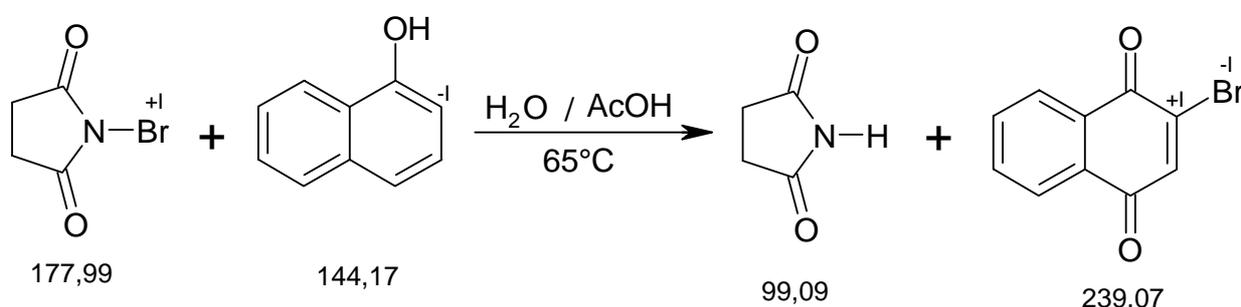


Cleistopholin1. Stufe:

Aus 1-Naphthol wird durch oxidative Bromierung mit NBS (N-Bromsuccinimid) 2-Bromnaphthochinon hergestellt, das dann als Edukt bei der Synthese des Cleistopholins dient.

Das Brom wird von +1 auf -1 reduziert, während das C₂-Atom des Naphthols oxidiert wird (Redoxreaktion):



Lit.: John R. Grunwell, Anastas Karipides, Carl T. Wigal, Stephen W. Heinzman, John Parlow, Joan A. Surso, Laura Clayton, Fred J. Fleitz, Martin Daffner, Jonathan E. Stephens, J. Org. Chem. 1991, 56, 91-95

Durchführung:09.11.00

Eine Lösung von 36,00 g NBS in 175 ml Eisessig und 350 ml Wasser wird auf 65°C erwärmt. Dazu tropft man langsam (Zutropfdauer ca. 45 min.) eine Lösung von 8,00 g (= 55,49 mmol) 1-Naphthol in ebenfalls 175 ml AcOH, die auf etwa 50°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich von gelb über orange nach rot, bis es schließlich immer dunkler wird. Gegen Ende des Zutropfens steigen braune Dämpfe (Brom) auf. Sind etwa 85 % des Naphthols zugegeben, wird das Gemisch trüb und hellt sich ein wenig auf. Nach Beendigung rührt man noch eine Stunde weiter.

10.11.00

Es ist ein dunkelbraunes Produkt ausgefallen, das abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Das eigentlich gelbe 2-Brom-1,4-naphthochinon ist also durch Nebenprodukte verunreinigt. Diese werden per Dünnschichtchromatographie sichtbar gemacht. Als Laufmittel verwendet man Ethylacetat/n-Hexan (1:1), aufgetragen werden eine Lösung des braunen Niederschlags, des Edukts 1-Naphthol sowie reines 2-Bromnaphthochinon als Referenz.

Als Ergebnis wird hier festgehalten, daß neben Naphthol noch zwei weitere Nebenprodukte (soweit unter UV erkennbar) vorhanden sind. Das Produktgemisch wird über Nacht im Trockenschrank bei 70°C getrocknet (Ausbeute: ca. 9,50 g).

13.11.00

Das 1-Naphthol wird entfernt, indem der Niederschlag in Essigester (EE) gelöst und mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt wird. Die Hydroxygruppe wird so deprotoniert und das Naphtholat geht in die wässrige Phase über. Man schüttelt solange aus, bis diese sich nicht mehr violett verfärbt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und dann das Lösemittel einrotiert.

Als weiterer Reinigungsschritt wurde versucht, das Produkt aus Ethanol umzukristallisieren, was jedoch nicht den gewünschten Effekt hatte (Überprüfung durch DC's). Auch ein Lösen in EE und Zugabe von n-Hexan im Überschuß (→Niederschlag fällt wieder aus) hatte keinen Reinigungseffekt.

