

Die Emerson-Reaktion des Salbutamols

H.-J. Kallmayer* und H.-J. Engels

Pharmazeutische Chemie, Universität des Saarlandes,
Postfach 11 50, D-66041 Saarbrücken

Zusammenfassung

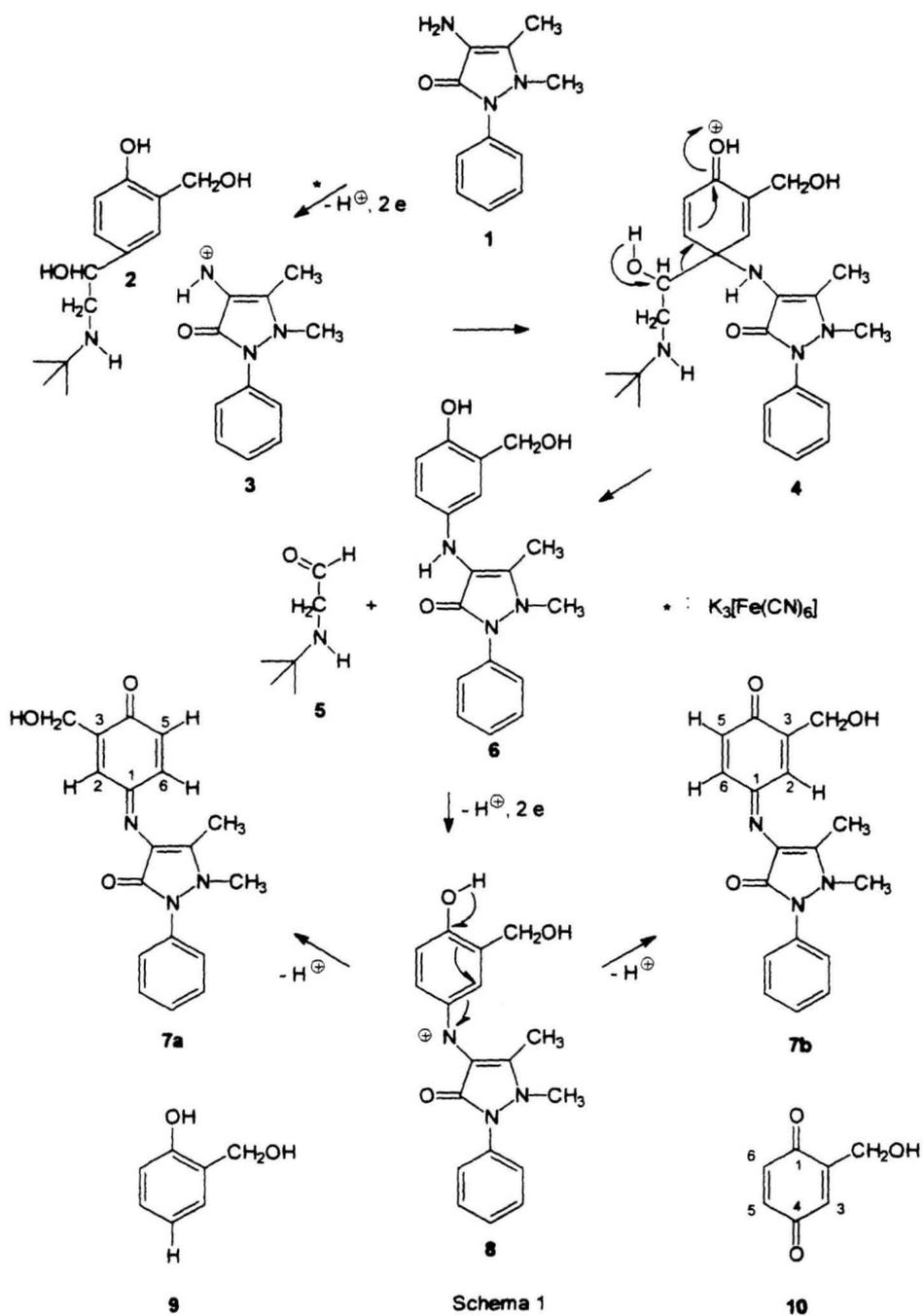
Kaliumhexacyanoferrat(III) kuppelt 4-Aminoantipyrin (**1**) mit Salbutamol (**2**) oxidativ nach Emerson zu den roten E-/Z-isomeren 1,4-Benzochinon-4-iminen **7a** und **b**. Die Desalkylierung des Salbutamols wird als Grob'sche Fragmentierung interpretiert.

