

H. Oelschläger, H. Hoffmann und U. Matthiesen

Mechanismus der Nitrierung des Phenacetins*)Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt am Main

(Eingegangen am 20. Mai 1968)

Die zum Nachweis des Phenacetins verwendete Reaktion mit verd. HNO_3 führt zu einem Gemisch von viel 3- und wenig 2-Nitro-4-acetamino-phenetol. Durch Verfolgung der Kinetik der Reaktion wurde diese als nitrosierende Nitrierung erkannt. Das für die präparative Beweisführung erforderliche braunrote 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol ist durch Oxydation mit Caroseher Säure aus 3-Amino-4-acetamino-phenetol zugänglich, läßt sich aber überraschenderweise nicht mit verd. HNO_3 , sondern nur mit H_2O_2 zum 3-Nitro-4-acetamino-phenetol oxydieren. Daher dürfte die Bildung der Nitroverbindung aus einem Übergangszustand nach elektrophilem NO^+ -Angriff, ohne daß die Nitrosostufe isoliert auftritt, erfolgen.

The Mechanism of Nitration of Phenacetin

On treating phenacetin with diluted nitric acid a mixture of much 3- and less 2-nitro-4-acetamino-phenetole results. An investigation of the kinetics has shown that this nitration depends on an initial nitrosation. The red-brown 3-nitroso-4-acetamino-phenetole (III) needed for the proof through synthesis is obtainable by oxidation of 3-amino-4-acetamino-phenetole with Caro-acid. Surprisingly III could not be oxidized to the nitro compound with diluted nitric acid but only with H_2O_2 in alkaline solution. Therefore we suppose that the formation of the nitro compound occurs from the transition state resulting after attack by nitrosonium ion without formation of ArNO .

Nach unseren Untersuchungen¹⁾ läßt sich Phenacetin, das polarographisch inaktiv ist, indirekt durch Polarographie mit überlagerter Wechsellspannung (Methode Breyer), auch in Mehrkomponentengemischen, z. B. in den Gelonida[®]-, Dolviran[®]- und Eu-Med[®]-Tabletten, quantitativ erfassen, wenn es unter Standardbedingungen (5 Min. Erwärmen mit 15proz. HNO_3 bei 50°) in ein Gemisch der polarographisch aktiven 2- und 3-Nitro-4-acetamino-phenetole überführt worden ist. Es entstehen, wie nach SC-Trennung bewiesen werden konnte, stets mit bemerkenswerter Konstanz 85% 3-Nitro-4-acetamino-phenetol (I) und 15% 2-Nitro-4-acetamino-phenetol (II). Das Gemisch beider Substanzen verhält sich an der tropfenden Quecksilber-elektrode wie ein einheitlicher Depolarisator, weil im pH-Bereich 8–10 zwischen seiner Konzentration (10^{-3} bis 10^{-4} m) und der Höhe des Grenzstromes eine Linearbeziehung besteht. Daß es sich um ein Depolarisatorgemisch handelt, ist gut aus den

*) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, Marburg an der Lahn, anläßlich der Vollendung des 60. Lebensjahres in Verbundenheit zugeeignet.

¹⁾ H. Oelschläger, Arch. Pharmaz. 296, 7 (1963); H. Oelschläger und Chr. Welsch, Arch. Pharmaz. 297, 608 (1964); Diss. Chr. Toporski, Frankfurt am Main 1967; H. Oelschläger, Vortragsreferat Dtsch. Apotheker-Ztg. 107, 447 (1967).

Rapidpolarogramme (Abb. 1) bei pH 9,5 und dem Oszillogramm bei pH 4,7 erkenntlich (Abb. 2). Das letztere zeigt im kathodischen Bereich zwei Einschnitte unterschiedlicher Tiefe, von denen der positivere der Reduktion von I und der negativere der Reduktion von II zuzuordnen ist.

