

Literatur

- + Teilergebnis der in Vorbereitung befindlichen Dissertation *H.-D. Just*, FU Berlin.
- 1 2. Mitt.: *H. W. Rauwald* und *H. D. Just*, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 399 (1983).
 - 2 Auszugsweise vorgetragen am 11.6.1981 auf der 29. Tag. der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung in Marburg/Lahn.
 - 3 Kommentar DAB 7 – DDR/66, Monographie „Cortex Frangulae“, Abb. und Tab. 1, 1969.
 - 4 *K. Biemann*, *D.C. De Jongh* und *H.K. Schnoes*, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1763 (1963); *K. Heyns* und *D. Müller*, *Tetrahedron Lett.* 48, 6061 (1966).
 - 5 *J.F. Stoddart*, *Stereochemistry of Carbohydrates*, S. 129, *J. Wiley and Sons*, New York 1971.
 - 6 *W. Klyne*, in *E.A. Braude* und *F.C. Nachod*, *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, S. 94, *Academic Press*, New York 1955.
 - 7 Publikation in Vorbereitung. [Ph 595]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 412–421 (1983)

Arzneimittelanaysen mittels polarographischer Methoden, 21. Mitt.⁺**Polarographische Gehaltsbestimmung von Ketamin-Injektionslösungen⁺⁺**

Herbert Oelschläger* und **Takiuddin El-Hossny**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt am Main.
Eingegangen am 5. April 1982

Das Injektionsnarkotikum Ketamin (**1**) (Ketanest®^{***}) kann nach Überführung in sein N-Nitrosoderivat **2** in sauren Britton-Robinson-Puffern (BRP) polarographisch mit hoher Genauigkeit bestimmt werden. Die Reduktion an der Hg-Tropfelektrode (DME) verläuft nicht unter Bildung des entsprechenden Hydrazinderivats, sondern unter Spaltung der N-N-Bindung. Im ersten Schritt des 4e-Prozesses entsteht das N-Hydroxyhydrazin-Derivat, das im zweiten Schritt unter Rückbildung von Ketamin und Hydroxylamin gespalten wird.

Analysis of Drugs by Polarographic Methods, XXI: Polarographic Determination of Ketamine Injections

After conversion into its N-nitroso derivative **2** the intravenous anaesthetic ketamine (**1**) can be determined polarographically in acidic Britton-Robinson buffers (BRP) with high accuracy. The reduction process at the dropping mercury electrode (DME) does not lead to the hydrazine derivative but to cleavage of the N-N bond. The first step yields the N-hydroxyhydrazine derivative which is then split to ketamine and hydroxylamine. The total number of electrons consumed is four.

⁺⁺) Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. *N. Brock*, Bielefeld, in freundschaftlicher Verbundenheit zum 70. Geburtstag gewidmet.

^{**}) Hersteller: Parke, Davis & Company, München

0365-6233/83/0505-0412 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983

Ketamin (**1**) nimmt unter den gebräuchlichen Injektionsnarkotika wegen der von ihm nach i.v. Applikation bewirkten „dissoziativen Anästhesie“ eine Sonderstellung ein. In Kombination mit dem Tranquilizer Diazepam ist **1** auch hervorragend für die Katastrophen- und Notfallmedizin mit vielen Verletzten unterschiedlicher Schweregrade geeignet.

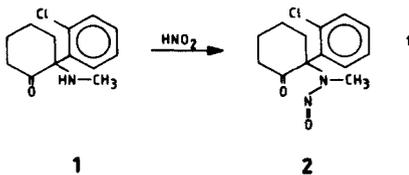
Für die Gehaltsbestimmung der im Handel befindlichen Injektionslösungen (10 mg/ml und 50 mg/ml) werden verschiedene Methoden, z.B. die potentiometrische Titration mit 0,01 N-HClO₄ vorgeschlagen¹. Die spektralphotometrische Bestimmung kleiner Mengen in biologischen Flüssigkeiten wird behindert durch den kleinen molaren Extinktionskoeffizienten des Ketamin, der in 0,1N-H₂SO₄ bei 264 nm nur 620 beträgt. Die Möglichkeiten der Elektroanalyse sind für die Gehaltsbestimmung von 1-Injektionslösungen bisher nicht studiert worden. Ziel unserer Untersuchungen war es, ein polarographisches Analysenverfahren zu finden, das nicht nur für die Gehaltsbestimmung der Arzneiformen, sondern auch für die Erfassung von **1** in Gegenwart seiner Hauptmetabolite 2-(o-Chlorphenyl)-2-aminocyclohexanon und 6-(o-Chlorphenyl)-6-aminocyclohex-2,3-en-1-on] in biologischen Flüssigkeiten² geeignet war.

