

79)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

317. Band, Heft 2, Seite 120—126

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Drei Synthesemöglichkeiten für C-9-¹⁴C-Dithranol

Klaus Müller, Angelika Retzow und Wolfgang Wiegrebe*

Naturwissenschaftl. Fakultät IV – Chemie und Pharmazie der Universität, Postfach 397,
D-8400 Regensburg
Eingegangen am 10. Dezember 1982

Drei Synthesewege werden beschrieben, die die Verwendung von Phthalsäure (*Friedel-Crafts-Acylierung*), CH_3I (*o*-Metallierung nach *Meyers*), bzw. CO_2 (*o*-Metallierung nach *Seebach*) als ^{14}C -Quellen für C-9- ^{14}C -Dithranol ermöglichen.

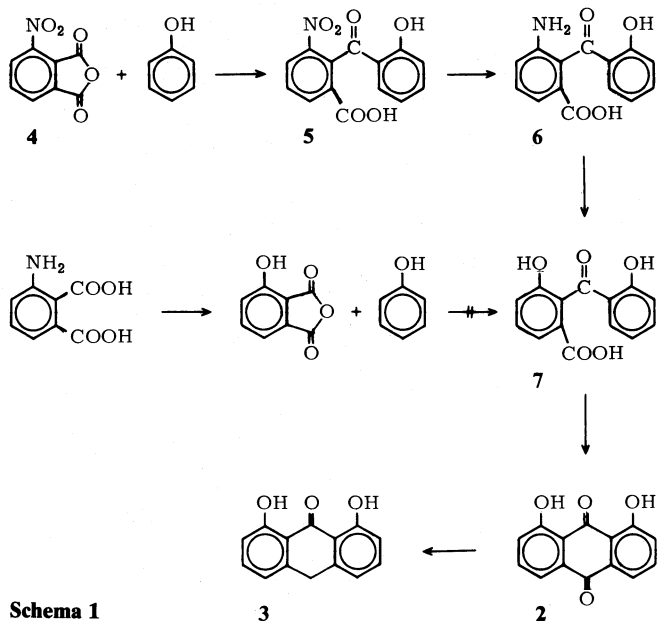
Three Synthetic Routes to [9- ^{14}C]-Dithranol

Three routes are described, which can be used to synthesize [9- ^{14}C]-Dithranol: incorporation of phthalic acid (*Friedel-Crafts acylation*), CH_3I (*o*-lithiation according to *Meyers*) or CO_2 (*o*-lithiation according to *Seebach*) as ^{14}C -sources.

1980 haben wir die Darstellung von Dithranol-triacetat (**1**) beschrieben, das im Kern ^3H - und in den Acetat-Resten ^{14}C -markiert ist¹⁾. Durch Metabolisierungs- und Resorptionsversuche an Ratten und Mäusen konnten wir den pro drug-Charakter dieser antipsoriatisch wirksamen Verbindung

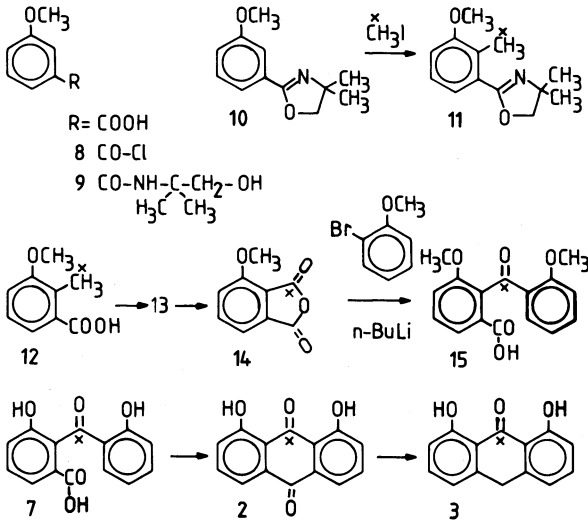
nachweisen²⁾, beobachteten aber zugleich, daß ³H aus den aromatischen C-³H-Bindungen zu 42 % als ³H₂O abgespalten wird, obwohl Hydroxylierungen dieser Positionen nicht nachgewiesen, allerdings auch nicht vollständig ausgeschlossen werden konnten. Da ³H in die C-10-blockierte Vorstufe Chryszin (**2**) des Dithranols (**3**) (Schema 1) eingeführt worden war¹⁾, war ein ³H→¹H-Austausch durch Enolisierung von **3** ausgeschlossen; wir erklären die ³H₂O-Bildung als Umkehrung der S_E-Tritiiierungsreaktion. – Der Verlust der radioaktiven Markierung in **1** bzw. **3** erschwert quantitative Auswertungen, die Herstellung des im Anthracen-Kern ¹⁴C-markierten Dithranols (**3**) wurde damit notwendig.

