

## 266. Über das Hydrolysegleichgewicht von Phenylbutazon (Butazolidin®)<sup>1)</sup>

von R. W. Schmid

J. R. Geigy AG, Zentrale Forschung, Basel

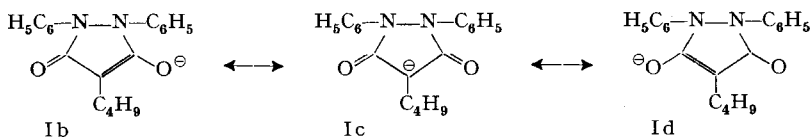
(25. II. 70)

*Summary.* Phenylbutazone (I) forms in aqueous and partially aqueous solution butylmalonic acid mono(N,N'-diphenylhydrazide) (II) by a reversible reaction. The reaction rate and the position of equilibrium depend on the solvent but practically not on the pH. The temperature dependence is given for several media. Substituents affect the reaction rate when they are in 4-position but not in 4'- or 4''-position. Based on the kinetic data, a reaction mechanism is proposed. Methods for the analysis of I in mixtures with II are presented. The preparation of II is described.

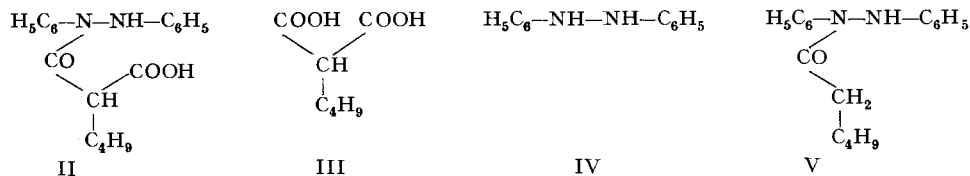
**1. Einleitung.** – Phenylbutazon I [1] wird in seinem chemischen Verhalten geprägt durch die Monoalkylmalonsäurehydrazid-Gruppierung. Der Malonylteil mit dem leicht beweglichen Proton bewirkt die Acidität [2] der Substanz sowie eine hohe Reaktivität an dieser Stelle, die z. B. das 4-Brom- oder 4-Hydroxyderivat leicht entstehen lässt [3]. Die Diarylhydrazid-Gruppierung birgt in sich die Möglichkeit der hydrolytischen Spaltung [4] [5].



Die Konstitution von Phenylbutazon wird durch die Dicarboxylformel I korrekt wiedergegeben [2]. Das Enol Ia wurde bisher nicht isoliert. In Wasser ist I sehr wenig löslich (Größenordnung 0,001%). Demgegenüber sind Alkalisalze von I leicht löslich (Natriumsalz zu mehr als 10%). Das Anion von I ist als Resonanzhybrid aus den mesomeren Grenzformen Ib, Ic und Id aufzufassen.



Die hydrolytische Spaltung verläuft in stark saurer Lösung leicht doppelseitig, d. h. zu III und IV (darauf beruht eine kolorimetrische Bestimmung des Phenyl-

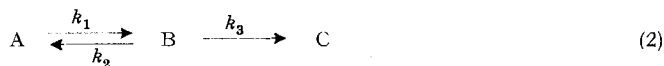


<sup>1)</sup> Eingetragene Warenmarke der J. R. Geigy AG.

butazons [4]). Demgegenüber erfolgt die Hydrolyse in alkalischer Lösung halbseitig unter Bildung eines Salzes von II [5].

Es hat sich nun gezeigt, dass in alkalischer Lösung die Hydrolyse nicht vollständig verläuft und dass umgekehrt die Carbonsäure II teilweise zu Phenylbutazon cyclisiert wird, was für ein Hydrolysegleichgewicht zwischen I und II spricht (s. Fig. 1). Bei höheren Temperaturen wird II irreversibel zum neutralen Hydrazid V (Synthese siehe [6]) decarboxyliert, welches in wässrigem Medium ausfällt. In dieser Arbeit wird die Kinetik der Gleichgewichtseinstellung in Abhängigkeit von diversen Parametern untersucht und der Reaktionsmechanismus diskutiert.<sup>1a)</sup>

**2. Reaktionskinetik.** – Die erwähnten Befunde führten zur Hypothese, dass die Hydrolyse des Phenylbutazons nach dem Schema (1) oder – bei hohen Temperaturen – nach (2) verläuft. Diese Hypothese wurde der Datenauswertung zugrunde gelegt und dann voll bestätigt (Abschnitt 4).



Hierbei ist  $A = I$ ,  $B = II$  und  $C = V$ ;  $k_1$ ,  $k_2$  und  $k_3$  sind Geschwindigkeitskonstanten erster resp. pseudoerster Ordnung. Für den Ablauf einer Reaktion vom Typ (1) gelten folgende Beziehungen [7]:

$$\text{Ausgehend von A: } \frac{A_t}{A_0} = \frac{k_2}{k_1 + k_2} + \frac{k_1}{k_1 + k_2} e^{-(k_1 + k_2)t} \quad (3)$$

$$\text{Ausgehend von B: } \frac{B_t}{B_0} = \frac{k_1}{k_1 + k_2} + \frac{k_2}{k_1 + k_2} e^{-(k_1 + k_2)t} \quad (4)$$

$A_0$  und  $A_t$  bzw.  $B_0$  und  $B_t$  bedeuten die Konzentrationen an A bzw. B zu den Zeiten 0 und  $t$ .

Die Gleichgewichtskonzentrationen  $A_e$  und  $B_e$  hängen mit den Geschwindigkeitskonstanten wie folgt zusammen:

$$\frac{A_e}{A_0} = \frac{k_2}{k_1 + k_2} \quad \text{resp.} \quad \frac{B_e}{B_0} = \frac{k_1}{k_1 + k_2}, \quad (5)$$

Die Gleichgewichtskonstante der Reaktion (1) ist gegeben durch (6).

$$K = k_1/k_2 = B_e/A_e. \quad (6)$$

Für ein System von Typ (2) gelten anstelle der Ausdrücke (3) und (4) die im Anhang wiedergegebenen Gleichungen (11) bis (14).

