

EPR - SPEKTREN VON RADIKALKATIONEN AUS PROMAZIN UND CHLORPROMAZIN

Helmut Fenner und Hermann Möckel

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin und Hahn-Meitner-Institut für Kernforschung, Sektor Strahlenchemie, Berlin - Wannsee

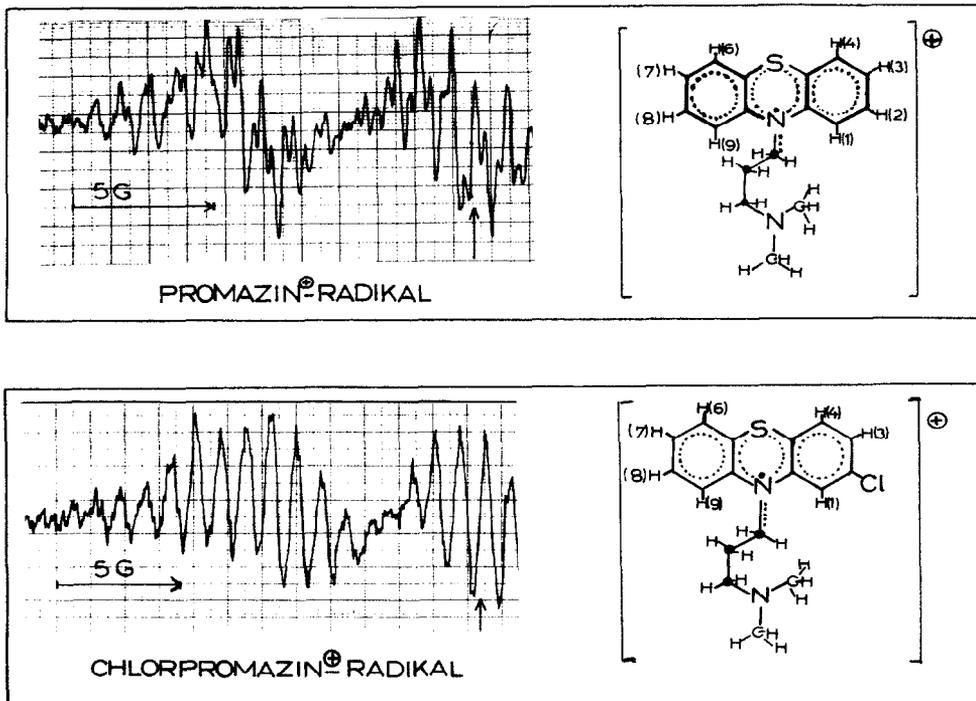
(Received in Germany 19 May 1969; received in UK for publication 10 June 1969)

Die Oxydation von Phenothiazin - Neuroleptika verläuft über Radikal-Ionen, wie zuerst von FORREST u. Mitarb. bei Promazin, Chlorpromazin u.ä. EPR-spektroskopisch gezeigt wurde.^[1] Inzwischen sind von verschiedenen Phenothiazin - Arzneistoffen Radikal-Ionen unter unterschiedlichen Bedingungen dargestellt und mit Hilfe von EPR - Spektren nachgewiesen worden.^[2-6] Während die Elektronenstruktur des aus unsubstituiertem Phenothiazin entstehenden neutralen Radikals und dessen protonierte Form mit Hilfe ihrer hochaufgelösten EPR - Spektren aufgeklärt werden konnte, sind den bisher von substituierten Phenothiazinen bekannt gewordenen EPR - Spektren keine Informationen über die Radikalstruktur zu entnehmen.^[7-14] Die von verschiedenen Autoren angegebenen Untersuchungsbedingungen erlauben keine hochauflösende EPR-Spektroskopie.

Die Anwendung dieser spektroskopischen Methode für Untersuchungen zur Pharmakokinetik setzt voraus, daß die experimentellen Bedingungen die Auflösung von Hyperfeinstruktur-Komponenten ermöglichen - nur dann kann eine Aussage über die Elektronendichten in den während der Biotransformation auftretenden radikalischen Zwischenstufen erwartet werden. Unter dieser Voraussetzung kann die EPR - Spektroskopie Informationen liefern, die zum Verständnis der Arzneimittelwirkung auf molekularer Ebene beitragen.

Wir haben die Redox-Reaktionen tricyclischer Psychopharmaka ausführlich untersucht, um günstige Bedingungen für die hochauflösende EPR - Spektroskopie zu finden. Als besonders geeignet erwies sich das System Dibenzoylperoxyd/Benzol (mit Argon entlüftet) . Die hierbei thermisch oder nach kurzzeitiger Photolyse entstehenden Radikale sind für EPR - spektroskopische Untersuchungen ausreichend stabil und wir beobachteten während der Meßzeit keine Nebenreaktionen, wie sie in polaren Lösungsmitteln bzw. bei der Verwendung anderer Oxydationsmittel auftreten.

