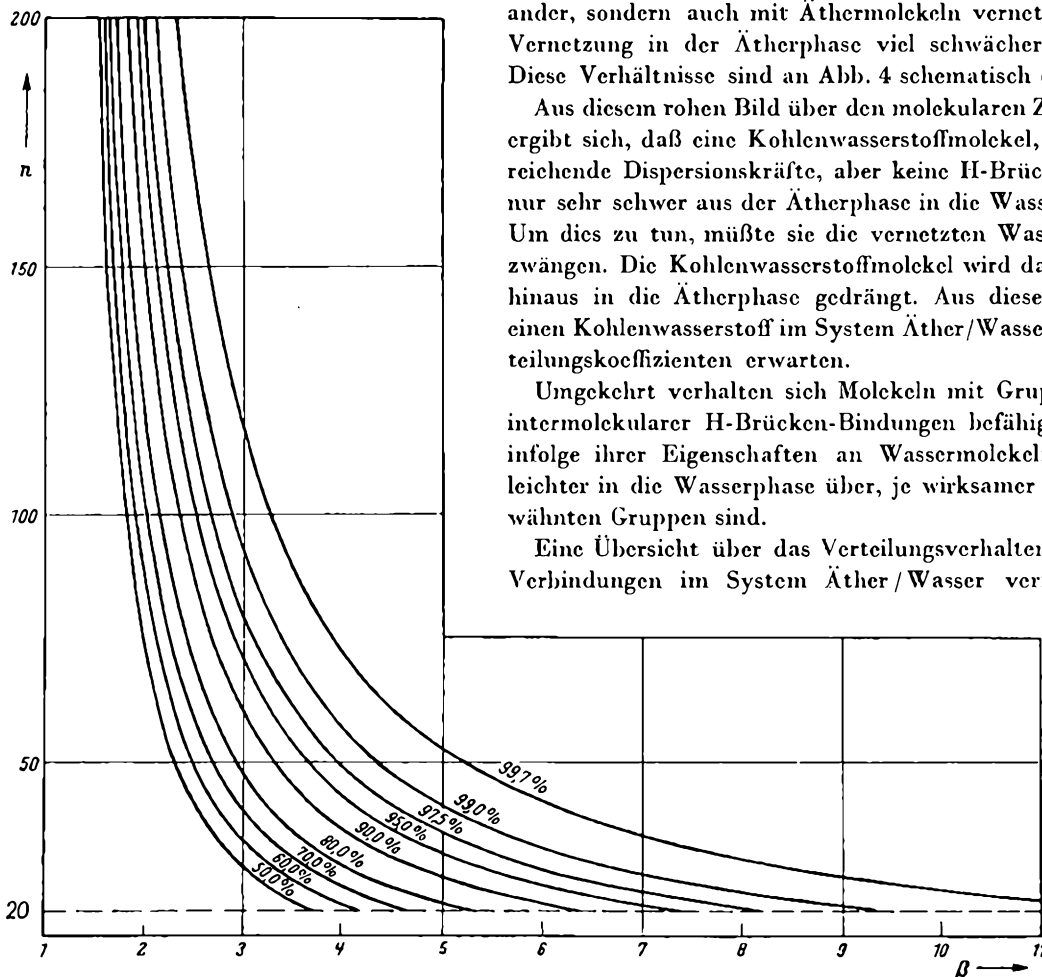


Abb. 3. Die Trennfunktion für den Grundprozeß der CRAIG-Verteilung in graphischer Darstellung. CR [Gl. (6)] ist eine Reinheitskonstante, die für jede der angegebenen Ausbeuten einen bestimmten Zahlenwert hat⁵

