

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

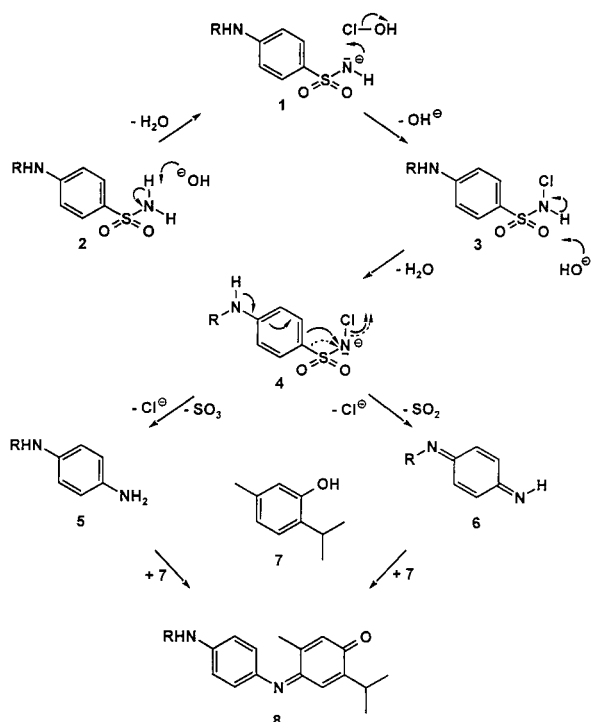
Die Umsetzung von Furosemid, Quimethazin und Hydrochlorothiazid mit Thymol und Natriumhypochlorit

H.-J. KALLMAYER UND R. BENDER

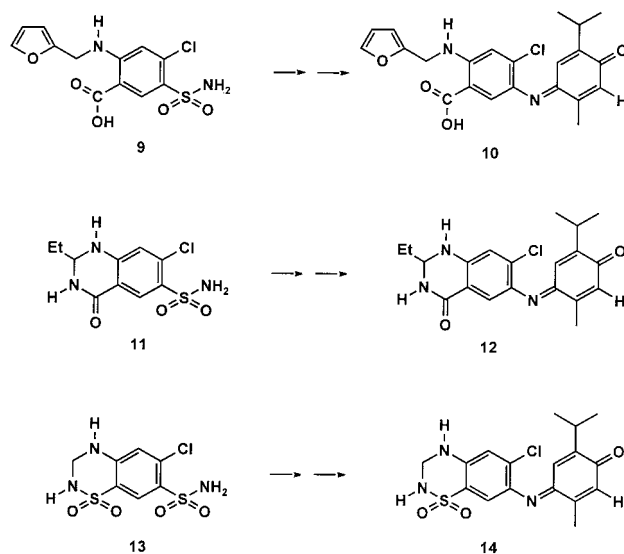
Das NH-acide Sulfanilamid (**2**, R = H) wird in wässriger Natriumhypochlorit-Lösung nach Deprotonierung zu **1**, zum Chlorsulfonamid **3** chloriert. Die Deprotonierung von **3** zum Chloramin T analogen **4** ermöglicht, nach der mit ausgezogenen Pfeilen angedeuteten spiro-Umlagerung, die Eliminierung von SO₂ zum 1,4-Benzochinondiimin (**6**) und/oder, nach der mit unterbrochenen Pfeilen angedeuteten, dem Hofmann'schen Carbonsäureamid-Abbau entsprechenden Umlagerung, die Hydrolyse zu SO₃ und 1,4-Phenylendiamin (**5**). Sowohl **5** als auch **6** reagieren unter den gegebenen Reaktionsbedingungen mit Thymol (**7**) in hohen Ausbeuten zum blauen Indanilin **8** (R = H) [1].

Entsprechend dem in Schema 1 formulierten Reaktionsablauf reagieren auch N-Alkyl-Derivate des Sulfonilamids **2** (R = Alkyl) zu farbigen N-Alkyl-Indanilinen (**8**, R = Alkyl) und als solche N-Alkyl-Derivate des Sulfanilamids (**2**) können auch die in Schema 2 formulierten Diuretika Furosemid (**9**), Quimethazin (**11**) und Hydrochlorothiazid (**13**) aufgefasst werden. Sie reagieren mit Thymol und Natriumhypochlorit zu den entsprechenden Thymochinon-aryliminen **10**, **12** und **14** die sc isoliert werden, allerdings in deutlich geringeren Ausbeuten als das Sulfanilamid-Derivat **8**. Die Umsetzungen sind in Schema 2 summarisch formuliert, wobei wir davon ausgehen, daß **9**, **11** und **13** wie Sulfanilamid und seine Derivate **8** in Schema 1 mit Thymol und Natriumhypochlorit reagieren. Die Untersuchung der Reaktionsansätze von **9**, **11** und **13** mit an-

Schema 1



Schema 2



ren Phenolen oder Naphtholen anstelle des Thymols (**7**) zeigen, dass diese wohl analog **7** reagieren.

