

**Nichtsteroide Entzündungshemmer, 4 [1]
Umlagerungen von Heterocyclen, 11 [2]
Ketenoid Umlagerung und Oxidation von 2-Pyronen zu
1,4-Naphthochinon-5-alkansäuren**

Thomas Kappe* und Hans Wildpanner

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Organische Synthese,
Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 3. August 1987. Angenommen 2. September 1987)

Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, 4 [1]. Rearrangement Reactions of Heterocycles, 11 [2]. Ketenoid Rearrangement and Oxidation of 2-Pyrons to 1,4-Naphthoquinon-5-alkanoic acids

Fused 2-pyrones **4**, obtained by the thermal condensation of ketones **1** with reactive malonates **2**, rearrange above 200 °C to yield condensed dihydroxy-naphthalines **5**. The latter compounds can be oxidized to give 3-hydroxy-1,4-naphthoquinone-5-alkanoic acids. The reaction of ketone **8** with magic malonates **2** or chlorocarbonyl ketene **9** affords the pyrones **11** in low yields. The 2-pyrones **11** could not be rearranged to **13**; a possible explanation for this behaviour is presented.

(*Keywords: Trichlorophenyl malonates; 2-Pyrone synthesis; Carbonyl ketenes as intermediates; Hydroxy-1,4-naphthoquinone alkanolic acids*)

Einleitung

1,4-Naphthochinone sind in der Natur weitverbreitet [3, 4]. Einige von ihnen besitzen bedeutende biologische und pharmakologische Eigenschaften, wie z. B. das Vitamin K₁ [5a, 6a], Menadion [5b, 6b], Javanicin [5c], Juglon [5d, 6c], sowie Phthiocol [5e], Lapinon [5f] und Lapachol [5g]. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sind vor allem die letzten drei Verbindungen von Interesse, da sie das 3-Hydroxy-1,4-naphthochinonsystem enthalten. Phthiocol wirkt antibiotisch, Lapinon ist ein Antimalariamittel, und die Antitumor-Wirkung von Lapachol ist

* Herrn Prof. emer. Dr. E. Ziegler, der vor 30 Jahren erstmals die ketenoiden Reaktionsweise von Malonsäurederivaten beschrieb [16], in Dankbarkeit und Freundschaft gewidmet.

seit längerem bekannt [5g]. Andererseits besitzen eine Reihe von Aryl- und Hetaryl-essigsäuren (Fenacs) [6d, 7] und Propionsäuren (Profene) [6e, 7] antiinflammatorische und antiphlogistische Wirkung.

Bereits vor einiger Zeit konnte von uns gezeigt werden [8], daß sich 4-Hydroxy-2-pyrone, welche in 5-Stellung einen Phenylkern tragen, sich beim Erhitzen auf ca. 250 °C in 1-Acyl-2,4-dihydroxy-naphthaline umlagern lassen. In schwach alkalischem Milieu wurden diese Verbindungen rasch entacyliert, und bereits durch Luftsauerstoff zu 2-Hydroxy-1,4-naphthochinonen oxidiert. Bei der Wahl eines geeignet kondensierten 5-Aryl-4-hydroxy-2-pyrone sollte die Acylgruppe im Endprodukt als Arylessigsäure oder Propionsäure erhalten bleiben.

