

52)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

313. Band, Heft 9, Seite 800—803

Verlag Chemie, GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Tritium- und ^{14}C -markiertes Dithranol-1,8,9-triacetat

Hans-Peter Faro**), Angelika Retzow***) und Wolfgang Wiegrebe*)****)

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 800–803 (1980)

Tritium- und ^{14}C -markiertes Dithranol-1,8,9-triacetat

Hans-Peter Faro^{**}), Angelika Retzow^{***}) und Wolfgang Wiegrebe^{*)***})

E. Merck, Darmstadt, Institut für experimentelle Arzneimittelforschung^{**}), 8018 Grafing bei München; Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg^{***}), Postfach, 8400 Regensburg.

Eingegangen am 26. November

Dithranol (**1**) wird mit $[1-^{14}\text{C}]$ -Acetanhydrid zu $1,8,9-[^{14}\text{C}]$ -Triacetoxyanthracen (**2**) umgesetzt. $1,8,9$ -Triacetoxy ^3H -anthracen entsteht aus $1,8$ -Dihydroxy- ^3H - $9,10$ -anthrachinon (**6**) durch Reduktion und Acetylierung.

Tritium- and ^{14}C -Labelled Dithranol 1,8,9-Triacetate

Dithranol (**1**) is converted to $1,8,9-[^{14}\text{C}]$ -triacetoxyanthracene (**2**) by treatment with $[1-^{14}\text{C}]$ -acetic anhydride. $1,8,9$ -Triacetoxy- ^3H -anthracene is produced by reduction of ^3H - $1,8$ -dihydroxy-- $9,10$ -anthraquinone (**6**) followed by acetylation.

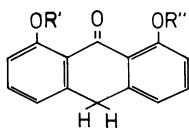
Zur Untersuchung der Haut-Penetration von Dithranol (**1**) und seinem Triacetylesther $1,8,9$ -Triacetoxyanthracen (**2**) haben Schäfer et al.¹⁾ ^3H -Dithranol verwendet, das als solches durch die Fa. Amersham tritiert worden war. Dabei müssen wegen der Keto-Enol-Tautomerie die H-Atome an C-10 bevorzugt durch ^3H ersetzt werden. Die Autoren haben aus diesem Grund die Möglichkeit der Rückreaktion von $>\text{C}^3\text{H}_2 \rightarrow \text{CH}_2$ durch 24 stg. Behandeln mit Wasser bei Raumtemp. geprüft und keinen Radioaktivitätsverlust beobachtet.

Beim Nacharbeiten der von Raab et al.²⁾ publizierten Ergebnisse über eine photochemisch angeregte Spezies aus Dithranol (**1**), die nach seinen Angaben die antipsoriatische Wirkform sein soll, stellten wir fest³⁾, daß aprotisch dipolare Lösungsmittel (u.a. DMF und DMSO) die intramolekularen H-Brücken in **1** aufbrechen und damit Deuterium-Austauschreaktionen an C-10 ermöglichen, während Säurespuren auch in DMF eine Phototautomerisierung ausschließen. Aus diesem Anlaß sollte **2** in ^3H - bzw. ^{14}C -markierter Form synthetisiert werden, wobei in bezug auf Metabolisierungsstudien von **2**, über die wir gesondert berichten, die ^{14}C -Aktivität in den Acylresten verankert sein mußte.

Synthese von $1,8,9-[^{14}\text{C}]$ -Triacetoxyanthracen (^{14}C -2)

Die Acetylierung von **1** führt meistens zu einem Gemisch von Mono-(**3**-), Di (**4**-), Tri (**2**-) und Tetraacetylierungsprodukt (**5**). Wir suchten daher nach einer Methode, die das Triacetoxyanthracen (**2**) in hoher Ausbeute bei möglichst guter Nutzung der ^{14}C -Acetatquelle liefert.

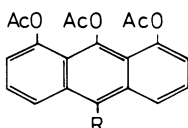
Veresterung mit Acetanhydrid/Pyridin⁴⁾ unter N₂ führt zum Gemisch aus **3**, **4**, **2** und **5**, in dem **2** und **5** in etwa gleicher Menge vorkommen. Ohne Schutzgas entstehen zusätzlich die Oxidationsprodukte **6**, **7**, **8** und **9**. – Die Carbodiimid-Methode⁵⁾ mit CH₂Cl₂/Pyridin (2 + 1) als Lösungsmittel führt zu beträchtlichen Mengen **5** im Gemisch; die allgemeine Veresterungsvorschrift nach Hassner⁶⁾ (Carbodiimid/4-Dimethylaminopyridin) brachte keine Vorteile. Wir versuchten Acetanhydrid ohne Pyridin-Zusatz⁷⁾ und erhielten – selbst bei großem Acetanhydrid-Überschuß – **3**, **4**, **2** neben **1** und wenig **5**. Am günstigsten verliefen Versuche nach einer modifizierten Patentvorschrift von Yarrow⁸⁾ mit Na-Acetat. Hierbei entsteht **2** als Hauptprodukt; **1**, **3**, **4** und **5** sind nur in Spuren vorhanden. Bei der Trennung durch präp. DC erhielten wir **2**, das noch mit **4** verunreinigt war. Der Versuch einer erneuten präp. DC dieser Mischung brachte keine Verbesserung: **2** und **4** waren nach wie vor vorhanden, daneben hatte sich wenig **5** neu gebildet. Dieser Befund deckt sich mit einer früheren Beobachtung von Gerber⁹⁾; er könnte aus der Reaktivität von **4** als phenyloges gemischtes Anhydrid erklärt werden.



