

Literatur

- 1 P. Peet und S. Sunder, J. Heterocycl. Chem. 14, 561 (1977).
- 2 J. Iacobelli, M. Uskokovic und W. Wenner, J. Heterocycl. Chem. 2, 323 (1965).
- 3 K. Weber et al., Deutsch. Offenl. 1,810,423; C.A. 72, 43753b (1970).
- 4 A. Burkartsmaier und E. Mutschler, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 161 (1978) und 309, 228 (1976).
- 5 F. Ullmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 2382 (1903).
- 6 H. Goldstein und G. Huser, Helv. Chim. Acta 27, 616 (1944).
- 7 I. Molnar et al., Helv. Chim. Acta 48, 1782 (1965).
- 8 Parke, Davis & Co. (Erf. E. M. Jones), Franz. Pat. Fr.M 2948, 1964; C.A. 63, 8269h (1965).
- 9 R. G. Webb, M. W. Haskell und C. H. Stammer, J. Org. Chem. 34, 576 (1969).
- 10 D. H. Kim, J. Heterocycl. Chem. 12, 1323 (1975).
- 11 P. M. Carabateas und L. S. Harris, J. Med. Chem. 9, 6 (1966).

[Ph 779]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 606–609 (1984)

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 7. Mitt.¹⁾**C-Methylierung von 1,4-Naphthochinonen**

Gotthard Wurm* und Uwe Geres

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 7. April 1983

Durch Einwirkung von *Fenton's* Reagens auf Dimethylsulfoxid erfolgt C-Methylierung des chinoiden Systems von 1,4-Naphthochinonen durch $\text{CH}_3\cdot$ unter besonders milden Bedingungen. Die Ausbeuten sind abhängig von den Substituenten in 2- bzw. 3-Stellung und von geeigneten Schutzgruppen der OH-Funktion in 5-Stellung.

1,4-Naphthoquinones, VII: C-Methylation of 1,4-Naphthoquinones

The action of *Fenton's* reagent on dimethyl sulfoxide results in carbon methylation of the quinoid system of 1,4-naphthoquinones by $\text{CH}_3\cdot$ under particularly mild conditions. The results depend on the substitution pattern at positions 2 and 3 and on the suitable protection of the OH group at position 5.

Die üblichen Methoden zur radikalischen C-Methylierung des chinoiden Systems von 1,4-Naphthochinonen sind a) die thermische Zersetzung von Diacetylperoxid²⁾ und b) die Silberionen vermittelte oxidative Decarboxylierung von Essigsäure mit Peroxodisulfationen³⁾.

Beide Verfahren sind mit wesentlichen Nachteilen behaftet. So führen die erforderlichen höheren Reaktionstemperaturen häufig zur Abspaltung wichtiger Schutzgruppen, Diacetylperoxid ist vor allem bei Einsatz größerer Mengen ein schwierig zu handhabendes u. relativ gefährliches Reagens,

und Verfahren b) führt bei der Methylierung zu schlechten Ausb. – es ist geeigneter zur Alkylierung mit länger- bzw. verzweigt-kettigen Fettsäuren⁴⁾.

Wir suchten daher nach einem Verfahren, das bei einfacher Handhabung unter schonenden Bedingungen zu guten Ausb. führt. Dabei erwies sich die Photolyse von Methyljodid⁵⁾ als völlig unbrauchbar und auch das in der Aromatenmethylierung eingesetzte Reagens Dimethylsulfoxid (DMSO) + *Fenton's* Reagens ($\text{Fe}^{2+} / \text{H}_2\text{O}_2$)⁶⁾ erwies sich zunächst als ungeeignet. Der methodische Durchbruch gelang allerdings, als wir die in der Literatur angegebene Reaktionstemperatur von 50° auf 20° senkten und das DMSO mit Dioxan verdünnten. Durch diese Maßnahmen wird offensichtlich die unspezifische C-Methylierung des benzoiden Systems der Naphthochinone erschwert.

Die Produktion von CH_3 durch Einwirkung von $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ auf DMSO ist ein weiterer Beweis für die bisweilen immer noch angezweifelte Bildung von OH^* in *Fenton's* Reagens⁷⁾, da dasselbe Ergebnis bei der Radiolyse (^{60}Co) von $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ erzielt wird⁸⁾.

