

133. Kinetik der Decarboxylierung von p-Aminosalicylsäure

von A. V. Willi und J. F. Stocker.

(23. IV. 54.)

Die leichte Decarboxylierbarkeit von p-Aminosalicylsäure (PAS) unter Bildung von m-Aminophenol machte sich schon bei Versuchen ihrer Darstellung durch Reduktion von p-Nitrosalicylsäure störend bemerkbar¹). Sie erschwert ferner die Bereitung haltbarer Lösungen²). Trotz der Bedeutung von PAS und ihrer Salze als Arzneimittel war bisher über die Decarboxylierungsgeschwindigkeit von PAS in Abhängigkeit von pH und Temperatur verhältnismässig wenig bekannt. Das veranlasste uns zur Durchführung dieser Arbeit, womit wir zugleich ein interessantes Beispiel zur Kinetik von Decarboxylierungsreaktionen zu finden hofften³).

Wir bestimmten die Geschwindigkeit der Decarboxylierung von p-Aminosalicylsäure in wässriger Lösung konstanter Ionenstärke ($\mu = 0,1$) in Gegenwart von Acetatpuffern und von verdünnter Salzsäure. Zur Verfolgung der Reaktion diente die spektrophotometrische Methode, da m-Aminophenol viel schwächer im UV. absorbiert als das p-Aminosalicylat-Ion (Fig. 1).

Für die Messungen wurde Natrium-p-aminosalicylat (PAS-Natrium, „Cilag“, puriss.) mit einem m-Aminophenol-Gehalt unter 0,15% verwendet, wie es für die Tbc-Therapie im grossen hergestellt wird. Auf weitere Reinigung wurde verzichtet, denn Proben zweier im Abstand von $\frac{1}{2}$ Jahr hergestellter Chargen zeigten identisches Verhalten in bezug auf Acidität und UV.-Spektren (Spektrum des Anions A', siehe Fig. 1).

Die Lösungen für die kinetischen Messungen enthielten $1,3 \cdot 10^{-5}$ -m. PAS-Na, verschiedene Mengen Salzsäure oder Acetatpuffer und KCl (zur Ergänzung der Ionenstärke auf 0,1) in CO₂-freiem Wasser. Bei HCl-Konzentrationen unter $8 \cdot 10^{-4}$ -m. wurden Quarzkolben verwendet, ferner war dort eine kleine Korrektur für den H⁺-Verbrauch durch teilweise Bildung von PAS-Säure aus dem Na-Salz anzubringen. Die (Konzentrations-) pH-Werte der Acetatpuffer wurden in der unten beschriebenen Anordnung potentiometrisch gemessen.

Die Lösungen wurden in einen 50-l-Wasserbad-Thermostaten von $20,07^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$ gestellt. In geeigneten Zeitabständen wurden Proben von 20 cm³ entnommen und mit 2 cm³ einer NaOH-Lösung, die die Probe genau neutralisierten, sowie mit 1 cm³ Sörensen-Phosphatpuffer vom pH 7,3 vermischt. Dann wurde bei einer Schichtdicke von 4 cm in einem Unicam-Spektrophotometer die UV.-Absorption bei 265 μ und 300 μ gemessen. Die Zeitablesung hatte im Moment der Neutralisation der Probe — nicht der UV.-Messung — zu erfolgen. Die Pufferung bewirkte, dass in den zu messenden Lösungen immer

¹) G. Ghielmetti, Farm. sci. e tec. (Pavia) **3**, 652 (1948).

²) K. H. Oberweger, D. E. Seymour & D. Simmonite, J. Pharm. et Pharmacol. **21**, 292 (1948); Paul P. Koelzer & Johannes Giesen, Z. Naturforsch. **6b**, 183 (1951); E. Külling & A. Kathriner, Therapeut. Umschau **8**, 9. Heft (1951).

³) Siehe die Zusammenfassung von D. R. Brown, Quart. Rev. Chem. Soc. **5**, 131 (1951).

nur p-Aminosalicylat-Ion und m-Aminophenol, jedoch keine anderen Ionisationsstufen des Ausgangs- oder Endproduktes vorhanden waren.

