

- 3 M. Nakanishi, T. Oe und M. Tsuruda (Yoshitomi Ltd.) Ger. Offen. 2337052 (14. 2. 74); C. A. 80, 108503 g (1974); Drugs of the Future 2, 217 (1977).
- 4 J. A. Bristol, E. H. Gold, R. G. Lovey und J. F. Long, J. Med. Chem. 24, 927 (1981); J. A. Bristol, E. H. Gold, J. Gross, R. G. Lovey und J. F. Long, *ibid.* 24, 1010 (1981).
- 5 F. Eiden und H. D. Schweiger, Synthesis 1974, 511; F. Eiden und G. Rademacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 34 (1983).
- 6 F. Eiden, G. Rademacher und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 539 (1984).
- 7 C. Bonsall und J. Hill, J. Chem. Soc. C 1967, 1836.

[Ph 981]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 931–937 (1985)

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 10. Mitt.¹⁾

Reaktionen von Methylethern des 1,5-Dihydroxynaphthalins mit Singulett-sauerstoff

Gotthard Wurm* und Uwe Geres

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 31. Juli 1984

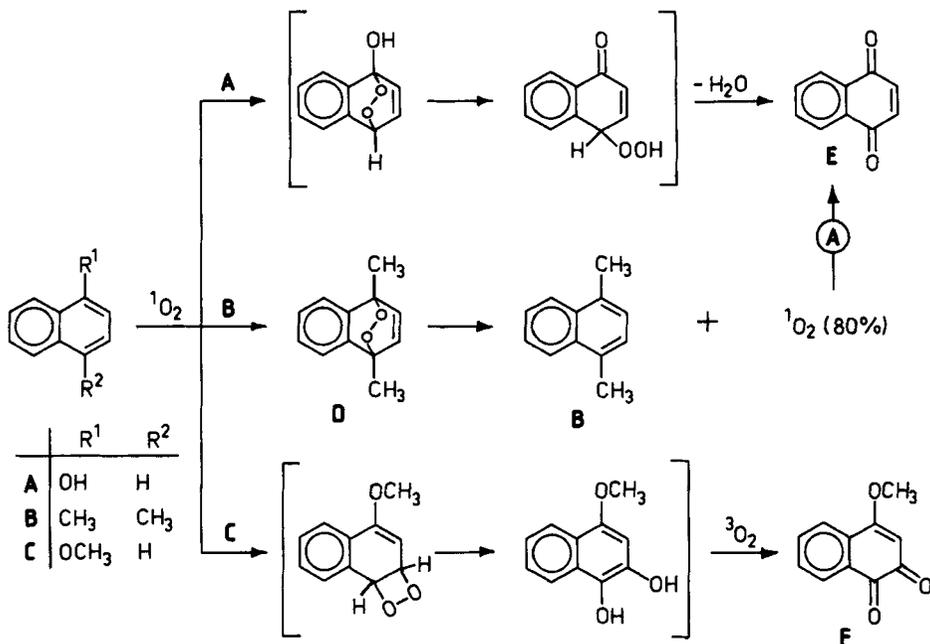
Während 1,5-Dihydroxynaphthalin bei der farbstoffsensibilisierten Photooxidation unter Cycloaddition von $^1\text{O}_2$ regiospezifisch Juglon (**3**) in hoher Ausbeute liefert, entstehen unter gleichen Reaktionsbedingungen aus dem Monomethylether **1** die Verbindungen **2**, **3** und **4** und aus dem Dimethylether **5** die Verbindungen **2**, **6** und **7**. Die Etherspaltungen sind nicht das Ergebnis von $^1\text{O}_2$ -Reaktionen im Sinne einer Cycloaddition, sondern Elektronentransferoxidationen über Radikationenpaare mit $\text{O}_2^{\cdot-}$ als Anionen.

1,4-Naphthoquinones, X: Reactions of the Methyl Ethers of 1,5-Dihydroxynaphthalene with Singlet Oxygen

While the cycloaddition of $^1\text{O}_2$ in the dye sensitized photooxygenation of 1,5-dihydroxynaphthalene leads to juglone (**3**) regiospecifically in high yield the monomethyl ether **1** gives **2**, **3** and **4** and the dimethyl ether **5** gives **2**, **6** and **7**. The ether splittings are not the results of $^1\text{O}_2$ cycloadditions but of electron transfer oxygenations by way of radical ion pairs with $\text{O}_2^{\cdot-}$ as the anion.

