

Reduktion mit LiAlH₄/AlCl₃

Zu einer etwa 1 proz. Lithiumalanatlösung in Äther, deren Gehalt nach ²⁸⁾ genau bestimmt worden war, wurde im vierfachen mol. Verhältnis Aluminiumchlorid gegeben. Nach 1 stdg. Rühren bei Raumtemp. wurden 50 mg Methadon zugefügt, nach 10 stdg. Reaktion, nach welcher das Methadon noch nicht vollständig reduziert war, mit Wasser hydrolysiert. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, der Rückstand wiederholt ausgeäthert. Nach Eindampfen der Ätherphasen wurde der Rückstand sc nach ¹⁰⁾ aufgetrennt (Tab. I; 3).

Reduktion mit Natrium- und Lithiumboranat

50 mg Methadon wurden in 20 ml des in Tab. I angegebenen Lösungsmittels gelöst; unter Rühren wurden bei Raumtemp. 50 mg Natrium- bzw. Lithiumboranat eingetragen. Sobald im DC (nach ¹⁰⁾) des Reduktionsansatzes kein Keton mehr festgestellt werden konnte (im allgemeinen in protischen Lösungsmitteln nach 1 Std., in aprotischen nach 48 Std.), wurde mit einem Gemisch von 1 ml konz. Salzsäure und 5 ml Wasser hydrolysiert, anschließend i.Vak. weitgehend eingeeengt, bis zur alkalischen Reaktion mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und wiederholt mit Benzol extrahiert. Die Benzolphasen wurden mit Wasser gewaschen, vereinigt und i.Vak. eingedampft. Die Reduktionsprodukte wurden nach ¹⁰⁾ sc getrennt.

28 H. Felkin, Bull. Soc. chim. France 1950, 347.

Anschrift: Doz. Dr. R. Haller, 78 Freiburg i.Br., Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 209]

H. Wunderer

Zum Nachweis von Pharmaka des Neostigmintyps mit Kaliumjodat

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
(Eingegangen am 28. Juni 1972)

Wasser verhindert die Entalkylierung von 3-Trialkylammoniumphenolen in alkoholischer Kalilauge. Oxidation von 3-Dimethyl-aminophenol mit Kaliumjodat führt zu den Chinonen 1, 3a und den Jodaminophenolen 5a – 7a. Bei Gegenwart von Bromid oder in 0,4 n HCl werden die Enamine 1 und 3a zu 2b bzw. 2c und 4c halogeniert.

Reactions of Neostigmin and Similar Products with Potassium Iodate

Water hinders the dealkylation of 3-trialkylammonium phenols in alcoholic potassium hydroxide. Oxidation of 3-dimethylaminophenol with potassium iodate leads to the quinones 1, 3a and the iodoaminophenols 5a – 7a. In the presence of bromide or in 0,4 n HCl the enamines 1 and 3a are halogenated to 2b, 2c or 4c.

3-Trialkylammoniumphenole wie Demecarium 10 (Tosmilin[®]), Edrophonium 9 (Tensilon[®]) und Neostigmin 8 (Prostigmin[®]) sind therapeutisch wichtige Cholin-

esterhydrolase-Hemmer. Sie können als Derivate des 3-Aminophenols nach Spaltung zu 3-Dimethylaminophenol durch Oxidation mit Kaliumjodat qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden¹⁾. Gegenstand dieses Berichtes sind die Entalkylierung der Trialkylammoniumphenole und die Oxidation des Aminophenols zu Chinonen.

