

(Fa. Aldrich) erhalten. 4-Methoxy- (3, Schmp. 243°, Lit.<sup>12</sup>): 244°, 4-Nitro- (6, Zers.-P. 263°, Lit.<sup>13</sup>): Zers. ab 256°), 4-Äthoxy- (7, Schmp. 248°, Lit.<sup>14</sup>): 243°), 4-Methyl- (8, Schmp. 237°, Lit.<sup>15</sup>): 234,5–235°), 4-n-Propoxy- (11, Schmp. 259–260°, Lit.<sup>16</sup>): 258–259°), 4-Brom- (12, Schmp. 279°, Lit.<sup>10</sup>): 279°), 4-Jod- (13, Schmp. 292°, Lit.<sup>11</sup>): 290°), 4-Isopropyl- (14, Schmp. 239°, Lit.<sup>17</sup>): 239–240°), 4-n-Butoxy- (15, Schmp. 255°, Lit.<sup>18</sup>): 257–260°) und 4-tert-Butylbenzylammoniumchlorid (17, Schmp. 266–267°, Zers.-P. des Pikrats 218°, Lit.<sup>19</sup>): Zers.-P. 220°) stellte man in Anlehnung an Literaturvorschriften her<sup>5</sup>).

#### 4-sec-Butylbenzylammoniumchlorid (19)

Aus 18.27 g (100 mmol) 4-sec-Butylbenzylchlorid erhielt man analog zur Darstellung von Benzylammoniumchlorid<sup>20</sup>) 9.4 g (47 % d.Th.) weiße Nadeln vom Zers.-P. 178° (Äthanol). C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N · Cl (199.7) Ber.: N 7.01; Gef.: N 6.97.

#### 4-Cyclohexylbenzylammoniumchlorid (19)

Wie vorstehend beschrieben wurden aus 20.9 g (100 mmol) 4-Cyclohexylbenzylchlorid<sup>21</sup>) 9.2 g (40.7 % d.Th.) weiße Nadeln vom Zers.-P. 267° (Äthanol) erhalten. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N · Cl (225.8) Ber.: N 6.21; Gef.: N 6.21.

12 E.Ch.S. Jones und F.L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 127, 2588 (1925).

13 J. Graymore, J. chem. Soc. (London) 1947, 1116.

14 DRP 360529 vom 7.10.1920, Chem. Werke Grenzach, zit. in C. 94/2, 478 (1923).

15 E. Bamberger und W. Lodter, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 1703 (1887).

16 E. Profft, F. Runge und A. Jumar, J. prakt. Chem. 273, 57 (1955).

17 H. Franzen, J. prakt. Chem. 72, 211 (1905).

18 E. Profft, D.P. (DDR) 27241 vom 11.10.1961, zit. in C. 1965, 13665.

19 J.W. Baker, W.S. Nathan und Ch.W. Shoppe, J. chem. Soc. 1935, 1847.

20 B. Reichert und W. Dornis, Arch. Pharmaz. 282, 100 (1944).

21 D. Bodroux und R. Thomassin, Bull. Soc. chim. France 6, 1411 (1939).

Anschrift: Prof. Dr. G. Blaschke, 5300 Bonn, An der Immenburg.

[Ph 573]

Elemér Vinkler\*, Pál Németh\*, Géza Stájer, Pál Sohár\*\* und Gyula Jerkovich\*\*

## Über eine neue Identitätsreaktion des Glutethimids

\* Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Medizinischen Universität, Szeged und

\*\* aus dem Institut für Arzneimittelforschung, Budapest.

