

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 21. Mitt.¹⁾:

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthochinone als 5-Lipoxygenasehemmer

Gotthard Wurm

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 19. Juni 1990

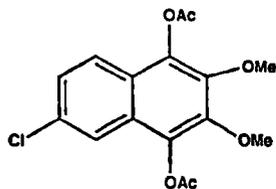
Als potentielle 5-Lipoxygenase-Inhibitoren wird eine Reihe von 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl-1,4-naphthochinonderivaten - speziell **10** und **11** - synthetisiert. Die Schlüsselverbindungen sind **3** und **9a-b**, die durch 1,4-Addition von 2,6-Di-*tert*-butylphenol (**2**) an 2-Brom/Chlor- (**1a-b**) und 2,3-Dibrom/Dichlor-1,4-naphthochinon (**8a-b**) gebildet werden. Das 3-Methylderivat **5** entsteht durch radikalische Methylierung von **3**. **9a-b** sind die Bausteine für die Synthese der erwarteten Lipoxygenase-Hemmer **10** und **11**. Während **10** im Verlauf eines Additions-Elimination-Prozesses in alkalischem Methanol bei Raumtemp. gebildet wird, entsteht **11** durch Hydrolyse von **10** in einer Eintopfreaktion durch Erhitzen von **9a-b** in alkalisch wässrigem Methanol. **11** wird schlagartig durch CAN-Oxidation in das Chinonmethid-Analogon **12** überführt. **9a-b** sind außerdem geeignete Komponenten für die Reaktion mit Aminen, wobei Derivate wie **13** in mäßiger Ausbeute entstehen.

1,4-Naphthoquinones, XXI: 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthoquinones as 5-Lipoxygenase Inhibitors

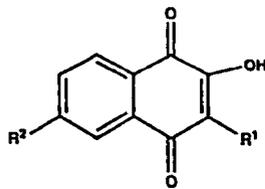
As potential 5-lipoxygenase inhibitors a series of 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl-1,4-naphthoquinone derivatives - especially **10** and **11** - are synthesized. The key compounds are **3** and **9a-b**, prepared by 1,4-addition of 2,6-di-*tert*-butylphenol (**2**) to 2-bromo/chloro- (**1a-b**) and 2,3-dibromo/dichloro-1,4-naphthoquinone (**8a-b**). **3** is the starting material for the 3-methyl derivative **5** by radical methylation. **9a-b** are building blocks for the synthesis of the predicted lipoxygenase inhibitors **10** and **11**. While **10** is formed in the course of an addition-elimination process in alkaline methanol **11** results from the hydrolysis of **10** in a one pot procedure by heating an alkaline solution of **9a-b** in aqueous methanol. This compound is oxidized immediately to the quinone methid analogue **12** by CAN. **9a-b** are also suitable compounds for the reaction with amines, resulting in derivatives of type **13** in moderate yield.

Leucotriene, 5-Lipoxygenaseprodukte der Arachidonsäure, sind wesentliche Mediatoren entzündlicher und allergischer Prozesse. Sie werden auch vermehrt in psoriasischer Haut nachgewiesen. Nach der Entwicklung potenter Prostaglandinsynthase-Hemmstoffe begann eine intensive Suche nach wirkstarken Lipoxygenase- und speziell 5-Lipoxygenasehemmern. Eine Gruppe wirksamer Verbindungen enthält als gemeinsames Strukturmerkmal den 4-Hydroxy-3,5-di-*tert*-butylphenyl-Baustein in Konjugation zu einem aromatischen bzw. heteroaromatischen System (Abb. 1)²⁾.

Die gemeinsame Strukturkomponente ist ein potenter O-Radikalfänger³⁾ und liefert wohl dadurch einen wesentlichen Beitrag zur 5-Lipoxygenasehemmung, da speziell dies Enzym zur Funktion radikalische Aktivierung benötigt⁴⁾. Das Antipsoriaticum Lonapalen⁵⁾ ist gleichfalls ein 5-Lipoxygenaseinhibitor. Es ist ein geschütztes Reduktionsprodukt des 1,4-Naphthochinonderivats 6-Chlor-3-hydroxylawson (Abb. 2).



