

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 19. Mitt.¹⁾:

2-, 3- und 6-Methyljuglon aus Formylnaphtholen

Gotthard Wurm und Bernd Goeßler

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

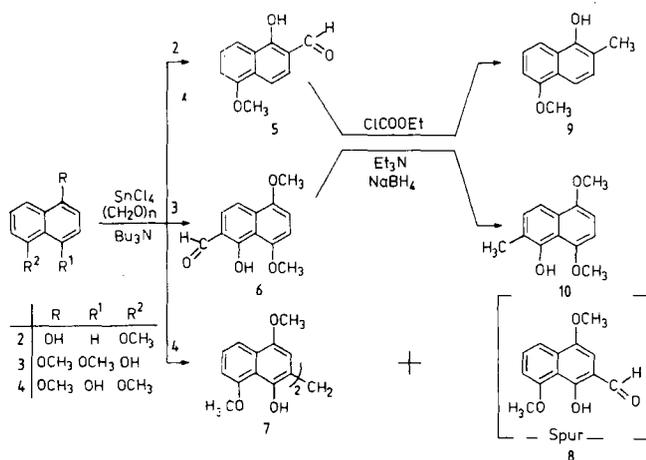
Eingegangen am 14. November 1988

Die Methylnaphthole **9** und **10** sind geeignete Komponenten zur Synthese von Plumbagin, 6-Methylplumbagin (**14**) und 3-Methylnaphthazarin (**12**). **9** und **10** entstehen aus **5** und **6**, die durch Formylierung der Naphthole **2** und **3** synthetisiert werden. Da es nicht möglich war, das Formylnaphthol **8** auf demselben Weg zu gewinnen, wurde Isoplumbagin (**18**) durch Brom-Lithium-Austausch von **16** als Schlüsselverbindung und nachfolgende Methylierung und Oxidation hergestellt.

1,4-Naphthoquinones, XIX: 2-, 3- and 6-Methyljuglone from Formylnaphthol Derivatives

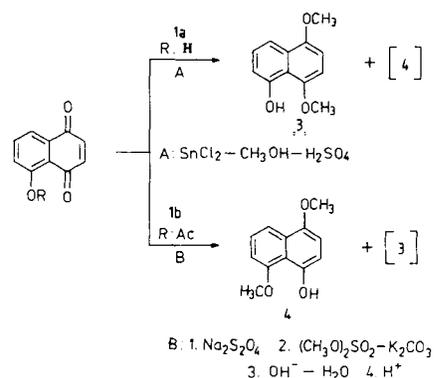
The methylnaphthol derivatives **9** and **10** are suitable compounds for the synthesis of plumbagin, 6-methyljuglone (**14**) and 3-methylnaphthazarin (**12**). **9** and **10** are derived from **5** and **6** which are synthesized by formylation of the naphthols **2** and **3**. As it was not possible to get the formylnaphthol **8** in the same way, isoplumbagin (**18**) was prepared by bromine-lithium exchange in the key compound **16** followed by methylation and oxidation.

C₁-substituierte Naphthole sind wichtige Bausteine zur Synthese von Methylnaphthochinonen, z.B. 2-Methyljuglon (Plumbagin), 3-Methyljuglon (Isoplumbagin) und 6-Methyljuglon. Während sich das Naphthol **2** in guten Ausbeuten nach *Schmid-Kolbe* ortho-Carboxylieren²⁾ aber nur noch schlecht ortho-Lithieren¹⁾ läßt, versagen beide Reaktionen bei den Naphtholen **3** und **4**. Für die Verbindungen **2** und **3** hingegen hat sich ein neues Verfahren der ortho-Formylierung³⁾ mit Formaldehyd und SnCl₄ sehr bewährt (Schema 1). Aus **4** entsteht der Carbaldehyd **8** allerdings nur in Spuren, Hauptprodukt (25%) ist das Diarylmethanderivat **7**. Die Formylnaphthole **5** und **6** lassen sich nach *Minami* et al.⁴⁾ in einem Schritt zu den Methylnaphtholen **9** und **10** reduzieren (Schema 1).



