

103. Hydroxyphenyl-1-methylpyridinium-jodide als potentielle Reaktivoren von mit Organophosphor-Verbindungen vergifteten Acetylcholinesterasen

von Gaetano Riggio, Wolfgang Herbert Hopff, Alfred André Hofmann und Peter Gaudenz Waser

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, Gloriastrasse 32, 8006 Zürich

(23. VIII. 82)

Hydroxyphenyl-1-methylpyridinium-iodide as Potential Reactivators of Acetylcholinesterase Poisoned with Organophosphorus Compounds.

Summary

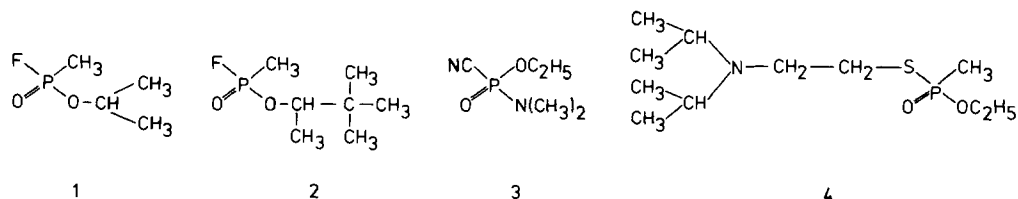
It was our aim to reactivate acetylcholinesterase poisoned with sarin.

We synthesized 2-(*o*-hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-iodide (**9**), 2-(*p*-hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-iodide (**19**) and 4-(*o*-hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-iodide (**14**) as potential reactivators. All substances showed moderate toxicity against mice; their reactivity potency *in vitro* and *in vivo* was negligible.

Acetylcholin, der cholinerge Neurotransmitter, hat eine tödliche Wirkung auf lebende Organismen, wenn er nicht augenblicklich in der Synapse hydrolysiert wird. Das Enzym, das die Hydrolyse katalysiert, ist die Acetylcholinesterase.

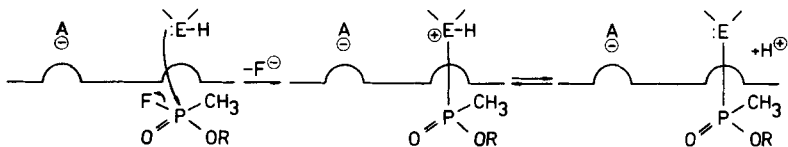
Die Reaktivierung der organophosphor-gehemmten Acetylcholinesterase (Acetylcholin Acetyl-Hydrolase EC 3.1.1.7) beschäftigt uns schon längere Zeit [1] [2]. Die stärksten bekannten Organophosphorgifte für die Cholinesterasen sind z. B. Sarin (**1**), Soman (**2**), Tabun (**3**) und VX (**4**) (*Schema 1*).

Schema 1. Organophosphor-Verbindungen (Nervengifte)



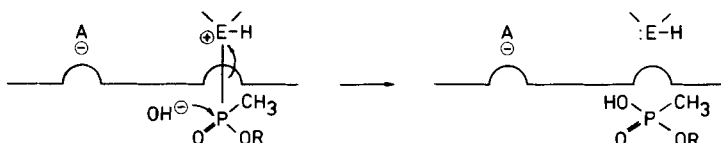
Diese Verbindungen werden kovalent an der esteratischen Stelle des Enzyms gebunden, die Esterase ist somit gehemmt und kann ihre katalytische Wirkung nicht mehr ausüben (*Schema 2*). Das phosphorylierte Enzym wird in wässriger Lösung sehr langsam hydrolysiert, d. h. die spontane Reaktivierung beträgt 1-2% (pH 7,6) innerhalb von 24 Stunden [3] [4]. Die Hydrolyse kann nach zwei Mechanismen ablaufen: a) erwünschte Hydrolyse unter Freisetzung des Phosphon-

Schema 2. Vergiftung der Esterase



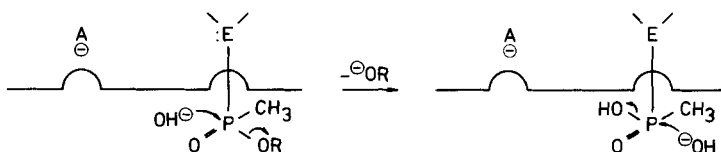
säure-Restes und Reaktivierung des esteratischen Zentrums (Schema 3) oder b) Hydrolyse, in der eine gute Abgangsgruppe, z. B. bei der Sarin-Vergiftung die *O*-Isopropylgruppe, durch eine Hydroxygruppe ersetzt wird.

