

- [19] H. A. BRUSON & C. W. MACMULLEN, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 270 (1941).
 [20] H. GAULT & T. SALOMON, *Ann. Chim.* [10] **2**, 143 (1924).
 [21] S. O. LAWESSON & T. BUSCH, *Acta chim. scand.* **13**, 1717 (1959).
 [22] J. W. BRÜHL & R. BRAUNSCHWEIG, *J. prakt. Chem.* **47** [2], 274 (1893).
 [23] V. C. FARMER, N. F. HAYES & R. H. THOMSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 3600.
 [24] E. PROFFT, *J. prakt. Chem.* **277**, 175 (1958).
 [25] W. BAKER, N. C. BROWN & J. A. SCOTT, *J. chem. Soc.* **1939**, 1922; vgl. auch [17].
 [26] H. HOPFF & H. OHLINGER, *Angew. Chem.* **67**, 183 (1949).
 [27] S. TAKEI, SH. MIYAJIMA & M. ÖNO, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **65**, 279 (1932).
 [28] Vgl. B. S. RAO & V. SUBRAMANIAM, *J. chem. Soc.* **1937**, 1338.

221. Welkstoffe und Antibiotika

31. Mitteilung [1¹⁾]

Bicyclische Zwischenprodukte zur Synthese des Javanicins

von E. Hardegger, K. Steiner, E. Widmer und Th. Schmidt

(4. IX. 64)

Von den verschiedenen Ausgangsprodukten [1] für die Synthese des Javanicins kam aus präparativen Gründen nur das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (7) ernstlich in Frage. Um daraus zum Javanicin zu gelangen, war es nötig, am C-2 die Acetylseitenkette aufzubauen oder einzuführen, den Ring B zum 1,4-Chinon zu oxidieren und den dreifach methoxylierten Ring A in ein Methoxyhydrochinon umzuwandeln. Die Reihenfolge und die Art der einzelnen Operationen war nicht im voraus gegeben. Wir beschränkten uns vorerst auf die Acetylseitenkette und die *p*-Chinongruppierung im Ring B.

Zur Einführung der Seitenkette beabsichtigten wir, an das Chinon 12a, welches aus dem Tetralon 7 über das Naphtol 11c zugänglich war, Acetessigester anzulagern.

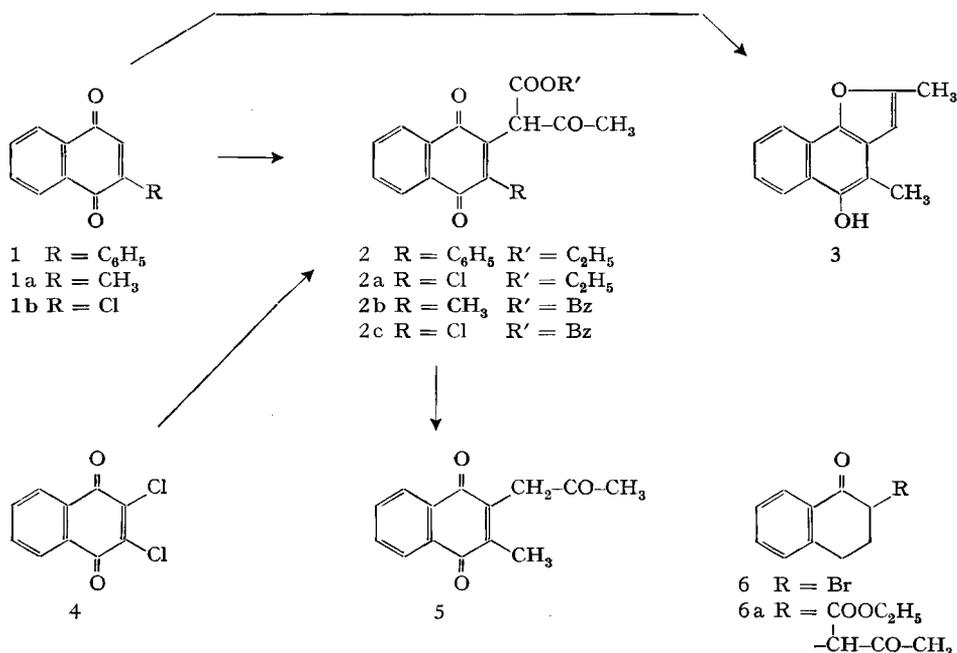
Es war bekannt, dass aus 2-Phenyl-1,4-naphtochinon (1) mit Acetessigester das 2-(α -Carbäthoxyacetyl)-3-phenyl-1,4-naphtochinon (2) erhalten wird [2], während die gleiche Reaktion beim 2-Methyl-1,4-naphtochinon (1a) für unsere Zwecke unbrauchbar erschien, da sie zum Cumaron 3 [3] führte, welches dem Anhydrojavanicin entspricht. 2,3-Dichlor-1,4-naphtochinon (4) gab mit Acetessigester unter Verlust eines Chloratoms und Einführung des Carbäthoxyacetylrests das 2-(α -Carbäthoxyacetyl)-3-chlor-1,4-naphtochinon (2a) [4].

In Modellversuchen mit 2-Methyl-1,4-naphtochinon (1a)²⁾ und Acetessigsäurebenzylester [5] konnten wir in geringer Ausbeute das 2-(α -Carbobenzyloxyacetyl)-3-methyl-1,4-naphtochinon (2b) und daraus durch Hydrogenolyse und Decarboxylierung das 2-Acetyl-3-methyl-1,4-naphtochinon (5) erhalten. Aus 2-Chlor-1,4-naphtochinon (1b)³⁾ entstand analog das 2-(α -Carbobenzyloxyacetyl)-3-chlor-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2026.

