

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 120–127 (1985)

## Wechselwirkungen zwischen Acetylsalicylsäure und Lysin in Lösung

Friedrich Moll\* und Ditmar Stauff

Fachbereich Pharmazie Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz  
Eingegangen am 28. September 1983

Der pH-abhängige Einfluß von Lysin auf die Hydrolyse von Acetylsalicylsäure zu Salicylsäure und auf die Bildung von Lysinderivaten der Acetylsalicylsäure wurde durch HPLC-Untersuchungen geklärt. Die Bildung von  $\epsilon$ -N-Acetyl-lysin,  $\alpha$ -N-Acetyl-lysin und wenig Diacetyl-lysin erfolgt rasch bei pH-Werten der Lösung von 6 und höher, sehr langsam jedoch bei dem für gebräuchliche Injektionslösungen eingestellten pH-Wert 5. Das Auftreten des postulierten Salicyloyllysins in Acetylsalicylsäure-Lysin-Lösungen wurde durch Vergleich mit der unabhängig synthetisierten Verbindung ausgeschlossen.

### Interactions of Acetylsalicylic Acid and Lysine in Solution

The influence of lysine on the hydrolysis, and on the formation of lysine derivatives, of acetylsalicylic acid is pH dependent and was elucidated by HPLC. There is rapid formation of  $\epsilon$ -N-acetyllysine,  $\alpha$ -N-acetyllysine and of traces of diacetyllysine at pH values of 6 and higher, but very slow formation at pH 5 which is used for injectable solutions. The formation of salicyloyllysine was excluded by comparison with an authentic sample.

Die Wasserlöslichkeit einzelner Salze der Acetylsalicylsäure ist wesentlich besser als die der freien Säure. Nachdem das Lithium-, Natrium-, Magnesium-, Calcium- und Aluminium-Salz schon länger Verwendung in Arzneimitteln gefunden hatten, wurde in jüngerer Zeit das Lysin-Salz der Acetylsalicylsäure als lösliche Verbindung, geeignet zur Injektion, in die Therapie eingeführt<sup>1)</sup>; es ist Gegenstand mehrerer Patente<sup>2-6)</sup>.

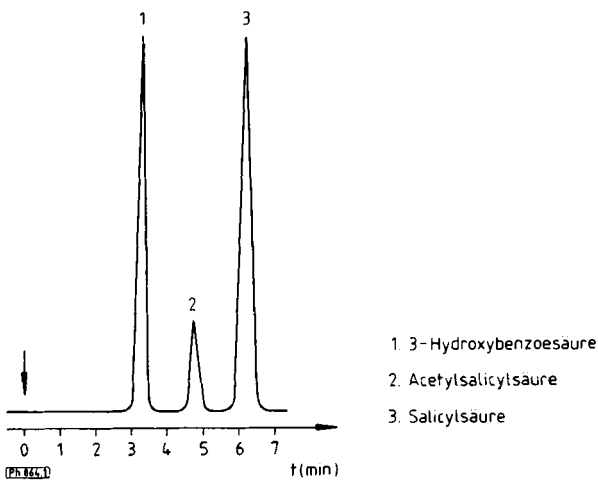
Für die vorliegende Arbeit erfolgte die Gewinnung des Lysinsalzes der Acetylsalicylsäure durch Gefriertrocknung wäßriger äquimolarer Lösungen beider Komponenten. Man erhält ein schnell lösliches stabiles Produkt, das in Form und Größe der ursprünglich für die Lyophilisation gefrorenen Masse entspricht.

Die Abnahme des Gehaltes an Acetylsalicylsäure durch Hydrolyse ist Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen und auch in Abhängigkeit vom pH-Wert in wäßriger Lösung untersucht worden<sup>7,8)</sup>. Die Substanz ist danach am beständigsten im Bereich des pH-Wertes 2, von pH 4 bis pH 8 bleibt die Geschwindigkeitskonstante der Hydrolysereaktion weitgehend konstant, um dann wieder steil anzusteigen. Es wurde belegt, daß die Abnahme des Gehaltes an Acetylsalicylsäure einer Reaktionskinetik erster Ordnung folgt<sup>7)</sup>. Die Anwesenheit von Magnesium- oder Calciumstearat in Acetylsalicylsäuresuspensionen kann die Geschwindigkeitskonstante der Hydrolysereaktion um den Faktor zehn vergrößern<sup>9)</sup>.