Schema 3. Spontane Reaktivierung der Esterase

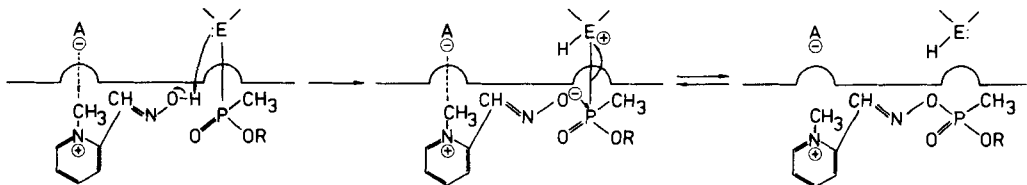


Es kann sich dann ein Gleichgewicht einstellen, wo nur noch Hydroxygruppe gegen Hydroxygruppe ausgetauscht wird, d. h. die Esterase bleibt erst recht blockiert (Schema 4). Durch Einsetzen von stärkeren Nucleophilen als des Hydroxy-anions sollte sich der Phosphorylrest vom esteratischen Zentrum ablösen lassen [5–7].

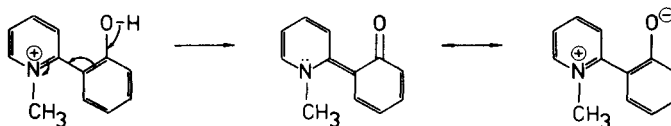
Schema 4. Hydroxy-Austausch



Diese Überlegung führte vorerst zur Entwicklung der Oxime [8] [9]. Der Mechanismus der gewünschten Reaktivierung lässt sich am Beispiel des Pralidoxims (=2-(Hydroxyimino)methyl-1-methylpyridinium-jodid), wie in Schema 5 gezeigt, formulieren. Die grundlegende Reaktion bei der «Reaktivierung» ist die Bildung eines *O*-Phosphoryloxims. Es wurde aber gezeigt, dass solche *O*-Phosphoryloxime in einigen Fällen noch grössere Affinität zu katalytisch aktiven Stellen haben, als die ursprünglichen Organophosphor-Verbindungen [10–15]. Dies bedeutet, dass die zunächst regenerierten Stellen sofort vom gebildeten *O*-Phosphoryloxim wieder blockiert werden. Ausserdem zeigt z. B. Pralidoxim auf die Acetylcholinesterase selbst einen Hemmeffekt [16].

Schema 5. Reaktivierung des Enzyms unter Bildung eines *O*-Phosphoryloxims

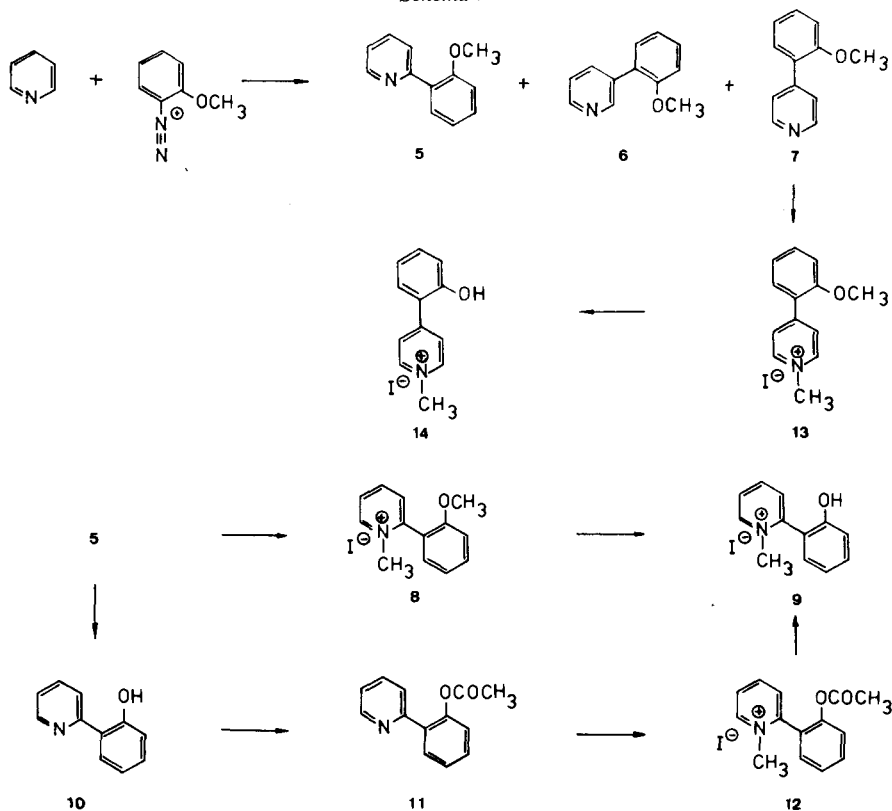
Schema 6. Resonanzstabilisiertes Phenolat-ion