²⁾ Von der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

³⁾ Hergestellt aus 2-Hydroxy-1,4-naphtochinon mit Thionylchlorid in Anlehnung an die Vorschrift von LYONS *et al.* [6]. 2-Hydroxy-1,4-naphtochinon wurde aus α -Tetralon über das 2,4-Dianil nach PFEIFFER *et al.* [7] gewonnen.

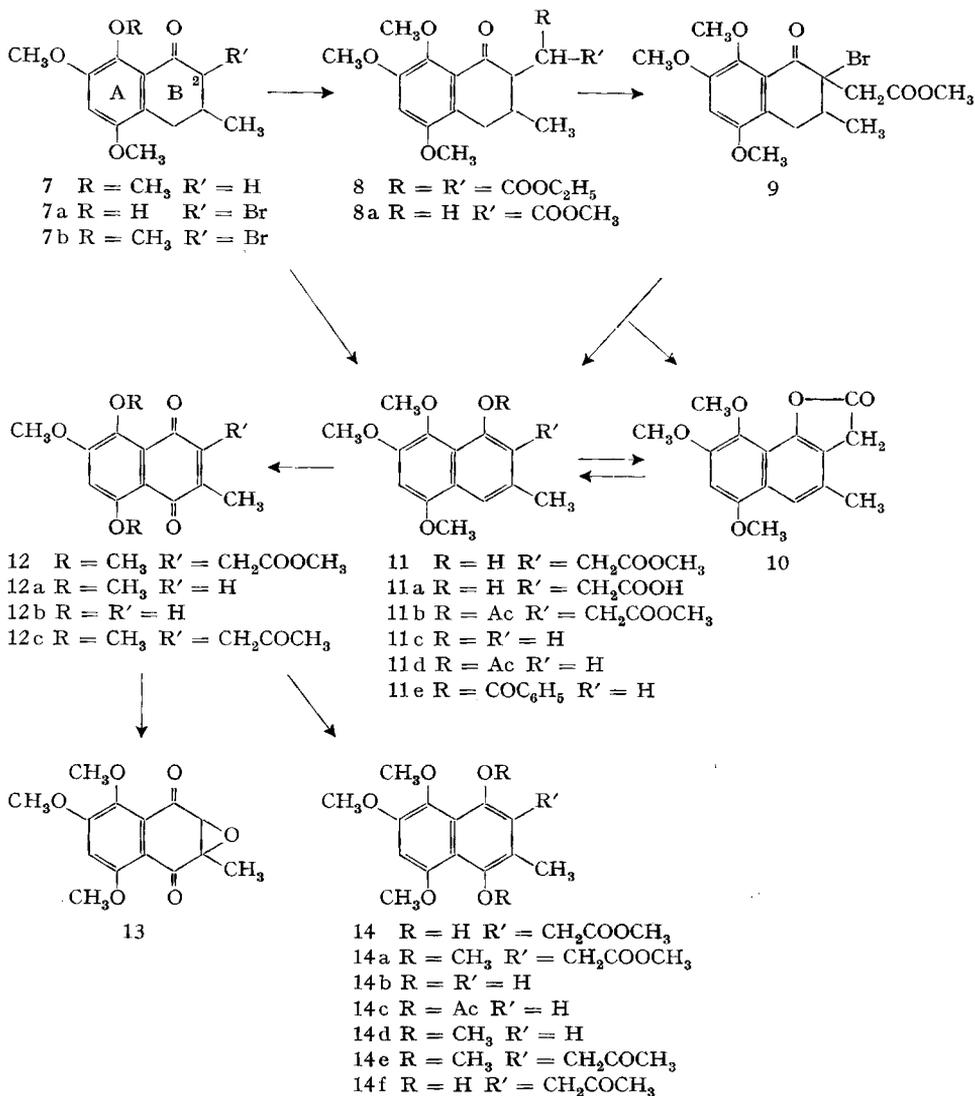


1,4-naphthochinon (2c), woraus man schliessen muss, dass bei der Umsetzung des 2,3-Dichlorochinons 4 mit Acetessigester bzw. Natriumacetessigester primär eine Michaeladdition erfolgte. Entgegen den Modellversuchen konnte bisher kein Anlagerungsprodukt von Acetessigester an das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (12a) isoliert werden.

Da sich 2-(α -Carbäthoxyacetyl)-1-tetralon (6a) ohne Schwierigkeiten aus 2-Brom-1-tetralon 6 herstellen liess [8], versuchten wir auf gleichem Weg die α -Carbäthoxyacetylgruppe in Stellung 2 des 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralons (7) einzuführen.

Aus dem Tetralon 7 konnten je nach den Versuchsbedingungen in fast quantitativer Ausbeute 2-Brom-3-methyl-5,7-dimethoxy-8-hydroxytetralon (7a) oder 2-Brom-3-methyl-5,7,8-trimethoxytetralon (7b) hergestellt werden. Die Konstitution 7a des Dimethoxy-hydroxy-tetralons ist gesichert durch 2 Methoxyle im NMR., durch das wegen Wasserstoffbrücke im IR. fehlende Hydroxyl und die gegenüber dem Trimethoxytetralon 7 wegen Chelierung von ca. 1700 cm^{-1} nach ca. 1650 cm^{-1} verschobene Carbonylbande.