Lonapalen



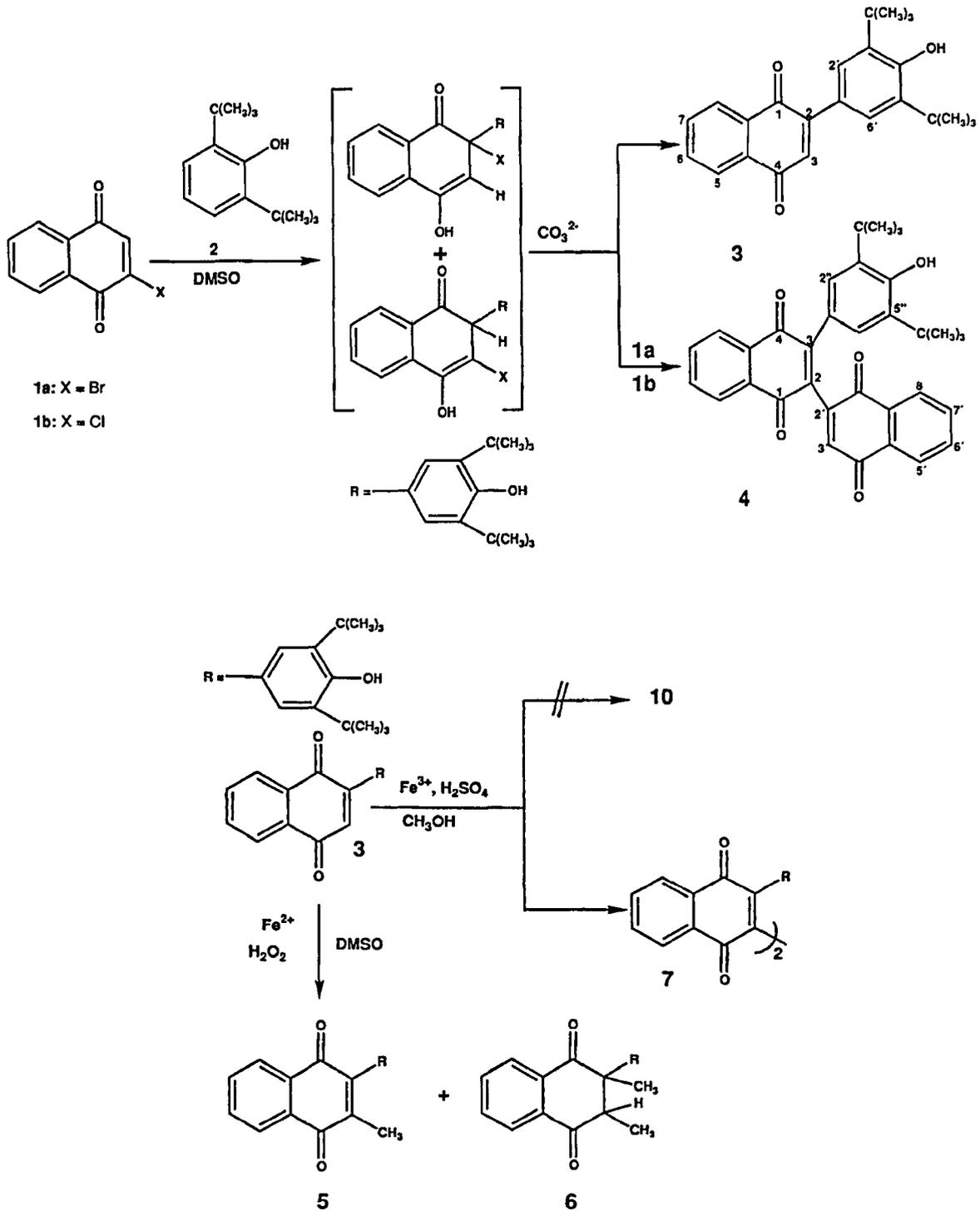
R¹ = R² = H : Lawson

R¹ = OH, R² = Cl :
6-Chlor-3-hydroxylawson

In der vorliegenden Arbeit werden dem allgemeinen Konzept analog neuartige Kopplungsprodukte von 1,4-Naphthochinon mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol sowie in 3-Position funktionalisierte Derivate beschrieben, die sich durch ausge-