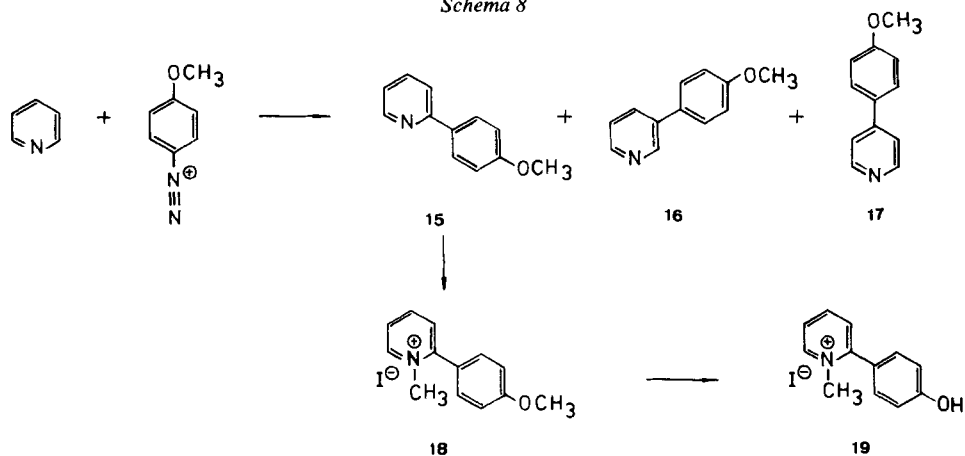
In der Folge synthetisierten wir Verbindungen, welche potentiell die angestrebte Reaktivierung bewirken können, die anstelle des Oximrestes eine Hydroxyphenylgruppe aufweisen, nämlich Hydroxyphenyl-1-methylpyridinium-jodide (Schema 7 und 8). Das Phenolat-anion wäre hier wie das Aminooxido-anion beim Oxim ebenfalls resonanz-stabilisiert und könnte als Nucleophil agieren (Schema 6).

Ausgangsverbindungen für die Synthesen waren Methoxyphenyl-pyridine. Die *o*-Methoxyphenyl-pyridine 5-7 wurden schon von *Haworth et al.* [17] aus dem Diazoniumsalz des *o*-Anisidins mit Pyridin erhalten und als Pikrinsalze getrennt. *Geissman et al.* [18] erhielten aus *o*-Methoxyphenyllithium und Pyridin das 2-(*o*-Methoxyphenyl)pyridin (5) und ähnlich erhielten *Gilman & Edward* [19] das 2-(*p*-Methoxyphenyl)pyridin (15). Schliesslich stellten *Cohen & Deets* [20] 5 aus Pyridin-*N*-oxid und Anisol her.

Schema 7



Schema 8



Wir synthetisierten die Verbindungen 5–7 (Schema 7) aus dem Diazoniumsalz von *o*-Anisidin mit Pyridin [17]. Das Rohdestillat der Kupplungsreaktion konnte durch Säulenchromatographie in die einzelnen Komponenten aufgetrennt werden. Die Quaternisierung von 5 (\rightarrow 8) und die anschliessende Hydrolyse mit Jodwasserstoffsäure ergaben 2-(*o*-Hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (9). Quaternisierungsversuche am aus 5 erhaltenen 2-(*o*-Hydroxyphenyl)pyridin (10) waren ergebnislos; erst die *O*-Acetylverbindung 11 lieferte 12, das dann durch alkalische Hydrolyse ebenfalls in 9 überführt wurde. Ähnlich wie 2-(*o*-Hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (9) wurde von uns 4-(*o*-hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (14) und 2-(*p*-Hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (19) hergestellt (Schema 8).