1 : R' = R'' = H

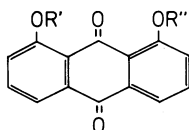
3 : R' = Ac, R'' = H

4 : R' = R'' = Ac



2 : R = H

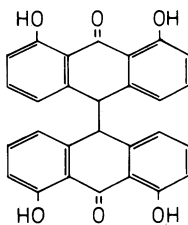
5 : R = Ac



6 : R' = R'' = H

7 : R' = Ac, R'' = H

8 : R' = R'' = Ac



9

Synthese von 1,8,9-Triacetoxy-[³H]-anthracen (³H-2)

Um einen Wasserstoff-Tritium-Austausch in **1** an C-10 auszuschließen, mußte von einer C-10-blockierten Vorstufe ausgegangen werden. Hier bot sich Chryszin (**6**) an, das mit Tritiumwasser von der Fa. Amersham tritiiert wurde (2194 mCi/mmol). Da es sich hier um eine S_E-Reaktion handelt, nehmen wir Tritiierung bevorzugt in o- und p-Position zu den OH-Gruppen an. – **6** kann durch Kochen mit SnCl₂/konz. HCl zu **1** reduziert werden¹⁰⁾. Überträgt man diese Bedingungen auf ³H-**6**, so enthält ³H-**1** < 1 % der spez. Aktivität von ³H-**6**, die Hauptmenge an Tritium findet man in der Wasserphase. Es handelt

sich folglich um eine Umkehr der S_E -Tritiierungsreaktion. Kinetische Untersuchungen bei veränderten Säurekonzentrationen und unterschiedlichen Reaktionszeiten – Messung des Aktivitätsverhältnisses zwischen organischer und wäßriger Phase – führten zu einer Herstellungsvorschrift, die eine unvollständige Umsetzung zugunsten einer höheren Markierungsrate bewußt in Kauf nimmt (Abb. 1). Anschließend wird das Gemisch aus **1** und **6** acetyliert und **2** durch präp. DC gewonnen (s. Exp. Teil).

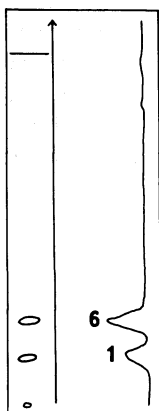


Abb. 1: Radiochromatogramm der Teilreduktion **6** zu **1**.

Ph 202.1

Experimenteller Teil

(Unter Mitwirkung von *H. W. Cröbmann*)

Das für die Synthese von [^{14}C]-**2** benötigte Acetanhydrid wird hergestellt, indem 0,6 mmol [^{14}C]-Natriumacetat mit 3,3 mmol Acetanhydrid 1 Std. im Ölbad auf 140° erhitzt werden¹¹⁾. Nach dem Abkühlen wird 1 mmol **1**, gelöst in 10 ml absol. Dioxan, zugefügt, die Mischung wird 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung auf Eis gegossen, die Ester fallen schmierig aus, die Suspension wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Umkristallisation aus Benzol. Wir erhielten 900 μCi [^{14}C]-**2**, die in Benzol gelöst aufbewahrt werden.

Eine 110 mCi entsprechende Menge [^3H]-**6** wird i. Vak. eingeengt, mit **6** auf 0,3 mmol Gesamtinwaage gebracht und in 10 ml Eisessig gelöst. Zur Reduktion werden 1,8 ml einer 40proz. Lösung von SnCl_2 in 37proz. Salzsäure zugetropft. Die Lösung wird 2 min zum Sieden gebracht, die Reaktion anschließend durch Eiskühlung abgebrochen. Man schüttelt die wäßrige Lösung 3mal mit CH_2Cl_2 aus. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i. Vak. wird das Substanzgemisch bandförmig auf 2 präparative DC-Platten (F_{254} „Merck“, Schichtdicke 2 mm) aufgetragen und 2mal mit Toluol-Aceton (9 + 1) entwickelt. Die Zone des 1,8,9-Triacetoxy- ^3H -anthracens (**2**) wird abgehoben und mit CH_2Cl_2 eluiert. Bei der dc-Prüfung zeigt sich noch eine

V wie oben acetyliert,

Verunreinigung von ca. 5 %, die durch erneute präp. DC entfernt wird. Von der lt. DC reinen und im Radiochromatogramm einheitlichen Substanz wird die spezifische Aktivität mit 400 mCi/mmol bestimmt. Die Substanz, Ausbeute (2,6 mCi), wird in Benzol gelöst aufbewahrt.

Literatur

- 1 B. Kammerau, A. Zesch und H. Schäfer, *Invest. Dermatol.* **64**, 145 (1975).
- 2 W. P. Raab und B. M. Gmeiner, *Dermatol. Int.* **150**, 267 (1975).
- 3 A. Gerber, A. Retzow, J. Schäublin und W. Wiegrebe, Vortragsveranstaltung der Deutschen Pharmaz. Gesellschaft, Hamburg, Sept. 1979; ref. Beilage zur Dtsch. Apoth. Ztg. **119** (1979).
- 4 *Organikum*, 14. Aufl., S. 445; Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975.
- 5 H. Auterhoff und R. Oettmeier, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **308**, 732 (1975).
- 6 A. Hassner und V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **46**, 4475 (1979).
- 7 W. Wiegrebe, A. Gerber, J. Kappler und Chr. Bayerl, *Arzneim. Forsch.* **29**, 1083 (1979).
- 8 H. Yarrow, *Brit. Pat.* 1.070.949; *C. A.* **67**, 90 585 e (1967).
- 9 Privatmitt. Dr. A. Gerber, Bern.
- 10 H. Auterhoff und F. C. Scherff, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **293**, 918 (1960) und dort zit. Lit.
- 11 A. Murray und D. L. Williams, *Organic Syntheses with Isotopes, Part I*, S. 413, Interscience Publishers, Inc., New York-London 1958.

[Ph 202]
