

Experimenteller Teil

Geräte: Elementaranalyse: Perkin-Elmer Elementaranalysator 240 C. – IR-Spektrum: Perkin-Elmer Spectralphotometer 297. – ^1H -NMR-Spektrum: Bruker WM 250. – Massenspektrum: Varian MAT CH 7 A (70 eV).

N,N',N"-Triacetyl-N,N',N"-tris-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3,5-trimethanamin (1)

10 mmol N,N',N"-Tris-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3,5-trimethanamin werden mit 75 ml Essigsäureanhydrid 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann engt man i. Vak. ein, nimmt den ölichen Rückstand in EtOH auf und engt erneut ein, um Rückstände von Essigsäureanhydrid als leichter flüchtigen Ester zu entfernen. Das verbleibende Öl wird in Et₂O aufgenommen, mit Na₂SO₄ getrocknet und durch Rotationschromatographie (Chromatotron, Fließmittel Ether) gereinigt: Farbloses Öl, Ausb. 85 % d. Th. – C₄₅H₅₇N₃O₃·0.25 H₂O (692.5) Ber. C 78.1 H 8.37 N 6.1 Gef. C 78.1 H 8.49 N 6.0. – IR (CHCl₃): 3020, 2930, 2860, 1640, 1420, 1360, 1250, 1160, 1030, 745, 700 cm⁻¹. – MS (35°): m/z = 687 (17 %, M⁺), 455 (18), 454 (50), 307 (17), 265 (13), 264 (18), 191 (12), 133 (12), 132 (20), 131 (24), 105 (21), 104 (19), 91 (86), 43 (100).

Literatur

- 1 W. D. Phillips, J. Chem. Phys. 23, 1363 (1955).
- 2 F. Conti und C. Franconi, Ric. Sci. 36, 1205 (1966), ref. C. A. 66, 120640 t (1967).
- 3 L. A. La Planche und M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 85, 3728 (1963).

[KPh 441]

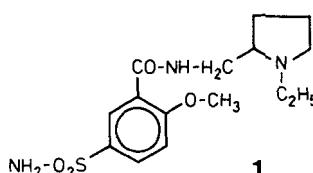
Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 859–861 (1987)

Physical Properties of Sulpiride and Its (S)-Enantiomer Physikalische Eigenschaften von Sulpirid und seinem (S)-Enantiomer

Davide Pitre and Ermanno Valoti

Istituto Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Viale Abruzzi 42, 20131 Milano, Italy
Received May 15, 1987

(R,S)-N-[1-ethyl-2-pyrrolidinyl]-methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamide (**SULPIRIDE-USAN**)¹ was brought into the market in the beginning of the seventieth's as a neuroleptic and an inhibitor of gastric secretion.



0365-6233/87/0909-859 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

Later on many authors (2-5) demonstrated the higher potency and the lower toxicity of the levorotatory enantiomer.

In the pharmacological literature the (S)-enantiomer is designed with the generic name of (-)-sulpiride, while in the patent literature⁶⁾ the compound is termed (S)-(-)-Sulpiride, pointing out the absolute configuration, clearly documented by experiments.

It is rather surprising that melting range, UV-, IR-, ¹H-NMR-, and mass spectra⁷⁾ and ionization constant⁸⁾ are known for Sulpiride, whereas for the (S)-form only the m.p. and polarimetric data have been reported.

We have considered to add useful information for Sulpiride and its (S)-enantiomer providing the data of infrared spectroscopy, X-Ray Powder Diffraction (X.R.D.), and Differential Scanning Calorimetry (D.S.C.) for the optically active compound.

Experimental part

Mp: Büchi apparatus according to S. Tottoli. - IR-Spectra: Perkin Elmer spectrophotometer 256 (4000-600 cm⁻¹; KBr). - Differential Scanning Calorimeter: D.S.I. Perkin Elmer (Range 2 mcal·sec⁻¹, Scan Speed: 1.25 deg·min⁻¹). - X-Ray Powder Diffraction: Philips Diffraction PW 1710 (Tube LFF, Cu, 40 KV, 40 mA).

(R,S)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamide (1)

1 was prepared from (R,S)-N-ethyl-2-aminomethylpyrrolidine according to⁶⁾, it is a crystalline monomorphic substance with m.p. 178-180°. Thermodynamic data: table 1.

(S)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamide

(S)-(-)-1 was prepared according to⁶⁾; it is a monomorphic crystalline compound with m.p. 185-187° (table 1).

$[\alpha]^{15^\circ}$ (nm): -67.14 (589) -70.03 (578) -79.91 (546) -138.83 (436) -233.68 (365) (c = 2.73 DMF).

$[\alpha]^{25^\circ}$ (nm): -65.86 (589) -68.75 (578) -78.45 (546) -136.30 (436) -219.65 (365) (c = 2.73 DMF).

Tab. 1: Thermodynamic Data of 1 and (S)-(-)-1

FORM	Mp/K°	ΔH (kj·mol ⁻¹)	Purity
1	450.75	46.13	99.70
(S)-(-)-1	459.3	42.02	99.30

Results and discussion

The IR spectra of 1 and (S)-(-)-1 in KBr clearly show the absorptions expected for the chemical functions, as reported⁷⁾. It is worth mentioning that pronounced differences, involving wavelength and absorption, are observable mainly in the finger print region of these two spectra (Fig. 1).

The XRD patterns records show also relevant differences (Table 2). On this basis the definition of racemic compound fits for the equimolecular mixture of the enantiomers present in Sulpiride.