Entalkylierung

Quartäre Ammoniumverbindungen können als Hydroxide pyrolytisch oder durch Erhitzen in Alkalihydroxid bzw. Alkoholatlösungen in tertiäre Amine überführt werden²⁾. Darüber finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur. Während bei einigen aromatischen Ammoniumverbindungen die Spaltung in wässriger Natronlauge gelingt^{3a)}, führt bei anderen Verbindungen nur äthanolische Alkoholatlösung zu befriedigenden Ausbeuten^{3b)}. Beim Nachweis von Neostigmin wird bei allen Pharmakopöevorschriften entweder mit alkoholischer Kalilauge oder durch trockenes Erhitzen der Hydroxide gespalten. Eigene Versuche zeigten, daß bei den 3-Trialkylammoniumphenolen 8, 9 und 10 die alkalische Entalkylierung nur in mindestens 90proz. Äthanol zu guten Ausbeuten an 3-Dialkylaminophenol führt. In 70proz. Äthanol unterbleibt sie bereits⁴⁾, da die Nucleophilie des Hydroxidions durch die stärkere Solvatation in Wasser verringert wird.

Als beste Methode zur analytischen Auswertung erweist sich die Spaltung mit Kaliumhydroxid in 98proz. Äthanol bei etwa 130°. Auf diese Weise können 8, 9 und 10 auch quantitativ bestimmt werden. Das entstehende 3-Dimethylaminophenol zersetzt sich nicht, die Werte für Neostigmin entsprechen den äquivalenten Mengen 3-Dimethylaminophenol. Da bei dieser Spaltung aliphatische Reste mit mehr als einem C-Atom bevorzugt als Olefine eliminiert werden²⁾, sollte aus Edrophoniumchlorid 9 ebenfalls 3-Dimethylaminophenol entstehen. Tatsächlich lassen sich aber 3-Dimethylaminophenol und 3-Methyläthylaminophenol im Verhältnis von etwa 10 : 4,5 nachweisen. Für die nachfolgende Farbreaktion ist dies allerdings ohne Belang, da 3-Methyläthylaminophenol ähnlich reagiert wie 3-Dimethylaminophenol.

1 H. Wunderer, *Pharmaz. Ztg.* 117, 1452, 1516 (1972).

2 F. Möller in *Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl)* Band XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

3 a) S. Hünig, *Chem. Ber.* 85, 1056 (1952).

b) D. Vorländer und E. Spreckels, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 52, 309 (1919).

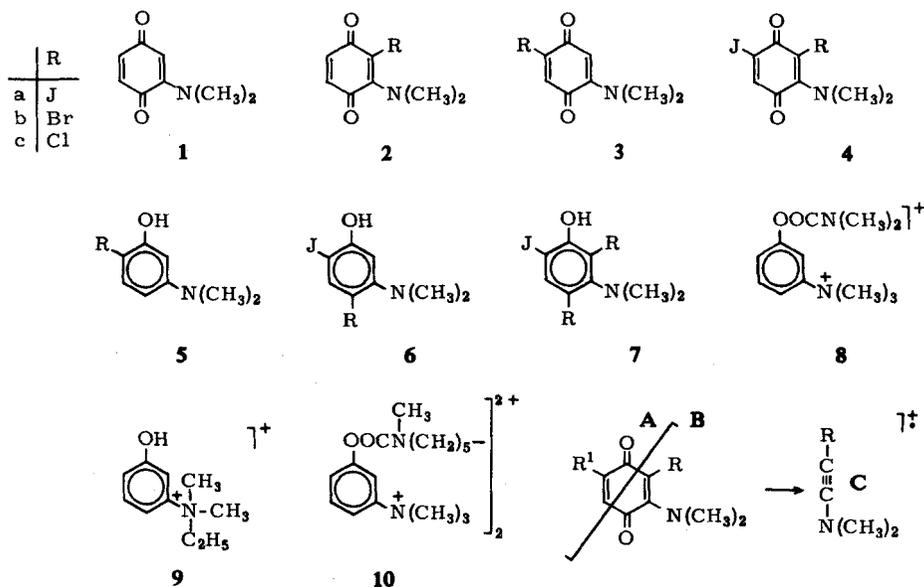
4 Deshalb gelangt auch bei der kürzlich empfohlenen Methode [R. E. Kling, *J. Ass. off. anal. Chem.* 54, 21 (1971)] zur Bestimmung von Neostigminmethylsulfat durch Hydrolyse in wässriger, etwa n NaOH und Spektrophotometrie im UV-Bereich nicht wie beschrieben 3-Dimethylaminophenolat, sondern 3-Trimethylammoniumphenolat zur Messung. Die Elektronenspektren beider Verbindungen unterscheiden sich kaum, sie entsprechen dem des Phenolations, da die m-ständigen Substituenten das Spektrum nur geringfügig verändern. Daher stören Phenole allgemein und müssen vor dieser Bestimmung entfernt werden.