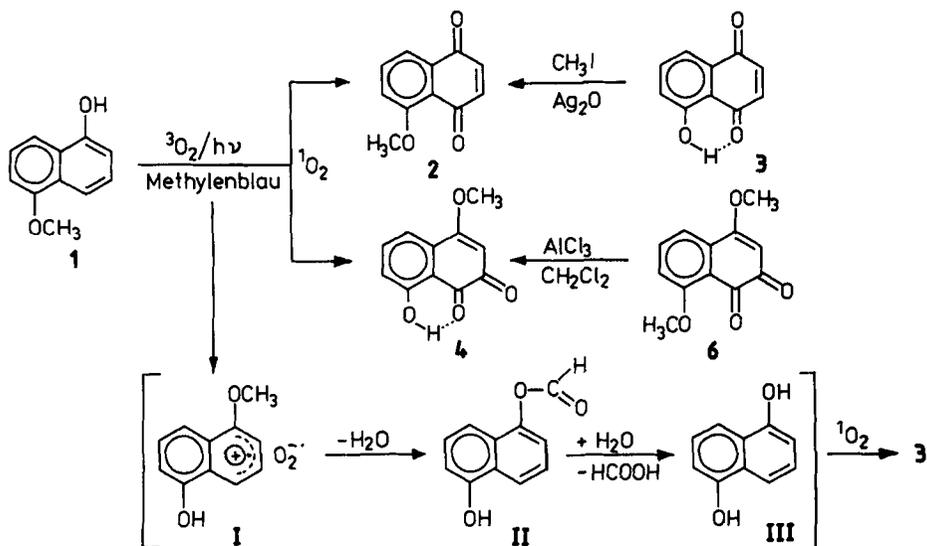
Naphthalinderivate reagieren in charakteristischer Weise mit Singulett-sauerstoff ($^1\text{O}_2$) (Schema 1): 1-Naphthole (**A**) bilden über Endoperoxide und die isomeren Hydroperoxide als nicht isolierte Zwischenstufen unter Dehydratisierung regiospezifisch – im Gegensatz zu den konventionellen Methoden – 1,4-Naphthochinone (**E**)²⁾. Aus 1,5-Dihydroxynaphthalin konnten wir auf diesem Wege

im präparativen Maßstab Juglon (3, Schema 2) in 85proz. Ausbeute durch farbstoffsensibilisierte Photooxygenierung darstellen. Naphtholether (C) bilden unter den selben Bedingungen aber mit geringerer Geschwindigkeit über Dioxetane und die isomeren Brenzcatechinderivate als nicht isolierte Zwischenstufen unter Dehydrierung 4-Methoxy-1,2-naphthochinone (F)²⁾. 1,4-Dimethylnaphthalin bildet unter gleichen Bedingungen das bei tiefen Temperaturen isolierbare Endoperoxid D, das bei 35° mit $t_{1/2} = 25$ min unter O_2 -Abspaltung zerfällt, der Sauerstoff liegt dabei zu 80 % im Singulettzustand vor und kann als chemisch erzeugter 1O_2 zu entsprechenden Reaktionen (Schema 1)



unter Lichtausschluß herangezogen werden^{4,5)}. Mit zunehmender Zahl an Methylgruppen steigt die Stabilität der Endoperoxide steil an. Die außerordentlich guten Ergebnisse bei der Juglonsynthese aus 1,5-Dihydroxynaphthalin mit photochemisch erzeugten 1O_2 in präparativem Maßstab konnten wir nur in ähnlichem Ausmaß – weitestgehend quantitativer Umsatz der Ausgangssubstanz bei hoher Regiospezifität – auf den Grundkörper 1-Naphthol (Ausbeute an 1,4-Naphthochinon 65 %) übertragen. So sinken die Ausbeuten drastisch bei Alkyl-naphtholderivaten mit zunehmender Kettenlänge und Kettenverzweigung durch Nebenreaktionen in den Alkylsubstituenten. Besonders auffallend ist das Absinken der Ausbeute an Juglonmethylether (2, Schema 2) bei Einsatz von 1-Hydroxy-5-methoxynaphthalin (1) – einem einfachen Naphtholderivat – auf < 30 % (Lit. 40 %) an Reinsubstanz.

