

Institut für Pharmazie, Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Universität Greifswald, Germany

Phenol-Nachweis mittels 4-Aminophenazon nach Emerson

A. LINK, G. RADAU

Eingegangen am 13. April 2006, angenommen am 10. Mai 2006

Prof. Dr. Andreas Link, Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Institut für Pharmazie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17, D-17487 Greifswald, Deutschland
link@pharmazie.uni-greifswald.de

Pharmazie 61: 801–802 (2006)

Selbst in der aktuellen Literatur finden sich immer wieder Hinweise darauf, dass auch 4-(*N,N*-Dimethylamino)phenazon in Analogie zu 4-Aminophenazon eine positive Emerson-Reaktion geben soll. Eine genaue Untersuchung ergab jedoch, dass dies nicht der Fall ist. Dass diese falsche Aussage dennoch getroffen wurde, lässt sich leicht durch die Verwechselbarkeit der beiden Phenazonderivate erklären, die unter sehr ähnlich klingenden Trivialnamen in der Literatur beschrieben und im Handel zu erwerben sind.

Detection of phenol by means of 4-aminophenazone according to Emerson

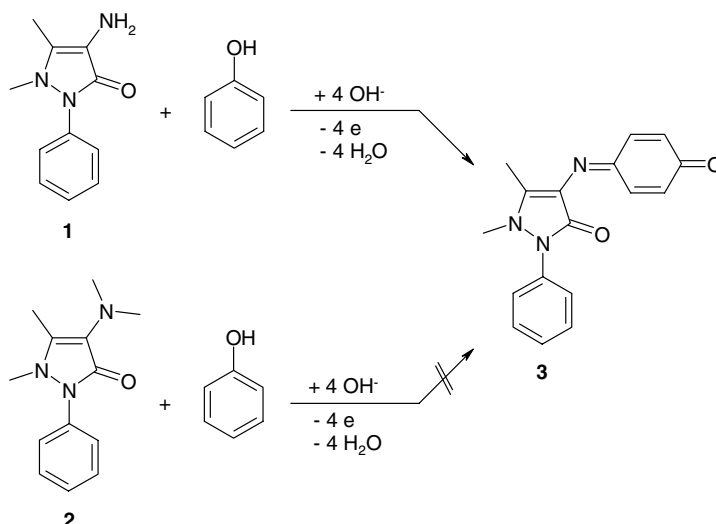
In the literature it is reported that 4-(*N,N*-dimethylamino)phenazone, like 4-amino phenazone, gives a positive Emerson reaction. This, however, is not true and seems to be a misinterpretation due to very similar common names of the substances.

Phenolische Verbindungen lassen sich nach einer 1943 von Emerson publizierten Reaktion mit 4-Aminophenazon nachweisen (Emerson 1943; Emerson und Kelley 1948). Während Emerson ausdrücklich auf die enorme Sensitivität seiner Nachweisreaktion (0,125 ppm) hinwies und die Tatsache, dass dieser Test sogar den Nachweis von Spuren von 4-Aminophenazon in 4-(*N,N*-Dimethylamino)phenazon ermöglicht, deutlich zum Ausdruck brachte, finden sich auch heute noch in der Literatur (Eger et al. 2005) Hinweise darauf, dass diese Reaktion unter Verwendung des 4-(*N,N*-Dimethylamino)phenazons die gleichen Ergebnisse liefern soll. Als Begründung hierfür wird der *in vitro* und *in vivo* mögliche oxidative Abbau des Dimethylderivates zum 4-Aminophenazon angeführt.

Eine Überprüfung dieser der Intuition widersprechenden These ergab jedoch, dass entsprechend der Versuchsdurchführung nach Emerson lediglich 4-Aminophenazon (**1**) und nicht dessen Dimethylderivat (**2**) eine positive Reaktion zeigt. Phenol und 4-Aminophenazon kondensieren dabei im alkalischen Milieu (NH_4OH , 6 mol/l) unter oxidativen Bedingungen ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) unverzüglich zum tiefrot gefärbten Chinonimin **3**, während die 4-(*N,N*-Dimethylamino)phenazon-Probe zunächst wie die Kontrolllösungen gelblich gefärbt ist und erst nach einiger Zeit ins orange übergeht (Schema, Abb.).

Die offensichtlich falsch-positiven Befunde aus der angesprochenen Literatur lassen sich problemlos durch die für Phenazonderivate gebräuchlichen Trivialnamen erklären, die sehr zahlreich und verwirrend zugleich sind (Tabelle). Da sowohl Autoren (Göber und Surmann 2005) als auch Anbieter ähnlich klingende Namen für die zwei Substanzen verwenden, kann beim Einkauf bzw. bei entsprechend fehlerhafter Eingangskontrolle der beiden Substanzen sehr leicht eine Verwechslung auftreten. Wahrscheinlich wurde irrtümlich zweimal 4-Aminophenazon eingekauft, was zwangsläufig jeweils eine positive Emerson-Reaktion lieferte. Die hier verwendeten Substanzen wurden deshalb einer sehr akribischen Eingangsprüfung unterzogen (Schmelzpunkt, IR-Spektroskopie, ^1H NMR-Spektroskopie).