Aus Zeitgründen wurde die Reinigung nicht weiter verfolgt, sondern ein zweiter, komplett neuer Ansatz ausgeführt. Hierbei wurden die Lösungsmittelvolumina erhöht, was letztlich zu einem reinen, gelben Produkt führte, das nur einmal umkristallisiert werden mußte (mit Ethanol).

Ausbeute: 7,21 g (= 30,16 mmol); Das entspricht 54,35 % in Bezug auf 1-Naphthol.

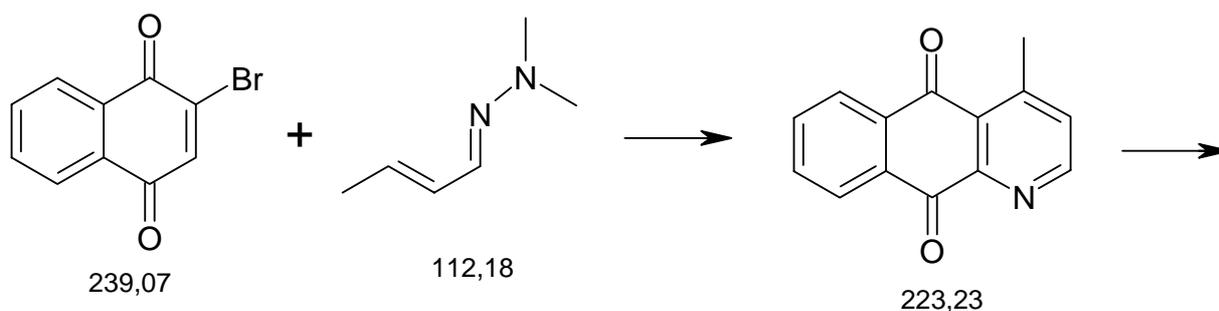
Charakterisierung des 2-Brom-1-4-naphthochinons:

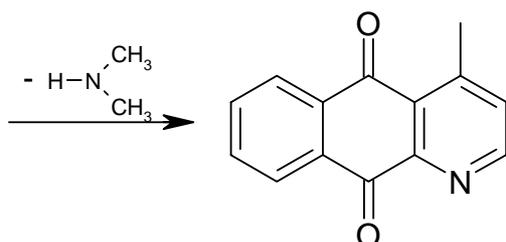
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,52 ppm (s, 3-H), 7,75-7,81 ppm (m, 6-H, 7-H), 8,06-8,20 ppm (m, 5-H, 8-H)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1680 cm⁻¹ (-C=O-Valenzschw.), 1660 cm⁻¹ (-C=O), 1595 cm⁻¹ und 1575 cm⁻¹ (C=C-Valenzschw. im Aromaten)

2. Stufe:

Darstellung des Cleistopholins (Benzo-[g]-chinolin-4-methyl-5,10-chinon) durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion von 2-Brom-1,4-Naphthochinon (→ aus 1. Stufe) mit Crotonaldehyddimethylhydrazon:





Aus dem Intermediat A wird Dimethylamin abgespalten und so das Cleistopholin erhalten. Triebkraft hierfür ist die Rearomatisierung des Pyridinrings.

Lit.: Bracher, Franz; Liebigs Ann. Chem.; 1989; 87-88

Durchführung:

14.11.00

Zu 10,63 g (= 44,46 mmol) des gelben, in Stufe 1 hergestellten 2-Brom-1,4-Naphthochinons in 88,5 ml Xylol (Isomerengemisch) gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre rasch eine Lösung von 5,02 g (= 44,75 mmol) Crotonaldehyddimethylhydrazon in 13,5 ml Xylol. Das dunkelrotbraune Reaktionsgemisch wird nun unter Rühren ca. sechs Stunden lang (15.50-22.00h) auf 140°C erhitzt (Rückflußkühler!).