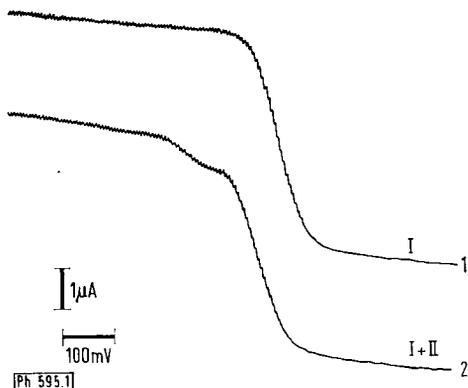


Abb. 1

Rapidpolarogramme von I und II

Kurve 1: I, 2×10^{-4} m, Britton-Robinson-Puffer pH 9,5 mit 20% Dimethylformamid

Kurve 2: I + II (85 + 15);
beide Kurven ab $-0,25$ V, mit Gelatine

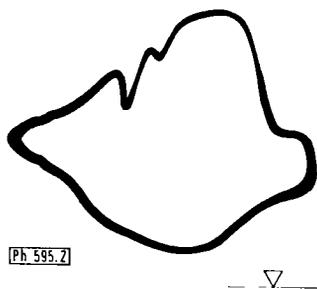
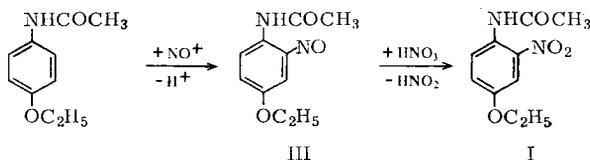


Abb. 2

Oszillographische dE/dt -E-Kurve
mit Wechselstrom eines Gemisches von
I + II (85 + 15), 2×10^{-4} m, pH 4,65

Auf Grund von orientierenden Vorversuchen (Beschleunigung der Nitrierung durch Zugabe von NaNO_2 und Hemmung der Nitrierung durch Zugabe von Harnstoff) wurde vermutet, daß die Nitrierung nicht als direkte elektrophile Substitutionsreaktion mit angreifendem Nitrylion NO_2^+ erfolgt, sondern daß es sich um eine bei reaktiven Aromaten gelegentlich zu beobachtende nitrosierende Nitrierung handelt:

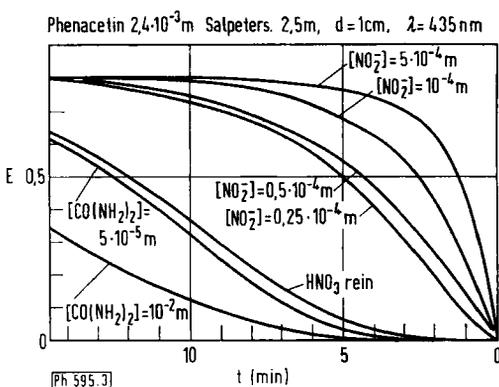


Die vorliegende Arbeit bringt einmal die Messungen, die zum schlüssigen Nachweis des ersten Schrittes der nitrosierenden Nitrierung geführt haben und zum

anderen Synthese und Reaktionen des 3-Nitroso-4-acetamino-phenetols III, um dessen Darstellung wir uns seit längerem auf verschiedenen Wegen bemüht hatten.

Die Kinetik der Bildung des Gemisches von 2- und 3-Nitro-4-acetamino-phenetol*) wurde in der Weise untersucht, daß Phenacetin ($2,4 \times 10^{-3}$ m) in 1 m und 2,5 m Salpetersäure nitriert und die Reaktionsgeschwindigkeit durch spektralphotometrische Bestimmung des entstehenden 3-Nitro-4-acetamino-phenetols (I) verfolgt wurde (Abb. 3 und 5). In Übereinstimmung mit unseren Vorversuchen erfolgte in reiner, nitritfreier 2,5 m Salpetersäure keine Nitrierung des Phenacetins. Die vorgelagerte Nitrosierung setzte erst ein, wenn durch das Phenacetin ein kleiner Anteil HNO_3 zu HNO_2 reduziert worden war. Das Extinktions(Konzentrations)-Zeit-Diagramm (Abb. 3) zeigt den für eine autokatalytische Reaktion typischen S-förmigen Verlauf.

Abb. 3
Extinktions(Konzentrations)-Zeit-Diagramm der Bildung von I



So werden innerhalb der ersten 2 Min. weniger als 1% nitriert. Nach 5 Min. liegen 10% und nach 10 Min. 50% 3-Nitro-4-acetamino-phenetol vor. Danach nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit infolge der sinkenden Phenacetinkonzentration stetig ab.

