

Lysergsäurederivate, Herrn PD. Dr. A. PLETSCHER (HOFFMANN-LA ROCHE AG.) für die *Harmala*-Alkaloide, sowie Herrn Dr. F. GNIRRS (Friedmatt) für die Phenothiazine.

Die zur Ermittlung der genauen Konzentrationen benötigten UV.-Daten verdanken wir zum grössten Teil Herrn Dr. H. G. LEEMANN (SANDOZ AG.).

#### SUMMARY

1) The 'modified KELLER-reaction' has been applied to (a) lysergic acid derivatives, (b) *Harmala*-alkaloids and (c) phenothiazines. It is shown that:

(a) Most of the lysergic acid derivatives (the mono- and disubstituted compounds as well as the ring-substituted N-acetyl-lysergic acid diethylamide) are characterized by absorption curves clearly distinct from those of the simpler indoles reported in a former publication.

(b) *Harmala*-alkaloids, substituted in position 2, do not react with this reagent.

(c) In biological fluids phenothiazines may disturb the reaction with indoles. Their colour development, however, is proved to be a mere effect of strong acids and Fe<sup>III</sup>-ions; it is not due to a reaction with glyoxylic acid. The specificity of this test for indoles is thus not invalidated.

2) Our two variations of the 'KELLER-reaction' have been compared with other indole colour tests: VAN URK-SMITH; EHRLICH, followed by nitrous acid. It could be shown that the KELLER-reaction gives in general a higher colour intensity and better possibility to distinguish between different types of indoles.

Forschungslaboratorium der Neurologischen Univ.-Poliklinik (Dir.: Prof. F. GEORGI) und der Psychiatrischen Univ.-Klinik (Dir.: Prof. P. KIELHOLZ),  
Basel

## 86. Kinetik der Decarboxylierung von 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) in wässriger Lösung

von A. V. Willi

(22. I. 60)

**Einleitung.** Auf Grund der bisher durchgeführten Untersuchungen verläuft die Decarboxylierung<sup>1)</sup> einer aromatischen Säure HA in wässriger Lösung entweder als Reaktion 1. Ordnung des Anions:

$$v = k_0^A [A^-] \quad (1)$$

oder als Reaktion 2. Ordnung zwischen dem Anion und dem Hydroxonium-Ion:

$$v = k_H^A [A^-] [H_3O^+] \quad (2)$$

Ein Beispiel für die Reaktion 1. Ordnung liefert die Decarboxylierung der 2,4,6-Trinitrobenzoesäure<sup>2)</sup>, in der die NO<sub>2</sub>-Gruppen im Anion die Bindung des aroma-

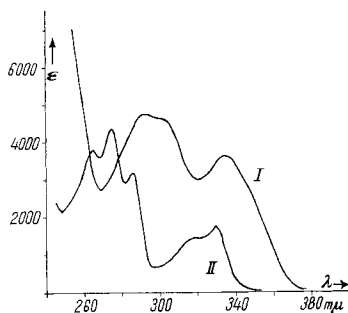
<sup>1)</sup> Siehe die Zusammenfassung von B. R. BROWN, Quart. Rev. Chem. Soc. 5, 131 (1951).

<sup>2)</sup> D. TRIVICH & F. H. VERHOEK, J. Amer. chem. Soc. 65, 1919 (1943).

tischen Ringes an das  $\text{CO}_2$  schwächen, so dass leicht Zerfall nach dem  $\text{S}_{\text{E}}1$ -Mechanismus unter Bildung eines  $(\text{NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2^-$ -Ions als Zwischenstufe eintritt.

Reaktionen 2. Ordnung gemäss Gleichung (2) sind beobachtet worden bei 2,4,6-Trihydroxybenzoesäure<sup>3)4)</sup> und bei mehreren in 4-Stellung substituierten Salicylsäuren<sup>5)6)</sup>. Es konnte nachgewiesen werden, dass es sich um bimolekulare elektrophile Substitutionen ( $\text{S}_{\text{E}}2$ ) von  $\text{CO}_2$  durch  $\text{H}^+$  handelt, wobei die Übertragung von  $\text{H}^+$  von der Lösung auf das C-Atom 1 des aromatischen Ringes den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bildet.