Vorversuche mit **1** ergaben sehr rasch, daß dessen Carbonylfunktion an der DME in Britton-Robinson-Puffern (BRP) vom pH 1,8–14 wegen der fehlenden Konjugation mit einem π -Elektronensystem nicht reduziert wurde. Damit resultierte die Notwendigkeit, **1** zu „funktionalisieren“⁽³⁾, d.h. es durch eine vorgelagerte chemische Reaktion mit quantitativem Verlauf polarographisch aktiv zu machen. Die Struktur von **1** bot prinzipiell 3 Möglichkeiten der Derivatisierung an: 1. Nitrierung des aromatischen Ringes, 2. Aktivierung der Carbonylgruppe durch Umsetzung mit basischen Reagenzien zum Ketimin, weil C=N-Doppelbindungen bei positiverem Potential als C=O-Doppelbindungen reduziert werden, und 3. Nitrosierung des sekundären Stickstoffatoms.



Zahlreiche Nitrierungsversuche mit 65proz. HNO₃ zwischen 60–90° ergaben auch bei längerer Reaktionsdauer (max. 1 h) nur 50 % d.Th. eines gelben Mononitroderivats vom Schmp. 129°, das durch hochauflösende MS als ein o-Chlor-x-nitrophenylderivat identifiziert wurde. Auch mit hochauflösender NMR-Spektroskopie (270 MHz) konnte lediglich sicher festgestellt werden, daß die NO₂-Gruppe entweder in die Position 4 oder 5 eingetreten ist. Infolge der eingeschränkten Reaktivität der Carbonylgruppe durch sterische Abschirmung verliefen alle Versuche, mit Carbonyl-Reagenzien (z.B. 4-Nitrophenyl-hydrazin, 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin, Girards-T-Reagens, Glycin) zu einem polarographisch aktiven 1-Derivat zu kommen, negativ.

Dagegen erwies sich die N-Nitrosierung, auch von analytischen Mengen, in einem Acetatpuffer (pH 4,6) als erfolgreich.



Bereits bei Raumtemperatur entstand schnell in quantitativer Ausbeute das N-Nitrosoderivat **2** vom Schmp. 76°, dessen Struktur durch Elementaranalyse, IR- (s. Abb. 1), NMR- und MS gesichert wurde. Die charakteristische mittelstarke Valenzschwingung der N-Nitrosogruppe trat bei 1250 cm^{-1} auf, dafür verschwand die NH-Valenzschwingung des **1** bei 3350 cm^{-1} .

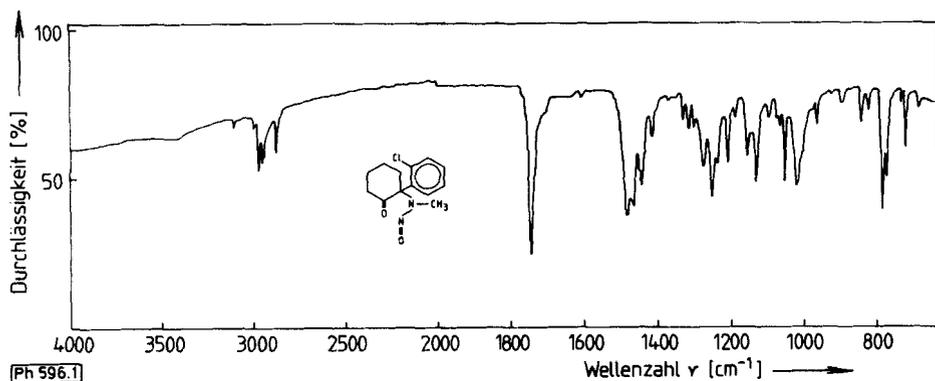


Abb. 1: IR-Spektrum (KBr) des 2-(2-Chlor-phenyl)-2-(methyl-nitroso-amino)-cyclohexanon (N-Nitrosoketamin, **2**)