(Eingegangen am 30. April 1975)

Es wurde eine spezifische Reaktion zur Identifizierung von Glutethimid ausgearbeitet, welche auf der Nitrierung der Substanz beruht. Bei dieser konnten fünf Nitro-Derivate isoliert und deren Struktur IR-, NMR- und massenspektroskopisch aufgeklärt werden. Eines dieser Derivate, das  $\alpha$ -(3,4-Dinitro-phenyl)- $\alpha$ -äthyl-glutarsäureimid gibt nach Reduktion in alkalischem Medium eine intensive violette Farbe. Anhand dieser Farbreaktion können schon 0,5 mg/ml Glutethimid spezifisch nachgewiesen werden.

### Identification of Glutethimide

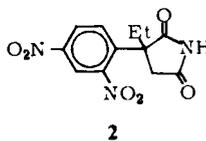
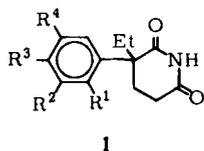
A specific reaction for the identification of glutethimide has been developed. The substance was nitrated and from the reaction mixture five nitro-derivatives were isolated, the structure of which could be elucidated by i.r., n.m.r. and mass-spectroscopy. One of the nitration products, the  $\alpha$ -(3,4-dinitro-phenyl)- $\alpha$ -ethyl-glutarimide gives after reduction in alkaline medium a deep violet colour. By this specific reaction 0.5 mg/ml glutethimide can be detected.

Zur Identifizierung von  $\alpha$ -Äthyl- $\alpha$ -phenyl-glutarsäure-imid (**1a**, Glutethimid, Noxyron<sup>®</sup>, Doriden<sup>®</sup>) ist in der Literatur noch keine spezifische Reaktion beschrieben worden. Nach alkalischer Hydrolyse kann **1a** in ein Hydroxamsäure-Derivat überführt werden, welches mit Fe(III)-Ionen eine Farbreaktion ergibt. Diese, vom Brit.Ph. (1968), Ph.Int.II (1967) und Ph.Pol.IV (1965) vorgeschriebene Identifizierungsreaktion ist aber nicht spezifisch<sup>1-6</sup>). Das Verfahren des DAB 7-DDR (1964), welches die *Parri'sche* Reaktion<sup>7</sup>) und Zersetzung durch Natronlauge zur Identifizierung verwendet, ist ebenfalls nicht charakteristisch, weil z.B. Phenobarbital ähnliche Reaktionen gibt. Dagegen kann **1a** von anderen Hypnosedativa durch PC oder DC unterschieden werden<sup>8-11</sup>).

Wir beabsichtigten anstatt der nicht charakteristischen Reaktionen eine neue ausarbeiten. Zu diesem Zweck nitrierten wir **1a**, wobei das Reaktionsprodukt nach Reduktion mittels Hydroxylamin in alkalischem Medium eine tiefviolette Farbreaktion gab.

Bei der Nitrierung von **1a** entstehen mehrere Verbindungen. Diese wurden durch präparative DC getrennt und ihre Struktur (**1b-e** und **2**) mittels IR-, NMR- und Massenspektrometrie aufgeklärt (Formelschema 1).

- 1 K.H. Bauer, H. Moll, R. Pohloudek-Fabini und Th. Beyrich, Die Organische Analyse. 5. Auflage, S. 409. Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1967.
- 2 Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Auflage, Band II, S. 225, Springer Verlag, Berlin 1969.
- 3 National Formulary XIII, S. 328, Amer. Pharmac. Assoc., Washington 1970.
- 4 British Pharmaceutical Codex, S. 351, Pharmaceutical Press, London 1968.
- 5 H. Sheppard, B.S. D'Aşaro und A.G. Plummer, J. Amer. Pharmac. Assoc. 45, 681 (1956).
- 6 B. Kakač und Z. Vejdělek, Handbuch der Kolorimetrie, Band II, S. 578, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1963.
- 7 W. Parri, Boll. Chim. Farmac. 36, 401 (1924).
- 8 P.E. Haywood, W. Horner und H.J. Rylance, Analyst 92, 711 (1967).
- 9 R.B. Hermans und P.E. Kamp, Pharmac. Weekbl. 102, 1123 (1967).
- 10 W.A. Rosenthal, M.M. Kaser und K.N. Milewski, Clin. Chim. Acta 33, 51 (1971).
- 11 K. Maček und J. Večerková, Pharmazie 20, 609 (1965).