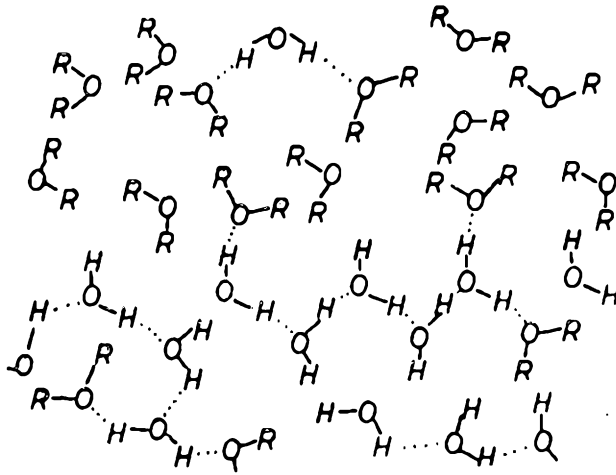


Abb. 4. Erläuterung im Text

kennt, daß der Verteilungskoeffizient in homologen Reihen mit steigender Kettenlänge zunimmt, und zwar im allgemeinen um einen konstanten Betrag. Abweichungen von dieser Regelmäßigkeit treten meist bei

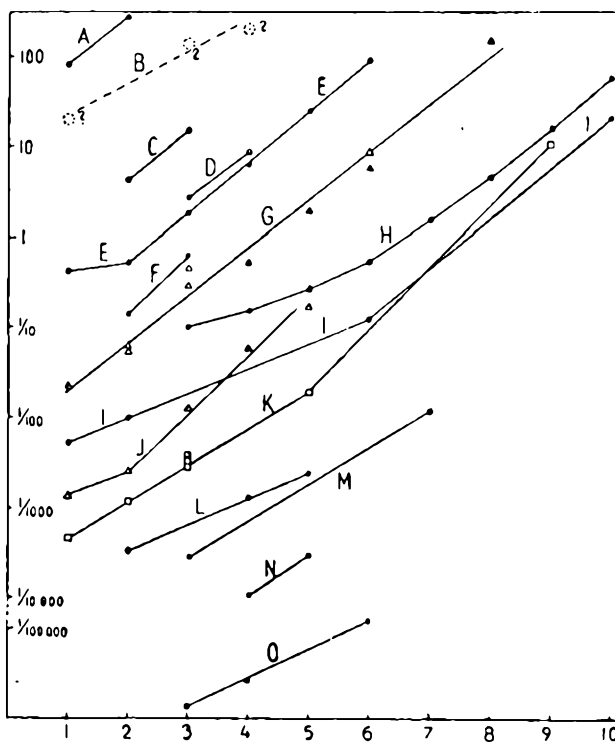


Abb. 5. Ordinate: Verteilungskoeffizient im System Äther/Wasser in logarithmischem Maßstab, Abszisse: Zahl der C-Atome in der Molekel⁹. A Alkyljodide, B Methankohlenwasserstoffe (sehr unsichere Werte), C α -Bromfettsäuren, D Alkylacetate, E Fettsäuren, F Alkylcarbamate, G Alkylamine, H Dicarbonsäuren, I Glykole, J Fettsäureamide, K Alkylharnstoffe, L Diamine, M (Alkyl)malonamide, N vierwertige Alkohole, O α -Aminosäuren

den ersten Gliedern einer Reihe auf (Abb. 5 z. B. E, J). Wenn man Verbindungen mit gleicher Anzahl von C-Atomen vergleicht, so erkennt man, daß der Ver-

⁹ R. COLLANDER, Acta Chem. Scand. 3, 717 (1949).

teilungskoeffizient um so kleinere Werte annimmt, je größer die Zahl der Protonendonatoren und -akzeptoren in einer Molekel ist (Abb. 5).

