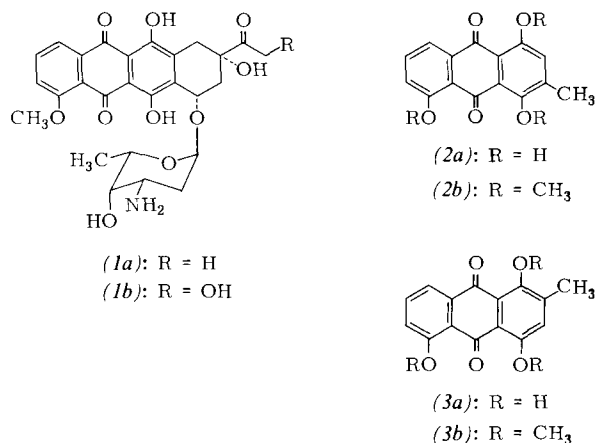


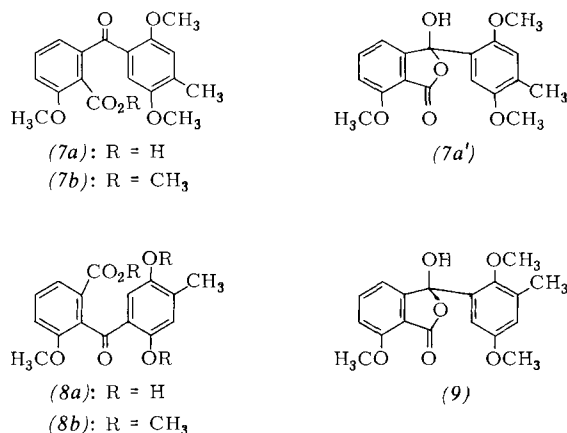
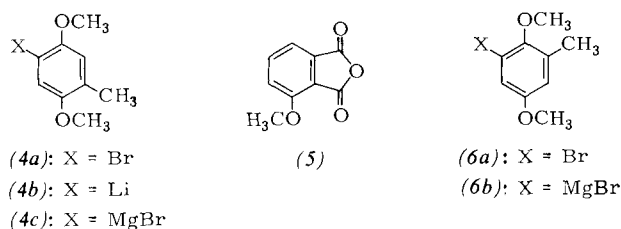
Regioselektive Synthese der Anthrachinone Digitopurpon und Islandicin^[**]

Von Manfred Braun^[*]

Bedingt durch die große Bedeutung, welche die Anthracyclin-Antibiotika Daunomycin (1a) und Adriamycin (1b) als Chemotherapeutika gegen mehrere Krebsarten erlangt haben^[1a], ist seit kurzer Zeit eine intensive Suche nach neuen Wegen zur Darstellung derartiger Anthrachinone im Gang^[1b–1e]. Um so erstaunlicher ist es, daß die bisherigen Synthesen so einfacher Anthrachinone wie die der Isomere Digitopurpon (2a) (aus *Digitalis purpurea*)^[2a] und Islandicin (3a) (aus *Penicillium islandicum*)^[2b] aufwendig, unergiebig und teils nicht regioselektiv sind, also ein Gemisch von (2a) und (3a) liefern^[3]. Wir konnten (2a) und (3a) in 51 bzw. 29% Gesamtausbeute synthetisieren.



Wir haben versucht, Aryllithiumverbindungen wie (4b) so an das Anhydrid (5) zu addieren, daß möglichst nur die sterisch weniger behinderte, zur Methoxygruppe *meta*-ständige Carbonylgruppe angegriffen wird^[4]. Die dabei gebildete Säure (7a) oder ihr Tautomer (7a') könnten dann durch intramole-



[*] Dr. M. Braun
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

kulare Friedel-Crafts-Acylierung in den Trimethylether (2b) und durch anschließende Demethylierung in Digitopurpon (2a) umgewandelt werden.

Die Umsetzung des Anhydrids (5) mit einer aus dem Bromid (4a)^[5] und *n*-Butyllithium hergestellten Lösung von (4b) in Hexan/Tetrahydrofuran (THF)/Tetramethylethylendiamin (TMEDA) führt nicht zum Ziel. Es entsteht in 58proz. Ausbeute ein Rohproduktgemisch (Fp = 115–160°C), das mit Diazomethan ein 1:1-Gemisch der schichtchromatographisch (neutrales Al₂O₃/CHCl₃) trennbaren isomeren Ester (A) (R_F = 0.55) und (B) (R_F = 0.44) ergibt. Die Konstitution von (A) als (8b) wird durch den Mischschmelzpunkt (127–128°C) sowie die Übereinstimmung der IR- und ¹H-NMR-Spektren mit denen des Esters (8b) bewiesen, der aus der authentischen^[3a] Säure (8a) mit Diazomethan gewonnen wurde. Dem Isomer (B) kommt somit die Konstitution (7b) zu.