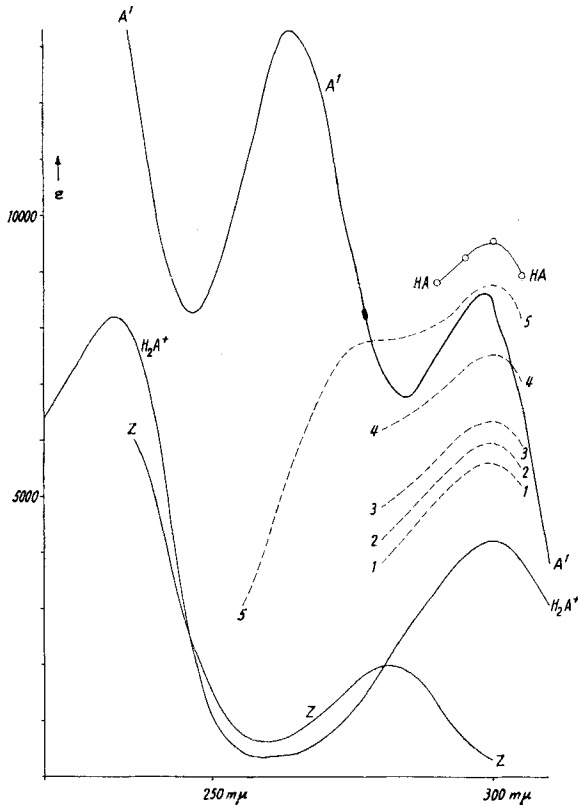


Fig. 1.

UV.-Spektren von PAS

in $3 \cdot 10^{-4}$ -n. NaOH (A'), in 2-n. HCl(H₂A⁺),
 in $4 \cdot 10^{-2}$ -n. HCl(1), in $3 \cdot 10^{-2}$ -n. HCl(2),
 in $2 \cdot 10^{-2}$ -n. HCl(3), in $1 \cdot 10^{-2}$ -n. HCl(4),
 in $2,5 \cdot 10^{-3}$ -n. HCl(5), undissoz. Säure, berechnet
 nach Gl. 6 (HA). UV.-Spektrum von m-Aminophenol (Z).

Die Berechnung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten geschah nach der Formel:

$$k = (1/t) \ln [E_0 - E_\infty / (E_t - E_\infty)],$$

wobei die E-Werte die zu den durch Indizes bezeichneten Zeiten gemessenen Extinktionen bedeuten.

Die Decarboxylierungsreaktion ist 1. Ordnung in bezug auf die p-Aminosalicylsäure-Gesamtkonzentration c_s , wie aus dem linearen Absinken von $\log. (E_t - E_\infty)$ mit der Zeit zu ersehen ist (Fig. 2). Tab. 1 enthält die bei verschiedenen H⁺-Konzentrationen gemessenen Konstanten 1. Ordnung. Zum Verständnis der eigentümlichen pH-

Abhängigkeit der k -Werte erweist sich die Ermittlung der Ionisationskonstanten von *p*-Aminosalicylsäure als notwendig.

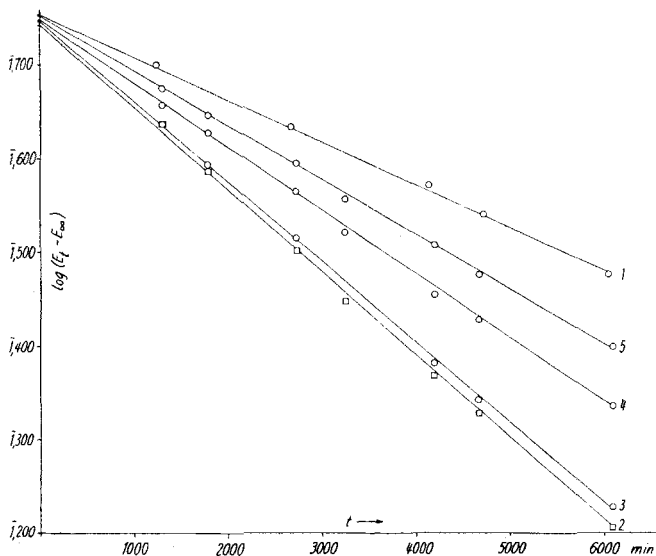


Fig. 2.