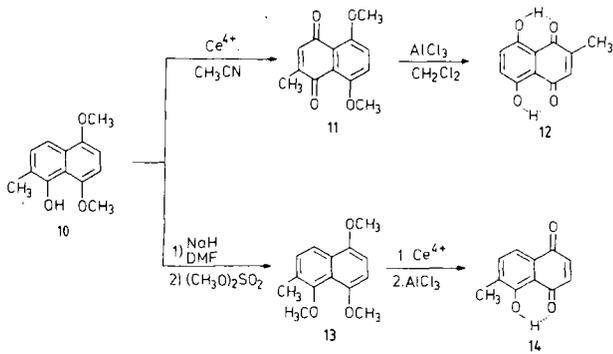
Da die Formylierung von **2** der Carboxylierung deutlich überlegen ist, führt der Weg **2** → **5** → **9** zu einer besonders rationellen Plumbagin-Synthese.

Zur rationellen Darstellung der Naphthole **3** und **4** haben wir zwei neue regioselektive Verfahren entwickelt,

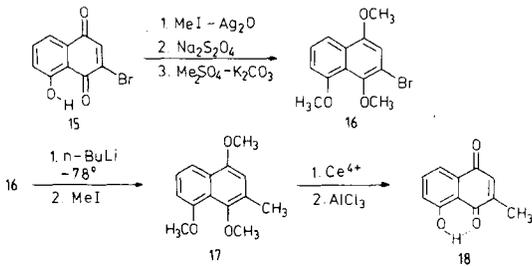


gemeinsame Ausgangskomponente ist Juglon (**1a**) bzw. sein Acetat (**1b**) (Schema 2). **3** entsteht aus **1a** in einem Schritt beim Erhitzen in CH₃OH - H₂SO₄ unter reduzierenden Bedingungen, der Anteil an **4** liegt unter 5% und kann sc abgetrennt werden. **4** ist aus **1b** in 2 Stufen zugänglich: Zunächst wird das Acetat **1b** im Zweiphasensystem Diethylether - H₂O mit Na₂S₂O₄ zum Hydrochinon reduziert, das bei der anschließenden Methylierung einer basenkatalysierten Transacylierung unterliegt, so daß hauptsächlich die OH-Funktion in 5- und nicht in 4-Stellung alkyliert wird. Der Anteil an **3** liegt unter 10% und kann ebenfalls sc abgetrennt werden.

Das Naphthol **10** läßt sich nicht direkt mit Ce(IV)-ammoniumnitrat zu 6-Methyljuglon (**14**) oxidieren, vielmehr entsteht hierbei **11**, da die para-Hydroxylierung gegenüber der oxidativen Demethylierung bevorzugt ist. Das Verfahren wurde nach Abschluß unserer Arbeiten bereits von *Laatsch*⁶⁾ publiziert. **11** wird zum Naturstoff 2-Methylnaphthazarin (**12**) demethyliert. Zur Synthese der Zielverbindung **14** muß die phenolische OH-Gruppe in **10** daher methyliert werden. Die Deprotonierung der OH-Funktion ist



weder in Aceton mit K_2CO_3 noch in CH_3OH mit KOH möglich, sie erfolgt jedoch mit NaH in DMF , so daß auf diesem Wege mit $(CH_3O)_2SO_2$ O-Alkylierung zu **13** eintritt. Diese Verbindung wird durch $Ce(IV)$ -ammoniumnitrat zu nächst zu 5-Methoxy-6-methyl-1,4-naphthochinon oxidiert und anschließend zu **14** demethyliert.



Zur rationellen Synthese von Isoplumbagin (**18**) (Schema 4) auf der Basis des vorgegebenen Konzepts über ein Methylnaphthol vom Typ **17** mußte die 3-Position eines in 1,4,5-Stellung trihydroxylierten Naphthalin-Derivates besonders aktiviert werden. Das Schlüsselsynthone ist der Bromnaphtholether **16**, der nach Halogen-Lithium-Austausch⁷⁾ der C-Methylierung in guten Ausbeuten zugänglich ist. **16** entsteht in 3 Stufen aus 3-Bromjuglon (**15**), die direkte reduktive Methylierung von **15** ist nicht möglich, da hierbei gleichzeitig Halogeneliminierung eintritt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Linström-Apparatur (nicht corr.). - IR-Spektren: Gitterspektrophotometer 421 (Perkin-Elmer). - MS: MAT CH7 (Varian). - 1H -NMR-Spektren: WM 250 (Bruker), TMS inn. Stand. (Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln 1. Ordnung⁸⁾.) Elementaranalysen: Elemental Analyser 240B (Perkin-Elmer). - SC: MN-Kieselgel 60 (0.063 - 0.2 mm). - Temp. in °C.

