

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany

# Umsetzung von 2,6-Dibromsulfanilamid mit Thymol und Natriumhypochlorit

H.-J. KALLMAYER und R. BENDER

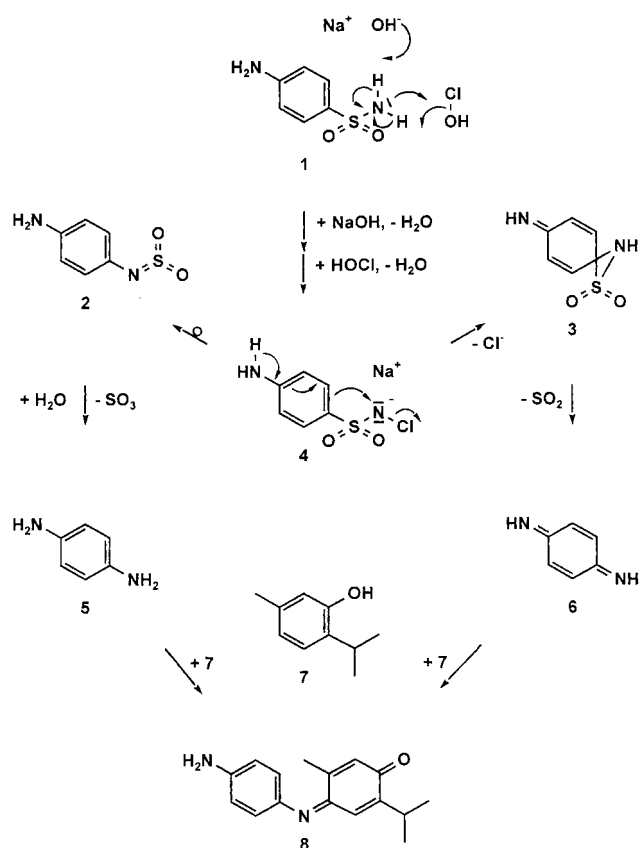
Sulfanilamid (**1**) reagiert mit Thymol (**7**) und Natriumhypochlorit schnell und in hohen Ausbeuten zum blauen Indanilin **8** [1]. Für das Verständnis dieser Reaktion ist die Hydrolyse des Natriumhypochlorits zu hypochloriger Säure und Natronlauge zu berücksichtigen [2], weil letztere die NH-acide Sulfonamid-Funktion von **1** deprotoniert und die hypochlorige Säure das entstehende Sulfonamid-Anion chloriert. Das dabei entstehende Chlorsulfonamid-Anion **4** kann entweder, analog zum klassischen Hofmann'schen Carbonsäureamid-Abbau, umlagern zum Sulfimin **2**, das seinerseits zum 1,4-Phenylendiamin (**5**) und Schwefeltrioxid hydrolysiert, oder zur Spiroverbindung **3** cyclisieren, aus der Schwefeldioxid und 1,4-Benzochinon-diimin (**6**) entstehen. Aus 1,4-Phenylendiamin (**5**) und hypochloriger Säure entsteht über N-Chlorierung und Eliminierung von Chlorwasserstoff ebenfalls das Diimin **6**, das mit Thymol (**7**) zum blauen Indanilin **8** oxidativ kuppelt [3]. Nach dieser Vorstellung entsteht intermediär, unabhängig vom Reaktionsweg, ein freies 1,4-Phenylendiamin-Äquivalent **5** oder **6**, was die vorliegende Mitteilung mit einem entsprechend substituierten Sulfanilamid-Derivat belegt.

Für diese Untersuchung wurde das literaturbekannte 2,6-Dibromsulfanilamid (**9**) ausgewählt, das in praktisch quantitativer Ausbeute bei der Bromierung von **1** entsteht. Es reagiert mit Thymol (**7**) und Natriumhypochlorit langsamer und in wesentlich geringeren Ausbeuten als Sulfanilamid (**1**) zu den isomeren 1,4-Thymochinon-4-dibromanilen **11** und **12**, die so isoliert werden. Ihr Entstehen belegt den primären Abbau von **9** zum 1,4-Phenylendiamin-Äquivalent, dem 2,6-Dibrom-1,4-phenylendiamin (**10**) bzw. dem **6** entsprechenden 2,6-Dibrom-1,4-benzochinon-diimin, das dann mit Thymol (**7**) und Natriumhypochlorit oxidativ kuppelt.

