

(97 : 3) fraktioniert wird (jeweils 16 ml). Man vereinigt die Fraktionen 1–80 und dampft ein. Den Rückstand löst man in Chloroform, filtriert, dampft ein und trocknet i. Vak. über Calciumchlorid. Ausb. 261 mg 2-Hydrochlorid. Man deprotoniert mit einer äquivalenten Menge Natronlauge, dampft ein, digeriert mit Ethanol und dampft die vom Kochsalz befreite Lösung erneut ein. Nach Trocknen i. Vak. über Calciumchlorid bei 40° erhält man 246,6 mg (71,2 % bez. auf 4); Schmp. 191–193°, $[\alpha]_D^{25} + 228^\circ$ (CHCl₃, c = 0,2). C₃₉H₄₅N₂O₆Cl + H₂O: Ber. C 67,8 H 6,85 N 4,1 Gef. C 68,1 H 6,79 N 4,1.

Literatur

** Aus der Dissertation B. H. Chung, Bonn 1982.

- 1 Chr. J. Gilmore, R. F. Bryan und S. M. Kupchan, J. Am. Chem. Soc. 98, 1947 (1976).
- 2 S. M. Kupchan, A. J. Liepa, R. L. Baxter und H. P. J. Hintz, J. Org. Chem. 38, 1846 (1973).
- 3 B. Hoffstadt, D. Moecke, P. Pachaly und F. Zymalkowski, Tetrahedron 30, 307 (1974).
- 4 B. H. Chung und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim), in Vorbereitung.

[Ph 733]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 278–280 (1984)

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 8. Mitt.¹⁾

Regioselektive radikalische C-Methylierung von Juglonmethylether

1,4-Naphthoquinones, VIII: Regioselective Free-Radical C-Methylation of Juglone Methyl Ether

Gotthard Wurm* und Uwe Geres

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D 1000 Berlin 33
Eingegangen am 31. Oktober 1983

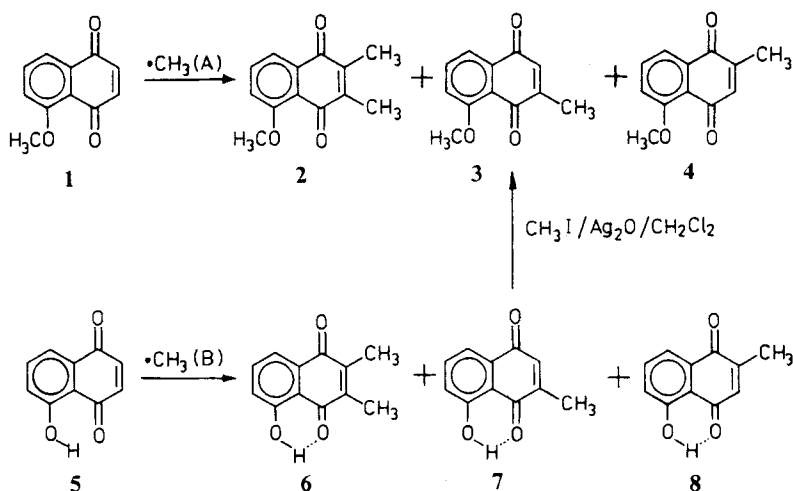
OH-, O-Acyl- und O-Alkyl-Funktionen in 5-Position von in 2,3-Stellung unsubstituierten 1,4-Naphthochinonen besitzen einen regiospezifisch²⁻⁴⁾ bzw. regioselektiv⁵⁾ dirigierenden Einfluß auf die Reaktion des chinoiden Systems mit nukleophilen Reagenzien. Bei der C-Alkylierung entsprechender Naphthochinone mit Alkylradikalen beobachteten wir ein unspezifisches Verhalten: Als Hauptprodukt entstehen 2,3-Dialkylderivate, als Nebenprodukte die beiden isomeren Monoalkylderivate im wesentlichen im Verhältnis 1 : 1⁶⁾ (s. auch Exp. Teil, Synthese von 7).

Kürzlich berichteten wir über eine präparativ effektive Variante zur radikalischen C-Methylierung von 1,4-Naphthochinonen (Schema: A)¹⁾. Dabei fiel auf, daß unter Standardbedingungen die Bismethylierung von 5-Methoxy-1,4-naphthochinon (Juglonmethylether, 1) nicht quantitativ erfolgte. Bei der Ab- und Auftrennung der monomethylierten Nebenprodukte lag ihr Anteil an der Gesamtausbeute zwischen 5–10 %, das eine der beiden Monomethylderivate war aber nur in Spuren enthalten. Das Ergebnis zeigt

den dirigierenden Einfluß der OCH_3 -Gruppe in 5-Stellung auf die radikalische Methylierung des chinoiden Systems. Die Strukturzuordnung der beiden Monomethylisomere erfolgte wie folgt: Die nur in Spuren vorhandene Substanz ist mit 2-Methyl-5-methoxy-1,4-naphthochinon (Plumbaginmethylether, **4**) – synthetisiert aus käuflichem Plumbagin (**8**)⁷⁾ – identisch. Danach mußte es sich bei der Hauptmenge um 3-Methyl-5-methoxy-1,4-naphthochinon (**3**) handeln. Wir synthetisierten diese Verbindung auf dem in dem Schema dargestellten Weg: Juglun (**5**) wurde radikalisch methyliert, das bekannte 3-Methylisomer **7**⁸⁾ sc abgetrennt und zu **3** methyliert.

