

Eine neue Plumbagin-Synthese*

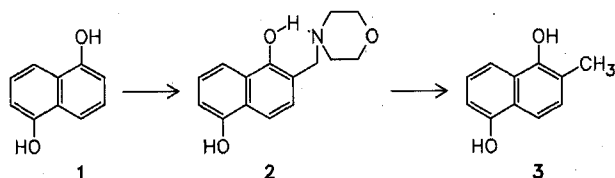
Hans Möhrle* und Hubertus Foltmann

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

Eingegangen am 16. Juli 1987

Ausgehend von 1,5-Naphthalindiol (**1**) wird über die Mono-Mannichbase **2** durch gezielte Acetylierung das 5-Acetoxy-Derivat **4** gewonnen, das durch Hydrogenolyse mit Pd-C die entsprechende Methylverbindung **7** ergibt. Die folgende Oxidation mit Fremy's Salz und anschließende Hydrolyse generiert das Plumbagin (**10**) in einer Gesamtausbeute von 33 %.

Kürzlich konnten wir zeigen¹⁾, daß die Mono-aminomethylierung von 1,5-Naphthalindiol (**1**) mit anschließender Hydrogenolyse eine geeignete Methode zur Gewinnung von 2-Methyl-1,5-naphthalindiol (**3**) darstellt.

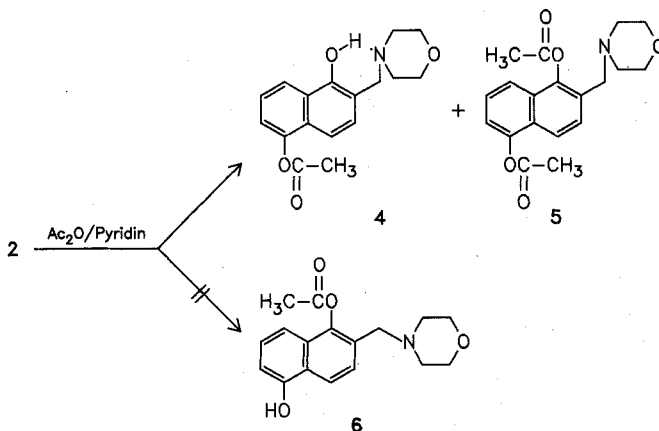


Grundsätzlich war auf diese Weise durch nachfolgende Oxidation auch Plumbagin zugänglich, aber nur unter Trennung der entstehenden Stellungsisomere, was präparativ nicht befriedigen konnte.

Deshalb mußte es das Ziel sein, durch Schutz der Hydroxygruppe in 5-Stellung eine regioselektive Oxidation zu erreichen.

Die Umsetzung von **1** mit Acetanhydrid/Pyridin führte jedoch zu einem Gemisch mit Mono- und Diester. Deshalb konnte die Monoacetyl-Verbindung nur nach SC isoliert werden. Allerdings wurde hieraus das Aminomethylierungsprodukt **4** in guter Ausbeute erhalten.

Um die chromatographische Trennung der Ester von **1** zu umgehen, wurde versucht, **4** durch Acetylierung der Mannichbase **2** darzustellen.



* Herrn Professor Dr. Dr. h.c. mult. H. Böhme mit den besten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet.

A New Synthesis of Plumbagin

Starting with 1,5-naphthalenediol (**1**) via the mono Mannich base **2** and a selective acetylation the 5-acetoxy derivative **4** is obtained, which by hydrogenolysis with Pd-C produces the corresponding methyl compound **7**. Following oxidation with Fremy's salt and consecutive hydrolysis generates the plumbagin (**10**) in a total yield of 33 %.

Mit Acetanhydrid/Pyridin verlief die Reaktion auch hier nicht einheitlich. Bevor **2** quantitativ zu **4** umgesetzt werden konnte, entstand das doppelt acetylierte Produkt **5**. Obwohl im Gemisch das gewünschte **4** überwog, war das Ergebnis unbefriedigend, da die Isolierung sehr verlustreich verlief.

Setzte man soviel Acetanhydrid ein, daß **2** nicht mehr nachzuweisen war, so entstand hauptsächlich **5**. Dabei fiel aber auf, daß das ebenfalls denkbare Acetylierungsprodukt **6** niemals auftrat.