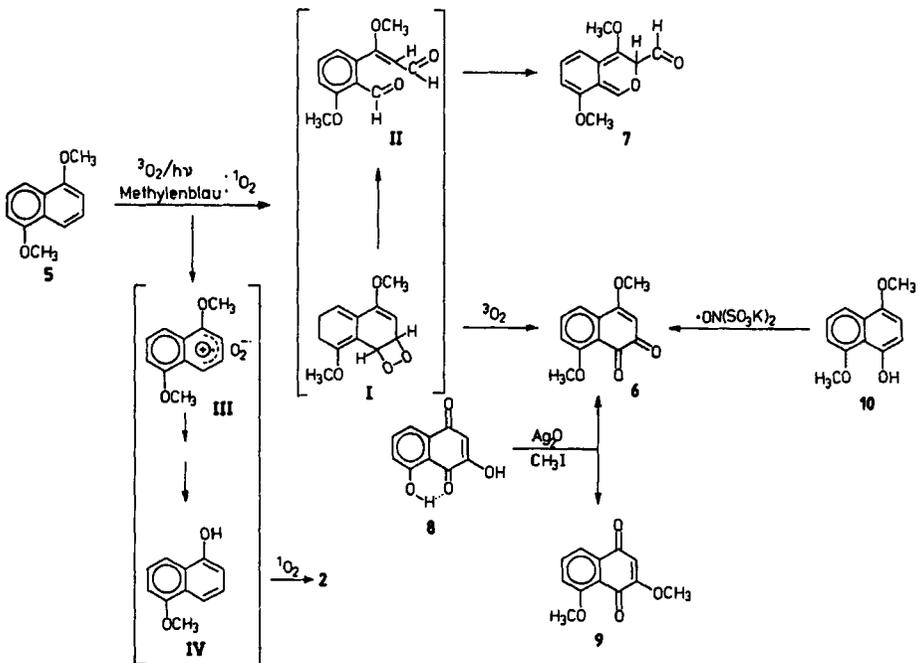
Wir nahmen diese Tatsache zum Anlaß einer genaueren Analyse der Nebenprodukte, um Einblick in den offensichtlich komplexen Reaktionsablauf zu gewinnen. So konnten wir neben 2 geringe Mengen Juglon (3) und 10–15 % 8-Hydroxy-4-methoxy-1,2-naphthochinon (4) isolieren. Das gleichzeitige Auftreten von 2 und 4 ist aus dem Umstand



erklärbar, daß 1 ein kombiniertes 1-Naphthol-1-naphtholethersystem ist, das mit 1O_2 sowohl unter Bildung von 1,4- als auch 1,2-Naphthochinonen reagieren kann. Wegen der größeren Reaktivität von Naphtholen gegenüber Naphtholethern ist die Ausbeute an 2 wesentlich größer als die an 4, wegen der sehr ähnlichen physikochemischen Eigenschaften beider Verbindungen gelingt die Gewinnung der Reinstoffe nur durch den Kombinierten Einsatz von SC, Sublimation und fraktionierter Kristallisation; hierunter leiden die Ausbeuten beträchtlich.