5-Hydroxy-1,4-dimethoxynaphthalin (**3**)

Die Mischung aus 150 ml CH_3OH und 25 ml H_2SO_4 wird unter Rühren mit 15 g $SnCl_2$ und nach 2 min mit 3 g Juglon (**1a**) versetzt. Der Ansatz wird mit einem Bunsenventil verschlossen, 3 d unter Rückfluß erhitzt und

dann auf 75 ml i.Vak. eingengt. Diese Lösung wird mit 300 ml H_2O versetzt, der Niederschlag mit H_2O gewaschen, getrocknet und an SiO_2 mit $CHCl_3$ sc gereinigt und getrennt: Die 1. Fraktion (Ausb. 70%) enthält **3**, aus Ligroin farblose Nadeln, Schmp. 102-103°. - $C_{12}H_{12}O_3$ (204.2) Ber. 70.6 H 5.92 Gef. C 70.3 H 5.88. - MS (70 eV): $m/z = 204$ (100%, M^+). - IR (KBr): 3340 cm^{-1} (OH). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.95 (s; 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 6.64 (d; 1H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 6.67 (d; 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3), 6.94 (dd; 1H, $J = 6.6/1.1$ Hz, H-6), 7.39 (dd; 1H, $J = 8.3/7.8$ Hz, H-7), 7.73 (dd; 1H, $J = 7.4/1.1$ Hz, H-8), 9.48 (s; 1H, OH). Die 2. Fraktion (5%) enthält **4**.

4-Hydroxy-1,5-dimethoxynaphthalin (**4**)⁵⁾

Zur Lösung von 50 g $Na_2S_2O_4$ in 1 l H_2O wird unter Rühren die Lösung von 21.6 g (0.1 mol) Juglonacetat (**1b**) in 700 ml Aceton getropft. Man versetzt abschließend mit 30 ml konz. HCl und extrahiert dreimal mit je 200 ml Ether. Die mit Na_2SO_4 getrocknete Etherphase wird i.Vak. eingengt und der Rückstand in 800 ml Aceton mit 30 g (0.24 mol) $(CH_3)_2SO_4$ und 150 g K_2CO_3 unter N_2 und Rühren 2 h zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit 10 g KOH und 1 l H_2O unter N_2 30 min gekocht und nach dem Erkalten vorsichtig mit HCl angesäuert. Der mit H_2O gewaschene und getrocknete Niederschlag wird an SiO_2 mit $CHCl_3$ sc gereinigt und getrennt. Die 1. Fraktion (Ausb. 7%) enthält **3**, die 2. Fraktion (Ausb. 65%) **4**, aus Ligroin farblose Nadeln, Schmp. 154-156° [Lit.⁵⁾ 155-156°]. - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.93 (s; 3H, OCH_3), 4.04 (s; 3H, OCH_3), 6.76 (d; 1H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 6.79 (d; 1H, $J = 8.5$ Hz, H-3), 6.83 (d; 1H, $J = 7.7$ Hz, H-6), 7.33 (dd; 1H, $J = 8.6/7.8$ Hz, H-7), 7.85 (dd; 1H, $J = 7.6/0.8$ Hz, H-8), 8.95 (s; 1H, OH). - IR (KBr): 3420 cm^{-1} (OH).

Formylierung von Naphtholen

Die Reaktion wird unter Argon durchgeführt. Zur Lösung von 10 mmol Naphtholderivat und 10 ml Tri-n-butylamin in 100 ml Toluol werden 2 ml $SnCl_4$ gegeben. Nach 20 min Rühren bei RT wird zum Ansatz die Suspension von 2 g Paraformaldehyd in 60 ml Toluol getropft und 8 h auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird vom teerigen Rückstand abgessogen und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit Ether extrahiert, der Extrakt eingengt und dieser Rückstand an SiO_2 mit $CHCl_3$ sc gereinigt, die Aldehyde befinden sich in der 1. Fraktion, sie zeigen bei 360 nm eine intensive grünelbe Fluoreszenz.