Schlagwörter

Salbutamol, Emerson-Reaktion, Grob'sche Fragmentierung

Einleitung

Das Europäische Arzneibuch identifiziert das β -Sympathikomimetikum Salbutamol (**2**) durch Umsetzen mit 4-Aminoantipyrin (**1**) und Kaliumhexacyanoferrat(III) [1]. Diese Farbreaktion wird auch zur quantitativen Bestimmung des Salbutamols genutzt und ist vor allem dann von Bedeutung, wenn der Arzneistoff nicht in Substanz vorliegt, sondern zu Arzneiformen verarbeitet ist [2, 3]. Die Struktur des orangefarbenen Farbproduktes ist bislang unbekannt und die Vorstellungen zum Ablauf der Reaktion sind widersprüchlich [4, 5]. Im Hinblick auf die Edukte, ein Phenol, 4-Aminoantipyrin und Kaliumhexacyanoferrat(III) als Oxidationsmittel, ist diese Farbreaktion eine Emerson-Reaktion, von der jedoch bekannt ist, dass nur solche Phenole zu Farbprodukten reagieren, deren 4-Position zur phenolischen OH-Funktion unsubstituiert ist oder von einem nukleofugen Halogenid-, Alkoxy- oder Carboxyl-Substituenten besetzt ist [6, 7]. 4-Alkylphenole, wie Salbutamol, sollen nicht nach Emerson zu Farbprodukten reagieren [8, 9]. Diesen Widerspruch klärt die vorliegende Mitteilung auf.



