

Ein weiterer Zugang zum Plumbagin

Hans Möhrle* und Hubertus Foltmann

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 11. September 1987

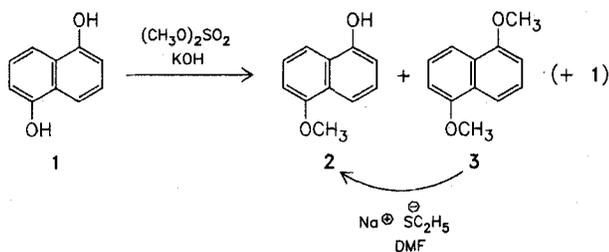
Durch Aminomethylierung von 5-Methoxy-1-naphthol (**2**) und anschließende Hydrogenolyse der Phenolmannichbase **6** zu 5-Methoxy-2-methyl-1-naphthol (**11**) ist ein effektiver Zugang zum Plumbagin (**13**) gegeben.

Ausgehend von 1,5-Naphthalindiol (**1**) war es durch nachträglichen Schutz einer Phenolgruppe gelungen, eine leistungsfähige Plumbagin-Synthese zu entwickeln¹⁾. Wurm et al.²⁾ hatten ebenfalls einen Syntheseweg beschrieben, der aber vom 5-Methoxy-1-naphthol (**2**) ausging und durch eine finale Etherspaltung das Plumbagin (**13**) ergab.

Es sollte deshalb untersucht werden, ob mit dieser Startkomponente in unserer Modifikation eine Verbesserung der Ausbeute an **13** erreicht werden könnte.

5-Methoxy-1-naphthol (**2**)

Der Versuch der direkten Darstellung von **2** aus dem Diol **1** mit äquimolaren Mengen Dimethylsulfat und Kaliumhydroxid führte zu einem Gemisch der Ausgangsverbindung **1**, dem Monoether **2** und dem Dimethoxynaphthalin **3**. Dabei betrug der Anteil an **3** weniger als 30 %.



Es sind aber zwei Darstellungswege für **2** beschrieben, die Trennverfahren wegen der Nebenprodukte überflüssig machen.

Rapoport et al.³⁾ gingen dabei von dem vollständig methylierten Produkt **3** aus. Die Spaltung von nur einer Etherfunktion erfolgte in Dimethylformamid mit Natriumhydrid und Ethanthiol, wobei eine Ausbeute von 91 % an **2** angegeben wurde. Unter diesen Bedingungen konnten indessen von uns nur 48 % des Monomethylethers **2** erhalten werden. Deshalb erscheint diese Methode, die ausgehend von **1** über 2 Stufen verläuft und von Wurm et al.²⁾ zur Darstellung von **2** benutzt wurde, als nicht vorteilhaft. Günstiger ist eine Modifikation der direkten Methylierung von **1** mit überschüssigem Alkali und Dimethylsulfat⁴⁾, wobei intermediär für eine feine Verteilung des Monokaliumsalzes von **1** gesorgt werden muß.

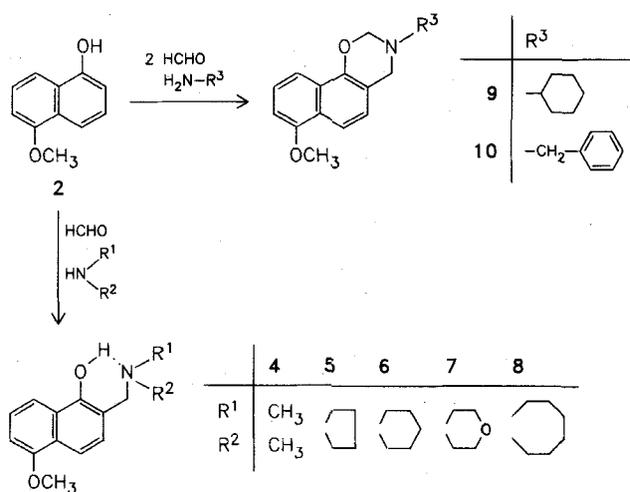
A Further Approach to Plumbagin

Aminomethylation of 5-methoxy-1-naphthol (**2**) with subsequent hydrogenolysis of the phenolic Mannich base **6** yields 5-methoxy-2-methyl-1-naphthol (**11**). This opens an effective approach to plumbagin (**13**).