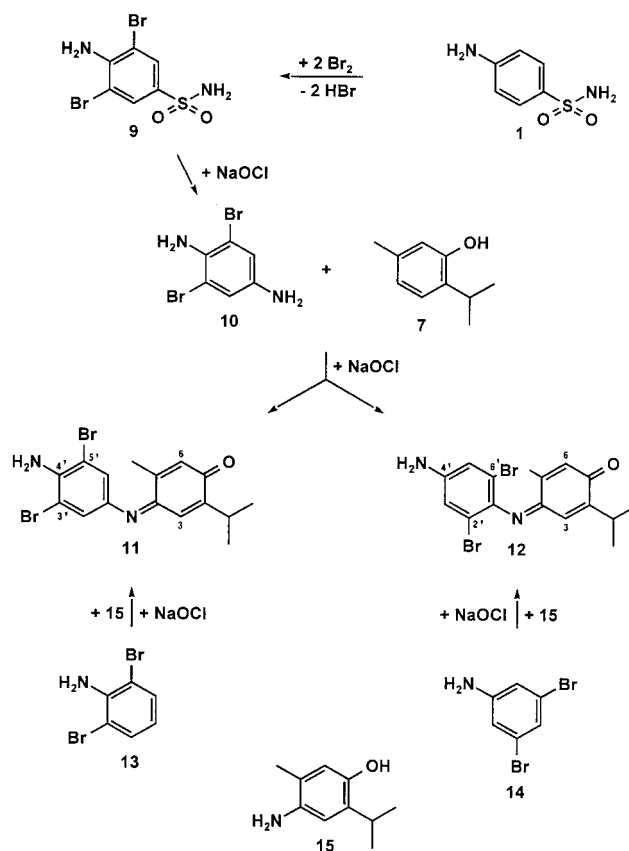
Die Thymochinon-arylimine **11** und **12** entstehen nicht im Verhältnis 1:1, sondern im Verhältnis 3:2, worin sich die sterische Hinderung der Reaktivität der brombenachbarten Aminfunktion zeigt, die durch die Methylfunktion des Thymols (**7**) noch verstärkt wird. Diese zeigt sich auch bei der Kupplung von 4-Aminothymol (**15**) mit den isomeren Dibromanilinen **13** und **14** durch Natriumhypochlorit. Diese Gegensynthese von **11** und **12** wird entsprechend der Umsetzung von **9** und **7** durchgeführt und ist im experimentellen Teil nicht eigens aufgeführt. Sie ist notwendig, weil so die Struktur von **11** und **12** bewiesen wird, die sich in ihren spektralen Daten nur wenig unterscheiden.

Das Entstehen von **11** und **12** schließt für die in Schema 1 formulierte Umsetzung von Sulfanilamid (**1**) mit Thymol (**7**) und Natriumhypochlorit aus, dass zunächst das formale Kondensationsprodukt aus 1,4-Thymochinon und Sulfanilamid (**1**) entsteht, das **8** entspricht und an der Stelle von dessen Aminfunktion eine Sulfonamido-Funktion trägt. Bei der Reaktion des Dibromsulfanilamids **9** entstünde beim Abbau des 1,4-Thymochinon-4-dibromarylimins nur **12** und nicht **11**. Das in Rede stehende 1,4-Thymochinon könnte aus Thymol (**7**) und Natriumhypochlorit entstehen, das 1,4-Thymochinon-4-dibromarylimin auch durch oxidative Kupplung des Sulfanilamids (**1**) als Arylamin mit Thymol (**7**).

Schema 1



Schema 2



## Experimenteller Teil

### 1. Allgemeine Angaben und Geräte [3]

#### 2. 1,4-Thymochinon-4-dibromarylimine 11, 12

Die Lösung von 5 mmol 2,6-Dibromsulfanilamid (9) 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 rotviolette Farbprodukt erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und so aufgearbeitet. Sc-/Dc-Fließmittel: Dichlormethan/Acetonitril/Cyclohexan (25 + 1 + 1).

#### 2.1. 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-1,4-benzochinon-4-[(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)imin] (11)

Ausbeute: 120 mg (6%) rotviolette Kristalle vom Schmp. 149 °C. Dc:  $R_f = 0,45$ . MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (rel. Int.): 414 ( $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 22), 412 ( $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 38), 410 ( $M^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 18), 399 (7), 397 (16), 331 (21), 252 (53), 120 (63), 92 (100). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3420, 3070, 2940, 1660, 1595, 1470, 1395.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1,44 (d,  $^3J = 6,8$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,11 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3,04 (sept.,  $^3J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,73 (s breit, 2 H,  $\text{NH}_2$ ); 6,47 (s, 1 H, Thymochinon-6-H); 6,95 (s, 2 H, Aryl-H); 7,15 (s, 1 H, Thymochinon-3-H). UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 275 (4,20), 325 (sh), 514 (3,55).  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OBr}_2$  (414,1; 412,1; 410,1).