**3. Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten.** – *System (1):* Die Konstanten  $k_1$  und  $k_2$  wurden aus den experimentellen Daten (Konzentrationen als Funktion der Zeit) mittels der Gleichungen (3) und (4) unter Zuhilfenahme des Regressionsverfahrens von Stevens [8] berechnet. Dieses für Gleichungen vom Typ (7)

$$y = a + br^x \quad (7)$$

allgemein anwendbare Verfahren erlaubt, aus Wertpaaren ( $y$ ,  $x$ ) die Konstanten  $a$ ,  $b$  und  $r$  mit den dazugehörigen Standardabweichungen zu berechnen. Im vorliegenden Falle war  $y = A_t/A_0$

<sup>1a)</sup> *Anmerkung bei der Korrektur:* Der Autor möchte nicht versäumen, auf eine ihm nachträglich bekannt gewordene polnische Arbeit von Pawelczyk & Wachowiak [6a] hinzuweisen, welche sich mit der Hydrolyse des Phenylbutazon-Natriumsalzes in wässriger Lösung ohne Berücksichtigung der Rückreaktion befasst.

(ausgehend von A) bzw.  $y = B_t/B_0$  (ausgehend von B) und  $x = t$ . Aus den erhaltenen Parametern ergaben sich sodann die Geschwindigkeitskonstanten:

$$\text{Ausgehend von A:} \quad k_1 = b \ln r, k_2 = a \ln r. \quad (8)$$

$$\text{Ausgehend von B:} \quad k_1 = a \ln r, k_2 = b \ln r. \quad (9)$$

*System (2)*: Bei relativ langsamer Folgereaktion ( $0,1 k_1 > k_3 < 0,1 k_2$ ) liessen sich die Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_2$  durch Verwendung der relativen Konzentrationen  $y = A_t/(A_t + B_t)$  resp.  $B_t/(A_t + B_t)$  anstelle von  $A_t/A_0$  resp.  $B_t/B_0$  nach obigem Verfahren näherungsweise mit genügender Genauigkeit berechnen.

Wenn jedoch die Geschwindigkeit der Folgereaktion mit derjenigen der Gleichgewichtseinstellung vergleichbar wird (z. B. in Gegenwart von über 30% organischem Lösungsmittel sowie über 80°C), versagt diese Methode. In diesen Fällen wurden die Geschwindigkeitskonstanten mit Hilfe eines Iterationsverfahren (s. Anhang) aus der expliziten Gleichung für das System (2) berechnet. Alle Berechnungen wurden auf einem Computer IBM 360 ausgeführt.

**4. Ergebnisse der kinetischen Messungen.** – 4.1. *Verifizierung des Gleichgewichtes.* Es liegt ein echtes Hydrolysegleichgewicht zwischen A und B vor, denn bei 72°C (s. Fig. 1) folgen die Messpunkte den für ein Gleichgewicht nach 3 und 4 berechneten

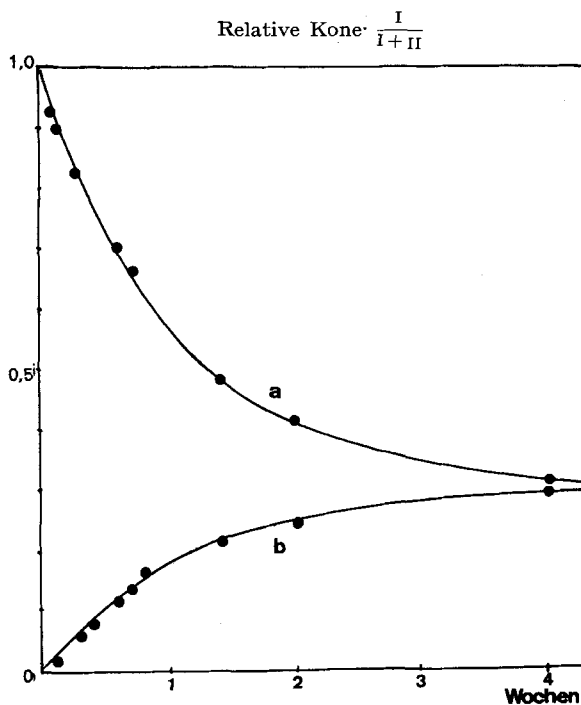


Fig. 1. Kinetik der Gleichgewichtseinstellung

Kurve a ausgehend von I, Kurve b ausgehend von II. Konzentration 0,004 M in 0,067 M Phosphatpuffer, pH 7,3, 72,0°

Kurven; ob man nun von A oder B ausgeht, stellt sich die gleiche Endkonzentration  $A/(A + B)$  ein<sup>2)</sup>, und innerhalb der Fehlergrenze führt die Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten zu denselben Werten:

<sup>2)</sup> Da unter diesen Bedingungen bereits eine geringe Folgereaktion  $II \rightarrow V$  eintrat, wurden in Figur 1 und bei den Berechnungen die Konzentrationen  $A/(A + B)$  anstelle von  $A/A_0$  verwendet.

Ausgehend von I:  $k_1 = 1,03 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ;  $k_2 = 0,45 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .

Ausgehend von II:  $k_1 = 0,95 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ;  $k_2 = 0,43 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .

Auch unter Bedingungen, bei denen die Folgereaktion berücksichtigt werden musste, ergaben sich in beiden Fällen übereinstimmende Geschwindigkeitskonstanten (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten in gepufferter, wässriger Lösung*

Puffer	Substrat	$k_1 \times 10^6$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$k_2 \times 10^6$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$K$	$k_3 \times 10^6$ ( $\text{s}^{-1}$ )
0,067 M Phosphat, pH 7,4	I	2,36	1,15	2,05	–
0,067 M Phosphat, pH 7,4	II	2,31	1,04	2,22	0,10
0,320 M Borat, pH 9,1	I	2,56	1,30	1,97	–
0,320 M Borat, pH 9,1	II	2,47	1,22	2,02	0,19
0,052 M Phosphat, pH 11,1	I	1,78	1,04	1,70	–
0,052 M Phosphat, pH 11,1	II	1,85	1,00	1,85	0,28

Konzentration an I bzw. II: 0,016 M; Temperatur 79,4°, Ionenstärke 0,2 (eingestellt mit NaCl).

4.2. *Einfluss diverser Parameter.* – 4.2.1. *pH* (s. Tabelle 1): Innerhalb des untersuchten Bereiches hängen  $k_1$ ,  $k_2$  und  $K$  nicht wesentlich vom pH ab.

Die beobachteten Unterschiede von höchstens 30% können, in Anbetracht der Veränderung der OH-Ionenkonzentration um den Faktor  $10^4$ , als Sekundäreffekte gewertet werden. Eine merkliche pH-Abhängigkeit zeigt sich bei  $k_3$ .