Bei Verwendung von nitritfreier m Salpetersäure wird dieser Reaktionsablauf noch deutlicher. Infolge der schwächeren Oxydationswirkung der verdünnten Säure setzt die Reaktion wesentlich langsamer ein: Nach 60 Min. war 1% und nach 120 Min. waren 10% des Phenacetins nitriert.

Auf Zusatz von Natriumnitrit ($0,25 \times 10^{-4}$ m, d. h. 1% der Phenacetinkonzentration) beginnt die Reaktion in 2,5 m HNO_3 sofort. Innerhalb der ersten 30 Sek. ist eine geringe Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten. Bei einem doppelt so großen Zusatz spielt die Autokatalyse bereits keine Rolle mehr. Noch größere Nitritzusätze steigern die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich.

*) Da in diesem Gemisch 3-Nitro-4-acetamino-phenetol überwiegt, wird im folgenden Text zur Vereinfachung nur diese Verbindung genannt.

Die spektralphotometrische Verfolgung der Reaktion weist aus, daß unter den beschriebenen Bedingungen nur 3-Nitro-4-acetamino-phenetol und sein Isomer II gebildet werden.

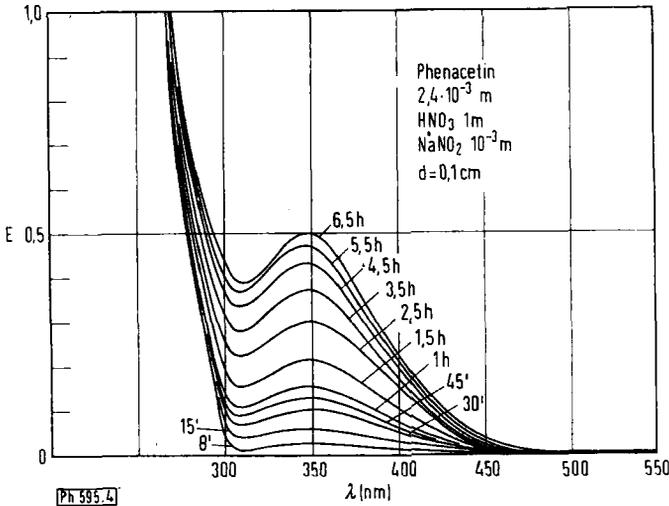


Abb. 4. UV-Spektren des Reaktionsgemisches von Phenacetin und HNO_3 in Gegenwart von NaNO_2 nach verschiedenen Zeiten

Aus den während der Reaktion laufend aufgenommenen UV-Spektren (Abb. 4) ergibt sich kein Anhaltspunkt für das Auftreten einer größeren Menge 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol (III), dessen eines kurzweiliges Absorptionsmaximum bei 316 nm liegt. Ein ähnliches spektrales Verhalten zeigte das 2-Nitroso-acetanilid (Abb. 5), während 3-Nitro-4-acetamino-phenetol in diesem Bereich nur wenig absorbiert.

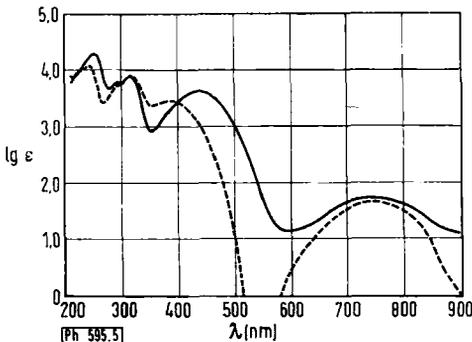


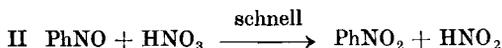
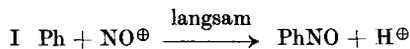
Abb. 5

UV-Spektren des
 3-Nitroso-4-acetaminophenetols (—) und des 2-Nitroso-acetanilids (---)
 in CH_3OH

Auch im Bereich der eigentlichen Absorption des langwelligen Nitrosochromophors bei 740 nm wurde selbst bei größeren Konzentrationen keine Absorption beobachtet. Die in Abb. 3 dargestellten Spektren entsprechen in jedem Zeitpunkt (8 Min. bis 6,5 Std.) völlig dem Absorptionsspektrum des reinen 3-Nitro-4-acetamino-phenetols.