15.11.00

Die abgekühlte Lösung wird abdekantiert, und der braune Niederschlag, der sich noch im Kolben befindet, mit etwa 100 ml EE gewaschen. Die Flüssigkeiten werden in einen Schütteltrichter überführt und fünfmal mit je 150 ml 2 n H₂SO₄ extrahiert. Dabei wird das Cleistopholin am Stickstoff protoniert und geht in die wässrige Phase über. Diese alkalisiert man danach mit 6 n NaOH (pH ~ 10), wobei ein gelbbrauner Niederschlag ausfällt. Dieser wird abfiltriert und im Trockenschrank bei 120°C getrocknet. Eine DC einer Lösung dieses Produkts in EE mit Essigester als Laufmittel und Referenzsubstanz zeigt, daß es sich bei dem Niederschlag um sehr reines Cleistopholin handelt.

Die überstehende rötliche, zuvor alkalisierte Lösung wird dreimal mit je 250 ml Ethylacetat extrahiert und über K₂CO₃ getrocknet.

16.11.00

Das Trockenmittel wird abfiltriert und der Essigester am Rotationsverdampfer eingengt. Diese Maßnahme brachte jedoch keine nennenswerten Produktrückstände mehr.

Ausbeute:

Die Gesamtausbeute beträgt 3,70 g (= 16,59 mmol) Cleistopholin als bräunliches Pulver. Das entspricht einer Ausbeute von 37,32 % bezogen auf das Bromnaphthochinon.

Ein Grund für die relativ geringe Ausbeute könnte das Crotonaldehyddimethylhydrazon sein, das nicht frisch hergestellt wurde, sondern schon etwa einen Tag bei Raumtemperatur alterte (Farbveränderung von gelb auf rötlich). Dadurch könnten evtl. Cyclisierungs- oder Polymerisierungsreaktionen eingetreten sein.

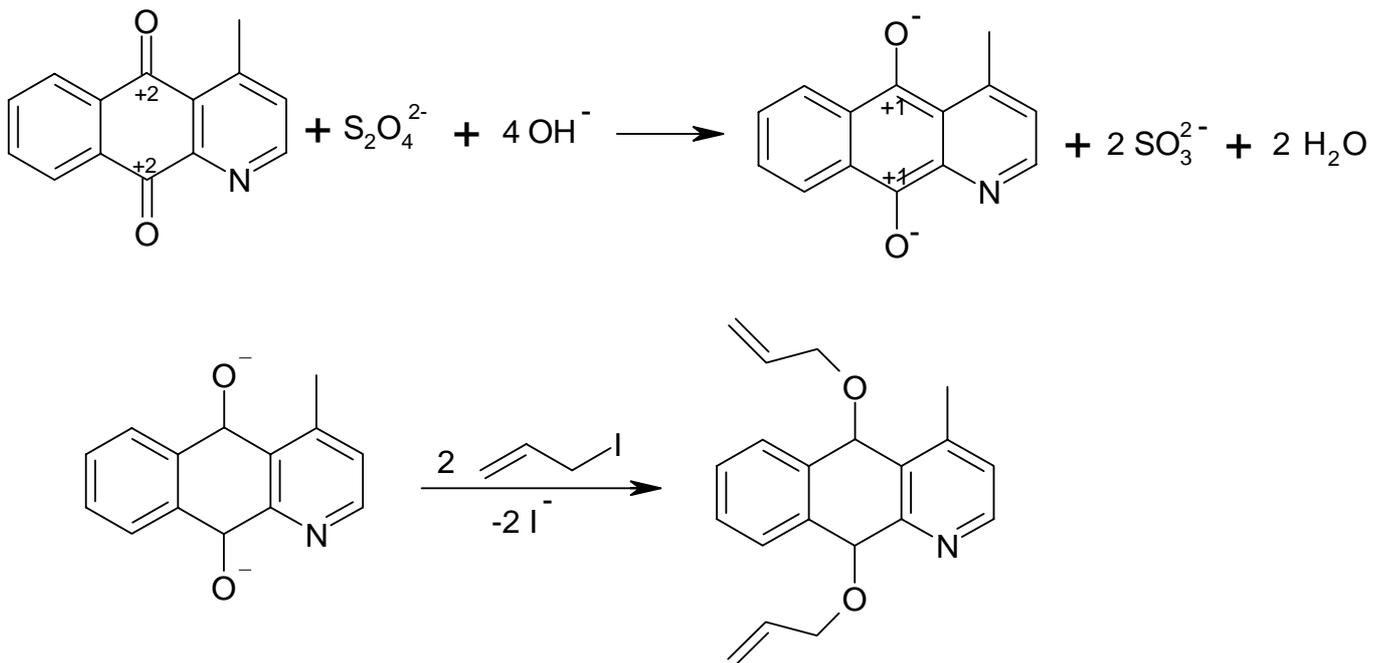
Charakterisierung des Cleistopholins:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,9$ (s, $-\text{CH}_3$), $7,5$ (d, 3-H), $7,8$ (dd, 7-H, 8-H), $8,3$ und $8,4$ (dd, 6-H, 9-H), $8,9$ (d, 2-H); (schlechte Auflösung)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1685 \text{ cm}^{-1}$ ($-\text{C}=\text{O}$ -Valenzschw.), 1665 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{O}$), 1595 cm^{-1} und 1575 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ -Valenzchw. im Aromaten), 1300 cm^{-1} , 980 cm^{-1} , 725 cm^{-1}