- a**  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$   
**b**  $R^1 = R^2 = R^4 = H; R^3 = NO_2$   
**c**  $R^1 = R^3 = H; R^2 = R^4 = NO_2$   
**d**  $R^1 = R^4 = H; R^2 = R^3 = NO_2$   
**e**  $R^2 = R^4 = H; R^1 = R^3 = NO_2$

**Tabelle 1:** Wichtige IR-Banden der Verbindungen 1a–e und 2 ( $cm^{-1}$ )

	1a	1b	1c	1d	1e	2
$\nu_{NH}$	3300–3000*	3300–3000*	3300–3000*	3280	3210	3300–2700
$\nu_{as} C=O$	1715	1725	1725	1730	1720	1780
$\nu_s C=O$	1690	1690	1695	1685	1685	1710
$\nu_{as} NO_2$	–	1515	1540	1530	1530	1535
$\nu_s NO_2$	–	1345	1360–1340	1365–1350	1350	1355
$\beta_s NO_2$	–			845	840**	840
$\gamma_{Ar} C-H$	765	860**	860**	870	850**	855–900
$\gamma_{Ar} C_{Ar}$ /mono/	710	–	730	780	815	810

\* Teilmaxima bei 3180 und 3100  $cm^{-1}$

\*\* Unsepariert

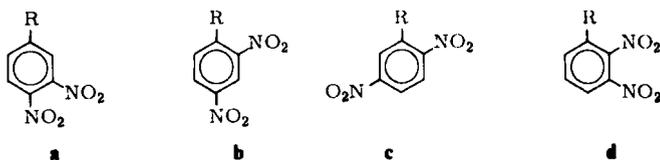
In den IR-Spektren sämtlicher Derivate sind Nitro-Banden vorhanden (Tabelle 1). Der Glutarsäureimid-Ring sollte nicht aufgespalten werden, da die für Carbonsäuren charakteristischen Banden in den Spektren nicht vorzufinden sind. Dagegen erscheinen die für die cyclischen Imide charakteristischen gekoppelten  $\nu C=O$  Banden. Im Spektrum von **2** sind diese bei auffallend hoher Frequenz aufzufinden, was auf eine von den Verbindungen **1a–e** abweichende Struktur hinweist.

Die Stellung der Nitrogruppen wurde durch NMR-Untersuchungen aufgeklärt. Alle fünf Nitrierungsprodukte tragen Substituenten am aromatischen Ring und die Struktur des gesättigten Ringes ist unverändert. In den NMR-Spektren konnten näm-

lich die Signale des Imidprotons und der Äthylgruppe bei sämtlichen fünf Derivaten und die Protonen des gesättigten Ringes bei allen, mit Ausnahme der Verbindung 2, identifiziert werden (Tabelle 2).

Im NMR-Spektrum der Verbindung mit dem Schmp. 141–142° erscheint ein AA'BB' Multiplett mit einer Intensität von 4H, daher kann es sich nur um das *para*-Nitro-Derivat 1b handeln. Die AX<sub>2</sub> (3H) aromatischen Signale im NMR-Spektrum der Verbindung mit dem Schmp. 163–164° (ein verbundenes Dublett-Triplett-Paar) weisen auf die symmetrische Trisubstitution des Benzolringes hin. Die Aufspaltung der Linien mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz läßt darauf schließen, daß es sich hier von den prinzipiell möglichen Alternativen mit einer in 3,5-, bzw. 2,6-Stellung substituierten Phenylgruppe um die erste, d.h. um die Struktur 1c handelt und beweist den *meta*-Charakter der Kopplung.

