

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 532–541 (1981)

Nitrierungsprodukte des Propyphenazons und deren Farbreaktionen mit Aceton und Kalilauge

Karl-Artur Kovar*, Walther Rohlfes¹⁾ und Harry Auterhoff

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen 1
Eingegangen am 10. September 1980

Bei der Nitrierung von Propyphenazon durch rauchende Salpetersäure entstehen mindestens 27 verschiedene Substanzen, von denen die 8 wichtigsten Nitroprodukte (Abb. 2), die mit KOH in acetoniger Lösung rot-blauviolett anfärbbar sind, isoliert wurden. Die Farbe des Gesamtansatzes ist auf die verschiedenartigen *Meisenheimer* Verbindungen **16a-c**, **17**, **18**, **20a,b**, **22a**, **b** und **23a** zurückzuführen.

Nitro Compounds of Propyphenazone and their Colour Reactions with Acetone and Potassium Hydroxide

Treatment of propyphenazone with fuming nitric acid results in at least 27 products. Eight of the main nitro compounds (Fig. 2), which turn to red or violetblue on treatment with acetone and potassium hydroxide, were isolated. The colouring pattern depends on the presence of the *Meisenheimer* compounds **16a-c**, **17**, **18**, **20a,b**, **22a,b** and **23a**.

Propyphenazon hat, seitdem beim Aminophenazon wegen der Gefahr der Nitrosaminbildung und wegen einer geringen Verunreinigung mit Dimethylnitrosamin eine carcinogene Nebenwirkung diskutiert wurde^{2,3)}, zunehmende Bedeutung in Kombinationspräparaten erlangt; so führt die Rote Liste 1980 78 Antirheumatika, Analgetika und 15 Grippemittel mit Propyphenazon als Bestandteil auf. Da im Propyphenazon die Dimethylaminogruppe des Aminophenazons durch einen Isopropylrest ersetzt wurde, ist eine cancerogene Nebenwirkung auszuschließen. Als Nachweise werden die Reaktionen mit Eisen(III)-chlorid^{4,5)}, mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure⁶⁾ und mit Kaliumdichromat und Wasserstoffperoxid (analoge *Helch-Reaktion*⁷⁾) beschrieben. Seit langem hat sich die *Vitali-Morin-Reaktion* als Screeningmethode bei nitrierfähigen Aromaten bewährt^{7,8,9)}. Propyphenazon färbt sich nach dieser Methode im Gegensatz zu den anderen Pyrazolinonen rotorange bis purpurrot.

Untersuchung des Nitrierungsrückstandes

Die dc Untersuchung des Nitrierungsrückstandes von Propyphenazon läßt 12 verschiedene Zonen erkennen, die sich mit Hilfe der zweidimensionalen DC in mindestens 27 Flecke auftrennen (Abb. 1).

17 Substanzen ergeben auf Zusatz von ethanol. KOH in acetoniger Lösung orange, rote und blau-violette Anfärbungen unterschiedlicher Intensität, von denen die 8 wichtigsten durch SC und präparative DC isoliert wurden (Tab. 1 und Abb. 2).

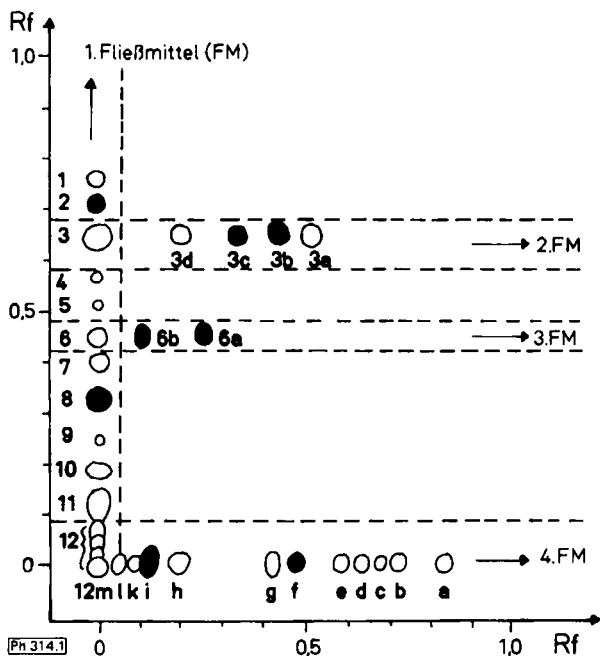


Abb. 1: Schematisches zweidimensionales Übersichts-DC des Nitrierungsrückstandes von Propyphenazon.

Sorbens: Kieselgel F254-Glasplatte Merck, relat. Feuchte: 50 %.

