

mittels elektromagnetischem Rührwerk und Stickstoff aufgelöst. Während der Titration wurde das Rühren durch einen schwachen Stickstoffstrom verwirklicht, wobei im Moment des Ablesens der Strom abgestellt wurde. Während der Titration wurde der pH-Wert der Lösung mit dem pH-Meter „Seibold“, Modell GLD, gemessen. Die Konzentration der Lösungen (50 ml) betrug je nach der Löslichkeit 0,01 oder 0,001 m. Bei diesen Konzentrationen entfällt die Korrektur der Ionenaktivität. Der Bereich, innerhalb welchem es möglich ist, die pK_a -Werte mit genügender Genauigkeit mittels einer Glaselektrode zu bestimmen, liegt bei diesen Konzentrationen innerhalb 1,25—11,00 pK_a Einheiten. In diesen Bereich fallen auch die von uns gemessenen pK_a -Werte der Barbiturderivate (Ausnahme $pK_{a_{base}}$ -Wert des Zwitterions). Die Titration wurde mit HCl oder CO_2 -freien KOH bei Konzentrationen von 1 oder 0,1 n, je nach der Molarität der titrierten Lösung vorgenommen. Die beim Titrieren benutzten Vol. überstiegen nicht 1 ml; während der Titration wurde die Verdünnung nicht in Betracht gezogen. Die Zugabe des Titrationsmittels erfolgte bei Substanzen mit einer Ionisationsstufe in 10 Portionen je 0,05 ml, bei Substanzen mit zweistufiger Ionisation in 20 Portionen. Nach der Zugabe wurde bis zur Einstellung des Gleichgewichts Stickstoff eingeleitet. Darauf erfolgte die pH-Messung.

Anschrift: D. Michailova, Str. Exarch Josif, 15, Sofia/Bulgarien.

[Ph 787]

F. Eiden und J. Iwan

Darstellung, Reaktionen und Eigenschaften unsymmetrisch substituierter 3-Azapentadiene

16. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 12. September 1969)

Aminomethylen-malonsäurediäthylester (**1**) reagiert mit substituierten Acetaldehyden (**2a**, **b**, **c**) zu den 3-Azapentadienen **3a**, **b**, **c**, die durch katalytisches Hydrieren in die 3-Azapentene **8a** und **b** bzw. **9c** überführt werden können. **8a** und **b** entstehen auch durch Reaktion von Äthoxymethylen-malonsäurediäthylester (**10**) mit den Aminen **11a** und **b**.

Synthesis, Reactions and Properties of Unsymmetrically Substituted 3-Azapentadienes

Diethyl-aminomethylenmalonate (**1**) reacts with substituted acetaldehydes (**2a**, **b**, **c**) to form 3-azapentadienes **3a**, **b**, **c**, which yield by catalytic hydrogenation the 3-azapentenes **8a** and **b** or **9c** respectively. **8a** and **b** are formed also by reaction of diethyl ethoxymethylene-malonate (**10**) with the amines **11a** and **b**.

Aminomethylen-malonsäurediäthylester (**1**) reagiert mit Diphenylacetaldehyd (**2a**), Phenylmethylacetaldehyd (**2b**) oder 5-Formyl-N,N'-dimethylbarbitursäure (**2c**) beim Erhitzen in Xylol am Wasserabscheider nach Zugabe geringer Mengen Säure zu den unsymmetrisch substituierten 3-Azapentadienen **3a**, **b**, **c**.

¹⁾ 15. Mitt. F. Eiden und G. Gauglitz, Arch. Pharmaz. 302, 743 (1969).

Das Barbitursäure-Derivat **3c** ließ sich in salzsaurer Lösung hydrolytisch aufspalten. Als Reaktionsprodukte wurden neben Ammoniumchlorid Acetaldehyd und 5-Formyl-N,N'-dimethylbarbitursäure nachgewiesen.



Auch **3c** nahm in Dioxan bei 50° mit Palladium/Kohle als Katalysator ein Äquivalent Wasserstoff auf. Das IR-Spektrum des Hydrierungsproduktes zeigt außer zwei NH-Banden (3230 und 3180/cm) eine starke Bande bei 1740/cm, die für das Vorliegen eines gesättigten Carbonsäureesters spricht.

Außerdem ließ sich nach der salzsauren Hydrolyse dieses Produktes 5-Formylbarbitursäure nachweisen; daraus geht hervor, daß hier die dem Malonester-Rest benachbarte Doppelbindung hydriert worden ist, daß sich also **9c** gebildet hat.

Erhöht man die Hydrierungstemperatur auf 90° (bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen), so wird **3c** hydrogenolytisch aufgespalten; aus dem Reaktionsgemisch wurde 1,3,5-Trimethylbarbitursäure isoliert.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Gerät (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer M4QII (Zeiss), in Methanol; IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 A (Varian), TMS als innerer Standard, in CDCl_3 ; Mol.-Gew.-Best.: Dampfdruck-Osmometer Mechrolab und Knauer; Elementaranalysen: Pharmaz. Institut der Freien Univers. Berlin und I. Beetz, Kronach/Ofr.; Ausbeuteangaben: einmal umkristallisierte und getrocknete Substanzen; DC: Kieselgel GF₂₅₄ (Merck), Benzol/Aceton 95 : 5.

