

Oxygenierung von Dithranol durch Übergangsmetallkomplexe

Klaus Müller^{*)} und Hans-Jürgen Duchstein

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise Str. 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 18. Mai 1988

Die Sauerstoffaktivierung unter Lichtausschluß durch Übergangsmetallkomplexe wird in Gegenwart des Antipsoriatikums Dithranol (**1a**) beschrieben. Mit dem System CuCl/O_2 wird eine Elektronentransferoxygenierung zu Dantron (**2**) beobachtet, mit der eine $^1\text{O}_2$ -Reaktion simuliert wird, ohne daß es sich um einen Angriff von $^1\text{O}_2$ handelt. In Gegenwart von $\text{Co-Salen}/\text{O}_2$ ist wie in der Naphthalinreihe ¹¹⁾ der Mechanismus vom Lösungsmittel und vom Substrat (hier den tautomeren Formen von **1**) abhängig. In CH_2Cl_2 werden neben **2** noch das Bianthron **3**, welches nur radikalisch gebildet werden kann, und 1,8,10-Trihydroxy-9-anthron (**4**) identifiziert. Die mechanistische Besonderheit dieser Reaktion in Methylenchlorid wird diskutiert.

Oxygenation of Dithranol by complexes of transition elements

The oxygen activation in the dark by complexes of transition metals in the presence of the antipsoriatic compound dithranol (**1a**) is described. With the system CuCl/O_2 an electron transfer oxygenation occurs, which simulates a $^1\text{O}_2$ -reaction, without an attack of $^1\text{O}_2$. In the presence of $\text{Co-Salen}/\text{O}_2$ the mechanism depends on the solvent and substrate, as already shown in the naphthalene-series ¹¹⁾. In methylenchloride dantrone (**2**), the radical product bisanthrone **3** and 1,8,10-trihydroxy-9-anthrone (**4**) are identified. The mechanistic particularity of this reaction in methylenchloride is discussed.

Dithranol [1,8-Dihydroxy-9-anthron (**1a**)] ist als Anion **1b** eine extrem sauerstoff- und lichtempfindliche Substanz, die Haupt- und Nebenwirkungen als Antipsoriatikum sind daher nicht nur auf das Molekül selbst, sondern auf während der Photo- bzw. Elektronentransferoxygenierung gebildete aktive Sauerstoffspezies wie Singulett-Sauerstoff ¹⁾, Superoxidation-Radikal ²⁾, Hydroxyl-Radikal ³⁾ und das Dithranol-10-yl-Radikal (**5**) ^{4,5)} zurückzuführen. Nach *Ippen* ⁶⁾ scheint dabei zwischen der Wirkungsweise des Dithranols als Antipsoriatikum und als Laxans (nach Gabe von Dantron als pro-drug) kein Unterschied zu bestehen. Im Falle einer Beteiligung von $^1\text{O}_2$ an der laxativen Wirkung bzw. den Nebenwirkungen ⁶⁾ (Entzündungen im Kolonbereich, Exantheme in der Analregion) bleibt der Mechanismus der Sauerstoffaktivierung zu klären. In biologischen Systemen wird $^1\text{O}_2$ sowohl durch Lichtanregung als auch durch chemische Anregung gebildet ⁷⁾. Unter Lichtausschluß sollte vor allem von Übergangsmetallen eine Aktivierungshilfe zu erwarten sein, da diese mit sämtlichen Sauerstoffspezies Komplexe ausbilden können ⁸⁾. Als Modellsubstanz für natürliche Sauerstoffüberträger dienen verschiedene Cobalt(II)-Komplexe ⁹⁾, Hinweise für eine Beteiligung von $^1\text{O}_2$ über eine reversible Bindung von molekularem Sauerstoff im Grundzustand liegen vor ¹⁰⁻¹²⁾. Hierbei ist sicher der leichte Valenzwechsel von Co(II) nach Co(III) entscheidend, ebenso wie im $\text{Cu(I)}/\text{Cu(II)}$ -System (als CuCl/O_2 in CH_3CN), das in der Lage ist, $^1\text{O}_2$ -Reaktionen über Elektronentransferoxygenierungen zu simulieren ¹³⁾.