In der hier untersuchten Lösung des Lysinsalzes der Acetylsalicylsäure liegt mit der Aminosäure Lysin ein basische Reaktion erzeugendes Molekül vor, dessen Aminogruppen in nichtprotoniertem Zustand ein stärkeres Nucleophil als Wasser darstellen. Eine Lösung mit diesen Komponenten stellt ein gutes Modell für Wechselwirkungen in Lösung dar.

Zur Untersuchung des Einflusses von Lysin auf die Zersetzung von Acetylsalicylsäure wurden äquimolare Mengen der beiden Substanzen in Pufferlösungen mit unterschiedlichen pH-Werten gelagert. Unter gleichen Bedingungen und ebenfalls bei Raumtemperatur wurde eine Vergleichsreihe Proben aufbewahrt, die nur Acetylsalicylsäure enthielt. Sofort und im Abstand von 24 h wurden die Proben auf ihren Gehalt an Acetylsalicylsäure untersucht.

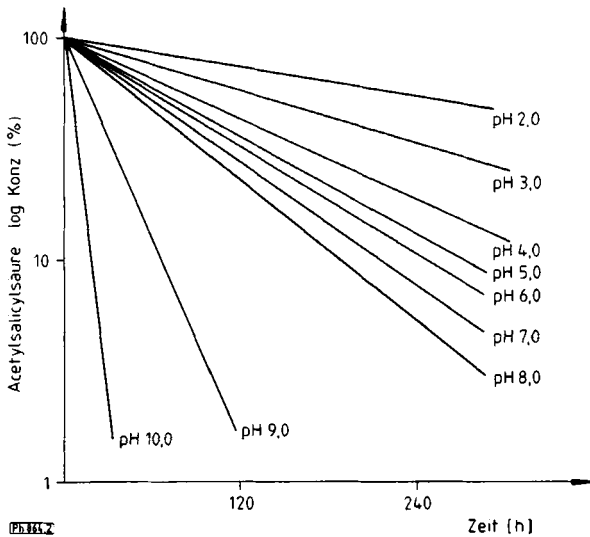
Zur quantitativen Bestimmung von intakter Acetylsalicylsäure neben Salicylsäure existieren zahlreiche chromatographische Methoden, die länger bekannt sind<sup>10)</sup> oder nach Durchführung dieser Untersuchungen veröffentlicht wurden<sup>11)</sup> sowie spektroskopische Verfahren<sup>12,13)</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurden die Substanzen durch HPLC im „Reversed-phase“-Verfahren getrennt und über die Flächen der Peaks mit Hilfe des internen Standards 3-Hydroxybenzoesäure der Gehalt ermittelt (Abb. 1).



**Abb. 1:** HPLC-Trennung von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure. Bedingungen im Exp. Teil

Trägt man bei der Auswertung den jeweils gefundenen Gehalt an Acetylsalicylsäure als Logarithmus gegen die Zeit auf, so resultiert eine Gerade für jeden pH-Wert.

Aus der Steigung der Geraden läßt sich die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion berechnen. Der Vergleich lysinfreier und lysinhaltiger Systeme zeigt, daß sich der Einfluß des Lysins erst im alkalischen pH-Bereich deutlich bemerkbar macht. Erst wenn die Aminogruppen ( $pK_s$  8,9 und 10,3 bei 38°) des Lysins weitgehend deprotoniert vorliegen, können sie durch Angriff an der Esterbindung die Abbaugeschwindigkeit steigern.

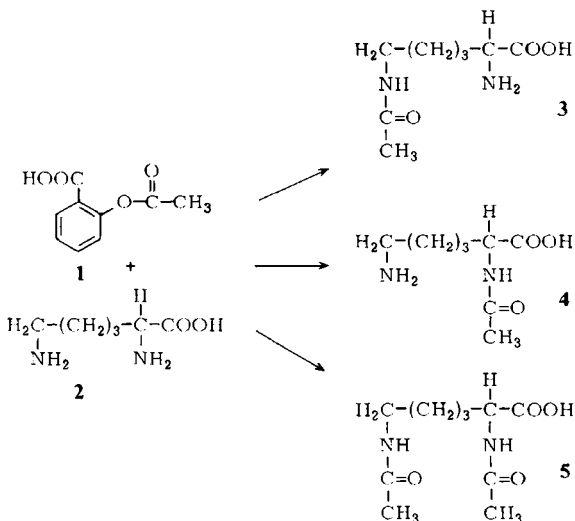


PHARZ

**Abb. 2:** Zeitlicher Verlauf der Abnahme des Acetylsalicylsäuregehalts in wässrigen Lösungen des Acetylsalicylsäure-Lysin-Salzes