Der Strukturbeweis für 4 erfolgte durch eine unabhängige Synthese. Hierzu wurde das auf drei verschiedenen Wegen synthetisierte 4,8-Dimethoxy-1,2-naphthochinon (6 Schema 3) in 8-Stellung regio-spezifisch entmethyliert (Schema 2). Die im Reaktionsansatz enthaltenen geringen Juglonmengen (3, < 5 %, Schema 2) können nur über einen Entmethylierungsschritt gebildet werden. Diese Etherspaltung betrachten wir nicht als 1O_2 vermittelte Reaktion, sondern als Elektronentransferoxidation über ein Radikalionenpaar mit $O_2^{\cdot-}$ als Anion⁶⁾ (I in Schema 2). Derartige Reaktionen werden vorwiegend von elektronenarmen Sensibilisatoren vom Typ des 9,10-Dicyanoanthracens⁶⁾ vermittelt, aber bereits 1979 berichtete Foote über das ambivalente Verhalten von Methyleneblau, das sowohl photochemische 1O_2 -Reaktionen als auch Elektronentransferoxidationen sensibilisiert. Im Gegensatz hierzu ist Bengalrosa ein reiner 1O_2 -Sensibilisator⁶⁾, bei seinem Einsatz anstelle von Methyleneblau unterblieb die Juglonbildung. Besonders ausgeprägt war das Ausmaß der Etherspaltung bei Einsatz des symmetrischen Bisethers 1,5-Dimethoxynaphthalin (5). Hier entstand neben dem erwarteten 4,8-Dimethoxy-1,2-naphthochinon (6) in anscheinend gleicher Konzentration (ca. 30 %) Juglonmethylether (2) als Ergebnis einer Monoentmethylierung. Bisentmethylierung trat nicht ein, denn Juglon (3) wurde auch nicht in Spuren gefunden. Im Gegensatz zum direkten Einsatz des Monomethylethers 1 fällt diese Verbindung im vorliegenden Fall stets nur in sehr geringer

Konzentration an und reagiert sofort quantitativ zum 1,4-Naphthochinon im Sinne der Reaktion mit der größten Geschwindigkeit und entzieht sich so den Nebenreaktionen, die mit geringerer Geschwindigkeit ablaufen, deshalb wird auch in diesem Fall **4** als drittes mögliches Produkt (Schema 2) nicht gefunden. Die Ausbeute an **2** schien zunächst so beträchtlich, daß die präparative Gewinnung auf diesem Wege möglich und dann sehr einfach und lohnend schien, da **5** besonders leicht zugänglich ist und **2** und **6** leicht trennbar sind. Das Vorhaben mußte aufgegeben werden, als sich herausstellte, daß der gelbe Juglonmethylether mit einer zweiten farblosen Substanz **7** vergesellschaftet war, die weder durch SC oder Sublimation noch durch Kristallisation abgetrennt werden konnte. Dies gelang erst, als bei Durchführung der Reaktion bei tieferen Temperaturen ($< 10^\circ$) und Zusatz von 2,6-Di-tert.-butylphenol als O_2 -Fänger die Etherspaltung und damit die Bildung von Juglonmethylether weitgehend unterdrückt werden konnte. Da **7** hierbei weiterhin neben **6** entsteht, erwies sich die Verbindung als 1O_2 -Produkt, das aus derselben für die Bildung von **6** verantwortlichen Dioxetanvorstufe (**I**, Schema 3) durch charakte-



ristische Spaltung zum Bisaldehyd **II** und Rezyklisierung zum Isochromencarbaldehyd (**7**) entstanden sein muß. Die Struktur wurde spektroskopisch bewiesen. Der Strukturbeweis für das 1,2-Naphthochinon **7** erfolgte durch unabhängige Synthesen. Hierfür wurde 3,5-Dihydroxy-1,4-naphthochinon (**8**) nach *Fieser*⁷⁾ über das Silbersalz mit CH_3I methyliert, das typische leicht trennbare Gemisch aus dem 1,2- und 1,4-Naphthochinon-

methylether (**9**) enthält **6**. **6** entsteht regiospezifisch bei der *Teuber*-reaktion aus 1,5-Dimethoxy-4-hydroxynaphthalin (**10**)⁹ mit *Fremy's* Salz.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die Methode der Wahl für eine rationelle Synthese des wichtigen Synthons Juglonmethylether (**2**) die photochemische Synthese von Juglon (**3**) aus 1,5-Dihydroxynaphthalin und die anschließende Methylierung mit CH_3I und Ag_2O in CH_2Cl_2 (**3** \rightarrow **2**, Schema 2). Die Aufarbeitung der benötigten erheblichen Mengen an Ag_2O über eine Zn-Reduktion führt zu einem insgesamt kostengünstigen Verfahren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: *Schmp.*: Linström-Apparatur (nicht kor.). – *IR-Spektren*: Gitterspektralphotometer 421 (Perkin-Elmer). – *MS*: Spektrometer MAT CH 7 (Varian). *¹H-NMR-Spektren*: Spektrometer WM 250 (Bruker), TMS inn. Stand. – *Elementaranalysen*: Elemental Analyser 240 B (Perkin-Elmer).