2-Formyl-1-hydroxy-5-methoxynaphthalin (**5**)

Ausb. 70%, gelbe Nadeln aus Ligroin, Schmp. 131°. - $C_{12}H_{12}O_3$ (202.2) Ber. C 71.3 H 4.98 Gef. C 71.2 H 4.96. - MS (70 eV): $m/z = 202$ (100%, M^+). - IR (KBr): 3440 (OH); 1640 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.02 (s; 3H, OCH_3), 7.03 (d; 1H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 7.44-7.51 (m; 2H, H-4,7), 7.81 (d; 1H, $J = 9$ Hz, H-3), 8.02 (d; 1H, $J = 8.4$ Hz, H-8), 10.00 (s; 1H, CHO), 12.55 (s; 1H, OH).

6-Formyl-5-hydroxy-1,4-dimethoxynaphthalin (**6**)

Ausb. 50%, gelbe Nadeln aus Ligroin, Schmp. 120°. - $C_{13}H_{12}O_4$ (232.3) Ber. C 67.2 H 5.21 Gef. C 67.2 H 5.23. - MS (70 eV): $m/z = 232$ (98%, M^+). - IR (KBr): 3350 (OH), 1680 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.96 (s; 3H, OCH_3), 4.07 (s; 3H, OCH_3), 6.78 (d; 1H, $J = 8.6$ Hz, H-2), 6.85 (d; 1H, $J = 8.6$ Hz, H-3), 7.72 (d; 1H, $J = 9.1$ Hz, H-8), 7.76 (d; 1H, $J = 9.1$ Hz, H-7), 10.52 (s; 1H, CHO), 10.92 (s; 1H, OH).

⁸⁾Die Ursache der nichtidentischen J-Werte liegt in der Auswertung der Spektren nach den Regeln 1. Ordnung⁸⁾.

4,4'-Dihydroxy-1,1',5,5'-tetramethoxy-3,3'-methylendinaphthalin (7)

Die gelbe Vorfraktion enthält Spuren des bei 360 nm intensiv fluoreszierenden Aldehyds **8** (Mol.-Masse: 232 (ms)), die 2. Fraktion (Ausb. 25%) enthält **7**, farblose Kristalle aus Ligroin, Schmp. 194-197° (Zers.). - C₂₅H₂₄O₆ (420.5) Ber. C 71.4 H 5.71 Gef. C 70.7 H 5.71. - MS (70 eV): m/z = 420 (100%, M⁺). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3.77 (s; 6H, 2 OCH₃), 4.05 (s; 6H, 2 OCH₃), 4.14 (s; 2H, CH₂), 6.84 (s; 2H, H-2,2'), 7.00 (d; 2H, J = 7.5 Hz, H-6,6'), 7.32 (dd; 2H, J = 8.2/8.0 Hz, H-7,7'), 7.66 (d; 2H, J = 7.9 Hz, H-8,8'), 9.31 (s; 2H, 2OH).

Reduktion der Aldehyde 5 und 6

1 mmol Formylnaphtholderivat wird in 200 ml THF gelöst und mit 10 ml NEt₃ versetzt. Nach dem Abkühlen auf 0° werden 10 g Chlorameisensäureethylester zugegeben, der Ansatz wird 1 h bei dieser Temp. belassen, und anschließend in die auf 0° abgekühlte Lösung von 10 g NaBH₄ in 200 ml H₂O filtriert, die Mischung bleibt 12 h bei RT stehen. Dann wird der Ansatz in 2 l H₂O gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet und an einer kurzen SiO₂-Säule gereinigt, der Rückstand aus CH₃OH kristallisiert.

1-Hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (9)²⁾

Die aus **5** entstehende Verbindung entspricht in allen Eigenschaften authentischem Material, Ausb. 80%.

