

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

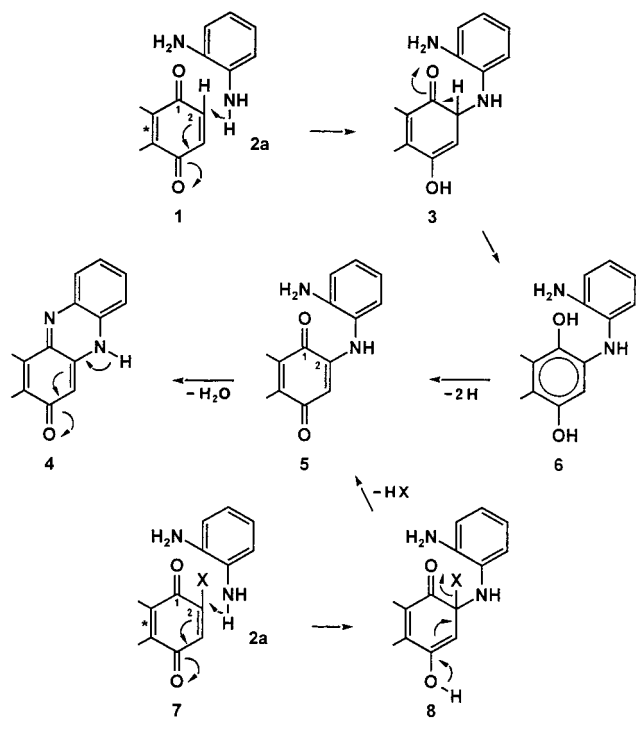
## Kondensation eines Dihydro-1,4-benzochinon-Derivates mit 1,2-Arylendiaminen

H.-J. KALLMAYER und M. DOERR

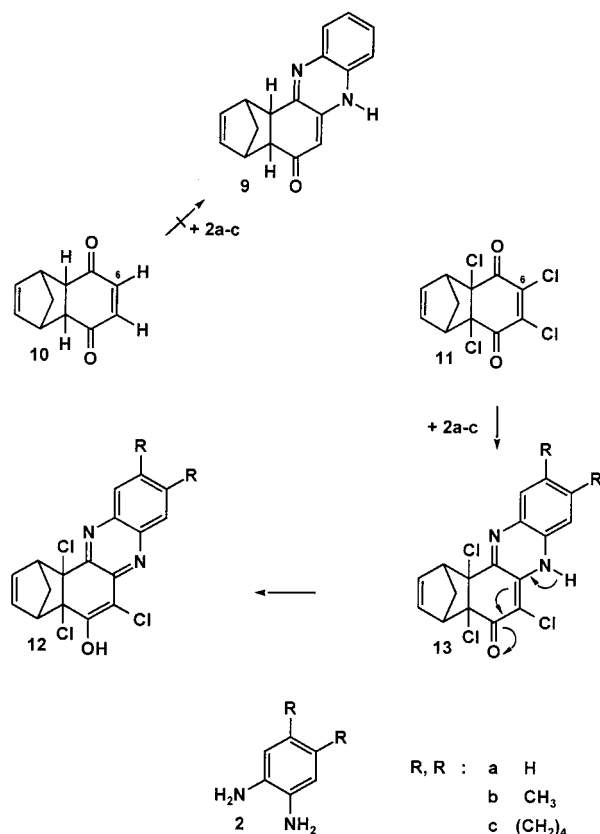
1,2-Phenylendiamin (**2a**) cyclisiert, wie andere 1,2-Arylendiamine, mit 1,4-Chinonen wie **1** und **7** zu **4** entsprechenden Hydroxyphenazinen. Während die Kondensation der jeweiligen C-1-Carbonylfunktion zum Imin bei diesen Cyclisierungen stets die gleiche ist, kann C-2 von **1** bzw. **7** substituitionsabhängig auf zwei verschiedenen Wegen aminiert werden [1, 2]. Beim unsubstituierten 1,4-Chinon **1** folgt der Addition der Aminfunktion zu **3** dessen Aromatisierung zu **6**, das zum 2-Amino-1,4-chinon **5** dehydriert wird. Beim substituierten 1,4-Chinon **7** hingegen folgt der Addition der Aminfunktion zu **8** die Eliminierung von HX, üblicherweise Halogenwasserstoff, zum 2-Amino-1,4-chinon **5** [3].

