

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 769–776 (1977)

Otto-Erich Schultz und Gerhard Frey*

Synthese laxativ wirksamer meso-substituierter Hydroxyanthrone, 1. Mitt.

Reaktionen lithium-organischer Verbindungen mit Derivaten des 1,8-Dihydroxyanthrachinons

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
(Eingegangen am 11. Oktober 1976)

Es wird die Darstellung an C-10 substituierter 1,8,10-Trihydroxyanthrone 13–17 beschrieben. Lithium-organische Verbindungen werden mit 1,8-Dihydroxyanthrachinonen 7–12 umgesetzt, deren eine oder beide phenolische Hydroxylgruppen an C-1 und C-8 während der Synthese alkyliert oder tosyliert sind, damit durch sterische Hinderung des C-9 Ketoncarbonyls eine bevorzugte Addition an C-10 erreicht wird.

Reaction of Organic Lithium Compounds with Derivatives of 1,8-Dihydroxyanthraquinone

The preparation of 1,8,10-trihydroxyanthrones 13–17 with substituents at C-10 is described. Organic lithium compounds are caused to react with 1,8-dihydroxyanthraquinones 7–12 which are alkylated or tosylated at one or both phenolic hydroxyl groups. Steric hindrance of the C-9 keto-group leads to the preferred addition at C-10.

Nach der Hypothese, daß bei den laxativ wirksamen Abkömmlingen des Anthrachinons die Anthronform die eigentlich wirkende Verbindungsform darstellt, ist es sinnvoll, diese Stufe z.B. durch Substitution in 10-Stellung ständig zu fixieren, um einerseits Nebenwirkungen einzuschränken und andererseits evtl. zu noch wirksameren Verbindungen zu gelangen.

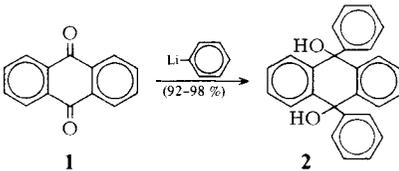
* Dissertation G. Frey, Kiel 1973.

Da Substitutionen in 10-Stellung beim 1,8-Dihydroxyanthrachinon bzw. 1,8-Dihydroxyanthron-(9) nur selten durchgeführt wurden, versuchten wir folgende Reaktionen für ihre Synthese:

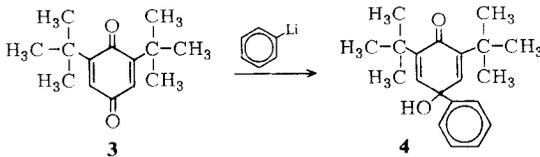
1. Reaktion mit lithium-organischen Verbindungen
2. Diels-Alder-Reaktion
3. Michael-Addition

Durchführung der Synthesen mit lithium-organischen Verbindungen

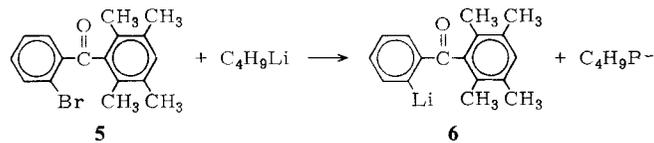
Lithium-organische Verbindungen addieren sich leicht an die Carbonyl-gruppen von Chinonen. So läuft z.B. die Reaktion von Anthrachinon (**1**) mit Phenyl-lithium schon bei Raumtemperatur sehr schnell und in hohen Ausbeuten zum 9,10-Dihydro-9,10-diphenyl-anthracen (**2**) ab¹⁾.



Auch sterisch gehinderte Chinone ergeben Diadditionsverbindungen. Eine Monoadditionsverbindung **4** jedoch erhielten *Riecken* und *Henes*²⁾, wenn sie Phenyl-lithium im Unterschuß zu dem sterisch gehinderten Chinon **3** gaben.



Auch bei der Umwandlung von 2'-Brom-2,3,5,6-tetramethyl-benzophenon (**5**) mit Butyl-lithium zum 2'-Lithium-2,3,5,6-tetramethyl-benzophenon (**6**) wird die Keto-gruppe wegen sterischer Behinderung nicht angegriffen³⁾.



