

## 222. Welkstoffe und Antibiotika

32. Mitteilung [1]<sup>1)</sup>

### Synthese von Javanicin-5,8-dimethyläther und Konstitution von Javanicin und Fusarubin

von E. Hardegger, K. Steiner, E. Widmer und A. Pfiffner

(4. IX. 64)

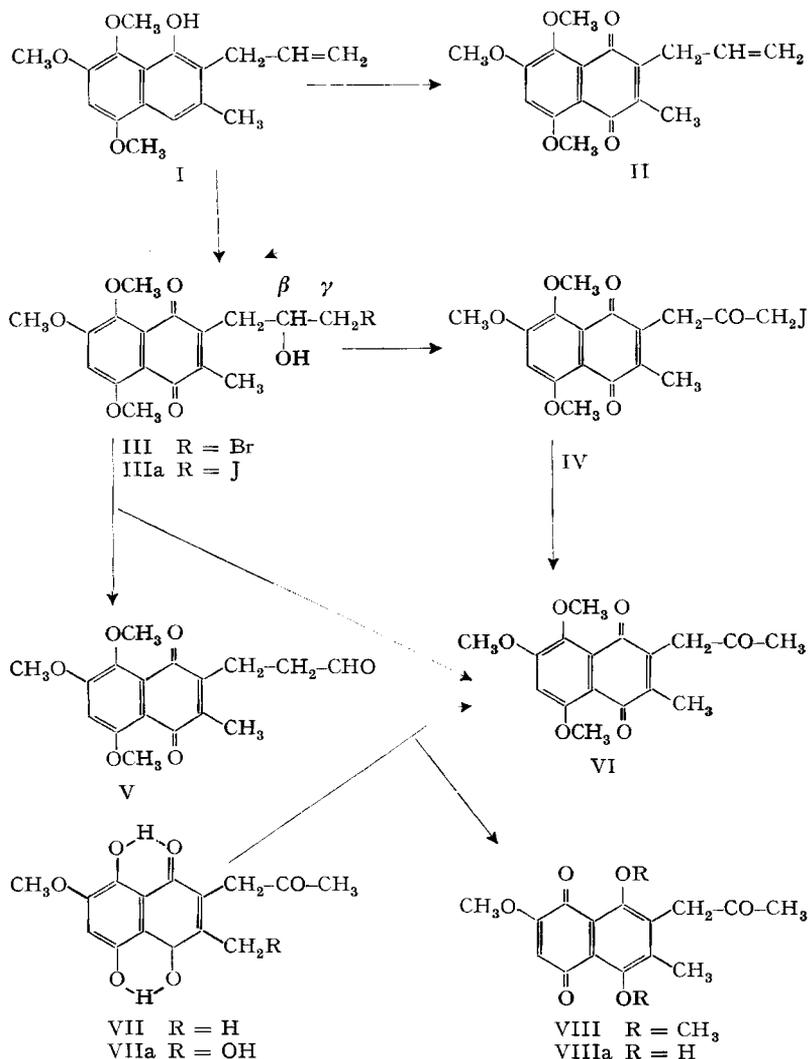
Bei Versuchen, in der ungesättigten Seitenkette des soeben [1] beschriebenen 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphtols (I) unterbromige Säure in Anlehnung an [2] anzulagern, erfolgte überraschenderweise unter Erhaltung der Allyldoppelbindung schon bei Raumtemperatur Oxydation zum 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphtochinon (II). Erst bei längerer Reaktionszeit und höherer Temperatur entstand in geringer Ausbeute auch das Bromhydrin-chinon III. Mit unterjodiger Säure in Dimethylformamid verlief die Reaktion mit dem Allylnaphtol I offenbar analog, aber energischer zu dem in über 40-proz. Ausbeute isolierten Jodhydrin-chinon IIIa, welches anschliessend mit Chromtrioxid zum Jodketon IV oxydiert und durch reduktive Entfernung des Jods in das 2-Acetyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphtochinon (VI) umgewandelt wurde.