Wir beschreiben nachstehend drei Synthesen für C-9-¹⁴C-**3**, die bisher nur mit ¹²C/¹³C-Quellen realisiert wurden. Schema 1 zeigt eine kurze, aber teure Synthese, da sie von Phthalsäure ausgeht, Schema 2 verwendet CH₃I (o-Metallierung nach Meyers³⁾, Schema 3 setzt CO₂ ein (o-Metallierung nach Seebach⁴⁾).



Schema 1

Zu Schema 1: Anthrachinone lassen sich durch *Friedel-Crafts*-Acylierung aus Phthalsäureanhydriden über o-Benzoylbenzoesäuren herstellen⁵⁾. Bei Phenolen als Nucleophilen wird das o/p-Verhältnis durch den Katalysator beeinflusst, AlCl₃ und Polyphosphorsäure liefern maximale Ausbeuten an o-Produkten⁶⁾. Ist die 3-Stellung in Phthalsäureanhydriden durch X = Halogen, eine Nitro-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe besetzt, so entstehen – im Gegensatz zu X = CH₃ – bevorzugt 2-Benzoyl-3-X-benzoesäuren. Analog Eder⁷⁾ haben wir 3-Nitrophthalsäureanhydrid (**4**) mit überschüssigem Phenol und AlCl₃ zu **5** umgesetzt, während sich 3-Hydroxyphthalsäureanhydrid nicht mit Phenol kondensieren ließ. Ringschlußversuche bei den Nitro- bzw. Aminobenzoylbenzoesäuren **5** bzw. **6** lieferten keine oder schlechte Ausbeuten, während sich **7** mit konz. H₂SO₄, Oleum und Borsäure nach Brockmann⁸⁾ in befriedigender Weise zu **2** cyclisieren ließ. Reduktion nach Austerhoff⁹⁾ lieferte Dithranol (**3**), das an C-9/C-10 markiert wäre.



Schema 2

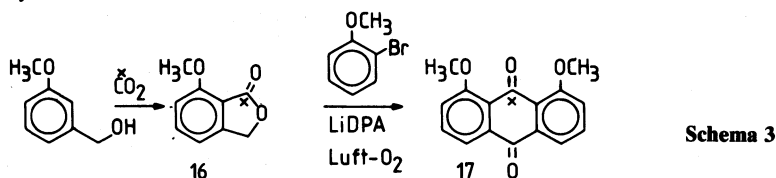
Zu Schema 2: Die o-Funktionalisierung aromat. Carbonsäuren nach Meyers^{3,3a)} über Oxazolin-Derivate ist eine breit anwendbare Methode. Die Darstellung von o-Methoxyphthalsäureanhydrid (**14**) durch Lithiierung von **10**, CO_2 -Carboxylierung, Hydrolyse und Cyclisierung war präparativ ungenügend. Neben Ausgangsmaterial erhielten wir in geringer Menge 3-Methoxy-valerophenon, das durch nucleophilen Angriff des n-Butylanions an C-2 des Oxazolinringes entsteht. Diese Nebenreaktion ließ sich durch Verwendung von sek.-Butyl-Li unterdrücken. Setzte man nach der Metallierung mit n-Butyl-Li mit D_2O um, ließen sich 30 % o-deutrieretes **10** nachweisen. – Umsetzungen von **10** mit n-Butyl-Li und Dimethylformamid waren erfolglos, Paraformaldehyd führte nur zu einer 25-proz. Ausbeute an 4-Methoxyphthalid. Dieser Weg wurde nicht weiter verfolgt; statt dessen wurde CH_3I nach ³⁾ als C_1 -Einheit verwendet. So entstand **11**, das über **12** zur Phthalsäure **13** oxidiert und zu **14** cyclisiert wurde.