Der Grund für die bevorzugte Veresterung der Hydroxylfunktion in 5-Stellung ist in der Wasserstoffbrückenbindung der o-Aminomethylphenol-Struktur zu sehen. Die teilweise Acetylierung am 1-Hydroxyl dürfte auf das überschüssige Pyridin zurückzuführen sein, das mit dem Morpholinstickstoff um die H-Brücke konkurriert. Um die Selektivität zu erhöhen, sollte deshalb auf die Hilfsbase verzichtet oder diese nur äquimolar angewandt werden.

Johnston²⁾ hatte die Monoacetylierung von Hydrochinon mit Acetanhydrid und Triethylamin im äquimolaren Verhältnis in Gegenwart katalytischer Mengen 4-Dimethylaminopyridin beschrieben.

Diese Methode ließ sich analog auf die Phenolmannichbase **2** übertragen und ergab 82 % an Monoester **4**.

Allerdings scheiterte der Versuch, das Verfahren von Johnston mit 1,5-Naphthalindiol (**1**) zur Darstellung des Monoacetats einzusetzen. Das Auftreten des Diacetylderivats als Nebenprodukt ließ sich hier nicht vermeiden.

Mit der zweifach äquimolaren Menge Acetanhydrid, Triethylamin und Katalysator ließ sich aus der Phenolbase **2** glatt der Diester **5** darstellen. Dieser geht aber beim Erhitzen in Ethanol, besonders jedoch in Methanol, unter Abspaltung der Acetylgruppe fast vollständig in **4** über.

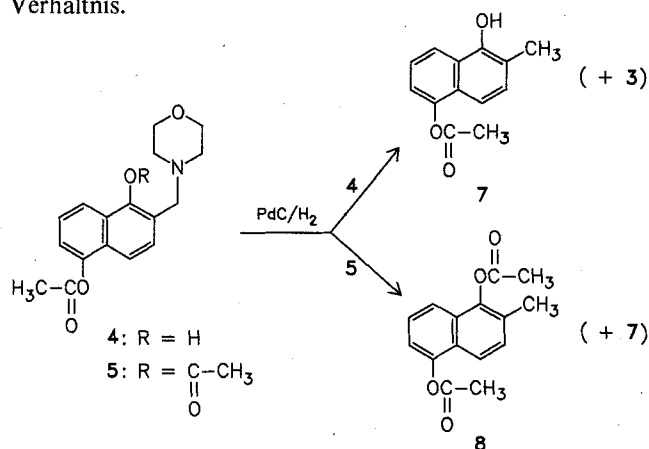
Die Alkohololyse dürfte über einen Nachbargruppeneffekt mit einer Acylwanderung zu formulieren sein, wie sie auch für andere ortho-Dialkylaminomethylphenolester angenommen wird³⁾.

Das Monoacetat **4** läßt sich demnach durch gezielte Acetylierung der Base **2** oder durch Methanololyse des Diacetats **5** darstellen. Da die Ausbeute mit 85 % relativ hoch liegt, ist diese Reaktionsfolge ebenfalls geeignet, die 5-Acetyl-Schutzgruppe zu generieren. Gleichzeitig bietet sich damit die Vor-

aussetzung für eine Plumbagin-Synthese ohne Isomerenbildung und verlustreiche Trennungsoperationen.

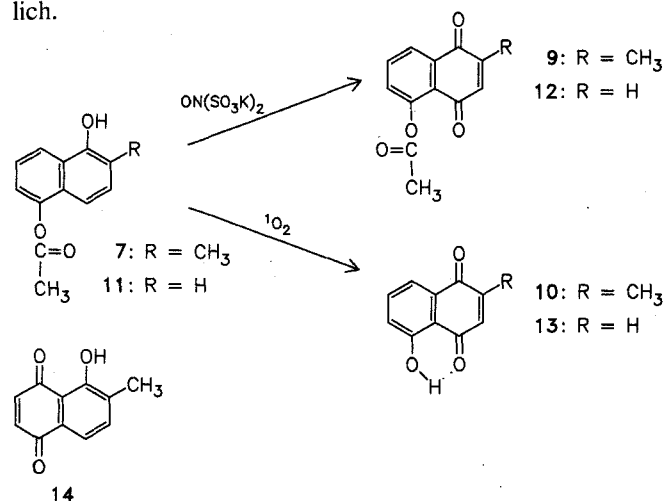
Der Einsatz der 5-Acetoxy-Mannichbase **4** zur reduktiven Amineliminierung lieferte das 2-Methylnaphthalinderivat **7** neben Spuren von **3**, die dc nachzuweisen waren.

Setzt man dem Hydrieransatz eine äquimolare Menge an verd. Salzsäure zu, so verläuft zwar die Wasserstoffaufnahme rascher, aber es resultieren dann **7** und **3** in etwa gleichem Verhältnis.