Resultate und Diskussion

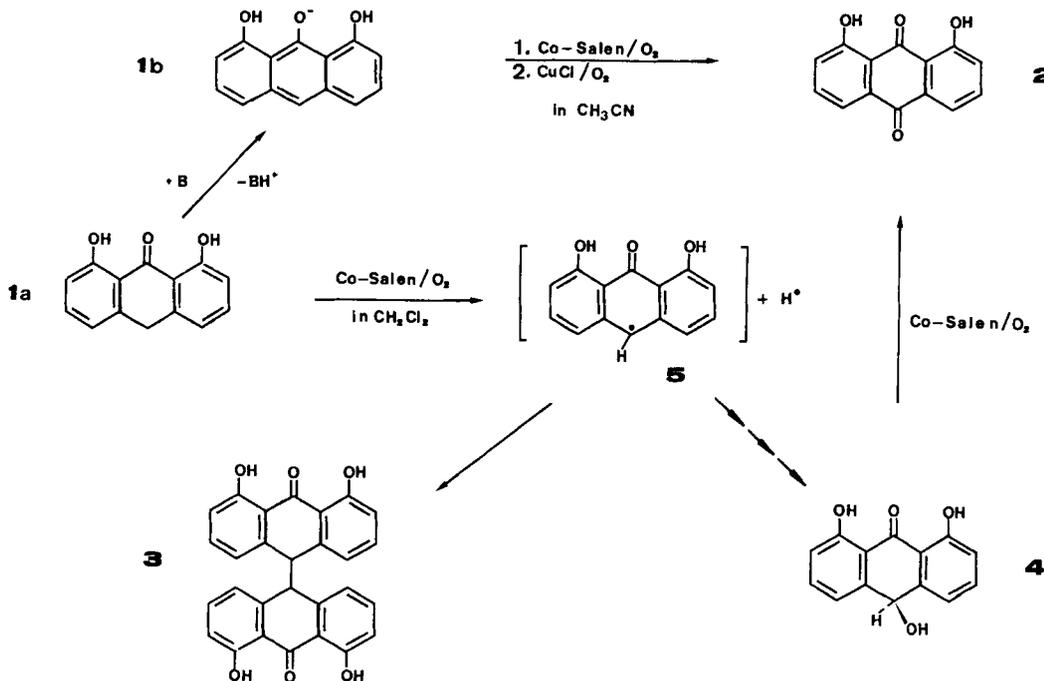
Da Dithranol-Anion (**1b**) ein $^1\text{O}_2$ -Sensibilisator ist ¹⁴⁾, wurden zur Vermeidung von Interaktionen sämtliche Untersuchungen unter Lichtausschluß durchgeführt. Hierbei entstehen normalerweise unter aeroben Bedingungen lediglich das Bianthron **3** und Dithranolbraun (Polymersubstanz), die Oxidation zu Dantron [Chrysin (**2**)] erfolgt nur in Systemen, die zur Bildung von $^1\text{O}_2$ befähigt sind ¹⁾.

Als Lösungsmittel verwendeten wir das basische Lösungsmittelgemisch $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}/\text{Pyridin}$, das polare aprotische CH_3CN und das polare protische CH_3OH . In diesen Lösungsmitteln liegt Dithranol als Trihydroxyanthracen-Anion (**1b**) oder zumindest zum Teil in dieser deprotonier-

ten Form vor ^{1,14,15)}. Zusätzlich wurde das nahezu unpolare CH_2Cl_2 verwendet. Hier liegt Dithranol als Anthron (**1a**) ¹⁴⁾ vor und ist einem oxidativen Angriff gegenüber inert.