Nach der Methylierung konnte der Monoether **2** durch Abfiltrieren des Diethers **3** isoliert werden. Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift erwies sich die beschriebene Ausbeute von 54 % als realistisch. Aufgrund der direkten Gewinnung von **2** aus **1** und der wesentlich leichteren Aufarbeitung ist diesem Verfahren der Vorzug zu geben.

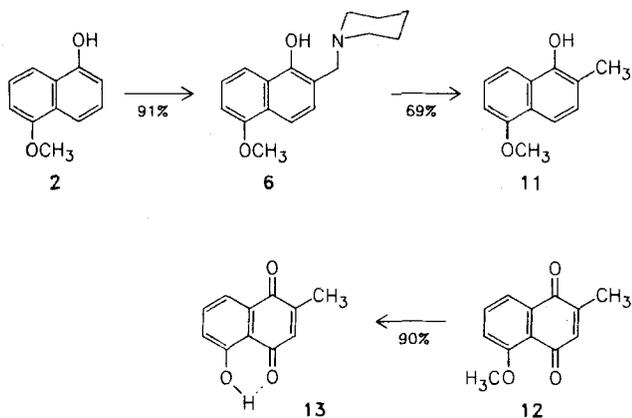
Aminomethylierung von 5-Methoxy-1-naphthol

Als zweite Stufe der Synthese mußte eine geeignete Aminomethylverbindung dargestellt werden. Ein Diethylaminomethylderivat war zwar bereits beschrieben⁵⁾, aber ohne Angabe einer Ausbeute und ohne elementaranalytische Daten. Wie wir fanden, liefert **2** mit allen untersuchten sekundären Aminen die entspr. Phenol-Mannichbasen **4–8** in sehr guten Ausbeuten.



Durch Umsetzen von zwei Äquiv. Formaldehyd und einem Mol primärem Amin lassen sich auch die Oxazinderivate **9** und **10** gewinnen.

Im dritten Syntheseschritt wurde aus den Aminomethylnaphthalinen **4–8** durch Niederdruckhydrierung mit Palladium/Kohle das Methylderivat **11** erhalten, wobei die beste Ausbeute aus der Piperidinomethylverbindung **6** resultierte.



Die Oxidation des Naphthols **11** war sowohl mit *Fremy's* Salz, als auch mit Singulett-Sauerstoff durchzuführen⁶⁾. Die Ausbeute an Plumbaginmethylether (**12**) läßt sich durch Verwendung von Acetonitril⁷⁾ als Lösungsmittel bei der Photooxidation geringfügig steigern. Mit einer Ausbeute von 70 % ist die Oxidation mit Kaliumnitrosodisulfonat der Photooxidation leicht überlegen.

Die Etherspaltung von **12** mit Aluminiumchlorid²⁾ lieferte zu 90 % das Plumbagin (**13**). Eine Entmethylierung mit Bortribromid⁸⁾ brachte demgegenüber keinen Vorteil.

Damit steht nunmehr eine zweite rationelle Synthese des Plumbagins (**13**) mit einer Gesamtausbeute von rund 40 %, bezogen auf **2**, zur Verfügung.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.⁹⁾ Weitere exp. und spektroskopische Daten vgl.¹⁰⁾

5-Methoxy-1-naphthol (**2**)