Eine vorausgegangene Mitteilung beschäftigte sich mit der C-2-Aminierung von Dihydro-1,4-benzochinonen, deren bei **1** und **7** asteriskmarkierte C=C-Bindung formal hydriert ist. Diese Aminierung gelang nur bei Dihydro-1,4-benzochinonen deren C-2 wie bei **7** mit einer nukleofugen Abgangsgruppe substituiert war, sie gelang nicht bei C-2 unsubstituierten Dihydro-1,4-benzochinonen wie **1**, was wir auf die bei unsubstituierten Dihydro-1,4-benzochinonen nicht mögliche, aber offenbar obligatorische, aromatische 2-Amino-1,4-benzohydrochinon-Zwischenstufe **6** zurückführen [4]. Nach dem gleichen Muster reagieren auch die literaturbekanntesten Diels-Alder-Addukte **10** [5] und **11** [6] mit den 1,2-Arylendiaminen **2a-c**. Das formale Dihydro-1,4-benzochinon-Derivat **10**, dessen zu aminierendes C-6 nicht substituiert ist, reagiert mit **2a-c** nicht zu den entsprechenden Dihydrophenazin-Derivaten **9**, die die Unter-

### Schema 1



### Schema 2



suchung dieser Reaktionsansätze zeigen nur die unveränderten Edukte. Das C-6-chlorierte **11** hingegen cyclisiert mit **2a-c** zu den Hydrophenazin-Derivaten **12a-c**. Seine Reaktionsansätze haben zunächst eine orange Farbe, die gegen Ende der Reaktion eher gelb wird. Wir deuten diesen Farbwechsel so, dass zunächst die orangen, **5** entsprechenden Amino-dihydro-1,4-benzochinone entstehen und der folgende Imin-Ringschluss einen hypsochromen Effekt hat. Die isolierten Dihydrophenazin-Derivate haben eine orangegelbe Farbe und fluoreszieren in einem ähnlichen Farbton. Die Ursache für dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten der Dihydro-1,4-benzochinon-Derivate **10** und **11** sehen wir wieder in den unterschiedlichen C-6-Aminierungsmöglichkeiten, denn den Kondensationsschritt mit primären Aminfunktionen zum Imin realisieren Dihydro-1,4-benzochinone substituitionsabhängig [7].

### Experimental

#### 1. Allgemeine Angaben und Geräte [4]

#### 2. Dihydrophenazin-Derivate 12a-c

Die Lösung von 1 mmol **11** im 10 ml Methanol wird tropfenweise mit der Lösung von 1 mmol **2a, b** oder **c** in 5 ml Methanol versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird der jeweilige dunkelgelbe Niederschlag durch Zugabe von Wasser vervollständigt und aus Methanol umkristallisiert.

#### 2.1. 8-Hydroxy-1,4,4a,8a-tetrahydro-4a,7,8a-trichlor-5,6-[N,N'(phen-1,2-diyl)]-diimino-1,4-methano-naphthalen (**12a**)

Ausbeute: 56 mg (15,3%) gelbe Kristalle vom Schmp. 168 °C. Ms (E-I.) *m/z* (rel. Int., Angaben beziehen sich auf <sup>35</sup>Cl): 364 (M<sup>+</sup>, 14), 329 (42), 300 (34), 296 (46), 294 (100). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3076, 2960, 1595, 1576, 1542, 1508, 1492. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 1,93 (d, <sup>2</sup>J = 9,7 Hz, 1 H, 9-h); 2,34 (d, <sup>2</sup>J = 9,7 Hz, 1 H, 9-H); 3,53 (s, 1 H, 1 oder 4-H); 3,86 (s, 1 H, 1 oder 4-H); 6,08–6,12 (m, 2 H, 2, 3-H); 7,37 (t, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 1 H,

4' oder 5'-H); 7,57 (t,  $^3J = 7,5$  Hz, 1 H, 4' oder 5'-H); 7,76 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1 H, 3' oder 6'-H); 7,82 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1 H, 3' oder 6'-H); 11,65 (s, 1 H, OH). UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 328 (4,14), 428 (4,08). C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (364,4)

2.2. 8-Hydroxy-1,4,4a,8a-tetrahydro-4a,7,8a-trichlor-5,6-[N,N'(4',5'-dimethylphen-1,2-diyl)]-diimino-1,4-methano-naphthalen (**12b**)

Ausbeute: 76 mg (19,4%) gelbe Kristalle vom Schmp. 158 °C. MS (E.-I.) m/z (rel Int., Angaben beziehen sich auf <sup>35</sup>Cl): 392 (M<sup>+</sup>, 8), 329 (25), 328 (21), 327 (71), 314 (99), 326 (100), 322 (78). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3367, 2984, 1623, 1588, 1570, 1540, 1510, 1470. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm): 1,93 (d,  $^2J = 10,2$  Hz, 1 H, 9-H); 2,34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2,37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2,53 (d,  $^2J = 9,8$  Hz, 1 H, 9-H); 3,69 (s, 1 H, 1 oder 4-H); 3,93 (s, 1 H, 1 oder 4-H); 5,90–5,92 (m, 1 H, 2 oder 3-H); 6,10–6,13 (m, 1 H, 2 oder 3-H); 7,06 (s, 1 H, 3' oder 6'-H); 7,60 (s, 1 H, 3' oder 6'-H); 11,57 (s, 1 H, OH). UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 238 (4,36), 329 (4,18), 437 (4,15), 457 (4,03). C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (392,7)

2.3 8-Hydroxy-1,4,4a,8a-tetrahydro-4a,7,8a-trichlor-5,6-[N,N'-naphthalen-1,2-diyl)]-diimino-1,4-methano-naphthalen (**12c**)