Die Arylimine **10**, **12** und **14** haben im Unterschied zum blauen **8** eine rotviolette Farbe, die im Rahmen der Arzneibuchanalytik von Interesse sein kann. Furosemid (**9**) und Hydrochlorothiazid (**13**) werden im Europäischen Arzneibuch 1997 geführt und die dort vorgesehenen Identifizierungen, IR- und UV-Spektren oder Dünnschichtchromatogramme, sind sicher praktikabel bei Reinsubstanzen, aber weniger bei arzneilichen Zubereitungen dieser Sulfonamide [2]. Nach Umsetzen mit Thymol und Natriumhypochlorit hingegen sollten **9** und **13** auch in Arzneiformen als rotviolette Arylimine **10** und **14** im Dünnschichtchromatogramm direkt nachweisbar sein.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben und Geräte [1]

2. 1,4-Thymochinon-4-arylimine **10**, **12** und **14**

Die Lösung von 5 mmol Furosemid (**9**), Quimethazin (**11**) oder Hydrochlorothiazid (**13**) und 5 mmol Thymol (**7**) in 70 ml 3 M wässriger Natronlauge wird bei Raumtemperatur und unter Rühren tropfenweise mit 2,5 ml 13%iger Natriumhypochloritlösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren wird das jeweilige blauviolette Farbprodukt erschöpfend mit Essigsäure-ethylester extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und sc aufgearbeitet. Sc-/Dc-Fließmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan (50 + 1).

2.1. [4-(3-Carboxy-6-chlor-4-(furan-2-yl-methylamino)-phenylimino-phenylamino)]-5-methyl-2-(1-methylethyl)-2,5-cyclohexadienon (**10**)

Ausbeute: 454 mg (22%) rotviolette Kristalle vom Schmp. 163 °C. Dc: R_f = 0,38. MS (70 eV) m/z (rel. Int.): 413 (M⁺, 35), 317 (18), 332 (30), 251 (20), 161 (15), 96 (14), 81 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 3407, 3350, 1690, 1671, 1535. ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,04 (d, ³J = 6,7 Hz, 6H, HC(CH₃)₂); 2,30 (s, 3H, CH₃); 2,90 (sept., ³J = 6,7 Hz, 1H, HC(CH₃)₂); 4,75 (m, 2H, CH₂); 6,41 (dd, ³J = 3,5 Hz, 2H, Furan-CH-CH); 6,53 (s, 1H, Chinonimin-H*); 7,01 (s, 1H, Chinonimin-H); 7,24 (d, ³J = 2,0 Hz, 2H, Furan-CH-O); 7,60 (s, 1H, Phenyl-H); 8,42 (s, 1H, Phenyl-H); 8,60 (bs, 1H, NH). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 270 (4,21), 310 (sh), 507 (3,50). C₂₂H₂₁N₂O₄ (412,9)

2.2. 7-Chlor-2-ethyl-6-N-[(1-methyl-4-(1-methylethyl)-1,4-cyclohexadienon-6-yliden)amino]-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (**12**)

Ausbeute: 223 mg (12%) rotviolette Kristalle vom Schmp. 178 °C. Dc: R_f = 0,31. MS (70 eV) m/z (rel. Int.): 372 (M⁺, 100), 357 (34), 344 (14), 315 (17), 210 (33), 162 (19), 134 (8). IR (KBr, cm⁻¹): 3360, 3290, 3020,

1680, 1660. ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,03 (d, ³J = 6,7 Hz, 6H, HC(CH₃)₂); 1,14 (t, 3H, CH₂CH₃); 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,89 (sept, ³J = 6,7 Hz, 1H, HC(CH₃)₂); 3,02 (m, 2H, CH₂CH₃); 4,68 (bs, 1H, CHCH₂CH₃); 6,48 (bs, 1H, NH); 6,53 (s, 1H, Chinonimin-H*); 6,80 (bs, 1H, NH); 6,98 (s, 1H, Chinonimin-H); 7,35 (s, 1H, Phenyl-H); 8,22 (s, 1H, Phenyl-H). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 278 (4,20), 330 (3,77), 513 (3,62).
C₂₀H₂₂N₃ClO₂ (371,9)