Ein Versuch, die entspr. o-Benzoylbenzoesäure aus **14** mit Phenol durch *Friedel-Crafts*-Reaktion nach *Bellaart*¹⁰⁾ darzustellen, schlug fehl: es entstand 3,3-Bis-(4-hydroxyphenyl)-4-methoxyphthalid (Methoxy-phenolphthalein). Folgende *Friedel-Crafts*-Varianten führten ebenfalls zu dieser Verbindung:

- Einsatz von genau 2 Moläquiv. AlCl_3 ; Unter- oder Überschreiten dieser Menge fördert⁸⁾ die Phthalid-Bildung. –
- Molverhältnis des Phthalsäureanhydrids zu Phenol 1:4, da nach ⁸⁾ die Ausbeute an Aroylbenzoesäuren dann optimal ist. –
- Molverhältnis des 3-Methoxyphthalsäureanhydrids zu Phenol 1:1. –
- Verwendung von Benzol bzw. Tetrachlorethylen⁸⁾ neben Phenol als Lösungsmittel. –
- Umsetzungen bei niedrigen Temp.; da hohe Temp. die Phthalid-Bildung begünstigen⁵⁾.

Um die Phthalid-Bildung zu unterdrücken, wurde 3-Methoxyphthalsäureanhydrid (**14**) mit p-Bromanisol nach *Friedel-Crafts* umgesetzt. Nach DC und MS entstand ein präparativ unbrauchbares Gemisch der gewünschten 3-Methoxy-2-(5-brom-2-methoxybenzoyl)-benzoesäure mit teilweise entmethylierten und entbromierten Benzoylbenzoesäuren der Molmassen 364; 350; 286 und 272 (bez. auf ⁷⁹Br).

Als gangbar erwies sich das Verfahren nach *Parham*¹¹, bei dem Phthalsäureanhydride mit Aryllithium-Verbindungen umgesetzt werden. Nachteilig für die ¹⁴C-Synthese ist hier, daß nur mit *zwei* Äquiv. der Phthalsäureanhydride zufriedenstellende Ausbeuten erhalten werden. Nicht umgesetzte ¹⁴C-Phthalsäure muß daher zurückgewonnen werden. – Die methoxylierte Benzoylbenzoesäure **15** wurde zum Diphenol **7** entmethyliert, das cyclisiert und reduziert wurde.



Zu *Schema 3*: die Anthrachinonbildung nach *Schema 3* geht auf *Dodsworth*¹² zurück, der lithiierte Phthalide mit Arinen über ein Anthrahydrochinon und dessen Oxidation umsetzt. Da aus 4-Methoxyphthalid und 2-Methoxybrombenzol nur 2 % Chryszindimethylether (**17**) erhalten wurden, gingen wir von 7-Methoxyphthalid (**16**) aus und erhielten 33 % **17**. Vorteilhaft ist bei dieser Synthese, daß das Methoxybrombenzol als ¹²C/¹³C-Baustein äquimolar eingesetzt wird.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft verbindlich für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Dr. *Eustache*, Centre International de Recherches Dermatologiques, Valbonne/Frankreich, für private Mitt. über eine dort erarbeitete C-10-¹⁴C-Dithranol-Synthese.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Dr. Tottoli (unkorr.). – *IR*: Beckman Acculab III. Falls nichts anderes angegeben, als KBr-Preßling, bei Ölen als Film (NaCl-Platten). – ¹H-NMR: Varian EM 360 A (60 MHz) in CDCl₃, ca. 5-proz. bei 35°, TMS als inn. Stand.; Bruker WH 90 (90 MHz), entspr. – *MS*: Varian MAT CH5, Anregungsenergie 70 eV, falls nichts anderes angegeben. Hochoflösende Messungen und Analyse metastabiler Übergänge (DADI; E/B und E/B² Linked Scan Methode); Gerät 311 A, Varian MAT.-*UV*: Shimadzu 210, Beckman DB-GT in Methanol (Uvasol® Merck), 10 mm Schichtdicke. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg (Leiter G. Wandinger). Experimentelle Angaben werden nur bei neuen Darstellungswegen bzw. bei Veränderungen in Literaturvorschriften mit dem Ziel, die ¹⁴C-Quelle möglichst weitgehend einzubauen, angegeben.

3-Nitrophthalsäureanhydrid (**4**): nach¹³ in 40 % Ausb.