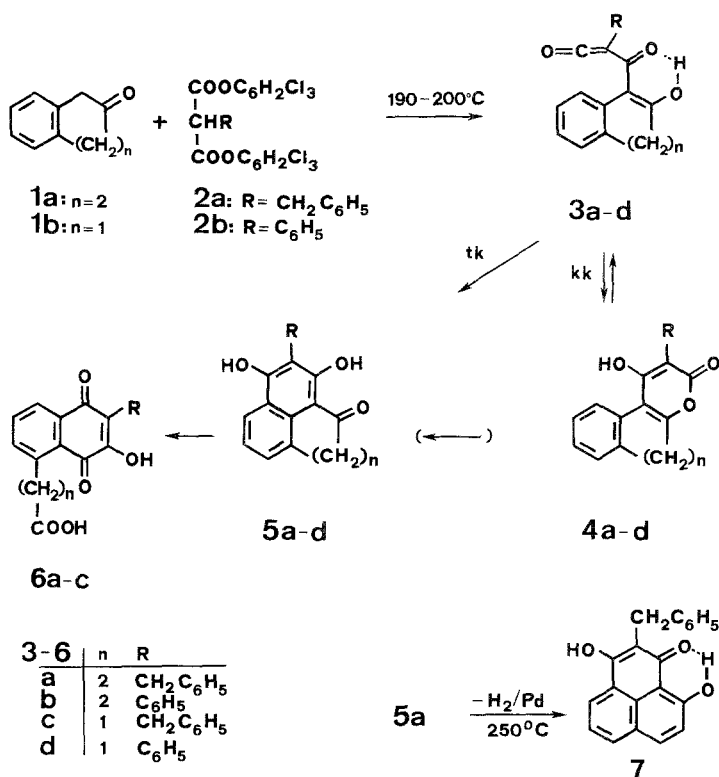
Ergebnisse und Diskussion

Nach *E. Ziegler* und Mitarbeitern liefert die Reaktion von Ketonen mit Malonsäurederivaten, wie reaktiven Malonestern [9], Malonylchloriden bzw. Chlorcarbonylketenen [10] und Kohlensuboxid [11], in einfacher Weise 4-Hydroxy-2-pyrone. Um Hydroxy-1,4-naphthochinone mit Propionsäure- oder Essigsäureresten am benzoiden Ring zu erhalten, wählten wir als Ausgangssubstanzen die Ketone 2-Tetralon (**1 a**) und 2-Indanon (**1 b**), und als reaktive Malonester die Bis 2,4,6-trichlorphenylester **2 a, b** („magic malonates“) [12].

Die erforderliche Temperatur, um den Ringschluß zum Hydroxy-2-pyrone **3** zu erreichen, liegt mit 190 °C sehr nahe der Umlagerungstemperatur von ca. 200 °C. Im Falle der Reaktion von **1 a** mit **2 b** erhält man bei 190 °C bereits **5 b** in 52%iger Ausbeute (wir haben daher auf die Reindarstellung von **4 b** verzichtet). Als Zwischenprodukte dieser Reaktion sind die Carbonylketene **3 a—d** (bzw. deren tautomere Keto-Enol-Form) anzusehen [8, 13—15]. Aufgrund der Arbeiten von *E. Ziegler* [16] sind diese Ketene auch Zwischenstufen bei der Synthese der 4-Hydroxy-2-pyrone. Demnach sind die Pyrone **4** die kinetisch kontrollierten Produkte der Reaktion von **1** und **2**, und die Dihydroxy-naphthalinderivate **5** die thermodynamisch kontrollierten. Die Cyclisierung zu **5** kann als 6π -elektrocyclische Reaktion, der eine irreversible Prototropie folgt, interpretiert werden. Die Annahme eines elektrophilen Angriff des Ketensystems auf den aromatischen Kern führt jedoch zum gleichen Ergebnis. In Formel **3** wurde die Abbildung jener rotameren Konformation gewählt, aus welcher der Ringschluß zum Naphthalin am deutlichsten erkennbar ist (diese Form wurde auch für die später zu besprechenden Abstandsbestimmungen herangezogen).

Während man bei Einhaltung optimaler Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zeit) die Pyrone **4** in folgenden Ausbeuten isolieren kann: **4 a** in 45%, **4 c** und **4 d** in jeweils 58%, erhält man die kondensierten

Dihydroxy-naphthaline in folgenden Ausbeuten: **5a**: 72%, **5b**: 69%, **5c**: 41%, **5d**: 36%. Dabei ist es (innerhalb der Fehlergrenze) gleichgültig, ob man die Verbindungen **5** in direkter Synthese aus **1** und **2** durch Erhitzen in Diphenylether gewinnt, oder durch Umlagerung der Pyrone **4** bei erhöhter Temperatur unter Stickstoff ohne Lösungsmittel, oder in Diphenylether.

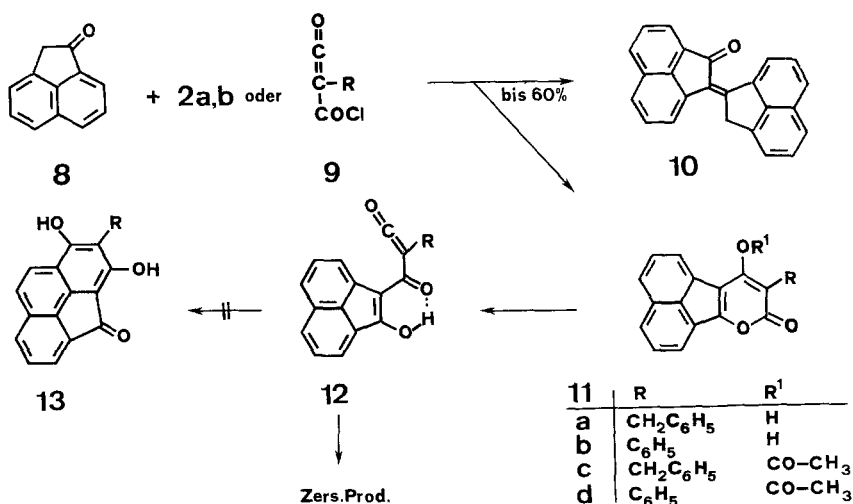


Wir werten dies als weiteren Hinweis darauf, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Umlagerungsreaktion die Ringöffnung zum Keten ist [8, 14]. (Bezüglich des deutlichen Unterschiedes in den Ausbeuten zwischen 5-Ring- und 6-Ring-Ketonen siehe die spätere Diskussion für den erfolglosen Umlagerungsversuch **12** → **13**.) Während die Hydroxypyronone **4** mit Acetanhydrid Monoacetoxyderivate liefern, erhält man aus **5** (z. B. **5c**) Diacetoxyderivate. Die Verbindungen **5** geben mit FeCl₃ ein braun gefärbtes Chelat und zeigen, durch H-Brücken verursacht, eine Carbonylbande bei extrem niedrigen Wellenzahlen; so absorbieren die 6-Ringketone **5a, b** bei ca. 1580 cm⁻¹, und die 5-Ringketone **5c, d** bei 1650 cm⁻¹ (nach der Diacetylierung etwa von **5c** steigt diese Bande auf 1730 cm⁻¹). Die ¹³C-NMR-Spektren von **5a, c** zei-