Ähnliche Regelmäßigkeiten findet man auch bei Aromaten. Z. B. steigt der Verteilungskoeffizient der Methylaniline im System Cyclohexan/Puffer pH 3,0 mit zunehmendem Methylierungsgrad an (Tab. 1). In der Reihe Isochinolin, Chinolin, 8-Methylchinolin (Tab. 1) steigt der *K*-Wert ebenfalls an, weil die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Heterostickstoffatom und den Wassermolekülen der Unterphase in zunehmendem Maße sterisch behindert wird. Besonders deutlich ist der Einfluß der sterischen Behinderung einer Wasserstoffbrückenbindung am Beispiel einiger Indanole und Tetrahydronaphtole (Tab. 1). Die Oxygruppe des 5-Indanols ist durch die benachbarte Methylengruppe des Fünfrings nicht behindert, während die Oxygruppe des 4-Indanols etwas behindert wird. Noch stärker tritt dieser Effekt für die Oxy-Gruppe des 5-Oxy-1,2,3,4-Tetrahydro-naphtalins in Erscheinung. Die Befunde stimmen mit Untersuchungen von ARNOLD und Mitarbeitern⁷ überein, die auf anderem Wege zu demselben Ergebnis geführt haben.

Tab. 1. Verteilungsverhalten einiger Aromaten

$K = 0,03$	$K = 0,29$	$K = 2,21$
Cyclohexan / Puffer pH 3,0, 25 °C ⁸		
$K = 0,24$	$K = 0,89$	$K = 9,64$
Cyclohexan / Puffer pH 3,72, 25 °C ⁸		
$K = 3,7$	$K = 4,5$	$K = 8,6$
$K = 25,3$		
Cyclohexan / Wasser 25 °C ¹⁰		

Da man mit Hilfe der multiplikativen Verteilung insbesondere die Trennung von Substanzgemischen anstrebt, ist es von größtem praktischem Nutzen, den Einfluß der Zusammensetzung des Lösungsmittelsystems auf den Trennfaktor zu kennen. Man muß für zwei Verbindungen um so kleinere Trennfaktoren erwarten, je

⁷ R. T. ARNOLD und J. RICHTER, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3505 (1948).

⁸ C. COLUMBIC und G. GOLDBACH, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3966 (1951).

⁹ C. COLUMBIC und M. ORCHIN, J. Amer. Chem. Soc. 72, 4145 (1950).

¹⁰ M. ORCHIN und C. COLUMBIC, J. Amer. Chem. Soc. 71, 4151 (1949).

ähnlicher ihre chemische Konstitution ist. Nach den Messungen von COLLANDER (Abb. 5) kann man im System Äther/Wasser für zwei aufeinander folgende Glieder einer homologen Reihe im allgemeinen mit einem Trennfaktor von $\beta = 2$ bis $\beta = 4$ rechnen. Diese Durchschnittswerte können in vielen Fällen durch geschickte Zusammenstellung von Lösungsmittelsystemen vergrößert werden. Ein Beispiel dafür ist in Tab. 2 wiedergegeben.

Im System *n*-Heptan/97,5prozentige Essigsäure wurde für Palmitin- und Stearinsäure ein Trennfaktor von $\beta = 1,48$ gemessen. Es läßt sich mit Hilfe von Gleichung (6) leicht ausrechnen, daß zur Trennung der Säuren in diesem System durch den Grundprozeß der CRAIG-Verteilung 900 Verteilungsschritte erforderlich sind, wenn 99,7% der beiden im Gemisch enthaltenen Säuren nach der Verteilung in reiner Form vorliegen sollen.

Fügt man dem System Acetonitril bzw. Formamid zu, so steigt der Trennfaktor an und entsprechend fällt die Zahl der Verteilungsschritte ($n_{99,7\%}$) erheblich ab (Tab. 2). Acetonitril und Formamid sind geeignet, mit der Essigsäure der Unterphase sehr starke Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen; *n*-Heptan wird daher aus der Unterphase verdrängt, wenn man die erwähnten Lösungsmittel zusetzt, d. h. die Mischbarkeit der beiden Phasen nimmt ab. In noch stärkerem Ausmaß ist dies der Fall, wenn man Acetonitril, Formamid und Eisessig zusammen als Unterphase verwendet (Tab. 2); parallel mit der Abnahme der Mischbarkeit steigt der Trennfaktor für die beiden Fettsäuren auf den Wert $\beta = 4,1$ an. In diesem System ist eine Trennung der Substanzen schon mit relativ wenigen Verteilungsschritten möglich. Das Beispiel ist die Nutzanwendung einer Regel, die schon JANTZEN¹¹ bekannt war: Der Trennfaktor zweier Substanzen ist im allgemeinen um so größer, je weniger