2-(2-Hydroxybenzoyl)-3-nitro-benzoesäure (**5**)

5 g (0.024 mol) 3-Nitrophthalsäureanhydrid wurden in 47 g (0.5 mol) Phenol warm gelöst, bei 110–120° portionsweise mit 10 g (0.075 mol) AlCl₃ versetzt und 3 h bei dieser Temp. belassen. Die Gasentwicklung hörte langsam auf, es entstand eine rotbraune Masse. Die AlCl₃-Additionsverbindung wurde durch Erwärmen mit 100 ml 10-proz. HCl im Wasserbad zersetzt, überschüssiges Phenol durch Wasserdampfdestillation entfernt. In der orangefarbenen Wasserphase blieb nach Abkühlen ein schwarzes Harz, das mehrmals mit Benzol heiß extrahiert wurde. Aus den vereinigten Benzollösungen fielen beim Einengen weiße Nadeln aus. Ausschütteln der Wasserphase mit Ether erhöhte die Ausb. Ausb. 3 g (40.5 %); *Schmp.* 240° (Toluol), Lit.^{7a}: 237–238°. C₁₄H₉NO₆ (287.2) IR

(KBr): 1695 (C=O, Säure), 1620 (C=O, Keton), 1530, 1355 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): δ (ppm) = 6.10–8.10 (m; 7H, Aromaten-H), 8.57–10.9 (s, breit; 2H, $-\text{OH}$). MS (70 eV): m/z = 287 ($\text{M}^{+\bullet}$, 70 %), 270 (6 %, $\text{M}^{+\bullet}-\text{OH}^*$), 269 (8 %, *252.13; $\text{M}^{+\bullet}-\text{H}_2\text{O}$), 242 (27 %, *204.06; $\text{M}^{+\bullet}-\text{COOH}$), 223 (100 %, *184.87; 269 – NO_2), 195 (17 %, *170.52; 223 – CO), 167 (7 %, *143.02; 195 – CO), 161 (62 %, *116.24), 139 (47 %, *115.69; 167 – CO), 121 (92 %), 92 (34 %), 91 (25 %). HR-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_6$: Ber. 287.04298, Gef. 287.04268.

3-Amino-2-(2-hydroxybenzoyl)-benzoesäure (6)

2 g **5** wurden in Ethanol mit 0.2 g Raney-Nickel bei Raumtemp. unter Normaldruck hydriert. Beim Einengen der filtrierten Lösung fielen blaßgelbe Kristalle analysenrein aus. Ausb. 1.5 g (83.3 %); Schmp. 223°, Lit.^{7a)}: 217°. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (257.3) IR (KBr): 3460, 3360 (N-H), 1680 (C=O, Säure), 1620 (C=O, Keton), 1310 cm^{-1} (C-N). MS (70 eV): m/z = 257 (55 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 239 (13 %, *226.26; $\text{M}^{+\bullet}-\text{H}_2\text{O}$), 238 (21 %, *237.00, 239 – H), 222 (11 %), 212 (23 %, $\text{M}^{+\bullet}-\text{COOH}$), 211 (22 %, 212 – H), 183 (12 %, 211 – CO), 164 (9 %), 154 (9 %), 137 (100 %), 121 (48 %), 120 (23 %), 93 (17 %, *71.48; 121 – CO), 92 (26 %). HR-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: Ber.: 257.06880, Gef. 257.06786; $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NO}_3$: Ber. 238.05041, Gef. 238.05057.

3-Hydroxy-2-(2-hydroxybenzoyl)-benzoesäure (7)

Zu 1 g (3.9 mmol) **6**, in 30 ml 17-proz. HCl suspendiert, wurden 0.28 g (4 mmol) NaNO_2 in H_2O bei 5° getropft. Durch wenig Harnstoff wurde überschüssiges Nitrit zerstört, das Diazoniumsalz wurde im Wasserbad verkocht. Beim Erkalten weiße Nadeln. Ausb. 0.82 g (81.7 %); Schmp. 192° (Wasser), Lit.^{7a)}: 199–200°. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (258.2). IR (KBr): 1715 (C=O, Säure), 1620 cm^{-1} (C=O, Keton). MS (70 eV): m/z = 258 (64 %, $\text{M}^{+\bullet}$), 241 (50 %, *225.12; $\text{M}^{+\bullet}-\text{OH}^*$), 240 (30 %, *223.26, $\text{M}^{+\bullet}-\text{H}_2\text{O}$), 239 (24 %), 223 (100 %, *206.34, 241 – H_2O), 213 (28 %, *188.25, 241 – CO), 212 (70 %), 196 (5 %, *159.40, 241 – COOH), 184 (16 %), 165 (13 %), 147 (12 %, *130.96, 165 – H_2O), 121 (50 %), 93 (18 %, *71.48, 121 – CO), 92 (18 %). HR-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$: Ber. 258.05282, Gef. 258.05287.