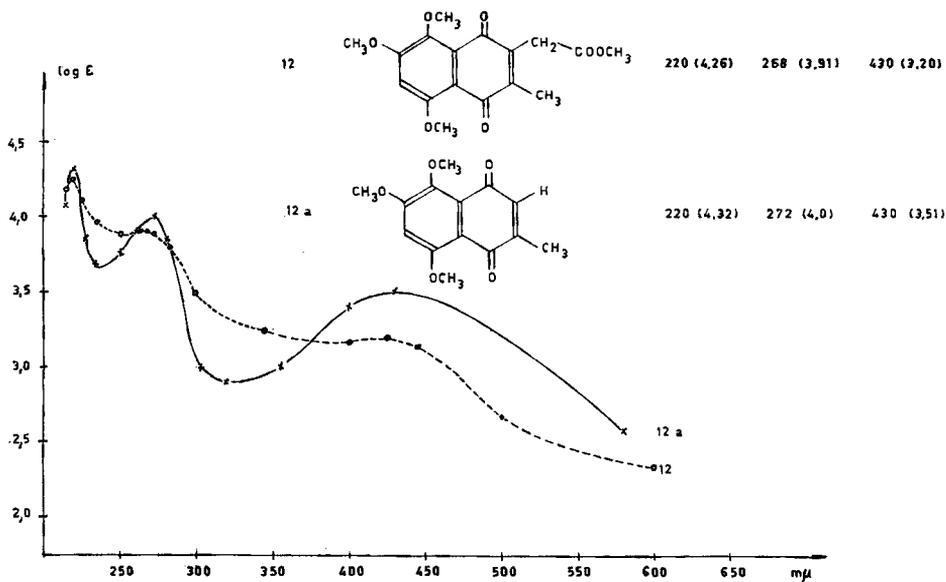
Umsetzung des Brom-trimethoxy-tetralons 7b mit Natriumacetessigester gab kein 2- α -Carbäthoxyacetyl-Derivat, sondern unter Abspaltung von Bromwasserstoff bzw. Natriumbromid das 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphthol (11c), während im Gegensatz dazu aus dem Bromid 7b mit Natriummalonester das erwartete 2-(α -Dicarbäthoxymethyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (8) erhalten wurde. Durch Verseifen, Decarboxylieren und Verestern mit Diazomethan war aus dem Dicarbonsäureester 8 das 2-(α -Carbomethoxymethyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (8a) leicht zugänglich. Erneute Bromierung und Einwirkung von



Collidin [9] [10] führte vom Tetralonessigester 8a über das Bromid 9 zu einem Gemisch von Lacton 10 und Methylester 11 der 1-Hydroxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthyl-2-essigsäure (11a), die leicht gegenseitig ineinander umgewandelt werden konnten. Unter milden Bedingungen gelang es, ohne Lactonisierung vom Hydroxyester 11 ein Acetylderivat 11b herzustellen.

Analog der Herstellung des α -Naphtholessigesters 11 war aus dem 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (7) über das Bromid 7b [9] [10] oder besser mittels katalytischer Dehydrierung das als Acetat 11d oder Benzoat 11e charakterisierte 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphthol (11c) zugänglich, welches als Modellsubstanz für die Überführung des α -Naphtholessigsäure-methylesters 11 in das Chinon 12

diente. Die Oxidation erfolgte mittels Bleitetraacetat und lieferte aus den α -Naphthol-derivaten 11 und 11c in ca. 50–60% Ausbeute die Chinone 12 und 12a [10]. In dem am C-2 unsubstituierten Chinon 12a ist das β -chinoide System bewiesen durch die Ähnlichkeit des UV.-Spektrums mit vergleichbar substituierten 1,4-Naphthochinonen [10] und dem 2,3-disubstituierten Chinon 12, bei dem eine o -chinoide Anordnung der Sauerstoffe nicht möglich ist.



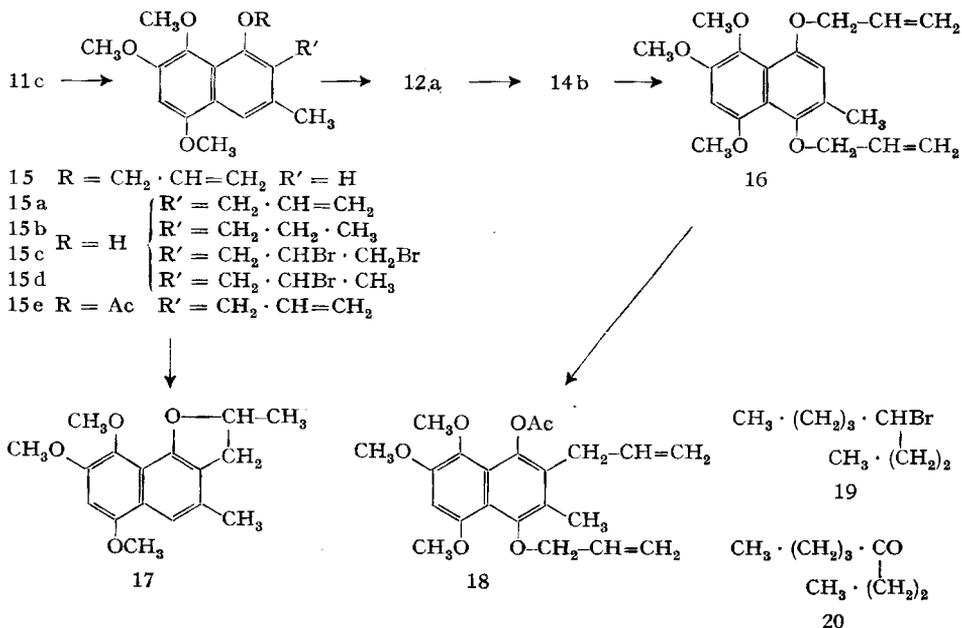
UV.-Spektrn der 1,4-Naphthochinone 12 und 12a

Alle Versuche zum Aufbau der Acetyl-Seitenkette in den Verbindungen 10, 11, a, b, 12, beispielsweise nach ARNDT-EISTERT über das Diazoketon, Umsetzungen mit Methylolithium, über die Imidazolyl-Derivate [11] mit Methylmagnesiumjodid [11] [12], Kondensation mit Essigester und thermische Umsetzung der Natriumsalze mit Natriumacetat, verliefen erfolglos. Ebenso wenig gelang die Einführung des Acetylrests in das Epoxid 13 [13]⁴). Beim Versuch der Chloromethylierung des Chinons 12a wurde infolge partieller Ätherspaltung lediglich 2-Methoxy-6-methylnaphthazarin (12b) erhalten.