Naphthochinone mit unsubstituiertem chinoiden System liefern schlechtere Ausb. als in 2- bzw. 3-Stellung monosubstituierte (CH_3 , OH, Cl) Derivate, die freie OH-Funktion in 5-Stellung führt zu besonders niedrigen Ausb. In diesen Rohprodukten sind stets höher methylierte Produkte, in denen sich weitere Methylgruppen im benzoiden System befinden müssen, nachweisbar. Treffen beide strukturellen Nachteile zusammen (z.B. Juglon: 5-Hydroxy-1,4-naphthochinon), so ist das Verfahren unbrauchbar. Diese präparative Schwierigkeit wird allerdings mit Hilfe einfacher Schutzgruppen (CH_3 , CH_3CO und $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) – die zu drastischen Ausbeutesteigerungen führen – umgangen. Während die o-Tosyllderivate die besten Ergebnisse lieferten, beobachteten wir bei der Umsetzung von 5-Methoxy-1,4-naphthochinon unvollständige Methylierung des chinoiden Systems, so daß die entstandenen Gemische chromatographisch getrennt werden mußten. Im Gegensatz zur 5-Position führt die freie OH-Gruppe in 2-Stellung zu guten Ausb., die durch Acetylierung, besonders aber durch Tosylierung noch deutlich gesteigert werden können.

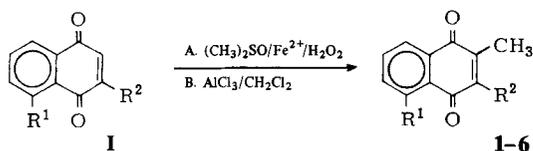
Alle Schutzgruppen werden schonend mit AlCl_3 in CH_2Cl_2 ⁹⁾ bei Raumtemp. abgespalten, die Ergebnisse werden gleichermaßen im Milligramm- und im Gramm-Maßstab erreicht. Die Übertragung der Methode im präparativen Maßstab auf α , β -ungesättigte Ketone als ebenfalls elektronenarme Olefine mißlang.

Experimenteller Teil

Die dargestellten Naphthochinone sind bekannte Verbindungen. Ihre Identität wurde dc und ms sowie durch Vergleich der IR-Spektren und Schmelzpunkte gesichert.

Neue Verbindungen sind Derivate bekannter Naphthochinone mit geschützten OH-Gruppen. Ihre Struktur wurde durch Abspaltung der Schutzgruppen⁹⁾ und Identifizierung des bekannten Spaltprodukts bewiesen.

Allgemeines Verfahren: Die Lösung von 0,5 g Naphthochinonderivat in einem Gemisch aus 10 ml Dioxan und 10 ml DMSO wird mit 0,2 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Unter Rühren und N_2 wird während 30 min bei Raumtemp. ein Gemisch aus 3 ml H_2O_2 (30proz.), 4 ml Dioxan und 7 ml DMSO zugetropft und dann 15 min weitergerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 150 ml Eiswasser abgebrochen,



I	Ausgangsstoff		Reaktion	Produkt		Schmp. ^o Lit.	Ausb. (%) ^x
	R ¹	R ²		R ¹	R ²		
a	H	H	A	H	CH ₃	125–126 ¹⁰⁾ 1	30
b	H	CH ₃	A	H	CH ₃		70
c	OCH ₃	H	A	OCH ₃	CH ₃	146–147 2	30
d	OH	H	A	OH	CH ₃	120–121 ¹⁰⁾ 3	<10
e	OCH ₃	H	A + B	OH	CH ₃		30
f	OAc	H	A + B	OH	CH ₃		50
g	OTos	H	A + B	OH	CH ₃		60
h	H	OH	A	H	OH	168–170 ¹¹⁾ 4	60
i	H	OAc	A + B	H	OH		70
j	H	OTos	A + B	H	OH		70
k	OH	Cl	A	OH	Cl	124–125 ²⁾ 5	45
l	OAc	Cl	A + B	OH	Cl		60
m	OAc	Cl	A	OAc	Cl	137–138 ¹⁰⁾ 6	60

Ac: CH₃CO, Tos: 4-CH₃C₆H₄SO₂, ^x gerundeter Mittelwert aus 2 Ansätzen.

zur Abscheidung des Reaktionsprodukts bleibt der Ansatz 12 h im Kühlschrank stehen. – Fest abgeschiedene Produkte werden durch Kristallisation bzw. Kombination von Sublimation (70–100°, 10⁻³ Torr) u. Kristallisation gereinigt. Ölig abgeschiedene Produkte werden mit CHCl₃ extrahiert und die mit Na₂SO₄ getrocknete organische Phase an SiO₂ mit CHCl₃ bzw. CHCl₃/Cyclohexan (1 + 1) chromatographiert (SC). Die Rückstände werden kristallisiert und falls erforderlich zusätzlich sublimiert.

