

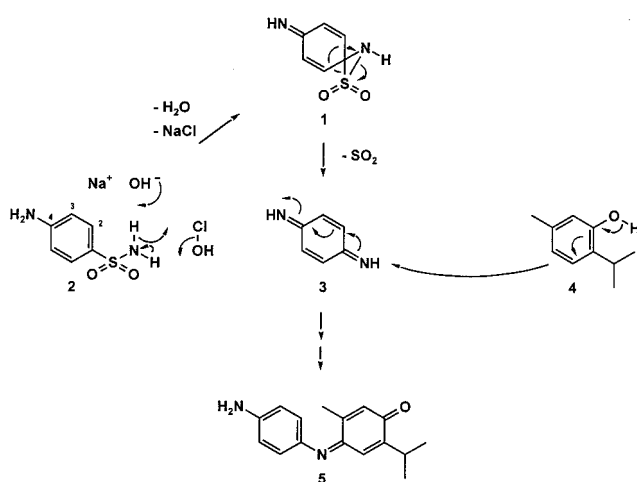
Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

## Umsetzung von 2-/4-Amino-benzensulfonamid-Strukturen mit Thymol/Natriumhypochlorit

H.-J. KALLMAYER und R. BENDER

Sulfanilamid (**2**) reagiert mit Thymol (**4**) und Natriumhypochlorit schnell und in hohen Ausbeuten zum blauen Indanilin **5** [1]. Die N-Chlorierung der deprotonierten, NH-aciden Sulfonamid-Funktion überführt Sulfanilamid (**2**) unter Beteiligung der Arylamin-Funktion in die spirochinoide Zwischenstufe **1**, aus der unter Eliminierung von Schwefeldioxid 1,4-Benzochinondiimin (**3**) als 1,4-Phenylendiamin-Äquivalent entsteht. Die Addition des deprotonierten Thymols (**4**) an **3** führt zum Indanilin **5** [2, 3]. Als 1,4-Phenylendiamin-Äquivalent kann neben 1,4-Benzochinondiimin (**3**) im Verlauf einer dem Hofmann'schen Carbonsäureamid-Abbau analogen Umlagerung auch 1,4-Phenylendiamin entstehen, das von Natriumhypochlorit zu **3** dehydriert wird [3].