Analog ließ sich auch das Diacetat **5** in Methanol mit 51 % Ausbeute zum 2-Methylderivat **8** desaminieren, wobei daneben in geringer Menge auch das Phenol **7** anfiel.

Die entscheidende Stufe der Plumbagin-Synthese war nunmehr die gezielte Einführung der Chinonfunktion in das geschützte Phenol **7**. Die Oxidationen mit Kaliumnitrosodisulfonat bzw. mit Singulett-Sauerstoff verliefen unterschiedlich.



Mit Fremy's Salz entstand das erwartete 5-Acetoxy-menadion (**9**) zu 74 %, das mit verd. methanolischer Salzsäure quantitativ zu Plumbagin (**10**) desacetyliert werden konnte.

Photochemisch gelangte man jedoch direkt unter Abspaltung der Acetylgruppe in 69 % Ausbeute zum Plumbagin (**10**). Die Esterspaltung trat dabei in Methanol, als auch in Acetonitril als Lösungsmittel gleichermaßen auf.

Der allgemeinere Charakter dieses Reaktionsmusters ergibt sich aus dem gleichartigen Verhalten der homologen Verbindung **11**, die mit Kaliumnitrosodisulfonat Juglonacetat (**12**) lieferte, wogegen die Singulett-Sauerstoffbehandlung zum Juglon (**13**) führte.

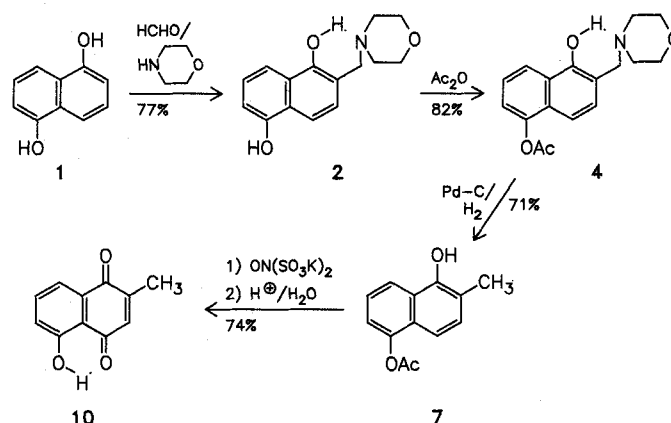
Während die photochemische Umsetzung des Naphthalindiolmonoesters **11** keinen Rückschluß auf die Reihenfolge der ablaufenden Reaktionen zuläßt, muß aus derjenigen des 2-Methylproduktes **7** gefolgert werden, daß die Esterspaltung erst nach der Oxidation zum Chinon geschieht. Würde nämlich **7** zuerst zu **3** desacetyliert, so müßte neben Plumbagin (**10**) auch das Stellungsisomere **14** als Oxidationsprodukt auftreten⁴⁾, und dieses kann nicht nachgewiesen werden.

Andererseits überraschte, daß das Esterchinon **9** ohne Sauerstoff-Einleitung aber unter sonst gleichen Bedingungen der Photooxidation keine Esterspaltung erleidet. Selbst beim Erhitzen ist **9** gegenüber Methanol stabil.

Erst nach Zuführung von Sauerstoff setzte die Umsetzung zum Plumbagin (**10**) ein, so daß nach 15 min das Acetat **9** dc nicht mehr nachzuweisen war.

Weitere Versuche mit Sauerstoff, jedoch ohne Methylenblau bzw. ohne Bestrahlung, machten deutlich, daß für die Esterspaltung Sauerstoff, Methylenblau und Licht erforderlich sind. Damit dürfte aber der Singulett-Sauerstoff das wirksame Agens sein, wobei die Vermutung nahe liegt, daß die Desacetylierung aus einem angeregten Zustand des Chinons erfolgt.

Insgesamt stellt sich die neue Plumbagin-Synthese folgendermaßen dar:



Die Endausbeute von 33 % bei dieser Reaktionsfolge bedeutet eine erhebliche Verbesserung der Darstellungsmöglichkeit für diesen Naturstoff.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.¹⁾. Weitere exp. und spektroskopische Daten vgl.⁵⁾.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

1) Darstellung von 1,4-Naphthochinonderivaten mit Fremy's Salz modifiziert nach⁶⁾

5 mmol Naphthol in 50 ml Methanol werden in eine Mischung von 11 mmol Kaliumnitrosodisulfonat in 250 ml H_2O und 50 ml 0.167 M KH_2PO_4 gegeben und ca. 2 h gerührt. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft (Rohprodukt).