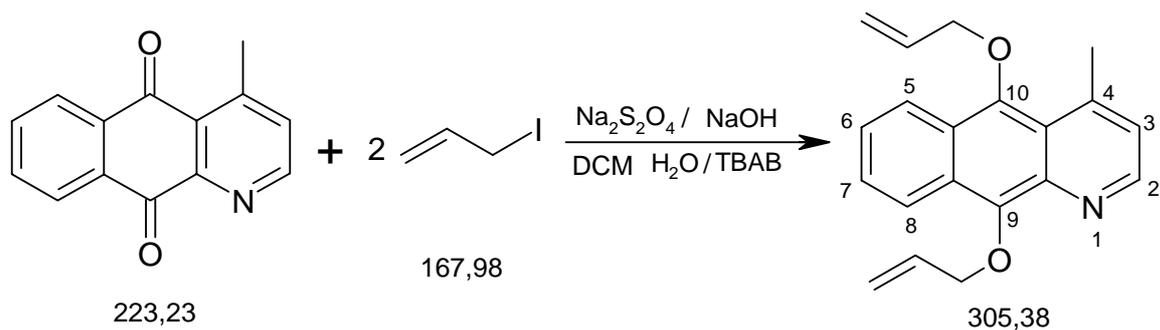
3. Stufe (Weiterverarbeitung des Cleistopholins):

Cleistopholin soll mit Allyljodid an den beiden chinoiden Sauerstoffatomen alkyliert werden. Somit entsteht ein Derivat des Annopholins (9,10-Dimethoxy-4-methyl-1-azaanthrazen). Als Reduktionsmittel dient Natriumdithionit im alkalischen Milieu.



(reduktive Alkylierung)

Nachdem das Dianion gebildet wurde, spaltet der Allylrest das Jodanion ab und addiert sich an den negativ geladenen Sauerstoff.



Lit.: Gabriel Vallejos; Bruce K. Cassels; Marcus Caroli Rezende; Silvia Sepulveda; Synth. Commun.; 29 (5); 1999; 809-814; (abgeändert; Analogieprinzip)

Durchführung:

17.11.00

In einen 50 ml Rundkolben, der zuvor unter Stickstoff ausgeglüht wurde, gibt man 0,22 g (= 1,00 mmol) Cleistopholin, 0,45 g (=2,58 mmol) Natriumdithionit und 0,46 g (= 1,44 mmol) TBAB (Tetrabutylammoniumbromid/ Phasenvermittler). Das Cleistopholin wird mit ca. 19 ml Dichlormethan gelöst, bevor noch 19 ml Wasser (→ Zweiphasensystem) hinzugefügt werden. Das dunkle Reaktionsgemisch wird nun 10 Minuten lang unter N₂-Atmosphäre mit 0,49 g (=12,29 mmol) Natriumhydroxidplättchen gerührt. Diese lösen sich im Wasser. Das TBAB bewirkt die Vermischung der beiden Phasen an der Phasengrenzlinie. So wird das Cleistopholin allmählich nach obigen Reaktionsgleichungen vom Na₂S₂O₄ reduziert und von der entstandenen Natronlauge deprotoniert. Es bildet sich das Dianion.