In den *in-vitro*-Versuchen wurde Acetylcholinesterase EC 3.1.1.7 zu 80% mit Sarin gehemmt¹⁾. Obidoxim (= 1,1'-[Oxybis(methylen)] bis [4-(hydroxyimino)-methyl]pyridinium dichlorid) vermag das so gehemmte Enzym bis auf 50% zu reaktivieren und wurde deshalb als Vergleichssubstanz verwendet. Durch die Verbindungen 9, 14 und 19 war *in vitro* keine signifikante Enzymreaktivierung festzustellen. Bei *in-vivo*-Versuchen Obidoxim vermag den mit Sarin vergifteten Tieren (Maus, Ratte) nur bei gleichzeitiger Anwesenheit einer muscarinisch anticholinergen Substanz, z. B. Atropin, einen gewissen prophylaktischen Schutz zu bieten [21] [22]. Aus der optimalen Obidoximdosis wurden die äquivalenten Dosen der Hydroxyphenyl-1-methylpyridinium-jodide auf ca. 20 mg/kg Körpergewicht errechnet. Diese Dosis konnte wegen zu hoher Toxizität nicht verwendet werden. Kleinere Dosen waren unwirksam.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn H. Frohofer, Mikroanalytische Abteilung am organisch-chemischen Institut der Universität Zürich, für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn E. Vonbank, organisch-chemisches Institut Universität Zürich, für die Aufnahmen der ¹H-NMR-Spektren und Herrn H. Mändli für die Aufnahme der Massenspektren.

¹⁾ Die Titrationen zur Enzymaktivitätsbestimmung erfolgte mit der pH-Stat-Methode [23].

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmelzpunkte (Smp.): nicht korrigiert; Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert. Für säulenchromatographische Trennungen wurde Alox (*Fluka, Typ 507C, neutral, Akt.II*) und Kieselgel (*Mallinckrodt; nach Ramsay-Patterson, 100 mesh*) verwendet. Dünnschichtchromatographie (DC.): *Polygram SIL G (Macherey-Nagel)* und Aluminiumoxid 60 (*Merck*) auf Glasplatten. – IR.-Spektren: Gerät *AccuLab 4* von *Beckman* ($\bar{\nu}_{\max}$ in cm^{-1}). – $^1\text{H-NMR}$.-Spektren: Gerät *Varian T-60*: chemische Verschiebung in ppm, TMS als interner Standard (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, qa = Quadruplett, m = Multipllett; Kopplungskonstante J in Hz. – Massenspektren (MS.): Gerät *LKB 2091-051*; bei 70 eV, Angabe von m/z (relative Intensität in Klammern).

Herstellung des Gemisches 5-7. Zu einer eisgekühlten Lösung von 24,7 g *o*-Anisidin in 200 ml verd. HCl (1:1) wurden langsam 15,2 g Natriumnitrit in 100 ml H_2O getropft. Die entstandene Diazoniumsalzlösung wurde dann innert 1 Std. in 500 ml warmes Pyridin (80°) eingerührt. Dann wurde noch 1 weitere Std. bei 80° gerührt. Nach Eindampfen des Gemisches i.R.V. wurde der Rückstand in 200 ml konz. NH_3 aufgenommen und nochmals eingedampft. Dieser Rückstand wurde in 300 ml Wasser gelöst und 3mal mit je 200 ml Benzol extrahiert. Der vereinigte Benzolextrakt wurde mit CaCl_2 getrocknet, filtriert und i.R.V. eingedampft. Der Rückstand wurde i.V. destilliert, Sdp. 83–93°/0,01 Torr bzw. 120–135°/0,12 Torr. Das Destillat (21,2 g) wurde in 4 Portionen über 800 g Alox mit CH_2Cl_2 chromatographiert und die gesammelten Fraktionen laufend im DC. (Alox, CH_2Cl_2) untersucht: Rf (5) 0,63, Rf (6) 0,40 und Rf (7) 0,27. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingedampft und i.V. destilliert.