2) Darstellung von 1,4-Naphthochinonderivaten mit Singulett-Sauerstoff, modifiziert nach⁷⁾

Die Lösung von 4.5 g Naphthol und 0.3 g Methylenblau in 1600 ml Methanol wird unter Durchleiten von Sauerstoff 4 h bei 20 °C bestrahlt. Als Lichtquelle dient eine Hanau-Hochdrucklampe (TQ 150, Hg Z/3), die von einem wassergekühlten Mantel umschlossen und in das Reaktionsgefäß (2000 ml Becherglas) eingetaucht wird. Das Reaktionsgefäß wird von außen zusätzlich mit Eis gekühlt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Chloroform extrahiert und der Extrakt über eine Kieselgelsäule gegeben. Nach Einengen des Eluats verbleibt fast reines Chinon.

Abweichungen von den allgemeinen Methoden werden im Einzelfall angegeben.

1,5-Naphthalindioldiacetat (11)

3.2 g (0.02 mol) 1,5-Naphthalindiol (**1**) werden in Aceton/Pyridin (50 ml/10 ml) gelöst und mit 2.1 g (0.02 mol) Acetanhydrid versetzt. Der Niederschlag (diacetyliertes Produkt) wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und *sc* (95 Chloroform/5 Ethylacetat) über Kieselgel (4.0 × 95 cm) unter Lichtausschluß getrennt (2. Fraktion). Farblose Kristalle vom Schmp. 151 °C (Ether/Petrolether). Ausb. 23 %. – IR (KBr): 3450, 1735, 1605, 1580, 1520, 1410, 1370, 1280, 1240, 1225, 1160, 1020, 950, 910, 780. – MS (120 °C): 202 (M⁺; 13), 160 (100), 131 (45), 104 (4), 103 (12), 102 (7), 77 (14), 43 (25). – ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 10.43 (s, 1H, OH, aust.); 8.07 (dd, 1H, H-8); 7.60–6.85 (m, 5H, arom.); 2.43 (s, 3H, –CO–CH₃). – C₁₂H₁₀O₃ (202.2) Ber. C 71.3 H 4.99 Gef. C 71.6 H 5.06.

1,5-Naphthalindioldiacetat

Der bei der Darstellung von **11** angefallene Niederschlag und die 1. Fraktion der *sc* Trennung des Reaktionsgemisches werden vereinigt und in Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 161 °C, Lit.⁸⁾ 159–160 °C.

2-Morpholinomethyl-1,5-naphthalindiol-5-acetat (**4**)

A) aus **11** analog¹⁾ (AAV)

Farblose Plättchen vom Schmp. 130 °C Ausb. 89 %. – IR (KBr): 2950, 2860, 1770, 1580, 1510, 1460, 1415, 1375, 1305, 1280, 1220, 1120, 1035, 1025, 1010, 935, 905, 870, 815, 800, 760. – MS (130 °C): 301 (M⁺; 57), 259 (5), 214 (8), 173 (22), 172 (100), 144 (17), 115 (37), 187 (35), 186 (50), 57 (40). – ¹H-NMR (CDCl₃): 11.5–8.5 (breit, 1H, OH, aust.); 8.14 (dd, 1H, H-8); 7.53–7.04 (m, 4H, arom.); 3.85 (s, 2H, Ar–CH₂–N); 3.79–3.73 (m, 4H, –CH₂–O–CH₂); 2.69–2.57 (m, 4H, –N(CH₂–R)₂); 2.44 (s, 3H, –CO–CH₃). – C₁₇H₁₉NO₄ (301.3) Ber. C 67.8 H 6.36 N 4.7 Gef. C 67.7 H 6.62 N 4.7.

B) aus **2**

5.18 g (0.02 mol) **2**¹⁾ und 0.12 g (1 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 100 ml trockenem Aceton bei RT gelöst. Unter starkem Rühren werden der Lösung 2.02 g (0.02 mol) Triethylamin und 2.04 g (0.02 mol) Acetanhydrid so schnell wie möglich zugesetzt. Nach 2 h wird der Ansatz i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit wenig Methanol zur Kristallisation gebracht. Schmp. 129 °C. Ausb. 82 %.

C) aus **5**

1.5 g **5** werden in 50 ml Methanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird auf die Hälfte eingengt, wobei **4** beim Abkühlen ausfällt. Schmp. 130 °C. Ausb. 85 %.