1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinon (2)

20 ml konz. H_2SO_4 ($d = 1.84$), 1.6 g rauchende H_2SO_4 (65 % SO_3) und 2 g Borsäure wurden im Ölbad auf 120° erhitzt⁸⁾, mit 0.5 g (2 mmol) **7** versetzt und 30 min bei dieser Temp. belassen. Die Lösung färbte sich dunkelrot, anschließend goß man auf 150 g Eis. In der jetzt gelben Lösung bildete sich ein gelber amorpher Niederschlag. Es wurde mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingengt. Ausb. 0.18 g (38.4 %), Schmp. 194° (EtOH), Lit.¹³⁾: 191°.

1,8-Dihydroxy-9-anthron (3)

Aus **2** durch Reduktion nach⁹⁾; Ausb. 93.7 %, die analytischen Daten entsprechen gereinigtem, käuflichem Material⁹⁾.

3-Methoxy-benzoylchlorid (8): nach³⁾.

N-(1,1-Dimethyl-2-hydroxyethyl)-3-methoxy-benzamid (9)

Zu 35.6 g (0.4 mol) 2-Amino-2-methylpropanol in 100 ml CH_2Cl_2 wurden unter Rühren bei 0° 34 g (0.2 mol) **8** in 100 ml CH_2Cl_2 getropft und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der weiße Niederschlag (2-Amino-2-methylpropanol-HCl) wurde abfiltriert, die Lösung zunächst mit verd. HCl. dann mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Das zähflüssige **9** kristallisierte i. Vak.. Ausb. 43.6 g (98 %), Schmp. 68° (Hexan), Lit.³⁾: ölig.

2-(3-Methoxyphenyl)-4,4-dimethyl- Δ^2 -oxazolin (10): nach³⁾.

2-(3-Methoxy-2-methylphenyl)-4,4-dimethyl- Δ^2 -oxazolin (**11**): nach ³⁾ in 97 % Ausb.

2-Methyl-3-methoxybenzoesäure (**12**): nach ³⁾ in 94 % Ausb.

3-Methoxyphthalsäure (**13**) und ihr Anhydrid **14**

8.3 g (0.05 mol) **12** wurden in 20 ml 10-proz. NaOH unter Rückfluß und Rühren erhitzt, mit 23.7 g (0.15 mol) KMnO₄ in 350 ml Wasser in 5 h tropfenweise versetzt und weitere 2 h unter Rühren erhitzt. Danach wurde MnO₂ abfiltriert und dieses mit 80 ml 0.2 N-NaOH heiß extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden mit 30 ml konz. HCl versetzt und i. Vak. auf ca. 100 ml eingengt. Der farblose Niederschlag (**13** + NaCl) wurde in 15 ml Acetanhydrid 5 min erhitzt, NaCl wurde abfiltriert, das Filtrat 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde **14** abgenutscht, Zusatz von Eiswasser zum Filtrat erhöhte die Ausb. Ausb. 6.4 g (74 %); Schmp. 160° (Eisessig), Lit.¹⁴⁾: 160–161°.

3-Methoxy-2-(2-methoxybenzoyl)-benzoesäure (**15**)

3.74 g (0.02 mol) o-Bromanisol in 80 ml über LiAlH₄ frisch dest. THF wurden bei –100° (fl. N₂, Ether) tropfenweise mit n-Butyl-Li (13 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 0.02 mol) versetzt. Die Lösung dieses Arins wurde so schnell wie möglich zur Lösung von 7.12 g (0.04 mol) **14** in 125 ml THF von –100° gegeben, die Mischung 1 h bei –100° gehalten, dann langsam auf Raumtemp. erwärmt. THF wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand zwischen 60 ml Ether und 100 ml Wasser durch Ausschütteln verteilt. Die Wasserphase wurde mit verd. HCl angesäuert, mit Ether ausgeschüttelt und diese Etherlösung mit Na₂CO₃-Lösung reextrahiert. (Phthalide – Reaktion mit OH[⊖] positiv – bleiben im Ether). – Durch Ansäuern der Carbonat-Lösung wurde **15** gewonnen. Ausb. 3.6 g (63 %), Schmp. 175°, Lit.^{3a)}: 172–173,5°.