Oxidation von 3-Dimethylaminophenol mit Kaliumjodat

3-Dimethylaminophenol wird wie 3-Aminophenol und 3-Acetaminophenol⁵⁾ von Kaliumjodat in saurer wässriger Lösung zu Aminochinonen oxidiert. Es entstehen das rote Dimethylaminobenzochinon (1,4) **1** und das violette 2-Jod-5-dimethylaminobenzochinon (1,4) **3a**. Durch Überlagerung der Spektren (**1**: λ_{\max} in 0,01n H_2SO_4 505 nm, $\epsilon = 2840$) **3a**: 530 nm, $\epsilon = 2400$) nimmt die Lösung eine rubinrote Farbe ($\lambda_{\max} = 520$ nm) an. Etwa 30 % der Extinktion beruhen auf weiteren blauen und roten Verbindungen, deren Struktur bisher nicht feststeht. Sie lassen sich größtenteils mit organischen Lösungsmitteln nicht extrahieren.

Wie im Falle der Acetaminobenzochinone⁵⁾ werden die Enamine **1** und **3a** nicht zu **2a** und **4a** weiterjodiert, was hier allein auf die sterische Abschirmung der ortho-Stellung durch die beiden Methylgruppen am Stickstoff zurückzuführen ist.

Neben diesen Chinonen treten die Jodierungsprodukte des 3-Dimethylaminophenols 2-Jod-5-dimethylaminophenol **5a**, 2,4-Dijod-5-dimethylaminophenol **6a** und 2,4,6-Trijod-3-dimethylaminophenol **7a** auf. Die Strukturen von **2a**, **3a**, **4a** und **5a** wurden durch Synthese bewiesen^{6,7,8)} **6a** und **7a** waren nur aus den Massenspektren chromatographisch gewonnener Fraktionen der Reaktionsprodukte zu erfassen.



5 H. Wunderer, Arch. Pharmaz. in Vorbereitung.

6 H. Wunderer, Chem. Ber. 105, 3479 (1972).

7 H. Wunderer, Arch. Pharmaz. in Vorbereitung.

8 Zur Synthese von **1** siehe H.-J. Teuber und M. Hasselbach, Chem. Ber. 92, 674 (1959).

Die Chinone **1** und **3a** entstehen nach dem früher aufgestellten Schema⁵): **5a**, möglicherweise auch **6a** sind damit Vorstufen von **3a**, das weder aus **1** noch aus Dimethylaminohydrochinon mit Kaliumjodat oder Jod/Kaliumjodat zugänglich ist. Auf den ersten Blick widerspricht dem die geringe Ausbeute an **3a** aus **5a** mit Kaliumjodat (Tab. 1). Der Ansatz färbt sich dabei braun, es fällt ein dunkelbrauner Niederschlag, der **6a** und **7a** enthält. Neben **3a** lassen sich **4a** und Jod in Spuren dc nachweisen.

Tabelle 1: Ausbeuten in % d. Th. bei der Oxidation mit Kaliumjodat

	1	2a	3a	4a	5a	6a	7a
3-Dimethylaminophenol	21,3	0	1,5	0	38,3	+	+
5a	0	0	0,1	+	+	+	+
5a + HgCl ₂	0	0	4,8	(+)	+	nicht untersucht	

Bei der Oxidation von 3-Dimethylaminophenol tritt diese Braunfärbung und Niederschlagsbildung erst am Ende der Reaktion oder bei Zusatz von 1 Äquivalent [J⁺] auf, also immer dann, wenn nur noch geringe Konzentrationen an 3-Dimethylaminophenol neben großen Mengen an **5a** im Ansatz vorliegen. Damit erklärt sich die minimale Ausbeute an **3a** aus **5a**.