Das langsame Anlaufen der autokatalytischen Reaktion in verd. Salpetersäure schließt praktisch eine direkte Nitrierung durch das Nitrylion aus. Für die nitrosierende Nitrierung spricht ferner, daß die Bildung des 3-Nitro-4-acetamino-phenetols durch Harnstoffzusatz gehemmt wird bzw. bei größerem Zusatz völlig unterbunden werden kann. In *m* Salpetersäure, die 10^{-3} *m* Harnstoff enthält, ist 3-Nitro-4-acetamino-phenetol erst nach 2 Std. nachzuweisen, nach 4 Std. sind etwa 5% des eingesetzten Phenacetins nitriert worden. 10^{-2} *m* Harnstoff verhindern die nitrosierende Nitrierung vollständig. Dagegen bewirkt in 2,5 *m* Salpetersäure (Abb. 4) ein Harnstoffzusatz von 0,5 bis 1×10^{-4} *m* praktisch noch keine Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit. Erst wenn die Harnstoffkonzentration bis zur Größenordnung der Phenacetinkonzentration gesteigert wird, tritt eine deutliche Hemmung ein, die bei noch größeren Zusätzen die Nitrosierung völlig unterbindet.

Die vorstehenden Versuche stützen weitgehend unsere Annahme, daß die Nitrierung des Phenacetins (Ph) in zwei Schritten verläuft:



Das vorstehende Reaktionsschema wurde außerdem durch die Bestimmung der Reaktionsordnung der Nitrosierung wahrscheinlich gemacht. Dazu wurden die Geschwindigkeiten der Bildung des 3-Nitro-4-acetamino-phenetols bei einer Ausgangskonzentration von $2,4 \times 10^{-3}$ *m* Phenacetin in 2,5 *m* Salpetersäure bei wechselndem Nitritzusatz ermittelt. Unter diesen Bedingungen kann die Salpetersäurekonzentration als konstant angesehen und die autokatalytische Reaktion, die in den ersten 3 Min. nach Zugabe der Salpetersäure zur Bildung von weniger als 2% I führt, in diesem Zeitraum vernachlässigt werden.

Bei Nitritzusätzen von $0,5 \times 10^{-4}$ bis 10^{-3} erfolgt die Abnahme der Phenacetinkonzentration ([Ph]) dem Geschwindigkeitsgesetz für eine Reaktion 1. Ordnung:

$$-\frac{d[\text{Ph}]}{dt} = k[\text{Ph}]$$

d. h. $\lg [\text{Ph}]$ gegen *t* aufgetragen, ergibt eine Gerade mit der Steigung $-k$ (Abb. 6).

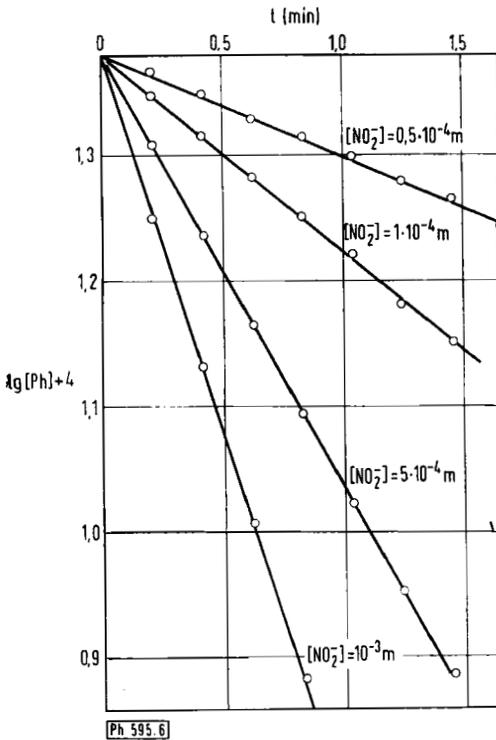


Abb. 6

Abhängigkeit des $\lg[\text{Ph}]$ von der Zeit bei verschiedenen $[\text{NO}_2^-]$

Da aber k von der Nitritkonzentration abhängt, handelt es sich um eine Reaktion pseudo-erster Ordnung. Das bedeutet, daß während der Nitrierung die Nitritkonzentration konstant bleibt, also durch den schnellen Reaktionsschritt II (Oxydation der Nitrosoverbindung durch Salpetersäure) die im langsamen Schritt I (Nitrosierung) verbrauchte Nitritmenge zurückgebildet wird. Bis zu einer Nitritkonzentration von 10^{-4} m (Tab. 1) steigt die Geschwindigkeitskonstante annähernd linear mit der Nitritmenge.