1. Fließmittel (FM): Benzol, Laufstrecke: 15 cm; 2. FM: Tetrachlorkohlenstoff + Ether = 95 + 5; 8 cm; 3. FM: Petrolether + Ether = 95 + 5; 8 cm; 3. FM: Benzol + Eisessig = 85 + 15; 8 cm; (schwarze Flecke wurden isoliert und sind mit KOH in acetoniğer Lösung anfärbbar).

Tab. 1: Aus dem Nitrierungsrückstand von Propyphenazon isolierte Substanzen und ihre Anfärbung in Aceton mit ethanol. KOH im Vergleich zum Gesamtansatz.

dc Fleck Nr.	Aceton + KOH	$\lambda_{\max} (\epsilon) : \text{nm}$		
2	blauviolett	395 (7250)	550 (15480)	
3b	blauviolett	370 (8890)	579 (19200)	
3c	rotviolett		464 (29900)	520 (18800) ^{a)}
				572 (14750)
6a	rot	390		515, 535
6b	rot		425 (sh.)	523 (20200)
8	braunrot		455 (11200)	555 (5800)
				665 (2500)
12f	purpur	390		(515)
				535 (2000)
12i	rotorange		400 (48500)	500 (23800)
nitr. Propyphenazon	purpurrot	350 (12300)	400 (9500) 475 (18000) ^{a)}	500 (5000)

^{a)} bei höherer Basenkonzentration

Propyphenazon wird mit rauchender Salpetersäure in verschiedenen Positionen nitriert und unterschiedlich gespalten (Abb. 2). Durch Demethylierung an N-1 (Nitrierung a) entsteht 1,2-Dihydro-4-isopropyl-5-methyl-4-nitro-2-(2,4-dinitrophenyl)-3H-pyrazol-3-on (**6b**). Bei den Spaltungen b und c erhält man das 3-Methyl-2-oxobutansäure-(2,4-dinitro)-anilid (**6a**) und das 1-Methyl-2-ONN-azoxy-(2,4-dinitro)-benzol (**8**) sowie als weitere Abbauprodukte 1,4-Dinitrobenzol (**2**), 1,3-Dinitrobenzol (**3b**), 1,3,5-Trinitrobenzol (**3c**), Pikrinsäure (**12i**) und 2,4-Dinitroanilin (**12f**).

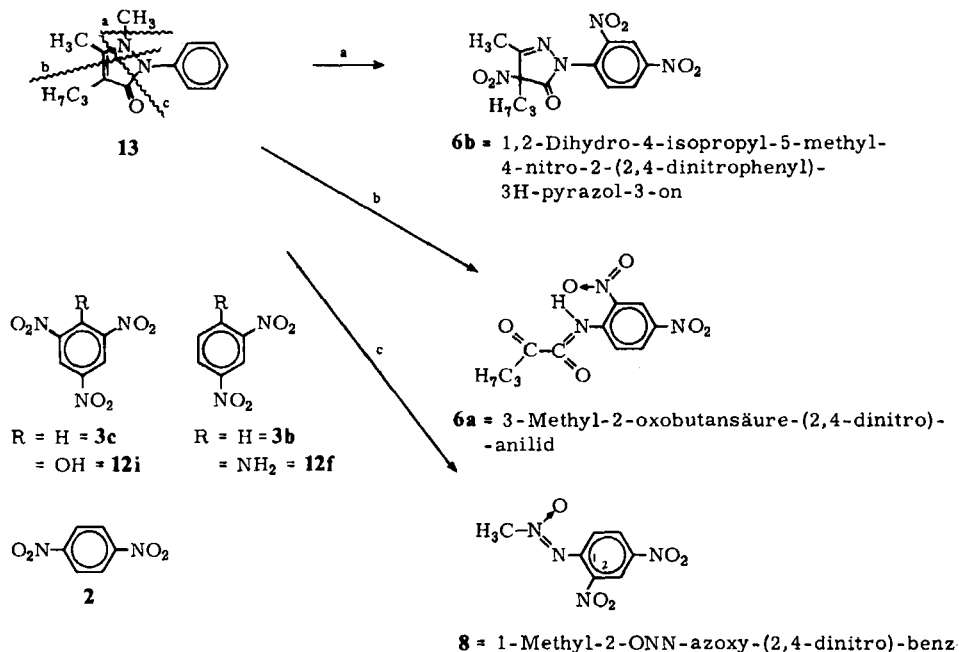
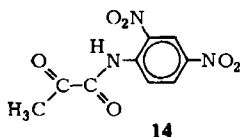