Da für die Durchführung polarographischer Analysen eine hinreichende Stabilität des Depolarisators in den verwendeten Puffern erforderlich ist, wurde von uns zunächst die Stabilität von **2** in BRP vom pH 1–10, einmal durch kontinuierliche Registrierung der Stromspannungskurven und zum anderen durch vergleichende dc Untersuchungen geprüft. **2** erwies sich als außergewöhnlich stabil. Erst nach 48stdg. Erwärmen auf 50° trat eine Degradation ein, wobei nur dc **1** festgestellt wurde. **2** war erwartungsgemäß an der DME polarographisch aktiv. Eine pH-Abhängigkeits-Studie der Stromspannungskurven (s. Abb. 2) ergab, daß wegen der gut zu vermessenden Kurvenform der analytisch optimale pH-Bereich zwischen 1,8 und 3,5 lag. Der Wert $\Delta E_{1/2}/\Delta\text{pH}$ betrug im pH-Bereich 1–7,3–80 mV pro pH (s. Abb. 3). Oberhalb pH 9 ist keine pH-Abhängigkeit

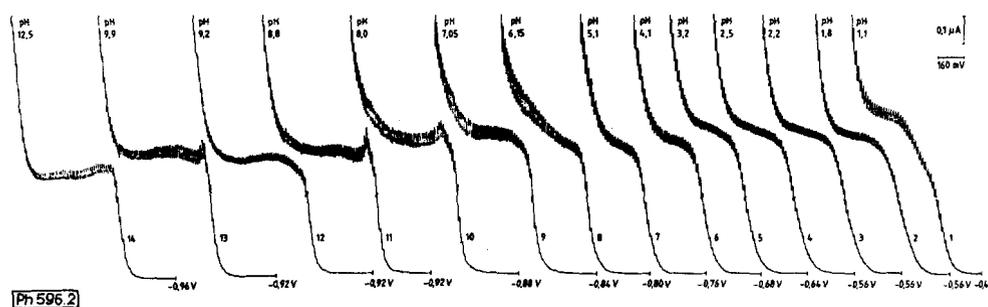


Abb. 2: i-E-Kurven von **2** ($4 \cdot 10^{-4}\text{ M}$) in BR-Puffern (ohne Gelatinezusatz) mit 10 % Ethanol

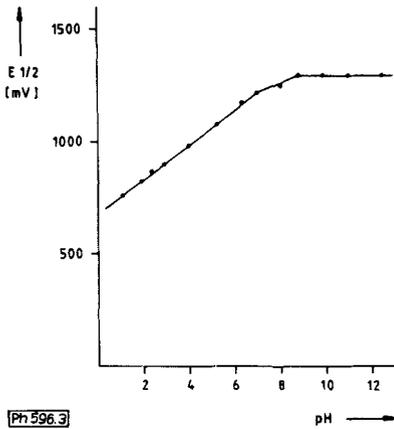


Abb. 3: pH-Abhängigkeit des Halbstufenpotentials von $2 (4 \cdot 10^{-4} \text{ M})$ gegen Ag/AgCl-Elektrode

des $E_{1/2}$ mehr gegeben, weil in alkalischen Puffern nur die nicht protonierte Form reduziert wird. Der auftretende Grenzstrom erwies sich nach den üblichen Kriterien [Abhängigkeit von der Konz. (s. Abb. 4) bei pH 2,6, 4,9 und 7,0, Unabhängigkeit von der Behälterhöhe und Unabhängigkeit von der Pufferkonzentration] als diffusionsbedingt. Der aus der *Ilkovič*-Gleichung berechnete Diffusionskoeffizient betrug $3,62 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$.