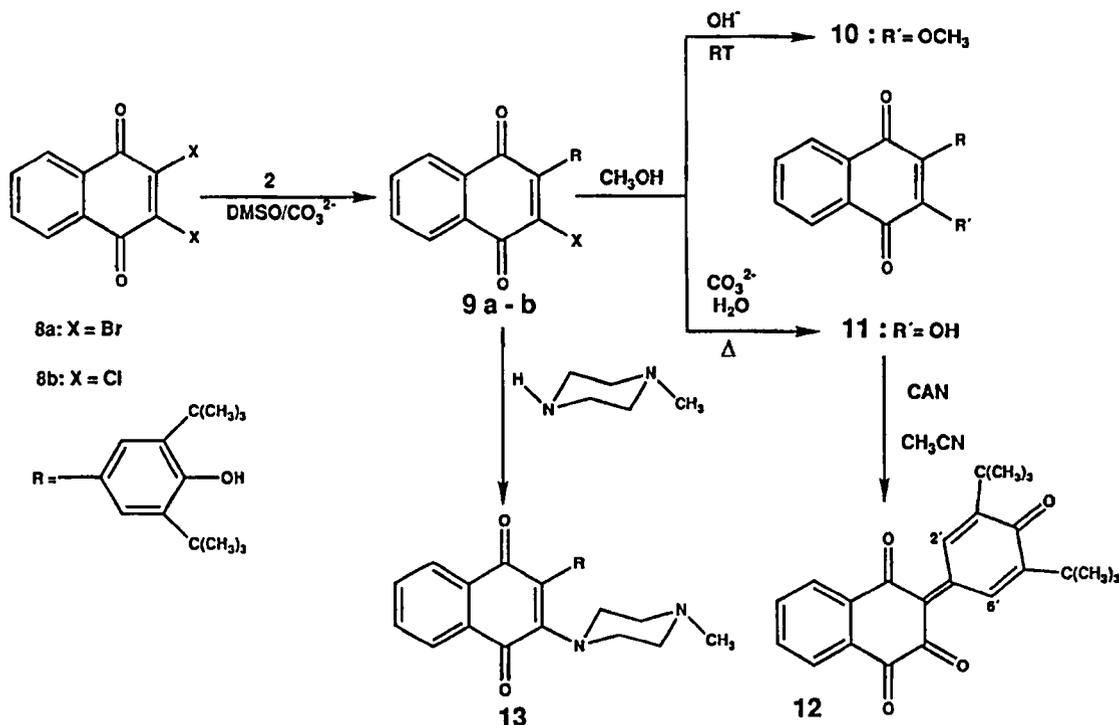
R	
	<p>TZI - 41078 (Telkoku Hormone)</p>
	<p>148-325 (Boehringer Ingelheim)</p>
	<p>Prillone (Riker)</p>

prägt lipophile Eigenschaften auszeichnen. Die Verbindungen **10** und **11** sind selektive 5-Lipoxygenasehemmer (nach ersten Untersuchungen liegen die IC₅₀-Werte bei 5 µmol/L), die Prostaglandinsynthese wird nicht beeinflusst⁶⁾.



Phenole als O-Nucleophile werden in polaren aprotischen Lösungsmitteln (z.B. DMSO) sowohl in saurem als auch basischem Milieu nur in äußerst geringem Ausmaß an unsubstituierte chinoiden Systeme addiert. Dies ändert sich eindrucksvoll bei Anwesenheit basisch eliminierbarer Abgangsgruppen. So reagierten 2-Chlor- und 2-Bromnaphthochinon (1a und 1b) schnell und quantitativ unter Eliminierung von Halogenwasserstoff zu Phenoxy-naphthochinon-

nen. Diese Verbindungen sind als leicht spaltbare vinyloge Carbonsäureester von untergeordneter Bedeutung.- 2,6-Di-tert-butylphenol (2) dagegen - dessen OH-Funktion vollständig abgeschirmt ist - reagiert bei Einsatz in diese Reaktion in 4-Stellung als C-Nucleophil (Abb. 3) und wird in gleicher Weise schnell und quantitativ unter Bildung einer stabilen C-C-Bindung zu dem Arylnaphthochinon 3 umgesetzt.