Darstellungen

Aminomethylen-malonsäurediäthylester (**1**)³), Diphenylacetaldehyd (**2a**)⁴), Phenylacetaldehyd (**2b**)⁵), 5-Formyl-N,N'-dimethylbarbitursäure (**2c**)⁶), 9-Formylfluoren (**2d**)⁷), 1,1-Diphenyl-2-aminoäthen (**11a**) nach ⁸), wie folgt geändert. Zu einer Suspension von 0,6 Mol Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml trockenem Äther wurden unter ständigem Rühren 0,5 Mol Diphenylacetonitril in 500 ml Äther in der Weise getropft, daß der Äther mäßig siedete. Dann wurde 1 Std. rückfließend zum Sieden erhitzt, mit Eis gekühlt und mit Eiswasser bis zum Aufhören der Wasserstoffentwicklung versetzt. Die Ätherphase wurde abgetrennt, filtriert und über Natriumhydroxid getrocknet; nach Vertreiben des Äthers wurde der Rückstand destilliert; Sdp.₁₁ 170°.

1-Phenyl-1-methyl-2-aminoäthan (**11b**)⁹

Nach der unter **11a** beschriebenen Methode durch Reduktion von α -Methylbenzylcyanid¹⁰) mit Lithiumaluminiumhydrid. Sdp.₁₆ 110—112°.

³) L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 297, 77 (1879).

⁴) F. Eiden und B. S. Nagar, Arch. Pharmaz. 296, 445 (1963).

⁵) Fa. Fluka AG, Chem. Fabrik Buchs/Schweiz; Sdp.₁₀ 82–84°.

⁶) J. W. Clark-Lewis und M. J. Thompson, J. chem. Soc. (London) 1959, 2401.

⁷) I. Von und E. C. Wagner²).

⁸) H. Rupe und F. Gisiger, Helv. chim. Acta 8, 341 (1925).

⁹) M. Freund und E. König, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2874 (1893).

¹⁰) V. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 250, 118 (1889).

1,1-Dicarbäthoxy-3-azapentadiene-1,4 **3a, b, c**

Je 0,02 Mol **1** und **2a** bzw. **2b** oder **c** wurden in Xylol nach der Schlepplmittelmethode⁹⁾ nach Zugabe von 30 mg p-Toluolsulfonsäure umgesetzt.

Tabelle 1

| Substanz Summenformel (Mol.-Gew.) | Eigenschaften Schmp. Ausbeute | Analysen | | |
|--|--|----------------|------|-------|
| | | Ber.: Gef.: | C | H |
| 3a $C_{22}H_{23}NO_4$ (365,4) | Gelbl. Nadeln, Schmp. 140° (Methanol) 71% d. Th. | 72,33 | 6,30 | 3,83 |
| | | 72,22 | 6,13 | 4,05 |
| | | (372, Aceton) | | |
| 3b $C_{17}H_{21}NO_4$ (303,4) | Gelbl. Nadeln, Schmp. 90° (Isopropanol) 79% d. Th. | 67,30 | 6,97 | 4,62 |
| | | 67,49 | 6,87 | 4,93 |
| | | (297, Aceton) | | |
| 3c $C_{15}H_{19}N_3O_7$ (353,3) | Gelbl. Prismen, Schmp. 223° (DMSO) 79% d. Th. | 50,99 | 5,42 | 11,89 |
| | | 51,46 | 5,28 | 12,02 |

Hydrolyse von **3c**

1 g **3c** wurde in einem Gemisch von 80 ml Äthanol und 20 ml 25proz. Salzsäure 1 Tag rückfließend erhitzt. Nach dem Abdestillieren wurde im Destillat Acetaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. 164°¹¹⁾ sowie mit der Piperazin/Nitroprussidnatrium-Reaktion nachgewiesen. Der Rückstand wurde mehrmals mit Aceton extrahiert und dann, zum Nachweis von Ammoniak, mit Bariumhydroxid verrieben. Der Acetonextrakt wurde de untersucht, er enthielt 5-Formyl-1,3-dimethylbarbitursäure.