Tab. 2. Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren für Palmitin- und Stearinsäure in verschiedenen Systemen¹²

Lösungsmittelsystem	Stearinsäure K	Palmitinsäure K	β	$n_{99,7\%}$
<i>n</i> -Heptan/Essigsäure (97,5%)	4,96	3,35	1,48	900
<i>n</i> -Heptan (11) / Essigsäure (5), Acetonitril (5)	5,92	3,61	1,64	581
<i>n</i> -Heptan (4) / Essigsäure (3), Formamid (1)	24,0	12,0	2,00	292
<i>n</i> -Heptan (3) / Essigsäure (1), Acetonitril (1), Formamid (1)	25,4	6,2	4,1	70

¹¹ E. JANTZEN, Dechema-Monographie Nr. 48, Verlag Chemie, Berlin 1932.

¹² E. H. AHRENS und L. C. CRAIG, J. Biol. Chem. 195, 299 (1952).

die zur Verteilung verwendeten Phasen miteinander mischbar sind. Von dieser Regel sind bis jetzt nur wenige Ausnahmen bekanntgeworden, und auch diese lassen sich verstehen, wenn man die Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekeln berücksichtigt.

Durch Verwendung von Essigsäure als Komponente der Unterphase der in Tab. 2 aufgeführten Systeme wird, außer einer starken Vernetzung der Molekeln in der Unterphase erreicht, daß die Verteilungsisotherme der beiden Fettsäuren trotz der Assoziation linear bleibt. *n*-Heptan nimmt Essigsäuremolekeln auf, die mit der höheren Fettsäure in der *n*-Heptan-Phase assoziieren. Dann liegen praktisch nur z. B. Palmitinsäure-Essigsäure-Doppelmolekeln, aber keine Palmitinsäure-Palmitinsäure-Assoziante vor, die eine Abweichung der Verteilungsisotherme von der linearen Form verursachen würden. In der Unterphase wird außerdem durch den Gehalt an Essigsäure die Dissoziation zurückgedrängt.

Eine qualitative Übersicht über die Mischbarkeit von Lösungsmitteln gibt eine *Systematik der Flüssigkeiten*, die auf der Tendenz der Molekeln zur Ausbildung von H-Brücken beruht. Eine solche Systematik gibt außerdem Auskunft über die Wirkung von Lösungsmittelzusätzen auf Verteilungskoeffizienten und Trennfaktoren gelöster Substanzen.

Man kann die gebräuchlichen Lösungsmittel in fünf Klassen einteilen, die sich durch Zahl und Stärke der H-Brücken-Bindungen unterscheiden, die zwischen den Molekeln wirksam sind:

- Klasse I *Dreidimensionales Netz starker H-Bindungen*, z. B. Wasser, mehrwertige Alkohole, Aminoalkohole, Oxysäuren, Polyphenole, Di- und Tricarbonsäuren.
- II *Aktive H-Atome und elektronegative Atome mit freien Elektronenpaaren*, z. B. Alkohole, Säuren, Phenole, primäre und sekundäre Amine, Oxime, Nitroverbindungen und Nitrile mit α -ständigen H-Atomen.
- III *Elektronegative Atome, jedoch keine aktiven H-Atome*, z. B. Äther, Ketone, Aldehyde, Ester, tertiäre Amine, Nitroverbindungen und Nitrile ohne α -ständige H-Atome.
- IV *Aktive H-Atome, aber keine elektronegativen Atome*, z. B. Chloroform, Trichloräthylen, Methylenchlorid, Tetrachloräthan.
- V *Keine Möglichkeit zur Bildung von H-Brücken*, z. B. Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff, Kohlenwasserstoffe.