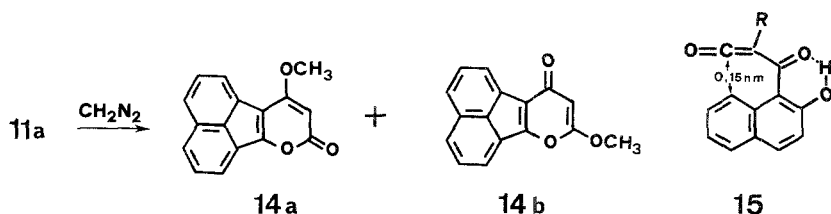
gen jeweils ein Keton-CO und zwei phenolische C-Atome. Das Dihydrophenalenon **5a** konnte in siedendem Diphenylether mit Hilfe von 10% Palladium auf Aktivkohle glatt zum bereits bekannten [13] Phenalenon **7** dehydriert werden.

Wie früher beschrieben [8] erleiden offenkettige 4-Acyl-1,3-dihydroxynaphthaline bereits in Natriumcarbonat- oder Bicarbonatlösung den Verlust der Acylgruppe im Sinne einer Retro-Claisen-Reaktion, und können dabei durch Luftsauerstoff gleich zu den entsprechenden 2-Hydroxy-1,4-naphthochinonen oxidiert werden. Für diese Reaktion sind bei Einsatz von **5a, b** bereits methanolische Kaliumhydroxidlösung oder 1*N* Natronlauge bei 80 °C erforderlich. Immerhin erhält man aber unter diesen, etwas drastischeren Bedingungen, die Naphthochinonpropionsäuren **6a** und **6b** in 97% bzw. 75% Ausbeute. Zur oxidativen Ringöffnung von **6c** mußten wir jedoch 15%ige Kaliumhydroxidlösung unter Zusatz von etwas 30% Wasserstoffperoxid anwenden und erhielten die Naphthochinon-essigsäure **6c** in nur 15% Ausbeute (**6d** konnte nicht dargestellt werden). Offenbar wird beim 5-Ringketon aus sterischen Gründen die Möglichkeit des Angriffes der Hydroxylionen auf die Carbonylgruppe drastisch eingeschränkt.

Auch Acenaphthylenon **8** läßt sich mit den aktiven Malonestern **2a, b** zu den entsprechenden 4-Hydroxy-2-pyronen **11a, b** umsetzen. Die Ausbeuten sind jedoch gering (**11a**: 46%, **11b**: 29%). Zum Hauptprodukt dieser Reaktion, welche bei 240 °C abläuft, wird das Selbstkondensationsprodukt von **8**, das Bisacenaphthylenon **10** [17]. Bei dieser Reaktion wird der „Anhydridcharakter“ der aktiven Malonester erkennbar (pK_a von 2,4,6-Trichlorphenol: 6.0). Auch die Verwendung des Phenylketencar-



bonsäurechlorids **9** als aktiven Reaktionspartner bringt keine Verbesserung der Pyronausbeute (**11b**: 25%). Die im letzten Fall angewandte „niedrige“ Reaktionstemperatur (siedendes Toluol) läßt bereits den Schluß zu, daß es sich beim Reaktionsprodukt um die Pyrone **11a, b** handelt, und nicht um die isomeren Dihydroxyketone **13**. Die Struktur von **11a, b** wird durch das chemische Verhalten und die spektroskopischen Daten gestützt. Insbesondere das ^{13}C -NMR-Spektrum von **11a** ist aufschlußreich: es erscheint kein Ketonsignal bei ca. 200 ppm, wie im Falle von **5a** und **5c**, sondern es sind nur drei an O-gebundene C-Atome bei etwa 160 ppm zu erkennen (wie auch bei **4c**). Ferner geben die Verbindungen **11a, b** mit Acetanhydrid nur die Monoacetylderivate **11c** bzw. **11d**. Besonders charakteristisch ist das Verhalten gegenüber der langsamen Zugabe von Diazomethan. Erwartungsgemäß [18] entsteht vorwiegend das Methoxyderivat des 2-Pyrone **14a**, aber auch das des 4-Pyrone **14b**, welche durch die charakteristischen IR-Daten unterscheidbar sind.