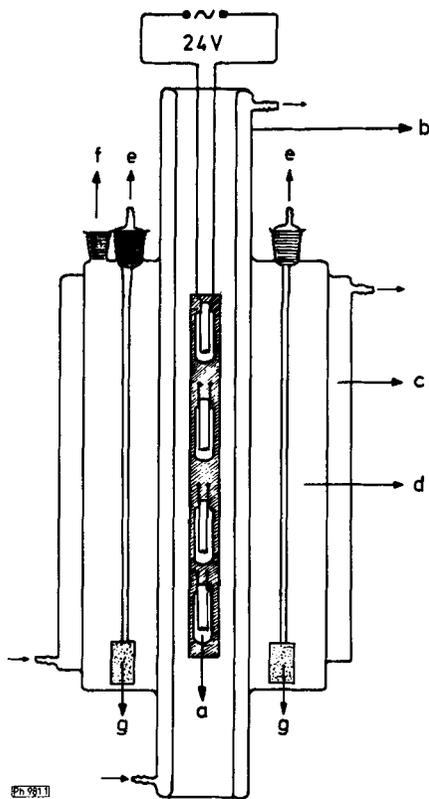


Abb. 1: Apparatur zur Durchführung von Reaktionen mit photochemisch erzeugtem $^1\text{O}_2$: a: Halogenlampen (Osram Halostar, 100 W), b: Innenkühler, c: Außenkühler, d: Reaktionsgefäß, e: O_2 -Zuführung, f: Füllstutzen, g: Filterkerzen, h: offener Lichtkanal.

Standarddurchführung der Reaktionen mit 1O_2

Die Lösungen der Naphtholderivate in CH_3OH oder CH_3CN mit den Sensibilisatoren Methyleneblau = MB oder Bengalrosa = BR werden unter den bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Reaktionsbedingungen (Zeit, elektrische Leistung, Temp.) in der Apparatur (Abb. 1) unter Begasung mit O_2 bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel bei 40° i.Vak. abgezogen und der jeweilige Rückstand an Kieselgel 60 Merck ^(R) mit $CHCl_3$ sc aufgetrennt.

Reaktion von 1,5-Dihydroxynaphthalin: Juglon (3)

16 g (0,1 mol) 1,5-Dihydroxynaphthalin und 0,1 g MB in 2 l CH_3CN (18 h, 400 Watt, 22°). Die 1. Fraktion bei der SC besteht aus nahezu reinem **3**, Ausb. 12–13 g (70–75 %), das durch Sublimation (80° , 1,2 Pa) und/oder Kristallisation aus Cyclohexan weiter gereinigt werden kann.

Reaktion von 1-Hydroxy-5-methoxynaphthalin (1)

4,4 g (0,025 mol) **1** und 0,15 g MB in 1 l CH_3OH (12 h, 200 Watt, 22°). 1. Fraktion: **3**, 2. Fraktion: **2**, 3. Fraktion: **2** + 8-Hydroxy-4-methoxy-1,2-naphthochinon (**4**).

5-Methoxy-1,4-naphthochinon (2)

Der Rückstand der 2. Fraktion wird sublimiert (125° , 1,2 Pa) und das Sublimat aus n-Butanol kristallisiert. Synthese von **2** aus **3**: Die Lösung von 1 g **3** in 25 ml CH_2Cl_2 wird mit 3 ml CH_3I und 1 g Ag_2O (frisch gefällt und bei 150° getrocknet) 2 h zum Sieden erhitzt. Danach werden erneut 2 ml CH_3I und 0,5 g Ag_2O und nach 1 h weitere 1 ml CH_3I und 0,25 g Ag_2O hinzugefügt. Nach insgesamt 4 h ist die Reaktion abgeschlossen, Ag_2O wird abfiltriert und die Lösung auf 10 ml eingeeengt: **2** kristallisiert in langen gelben Nadeln, Schmp. 186° (Lit.⁹ 186°), Ausb. 70 %. Die Mutterlauge wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand sublimiert, 20 % hellgelbes Sublimat von **2**.