Nach den Angaben im Beilstein sind auch einige Hydroxynaphtoesäuren in wässriger Lösung durch Erwärmen ziemlich leicht decarboxylierbar. Kinetik und



UV.-Spektren

Mechanismen dieser Reaktionen wurden bisher noch nicht untersucht. In dieser Arbeit berichten wir über die Resultate einer kinetischen Studie der Decarboxylierung der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1). Wie aus dem Vergleich der UV.-Spektren von 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) (I) und  $\beta$ -Naphtol (II) (Fig.) zu ersehen, lässt sich das Fortschreiten der Reaktion durch Beobachtung der Änderung der UV.-Absorption im Bereich von 300–350  $\text{m}\mu$  sehr gut verfolgen. Die Anwendung der spektrophotometrischen Methode erlaubt das Arbeiten bei sehr kleinen Konzentrationen ( $5 \cdot 10^{-5}$  M). Somit bildet die geringe Wasserlöslichkeit der Substanz kein Hindernis für die Untersuchung der Kinetik in homogener wässriger Lösung.

**Experimentelles.** – 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) (Fluka) wurde 3mal aus Acetonitril umkristallisiert und im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Smp. 147–148° (Zers.). Titrimetr. Äquivalentgewicht: 187,4 (ber.: 188,17).

Für die kinetischen Messungen wurden ca.  $5 \cdot 10^{-5}$  M wässrige Lösungen der organischen Säure hergestellt, die ausserdem noch Puffersubstanzen und KCl (siehe Tab. 1) enthielten. Alle diese Lösungen enthielten ferner 1 Vol.-% Alkohol, da von Stammlösungen der organischen Säure in Alkohol-Wasser ausgegangen werden musste. Zur Durchführung der Messungen wurde die früher beschriebene<sup>6)</sup> Ampullenmethode angewandt, mit der Abweichung, dass die Lösungen vor der Messung hier nicht neutralisiert wurden.

Die Lösungen für die Messreihen mit Acetatpuffern wurden unter Stickstoff ampulliert, um Extinktionsänderungen durch Autoxydation der aromatischen Säure zu vermeiden.

<sup>3)</sup> B. R. BROWN, W. W. ELLIOT & D. LL. HAMMICK, J. chem. Soc. 1951, 1384.

<sup>4)</sup> W. M. SCHUBERT & J. D. GARDNER, J. Amer. chem. Soc. 75, 1401 (1953).

<sup>5)</sup> A. V. WILLI & J. F. STOCKER, Helv. 37, 1113 (1954); A. V. WILLI, Helv. 40, 1053 (1957); Z. Naturforsch. 13a, 997 (1958).

<sup>6)</sup> A. V. WILLI, Trans. Faraday Soc. 55, 433 (1959)

Geschwindigkeitskonstanten pseudo-1. Ordnung wurden aus den experimentellen Daten mit Hilfe der Gleichung (3) berechnet, wobei die  $E$  die Extinktionen zu den durch die Indices bezeichneten Zeiten bedeuten. Messreihen, in denen die bei 300 m $\mu$  und bei 350 m $\mu$  gefundenen  $k_1$ -Werte um mehr als 3% voneinander abwichen, wurden nicht berücksichtigt und wiederholt.

$$2,302 \cdot \log [(E_t - E_\infty) / (E_0 - E_\infty)] = -k_1 t \quad 3)$$

**Ergebnisse.** Ebenso wie die früher untersuchten Decarboxylierungsreaktionen<sup>4)5)6)</sup> folgt auch die Zersetzung der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) unter allen experimentellen Bedingungen dieser Arbeit dem Zeitgesetz der Reaktion 1. Ordnung. Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der unter verschiedenen Bedingungen gemessenen Geschwindigkeitskonstanten pseudo-1. Ordnung. Danach nimmt  $k_1$  mit wachsender  $H_3O^+$ -Konzentration zu, bis offenbar bei vollständiger Zurückdrängung der Ionisation der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) ein oberer Grenzwert erreicht ist. Es handelt sich also formal um eine Reaktion 1. Ordnung der undissoziierten Säure HA, die andererseits auch als Reaktion 2. Ordnung von  $A^-$  mit  $H_3O^+$  gedeutet werden kann. Wie in früher untersuchten Beispielen<sup>3-6)</sup> gelten die Gleichungen:

$$v = k_1 ([HA] + [A^-]) = k_0^{HA} [HA] = k_H^A [A^-] [H_3O^+], \quad (2a)$$

$$k_0^{HA} = k_1 (1 + K_1/[H_3O^+]), \quad (4)$$

$$k_H^A = k_0^{HA}/K_1. \quad (5)$$

Eine direkte potentiometrische Bestimmung<sup>6)</sup> der als Hilfsgrösse benötigten Ionisationskonstanten  $K_1$  ist hier wegen der schlechten Wasserlöslichkeit der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) nicht möglich. Auch Versuche der spektrophotometrischen Bestimmung führen nicht zu hinreichend genauen Resultaten, da für das Spektrum des Anions bei pH = 7,0 keine allzu gut reproduzierbaren Daten erhalten werden können (Oxydationsempfindlichkeit bei höheren pH-Werten). So bleibt nur die Ermittlung von  $K_1$  neben der zweiten Unbekannten  $k_0^{HA}$  aus den kinetischen Daten selber übrig (Gleichung 4).

Am schnellsten und einfachsten kommt man dabei mit Hilfe der Methode der schrittweisen Näherungen zum Ziele, indem man mit einem provisorischen  $k_0^{HA}$ -Wert beginnt, der etwas höher als  $k_1$  bei  $C_{HCl} = 2,5 \cdot 10^{-2}N$  liegt. Man ermittelt dann mit Hilfe von Gleichung 4 einen provisorischen Wert von  $K_1$ , der zur Berechnung besserer Werte für  $k_0^{HA}$  aus den  $k_1$  bei den höheren Säurekonzentrationen dient. Dessen Mittelwert wird wiederum für die Berechnung besserer  $K_1$ -Werte aus den  $k_1$  bei kleineren Säurekonzentrationen verwendet usw. Das Verfahren wird so lange fortgesetzt, bis die für  $K_1$  und  $k_0^{HA}$  eingesetzten Werte sich nicht mehr ändern. In der Regel genügen 2-3 Näherungen.

Die Resultate für  $k_0^{HA}$  sind in Tab. 1, diejenigen für  $K_1$  und  $k_H^A$  in Tab. 2 enthalten. Die Konstanz von  $k_0^{HA}$  bei Änderung von  $[H_3O^+]$  um das 12,5fache bestätigt die Gültigkeit der Gleichungen 2a und 4 auch im Falle der hier untersuchten Reaktion.

In den Acetatpuffern deutet das Anwachsen von  $k_1$  mit der Pufferkonzentration auf allgemeine Säurekatalyse<sup>7)</sup> hin. Es gilt also:

$$v = k_H^A [A^-] [H_3O^+] + k_{CH_3COOH}^A [A^-] [CH_3COOH].$$

Aus den experimentellen Daten ergeben sich zunächst unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate die Konstanten  $a$  und  $b$  der Gleichung:

$$k_1 = a [CH_3COOH] + b.$$

Durch Division von *a* bzw. *b* durch den Dissoziationsgrad der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) unter den vorliegenden Bedingungen (berechenbar<sup>5)</sup><sup>6)</sup> aus  $K_1$  und  $[H_3O^+]$  erhält man Zahlenwerte für  $k_{CH_3COOH}^A$  und  $k_H^A [H_3O^+]$  (siehe Tab. 2). Die unabhängig voneinander ermittelten  $k_H^A$ -Werte stimmen gut untereinander überein.