Setzt man dagegen die Grignard-Verbindung (4c) mit (5) in THF/TMEDA um und verestert das Rohprodukt mit Diazomethan, so erhält man laut ¹H-NMR-Spektrum ein Gemisch der Ester (7b) und (8b) im Verhältnis 97:3. Durch einmalige Umkristallisation des rohen Addukts aus (4c) und (5) wird die isomerenfreie, analysenreine Pseudosäure (7a') gewonnen; diese kann durch 15h Rühren in konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur in (2b) umgewandelt werden, dessen Demethylierung in 48proz. HBr/Eisessig mit 51% Ausbeute über alle Stufen zu Digitopurpon (2a) führt. Sowohl (2a) als auch (2b) werden charakterisiert durch ihre spektroskopischen Daten sowie durch Mischschmelzpunkte mit authentischen^[3a] Proben von (3a) bzw. (3b); die ¹H-NMR-Spektren von (2a) und (2b) lassen keine Spuren der Isomere (3a) bzw. (3b) erkennen.

Analog kann auch Islandicin (3a) erhalten werden: Umsetzung der aus dem Bromid (6a)^[6] erhaltenen Grignard-Verbindung (6b) mit (5) in THF/TMEDA und Umkristallisation des Rohprodukts aus Methanol/Wasser führen in 38proz. Ausbeute zur isomerenfreien, analysenreinen Pseudosäure (9)^[7]. In konz. Schwefelsäure geht (9) in (3b) über, dessen Demethylierung in 75proz. Ausbeute [bezogen auf (9)] Islandicin (3a) ergibt, das spektroskopisch sowie im Mischschmelzpunkt mit einer authentischen^[3a] Probe identisch ist und kein (2a) enthält.

Arbeitsvorschrift^[8]

Synthese von (7a'): Zu 10 ml THF, die mit 150 mg (6.2 mmol) Magnesiumspänen und 5 mg Iod unter N₂ zum Sieden erhitzt werden, gibt man zunächst 2 ml einer Lösung von 1.155 g (5 mmol) (4a) in 8 ml THF, dann 20 µl Methyljodid und schließlich die restliche Lösung des Bromids (4a). Man kocht 90 min, kühlt auf Raumtemperatur ab, versetzt mit 2 ml TMEDA und gibt die Lösung innerhalb 5 min zu einer bei –78°C unter N₂ gerührten Suspension von 890 mg (5 mmol) (5) in 30 ml THF. Nach 1 h Rühren bei –78°C läßt man die Mischung in ca. 12 h auf Raumtemperatur aufwärmen, gibt 5 ml H₂O zu und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird in 100 ml Ether und 200 ml 7proz. wäßriger KOH-Lösung aufgenommen. Nach Abtrennen der wäßrigen und nochmaligem Extrahieren der etherischen Phase mit 100 ml 7proz. KOH-Lösung werden die vereinigten KOH-Phasen unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure auf pH = 1 gebracht und mit insgesamt 300 ml CHCl₃ extrahiert. Waschen der vereinigten CHCl₃-Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefern 1.12 g eines Öls, das bei Zugabe von CHCl₃/Pentan erstarrt. Nach Umkristallisation aus CH₃OH/H₂O werden 1.04 g (63%) (7a'), Fp = 183–185°C, erhalten; IR (KBr): 3350 (OH), 1735 (C=O) cm^{–1}; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.02 (s), 3.89 (s), 3.57 (s) (je 3H, OCH₃);

2.21 (s, 3H, Aryl-CH₃). Analog wird (9) synthetisiert: Fp=175–176°C (CH₃OH/H₂O); IR (KBr): 3370 (OH), 1745 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ=4.03 (s), 3.98 (s), 3.62 (s) (je 3H, OCH₃); 2.34 (s, 3H, Aryl-CH₃). – Ester (7b): Kp=120°C (Bad)/0.002 Torr; IR (CHCl₃): 1725 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ=3.90 (s), 3.79 (s), 3.75 (s), 3.60 (s) (je 3H, OCH₃); 2.27 (s, 3H, Aryl-CH₃). – Ester (8b): Fp=128–129°C; IR (KBr): 1720 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ=3.87 (s), 3.72 (s), 3.70 (s), 3.39 (s) (je 3H, OCH₃); 2.24 (s, 3H, Aryl-CH₃).