Es stellt sich damit die Frage, ob durch Wechselwirkungen zwischen Lysin und Acetylsalicylsäure auch die Entstehung neuer Reaktionsprodukte verursacht wird. In acetylsalicylsäurehaltigen Systemen wurden für Kodein<sup>14)</sup>, Homatropin<sup>15)</sup> und Paracetamol<sup>16)</sup> Acetylierungsprodukte nachgewiesen.

Bei der Aminolyse der Acetylsalicylsäure (**1**) durch Lysin (**2**) scheinen zunächst drei verschiedene Reaktionsprodukte möglich:  $\epsilon$ -N-Acetyl-lysin (**3**),  $\alpha$ -N-Acetyl-lysin (**4**) und N,N'-Diacetyl-lysin (**5**).



Die Monoacetyl-lysine wurden nach Angaben von *Neuberger* und *Sanger*<sup>17)</sup> gewonnen: Zur Darstellung von  $\epsilon$ -*N*-Acetyl-lysine wird mit Kupfer die  $\alpha$ -Aminogruppe und die Carboxylgruppe des Lysins komplexiert, die endständige Aminogruppe acetyliert und mit Schwefelwasserstoff der Kupferkomplex zur gewünschten Verbindung zerlegt. – Zur Gewinnung von  $\alpha$ -*N*-Acetyl-lysine wird zunächst ebenfalls der Kupferkomplex gebildet, mit Carbobenzoylchlorid die endständige Aminogruppe geschützt und der Kupferkomplex mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Mit Acetanhydrid wird die  $\alpha$ -Aminogruppe acetyliert und hydrogenolytisch die Carbobenzoxyschutzgruppe abgespalten. – *N,N'*-Diacetyl-lysine wurde nach *Gordon*, *Martin* und *Synge*<sup>18)</sup> erhalten: Lysin wird im alkalischen Milieu mit Acetanhydrid erschöpfend acetyliert und nach Ansäuern mit Ethylacetat extrahiert.

Mit Hilfe der so gewonnenen Vergleichssubstanzen konnte nun parallel zu der hochdruckflüssigkeitschromatographischen Untersuchung auf Acetylsalicylsäure und Salicylsäure eine dünn-schichtchromatographische Untersuchung auf die verschiedenen Acetyl-derivate des Lysins durchgeführt werden (Abb. 3).

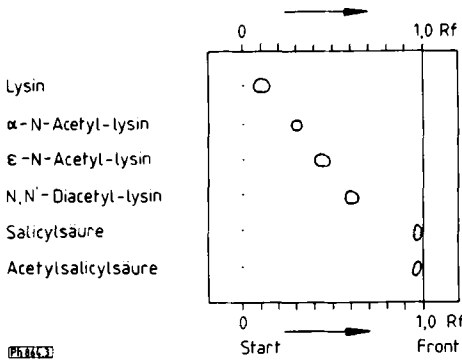
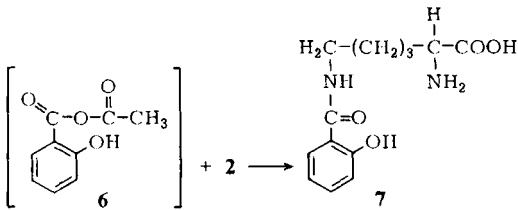


Abb. 3: DC von Lysin, Acetylsalicylsäure und Acetyl-derivaten des Lysins.

Es ergab sich, daß schon nach kurzer Lagerung des Lysinsalzes der Acetylsalicylsäure in Wasser die Acetylierungsprodukte  $\alpha$ -*N*-Acetyl-lysine und  $\epsilon$ -*N*-Acetyl-lysine nachweisbar waren (Nachweisgrenze 0,01 mg/ml).  $\epsilon$ -*N*-Acetyl-lysine trat erwartungsgemäß in deutlich größerer Menge auf. – Bei der Lagerung einer ungepufferten Lösung von 500 mg Acetylsalicylsäure und 405 mg Lysin bei Raumtemperatur entstanden im Verlauf von zehn Tagen 270 mg Salicylsäure; an Acetylsalicylsäure waren noch 150 mg vorhanden. Es bildeten sich 30 mg  $\alpha$ -*N*-Acetyl-lysine, 20 mg  $\epsilon$ -*N*-Acetyl-lysine und 10 mg *N,N'*-Diacetyl-lysine, wobei diese Werte dünn-schichtchromatographisch halbquantitativ ermittelt wurden. – Bei dem für gebräuchliche Injektionslösungen eingestellten pH-Wert von 5,0 erfolgten entsprechende Umsetzungen sehr langsam (vgl. Abb. 2). Sie können innerhalb der minutenlangen Verbrauchszeit einer vorschrittsgemäß frisch zubereiteten Injektionslösung vernachlässigt werden.