5-Hydroxy-1,4-dimethoxy-6-methylnaphthalin (10)

Ausb. 80%, farblose Nadeln, Schmp. 118° (Methanol). - C₁₃H₁₄O₃ (218.3) Ber. C 71.5 H 6.47 Gef. C 71.5 H 6.44. - MS (70 eV): m/z = 218 (64%, M⁺). - IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (OH). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.26 (s; 3H, CH₃), 3.88 (s; 3H, OCH₃), 3.99 (s; 3H, OCH₃), 6.74 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-2), 6.84 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-3), 7.27 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-7), 7.50 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-8), 9.72 (s; 1H, OH).

5,8-Dimethoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (11)

2.2 g (10 mmol) **10** werden in 75 ml CH₃OH gelöst, der Ansatz wird mit 25 ml H₂O versetzt und bei RT unter Rühren in einem Guß mit einer Lösung von 22 g (40 mmol) Cer(IV)-ammoniumnitrat in 25 ml H₂O und 75 ml CH₃CN versetzt. Nach 3 min wird mit 1.3 l H₂O versetzt und mit CHCl₃ extrahiert. Der Rückstand des mit H₂O gewaschenen und mit Na₂SO₄ getrockneten CHCl₃-Extrakts wird mit CHCl₃ - Diethylether (9 + 1) an SiO₂ sc gereinigt und die Hauptfraktion aus Ligroin kristallisiert, Ausb. 75%, orangefarbene Nadeln, Schmp. 149-150°. - C₁₃H₁₂O₄ (232.2) Ber. C 67.2 H 5.21 Gef. C 66.9 H 5.17. - MS (70 eV): m/z = 232 (100%, M⁺). - IR (KBr): 1647; 1650 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.11 (d; 3H, J = 1.4 Hz, CH₃), 3.96 (s; 6H, OCH₃), 6.67 (d; 1H, J = 1.4 Hz, H-3), 7.30 (s; 2H, H-6,7).

5,8-Dihydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (12)**(2-Methylnaphthazarin)**

0.23 g (1 mmol) **11** werden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 300 mg AlCl₃ versetzt. Die Suspension wird 2 h bei RT gerührt und dann in 50 ml Eiswasser gegossen. Nach Zugabe von 500 mg Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat wird weitere 2 h gerührt, die CH₂Cl₂-Phase mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Der Rückstand wird an SiO₂ mit CHCl₃ - Cyclohexan (1 + 1) sc gereinigt: Ausb. 70%, dunkelviolette Nadeln, Schmp. 171-173° (Cyclohexan, Lit.⁹⁾ 173-174°. - C₁₁H₈O₄ (204.2) Ber. C 64.7 H 3.95 Gef. C 64.5 H 4.09. - MS (70 eV): m/z = 204 (100%, M⁺). - IR (KBr): 1610; 1733 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.24 (d; 3H, J = 1.4 Hz, CH₃), 6.90 (q; 1H, J = 1.4 Hz, H-3), 7.20 (s; 2H, H-6,7), 12.45 (s; 1H, OH), 12.57 (s; 1H, OH).

1,4,5-Trimethoxy-6-methylnaphthalin (13)

Die Reaktion wird unter Argon durchgeführt: Zur Lösung von 100 mg (0.46 mmol) **10** in 10 ml DMF werden unter Rühren zunächst 24 mg (0.5 mmol) NaH und nach 30 min 64 mg (0.51 mmol) (CH₃O)₂SO₂ gegeben. Nach 2 stdg. Stehen bei RT wird der Ansatz in 50 ml Eiswasser gegossen, die Fällung abfiltriert und nach dem Trocknen sc an SiO₂ mit CHCl₃ gereinigt: Ausb. 85%, farblose Nadeln, Schmp. 66° (Ligroin). - C₁₄H₁₆O₃ (232.2) Ber. C 72.4 H 6.94 Gef. C 72.2 H 7.05. - MS (70 eV): m/z = 232 (100%, M⁺). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.44 (s; 3H, CH₃), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 3.94 (s; 3H, OCH₃), 3.95 (s; 3H, OCH₃), 6.68 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-2), 6.76 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-3), 7.32 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-7), 7.94 (d; 1H, J = 8.5 Hz, H-8).