Ergebnisse und Diskussion

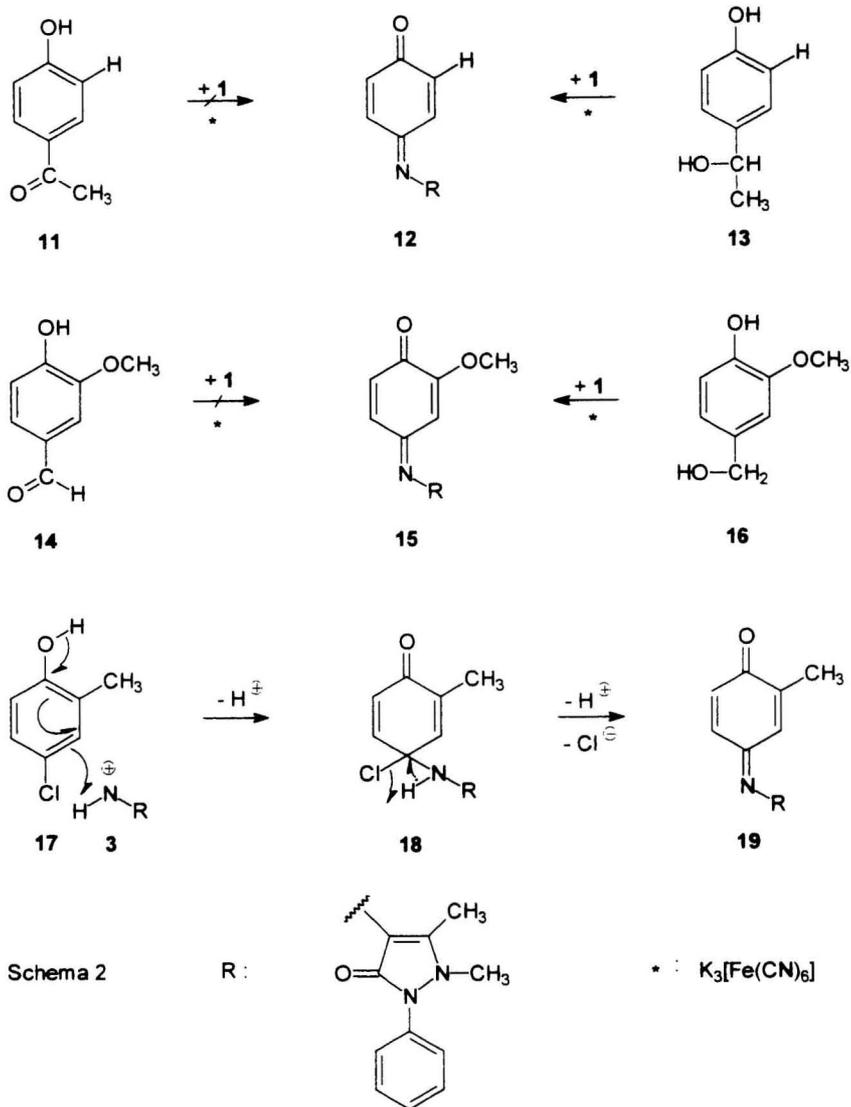
Das Europäische Arzneibuch identifiziert Salbutamol (**2**) durch Umsetzen mit 4-Aminoantipyrin (**1**) und Kaliumhexacyanoferrat(III) in Dichlormethan/Wasser unter Verwendung verschiedener Puffer, wobei sich das entstandene Farbprodukt mit orangeroter Farbe in der organischen Phase löst. Wir haben die Umsetzung in präparativem Maßstab in wässrigem Ammoniak ausgeführt und das orangerote Farbprodukt anschließend in Dichlormethan aufgenommen. Die Dünnschichtchromatogramme beider Reaktionsansätze stimmen in R_f-Werten und Farben der Reaktionsprodukte überein. Das orangerote Farbprodukt wird nach Trocknen der Dichlormethanlösung säulenchromatografisch isoliert und als 2-Hydroxymethyl-1,4-benzochinon-4-imin **7** identifiziert. **7** entsteht auch bei der oxidativen Kupplung des Salizylalkohols (**9**) mit Aminoantipyrin (**1**) und Kaliumhexacyanoferrat(III). Bei der sauren Kondensation des Aminoantipyrins (**1**) mit 2-Hydroxymethyl-1,4-benzochinon (**10**) kondensiert, wohl aus sterischen Gründen, nur die C-4-Carbonylfunktion zu **7**. Im Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsansatzes ist nur eine orange-rote Zone zu erkennen. Die beiden roten Zonen ordnen wir 5- oder 6-Antipyrinyl-1,4-benzochinonen zu, die nicht isoliert wurden. Die aus Salbutamol (**2**), Salizylalkohol (**9**) und 2-Hydroxymethyl-1,4-benzochinon (**10**) erhaltenen Farbprodukte haben gleiche Schmelzpunkte, zeigen gleiches chromatografisches Verhalten und sind farbidentisch. Dies zeigt schon ohne spektrale Charakterisierung der isolierten Verbindung **7**, dass bei der in Rede stehenden Emerson-Reaktion des Salbutamols (**2**) dessen C-4-Substituent eliminiert und formal durch den Aminoantipyrin-Rest ersetzt wird.

Unsere Vorstellung zum Ablauf der Farbreaktion ist in Schema 1 formuliert. Sie beginnt mit der formalen Abstraktion eines Hydridanions vom Aminoantipyrin (**1**) durch Hexacyanoferrat(III) zum Nitreniumkation **3**, das seinerseits mit Salbutamol (**2**) zum Cyclohexadienon **4** reagiert. Die bei **4** angedeutete Abgabe des C-4-Alkylsubstituenten als Aminoaldehyd **5** betrachten wir als vinyloge Grob'sche Fragmentierung [10]. Der direkte Nachweis von **5** ist nicht gelungen, möglicherweise dimerisiert **5** als α -Aminoaldehyd cyclisierend zu einem Pyrazinderivat [11]. Die Oxidation des noch farblosen Aminophenols **6** führt zum Nitreniumkation **8**, das sich unter

Abgabe eines Protons stabilisiert, wobei die Isomeren **7a** und **b** entstehen. Entsprechend dieser Vorstellung reagiert Aminoantipyrin (**1**), wie in Schema 2 formuliert, nicht mit 4-Hydroxy-acetophenon (**11**) oder Vanillin (**14**), wohl aber kuppeln deren Reduktionsprodukte **13** und **16** mit Aminoantipyrin (**1**) zu den roten Emerson-Farbprodukten **12** und **15**. Die 4-Hydroxyalkyl-phenole **13** und **16** können, im Unterschied zu den entsprechenden 4-Acyl-phenolen **11** und **14**, nach Grob fragmentieren und ihren C-4-Substituenten als Acetaldehyd bzw. Formaldehyd abgeben. Die C-4-Desalkylierung von 4-Hydroxyalkyl-phenolen wie **13** und **16** wurde schon vor vielen Jahren bei deren oxidativer Kupplung mit N,N-Dimethyl-1,4-phenylendiamin sowie bei deren Bromierungen zu 4-Bromphenolen beobachtet, konnte aber offenbar nicht erklärt werden [12, 13].