Die Enamine **1** und **3a** nehmen aus sterischen Gründen nur bei hohem Jodüberschuß Jod auf. Deshalb wird bevorzugt 3-Dimethylaminophenol jodiert. Ist es weitgehend oxidiert oder zu **5a** jodiert oder wird reines **5a** eingesetzt, so entstehen **6a** und **7a** als schwer oxidierbare und schlecht lösliche Verbindungen. **3a** verbraucht nur einen geringen Teil des bei der Reduktion von Jodat gebildeten Jods unter Bildung von **4a**. Unter diesen Bedingungen wird also ein Großteil von **5a** durch die Jodierung der Reaktion entzogen, die Ausbeute an **3a** sinkt. Folgerichtig steigt sie bei Zusatz von Quecksilber(II)-ionen als "Jodfänger" (Tab. 1).

Daneben sind zwei weitere Gründe für die geringe Ausbeute an **3a** aus **5a** verantwortlich:

5a reagiert mit Kaliumjodat wesentlich langsamer als 3-Dimethylaminophenol, obwohl sich die "Oxidationspotentiale"⁵) mit + 0,73 und + 0,76 V praktisch nicht unterscheiden. Deshalb läßt sich **5a** auch zu beinahe 40 % aus den Oxidationsansätzen von 3-Dimethylaminophenol isolieren (Tab. 1).

Außerdem müssen **6a** und **7a** Nebenreaktionen auslösen, die zur Zersetzung von **3a** führen. Gibt man nämlich zur – über Stunden stabilen – Lösung von **3a** in saurer Kaliumjodatlösung **5a** oder Spuren von Jodid, so sind nach kurzer Zeit weder **3a** noch **4a** im braun verfärbten Ansatz nachzuweisen.

Einfluß der Reaktionsbedingungen

Wie bei der Oxidation von 3-Aminophenol⁵⁾ bestimmen pH-Wert und Jodatkonzentration Geschwindigkeit der Farbentwicklung und Beständigkeit der Chinone. Am günstigsten für den Nachweis ist ein pH-Wert um 3 bei einer Jodatkonzentration von etwa 3 %. Nach 3 Std. sind etwa 80 % 3-Dimethylaminophenol umgesetzt, eine Braunfärbung tritt nach ca. 4 Std. auf. Bei kleineren pH-Werten sinkt die spezifische Extinktion. Gleichzeitig erhöht sich der relative Anteil an 3a.

Jodid oder Substanzen, die gegen Kaliumjodat als Reduktionsmittel wirken, stören die Reaktion, wobei sich im Vergleich zur Oxidation von 3-Aminophenol schon wesentlich kleinere Konzentrationen bemerkbar machen. Während dort Zusatz von einem Äquivalent $[J^+]$ lediglich die spezifische Extinktion herabsetzt, verhindert es hier wegen der schlechten Jodierbarkeit von 1 und 3a die Farbreaktion völlig.