Decarboxylierungsgeschwindigkeit von PAS

$[H^+] = 3 \cdot 10^{-2}$ (1), $1,6 \cdot 10^{-3}$ (2), $1,2 \cdot 10^{-3}$ (3), $3,92 \cdot 10^{-4}$ (4),
in Acetatpuffer, $[H^+] = 3,20 \cdot 10^{-4}$ (5).

Die Ionisation von *p*-Aminosalicylsäure.

Als amphotere Substanz kann *p*-Aminosalicylsäure ein Proton anlagern und auch ein Proton abspalten. Es gelten die Gleichungen:

$$[HA][H^+]/[H_2A^+] = K_0, \quad (1)$$

$$[A^-][H^+]/[HA] = K_1. \quad (2)$$

K_0 und K_1 , die Konzentrations-Aciditätskonstanten bei $\mu = 0,1$ und 20° , wurden in einer früher beschriebenen Messkette ohne Flüssigkeitspotential¹⁾ mit Glaselektrode und Ag—AgCl-Elektrode bestimmt.

Es wurden Einzelmessungen an $5 \cdot 10^{-3}$ -m. Natrium-*p*-amino-salicylat-Lösungen mit 0,095-n. KCl und verschiedenen HCl-Zusätzen ausgeführt, wobei vor und nach jeder Messung die Konstanz des Asymmetrie-Potentials kontrolliert wurde. So konnten die pH-Werte auf 0,005 Einheiten genau bestimmt werden. Alle Lösungen wurden spätestens 20 Min. nach Ansäuern gemessen.

K_0 und K_1 wurden aus den Messdaten mit Hilfe der vor einiger Zeit beschriebenen graphischen Methode²⁾ ermittelt.

¹⁾ A. V. Willi & R. E. Robertson, Can. J. Chem. **31**, 363 (1953); G. Schwarzenbach, A. V. Willi & R. O. Bach, Helv. **30**, 1305, 1315 (1947).

²⁾ G. Schwarzenbach, A. V. Willi & R. O. Bach, Helv. **30**, 1315f (1947).

Auf potentiometrischem Wege erhielten wir die folgenden Werte:

$$K_0 = 1,66 \cdot 10^{-2} \pm 12\%,$$

$$K_1 = 2,32 \cdot 10^{-4} \pm 2\%.$$

Diese Zahlen stimmen grössenordnungsmässig mit den von *Vögli, Fallab, Blumer & Erlenmeyer*¹⁾ erhaltenen überein; Abweichungen sind vermutlich durch Unterschiede in der Ionenstärke zu erklären.

Aus K_1 berechnet sich²⁾ für 0,1-m. (2-proz.) Natrium-p-aminosalicylat im Äquivalenzpunkt pH = 8,3. Dieser Wert wird von den in der Britischen Pharmakopöe gegebenen Toleranzgrenzen (6,5–8,0) seltensamerweise nicht eingeschlossen³⁾.

Zur Bestimmung eines genaueren Wertes von K_0 führten wir spektrophotometrische Messungen an 10^{-5} -m. Lösungen von PAS-Na in verdünnter Salzsäure mit KCl-Zusatz ($\mu = 0,1$) aus (gestrichelte Kurven in Fig. 1).

Auch hier wurden die Lösungen im Laufe von 20 Min. gemessen, um merkliche Decarboxylierung auszuschliessen. Die Extinktionskoeffizienten des Kations H_2A^+ , $\epsilon_{H_2A^+}$, wurden aus dem Spektrum einer PAS-Lösung in 2-n. Salzsäure erhalten.