Nach all diesen Schwierigkeiten wurde auf Grund von Vorversuchen, welche vom 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (12a) zu den Derivaten 14b, c, d des 1,4,5,7,8-Pentahydroxy-3-methyl-naphthalins führten, der Chinonessigester 12 über das Hydrochinon 14 in den 1,4,5,7,8-Pentamethoxy-3-methylnaphthalin-2-essigsäuremethylester (14a) umgewandelt. In der Umsetzung des Pentamethoxyesters 14a mit Methylmagnesiumbromid sahen wir einen Weg, um Javanicin bzw. Javanicinhydrochinon-tetramethyläther (14e) wenigstens strukturell mit den synthetischen Verbindungen bekannter Konstitutionen eindeutig zu verknüpfen und damit die Konstitution des Naturstoffs zu beweisen. Die Verknüpfung scheiterte an der Un-

⁴) Zur Herstellung analoger Epoxide vgl. FIESER [13].

möglichkeit, aus Javanicinhydrochinon bzw. Javanicinhydrochinon-dimethyläther (14f) den Tetramethyläther 14e herzustellen.



Entscheidende Fortschritte in der Synthese des Javanicins stellten sich erst ein, als anstelle des Carboxymethylrests die Allylgruppe am C-2 des 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtols (11c) eingeführt wurde. Nach Erfahrungen, die bei der Herstellung des 1-Acetoxy-2-allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-4-naphtyl-allyl-äthers (18) aus dem Hydrochinon 14b bzw. dessen Diallyläther 16 gemacht wurden, war das als Dihydroderivat 15b charakterisierte 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtol (15a) durch Umlagerung des 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtylallyläthers (15) [14]⁵⁾ leicht erhältlich. In diesem Zusammenhang sei auf eine noch ungeklärte Eigentümlichkeit in der Herstellung des Allyläthers 15 hingewiesen, der unabhängig von den Reaktionsbedingungen stets nur in 25-proz. Ausbeute entstand. Mehrmalige Allylierung des jeweils regenerierten Naphtols 11c erhöhte die Ausbeute auf insgesamt 65%.

Um vom 2-Allylnaphtol 15a zum Javanicin-A-dimethyläther 12c zu gelangen, standen zwei Wege offen. Unter vorübergehendem Schutz der Allyldoppelbindung, z. B. als Dibromid 15c oder als Monobromid 15d, sollte das Naphtol 15a zum Chinon oxydiert werden bei nachträglicher Umwandlung der bromierten Seitenkette in den Acetylrest. Als Variante könnte vorgehend der Oxydation zum Chinon die Seitenkette beispielsweise über das Monobromid 15d in die Acetylgruppe umgewandelt werden. Die Überführung sekundärer Bromide in Ketone lässt sich, wie anhand der Herstellung des Propylbutylketons (20) aus 4-Bromoctan (19) gezeigt wurde, nach der von FRANZEN & OTTO [15] entwickelten Methode durch Umsetzung mit Tri-

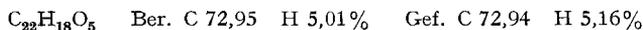
⁵⁾ Zur Herstellung analoger Allyläther vgl. FIESER *et al.* [14].

methylaminoxid in guter Ausbeute vornehmen. Entsprechende Versuche am Brompropylnaphtol 15d führten aber unerwarteterweise zum Dihydrocumaron (17). Für weitere Syntheseveruche bleibt somit als eine der wenigen Möglichkeiten die primäre Oxydation zum Chinon mit nachfolgender Umwandlung der Seitenkette.

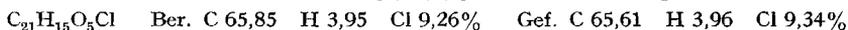
Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekt 2844) und der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil⁶⁾

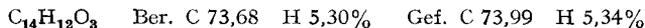
2-Methyl-3-(α -carbobenzyloxyacetyl)-1,4-naphtochinon (2b) aus 1a. Unter Stickstoff wurden 1,2 g (6,2 mMol) Acetessigsäure-benzylester in die gerührte Suspension von 300 mg (6,2 mMol) 50-proz. Natriumhydrid und 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Umsetzung dauerte 15 Min., worauf 1 g (5,8 mMol) 2-Methyl-1,4-naphtochinon (1a) in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben und der Ansatz 20 Min. weitergerührt wurde. Die violette Lösung wurde in 200 ml angesäuertes Eiswasser gegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Aus Alkohol-Äther 0,64 g (31%) gelbe Kristalle, Smp. 116–117°.



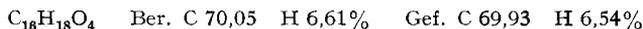
2-Chlor-3-(α -carbobenzyloxyacetyl)-1,4-naphtochinon (2c) aus 1b. Alkoholat aus 84 mg (3,6 mMol) Natrium und 10 ml abs. Alkohol wurde mit 700 mg (3,6 mMol) Acetessigsäure-benzylester und nach 30 Min. tropfenweise unter Rühren mit 471 mg (2,45 mMol) 2-Chlor-1,4-naphtochinon (1b) versetzt. Der nach 5 Min. filtrierte Ansatz wurde mit 10 ml 20-proz. Essigsäure angesäuert und in der Siedehitze bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Das Präparat kristallisierte beim Abkühlen. Aus Alkohol-Wasser 170 mg (19%) gelbe Blättchen; Smp. 134°.