In Bezug auf ihre Reaktivität wurden zwischen 1a und 1b keine nennenswerten Unterschiede festgestellt. Daß es sich bei dieser Reaktion mechanistisch um eine 1,4-Addition handelt, zeigt die Bildung des unsymmetrischen Bischinons 4 als Nebenprodukt. Es entsteht durch Folgeaddition der nicht faßbaren intermediären Michaeladdukte aus 1a-b und 2 (Abb. 3) an noch nicht umgesetzte Ausgangskomponenten 1a und 1b. Folgerichtig gehen aus der Reaktion mit den nicht symmetrischen 2- bzw. 3-Halogen-5-hydroxy-1,4-naphthochinon-Derivaten (Halogenjuglone) zwei stellungsisomere Reaktionsprodukte hervor, hierüber wird demnächst gesondert berichtet.

2-Brom- und 2-Chlor-3-methyl-1,4-naphthochinon reagieren nur in Spuren mit 2 zu 5, hauptsächlich tritt Zersetzung zu undefinierbaren Produkten ein. Die Synthese von 5 gelingt in guter Ausbeute durch radikalische Methylierung von 3 (Abb. 4), begleitet allerdings von geringen Mengen des farblosen, schwer abtrennbar und rein zu gewinnenden Dimethylierungsprodukts 6; bei vergleichbaren Reaktionen⁷⁾ konnte dieser Verbindungstyp noch nicht nachgewiesen werden. Wegen des geringen Anteils an der Reaktion wurden weitergehende Untersuchungen zur Stereochemie von 6 nicht durchgeführt.

Von besonderer Bedeutung für die Gewinnung potenter Lipoxygenasehemmer ist die Einführung einer OH bzw. OCH₃-Funktion in die 3-Position von 3. Dies gelang nicht durch Methanol-Addition in saurer Lösung mit nachfolgender Fe(III)-Oxidation, einer Standardmethode⁸⁾: anstelle von 10 entsteht das symmetrische Bischinon 7 durch oxidative Dimerisierung von 3 (Abb. 4). Dagegen läuft die Methanol-Addition unter basischen Reaktionsbedingungen zu 10 und unter Hydrolysebedingungen zu 11 quantitativ ab (Abb. 5), wenn durch Einsatz der Brom- und Chlorarylnaphthochinonderivate 9a-b wieder geeignete Abgangsgruppen vor-

handen sind. 9a und 9b entstehen glatt aus den Dihalogenverbindungen 8a-b mit 1 mol 2 (Abb. 5).

Die Umsetzung von 9a und 9b mit Aminem muß folgerichtig in aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. 13 (Abb. 5) bildet sich im Gegensatz zu 10 und 11 nur sehr langsam und zum quantitativen Verbrauch der Halogenchinonkomponenten sind erhebliche Überschüsse an *N*-Methylpiperazin erforderlich. Das Aryllawsonderivat 11 reagiert bei der Cer(IV)-oxidation schlagartig und quantitativ zum Di-*tert*-butylbenzochinonmethid-Derivat 12 (Abb. 5). Die Verbindung verhält sich bei der EI-MS wie ein 1,2-Naphthochinon, d.h. es erscheint anstelle des Signals für M⁺ das Massensignal [M + 2]⁺. Im IR-Spektrum sind Signale für vier Carbonylfunktionen zu erkennen. Durch Aufhebung der Rotationsmöglichkeit des Cyclohexadienyliden-Systems in 12 sind sowohl die Protonen in 2',6'-Stellung (¹H-NMR: 2 Dubletts) als auch die *tert*-Butylgruppen (¹H-NMR: 2 Singulets) magnetisch nicht mehr äquivalent.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.).- IR-Spektren: Gitterspektrophotometer 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).- SC: Kieselgel 60 Macherey und Nagel - (0.063 - 0.2 mm).- Temp. in °C.