Zur Auswertung der Messungen dienten die folgenden Beziehungen:

$$\epsilon = \alpha_{H_2A^+} \cdot \epsilon_{H_2A^+} + \alpha_{HA} \cdot \epsilon_{HA} + \alpha_{A'} \cdot \epsilon_{A'} \quad (3)$$

$$\alpha_{H_2A^+} + \alpha_{HA} + \alpha_{A'} = 1 \quad (4)$$

ϵ ist der gemessene Extinktionskoeffizient, $\epsilon_{H_2A^+}$, ϵ_{HA} und $\epsilon_{A'}$ sind die spezifischen Extinktionskoeffizienten der entsprechenden Ionenarten. Die α -Werte stellen die Anteile der bezeichneten Partikeln an der PAS-Gesamtkonzentration c_s dar:

$$\alpha_{H_2A^+} = [H_2A^+]/c_s, \quad (5a)$$

$$\alpha_{HA} = [HA]/c_s, \quad (5b)$$

$$\alpha_{A'} = [A']/c_s. \quad (5c)$$

Durch Zusammenfassung der Gleichungen (1)–(4) erhält man:

$$\frac{1}{K_0} = \frac{\epsilon_{HA}}{(\epsilon - \epsilon_{H_2A^+}) [H^+]} + \frac{1}{[H^+]} \cdot \left\{ \frac{K_1 \epsilon_{A'} / [H^+] - (1 + K_1 / [H^+]) \epsilon_{H_2A^+}}{\epsilon - \epsilon_{H_2A^+}} - 1 - \frac{K_1}{[H^+]} \right\}. \quad (6)$$

Für K_1 wird der potentiometrisch bestimmte Wert eingesetzt, und nun sind alle Grössen ausser ϵ_{HA} und K_0 bekannt. Jedes gemessene Wertepaar von ϵ und $[H^+]$ liefert dann eine lineare Beziehung zwischen $1/K_0$ und ϵ_{HA} . Die entsprechenden Geraden werden graphisch dargestellt, und ihr gemeinsamer Schnittpunkt ergibt die gesuchten Werte für $1/K_0$ und ϵ_{HA} .

Wir fanden als Mittelwert bei 4 verschiedenen Wellenlängen (290 m μ – 305 m μ):

$$K_0 = 1,61 \cdot 10^{-2} \pm 6\%.$$

Die gleichzeitig erhaltenen spez. Extinktionskoeffizienten ϵ_{HA} sind in Fig. 1 eingezeichnet.

Beim Übergang $H_2A^+ \rightarrow HA$ wird die UV.-Absorption viel stärker. Daraus kann man schliessen, dass dabei Protonen von der Ammoniumgruppe abdissoziieren, denn Anilin-Derivate absorbieren

¹⁾ Helv. **34**, 26 (1951).

²⁾ A. V. *Willi*, Helv. **37**, 602 (1954), Gleichung (1).

³⁾ British Pharmacopoeia **1953**, 493–494.

im allgemeinen stärker im UV. als ihre entsprechenden Phenylammonium-Ionen¹⁾. An HA sind also Aminocarbonsäure-Molekeln wesentlich beteiligt, doch ist das Vorhandensein eines beträchtlichen Zwitterionen-Anteils nicht ausgeschlossen, da ja pK_0 und pK_1 nicht sehr weit voneinander entfernt sind. Es ist auffallend, dass in alkoholischer Lösung (keine Zwitterionen!) das UV.-Spektrum von p-Aminosalicylsäure²⁾ fast doppelt so hoch ist wie in Wasser.

Die Abspaltung des Protons von der phenolischen OH-Gruppe ist wie bei Salicylsäure³⁾ erst bei $pH > 12$ zu erwarten.

In Acetatpuffern vom $pH = 3,50$ zeigte $1,3 \cdot 10^{-5}$ -m. PAS das gleiche Spektrum (Mischung von HA und A') in Gegenwart von 10^{-4} -m. Zn^{+2} wie in Gegenwart von 10^{-4} -m. Äthylendiamin-tetraacetat; Komplexbildung war also unter diesen Bedingungen nicht nachweisbar.

Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung.

Die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-1. Ordnung laufen dem mit Hilfe von K_0 und K_1 berechneten HA-Anteil α_{HA} parallel (Tab. 1). Beide weisen bei $pH = 2,8$ ein Maximum auf. Dieses führt zu der Annahme einer Proportionalität zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Konzentration der undissoziierten p-Aminosalicylsäure:

$$-d c_0/dt = k_{HA} \cdot [HA] = k_{HA} \cdot \alpha_{HA} \cdot c_0. \quad (7)$$

Für die gemessenen Konstanten pseudo-1. Ordnung würde dann gelten:

$$k = k_{HA} \alpha_{HA} = k_{HA} / (1 + K_1/[H^+] + [H^+]/K_0). \quad (8)$$

Im pH-Bereich von 2–4 sind die nach Gleichung (8) berechneten k_{HA} -Werte konstant innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen. Man erhält als Mittelwert (unter Ausschluss der eingeklammerten Zahlen):

$$k_{HA} = 4,18 \cdot 10^{-6} \text{ [sek}^{-1}\text{]}.$$

Sobald grössere Mengen H_2A^+ im Aciditätsgewicht vorhanden sind, ergeben sich aus (8) zu hohe Werte für k_{HA} .

Um festzustellen, ob diese Abweichungen nicht durch Rechnung mit einer falschen Konstante K_0 verursacht sind, werden in Tab. 2 aus k und k_{HA} unter der Annahme der Gültigkeit von Gleichung (8) scheinbare HA-Anteile α'_{HA} und daraus scheinbare Konstanten K_0' berechnet. Der deutliche Gang in K_0' zeigt, dass auch irgendein anderer K_0 -Wert die experimentellen Daten nicht befriedigend erklären kann.

In Tab. 3 wird die Proportionalität der Differenz $k - k_{HA} \cdot \alpha_{HA}$ zum Kationen-Anteil $\alpha_{H_2A^+}$ demonstriert.

¹⁾ Doub & Vandenbelt, Am. Soc. 69, 2741 (1947); G. Kortüm, Z. physikal. Ch. B. 42, 39 (1935).

²⁾ D. J. Drain, D. D. Martin, B. W. Mitchell, D. E. Seymour & F. S. Spring, Soc. 1949, 1499.

³⁾ pK_2 von Salicylsäure beträgt 13,4 (D'Ans-Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker [Berlin 1943] S. 845).

Tabelle 1.

Geschwindigkeitskonstanten k der p-Aminosalicylsäure-Decarboxylierung bei $\mu = 0,1$ und $20,07^\circ \pm 0,04^\circ$.

c_{HA}	c_{NaAc}	c_{KCl}	$[\text{H}^+]$ (gemessen)	$k \cdot 10^6$ [sek ⁻¹]	α_{HA}	$(k/\alpha_{\text{HA}}) \cdot 10^6$
a) in Acetatpuffern.						
$1 \cdot 10^{-2}$	$1,73 \cdot 10^{-3}$	0,098	$1,66 \cdot 10^{-4}$	1,74	0,415	4,17
$5 \cdot 10^{-2}$	$8,65 \cdot 10^{-3}$	0,091	1,68	1,73	0,418	4,14
$2 \cdot 10^{-2}$	$1,73 \cdot 10^{-3}$	0,098	3,20	2,26	0,572	(3,95)
$1 \cdot 10^{-2}$ $+ 10^{-4}$ -m.	$1,73 \cdot 10^{-3}$ Zn^{+2}	0,098	—	1,72	—	—
$[\text{H}^+]$			$k \cdot 10^6$ [sek ⁻¹]	α_{HA}	$(k/\alpha_{\text{HA}}) \cdot 10^6$	
b) in verdünnter Salzsäure (+ KCl).						
$1,94 \cdot 10^{-4}$			1,86	0,457	(4,07)	
$3,92 \cdot 10^{-4}$			2,63	0,620	4,24	
$7,90 \cdot 10^{-4}$			3,02	0,744	4,06	
$1,20 \cdot 10^{-3}$			3,31	0,789	4,20	
$1,60 \cdot 10^{-3}$			3,41	0,804	4,24	
$2,50 \cdot 10^{-3}$			3,25	0,802	4,06	
$1,00 \cdot 10^{-2}$			2,47	0,609	(4,06)	
$2,00 \cdot 10^{-2}$			2,08	0,445	(4,68)	
$3,00 \cdot 10^{-2}$			1,72	0,349	(4,93)	
$4,00 \cdot 10^{-2}$			1,51	0,287	(5,26)	