In ähnlicher Weise wirkt sich das als Gegenion bei 8 und 9 übliche Bromid aus. Die spezifische Extinktion sinkt, die Lösung nimmt eine blauviolette Farbe mit einem breiten Maximum bei 540 nm an (Abb.). Bromid wird in saurer Lösung von Jodat zu Brom oxidiert, bei Zusatz von Phenol entstehen jodierte und bromierte Phenole⁹⁾. Bromid wirkt demnach qualitativ wie Jodid, indem es durch Halogenierung die Konzentration an 3-Dimethylaminophenol herabsetzt. Der Effekt bleibt allerdings quantitativ schwächer, da das kleinere Brom im Gegensatz zu Jod die Chinone 1 und 3a in ortho-Stellung substituieren und teilweise unter Bildung von 2b und 4b abgefangen werden kann. Wegen der langwelligeren Absorption der o-Halogenchinone (Tab. 2) resultiert deshalb bei Oxidation von Neostigminbromid nach Enthalo-genierung eine blauviolette Lösung. 2b findet sich in größerer Konzentration als 1. Zusätzlich ist 6b ms nachzuweisen. Diese Blaufärbung der Oxidationsansätze tritt aus ähnlichen Gründen auf, wenn 3-Dimethylaminophenol in 0,4 n HCl gelöst zur Reaktion gebracht wird. (In 0,1 n HCl oder bei Zusatz von Chlorid zur Lösung des Aminophenols in Puffer pH 2,8 beobachtet man dagegen die rubinrote Farbe). Im salzsauren Ansatz entwickelt sich durch Zusammenwirken von Jodat, Salzsäure und dem Reduktionsmittel 3-Dimethylaminophenol Chlorjod¹⁰⁾, das nicht nur 3-Dimethylaminophenol teilweise jodiert oder – an den sterisch behinderten Positionen C-2 und C-4 – chloriert¹¹⁾, sondern auch 1 und 3a zu den Chlorchinonen 2c und 4c substituiert¹²⁾. Wegen der hohen Säurekonzentration ist die Ausbeute an 4c relativ groß.

9 Y. K. Gupta und B. N. Sharma, J. Phys. chem. 75, 2516 (1971), ref. C. A. 75, 101689k (1971).

10 Salzsäure Chlorjodlösung läßt sich aus Kaliumjodat und Kaliumjodid mit überschüssiger Salzsäure darstellen. K. Gleu und W. Jagemann, J. prakt. Chem. 145, 260 (1936).

11 Aromaten werden an sterisch behinderten Positionen durch Chlorjod chloriert: L. J. Lambourne und P. W. Robertson, J. chem. Soc. (London) 1947, 1167.

12 p-Benzochinon wird durch Chlorjod in Tetrachlorkohlenstoff chloriert: C. L. Jackson und E. K. Bolton, J. Amer. chem. Soc. 36, 1473 (1914).

Tabelle 2^a: Eigenschaften der Chinone 2b, 2c und 4c im Vergleich zu 1a – 4a

Verb.	DC(CH ₂ Cl ₂) hRf Eigenfarbe	IR(KBr) C=O Valenz	El.sp. in (CF ₃) ₂ CHOH	Massensp. M ⁺ , M ⁺ +2,	Fragm.C
2b	33 blau	1665, 1635	568	229, 231, 233	147, 149
2c	30 blau	1665, 1635	570	185, 187, 189	103, 105
4c	59 blau	1660, 1630	588, 362	311, 313, 315	103, 105
1	7 rot	1670, 1630	527	151, 153	69
2a	36 blau	1660, 1640	577	277, 279	195
3a	23 viol.	1660, 1600	548, 356, 325	277, 279	69
4a	65 blau	1660, 1620	589, 360, 313	403, 405	195

a) Zur DC der Chinone 1 – 4a siehe ¹³⁾, zu IR und MS ⁶⁾, zu den Elektronenspektren ¹⁴⁾

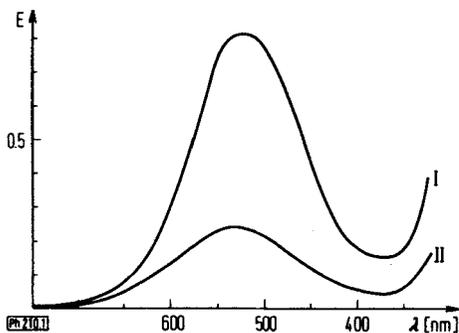


Abb. Elektronenspektren der Ansätze von Neostigminmethylsulfat (I) und Neostigminbromid (II), je $0,24 \times 10^{-4}$ (nach Entalkylierung)

Strukturbeweis der Chinone 2b, 2c und 4c

Als Indizien für die Struktur der Chinone 2b, 2c und 4c können gelten: Der Enamincharakter der Chinone 1 und 3a verursacht zwangsläufig die Halogenierung ortho zur Dimethylaminogruppe⁶⁾¹⁵⁾.