Tabelle 1

Geschwindigkeitskonstanten k der Bildung des 3-Nitro-4-acetamino-phenetols bei verschiedenen Nitritzusätzen

NO_2^- [Mol · l ⁻¹]	$0,5 \times 10^{-4}$	$0,75 \times 10^{-4}$	10^{-4}	5×10^{-4}	10^{-3}
k [sec ⁻¹]	$3,1 \times 10^{-3}$	$4,5 \times 10^{-3}$	$6,0 \times 10^{-3}$	$13,4 \times 10^{-3}$	$28,8 \times 10^{-3}$

Die Reaktionsgeschwindigkeit läßt sich durch folgende Gleichung beschreiben:

$$-\frac{d[\text{Ph}]}{dt} = k' \cdot [\text{Ph}] \cdot [\text{NO}_2^-]$$

Bei höheren Nitritzusätzen als 10^{-4} ist kein lineares Anwachsen von k' mit steigender Nitritkonzentration mehr festzustellen. Da die Nitrosierung durch Zugabe von Nitrationen gehemmt wird, darf die Beteiligung einer Gleichgewichtsreaktion angenommen werden:



Die ermittelte Beziehung gilt jedoch nur für den verhältnismäßig engen Bereich der Salpetersäure- und Nitritkonzentration, der für die optimalen Standardbedingungen zur Nitrierung des Phenacetins gefunden worden war, d. h. für etwa 2,5 m HNO_3 , die normalerweise 10^{-3} Mol/l salpetrige Säure enthält. Bei Verwendung von m Salpetersäure mit höherem Gehalt an salpetriger Säure (10^{-2} m) tritt neben der C-Nitrosierung vermutlich auch N-Nitrosierung ein, die durch Auftreten einer Schulter bei 320 nm im UV-Spektrum des 3-Nitro-4-acetamino-phenetols unter rascher Verfärbung der Meßlösung zu erkennen ist. Analog verhielt sich das N-Nitroso-acetanilid, dessen leichte Zersetzung u. a. von R. Huisgen und L. Krause²⁾ beschrieben worden ist.

Für die Synthese des unbekanntes 3-Nitroso-4-acetamino-phenetols(III), das im Zuge der präparativen Beweisführung mit 15proz. HNO_3 zu I oxydiert werden sollte, boten sich im wesentlichen 3 verschiedene Möglichkeiten an:

1. Direkte C-Nitrosierung des Phenacetins;
2. Reduktion des 3-Nitro-4-acetamino-phenetols (I) zum Hydroxylaminderivat und dessen Oxydation zu III;
3. Oxydation des 3-Amino-4-acetamino-phenetols (IV) mit Caro'scher Säure, Peressigsäure oder Kalium-nitroso-disulfonat.

Die direkte C-Nitrosierung mit salpetriger Säure bzw. ihren Estern gelang trotz mannigfacher Variationen der Bedingungen nicht. Es wurde neben mehreren unbekanntes Substanzen überwiegend unverändertes Phenacetin zurückgewonnen. Als weitere Möglichkeit wurde die milde Reduktion von I mit Zinkstaub in wäßriger Ammoniumchloridlösung zum 2-Acetamino-5-äthoxy-phenylhydroxylamin mit nachfolgender Oxydation durch FeCl_3 zum Nitrosoderivat untersucht. Während dieses Verfahren z. B. das 3-Nitroso-acetanilid³⁾ nach unseren Erfahrungen in guter Ausbeute (60% d. Th.) liefert, gelang keine Übertragung auf das 3-Nitro-4-acetamino-phenetol nicht. Bei zahlreichen Versuchen entstanden neben 3-Amino-4-acetamino-phenetol als Hauptprodukt noch zahlreiche weitere Substanzen (DC), die nicht näher untersucht wurden. Auch der Ersatz des Oxydationsmittels FeCl_3 durch den stark dehydrierend wirkenden Azodicarbonsäurediäthylester, mit dessen Hilfe 2-Nitroso-acetanilid aus dem entsprechenden Reduktionsansatz gewonnen werden konnte, blieb erfolglos.