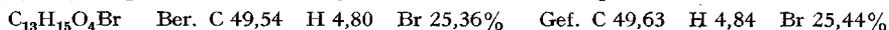
2-Acetyl-3-methyl-1,4-naphtochinon (5) aus 2b. Die Hydrogenolyse von 186 mg (0,5 mMol) 2-Methyl-3-(α -carbobenzyloxyacetyl)-1,4-naphtochinon (2b) in 40 ml Feinsprit mit 30 mg 10-proz. Palladiumkohle war in 15 Min. nach Aufnahme von 1 mMol H_2 beendet. Das farblose Produkt oxidierte sich beim Eindampfen zum Chinon. Aus Methanol 70 mg (62%) gelbe Kristalle; Smp. 135–136°.



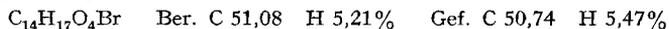
2-(α -Carbäthoxyacetyl)-1-tetralon (6a) aus 6. Zu 100 ml abs. Tetrahydrofuran und 0,85 g (35 mMol) Natriumhydrid wurden unter Rühren 4,7 g (36 mMol) Acetessigester gegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde die klare Lösung mit 7,9 g (35 mMol) 2-Bromtetralon (6) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt, worauf sich bald NaBr ausschied. Die Mischung wurde noch 16 Std. unter Stickstoff gerührt, auf Eis gegossen, mit 5 ml 1N Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Das gelbliche Öl (9,5 g; 100%) destillierte im Kugelrohr bei 135°/0,04 Torr.



2-Brom-3-methyl-5,7-dimethoxy-8-hydroxy-1-tetralon (7a) aus 7. Unter Rühren wurde innert 15 Min. zu 2,5 g (10 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (7) in 10 ml Eisessig 1,6 g (10 mMol) Brom in 5 ml Eisessig getropft. Der Ansatz, der sich erwärmte und rot färbte, wurde 2 $\frac{1}{2}$ Std. gerührt, auf 100 g Eis gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit 2N KHCO_3 gewaschene und mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Orangegelber Rückstand 3,1 g (98%); Smp. 129–131°; aus Essigester und aus Alkohol Smp. 131–133°.



2-Brom-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (7b) aus 7. Zur Suspension von 24,1 g (96 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (7) in 800 ml Äther wurden unter Rühren 16 g (100 mMol) Brom in 84 g CCl_4 so langsam zugetropft, dass die Farbe des Broms jeweils verschwand. Das Tetralon ging langsam in Lösung. Nach beendeter Reaktion wurde die gelbe klare Lösung noch 30 Min. gerührt, mit 2N KHCO_3 und ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt und eingedampft. Aus Methanol 28,2 g (89%) gelbliche Prismen; Smp. 96–97°.



⁶⁾ Die Smp. und Kp. sind nicht korrigiert.

2-Dicarbäthoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (8) aus 7 bzw. 7b. – A. In 30 Min. wurden 1,6 g (10 mMol) Brom in 30 ml CCl_4 zur siedenden Lösung von 2,5 g (10 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (7) in 50 ml CCl_4 getropft. Die Mischung wurde $2\frac{1}{2}$ Std. gekocht, eingedampft und der dunkelbraune ölige Rückstand (3,1 g; 91% rohes 2-Brom-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (7b)) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran aufgenommen. Die Lösung wurde zu Natriummalonester gegeben, der unter Stickstoff aus 480 mg (10 mMol) 50-proz. Natriumhydrid-Paraffinöl, 1,6 g (10 mMol) Malonester und 80 ml Tetrahydrofuran hergestellt wurde. Die 16 Std. gerührte Mischung wurde auf die Hälfte eingengt, auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem dunkeln Öl (3,3 g) konnten durch Destillation im Kugelrohr 1,2 g Äthantetracarbonsäure-tetraäthylester, Smp. 66–68°, abgetrennt werden. Der Rückstand 2,1 g wurde an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Methylenchlorid eluierte 660 mg (16%) Tetralon 8 als gelbliches Öl, das beim Anspritzen mit Äther kristallisierte; Smp. 75–80°. Aus Alkohol Smp. 104–105°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_8$ Ber. C 61,75 H 6,91% Gef. C 61,55; 61,38 H 6,56; 6,88%

B. Aus 17,3 g krist. Bromtetralon 7b mit Natriummalonester wie oben wurden 13,6 g (63%) analysenreines Tetralon 8 erhalten.

2-Carbomethoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (8a) aus 8. 10 g (24,5 mMol) 2-Dicarbäthoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (8) wurden unter Stickstoff mit 18 g KOH in 64 ml Wasser und 160 ml Methanol 16 Std. gekocht, auf Eis gegossen, angesäuert und mit Äther-Tetrahydrofuran (7:1) ausgeschüttelt. Die organische Säuren wurden in 2N Soda aufgenommen und nach dem Ansäuern wieder mit Äther-Tetrahydrofuran (7:1) ausgeschüttelt. Die rohe, nicht krist. Dicarbonsäure 7,1 g (82%) wurde innert 30 Min. bei 130–135° decarboxyliert und in Methanol mit ätherischem Diazomethan verestert. Aus Methanol 4,55 g (58%) Methylester 8a; Smp. 108–110°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$ Ber. C 63,34 H 6,88% Gef. C 63,38 H 6,71%

