

Die neue Methode gibt bei einfachen Isochinolinderivaten gute Ausbeuten, jedoch misslang es, nach dieser Methode Papaverin darzustellen.

Die Analysen wurden zum grössten Teil im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA AG.* ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

129. Beitrag zum Problem der Decarboxylierung

4. Mitteilung¹⁾

von H. Schenkel und M. Schenkel-Rudin.

(17. III. 48.)

I. Decarboxylierung der Thiazolcarbonsäuren.

Die Decarboxylierung (Dec.) der Thiazolcarbonsäuren erfolgt wie bei den Pyridincarbonsäuren rascher in alkalischem Medium als in saurem. Die Leichtigkeit der CO_2 -Abspaltung nimmt ab in der Reihenfolge: Thiazol-2-carbonsäure, Thiazol-4,5-dicarbonsäure, Thiazol-5-carbonsäure, Thiazol-4-carbonsäure.

Die Thiazol-2-carbonsäure dec. in Chinolin schon bei Zimmertemperatur merkbar, während sie in konz. H_2SO_4 erst bei 180° mit vergleichbarer Geschwindigkeit CO_2 abgibt.

Von der Thiazol-4-carbonsäure ist bekannt, dass sie sich bei höherer Temperatur vollständig zersetzt, ohne erst zu dec. Wir können dies für eine Temperatur von 202° in Naphtochinolin als Lösungsmittel bestätigen. Dagegen findet bei 184° in Chinolin nur Dec. statt, was aus dem Gewichtsverlust zu ersehen ist.

Die Thiazol-5-carbonsäure zerfällt in basischem Medium schon messbar bei 160° , während sie in konz. H_2SO_4 auch bei 230° nicht verändert wird.

Die Thiazol-4,5-dicarbonsäure dec. etwas rascher als die Thiazol-5-carbonsäure, und zwar wird wie *Erlenmeyer* und *Morel*²⁾ gefunden haben, von der Carboxylgruppe in 5-Stellung CO_2 abgespalten, ganz entsprechend der leichten Dec. der Thiazol-5-carbonsäure.

1. Thiazol-2-carbonsäure in Chinolin.

t°	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
23	3376	0,00016	0,204	5,28
62,1	2982	0,0084	1,924	5,26
74,1	2879	0,0253	2,403	5,30
91,9	2739	0,0595	2,775	5,34

¹⁾ 3. Mitt., *Helv.* **31**, 514 (1948).

²⁾ *H. Erlenmeyer* und *Ch. J. Morel*, *Helv.* **25**, 1073 (1942).

2. Thiazol-2-carbonsäure in Dichloressigsäure.

t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
61,1	2991	0,0024	1,380	7,18
74,7	2874	0,0147	2,167	7,30
91,5	2742	0,0490	2,690	7,37

3. Thiazol-2-carbonsäure in H_2SO_4 (100%).

t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
175,3	2230	0,000061	0,785—1	7,45
192,9	2145	0,00052	0,716	7,45

Ferner wurden Messungen in Dioxan durchgeführt. Die Thiazol-2-carbonsäure zerfällt darin etwas rascher als in Dichloressigsäure, doch sind die Messresultate nicht genau wegen der geringen Löslichkeit der Thiazolsäure und wegen des niederen Siedepunktes des Dioxans.

4. Thiazol-4-carbonsäure.

in Chinolin				in Naphtochinolin			
t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$
184,0	2187	0,0036	1,556	201,8	2105	0,0034	1,532

Der Gesamtgewichtsverlust entspricht bei 201,8° in Naphtochinolin 212%, berechnet auf den theoretischen CO_2 -Wert (Zersetzung).

5. Thiazol-5-carbonsäure in Tetrahydrochinolin.

t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
164,6	2284	0,0071	1,851	5,16

6. Thiazol-5-carbonsäure in Chinolin.

t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
160,2	2307	0,00176	1,246	5,28
171,5	2249	0,0045	1,653	5,33
184,0	2187	0,0177	2,248	5,15

7. Thiazol-5-carbonsäure in Pyren.

t^0	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
160,2	2307	0,00098	0,991	6,37
171,7	2246	0,0065	1,813	6,52
184,0	2187	0,0257	2,410	6,39

In konz. H_2SO_4 findet bei 230° noch keine Zersetzung statt. Die Dec.-Geschwindigkeit der Thiazol-5-carbonsäure konnte in Dichloressigsäure und Pikrinsäure als Lösungsmittel nicht bestimmt werden, da diese Lösungsmittel sich bei der Reaktionstemperatur ebenfalls zersetzen.

8. Thiazol-4,5-dicarbonsäure in Tetrahydrochinolin.

t°	$1/T \times 10^6$	k	$\log (k \times 10^4)$	Molarität
153,9	2342	0,0092	1,964	6,64
164,7	2284	0,0115	2,061	6,62

In Fig. 1 sind die Messresultate graphisch dargestellt.