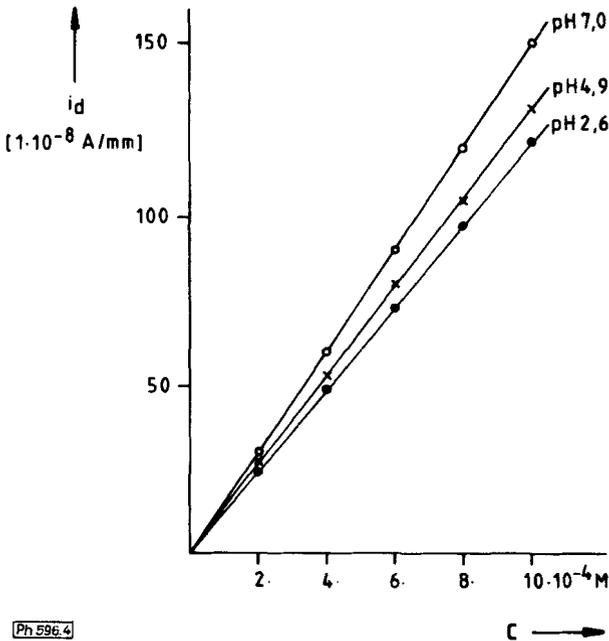


Abb. 4: Abhängigkeit der 2-Stufenhöhe von der Konzentration bei verschiedenem pH

Mit Hilfe der Korrelationsmethode konnte gegen 4-Nitroantipyrin, dessen Reduktionsmechanismus an der DME geklärt worden ist⁴⁾, gezeigt werden, daß bei der Reduktion von **2** in sauren BRP (pH 2,5 und 4,0) 4e verbraucht werden. Coulometrisch wurde in einem BRP (pH-Wert 4,0) ein Verbrauch von 4,1 e ermittelt. Kathodenstrahlpolarogramme mit angelegter Dreiecksspannung (s. Abb. 5) ergaben, daß die Durchtrittsreaktion bei **2** irreversibel ist. Wechselstrompolarographische Untersuchungen mit der *Breyer*-Technik, bei welcher der polarisierenden Gleichspannung eine Wechselspannung mit kleiner Amplitude überlagert wird (s. Abb. 6), wiesen darauf hin, daß **2** im BRP (pH 2,6) im adsorbierten Zustand reduziert und das entstandene Reduktionsprodukt nicht desorbiert wird.

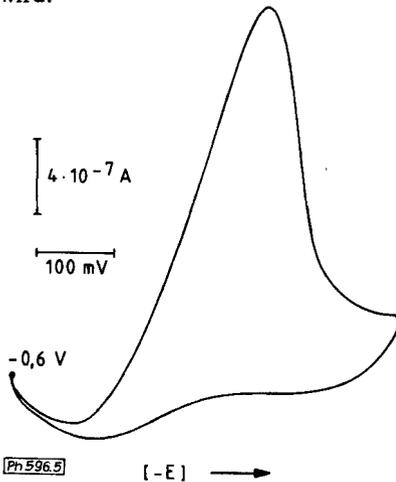


Abb. 5: Kathodenstrahlpolarogramm von **2** (10^{-5} M) mit angelegter Dreiecksspannung in BRP (pH 3,8) mit 10% Ethanol

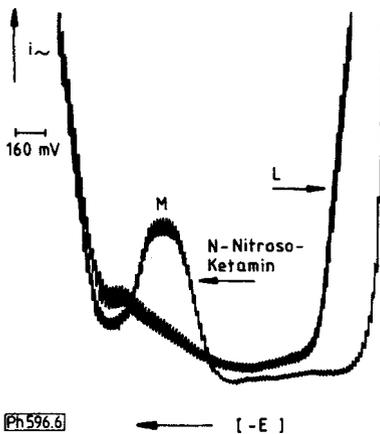
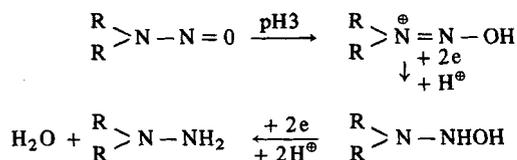


Abb. 6: Wechselstrompolarogramm von **2** ($4 \cdot 10^{-4}$ M), BRP (pH 2,6) mit 10% Ethanol

Besondere Schwierigkeiten bereitete die Aufklärung des Reduktionsmechanismus an der DME. Nach den Untersuchungen von *Lund*⁵⁾ und auch von anderen Autoren⁶⁾ soll bei der elektrochemischen Reduktion von protonierten Nitrosaminen bei kontrolliertem Potential in saurer Lösung das

entsprechende Hydrazinderivat entstehen, wobei $4e$ und $3H^{\oplus}$ verbraucht werden. *Holleck* und *Schindler*⁶⁾ postulieren dabei als Zwischenprodukt ein „Hydroxylaminderivat,“ das aber bisher nie isoliert werden konnte:



In alkalischem Milieu findet dagegen eine reduktive Spaltung der N-N-Bindung des freien Nitrosamins in ein sekundäres Amin und N_2O statt.