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthochinon(3)

Die gerührten Lösungen von 10 mmol (2.37 g) 2-Brom-1,4-naphthochinon (1a) bzw. 10 mmol (1.93 g) 2-Chlor-1,4-naphthochinon (1b) und 10 mmol (2.1 g) 2 in 10 ml DMSO werden mit 3 g K₂CO₃ versetzt und 12 h bei RT weitergerührt. Dann werden die tiefgrünen Ansätze in 100 ml H₂O gegossen und mit HCl angesäuert. Die jetzt roten Suspensionen werden mit

CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phasen mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die nach dem Einengen verbleibenden Rückstände werden anschließend sc mit CHCl₃ gereinigt. Die roten Rückstände der Hauptfraktionen (Ausb. 90-95%) werden aus Ligroin kristallisiert: Rote Nadeln, Schmp. 150-151°.- C₂₄H₂₆O₃ (362.5) Ber. C 79.5 H 7.23 Gef. C 79.5 H 7.41.- MS (70 eV): m/z = 362 (75%, M⁺), 347 (100, M - CH₃)⁺, 57 (58%, C(CH₃)₃⁺)- IR (KBr): 1654; 1665 [CO]; 2952 [C(CH₃)₃]; 3616 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.21-8.17 und 8.14-8.10 (2m; 2H, H-5,8), 7.79-7.75 (m; 2H, H-6,7), 7.45 (s; 2H, H-2',6'), 7.05 (s; 1H, H-3), 5.56 (s; 1H, OH), 1.49 (s; 18H, tert-C₄H₉)- ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 8.12-8.08 und 8.04-8.01 (2m; 2H, H-5,8), 8.00-7.87 (m; 2H, H-6,7), 7.49 (s; 1H, OH), 7.39 (s; 2H, H-2',6'), 7.09 (s; 1H, H-3), 1.42 (s; 18H, tert-C₄H₉).

3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2,2'-bi-1,4-naphthochinon(4)

Die SiO₂-Säule aus der zu **3** führenden Reaktion wird nach Elution des Hauptprodukts mit CHCl₃-Et₂O (9+1) eluiert. Die violette Zone bildet einen tiefen Nachlauf, der mit Toluol-Et₂O (9+1) rechromatographiert wird. Der Rückstand des Eluats (Ausb. 2%) wird aus n-BuOH kristallisiert: Orangerote Nadeln, Schmp. 135-137°.- C₃₄H₃₀O₅ (518.6) Ber. C 78.7 H 5.83 Gef. C 78.2 H 5.74.- MS (70 eV): m/z = 518 (100%, M⁺), 503 (30, M - CH₃)⁺, 461 (20, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1665 [CO]; 2951 [C(CH₃)₃]; 3613 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.24-8.21 und 8.18-8.15 (2m; 2H, H-5,8), 8.07-8.04 und 8.01-7.98 (2m; 2H, H-5',8'), 7.82-7.79 (m; 2H, H-6,7), 7.75-7.73 (m; 2H, H-6',7'), 7.04 (s; 2H, H-2'',6''), 6.68 (s; 1H, H-3'), 5.34 (s; 1H, OH), 1.25 (s; 18H, tert-C₄H₉).