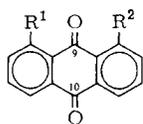
1 A. Willemart, C. II. 772 (1942).

2 A. Riecker und G. Henes, Tetrahedron Lett. 1968, 3775.

3 R.C. Fuson, W.C. Hammann und W.E. Smith, J. Org. Chem. 19, 674 (1954).

Beim 1,8-Dihydroxyanthrachinon ist zwar die Reaktionsfähigkeit der C=O-Gruppe in 9-Stellung durch eine koordinative Bindung verringert⁴⁾, aber dennoch ist eine direkte Umsetzung des 1,8-Dihydroxyanthrachinons mit lithium-organischen Verbindungen nicht möglich, weil das 1,8-Dihydroxyanthrachinon dabei als Phenolat in allen dafür verwendbaren Lösungsmitteln ausfällt. Wir versuchten daher durch sterische Hinderung der C=O-Gruppe in 9-Stellung eine bevorzugte Addition in 10-Stellung zu erreichen.

Folgende Verbindungen wurden durch Verätherung und Veresterung von 1,8-Dihydroxyanthrachinon hergestellt.

	Nr.	R ¹	R ²
 7-12	7	Methyl-	Methyl-
	8	Äthyl-	Äthyl-
	9	tert.-Butyl-	tert.-Butyl-
	10	H-	Äthyl-
	11	Tosyl-	Tosyl-
	12	H-	Tosyl-

Die Äther **7** und **8** wurden nach dem Verfahren von *Oesterle* und *Haugseth*⁵⁾ mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat und Natronlauge hergestellt.

Den Di-tert.-butyläther **9** erhielten wir nach dem Verfahren von Bayer und Co. (DRP 229316) durch Lösen von 1,8-Dichloranthrachinon in THF, Erhitzen mit Kalium-tert.-butylat und Oxidation der entstandenen Leukoverbindung mit H₂O₂. Für die Darstellung von Monoäthern des 1,8-Dihydroxyanthrachinons wird von *Oesterle* und *Haugseth* die Umsetzung mit Dimethylsulfat in annähernd stöchiometrischen Verhältnissen beschrieben. Bei der Herstellung von 1-Hydroxy-8-äthoxyanthrachinon (**10**) nach diesem Verfahren wurden nur geringe Ausbeuten erhalten. Einfacher und in höheren Ausbeuten erhielten wir **10** aus 1,8-Diäthoxyanthrachinon (**8**) durch Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig. Bei Zugabe von HBr in annähernd stöchiometrischen Mengen wird zunächst nur eine Ätherbindung gespalten. Erst bei weiterer Zugabe von Bromwasserstoffsäure und nach längerem Erhitzen wird auch die zweite Gruppe angegriffen.

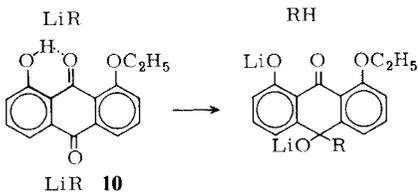
Der Mono-p-toluolsulfonsäureester **12** und der Di-p-toluolsulfonsäureester **11** des 1,8-Dihydroxyanthrachinons wurden durch stöchiometrische Umsetzungen mit p-Toluolsulfonsäurechlorid erhalten.

Bei der Umsetzung mit lithium-organischen Verbindungen zeigte sich, daß der Dimethyläther **7**, der Diäthyläther **8** und der Di-p-toluolsulfonsäureester **11** die C=O-Gruppe in 9-Stellung nicht so behindern konnten, daß eine bevorzugte Reaktion mit der C=O-Gruppe in 10-Stellung eintritt. Infolge der Addition an die beiden C=O-

4 P. Pfeiffer, Justus Liebigs Ann. Chem. 398, 152 (1913).

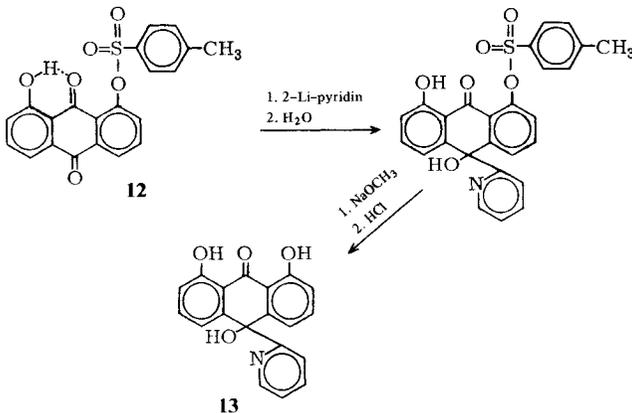
Gruppen wird die chinoide-Struktur aufgehoben, so daß dünn-schichtchromatographisch keine gelb-gefärbte Verbindung nachzuweisen war.