8-Hydroxy-4-methoxy-1,2-naphthochinon (4)

Die 3. Fraktion ($CHCl_3$) wird auf ein kleines Vol. eingeeengt, bei 0° kristallisiert **4** in feinen langen orangefarbenen Nadeln, die aus 2-Propanol umkristallisiert werden. Synthese von **4** aus **6**: Die Lösung von 0,25 g **6** in 20 ml CH_2Cl_2 wird mit 1 g $AlCl_3$ 2 h bei RT gerührt, mit 130 ml Eiswasser versetzt und 30 min weitergerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die wäßrige Lösung 2 mal mit 20 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Na_2SO_4 getrockneten CH_2Cl_2 -Phasen wird an SiO_2 mit $CHCl_3$ sc gereinigt und aus 2-Propanol kristallisiert, Ausb. 75 %, orangefarbene Nadeln, Schmp. 235 – 236° . $C_{11}H_8O_4$ (204,2) Ber. C 64,7 H 3,95, Gef. C 64,5 H 3,75. – MS (70 eV): m/z = 204 (8 %, M^+) 176 (100 %, M–CO⁴). – IR (KBr): 1640, (1655) cm^{-1} (CO). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,98s (3H: OCH₃) 5,94s (1H: H-3) 7,12q (1H: H-7, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1$ Hz) 7,40q (1H: H-5, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz) 7,58t (1H: H-6, $J = 8$ Hz) 12,05s (1H: OH).

Reaktion von 1,5-Dimethoxynaphthalin (5)

4,7 g (0,025 mol) **5** und 0,3 g MB in 800 ml CH_3OH und 200 ml CH_2Cl_2 . A (20 h, 300 Watt, 22°). 1. Fraktion: Nicht umgesetztes **5**, 2. Fraktion: **2** + 3-Formyl-4,8-dimethoxyisochromen (**7**), 3. Fraktion: 4,8-Dimethoxy-1,2-naphthochinon (**6**). Zur Gewinnung von **2** wird die 1. Fraktion an einer SiO_2 -Säule (100 × 2 cm) mit Toluol/Ether (9 + 1) chromatographiert, die ersten Fraktionen bestehen aus **2** mit nur geringen Mengen an **7**, nach Sublimation (i. Vak.) und Kristallisation aus n-Butanol liegt **2** rein vor.

3-Formyl-4,8-dimethoxy-3H-isochromen (7)

Der gleiche Ansatz wird unter Zusatz von 3 g 2,6-Di-tert.-butylphenol nach **B** (12 h, 300 Watt, 8° : Außenkühlung der Apparatur mit Eiswasser) umgesetzt, nach jeweils 4 h wird erneut 1 g des

Radikalfängers hinzugefügt. Bei der anschließenden SC befinden sich das Butylphenol und seine Oxidationsprodukte sowie **5** im Vorlauf, die 1. Hauptfraktion besteht aus **7**, das nur noch sehr geringe Mengen **2** enthält, die letzte Fraktion enthält wiederum **6**. **7** wird zunächst aus sehr wenig CHCl_3 kristallisiert, dann i. Vak. sublimiert und schließlich aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 149–150°. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (220,2). Ber. C 65,4 H 5,49, Gef. C 65,2 H 5,40. – MS (70 eV): $m/z = 220$ (94 %, M^+) 191 (100 %, $\text{M}-\text{CHO}^+$) 176 (48 %, $-\text{CH}_3$) 161 (77 %, $-\text{CH}_3$). – IR (KBr): 1630, 1645 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3,55s (3H: OCH_3) 3,92s (3H: OCH_3) 5,71d (1H: H-3, $J = 8,4\text{Hz}$) 6,58s (1H: H-1) 7,03d (1H: H-7, $J = 8,2\text{Hz}$) 7,19d (1H: H-5, $J = 7,6\text{Hz}$) 7,48t (1H: H-6, $J = 8\text{Hz}$) 10,19d (1H: CHO, $J = 8,4\text{Hz}$). – 2,4-Dinitro-phenylhydrazon: dunkelrote Nadeln aus n-Butanol, Schmp. 235°. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$ (400,4). Ber. C 54,0 H 4,03 N 14,0, Gef. C 54,0 H 3,78 N 13,5.