Die umgekehrte Reaktionsfolge, d. h. die reduktive Enthalogenerierung des Jodhydrins IIIa und nachfolgende Oxydation führte in sehr geringer Ausbeute ebenfalls zum Acetonylchinon VI und daneben zu einer isomeren Verbindung mit annähernd gleichem Smp., welche als Chinonaldehyd V erkannt wurde. Aus dem Auftreten von zwei jodfreien Carbonylverbindungen VI und V ist zu schliessen, dass die Enthalogenerierung des Jodhydrins IIIa zunächst unter Abspaltung von Jodwasserstoff über das  $\beta,\gamma$ -Epoxid und dessen reduktive Spaltung zu einem Gemisch von viel primärem und wenig sekundärem Alkohol führten, die bei der Oxydation Aldehyd V und Keton VI gaben.

Bei der Methylierung von natürlichem Javanicin (VII) mit Dimethylsulfat wurde ein Gemisch erhalten, welches an Silicagel in Javanicin-1,4-dimethyläther (VIII) und Javanicin-5,8-dimethyläther (VI) aufgetrennt werden konnte.

Die vergleichende Betrachtung der synthetischen Produkte VI und V, in denen die Lage der Methoxygruppen feststeht, mit den beiden aus Javanicin gewonnenen Dimethyläthern VI und VIII, in denen die Stellung des Ketoncarbonyls gesichert ist, ergab die Identität je eines Produkts VI der natürlichen und der synthetischen Reihe. In den beiden identischen Verbindungen müssen strukturell sowohl die Methoxygruppen wie das Carbonyl der Seitenkette übereinstimmen, was nur für den natürlichen und für den synthetischen Javanicin-5,8-dimethyläther (VI) zutrifft. Aus dieser einzig möglichen Zuordnung folgen zwangsläufig auch die Konstitutionsformeln für den Chinonaldehyd V und den Javanicin-1,4-dimethyläther (VIII). Ferner ist durch die Verknüpfung mit dem synthetischen Acetonylchinon VI erst-

<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 2030.



mals die Lage der Methoxylgruppe und damit die weitgehend von RUELIIUS & GAUHE abgeleitete Strukturformel VII für Javanicin bewiesen [3]<sup>2)</sup>. Da schon früher Fusarubin in Javanicin umgewandelt wurde [3], ist auch dessen Konstitution gemäss VIIa eindeutig festgelegt.

Unbestimmt bleibt in den Naturstoffen VII und VIIa lediglich noch die Anordnung des chinoiden Systems, welches für Javanicin in den beiden Grenzformen VII und VIIIa zum Ausdruck kommt.

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

<sup>2)</sup> Die von BIRCH & DONOVAN [4] ohne experimentelle Unterlagen postulierten Strukturformeln für Javanicin und Fusarubin sind rein spekulativ und ohne jede Beweiskraft.

Experimenteller Teil<sup>3)</sup>

*2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (II) aus I.* Zur Lösung von 1,5 g (5,2 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-naphthol (I) in 20 ml Dimethylformamid, 1 ml Eisessig und 1 ml Wasser wurden unter Rühren 1,38 g (7,8 mMol) N-Bromsuccinimid gegeben. Die Mischung wurde sofort dunkelbraun. Nach 15 Std. Rühren wurde der Ansatz mit 150 ml Wasser versetzt und mit Äther-Chloroform (7:1) ausgeschüttelt. Die Äther-Chloroform-Lösung wurde mit Wasser, 10-proz. Natriumthiosulfat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus CCl<sub>4</sub> 480 mg (30%) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (II). Smp. 98–100°.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 67,54 H 6,00 OCH<sub>3</sub> 30,81% Gef. C 67,24 H 6,24 OCH<sub>3</sub> 31,02%

*2-(γ-Brom-β-hydroxypropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (III) aus II.* 302 mg (1 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (II) wurden in 7 ml Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 205 mg (1,15 mMol) N-Bromsuccinimid in 5 ml Wasser und mit 1,2 ml 1N-Perchlorsäure versetzt und 3 Tage stehengelassen. Der Ansatz wurde 1 Std. auf 50° erwärmt, eingedampft, in Chloroform aufgenommen, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus CCl<sub>4</sub> 38 mg (9%) orange Kristalle, Smp. 142–143°.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>Br Ber. C 51,14 H 4,80% Gef. C 51,01 H 4,67%