Ordnet man zwei beliebige Flüssigkeiten ihren H-Bindungs-Klassen zu, so kann man ihre Mischbarkeit abschätzen. Diese ist im allgemeinen um so größer, je näher sich die beiden Molekeln in ihren H-Bindungs-Klassen stehen (Abb. 6).

Durch die Zuordnung der Lösungsmittel zu ihren H-Bindungs-Klassen wird nur eine sehr rohe Einteilung erzielt. In Wirklichkeit bestehen fließende Übergänge in der Mischbarkeit von Lösungsmitteln, und man kann das Schema Abb. 6 weiter vervollständigen, wenn man die Flüssigkeiten innerhalb der H-Bindungs-Klassen nach aufsteigender Löslichkeit, z. B. in Wasser (Klasse I)

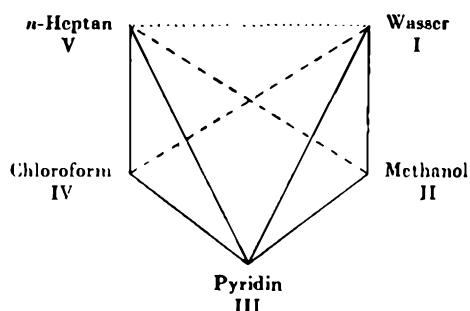


Abb. 6. Mischbarkeit einiger typischer Vertreter der H-Bindungs-Klassen, schematisch: Phasen praktisch ineinander unlöslich, - - - - - Phasen teilweise ineinander löslich, ——— keine Ausbildung zweier Phasen

oder in *n*-Heptan (Klasse V), anordnet. Dadurch kommt man zu einer Reihenfolge der Lösungsmittel (Tab. 3), die zuverlässigere Anhaltspunkte über ihre Mischbarkeit vermittelt. Je weiter zwei Lösungsmittel in dieser Folge voneinander entfernt stehen, desto weniger sind sie miteinander mischbar. Diese Anordnung der Lösungsmittel soll deshalb als «mixotrope Reihe» bezeichnet werden, in Analogie zu der zuerst von TRAPPE¹³ angegebenen «elutropen Reihe» für die Chromatographie.

Tab. 3. Die mixotrope Reihe der Flüssigkeiten

Salzlösungen (Puffer)	Essigester und Homologe
Anorganische Säuren	Methyläthylketon
Wasser	Diäthyläther und Homologe
Milchsäure	Methylenchlorid
Formamid	Tetrachloräthan
Morpholin	Chloroform
Ameisensäure	Dichloräthan
Nitromethan	Trichloräthan
Acetonitril	Benzol
Essigsäure und Homologe	Toluol
Methanol	Tetrachlorkohlenstoff
Glykolmonomethyläther	Schwefelkohlenstoff
Äthanol und Homologe	Cyclohexan
Phenol	2,2,4-Trimethylpentan
Anilin	Heptan
Aceton	Hexan
Dioxan	Paraffinöl
Tetrahydrofuran	
Pyridin und Homologe	

Die mixotrope Reihe kann selbstverständlich nur qualitativen Charakter haben. Häufig kann man die Reihenfolge benachbarter Lösungsmittel umkehren, ohne daß dadurch ein ernster Fehler begangen würde. Auch lassen sich die höheren Glieder einer homologen Reihe nicht widerspruchsfrei einordnen. So gehören z. B. Methanol und die homologen Alkohole der Klasse II an, obwohl die höheren Glieder vom Butanol an mit Wasser zweiphasige Systeme bilden. Diese Fälle lassen sich jedoch relativ leicht übersehen, und trotz der Unvollkommenheiten im einzelnen kann man die mixotrope Reihe der Flüssigkeiten bei der Auswahl von Lösungsmittelsystemen zur multiplikativen Verteilung mit Vor-

teil heranziehen. Wenn man auch die zu verteilende Substanz in die Reihe einordnet, erhält man Anhaltspunkte über diejenigen Lösungsmittel, die sich zur Verteilung der Substanz eignen. Die ausgesuchten Lösungsmittelkombinationen werden dann durch Bestimmung von Verteilungskoeffizienten überprüft und so lange weiterverändert, bis ein System mit befriedigenden Eigenschaften herausgearbeitet ist. In welcher Weise die mixotrope Reihe dabei Anwendung finden kann, soll an einem einfachen Beispiel erläutert werden.