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1,4-naphthochinon(5)

Die Reaktion wird unter N₂ durchgeführt. Zur gerührten Suspension von 0.2 g FeSO₄ · 7 H₂O in der Lösung von 0.5 g **3** in 5 ml DMSO und 5 ml Dioxan wird bei 0-5° während 30 min die Mischung aus 5 ml 30proz. H₂O₂ und 5 ml DMSO getropft. Nachdem 15 min weitergerührt worden ist, wird mit 50 ml Eiswasser versetzt und 1 h im Eisbad weitergerührt. Der gelb-orange gefärbte Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und nach dem Trocknen an der Luft mit Toluol-Cyclohexan (1+1) sc gereinigt. Dabei kann ein farbloser Vorlauf, der **6** enthält, weitgehend abgetrennt werden. Die dunkelgelbe Hauptfraktion (Ausb. 60%) wird aus Ligroin kristallisiert: Gelbe Nadeln, Schmp. 169-170°.- C₂₅H₂₈O₃ (376.5) Ber. C 79.7 H 7.50 Gef. C 79.5 H 7.50.- MS (70 eV): m/z = 376 (57%, M⁺), 361 (100, M - CH₃)⁺, 319 (20, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1660 [CO]; 2952 [C(CH₃)₃]; 3626 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.15-8.11 (m; 2H, H-5,8), 7.74-7.71 (m; 2H, H-6,7), 7.04 (s; 2H, H-2',6'), 5.37 (s; 1H, OH), 2.13 (s; 3H, CH₃), 1.46 (s; 18H, tert-C₄H₉).

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1,4-dion(6)

Der Rückstand der farblosen Fraktion aus der sc Trennung des Syntheseansatzes von **5** wird mit Benzol-Cyclohexan (1+1) rechromatographiert. Der anfallende farblose, glasige Rückstand (Ausb. < 2%) wird aus Ligroin kristallisiert: Farblose Würfel, Schmp. 180-182°.- C₂₆H₃₂O₃ (392.23514)- MS (80 eV): m/z (Hochauflösung): 392.23506 (100%, M⁺), 187.07578 (35, M - C₆H₂(C₄H₉)₂OH)⁺.- IR (KBr): 1696 [CO]; 2956 [C(CH₃)₃]; 3616 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.06-8.01 (m; 2H, H-5,8), 7.68-7.65 (m; 2H, H-6,7), 6.96 (s; 2H, H-2',6'), 5.09 (s; 1H, OH), 3.23 (q; 1H, J = 6.7 Hz, H-3), 1.79 (s; 3H, CH₃-2), 1.45 (d; 3H, J = 6.7 Hz, CH₃-3), 1.30 (s; 18H, tert-C₄H₉).

3,3'-Bis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2,2'-bi-1,4-naphthochinon(7)

Die Lösung von 1 g **3** in der Mischung aus 175 ml MeOH und 7.5 ml H₂SO₄ wird mit 4 g Fe₂(SO₄)₃ versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Die Suspension wird noch heiß filtriert und der sehr schwerlösliche Rückstand (Ausb. 90%) mit MeOH gewaschen und aus viel n-BuOH kristallisiert:

Orangefarbene Nadeln, Schmp. 324°.- C₄₈H₅₀O₆ (722.9) Ber. C 79.7 H 6.97 Gef. C 79.5 H 7.06.- MS (70 eV): m/z = 722 (100%, M⁺), 665 (30, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1666 [CO]; 2953 [C(CH₃)₃]; 3614 [OH].- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.15-8.11 und 7.94-7.90 (2m; 4H, H-5,5',8,8'), 7.74-6.69 (m; 4H, H-6,6',7,7'), 7.06 (s; 4H, H-2',2'',6',6''), 5.29 (s; 2H, 2 OH), 1.23 (s; 36H, tert-C₄H₉).

3-Brom-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,4-naphthochinon(9a)

Die Umsetzung erfolgt entspr. **3** mit 10 mmol (3.16 g) 2,3-Dibrom-1,4-naphthochinon⁹⁾ (**8a**). Nach analoger Aufarbeitung und SC (Ausb. 95%) wird aus Ligroin kristallisiert: Rote Nadeln, Schmp. 197°.- C₂₄H₂₅BrO₃ (441.4) Ber. C 65.3 H 5.71 Gef. C 65.3 H 5.75.- MS (70 eV): m/z = 440, 442 (100%, ⁷⁹Br⁸¹Br = 1:1, M⁺), 425, 427 (65%, M - CH₃)⁺, 383, 385 (35%, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1673 [CO]; 2954 [C(CH₃)₃]; 3624 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.24-8.18 und 8.17-8.15 (2m; 2H, H-5,8), 7.80-7.76 (m; 2H, H-6,7), 7.21 (s, 2H, H-2',6'), 5.49 (s; 1H, OH), 1.47 (s; 18H, tert-C₄H₉).