2-(o-Methoxyphenyl)pyridin (5): 11,7 g (31,7%), Sdp. 92–95°/0,01 Torr, dickflüssiges farbloses Öl; Pikrat: Smp. 158–159° ([17]: 155–156°). – IR. (CCl_4): 3080w, 3020w, 2975w, 2950w, 2845w, 1610m, 1590s, 1498s, 1466 vs, 1441m, 1428s, 1256s, 1240s, 1059m, 1028s, 1021m s. – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 3,72 (s, 3 H, CH_3O); 6,65–7,95 (m, 7 H, 7 arom. H); 8,41–8,61 (m, 1 H, H–C(2)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185,23) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56% Gef. C 78,04 H 5,78 N 7,37%

3-(o-Methoxyphenyl)pyridin (6): 1,3 g (3,4%), Sdp. 80–90°/0,005 Torr (Kugelrohr), dickflüssiges farbloses Öl; Pikrat: Smp. 182° (Aceton) ([17]: 182°). – IR. (CCl_4): 3050–3015w br., 3006w, 2968w, 2940w, 2905w, 2839w, 1496s, 1473m s, 1459s, 1405 vs, 1258 vs, 1234 vs, 1115m, 1041s, 993m, 697 vs.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185,23) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56% Gef. C 77,84 H 5,79 N 7,31%

4-(o-Methoxyphenyl)pyridin (7): 7,3 g (19,7%), Smp. 63–65°, weisse Kristalle (Petroläther/Benzol); Pikrat: Smp. 203–205° (Aceton) ([17]: 205°). – IR. (CCl_4): 3095w, 3050w, 3020w, 2978w, 2968w, 2855w, 1616s, 1602 vs, 1507m, 1487 vs, 1468s, 1411m, 1269 vs, 1241 vs, 1123m, 1030s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 3,79 (s, 3 H, CH_3O); 6,84–7,26 (m, 4 H, 4 arom. H); 7,43 ($d \times d$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 2 H, H–C(3), H–C(5)); 8,58 ($d \times d$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 2 H, H–C(2), H–C(6)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185,23) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56% Gef. C 77,49 H 5,94 N 7,48%

Herstellung des Gemisches 15-17. Synthese analog derjenigen von 5–7. Es wurden 22,1 g Gemisch erhalten. Sdp. 112–130°/0,04 Torr (wird fest), welche wie oben chromatographiert wurden: Rf (15) 0,70, Rf (16) 0,37 und Rf (17) 0,23.

2-(p-Methoxyphenyl)pyridin (15): 10,8 g (29,2%), Smp. 53–55° (Petroläther), Plättchen ([24]: 53–54°); Pikrat: Smp. 193–195° (Aceton) ([17]: 191–192°). – IR. (CCl_4): 3042w, 2990w, 2965w, 2870w, 1613m, 1589m, 1515m, 1466 vs, 1434s, 1265m, 1243 vs, 1169s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 3,72 (s, 3 H, CH_3O); 6,67–7,13 (m, 3 H, 3 arom. H); 7,32–7,91 (m, 4 H, 4 arom. H); 8,34–8,54 (m, 1 H, H–C(2)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185,23) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56% Gef. C 78,00 H 6,11 N 7,71%

3-(p-Methoxyphenyl)pyridin (16): 1,1 g (2,9%), Smp. 60–61°, weisse Kristalle (Petroläther); Pikrat: Smp. 182–184° (Aceton). – IR. (CCl_4): 3020w, 3010w, 2960w, 2940w, 2845w, 1611s, 1514s, 1474m, 1469m s, 1282m, 1243 vs, 1171s, 1035m, 827m, 699m. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 3,85 (s, 3 H, CH_3O); 6,93–7,93 (m, 6 H, 6 arom. H); 8,53 ($d \times d$, $J_1 = 7,5$, $J_2 = 2$, 1 H, H–C(6)); 8,82 (d , $J_2 = 2$, 1 H, H–C(2)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185,23) C 77,81 H 5,99 N 7,56% Gef. C 77,55 H 5,95 N 7,44%