4.2.2. *Konzentrationen:* Die Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_2$  verändern sich mit steigender Konzentration an Phenylbutazon nur wenig, allerdings in entgegengesetzter Richtung (Fig. 2). Die Gleichgewichtskonstante  $K$  wird dadurch nach der

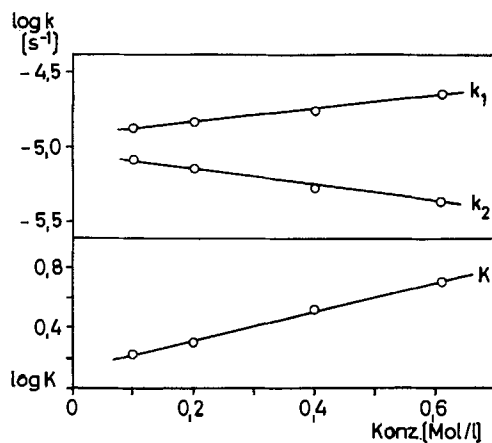


Fig. 2. *Einfluss der Konzentration.* Phenylbutazon 100,0<sup>0</sup>

Oben: Geschwindigkeitskonstanten; Unten: Gleichgewichtskonstante

selben Richtung verschoben (Gleichung 6), so dass eine stärkere Konzentrationsabhängigkeit zu Tage tritt.

4.2.3. *Lösungsmittelzusätze*: Der Effekt von Zusätzen organischer Lösungsmittel zur wässrigen Lösung auf die Geschwindigkeitskonstanten wurde an 0,6 M Lösungen von Phenylbutazonnatrium bei 78,8°C untersucht (Tabelle 2). Während  $k_2$  von den Zusätzen wenig beeinflusst wird, nimmt  $k_1$  stark ab, z. B. im Fall von 35% N-Methyl-2-

Tabelle 2. *Einfluss von Lösungsmittelzusätzen*

Medium (Wasser ohne oder mit Zusatz)		$k_1 \times 10^6$ (s <sup>-1</sup> )	$k_2 \times 10^6$ (s <sup>-1</sup> )	<i>K</i>	$k_3 \times 10^6$ (s <sup>-1</sup> )
kein Zusatz		3,31	0,53	6,2	0,11
<i>n</i> -Propanol	35%	2,39	0,78	3,1	0,31
Triäthylenglycol	10%	2,42	0,56	4,3	0,16
Triäthylenglycol	20%	1,91	0,58	3,3	0,22
Triäthylenglycol	56%	0,75	0,81	0,9	0,96
1,2-Propandiol	35%	1,63	0,71	2,3	0,23
Dioxan	35%	1,60	0,52	3,1	0,43
Aceton	35%	1,43	0,53	2,7	0,94
Diäthylenglycol-dimethyläther	35%	1,40	–	–	1,65
Formamid	35%	1,39	–	–	1,32
Tetramethylharnstoff	35%	1,29	0,63	2,0	1,22
Dimethylsulfon	35%	1,26	0,56	2,2	0,29
N-Methylpyrrolidon	35%	0,76	0,48	1,6	0,85
Dimethylacetamid	35%	0,72	0,51	1,4	0,90
Dimethylformamid	35%	0,63	–	–	1,75
Dimethylsulfoxid	35%	0,58	–	–	0,56
N-Methylpyrrolidon	35%	0,47	0,95	0,5	1,75
+ Triäthylenglycol	15%				

Konzentration an Phenylbutazon 0,6 M, Temperatur 78,8°, pH ca. 9. Die Prozentangaben sind Gewicht/Volumen Lösung. Bei einigen Lösungsmitteln liess sich  $k_2$  nicht bestimmen, da die Folge-reaktion zu schnell verlief.

Tabelle 3. *Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten*

Medium	Temp. °C	$k_1 \times 10^6$ (s <sup>-1</sup> )	$k_2 \times 10^6$ (s <sup>-1</sup> )	<i>K</i>	$k_3 \times 10^6$ (s <sup>-1</sup> )
H <sub>2</sub> O	70,5	1,39	0,20	6,9	0,030
	80,1	3,55	0,58	6,1	0,124
	90,8	9,94	1,70	5,8	0,53
	100,0	22,8	4,39	5,2	1,98
56% Triäthylenglycol	60,4	0,087	0,076	1,1	–
	70,9	0,297	0,33	0,9	0,33
	78,9	0,750	0,81	0,9	0,95
	89,7	2,12	–	–	3,83
	100,6	5,84	–	–	12,4
35% N-Methyl-2-pyrrolidon +	60,2	0,061	0,080	0,77	–
	70,1	0,198	0,319	9,62	–
15% Triäthylenglycol	80,7	0,620	1,20	0,51	2,03
	91,0	1,55	3,56	0,44	7,8
	100,8	4,06	10,9	0,37	23

Konzentration an Phenylbutazon 0,6 M. Die Prozentangaben sind Gewicht/Volumen wasserhaltige Lösung.

pyrrolidon + 15% Triäthylenglycol um den Faktor 7,0. Als Folge verschiebt sich die Gleichgewichtslage zugunsten des Phenylbutazons. Andererseits erhöht ein Lösungsmittelzusatz die Decarboxylierungsgeschwindigkeit. Zwischen der Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  einerseits und Dielektrizitätskonstanten und Polarität  $E_{T30}$  [9] [10] des Lösungsmittelgemisches<sup>3)</sup> andererseits besteht keine einfache Beziehung,  $k_3$  zeigt eine Tendenz zur Zunahme bei abnehmender Polarität.

4.2.4. *Temperatur*: Die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten gehorcht der Arrhenius'schen Gleichung (Tabelle 3 und Figur 3)<sup>4)</sup>; ihr beträchtliches

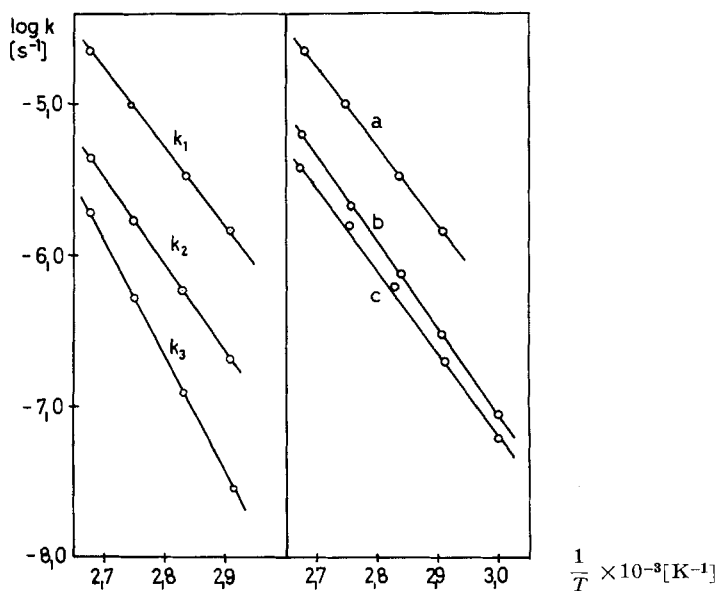


Fig. 3. Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten

Links:  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  in 0,6 M wässriger Lösung. Rechts:  $k_1$  in Wasser (a), 56% Triäthylenglycol (b) und 35% N-Methyl-2-pyrrolidon + 15% Triäthylenglycol (c), 0,6 M Lösungen