Abb. 2.: Mit ethanol. KOH in acetoniger Lösung anfärbbare Nitrierungsprodukte des Propyphenazons (**13**)

Die einfachen Polynitroaromaten **2**, **3b**, **3c**, **12i** und **12f** wurden durch Vergleich der Schmp., IR- und Massenspektren mit authentischen Substanzen identifiziert. Die Strukturen **6b** und **8** wurden sowohl durch $^1\text{H-NMR}$ - als auch durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie aufgeklärt, und die Konstitution der Verbindung **6a** wurde zusätzlich durch Synthese des analogen 2-Oxopropansäure-(2,4-dinitro)-anilids (**14**) und Vergleich der spektroskopischen Daten bewiesen.



Im ^1H -NMR von **6b** fällt im Vergleich zu Propyphenazon auf, daß das Singulett der N-Methylgruppe bei 2.95 ppm fehlt und daß das Septett des tert. Kohlenstoffes der Isopropylgruppe um 0.37 ppm zu tieferem Feld verschoben ist, während die Dubletts der Methylgruppen des Isopropylrestes unterschiedlich in Resonanz treten ($\Delta\delta = 0,06$ ppm). Dies wird durch die Addition einer weiteren Nitrogruppe an C-4 und durch die Verschiebung der Doppelbindung nach C-5/N-1 erklärt. Dadurch wird C-4 asymmetrisch, und die beiden Methylgruppen werden diastereotop (vgl. hierzu die beiden magnetisch inäquivalenten Methylgruppen im Valin¹⁰⁾). Durch den Anisotropieeffekt der Nitrogruppe befinden sich die beiden CH_3 -Gruppen in chemisch unterschiedlicher Umgebung und werden damit magnetisch inäquivalent. Diese Feststellungen werden durch die ^{13}C -NMR-Daten (Abb. 3) ergänzt und bestätigt. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Vergleich mit Propyphenazon (**13**), Pikrolonsäure (**15**) und Norphenazon (CH- bzw. OH-Form¹¹⁾) und durch die Inkrementrechnungen in Tab. 2 und 3.

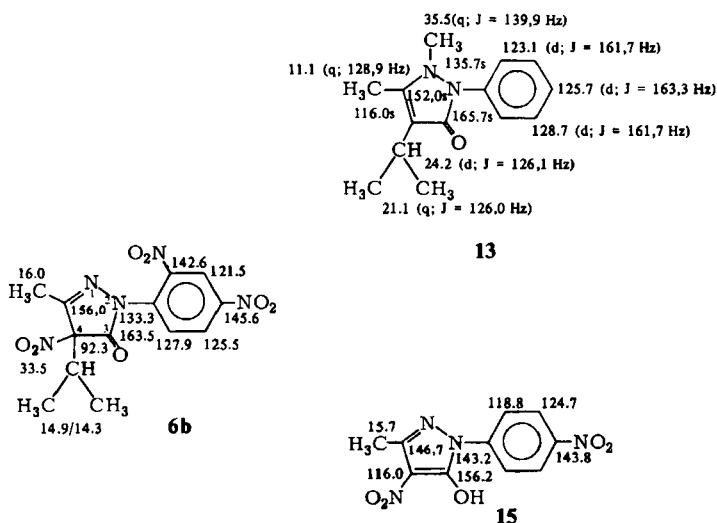


Abb. 3: ^{13}C -NMR-Daten ($\delta = \text{ppm}$) von **6b** ($[\text{D}_6]$ Aceton) im Vergleich zu Propyphenazon (**13**) ($[\text{D}_6]$ -Aceton) und Pikrolonsäure (**15**) ($[\text{D}_6]$ DMSO).

Tab. 2: Abschätzung der ^{13}C -Verschiebungen ($\delta = \text{ppm}$) an C-4 und an den Kohlenstoffen der Isopropylgruppe von **6b**^{19,10)}.

Kohlenstoff	Inkrementrechnung	Meßwert
C-4	43,25 ^{a)} + 26,25 ^{b)}	+ 20,4 ^{c)}
(H_3C) ₂ CH-	(-2.3) + 27.3 + 2.6 + 9.4 + 3.1	- 2.5 - 5.1
		$\text{S}1^\circ 3^\circ$
(H_3C) ₂ CH-	(-2.3) + 9.1 + 18.8	- 2.5 - 4,6 + 0.3 - 1.1
		- 3.2

a) Norphenazon (CH-Form)¹¹⁾

b) Nitroinkrement aus der Differenz Pikrolonsäure (116,0 ppm) und Norphenazon (OH-Form) (89,75 ppm)¹¹⁾

c) Isopropylinkrement

Tab. 3: Abschätzung der ^{13}C -Verschiebungen im Aromatenteil von **6b** aus den Daten von Propyphenazon und den Nitroinkrementen ($Z_{11} = 19.6$, $Z_o = -5.3$, $Z_m = 0.8$, $Z_p = 6.0$ ppm)