Synthese von (2b): Eine Lösung von 78 mg (0.24 mmol) (7a') in 10 ml konz. Schwefelsäure wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 200 ml Eiswasser verdünnt und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 74 mg (100 %) (2b), Fp=161°C (163°C nach Umkristallisation aus Ethanol, Lit.^[3b] 163–164°C).

Eingegangen am 5. September 1978 [Z 100]

CAS-Registry-Nummern:

(2a): 34425-57-5 / (2b): 51837-73-1 / (3a): 476-56-2 / (3b): 50457-06-2 / (4a): 13321-74-9 / (4b): 68409-17-6 / (5): 14963-96-3 / (6a): 13523-12-1 / (7a): 68409-18-7 / (7a'): 68409-19-8 / (7b): 68409-20-1 / (8b): 68409-21-2 / (9): 68409-22-3.

- [1] a) D. W. Henry in: Cancer Chemotherapy. ACS Symp. Ser. 30, 15 (1976), zit. Lit.; b) A. S. Kende et al., J. Am. Chem. Soc. 97, 4425 (1975); 98, 1967 (1976); Tetrahedron Lett. 1977, 3537; c) T. R. Kelly et al., ibid. 1976, 3869, 3873; d) C. J. Sih et al., ibid. 1976, 3385; 1977, 2303; J. Am. Chem. Soc. 100, 2272 (1978); e) J. S. Swenton et al., Tetrahedron Lett. 1977, 2383.
- [2] a) E. J. C. Brew, R. H. Thomson, J. Chem. Soc. C 1971, 2007; b) B. H. Howard, H. Raistrick, Biochem. J. 44, 227 (1949).
- [3] a) S. Neelakantan, T. R. Rajagopalan, T. R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. 49 A, 234 (1959); Chem. Abstr. 54, 1465f (1960); b) A. S. Kende et al., Synth. Commun. 3, 387 (1973); c) A. S. Kende et al., Tetrahedron Lett. 1973, 2935; d) C. J. Sih et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 242; e) M. E. Jung et al., J. Org. Chem. 42, 2371 (1977).
- [4] Vgl. M. S. Newman, P. G. Scheurer, J. Am. Chem. Soc. 78, 5004 (1956). Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit Phenyllithium: W. E. Parham, R. M. Piccirilli, J. Org. Chem. 41, 1268 (1976).
- [5] A. Lüttringhaus, H. Gralheer, Justus Liebigs Ann. Chem. 550, 67 (1942).
- [6] H. Raistrick, R. Robinson, D. E. White, Biochem. J. 30, 1303 (1936).
- [7] Anhand des Rohprodukt-¹H-NMR-Spektrums kann ein Anteil von max. 5 % an dem – durch Addition von (6b) an die sterisch stärker behinderte Carbonylgruppe von (5) gebildeten – Isomer nicht ausgeschlossen werden.
- [8] Von den neuen Verbindungen wurden korrekte Analysenwerte erhalten.

Festphasensynthese unsymmetrischer Tetraarylporphyrine^[**]

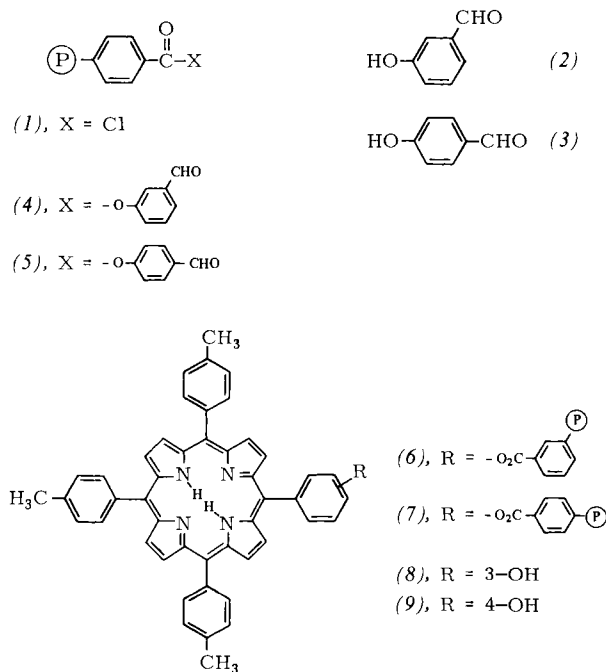
Von Clifford C. Leznoff und Polina I. Svirskaya^[*]