Im DC-Verhalten gleichen die Chinone den in o-Stellung jodierten Verbindungen 2a, 4a.

¹³ H. Wunderer, J. Chromatogr. 74, 138 (1972).

¹⁴ W. Herre und H. Wunderer, Tetrahedron (London) 28, 5433 (1972).

¹⁵ Ein analoges Beispiel zur Halogenierung eines β -Acylenamins stellt die quantitative jodometrische Bestimmung von Phenazon nach DAB 7 dar.

Die langwelligen Maxima der Elektronenspektren entsprechen denen von **2a** und **4a**. Nur bei **4c** tritt eine weitere Absorption bei 362 nm auf, die für Substitution para zur Dimethylaminofunktion charakteristisch ist und sich aus der Hückel-MO-Betrachtung der Moleküle ableiten läßt¹⁴⁾.

2b kann durch gleichzeitiges Auftragen von **1** und Brom in Dichlormethan auf eine Dünnschichtplatte dargestellt werden.

Die Massenspektren beweisen schließlich die bezeichneten Strukturen.

Es treten jeweils 3 Massenpeaks auf, die den beiden Isotopen aus ⁷⁹Br, ⁸¹Br bzw. ³⁵Cl und ³⁷Cl und den für Chinone typischen M⁺ + 2 Peaks¹⁶⁾ entsprechen. Bei **2b** ist 231 durch Addition des Isotopenpeaks aus ⁸¹Br und M⁺ + 2 aus ⁷⁹Br der intensivste, bei **2c**, **4c** jeweils der Peak aus ³⁵Cl, da das Verhältnis ³⁵Cl : ³⁷Cl etwa 3 : 1 beträgt. (⁷⁹Br : ⁸¹Br = 1 : 1). Das Substitutionsmuster läßt sich aus den Fragmenten C ablesen, die aus B durch Verlust von Kohlenmonoxid entstehen¹⁶⁾. (Die Fragmente A und B sind bei **2b**, **2c**, **4c** im Gegensatz zu **1** – **4a**⁶⁾ nicht einwandfrei festzustellen). Sie entsprechen jeweils den berechneten Massen für Dimethylaminoacetylen mit R = Br bzw. Cl unter Berücksichtigung der Isotopen. Beim monoisotopischen Jod als Substituent findet sich nur ein Fragment (Tab. 2).

Beschreibung der Versuche

Massenspektren: Varian MAT SM 1-1-BH bei 70 eV. Für die Aufnahmen danke ich Herrn Dipl.-Chem. N. Pelz. Die übrigen Bedingungen entsprechen den früher angegebenen⁵⁾.

Dimethylaminobenzochinon (1,4) 1 und 2-Jod-5-dimethylaminobenzochinon (1,4) 3a aus 3-Dimethylaminophenol

Präparativer Ansatz: 2000 mg 3-Dimethylaminophenol werden in 1,5 l 0,2n H₂SO₄ gelöst und mit 1,5 l 14proz. Kaliumjodatlösung versetzt. Nach 30 Min. wird 6mal mit je 500 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, und die organischen Phasen nach Einengen über 450,0 Kieselgel 0,05 – 0,2 mm Merck mit Dichlormethan-Aceton 95+5 aufgetrennt in 455 mg **1**, 95 mg **3a**, 650 mg **5a**. Diese Fraktion enthält nach MS geringe Mengen **6a** (M⁺ = 389).

Aus den ersten Fraktionen werden etwa 25 mg eines Substanzgemisches erhalten, in dem neben geringen Mengen einer blauen Substanz (nicht identisch mit **3a** oder **4a**) durch MS **7a** (M⁺ = 515) nachzuweisen ist. Die Fraktion verfärbt sich rasch grün.

Ansatz zur Ausbeutebestimmung: 300 mg 3-Dimethylaminophenol in 1,2 l Puffer pH 2,8 werden mit 800 ml 7proz. Kaliumjodatlösung versetzt. Nach 3 Std. werden aus 1,0 l Lösung durch dreimaliges Ausschütteln mit je 300 ml Dichlormethan **1** und **3a** gewonnen (Extrakt 1).