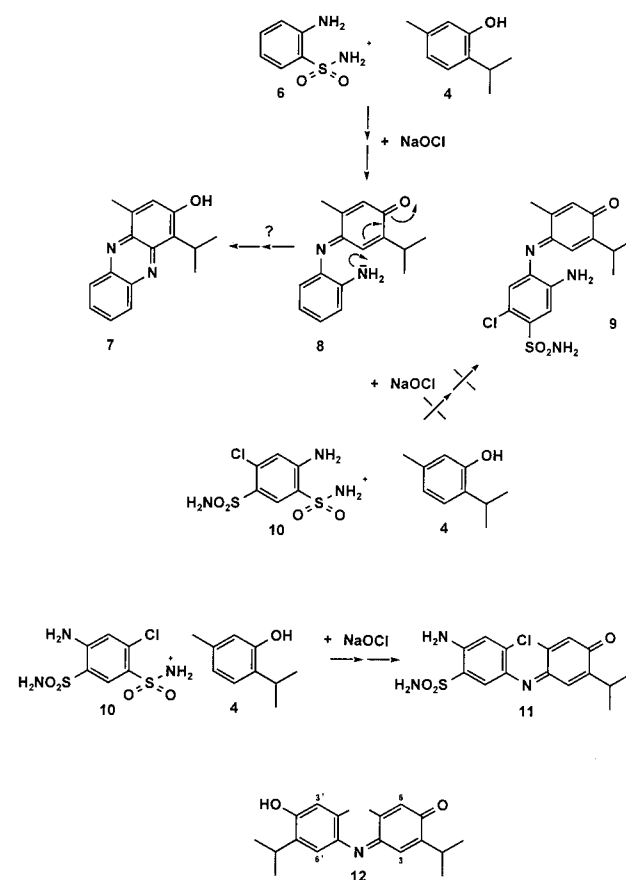
### Schema 1



Nach dieser Vorstellung kann Natriumhypochlorit *m*-Sulfanilamid als 3-Amino-benzensulfonamid nicht zu einem 1,3-Phenylendiamin-Äquivalent abbauen, weshalb *m*-Sulfanilamid mit Thymol und Natriumhypochlorit nicht zu einem **5** entsprechenden Indanilin reagiert. *o*-Sulfanilamid (**6**) hingegen wird von Natriumhypochlorit als 2-Amino-benzensulfonamid abgebaut zum **3** entsprechenden 1,2-Phenylendiamin-Äquivalent, das dann mit Thymol (**4**) zum **5** entsprechenden Indanilin **8** kuppelt, welches so isoliert wird. Der bei **8** angedeutete, im Prinzip literaturbekannte Ringschluss zum Hydroxyphenazin **7** wird möglicherweise durch die benachbarte Isopropyl-Funktion behindert [4]. Dc und sc ist eine orangerote, unter UV-Licht üblicher Wellenlänge intensiv orange fluoreszierende, aber nicht isolierbare Zone zu erkennen, bei der es sich möglicherweise um **7** handelt. Die orangerote Fluoreszenz der Phenazine ist literaturbekannt.

Das handelsübliche Sulfonamid **10** ist sowohl ein 4- als auch ein 2-Amino-benzensulfanilamid. Aus seinem Reaktionsansatz mit Thymol (**4**) und Natriumhypochlorit

### Schema 2



konnte nur 1,4-Thymochinon-4-arylimin **11** isoliert werden, bei dessen Entstehung **10** als 4-Amino-benzensulfanilamid reagiert. Möglicherweise reagiert **10** in geringem Maße wie 2-Amino-benzensulfanilamid mit Thymol (**4**) und Natriumhypochlorit. Das dabei entstehende 1,4-Thymochinon-4-arylimin **9** war nicht zu isolieren, doch betrachten wir eine unter UV-Licht orangerot fluoreszierende Zone im Dc als Hinweis auf das **7** entsprechende Cyclisierungsprodukt von **9**.

Das Dc des Reaktionsansatzes Disulfonamid **10**, Thymol (**4**) und Natriumhypochlorit zeigt ein violettes Farbprodukt, das aus dem wesentlich reaktionsfähigeren Sulfanilamid (**2**) nicht entsteht, wohl aber aus den reaktionsträgen Sulfonamiden 3,5-Dibromsulfanilamid [5], Hydrochlorothiazid, Quimethazin und Furosemid [6], dort aber nicht isoliert werden konnte. Aus dem Reaktionsansatz von **10** konnte das Farbprodukt so in etwa 15% iger Ausbeute isoliert werden. Seine spektralen Daten charakterisieren es als 1,4-Thymochinon-4-arylimin **12**. Offenbar wird die Sulfonamid-Funktion der weniger reaktiven Sulfonamide zur entsprechenden Sulfonsäure und zu Ammoniak hydrolysiert. Letzterer reagiert mit Natriumhypochlorit bzw. hypochloriger Säure zu Chloramin, das Thymol (**4**) zum 4-Aminothymol aminiert, bei dessen oxidativer Verknüpfung mit Thymol das isolierte Indanilin **12** entsteht. Der Reaktionsablauf entspricht damit der Berthelot-Reaktion [7]. In diesem Sinne entsteht das Indanilin in wesentlich höheren Ausbeuten aus Ammoniak/Thymol bzw. 4-Aminothymol/Thymol und Natriumhypochlorit.

## Experimenteller Teil

## 1. Allgemeiner Teil und Geräte [6]

## 2. 2-Isopropyl-5-methyl-1,4-benzochinon-arylimine 8, 11 und 12

Die Lösung von 5 mmol Sulfonamid **6** oder **10** und 5 mmol Thymol (**4**) 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 bei Raumtemperatur wird das jeweilige Farbprodukt erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen im Vakuum sc aufgearbeitet. Sc-/Dc-Fließmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan (50 + 1).