3-Hydroxy-2-(2-hydroxybenzoyl)-benzoesäure (**7**)

2.86 g (0.01 mol) **15** in 50 ml absol. CH₂Cl₂ wurden bei –50° (Aceton/Trockeneis) mit 3.75 g (1.42 ml, 0.015 mol) BBr₃ versetzt, 1/2 h bei –50°, dann 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml MeOH wurden CH₂Cl₂, CH₃Br und B(OCH₃)₃ i. Vak. abgezogen; der Rückstand wurde aus MeOH/H₂O umkristallisiert. Ausb. 1.83 g (71 %) (s. Angaben zu Schema 1).

7-Methoxyphthalid (**16**): nach ⁴⁾, in 45 % Ausb., analyt. Daten:¹²⁾

1,8-Dimethoxy-9,10-anthrachinon (**17**)

1.35 g (8.2 mmol) **16** in 14 ml absol. THF wurden bei –70° zu einer LiDPA-Lösung (s. u.) getropft. Die Lösung des Carbanions wurde unter Rühren auf –35° erwärmt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.65 g o-Bromanisol in 40 ml absol. THF versetzt. Man ließ auf +20° erwärmen, rührte 2 h bei dieser Temp. und leitete anschließend einen kräftigen O₂-Strom ein. – THF wurde i. Vak. abdest., der Rückstand mit Eis/konz. HCl angesäuert und erschöpfend ausgeethert. Die Etherphase enthielt lt. DC (SiO₂/Ether) **17**, das sc (SiO₂/Ether, dann THF) gereinigt wurde. Ausb. 0.72 g (33 %), Schmp. 223° (Eisessig), Lit.¹²⁾: 223–224° LiDPA-Lösung: 18 mmol; 11 ml einer 1.6 M Lösung von n-Butyl-lithium in Hexan wurden zu 3.65 g frisch über Li dest. Diisopropylamin in 100 ml THF bei –100° gegeben.

Literatur

- 1 H.-P. Faro, A. Retzow und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 800 (1980).
- 2 W. Wiegrebe, A. Retzow, E. Plumier, N. Ersoy, A. Garbe, H.-P. Faro und R. Kunert, Arzneim.-Forsch., im Druck.

- 3 A. I. Meyers und W. B. Avila, *J. Org. Chem.* **46**, 3881 (1981);
- 3a) K. I. Edgar und C. K. Bradsher, *ibid.* **47**, 1585 (1982).
- 4 N. Meyer und D. Seebach, *Angew. Chem.* **90**, 553 (1978).
- 5 A. G. Peto in G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. III, Part 1, p. 536 ff, Interscience Publishers, New-York – London – Sydney, 1964.
- 6 *ibid.*, p. 587.
- 7 R. Eder und C. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **5**, 3 (1922); **6**, 419 (1923).
- 7a P. C. Mitter und Ph. N. Dutt, *J. Indian Chem. Soc.* **13**, 228 (1936); *C. A.* **30**, 6358^d (1936).
- 8 H. Brockmann, F. Kluge und H. Muxfeldt, *Chem. Ber.* **90**, 2302 (1957).
- 9 H. Auterhoff und F. C. Scherff, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **293**, 918 (1960).
- 10 A. C. Bellaart und C. Koningsberger, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **79**, 1289 (1960).
- 11 W. E. Parham und R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* **41**, 1268 (1976).
- 12 D. J. Dodsworth, M.-P. Calcagno, E. U. Ehrmann, B. Devadas und P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2120.
- 13 W. A. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **42**, 1872 (1920).
- 14 C. Liebermann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **183**, 186 (1876).
- 15 W. H. Bentley, R. Robinson und Ch. Weizmann, *J. Chem. Soc.* **91**, 109 (1907).

[Ph 710]