Kohlenstoff	Inkrementrechnung	Meßwert*
C-1'	$135.7 + 6.0 - 5.3 = 136.4$	137.9
C-2'	$123.1 + 0.8 + 19.6 = 143.5$	142.6
C-3'	$128.7 - 5.3 - 5.3 = 118.1$	121.5
C-4'	$125.7 + 19.6 + 0.8 = 146.1$	145.6
C-5'	$128.7 - 5.3 + 6.0 = 129.4$	127.9
C-6'	$123.1 + 0.8 + 0.8 = 124.7$	125.5

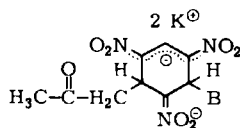
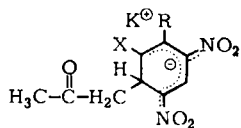
* Zuordnung nach bester Übereinstimmung

Die Nitrogruppe verursacht das Resonanzsignal bei 92.3 ppm von C-4 zusammen mit der Isopropylgruppe, eine Tieffeldverschiebung des tert. Isopropylkohlenstoffes von 24.2 nach 33.5 ppm und durch den γ -Effekt eine Hochfeldverschiebung der Methylgruppen von 21.1 nach 14.9 und 14.3 ppm unter Verdopplung der Signale.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **8** zeigt eine ABM-Aufspaltung und das Singulett einer isolierten Methylgruppe, die im Bereich der Methylgruppe des Nitromethans (4.29 ppm) und des 1-Methyl-2-ONN-azoxymethans (4.16 ppm) liegt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint die selbe Methylgruppe bei 58.6 ppm ($\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2$: 61.1 ppm) und die 1,2,4-Substitution des Aromaten wird erhärtet. Das Massenspektrum und die Elementaranalyse sprechen ebenfalls für Struktur **8**.

Farbstrukturen

1,3-Dinitrobenzol (**3b**), 1,3,5-Trinitrobenzol (**3c**) und Pikrinsäure (**12i**) bilden mit den Acetonylcarbanionen aus Aceton und Kalilauge *Meisenheimer* Salze von Cyclohexadienat- (**16**) und Propenid-Typ (**17**), die zwischen 400 und 600 nm in charakteristischer Weise absorbieren¹²⁾.



16: Cyclohexadienat-Addukt^{13) 14) 15)}

a: R = H $\lambda_{\text{Aceton max}} (\epsilon): 370 (8890)$
 X = H $\lambda_{\text{max}} (\epsilon): 579 (19200)$

b: R = H $\lambda_{\text{Aceton max}} (\epsilon): 464 (29900)$
 X = NO_2 $\lambda_{\text{max}} (\epsilon): 572 (14750)$

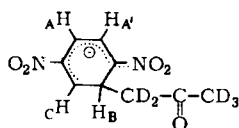
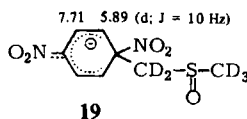
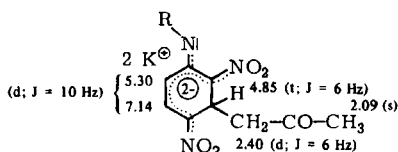
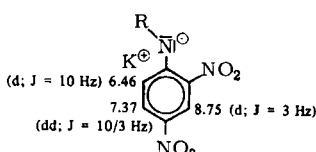
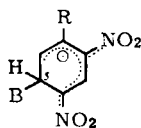
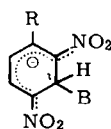
c: R = OK $\lambda_{\text{Aceton max}} (\epsilon): 400 (48500)$
 X = NO_2 $\lambda_{\text{max}} (\epsilon): 500 (23800)$