Zu unserer großen Überraschung erhielten wir aber bei 10 Coulometrien im pH-Bereich 2,6–6,5 nach einem durchschnittlichen Verbrauch von 3,9 e als einziges Reaktionsprodukt nur **1** in hoher Ausbeute und Reinheit. Zu dem gleichen Ergebnis führten Reduktionen mit $NaAlH_4$ in Tetrahydrofuran, mit $LiAlH_4$ in Ether sowie mit Zn /Eisessig.

Wir leiten aus unseren Versuchen für den Reduktionsmechanismus an der DME ab, daß zunächst unter Verbrauch von 2 e die Nitrosogruppe zur N-Hydroxyhydrazinstruktur, 2-(2-Chlor-phenyl)-2-(N'-hydroxy-N-methyl-hydrazino)-cyclohexanon, reduziert wird. Dieses Produkt wird aber nicht weiter zum Hydrazinderivat reduziert, sondern spaltet unter Aufnahme von 2 weiteren Elektronen in der N-N-Bindung unter Rückbildung von **1** und Hydroxylamin (vgl. Abb. 7). Während die Ausbeute an **1** unter den Bedingungen der präparativen elektrochemischen Reduktion bei kontrolliertem Potential ca. 85 % d.Th. betrug, konnte das zweite Reduktionsprodukt Hydroxylamin wegen seiner guten Wasserlöslichkeit nur durch vergleichende DC mit Referenzsubstanz und aufgrund des analogen Verhaltens auf der DC-Platte gegenüber $KMnO_4$ - und $AgNO_3$ -Lösung nachgewiesen werden.

Damit wäre für die Reduktion im sauren Milieu das *Hollecksche* Postulat eines Hydroxylaminderivats erstmalig bewiesen worden, wohlgermerkt mit dem Unterschied, daß dieses im Fall von **2** nicht zum Hydrazinderivat sondern zu **1** und Hydroxylamin weiterreduziert wird.

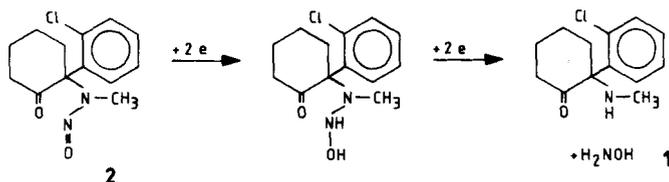


Abb. 7: Mechanismus der Reduktion von **2** an der DME in methanol. Salzsäure

Die Umsetzung der vorstehenden Erkenntnisse für die Ausarbeitung einer polarographischen Gehaltsabstimmung der zwei im Handel befindlichen **1** Injektionslösungen erfolgte in der Weise, daß eine Probe dieser Lösungen in einem Meßkolben mit dest. Wasser auf 50 ml verdünnt wird. 1 ml dieser Verdünnung versetzt man in einem 10 ml-Meßkolben mit einem BRP (pH 4,6) und frisch bereiteter 20-proz. $NaNO_2$ -Lösung und erwärmt auf dem Wasserbad unter gelegentlichem Schwenken. Die Bildung des N-Nitrosoderivats gibt sich durch eine leichte Trübung zu erkennen.

Nach dem Abkühlen wird die überschüssige HNO_2 mit 4N-HCl zersetzt und nach Beendigung der Entwicklung der nitrosen Gase Ethanol und 5-proz. Ammoniumsulfamat-Lösung hinzugegeben. Eine Probe dieser Lösung wird in einem BRP (pH 3,7) gegen **2** als Standard polarographiert.

Die Standardabweichungen betragen bei der Ketanest®-Injektionslösung mit 11,53 mg/ml $\pm 1,5\%$ und bei der Ketanest®-Injektionslösung mit 57,67 mg/ml $\pm 1,6\%$. Das neue Analysenverfahren benötigt einschließlich der Registrierung der Kurve des Standards etwa 45 min.

Die polarographischen Werte wurden kontrolliert durch eine Ionenpaar-Extraktion aus Acetatpuffer (pH 4,6) mit Methylorange bzw. Tropäolin OO als Anion (CHCl_3 als Extraktionsmedium) und Messung der Farbstoffkomponente des Ionenpaares nach Zusatz von Säurereagens bei $\Delta_{\text{max}} = 524$ bzw. 548 nm. Es ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung.