2-Brom-2-carbomethoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (9) aus 8a. Die Suspension von 4,55 g (14,1 mMol) 2-Carbomethoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-tetralon (8a) in 120 ml trockenem Äther wurde tropfenweise mit 2,32 g (14,5 mMol) Brom in CCl_4 versetzt, wobei der Ester 8a in Lösung ging. Der Ansatz wurde nach 15 Min. mit 2N KHCO_3 und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol 4,8 g (85%) gelbliche Kristalle, Smp. 102–104°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{Br}$ Ber. C 50,88 H 5,28 Br 19,92% Gef. C 50,65 H 5,32 Br 20,07%

1-Hydroxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphthyl-2-essigsäure-lacton (10) und -methylester (11) aus 9. 4,8 g (12 mMol) 2-Bromtetralon 9 wurden $1\frac{1}{2}$ Std. unter Stickstoff mit 50 ml 2,4,6-Collidin gekocht, nach dem Erkalten auf 500 g Eis und 50 ml konz. Salzsäure gegossen und mit Äther-Tetrahydrofuran (7:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit verd. Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krist. Rückstand (3,8 g) wurde in 150 ml Methanol kurz aufgekocht und nach Erkalten filtriert. Das unlösliche Lacton 10 wurde aus Essigester kristallisiert; Smp. 194–195°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ Ber. C 66,66 H 5,59% Gef. C 66,15 H 5,66%

Das Lacton 10 war auch aus der 1-Hydroxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphthyl-2-essigsäure (11a) mit Oxalylchlorid erhältlich.

Das methanolische Filtrat wurde zur Trockne eingedampft; aus Methanol 1,56 g (40,5%) Methylester 11, Smp. 126–127°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ Ber. C 63,74 H 6,27% Gef. C 63,70 H 6,26%

Der Methylester 11 entstand auch aus der Säure 11a mit Diazomethan oder mit methanolischer Salzsäure.

1-Hydroxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphthyl-2-essigsäure (11a) aus 10, 11, 11b. Unter Stickstoff mit 10fachem Überschuss an 8-proz. Kalilauge in Methanol-Wasser (2:1) 16 Std. bei 20° gerührt. Ausbeuten 80–95%. Aus Aceton Smp. 190–191°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ Ber. C 62,74 H 5,92% Gef. C 62,49 H 5,92%

1-Acetoxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphthyl-2-essigsäure-methylester (11b) aus 11. In Pyridin mit Acetanhydrid 16 Std. bei 20°. Aus Methanol Smp. 116–117°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ Ber. C 62,97 H 6,12% Gef. C 63,02 H 6,18%

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphthol (11c) aus 7 bzw. 7b. 2 g (8 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (7) wurden mit 500 mg 10-proz. Palladiumkohle in 25 ml *p*-Cymol 3 Std. unter Stickstoff gekocht. Nach Entfernen von Katalysator und *p*-Cymol wurde das Produkt in CCl_4 durch Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert. Aus Feinsprit 1,8 g (91%); Smp. 92–94°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 67,75 H 6,47%

Das Naphthol 11c konnte auch aus dem Bromtetralon 7b durch Kochen mit Collidin, analog der Herstellung von 10 und 11 aus 9 oder durch Umsetzung mit der äquimolaren Menge Natriumacetessigester in Tetrahydrofuran (5 Std. Kochen), in 73-proz. Ausbeute gewonnen werden.

Acetylderivat 11d aus 11c. Mit Acetanhydrid in Pyridin. Sdp. 160–170°/0,02 Torr im Kugelrohr; Smp. 104–105°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Ber. C 66,19 H 6,25% Gef. C 65,82 H 6,12%

Benzoylderivat 11e aus 11c. Mit Benzoylchlorid in Pyridin. Aus Äthanol Smp. 178–171°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Ber. C 71,58 H 5,72% Gef. C 71,12 H 5,63%

2-Carbomethoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (12) aus 11. 3,8 g (12 mMol) Naphtholessigsäure-methylester 11 wurden in 120 ml Chloroform und 12 ml Eisessig mit 15,5 g (30 mMol) 85–90-proz. Bleitetraacetat 90 Std. bei 40° verschlossen im Dunkeln gehalten und dann bei 0° in verd. Salzsäure gegossen. Das Bleichlorid wurde abfiltriert, das Filtrat mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol 2,5 g (64%) orangefarbenes Chinon 12; Smp. 138–140°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7$ Ber. C 61,07 H 5,43 OCH_3 37,12% Gef. C 61,11 H 5,45 OCH_3 36,80%

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (12a) aus 11c. Wie 12 aus 11. Ausbeute 62% gelbrote Kristalle; aus Alkohol; Smp. 143–144°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5$ Ber. C 64,11 H 5,38% Gef. C 63,80 H 5,21%

2-Methoxy-6-methylnaphthazarin (12b) aus 12a. In 1,3 g 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (12a), 10 ml Eisessig und 3 ml 38-proz. Formaldehyd wurde bei 0° während 30 Min. HCl-Gas eingeleitet. Nach 16 Std. wurde die violette Lösung auf Eis gegossen. Das unlösliche Naphthazarin 14 wurde abfiltriert und in Äthanol mit Kohle aufgeköcht. Aus Alkohol 650 mg (55%) rote Kristalle; Smp. 223–225°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ Ber. C 61,54 H 4,31 O 34,16 OCH_3 13,25 CCH_3 6,42%
Gef. „ 61,36 „ 4,37 „ 34,14 „ 13,93 „ 6,46%