Ausmass kommt in den scheinbaren Aktivierungsenergien zum Ausdruck, die für wässrige Lösung bei  $k_1$  24,2, bei  $k_2$  25,9 und bei  $k_3$  35,3 kcal/Mol betragen. Die Differenz dieser Werte bei  $k_1$  und  $k_2$  bedingt die Temperaturabhängigkeit von  $K$ . Dies führt zur Gleichgewichtsverschiebung nach der Seite des Phenylbutazons bei zunehmender Temperatur. Die Aktivierungsenergie von  $k_3$  ist erheblich grösser als diejenige von  $k_1$  und  $k_2$ ; darin ist u. a. die einleitend erwähnte Tatsache begründet, dass die Folgereaktion  $II \rightarrow V$  nur bei höheren Temperaturen beobachtet wird.

**5. Untersuchungen an substituierten Präparaten.** – 5.1. *In einem oder beiden Phenylkernen p-substituierte Phenylbutazone*: Die Hydrolyse dieser Phenylbutazone

<sup>3)</sup> Gemessen mit dem Betain 30 [9].

<sup>4)</sup> Aus dieser Beziehung wurden die Geschwindigkeitskonstanten auf 20 °C extrapoliert. Sie tragen (in  $s^{-1}$ ): in Wasser  $k_1 = 3,1 \cdot 10^{-9}$ ,  $k_2 = 2,5 \cdot 10^{-10}$ ,  $k_3 = 4 \cdot 10^{-12}$ ; bei Zusatz von 56% Triäthylenglycol  $k_1 = 3,6 \cdot 10^{-10}$ ,  $k_2 = 2,1 \cdot 10^{-10}$ ,  $k_3 = 1 \cdot 10^{-10}$ ; bei Zusatz von 35% N-Methyl-2-pyrrolidon + 15% Triäthylenglycol  $k_1 = 3,3 \cdot 10^{-10}$ ,  $k_2 = 2,0 \cdot 10^{-10}$ ,  $k_3 = 2,5 \cdot 10^{-10}$ . Diese Daten sind nicht frei von Extrapolationsfehlern.

wurde bei 100°C bei pH 9,3 (gepuffert) untersucht (Tabelle 4). Beim 4'-Benzyloxyderivat stellt sich wie beim Grundkörper ein Gleichgewicht ein. Die Ringöffnung erfolgt am Stickstoff, das den substituierten Phenylrest trägt (NMR.-Spektrum der isolierten Carbonsäure). Die übrigen Derivate, alle mit elektronenanziehenden Substi-

Tabelle 4. Hydrolyse von im Phenylkern substituierten Derivaten

Substituent	log $k_1^a$ (s <sup>-1</sup> )	log $k_2^a$ (s <sup>-1</sup> )	pK <sub>a</sub> <sup>b</sup>	σ
4'-Benzyloxy-	-4,76	-4,93	c)	-0,27
H	-4,76	-5,02	4,32	0
4',4''-Dichloro-	-4,87	-	3,92	+0,46
4'-Nitro-	-4,88	-	3,35	+0,78
4'-Sulfomethyl-	-4,78	-	3,26	+0,73
4',4''-Disulfomethyl	ca. -4,9	-	2,52	+1,46

a) Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung in 0,016M Lösung, 100,4°, in 0,4M Boratpuffer, pH 9,3.

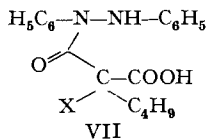
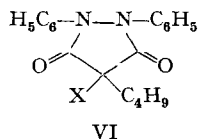
b) Photometrisch bestimmt bei ca. 25°, μ ca. 0,01.

c) Nicht bestimmbar wegen Schwerlöslichkeit der undissoziierten Verbindung.

tuenten, geben irreversibel die entsprechenden Hydrazobenzole, da die primär gebildeten, der Säure II analogen Carbonsäuren rasch weiter hydrolysiert werden. Infolgedessen liess sich nur  $k_1$  bestimmen (aus der Abnahme des Ausgangsmaterials nach einer Kinetik pseudoerster Ordnung).

Die Substituenten haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Hydrolysegeschwindigkeit. Dieser Befund war zunächst überraschend, da die pK<sub>a</sub>-Werte des ar-substituierten Phenylbutazon sowie die Hammett'schen Konstanten σ starke Unterschiede aufweisen (vgl. jedoch Diskussion in Abschnitt 6).

5.2. Im Pyrazolidinkern substituierte Phenylbutazone: In 4-Stellung disubstituierte, also nicht enolisierbare Dioxypyrazolidine VI werden in alkalischer Lösung zu Carbonsäuren VII hydrolysiert. Die Reaktion verläuft um mehrere Grössenordnungen schnell-



ler als beim Phenylbutazon. Das 4-Chlor- und das 4-Hydroxy-Derivat sind bei pH 12 und Raumtemperatur schon innert weniger Minuten praktisch vollständig hydrolysiert. Im Falle des Chlorderivates geht die primär gebildete Säure (VII, X = Cl) langsam unter HCl-Abspaltung irreversibel in die entsprechend substituierte 1,2-Diazetidinoncarbonsäure über [11].

Wegen der Schwerlöslichkeit dieser neutralen Präparate in Wasser wurde die Hydrolyse in 50 Gew.-% Dioxan-Wasser ausgeführt. Sie verlief bei konstantem pH nach erster Ordnung, eine pH-Erhöhung um eine Einheit verzehnfacht die Geschwindigkeit. Die Reaktion ist somit zweiter Ordnung, katalysiert durch Hydroxyl-Ionen. In der Tabelle 5 sind die gefundenen Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung,  $k^{(1)}$ , sowie die nach der Beziehung  $k^{(2)} = k^{(1)} \cdot [\text{H}]^+ / K_W$  berechneten Geschwin-

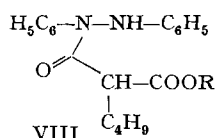
digkeitskonstanten zweiter Ordnung angegeben. Für  $K_W$  wurde der Wert  $10^{-16,1}$  verwendet (interpolierter Wert aus [12]).