Tabelle 2.

Scheinbare Ionisationskonstanten K_0' aus den kinetischen Messungen

$[\text{H}^+]$	k/k_{HA}	$1 - \alpha_{\text{HA}}$	$K_0' \cdot 10^2$
$1,00 \cdot 10^{-2}$	0,591	0,409	1,45
$2,00 \cdot 10^{-2}$	0,497	0,503	1,97
$3,00 \cdot 10^{-2}$	0,412	0,588	2,10
$4,00 \cdot 10^{-2}$	0,361	0,639	2,26

Tabelle 3.

Berechnung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit des Ions H_2A^+

$[\text{H}^+]$	$k - k_{\text{HA}} \alpha_{\text{HA}}$	$\alpha_{\text{H}_2\text{A}^+}$	$(k - k_{\text{HA}} \alpha_{\text{HA}}) / \alpha_{\text{H}_2\text{A}^+}$
$1,00 \cdot 10^{-2}$	$(-0,06) \cdot 10^{-6}$	0,38	—
$2,00 \cdot 10^{-2}$	$0,22 \cdot 10^{-6}$	0,55	$4,0 \cdot 10^{-7}$
$3,00 \cdot 10^{-2}$	$0,26 \cdot 10^{-6}$	0,65	$4,0 \cdot 10^{-7}$
$4,00 \cdot 10^{-2}$	$0,31 \cdot 10^{-6}$	0,713	$4,35 \cdot 10^{-7}$

Die vollständige Gleichung für k lautet also:

$$k = k_{HA} \cdot \alpha_{HA} + k_{H_2A^+} \cdot \alpha_{H_2A^+} \quad (9)$$

Somit decarboxyliert auch das Ion H_2A^+ mit merklicher Geschwindigkeit. Der Mittelwert für $k_{H_2A^+}$ beträgt:

$$k_{H_2A^+} = 4,1 \cdot 10^{-7} \text{ [sek}^{-1}\text{]} .$$

Die bessere Konstanz von $k_{H_2A^+}$ im Vergleich mit derjenigen von K_0' reicht zwar nicht aus, um der Deutung nach Gleichung (9) den Vorzug zu geben, doch ist K_0 , unabhängig von den kinetischen Messungen, hinreichend genau bestimmt worden, so dass es sicher viel näher bei $1,6 \cdot 10^{-2}$ als bei $2,1 \cdot 10^{-2}$ (K_0' nach Tab. 2) liegt. Daher ziehen wir die Erklärung der Resultate nach Gleichung (9) vor.

Wie die Messungen in Acetatpuffern zeigen, ist k bei konstantem pH nicht von der Essigsäure-Konzentration abhängig; allgemeine Säurekatalyse tritt hier also nicht in Erscheinung.

Nach Messung 4 (Tab. 1) haben auch Zinkionen keine katalytische Wirkung auf die untersuchte Reaktion in schwach saurer Lösung.

Diskussion.