2,3-Epoxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (13) aus 12a. 500 mg (1,9 mMol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (12a) wurden in Äthanol mit 0,4 ml (3,5 mMol) 30-proz. Wasserstoffperoxid, 65 mg (0,6 mMol) Na_2CO_3 und 3,5 ml Wasser bei 0° gerührt. Nach 1 Std. wurden 0,2 ml und nach weiteren 30 Min. nochmals 0,2 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid und 100 mg Pottasche zugefügt. Nach 6 Std. war die Lösung farblos geworden; sie wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Äther-Methylenchlorid (4:1) ausgeschüttelt. Aus Cyclohexan-Aceton 320 mg (60%) Epoxid; Smp. 158–160°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_6$ Ber. C 60,43 H 5,07% Gef. C 60,39 H 5,11%

2-Carbomethoxymethyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthohydrochinon (14) aus 12. 700 mg (2,1 mMol) Chinon 12 wurden in 50 ml Aceton unter Zusatz von 70 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Die Farbe der Lösung wechselte in 15 Min. unter Aufnahme von 51 ml (ca. 2 mMol) Wasserstoff von gelbrot nach farblos. Aus Benzol-Petroläther 750 mg (100%) Hydrochinon 14; Smp. 166–167°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7$ Ber. C 60,71 H 5,99% Gef. C 60,66 H 6,02%

1,4,5,7,8-Pentamethoxy-3-methyl-naphthyl-2-essigsäure-methylester (14a) aus 14. 700 mg (2,1 mMol) Hydrochinon 14 wurden mit 5,3 g (42 mMol) Dimethylsulfat und 7 g (50 mMol) Pottasche in 60 ml Aceton 20 Std. unter Stickstoff gekocht. Der filtrierte Ansatz wurde eingedampft und an 30 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Benzol eluierte 730 mg (95%) gelbliches Öl; aus Methanol Smp. 105°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7$ Ber. OCH_3 51,12% Gef. OCH_3 51,50%

3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthohydrochinon (14b) aus 12a. Durch katalytische Hydrierung des Chinons 12a in Eisessig mit Palladiumkohle. Aus Äthanol 90% Hydrochinon 14b; Smp. 130–131°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ Ber. C 63,62 H 6,10% Gef. C 63,74 H 6,05%

Diacetylderivat 14c aus 14b. Mit Acetanhydrid in Pyridin. Aus Aceton-Cyclohexan; Smp. 162–164°.

$C_{15}H_{20}O_7$ Ber. C 62,06 H 5,79% Gef. C 61,96 H 5,69%

1,4,5,7,8-Pentamethoxy-3-methyl-naphtalin (14d) aus 14b. Herstellung wie 14a aus 14. Ausbeute an krist. Benzoleluat 97%. Sublimation bei 100° im Hochvakuum; Smp. 115–116°.

$C_{16}H_{20}O_5$ Ber. C 65,74 H 6,89% Gef. C 65,75 H 7,09%

1-Allyloxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphtalin (15) aus 11c. 40 g (0,14 Mol) 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtol (11c), 900 ml Aceton, 90 g (0,65 Mol) Pottasche und 90 g (0,75 Mol) Allylbromid wurden 15 Std. unter Rühren gekocht, filtriert und eingeengt. Dem Rückstand wurde mit 150 ml kaltem, abs. Alkohol unverändertes Naphtol 11c entzogen und erneut zur Allylierung eingesetzt. Sechsmalige Wiederholung gab 29 g (72%) Allyläther 15; aus Alkohol; Smp. 119–120°.

$C_{17}H_{20}O_4$ Ber. C 70,81 H 6,99% Gef. C 70,79 H 6,92%

2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtol (15a) aus 15. 4 g 1-Allyloxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphtalin (15) wurden mit 70 ml Diäthylanilin im Rohr 6 Std. auf 200–210° erhitzt, in 500 ml Äther aufgenommen, mit eiskalter verd. Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. CCl_4 eluierte 3,6 g (90%) 2-Allyl-1-naphtol 15a; Smp. 61°.

$C_{17}H_{20}O_4$ Ber. C 70,81 H 6,99% Gef. C 70,54 H 7,00%

2-Propyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtol (15b) aus 15a. In Eisessig mit 10-proz. Palladiumkohle und Wasserstoff. Sdp. 180–190°/0,9 Torr im Kugelrohr.

$C_{17}H_{22}O_4$ Ber. C 70,32 H 7,64% Gef. C 70,44 H 7,67%

2-(β,γ-Dibrompropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtol (15c) aus 15a. 162 mg (0,56 mMol) Allylnaphtol 15a wurden in 5 ml CCl_4 tropfenweise mit 92,5 mg (0,58 mMol) Brom in 6,5 ml CCl_4 versetzt. Die Mischung wurde 2 Std. gekocht und in Alkohol mit wenig Kohle entfärbt. Aus Alkohol 170 mg (66%) gelbliche Kristalle; Smp. 123–124°.

$C_{17}H_{20}O_4Br_2$ C 45,56 H 4,50% Gef. C 46,18 H 4,67%

2-(β-Brompropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1-naphtol (15d) aus 15a. 185 mg Allylnaphtol 15a in 2 ml Eisessig wurden mit 10 ml 33-proz. HBr in Eisessig 5 Std. bei 4° gehalten und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal in je 40 ml Alkohol aufgenommen, mit wenig Kohle entfärbt und eingedampft. Das gelbliche Öl (110 mg; 46%) krist. bei –16° beim Bespritzen mit Methanol und Petroläther. Aus Methanol-Methylenchlorid Smp. 106–108°.

$C_{17}H_{21}O_4Br$ Ber. C 55,29 H 5,73% Gef. C 54,50 H 5,86%

Acetyl-Derivat 15e aus 15a. Mit Acetanhydrid und Pyridin, 30 Min. Rückfluss. Aus Aluminiumoxid (Akt. II) mit CCl_4 -Methylenchlorid (1:1); Smp. 98–100°.