Schema: C-Methylierung von Juglunmethylether (**1**)

(A: $(\text{CH}_3)_2\text{SO}-\text{H}_2\text{O}_2-\text{Fe}^{2+}$) und Juglon (**5**) (B: $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{S}_2\text{O}_8^{2-}-\text{Ag}^+$)



Experimenteller Teil

5-Hydroxy-3-methyl-1,4-naphthochinon (**7**)

3,5 g (0,02 mol) Juglon (**5**), 1,2 g (0,02 mol) CH_3COOH und 1 g (6 mmol) AgNO_3 werden in 40 ml Acetonitril auf 80° erwärmt und während 0,5 h tropfenweise mit der Lösung von 8,2 g (0,04 mol) $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ in 25 ml H_2O versetzt. Nach 2 h Rückflußerhitzen wird nach dem Erkalten mit 100 ml H_2O versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingeeengt. Das Rohprodukt wird zunächst sc (SiO_2 : Kieselgel 60 Merck^(R)- CHCl_3) vorgetrennt und anschließend sc (SiO_2 -Benzol/Cyclohexan: 1 + 1) fraktioniert. Die letzten Fraktionen enthalten die gesuchte Verbindung, sie kristallisiert aus Cyclohexan in orangegefärbten Nadeln, Schmp. 158° (Lit. $157\text{--}158^\circ$)⁸⁾. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$ (188,3) Mol.-Masse 188 (ms).

5-Methoxy-3-methyl-1,4-naphthochinon (**3**)

a) Das Methylierungsgemisch von **1**¹⁾ wird sc (SiO_2 - CHCl_3) vorgetrennt und anschließend sc (SiO_2 - CHCl_3 /Cyclohexan: 7 + 3) fraktioniert. Die Mittelfractionen enthalten **3**, der gelbe Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert, gelbe Nadeln, Schmp. $125\text{--}126^\circ$.

b) 0,2 g **7** in 6 ml CH_2Cl_2 werden mit 0,4 g Ag_2O und 0,5 ml CH_3I unter Rühren 1 h erwärmt. Danach werden erneut 0,4 g Ag_2O und 0,5 ml CH_3I zugesetzt. Nach einer weiteren Reaktionsdauer von 1 h wird über eine kurze mit SiO_2 gefüllte Säule filtriert und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert, gelbe Nadeln, Schmp. 126–127°. Der Mischschmp. der Kristalle aus a) und b) zeigt keine Depression, die IR-Spektren sind identisch. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (202,0630) Mol.-Masse: 202,0639 (ms).

Literatur

- 1 7. Mitt.: G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 2 R. H. Thomson, J. Org. Chem. 13, 377 (1948).
- 3 R. H. Thomson, J. Org. Chem. 16, 1082 (1951).
- 4 J. W. McLeod und R. H. Thomson, J. Org. Chem. 25, 36 (1960).
- 5 R. L. Hannan, R. B. Barber und J. Rapport, J. Org. Chem. 44, 2153 (1979).
- 6 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 2045 (1980).
- 7 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 861 (1981).
- 8 L. F. Fieser und J. T. Dunn, J. Am. Chem. Soc. 58, 572 (1936).

[KPh 288]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 280–282 (1984)

Syntheses of the Leukotrienes C_5 , D_5 , and E_5

Synthese der Leukotriene C_5 , D_5 und E_5

Bernd Spur*, Attilio Crea, Wilfried Peters

Institut für Organische Chemie I und Anorganische Chemie I der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1, Federal Republic of Germany

und Wolfgang König

Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Ruhr-Universität Bochum,
Postfach, D-4630 Bochum, Federal Republic of Germany
Eingegangen am 7. November 1983

The leukotrienes recently discovered derivatives of arachidonic acid have rapidly gained recognition as agents of remarkable biological potency in a number of tissues and organ systems. In particular, interest has been devoted to the cysteinyl-containing LTC_4 (**1a**), LTD_4 (**1b**), and LTE_4 (**1c**) apparently representing the biological active components of the "slow reacting substance of anaphylaxis" and, hence, presumed mediators of allergic bronchoconstriction^{1,2)}.

Other leukotrienes are of considerable interest, too. Thus the leukotrienes LTC_5 (**2a**), LTD_5 (**2b**), and LTE_5 (**2c**) formed in vivo from eicosapentaenoic acid via the 5-lipoxygenase pathway are reported to possess biological activities comparable to that of the "natural" leukotrienes³⁾.

Up till now thorough medical studies of these important metabolites were hampered by lack of substance. Only few nanograms could be isolated from biological sources. In this