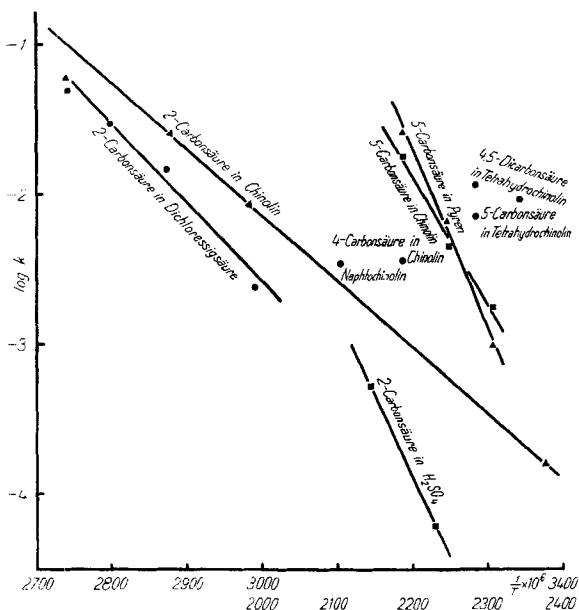


Fig. 1.
Dec.-Geschwindigkeiten von Thiazolcarbonsäuren.

Für die rechte Hälfte der Figur gelten die nach unten versetzten Abszissenwerte, ausser für die Punkte der Kurve 2-Carbonsäure in Chinolin.

II. Theoretische Betrachtungen zur Decarboxylierung der Thiazol- und Pyridin-carbonsäuren.

In der folgenden Tabelle sind für die Thiazol (= Th)- und Pyridin (= Py)-carbonsäuren die Frequenzkonstanten A und die Aktivierungsenergien E der *Arrhenius*'schen Gleichung $k = A \cdot e^{-E/RT}$ eingetragen, sowie die Temperaturen, bei denen sich die betreffenden Säuren mit

einer bestimmten, gleichen Geschwindigkeit zersetzen. Es wurde zum Vergleich der Säuren eine Reaktionsgeschwindigkeit gewählt, bei der die entsprechende Temperatur für alle Säuren so genau wie möglich angegeben werden konnte.

Säure	Lösungsmittel	A*)	E*) cal.	t^0 für eine Zerfalls- konstante von $k = 0,0036$
Th-2-carbonsäure	Chinolin	$1,7 \cdot 10^9$	20200	53
	Dichloressigsäure	$5,3 \cdot 10^{11}$	24600	64
	H_2SO_4	$2,2 \cdot 10^{16}$	50600	211
Th-4,5-dicarbon- säure	Tetrahydrochinolin	—	—	144
Th-5-carbonsäure	Chinolin	$6,7 \cdot 10^{14}$	38600	169
	Pyren	$5,3 \cdot 10^{22}$	54800	169
	H_2SO_4	—	—	bei 230^0 keine Dec.
Th-4-carbonsäure	Chinolin	—	—	184
Py-2-carbonsäure ¹⁾	geschmolzen	$4,3 \cdot 10^{12}$	34200	169
	Tetrahydrochinolin		34200	174
	Chinolin	$3,0 \cdot 10^{12}$	34200	174
	Phenanthren		33200	216
	SbJ_3	$3,6 \cdot 10^{10}$	—	bei 320^0 keine Dec.
Py-3-carbonsäure	H_2SO_4	—	—	(266)
Py-4-carbonsäure	Pyren	—	—	(288) ²⁾

*) Ermittelt aus der graphischen Darstellung.

Sowohl die Thiazol- als auch die Pyridinecarbonsäuren dec. leichter in basischem als in saurem Medium. Es ist deshalb anzunehmen, dass sie sich nach dem S_{E1}-Mechanismus³⁾ zersetzen. Bei den Säuren, deren Carboxylgruppe in o-Stellung zum N-Atom steht, finden wir folgende Reihenfolge zunehmend erschwerter Dec: Thiazol-2-> Pyridin-2-> Thiazol-4-carbonsäure.

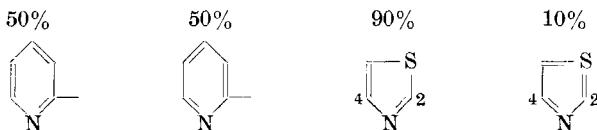
Zum Verständnis dieser Reihenfolge lässt sich folgendes sagen: Bei nicht ringförmigen Carbonsäuren finden wir, daß α -Iminosäuren ($-N=C-COOH$) leicht, α -Aminosäuren ($>N-C-COOH$) dagegen schwer decarboxylieren. Es lässt sich diese Tatsache damit erklären, dass das an ein N-Atom doppelt gebundene C-Atom nicht nur induktiv, sondern auch durch Aufrichtung der Doppelbindung positiviert wird³⁾. Dementsprechend ist bei den heterocyclischen Säuren zu

¹⁾ H. Schenkel und A. Klein, Helv. **28**, 1219 (1945). Der in dieser Mitteilung angegebene Wert der Akt. Energie von 17100 kcal ist zu ersetzen durch 34200 cal. Ebenso sind die in der 2. Mitteilung Helv. **29**, 476 (1946) angegebenen Werte der Akt.-Energie mit 2 zu multiplizieren.

²⁾ Die Werte sind ungenau, da die Säure gleichzeitig sublimiert.