Die Dünnschichtchromatogramme der Reaktionsansätze von **1** und Kaliumhexacyanoferrat(III) mit **2** oder **9** zeigen unter UV-Licht vor der roten Zone von **7** stets eine farblose, die beim Liegen der entwickelten Chromatografieplatte an der Luft schnell die orangefarbene Farbe von **7** annimmt und beim zweidimensionalen Chromatografieren mit verschiedenen Fließmitteln bezüglich R_F-Wert und Farbe, auch über Salzsäure mit **7** identisch ist. Wir gehen daher davon aus, dass es sich bei der farblosen Zone um die 4-Aminophenol-Zwischenstufe **6** handelt. Diese Zwischenstufe sollte bei der oxidativen Kupplung von 4-Halogenphenolen mit Antipyrin (**1**) und Kaliumhexacyanoferrat(III) nicht entstehen. Wir haben in anderem Zusammenhang einige 4-Halogenphenole mit Antipyrin (**1**) und Kaliumhexacyanoferrat(III) umgesetzt. In Schema 2 ist die Umsetzung des 4-Chlor-2-methyl-phenols (**17**) formuliert, das mit dem oxidierten Antipyrin **3** zur Zwischenstufe **18** reagiert, die formal ein Proton und ein Chloridion eliminiert, wobei direkt das Emerson-Produkt **19** entsteht. Übereinstimmend ist in den Dünnschichtchromatogrammen dieser Reaktionsansätze keine farblose Zone zu erkennen, die sich an der Luft rötet.

Den formalen Austausch des C-4-Substituenten des Salbutamols durch den Aminoantipyrin-Rest zeigen auch die spektralen Daten des Farbproduktes **7**. Das Massenspektrum dokumentiert dies mit einem Molpeak bei m/z 323, die intensivsten Fragmente entsprechen den formalen Aminoantipyrin- und Phenolfragmenten.



Das IR-Spektrum von 7 zeigt eine OH-Bande bei 3364 cm^{-1} , C=O-, C=N- und C=C-Absorptionen sind die intensivsten Signale bei 1656 , 1586 , 1479 und 1466 cm^{-1} , können aber nicht ohne weiteres zugeordnet werden.

Nach dem in $CDCl_3$ aufgenommenen 1H -NMR-Spektrum handelt es sich bei dem isolierten Farbprodukt 7 nicht um eine einheitliche Verbindung, sondern ein Gemisch der in Schema 1 formulierten E-/Z-Isomeren 7a und b, die wir nicht

präparativ trennen konnten. Die Phenylprotonen von **7a**, **b** absorbieren als Multiplett zwischen $\delta = 7.32$ und 7.50 und die Methylenprotonen als Dublett bei $\delta = 4.51$. Ein Signal der OH-Funktion ist nicht zu erkennen. Das übrige Spektrum setzt sich nach Signalmuster, Integration und Multiplizität additiv zusammen aus den Spektren der E-/Z-Isomeren **7a** und **b**, die danach etwa im Verhältnis 1:1 vorliegen. Die C-CH₃-Singulets von **7a**, **b** erscheinen bei $\delta = 2.47$ und 2.49 , jeweils eineinhalb Protonen entsprechend, in summa drei Protonen, die N-CH₃-Protonen absorbieren ebenfalls als Singulets bei $\delta = 3.33$ und 3.35 , auch jeweils eineinhalb Protonen entsprechend und in summa drei Protonen. Die Signale der chinoiden Protonen können auf Grund des Anisotropieeffektes der C=C-Gruppe des Antipyrins zugeordnet werden. Das 2-H-Pseudotriplett von **7a** erscheint bei $\delta = 7.20$, das von **7b** bei $\delta = 8.38$, das 5-H-Dublett von **7a** bei $\delta = 6.42$, das 5-H-Doppeldublett von **7b** bei $\delta = 7.22$, das 6-H-Doppeldublett von **7a** bei $\delta = 8.55$, das 6-H-Dublett von **7b** bei $\delta = 6.52$, wobei jedes Signal einem halben, in summa einem Proton entspricht.

