

Über Reaktionen von Pindolol in wäßrigen Lösungen

Reactivity of pindolol in aqueous solutions

Piroska Kertész¹⁾, Mihály Takács^{1, 2)}, Ágnes Gergely-Zobin¹⁾, József Tamás³⁾, Zoltán Pál⁴⁾

¹⁾ Institut für Pharmazeutische Chemie der „Semmelweis“ Medizinischen Universität, Högyes E. Str. 9, H-1092 Budapest, Ungarn,

²⁾ zur Zeit am Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, 4400 Münster, Deutschland,

³⁾ Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,

⁴⁾ Institut für Organische Chemie der „Semmelweis“ Medizinischen Universität.

Eingegangen am 18. Dezember 1987

Da über die Stabilität des β -Rezeptorenblockers Pindolol (**1**) unseres Wissens keine publizierten Angaben vorliegen, war es das Ziel dieser Arbeit, die Hauptabbauwege bei der thermischen Zersetzung aufzuklären.

Protonenkatalysierte Dimerisation

Das DC einer mit starken Säuren ($pK < 3$) angesäuerten wäßrigen Lösung von **1** zeigt außer dem Fleck **1** (R_f 0.41) einen stärkeren (0.19, Hauptprodukt **2**) und mehrere kleinere Flecke – auch aus frisch bereiteten Lösungen.

Im MS des isolierten **2** erscheint ein M^{+} , das einem Pindolol-Dimeren zuzuordnen ist und eine Fragmentierung, die auch für **1** charakteristisch ist. Die Existenz der Ionen $(M - 2 \times 115)^{+}$ und $(M - 2 - 2 \times 115)^{+}$ beweist, daß sich die Dimerisation durch Verknüpfung der Indol-Anteile vollzieht.

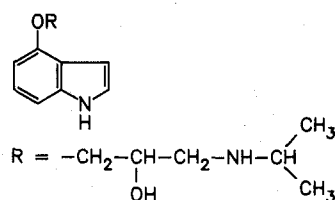
Im 1H -NMR-Spektrum (Tab. 1) von **2** zeigt sich bei $\delta = 5.35$ ppm ein neues Signal mit hoher Multiplizität und mit einer $1H$ -Intensität. Unter Berücksichtigung der Darlegungen über die Indolpolymerisation¹⁾ bietet sich für das Dimere die Struktur **2** an. Das Signal bei $\delta = 5.35$ ist dann dem Methinproton in Nachbarschaft des Indolin-N zuzuschreiben.

Thermische Zersetzung

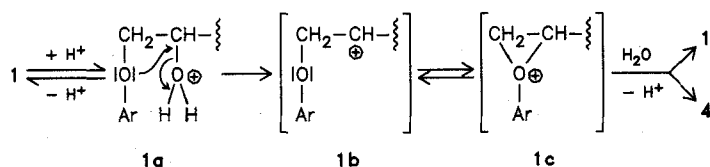
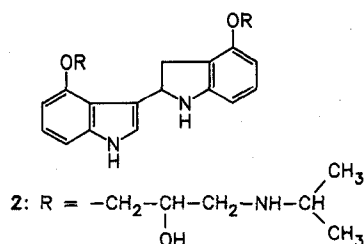
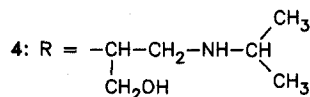
Die Zersetzung von **1** in wäßriger Lösung wurde pH-abhängig bei 98 ± 2 °C qualitativ untersucht. DC und UV-Spektren deuteten auf ein Minimum der Zersetzungsgeschwindigkeit zwischen pH 3–5. Am schnellste ist die Zersetzung bei pH 1. Aus einer solchen Lösung sind nach 4-tägiger Lagerung die Produkte **2**, **3**, **4** in größerer Menge nachweisbar.

3 war mit dem durch Stoll und Mitarbeiter²⁾ beschriebenen 4-Hydroxyindol identisch.

4 war in vielen Parametern (R_f , Basizität, UV- und IR-Spektren) **1** ähnlich. Aufgrund des MS erwies sich **4** als Strukturisomer von **1**. Zahlreiche Fragmente sind in Spektren beider Verbindungen von gleicher Masse, doch ihre Intensitätsverhältnisse unterscheiden sich stark voneinander. Nur bei **4** treten die Ionen bei m/z 217, 177 und 159 auf. (Das letztere hat die Summenformel $C_{10}H_9NO$, wahrscheinlich mit Indolylvinyletherstruktur.) Diese Ionen entstehen aus M^{+} durch Verlust von 31-, 71-, bzw. 89 mu. Im 1H -NMR-Spektrum gibt es – neben vielen Ähnlichkeiten – einen auffallenden Unterschied. Die den O-Methylen- und O-Methinprotonen entsprechenden Signale, die bei **1** teilweise verdeckt sind ($\delta = 4.14$ und 4.20 ppm), erscheinen im Spektrum von **4** deutlich voneinander getrennt (3.88 bzw. 4.50). Dieser Umstand, sowie die nach Protonierung und nach Acylierung erhaltenen Spektren deuten die Struktur **4** an. Die Zusammengehörigkeit der Signalsysteme wurde durch Doppelresonanzmessungen bewiesen.