4-(p-Methoxyphenyl)pyridin (17): 8,0 g (21,7%), Smp. 95–96°, weisse Kristalle (Benzol/Petroläther) ([17] [25]: 95°); Pikrat: Smp. 201–203° (Aceton) ([17]: 205–206°). – IR. (CCl_4): 3090w, 3045w, 3020w,

2970w, 2945w, 2920w, 2845w, 1616s, 1601s, 1519s, 1488s, 1292m, 1283m, 1247 vs, 1216m, 1173s, 1039s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 3,73 (s, 3 H, CH_3O); 6,86 ($d \times d$, $J_1=9$, $J_2=2$, 2 H, 2 arom. H); 7,28 ($d \times d$, $J_1=4,5$, $J_2=2$, 2 H, H–C(3), H–C(5)); 7,46 ($d \times d$, $J_1=9$, $J_2=2$, 2 H, 2 arom. H); 8,43 ($d \times d$, $J_1=4,5$, $J_2=2$, 2 H, H–C(2), H–C(6)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185,23) Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56% Gef. C 77,67 H 5,80 N 7,39%

2-(o-Hydroxyphenyl)pyridin (**10**). Ein Gemisch aus 5 g **5** und 15 ml Essigsäure/Essigsäureanhydrid/HI ($d=1,9$) 1:1:1 [26] [27] wurde 2 Tage unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 50 ml H_2O verdünnt, 15 Min. gekocht und i.V. zur Trockene eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde in 50 ml H_2O aufgenommen, mit festem NaHCO_3 leicht alkalisch gestellt und 3mal mit je 40 ml Äther ausgeschüttelt. Der vereinigte Ätherextrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (4,3 g) wurde über Kieselgel mit CH_2Cl_2 chromatographiert. DC.-Kontrolle (Kieselgelfolien, CH_2Cl_2): Rf (**10**) 0,59. Eindampfen der entsprechenden Fraktionen und Umkristallisation aus Petroläther ergaben 4,0 g (86,1%) **10**, Smp. 56–57°. – IR. (CHCl_3): 3300–2300w br., 1630m S, 1589 vs, 1516m, 1491s, 1445s, 1317m, 1282s, 1255s.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$ (171,2) Ber. C 77,17 H 5,30 N 8,18% Gef. C 76,94 H 5,24 N 8,36%

2-(o-Acetoxyphenyl)pyridin (**11** = Essigsäure-[2-(2-pyridyl)phenyl]ester). Ein Gemisch von **10** und 15 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid 1:2 wurde 1/2 Std. gekocht und dann bei RT. über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde mit H_2O verdünnt, mit festem K_2CO_3 auf pH 8,5 eingestellt und mit Benzol erschöpfend ausgeschüttelt. Nach Eindampfen des Benzolextraktes wurde der Rückstand i.V. destilliert: 5,5 g (88,5%) **11**, Sdp. 176°/10 Torr, farbloses Öl. – IR. (CCl_4): 3100w S, 3075w, 3040w, 1778 vs, 1592s, 1474m, 1464s, 1428s, 1370s, 1207 vs S, 1191 vs, 1002m, 904m.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213,24) Ber. C 73,22 H 5,20 N 6,57% Gef. C 73,44 H 5,21 N 6,79%

2-(o-Acetoxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**12**). Acetylderivat **11** (1 g) wurde 2 Std. mit 4 ml CH_3I [28] gekocht. Umkristallisation aus 2-Propanol ergab 1,3 g (78,1%) **12**, gelbliche Kristalle, Smp. 161–163°. – IR. (CHCl_3): 2940 vs, 1778 vs, 1625 vs, 1607w, 1578m, 1510m, 1480s, 1456m, 1443s, 1366s, 1175 vs, 1105m, 999m, 894s, 812w, 638w. Molekulargewichtsbestimmung durch Titration: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_2$, Mol.-Gew. 355,18, Gef. 354,0.

2-(o-Methoxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**8**). Methoxyverbindung **5** (2 g) wurde mit 5 ml CH_3I 6 Std. stehen gelassen, dann das Gemisch eingedampft und der Rückstand aus abs. Methanol/abs. Benzol umkristallisiert; 1,8 g (51,8%) **8** wurden erhalten, weisse Kristalle, Smp. 152–154°. – IR. (CHCl_3): 2946 vs, 2856w, 1632s, 1609m, 1582w, 1418m, 1492 vs, 1464s, 1439m, 1278s S, 1269 vs, 1180m, 1162w, 1121w, 1020m, 1016m S. – Molekulargewichtsbestimmung durch Titration: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}$, Mol.-Gew. 327,17, Gef. 329,01.