#### 2.2. 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-1,4-benzochinon-4-[(4-amino-2,6-dibrom-phenyl)imin] (12)

Ausbeute: 75 mg (4%) magenta Kristalle vom Schmp. 158 °C. Dc:  $R_f = 0,35$ . MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (rel. Int.): 414 ( $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 18), 412 ( $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 38), 410 ( $M^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 58), 399 (9), 397 (21), 331 (21), 252 (57), 120 (67), 92 (100). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3520, 3440, 3060, 2950, 1662, 1636, 1602, 1470, 1395.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1,52 (d,  $^3J = 6,5$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,19 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3,12 (sept.,  $^3J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,85 (s breit, 2 H,  $\text{NH}_2$ ); 6,42 (s, 1 H, Thymochinon-6-H); 7,08 (s, 2 H, Aryl-H); 7,19 (s, 1 H, Thymochinon-3-H). UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 270 (4,15), 328 (sh), 529 (3,85).  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OBr}_2$  (414,1; 412,1; 410,1).

## Literatur

- 1 Kallmayer, H.-J.; Weiten, J.: Pharmazie **43**, 130 (1988)
- 2 Holleman, A. F.; Wiberg, E.: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, S. 475ff., Berlin 1995
- 3 Kallmayer, H.-J.; Bender, R.: Pharmazie **52**, 210 (1997)

Eingegangen am 6. März 2000  
Angenommen am 12. April 2000

Prof. Dr. H.-J. Kallmayer  
Postfach 1150  
D-66041 Saarbrücken

Department of Pharmaceutical Chemistry<sup>1</sup>, Institute of Pharmacy, and Department of Dermatology<sup>2</sup>, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Germany

## Formation of hydrogen peroxide during the UVA induced disintegration of ketoprofen

A. RADSCHUWEIT<sup>1</sup>, CHR. HUSCHKA<sup>2</sup> and H.-H. RÜTTINGER<sup>1</sup>

Ketoprofen is an antiinflammatory, antipyretic and analgesic drug, that is used for therapy of rheumatic diseases. To avoid gastro-intestinal side effects some efforts have been made during the last years to administer ketoprofen topically [1–4]. On the other hand some publications on photodynamic investigations have shown that ketoprofen can in connection with UV-irradiation provoke contact dermatitis [5], DNA-damages [6–8], peroxidation of unsaturated fatty acids and damages of membranes [8]. These effects are commonly attributed to both the benzophenone moiety and the photochemical metabolites of ketoprofen.

A new method for the rapid determination of various peroxides, developed in our group and based on a combination of capillary electrophoresis with electrochemical detection [9] allows the direct separation and determination of the photoproducts. In contrast to the methods used up to now (e.g., measurement of the conjugated diene hydroperoxides of linoleic acid at 234 nm, the thiobarbituric acid assay, chemical derivatization into 1-naphthylidene-phenylphosphine oxide [10] or fluorescent dichlorofluorescein assay [11]) misleading results through side reactions and following reaction can be nearly excluded.

Applying this method we were able to detect the production of hydrogen peroxide during UVA-irradiation of aqueous solutions of ketoprofen. The concentration of hydrogen peroxide increases with increasing total UVA dose (Fig. 1). The steep initial increase of the concentration lowers in the range between 4 and 8  $\text{J}/\text{cm}^2$  and changes to an almost linear ascent at higher doses. After the application of the maximal dose of 14  $\text{J}/\text{cm}^2$  a concentration of 0.22 mM hydrogen peroxide could be detected in the reaction mixture.

Additional capillary electrophoresis with UV-detection was carried out to monitor the photochemical induced decomposition of ketoprofen (Fig. 2). At irradiation doses exceeding 4  $\text{J}/\text{cm}^2$  no more ketoprofen was detectable. Simultaneously the formation of metabolites could be observed. By applying a microemulsion as separating buffer it could be proved that actually a variety of uncharged metabolites was generated. This finding is in accordance with the general reaction scheme of the photochemical decomposition of ketoprofen [8].

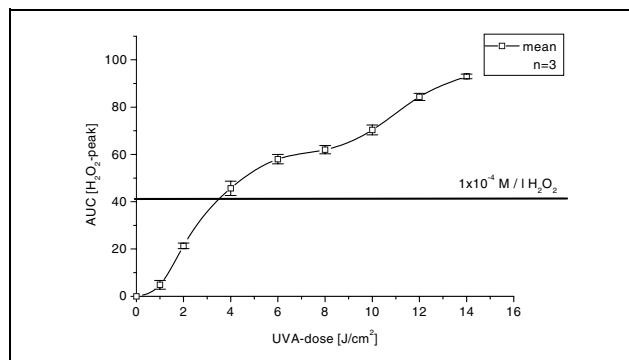


Fig. 1: Formation of hydrogen peroxide in a 0.5 mM ketoprofen-solution in buffer (pH 7.4) at different UVA-doses