1,1-Dicarbäthoxy-5,5-diphenyl-3-aza-penten-1 (**8a**)

a) Durch katalytisches Hydrieren von 2 g **3a** in 100 ml Dioxan bei 70° mit 0,2 g Pd/C 10%. Farblose Nadeln (Isopropanol), Schmp. 104°; Ausbeute 73% d. Th.

| | | | | |
|--------------------|---------------|--------|--------|------------------------|
| $C_{22}H_{25}NO_4$ | Ber.: C 72,15 | H 6,60 | N 3,82 | Mol.-Gew. 367,5 |
| | Gef.: C 72,19 | H 6,87 | N 3,81 | Mol.-Gew. 356 (Aceton) |

b) Durch Erwärmen äquimol. Mengen Äthoxymethylen-malonsäurediäthylester 1,1-Diphenyl-2-amino-äthan; Ausbeute 81% d. Th.

| | | | |
|---------------|--------|--------|------------------------|
| Gef.: C 71,60 | H 6,90 | N 3,89 | Mol.-Gew. 360 (Aceton) |
|---------------|--------|--------|------------------------|

1,1-Dicarbäthoxy-5-phenyl-5-methyl-3-aza-penten-1 (**8b**)

a) Durch katalytisches Hydrieren von **3b**, wie bei **8a** beschrieben. Gelbliches Öl, Sdp._{0,1} 175–177°, $n_{20}^{20} = 1,5441$; Ausbeute 53% d. Th.

| | | | | |
|--------------------|---------------|--------|--------|------------------------|
| $C_{17}H_{23}NO_4$ | Ber.: C 66,90 | H 7,59 | N 4,59 | Mol.-Gew. 305,4 |
| | Gef.: C 66,84 | H 7,66 | N 4,69 | Mol.-Gew. 302 (Aceton) |

b) Durch Erwärmen äquimol. Mengen Äthoxymethylen-malonsäurediäthylester mit 1-Phenyl-1-methyl-2-aminomethan; Ausbeute 59% d. Th.

| | | |
|---------------|--------|--------|
| Gef.: C 66,53 | H 7,71 | N 4,67 |
|---------------|--------|--------|

¹¹⁾ F. Challenger und L. Klein, J. chem. Soc. (London) 1929, 1644.

N-(β,β -Dicarbäthoxyäthyl)-aminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure(9c)

Durch katalytisches Hydrieren von **3c**, wie bei **8a** beschrieben, in 50° warmem Dioxan. Farblose Nadeln (Äthanol/Ligroin 1 : 9), Schmp. 155°; Ausbeute 52% d. Th.

| | | | | |
|----------------------|---------------|--------|---------|------------------------|
| $C_{15}H_{21}N_3O_7$ | Ber.: C 50,70 | H 5,95 | N 11,82 | Mol.-Gew. 355,4 |
| | Gef.: C 50,85 | H 5,89 | N 12,00 | Mol.-Gew. 358 (Aceton) |

Nach der Hydrolyse von **9c** in äthanol. Salzsäure (wie unter **3c** beschrieben) konnte dc 5-Formyl-1,3-dimethylbarbitursäure nachgewiesen werden.

Hydriert man **9c** mit Pd/C als Katalysator in Dioxan bei 90° bis zur Beendigung des Wasserstoffverbrauchs, so läßt sich nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung 1,3,5-Trimethylbarbitursäure isolieren; Schmp. 89°¹²).

¹²⁾ A. C. Cope, D. Heyl, D. Peck, C. Eide und A. Arroyo, J. Amer. chem. Soc. 63, 356 (1941).

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2—4.

[Ph 795]

K. Rehse

Arzneimittelanalyse durch Kernmagnetische Resonanz

3. Qualitative und quantitative Analyse von analgetisch wirkenden Kombinationspräparaten

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. November 1969)

Die qualitative und quantitative Schnellanalyse von Tabletten, die Mischungen von Phenazon (I), Coffein (II), Phenacetin (III) und Aminophenazon (IV) enthalten, wird mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie durchgeführt. Die Bestimmung von vier Komponenten dauert 30 Minuten. Der Fehler beträgt um 5%.

Drug Analysis by NMR. Part 3, Analgesics

Analysis of tablets containing mixtures of antipyrine (I), caffeine (II), phenacetin (III) and aminopyrine (IV) is done by NMR with an error of about 5%. 30 minutes are necessary for the determination of all four compounds.

Viele der schmerzlindernden Arzneispezialitäten sind Kombinationspräparate aus Phenazon (I), Coffein (II), Phenacetin (III) und Aminophenazon (IV). Die „Stoffliste“¹⁾ nennt nicht weniger als 86 derartige Präparate, davon 16, die drei oder alle vier genannten Komponenten enthalten.

Die Analyse derartiger Kombinationspräparate kann grundsätzlich nach zwei Prinzipien erfolgen. Verfügt man nur über einen unspezifischen Detektor — z. B. UV-Licht — dann ist vor einer photometrischen Bestimmung die Trennung der Substanzen erforderlich. Besitzt man jedoch einen substanzspezifischen Detektor, so kann die Trennung der Substanzen entfallen und die zur Trennung nötigen Arbeitsgänge und damit verbundene Fehlerquellen entfallen ebenfalls, wodurch die

¹⁾ Pharmazeutische Stoffliste, 4. Auflage, Stand 24. 10. 1969. Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker, Frankfurt/M.