Alle Versuche, **11a, b** thermisch oder auch durch *Lewis*-Säuren katalysiert einer Umlagerung zu **13** zuzuführen, blieben erfolglos. Thermisch tritt ab 240 °C Zersetzung ein, mit *Lewis*-Säuren bereits unterhalb dieser Temperatur. Als Erklärung für dieses Verhalten möchten wir den Abstand des Ketencarbonyl-C-Atoms zum nächsten attackierbaren C-Atom des aromatischen Kernes heranziehen. An entsprechend den Standardbindungsängen adaptierten *Fieser*-Molekülmodellen wurden folgende Abstände zwischen diesen C-Atomen ermittelt (es wurden jeweils die phenylsubstituierten Derivate gewählt): **3b** = 0.17 nm; **3d** = 0.20 nm; **12b** = 0.22 nm. Der Abstand von 0.22 nm reicht offenbar nicht mehr zum elektrophilen Angriff auf den Aromaten aus. Sehr schön ergibt sich auch eine Erklärung der doch deutlich unterschiedlichen Ausbeuten an 6-Ringketon **5b** (69%) und 5-Ringketon **5d** (36%) aus den unterschiedlichen Abständen von **3b** und **3d**. Aufgrund der Verdrillung des teilhydrierten 6-Ringes in **3b** resultiert ein geringfügig größerer Abstand als für das planare ungesättigte System **15**, wo mit 0.15 nm praktisch ein C,C-Abstand vorliegt. Tatsächlich verläuft die Umlagerung von 4-Hydroxy-5,6-benzo-cumarinen in 3,9-Dihydroxy-1-phenalenone, bei welcher **15** als Zwischenprodukt auftritt, in „nahezu quantitativer Ausbeute“ [13].

Dank

Herrn Doz. Dipl.-Ing. Dr. H. Hönig, Arbeitsgruppe für Strukturchemie und Struktursimulation am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität in Graz, danken wir recht herzlich für die Abstandsbestimmungen in den Verbindungen **3b**, **d**, **12b** und **15**.

Experimenteller Teil

Schmp.: *Tottoli*-Apparat (Büchi) bzw. Gallenkamp Melting Point Apparatus (offene Kapillaren, nicht korrigiert).

IR-Spektren: Perkin-Elmer 298.

¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 (TMS als interner Standard).

¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 200. Massenspektren: Finnigan 4500 (EI: 70 eV). Elementaranalysen: C, H, N-Automat Carlo Erba 1106.

2-Benzyl-1-hydroxy-5,6-dihydro-3H-naphtho[2,1-b]pyran-3-on (**4a**)

1.46 g (0.01 mol) β -Tetralon (**1a**) und 5.53 g (0.01 mol) Benzylmalonsäure-di-2,4,6-trichlorphenylester (**2a**) werden 30 min unter Stickstoff auf 190 °C erhitzt. Die Schmelze wird mit Petrolether und Ether angerieben. Aus Ethanol farblose Blättchen, Schmp. 188 °C; Ausb. 1.36 g (45%).

IR (KBr): 1690—1670 s (C=O), 1635 m, 1610 sh cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.6—3.0 (m, —CH₂—CH₂—), 3.9 (s, Ph-CH₂), 7.0—7.4 (m, 8 arom. H), 8.1 (dd, *J* = 2 und 8 Hz, H in 10-Stellung).

C₂₀H₁₆O₃ (304.3). Ber. C 78.93 H 5.30.

Gef. C 79.04 H 5.28.

3-Benzyl-4-hydroxy-2H-indeno[2,1-b]pyran-2-on (**4c**)

1.32 g (0.01 mol) 2-Indanon (**1b**) und 5.53 (0.01 mol) **2a** werden unter Stickstoff 30 min auf 200 °C erhitzt. Die noch warme Schmelze wird mit Petrolether, dann mit Ether angerieben. Aus 1-Propanol farbl. Nadeln, Schmp. 211 °C; Ausb. 1.7 g (58%).

IR (KBr): 1660 s breit, (C=O), 1610 w, 1570 s breit, cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3.9 (s, Inden-CH₂ und Ph-CH₂), 7.8—7.5 (m, 8 arom. H), 7.8 (dd, *J* = 2 und 8 Hz, H in 5-Stellung), 11.5 (s, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 28 und 36 (2 aliph. C), 101—140 (Aromaten und C=C), 162, 164 und 165 (3 CO).

MS: *m/e* (%) = 291 (24, M⁺ + 1), 290 (72, M⁺), 289 (68), 288 (35), 287 (51), 219 (30), 210 (42), 209 (100), 208 (24), 181 (24), 179 (30), 157 (58), 152 (35), 148 (47), 130 (51), 129 (32), 101 (55), 90 (57), 89 (42), 81 (55), 68 (98).

C₁₉H₁₄O₃ (290.3). Ber. C 78.60 H 4.86.

Gef. C 78.86 H 4.94.

4-Acetoxy-3-benzyl-2H-indeno[2,1-b]pyran-2-on

0.10 g (0.34 mmol) **4c** werden in 10 ml Acetanhydrid mit 1 Tropfen H₂SO₄ 1 h am Wasserbad erhitzt. Man gießt auf Eis und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Aus Ethanol gelbe Prismen, Schmp. 174 °C; Ausb. 0.11 g (97%).