In den Spektren der Verbindungen mit den Schmp. 154–155°, bzw. 200–201° sind im aromatischen Bereich gleicherweise ABX-Multiplette (3H) zu finden. Beide Spektren können also Strukturen mit asymmetrisch trisubstituierten (zweifach nitrierten) Benzolringen zugeordnet werden. Im Prinzip können vier alternative Strukturen 3a–d in Betracht gezogen werden (Formelschema 2).



3 (R =  $\alpha$ -Et-glutarsäureimid- $\alpha$ -yl-)

Von diesen ist 3d aus sterischen Gründen von vornherein nicht wahrscheinlich, und die Struktur der Multiplette kann mit dieser Struktur ebenfalls nicht in Einklang gebracht werden. Die aus je zwei Dubletten und je einem Quartett bestehenden ABX-Spektren zeigen nämlich, daß eine der Kopplungen keine signifikante Aufspaltung verursacht, d. h. zwei Ringprotonen liegen in *para*-Stellung ( $J_{para} \approx 0$ , während  $J_{ortho} \gg J_{meta} > 2 \text{ Hz}^{12}$ ). Durch Berechnen der zu erwartenden Werte der chemischen Verschiebung der Ringprotonen<sup>13–15</sup> kann auch die Struktur 3c verworfen werden, weil im Spektrum von diesem, wegen der einander sehr nahe liegenden Verschiebungswerte, ein Quasisingulett eines ABC Spinsystems erscheinen sollte.

12 S. z.B. P. Sohár: *Magrezonancia Spektroszkópia II* (Kernresonanzspektroskopie), S. 80. Tankönyvkiadó, Budapest 1970.

13 P.L. Corio und B.P. Dailey, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3043 (1956).

14 J.S. Martin und B.P. Dailey, *J. Chem. Phys.* 39, 1723 (1963).

15 H.B. Evans, A.R. Tarpley und J.H. Goldstein, *J. Phys. Chem.* 72, 2552 (1968).

Tabelle 2: NMR-Angaben der Verbindungen 1a–e und 2 ( $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)

Äthylgruppe		$\delta\text{CH}_2$		$\delta\text{NH}$		Arylprotonen							
$\delta\text{CH}_3$	$\delta\text{CH}_2$	$\delta\text{CH}_2$	$\delta\text{CH}_2$	ppm	ppm	Chemische Verschiebung/ppm			Kopplungskonstante/Hz/			Spinsystem	
ppm	ppm	ppm	ppm	/1H/ breites s	/4H/ s	$\delta\text{ArH}$ /5H/	$\delta\text{A}$ /1H/	$\delta\text{B}$ /1H/	$\delta\text{X}$ /1H/	$J_{\text{AB}}$	$J_{\text{AX}}$	$J_{\text{BX}}$	
t/J=7Hz	qa/J=7Hz												
1a	0,85	~2,0	~2,4	~8,8	~7,3	~s							A <sub>s</sub>
			m										
1b	0,83	~2,0	~2,45	~11,05	8,30 <sup>d</sup>	-	8,30 <sup>d</sup> /H-3/ /H-5/	7,68 /H-2/ /H-6/		8,5	-	-	AA'BB'
			m										
1c	0,85	2,10	~2,55	~11,05	8,80	-	8,80 /H-4/	-	8,55 <sup>e</sup> /H-2/ /H-6/	-	2	-	AX <sub>2</sub>
			m										
1d	0,80	2,05	~2,45	~9,2	8,30	-	8,30 /H-5/	7,90 /H-6/	8,17 /H-2/	9	0	2	ABX
			m										
1e	0,75	~2,4	~2,8	~11,0	8,75	-	8,75 /H-3/	8,60 /H-5/	8,07 /H-6/	2	0	8,5	ABX
			m										
2	0,85	2,35	$\delta\text{A}: 3,14^*$ /1H/ $\delta\text{B}: 2,92^*$ /1H/	~11,6	8,70	-	8,70 /H-3/	8,57 /H-5/	8,15 /H-6/	2	0	8,5	ABX

s = Singulett t = Triplett qa = Quartett m = Multiplett  
<sup>d</sup>2H

\* aus dem AB-Multiplett der einzigen Ring-Methylengruppe,  $J_{\text{AB}} = 18$  Hz