17: Propenid-Addukt

B = OH
 $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$

$\lambda_{\text{Aceton max}} (\epsilon): 520 (18800)$

Das Elektronenspektrum von 1,4-Dinitrobenzol (**2**) verzeichnet in Aceton nach Zugabe von 0,5N-ethanol. KOH wie 1,3-Dinitrobenzol zwei neue Maxima, deren Intensitäten sich wie 1:2 verhalten (Tab.1). Der Farbstoff konnte aus einer konz. Lösung von 1,4-Dinitrobenzol in $[D_6]$ Aceton durch Zugabe eines Überschusses an gepulvertem KOH als grünlicher Niederschlag ausgefällt, in $[D_6]$ DMSO wieder gelöst und im 1H -NMR-Spektrometer vermessen werden. H_A und $H_{A'}$ treten zwischen 7.69 und 7.50 ppm in Resonanz. Dabei wird das Doppeldublett von H_A , das durch Kopplung mit $H_{A'}$ und H_C entsteht, durch das Dublett von $H_{A'}$ überlagert, so daß die einzelnen Linien nicht mehr aufgelöst werden. H_B wird entschirmt und ergibt ein breites Signal (2.5 Hz) bei 3.48 ppm. Innerhalb 5 min hat sich allerdings die *Meisenheimer* Verbindung **18** in **19** umgewandelt. Aus den Elektronenspektren von 2,4-Dinitroanilin (**12f**) in Aceton und KOH ist nicht zu entnehmen, ob und an welcher Stelle (C-3 oder C-5) eine Addition von Acetonycarbanionen stattfindet. Das mit Ether ausgefällte Farbprodukt besitzt aufgrund des 1H -NMR-Spektrums in $[D_6]$ DMSO die Cyclohexadienat(3)-Struktur **20a** und ist vom einfachen Kaliumsalz **21a**¹⁶⁾ leicht zu unterscheiden. Die Konstitution **20a** weisen auch **6a** und **14** in Aceton und KOH auf. Offensichtlich werden beide Verbindungen vor der Addition von Acetonycarbanionen durch Lauge zum Anilinderivat verseift. Der Nachweis gelang sowohl NMR-spektroskopisch als auch nach Isolierung von 2,4-Dinitroanilin über präp. DC durch IR-Spektroskopie. Zusätzlich wurde aus alkalischer Aceton-Lösung bei -15° ein roter Niederschlag erhalten, der in seinem spektroskopischen Verhalten (UV, IR, NMR) dem *Meisenheimer* Salz **20a** entsprach.

**18****19****20****a:** R = H**b:** R = R'**21****a:** R = H**b:** R = R'**22****a:** R = N=N-CH₃**B:** CH₂-CO-CH₃**b:** R = Pyrazolinonyl**B:** CH₂-CO-CH₃**23**

Aus den Verbindungen **6a** und **8** waren keine *Meisenheimer* Verbindungen isolierbar, da sie sich im alkalischen Milieu schnell zersetzen. Der Strukturnachweis mußte durch Vergleich mit den Elektronenspektren bekannter Verbindungen geführt werden^{12,17,18)}

Die meisten *Meisenheimer* Salze von substituierten m-Dinitroverbindungen besitzen je 1 Maximum unterhalb 400 nm und zwischen 500 und 600 nm. Sie sind dem thermodynamisch begünstigten Dinitrocyclohexadienat(5)-Addukt (**22**) zuzuordnen. Manchmal taucht oberhalb von 600 nm ein drittes Maximum mit geringerer Intensität auf, welches dem kinetisch bevorzugten Dinitrocyclohexadienat (3)-Addukt **23** zugeschrieben wird. Letzteres lagert sich leicht in den Verbindungstyp **22** um. Vergleicht man die Maxima der Tab. 1, so liegen beide Strukturen (**22a** und **23a**) in der Farbsalzbildung von **8** vor, denn man findet die charakteristischen Maxima sowohl bei 555 als auch bei 665 nm. Dagegen mußte man aufgrund dieser Datensammlungen bei **6b** auf das Addukt **22b** schließen, vergleicht man jedoch mit den Elektronenspektren von **20a** und **21a**, so kommt auch eine Addition von Acetonylcarbanionen an C-3 (**20b**) und das Farbsalz **21b** in Frage.

Die rotorange bis purpurrote Färbung der *Vitali-Morin*-Reaktion von Propyphenazon kommt durch Überlagerung der Maxima der isolierten Verbindung (Abb. 2) in Aceton und KOH zustande. Sie ist hauptsächlich auf die Ausbildung von verschiedenen *Meisenheimer* Strukturen zurückzuführen. Zur Identifizierung von Propyphenazon ist diese Reaktion alleine nicht ausreichend. In Kombination mit anderen Nachweisen wie die *Helch*-Reaktion u.a.⁶⁾ wird die Spezifität erbracht, da die anderen Pyrazolinone nach der *Vitali-Morin*-Methode nur braun anzufärben sind.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop, uncorr. *UV/VIS*: Beckman Spectrophotometer Modell 24 und DBG T. *IR*: Beckman Spectrophotometer 4250 und Acculab 2. ¹H-NMR: 80 MHz: Spektrometer Bruker WP80. ¹³C-NMR: bei 23,63 MHz Multikernspektrometer Bruker HFX-90; bei 20,12 MHz: Spektrometer Bruker WP80. *MS*: CH7 Varian MAT. *Elementaranalysen*: J. Betz, Kronach/Ofr.