2-Morpholinomethyl-1,5-naphthalindioldiacetat (**5**)

2.59 g (0.01 mol) **2**¹⁾ und 0.12 g (1 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 100 ml trockenem Aceton bei RT gelöst. Unter starkem Rühren werden der Lösung 2.02 g (0.02 mol) trockenes Triethylamin und 2.04 g (0.02 mol) Acetanhydrid zugesetzt. – Nach 2 h wird der Ansatz i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit wenig Ether versetzt. Es bildet sich ein

filziger Niederschlag. Feine Nadeln vom Schmp. 96 °C aus Ether/Petrolether (40–60 °C). Ausb. 62 %. – IR (KBr): 2970, 2940, 2860, 1760, 1610, 1505, 1370, 1300, 1280, 1200, 1115, 1075, 1030, 1000, 940, 910, 870, 860, 795, 760, 735, 715. – MS (120 °C): 343 (M⁺; 2), 301 (1), 214 (17), 174 (5), 173 (19), 172 (100), 171 (60), 160 (9), 144 (5), 130 (23), 115 (11), 87 (16), 86 (27), 57 (18), 56 (10). – ¹H-NMR (CDCl₃): 7.82–7.19 (m, 5H, arom.); 3.73–3.61 (m, 4H, –CH₂–O–CH₂–); 3.55 (s, 2H, Ar–CH₂–N); 2.46 (s, 3H, –CO–CH₃*); 2.45 (s, 3H, –CO–CH₃*); 2.46–2.36 (m, 4H, –N(CH₂–R)₂). *Zuordnung austauschbar. – C₁₉H₂₁NO₅ (343.4) Ber. C 66.5 H 6.17 N 4.1 Gef. C 66.6 H 6.23 N 3.9.

2-Methyl-1,5-naphthalindiol-5-acetat (**7**)

Durch Hydrogenolyse von **4** analog¹⁾ (AAV). Nach der Aufarbeitung wird der ölige Rückstand in heißem Benzol aufgenommen und mit wenig Cyclohexan zur Kristallisation gebracht. Umkristallisieren in Benzol liefert farblose Kristalle vom Schmp. 114 °C. Ausb. 71 %. IR (KBr): 3500 (breit), 1745, 1610, 1575, 1510, 1470, 1410, 1375, 1270, 1250, 1225, 1165, 1155, 1060, 1030, 920, 900, 885, 845, 820, 795, 750. – MS (75 °C): 188 (M⁺; 100), 173 (66), 159 (5), 145 (72), 129 (21), 128 (15), 127 (10), 115 (51), 102 (6), 94 (9), 91 (13), 89 (9), 77 (9), 76 (5), 75 (6), 74 (4), 63 (13), 51 (10). – ¹H-NMR (CDCl₃): OH nicht lokalisierbar; 8.00 (m, 1H, H-8); 7.52–7.12 (m, 4H, arom.); 2.44 (s, 3H, –CO–CH₃); 2.38 (s, 3H, –CH₃). – C₁₃H₁₂O₃ (216.2) Ber. C 72.2 H 5.59 Gef. C 72.5 H 5.74.

2-Methyl-1,5-naphthalindioldiacetat (**8**)

Durch Hydrogenolyse von **5** analog¹⁾ (AAV). Nach der Aufarbeitung wird der ölige Rückstand mit wenig Ethanol zur Kristallisation gebracht. Farblose Nadeln vom Schmp. 123 °C. Ausb. 51 %. – IR (KBr): 2940, 1760, 1610, 1510, 1420, 1370, 1200, 1070, 1040, 1015, 960, 930, 895, 860, 840, 820, 805, 760, 720, 700, 635. – MS (120 °C): 258 (M⁺; 5), 216 (10), 175 (12), 174 (100), 173 (6), 160 (6), 145 (6), 131 (6), 127 (4), 115 (8). – ¹H-NMR (CDCl₃): 7.8–7.5 (m, 2H, arom.); 7.46–7.05 (m, 3H, arom.); 2.42 (s, 3H, –CO–CH₃ am C-5); 2.38 (s, 3H, –CO–CH₃ am C-1); 2.28 (s, 3H, –CH₃). – C₁₅H₁₄O₄ (258.3) Ber. C 69.8 H 5.46 Gef. C 69.9 H 5.65.

5-Acetoxy-2-methyl-1,4-naphthalindion (**9**)

Nach AAV 1 aus **7**. Gelbe Nadeln aus Methanol vom Schmp. 118 °C [Lit.⁹⁾ 117–118 °C]. Ausb. 74 %.