Nach den berechneten und experimentellen Verschiebungswerten konnte die Struktur **1d** (3,4-Dinitro-phenyl-Derivat) der Verbindung mit dem Schmp. 154–155° und die Struktur **1e** (2,4-Dinitro-phenyl-Derivat) der mit dem Schmp. 200–201° eindeutig zugeordnet werden.

Ebenso in 2,4-Stellung liegen die Nitrogruppen in der Verbindung mit dem Schmp. 191–192°, in deren NMR-Spektrum aber ein AB Multiplett (2H) nur von einer einzigen Methylengruppe beobachtet werden konnte. Da die für die cyclische Imidgruppe charakteristischen IR-Banden ( $\nu_{as}C=O$ ,  $\nu_sC=O$ ,  $\nu N-H$ ) und das NMR-Signal des Imidprotons, ferner die NMR-Banden der Äthylgruppe, als auch die Wasserstoffatome am trisubstituierten Phenylring in den entsprechenden Spektren vorhanden sind, könnte die Verbindung ein durch Eliminierung einer der Ring-Methylengruppen entstandenes Ringverengungsprodukt des Succinimid-Typs sein. Diese Annahme wurde mittels Massenspektrometrie bestätigt. Während das Molekülion mit der Massenzahl 293 an dem mit 70 eV aufgenommenen Spektrum nicht identifiziert werden konnte, erschien es, wenn das Spektrum mit niedriger Elektronenenergie (12,5 eV) aufgenommen wurde.

Das Massenspektrum von **2** wurde mit dem des Homologen, am aromatischen Ring auf analoge Weise substituierten Glutarsäureimid-Derivates **1e** verglichen. Es wurde beobachtet, daß das Ion, welches der früher für **1a** als charakteristisch gefundenen  $M-C_2H_4$  Umlagerung entspricht<sup>16,17)</sup>, im Falle von **1e** bei dem  $m/e$ -Wert 279 erscheint, im Falle von **2** liegt es aber bis zum  $m/e$ -Wert 265 verschoben ( $M_{1e}-C_2H_4 + CH_2 / = M_2-C_2H_4$ ).

Die Struktur **2** steht auch mit den NMR-Angaben im Einklang und die Spannung im Ring erklärt, warum die Carbonylbanden im IR-Spektrum bei höheren – für die Fünfring-Imide charakteristischen<sup>18,19)</sup> – Frequenzwerten liegen. Für die Ringverengung kann angenommen werden, daß die  $\alpha$ -Methylengruppe des Glutarsäureimid-Ringes oxidiert und nachfolgend das entstandene  $\alpha$ -Keto-carbonsäureimid decarbonyliert wird, den  $\alpha$ -Keto-carbonsäuren und deren Estern ähnlich, wo diese Erscheinung weit bekannt ist.

Um zum Problem der Identifizierung von **1a** zurückzukehren, sei bemerkt, daß die Nitrierung dieser Substanz früher schon durchgeführt worden ist. Das Reaktionsprodukt wurde aber ohne Reduktion mit Alkali reagieren gelassen<sup>20,21)</sup>, und die Struktur der entstandenen Verbindungen ist nicht aufgeklärt worden. Die Herstellung von **1b** wurde von anderen Autoren schon berichtet<sup>22)</sup>.

16 G. Rücker und G. Bohn, Arch. Pharmaz. 302, 204 (1969).

17 G. Bourgeois, A. Brachet-Liermain und L. Ferrus, Org. Mass Spectroscopy 9, 53 (1974).

18 S. Holly und P. Söhár, Absorption spectra in the infrared region. Theoretical and technical introduction. Ed. by L. Láng und W.H. Prichard. Akadémiai Kiadó, Budapest 1975, S. 113–115.