5-Methoxy-6-methyl-1,4-naphthochinon

2.3 g (10 mmol) **13** werden wie bei **11** beschrieben umgesetzt, aufgearbeitet und sc gereinigt. Ausb. 70%, gelbe Nadeln, Schmp. 128° (Ligroin). - C₁₂H₁₀O₃ (202.2) Ber. C 71.3 H 4.98 Gef. C 71.3 H 5.02. - MS (70 eV): m/z = 202 (100%, M⁺). - IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.41 (s; 3H, CH₃), 3.87 (s; 3H, OCH₃), 6.85 (d; 1H, J = 10.3 Hz, H-2), 6.90 (d; 1H, J = 10.3 Hz, H-3), 7.58 (d; 1H, J = 7.8 Hz, H-7), 7.83 (d; 1H, J = 7.8 Hz, H-8).

5-Hydroxy-6-methyl-1,4-naphthochinon (14)

0.2 g (1 mmol) 5-Methoxy-6-methyl-1,4-naphthochinon werden wie bei **12** beschrieben gespalten. Das Rohprodukt wird sc mit CHCl₃ - Cyclohexan (1 + 1) gereinigt, Ausb. 70%, Schmp. 107° (Zers.). - C₁₁H₈O₃ (188.2) Ber. C 70.2 H 4.29 Gef. C 70.0 H 4.22. - MS (70 eV): m/z = 188 (100%, M⁺). - IR (KBr): 3430 (OH); 1640 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.36 (s; 3H, CH₃), 6.93 (s; 2H, H-2,3), 7.49 (d; 1H, J = 7.7 Hz, H-7), 7.55 (d; 1H, J = 7.7 Hz, H-8), 12.27 (s; 1H, OH).

3-Brom-1,4-dihydroxy-5-methoxynaphthalin

Die Lösung von 2.5 g (10 mmol) 3-Bromjuglon (**15**) in 50 ml CH₂Cl₂ wird mit 1.5 g Ag₂O und 1.5 ml CH₃l versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach Zugabe derselben Reagenzmengen wird erneut 12 h gerührt, filtriert und die gelbe Lösung sofort mit 100 ml 20 proz. wäßriger Na₂S₂O₄-Lösung geschüttelt. Der weiße Niederschlag des Zweiphasensystems wird über eine Glasfritte scharf abgesaugt und mit H₂O gewaschen: Ausb. 70%, Schmp. 100° (Zers.). - C₁₁H₉BrO₃ (269.1) Ber. C 49.1 H 3.37 Gef. C 48.9 H 3.24. - MS (70 eV): m/z = 268/270 (1 : 1, 100%, M⁺). - IR (KBr) = 3350 cm⁻¹ (OH). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 4.03 (s; 3H, OCH₃), 6.97 (s; 1H, H-2), 7.04 (d; 1H, J = 7.8 Hz, H-6), 7.39 (dd; 1H, J = 7.8/8.4 Hz, H-7), 7.68 (dd; 1H, J = 8.4/0.8 Hz, H-8), 9.48 (s; 1H, OH), 9.85 (s; 1H, OH).

3-Brom-1,4,5-trimethoxynaphthalin (16)

2.7 g (10 mmol) 3-Brom-1,4-dihydroxy-5-methoxynaphthalin werden unter Argon in 200 ml Aceton gelöst, mit 3 ml (CH₃O)₂SO₂ und 25 g K₂CO₃ versetzt und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden 10 ml H₂O zugefügt, dann wird weitere 6 h bei RT gerührt und danach filtriert. Der nach dem Abziehen des Acetons verbleibende Rückstand wird in CHCl₃ aufgenommen, die Lösung mit Na₂SO₄ getrocknet und an SiO₂ mit CHCl₃ sc gereinigt. Die 1. Fraktion enthält **16**, Ausb. 75%, Schmp. 60° (Ligroin). - C₁₃H₁₃BrO₃ (297.2) Ber. C 52.5 H 4.41 Gef. C 52.4 H 4.39. - MS (70 eV): m/z = 296/298 (1 : 1, 84%, M⁺). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3.72 (s; 3H, OCH₃), 3.95 (s; 6H, 2 OCH₃), 7.10 (d; 1H, J = 6.2 Hz, H-6), 7.11 (s; 1H, H-2), 7.47 (dd; 1H, J = 8.1/8.2 Hz, H-7), 7.73 (dd; 1H, J = 8.3/0.8 Hz, H-8).