4-(o-Methoxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**13**). Aus **7** in gleicher Weise wie **8**. Nach Umkristallisation aus abs. Methanol/abs. Benzol, 1,7 g (47,8%) hellgelbe Kristalle, Smp. 215–217°. – IR. (CHCl_3): 3070w S, 3020w, 2972 vs, 1628 vs, 1598s, 1560m, 1501m, 1474s, 1447s, 1419s, 1250 vs, 1161w, 1146w, 1109m, 1002s.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}$ (327,17) Ber. I 38,79% Gef. I 38,66%

2-(p-Methoxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**18**). Aus **5** g **15** auf gleiche Weise wie **8**. Umkristallisation aus abs. Methanol/abs. Benzol ergab 5,2 g (59,1%) **18** als gelbe Kristalle, Smp. 167–169°. – IR. (CHCl_3): 3080w br., 2980 vs, 2875w, 1631s, 1611 vs, 1581m, 1578m S, 1502 vs, 1461m, 1444m, 1307s, 1298m S, 1267 vs, 1180 vs, 1035m, 1020s, 831s.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}$ (327,17) Ber. I 38,79% Gef. I 39,02%

2-(o-Hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**9**). a) Ein Gemisch von 2 g **8** und 13 ml Eisessig/Essigsäureanhydrid/HI ($d=1,9$) 4:4:5 wurde unter Rückfluss gekocht, dann mit 50 ml H_2O verdünnt, weitere 15 Min. gekocht und schliesslich i.V. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig H_2O mit Tierkohle 2 Std. gekocht und heiss filtriert. Die weissen Kristalle ergaben nach nochmaliger Umkristallisation aus H_2O 1,5 g (71,8%) **9**, weisse Nadeln, Smp. 154–155,5°. Die Verbindung enthält 1 mol H_2O , welches erst nach 1 Woche Trocknen bei 60°/0,01 Torr entfernt werden konnte. – IR. (KBr): 3500–2500 w-vs br., 1631 vs, 1611s, 1579m, 1519m, 1500s, 1455s S, 1450s, 1397m, 1299w, 1273s, 1215w,

1186*m*, 1152*m*, 1142*w*, 1109*m*, 833*w*, 785*s*, 751*s*, 742*s*. – MS.: 172 (12), 171 (100), 170 (50), 143 (18), 142 (61), 141 (9,8), 127 (20), 117 (28), 115 (8).

$C_{12}H_{12}INO \cdot H_2O$ (331,16) Ber. C 43,52 H 4,26 I 38,32% Gef. C 43,68 H 4,38 N 38,14%

b) Nach 1/2 Std. Rückflusskochen von 2 g **12** mit 500 mg NaOH in 5 ml H_2O , Ansäuern mit einem 5proz. Überschuss an HI ($d=1,9$) und 2mal Umkristallisieren des Niederschlages aus H_2O (Tierkohle) wurden 1,1 g (60,1%) **9** erhalten.

4-(*o*-Hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**14**). Aus 2 g **13** wurden wie bei **8**→**9** nach Umkristallisation aus H_2O (Tierkohle) und Trocknen bei 60°/0,01 Torr 1,2 g (62,2%) **14** erhalten, leicht gelbliche Kristalle, Smp. 236–238°. – IR. (KBr): 3400–2500 *m-s*, 1638 *vs*, 1608 *vs*, 1594*s*, 1561*m*, 1516*s*, 1495*m*, 1469*w*, 1440 *vs*, 1338*s*, 1298*s*, 1270*m*, 1256*m*, 1213*s*, 1186 *vs*, 858 *vs*. – MS.: 172 (12), 171 (100), 170 (31,5), 144 (55), 142 (68,5), 127 (27), 115 (31), 89 (11), 63 (13), 15 (18).