5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthalindion (Plumbagin) (**10**)

A) Nach AAV 2 aus **7**. Das Rohprodukt wird aus Petrolether (40–60 °C) umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln vom Schmp. 76 °C. [Lit.¹⁰⁾ 76–77 °C]. Ausb. 69 %.

B) aus **9**

1.15 g **9** werden in 20 ml Methanol und 1 ml konz. HCl 1 h bei 50 °C erhitzt. Der Ansatz wird eingengt, mit H₂O verdünnt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird getrocknet und eingengt. Schmp. 76 °C. Ausb. 100 %.

5-Hydroxy-1,4-naphthalindion (Juglon) (**13**)

A) Nach AAV 2 aus **7**^{4,7)}. Lösungsmittel: Acetonitril¹¹⁾. Schmp. 152–154 °C; Lit.¹²⁾ 151–154 °C. Ausb. 78 %.

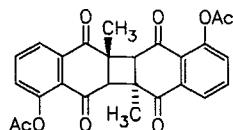
B) Nach AAV 2 aus **11** (analog Darstellung von **10** nach Weg A). Schmp. 151–153 °C. Ausb. 61 %.

5-Acetoxy-1,4-naphthalindion (**12**)

A) Nach AAV 1 aus **11**. Schmp. 152–153 °C; Lit.¹³⁾ 154–155 °C. Ausb. 70 %.

Photodimerisierung von 9

1 g gelborangefarbenes **9** wird in dünner Schichte eine Woche dem Tageslicht ausgesetzt. Dabei resultiert ein beiges Pulver, das ab 284 °C unter Zers. schmilzt. Ausb. 100 %. – IR (KBr): 2970, 1765, 1675, 1595, 1450, 1380, 1345, 1320, 1260, 1240, 1230, 1200, 1170, 1150, 1110, 1095, 1060, 1040, 1020, 1010, 940, 925, 870, 850, 825, 815, 750, 705. – MS (220 °C): M^{+} fehlt, 419 (1), 418 (3), 231 (2), 230 (8), 217 (2), 216 (11), 212 (8), 190 (20), 189 (32), 188 (100), 187 (35), 173 (12), 161 (7), 160 (19), 159 (4), 147 (4), 132 (11), 131 (15), 121 (12), 120 (12), 119 (3), 115 (3), 103 (5), 92 (6), 77 (3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.09 (dd, 2H, arom.); 7.82 („t“, 2H, H-7, H-7'); 7.42 (dd, 2H, arom.); 3.58 (s, 2H, –CO–CH–); 2.40 (s, 6H, 2–CO–CH₃); 1.29 (s, 6H, 2–CH₃). – $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_8$ (460.4) Ber. C 67.8 H 4.38 Gef. C 67.5 H 4.26.



Kopf-Schwanz - anti 15

NMR und MS weisen die Substanz als ein Dimeres vom Cyclobutantyp aus, wofür grundsätzlich 4 isomere Strukturen denkbar sind. Die Verbindung ist aber einheitlich. In Analogie zu *Werbin* und *Strom*¹⁴⁾, welche die Photodimerisierung von 2-Methyl-1,4-naphthoquinon untersucht haben, scheint hier das Vorliegen des Kopf-Schwanz-anti-Isomers **15** wahrscheinlich.

Literatur

- 1 H. Möhrle und H. Foltmann, Z. Naturforsch. 42b, 1181 (1987).
- 2 D. Johnston, Chem. Ind. (London) 1982, 1000.
- 3 J. B. Miller, D. L. Fields und D. D. Reynolds, J. Org. Chem. 30, 247 (1965).
- 4 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 861 (1981).
- 5 Dissertation H. Foltmann, Universität Düsseldorf 1985.
- 6 W. A. Remers, P. N. James und M. J. Weiss, J. Org. Chem. 28, 1169 (1963).
- 7 J. Griffiths, K.-Y. Chu und C. Hawkins, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 676.
- 8 A. Bernthsen und A. Semper, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 938 (1887).
- 9 L. F. Fieser und J. T. Dunn, J. Am. Chem. Soc. 58, 572 (1936).
- 10 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1055 (1981).
- 11 H.-J. Duchstein und G. Wurm, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 809 (1984).
- 12 G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 2045 (1980).
- 13 A. Bernthsen und A. Semper, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 206 (1885).
- 14 H. Werbin und E. T. Strom, J. Am. Chem. Soc. 90, 7296 (1968).

[Ph 367]