Die betrachtete Reaktion kann sowohl als monomolekularer (bzw. pseudomonomolekularer) Zerfall der Säuren HA und H_2A^+ (Gleichung 10a) als auch als Reaktion 2. Ordnung zwischen einem Wasserstoffion und A' bzw. HA (Gleichung 10b) formuliert werden:

$$-dc_s/dt = k_{HA} [HA] + k_{H_2A^+} [H_2A^+], \quad (10a)$$

$$-dc_s/dt = \frac{k_{HA}}{K_1} [A'] [H^+] + \frac{k_{H_2A^+}}{K_0} [HA] [H^+]. \quad (10b)$$

Bei Gültigkeit eines monomolekularen Mechanismus (S_E1 , Spaltung in $R^- + COOH^+$) wäre nicht zu verstehen, dass die positivierende NH_3^+ -Gruppe im Vergleich zur NH_2 -Gruppe die Reaktion verlangsamte¹⁾).

Den Ablauf von bimolekularen Reaktionen der Carbonsäuren HA und H_2A^+ mit H_2O halten wir angesichts der Resultate von *W. M. Schubert & J. D. Gardner*³⁾ bei der Decarboxylierung von 2,4,6-Trioxibenzoessäure in $H_2O - HClO_4$ -Mischungen für wenig wahrscheinlich.

Die Richtung des beobachteten Substituenteneffektes spricht für die Deutung nach Gleichung (10b), die die Decarboxylierung als elektrophile Substitution von CO_2 im Anion A' bzw. in der Zwitterionenform von HA durch das Proton auffasst (S_E2). Der gleiche Mechanismus wurde von *Schubert & Gardner* und vorher von *Brown, Elliot & Hammick*⁴⁾ für die Decarboxylierung von 2,4,6-Trioxibenzoessäure

¹⁾ Siehe die Zusammenfassung von *D. R. Brown*, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **5**, 131 (1951).

²⁾ *E. D. Hughes & C. K. Ingold*, *Soc.* **1935**, 253.

³⁾ *Am. Soc.* **75**, 1401 (1953).

⁴⁾ *Soc.* **1951**, 1384.

vorgeschlagen. Es ist begreiflich, dass der elektrostatische Feldeffekt der NH_3^+ -Gruppe den Angriff des Wasserstoffions erschwert.

Es kann hier nichts darüber ausgesagt werden, ob die Reaktion mit H^+ (bzw. H_3O^+) oder der Zerfall des aus H^+ und RCOO' gebildeten reaktionsfähigen Komplexes geschwindigkeitsbestimmend ist.

Im folgenden sind die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung gemäss Gleichung (10 b) berechnet:

$$k_{\text{H}^+}^{\text{A}'} = k_{\text{HA}} / K_1 = 1,80 \cdot 10^{-2} \text{ [sek}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l] ,}$$

$$k_{\text{H}^+}^{\text{HA}} = k_{\text{H}_2\text{A}^+} + /K_0 = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ [sek}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l] .}$$

Es war angenommen worden, dass nur die in HA vorhandenen Zwitterionen in Reaktion mit H^+ decarboxylieren. Dieses wird durch *Schubert's & Gardner's* Feststellung der Abwesenheit einer Decarboxylierung durch Reaktion zwischen H^+ und HA bei Trioxybenzoesäure¹⁾ unterstützt. Nun bezieht sich hier $k_{\text{H}^+}^{\text{HA}}$ auf die Gesamtmenge von HA. Für eine Diskussion des Effektes der NH_3^+ -Gruppe auf die Reaktionsgeschwindigkeit müsste $k_{\text{H}^+}^{\text{HA}}$ auf den Zwitterionen-Anteil von HA umgerechnet werden.

*N. Bjerrum*²⁾ gibt die folgende Formel zur Berechnung des Zwitterionen-Anteils β :

$$\beta = \frac{1}{2} - \sqrt{\frac{1}{4} - n \frac{K_1}{K_0}};$$

n ist der Quotient der Aciditätskonstanten der COOH-Gruppe von $+\text{H}_3\text{N}-\text{R}-\text{COOH}$ und $\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{COOH}$. Eine Abschätzung von n mit Hilfe der *Hammett'schen* Regel ist hier nicht möglich, da kein σ -Wert für $p\text{-NH}_3^+$ bekannt ist. Setzt man $n = 1$ als Mindestwert ein, so erhält man schon $\beta = 0,014$.