Die β -Anthrachinoncarbonsäureester des Octanols und des Hexenols gehören entsprechend ihren funktionellen Gruppen in Klasse III, stehen jedoch wegen der großen hydrophoben Reste der Klasse V sehr nahe. Sie sind in Wasser vollkommen unlöslich, so daß man z. B. im System *n*-Heptan/Wasser einen außerordentlich hohen *K*-Wert erhält, der zur multiplikativen Verteilung ungeeignet ist. Für die Unterphase ist daher als Lösungsmittel eine Flüssigkeit der Klasse II, z. B. Methanol, besser geeignet. Tatsächlich ist der im System *n*-Heptan/Methanol bestimmte Verteilungskoeffizient sehr klein. Um ihn zu erhöhen, kann man dem System Wasser zusetzen (vgl. Stellung in der mixotropen Reihe) und eine Zunahme des Verteilungskoeffizienten außerdem durch Zusatz eines Lösungsmittels der Klasse IV noch unterstützen. Es wurde Benzol gewählt, und man erkennt, daß die Verteilungskoeffizienten in den in Tab. 4 angegebenen Systemen günstiger liegen. Ihre Werte nehmen bei konstanter Zusammensetzung der Oberphase mit steigendem Wassergehalt der Unterphase zu. Gleichzeitig steigt auch der Zahlenwert des Trennfaktors an. Die Zahl der Verteilungsschritte, die sich entsprechend diesen Trennfaktoren aus Gleichung (6) ergeben, sind in der letzten Spalte aufgeführt. Mit zunehmendem Wassergehalt der Unterphase geht die Löslichkeit der Ester in der Unterphase zurück, d. h. die Kapazität des Systems nimmt ab. Damit ist dieser Möglichkeit zur Erhöhung des Trennfaktors in der Praxis eine Grenze gesetzt. Wenn man die Trennfaktoren bei gleich zusammengesetzten Unterphasen, aber verschiedener Zusammensetzung der Oberphasen vergleicht, so erkennt man, daß die Zahlenwerte um so niedriger liegen, je mehr Benzol in der Oberphase enthalten ist. In einem Fall wurde *n*-Heptan teilweise durch Cyclohexan ersetzt (Tab. 4) um den Gehalt an *n*-Heptan herabzusetzen. Gleichzeitig konnte dadurch auch eine geringfügige Erhöhung der Trennfaktoren erzielt werden. Bei nicht zu hohen Konzentrationen ist die Verteilungsisothermie in allen neun Systemen linear.

Auf Grund ähnlicher Überlegungen kommt man in den meisten Fällen zu Systemen, die aus mehr als zwei Lösungsmitteln bestehen. Tatsächlich leisten sinnvoll zusammengesetzte Mehrkomponentensysteme häufig mehr als Zweikomponentensysteme (vgl. dazu auch Tab. 2).

Besondere Bedeutung kommt der Auswahl der Lösungsmittel bei der Verteilung von Säuren und Basen

¹³ E. TRAPPE, Biochem. Z. 305, 150 (1940).

Tab. 4. K_A = Anthrachinoncarbonsäureester des *n*-Octanols;
 K_B = Anthrachinoncarbonsäureester des Hexen-2-ol-1⁵;
 n = Zahl der Verteilungsschritte nach Gleichung (6)
 für 99,7% Reinheit