Aus den Temperaturabhängigkeiten von  $k_0^{HA}$ ,  $k_H^A$  und  $k_{CH_3COOH}^A$  ergeben sich die Parameter der ARRHENIUS-Gleichung. Diese werden in Tab. 3 mit den entsprechenden Daten für andere Decarboxylierungsreaktionen verglichen.

Tabelle 1. Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung für die Decarboxylierung von 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) in wässriger Lösung der Ionenstärke 0,1N

$10^3 C_{HCl}$ [Mole/l]	$C_{KCl}$ [Mole/l]	24,95°		49,88°		70,04°	
		$10^6 k_1$ [s <sup>-1</sup> ]	$10^6 k_0^{HA}$ [s <sup>-1</sup> ]	$10^4 k_1$ [s <sup>-1</sup> ]	$10^4 k_0^{HA}$ [s <sup>-1</sup> ]	$10^3 k_1$ [s <sup>-1</sup> ]	$10^3 k_0^{HA}$ [s <sup>-1</sup> ]
24,8	0,075	9,44	9,89	1,45	1,52		
20,18	0,080					0,967	1,03
19,86	0,080	9,29	9,84	1,43	1,515		
10,09	0,090					0,871	0,99
9,93	0,090	9,06	10,12	1,40	1,565		
5,05	0,095					0,767	(0,97)
4,96	0,095	8,06	9,96	1,23	1,52		
3,03	0,097					0,718	1,04
2,98	0,097	7,14	9,96	1,105	1,54		
2,02	0,098					0,618	1,03
2,00	0,098	5,95	(9,46)	0,952	1,51		
0,0100N CH <sub>3</sub> COOH, 0,0100N CH <sub>3</sub> COONa, 0,090N KCl				0,0378		0,0214	
0,0200N CH <sub>3</sub> COOH, 0,0200N CH <sub>3</sub> COONa, 0,080N KCl				0,0416		0,0241	
0,0300N CH <sub>3</sub> COOH, 0,0300N CH <sub>3</sub> COONa, 0,070N KCl				0,0441		0,0256	

Tabelle 2.  $K_1$ ,  $k_H^A$  und  $k_{CH_3COOH}^A$  aus den kinetischen Daten ermittelt

Temperatur °C	HCl-Lösungen		Acetatpuffer				
	$10^3 K_1$	$k_H^A$ [s <sup>-1</sup> ·mole <sup>-1</sup> ·l]	$[H_3O^+]^8$	<i>a</i> [s <sup>-1</sup> ·mole <sup>-1</sup> ·l]	<i>b</i> [s <sup>-1</sup> ]	$k_H^A$ [s <sup>-1</sup> ·mole <sup>-1</sup> ·l]	$k_{CH_3COOH}^A$ [s <sup>-1</sup> ·mole <sup>-1</sup> ·l]
24,95°	1,18	0,00843	–	–	–	–	–
49,88°	1,18	0,129	$2,82 \cdot 10^{-5}$	$3,15 \cdot 10^{-5}$	$3,49 \cdot 10^{-6}$	0,127	$3,2_2 \cdot 10^{-5}$
70,04°	1,36	0,750	$2,51 \cdot 10^{-5}$	$2,10 \cdot 10^{-4}$	$1,95 \cdot 10^{-6}$	0,790	$2,1_4 \cdot 10^{-4}$

2-Hydroxynaphtoesäure-(3) wird nur äusserst langsam decarboxyliert. Orientierende Messungen ergeben, dass in 0,01 N wässriger Salzsäure bei 70°  $k_1$  sicher kleiner als  $4 \cdot 10^{-8} s^{-1}$  ist.

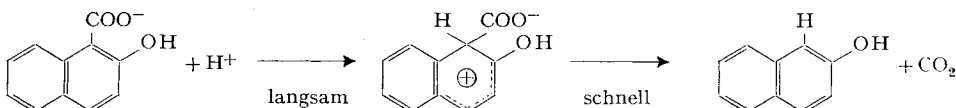
<sup>7)</sup> R. P. BELL, General acid base catalysis, in G. M. SCHWAB, Handbuch der Katalyse, II. Band, Wien 1940.

