

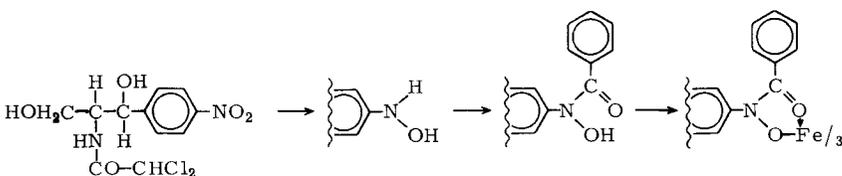
Kurzmitteilungen

Nachweis aromatischer Nitrogruppen über die Hydroxylaminstufe

Harry Auterhoff* und Astrid-Silvia Beinroth¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle, 74 Tübingen
Eingegangen am 23. Mai 1980.

Chloramphenicol läßt sich in glatter Reaktion nach der Vorschrift der Ph. Eur. II in der Weise identifizieren, daß man mit Zinkstaub in einer Calciumchloridlösung reduziert, anschließend mit Benzoylchlorid umsetzt, den Reaktionsansatz mit Eisen(III)-chlorid versetzt und ansäuert. Es entsteht eine rotviolette Färbung. Die Reduktion führt unter den gegebenen Bedingungen zum Hydroxylaminderivat, das durch N-Benzoylierung²⁾ eine N-substituierte Benzohydroxamsäure gibt, die mit Fe^{3+} einen violetten Komplex bildet.

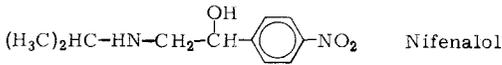


Es interessierte, ob die Reaktion allgemein mit nitrogruppenhaltigen aromatischen Arzneistoffen positiv ausfällt. Daß dies kaum möglich sein dürfte, zeigten aber bereits Modellversuche mit einfachen Nitroderivaten (Tab. 1).

Tab. 1: Hydroxylaminreaktion mit einfachen Nitrosubstanzen.

Unter Violett färbung nach der Vorschrift der Ph. Eur. reagierten:	Negativ fiel die Reaktion aus mit:
Nitrobenzol o-Nitrotoluol m-Nitrotoluol	p-Nitrotoluol
	o-, m- und p-Nitrophenol
o-Nitroanisol	
3,5-Dinitrobenzoesäure	m-Dinitrobenzol m- und p-Nitroanilin 1-Nitronaphthalin

So war es nicht verwunderlich, daß mit den folgenden komplizierten Arzneistoffen die Reaktion *negativ* ausfiel: Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Metronidazol, Niclosamid, Acenocoumarol, Aristolochiasäure. Sehr glatt unter Rotviolettfröbung verlief die Reaktion aber mit *Nifenalol*, das dem Chloramphenicol ähnliche Strukturelemente enthält:

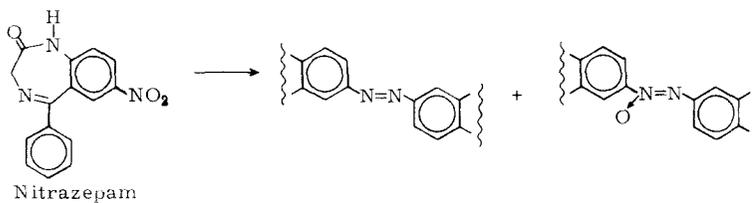


Variiert man die Versuchsbedingungen der Ph. Eur. in der Weise, daß nach Durchführung der Reaktionsfolge beim Ansäuern Ethanol dazugegeben wird, dann reagieren schließlich auch Nifedipin und Acenocoumarol positiv.