Von insbesondere immunologischem Interesse war, ob zusätzlich zu den nachgewiesenen Acetylverbindungen noch Salicyloylverbindungen auftraten. Zu den Nebenwirkungen

gen der Acetylsalicylsäure kann neben der Hemmung der Blutgerinnung, gastrointestinalen Reizungen mit Schleimhautschäden, Ohrensausen, Schwindel, die Provokation eines Asthma bronchiale Anfalls<sup>19,20)</sup> gehören. Diese Nebenwirkungen werden teilweise auf allergische Reaktionen zurückgeführt, die mit 0,2 bis 0,9 % Häufigkeit auftreten. Abgesehen von der direkten Wirkung der Acetylsalicylsäure durch Hemmung der Prostaglandinsynthese, besteht einmal die Möglichkeit einer Beteiligung acetylierten Humanalbumins, dessen Bildung durch Acetylsalicylsäure als acetylierendes Agens nachgewiesen wurde<sup>21,22)</sup> und das als Antigen wirkt. Zum anderen wurde postuliert<sup>23)</sup>, daß aus der Reaktion von Acetylsalicylsäure mit Aminogruppen Salicyloylverbindungen entstehen; diese können als niedermolekulare Haptene zu einer Immunreaktion führen. Aus Acetylsalicylsäure (**1**) würde im vorliegenden Fall über das gemischte Anhydrid **6** mit Lysin (**2**) ein Salicyloyl-lysin (**7**) entstehen.



Spätere Untersuchungen<sup>24,25)</sup> legten dar, daß weniger die Acetylsalicylsäure selbst, als vielmehr die Verunreinigungen Acetylsalicylsäureanhydrid und Acetylsalicyl-salicylsäure, die herstellungabhängig in Konzentrationen von 0,001 bis 0,3 % in handelsüblicher Acetylsalicylsäure gefunden wurden, zu solchen allergischen Reaktionen führen können.

Zur Überprüfung der Frage, ob bei der Aminolyse der Acetylsalicylsäure durch Lysin Salicyloyl-lysine entstehen, wurde  $\epsilon$ -N-Salicyloyl-lysin, das aufgrund der größeren Basizität der endständigen Aminogruppen des Lysins hauptsächlich zu erwarten ist, durch unabhängige Synthese gewonnen.

Durch HPLC-Untersuchungen (Nachweisgrenze  $10^{-5}$  g/ml) und dünnschichtchromatographisch konnte das 3-N-Salicyloyl-lysin als Wechselwirkungsprodukt zwischen Acetylsalicylsäure und Lysin bei den untersuchten Lösungen ausgeschlossen werden.

### Experimenteller Teil

*Geräte:* Büchi SMP-20; IR-Spektrometer Beckman IR 33; UV-Spektrometer Beckman Modell 25; NMR-Spektrometer Bruker WH 90; Varian 8500 HPLC-System mit UV-Detektor LC 55 Perkin-Elmer, DC: HPTLC-Fertigplatten Kieselgel 60, Fließmittel: Chloroform/Methanol/Wasser/Pyridin/Eisessig, 40 : 40 : 8 : 10 : 3, Detektion UV-Licht (254 nm) und Joddampf; *Gefriertrockner* delta IL Christ.