2-Tosyloxy-1,4-naphthochinon: Die Lösung von 1,75 g (0,01 mol) 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Lawson) in 70 ml Aceton wird mit 8 g K₂CO₃ versetzt und auf 45° erwärmt. Unter Rühren wird während 1 h die Lösung von 1,9 g (0,01 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 30 ml Aceton zugetropft. Nach insgesamt 2 h Reaktionszeit wird der Ansatz filtriert, Aceton abgedampft und der Rückstand an Kieselgel Merck® mit CHCl₃ chromatographiert (SC). Der Rückstand des Eluats wird aus n-Butanol kristallisiert: Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 140°, Ausb. 85 %. C₁₇H₁₂O₅S (328,4) Ber. C 62,2 H 3,68 Gef. C 62,0 H 3,43. – IR (KBr): 1660, 1680 (C=O) cm⁻¹.

5-Tosyloxy-1,4-naphthochinon: Die Lösung von 1,75 g (0,01 mol) 5-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Juglon) und 1,9 g (0,01 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml CH₂Cl₂ wird mit 6 g K₂CO₃ versetzt und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Das Filtrat wird sofort an Kieselgel Merck® mit CH₂Cl₂ chromatographiert (SC) und der Rückstand des Eluats aus n-Butanol kristallisiert: Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 149–150°, Ausb. 70 %. C₁₇H₁₂O₅S (328,4) Ber. C 62,2 H 3,48 Gef. C 62,1 H 3,53. – IR (KBr): 1660 (1690) (C=O) cm⁻¹.

2,3-Dimethyl-5-methoxy-1,4-naphthochinon (2): Gelbe Nadeln aus Methanol. $C_{13}H_{12}O_3$ (216,2) Ber. C 72,2 H 5,60 Gef. C 72,3 H 5,59. – IR (KBr): 1640, 1660 (C=O) cm^{-1} . – MS (70 eV): $m/z = 216$ (100 % M^+), 201 (36 %), 187 (32 % $M-CO^+$), 173 (43 %), 159 (23 %), 145 (37 %). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,12; 2,14 (2d: 2 CH_3 , $J = 1$ Hz), 3,99 (s: OCH_3), 7,24 (q: H-6, $J_1 = 7,4$ Hz $J_2 = 1$ Hz), 7,62 (t: H-7, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (q: H-8, $J_1 = 7,6$ Hz $J_2 = 1,2$ Hz).

Literatur

- 1 6. Mitt. G. Wurm, J. Baumann, U. Geres und H. Schmidt, *Arzneim. Forsch.*, im Druck.
- 2 R. H. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1237 (1951).
- 3 N. Jacobsen und K. Torsell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 763, 135 (1972).
- 4 N. Jacobsen, *Org. Synth.* 56, 68 (1977).
- 5 Y. Ogata, K. Tomizawa und K. Furuta, *J. Org. Chem.* 46, 5276 (1981).
- 6 S. Urano, S. Yamanoi und M. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.* 29, 1162 (1981).
- 7 W. G. Barb, J. H. Baxendale, P. Gerge und K. F. Hargrave, *Trans. Faraday Soc.* 47, 591 (1951).
M. L. Kremer, *Isr. J. Chem.* 9, 321 (1971).
- 8 D. Veltwisch und K.-D. Asmus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1982, 1147.
- 9 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 861 (1981).
- 10 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 120, 2045 (1980).
- 11 L. A. Shchukina, E. J. Vinogradova und M. M. Shemyakin, *J. Gen. Chem. USSR.* 21, 1823 (1951); *C.A.* 47, 2731c (1953).

[Ph 780]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 609–614 (1984)

Antiinflammatory Activities of Compounds Derived From Salicylic and Benzoic Acids⁺⁾

Inder P. Singh, Sunil Gurtu, Ashok Kumar, Jagdish N. Sinha, Krishna P. Bhargava and Kripa Shanker*

Department of Pharmacology and Therapeutics, King George's Medical College, Lucknow, India
Eingegangen am 7. April 1983

Eighteen new compounds were prepared from salicylic and benzoic acids. All compounds were studied for antiinflammatory and ulcerogenic activities and for acute LD_{50} . Compound **4h** (table 1) was found to be a potent antiinflammatory agent and to be less ulcerogenic than salicylic acid.

Die entzündungshemmende Aktivität von Verbindungen, die sich von Salicylsäure und Benzoessäure ableiten

18 neue Verbindungen wurden aus Salicylsäure und Benzoessäure synthetisiert. Alle Verbindungen wurden auf ihre entzündungshemmende Wirkung untersucht. Ferner wurde ihre ulcerogene Wirkung

^{+) Part of the work was presented at the XVth Annual Meeting of the Indian Pharmacological Society at Chandigarh 22–24 November, 1982}