Aus diesen Versuchen, die zusätzlich noch unter vielfach geänderten Bedingungen durchgeführt wurden¹⁾, ergeben sich für einen positiven Reaktionsverlauf folgende Forderungen:

- die Substanzen müssen in der etwa 10proz. ethanolischen Lösung genügend löslich sein;
- die Reduktion der Nitrogruppen zum Hydroxylamin gelingt nur bei bestimmtem Potential des Systems. Dies ist gegeben, wenn die zusätzlichen Substituenten nur schwache, induktive, aber keine ausgeprägt mesomeren Effekte ausüben, die die Elektronendichte der Nitrogruppe erhöhen. Die Reaktion bleibt in diesen Fällen auf Vorstufen der Hydroxylaminbildung stehen;
- die pH-Werte des Reduktionsansatzes dürfen nicht wesentlich von 5 bis 6 abweichen;
- der Eisen(III)-Komplex muß in dem wäßrigen Milieu, das am Ende der Reaktionsfolge vorliegt, löslich sein;
- die Reaktion gelingt nur mit Nitrobenzolderivaten, nicht mit Nitroheteroaromaten.

Bei den untersuchten Arzneistoffen passen alle diese Bedingungen nur auf Chloramphenicol und Nifenalol. In einigen Fällen wurde die Reaktion von uns untersucht, obwohl sie im Sinne der Identitätsprobe negativ ausfiel. So entstand aus Nitrazepam eine gelbe Fällung, die als Azoverbindung identifiziert wurde, die mit der Azoxyverbindung verunreinigt anfiel:



Das aus Nitrazepam durch Säurehydrolyse entstehende 2-Amino-5-nitrobenzophenon gibt im übrigen auch nicht die Hydroxylaminreaktion.

Experimenteller Teil

Durchführung der Reaktion

10 mg Substanz werden in 1 ml 50proz. Ethanol gelöst. Die Lösung wird nach Zugabe von 3 ml 1proz. $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Lösung und 50 mg Zinkstaub 10 min erwärmt. Nach Erkalten und Filtrieren werden zum Filtrat 0,1 g Natriumacetat und 2 Tropfen Benzoylchlorid hinzugefügt, und es wird 1 min geschüttelt. Man versetzt mit 0,5 ml 10proz. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Lösung und 3 ml 7,3proz. Salzsäure. Es entsteht bei Chloramphenicol eine rotviolette Färbung, λ Max. 515 nm. Zwischen 8 und 16 mg Chloramphenicol in 10 ml folgt die Absorption dem Lambert-Beer'schen Gesetz. Die Umsetzung ist dann fast vollständig.

Reduktion von Nitrazepam

200 mg Substanz wurden nach der Standardvorschrift reduziert. Es fiel ein dunkelgelbes Produkt aus, das zur Abtrennung von Zink mit heißem Ethanol extrahiert wurde. Nach Verdünnen des Filtrates mit Wasser fielen 50 mg einer gelben Substanz aus. DC: Fertigplatten Merck, Kieselgel F 254. Chloroform + Methanol = 9,2 + 0,8; Rf 0,5 (Nitrazepam 0,75). λ Max. (Ethanol): 400 nm. Gef. C 70,2 H 4,45 N 16,4 O 8,4 (Mittelwerte einer Reihe von Chargen) Ber. für Azoverbd.: C 72,2 H 4,45 N 16,8 O 6,4; Ber. für Azoxyverbd.: C 70,0 H 4,3 N 16,3 O 9,3. Nach Reinigung über eine Kieselgel-Säule 0,063–0,200 mm, Chloroform/Methanol: 9,2 + 0,8, element. analyt. Werte ebenfalls stark schwankend. – MS: 498 (Azoverbdg.) + 514 (Azoxyverbdg.).

Literatur

- 1 Dissertation A.-S. *Beinroth*, Tübingen 1980.
- 2 G. Zinner, Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 329 (1959). [KPh 183]

Dihydroisochinolinumlagerung, 30. Mitt.¹⁾

Synthese einiger Furo[3,2-c]pyridine

Joachim Knabe* und Rudolf Heckmann**

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken.

Eingegangen am 29. Mai 1980

Zur Abgrenzung des Geltungsbereiches der Dihydroisochinolinumlagerung wurde das Verhalten verschiedener 4,5-Dihydrofuro[3,2-c]pyridine unter Umlagerungsbedingungen untersucht¹⁾²⁾. Hier soll über die Synthese einiger Furo[3,2-c]pyridine berichtet werden, die als Vergleichssubstanzen benötigt wurden.