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-chlor-1,4-naphthochinon(9b)

In Analogie zu **9a** mit 10 mmol (2.27 g) 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (**8b**). Nach entspr. Aufarbeitung und SC (Ausb. 90%) wird aus Ligroin kristallisiert: Rote Nadeln, Schmp. 184-185°.- C₂₄H₂₅ClO₃ (396.9) Ber. C 72.6 H 6.35 Gef. C 72.7 H 6.39.- MS (70 eV): m/z = 396 (50%, ³⁵Cl, M⁺), 381 (100%, M - CH₃)⁺, 340 (30, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1674 [CO]; 2954 [C(CH₃)₃]; 3623 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.23-8.15 (m; 2H, H-5,8), 7.81-7.75 (m, 2H, H-6,7), 7.22 (s; 2H, H-2',6'), 5.49 (s; 1H, OH), 1.47 (s; 18H, tert-C₄H₉).

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-1,4-naphthochinon(10)

Die 40° warmen Lösungen von 10 mmol **8a** (4.41 g) bzw. **8b** (3.97 g) in 400 ml MeOH werden unter starkem Rühren tropfenweise mit 10 mmol (0.4 g) NaOH in 20 ml MeOH versetzt. Der Ansatz bleibt 12 h bei RT stehen und wird dann in 2 l Eiswasser gegossen. Die rote Suspension wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand nach sc Reinigung mit Toluol (Ausb. 80-85%) aus Ligroin kristallisiert: Rote Nadeln, Schmp. 150°.- C₂₅H₂₈O₄ (392.5) Ber. C 76.5 H 7.19 Gef. C 76.3 H 7.27.- MS (70 eV): m/z = 392 (85%, M⁺), 377 (100, M - CH₃)⁺, 335 (60, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1664 [CO]; 2853 [C(CH₃)₃]; 3613 [OH] cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.16-8.12 (m; 2H, H-5,8), 7.76-7.73 (m; 2H, H-6,7), 7.22 (s; 2H, H-2',6'), 5.41 (s; 1H, OH), 3.88 (s; 3H, OCH₃), 1.47 (s; 18H, tert-C₄H₉).

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthochinon(11)

1 g **9a** bzw. **9b** werden in 100 ml K₂CO₃-Lösung (1 mol/L, MeOH/H₂O = 1+1) 90 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Ansätze mit 300 ml H₂O verdünnt und vorsichtig mit HCl angesäuert. Der CH₂Cl₂-Extrakt der tiefroten Suspension wird mit Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Einengen mit CHCl₃ sc gereinigt. Kristallisation des dunkelroten Rückstands (Ausb. 80%) aus Ligroin liefert leuchtend rote Nadeln, Schmp. 209-210°.- C₂₄H₂₆O₄ (378.5) Ber. C 76.2 H 6.92 Gef. C 76.1 H 6.94.- MS (70 eV): m/z = 378 (50%, M⁺), 363 (100, M - CH₃)⁺, 322 (62, M - C₄H₉)⁺.- IR (KBr): 1634; 1664 [CO]; 2954 [C(CH₃)₃]; 3182 [breit, 3-OH]; 3619 [4'-OH].- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.20 und 8.14 (2d; 2H, J = 7.5 Hz, H-5,8), 7.80-7.72 (m; 2H, H-6,7), 7.55 (s; 1H, 3-OH), 7.39 (s; 2H, H-2',6'), 5.42 (s; 1H, 4'-OH), 1.47 (s; 18H, tert-C₄H₉).