a) Bei den Oxygenierungsreaktionen mit CuCl/O_2 tritt als Oxidationsprodukt ausschließlich Dantron (**2**) auf, das typische Produkt der (4+2)-Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ mit Dithranol ¹⁾. In CH_2Cl_2 findet hier keine Reaktion statt, was auf die geringe Löslichkeit von CuCl in diesem Lösungsmittel zurückzuführen ist ¹³⁾. Der Mechanismus der Reaktion dürfte analog der Oxygenierung von 1-Naphtholen ¹³⁾ über eine durch Elektronentransfer simulierte $^1\text{O}_2$ -Reaktion ablaufen, eine Temperaturabhängigkeit (RT; -10°C) ist kaum zu beobachten. Ein direkter $^1\text{O}_2$ -Mechanismus ist auszuschließen, da wir mit dem System CuCl/O_2 in Gegenwart charakteristischer $^1\text{O}_2$ -Akzeptoren nicht die entspr. Reaktionsprodukte erhielten: Dazu gehört auch die Reaktion von Limonen mit $^1\text{O}_2$ ¹⁵⁾. Dabei werden zunächst 5 verschiedene Hydroperoxide gebildet, die nach Reduktion mit Natriumtetrahydridoborat ein charakteristisches Muster von 5 Alkoholen (sowohl qualitativ als auch quantitativ) bilden. Diese Reaktion zeigt mit CuCl/O_2 nicht die Ergebnisse für $^1\text{O}_2$ -Reaktionen.

b) Bei der Co-Salen -katalysierten Oxygenierungsreaktion tritt nun eine differenzierte Sauerstoffaktivierung auf, bedingt durch das Vorliegen des Dithranols (**1a**) bzw. seines Anions **1b**. Liegt das Trihydroxyanthracen-Anion (**1b**) vor, so entsteht das typische $^1\text{O}_2$ -Produkt Dantron (**2**). Überraschenderweise erfolgt in CH_2Cl_2 zusätzlich eine Oxygenierung der Anthronform. Als Oxidationsprodukte erhält man das dimere Bianthron **3**, welches nur auf radikalischem Weg gebildet werden kann, dazu wiederum Dantron (**2**). Darüber hinaus erhielten wir ein bei der Autoxidation bzw. Photooxidation von Dithranol bisher noch nicht beschriebenes Oxidationsprodukt, das wir durch unabhängige Synthese nach *Van Duuren* et al. ¹⁶⁾ als 1,8,10-Trihydroxy-9-anthron (**4**) identifizierten. Diese Verbindung reagiert unter den



Tab. 1 Oxygenierung von Dithranol (1a) durch CuCl/O₂ und Co-Salen/O₂

Oxygenierungs-system	CH ₂ Cl ₂ /DMF Pyridin	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CH ₂ Cl ₂
CuCl/O ₂	Dantron (2)	Dantron (2)	Dantron (2)	-
Co-Salen/O ₂	Dantron (2) +Bianthron 3	Dantron (2)	Dantron (2)	Dantron (2) +Bianthron 3 + 4

4 = 1,8,10-Trihydroxy-9-anthron

Bedingungen des Systems Co-Salen/O₂ zu Dantron weiter, ist also dessen Vorstufe. Somit wird deutlich, daß die Dantronbildung hier grundsätzlich nach einem anderen Mechanismus ablaufen muß, als über den (4+2)-Cycloadditionsweg.

Verschiedene Quenchemperimente sollten Aufschluß über die Art der Sauerstoffaktivierung geben. Dazu verwendeten wir die ¹O₂-Quencher β-Carotin, einen Energie-Transfer-Quencher¹⁷⁾, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), einen Charge-Transfer-Quencher¹⁸⁾, wegen des hohen Quenchemögens einen Nickel-Chelatkomplex (Ni-Salen)¹⁹⁾ sowie die Radikalfänger 2,6-Di-tert.-butylphenol (2,6-DTBP) und Propylgallat, wobei zu beachten ist, daß auch Phenole ¹O₂ physikalisch quenchen oder mit ¹O₂ chemisch reagieren²⁰⁾.