Nachdem dann zügig 0,65 ml (≈ 6,80 mmol) Allyljodid mit einer Spritze durch das den Kolben verschließende Septum gegeben wurde, läßt man die sich aufhellende rotviolette Lösung für 4 Stunden bei Raumtemperatur kräftig rühren.

Nach dieser Zeit wird die nun hellrote Lösung sofort mit zweimal 20 ml Wasser gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, und die organischen Phasen über Nacht über Natriumsulfat getrocknet.

20.11.00

Das Trockenmittel wird getrennt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Zurück bleibt ein rotbraunes Öl, bei dem ein starker Allylmercaptangeruch auffiel. Das Öl wird an der Hochvakuumanlage bei $p = 6,9 \cdot 10^{-2}$ mbar vollständig getrocknet. Man erhält 751 mg eines erhärteten dunkelroten Feststoffs. Von dem Rohprodukt wird eine DC (Laufmittel EE:n-Hexan = 1:2) gemacht, bei der eine Aufspaltung in zwei Flecken ($R_{f,1} = 0,0$; $R_{f,2} \approx 0,8$) erkennbar wird.

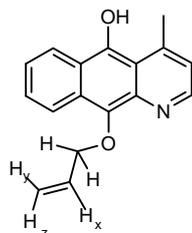
Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt per Flash-Chromatographie (Kieselgel; Länge der Säule: 20 cm, Ø: 5 cm, Eluationsmittel: Ethylacetat/n-Hexan 1:2).

Die Fraktionen 4-15 mit der gelben Lösung des Produkts werden vereinigt und das Lösemittel eingengt. Zurück bleibt eine hellgelbe zähe Flüssigkeit, die nach einiger Zeit auskristallisiert. Die Ausbeute liegt bei etwa 120 mg (= 0,45 mmol; das entspricht einer Ausbeute von 45 %).

Nun wird das Nebenprodukt ($R_f = 0,0$) mit Ethanol aus der Säule gespült und in gleicher Weise gewonnen. Ausbeute hier: ca. 290 mg dunkelgelbe Kristalle.

Identifizierung der Produkte:

Das eigentliche Produkt wurde als „Monoallyl“annopholin identifiziert, d.h. es fand nur eine Einfachalkylierung statt. Ob diese nun am Sauerstoff in 9- oder in 10-Stellung geschah, konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Wahrscheinlicher erscheint jedoch die Addition am 9-O, aufgrund der fehlenden sterischen Hinderung, wie sie durch die Methylgruppe am 4-C-Atom in bezug auf den 10-Sauerstoff vorliegt:



Ein Grund dafür, warum nicht zweifach alkyliert wurde, könnte die zu schnelle Zugabe des Allyljodids zur Reaktionsmischung sein, wobei es mit dem im Überschuß vorliegenden Natriumdithionit abreagierte (→ Bildung von Allylmercaptan (Geruch!)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,63$ ppm (m, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$), $2,81$ ppm (s, $-\text{CH}_3$), $4,56$ ppm (dd, $-\text{H}_z$), $4,82$ ppm (dd, $-\text{H}_y$), $5,10$ ppm ($-\text{OH}$), $5,24$ ppm (m, $-\text{H}_x$), $7,24$ ppm (d, 3-H), $7,47$ ppm (m, 6-H oder 7-H), $7,67$ ppm (m, 7-H oder 6-H), $7,92$ ppm (dd, 5-H), $8,10$ ppm (dd, 8-H), $8,58$ ppm (d, 2-H)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2920$ cm^{-1} ($-\text{CH}_2-$ / C-H-Valenzschw.), 1670 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{O}$ -Schw.), 1600 cm^{-1} , 1450 cm^{-1} (Alkane ?), 1390 cm^{-1} ($-\text{CH}_3$; symmetr. Deformationsschw.), 1240 cm^{-1} ($-\text{OH}$ -Gruppe)

Das „Nebenprodukt“ stellte sich als das eingesetzte TBAB heraus.