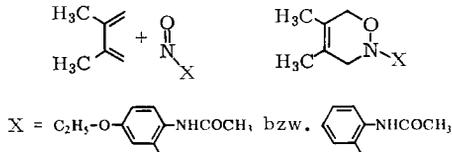
Erfolgreich verlief dagegen nach genauem Studium der Versuchsbedingungen die Oxydation des 3-Amino-4-acetamino-phenetols (IV), das durch katalytische Hydrierung von I gewonnen worden war, mit Caro'scher Säure. Das wider Erwarten in

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 574, 157 (1951).

³⁾ A. G. Green und F. M. Rowe, J. chem. Soc. [London] 111, 612 (1917).

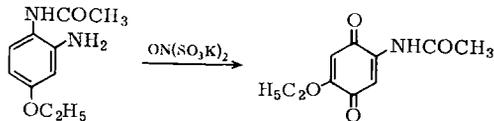
Lösung nicht grüne, sondern rotbraune III konnte aus den Ansätzen durch SC an Kieselgel isoliert werden (Ausbeute 60% d. Th.). Die Konstitution als 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol wurde durch Analyse, IR-, UV- und NMR-Spektren gesichert. Im IR-Spektrum ist die aufgespaltene N-O-Streckschwingung bei 1500 cm⁻¹ besonders beweiskräftig.

Als dienophile Komponente reagierte III mit 2,3-Dimethylbutadien-1,3⁴⁾ zum 3,6-Dihydro-1,2-oxazin (V), analog verhielt sich das 2-Nitrosoacetanilid:



Mit Peressigsäure als Oxydationsmittel wurden keine brauchbaren Ausbeuten von III erhalten. Mit Kalium-nitroso-disulfonat, das bei sterisch behinderten Anilinen (z. B. 2,6-Xylidin) gelegentlich auch die Oxydation von aromatisch gebundenen Amino- zu Nitroso-gruppen erlaubt⁵⁾, erhielten wir ein Gemisch, aus dem durch SC ockergelbe Kristalle isoliert wurden, die sich durch Analyse, IR- und NMR-Spektren als 2-Acetamino-5-äthoxybenzochinon-1,4 erwiesen.

Für seine Struktur war besonders die aufgespaltene C—O-Streckschwingung zwischen 1650 und 1670 cm⁻¹ beweisend, die für asymmetrisch substituierte Chinone typisch ist.

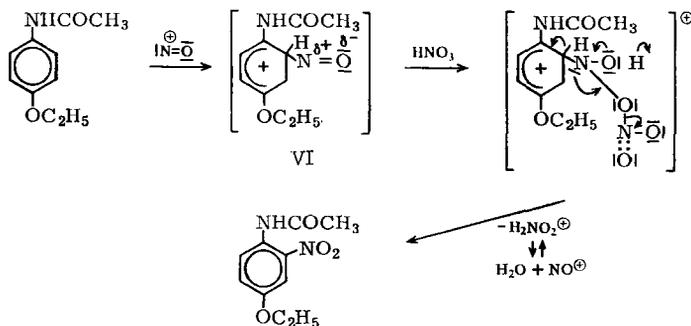


Überraschenderweise gelang die für die präparative Beweisführung geplante Oxydation von III zu I mit 15proz. HNO₃ unter den Standardbedingungen der analytischen Reaktion nicht. Dünnschichtchromatographisch konnten stets 2 bis 3 Produkte nachgewiesen werden, unter denen sich I mit Sicherheit nicht befand. Weitgehend einheitlich verlief dagegen die H₂O₂-Oxydation in 2proz. NaOH, denn das 3-Nitro-4-acetamino-phenetol (I) resultierte in einer Ausbeute von 90% d. Th. Analog verhielt sich das 2-Nitroso-acetanilid, das mit 15proz. HNO₃ mehrere Reaktionsprodukte aber kein 2-Nitro-acetanilid lieferte. Mit H₂O₂ wurde dagegen nahezu quantitativ das Nitroderivat gebildet.

⁴⁾ G. Kresze und O. Korpiun, Tetrahedron [London] 22, 2493 (1966).

⁵⁾ L. Horner und K. Sturm, Chem. Ber. 88, 329 (1955).