	Methanol- Wasser 50 : x	G_A	G_B	β	$n_{99,7\%}$
<i>n</i> -Heptan-Benzol (10 : 1)	50 : 0	1,227	0,643	1,98	305
	50 : 1	1,86	0,849	2,19	231
	50 : 2	2,74	1,006	2,72	141
<i>n</i> -Heptan- Cyclohexan-Benzol (10 : 10 : 2)	50 : 0	1,256	0,607	2,07	269
	50 : 1	1,901	0,815	2,33	198
	50 : 2	2,67	1,005	2,66	147
<i>n</i> -Heptan-Benzol (10 : 2)	50 : 0	1,17	0,752	1,55	600
	50 : 1	1,493	0,865	1,725	481
	50 : 2	2,081	1,021	2,02	288

zu. Da bei diesen Substanzen meist mehrere Molekelarten in einer oder in beiden Phasen auftreten (Abb. 7), muß durch geeignete Zusammensetzung der Phasen vor allem die lineare Form der Verteilungsisotherme gewährleistet werden. Alle Flüssigkeiten der Klassen V und IV der mixotropen Reihe, also Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe, fördern die Assoziation geeigneter Molekeln und führen daher zu mehr oder weniger konzentrationsabhängigen Verteilungskoeffizienten. Bei Verwendung von Flüssigkeiten der Klassen III und II erhält man dagegen auch bei der Verteilung von Carbonsäuren nur geringe Eigenassoziation. Hingegen kann die Dissoziation in der Unterphase Anlaß zu Störungen geben. Verwendet man aber eine Pufferlösung mit genügender Pufferkapazität als Unterphase, so werden alle Gleichgewichte festgelegt. Man hat dann zwar in jeder Phase verschiedene Molekelarten, aber trotzdem einen von der Gesamtkonzentration unabhängigen Verteilungskoeffizienten und damit auch die erwünschte lineare Verteilungsisotherme.

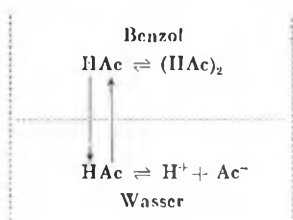


Abb. 7. Gleichgewichte bei der Verteilung einer Säure im System Benzol/Wasser

Die Verwendung von Pufferlösungen als wäßrige Phase bei der Verteilung von sauren und basischen Substanzen bringt auch noch weitere Vorteile. Unter Berücksichtigung des Dissoziationsgleichgewichts in der wäßrigen Phase läßt sich zeigen, daß für den Verteilungskoeffizienten K einer Säure näherungsweise die einfache Beziehung¹¹

$$\log K = \log k_o + p_{k'} - pH \quad (7)$$

gilt, wenn k_o den individuellen Verteilungskoeffizienten der undissoziierten Säure und $p_{k'}$ den negativen Logarithmus ihrer Dissoziationskonstanten bedeutet. Bestimmt man also $\log K$ in Abhängigkeit vom pH-Wert, so erhält man eine Gerade mit dem Anstieg -1 . Die Gültigkeit der Gleichung (7) konnte für viele Fälle experimentell bestätigt werden (Abb. 8). Der Zahlenwert des