Tabelle 5. *Hydrolyse der Verbindungen VI und VII*

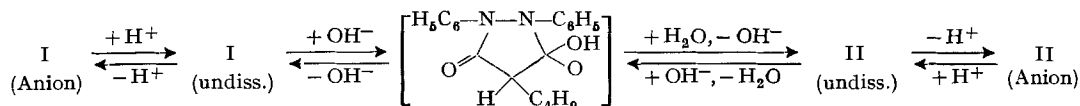
Präparat	pH	$k^{(1)}$ (s <sup>-1</sup> )	$k^{(2)}$ (l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
VI, X = OH	10	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^8$
VI, X = Cl	10	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$1,3 \cdot 10^9$
VI, X = CH <sub>3</sub>	11	$8 \cdot 10^{-6}$	1
	11,5	$2,8 \cdot 10^{-5}$	1,1
	12	$9,3 \cdot 10^{-5}$	1,2
VIII, R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	11	$3,0 \cdot 10^{-4}$	38
	12	$3,2 \cdot 10^{-3}$	40

Konzentration ca.  $3,5 \times 10^{-3}$  M in 50-proz. Dioxan-Wasser. Temperatur 25,5°.

5.3. *Ester der Carbonsäure II*: Die Ester VIII der Säure II [2] bilden in Gegenwart von Alkali sehr rasch Phenylbutazon (Geschwindigkeitskonstanten für den Äthylester s. Tabelle 5).



6. **Diskussion des Reaktionsmechanismus.** – Die pH-Unabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_2$  weist darauf hin, dass die Gleichgewichtsreaktion über den nucleophilen Angriff von OH<sup>-</sup> auf das undissoziierte Phenylbutazon resp. die undissoziierte Carbonsäure II erfolgt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in beiden Reaktionsrichtungen dürfte die Bildung eines tetraedrischen Zwischenproduktes sein, analog demjenigen, welches bei alkalischen Amidhydrolysen postuliert wurde [13, 14]. Diesem langsamen Schritt ist jeweils ein sich rasch einstellendes Dissoziationsgleichgewicht vorgelagert.



Die pH-Unabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung kommt dadurch zustande, dass im untersuchten pH-Bereich die Konzentration der reaktiven undissoziierten Molekel umgekehrt proportional der Hydroxyl-Ionenkonzentration ist<sup>5)</sup>. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist gegeben durch (10), eine analoge Gleichung gilt für den Ringschluss von II.

$$\frac{d[A^-]}{dt} = -k^{(2)} \cdot [HA] [OH^-] = \frac{k_1^{(2)} [A^-] K_W}{K_a} = k_1 [A^-], \quad (10)$$

wo  $k_1^{(2)} = k_1 \cdot K_a / K_W$

mit  $k_1^{(2)}$ : Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung;  $k_1$ : Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung;  $K_a$ : Dissoziationskonstante des Phenylbutazons;  $K_W$ : Ionenprodukt des Wassers.

<sup>5)</sup> Gilt bei pH  $\gg$  pK, wo die Ionisation praktisch vollständig ist.



Der geringe Einfluss der Substituenten auf  $k_1$  lässt sich durch das Gegeneinanderwirken zweier Effekte deuten: Elektronenanziehende Substituenten bewirken einerseits ein Anwachsen von  $K_a$  (Tabelle 4), damit eine Abnahme der Konzentration an undissoziiertem Phenylbutazon und somit auch der Reaktionsgeschwindigkeit (Gleichung 10). Andererseits erleichtern elektronenanziehende Substituenten den nucleophilen Angriff des Hydroxyl-Ions auf Carbonylgruppen [14], d. h., im vorliegenden Fall vergrössern sie  $k_1^{(2)}$ . Offenbar kompensieren sich praktisch die beiden Effekte.

Nach der *Hammett*'schen Gleichung müsste in diesem Falle der  $\rho$ -Wert für  $K_a$  gleich dem  $\rho$ -Wert für  $k_1$  sein. Für die Dissoziationskonstante  $K$  lässt sich aus den Daten der Tabelle 4 ein  $\rho$  von +1,3 errechnen. Andererseits wurde bei einer ähnlichen Reaktion, dem Angriff von Hydroxyl-Ionen auf *p*-substituierte Acetanilide, für die Geschwindigkeitskonstante ein  $\rho$  von 1,0 gefunden [14]. Die Kompensation erscheint eine somit durchaus plausibel.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Hydrolyse der 4-substituierten Phenylbutazone VI sowie beim Ringschluss des Esters VIII besteht nach den Ergebnissen der Tabelle 5 im Angriff von  $\text{OH}^-$  auf die undissoziierten Phenylbutazone. Dieser Mechanismus entspricht dem für das Hydrolysegleichgewicht I/II postulierten. Die grossen Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit in alkalischer Lösung werden dadurch bedingt, dass bei den ionisierten Spezies I und II die undissoziierte Form in einer viel geringeren Konzentration vorhanden ist. Eine approximative Berechnung<sup>6)</sup> der Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung für das Hydrolysegleichgewicht des Phenylbutazons ergibt für 25°C:  $k_1^{(2)} = \text{ca. } 30$ ,  $k_2^{(2)} = \text{ca. } 3,4 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

Der erste Wert – für die Ringöffnung – liegt grössenordnungsmässig zwischen demjenigen für das 4-Methyl- und denjenigen für das 4-Hydroxy- bzw. 4-Chlor-Derivat (vgl. Tabelle 5). Somit ergibt sich eine Reihenfolge, wie sie bei gleichem Reaktionsmechanismus für alle Präparate nach den *Taft*'schen Substituentenkonstanten  $\sigma^*$  zu erwarten wäre. Der zweite Wert (Ringschluss der Carbonsäure II) liegt um nur etwa Zehnerpotenz niedriger als der entsprechende Wert für den Ester.

Diese, in Anbetracht der Approximationen grössenordnungsmässig recht gute Vergleichbarkeit der Geschwindigkeitskonstanten ergibt einen weiteren Hinweis für die Richtigkeit des vorgeschlagenen Mechanismus.

Die beim Phenylbutazon beobachtete Lösungsmittelabhängigkeit von  $k_1$  ist mit dem Mechanismus verträglich. Allerdings ist eine genaue Deutung aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich, da nach Gleichung (10) die Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung von  $K_a$ ,  $k_2^{(2)}$  und  $K_W$  abhängt, die alle durch das Lösungsmittel auf eigene Weise beeinflussbar sind. Damit ist es auch nicht verwunderlich, dass kein einfacher Zusammenhang zwischen  $k_1$  und der Lösungsmittelpolarität gefunden wurde.