19 Infrared Structural Correlation, IRSCOT Tables, Vol. 5. M-7, Heyden, London 1964.

20 P. Rajeswaran und P. Kirk, Bull. Narcotics U.N. Dept. Soc. Aff. 13, 15 (1961).

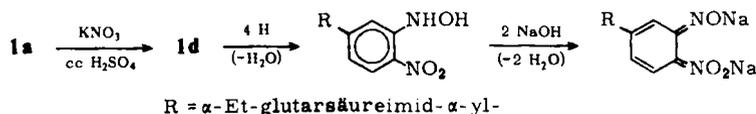
21 S. Yomogida, Kagaku to Sosa 12, 142 (1959); C.A. 55, 1770 (1961).

22 K. Hoffmann und E. Urech, U.S. Pat. 2.848.455; C.A. 53, 7103 (1959).

Es ist auffallend, daß das für die Farbreaktion verantwortliche Hauptprodukt **1d** (das Produktverhältnis **1d** : **1b** : **1c** : **1e** : 2 beträgt etwa 7 : 2 : 2 : 1 : 1) stellt ein vicinales Dinitro-Derivat dar. Diese Orientierung der elektrophilen Substitution ist im allgemeinen nicht üblich, obwohl das Entstehen von 3,4-disubstituierten Produkten bei einem ähnlichen Nitrierungsprozess schon beobachtet worden ist<sup>23)</sup>.

Während das Hauptprodukt bei der Nitrierung der 5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure das 3,5-Dinitro-Derivat war<sup>24)</sup>, sollte aus **1a** primär **1b** entstehen, weil die Elektronenverteilung des drei Carbonylgruppen enthaltenden Heteroringes und die des Glutethimids sich wesentlich unterscheidet. Dieser Umstand bestimmt die Richtung der Substitution. Bei der Weiternitrierung von **1b** wird die zweite Nitrogruppe aus sterischen Gründen in 3-Stellung gezwungen; die *ortho*-Stellungen des Ringes sind nämlich sterisch gehindert.

Eine ähnliche Farbreaktion, wie bei der Verbindung **1d**, ist bei den am aromatischen Ring in vicinaler Stellung zwei Nitrogruppen enthaltenden Verbindungen allgemein bekannt<sup>25-34)</sup>. Diese Verbindungen können unter milden Bedingungen reduziert werden wobei ein *o*-Nitro-phenyl-hydroxylamin-Derivat entsteht, welches mit Alkalien die violette Farbe ergibt. Bei der elektrolitischen Reduktion der 3,4-Dinitro-Derivate wird zuerst die Nitrogruppe in 3-Stellung reduziert<sup>29)</sup>. Es kann angenommen werden, daß im Falle von **1d** auf analoge Weise das violette *ortho*-chinoide Dialkali-Salz der Aciform des  $\alpha$ -(3-Nitroso-4-nitro-phenyl)- $\alpha$ -äthyl-glutarsäureimids entsteht (Formelschema 3). Das UV-Absorptionsmaximum des Reaktionsgemisches stimmt nämlich mit dem des aus *ortho*-Dinitrobenzol erhaltenen Analogons überein.