IR (KBr): 1785 s (Ester C=O), 1720 s (2-Pyron C=O), 1633 m, 1612 w, 1580 s cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.7 (s, CH₃), 3.85 (s, Ph-CH₂), 4.05 (s, Inden-CH₂), 7.1—7.7 (m, 9 arom. H).

MS: m/e (%) = 333 (9%, $M^+ + 1$), 332 (30, M^+), 290 (42, $C_{19}H_{14}O_3$), 155 (100), 129 (19), 100 (27), 89 (39), 57 (47).

$C_{21}H_{16}O_4$ (332.3). Ber. C 75.89 H 4.58.
Gef. C 76.11 H 4.91.

4-Hydroxy-3-phenyl-2H-indeno[2,1-b]pyran-2-on (4d)

1.32 g (0.01 mol) **1b** und 5.39 g (0.01 mol) **2b** werden unter Stickstoff 30 min auf 190 °C erhitzt. Die noch warme Schmelze wird mit Petrolether und Ether angerieben. Aus 1-Propanol gelbe Nadeln, Schmp. 239 °C; Ausb. 1.6 g (58%).

IR (KBr): 1 680 s breit (C=O), 1 630 m, 1 610 m, 1 580 s breit, cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.85 (s, Inden- CH_2), 7.2–7.9 (m, 9 arom. H).

$C_{18}H_{12}O_3$ (276.3). Ber. C 78.29 H 4.38.
Gef. C 78.19 H 4.55.

4-Acetoxy-3-phenyl-2H-indeno[2,1-b]pyran-2-on

0.1 g (0.36 mmol) **4d** werden in 10 ml Acetanhydrid mit 1 Tropfen H_2SO_4 1 h am Wasserbad erwärmt. Man gießt auf Eis und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Aus Ethanol gelbe Nadelbüschel, Schmp. 179 °C; Ausb. 0.11 g (97%).

IR (KBr): 1 780 s (Ester C=O), 1 725 s (2-Pyron C=O), 1 625 m, 1 610 sh, 1 575 s cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2.2 (s, CH_3), 3.8 (s, Inden- CH_2), 7.9 (m, 9 arom. H).

$C_{20}H_{14}O_4$ (318.3). Ber. C 75.46 H 4.43.
Gef. C 75.24 H 4.39.

8-Benzyl-7,9-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-phenalen-1-on (5a)

1.46 g (0.01 mol) **1a** und 5.5 g **2b** werden in 20 ml Diphenylether unter Stickstoff 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Petrolether ausgefällt. Aus Ethanol gelbe Prismen, Schmp. 158 °C; Ausb. 2.2 g (72%).

IR (KBr): 1 635 m, 1 585 s (C=O), 1 610 sh cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 2.85 (t, J = 6 Hz, 2 H an C-3), 3.20 (t, J = 6 Hz, 2 H an C-2), 4.2 (s, $Ph-CH_2$), 7.7–7.4 (m, 7 arom. H), 8.15 (dd, J = 2 und 8 Hz, H an C-6), 10.8 (s, OH an C-7), 14.2 (s, OH an C-9).

^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 26, 27 und 36 (3 aliph. C), 103–140 (aromat. und C=C), 159 und 164 (2 phenol. CO), 201 (Keton CO).

$C_{20}H_{16}O_3$ (304.3). Ber. C 78.99 H 5.35.
Gef. C 79.24 H 5.35.

7,9-Dihydroxy-8-phenyl-2,3-dihydro-1H-phenalen-1-on (5b)

0.73 g (5 mmol) β -Tetralon (**1a**) werden mit 2.70 g (5 mmol) **2b** in 10 ml Diphenylether unter Stickstoff 40 min unter Rückfluß erhitzt. Mit 60 ml Petrolether (30–60 °C) wird bis zur Kristallisation angerieben. Aus Ethanol gelbe Nadeln, Schmp. 142 °C; Ausb. 2.0 g (69%).

IR (KBr): 1 610 m, 1 580 s breit (C=O), 1 600 w cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 2.85 (t, J = 6 Hz, 2 H an C-3), 3.15 (t, J = 6 Hz, 2 H an C-2), 7.1–7.5 (m, 7 arom. H), 8.05 (dd, J = 2 und 8 Hz, H in 6-Stellung), 14.1 (s, OH an C-9).

$C_{19}H_{14}O_3$ (290.3). Ber. C 78.60 H 4.86.
Gef. C 78.34 H 4.73.

7-Benzyl-6,8-dihydroxy-1(2H)-acenaphthylenon (5c)

1.32 g (0.01 mol) **1b** und 5.53 g (0.01 mol) **2a** werden unter Stickstoff in Diphenylether 40 min unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt. Aus Toluol (unter Zusatz von Kieselsäure) rosa Prismen, Schmp. 236 °C; Ausb. 1.2 g (41%).

IR (KBr): 3 510 m (OH), 3 400—2 500 m (OH assoz.), 1 625 s (C=O), 1 600 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 3.75$ (s, Ph-CH_2), 4.2 (s, 2 H an C-2), 7.1—7.4 (m, 7 arom. H), 8.05 (dd, $J = 2$ und 8 Hz, H in 5-Stellung), 10.1 (s, OH an C-6), 10.8 (s, OH an C-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 28$ und 42 (2 aliph. C), 110—142 (Aromaten und C=C), 154 und 158 (2 phenol. CO), 199 (Keton C=O).