## 7. Experimenteller Teil

7.1. *Darstellung der Carbonsäure II'*). Eine Lösung von 400 g Phenylbutazon in Natronlauge (52 g NaOH in 1,6 l Wasser) wurde unter Stickstoff 24 Std. unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert. Das Filtrat wurde mit 3 l Essigester überschichtet und

<sup>6)</sup> Berechnet für wässrige Lösungen nach Gleichung (10) mit den aus Figur 3 auf 25°C extrapolierten Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung und den Dissoziationskonstanten ( $\text{p}K_a$ , I: 4,32, II: 4,20).

<sup>7)</sup> Vgl. auch Ref. [5] und [15]. Das angegebene Verfahren stammt von den Herren Dr. R. Pfister und Dr. A. Sallmann.

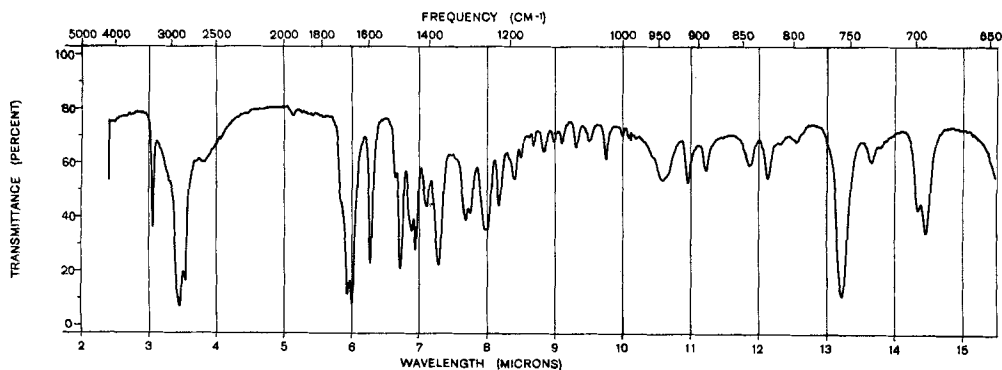


Fig. 4. IR.-Spektrum von *n*-Butylmalonsäure-mono-(*N,N'*-diphenyl-) hydrazid II in Nujol

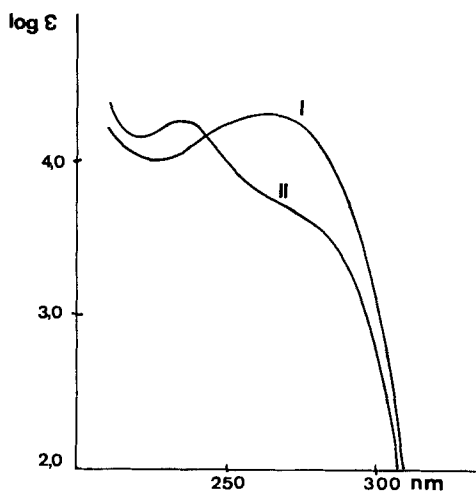


Fig. 5. UV.-Spektren  
I und II in 0,01N Natronlauge

unter Rühren mit konz. HCl (113 ml) kongoblau gestellt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 1 l Wasser gewaschen; die beiden Waschflüssigkeiten wurden jeweils nacheinander in einem zweiten Scheidetrichter mit 1 l Essigester geschüttelt. Analog wurden anschliessend die beiden Essigesterlösungen nacheinander zweimal für 5 min mit je 2 l 0,5N KHCO<sub>3</sub> geschüttelt. Die beiden KNO<sub>3</sub>-Auszüge wurde vereinigt, mit 2 l Essigester versetzt und unter Rühren mit HCl kongoblau gestellt. Der Essigester wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei 11 Torr zum Sirup eingengt; 288 g Sirup. Dessen Lösung in 250 ml Äther wurde unter Rühren mit 350 ml Petroläther (Sdp. 50–70°) bis eben vor die bleibende Trübung versetzt. Beim Stehen bei 4° kristallisierte die rohe Carbonsäure aus, die nach 2 Std. abgesaugt und 4 Std. bei 0,01 Torr getrocknet wurde; 190 g (43% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Äther/Cyclohexan: Smp. 117–119°<sup>8)</sup>, IR.-Spektrum vgl. Fig. 4, UV.-Spektrum Fig. 5.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 69,93 H 6,79 N 8,58% Gef. C 69,74 H 6,64 N 8,67%

7.2. Kinetische Messungen. – 7.2.1. Lösungen von I, II und 4'-substituiertem I: Die unter Zusatz der äquivalenten Menge Natronlauge hergestellten Lösungen wurden unter Stickstoff in Ampullen zu je 2,0 ml eingeschmolzen und in Thermostaten temperiert (Temperaturkonstanz

<sup>8)</sup> Kofler-Block, nicht korrigiert.

$\pm 0,1^\circ$ ). In bestimmten Zeitabständen – je nach der Umwandlungsgeschwindigkeit – wurden Proben entnommen, bei jedem kinetischen Versuch insgesamt ca. zwölf. Der Ampulleninhalt wurde mit 0,01 N Natronlauge auf eine Konzentration von ca. 0,01% oder 0,001% eingesetztes Ausgangsmaterial verdünnt und wenn nötig filtriert<sup>9)</sup>. Im Filtrat wurden bei den Versuchen mit Phenylbutazon und dem Benzyloxyderivat nach 7.3 das Ausgangsmaterial und die Säure II bestimmt, bei den übrigen Substitutionsprodukten wurde nur das Ausgangsmaterial bestimmt.

7.2.2. *Lösungen von VI und VIII*: Die Hydrolysen wurden potentiostatisch bei eingestelltem pH-Wert mit einem «Combitrator» der Fa. Metrohm auf dem Schreiber verfolgt. In die auf 25° thermostatisierte Messzelle wurden jeweils 50 ml einer  $3,5 \times 10^{-3} M$  Lösung in 50 Gew.-% Dioxan-Wasser gegeben. Die Glaselektrode, die mehrere Tage im Lösungsmittel voräquilibriert war, wurde raschmöglichst in wässrigem Puffer geeicht. Das pH wurde mit 0,1 N Natronlauge aus der 2-ml-Bürette des Titrators konstant gehalten. Die Auswertung der Kurven ergab die Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung.