A) Aus 1,5-Dimethoxynaphthalin(**3**) nach³⁾. Farblose Nadeln aus Petroläther (60–80 °C) vom Schmp. 137 °C; Lit.³⁾ 140–141 °C. Ausb. 48 %; Lit.³⁾ 91 %. B) Aus 1,5-Naphthalindiol (**1**) nach⁴⁾. Farblose Nadeln aus Petroläther (60–80 °C) vom Schmp. 136 °C; Lit.⁴⁾ 134–135 °C. Ausb. 54 %; Lit.⁴⁾ 54 %. Die Produkte aus A) und B) stimmen in ihren spektroskopischen Daten überein.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aminomethyl- und Oxazin-Derivate

0.01 mol 5-Methoxy-1-naphthol (**2**) werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.01 mol sekundärem Amin und 0.01 mol 35proz. Formaldehydlösung bzw. mit 0.01 mol primärem Amin und 0.02 mol Formaldehydlösung bei RT umgesetzt. Der – ggf. nach etwas Einengen – gebildete Niederschlag wird in Methanol umkristallisiert.

2-Dimethylaminomethyl-5-methoxy-1-naphthol (**4**)

Farblose Nadeln vom Schmp. 103 °C. Ausb. 89 %. – C₁₄H₁₇NO₂ (231.3) Ber. C 72.7 H 7.41 N 6.1 Gef. C 72.6 H 7.49 N 6.0.

5-Methoxy-2-pyrrolidinomethyl-1-naphthol (**5**)

Farblose Kristalle vom Schmp. 93 °C (Ethanol). Ausb. 88 %. – C₁₆H₁₉NO₂ (257.3) Ber. C 74.7 H 7.44 N 5.4 Gef. C 74.5 H 7.27 N 5.7.

5-Methoxy-2-piperidinomethyl-1-naphthol (**6**)

Beige Plättchen vom Schmp. 136 °C. Ausb. 91 %. – IR (KBr): 2940, 1600, 1510, 1475, 1460, 1445, 1410, 1380, 1320, 1280, 1260, 1230, 1210, 1180, 1160, 1150, 1110, 1100, 1060, 1040, 1000, 980, 970, 960, 950, 900, 860, 840, 820, 800, 780, 750, 740, 690 cm⁻¹. – MS (110 °C): m/z (rel. Int./%) = 271 (M⁺; 5), 187(12), 186(79), 171(17), 158(11), 143(14), 129(6), 128(13), 127(7), 126(4), 115(61), 89(12), 85(36), 84(100), 63(13), 57(19), 56(24). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.39 (s, 1H, OH, aust.), 7.78 („dd“, 1H, H-8), 7.62 (dd, 1H, H-4), 7.36 (dd, 1H, H-7), 7.03 (d, 1H, H-3), 6.78 (dd, 1H, H-6), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 2.77–2.38 (m, 4H, –N(CH₂-R)₂), 1.78–1.39 (m, 6H, –(CH₂)₃-). – C₁₇H₂₁NO₂ (271.4) Ber. C 75.3 H 7.80 N 5.2 Gef. C 75.3 H 8.09 N 5.0.

5-Methoxy-2-morpholinomethyl-1-naphthol (**7**)

Weißes Pulver vom Schmp. 114 °C (Ethanol). Ausb. 84 %. – C₁₆H₁₉NO₃ (273.3) Ber. C 70.3 H 7.01 N 5.1 Gef. C 70.2 H 6.77 N 5.0.

2-Hexamethyleniminomethyl-5-methoxy-1-naphthol (**8**)

Aus Aceton/Ethanol (1:1) lange, farblose Nadeln vom Schmp. 97 °C. Ausb. 90 %. – C₁₈H₂₃NO₂ (285.4) Ber. C 75.8 H 8.12 N 4.9 Gef. C 75.6 H 8.15 N 4.9.