<sup>8)</sup>  $[H_3O^+] = K_e$  bei Halbneutralisation.  $K_e$ -Werte für Essigsäure wurden nachgeschlagen bei H. S. HARNED & G. M. MURPHY, J. Amer. chem. Soc. 53, 15 (1931).

Tabelle 3. ARRHENIUS-Parameter der Decarboxylierungsreaktion verschiedener aromatischer Säuren

Verbindung	$k_0^{\text{HA}}$		$k_{\text{H}}^{\text{A}}$		$k_{\text{CH}_3\text{COOH}}^{\text{A}}$	
	log A	$E_{\text{A}}$	log A	$E_{\text{A}}$	log A	$E_{\text{A}}$
2-Hydroxynaphtoesäure-(1) . . .	10,30	20,8 <sub>5</sub> kcal	12,79	20,2 <sub>5</sub> kcal	9,5	20,7 kcal
2,4,6-Trihydroxybenzoesäure <sup>4)</sup> . .	10,60	19,6 kcal				
4-Aminosalicylsäure <sup>6)</sup> . . . . .	10,81	21,7 kcal	13,22	20,0 <sub>5</sub> kcal		
4-Methylsalicylsäure <sup>6)</sup> . . . . .	10,50	27,2 kcal	15,28	30,0 kcal		

**Diskussion.** Für die Decarboxylierung der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) gilt die Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung (2). Weiterhin liegen die Parameter der ARRHENIUS-Gleichung in der gleichen Grössenordnung wie diejenigen für die substituierten Salicylsäuren. Das weist schon darauf hin, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit die 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) nach dem gleichen Mechanismus reagiert wie die substituierten Salicylsäuren. Eine sichere Bestätigung des Mechanismus liefert die Beobachtung der allgemeinen Säurekatalyse in Essigsäure-Acetat-Puffern, die nur durch eine geschwindigkeitsbestimmende Protonen-Übertragung vom Katalysator ( $\text{H}_3\text{O}^+$  oder  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) auf das 2-Hydroxynaphtooat-(1)-Ion gedeutet werden kann. Es kommt dabei nur eine Anlagerung von  $\text{H}^+$  an ein C-Atom in Frage, und zwar an das C-Atom 1 des Naphtalin-Ringsystems, das dadurch aliphatische Natur erhält<sup>9)</sup>:



Im darauffolgenden schnellen Schritt wird  $\text{CO}_2$  abgespalten unter Wiederherstellung des vollaromatischen Naphtalin-Systems<sup>10)</sup>.

Auffallend ist die im Vergleich zur isomeren 2-Hydroxynaphtoesäure-(3) und zur Salicylsäure sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeit der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1), die in die Grössenordnung derjenigen der 4-Aminosalicylsäure<sup>6)</sup> ( $k_{\text{H}}^{\text{A}} = 0,43 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{l}$  bei  $50^\circ$ ) fällt. Die Erklärung dafür ist naheliegend: An Kalottenmodellen lässt sich zeigen, dass eine Carboxylat-Gruppe in 1-Stellung am Naphtalin-Ringsystem durch den sterischen Einfluss des H-Atoms in 8-Stellung etwas aus der Naphtalin-Ebene herausgedrückt wird. Die Zwischenstufe mit tetraedrischen Valenzwinkeln am C-Atom 1 ist auf diese Weise schon etwas vorgebildet, und es muss nun bei Anlagerung von  $\text{H}^+$  weniger Energie zur Änderung der Valenzwinkel zugeführt werden. Genau die entsprechende Erscheinung ist kürzlich bei der säurekatalytischen Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe von der 1-Stellung des Naphtalins beobachtet worden<sup>11)</sup>.

Der Autor dankt Frau M. HEIML-ROTHENBÜHLER für ihre äusserst sorgfältige und gewissenhafte Mitarbeit bei der Durchführung der Messungen.

<sup>9)</sup> Es handelt sich um einen Spezialfall der für  $\text{S}_{\text{E}}2$ -Substitutionen im allgemeinen postulierten Zwischenstufe. C. K. INGOLD, «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», Cornell University Press, Ithaca 1953.