- 23 R.J. Block und D. Bolling, J. Biol. Chem. 129, 1 (1939).  
 24 R. Bouche, Ann. pharmac. franc. 30, 7014 (1972).  
 25 D.N. Kramer und G.G. Guilbault, J. org. Chemistry 31, 1103 (1966).  
 26 R. Kuhn und F. Weygand, Chem. Ber. 69, 1969 (1936).  
 27 F. Feigl, Spot Tests in Organic Analysis, 5. erweiterte und korrigierte Ausgabe, S. 131, Elsevier Publ. Co., London 1956.  
 28 G. Guilbault und D.N. Kramer, Analyt. Chem. 38, 834 (1966).  
 29 A. Tallec, Ann. Chim. (Paris) 3, 164 (1968); Compt. rend. Ser. C 262, 1886 (1966).  
 30 M.P. Javorskij, Farmatsevt. Zh. (Kiev) 17, 9 (1962).  
 31 J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 323, 224 (1902).  
 32 J. Meisenheimer und E. Hesse, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1161 (1919).  
 33 E. Bamberger und R. Hübner, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 3803 (1903).  
 34 J. Meisenheimer und E. Patzig, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 2526 (1906).

## Beschreibung der Versuche

Schmp. uncorr. IR-Spektren in KBr: Perkin-Elmer 457, NMR-Spektren: Varian A-60D Spektrometer in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS innerer Standard. Massenspektrometrische Messungen: Varian MAT SM-1 (Auftrennung: 1250; Elektronenenergie: 70, bzw. 12,5 eV).

### Die Empfindlichkeit und Spezifität der Identitätsreaktion

Mit unserer Identitätsreaktion können schon 0,5 mg/ml Glutethimid nachgewiesen werden. Um die Spezifität des Verfahrens zu kontrollieren, wurde untersucht, ob die folgenden acht Phenylgruppen enthaltenden Hypnosedativa und Antiepileptika die Reaktion zeigen:

Phenytoin (5,5-Diphenyl-hydantoin), Phenobarbital (5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure), Mogadan<sup>®</sup> (1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H/1,4-benzodiazepin/-4-oxid), Diazepam (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H/1,4-benzodiazepin/-2-on), Fedibaretta<sup>®</sup> (5,5-Diäthyl-1-phenyl-barbitursäure), Primidon (5-Äthyl-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-4,6-dion), Perlepsin<sup>®</sup> ( $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -Phenyl-N-morpholino-methylen-succinimid), Chlordiazepoxid (7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl/1,4-benzodiazepin/-4-oxid). Von diesen ergab nur das chemisch ähnliche Perlepsin<sup>®</sup> die violette Farbe, die Verbindung kann aber von **1a** durch Lösen in Alkali einfach unterschieden werden. Während **1a** anhand seines aciden Imid-Wasserstoffes in Alkalien löslich ist, kann Perlepsin<sup>®</sup> als N-substituiertes Derivat nicht aufgelöst werden.

### 1. Nitrierung

5 g Glutethimid wurden in 100 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und 25 g KNO<sub>3</sub> zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, dann gekühlt und unter Rühren auf Eis gegossen. Der gewonnene Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet.

### 2. Trennung der Produkte

Zur Vorreinigung wurde das Rohprodukt auf eine Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule aufgetragen (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Woelm neutral I). Bei der Elution mit Chloroform blieben die gelben, harzigen Produkte an der Säule, wobei das Eluat die Verbindungen **1b–e** und **2** enthält. Nach Eindampfen wurde der Rückstand präparativer DC unterworfen (Adsorbens: Kieselgel GF<sub>254</sub> Merck, Schichtdicke: 1 mm, Laufmittel: Chloroform-Cyclohexan-Pyridin 60 + 20 + 5). Die nichtpräparativen Chromatogramme wurden mit 5proz. SnCl<sub>2</sub>-Lösung (5 g SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, 15 ml konz. HCl und 80 ml Wasser) besprüht, getrocknet und mit methanolischer *p*-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung (1 g *p*-Dimethyl-amino-benzaldehyd in 85 ml Methanol und 5 ml 2N HCl) behandelt<sup>35</sup>), wobei die Flecke gelb erschienen. In präparativem Maßstab konnten die Komponenten im UV-Licht einfach lokalisiert, dann die Schicht abgekratzt und mit Methanol extrahiert werden. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden die Rückstände aus Methanol umkristallisiert. Die folgenden Verbindungen wurden gewonnen:

#### $\alpha$ (4-Nitrophenyl)- $\alpha$ äthyl-glutarsäureimid (**1b**)

Farblose Kristalle, Schmp. 141–142°. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (262,26); Ber.: C 59,53 H 5,38 N 10,68; Gef.: C 59,39 H 5,56 N 10,59.