$C_{12}H_{12}INO$ (313,14) Ber. C 46,02 H 3,86 I 40,53% Gef. C 45,72 H 3,91 I 40,42%

2-(*p*-Hydroxyphenyl)-1-methylpyridinium-jodid (**19**). Aus 2 g **18** analog **8**→**9** 1,5 g (74,6%) **19**, leicht gelbliche Kristalle, Smp. 207–209°, enthält noch nach 6 Std. Trocknen bei 60°/0,01 Torr 1 mol H_2O . – IR. (KBr): 3600–2400 *w-s* br., 1625*s* *S*, 1614 *vs* *S*, 1603 *vs*, 1589 *vs*, 1511 *vs*, 1470*w*, 13434*m*, 1371*m*, 1313*m*, 1291 *vs*, 1238*s* *S*, 1227*s*, 1173 *vs*, 1161*s*, 840*m*, 761 *vs*. – MS.: 172 (12,5), 171 (100), 170 (23), 154 (9), 143 (8), 142 (9), 128 (31), 127 (15), 117 (8), 115 (8).

$C_{12}H_{12}INO \cdot H_2O$ (331,16) Ber. C 43,52 H 4,26 I 38,32% Gef. C 43,85 H 3,84 I 38,33%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. H. Hopff & P. G. Waser*, Pharm. Acta Helv. 45, 414 (1970).
- [2] *W. H. Hopff*, «Vierteljahresschrift der Naturforschenden Gesellschaft Zürich», 121, 223 (1976).
- [3] *R. D. O'Brien*, «Toxic phosphorus esters», Acad. Press, N.Y. 1960.
- [4] *J. W. Hovanec, C. A. Broomfield, G. M. Steinberg, K. W. Lanks & C. N. Lieske*, Biochim. Biophys. Acta 483, 312 (1977).
- [5] *I. B. Wilson*, J. Biol. Chem. 190, 111 (1951).
- [6] *I. B. Wilson & E. K. Meislich*, J. Am. Chem. Soc. 75, 4628 (1953).
- [7] *I. B. Wilson*, Biochim. Biophys. Acta 18, 168 (1955).
- [8] *A. F. Childs, D. R. Davies, A. L. Green & J. P. Rutland*, Brit. J. Pharmacol. 10, 462 (1955).
- [9] *N. H. Creasy & A. L. Green*, J. Pharm. Pharmacol. 8, 485 (1959).
- [10] *L. E. Tammelin*, Arkiv Kemi 12, 287 (1958).
- [11] *L. E. Tammelin*, Acta Chem. Scand. 11, 1340 (1957).
- [12] *L. E. Tammelin*, Svensk. Kem. Tidsk. 70, 157 (1958).
- [13] *T. Fredriksson*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 113, 101 (1957).
- [14] *T. Fredriksson*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 115, 474 (1958).
- [15] *B. E. Hackley, jr., G. M. Steinberg & J. C. Lamb*, Arch. Biochem. 80, 211 (1959).
- [16] *F. K. Ohnesorge*, Arch. Pharmakol. Exp. Pathol. 263, 72 (1969).
- [17] *J. W. Haworth, I. M. Heilbron & D. H. Hey*, J. Chem. Soc. 1940, 358.
- [18] *T. A. Geissman, M. J. Schlatter, I. D. Webb & J. D. Roberts*, J. Org. Chem. 11, 741 (1946).
- [19] *H. Gilman & J. T. Edward*, Can. J. Chem. 31, 457 (1953).
- [20] *Th. Cohen & G. L. Deets*, J. Org. Chem. 37, 55 (1972).
- [21] *T. A. Loomis*, J. Chem. Soc. 1956, 123.
- [22] *U. Junod*, Dissertation ETH 5763, Zürich 1976.
- [23] *J. B. Neilands & M. D. Cannon*, Industrial Chemistry, Analytical 27, 29 (1955).
- [24] *D. Papa, N. Sperber & M. Sherlock*, J. Am. Chem. Soc. 73, 1279 (1951).
- [25] *A. R. Katritzky & H. Beltrami*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 137.
- [26] *M. S. Gibson & J. M. Walthew*, J. Chem. Soc. 1963, 4603.
- [27] *V. J. Dalvi, R. B. Desai & S. Sethna*, J. Indian Chem. Soc. 28, 366 (1951).
- [28] *P. A. Smith & S. Frank*, J. Am. Chem. Soc. 74, 509 (1952).