Das Ausbleiben*) der Oxydation mit 15proz. HNO_3 macht wahrscheinlich, daß die Bildung der Nitroverbindung I nicht, wie bisher allgemein formuliert wurde⁶⁾, durch Oxydation der als Zwischenprodukt auftretenden Nitrosoverbindung III erfolgt, sondern, wie wir vermuten, aus dem energiereicheren Übergangszustand VI, der nach elektrophilem Angriff des Nitrosylkations auf Phenacetin entsteht. Als Oxydans wirkt die Salpetersäure:



Wir danken den Herren Dr. *M. Geisert*, Dipl.-Chem. *W. Düniges* und Apotheker *W.-A. Schafhausen* für wichtige Vorarbeiten, die uns die Untersuchungen ermöglicht haben.

Weiter danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

1.1 Darstellung von 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol (III)

Eine eiskalte Lösung von Caro'scher Säure (aus 30 g Kaliumperoxydisulfat) wurde im Scheidetrichter mit Methylenchlorid unterschichtet. 9,7 g (50 mmol) in verd. Essigsäure suspendiertes 3-Amino-4-acetamino-phenetol wurden in kleinen Portionen zu der Caro'schen Säure gegeben. Nach jeder Zugabe wurde das dunkelbraune Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinten Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeignet. Anschließend wurde diese Lösung auf eine Kieselsäule (Länge 85 cm, \varnothing 3 cm), die mit Methylenchlorid eingeschlämmt worden war, gegeben und die Säule mit CH_2Cl_2 erschöpfend eluiert. Die braune Lösung wurde zur Trockne eingedampft und das 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol aus Äthanol umkristallisiert: dunkelbraune, glänzende Kristalle, Schmp. $133,5^\circ$. Ausbeute: 60% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (208,2)	Ber.: C 57,6	H 5,8	N 13,4	O 23,0
	Gef.: C 57,8	H 5,8	N 13,5	O 23,1

Das Mol.-Gew. wurde durch Dampfdruckmessung (Tetrahydrofuran) zu 223 bestimmt.

*) Mit 40proz. und höher konzentrierter HNO_3 gelingt die Oxydation des 4-Nitroso-anisols zu 4-Nitroanisol. Daneben entsteht 2,4-Dinitrophenol [*R. M. Schramm* und *F. H. Westheimer*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1782 (1948)].

⁶⁾ *C. A. Bunton* und Mitarbeiter, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 2653.

1.2 H₂O₂-Oxydation von III zu I

100 mg (0,48 mMol) 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol wurden in wenig Äthanol gelöst, mit Wasser verdünnt und mit 5 ml 30proz. H₂O₂ versetzt. Dann wurde unter Rühren so viel konz. Natronlauge zugegeben, bis deren Konzentration 2% betrug. Die dunkle Lösung färbte sich dabei rasch gelb. Nach 30 Min. Rühren wurde die Lösung neutralisiert und erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das 3-Nitro-4-acetamino-phenetol wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert: gelbe Nadeln, Schmp. 101—102°, Lit.⁷⁾: Schmp. 103°, Ausbeute: 90% d. Th.

1.3 Addition von III an 2,3-Dimethylbutadien-1,3

1,04 g (5 mMol) 3-Nitroso-4-acetamino-phenetol wurden in 30 ml Methylenchlorid gelöst, mit 3 ml 2,3-Dimethylbutadien-1,3 versetzt und 50 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das 2-[2-Acetamino-5-äthoxy-phenyl]-3,6-dihydro-4,5-dimethyl-1,2-oxazin aus Methanol/Wasser umkristallisiert: farblose Blättchen, Schmp. 115°, Ausbeute: 76% d. Th.

C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ (290,4)	Ber.: C 66,2	H 7,6	N 9,7	O 16,5
	Gef.: C 66,3	H 7,6	N 9,4	O 16,4

Das Mol.-Gew. wurde durch Dampfdruckmessung (Benzol) zu 303 bestimmt.