Mit Hilfe der differentiellen Pulspolarographie (DPP) konnte die Nachweisgrenze von **1** bis in den Bereich $5 \cdot 10^{-7}$ M erniedrigt werden. Überraschenderweise zeigt das differentielle Pulspolarogramm ($4 \cdot 10^{-6}$ M) nicht die zu erwartende normale symmetrische Peakform (s. Abb. 8). Der Verlauf des abfallenden Astes des Peaks deutet auf einen zusätzlichen Strom hin, dessen Ursprung in einem Adsorptionsphänomen liegen dürfte. Dieser zusätzliche Strom stört die Erfassung von **1** über **2** in Konzentrationen $< 5 \cdot 10^{-7}$ M.

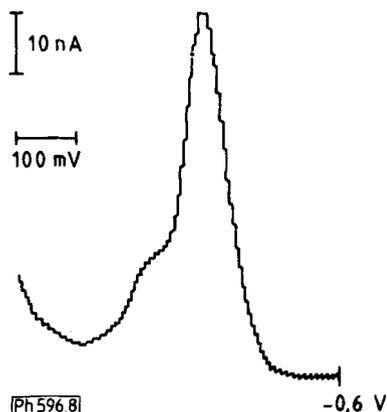


Abb. 8: Differentielles Pulspolarogramm von **2** ($4 \cdot 10^{-6}$ M) in BRP (pH 2,6) mit Zusatz von 10 % CH_3OH (Pulshöhe 50 mV)

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a.M., für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

1. DL-2-(2-Chlorphenyl)-2-nitroso-methylamino-cyclohexan-1-on (*N*-Nitroso-Ketamin, **2**)

Zu einer Lösung von 2,2 g ($8 \cdot 10^{-3}$ mol) ($1 \cdot \text{HCl}$) in 10 ml Acetatpuffer (pH 4,62) wurden 1,1 g ($16 \cdot 10^{-3}$ mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser unter Rühren bei 20° langsam zugetropft. Die Bildung von **2** zeigte sich durch eine Trübung der Lösung an. Abschließend wurde 30 min bei 80° auf dem Wasserbad gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die inzwischen ausgefallenen Kristalle dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wusch man mehrfach mit verd. KOH und anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das

Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der kristalline Rückstand aus n-Heptan umkristallisiert. Drusenförmige, leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 78°. Ausb. 93 % d.Th. Die Substanz ist dc rein. $C_{13}H_{15}ClN_2O_2$ (266,7) Ber.: C 58,5 H 5,66 Cl 13,3 N 10,5 O 12,0 Gef.: C 58,5 H 5,50 Cl 13,2 N 10,5 O 12,3.

2. Reduktionen von N-Nitrosoketamin (2)

2.1. Elektrochemische Reduktion

Die Reduktion wurde mit dem Potentiostaten 462 der Fa. Amel, Mailand, mit Dreielektroden-System durchgeführt. Als Kathode diente eine großflächige gerührte Quecksilberelektrode (10 cm³), als Anode ein Graphitstab in gesättigter KCl-Lösung (durch ein mit Agar-Agar überschichtetes Sinterglas-Diaphragma vom Kathodenraum getrennt) und als Referenzelektrode eine Ag/AgCl-Elektrode.

Es wurden 266,7 mg (1 mmol) **2** in 40 ml 0,04 M methanol. Salzsäure gelöst und unter N₂ bei -1,2 V reduziert. Nach 8 h war die Reduktion beendet, der Reststrom war kleiner als 1 mA. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der verbliebene Rückstand mit 15 ml H₂O aufgenommen und mit verd. NaOH alkalisiert. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über frisch geglühtem Na₂SO₄ wurde das Solvens abgezogen und der ölige Rückstand aus Methanol kristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 92–93°. Durch vergleichende Spektroskopie erwies sich die Substanz als **1**⁷⁾. Ausb. 85 % d.Th.

Bei der Coulometrie wurde die Anzahl der bei der Reduktion pro Molekül aufgenommenen Elektronen nach der Gleichung

$$n = \frac{M \cdot Q}{G \cdot F}$$

M = Mol.-Masse; Q = experimentell ermittelte Strommenge in Coulomb; G = Masse des Depolarisators in g; F = Faraday – Konstante

berechnet.