$C_{19}H_{22}O_5$ Ber. C 69,07 H 6,71% Gef. C 68,71 H 6,74%

1,4-Diallyloxy-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphtalin (16) aus 14b. 900 mg (3,4 mMol) Hydrochinon 14b, 3,2 g Pottasche und 4 g (33 mMol) Allylbromid wurden in 20 ml Alkohol 16 Std. unter Stickstoff gekocht. Aus Aluminiumoxid (Akt. II) mit Methylenchlorid 335 mg (29%) öliges Diäthyläther 16, der nicht weiter gereinigt wurde.

$C_{20}H_{24}O_5$ Ber. C 69,75 H 7,02% Gef. C 68,85 H 7,06%

Umsetzung von β-Brompropyl-1-naphtol 15d mit Trimethylaminoxid: 17 aus 15d. β-Brompropyl-1-naphtol 15d, hergestellt aus 245 mg (0,85 mMol) Allylnaphtol 15a, wurden im Rohr mit 500 mg (67 mMol) Trimethylaminoxid und 20 ml abs. Chloroform $3\frac{1}{2}$ Std. auf 120–130° erhitzt. Die mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschene Mischung wurde eingedampft und an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. CCl_4 -Methylenchlorid (1:2) eluierten 175 mg (71%) Kristalle. Aus Methanol Smp. 142–143°.

$C_{17}H_{20}O_4$ Ber. C 70,81 H 6,99% Gef. C 70,61 H 7,00%

1-Acetoxy-2-allyl-3-methyl-4-allyloxy-5,7,8-trimethoxy-naphtalin (18) aus 16. 600 mg Diäthyläther 16, 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Diäthylanilin wurden unter Stickstoff 5 Std. gekocht, in Äther aufgenommen, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Methylenchlorid eluierte 340 mg (50%) gelbliches Öl, das nicht weiter gereinigt wurde.

$C_{22}H_{26}O_6$ Ber. C 68,38 H 6,78% Gef. C 69,01 H 6,85%

Octan-4-on (20) aus 4-Bromooctan (19). – A. Im Rohr. 1,93 g (10 mMol) 4-Bromooctan (19), 1,5 g (20 mMol) Trimethylaminoxid und 25 ml abs. Chloroform wurden $2\frac{1}{2}$ Std. auf 120–130° erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit etwas Chloroform verdünnt, mit 2N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und bei 35° eingedampft. Destillation im Kugelrohr bei 165°/720 Torr gab 620 mg (48%) Octan-4-on (20). Das Präparat wurde als Semicarbazon identifiziert.

B. *Unter Rückfluss.* Ansätze wie oben wurden 48 bzw. 24 bzw. 12 Std. unter Rückfluss gekocht wie beschrieben aufgearbeitet und identifiziert. Ausbeuten an Octan-4-on 75% bzw. 52% bzw. 35%.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Modellversuchen mit 1-Tetralon, 2-Methyl- und 2-Chlor-1,4-naphtochinon konnten, ausgehend von 3-Methyl-5,7,8-trimethoxy-1-tetralon (7), verschiedene Teilprobleme der Synthese des Javanicins gelöst werden. U. a. gelang die Herstellung von Derivaten (12, 14, 15a, 15d, 17, 18) des Naphtopurpurins bzw. des Tetra- und Pentahydroxynaphtalins die, dem Javanicin-A-dimethyläther (12c) schon recht nahe stehen. Der Synthese des Javanicins sollten, mit Ausnahme einer selektiven Ätherspaltung, keine prinzipiellen Schwierigkeiten mehr entgegenstehen.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 30. Mitt. Helv. 47, 1996 (1964).
- [2] A. N. GRINW, A. S. MEZENTSEW & A. P. TERENTJEW, *Z. obsč. Chim. (USSR)* 30, 2306 (1960).
- [3] L. I. SMITH, S. WAWZONEK & H. C. MILLER, *J. org. Chemistry* 6, 229 (1941); vgl. auch H. v. PECHMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 21, 3005 (1888); M. IKUTA, *J. prakt. Chem.* 45, 78 (1892).
- [4] F. MICHEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 33, 2402 (1900); B. SURYANARAYANA & B. D. TILAK, *Proc. Indian Acad. Sci.* 38A, 534 (1953), bzw. *Chem. Abstr.* 49, 2397a (1955).
- [5] B. R. BAKER, R. E. SCHAUB, M. V. QUERRY & J. H. WILLIAMS, *J. org. Chemistry* 17, 91 (1962).
- [6] J. M. LYONS & R. H. THOMSON, *J. chem. Soc.* 1953, 2910.
- [7] P. PFEIFFER & T. HESSE, *J. prakt. Chem.* 158, 315 (1941).
- [8] H. A. WEIDLICH & G. H. DANIELS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 72, 1598 (1939); A. L. WILDS & J. A. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 86 (1946).
- [9] Vgl. dazu H. FREI & H. SCHMID, *Liebigs Ann. Chem.* 603, 169 (1957).
- [10] Vgl. dazu H. SCHMID & M. BURGER, *Helv.* 35, 928 (1952).
- [11] H. A. STAAB, *Angew. Chem.* 74, 407 (1962).
- [12] H. A. STAAB & E. JOST, *Liebigs Ann. Chem.* 655, 90 (1962).
- [13] L. F. FIESER, *J. biol. Chemistry* 133, 391 (1940).
- [14] L. F. FIESER, W. P. CAMPBELL & E. M. FRY, *J. Amer. chem. Soc.* 61, 2206 (1939).
- [15] V. FRANZEN & S. OTTO, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 94, 1360 (1961).