3: $R = H$



Tab. 1: ¹H-NMR-Daten von Pindolol und seiner Hauptzersetzungsprodukte 2 und 4 (ohne OH-, NH-Protonen)

Substanz	Arom.H	C(2)-H	C(3)-H ₂ (Indolin)	(ArO)-CH ₂ -	(HO)-CH-	(HO)-CH ₂ -	(ArO)-CH-	-CH ₂ -(NH)-	-(NH)-CH-	CH ₃ (CH)-CH ₃
1 (in CDCl ₃ + + CD ₃ OD)	6.50 (m, 2H) 7.05 (m, 3H)	-	-	4.14 (d, 2H)	4.20 (quint, 1H)	-	-	2.98 (d, 2H)	2.84 (sept, 1H)	1.08 (d, 6H)
2 (in CDCl ₃)	6.20-6.53 (m, 3H) 6.80-7.05 (m, 4H)	5.30 (m, 1H)	3.25 (m, 2H)	3.96 (m, 2H) 4.05 (m, 2H)	3.90-4.15 (m, 2H)	-	-	2.80 (m, 4H)	3.25 (m, 2H)	0.93-1.15 (m, 12H)
2 (in CD ₃ OD)	6.35-6.60 (m, 3H) 6.85-7.15 (m, 4H) 7.32-7.55 (m, 2H) 6.95-7.25 (m, 4H) 6.60-6.75 (m, 1H)	5.35 (m, 14)	3.05-3.45* (m, 2H)	3.90-4.20 (m, 6H)	-	-	-	2.55-3.03 (m, 6H)	-	0.90-1.20 (m, 12H)
2, protoniert (in CD ₃ OD + + TFA)	-	5.92 (m, 1H)	3.65-3.80 (m, 2H)	4.05-4.45 (m, 6H)	-	-	-	3.03-3.60 (m, 6H)*	-	1.15-1.40 (m, 12H)
4 (in CDCl ₃)	6.60 (m, 2H) 6.95 (m, 3H)	-	-	-	-	3.88 (d, 2H)	4.5 (m, 1H)	3.03 (d, 2H)	2.74 (sept, 1H)	0.98 (d, 6H)
4, protoniert (in CD ₃ OD + + TFA)	7.05 (m, 4H) 6.62 (m, 1H)	-	-	-	-	3.80 (d, 2H)	4.75 (quint, 1H)	3.45 (m, 3H)	-	1.33 (d, 6H)
4, Trifluor- acetyl-Derivat (in CDCl ₃ + + TFA)	8.1 (m, 1H) 6.8-7.4 (m, 4H)	-	-	-	-	4.75 (m, 2H)	5.17 (quint, 1H)	3.65 (m, 3H)	-	1.3-1.6 (m, 6H)

* mit Lösungsmittelsignalen
(P. Kertész, M. Takács, et al.)

Diskussion

Die Reaktionsfähigkeit des Pindolols (**1**) wird hauptsächlich durch den Indolteil des Moleküls bestimmt. Die bei Einwirkung von starken Mineralsäuren auftretende Dimerisation ist ein sich rasch abspielender Gleichgewichtsprozeß, der bei hinreichend hoher Säure- und **1**-Konzentration praktisch vollständig abläuft. Feststellungen über den säurekatalysierten Polymerisationsmechanismus des Indols³ sind auf **1** widerspruchsfrei anwendbar. Die Dimerisation vollzieht sich in Lösung auch mit mittelstarken Säuren, ist aber in Säuren mit $pK_A > 3$ nicht mehr nachweisbar.

Bei höheren Temp. erfolgt außer der Etherspaltung auch eine intramolekulare Umetherung (s. Schema **1**). Demnach führt die Protonierung und eine darauffolgende Abspaltung der OH-Gruppe von **1** über das durch die Aryloxygruppe stabilisierte Carbokation **1c** zu **4** bzw. teilweise zum Ausgangsmaterial (**1**), abhängig vom Angriffspunkt des Lösungsmittelmoleküls am **1c**.