2.2 Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer Lösung von 72 mg (1,88 mmol) LiAlH₄ in 15 ml absol. Ether wurde langsam eine Lösung von 500 mg (1,87 mmol) **2** in 10 ml absol. Ether zugetropft. Nach 1 h Rühren wurde die Reaktion durch Zusatz von feuchtem Ether beendet. Man versetzte den Ansatz mit 10 ml 30-proz. NaOH und extrahierte die alkalische Lösung dreimal mit Ether. Die vereinigten Etherextrakte wurden filtriert, nach dem Trocknen über Na₂SO₄ vom Solvens befreit und der verbliebene Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Es hinterblieben 63 % d.Th. **1** vom Schmp. 92°. Eine Wiederholung des Versuches mit NaAlH₄ in THF führte zum gleichen Ergebnis.

2.3. Reduktion mit Zink/Eisessig

Zu einer gerührten Suspension von 523 mg ($8 \cdot 10^{-3}$ mol) Zn-Pulver in 10 ml H₂O wurde langsam eine Lösung von 266,7 mg (1 mmol) **2** in 10 ml Eisessig in ca. 30 min zugetropft. Nach 1 h weiteren Rührens wurde der Ansatz auf dem Wasserbad auf 80° erwärmt und rasch heiß filtriert. Das Filter wusch man anschließend noch 3mal mit erwärmter 5-proz. HCl. Das mit dem Waschwasser vereinigte Filtrat wurde nach dem Erkalten mit soviel 40-proz. NaOH versetzt, daß das ausgefallene Zn(OH)₂ in Lösung ging. Diese alkalische Lösung wurde mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte trocknete man über Na₂SO₄, zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und kristallisierte den öligen Rückstand mehrfach aus Methanol um. Es resultierten 69 % d.Th. **1** vom Schmp. 92–93°.

3. Elektrochemische Untersuchungen

3.1. *dc*-Polarographie

Die gleichspannungspolarographischen Versuche wurden mit dem Polarecord E 261 (Metrohm AG, Herisau/Schweiz) in normaler Anordnung unter Verwendung einer Ag/AgCl-Bezugselektrode durchgeführt. Das Quecksilber (Sonderqualität III) wurde von der Degussa/Frankfurt a.M. bezogen. Die Temperierung des Polarographiergefäßes erfolgte mit dem Ultrathermostaten der Firma MGW Lauda. Die pH-Werte wurden mittels einer Glaselektrode und dem Knick-pH-Meter Typ pH 23 gemessen. Alle benutzten Reagenzien hatten den Reinheitsgrad p.a. Zum Entlüften der Meßlösungen wurde Stickstoff (99,995-proz.) der Firma Messer-Griesheim, Frankfurt a.M., verwendet. Alle Pufferlösungen wurden frisch bereitete.

3.2. *ac*-Polarographie

Die Wechselstrompolarogramme wurden nach der Methode von Breyer mit dem oben genannten Polarecord in Verbindung mit dem AC-Modulator E 393 der Firma Metrohm aufgenommen. Dabei wurde mit einem 3-Elektrodensystem gearbeitet, indem eine Wolfram-Elektrode als Gegenelektrode fungierte. Die Amplitude der Wechselspannung betrug 10 m V.

3.3. Kathodenstrahlpolarographie

Die Untersuchungen wurden mit dem Differential-Kathodenstrahl-Polarographen Modell 448/A der Firma Amel/Mailand durchgeführt.

4. Gehaltsbestimmungen von Ketamin-Arzneiformen

4.1. Ketanest®-Injektionsflaschen (20 ml)

Diese Arzneiform enthält pro ml 11,53 mg 1-HCl, entsprechend 10 mg **1** ($4,2 \cdot 10^{-5}$ mol). 4,00 ml der Lösung werden in einem 10 ml-Meßkolben mit dest. Wasser aufgefüllt. Zu 1,00 ml dieser Verdünnung werden 1 ml Britton-Robinson-Puffer (pH 4,6) und 1 ml frisch bereiteter 20-proz. NaNO₂-Lösung zugesetzt. Dieses Gemisch wird auf dem Wasserbad bei 80° unter gelegentlichem Schwenken erwärmt. Nach dem Abkühlen gibt man unter dem Abzug 1 ml 4N-HCl hinzu. Nachdem die Entwicklung der nitrosen Gase beendet ist, werden 5 ml Ethanol und 1 ml 5-proz. Ammoniumsulfamat-Lösung hinzugefügt und bis auf 10,00 ml mit dest. Wasser aufgefüllt. 1,00 ml dieser Lösung und 9 ml Britton-Robinson-Puffer (pH 3,7) (mit Zusatz von 5 % Ethanol) werden in ein Polarographiergefäß gegeben. Diese Lösung hat erfahrungsgemäß einen pH-Wert von $2,5 \pm 0,2$. Nach dem Entlüften mit N₂ und Temperieren auf 20° wird die i-E-Kurve registriert. [Registrierung ab -0,48 V, Empf. $2 \cdot 10^{-8}$ A/mm, D 7, h 120 mm.]