Ein grösseres n würde ein höheres β bedingen — wie erwähnt spricht auch das UV.-Spektrum von HA für einen wesentlichen Zwitterionen-Anteil. Somit ergibt sich als obere Grenze für die auf die Zwitterionen-Konzentrationen bezogene Geschwindigkeitskonstante:

$$k_{\text{H}^+}^{\text{HA}} / \beta \leq 1,8 \cdot 10^{-3} \text{ [sek}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l] .}$$

Diese ist also sicher viel kleiner als $k_{\text{H}^+}^{\text{A}'}$. Damit ist bestätigt, dass der Effekt der NH_3^+ -Gruppe die zu erwartende Richtung und Grössenordnung aufweist.

Wir danken der *CILAG-Aktiengesellschaft* für die Erlaubnis zur Veröffentlichung, sowie Herrn Dr. *H. Martin* und Herrn Dr. *C. Richter* für ihr Interesse an dieser Arbeit.

SUMMARY.

Rates of decarboxylation of *p*-aminosalicylic acid were determined at 20°C and the constant ionic strength $\mu = 0,1$ in dilute HCl and acetate buffer solutions. The reaction was followed by an UV. spectrophotometric method.

¹⁾ Am. Soc. **75**, 1401 (1953).

²⁾ Z. physikal. Ch. **104**, 147, **106**, 219 (1923).

The ionisation constants K_0 and K_1 of p-aminosalicylic acid (at $\mu = 0,1$) were obtained from potentiometric and spectrophotometric measurements.

The rates of decarboxylation were found to follow the equation:

$$r = k_{\text{HA}} [\text{HA}] + k_{\text{H}_2\text{A}^+} [\text{H}_2\text{A}^+],$$

k_{HA} being approximately 10 times as large as $k_{\text{H}_2\text{A}^+}$.

Simultaneous second order reactions of the hydrogen ion with p-amino-salicylate ion and p-ammoniumsalicylate-zwitterion are suggested as the most probable mechanism. The retarding effect on the rate of the NH_3^+ -group can be explained in terms of this mechanism.

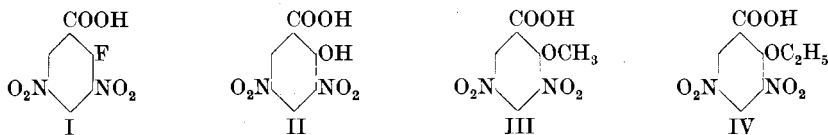
Wissenschaftliche Abteilung der
CILAG, Aktiengesellschaft,
Schaffhausen.

134. Sur l'acide dinitro-3,5-fluoro-2-benzoïque

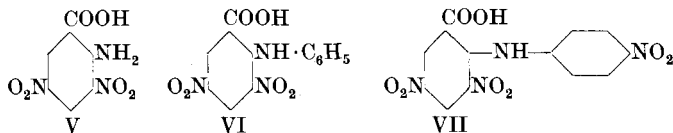
par Henri Goldstein et André Giddey.

(24 IV 54)

Par nitration énergique de l'acide o-fluorobenzoïque, nous avons obtenu l'acide dinitro-3,5-fluoro-2-benzoïque (I).



Dans ce composé, l'atome de fluor est très mobile; sous l'action de l'eau bouillante, il est remplacé par un groupe hydroxyle avec formation d'acide dinitro-3,5-salicylique (II); en présence de soude caustique, la réaction se produit rapidement déjà à froid. De même, en traitant l'acide I respectivement par une solution méthanolique et éthanolique de potasse caustique, l'ammoniaque, l'aniline et la p-nitraniline, nous avons obtenu les composés III – VII.



L'estérification de l'acide I ne peut pas être effectuée par chauffage avec l'alcool méthylique ou éthylique et l'acide sulfurique; en effet, dans ces conditions, il se produit simultanément un remplace-