7.3. *Analytische Methoden*. Phenylbutazon und die Carbonsäure II wurden nach folgenden Methoden nebeneinander nachgewiesen und bestimmt:

a) *Dünnschichtchromatographie*: Im benutzten System (s. unten) unterscheidet sich II von I durch ein niedrigeres Rf und anderes Anfärbeverhalten gegenüber dem Sprühreagens.

b) *Farbreaktion*: Mit bestimmten Oxydationsmitteln (z. B. Dichromat) ergibt II rote bis violette Produkte, die bei I nicht entstehen.

c) *UV.-Absorption*: Die unterschiedliche Lage der Absorptionsmaxima von I und II in alkalischer Lösung (Figur 5) ermöglicht, beide Verbindungen nebeneinander nachzuweisen und zu bestimmen.

d) *Titration*: Bei der Titration in wässrigen bzw. wässrig-alkoholischen oder wässrig-acetonischen Lösungen von Gemischen von I und II wird wegen der Ähnlichkeit der Aciditäten (Dissoziationskonstanten s. <sup>6)</sup>) nur die Summe beider Säuren erfasst. Eine Differenzierung ist nur in nichtwässrigem System möglich; bewährt hat sich die potentiographische Titration in Dimethylsulfoxid mit Tetrabutylammoniumhydroxid.

7.3.1. *Dünnschichtchromatographie*: Aufsteigend nach Stahl [16] auf Kieselgel G, Merck. Fließmittel: Benzol-Eisessig 100 + 10. Sättigung: 2 h mit Filterpapiereinlage in der mit CO<sub>2</sub> vorgasteten Kammer. Auftragung: 5  $\mu$ l frisch hergestellte 2-proz. methanolische Lösung des Natriumsalzes oder der freien Verbindung, unmittelbar vor der Chromatographie auf eine mit CO<sub>2</sub> vorbe-gaste Platte. Identifikation: a) Besprühen mit 0,5-proz. Kaliumdichromat in 20-proz. Schwefelsäure, Auswertung im Tageslicht. b) Anschliessend 10 Min. auf 120° erhitzen, Auswertung im Tageslicht. Rf-Wert: Phenylbutazon ca. 0,37, Fleck nach a) kaum sichtbar, nach b) braun; II, ca. 0,20, Fleck nach a) und nach b) rotviolett.

7.3.2. *Farbreaktion*: (qualitativer Nachweis von II). Die Lösung einiger mg Substanz in etwas Eisessig wird mit einigen Tropfen einer 5-proz. Lösung von Kaliumdichromat in 20-proz. Schwefelsäure versetzt. II gibt eine tief rotviolette Färbung; I gibt diese Reaktion nicht.

7.3.3. *UV.-photometrische Bestimmung*: Die Lösung der Natriumsalze von I und II wird mit 0,01 N wässriger Natronlauge auf etwa 0,001% verdünnt. Von dieser Lösung werden die Extinktionen bei 234 nm und 264 nm in einer Schichtdicke von 10 mm gemessen. Die Konzentrationen an I und II berechnen sich nach

$$c_I = (E_{264} \epsilon_{234}^{II} - E_{234} \epsilon_{264}^{II}) \frac{V}{D},$$

$$c_{II} = (E_{234} \epsilon_{264}^I - E_{264} \epsilon_{234}^I) \frac{V}{D},$$

wobei  $\epsilon_{234}^I, \epsilon_{264}^I, \epsilon_{234}^{II}, \epsilon_{264}^{II}$  die molaren Extinktionskoeffizienten von I und II bei 234 und 264 nm darstellen (beim verwendeten Photometer 11 100, 20 600, 16 200 und 3 700; diese Eichwerte müssen jeweils mit Hilfe der reinen Vergleichspräparate bestimmt werden).

V = Verdünnung, d. h. Originallösung auf V-faches Volumen verdünnt.

$$D = \epsilon_{234}^I \cdot \epsilon_{264}^I - \epsilon_{234}^{II} \cdot \epsilon_{264}^{II}.$$

<sup>9)</sup> Das bei hohen Temperaturen und in Gegenwart organischer Lösungsmittel durch Decarboxylierung gebildete Caproylhydrazobenzol fällt als weisser Niederschlag aus und stört infolge seiner äusserst geringen Löslichkeit die Bestimmung nicht.

Bei den kinetischen Messungen an 0,6 M Lösungen wurde teilweise in 0,1 cm Schicht bei geringerer Verdünnung gearbeitet.

7.3.4. *Potentiographische Titration*, ausgeführt unter Stickstoff an einer Lösung von ca. 700 mg Gemisch von I und II in 80 ml Dimethylsulfoxid mit 0,1 N Tetrabutylammoniumhydroxid in Benzol-Methanol 9:1; Messelektrode: Beckman Glaselektrode 41 263, Bezugselektrode mit gesättigter methanolischer Kaliumchloridlösung als Brückenflüssigkeit.

Der 1. Potentialsprung entspricht dem Phenylbutazon, der 2. der Carbonsäure II.

### Anhang

*Explicite Gleichungen zur Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten für das System (2)*. Für die Konzentrationen von A und B als Funktion der Zeit gelten die Ausdrücke (11) bis (14), die aus den Gleichungen von Lowry & John [17] für das System  $A \rightleftharpoons B \rightleftharpoons C$  durch Nullsetzen der Geschwindigkeitskonstante für die Rückreaktion  $C \rightarrow B$  abgeleitet wurden.

Ausgehend von A:

$$A_t = A_0 \left[ \frac{k_1 (\lambda_2 - k_3)}{\lambda_2 (\lambda_2 - \lambda_3)} e^{-\lambda_2 t} + \frac{k_1 (k_3 - \lambda_3)}{\lambda_3 (\lambda_2 - \lambda_3)} e^{-\lambda_3 t} \right] \quad (11)$$

$$B_t = A_0 \left[ \frac{k_1}{\lambda_2 - \lambda_3} (e^{-\lambda_3 t} - e^{-\lambda_2 t}) \right] \quad (12)$$

Ausgehend von B:

$$A_t = B_0 \left[ \frac{k_2}{\lambda_2 - \lambda_3} (e^{-\lambda_3 t} - e^{-\lambda_2 t}) \right] \quad (13)$$

$$B_t = B_0 \left[ \frac{\lambda_2 - k_1}{\lambda_2 - \lambda_3} e^{-\lambda_3 t} + \frac{k_1 - \lambda_3}{\lambda_2 - \lambda_3} e^{-\lambda_2 t} \right] \quad (14)$$

Für  $k_3 \rightarrow 0$ , gehen (11) und (13) in (3) und (4) über.

Es bedeuten:  $\lambda_2 = 1/2(p+q)$  (15);  $\lambda_3 = 1/2(p-q)$  (16);  $p = k_1 + k_2 + k_3$  (17);  $q = \sqrt{p^2 - 4k_1k_3}$  (18).