#### Acetylsalicylsäure-Lysinsalz

180,1 mg (1 mmol) Acetylsalicylsäure und 146,4 mg (1 mmol) Lysin wurden unter leichtem Erwärmen mit Hilfe eines Ultraschallbades (Bransonic 52) in 30 ml Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wurde bei

einer Temp. des Kryostaten von  $-60^{\circ}$  und einem Endvak. von 0,03 Torr (entsprechend 3,99 Pa) der Gefriertrocknung unterworfen. Es resultierte ein weißes, durch eine leichte Färbung des eingesetzten Lysins bisweilen schwach gelblich gefärbtes Produkt. Schmp.:  $131-134^{\circ}$ ;  $C_{15}H_{22}O_6N_2$  (326,35) Ber. C 55,2 H 6,74 N 8,6; Gef. C 55,5 H 6,70 N 8,4; DC: Rf 0,06 (Lysin), Rf 0,90 (Acetylsalicylsäure), UV (Wasser)  $\lambda_{\max}$  275 nm (sh),  $\log \epsilon = 2,6$ ; IR (KBr): 2960, 1750, 1580, 1550  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR DMSO- $D_6$ , TMS:  $\delta$  (ppm) = Lysin 7,69 ( $-NH_2$ ), 7,16 ( $-NH_3^{\oplus}$ ), 3,32 ( $-CH_2$ ), 1,90 ( $-(CH_2)_3$ ), 2,23 (s), ( $-CH_3$ ).

*Stabilität von Acetylsalicylsäure-Lysinsalz in wäßriger Lösung bei unterschiedlichen pH-Werten*

Die Lagerung der wäßrigen Probenlösungen für die Stabilitätsuntersuchung erfolgte in 50-ml-Glasmeßkolben in einem Thermostaten Haake FS 2 bei einer Badtemp. von  $23^{\circ} (\pm 0,05^{\circ})$ .

HPLC-Gehaltsbestimmung von Acetylsalicylsäure: Hibar Fertigsäule Merck 25 cm  $\times$  4 mm, gefüllt mit Lichrosorb RP 18 Teilchengröße 5  $\mu m$ ; Temp.: Raumtemp.; Druck: 125 bar; Fließgeschwindigkeit: 50 ml/h; Fließmittel: 30 % Methanol Uvasol Merck/70 % 0,05 m Phosphatpufferlösung pH 6,5; Schreiber 1 cm/min; 20 mV; Detektorwellenlänge: 220 nm.

Die Konz. an Acetylsalicylsäure wurden mit der Methode des int. Stand. berechnet, int. Stand. 3-Hydroxybenzoesäure. Unter der Annahme einer Reaktion 1. Ordnung für die Abnahme des Acetylsalicylsäuregehaltes bei dem jeweiligen pH-Wert wurden aus den Konz. die Geschwindigkeitskonstanten K berechnet nach  $K = 2,303 \cdot t^{-1} \cdot \log (c_0 \cdot c^{-1})$ ; t = Zeit,  $c_0$  = Anfangskonz. zur Zeit  $t_0$ , c = Konz. zur Zeit t.

**Tab. 1:** Geschwindigkeitskonstanten der Abnahme des Acetylsalicylsäuregehalts bei unterschiedlichen pH-Werten

pH-Wert	K ( $d^{-1}$ )	K ( $d^{-1}$ )
	Acetylsalicylsäure-Ansatz	Acetylsalicylsäure-Lysinsalz
2,0	0,049	0,050
3,0	0,089	0,096
4,0	0,169	0,180
5,0	0,210	0,229
6,0	0,214	0,237
7,0	0,231	0,250
8,0	0,257	0,264
9,0	0,451	0,785
10,0	1,702	2,890

*$\epsilon$ -N-Acetyl-lysin*

1,46 g (0,01 mol) Lysin wurden in heißem Wasser gelöst und mit einem Überschuß (2,5 g) Kupfercarbonat versetzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde filtriert. In kleinen Anteilen wurden 1,2 g Acetanhydrid und 2,2 g Bariumhydroxid zugesetzt. Nach 30 min wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit  $H_2S$  das Kupfer als Sulfid gefällt. Nach Abfiltrieren des Sulfids wurde neutralisiert, erneut filtriert und die Lösung bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in wenig heißem Wasser aufgenommen und mit Ethanol das  $\epsilon$ -N-Acetyl-lysin ausgefällt. Schmp.:  $248-251^{\circ}$ ;  $C_8H_{16}O_3N_2$  (188,05) Ber. C 51,1 H 8,50 N 14,9 Gef. C 50,7 H 8,40 N 14,6; DC: Rf 0,45; IR

(KBr): 3376, 1645, 1585, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,96 (s), ( $-\text{CH}_3$ ); 3,72 (t), ( $-\text{CH}$ ); 3,17 (t), ( $-\text{CH}_2$ ); 1,47 (m),  $\text{C}-(\text{CH}_2)_3$ ;  $^{13}\text{C-NMR}$  von  $\delta$ -*N*-Acetyl-lysin ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 178,1 (C-1); 57,3 (C-2); 30,6 (C-3); 24,4 (C-4); 32,8 (C-5); 41,7 (C-6); 179,0 (C-7).

