

SYNTHESE VON STYPANDRON
(6-ACETYL-5-HYDROXY-7-METHYL-1,4-NAPHTHOCHINON)

Hartmut Laatsch

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

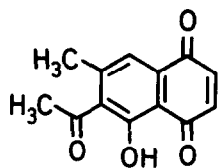
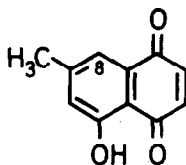
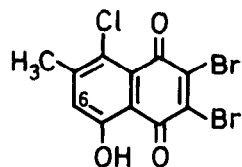
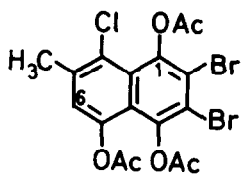
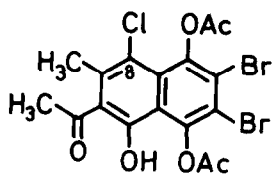
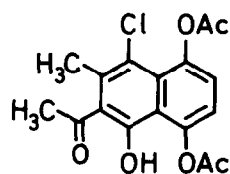
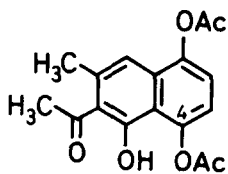
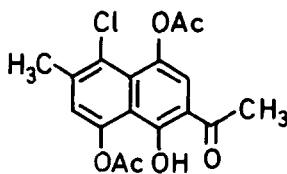
Von den drei bisher in der Natur aufgefundenen cyclo-trimeren 1,4-Naphthochinonen cyclo-Trijuglon ¹⁾, Xylopyrin ²⁾ und Trianellinon ³⁾ wurden die ersten beiden bereits synthetisiert ^{4, 5)}. Um analog dazu auch Trianellinon durch cyclisierende Phenol/Chinon-Addition herzustellen, brauchte man als Ausgangs-Chinon Stypandron (1), das bisher nur als Naturstoff ⁶⁾ oder durch Oxidation einer Biogenesevorstufe (Nepodin) ⁷⁾ zugänglich war ⁶⁾.

Da natives Stypandron (1) oder Nepodin nicht in ausreichender Menge zur Verfügung standen und auch eine dreizehnstufige Nepodinsynthese ⁸⁾ bei eigenen Versuchen nur unbefriedigende Ergebnisse lieferte, wurde eine Stypandronsynthese ausgearbeitet, die darauf hinausläuft, 7-Methyl-juglon (2a) über folgende Stufen selektiv an C-6 zu acetylieren: 1. Blockierung der C-Atome 2, 3 und 8 des 7-Methyljuglons (2a) durch Halogen wie in 3a, 2. Reduzierende Acetylierung von 3a zu 4a. 3. Acylierung von 4a an C-6 zu 5a durch Fries-Verschiebung. 4. Hydrogenolytische Dehalogenierung von 5a zu 7a und dessen Überführung in 1.

Ausgangsmaterial war 8-Chlor-7-methyljuglon (2b), das durch Friedel-Crafts-Kondensation von 4-Chlor-3-methylphenol mit Maleinsäureanhydrid entsteht und erste Stufe der Synthese von 7-Methyl-juglon ⁹⁾ (2a) ist.

Umsetzung von 2b mit Brom/Eisessig in Gegenwart von Jod gab als Hauptprodukt rotes, kristallisiertes 2,3-Dibrom-8-chlor-5-hydroxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (3a) (2,3-Dibrom-8-chlor-7-methyljuglon), begleitet von wechselnden Mengen (bis zu 10%) an 2,3,6-Tribrom-chinon 3b, auf dessen schwierige Abtrennung verzichtet werden konnte.

Reduktive Acetylierung des 3a/3b-Gemisches mit Zinkstaub/Acetanhydrid bei 0° (5 min)

12ab: Cl statt H
an C-8c: Br statt H
an C-83ab: Br statt H
an C-64ab: Br statt H
an C-65ab: Br statt Cl
an C-867ab: OH statt OAc
an C-48

gab zu 84% ein 4a/4b-Gemisch und daneben ein um ein Bromatom ärmeres, leicht abtrennbares Leukoacetat 4c.

Eine chromatographische Trennung der Leukoacetate 4a und 4b war für den nächsten Syntheseschritt (Fries-Verschiebung 4a \longrightarrow 5a) nicht erforderlich. Umsetzung des 4a/4b-Gemisches mit Acetanhydrid/Bortrifluorid bei 90° (15 min) gab gelbes, kristallisiertes 5a (50%), das sich dank seiner größeren Löslichkeit leicht von unverändert gebliebenem 4b abtrennen ließ; das ¹H-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃) zeigt Singulets bei δ 13.00 (5-OH), 2.58, 2.56 (6-Ac und 7-Me), 2.48 und 2.38 (1-OAc und 4-OAc).