Für die experimentell bestimmten relativen Konzentrationen  $A_t/(A_t + B_t)$  bzw.  $B_t/(A_t + B_t)$  lassen sich aus (11) und (12) bzw. (13) und (14) Ausdrücke berechnen, welche von der Form (19) sind.

$$y' = y \cdot f(t) = (a + br^x) \cdot f(t), \quad (19)$$

wobei

ausgehend von A	ausgehend von B
$y' = A_t/(A_t + B_t)$	$y' = B_t/(A_t + B_t)$

$x = t$	$x = t$
---------	---------

$a = 1 - \frac{\lambda_3}{k_3}$	$a = \frac{k_1 - \lambda_3}{k_1 + k_2 - \lambda_3}$
---------------------------------	---

$b = \frac{\lambda_3}{k_3} - \frac{\lambda_3}{\lambda_2}$	$b = \frac{-k_1 + \lambda_2}{k_1 + k_2 - \lambda_3}$
---	--

$r = e^{-q}$	$r = e^{-q}$
--------------	--------------

$f(t) = \frac{1}{1 - \frac{\lambda_3}{\lambda_2} e^{-qt}}$	$f(t) = \frac{1}{1 - \frac{k_1 + k_2 - \lambda_2}{k_1 + k_2 - \lambda_3} e^{-qt}}$
--	--

Die Funktion  $f(t)$  konvergiert gegen 1 für  $t \rightarrow \infty$ , für kleine  $t$  ist  $f(t) > 1$  und hängt vom Verhältnis  $k_1 : k_2 : k_3$  ab, bei sehr kleinem  $k_3$  konvergiert  $f(t)$  gegen 1. Bei der untersuchten Reaktion lag  $f(t)$  zwischen 1 und 1,3. Daraus ergab sich die Möglichkeit,  $a$ ,  $b$ , und  $r$  in Gleichung (19) nach dem Regressionsverfahren von Stevens zu berechnen, wobei in einer ersten Näherung  $f(t) = 1$  gesetzt wurde [d. h.  $y = y' = A_t/(A_t + B_t)$ ].

Für die Geschwindigkeitskonstanten gilt dann, aus Gleichungen (15) bis (18) und (22) bis (24):

$$\begin{array}{ll} \text{Ausgehend von A} & \text{Ausgehend von B} \\ k_1 = -\frac{(1-a)}{(a+b)} \cdot \ln r & k_1 = -\frac{ab}{(a+b)(1-a)} \cdot \ln r \end{array} \quad (26)$$

$$\begin{array}{ll} k_2 = -\frac{ab}{(a+b)(1-a)} \ln r & k_2 = -\frac{(1-a)}{(a+b)} \ln r \end{array} \quad (27)$$

Aus den so berechneten  $k_1$  und  $k_2$  sowie dem durch ein unabhängiges Experiment erhaltenen  $k_3$  wurde ein erster Wert für  $f(t)$  berechnet. Daraus ergab sich ein neues  $y'(t) = y \cdot f(t)$ . Die Regression wurde so oft wiederholt bis sich  $f(t)$  von einem zum andern Zyklus nicht mehr wesentlich änderte. Auf diese Weise ergab sich eine gute Konvergenz von  $k_1$  und  $k_2$ .

Die Konstante  $k_3$  wurde aus der Abnahme von A + B nach ungefährem Erreichen des Gleichgewichtes nach Formel (28) berechnet.

$$\ln \frac{A_t + B_t}{A_0 + B_0} = B_e \cdot k_3 \cdot t \quad (28)$$

Aufrichtiger Dank ausgedrückt sei Herrn Dr. R. Pfister für die Überlassung der untersuchten Präparate, Herrn Dr. Ch. Reichardt für ein Muster von Betain 30, Herrn Dr. W. Hammerschmidt für die Ausarbeitung analytischer Methoden, Herrn O. Heiber für die sorgfältige Durchführung der kinetischen Messungen, den Herren Dr. H. Jaggi und Dr. R. Zbinden für die Ausarbeitung der Rechenprogramme und Herrn Prof. Dr. E. Heilbronner für wertvolle und anregende Diskussionen.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. R. Geigy AG, Schweizer Patent Nr. 267 222 (1950); H. Stenzl, A. Staub, C. Simon & W. Baumann, Helv. 33, 1183 (1950).
- [2] E. Girod, R. Delley & F. Häfliger, Helv. 40, 408 (1957).
- [3] V. G. Pesin, A. M. Khaletskii & Zhun-Syan Den, Zhur. Obshchei Khim. 28, 2816 (1958) [Chem. Abstr. 53, 9188 d (1959)]; W. Awe, H. J. Kienert, Pharmaceut. Acta Helv. 38, 805 (1963).
- [4] R. Pulver, Schweiz. Med. Wochenschrift 80, 308 (1950).
- [5] J. R. Geigy AG, Niederländ. Patentanmeldung 6 406 412 (1964) [Chem. Abstr. 63, 14 774 (1965)].
- [6] O. Efimovsky, J. Recherches C.N.R.S. (Paris) 47, 147 (1959) [Chem. Abstr. 56, 4744 d (1962)].
- [6a] E. Pawelcok & R. Wachowiak, Dissert. pharmaceut. pharmacol. 21, 491 (1969).
- [7] A. A. Frost & R. G. Pearson, «Kinetik und Mechanismen homogener, chemischer Reaktionen», S. 173, Verlag Chemie, Weinheim 1964.
- [8] W. L. Stevens, Biometrics 7, 247 (1951).
- [9] K. Dimroth, Ch. Reichardt, T. Stiepmann & F. Bohlmann, Liebigs Ann. Chem. 667, 1 (1963).
- [10] Ch. Reichardt, Angew. Chem. 77, 30 (1965).
- [11] R. Pfister & F. Häfliger, Chimia 17, 388 (1963).
- [12] H. S. Harned & B. B. Owen, «The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions», S. 581, Reinhold, New York 1950.
- [13] M. L. Bender & R. D. Ginger, J. Amer. chem. Soc. 77, 348 (1955).
- [14] M. L. Bender & R. J. Thomas, J. Amer. chem. Soc. 83, 4183 (1961).
- [15] J. R. Geigy AG, Franz. Patent 1 477 465 (1967) [Chem. Abstr. 67, 108 429 (1967)].
- [16] E. Stahl, Z. analyt. Chem. 234, 1 (1968).
- [17] T. M. Lowry & W. T. John, J. Chem. Soc. 97, 2634 (1910); vgl. A. A. Frost & R. G. Pearson, op. cit. [7], Seite 161.