2.1. 2-Isopropyl-5-methyl-1,4-benzochinon-4-[(2-aminophenyl)imin] (**8**)

Ausbeute: 195 mg (15%) blauschwarze Kristalle vom Schmp. 78 °C. Dc:  $R_f = 0,68$ . MS (E.L., 70 eV) m/z (rel. Int.): 254 ( $M^+$ , 11), 239 (7), 221 (9), 211 (44), 196 (19), 106 (68), 53 (61), 43 (100). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3320, 1642, 1619, 1604, 1510.  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 0,95 (d,  $^3J = 6,2$  Hz, 6 H,  $CH(CH_3)_2$ ); 2,21 (s, 3 H,  $CH_3$ ); 2,85 (sept.,  $^3J = 6,2$  Hz, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ ); 3,95 (s, breit, 2 H,  $NH_2$ ); 6,62 (s, 1 H, 6-H); 6,72 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 1 H, 5' oder 6'-H); 6,81 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 1 H, 5' oder 6'-H); 6,85–6,95 (m, 2 H, 3', 4'-H); 7,04 (s, 1 H, 3-H); UV/Vis ( $CH_2Cl_2$ , nm):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 275 (4,22), 320 (sh), 507 (3,77).  $C_{16}H_{18}N_2O$  (254,3)

2.2. 2-Isopropyl-5-methyl-1,4-benzochinon-4-[(4-amino-6-chlor-3-sulfamoylphenyl)imin] (**11**)

Ausbeute: 120 mg (7%) magenta Kristalle vom Schmp. 224 °C. Dc:  $R_f = 0,20$ . MS (E.L., 70 eV) m/z (rel. Int.): 369 ( $M^+$ ,  $^{37}Cl$ , 17), 367 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ , 28), 332 (62), 304 (24), 317 (100), 290 (26), 120 (41), 92 (44), 42 (27). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3300, 2990, 2940, 1725, 1660, 1640, 1590.  $^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 1,14 (d,  $^3J = 6,8$  Hz, 6 H,  $CH(CH_3)_2$ ); 2,35 (s, 3 H,  $CH_3$ ); 3,13 (sept.,  $^3J = 6,2$  Hz, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ ); 3,95 (s, breit, 2 H,  $NH_2$ ); 6,71 (s, 1 H, 6-H); 6,98 (s, 1 H, 3-H); 7,12 (s, breit, 1 H, 5'-H); 7,23 (s, 1 H, 2'-H); UV/Vis ( $CH_2Cl_2$ , nm):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 (4,09), 309 (sh), 514 (3,88).  $C_{16}H_{18}N_3O_3S$  (369,9, 367,9)

2.3. 2-Isopropyl-5-methyl-1,4-benzochinon-4-[(4-hydroxy-5-isopropyl-2-methylphenyl)imin] (**12**)

Ausbeute: 234 mg (15%) blauviolette Kristalle vom Schmp. 134 °C nach sc Isolierung mit Diethylether/Essigsäureethylester (5 + 2). Dc (Diethylether/Essigsäureethylester (5 + 2)):  $R_f = 0,80$ . MS (E.L., 70 eV) m/z (rel. Int.): 311 ( $M^+$ , 65), 293 (19), 253 (23), 164 (17), 135 (20), 90 (39), 41 (52), 39 (100). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3340, 2970, 1635, 1610, 1605, 1520.  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1,04 (d,  $^3J = 7,1$  Hz, 6 H,  $CH(CH_3)_2$ , chinoid); 1,22 (d,  $^3J = 6,6$  Hz, 6 H,  $CH(CH_3)_2$ , arom.); 2,19 (s, 3 H,  $CH_3$ , chinoid); 2,30 (s, 3 H,  $CH_3$ , arom.); 3,08 (sept.,  $^3J = 7,1$  Hz, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ , chinoid); 3,25 (sept.,  $^3J = 6,6$  Hz, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ , arom.); 5,67 (s, breit, 1 H, OH), 6,46 und 6,91 (je 1 s, 1 H, 3, 6-H), 6,56 und 6,74 (je 1 s, 1 H, 3', 6'-H). UV/Vis ( $CH_2Cl_2$ , nm):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 274 (4,07), 340 (sh), 555 (3,93).  $C_{20}H_{25}NO_2$  (311,4)