Das 1,8-Di-tert.-butoxyanthrachinon (**9**) war in allen Lösungsmitteln, die für Umsetzungen mit lithium-organischen Verbindungen Verwendung finden, so schwer löslich, daß mit diesem Äther nicht gearbeitet werden konnte. Dagegen erfolgte eine bevorzugte Addition in 10-Stellung, als wir den Monoäthyläther **10** nur kurze Zeit mit lithium-organischen Verbindungen reagieren ließen. Beim Angriff der lithium-organischen Verbindung auf die C=O-Gruppe in 9-Stellung reagiert hier zunächst das α -Hydroxyl:

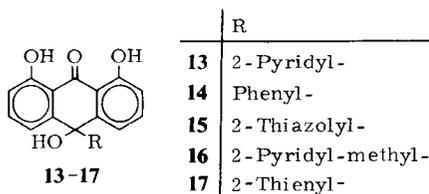


Da für eine laxative Wirkung beide Hydroxyle frei sein müssen, hatte der Monoäthyläther des 1,8-Dihydroxyanthrachinons als Ausgangssubstanz für die Umsetzung mit lithium-organischen Verbindungen den Nachteil, daß sich die neu gebildeten Substanzen unter den Bedingungen einer anschließenden Ätherspaltung zersetzen.

Wir verwendeten daher 1-Hydroxy-8-p-toluolsulfonyloxyanthrachinon (**12**), da sich der Tosylrest mit Natriummethylat-Lösung in guter Ausbeute wieder entfernen läßt.



Nach dieser Methode wurden folgende Verbindungen hergestellt:



Experimenteller Teil

Schmp.: Büchi-Schmelzpunktapparat (nach Tottoli), uncorr.; *DC*: Glasplatten mit Kieselgel G „Merck“, (Fließmittel: Benzol-Methanol-, Chloroform-Methanol-, Butanol-Eisessig-Wasser-Mischungen; Detektoren: Joddampf oder konz. Schwefelsäure); *SC*: Sorptionsmittel Kieselgel H (nach Stahl) „Merck“ und Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe I) „Woelm“; *IR-Spektren* (in KBr): Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 237; *NMR-Spektren*: Varian-A-60A-Spektrometer (TMS als inner. Stand., Angaben nach der δ -Skala); *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor Robert Glier, 8721 Röhlein.

1,8-Diäthoxyanthrachinon (8)

Man stellt aus 7,2 g (0,03 mol) 1,8-Dihydroxyanthrachinon und Diäthylsulfat nach⁵⁾ den Diäthyläther 8 her. Schmp. 170°, Ausb.: 5,2 g (58,6 % d. Th.). IR: Ketoncarbonyl 1680 cm^{-1} ; Ketoncarbonyl (Chelat) der Ausgangsverbindung fehlt bei 1640 cm^{-1} .

1,8-Di-tert.-butoxyanthrachinon (9)

2,77 g (0,01 mol) 1,8-Dichloranthrachinon werden in 100 ml tert. Butanol und 50 ml THF gelöst und mit einer Kalium-tert.-butylat-Lösung (2 g K/50 ml tert.-Butanol) 24 h am Rückfluß erhitzt. Die dunkel gefärbte Leukoverbindung wird mit 30proz. Wasserstoffperoxid in schwefelsaurer Lösung zu 9 oxidiert, wobei der dunkelbraune Niederschlag eine gelbe Färbung annimmt. Aus Xylol kristallisiert 9 in feinen, blaßgelben Nadeln. Schmp. 284° (subl.). Ausb.: 0,85 g (22,4 % d. Th.). IR: Ketoncarbonyl 1680 cm^{-1} ; Ketoncarbonyl (Chelat) der Ausgangsverbindung fehlt bei 1680 cm^{-1} .