*2-(γ-Jod-β-hydroxypropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (IIIa) aus I.* Zur Lösung von 8,64 g (30 mMol) 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphthol (I) in 100 ml Dimethylformamid, 5 ml Eisessig und 5 ml Wasser wurden unter kräftigem Rühren 11,6 g (50 mMol) N-Jodsuccinimid gegeben. Zum Ansatz, der sich sofort dunkelrot färbte, wurden nach 22 Std. 500 ml Eiswasser gegeben. Das Chinon IIIa wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Wasser, 2N KHCO<sub>3</sub>, 10-proz. Natriumthiosulfat und Wasser gewaschen und mit CaCl<sub>2</sub> getrocknet. Aus CCl<sub>4</sub> 5,6 g (42%) orangefarbene Kristalle, Smp. 150–152° (Zers.).

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>J Ber. C 45,66 H 4,29 J 28,44% Gef. C 45,80 H 4,33 J 28,54%

1,05 g (3,6 mMol) Allylnaphthol I in 25 ml Dioxan gaben mit 0,97 g (4,3 mMol) Jodsuccinimid in 7 ml Wasser und 4,2 ml 1N-Perchlorsäure nach 14 Std. Rühren und Aufarbeitung wie oben 320 mg (20%) Chinon IIIa, Smp. 147–149°.

*2-(γ-Jod-β-ketopropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (IV) aus III.* Zur Lösung von 4,2 g (9,4 mMol) 2-(γ-Jod-β-hydroxypropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (IIIa) in 1340 ml Eisessig, 270 ml Wasser und 2 ml 2N-Schwefelsäure wurden innert 10 Min. 4,14 g (41 mMol) Chromtrioxid in 30 ml Eisessig-Wasser (1:1) getropft. Der Ansatz, der sich von Orangerot nach Dunkelrot färbte, wurde 3 Tage bei 20° gerührt, nach Zugabe von 400 ml Methanol 4 Std. bei 45–50° gehalten, eingedampft und zwischen je 500 ml Wasser und Chloroform verteilt. Die mit Wasser, 2N Natriumthiosulfat und Wasser gewaschene, getrocknete Chloroformlösung gab 2,4 g (57%) gelbes z. T. krist. Öl. Aus Alkohol gelbrote Nadeln, Smp. 159–160°.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>J Ber. C 45,96 H 3,86 J 28,54 OCH<sub>3</sub> 20,23%  
Gef. „ 45,93 „ 3,94 „ 28,69 „ 20,97%

*2-Acetyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (VI) aus IV.* 300 mg Jodketon IV wurden in 20 ml Alkohol und 50 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2 ml Triäthylamin und 600 mg 10-proz. Palladiumkohle unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 30 Min. war die Reduktion beendet. Das farblose Filtrat wurde an der Luft sofort wieder leuchtend gelb. Der Ansatz wurde eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser, 2N Salzsäure, 2N KHCO<sub>3</sub>, 10-proz. Natriumthiosulfat und Wasser gewaschen, mit CaCl<sub>2</sub> getrocknet und wieder eingedampft. Der Rückstand, 145 mg goldgelbes Öl, wurde mit Benzol-Chloroform (1:1) an Kieselgel MERCK (Korngröße unter 0,08 mm) in drei gefärbte Zonen aufgetrennt, die einzeln mit Chloroform eluiert wurden. Als einziges krist. Eluat wurden 88 mg (41%) Acetylchinon VI erhalten; aus Benzol Smp. 170°.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> Ber. C 64,14 H 5,70 OCH<sub>3</sub> 29,25% Gef. C 64,14 H 5,69 OCH<sub>3</sub> 28,82%