#### $\alpha$ (3,5-Dinitrophenyl)- $\alpha$ äthyl-glutarsäureimid (**1c**)

Gelbweiße Platten, Schmp. 163–164°(Zers.). C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (307,26); Ber.: C 50,82 H 4,26 N 13,67; Gef.: C 50,60 H 4,36 N 13,63.

35 I.M. Hais und K. Maček, Handbuch der Papierchromatographie, S. 423, Akadémiai Kiadó, Budapest 1961.

**$\alpha$ -(3,4-Dinitrophenyl)- $\alpha$ -äthyl-glutarsäureimid (1d)**

Farblose Kristalle, Schmp. 154–155°.  $C_{13}H_{13}N_3O_6$  (307,26); Ber.: C 50,82 H 4,26 N 13,67; Gef.: C 50,94 H 4,32 N 13,80.

 **$\alpha$ -(2,4-Dinitrophenyl)- $\alpha$ -äthyl-glutarsäureimid (1e)**

Gelblichweiße Prismen, Schmp. 200–201° (Zers.).  $C_{13}H_{13}N_3O_6$  (307,26); Ber.: C 50,82 H 4,26 N 13,67; Gef.: C 50,90 H 4,31 N 13,70.

 **$\alpha$ -(2,4-Dinitrophenyl)- $\alpha$ -äthyl-succinimid (2)**

Gelbe Nadeln. Schmp. 191–192° (Zers.).  $C_{12}H_{11}N_3O_6$  (293,24); Ber.: C 49,15 H 3,78 N 14,32; Gef.: C 49,04 H 4,02 N 14,21.

**3. UV-Spektrum**

1 ml 2proz. wäßrige Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung wurde zu einer Lösung von 50  $\mu$ g 1d in 1 ml NaOH zugefügt. Die Absorptionskurve dieses Gemisches wurde nach 5 Min. an einem Specord UV-Spektrophotometer aufgenommen.  $\lambda_{\max} = 560$  nm.

**4. Identitätsreaktion (vorgeschlagene Vorschrift)**

Zu einem Körnchen Glutethimid und 0,10 g  $KNO_3$  werden in einem trockenen Proberöhrchen 10 Tropfen konz.  $H_2SO_4$  gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemp. 5 Min. stengelassen, dann vorsichtig mit 2 ml Wasser verdünnt und abgekühlt. Auf Zugabe von 8 ml 2N NaOH wird das Gemisch gelb. Diese Farbe verändert sich mit 0,02 g Hydroxylamin-hydrochlorid zu Tiefviolett.

Anschrift: Prof. Dr. E. Vinkler, H–6701, Szeged, 1. Pf. 121.

[ Ph 575 ]

Gotthard Wurm und Uwe Geres

**Nucleophile Substitution im Verlauf der Baker-Venkataraman-Umlagerung, 3. Mitt.<sup>1)</sup>**

**Die Substitution der Methoxygruppe in 2'-Stellung**

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin.  
(Eingegangen am 5. Mai 1975)

Bei der Baker-Venkataraman-Umlagerung ergeben die Ester 1a-d und 8a-d die selben 2'-Hydroxy-flavonderivate. Während die Reaktivität der Verbindungen des Typs 8 von der Anzahl der Methoxygruppen im Molekül abhängt, wird dieser Unterschied bei den Chlorderivaten 1 nicht beobachtet, hier nimmt allerdings 1d eine Sonderstellung ein.

1 2. Mitt.: G. Wurm und Ch. Lachmann, Arch. Pharmaz. 308, 389 (1975).