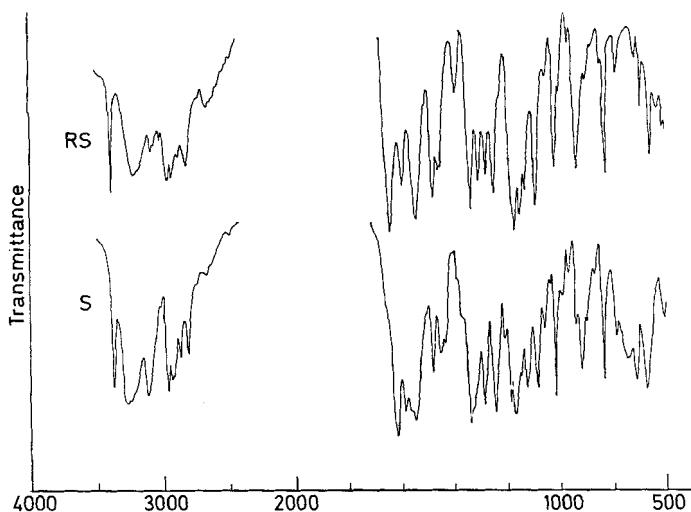


Fig. 1 – Infrared spectra of Sulpiride and its (S)-enantiomer

Tab. 2: Interplanar distances and relative intensity of major lines in the X-Ray powder diffraction patterns of Sulpiride and its (S)-enantiomer

d (Å)	Sulpiride		(S)-enantiomer	
	d (Å)	I/I ₀	d (Å)	I/I ₀
6.963	41.88		12.117	100.00
6.718	24.26		8.374	17.86
6.367	25.73		5.795	32.63
5.381	29.86		5.215	61.11
5.084	37.16		4.899	84.08
4.599	77.04		4.001	42.82
4.394	68.27		3.769	23.23
4.222	28.61		3.696	39.02
3.819	100.00		3.665	22.06
3.673	16.47		3.620	30.75
3.631	15.54		3.583	19.30
3.101	26.86		3.429	31.06

The study of D.C.S. renders it possible to calculate the mole fractions and temperatures from Schröder-Van Laar and Prigogine-Defay equation⁹⁻¹². The phase diagram shows the function point of S/R-mixture at 72.5:27.5 and 446 K and these values have been confirmed experimentally. The enantiomeric purity of the (S)-enantiomer is 99.33 % and this sample was used for the polarimetric discriminations.

References

- 1 The Merck Index. 12 Ed., Merck & Co. Inc. USA.
- 2 C. D. Andrews, and G. N. Woodruff, Br. J. Pharm. 64, 434 (1978).

- 3 P. Jenner, A. Clow, C. Reaville, A. Theodorou, and C. D. Marsden, *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 39 (1980).
- 4 B. Costall, S. C. G. Heri, and K. J. Naylor, *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 594 (1980).
- 5 P. F. Spano, M. Trabucchi, G. U. Corsini, and G. L. Gessa, *Sulpiride and other benzamines*, Italian Brain Research Foundation Press, Milan-Italy (1978).
- 6 J. P. Kaplan, H. Najar, and D. C. L. Obitz (SynthaLab. S. A.) *Ger. offen. 2.735.036; C. A. 88*, 152414 (1978).
- 7 J. Topart, M. Hanocq, M. van Damme, and L. Molle, *Pharm. Acta Helv.* **51**, 314 (1976).
- 8 M. van Damme, M. Hanocq, and L. Molle, *Analysis* **7**, 499 (1979).
- 9 H. Mauser, *Chem. Ber.* **90**, 299 (1957).
- 10 H. Mauser, *Chem. Ber.* **90**, 307 (1957).
- 11 L. Prigogine and R. Daffay, *Chemical Thermodynamic*, Logmans, London (1967).
- 12 J. Jacque, A. Collet and S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemate and Resolution*, Wiley and Sons, New York 1981.

[KPh 442]

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 862–864 (1987)**Photo- und strahlenchemische Studien, 50. Mitt.¹⁾****Photoabbau von Azapropazon in methanolischer Lösung**
Photochemical Degradation of Azapropazone in Methanolic SolutionJohannes Reisch^{*)}, Nurten Ekiz^{**)} und Tamar Güneri^{**)†}

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstraße 58–62, D-4400 Münster^{*)} und Fakultät für Pharmazie der Ägäischen Universität Izmir, Türkei^{**)†}
Eingegangen am 25. Mai 1987

Bei unseren Studien über die Photokemie von Pyrazolonen und Dioxopyrazolidinen²⁾ interessierte das diesbezügliche Verhalten des Azapropazons (**1**). Die nahe formale Verwandtschaft von **1** zum Phenylbutazon trügt, denn während bei letzterem das acide Proton am C-4 lokalisiert ist³⁾, besitzt **1** eine Zwitterionenstruktur, die aus einem mesomeriestabilisierten Amidinium-Kation und einem Malonyl-Anion besteht⁴⁾. Demnach sollten sich Phenylbutazon⁵⁾ und **1** auch hinsichtlich der Photokemie unterscheiden. **1** verursacht Photodermatosen⁶⁾, muß daher zumindest unter Lichteinfluß reagieren (vgl.⁵⁾). Nach früheren Berichten zerfällt **1** in Lösung und im kristallinen Zustand bei Tageslicht zu **2**⁷⁾. Hierin gleicht es den Dioxopyrazolidinen, die photochemisch Azobenzol bilden⁵⁾, doch bestehen quantitative Unterschiede: bei der Photolyse von **1** entsteht **2** als alleiniges⁷⁾ oder – wie sich jetzt zeigte – zumindest als Haupt-Produkt, bei der Photolyse von Dioxopyrazolidinen ist Azobenzol nur ein Nebenprodukt^{5), 8)}. Den im folgenden beschriebenen Versuchen zufolge ist **1** in methanolischer Lösung bemerkenswert photoinstabil.