

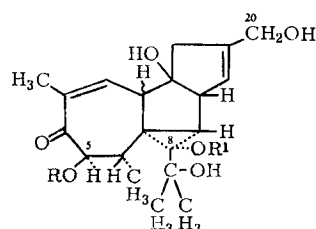
Partialsynthese einiger cocarcinogener Wirkstoffe aus Crotonöl

Von Prof. Dr. E. Hecker, Dr. H. Kubinyi,
Dipl.-Chem. H. U. Schairer, Dipl.-Chem. Ch. v. Szczepanski
und Dr. H. Bresch

Biochemisches Institut des Deutschen
Krebsforschungszentrums, Heidelberg

Herrn Professor Richard Kuhn
zum 65. Geburtstag in dankbarer Verehrung gewidmet

Die acht bisher aus Crotonöl rein dargestellten toxisch, entzündlich und cocarcinogen hochaktiven Wirkstoffe A 1 und B 1 bis B 7 sind Fettsäure-diester des polyfunktionellen Diterpens Phorbol, für das die Struktur (1) vorgeschlagen wurde [1]. Von den drei veresterbaren Hydroxylgruppen des Phorbols ist in den isolierten Wirkstoffen die primäre an C-20 frei; die sekundäre an C-5 und die tertiäre an C-8 tragen einen kurz- und einen langkettigen Fettsäurerest [1]. Danach sind zwei Reihen von Isomeren möglich.



- (1), R = R¹ = H (5), R = Myristoyl, R¹ = Acetyl
(2), R = H, R¹ = Acetyl; an C-20 (6), R = Acetyl, R¹ = H
acetyliert (7), R = Acetyl, R¹ = Decanoyl
(3), R = Decanoyl, R¹ = Acetyl (8), R = Acetyl, R¹ = Lauroyl
(4), R = Lauroyl, R¹ = Acetyl (9), R = Acetyl, R¹ = Myristoyl

Zur Synthese der 8-O-Acetyl-5-O-acylphorbole wurde aus Phorbol durch partielle Acetylierung mit Acetanhydrid Phorbol-8,20-diacetat (2) dargestellt: Fp = 181–182 °C; $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$ (0,5 % in Dioxan); $\lambda_{\max} = 203, 233, 335 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 12000, 5200, 70$ (in Äthanol).

	Rf [a]	$[\alpha]_D$	$\tilde{\nu}_{\text{CO}}$ [cm ⁻¹]	NABS-Ester Fp [°C]	EE [c] [μg/Ohr]
(3)	0,30	60°	1710	88–90 [b]	0,1
(7)	0,37	47°	1738; 1706	147–149	0,3
(4)	0,32	53°	1710	85–87 [b]	0,2
(8)	0,40	48°	1738; 1704	147–149	0,2
(5)	0,33	47°	1710	85–87	0,1
(9)	0,41	44°	1738; 1704	146–148	0,1

[a] Auf Kieselgel HF₂₅₄ (Merck, Darmstadt). Lösungsmittel: CH₂Cl₂/Aceton (3:1), Kammersättigung.

[b] Carminrote Modifikation.

[c] Entzündungseinheit nach [2].

Dieses Diacetat kann mit langkettigen Acylchloriden in die 5,8,20-Triester übergeführt werden. Freisetzung der primären Hydroxylgruppe durch säurekatalysierte, partielle Umesterung führt zum 8-O-Acetylphorbol-5-caprinat (3), -5-laurinat (4) und -5-myristat (5). Die dünnstschichtchromatographisch einheitlichen Verbindungen sind farblose, nicht kristallisierende Harze, deren Rf-Werte, UV-, IR- und NMR-Spektren sich praktisch nicht unterscheiden; sie können als kristalline 4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäureester [NABS-Ester] charakterisiert werden.