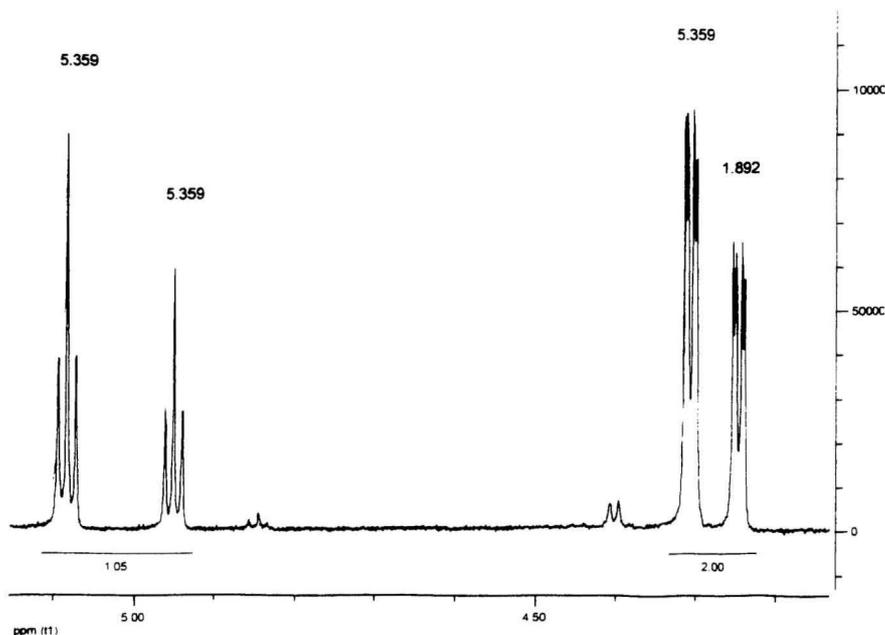


Abbildung 1: ¹H-NMR-Spektrum von **7a**, **b** (DMSO-d₆), CH₂OH-Absorptionen

Im DMSO- d_6 - ^1H -NMR-Spektrum von **7a,b** absorbieren die CH_2OH -Funktionen getrennt und mit markanter Aufspaltung. Wie Abbildung 1 ausschnittsweise zeigt, erscheinen die Methylenprotonen bei $\delta = 4.25$ und 4.32 , jeweils als Doppeldubletts nach $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplung mit den HO-Protonen und nach $^4\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplung mit den benachbarten 2-H-Chinonprotonen. Die OH-Protonen absorbieren bei $\delta = 4.95$ und 5.09 nach $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplung mit der Methylengruppe. Die Zuordnung der Signale zu den in Schema 1 formulierten E-,Z-Isomeren **7a,b** ist jedoch nicht möglich, weil die Konstanten der $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplung für **7a** und **b** jeweils 5.7 Hz und die der $^4\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplung für **7a** und **b** jeweils 1.9 Hz betragen. Wir haben in anderem Zusammenhang weitere 1,4-Benzochinon-4-imin-Derivate des 4-Aminoantipyridins hergestellt und nach deren ^1H -NMR-Spektren sollten die CH_2OH -Signale des E-Isomeren **7a** bei tieferem Feld erscheinen.

UV/Vis-Spektren von **7** wurden in verschiedenen Solventien aufgenommen. Sie zeigen, wie im experimentellen Teil angegeben, jeweils ein langwelliges und farbiges Absorptionsmaximum zwischen 450 und 500 nm und ein kürzerwelliges im nahen UV-Bereich zwischen 300 und 350 nm. Das langwellige Maximum von **7** liegt in Dichlormethan bei 476 nm und ist in Methanol um 4 nm, in Eisessig um 14 nm und in Perchlorsäure/Eisessig um 26 nm bathochrom verschoben, ist also positiv solvatochrom. Die obere Formel **7** in Schema 3 zeigt die Wechselwirkung des N-2-C-4-Enamin-Donators mit dem Chinonimin-Akzeptor als Aza-Merocyanin im Sinne der mesomeren Formulierung **7***, der wir, in Übereinstimmung mit der Literatur, das Absorptionsmaximum im sichtbaren Bereich zuschreiben [14-16].