Die Synthese von Porphyrinen als Modellverbindungen für sauerstoffbindende Proteine fand in letzter Zeit starkes Interesse^[1]. Darüber hinaus werden dimere und höher aggregierte Porphyrine für Modellstudien der Photooxidation von Wasser zu Sauerstoff während der Photosynthese gebraucht^[2]. Die leicht zugänglichen *symmetrischen* Tetraarylporphyrine haben sich zwar seit langem als Modellverbindungen bewährt^[3], doch wurden für einige neuere Untersuchungen *unsymmetrische* Tetraarylporphyrine benötigt und mit Ausbeuten von 0.5–5 % synthetisiert^[4]. Außerdem ließen sich die Produkte nur durch aufwendige chromatographische Verfahren isolieren und reinigen.

Die Synthese eines Porphyrins aus einfachen Vorstufen an einem polymeren Träger wurde noch nicht beschrieben; ledig-

lich das Anheften vorgefertigter Häm- und Porphyrin-Modellverbindungen an unlösliche Träger^[5] sowie die Synthese ungewöhnlicher Polymere, die die Hämgruppe enthalten^[6], sind bekannt. Mit unlöslichen Trägern kann ein Nebenprodukt aus einer komplizierten Reaktionsmischung „herausgefischt“ werden^[7a]; mit dieser Technik konnten wir monoblockierte Derivate zahlreicher symmetrischer difunktioneller Verbindungen darstellen^[7b].

Wir fanden jetzt, daß unlösliche polymere Träger zur Synthese unsymmetrischer Tetraarylporphyrine verwendet werden können und die Isolierung der Produkte erleichtern. Ein mit 2 % Divinylbenzol vernetztes Polystyrol (1), das 1.7 mmol Benzoylchlorid-Gruppen pro g Polymer enthält^[8], wurde mit 3-Hydroxybenzaldehyd (2) bzw. 4-Hydroxybenzaldehyd (3) zu den polymergebundenen Benzaldehyden (4) bzw. (5) umgesetzt. Die Spaltung von (4) und (5) mit 0.5 M NaOH/Dioxan (1:1) (Raumtemperatur, 20 h) setzte 0.73 mmol (2)/g (4) bzw. 1.06 mmol (3)/g (5) frei. Einstündige Behandlung von (4) und (5) mit *p*-Tolualdehyd und Pyrrol in heißer Propionsäure ergab nach Filtration schwarze Polymere, die durch Extraktion in einem Soxhletapparat mit Chloroform (2 h) von Tetratolylporphyrin befreit werden konnten. Zurück blieben die polymergebundenen unsymmetrischen Tetraarylporphyrine (6) bzw. (7). Die Spaltung mit K₂CO₃/CH₃OH (24 h) ergab schwarze Pulver, die im wesentlichen *frei* bzw. *Tetratolylporphyrin* waren, das bei einer vergleichbaren Synthese in größeren Mengen entstand^[4a].



Die Reinigung gelingt durch schnelle Filtration durch eine Silicagelsäule mit Chloroform als Eluens und anschließende präparative Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Ether/Chloroform (7:2:1) als Eluens. 5-(3-Hydroxyphenyl)-10,15,20-tri-*p*-tolylporphyrin (8) entsteht in 2 % Ausbeute, sein 5-(4-Hydroxyphenyl)-Isomer (9) in 4.5 % Ausbeute; beide Verbindungen bilden purpurrote Kristalle. Ihre ¹H-NMR-Spektren stimmen mit Literaturangaben^[4a] überein; in den Massenspektren treten die für Tetraarylporphyrine typischen Ionen M⁺ und M²⁺ auf (*m/e*=672 bzw. 336)^[9].

Eingegangen am 13. September 1978 [Z 101]

[*] Dr. C. C. Leznoff, Dr. P. I. Svirskaya
York University, Department of Chemistry
Downsview, Ontario M3J 1P3 (Canada)

[**] Diese Arbeit wurde vom National Research Council of Canada unterstützt.

[1] Siehe z. B. J. W. Buchler, Angew. Chem. 90, 425 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 407 (1978); zit. Lit.; J. P. Collman, Acc. Chem. Res. 10, 265 (1977), zit. Lit.