MS: m/e (%): 291 (18, $M^+ + 1$), 290 (77, M^+), 213 (18), 212 (100), 91 (31), 88 (13), 77 (13), 44 (35), 43 (35), 40 (74).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (290.3). Ber. C 78.60 H 4.86.
Gef. C 79.03 H 4.81.

6,8-Diacetoxy-7-benzyl-1(2H)-acenaphthylenon

0.2 g (0.69 mmol) **5c** werden in 5 ml Acetanhydrid mit 10 mg Natriumacetat 1 h auf dem Wasserbad erhitzt. Man gießt auf Eis und saugt den Niederschlag ab. Aus Ethanol/ H_2O gelbe Nadeln, Schmp. 147 °C; Ausb. 0.25 g (97%).

IR (KBr): 1 785 s breit (Ester C=O), 1 730 (Keton C=O), 1 620 w cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, CH_3), 2.45 (s, CH_3), 3.8 (s, Ph-CH_2), 4.15 (s, 2 H an C-2), 7.2 (s, 5 H Phenyl), 7.3—7.6 (m, 2 arom. H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (374.4). Ber. C 73.79 H 4.85.
Gef. C 73.91 H 4.83.

6,8-Dihydroxy-7-phenyl-1(2H)-acenaphthylenon (5d)

1.32 g (0.01 mol) **1b** und 5.39 (0.01 mol) **2b** werden in 15 ml Diphenylether unter Stickstoff 45 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden 200 ml Petrolether (30—60 °C) zugesetzt und nach 1 h abgesaugt. Der Niederschlag wird in 0.5N NaOH aufgenommen, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und mit HCl gefällt. Nach dem Trocknen wird aus Benzol unter Zusatz von Kieselsäure kristallisiert. Rotbraune Prismen, Schmp. 206 °C; Ausb. 1.0 g (36%).

IR (KBr): 1 655 s (C=O), 1 615, 1 600 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 3.75$ (s, 2 H an C-2), 7.1—8.2 (m, 8 arom. H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (276.3). Ber. C 78.25 H 4.38.
Gef. C 78.12 H 4.29.

2-Benzyl-3,9-dihydroxy-1-phenalenon (7)

1.0 g **5a** und 1.0 g 10% Pd/Aktivkohle werden in 10 ml Diphenylether 2 h auf 190 °C erhitzt. Durch die Lösung wird Luft geleitet. Nach Zusatz von DMF wird noch heiß vom Katalysator filtriert, DMF wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether angerieben, Schmp. 208 °C (Lit. [12] 208 °C); Ausb. 0.55 g (55%).

IR (KBr): 1 665 s, 1 630 s, 1 600 w, 1 585 sh cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (302.3). Ber. C 79.45 H 4.67.
Gef. C 79.55 H 4.76.

3-(2-Benzyl-1,4-dioxo-3-hydroxy-1H,4H-naphthalin-5-yl)-propansäure (6a)

0.20 g (0.66 mol) **5a** werden in 40 ml 3% methanolischer KOH gelöst. Nach 2tägigem Stehenlassen an der Luft wird mit verd. Salzsäure angesäuert. Aus Toluol gelbe Prismen, Schmp. 173 °C; Ausb. 0.21 g (97%).

IR (KBr): 1710 s (Carboxyl), 1660—1645 s (C=O Chinon), 1595 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.6$ (t, $J = 8$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$), 3.4 (t, $J = 8$ Hz, CH_2 an C-5), 3.9 (s, Ph-CH_2), 7.2 (s, 5 arom. H), 7.6—7.8 (m, 2 arom. H in 6- und 7-Stellung), 7.95 (dd, $J = 2$ und 8 Hz, H in 8-Stellung).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (336.3). Ber. C 71.42 H 4.79.

Gef. C 71.73 H 4.81.

3-(1,4-Dioxo-3-hydroxy-2-phenyl-1H,4H-naphthalin-5-yl)-propansäure (6b)

0.20 g (0.69 mmol) **5b** werden in 20 ml 1 N NaOH gelöst. Bei 80 °C wird durch die Lösung 2 h Luft durchgeleitet. Man säuert mit verd. Salzsäure an, saugt ab, und wäscht mit wenig Ether. Rote Prismen, Schmp. 190 °C; Ausb. 0.17 g (75%).

IR (KBr): 1695 s (Carboxyl), 1645 s breit (C=O Chinon), 1590 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.3$ —2.7 (m, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.1—3.5 (m, CH_2 an C-5), 7.35 (s, 5 arom. H), 7.5—7.7 (m, 2 arom. H in 6- und 7-Stellung), 7.85 (dd, $J = 2$ und 8 Hz, H in 8-Stellung).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (322.3). Ber. C 70.80 H 4.38.

Gef. C 70.42 H 4.08.