2.3. 6-Chlor-1,1-dioxo-7-N-[(1-methyl-4-(1-methylethyl)-1,4-cyclohexadion-6-yliden)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1,λ⁶-benzo-1,2,4-thiadiazin (**14**)

Ausbeute: 304 mg (16%) rotviolette Kristalle vom Schmp. 196 °C. Dc: R_f = 0,23. MS (70 eV) m/z (rel. Int.): 380 (M⁺, 100), 365 (20), 351 (14), 344 (22), 337 (12), 316 (42), 162 (30), 118 (60). IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 3260, 3070, 1660, 1540. ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 1,07 (d, ³J = 6,8 Hz, 6H, HC(CH₃)₂); 2,37 (s, 3H, CH₃); 2,95 (sept, ³J = 6,8 Hz, 1H, HC(CH₃)₂); 5,09 (m, 2H, CH₂); 6,53 (s, 1H, Chinonimin-H*); 6,73 (bs, 1H, NH); 6,90 (bs, 1H, NH); 7,02 (s, 1H, Chinonimin-H); 7,42 (s, 1H, Phenyl-H); 8,34 (s, 1H, Phenyl-H). UV/Vis (CH₂Cl₂, nm): λ_{max} (log ε) = 275 (4,18), 320 (sh), 502 (3,54).
C₁₇H₁₈N₃ClSO₃ (379,9)

Literatur

- 1 Kallmayer, H.-J.; Bender, R.: Pharmazie **52**, 210 (1997)
- 2 Europäisches Arzneibuch 1997, 969, 1048

Eingegangen am 1. November 1999
Angenommen am 18. Dezember

Prof. Dr. Hans-Jörg Kallmayer
Postfach 11 50
D-66041 Saarbrücken

Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Istanbul, Beyazit, Istanbul, Turkey

Determination of maprotiline hydrochloride in tablets by ion-pair extraction using bromthymol blue

A. ÖZKUL and A. ÖZTUNÇ

Maprotiline hydrochloride (**1**) is a tetracyclic antidepressant. Various methods have been reported for the assay of **1**: colorimetry [1–3], fluorimetry [4, 5], HPLC [6], GC [7], GC-MS [8], immunoassay [9] and RIA [10]. Reported colorimetric methods are based on dithiocarbamic acid copper complex formation [1] and the reaction of the maprotiline base with π acceptors, 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane [2] and *p*-chloranil [3]. The last two methods require extraction of the base and heating for the reaction.

This paper describes a more simple and rapid spectrophotometric method for the determination of **1** in tablets through the formation of an ion-pair with bromthymol blue (BTB, **2**). The ion-pair formed was highly colored and could easily be extracted with dichloromethane. The absorption spectrum in dichloromethane showed a maximum at 409 nm. Maximum color intensity was obtained at pH 6.0 using phosphate buffer. A 2.5 fold excess of the reagent was found to be sufficient to complete the reaction. The absorbance of the final solution was stable for at least 24 h at room temperature in the dark. The composition of the ion-pair formed was determined by Job's Curve and molar ratio methods. The stoichiometric ratio of **1** and **2** was found to be 1 : 1. The calibration graph was rectilinear in the concentration range of 2–16 μg · ml⁻¹ of **1** (A = 0.0609 c – 0.005, r = 0.9994).

In order to increase the sensitivity, a tetrabutylammonium hydroxide (TBAH) (**3**) solution was added to the ion-pair in dichloromethane. The absorbance of the resulting blue solution due to the TBAH-BTB ion-pair was measured at 630 nm. The calibration graph was rectilinear in the concentration range of 2–7 μg · ml⁻¹ of **1** (A = 0.1442 c – 0.064, r = 0.9996).

The developed ion-pair extraction method was applied to commercially available tablets. Tablet excipients did not interfere. The results were statistically compared with those obtained with the official USP 23 HPLC method [11] using *t* and *F* tests at 95% confidence level. There were no significant differences between the proposed and the USP method with respect to the mean values and standard deviations (Table).

Preliminary experiments were done in order to analyse **1** in urine by the proposed method in the case of overdose. Absorbance values of the blank were found to be quite

Table: Comparison of the results obtained by the spectrophotometric and the HPLC method for the determination of maprotiline hydrochloride in tablets

Method	Mean (μg)	RSD
Spectrophotometry	24.87	0.53
HPLC	24.90	0.36
F = 2.15**		
t = 0,42***		

* Each tablet contained 25 mg of **1**

** Tabulated F = 6.39

*** Tabulated t = 2.31