1,4,5-Trimethoxy-3-methylnaphthalin (17)

Die Reaktion wird unter Argon bei -78° durchgeführt: Zur Mischung von 6.3 ml (10 mmol) 1.6 M n-BuLi in Hexan und 6 ml Diethylether (Et_2O) werden die Lösung von 2.9 g (10 mmol) **16** in 30 ml Et_2O und nach 15 min die Lösung von 1.3 g (10 mmol) CH_3I in 10 ml Et_2O unter Rühren getropft. Nach 30 min bei -78° läßt man den Ansatz auf RT erwärmen, fügt 10 ml 10proz. NH_4Cl -Lösung hinzu, trennt die Phasen und trocknet die org. Phase mit Na_2SO_4 . Der Rückstand wird an SiO_2 mit CHCl_3 sc getrennt, die 1. Fraktion enthält **17**, Ausb. 55%, Schmp. $82-84^{\circ}$ ($\text{CH}_3\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$: 70 + 30). - $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.3) Ber. C 72.4 H 6.94 Gef. C 72.1 H 6.89. - MS (70 eV): $m/z = 232$ (100%, M^+). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.45 (s; 3H, CH_3), 3.77 (s; 3H, OCH_3), 3.96 (s; 3H, OCH_3), 4.00 (s; 3H, OCH_3), 6.67 (s; 1H, H-2), 6.91 (d; 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.33 (dd; 1H, $J = 8.0/8.1$ Hz, H-7), 7.84 (d; 1H, $J = 8.4$ Hz, H-8).

5-Methoxy-3-methyl-1,4-naphthochinon

2.3 g (10 mmol) **17** werden wie bei **11** beschrieben umgesetzt und sc gereinigt, Ausb. 70%, gelbe Nadeln, Schmp. 166° (Ligroin). - $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (202.3) Ber. C 71.3 H 4.98 Gef. C 71.0 H 4.89. - MS (70 eV): $m/z = 202$ (98%, M^+). - IR (KBr): 1640 cm^{-1} (CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.16 (d; 3H, $J = 1.4$ Hz, CH_3), 4.01 (s; 3H, OCH_3), 6.77 (d; 1H, $J = 1.4$ Hz, H-2), 7.29 (d; 1H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 7.63-7.73 (m; 2H, H-7,8).

5-Hydroxy-3-methyl-1,4-naphthochinon (18)

(*Isoplumbagin*)⁹⁾

0.2 g (10 mmol) 5-Methoxy-3-methyl-1,4-naphthochinon werden wie bei **12** beschrieben umgesetzt und sc gereinigt, Ausb. 85%. Die aus

Cyclohexan kristallisierende Substanz stimmt in allen Eigenschaften mit authentischem Material überein. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.20 (d; 3H, $J = 1.5$ Hz, CH_3), 6.83 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-2), 7.25 (dd; 1H, $J = 8.1/1.3$ Hz, H-6), 7.59-7.66 (m; 2H, H-7,8), 12.08 (s; 1H, OH).

Literatur

18. Mitt.: G. Wurm und B. Goeßler, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 489 (1989).
- G. Wurm, U. Geres und H. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 861 (1981).
- K.M. Tramposch, H.F. Kung und M. Blau, J. Med. Chem. 26, 121 (1983).
- N. Minami und S. Kijima, Chem. Pharm. Bull. 27, 816 und 1490 (1979).
- R.L. Hannan, R.B. Barber und H. Rapoport, J. Org. Chem. 44, 2153 (1979).
- H. Laatsch, Liebigs Ann. Chem. 1986, 1655.
- S. Renco, F. Angelucci, M. Ballabio, G. Barchielli, A. Suarato, E. Vanotti, A. Vigevani und F. Arcannone, Tetrahedron 40, 4677 (1984).
- H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- G.M. Kamal, B. Gunaherat, A.A.L. Gunatilaka und R.H. Thomson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1988, 407.

[Ph579]