1-Äthoxy-8-hydroxy-anthrachinon (10)

25 g (0,084 mol) 8 werden in 100 ml Eisessig gelöst und unter Rühren in der Siedehitze langsam mit 12 ml (0,071 mol) 48proz. HBr versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 300 g Eis gegossen und der ausgefallene Niederschlag mit 5proz. Natronlauge ausgekocht und abfiltriert, bis alles 1,8-Dihydroxyanthrachinon entfernt ist. Der Rückstand wird mit 20proz. heißer Essigsäure behandelt, getrocknet und in Benzol gelöst. Beim Schütteln mit festem Natriumhydroxid und wenig Wasser fällt 10 als Natriumsalz aus. Dieses wird mit 20proz. heißer Essigsäure behandelt und das getrocknete Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 176°, Ausb.: 4,4 g (49,7 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3400 cm^{-1} ; C=O 1670; C=O (Chelat) 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): 1,56 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 4,27 (q, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7,18–8,00 (m, 6H, arom. Protonen), 13,00 (s, 1H, $-\text{OH}$).

5 O.A. Oesterle und E.R. Haugseth, Arch. Pharm. (Weinheim) 253, 335 (1915).

1,8-Di-p-toluolsulfonyloxyanthrachinon (11)

7,2 g (0,03 mol) 1,8-Dihydroxyanthrachinon werden mit 12 g (0,063 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 ml THF und 10 ml Wasser unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Dazu tropft man 3 N NaOH so zu, daß die Reaktionslösung immer rot gefärbt bleibt. Wenn sie sich nicht mehr aufhellt, werden nochmals 3 g (0,0315 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugefügt. Bei entfernter Heizquelle tropft man noch so lange 3 N NaOH zu, bis die Reaktionslösung nur noch schwach rot gefärbt bleibt. Nach dem Abkühlen scheiden sich zwei Schichten ab. Die rötliche, wäßrige Phase wird verworfen und zu der gelben Lösung Methanol und Wasser zugegeben. 11 scheidet sich kristallin ab und wird nach dem Trocknen aus Chloroform/Methanol umkristallisiert (kleine, zartgelbe Plättchen). Schmp. 180,5°, Ausb.: 15 g (91,2 % d. Th.). IR: C=O 1685 cm⁻¹. NMR: (CDCl₃): 2,83 (s, 6H, 2-CH₃), 7,17–8,17 (m, 14H, arom. Protonen).

1-Hydroxy-8-p-toluolsulfonyloxyanthrachinon (12)

24,02 g (0,1 mol) 1,8-Dihydroxyanthrachinon werden in 300 ml THF in der Hitze gelöst. Dazu gibt man 19,06 g (0,1 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid und 50 ml 40proz. Trimethylaminlösung zu und läßt bis zum Abkühlen rühren. Zu der rötlichen Lösung fügt man nochmals 9,53 g (0,05 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid und erhitzt noch eine halbe Std. zum Sieden. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 N H₂SO₄ angesäuert und das THF abdestilliert. Es bleibt eine plastische Masse zurück, die nach dem Erkalten erstarrt. Dieser Rückstand wird in Benzol gelöst und mit Natriumhydroxid und etwas Wasser durchgeschüttelt, wobei 12 und nicht umgesetztes 1,8-Di-hydroxyanthrachinon als Natriumsalz ausfallen und vom gelösten 1,8-Di-p-toluolsulfonyloxyanthrachinon (11), das sich in geringem Maße bei der Umsetzung gebildet hat, abfiltriert werden können. Der mit Benzol gewaschene Niederschlag wird getrocknet und solange mit 50proz. Natronlauge ausgekocht, bis alles 1,8-Dihydroxyanthrachinon entfernt ist. Das violette Natriumsalz von 12 wird mit 10proz. heißer Essigsäure durchgeschüttelt und das gelbe Produkt getrocknet und aus Benzol unter Zusatz von Äthanol umkristallisiert. Schmp. 167°, Ausb.: 15 g (38,1 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3430 cm⁻¹; C=O 1670 cm⁻¹; C=O (Chelat) 1640 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): 2,40 (s, 3H, -CH₃), 7,18–8,40 (m, 10H, arom. Prot.), 12,39 (s, 1H, -OH).