*Acetylchinon VI und Propanalchinon V aus 2-(β-Hydroxy-γ-jodpropyl)-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (IIIa).* 1,05 g (2,3 mMol) Jodhydrin IIIa wurden in 100 ml abs. Alkohol, 75 ml Eisessig, 3 ml Triäthylamin mit 400 mg 10-proz. Palladiumkohle wie bei der Herstellung

<sup>3)</sup> Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert.

des Acetylchinons VI beschrieben hydriert und aufgearbeitet. Das ölige Reduktionsprodukt (732 mg; 97%) wurde in 360 ml Eisessig, 72 ml Wasser und 0,54 ml 2N Schwefelsäure gelöst und unter Rühren innert 5 Min. mit 1,115 g (11 mMol) Chromtrioxid in 3,6 ml Wasser und 3,6 ml Eisessig versetzt. Der Ansatz wurde 48 Std. und nach Zugabe von 100 ml Methanol noch 4 Std. gerührt, 2 Std. auf 40–50° erwärmt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit Wasser, 2N  $\text{KHCO}_3$ , 10-proz. Natriumthiosulfat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Öl (251 mg) wurde an 60 g Kieselgel MERCK (Korngrösse unter 0,08 mm) chromatographiert. Benzol-Chloroform 1:1 eluierten 95,3 mg (13%) Propanalchinon V; aus Benzol Smp. 168–169°. Das Präparat zersetzte sich beim Trocknen im Hochvakuum. Misch-Smp. mit Acetylchinon VI gab 20° Depression. Benzol-Chloroform 2:3 eluierten 23 mg (3%) Acetylchinon VI; aus Benzol Smp. 169–170°. Misch-Smp. mit Acetylchinon aus Jodketon IV ohne Depression.

*Javanicin-5,8-dimethyläther (VI) und Javanicin-1,4-dimethyläther (VIII) aus Javanicin (VII).* 500 mg (1,71 mMol) Javanicin (VII) wurden in 300 ml reinem Aceton mit 2,76 g (20 mMol) Pottasche und 4,31 g (34,2 mMol) Dimethylsulfat unter Rühren 6 Std. in Stickstoffatmosphäre gekocht, filtriert und auf 30 ml eingedampft. Die Lösung wurde mit 200 ml Benzol versetzt, auf 10 ml eingengt und an Kieselgel chromatographiert. Benzol eluierte überschüssiges Dimethylsulfat, Chloroform eluierte die Methylierungsprodukte, die mit Benzol-Chloroform (2:3) erneut an Silicagel verteilt wurden. Die ausgestossene Säule wurde in Zonen zerlegt, die einzeln mit Chloroform ausgewaschen wurden. Das Eluat der schneller wandernden Zone gab 257 mg (47%) Javanicin-1,4-dimethyläther (VIII). Aus Alkohol Smp. 149–150°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$  Ber. C 64,14 H 5,70% Gef. C 63,85 H 5,68%

Aus der langsameren Zone wurden 131 mg (24%) Javanicin-5,8-dimethyläther (VI) eluiert. Aus Benzol Smp. 170–171°, ohne Depression mit Acetylchinon VI, das aus Jodketon IV hergestellt war.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$  Ber. C 64,14 H 5,70  $\text{OCH}_3$  29,25%  
Gef. „ 63,90 „ 5,63 „ 29,00%

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

#### ZUSAMMENFASSUNG

Das aus 2-Allyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxynaphthol (I) hergestellte 2-Acetyl-3-methyl-5,7,8-trimethoxy-1,4-naphthochinon (VI) erwies sich identisch mit dem aus Javanicin gewonnenen Javanicin-5,8-dimethyläther (VI). Damit wurde erstmals die Konstitution des Javanicins und des damit strukturell verknüpften Fusarubins gemäss VII bzw. VIIa bewiesen.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 31. Mitt. Helv. 47, 2017 (1964).
- [2] K. HEUSLER, H. UEBERWASSER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. 40, 787 (1957).
- [3] H. W. RUELIUS & A. GAUHE, Liebigs Ann. Chem. 569, 38 (1950).
- [4] A. J. BIRCH & F. W. DONOVAN, Chem. and Ind. 1954, 1047; Austral. J. Chem. 6, 373 (1953).