1.4 Fremy-Salz-Oxydation von IV

1,9 g (10 mMol) 3-Amino-4-acetamino-phenetol in 5 ml Methanol wurden zur acetatgepufferten Lösung von 2,7 g (10 mMol) Kaliumnitroso-disulfonat gegeben. Nach wenigen Min. wurde erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert; nach Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer hinterblieb ein fast schwarzer Rückstand, der auf eine mit CH₂Cl₂ eingeschlammte Kieselgel-Säule (Länge 30 cm, Ø 2 cm) gegeben wurde. Mit CH₂Cl₂ wurden im Vorlauf geringe Mengen dunkel gefärbter Produkte eluiert, anschließend mit Essigester eine ockergelbe Substanz vom Schmp. 214° (aus Äthanol), deren Struktur als 2-Acetamino-5-äthoxy-benzochinon-1,4 ermittelt wurde.

C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ (209,2)	Ber.: N 6,7	O 30,6
	Gef.: N 6,4	O 29,8

2.1 Untersuchung der Kinetik

Für die kinetischen Messungen wurden in einer Küvette 2,00 ml einer 3 · 10⁻³ m wäßrigen Phenacetinlösung (rein bzw. mit der angegebenen Nitrit- oder Harnstoffkonzentration) mit 0,50 ml 5 m bzw. 12,5 m HNO₃ versetzt (Zeitpunkt t = 0). Sofort nach dem Durchmischen erfolgte die Messung der Extinktion bei 435 nm gegen die Zeit. Als Vergleich diente die Phenacetinlösung nach Zusatz von 0,5 ml Wasser. Die Reproduzierbarkeit war besser als ± 2%, bezogen auf die Konzentration an Nitrophenacetin zur Zeit t = ∞. Die Absorption der Salpetersäure und der salpetrigen Säure störten bei 435 nm nicht.

Nitritfreie Salpetersäure wurde durch längeres Einleiten von staubfreier Luft in konz. Salpetersäure erhalten. Verdünnte, etwa 5 m Säure ist unter Lichtschutz längere Zeit haltbar, die konz. Säure (12,5 m) wurde unter Sauerstoff aufbewahrt.

Die Spektren der Abb. 4 wurden gegen eine phenacetinfreie Vergleichslösung gleicher Zusammensetzung wie die Probelösung in 0,1-cm-Küvetten gemessen.

⁷⁾ W. Autenrieth und O. Hinsberg, Arch. Pharmaz. 229, 458 (1891).

2.2. UV-Spektren

Die photometrischen Messungen erfolgten mit einem Beckman Spektralphotometer DK 2 A mit Kinetikzusatz in 1-cm-Küvetten.

2.3. IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer 237 der Bodenseewerk Perkin Elmer & Co. G. m. b. H. in KBr aufgenommen.

2.4. NMR-Spektren

Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian A 60 A aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde im allgemeinen Deuteriochloroform verwendet.

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt a. M., Georg-Voigt-Str. 14.

[Ph 595]

K. Fickentscher, R. Wittmann und H. J. Roth

Farbreaktionen von 2,3-Dicyan-1,4-dithiaanthrachinon

2. Mitt.: Reaktion von 2,3-Dicyan-1,4-dithiaanthrachinon mit sekundären Aminen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
und dem Forschungslaboratorium der *E. Merck AG*, Darmstadt

(Eingegangen am 27. Mai 1968)

2,3-Dicyan-1,4-dithiaanthrachinon reagiert mit Morpholin bzw. Piperidin im Mol-Verhältnis 1 : 2 unter aminolytischer Ringöffnung des Dithia-Ringes zu unbeständigen, violett-roten Amin-Salzen, deren Farbigkeit mit mesomeren Strukturen erklärt wird. Daneben entsteht in geringer Ausbeute ein blau-violettes, symmetrisch gebautes, polares Dibenzo-thianthren-dichinon.

Colour Reactions of 2,3-Dicyano-1,4-dithia-anthraquinone

2,3-Dicyano-1,4-dithia-anthraquinone reacts with morpholine or piperidine in molar ratio 1 : 2 by aminolytical opening of the dithia-ring to give unstable red-violet amine salts. The colour of these is caused by resonance structures. A blue-violet symmetrical, polar dibenzo-thianthrene-diquinone is also formed in low yield.

2,3-Dicyan-4,9-thiophanthrachinon (I) reagiert auf Grund des quasi-aromatischen Thiophen-Ringes mit sekundären Aminen unter nucleophiler Substitution der CN-Gruppe am C-2 und Abspaltung derselben als Cyanwasserstoff zu roten bzw. violetten Verbindungen¹⁾.

¹⁾ K. Fickentscher und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 301, 588 (1968).