Ausbeute: 70,6 mg (17%) orange Kristalle vom Schmp. 300 °C (Zers). MS (E.-I.) m/z (rel Int., Angaben beziehen sich auf <sup>35</sup>Cl): 414 (M<sup>+</sup>, 2), 350 (48), 86 (48), 84 (68), 57 (100). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3291, 1606, 1594, 1577, 1559, 1508, 1465. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 1,95 (d,  $^2J = 8,4$  Hz, 1 H, 9-H); 2,39 (d,  $^2J = 9,7$  Hz, 1 H, 9-H); 3,55 (s, 1 H, 1 oder 4-H); 3,92 (s, 1 H, 1 oder 4-H); 6,08–6,15 (m, 2 H, 2, 3-H); 7,50 (t,  $^3J = 8,4$  Hz, 1 H, 6' oder 7'-H); 7,60 (t,  $^3J = 7,9$  Hz, 1 H, 6' oder 7'-H); 7,92 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 1 H, 5' oder 8'-H); 8,06 (d,  $^3J = 7,9$  Hz, 1 H, 5' oder 8'-H); 8,16 (s, 1 H, 3' oder 9'-H); 8,41 (s, 1 H, 3' oder 9'-H); 11,55 (s, 1 H, OH). UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 257 (4,41), 333 (4,44), 390 (4,14), 410 (4,15), 460 (4,05). C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (414,7)

#### Literatur

- Ott, R.: Mh. Chem. **90**, 827 (1959)
- Lindenbaum, S.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 1050 (1901)
- Ott, R.; Lachnit, R.: Mh. Chem. **104**, 15 (1973)
- Kallmayer, H.-J.; Doerr, M.: Sci. Pharm. **68**, 87 (2000)
- Green, M.; Lucken, A. E.: Helv. Chim. Acta **45**, 1870 (1962)
- Belg. Pat. 635723 (1964), Farb. Hoechst; C. A. **61**, 13246 (1964)
- Kallmayer, H.-J.; Doerr, M.: Sci. Pharm. **66**, 297 (1998)

Eingegangen am 7. August 2000  
Angenommen am 12. September 2000

Prof. Dr. Hans-Jörg Kallmayer  
Postfach 1150  
D-66041 Saarbrücken

Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskisehir, Turkey

#### Pulse polarographic determination of meloxicam

G. ALTIOKKA, Z. ATKOSAR and M. TUNCEL

Meloxicam, (**1**, [4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide]) is a non-steroidal anti-inflammatory drug of the oxicam class [1, 2]. A limited number of studies have been reported for the determination of **1** including first-derivative spectrophotometry and TLC densitometry [3], spectrophotometry and flow-injection [4] and HPLC [5].

The aim of this study was to investigate the optimum polarographic conditions for the determination of **1** based on the reduction of enol group of the molecule and to apply the method to pharmaceutical preparations. The optimum polarographic parameters were elucidated and **1** was determined using differential pulse (DP), superimposed increasing amplitude pulse (SIAP) and superimposed constant amplitude pulse (SCAP) polarographic techniques in tablets. The experiments were conducted in the aqueous supporting electrolyte containing 0.2 mol/l KCl and 0.2 mol/l buffer solution. Well-defined and one-stepped reduction wave was appeared in the pH range of 7.23 and 11.95. The process was found to be irreversible according to the criteria of Birke et al. [6], and the control of the polarographic current was diffusional at pH 10.3. The effect of temperature was investigated in the range of 15 and 45 °C. The variation of limiting current confirm that the polarographic current is diffusional [7]. The stability of **1** in KOH was examined; the drug was stable for at least one week.

The calibration studies were performed using DP, SIAP and SCAP polarographic techniques.

The variation of **1** concentration in the range of  $1.1 \times 10^{-4}$ – $5.5 \times 10^{-4}$  mol/l was investigated. The equations were calculated measuring the current at the maximum of the waves or peaks.

At  $-1720$  mV for DP;  $i_{lim}(\mu A) = 2137.2 C(\text{mol/l}) - 0.043$ ;  $r = 0.9997$ ; At  $-1800$  mV for SIAP;  $i_{lim}(\mu A) = 6720.4 C(\text{mol/l}) - 0.17$ ;  $r = 0.9996$ . At the peak maximum for SCAP;  $i_{lim}(\mu A) = 6570.6 C(\text{mol/l}) - 0.147$ ;  $r = 0.9994$ . The detection limit was calculated to be  $1 \times 10^{-5}$  mol/l (S/N = 3).

The methods were applied to pharmaceutical preparations of **1**. The determination was performed in filtered and unfiltered solutions. The drug was also analysed by UV-spectrophotometry for comparison. All the results were statistically evaluated using F and t tests (Table). High reproducibility was observed and insignificant differences were found between the polarographic techniques and UV-spectrophotometry at the 95% probability level. These results confirm the suggestions regarding the validity of the polarographic method in both filtered and unfiltered solutions [8].

The method proposed in this study is accurate, precise and rapid. Therefore, it can be suggested for the routine analysis of **1** in the field of quality controls.