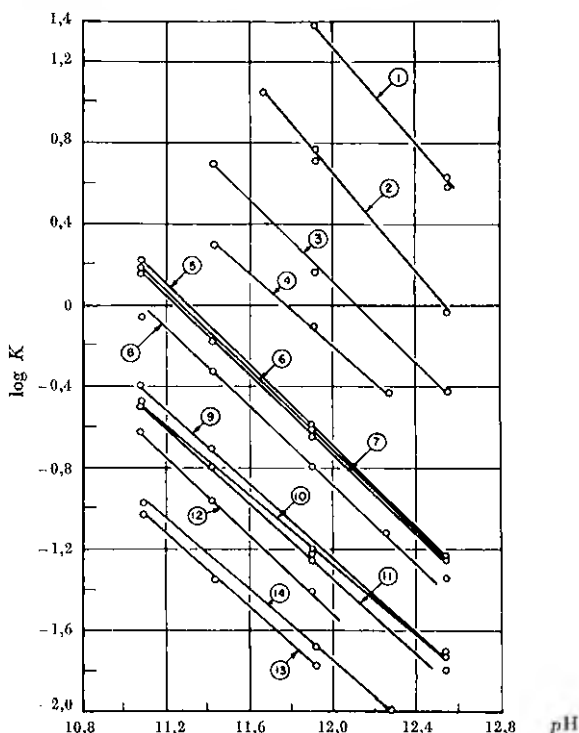


Abb. 8. Verteilungskoeffizienten einiger Phenole in Abhängigkeit vom pH im System Cyclohexan/0,5 m Phosphatpuffer. Assoziation der Phenole in Cyclohexan wurde nicht beobachtet¹⁵. 1: o-Cyclohexylphenol, 2: p-Cyclohexylphenol, 3: o-Phenylphenol, 4: 2,6-Xylenol, 5: 2,4-Xylenol, 6: 3-Methyl-5-äthylphenol, 7: o-Äthylphenol, 8: 2,5-Xylenol, 9: p-Äthylphenol, 10: m-Äthylphenol, 11: 3,5-Xylenol, 12: o-Kresol, 13: m-Kresol, 14: p-Kresol

Verteilungskoeffizienten läßt sich also durch Wahl verschiedener pH-Werte des Puffers in weiten Bereichen verändern. Eine der Gleichung (7) entsprechende Beziehung gilt auch für die Verteilung schwacher Basen in gepufferten Systemen¹⁴.

Aus Gleichung (7) ergibt sich für den Trennfaktor zweier Säuren A und B in demselben Lösungsmittelsystem

$$\beta = \beta_o \frac{k'_B}{k'_A} \quad (8)$$

β_o ist der Trennfaktor für die undissoziierten Säuren, k'_A und k'_B sind ihre Dissoziationskonstanten. Entsprechend Gleichung (8) hängt der Trennfaktor in Pufferlösungen vom Verhältnis der Dissoziationskonstanten

¹¹ E. HECKER, *Verteilungsverfahren im Laboratorium*, Monographie Nr. 67 zur Angew. Chem., demnächst im Verlag Chemie, Weinheim.

¹⁶ C. COLUMBIC, M. ORCIUN und S. WELLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2624 (1949).

ab, und wenn $\frac{k'_{II}}{k'_{IA}} > 1$ ist, ist auch $\beta > \beta_0$. Außerdem

nimmt β bei Verwendung gepufferter Unterphasen meist höhere Werte an als bei ungepufferten Unterphasen, da wegen des Aussalzeffektes die gegenseitige Löslichkeit der Phasen geringer ist. Beide Effekte können in derselben Richtung wirken, so daß es auf diese Weise zu beachtlichen Vergrößerungen der β -Werte in gepufferten Systemen kommen kann. Einige Zahlenbeispiele dafür sind in Tab. 5 wiedergegeben.

Mit diesen wenigen Beispielen sollte gezeigt werden, daß die Zusammenstellung der Lösungsmittelsysteme für den Erfolg einer Trennung durch multiplikative Verteilung entscheidend ist. Für die Auswahl geeigneter Lösungsmittel wurden Regeln aufgestellt, die sich aus den molekularen Vorgängen bei der Verteilung ableiten lassen. Ihre Anwendung ist besonders für den Praktiker von Nutzen, weil sie ein gezieltes Arbeiten ermöglichen und damit Zeit und Mühe ersparen.

Substanzpaare	Cyclohexan/		
	Wasser	Puffer	
	pH 7,0 β_0	pH 11,08 β	pH 3,72 β
^{o-} _{in-} Kresol	1,91	2,66	—
^{2,4-} _{3,5-} Xylenol	1,63	4,94	—
^{o-} _{m-} Äthylphenol	2,55	4,68	—
Chinolin }	1,38	—	3,71
Isochinolin }			
⁴⁻ ₆₋ Methylchinolin	1,53	—	4,18
²⁻ ₈₋ Methylchinolin	3,73	—	28,4

Tab. 5. Trennfaktoren von Phenolen¹⁶ und Chinolinen⁸ in gepufferten und ungepufferten Systemen