1,8,10-Trihydroxy-10-pyridyl-(2)-anthron-(9) (13)

7,88 g (0,02 mol) 12 werden in 100 ml absol. THF gelöst und auf -60° abgekühlt. Dazu gibt man innerhalb 1 min eine Lösung von 2-Lithium-pyridin, die aus 0,04 mol 2-Brompyridin hergestellt wurde⁶⁾ und unterbricht sofort die Reaktion durch Zugabe von Methanol. Die Reaktionslösung wird mit Natriummethylat-Lösung (0,5 g Na/30 ml Methanol) versetzt und auf die Hälfte eingedampft. Nach Ansäuern mit 50 ml 3 N HCl destilliert man die Lösungsmittel vollständig ab. Die hierbei ausfallende Substanz stellt 1,8-Dihydroxyanthrachinon dar und wird von dem als Hydrochlorid gelösten 13 abfiltriert. Beim Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat fällt 13 als gelber Niederschlag aus. Dieser wird getrocknet, in wenig Chloroform gelöst und auf eine mit 300 g Kieselgel H gefüllte Säule aufgetragen und mit Chloroform eluiert. Das erhaltene Eluat wird zur Trockne eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 162°, Ausb.: 2,2 g (31,7 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3290 cm⁻¹; C=O (Chelat) 1640 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): 6,83–7,66 (m, 10H, 9 arom. Protonen und -OH am C-10), 8,51 (d, 1H, o-Proton), 12,28 (s, 2H, 2-OH),

C₁₉H₁₃NO₄ (319,32) Ber.: C 71.47 H 4.10 N 4.39 Gef.: C 71.21 H 4.08 N 4.35.

6 H. Gilman und S.M. Spatz, J. Org. Chem. 16, 1485 (1951).

1,8,10-Trihydroxy-10-phenyl-anthron-(9) (14)

3,94 g (0,01 mol) **12** werden in 60 ml absol. THF gelöst und auf -60° abgekühlt. Dazu gibt man innerhalb 1 min eine Lösung von 0,01 mol Phenyllithium⁷⁾ und unterbricht sofort die Reaktion durch Zugabe von Methanol. Die Reaktionslösung wird mit Natriummethylat-Lösung (0,5 g Na/30 ml Methanol) versetzt, die organischen Lösungsmittel werden abdestilliert und der neutralisierte ölige Rückstand wird über eine mit 250 g Kieselgel H gefüllte Säule mit Chloroform als Fließmittel gereinigt. **14** wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. $195-215^{\circ}$ (Zers.), Ausb.: 1,15 g (36,2 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3480 cm^{-1} ; C=O (Chelat) 1630 cm^{-1} . NMR (DMSO): 6,86–7,80 (m, 12H, 11 arom. Protonen und –OH am C-10), 12,27 (s, 2H, 2–OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (318,33) Ber.: C 75.47 H 4.43 Gef.: C 74.60 H 4.46

1,8,10-Trihydroxy-10-thiazolyl-(2)-anthron-(9) (15)

3,94 g (0,01 mol) **12** werden in 60 ml absol. THF gelöst und auf -40° abgekühlt. Dazu gibt man innerhalb 1 min eine Lösung von 2-Lithium-thiazol, die aus 0,05 mol 2-Bromthiazol hergestellt wurde⁸⁾ und unterbricht die Reaktion sofort durch Zugabe von Methanol. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend **13**. Schmp. $197-198^{\circ}$ (Zers.), Ausb.: 1,2 g (37 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3400 cm^{-1} ; C=O (Chelat) 1630 cm^{-1} . NMR (DMSO): 6,80–7,64 (m, 9H, 8 arom. Protonen und –OH am C-10), 11,82 (s, 2H, 2–OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ (325,35) Ber.: C 62.76 H 3.41 N 4.31 S 9.86 Gef.: C 62.33 H 3.46 N 4.32 S 9.94

1,8,10-Trihydroxy-10(2-pyridylmethyl)-anthron-(9) (16)