Das kürzerwellige Absorptionsmaximum liegt in Dichlormethan bei 332 nm, in Methanol bei 324 nm, in Eisessig bei 311 nm und in Perchlorsäure/Eisessig bei 410 nm. Wir ordnen es, in Übereinstimmung mit der Literatur, dem 1,4-Benzochinon-4-imin-Chromophor zu, dessen Iminfunktion als Elektronendonator und dessen Carbonylfunktion als Elektronenakzeptor fungiert, wie in der oberen Formel **7** in Schema 3 angedeutet [14, 17, 18]. In Eisessig/Perchlorsäure sollte der Chinonimin-Akzeptor der oberen Formel **7** O-protoniert vorliegen, womit die bathochrome

[19] und kann deshalb auch nicht in die Diskussion des Elektronenspektrums von **7** einbezogen werden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte:

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan, Reichert, Wien. IR-Spektren (KBr-Presslinge): 2000 FT-IR, Perkin-Elmer. ¹H-NMR-Spektren: AM 400, Bruker (400 MHz), TMS-Standard. Massenspektren: MAT 311, Varian. Elektronenspektren: Lambda-2 UV/Vis-Spektrophotometer, Perkin-Elmer. Dc: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, 20 x 20, Schichtdicke 0,2 mm, Merck, Macherey-Nagel. Sc: Kieselgel 60 (0,063-0,200), Merck, Macherey-Nagel.

*Oxidative Kupplung der Phenole **2**, **9**, **13**, **16** und **17** mit 4-Aminoantipyrin (**1**):*

Die Lösung von je 5 mmol Phenol **2**, **9**, **13**, **16** oder **17** und 5 mmol 4-Aminoantipyrin (**1**) in 100 ml 2 molarer wässriger Ammoniaklösung wird tropfenweise und unter Rühren mit der Lösung von 3,6 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 100 ml 2-molarer wässriger Ammoniaklösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird mit dem jeweils angegebenen Fließmittel säulenchromatografisch aufgearbeitet.

*Kondensation des 2-Hydroxymethyl-1,4-benzochinons (**10**) mit 4-Aminoantipyrin (**1**):*

Die Lösung von 5 mmol 2-Hydroxymethyl-1,4-benzochinon (**10**) in 50 ml Methanol und 2 ml Eisessig wird in kleinen Anteilen mit der Lösung von 5 mmol 4-Aminoantipyrin (**1**) im gleichen Lösungsmittel versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur und Zugabe von 100 ml Wasser wird dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und **7** nach Einengen im Vakuum mit dem angegebenen Fließmittel säulenchromatografisch isoliert.

Die angegebenen Ausbeuten sind Minimalangaben, weil bei der säulenchromatografischen Reinigung Verluste etwa durch Polymerisation auftreten.

4-(3-Hydroxymethyl-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylidenamino)-1.5-dimethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-pyrazol-3-on (7) bzw. **(7ab)**:

Ausbeute: 370 mg (23% d. Th.) rote Kristalle (Cyclohexan/Aceton (2+1)) vom Schmp. 160°C nach sc Isolierung mit Cyclohexan/Aceton (2+1). Dc (CH₂Cl₂): R_f = 0.64. IR (KBr, cm⁻¹): 3364, 2922, 1656, 1586, 1479, 1466, 1411, 1314, 1211, 1152, 1074. MS m/z (rel. Int.): 323 (M⁺, 16), 322 (28), 321 (100), 219 (21), 204 (18), 203 (34), 202 (30), 136 (17), 121 (20), 77 (16), 57 (31), 56 (86). ¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2.47 (s, 1.5 H, C-CH₃ von **7a** oder **b**); 2.49 (s, 1.5 H, C-CH₃ von **7a** oder **b**); 3.33 (s, 1.5 H, N-CH₃ von **7a** oder **b**); 3.35 (s, 1.5 H, N-CH₃ von **7a** oder **b**); 4.51 (d, ³J = 1.22 Hz, 2H, CH₂OH,); 6.42 (d, 0.5 H, 5-H von **7a**); 6.52 (d, 0.5 H, 5-H von **7b**); 7.20 („t“, 0.5 H, 2-H von **7a**); 7.22 (dd, ³J = 9.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 0.5 H, 5-H von **7b**); 7.32-7.50 (m, 5H, Aromatenprotonen); 8.38 („t“, 0.5 H, 2-H von **7b**); 8.55 (dd, ³J = 10.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 0.5 H, 6-H von **7a**). ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 2.48 (s, 1.5 H, C-CH₃ von **7a** oder **b**); 2.49 (s, 1.5 H, C-CH₃ von **7a** oder **b**); 3.39 (s, 1.5 H, N-CH₃ von **7a** oder **b**); 3.40 (s, 1.5 H, N-CH₃ von **7a** oder **b**); 4.25 (dd, ³J = 5.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, CH₂OH von **7a** oder **b**); 4.30 (dd, ³J = 5.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, CH₂OH von **7a** oder **b**); 4.95 (dt, ³J = 5.4 Hz, ⁵J = 0.31 Hz, 0.5H, von **7a** oder **b**); 5.08 (dt, ³J = 5.4 Hz, ⁵J = 0.31 Hz, 0.5H, von **7a** oder **b**); 6.33 (d, ³J = 10.1 Hz, 0.5 H, 5-H von **7a**); 6.46 (d, ³J = 9.8 Hz, 0.5 H, 6-H von **7b**); 7.25 („t“, 0.5 H, 2-H von **7a**); 7.26 (dd, ³J = 9.8 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 0.5 H, 5-H von **7b**); 7.41-7.59 (m, 5H, Aromatenprotonen); 8.55 („t“, 0.5 H, 2-H von **7b**); 8.63 (dd, ³J = 10.1 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 0.5 H, 6-H von **7a**). UV/Vis (nm): λ_{max} (log ε) =(CH₂Cl₂): 332 (4.14), 467 (4.35); (CH₃OH,): 324 (4.01); (HOAc): 311 (3.94), 479 (4.16); (HOAc, HClO₄): 410 (3.68), 493 (3.70). C₁₈H₁₇N₃O₃, Molmasse: ber. 323,3 gef. 323 (ms).

1,5-Dimethyl-4-(4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylidenamino)-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on (12):

Ausbeute: 365 mg (25 % d. Th.) rote Kristalle (Cyclohexan/Aceton (2+1)) vom Schmp. 162,5°C. Dc (Cyclohexan/Aceton (2+1)): $R_f = 0.24$. IR (KBr, cm^{-1}): 3067, 2930, 1635, 1631, 1596, 1552, 1482, 1456, 1411, 1390, 1374, 1293, 1169, 1121. MS m/z (rel. Int.): 293 (M^+ , 18), 172 (2), 119 (4), 91 (6), 77 (8), 65 (2), 64 (7), 63 (6), 56 (100). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 2.48 (s, 3H, C- CH_3); 3.35 (s, 3H, N- CH_3); 6.42 (dd, $^3J = 10$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, Chinonproton); 6.52 (dd, $^3J = 10$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, Chinonproton); 7.25 (dd, $^3J = 10$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, Chinonproton); 7.34 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Aromatenprotonen); 7.41 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Aromatenproton); 7.51 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Aromatenprotonen); 8.56 (dd, $^3J = 10$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, 1H, Chinonproton). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 239 (4.13), 318 (4.15), 459 (4.19). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, Molmasse: ber. 293.3 gef. 293 (ms).