Zur Bereitung des Standards löst man in einem 10 ml-Meßkolben 11,22 mg ($4,2 \cdot 10^{-5}$ mol) **2** in Ethanol. 4,00 ml dieser Lösung werden in eine Mischung von 90 ml Britton-Robinson-Puffer (pH 2,5) und 6 ml Ethanol gegeben und ein aliquoter Teil polarographiert. Auch die Standardzusatz-Methode ist geeignet.

4.2. Ketanest®-Injektionsflaschen (10 ml)

Sie enthält pro ml 57,67 mg 1-HCl, entsprechend 50 mg **1** ($2,1 \cdot 10^{-4}$ mol). 4,00 ml dieser Lösung werden aus der Flasche entnommen und in einem 50 ml-Meßkolben mit dest. Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Danach wird gemäß 4.1 verfahren.

Literatur

- ⁺) 20. Mitt.: H. Oelschläger, F. Druckrey und F. I. Sengün, *Pharm. Acta Helv.* 51, 353 (1976).
1 Mitt. der Herstellerfirma Parke, Davis & Company, München.
2 T. Chang und A.I. Glazko, *Anesthesiology* 36, 401 (1972).
3 H. Oelschläger, *Advances in electroanalytical Methods in Topics in Pharmaceutical Sciences*, D. D. Breimer and P. Speiser, Eds., Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1981.
4 D.M. Hamel und H. Oelschläger, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* 28, 197 (1970).
5 H. Lund, *Acta Chem. Scand.* 11, 990 (1957).
6 L. Holleck und R. Schindler, *Z. Elektrochem.* 62, 942 (1958); R. Zahradník et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 347 (1959); H. Burghardt et al., *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* 17, 191 (1968); W. Franklin Smyth et al., *Anal. Chim. Acta* 78, 81 (1975).
7 *Medicamentos de Actualidad, Drugs of Today*, Bd. VI, S. 44, Ed. J.R. Prous, S.A., Barcelona (España) 1970.

[Ph 596]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 421–426 (1983)

Halogenated Dimeflin-type Derivatives⁺⁺)

Piero Valenti, Maurizio Recanatini, Paolo Da Re*,
Lorenzo Cima⁺ and Piero Giusti⁺⁺)

Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Bologna, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna, Italy; ⁺) Institute of Pharmacology, University of Padua.
Eingegangen am 7. April 1982

Some halogenated dimeflin-type derivatives and their pharmacological properties are reported.

Halogenierte Dimeflin-ähnliche Derivate

Einige halogenierte Dimeflin-ähnliche Derivate und ihre pharmakologischen Eigenschaften werden beschrieben.

The introduction of halogens, especially fluorine and to a minor extent, chlorine, in biologically active compounds in order to improve their pharmacodynamic as well as pharmacokinetic properties, is a common trend in pharmaceutical research^{1a-b)}. The successes mainly obtained in the fields of the CNS depressants²⁾, corticosteroids³⁾ and more recently in blood substitutes⁴⁾ strongly support the importance of such strategy, also if the results not always met the expectations. The example of the indoklon and isoindoklon pair is very indicative in this connection⁵⁾. Since this method ought to allow to resolve problems such as toxicity, specificity and duration of action of a drug, we have tried to apply it to a series of dimeflin-type CNS stimulants. Besides the theoretical interest, this attempt might perhaps contribute to overcome some well known limitations of this class of compounds, with a special reference to a decrease of respiratory depression rather than a counterstimulation, and on outstanding improvement of the therapeutic index.

⁺⁺) Prof. Dr. Michele Amorosa with the best wishes on occasion of the 70. birthday.