3,94 g (0,01 mol) **12** werden in 75 ml absol. THF bei Raumtemp. unter kräftigem Rühren gelöst, eine aus 0,05 mol 2-Picolin hergestellte Lösung von 2-Lithiumpyridin⁹⁾ innerhalb von 45 s zugeetzt und sofort die Reaktion mit Methanol unterbrochen. Die Reaktionslösung wird mit Natriummethylat-Lösung (0,5 g Na/50 ml Methanol) versetzt und i. Vak. eingeeengt. Nach Ansäuern mit 100 ml 3 N HCL werden die restlichen Lösungsmittel abdestilliert und die heiße salzsaure Lösung vom ausgefallenen 1,8-Dihydroxyanthrachinon abfiltriert. Das Filtrat wird unter Köhlen mit 3 N NaOH neutralisiert. Dabei fällt eine dunkelbraune plastische Masse aus, die mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Die mit Calciumchlorid getrocknete Chloroformphase wird i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit wenig Aceton versetzt. Nach einem Tag im Kühlschrank fällt **16** aus und wird aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 131° , Ausb.: 1,05 g (31,5 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3400 cm^{-1} ; C=O (Chelat) 1635 cm^{-1} ; C=O bei 1670 cm^{-1} fehlt. NMR (CDCl_3): 3,25 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6,47–7,50 (m, 10H, 9 arom. Protonen und OH am C-10), 8,58 (d, 1H, o-Proton), 12,10 (s, 2H, 2–OH).

1,8,10-Trihydroxy-10-thienyl-(2)-anthron-(9) (17)

3,94 g (0,01 mol) **12** werden in 60 ml absol. THF gelöst und auf -40° abgekühlt. Dazu gibt man innerhalb 1 min eine Lösung von 2-Lithium-thiophen, die aus 0,05 mol Thiophen hergestellt wurde¹⁰⁾. Das Reaktionsgemisch färbt sich zunächst kirschrot. Die Reaktion wird sofort mit Methanol unterbrochen, wenn sich die Färbung plötzlich aufhellt. Die Aufarbeitung erfolgt ana-

7 H. Gilman und J.W. Morton, Org. React. 8, 286 (1954).

8 R.P. Kurkijy und E.V. Brown, J. Am. Chem. Soc. 74, 6260 (1952).

9 R.B. Woodward und E.C. Kornfeld, Org. Synth. Coll. Vol. III, 413.

10 H. Gilman und D.A. Shirley, J. Am. Chem. Soc. 71, 1870 (1949).

log 13. Schmp. 191–192° (Zers.), Ausb.: 2,2 g (68 % d. Th.). IR: OH-Trog bei 3420 cm^{-1} ; C=O (Chelat) 1630 cm^{-1} . NMR (DMSO): 6,34–7,73 (m, 10H, 9 arom. Protonen und –OH am C-10), 11,92 (s, 2H, 2–OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (324,36) Ber.: C 66.65 H 3.73 S 9.89 Gef.: C 66.21 H 3.71 S 9.79.

Anschrift: Prof. Dr. O.-E. Schultz, Gutenbergstraße 76–78, 23 Kiel.

[Ph 774]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 776–780 (1977)

Otto-Erich Schultz und Gerhard Frey*

Synthese laxativ wirksamer meso-substituierter Hydroxyanthrone¹⁾, 2. Mitt.

Diels-Alder-Reaktionen mit 1,8-Dihydroxyanthron-(9)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
(Eingegangen am 11. Oktober 1976)

Die Umsetzung von 1,8-Dihydroxyanthron-(9) (4) mit Philodienen nach *Diels-Alder* zu den Verbindungen 5, 6, 7, 9 wird beschrieben.

Diels-Alder Reactions with 1,8-Dihydroxy-9-anthrone

Reactions of 1,8-dihydroxy-9-anthrone (4) with dienophiles leading to the compounds 5, 6, 7 and 9 are described.

Anthracen addiert als Dien aktivierte ungesättigte Verbindungen, wobei die Addition aus energetischen Gründen nur am mittleren Ring stattfinden kann²⁾. Ebenso können Verbindungen des Anthranols, die durch Verätherung oder Veresterung in ihrer An-

* Dissertation G. Frey, Kiel 1973.

1 1. Mitt.: O.-E. Schultz und G. Frey, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 769 (1977).

2 H.A. Staab, Einführung in die Theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1962.