Die Bildung des ¹O₂-Produktes Dantron läßt sich durch ¹O₂-Quencher deutlich hemmen, unabhängig davon, ob Dithranol als Trihydroxyanthracen-Anion (1b) (CH₂Cl₂/DMF/Pyridin) oder Anthron (1a) (CH₂Cl₂) vorliegt. Es treten hier nur quantitative Unterschiede auf. Hingegen haben die Radikalfänger keinen Einfluß auf die Oxygenierung des Trihydroxyanthracen-Anions (1b), während die Umsetzung der Anthronform inhibiert oder fast völlig

Tab. 2 Hemmung der Dantronbildung (%) im System Dithranol/Co-Salen/O₂ unter Standardbedingungen (Dantronausbeute ohne Quencher = 100%).

Quencher	CH ₂ Cl ₂ /DMF Pyridin	CH ₂ Cl ₂
DABCO	31	81
β-Carotin	11	47
Ni-Salen	27	79
2,6-DTBP	-	34
Propylgallat	-	94

2,6-DTBP = 2,6-Di-tert.-butylphenol

aufgehoben wird. Auch diese Ergebnisse sprechen für eine mechanistische Besonderheit im Falle von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel.

Liegt Dithranol in Form des Trihydroxyanthracen-Anions (1b) vor, sprechen folgende Punkte für eine Beteiligung von ¹O₂ bei der Oxygenierung durch Co-Salen/O₂:

a) Bildung von Dantron (2), das wahrscheinlich über ein Endoperoxid aus dem Dithranol-Anion entsteht¹⁴⁾. (4+2)-Cycloadditionsreaktionen können allerdings auch bei Elektronentransfer-Oxidationen auftreten, sie dienen nicht mehr als eindeutiger Beweis für eine Beteiligung von ¹O₂²¹⁾.

b) Hemmung der Dantronbildung durch verschiedene ¹O₂-Quencher. Da diese Quencher Redox-Systeme mit geringem Oxidationspotential darstellen, ist jedoch eine Interaktion mit anderen starken Oxidantien wahrscheinlich²²⁾.

c) Fänger freier Radikale haben keinen Einfluß auf die Reaktion.

d) Der Reaktionsverlauf wird bei tiefer Temp. (-15 °C) nicht beeinträchtigt, die Lebensdauer von ¹O₂ wird im Bereich von -50 °C bis +25 °C nur wenig verändert²³⁾. Die

Temperaturabhängigkeit ist ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung zwischen $^1\text{O}_2$ -Reaktionen und Oxidationen über freie Radikale¹³⁾.

Eine plausible Erklärung des Oxygenierungsmechanismus in CH_2Cl_2 setzt einen Initialprozeß zwischen der Anthronform des Dithranols und Co-Salen/ O_2 voraus, was einer Aktivierung der Anthronform entspricht:

Mechanismus der Sauerstoffübertragung

1. H-Abstraktion:

Anthron **1a** + Co-Salen/ O_2 → Anthron-Radikal **5** + Co(III)-Salen-OOH

2. Radikalrekombination

a) 2 Anthron-Radikal **5** → Bianthron **3**

b) Anthron-Radikal **5** + Co-Salen/ O_2 → Anthron-O-O-Co(III)-Salen **6**

3. Analog Oxentransfer

2 Anthron-O-O-Co(III)-Salen **6** → 2 Anthron-OH **4** + $^1\text{O}_2$ + 2 Co(III)-Salen

Im ersten Schritt wird durch eine Wasserstoffabstraktion aus dem Anthron **1a** das Anthronradikal **5** gebildet. Dieses Radikal **5** hat jetzt zwei Möglichkeiten der Weiterreaktion:

1. unter Radikalrekombination zum nachgewiesenen Bianthron **3** oder

2. unter Reaktion mit weiterem Co-Salen/ O_2 zu dem Addukt aus Anthron, Sauerstoff und Co-Salen **6** (ein ähnliches Addukt ist in der Phenolreihe nachgewiesen⁹⁾). Der 3. Schritt könnte dann ein Zerfall dieses Adduktes **6** zu dem nachgewiesenen Zwischenprodukt **4** sein, wobei $^1\text{O}_2$ und Co(III)-Salen entstehen könnten. Diese Reaktion entspricht einem Mechanismus, der nach Ullrich⁸⁾ Oxentransfer genannt wird. Dieser Mechanismus wird durch EPR-spektroskopische Messungen gestützt. Löst man Co-Salen in CH_2Cl_2 , so wird zunächst kein Radikal detektiert, nach Zugabe von Dithranol in Gegenwart von O_2 wird dann kurzfristig ein Signal für ein freies Radikal ($g=g_e$) beobachtet, welches bald in seiner Intensität nachläßt. Dieses Verhalten könnte einem Radikal **5** zugeschrieben werden, welches dann zum Bianthron **3** reagiert (Abb. 1).

Diese Reaktionen sind weitere Beispiele für das ambidenten Verhalten von Co-Salen/ O_2 in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Substrat, die den Modellcharakter für enzymatische Reaktionen unterstreichen.

K.M. dankt der DFG für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Postdoktoranden-Programms der Universität Regensburg.

Unser Dank gilt weiterhin Herrn Prof. G. Wurm für die kritische Durchsicht des Manuskriptes, Herrn Dr. W. Boventer für die Hilfe bei der Densitometrie und Herrn Dr. M. Baumgarten für die Messung und Interpretation der EPR-Ergebnisse.

Experimenteller Teil

Densitometrie: CAMAG TLC Scanner II und CAMAG SP 4270 Integrator. - **EPR-Spektren:** Bruker ER 200 D X-Band Spektrometer. Die Messungen wurden mit 100 kHz Feldmodulation und einer Mikrowellenfrequenz von 9.51 GHz durchgeführt. Für die Messungen bei 150 K wurde eine "variable temperature unit" Bruker ER 411 VT verwendet, die Messungen zwischen 100 - 400 K wurden durch Verwendung von Flüssigstickstoff ermöglicht. Die Feldeichung erfolgte mit einer NMR-Sonde, einem AEG Oszillator GA-EPR 11/21 und einer PNT ($g = 2.0026$) Standard Probe.

Chemikalien: 1,8-Dihydroxy-9-anthron [Dithranol, (**1a**)²⁴⁾], sc gereinigt ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); 1,8-Dihydroxyanthrachinon [Dantron, (**2**)], Fa. Janssen, sc gereinigt ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); 1,8,10-Trihydroxy-9-anthron (**4**)¹⁶⁾; N,N-Bis(salicyliden)ethylendiimino-cobalt(II) (Co-Salen), Fa. Janssen; N,N-Bis(salicyliden)ethylendiimino-nickel(II) (Ni-Salen), analog einer Vorschrift für Co-Salen²⁵⁾; β -Carotin, Fa. Sigma; 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Fa. Aldrich; 2,6-Di-tert.-butylphenol, Fa. Janssen; Propylgallat, Fa. Janssen.

Oxygenierung mit CuCl/O_2

Zu einer Suspension von 300 mg CuCl in 30 ml Lösungsmittel wird unter Lichtausschluß, starkem Rühren und O_2 -Begasung während 30 min die Lösung von 50 mg Dithranol (**1a**) in 50 ml Lösungsmittel bei -10°C (Eis/Aceton) getropft.

Oxygenierung mit Co-Salen/ O_2

45.2 mg (0.2 mmol) Dithranol (**1a**), 16 mg (0.05 mmol) Co-Salen und ggf. 0.2 mmol Quencher (β -Carotin, DABCO, Ni-Salen, 2,6-Di-tert.-butylphenol und Propylgallat) in 50 ml Lösungsmittel werden unter Lichtausschluß und O_2 -Begasung 1 h gerührt.