³⁾ 3. Mitt., Helv. **31**, 514 (1948).

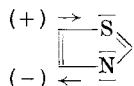
erwarten, dass die Dec. umso leichter erfolgt, je mehr Doppelbindungscharakter die Bindung zwischen C_x und N besitzt. Der Gehalt an Doppelbindung der C_x -N-Bindung dieser drei Säuren geht aus den Strukturen von Pyridin und Thiazol hervor:



Er beträgt für Thiazol-2-carbonsäure 90 %, Pyridin-2-carbonsäure 50 %, Thiazol-4-Carbonsäure 10 %, und die Geschwindigkeit der Dec. nimmt in dieser Folge ab.

Beim Vergleich der Dec.-Geschwindigkeit von Thiazol-4- und Thiazol-5-carbonsäure sieht man, dass die 5-Säure, leichter dec. Dem entspricht auch, dass bei der teilweisen Dec. der Thiazol-4,5-dicarbonsäure die Thiazol-4-carbonsäure entsteht und dass, in Übereinstimmung mit der Theorie, die Thiazol-5-säure eine etwa 3 mal so starke Säure als die 4-Säure ist (Thiazol-5-carbonsäure, $K^{25^\circ} = 1,05 \cdot 10^{-3}$; Thiazol-4-carbonsäure, $K^{25^\circ} = 3,3 \cdot 10^{-4}$; unveröffentlichte Messungen von W. Hunzinger am hiesigen Institut). Auf Grund dieser Befunde ist anzunehmen, dass im Thiazol die 5-Stellung stärker positiviert ist als die 4-Stellung, obwohl das N-Atom wegen seiner im Vergleich zum S-Atom grösseren Elektronegativität seine Nachbaratome stärker positivieren sollte als dieses.

Diese Umkehr in der Reihenfolge der positivierenden Wirkung von N und S im Thiazol lässt sich mit der Annahme erklären, dass das Gewicht der nachstehenden Struktur von einiger Bedeutung ist, eine Struktur, welche infolge der Ladungen die Positivierung der 5-Stellung durch den S verstärkt und diejenige der 4-Stellung durch den N dagegen abschwächt.



Die Dec.-Geschwindigkeit der Pyridin-3- und -4-carbonsäuren ist erwartungsgemäss viel kleiner als die der 2-Säure. Die entsprechenden k -Werte sind mit unserer Messanordnung nicht zu bestimmen, da diese beiden Säuren bei der zur Dec. nötigen hohen Temperatur zugleich auch sublimieren.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der vorliegenden Ausführungen stellen wir fest, dass die Decarboxylierungsgeschwindigkeit von Thiazolcarbonsäuren in der Reihenfolge Thiazol-2-carboxylic acid, Thiazol-4,5-dicarboxylic acid,

Thiazol-5-carbonsäure, Thiazol-4-carbonsäure abnimmt. Die Geschwindigkeit ist in basischen Lösungsmitteln grösser als in sauren.

Im zweiten Teil werden die an Pyridin- und Thiazolcarbonsäuren gewonnenen experimentellen Ergebnisse im Sinne unserer Auffassung¹⁾ des Decarboxylierungsmechanismus diskutiert. Da diese Säuren in basischem Milieu leichter decarboxylieren als in saurem, wurde vermutet, dass sie nach dem unimolekularen Mechanismus zerfallen. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Annahme dieses Mechanismus die experimentellen Ergebnisse aus den Strukturen von Pyridin und Thiazol theoretisch begründen lassen.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

130. Une méthode colorimétrique pour le dosage de l'ion fluor en présence de phosphates

par D. Monnier, R. Vaucher et P. Wenger.

(24 III 48)

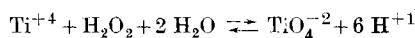
Introduction.

Il nous a été demandé à diverses reprises de faire des dosages de fluor dans des mélanges n'en renfermant que de très petites quantités. Le plus souvent, ce fluor était accompagné de phosphates.

Les méthodes ordinaires basées sur la distillation sont longues, délicates et ne présentent pas toujours une précision suffisante. D'autre part, elles exigent de très grandes précautions et ne peuvent être entreprises que par un chimiste qualifié. C'est pourquoi nous avons cherché à établir un procédé d'analyse, exempt de distillation préalable, pouvant s'effectuer même en présence de phosphates et dans un temps aussi court que possible. Parmi tous les réactifs susceptibles d'être utilisés, nous n'avons retenu que le trichlorure de titane. Ce dernier, en solution sulfurique suffisamment diluée, en présence d'eau oxygénée, prend une coloration jaune, coloration qui diminue en présence de fluor. Un collaborateur de notre Laboratoire, *M. R. Piroué*, a montré que ce phénomène n'est pas géné par la présence de phosphates, même en grand excès.

Principe de la méthode.

Le trichlorure de titane en solution sulfurique et en présence d'eau oxygénée est transformé en acide peroxytitanique selon l'équation réversible donnée dans la littérature:



Nous constatons que les conditions de p_H et de concentration de l'eau oxygénée doivent être exactement déterminées.

¹⁾ 3. Mitt., *Helv.* **31**, 514 (1948).