Die hydrogenolytische Dehalogenierung von 5a zu 7a verlief nur in Gegenwart von Basen vollständig. Da aber Brom erheblich leichter und unter milderer Bedingungen austauschte als Chlor, wurde in zwei Stufen hydriert, um den Basenkontakt von 5a und die damit verbundene Entacetylierung möglichst einzuschränken: In Methanol in Gegenwart von Calciumcarbonat ließ sich an Palladium auf Kohle (20° C, Normaldruck) aus 5a leicht Bromwasserstoff zu 6 abspalten, das aus Methanol in großen, farblosen Quadern kristallisiert, die im Hochvakuum bei 80° zu gelben Prismen zerfallen. Die anschließende hydrierende Dechlorierung verlief auch in methanolischer Natriumacetatlösung nur langsam, wobei neben 7a auch das Monoacetat 7b entstand [¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 17.24 (s, 5-OH), 10.12 (s, 4-OH), δ_A 7.19, δ_B 6.76 (J_{AB} = 8 Hz, 2,3-H), 2.64 (s, 6-Ac), 2.56 (s, 7-Me), 2.34 (s, 1-OAc)]. Deren Gemisch gab nach anaerobem Verseifen mit wäßrigem 1N Natriumhydroxid, Oxidation mit wäßrigem Eisen (III)-chlorid in situ und schichtchromatographischer Aufarbeitung kristallisiertes Sty pandron (1) in einer auf 2b bezogenen Gesamtausbeute von 10%. Das so erhaltene Sty pandron stimmte in IR-, NMR-, UV-Spektrum und R_F-Wert mit authentischem 1 aus Nepodin¹⁰⁾ überein.

Wegen der unterschiedlichen Reaktivität der Halogenatome in 5a wurde eine schrittweise Dehalogenierung zu 7a über 6 bevorzugt. Dagegen war von dem zu 5a analogen 8-Bromderivat 5b zu erwarten, daß es sich auch einstufig glatt in 7a überführen lassen sollte.

Versuche, das als Ausgangsmaterial benötigte 8-Brom-7-methyl-juglon (2c) analog zu

2b durch Friedel-Crafts-Kondensation von 4-Brom-3-methylphenol mit Maleinsäureanhydrid in $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ -Schmelze herzustellen, waren jedoch präparativ nicht verwertbar, da das nur in geringer Menge entstehende Chinongemisch maximal 8% 2c enthielt. Hauptprodukt war 2b, das durch nucleophilen Halogenaustausch in der Schmelze entstanden war, und sich von 2c nur dünnschichtchromatographisch abtrennen ließ. In AlBr_3 -Schmelzen zersetzen sich die Reaktanten völlig.

Versuche, 5a oder 6 mit dem sonst sehr selektiv wirkenden Tributylzinnhydrid¹¹⁾ zu enthalogenieren, wurden unterlassen. Denn aus dem als Modellsubstanz untersuchten 1,5-Diacetoxy-3-acetyl-8-chlor-4-hydroxy-7-methylnaphthalin (8) entstand zwar die chlorfreie Verbindung, jedoch wurde gleichzeitig die Acetylgruppe an C-3 zur Ethylgruppe reduziert; analoges Verhalten wäre auch für 5a bzw. 6 zu erwarten.

Die NMR-Spektren verdanke ich Herrn Prof. Dr. H. Lackner.

References and Notes

1. G. S. Sidhu, M. Pardhasaradhi und M. H. Babu, Indian Chem. 13, 749 (1975).
2. G. S. Sidhu und K. K. Prasad, Tetrahedron Lett. 1970, 1739.
3. R. G. Cooke und J. G. Down, Tetrahedron Lett. 1970, 583.
4. H. Brockmann und H. Laatsch, Tetrahedron Lett. 1973, 3695.
5. H. Brockmann und H. Laatsch, Tetrahedron Lett. 1978, 453.
6. R. G. Cooke und L. G. Sparrow, Aust. J. Chem. 18, 218 (1965).
7. T. Batterham, R. G. Cooke, H. Duewell und L. G. Sparrow, Aust. J. Chem. 14, 637 (1961).
8. Z. Horii, M. Hanaoka, S. Kim und Y. Tamura, J. Chem. Soc. C 1963, 3940.
9. R. G. Cooke und H. Dowd, Aust. J. Chem. 6, 53 (1953).
10. Für eine Nepodin-Probe danke ich Herrn Prof. Dr. E. Leistner, D-463 Bochum.
11. G. J. M. v. d. Kerk, J. G. Noltes und J. G. A. Luijten, J. Appl. Chem. 7, 366 (1957).

(Received in Germany 12 June 1978; received in UK for publication 6 July 1978)