Allgemeine Farbreaktion nach der *Vitali-Morin*-Methode nach Lit.⁷⁾.

Isolierung der Nitroprodukte

20–30 mg Propyphenazon wurden in 5 ml rauchende Salpetersäure (d = 1,52) auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand von mehreren solchen Ansätzen (~ 3,0) wurde über eine mit Petrolether 50/70° angeschlämmte Kieselgel-Säule (Ø 3 cm, Füllhöhe: 40 cm) mit einem Gradienten in 184 Fraktionen eluiert. Bis Fraktion 20 wurde Petrolether + Ether = 80 + 20, von Fraktion 20–40 Petrolether + Ether = 70 + 30, von Fraktion 40–134 Benzol und ab Fraktion 134 Benzol + Eisessig = 90 + 10 verwendet. Die Trennung wurde fortlaufend kontrolliert; danach wurde der Wechsel des Elutionsmittels vorgenommen. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und durch präp. Schichtchromatographie auf Kieselgel PSC-Fertigplatten Merck nach Abb. 1 weiter getrennt und entweder mit Methanol oder mit Methanol + Aceton = 1 + 1 eluiert.

3-Methyl-2-oxobutansäure-(2,4-dinitro)-anilid (**6a**)

Schwach gelbliche Kristalle, *Schmp.* 106°; C₁₁O₁₁N₃O₆ (281,2). *MS* (70 eV, 100°): m/e = 281(6 % M⁺), 193(60 % M⁺-OH-C₃H₇CO), 167(15 % C₆H₃ (NO₂)₂), 72(20 % C₃H₇CHO), 71(100 % C₃H₇CO) 43(95 % C₃H₇). *IR* (KBr): 3300 (CONH), 3130 und 3100 (CH arom.), 3000–2800 (CH), 1720 und 1710 (CO, CONH), 1610, 1600 und 1510 (C=C), 1530 und 1340 cm⁻¹ (NO₂). ¹H-NMR ([D₆] Aceton): δ (ppm) = ABC-Signal (δ_A = 9.26, δ_B = 8.59, δ_C = 9.19, J = 9/2.5 Hz), 3.70 (sept.) und 1.25 (d; J = 9 Hz, iPr.).

1,2-Dihydro-4-isopropyl-5-methyl-4-nitro-2-(2,4-dinitrophenyl)-3H-pyrazol-3-on (6b)

Weiß Kristalle, Schmp. 152°; $C_{13}H_{13}N_5O_7$ (351,3). MS (70 eV, 100°): $m/e = 351(2,5\% M^+)$, 321(4% $M^+ - NO$), 305(100% $M^+ - NO_2$), 291(5% $M^+ - 2xNO$), 277(10% $M^+ - NO_2 - CO$), 264(26% $M^+ - NO_2 - C_3H_5$), 259(33% $M^+ - 2xNO_2$). IR (KBr): 3100 (CH arom.), 2980–2880 (CH), 1760 (CONH), 1610, 1600 und 1490 (C=C), 1560 und 1380 (NO_2 aliph.), 1530 und 1350 cm^{-1} (NO_2 arom.). 1H -NMR ([D_6] Aceton): δ (ppm) = ABC-Signal ($\delta_A = 8.89$, $\delta_B = 8.75$, $\delta_C = 8.18$, $J = 9/2.5$ Hz), 3.19(sept.), 1.18(d) und 1.12(d; $J = 9$ Hz, iPr.), 2.40(s; CH_3). ^{13}C -NMR ([D_6] Aceton): δ (ppm)-Daten in Abb. 3.

1-Methyl-2-ONN-azoxy-(2,4-dinitro)-benzol (8)

Farblose bis bräunliche Kristalle, Schmp. 106°; $C_7H_6N_4O_5$ (226,1): Ber. C 37,2 H 2,70 N 24,8 O 35,4 Gef. C 37,3 H 2,71 N 24,7 O 35,5. MS (70 eV, 250°): $m/e = 226(7\% M^+)$, 180(100% $M^+ - NO_2$), 165(17% $M^+ - NO_2 - CH_3$), 134(10% $M^+ - 2xNO_2$), 121(10% $M^+ - NO_2 - CH_3N_2O$). IR (KBr): 3110 (CH arom.), 1610 und 1500 (C=C), 1540 und 1350 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = ABM-Signal ($\delta_A = 8.94$, $\delta_B = 8.53$, $\delta_M = 7.53$, $J = 10/2,5$ Hz), 4.35(s; CH_3). ^{13}C -NMR ([D_6] Aceton): δ (ppm) = 143.8 (s; C-1 und C-2), 147.8(s; C-4), 129.6(dd; $J = 177,5/7,5$ Hz, C-5), 127.5(d; $J = 177,5$ Hz, C-6), 121.1(dd; $J = 177,5/7,5$ Hz, C-3).