0,1 l Lösung werden mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 5–6 gebracht und 5mal mit je 400 ml Äthylacetat ausgeschüttelt (Extrakt 2). Extrakt 1 wird so zur spektrophotometrischen Bestimmung von **1** und **3a** aufgetrennt. **1** und **3a** werden durch DC und IR-Spektren identifiziert. Extrakt 2 wird mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert und gc¹³⁾ auf 3-Dimethylaminophenol und 2-Jod-5-dimethylaminophenol **5a** untersucht. Aus 300 mg 3-Dimethylaminophenol werden so erhalten: 70,5 mg **1** (21,3 %), 9,1 mg **3a** (1,5 %), 217,5 mg **5a** (38,3 %). 58,5 mg unverändertes 3-Dimethylaminophenol. Der Anteil an **3a** ist demnach bei pH 1,4 im präparativen Ansatz etwas höher.

16 J. H. Bowie, D. W. Cameron, K. F. Giles und D. H. Williams, J. chem. Soc. (London) 1966, B, 335.

Dimethylaminohydrochinon

550 mg **1** werden in 40 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Wasser tropft man unter Rühren bis zur Entfärbung gesättigte wässrige Natriumdithionitlösung ein und schüttelt nach Zugabe von etwa 1 g Natriumhydrogencarbonat mit Dichlormethan aus. 410 mg Dimethylaminohydrochinon, farblose Nadeln aus Dichlormethan/Heptan unter Stickstoff. Die Substanz färbt sich an der Luft rasch rot. Schmp. 93 – 95° (Zers.)

IR: 3240 breit 1210 (OH); kein C=O

Reduktion mit Schwefeldioxid ergibt entgegen ⁸⁾ nicht das Hydrochinon, sondern ein farbloses Polymer vom Schmp. 250° (Zers.).

Oxidation von Dimethylaminohydrochinon

350 mg Dimethylaminohydrochinon werden in 100 ml Puffer pH 2,8 gelöst und in ein Gemisch von 500 ml Puffer pH 2,8, 400 ml 7proz. Kaliumjodatlösung und 250 mg Kaliumjodid (entspricht 1 Äquivalent [J⁺] je Mol Hydrochinon) eingetragen. Nach 30 Min. wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt enthält **1** und **2a**, nicht aber **3a** oder **4a**.

Das gleiche Ergebnis erhält man bei der Reduktion von **1** mit Jodwasserstoffsäure und Rückoxidation mit Kaliumjodat.

Oxidation von 2-Jod-5-dimethylaminophenol 5a

a) 330 mg **5a** werden in 1,2 l Puffer pH 2,8 gelöst und mit 800 ml 7proz. Kaliumjodatlösung versetzt. Die Lösung färbt sich unter Niederschlagsbildung braun. Nach 3 Std. wird filtriert, mit Dichlormethan extrahiert, **3a** so abgetrennt und bei 530 nm spektrophotometrisch bestimmt. Ergebnis: 4,5 mg **3a** (0,1 %).

Der Extrakt enthält außerdem Spuren von **4a** (DC). Der Rückstand aus der Filtration ist jodhaltig. Im Massenspektrum sind die Massenpeaks für **6a** und **7a** vorhanden.

b) 100 mg **5a** und 500 mg Quecksilber(II)-chlorid in 600 ml Puffer pH 2,8 werden mit 400 ml 7proz. Kaliumjodatlösung versetzt. Nach 3 Std. wird die rotviolette Lösung wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Man erhält so 5,1 mg **3a** (4,8), neben Ausgangssubstanz und Spuren von **4a** (DC).