#### *$\alpha$ -N-Acetyl-lysin*

1,46 g (0,01 mol) Lysin wurden in heißem Wasser gelöst und mit einem Überschuß an Kupfercarbonat (2,5 g) versetzt. Dann wurden unter Kühlung 2 ml Carbobenzoychlorid und 10 ml 2 N-NaOH zugesetzt. Ausgefallener  $\epsilon$ -*N*-Carbobenzoyl-lysin-Kupferkomplex wurde abfiltriert und in Wasser neu suspendiert. Mit Schwefelwasserstoff wurde der Kupferkomplex zerlegt, die Lösung erhitzt und heiß filtriert. Beim Abkühlen fiel  $\epsilon$ -*N*-Carbobenzoyl-lysin aus, das abfiltriert in 10 ml N-NaOH gelöst und mit Acetanhydrid versetzt wurde. Nach 1 h wurde mit Salzsäure neutralisiert und mit Ether extrahiert. Anschließend wurde mit Salzsäure angesäuert bis sich das  $\epsilon$ -*N*-Carbobenzoyl- $\alpha$ -*N*-acetyl-lysin abschied. Dieses Öl wurde mit Ethylacetat extrahiert und die Ethylacetatphase eingengt. Der ölige Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen mit wenig Eisessig und Wasser versetzt und nach Zusatz von Pd Wasserstoff eingeleitet. Anschließend wurde filtriert, die Lösung eingengt, mit Wasser aufgenommen und mit Ethanol das  $\alpha$ -*N*-Acetyl-lysin ausgefällt. Schmp.: 247–250°;  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$  (188,05) Ber. C 51,1 H 8,50 N 14,9; Gef. C 50,6 H 8,65 N 14,5; C: Rf 0,32; IR (KBr): 3285, 1675, 1640, 1582  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,01 (s), ( $-\text{CH}_3$ ); 2,99 (t), ( $-\text{CH}_2$ ); 4,14 (t), ( $-\text{CH}$ ); 1,63 (m), ( $-(\text{CH}_2)_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 177,2 (C-1); 57,7 (C-2); 28,8 (C-3); 24,4 (C-4); 33,7 (C-5); 42,1 (C-6); 41,2 (C-7).

#### *N,N'-Diacetyl-lysin*

1,46 g (0,01 mol) Lysin wurden in Wasser mit Natronlauge und überschüss. Acetanhydrid versetzt. Die Lösung wurde einige h bei Raumtemp. belassen, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt; Schmp.: 138–140°;  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$  (230,18) Ber. C 52,2 H 7,80 N 12,1 Gef. C 51,8 H 8,02 N 12,0; DC: Rf 0,64 IR (KBr): 33,05, 1715, 1612, 1538  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) = 1,78 (s), ( $-\text{CH}_3$ ); 1,84 (s), ( $-\text{CH}_3$ ); 4,09 ( $-\text{CH}$ ); 2,99 (t), ( $-\text{CH}_2$ ); 1,35 (m), ( $-(\text{CH}_2)_3$ ).

#### *$\epsilon$ -N-Salicyloyl-lysin*

2,14 g (0,01 mol) Salicylsäurephenylester wurden mit einem Überschuß an Lysin in Natronlauge gelöst und 1 h erhitzt. Beim Ansäuern mit Schwefelsäure fiel  $\epsilon$ -*N*-Salicyloyl-lysin aus; es wurde durch Waschen mit Ether von entstandenem Phenol befreit. Schmp.: 249–252°;  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$  (266,24) Ber. C 58,7 H 6,76 N 10,5 Gef. C 58,4 H 6,58 N 10,3; DC: Rf 0,08; IR (KBr): 3415, 1662, 1605, 1560, 1512;  $^1\text{H-NMR}$  von  $\epsilon$ -*N*-Salicyloyl-lysin ( $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 6,60 (m), (aromat. H); 7,13 ( $-\text{NH}$ ); 7,77 ( $-\text{NH}_2$ ); 8,28 (s), ( $-\text{OH}$ ).