Schema



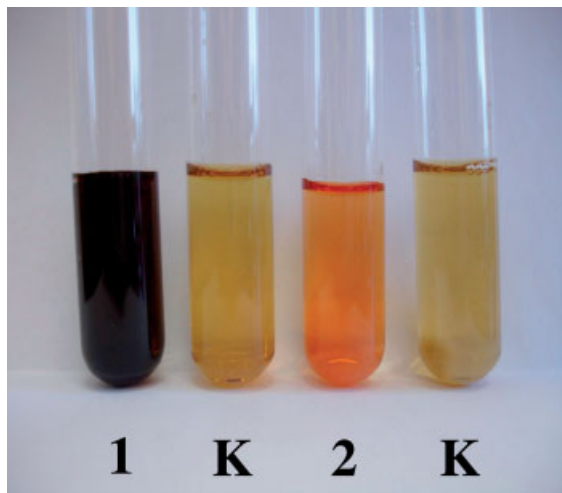


Abb.: Farbreaktion nach Emerson

1: 4-Aminophenazon

2: 4-(*N,N*-Dimethylamino)phenazon

K: Kontrolle

Tabelle: Trivial- und Handelsnamen der untersuchten Verbindungen

4-Aminophenazon (1)	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminophenazon (2)
4-AAP	Aminophenazon(e)
4-Aminoantipyrene	Aminopyrine
Aminoantipyrin(e)	Amidopyrin(e)
4-Aminoantipyrine	Amidazophen(e)
Ampyrone	Amidofebrin
Metapirazone	Amidofen

Experimenteller Teil

Durchführung nach Emerson (1943): 15 mg Phenol werden in 10 ml H₂O gelöst und mit 3 Tropfen einer NH₄OH-Lsg. (*c* = 6 mol/l) versetzt. Die Lösung wird in zwei gleiche Teile geteilt, von denen der eine mit 2 Tropfen einer 2%igen Aminophenazon-Lsg. versetzt wird und der andere als Kontrolle dient. Beide Lösungen werden mit 3 Tropfen einer 8%igen K₃[Fe(CN)₆]-Lsg. versetzt.

Literatur

- Eger K, Troschütz R, Roth HJ (2005) Arzneistoffanalyse, 5. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, S. 40.
 Emerson E (1943) The condensation of aminoantipyrine, part II. J Org Chem 8: 417–428.
 Emerson E, Kelly K (1948) The condensation of aminoantipyrine, part VI. J Org Chem 13: 532–534.
 Göber B, Surmann P (2005) Arzneimittelkontrolle – Drug Control, 1. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 446–449.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Controle e Produção de Medicamentos¹, Faculdade de Farmácia, Departamento de Mineralogia e Petrologia², Instituto de Geociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Characterization of different samples of quercetin in solid-state: indication of polymorphism occurrence

G. S. BORGHETTI¹, I. M. COSTA¹, P. R. PETROVICK¹,
V. P. PEREIRA², V. L. BASSANI¹

Received August 24, 2005, accepted January 23, 2006

Prof. Dra. Valquiria Linck Bassani, Departamento de Controle e Produção de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Nº 2752, Avenida Ipiranga, Porto Alegre, 90610-000, Brasil
valqui@farmacia.ufrgs.br

Pharmazie 61: 802–804 (2006)

The present work was designed to compare four commercial samples of quercetin, three of them presenting pharmaceutical grade (QPGa, QPGb and QPGc) and the other one pro-analytical grade (QPA) by means of different techniques. Physical and chromatographic characterization of these samples shows different properties following its origin, especially a clear evidence of polymorphism occurrence.

Quercetin belongs to the flavonoid class and its biological activities have been described extensively (Murota and Terao 2003; Moskaug et al. 2004; Okamoto 2005). However, few studies concerning solid-state properties of quercetin have been reported (Heneczowski et al. 2001; Costa et al. 2002; Olejniczak and Potrzebowski 2004; Costa 2005). In the present work, three samples of quercetin presenting pharmaceutical grade were compared to a pro-analytical grade sample by means of Liquid Chromatography (LC), Ultraviolet Spectroscopy (UV), Infrared Spectroscopy (IR), Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-Ray Powder Diffraction Analysis (XRPD), Scanning Electron Microscopy (SEM) techniques and aqueous solubility determination.

The LC profile of all quercetin samples showed peaks with very similar retention times (6.8 min). Considering the peak area of QPA as 100%, the lower concentration of QPGa (92.0% ± 0.4) and QPGc (93.6% ± 1.4) samples could be due to the residual water content. The concentration higher than 100% in QPGb (105.5% ± 0.4) sample could indicate the presence of impurities or lower residual water content than QPA.

For all samples coincident UV spectra were observed. Their maximum absorption wavelength values (256 and 372 nm) are in accordance with the spectra reported in the literature (Mabry et al. 1970; Budavari 1996).

Coincident IR spectra of QPA and QPGa samples were obtained, both presenting the main characteristic bands of the molecule: at 3408.6 cm⁻¹ (–OH deformation), 900 and 675 cm⁻¹ (–CH deformation), 1260 and 1000 cm⁻¹ (–CO deformation), 1150–1085 cm⁻¹ (C–O–C deforma-