2-(3,5-Di-tert-butyl-2,5-cyclohexadien-4-on-1-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1,3,4-trion(12)

Die gerührte Lösung von 1 mmol (0.38 g) **11** in 10 ml MeCN wird in einem Guß mit der Lösung von 2 mmol (1.1 g) Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) in 5 ml H₂O und 5 ml MeCN versetzt. Der sofort entstehende

braune Niederschlag wird nach 4 min abfiltriert, mit MeOH gewaschen und aus Ligroin kristallisiert (Ausb. 80%): Glänzende, hellbraune Nadeln, Schmp. 226-227°.- $C_{24}H_{24}O_4$ (376.5) Ber. C 76.6 H 6.42 Gef. C 76.6 H 6.38.- Das MS (70 eV) ($m/z = 378$ (20%, $[M+2]^+$) ist gekennzeichnet durch Verlust von CH_3 -Radikalen zu den Ionen $m/z = 363$ (38, $[M+2] - CH_3^+$), 348 (100, $[M+2] - 2 CH_3^+$), 333 (57, $[M+2] - 3 CH_3^+$).- IR (KBr): 1622; 1653; 1687; 1701 [CO]; 2951 $[C(CH_3)_3]$ cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.31 und 8.28 (2d; 2H, $J = 7.5$ Hz, H-5,8), 8.06 (d; 1H, $J = 2.5$ Hz, H-6'), 7.96-7.84 (m; 2H, H-6,7), 7.82 (d; 1H, $J = 2.5$ Hz, H-2'), 1.33 (s; 9H, tert- C_4H_9), 1.31 (s; 9H, tert- C_4H_9).

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(N-methyl-piperazin-1-yl)-1,4-naphthochinon (13)

Die Lösungen von 1 g **9a** bzw. 1 g **9b** in 10 ml CH_2Cl_2 werden jeweils mit 5 ml N-Methylpiperazin gemischt und bleiben 3 d bei Raumtemp. stehen. Nach Zugabe von 90 ml CH_2Cl_2 werden die violetten Lösungen 5 mal mit 300 ml H_2O extrahiert. Nach Trocknung der Unterphasen mit Na_2SO_4 werden die Rückstände sc getrennt. Zunächst wird mit $CHCl_3$ nicht umgesetztes **9a** bzw. **9b** abgetrennt und dann das Reaktionsprodukt **13** mit $CHCl_3/MeOH$ (8+2) eluiert. Die eingeengten Eluate (Ausb. 70%) werden aus Toluol kristallisiert: Dunkelviolette Nadeln, Schmp. 237-238°.-

$C_{29}H_{36}N_2O_3$ (460.6) Ber. C 75.6 H 7.88 N 6.08 Gef. C 75.6 H 8.04 N 6.07.- MS (70 eV): $m/z = 460$ (100%, M^+), 70 (100, $C_4H_8N^+$).- IR (KBr): 1638, 1664 [CO]; 2796 $[CH_2]$; 2952 $[C(CH_3)_3]$; 3625 [OH] cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.10-8.02 (m; 2H, H-5,8), 7.71-7.63 (m; 2H, H-6,7), 7.06 (s; 2H, H-2',6'), 5.29 (s; 1H, OH), 3.04 (s breit; 4H, 2 CH_2), 2.47 (s breit, 4H, 2 CH_2), 2.30 (s; 3H, CH_3), 1.46 (s; 18H, tert- C_4H_9).

Literatur

20. Mitt.: G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 319 (1990).
- Eisai Co., Ltd. (Japan), Drugs of the Future 14, 308 (1989).
- T. Mikuni, M. Tatsuta und M. Kamachi, J. Natl. Cancer Inst. 79, 281 (1987).
- M.L. Hammond, I.E. Kopka, R.A. Zambias, C.G. Caldwell, I. Boger, F. Baker, T. Bach, S. Luell und D.E. Mac Intyre, J. Med. Chem. 32, 1006 (1989).
- Syntex Laboratories (USA), Drugs of the Future 11, 34 (1986).
- F. Kalkbrenner, Dissertation, Freie Universität Berlin 1988.
- G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 606 (1984).
- G. Wurm und U. Geres, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 155 (1989).
- D.R. Buckle, H. Smith, B.A. Spicer und J.M. Tedder, J. Med. Chem. 26, 714 (1983). [Ph825]