### Literatur

- 1 E. Aron, B. Delbarre und J. M. Jankowski, Bull. Acad. Nat. Med. Paris 154, 160 (1970).
- 2 JAP-Pat. 764423 (16. 4. 1976); C.A. 85, 68297n (1976).
- 3 D. O. S. 263543 (24. 2. 1977); C.A. 86, 161317z (1977).
- 4 SPAN-Pat. 385222 (1. 4. 1973); C.A. 80, 82412z (1974).
- 5 SPAN-Pat. 411121 (16. 11. 1976); C.A. 86, 195227k (1977).
- 6 F-Pat. 2115060 (11. 8. 1972); C.A. 78, 75877k (1973).
- 7 L. J. Edwards, Trans. Faraday Soc. 46, 723 (1950).

- 8 C. A. Kelly, *J. Pharm. Sci.* 59, 1053 (1970).
- 9 S. S. Kornblum und A. M. Zoglio, *J. Pharm. Sci.*, 56, 1261, 1569 (1967).
- 10a) J. L. Morrison und J. M. Orr, *J. Pharm. Sci.* 55, 936 (1966); b) L. J. Walter, D. F. Biggs und R. T. Coutts, *J. Pharm. Sci.* 63, 1754 (1974); c) J. R. Watson, P. Crescuolo und F. Matsui, *J. Pharm. Sci.* 60, 455 (1971).
- 11a) S. L. Ali, *J. Chromatogr.* 126, 651 (1976); b) S. O. Jansson und I. Andersson, *Acta Pharm. Suec.* 14, 161 (1977).
- 12 H. Kubin und H. Gänshirt, *Pharm. Ind.* 38, 224 (1976).
- 13 R. C. Reed und W. W. Davis, *J. Pharm. Sci.* 54, 1533 (1965).
- 14 A. L. Jacobs, A. E. Dilatush, S. Weinstein und J. J. Windheuser, *J. Pharm. Sci.* 55, 893 (1966).
- 15 E. Shami, J. Dudzinski, L. Lachmann und J. Tingstad, *J. Pharm. Sci.* 62, 1283 (1973).
- 16 E. Kalatzis, *J. Pharm. Sci.* 59, 193 (1970).
- 17 A. Neuberger und F. Sanger, *Biochem. J.* 37, 515 (1943).
- 18 A. H. Gordon, A. J. P. Martin und R. L. M. Synge, *Biochem. J.* 37, 82 (1943).
- 19 H. M. Bolt, *Med. Monatsh. Pharm.* 1, 33 (1978).
- 20 V. Dinnendahl, *Pharm. Ztg.* 122, 1413 (1977).
- 21 S. R. Farr, *J. Allergy* 45, 321 (1970).
- 22 S. R. Farr, D. Hawkins und R. N. Pinkard, *Nature (London)* 219, 68 (1968).
- 23 M. A. Schwartz und G. L. Amidon, *J. Pharm. Sci.* 55, 1464 (1966).
- 24 A. L. de Weck, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 49, 119 (1975).

[Ph 864]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 127-134 (1985)

## Reaktionen von antiphlogistisch wirkenden Indolderivaten mit Singulett-Sauerstoff, 1. Mitt.<sup>1)</sup>

### Beteiligung von reaktiven Sauerstoffspezies am Mechanismus der Prostaglandinsynthese

Hans-Jürgen Duchstein

Pharmazeutisches Institut Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2-4, 1000 Berlin 33  
Eingegangen am 4. Oktober 1983

---

Die Reaktionen von Singulett-Sauerstoff mit antiphlogistisch wirkenden und die Prostaglandinsynthese hemmenden Indolderivaten wie Indometacin (**1a**) und Acemetacin (**1b**) werden beschrieben. Dabei zeigt sich eine relativ schnelle Reaktion und die Bildung von Produkten, die in ähnlichen Reaktionen von  $^1\text{O}_2$  in der Indolreihe bereits untersucht wurden<sup>2-13</sup>). Wie aus den Endprodukten abzulesen ist, wird in allen Fällen im ersten Schritt in einer (2+2)-Cycloaddition mit  $^1\text{O}_2$  als Elektrophil und dem Indol ein Dioxetan **2** gebildet. Ausgehend von diesem reaktiven Zwischenprodukt konnten 1. nach Ringöffnung verschiedene o-Acyl-anilide **4a-d** und der substituierte Ester **4e, 2.**