2-Oxopropansäure-(2,4-dinitro)-anilid (14)

8,8 g (0,1 mol) Brenztraubensäure (Sdp. 165°, gereinigt durch Vak.-Dest.) wurden langsam mit 16 ml (0,2 mol) Thionylchlorid versetzt und so lange unter Rückfluß (30°) erwärmt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfand. Das entstandene Säurechlorid wurde ohne vorherige Destillation in eine Suspension von 18,4 g (0,1 mol) 2,4-Dinitroanilin in 15 ml absol. Dioxan getropft. Nach 15 min wurde zu der braunen Lösung tropfenweise Wasser zugegeben, bis die Gasentwicklung aufhörte. Der gebildete Niederschlag wurde 4mal durch Ausfällen mit 300 ml H_2O aus einer Aceton-Lösung (20 ml) gereinigt. Gelblichweiße Kristalle, Schmp. 149°, Ausb. 2,51 g = 9,9 % d. Th.; $C_9H_7N_3O_6$ (253,2). MS (70 eV, 200°): $m/e = 253(22\% M^+)$, 210(10% $M^+ - CH_3CO$), 193(96% $M^+ - OH - CH_3CO$), 167(10% $C_6H_3(NO_2)_2$), 43(100% CH_3CO). IR (KBr): 3310 (CONH), 3140 und 3110 (CH arom.), 1720 (CO), 1620, 1600 und 1500 (C=C), 1530 und 1340 cm^{-1} (NO_2).

1-Acetonyl-2,4-dinitrocyclohexadienat-Addukt (16a): nach Lit.^{13).}

1-Acetonyl-2,4,6-trinitrocyclohexadienat-Addukt (16b): nach Lit.^{13,15).}

Meisenheimer Pikrat (16c): nach Lit.^{14).}

Propenid-Addukt (17): nach Lit.^{15).}

1-[D_6]Acetonyl-2,5-dinitrocyclohexadienat-Addukt (18)

10 mg 1,4-Dinitrobenzol wurden in 0,5 ml [D_6] Aceton gelöst und im Meßröhrchen mit etwa 10 mg gepulvertem KOH versetzt. Der nach einiger Zeit entstandene grünliche Niederschlag wurde mit wenigen Tropfen [D_6]DMSO gelöst und sofort im NMR-Spektrometer vermessen. 1H -NMR: δ -(ppm)-Daten im Text.

 σ -Verbindung (19)

10 mg 1,4-Dinitrobenzol wurden in 0,5 ml [D_6]DMSO gelöst, mit etwa 10 mg gepulvertem KOH versetzt und nach 15 min im NMR-Spektrometer vermessen. 1H -NMR: δ (ppm)-Daten im Text.

Meisenheimer Dikaliumsalz (20a)

183 mg (1 mmol) 2,4-Dinitroanilin wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 0,15 ml (0,75 mmol) 0,5N-ethanol. KOH versetzt. Zur rotvioletten Lösung wurden nach 5 min 100 ml absol. Ether gegeben, wobei ein flockiger Niederschlag entstand. Zur vollständigen Fällung wurde die Lösung 24 h bei -15° aufbewahrt. Danach wurde dekantiert, der Niederschlag 2 mal mit je 50 ml Ether gewaschen und i.Vak. über Blaugel und Paraffin getrocknet. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm)-Daten im Text.

Kaliumsalz des 2,4-Dinitroanilins (21a)

320 mg (1,7 mmol) getrocknetes 2,4-Dinitroanilin wurden mit 4 ml (2 mmol) 0,5N-ethanol. KOH versetzt. Nach 30 min fiel auf Zusatz von 200 ml Ether ein flockiger brauner Niederschlag aus, der 2 mal mit je 100 ml Ether ausgewaschen und i.Vak. getrocknet wurde. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm)-Daten im Text.