4,8-Dimethoxy-1,2-naphthochinon (**6**)

Die Rückstände der jeweils letzten Fraktionen aus beiden Ansätzen, die **6** enthalten, werden i. Vak. sublimiert und das Sublimat aus Toluol kristallisiert. Ausb. 30–40 %. A. Synthese von **6** aus **8**: 1 g **8** wird wie bei **2** mit CH_3I und Ag_2O methyliert und das Produktgemisch mit CHCl_3 an SiO_2 sc getrennt. Der geringe gelbe Vorlauf wird verworfen, die 2. Fraktion enthält **9**, die 3. Fraktion **6**. B. Synthese von **6** aus **10**: Die Lösung von 0,4 g (2 mmol) **10** und 0,4 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 10 ml CH_2Cl_2 wird mit 1,2 g (4 mmol) Kaliumnitrosodisulfat in 10 ml 15proz. Sodalösung 4 h bei RT intensiv gerührt. Die CH_2Cl_2 -Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, an SiO_2 chromatographiert und der Rückstand der gelben Fraktion aus Toluol kristallisiert, Ausb. 65 %, Schmp. 208–209°. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (218,2). Ber. C 66,1 H 4,62, Gef. C 66,0 H 4,49. – MS (70 eV): $m/z = 220$ (1 % $[\text{M}+2\text{H}]^+$) 218 (1 %, M^+) 190 (100 % $\text{M}-\text{CO}^+$), chemische Ionisation mit Isobutan: 219 (100 % $[\text{M}+\text{H}]^+$). – IR (KBr): 1640, 1680 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3,98s (3H, $\text{OCH}_3/\text{C-4}$) 4,00s (3H, $\text{OCH}_3/\text{C-8}$) 5,94s (1H, H-3) 7,17q (1H, H-7, $J_1 = 8,5\text{Hz}$, $J_2 = 0,9\text{Hz}$) 7,51q (1H, H-5, $J_1 = 7,8\text{Hz}$, $J_2 = 0,9\text{Hz}$) 7,63t (1H, H-6, $J = 8,1\text{Hz}$).

3,5-Dimethoxy-1,4-naphthochinon (**9**)

Die 2. Fraktion bei der SC aus der Synthese von **6** nach A wird eingeengt, der Rückstand i. Vak. sublimiert und das Sublimat aus n-Butanol kristallisiert, Schmp. 199–200°. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (218,2). Ber. C 66,0 H 4,62, Gef. C 66,1 H 4,67. – MS (70 eV): $m/z = 218$ (25 %, M^+) 203 (22 % $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$) 188 (9 % $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$). – IR (KBr): 1645, 1670 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3,88s (3H, OCH_3) 4,01s (3H, OCH_3) 6,10s (1H, H-2) 7,51q (1H, H-6, $J_1 = 8,1\text{Hz}$, $J_2 = 1,4\text{Hz}$) 7,68t (1H, H-7, $J = 7,9\text{Hz}$) 7,75q (1H, H-8, $J_1 = 7,6\text{Hz}$, $J_2 = 1,4\text{Hz}$).

Literatur

9. Mitt.: G. Wurm, H. Grimm, U. Geres und H. Schmidt, Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 2128 (1984).
- J. Griffiths, K.-Y. Chu und C. Hawkins, Chem. Commun. 1976, 676.
- H.-J. Duchstein und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 809 (1984).
- H. H. Wassermann und D. L. Larsen, Chem. Commun. 1972, 253.
- G. Wurm, J. Baumann, U. Geres und H. Schmidt, Arzneim. Forsch. 34, 652 (1984).
- C. S. Foote in Biochemical and Clinical Aspects of Oxygen, Ed., W. S. Caughy, S. 603, Academic Press, New York 1979.
- L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc. 48, 3201 (1926).
- R. L. Hannan, R. B. Barber und H. Rapoport, J. Org. Chem. 44, 2153 (1979).
- P. Bosshard, S. Fumagalli, R. Good, W. Trueb, W. v. Philipsborn und C. H. Eugster, Helv. Chim. Acta 47, 769 (1964).