4-(3-Methoxy-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylidenamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on (15):

Ausbeute: 726 mg (45 % d. Th.) rote Kristalle (Cyclohexan/Aceton (2+1)) vom Schmp. 196-197°C. Dc (Cyclohexan/Aceton (2+1)): $R_f = 0.17$. IR (KBr, cm^{-1}): 3062, 1641, 1568, 1484, 1398, 1299, 1208, 1170, 1111, 947. MS m/z (rel. Int.): 323 (M^+ , 64), 279 (4), 167 (5), 149 (11), 119 (4), 99 (3), 91 (6), 79 (4), 57 (11), 56 (100), 55 (6), 50 (4). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 2.50 (s, 3H, C- CH_3); 3.33 (s, 3H, N- CH_3); 3.84 (s, 3H, O- CH_3); 6.58 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, Chinonproton); 7.19 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, Chinonproton); 7.35-7.44 (m, 3H, Aromatenprotonen); 7.48-7.55 (m, 2H, Aromatenprotonen); 8.06 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Chinonproton). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 262 (3.73), 463 (2.97). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, Molmasse: ber. 323.4 gef. 323 (ms)

4-(3-Methyl-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylidenamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on (**19**):

Ausbeute: 614 mg (40 % d. Th.) rote Kristalle (Cyclohexan/Aceton (2+1)) vom Schmp. 176° C. Dc (Cyclohexan/Aceton (2+1)): $R_f = 0.33$. MS m/z (rel. Int.): 307 (M^+ , 26), 119 (8), IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 1652, 1631, 1602, 1474, 1398, 1289, 1102, 1004. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 2.05 (s, 3H, C- CH_3 , chinoid); 2.48 (s, 3H, C- CH_3); 3.33 (s, 3H, N- CH_3); 6.44 (d, $^3J = 10.4$ Hz, 0.5 H, 5-H, E-Isomer); 6.54 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 0.5 H, 5-H, Z-Isomer); 7.11 (s, 0.5 H, 2-H, E-Isomer); 7.19 (d, 0.5 H, 6-H, Z-Isomer); 7.35-7.41 (m, 3H, Aromatenprotonen); 7.47-7.52 (m, 2H, Aromatenprotonen); 8.28 (s und d überlagert, 0.5H, 2-H, Z-Isomer und 0.5 H, 6-H, E-Isomer). UV/Vis (CH_2Cl_2 , nm): λ_{max} (log ϵ) = 302 (3.93), 458 (3.79). $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, Molmasse: ber. 325,36 gef. 325 (ms)

Literatur

- [1] Europäisches Arzneibuch, 4. Aufl., Bd. 2, S. 2827, 2830, Stuttgart 2002
- [2] Shivramchandra K, Khanna S, Dighe V S, Indian Drugs 1983;21:32; C. A. 1983;100:127011t
- [3] Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, *Salbutamol*, Stuttgart 2002
- [4] Lit. 3, S. 1, 2
- [5] Eger K, Troschütz R, Roth H J, Arzneistoffanalyse, 4. Aufl., S. 334, Stuttgart 1999
- [6] Emerson E, J. Org. Chem. 1943;8:417
- [7] Nahrstedt A, Dtsch. Apoth. Ztg. 1984;124:322
- [8] Jones P F, Johnson K E. Can. J. Chem. 1973;51:2860
- [9] Jones P F, Johnson K E. Can. J. Chem. 1973;51:3733
- [10] Becker H G O. Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen, 3. Aufl., S. 255 ff, Zürich 1975
- [11] Beyer H, Walter W, Lehrbuch der organischen Chemie, 23. Aufl., S. 841,

Stuttgart-Leipzig 1998

- [12] Vittum, P W, Brown G H, J. Amer. Chem. Soc. 1949;71:2289
- [13] Kohler, E P, Patch, R H, J. Amer. Chem. Soc. 1916;38:1205
- [14] Issa I M, El-Shafei A K, Etaiw S H, El.Kasef H S,
J. prakt. Chem. 1978;320:557
- [15] Issa I M, El-Samahy A A, Issa R M, El.Kasef H S,
Rev. Roum. Chim. 1978;23:617
- [16] Vittum, P W, Brown, G H, J. Amer. Chem. Soc. 1946;68:2235
- [17] Adachi, M, Murata, Y, Nakamura, S, J. Org. Chem. 1993;58:5238
- [18] El-Ezaby, M S, Salem, TM, Zowall, A H, Issa, R M, J. Chem. Soc. [B]
1970:1293
- [19] Staab H A. Einführung in die Theoretische Organische Chemie,
4. Aufl., S. 336 ff, Weinheim 1975

*Eingelangt am 10. November 2003
Angenommen am 15. Dezember 2003*