2,4-Dinitroanilin aus 14

a) 25,3 mg (0,1 mmol) **14** wurden in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ gelöst und mit steigenden Mengen 40proz. NaOD (0,4; 1,4; 2,4; 3,4; 5,4 μl) geschüttelt. Das bei der Umsetzung entstandene Natriumpyruvat wurde vor jeder NMR-Messung über Filterwatte abgetrennt. Mit steigender NaOD-Konzentration verschwanden die Signale von **13**, zuletzt war nur noch das ABM-Signal von 2,4-Dinitroanilin ($\delta_{\text{A}} = 9,0$, $\delta_{\text{B}} = 8,25$, $\delta_{\text{M}} = 7,28$ ppm, $J = 9,5/2,5$ Hz) zu registrieren. b) ~ 50 mg **14** wurden in Aceton gelöst und mit 4 ml 0,5N-ethanol. KOH versetzt. Nach ca. 24 h wurde die filtrierte Lösung mit verd. HCl neutralisiert, eingeeengt und das entstandene 2,4-Dinitroanilin mittels präp. DC abgetrennt (PSC-Fertigplatten Merck, FM: Benzol, Laufstrecke: 2×15 cm) und mit Methanol eluiert. IR (KBr): 3420 und 3330 (NH_2), 1620 ($\text{C}=\text{C}$, NH), 1570 und 1330 cm^{-1} (NO_2). c) **21a** aus **14**: 25,3 mg (0,1 mmol) **14** wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 0,55 ml (2,75 mmol) 0,5N-ethanol. KOH versetzt. Die nach 30 min filtrierte Lösung wurde mit absol. Ether versetzt, der entstandene rote Niederschlag abfiltriert, 2mal mit 50 ml Ether nachgewaschen und i.Vak. getrocknet. Die Substanz entsprach in ihrem spektroskopischen Verhalten der Verbindung **21a**.

20a aus **14**: Die filtrierte Lösung zur Herstellung des Farbsalzes **21a** aus **14** wurde mit weiteren 50 ml absol. Ether versetzt und 12 h bei -15° aufbewahrt. Der ausgefallene Niederschlag wurde 2mal mit je 50 ml Ether gewaschen und nach dem Trocknen i.Vak. vermessen. Daten im Text.

Literatur

- 1 Aus der Dissertation W. Rohlfes, Tübingen 1980.
- 2 Dtsch. Apoth. 28, 172 (1976) und 29, 451 (1977).
- 3 H.J. Roth, Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1598 (1976).
- 4 Helv. VI.
- 5 DAC 1979.
- 6 H. Auterhoff und R. Cnyrim, Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 415 (1977).
- 7 H. Auterhoff und K.-A. Kovar, Identifizierung von Arzneistoffen, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 1977.
- 8 K.-A. Kovar, Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 1509 (1970).
- 9 E.G.C. Clarke, Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London 1978.

- 10 E. Breitmaier und G. Bauer, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, S. 374, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 11 Lit.¹⁰⁾ S. 360.
- 12 M.J. Strauss, *Chem. Rev.* 70, 667 (1970).
- 13 K.-A. Kovar und E. Breitmaier, *Chem. Ber.* 111, 1646 (1978).
- 14 K.-A. Kovar, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 305, 379 (1972).
- 15 K. Kohashi, Y. Ohkura und T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.* 19, 2065 (1971).
- 16 M.R. Crampton und V. Gold, *J. Chem. Soc.* 1966, 893.
- 17 Habilitationsschrift K.-A. Kovar, Tübingen 1972.
- 18 Y. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47, 9, 2186 (1974).
- 19 E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibel und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1976.

[Ph 314]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 541–556 (1981)

Löslichkeits-pH-Profile mehrprotoniger Arzneistoffe am Beispiel des assoziierenden Dimetindens und des zwitterionischen Liothyronins

Bärbel H. Lippold* und Johann F. Lichey

Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1,
4000 Düsseldorf

Eingegangen am 15. September 1980

Die pH-abhängigen Löslichkeiten von Dimetinden und Liothyronin werden theoretischen Werten aus einer erweiterten Gleichung für mehrprotonige Substanzen gegenübergestellt. Die errechneten Löslichkeits-pH-Profile zeigen im Falle von Liothyronin gute Übereinstimmung mit den experimentellen Werten. Beim Dimetinden ergibt sich bei pH-Werten < 8 ein Löslichkeitsanstieg, der vom theoretischen Profil zunehmend abweicht. Dieses Verhalten kann auf Assoziatbildung zurückgeführt werden.

Solubility-pH-Profiles of Polyvalent Acidic or Basic Drugs

The solubilities of dimetindene and liothyronin were determined as a function of pH. Mathematical equations describing the total solubility of monovalent weak acids or bases were extended to polyvalent substances. The theoretical profile of liothyronin fitted well to the experimental data. Dimetindene shows higher solubilities as predicted at pH values below 8. This behavior is attributed to molecular association.