<sup>10)</sup> Zur allgemeinen Begründung des zweistufigen Mechanismus siehe W. M. SCHUBERT & P. C. MYHRE, J. Amer. chem. Soc. 80, 1760 (1958).

<sup>11)</sup> C. EABORN, Z. LASOCKI & D. F. WEBSTER, J. chem. Soc. 1959, 3034.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Decarboxylierung von 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) in wässriger Lösung verläuft nach der Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung  $v = k_0^{\text{HA}} [\text{HA}] = k_{\text{ff}}^{\text{A}} [\text{A}^-] [\text{H}_3\text{O}^+]$ . Die ARRHENIUS-Parameter liegen in der gleichen Grössenordnung wie bei den 4-substituierten Salicylsäuren. In Acetatpuffern tritt allgemeine Katalyse durch Essigsäure auf. Die Reaktion muss also nach dem gleichen Mechanismus verlaufen wie die Decarboxylierung von 4-substituierten Salicylsäuren (geschwindigkeitsbestimmende  $\text{H}^+$ -Übertragung auf das die  $-\text{COO}^-$ -Gruppe tragende, aromatische C-Atom). Die hohe Decarboxylierungsgeschwindigkeit der 2-Hydroxynaphtoesäure-(1) ist dadurch erklärbar, dass schon im Anfangszustand infolge sterischer Hinderung die  $\text{COO}^-$ -Gruppe etwas aus der Naphtalin-Ebene herausgedrückt ist. Die isomere 2-Hydroxynaphtoesäure-(3) wird nur äusserst langsam decarboxyliert.

Forschungsinstitut der Dr. A. WANDER AG in Bern  
(Leitung: Prof. Dr. med. G. SCHÖNHOLZER)

### 87. Thermodynamische Funktionen von Cyclobutanon und $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ - $\text{d}_4$ -Cyclobutanon.

von K. Frei und Hs. H. Günthard

(28. I. 60)

Auf Grund einer von FREI & HS. H. GÜNTHARD<sup>1)</sup> publizierten Untersuchung der Schwingungsspektren und der aus Mikrowellenuntersuchungen<sup>2)</sup> erhaltenen Trägheitsmomente wurden die thermodynamischen Funktionen von Cyclobutanon und  $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ - $\text{d}_4$ -Cyclobutanon statistisch berechnet. Die Bestimmung erfolgte in der Näherung des harmonischen Oscillators, des starren Rotators und ohne Berücksichtigung der Kernspins. Die Rechnungen wurden auf der ERMETH durchgeführt<sup>3)</sup>.

Die nicht planare Ringdeformationsschwingung  $\nu_{27}$  war experimentell nicht gefunden worden. Da diese Schwingung in der Gegend  $50\text{--}200\text{ cm}^{-1}$  zu erwarten ist, liefert sie von allen 27 Eigenfrequenzen den grössten Beitrag zum vibratorischen Anteil. Demnach sollte es möglich sein, mit Hilfe kalorimetrisch bestimmter thermodynamischer Funktionen die unbekannte Frequenz  $\nu_{27}$  abzuschätzen. Für die Berechnung wurde deshalb  $\nu_{27}$  als Parameter eingesetzt mit den Werten  $\nu_{27} = 50, 100, 135, 150, 200\text{ cm}^{-1}$ . Die thermodynamischen Funktionen wurden für die üblichen

<sup>1)</sup> Meeting on Molecular Spectroscopy, Bologna Sept. 1959.

<sup>2)</sup> A. BAUDER, T. GÄUMANN & F. TANK, Phys.-Chem. Lab. ETH. Private Mitteilung von A. BAUDER.

<sup>3)</sup> Herrn Dr. R. BÜHLER für die Benutzung des Programms (ERMETH Programm Nr. 3107), sowie Herrn Prof. Dr. H. RUTISHAUSER und Dr. SCHWARZ sei für die Hilfe bei den Rechnungen an der ERMETH hier bestens gedankt.