Isolierung, Trennung und Identifizierung der Reaktionsprodukte

DC: $\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ bzw. $\text{SiO}_2/\text{Toluol-Eisessig}$ (97+3). - SC: Die eingeeengten Extrakte werden in wenig CH_2Cl_2 auf Kieselgel-Säulen (Kieselgel 60 Merck, 0.063 - 0.200 mm) gegeben und mit CH_2Cl_2 bzw. Toluol-Eisessig (97+3) eluiert. Die Identifizierung der isolierten Stoffe erfolgte durch Vergleich mit authentischem Material.

Quantitative Bestimmung von Dantron (**2**)

Je 3 x 2 μl Probelösung und je 3 x 2 μl Eichlösung (2 und 4 mg Dantron in je 10.00 ml CH_2Cl_2) werden mit einer CAMAG Mikropipette auf eine DC-Platte (Kieselgel F₂₅₄) aufgetragen, dann wird mit Toluol-Eisessig (97+3) entwickelt. Der Gehalt wird densitometrisch durch Messung des reflektierten Anteils mit eingestrahlem monochromatischem Licht bei $\lambda = 430\text{ nm}$ bestimmt.

Literatur

- 1 K. Müller, E. Eibler, K.K. Mayer, W. Wiegrebe und G. Klug, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 2 (1986).
- 2 K. Müller, W. Wiegrebe und M. Younes, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 59 (1987).
- 3 K. Müller und H. Kappus, Biochem. Pharmacol. im Druck.
- 4 J. Martinmaa, L. Vanhala und K.K. Mustakallio, Experientia 34, 872 (1978).
- 5 A.G. Davies, J.A.-A. Hawari und M. Whitefield, Tetrahedron Lett. 24, 4465 (1983).
- 6 H. Ippen, Br. J. Dermatol. 105 (suppl. 20), 72 (1981).
- 7 H. Sies, Angew. Chem. 98, 1061 (1986).
- 8 V. Ullrich in: Oxygen Radicals in Chemistry and Biology, W. Bors, M. Saran und D. Tait, Ed., S.391, De Gruyter, Berlin 1984 und dort zit. Lit.
- 9 T. Matsuura und A. Nishinaga, ref. 8), S.406 und dort zit. Lit.
- 10 H.-J. Duchstein, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 177 (1985).
- 11 H.-J. Duchstein, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 460 (1987).
- 12 H.-J. Duchstein, Free. Rad. Res. Commun. 4, 61 (1987).
- 13 H.-J. Duchstein, K. Müller und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 153 (1988).
- 14 K. Müller, K.K. Mayer und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1009 (1986).
- 15 K. Müller, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 385 (1988).

- 16 B.L. van Duuren, A. Segal, S.S. Tseng, G.M. Rusch, G. Loewengart, U. Mate, D. Roth, A. Smith, S. Melchionne und I. Seidman, *J. Med. Chem.* **21**, 26 (1978).
- 17 C.S. Foote und R.W. Denny, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6233 (1968).
- 18 C. Quannes und T. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6528 (1968).
- 19 A. Zweig und W.A. Henderson, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **13**, 717 (1975).
- 20 M.J. Thomas und C.S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **27**, 683 (1978).
- 21 K. Gollnick und A. Schnatterer, *Photochem. Photobiol.* **43**, 365 (1986) und dort zit. Lit.
- 22 C. S. Foote in *Biochemical and Clinical Aspects of Oxygen*, W.S. Caughey, Ed., S.603, Academic Press, New York 1979.
- 23 C.A. Lang und D.R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2018 (1975).
- 24 H. Auerhoff und F.C. Scherff, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **293**, 918 (1960).
- 25 H. Diehl und C.C. Hack, *Inorg. Synth.* **3**, 196 (1950).

[Ph 508]