Nachweis der Spaltprodukte aus Edrophoniumchlorid 9

200 mg Edrophoniumchlorid werden in einem Reagenzglas nach Zugabe von 2 Kaliumhydroxidplättchen und 5 ml 96proz. Äthanol 45 Min. bei 130° im Ölbad erhitzt. Nach Ansäuern mit n H₂SO₄ wird mit 20 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und 3mal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Im Rückstand der organischen Phasen werden 3-Dimethylaminophenol und 3-Methyläthylaminophenol wie folgt nachgewiesen:

MS: Peaks bei m/e = 137 und 151, Verhältnis 1 : 0,35
(Ber.: 137,2 und 151,2)

GC nach Acetylierung (Bedingungen siehe ¹³⁾): Peaks bei 5,40 Min. (3-Dimethylaminophenolacetat) und 6,00 Min. (3-Methyläthylaminophenolacetat)

Verhältnis der Peakflächen 1 : 0,44

2-Brom-3-dimethylaminobenzochinon (1,4) 2b

50 mg Neostigminbromid **8** werden durch Erhitzen mit Äthanol-Kaliumhydroxid entalkyliert und wie beschrieben mit Kaliumjodat in Pufferlösung pH 2,8 zur Reaktion gebracht. Durch Ausschütteln mit Dichlormethan und SC (Dichlormethan) wird neben **1** und **3a** **2b** gewonnen. **2b** ist auf Kieselgel blau, in Dichlormethanlösung blaugrün gefärbt.

C₈H₈BrNO₂, Ber.: Mol.-Gew. 230,1, Gef.: Mol.-Gew. 229, 231 (ms)

Im Massenspektrum sind neben Peaks für 5a (263) und 6a (389) Peaks bei 341, 343 vorhanden, die 2-Jod-4-brom-3-dimethylaminophenol 6b (Mol.-Gew. 342,0) zugeordnet werden können.

2-Chlor-3-dimethylaminobenzochinon (1,4) 2c und 2-Chlor-6-jod-3-dimethylaminobenzochinon (1,4) 4c

50 mg 3-Dimethylaminophenol in 50 ml 0,4 n HCl werden mit 30 ml 7proz. Kaliumjodatlösung versetzt. Nach 10 Min. wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt. SC (Dichlormethan) der eingengten Dichlormethanphasen ergibt neben Spuren von 1 und 3a 2c, blau gefärbt auf Kieselgel, blauviolett in Dichlormethanlösung.

$C_8H_8ClNO_2$ Ber.: Mol.-Gew. 185,6 Gef.: Mol.-Gew. 185, 187 (ms)

4c, blau gefärbt auf Kieselgel und in Dichlormethanlösung

$C_8H_7ClJNO_2$ Ber.: Mol.-Gew. 311,5 Gef.: Mol.-Gew. 311, 313 (ms)

Im Massenspektrum sind neben Peaks für 5a (263) und 6a (389) Peaks bei den Masseneinheiten 297, 299, die 2-Jod-4-chlor-5-dimethylaminophenol 6c (Mol.-Gew. 297,5) zugeordnet werden können.

Herrn Prof. Dr. C. H. Brieskorn danke ich für die Anregung und Förderung dieser Arbeit.

Anschrift: Dr. Horst Wunderer, 87 Würzburg, Landwehr

[Ph 210]

F. Eiden und U. Kuckländer

Über die Nenitzescu-Reaktion in Eisessig¹⁾

Bemerkungen zu einer Arbeit von W. Werner²⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 18. Juli 1972)

Die Darstellung von 6-Hydroxy-indol-Derivaten durch Anwendung der Nenitzescu-Reaktion in Eisessig setzt eine sachgemäße Verfahrensweise voraus und ist, wie die Synthese von 1b und d zeigt, nicht auf 1a beschränkt.

The Nenitzescu-Reaction in Acetic Acid

The preparation of 6-hydroxy-indole derivatives by application of the Nenitzescu-reaction in acetic acid implies an appropriate procedure and is not restricted to 1a as is shown by the synthesis of N-aryl-6-hydroxy-indoles 1b and d.

1 3. Mitt. über die Darstellung antiphlogistisch wirksamer Indol-Derivate; 2. Mitt. F. Eiden und U. Kuckländer, Arch. Pharmaz. 304, 523 (1971).

2 W. Werner, Arch. Pharmaz. 305, 350 (1972).