2-Benzyl-1,4-dioxo-3-hydroxy-1H,4H-naphthalin-5-yl-essigsäure (6c)

0.90 g (3.1 mmol) **5c** werden mit 2.0 ml 30% Wasserstoffperoxid in 40 ml 15% KOH 50 min auf 80 °C erhitzt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure wird der Niederschlag abgesaugt, und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Gelbe Blättchen, Schmp. 225 °C (Zers.); Ausb. 0.15 g (15%).

IR (KBr): 1705 s (Carboxyl), 1660—1635 s (C=O Chinon), 1600 w, 1585 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.85$ (s, Ph-CH_2), 4.05 (s, CH_2 an C-5), 7.2 (s, 5 arom. H), 7.5—7.8 (m, 2 arom. H an C-6 und C-7), 7.95 (dd, $J = 2$ und 8 Hz, H in 8-Stellung).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (322.3). Ber. C 70.80 H 4.38.

Gef. C 70.57 H 4.43.

8-Benzyl-7-hydroxy-9H-acenaphtho[1,2-b]pyran-9-on (11a)

Eine Mischung aus 1.7 g (0.01 mol) 1(2H)-Acenaphthylenon (**8**) und 5.5 g (0.01 mol) **2a** wird 30 min auf 240 °C erhitzt und die erkaltete Schmelze mit Petrolether und Ether angerieben. Die kristalline Masse nimmt man in wenig Aceton auf, filtriert vom ungelösten „Bisacenathylenon“ **10** und engt im Vakuum zur Trockene ein. Aus Xylol orangebraune Stäbchen, Schmp. 240 °C (Zers.); Ausb. 1.5 g (46%).

IR (KBr): 1655 s (C=O), 1610 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.05$ (s, Ph-CH_2), 7.38 (s, 5 H Phenyl), 7.55—8.25 (m, 6 arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 29.0$ (Ph-CH_2), 101—140 (Aromat und C=C), 159, 162 und 163 (3 CO).

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (326.1). Ber. C 80.95 H 4.33.

Gef. C 81.24 H 4.45.

7-Hydroxy-8-phenyl-9H-acenaphtho[1,2-b]pyran-9-on (11 b)

a) Analog wie für **11 a** beschrieben aus 1.7 g **8** und 5.4 g **2 b**. Aus Benzol orange Nadelbüschel, Schmp. 210 °C; Ausb. 0.9 g (29%).

b) Aus **8** und Phenylketencarbonsäurechlorid (**9**, $R = C_6H_5$): 1 g **8** wird in 30 ml siedendes Toluol eingetragen und tropfenweise mit 1 ml **9** versetzt. Man erhitzt bis die HCl-Entwicklung beendet ist, nimmt im Vakuum zur Trockne und kristallisiert aus Benzol um. Schmp. 210 °C; Ausb. 0.47 g (25%).

IR (KBr): 1 660 s (C=O), 1 610 w cm^{-1} .

$C_{21}H_{12}O_3$ (312.1). Ber. C 80.74 H 3.88.
Gef. C 80.43 H 3.95.

7-Acetoxy-8-benzyl-9H-acenaphtho[1,2-b]pyran-9-on (11 c)

100 mg (0.3 mmol) **11 a** werden in 10 ml Acetanhydrid mit 10 mg Natriumacetat 1 h am Wasserbad erhitzt. Man gießt auf Eis, und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Aus Eisessig orange Nadeln, Schmp. 215 °C; Ausb. 100 mg (91%).

IR (KBr): 1 755 s (Ester C=O), 1 690 s (Lacton C=O), 1 595 w cm^{-1} .

1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 2.45$ (s, CH₃), 3.9 (s, Ph-CH₂), 7.2–7.95 (m, 11 arom. H).

$C_{24}H_{16}O_4$ (368.4). Ber. C 78.25 H 4.38.
Gef. C 78.35 H 4.50.

7-Axetoxy-8-phenyl-9H-acenaphtho[1,2-b]pyran-9-on (11 d)

Wie voranstehend beschrieben aus **11 b**. Aus 1-Butanol orange Schuppen, Schmp. 248 °C; Ausbeute 94%.

IR (KBr): 1 770 (Ester C=O), 1 700 (Lacton C=O), 1 610 w cm^{-1} .

1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 2.2$ (s, CH₃), 7.3–8.1 (m, 11 arom. H).

$C_{23}H_{14}O_4$ (354.1). Ber. C 77.94 H 3.99.
Gef. C 78.07 H 4.14.

Bisacenaphthylene 10

Fällt bei der Darstellung von **11 a** in 60% Ausbeute an. Aus Aceton oder Ethanol gelbe Nadeln, Zersp. 262 °C (Lit. Zersp. 262 °C [17]).

IR (KBr): 1 690 s (C=O), 1 610 m cm^{-1} .