## Literatur

- 1 Kallmayer, H.-J.; Weiten, J.: Pharmazie **43**, 130 (1988)
- 2 Holleman, A. F.; Wiberg, E.: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, S. 475 ff., Berlin 1995
- 3 Kallmayer, H.-J.; Bender, R.: Pharmazie **52**, 210 (1997)
- 4 Ulrich, H.; Richter, R.: Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Bd. 7/3A, 458, 693, Stuttgart 1977
- 5 Kallmayer, H.-J.; Bender, R.: Pharmazie **55**, 781 (2000)
- 6 Kallmayer, H.-J.; Bender, R.: Pharmazie **55**, 320 (2000)
- 7 Weichselbaum, T. E.; Hagerty, J. C.: Anal. Chem. **41**, 848 (1969)

Eingegangen am 11. Dezember 2000  
Angenommen am 15. Januar 2001

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

Department of Pharmacognosy<sup>1</sup>, Charles University Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, and Department of Analytical Chemistry<sup>2</sup>, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

Capillary electrophoretic analysis of hydroxycinnamic acids from *Ononis arvensis* L.

J. SPILKOVÁ<sup>1</sup>, P. BEDNÁŘ<sup>2</sup> and R. ŠTROBLÍKOVÁ<sup>1</sup>

*Ononis arvensis* L. (*Fabaceae*) [1] has been widely cultivated for the production of the drug *Radix ononidis* used in the treatment of urinary tract infections [2]. Constituents of roots of *O. arvensis* L. are very similar to those of the roots of *O. spinosa* L. [3], both species can yield the drug *Radix ononidis* [4].

The main constituents of the roots are the triterpene alcohol  $\alpha$ -onocerin [5], the isoflavonoids ononin [6], formononetin, onogenin, trifolirhizin [7] and the flavonols kaempferol and trifolin [7].

The aerial part has been used in folk medicine to treat of urinary tract infections and skin diseases. The main constituents are ononin [6] quercetin and its glycosides and  $\alpha$ -onocerin [3].

In plants, flavonoids are often accompanied by phenol-carboxylic acids such as the analogues of cinnamic acid. They are widely distributed in medicinal plants, fruits and vegetables and have been studied as potential antioxidants of plant origin.

Capillary electrophoresis has been used for the analysis of these compounds in recent time [8]. We used this analytical method for the identification and simple control of the content of caffeic, chlorogenic and ferulic acids in *O. arvensis*.

Chlorogenic acid, caffeic acid and ferulic acid were identified in the methanolic extracts of *Ononidis radix* and *Ononidis herba*. Both, the identification in the electrograms and the control of the content were carried out using the standard addition of the studied acid. Two analyses were performed. The extract was analysed at first run and both the extract and the standard solution were injected in the second one.

A linear relationship between the injected volume and the time of injection (Hagen – Poiseuille equation [10]) can be considered under the same experimental conditions (constant viscosity of the analyte, fast and reproducible velocity of the vacuum establishment) so it was possible to use the following equation to determine the content:

$$c = \frac{A \cdot c_{st} \cdot t_{st}}{A' \cdot (t + t_{st}) - A \cdot t}$$

where A or A', is the peak area of the studied component in the analysed mixture or the peak area of the studied compound plus standard addition, respectively, t or  $t_{st}$  is the injection time of analyte or the standard addition, respectively and c or  $c_{st}$  is the concentration of the component in the analysed mixture or the concentration of the standard solution, respectively.

Electropherogram of methanolic extract of *Ononidis radix* is shown in the Fig. The contents of hydroxycinnamic acids are given in the Table. The contents of hydroxycinnamic acids in *Ononidis radix* and *Ononidis herba* is in the range of  $10^{-3}$ – $10^{-2}\%$ . The aerial part of *O. arvensis* contains approximately twice the amounts of hydroxycinnamic acids than the roots.

The present study demonstrates the successful use of capillary electrophoresis for the determination of caffeic