Experimenteller Teil

Materialien

Für Pindolol danken wir dem EGIS Pharmazeutisch-Chemischen Werk Budapest. – Reagenzien und Lösungsmittel waren „p. a.“ Qualität, Pufferlösungen nach Sörensen, pH 2.0–6.4 Zitrat, pH 7.6–10.0 Borat.

Geräte

Schmp. (nicht korr.): Boetius hiezbare Tisch-Mikroskop. – UV-Spektren: Pye-Unicam 8-100. – ¹H-NMR-Spektren: Jeol PS-100. Massenspektren: MS 902. – Direktextraktion der Substanzen aus Kieselgel Fertigplatten: Eluchrom (CAMAG). – Schichtchromatographie: DC Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), PSC Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254s} (Merck). Fließmittel: Ethylacetat-Methanol-Ammoniak, 25 % 80 + 15 + 5. Kammersättigung. Detektion: 1. Fluoreszenzlösung, 2. „On plate“-Fleckenverfärbung. 4–5 min Bestrahlung mit UV-Licht wirkt beschleunigend auf die Entwicklung der Farben.

Untersuchung der Einwirkung von Säuren

Mittels 0.1N, 1N und 2N Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Wein-, Zitronen- und Essigsäure wurden 1proz. **1**-Lösungen hergestellt. Zur DC wurden aus den frisch bereiteten Lösungen jeweils 20 bzw. 100 µg **1** entspr. Anteile aufgetragen.

Thermische Belastung zur Analyse

Je 3.0 ml der 0.1- und 0.5proz., mit 0.1N HCl, 0.1N NaOH und mit Pufferlösungen von pH 2–10 hergestellten **1**-Lösungen wurden in Glasampullen bei $98 \pm 2^\circ\text{C}$ Streßtemp. gelagert.

4,4'-Bis-[3-(isopropyl-amino)-2-hydroxy-propoxy]-2,3'-(2,3-dihydrobiindol) (**2**)

1 g **1** wird in 50 ml 2N HCl 5 min stehengelassen. Nach Zugabe von 150 ml Chloroform und 150 ml 2N NaOH wird 1 min kräftig geschüttelt. Die Chloroformphase wird eingedampft, der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. der vakuumgetrockneten, farblosen Kristalle $87\text{--}93^\circ$. – UV λ_{max} (log ϵ): in Methanol: 265 (3.89 sh), 280 (3.78), 290 (3.73); in 0.1N HCl: 265 (3.97), 287 (3.62); in 0.1N NaOH: 266 (3.88, sh), 280 (3.82), 290 (3.76). – MS (70 eV): $m/z = 496$ (36 % M^{+}), 495 (38), 494 (38), 424 (40), 422 (10), 382 (20), 381 (65), 380 (72), 379 (20), 363 (30), 322 (5), 267 (26), 266 (96), 265 (57), 264 (100). – ¹H-NMR-Spektrum: s. Tab. 1.

4-Hydroxy-1H-indol (**3**)

250 ml einer 21 d bei 98°C gelagerten 0.5proz. **1**-Lösung in 0.1N HCl wird dreimal mit je 250 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden unter N_2 zur Trockne eingedampft. Die chemischen und physikalischen Parameter der aus Chloroform umkristallisierten Substanz stimmten mit den in der Lit.^{2,4}) angegebenen überein.

2-(1H-Indol-4-yloxy)-3-[(1-isopropyl)-amino]-propan-1-ol (**4**)

Die zur Isolierung von Produkt **3** mit Ether ausgezogene wäßrige Phase wird mit N NaOH auf pH 13–14 gebracht und dreimal mit je 250 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden eingedampft und mittels präp. DC gereinigt. Die abgeschabten **4**-Bande wurden eluiert und an DC-Platten rechromatographiert. Die **4**-Flecken wurden mit Eluchrom/MeOH eluiert, die Eluate eingedampft und untersucht: Farbloses Öl. – UV λ_{max} (log ϵ) in Methanol: 267 (3.95), 288 (3.70); in 0.1N HCl: 266 (3.93), 287 (3.67); in 0.1N NaOH: 266 (3.94), 287 (3.70). – MS (70 eV): $m/z = 248$ (18 % M^{+}), 217 (1), 177 (1.5), 159.068 (22), 133 (14), 116 (56), 72.0814 (100). – ¹H-NMR-Spektrum: s. Tab. 1.

Literatur

- 1 W. A. Remers in W. J. Houlihan, *Indoles*, Part One, 63–67, Wiley-Interscience, 1972.
- 2 A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer und A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta*, **38**, 1452 (1955).
- 3 G. F. Smith in A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2**, 300–309, Academic Press, New York, 1963.
- 4 E. Eich und H. Rochelmeier, *Pharm. Acta. Helv.* **41**, 109 (1966).

[KPh 464]