Zur Darstellung von 5-O-Acetyl-8-O-acylphorbolen wird aus Phorboltriacetat durch basenkatalysierte, partielle Umesterung das harzartige 5-O-Acetylphorbol (6) dargestellt:

$[\alpha]_D^{25} = +128^\circ$ (ca. 2,5 % in Dioxan); $\lambda_{\max} = 231 \text{ u. } 333 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 5000 \text{ u. } 70$ (in CH₃OH). Es läßt sich mit langkettigen Acylchloriden in Triester überführen, aus denen die primäre Hydroxylgruppe durch säurekatalysierte, partielle Umesterung freigesetzt werden kann. 5-O-Acetylphorbol-8, caprinat (7), -8-laurinat (8) und -8-myristat (9) werden als dünnstschichtchromatographisch einheitliche, farblose, nicht kristallisierende Harze erhalten, deren Rf- und $[\alpha]_D$ -Werte, UV-, IR- und NMR-Spektren sich praktisch nicht unterscheiden. Gleiches gilt für die Schmelzpunkte der NABS-Ester, die untereinander keine Depression geben.

Drei der synthetisierten Phorbolster sind identisch mit Wirkstoffen aus Crotonöl: B 4 [3] ist identisch mit 5-O-Acetylphorbol-8-caprinat (7), B 7 [3] mit 5-O-Acetylphorbol-8-laurinat (8) und A 1 [4] mit 8-O-Acetylphorbol-5-myristat (5). Im Crotonöl sind also Vertreter beider Reihen enthalten und biologisch aktiv.

Die Partialsynthese von (5) wurde bereits früher beschrieben [5] und inzwischen bestätigt [6].

Eingegangen am 10. September 1965 [Z 66]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] E. Hecker, H. Kubinyi, Ch. v. Szczepanski, E. Härle u. H. Bresch, Tetrahedron Letters 1965, 1837. Dort weitere Literatur.

[2] E. Hecker, Z. Krebsforsch. 65, 325 (1963).

[3] E. Clarke u. E. Hecker, Naturwissenschaften 52, 446 (1965); Z. Krebsforsch. 67, 192 (1965).

[4] E. Hecker, H. Bresch u. Ch. v. Szczepanski, Angew. Chem. 76, 225 (1964), Angew. Chem. internat. Edit. 3, 227 (1964); E. Hecker u. H. Bresch, Z. Naturforsch. 20b, 216 (1965).

[5] H. Kubinyi, Dissertation, Universität München, 1964.

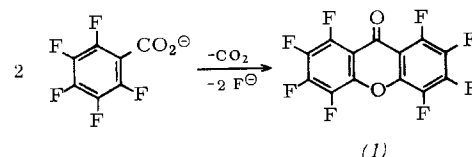
[6] E. R. Arroyo u. J. Holcomb, Chem. and Ind. 1965, 355; M. Helsen u. B. L. van Duuren, Chem. and Ind. 1965, 943.

Pyrolyse der Pentafluorbenzoate des Natriums und Siliciums (I)

Von Dr. P. Sartori und Dipl.-Chem. M. Weidenbruch

Institut für Anorganische Chemie und Elektrochemie
der Technischen Hochschule Aachen

Die Pyrolyse von Natriumpentafluorbenzoat führt bei 275 °C unter CO₂-Abspaltung zur Bildung eines hellbraunen Pulvers, aus dem durch Sublimation bei 110 °C/10⁻³ Torr und Umkristallisieren des Sublimates aus Benzol weiße Kristallnadeln der Zusammensetzung C₁₃F₈O₂ (1), Fp = 250 °C, in einer Ausbeute von 35 % isoliert werden können. Die Substanz weist IR-Absorptionen bei 1670 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1645, 1620, 1510 und 1480 cm⁻¹ (fluorierter aromatischer Ring) auf.



Chemisches Verhalten und Massenspektrum [2] (Gesamtmasse 339, 97380 neben den Fragmenten 320, 97982; 311, 98376; 292, 98926) sprechen für die Struktur eines Octafluorxanthons. Chemisch verhält sich (1) weitgehend analog dem Xanthon. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine gelbe, grün fluoreszierende Lösung, die im ultravioletten und sichtbaren Bereich Absorptionsbanden bei 2630, 3420 und 4200 Å zeigt. Lage und Struktur der Absorptionsbanden entsprechen dem Spektrum des Xanthons. Beim Verdünnen mit Wasser wird (1) sowohl aus konz. H₂SO₄ wie auch aus 70-proz.