3-Cyclohexyl-3,4-dihydro-7-methoxy-2H-naphth[2,1-e][1,3]oxazin (**9**)

Bräunliche Kristalle vom Schmp. 107 °C (Ethanol). Ausb. 80 %. – IR (KBr): 2920, 2850, 1600, 1510, 1465, 1420, 1395, 1380, 1350, 1260, 1235, 1210, 1190, 1175, 1155, 1120, 1055, 1010, 990, 905, 895, 870, 835, 820, 790, 750, 680 cm⁻¹. – MS (70°): m/z (rel. Int./%) = 298 (M + 1⁺; 1), 297 (M⁺; 2), 188(6), 187(14), 186(100), 173(20), 171(14), 158(9), 149(14), 143(10), 128(10), 127(8), 116(6), 115(43), 111(11), 104(3), 96(3), 89(8), 83(14), 82(29), 78(17), 77(6), 75(5), 73(7). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78–7.64 (m, 2H, H-6, H-10), 7.34 („t“, 1H, H-9), 7.03 (d, 1H, H-5), 6.79 (d, 1H, H-8), 5.14 (s, 2H, O-CH₂-N), 4.17 (s, 2H, Ar-CH₂-N) 3.97 (s, 3H, OCH₃), 2.50–2.95 (m, 1H, R₂N-CH(R)₂), 2.20–1.00 (m, 10H, –(CH₂)₅-). – C₁₉H₂₃NO₂ (297.4) Ber. C 76.7 H 7.80 N 4.7 Gef. C 76.8 H 8.09 N 5.0.

3-Benzyl-3,4-dihydro-7-methoxy-2H-naphth(2,1-e)(1,3)oxazin (**10**)

Die Reaktion wird in Ethanol bei 50 °C durchgeführt. Das ausgefallene Produkt wird in wenig Chloroform gelöst und mit Petrolether (60–80 °C) auskristallisiert. Beige Kristalle vom Schmp. 108 °C. Ausb. 52 %. C₂₀H₁₉NO₂ (305.4) Ber. C 78.7 H 6.27 N 4.6 Gef. C 78.7 H 6.37 N 4.4.

5-Methoxy-2-methyl-1-naphthol (**11**)

Hydrogenolyse von **6** in methanolischer Lösung mit Pd/C (10 %) und 4 bar Wasserstoffdruck⁹⁾. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingengt und der ölige Rückstand in möglichst wenig Methanol aufgenommen. Durch Zugabe von H₂O entstehen farblose Nadeln. Schmp. 108 °C, Lit.⁶⁾ 107–108 °C. Ausb. 69 %.

5-Methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**12**)

A) Aus **11** mit Kaliumnitrosodisulfonat nach⁶⁾. Gelbe Kristalle vom Schmp. 99 °C (Ethanol); Lit.⁶⁾ 99 °C. Ausb. 70 %. B) Aus **11** durch Oxidation mit Singulett-Sauerstoff nach⁶⁾. Ausb. 58 % (mit Methanol), 60 % (mit Acetonitril⁷⁾).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten beider Produkte sind identisch.

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Plumbagin) (13)

Etherspaltung von **12** mit AlCl_3 nach²⁾. Orangefarbene Nadeln vom Schmp. 76 °C (Cyclohexan); Lit.¹⁾ 76 °C. Ausb. 90 %.

Literatur

- 1 H. Möhrle und H. Foltmann, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck.
- 2 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 1055 (1981).
- 3 R. L. Hanan, R. B. Barber und H. Rapoport, J. Org. Chem. *44*, 2153 (1979).
- 4 H. E. Fierz-David, L. Blangey und W. von Krannichfeldt, Helv. Chim. Acta *30*, 816 (1947).
- 5 K. A. Parker und T. Iqbal, J. Org. Chem. *45*, 1149 (1980).
- 6 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 861 (1981).
- 7 H.-J. Duchstein und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 809 (1984).
- 8 J. F. W. McOmic, M. L. Watts und D. E. West, Tetrahedron *24*, 2289 (1968).
- 9 H. Möhrle und H. Foltmann, Z. Naturforsch. *42b*, 1181 (1987).
- 10 Dissertation H. Foltmann, Universität Düsseldorf 1985.

[Ph 382]