Methylierung des Pyrons 11 a mit Diazomethan

Zu einer Lösung von 1.3 g (4 mmol) **11 a** in 40 ml 1,4-Dioxan werden 3 ml Methanol und 0.5 ml Wasser zugesetzt und unter Rühren solange etherische Diazomethanlösung zugegeben, bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Man nimmt zur Trockne, und trennt das Isomerengemisch **14 a** und **14 b** durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel HF₂₅₄ „Merck“, 1 mm Schichtdicke, 3 Platten zu je 20 × 40 cm). Als Laufmittel dient ein Gemisch von Benzol/Aceton = 10:1. Die orange Zone ($R_f = 0.6$) besteht aus **14 a**, und in der gelben Zone ($R_f = 0.4$) befindet sich **14 b**. Die Isolierung erfolgt durch Abheben der jeweiligen Zone und Extraktion im Soxhlet mit Aceton.

8-Benzyl-7-methoxy-9H-acenaphtho[1,2-b]pyran-9-on (14a)

Orange Nadeln aus Aceton/Ethanol, Schmp. 159–160 °C, Ausb. 0.90 g (66%).

IR (KBr): 1700 s (2-Pyron), 1600 m cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.95$ (s, *Ph-CH*₂), 4.0 (s, CH_3), 7.1–8.0 (m, 11 arom. H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (340.4). Ber. C 81.20 H 4.67.
Gef. C 81.26 H 4.93.

8-Benzyl-9-methoxy-7H-acenaphtho[1,2-b]pyran-7-on (14b)

Gelbe Prismen aus Ethanol, Schmp. 199–201 °C, Ausb. 0.40 g (30%).

IR (KBr): 1615 s (4-Pyron), 1600 s cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.7$ (s, *Ph-CH*₂), 3.9 (s, CH_3), 7.0–8.1 (m, 11 arom. H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (340.4). Ber. C 81.20 H 4.67.
Gef. C 81.04 H 5.01.

Literatur

- [1] 3. Mitt.: *Faber K, Steininger H, Kappe Th* (1985) *J Heterocycl Chem* 22: 1081
- [2] 10. Mitt.: *Kappe Th, Linnau Y* (1983) *Monatsh Chem* 114: 485
- [3] *Hoffmann-Ostenhof O* (1950) *Fortschr Chem Org Naturst* 6: 154
- [4] *Fieser LF et al* (1948) *J Am Chem Soc* 70: 3151
- [5] *Windholz M* (ed) (1983) *The Merck Index*, 10th edn. Merck & Co., Rahway, N.J., U.S.A.; a) No 9834-36, S 1437–38; b) No 5651, S 831; c) No 5099, S 754; d) No 5106, S 756; e) No 7263, S 1064; f) No 5196, S 772; g) No 5195, S 772. Zur Antitumor Aktivität von Lapachol siehe auch: *Rao VK* (1974) *Cancer Chemother Rep* (pt 2) 4: 11–17
- [6] *Ebel S, Roth HJ* (1987) *Lexikon der Pharmazie*. G Thieme, Stuttgart New York, a) S 512; b) S 421; c) 354; d) S 44, 45; e) S 363
- [7] *Unterhalt B* (1976) *Pharm Z* 121: 1660
- [8] *Kappe Th, Schmidt H* (1979) *Chem Ber* 112: 276
- [9] *Ziegler E, Junek H* (1958) *Monatsh Chem* 89: 323; (1959) 90: 68; *Ziegler E, Noelken E* (1958) *Monatsh Chem* 89: 391; *Ziegler E, Junek H, Noelken E* (1958) *Monatsh Chem* 89: 678; *Chirazi AM, Kappe Th, Ziegler E* (1976) *Arch Pharm* 309: 558; *Chirazi AM, Brandner A, Kappe Th* (1977) *Z Naturforsch* 32B: 1189; *Kappe Th, Schmidt H* (1970) *Tetrahedron Lett* 58: 5105
- [10] *Ziegler E, Hradetzky F* (1966) *Monatsh Chem* 97: 700
- [11] *Hradetzky F, Ziegler E* (1966) *Monatsh Chem* 97: 389; *Ziegler E, Eder M, Hradetzky F, Prewedourakis E* (1967) *Monatsh Chem* 98: 2432; *Kappe Th, Ziegler E* (1974) *Angew Chem* 86: 529; *Angew Chem Int Ed Engl* 13: 491
- [12] *Kappe Th* (1967) *Monatsh Chem* 98: 874
- [13] *Kappe Th* (1968) *Tetrahedron Lett* 51: 5327
- [14] *Kappe Th, Nöhammer G* (1972) *Monatsh Chem* 103: 649
- [15] *Kappe Th, Lube W* (1979) *Chem Ber* 112: 3424; *Kappe Th, Ravai Y, Stadlbauer W* (1983) *Monatsh Chem* 114: 227
- [16] *Ziegler E* (1958) *Österr Chem Z* 59: 155; (1970) *Chimia* 24: 62
- [17] *Graebe G, Jequier J* (1896) *Liebigs Ann Chem* 290: 202; *Dziewonski K, Litynski T* (1925) *Ber Dtsch Chem Ges* 58: 2539
- [18] *Gompper R* (1963) In: *Katritzky AR* (ed) *Advances in heterocyclic chemistry*, vol 2. Academic Press, New York London, S 245