Abb. 1 und 2 zeigen die unter diesen Bedingungen aufgenommenen Spektren von Promazin und Chlorpromazin (10^{-4} molare Lösungen der Basen + 0,1 % Dibenzoylperoxyd in Benzol) : (LOW-FIELD-TEILE)



Die außerordentlich linienreichen Spektren - unter Berücksichtigung der N - $\underline{\text{CH}_2}$ - Aufspaltungen sind theoretisch 729 Linien zu erwarten - lassen sich auch unter günstigen Oxydations-Bedingungen nur begrenzt auflösen. Kopplungen für Ringprotonen von ca. 0,5 G gehen in die Linienbreite ein oder sind durch Überlagerung nur als Schultern zu erkennen. Eine Analyse der Hyperfeinstruktur ergibt neben einer großen Stickstoff-Kopplung (6,95 bzw. 7,0 G) beim Promazin-Radikal 5 Sätze äquivalenter Protonenpaare, beim Chlorpromazin-Radikal 4 Sätze äquivalenter Protonenpaare.

Die von GILBERT u. Mitarb.⁽¹⁰⁾ für das Phenothiazin-Radikalkation angegebene, MO-rechnerisch belegte Zuordnung der Kopplungsparameter wurde der Interpretation der Spektren zugrunde gelegt. Die im Radikalkation des unsubstituierten Phenothiazins gefundenen Kopplungskonstanten (a_N : 6,52 u. $a_{\underline{\text{N-H}}}$: 7,36) erlauben eine Zuordnung der größten Protonenkopplung zur N - $\underline{\text{CH}_2}$ - Gruppe.

Kopplungsparameter (in Benzol) :

(in G)	a_N	$a_{\underline{\text{N-H}}}$	$a_{\underline{\text{N-CH}_2}}$	$a_{\text{H}_{3,7}}$	$a_{\text{H}_{1,9}}$	$a_{\text{H}_{2,8}}$	$a_{\text{H}_{4,6}}$
Phenothiazin-Radikalkation: ⁽¹⁰⁾	6,52	7,36	---	2,58	1,23	0,46	0,46
Promazin-Radikalkation:	6,95	---	3,58	2,0	1,05	(0,5)	(0,5)
Chlorpromazin-Radikalkation:	7,0	---	3,5	1,9	1,0	(0,5)	(0,5)

Aufgrund dieser EPR-Spektren lassen sich die Radikal-Kationen von Promazin und Chlorpromazin dem Polymethin-Typ zuordnen, der u.a. durch alternierende Ladungsdichten, langwellige Absorption und Planarität des Systems gekennzeichnet ist.^[16,17] Über Zusammenhänge zwischen Radikalstruktur der Phenothiazin-Neuroleptika und ihrer Biotransformation sowie über die Radikal-Ionen weiterer Phenothiazin-Derivate werden wir berichten.

Literatur:

- (1) I.S.Forrest, F.M.Forrest u.M. Berger; *Biochim.Biophys.Acta* 29, 441 (1958)
- (2) L.H.Piette u.I.S.Forrest; *Biochim.Biophys. Acta* 57, 419 (1962)
- (3) C.Lagercrantz; *Acta Chem.Scand.* 15, 1545 (1961)
- (4) D.W. Schieser u.L.D.Tuck; *J.Pharm.Sci.* 51, 694 (1962)
- (5) D.C.Borg u. G.C. Cotzias; *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.* 48, 623 (1962)
- (6) L.H.Piette, G. Bulow u. I.Yamazaki; *Biochim.Biophys.Acta* 88, 120 (1964)
- (7) J.P. Billon; *Ann. Chimie* 7, 183 (1962)
- (8) J.P. Billon et al.; *J.Chim.Physique* 1964, 374
- (9) J.M.Lhoste u. F. Tonnard; *J.Chim.Phys.* 63, 678 (1966)
- (10) B.C. Gilbert et al. *Chem.Comm.* 6, 161 (1966)
- (11) H.S.Shine, C.Veneziani u.E.E.Mach; *J.Org.Chem.* 31, 3395 (1966)
- (12) C. Jackson u.N.K.D.Patel; *Tetrahedron Letters* 24, 2255 (1967)
- (13) Y. Tsujino; *Tetrahedron Letters* 21, 2545 (1968)
- (14) Y. Tsujino; *Tetrahedron Letters* 38, 4111 (1968)
- (15) Die Spektren wurden mit einem AEG-Gerät X 12 erhalten (Modulation: 125 KHz)
Alle Proben wurden 30 Min. mit Argon entlüftet. Aufnahme der Spektren bei Raumtemperatur.
- (16) S. Dähne; *Z.Chem.* 5, 444 (1965)
- (17) S. Dähne u. D. Leupold; *Ber. Bunsenges. Physik.Chem.* 70, 618 (1966)