

57)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

314. Band, Heft 6, Seite 481—488

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

**Ortho-Effekte in 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen und
ihren Hydrierungsprodukten, 1. Mitt.
o-Aminomethyl-naphthalacetone**

Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger und Wolfgang Wiegrebe^{*)**)}

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 481-488 (1981)

Ortho-Effekte in 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen und ihren Hydrierungsprodukten, 1. Mitt.

o-Aminomethyl-naphthalacetone

Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger und Wolfgang Wiegrebe^{*)**})

Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 397

8400 Regensburg

Eingegangen am 21. August 1980

Die Herstellung der Verbindungen **3** bis **21** wird beschrieben.

Ortho Effects in 1-[(o-Aminomethyl)aryl]-1-buten-3-ones and their Hydrogenation Products, I: o-(Aminomethyl)naphthalacetones

Synthetic procedures leading to compounds **3** to **21** are described.

Bei ms-Untersuchungen des von *Faber*¹⁾ aus *Cynanchum vincetoxicum* isolierten Vincetens (**1a**) beobachtete *Budzikiewicz*²⁾ einen Verlust von $\cdot\text{OC}_2\text{H}_5$ (m/z 308; 99 % r.I.) und beim Dihydro-Vinceten (**1b**) die Abspaltung der gesamten Seitenkette ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$; m/z 282; 55 % r.I.). Wir untersuchten daraufhin das Fragmentierungsverhalten von Naphthalinen mit C_4 -Seitenketten und stellten fest, daß diese Naphthalin-Derivate aus den Molekülfractionen C_4 -Bruchstücke abspalten, es sei denn, die Seitenkette ist ungesättigt mit Konjugation zum Ring³⁾. Durch Untersuchung komplizierter aufgebauter Modells-substanzen mit basischer o-ständiger Seitenkette und D-Markierungen in der basischen und der Butyl-Seitenkette sollte der Mechanismus dieser ms-Reaktionen geklärt werden. Im folgenden werden die Synthesen der Verbindungen **3** bis **21** beschrieben (Abb. 1).

2,3-Dimethoxy-6-methyl-naphthalin (**2**)³⁾ wurde nach Friedel-Crafts zu **3** umgesetzt. Das ¹H-NMR-Spektrum beweist das Substitutionsmuster (4 arom. Protonen als Singulets). Vilsmeier-Formylierung von **2** führte nicht zu **4**, sondern lt. GC zum **2** :

^{**) Herr Prof. Dr. Ing. H. Hartmann, Braunschweig, zum 85. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.}

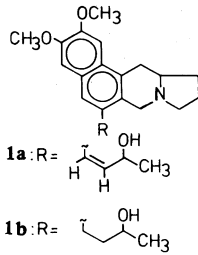
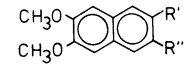


Abb. 1

1-Gemisch aus zwei monoformylierten Verbindungen, das nicht weiter untersucht wurde, da **4** in größerer Menge für die Weiterverarbeitung gebraucht worden wäre. – Zum Aufbau der Butylseitenkette wurde **3** mit *n*-Butyl-Li und Acetaldehyd umgesetzt. Das Reaktionsgemisch enthielt u. a. folgende Produkte: durch nucleophilen Angriff des Butylanions entsteht der tert. Alkohol **5**; als 1 : 1-Additionsprodukt bildet sich der gewünschte sek. Alkohol **6**, durch 1+2-Reaktion das Additionsprodukt **7**.



R'	R''	R'	R''
2: CH ₃	H	12: CH ₂ Br	CO-OCH ₃
3: "	CO-CH ₃	13: "	CO-CH ₃
(4): "	CH=O	14: CH ₂ N(Et) ₂	CO-OCH ₃
5: "	C(OH)CH ₃ -nC ₄ H ₉	15: "	CH ₂ OH
6: "	CO-CH ₂ -CH(OH)-CH ₃	16: "	CH=O
7: "	CO-CH(CH(OH)-CH ₃) ₂	(17: - CH ₂ -O-CO-)	
8: "	CO-CH ₂ -CH(O-Ac)-CH ₃	18: CH ₂ N(Et)	CH(OH)-CH ₂ -CO-CH ₃
9: "	COOH	19: "	CH=CH-CO-CH ₃
10: "	CO-OCH ₃	20: "	CH=CH-CH(OH)-CH ₃
11: "	CO-OC ₂ H ₅	20a: "	CH=CH-CD(OH)-CH ₃
		21: CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH(OH)-CH ₃

Abb. 2

Abgesehen von (M⁺-C₃H₆O; 35 % r.I.) entstehen alle Fragmente bei **5**, **6** und **7** durch einfachen Bindungsbruch und sind im Einklang mit den angegebenen Strukturen (s. Exp. Teil). Die erwähnte Aceton-Abspaltung kann durch eine vorgelagerte Redox-Reaktion zur 1-Hydroxy-butanon(3)-Partialstruktur erklärt werden. – **6** läßt sich zu **8** acetylieren, das sich allerdings mit NBS nicht an der aromat. Methylgruppe bromieren läßt. Auch die Borhydrid-Reduktion mit anschließender Wasserabspaltung zum Allylalkohol gelingt nicht im präparativen Maßstab: in beiden Fällen entstehen komplexe Gemische.

Durch Hypobromit-Spaltung⁴⁾ von **3** entsteht die als Abbauprodukt des Podophyllins⁵⁾ bekannte Carbonsäure **9**, die zum Methyl-(**10**) bzw. Ethyl-Ester (**11**) umgesetzt wurde. Das komplizierte MS von **11** wurde durch DADI⁶⁾ geklärt:

M⁺ = m/z 274 → m/z [259 (-[•]CH₃); 246 (-C₂H₄); 245 (-[•]C₂H₅); 229 (-C₂H₅O[•]); 228 (-C₂H₅OH; o-Effekt der Methylgruppe); 201 (-[•]COOEt)].

m/z 229 → m/z [214 (-[•]CH₃); 201 (-CO); 183; 157]

m/z 228 → m/z [213 (-[•]CH₃); 200 (-CO); 181; 171]

Aus **10** entsteht mit NBS die Brommethylverbindung **12**. Die entspr. Umsetzung von **3** liefert zwar **13**, das aber im Gegensatz zu **12** (→ **14**) nur unzulänglich mit Diethylamin

reagiert. – Versuche, die Carbonsäure **9** durch Photobromierung oder mit NBS umzusetzen, gaben nur Spuren der erwarteten o-Brommethylverbindung. – **14** ließ sich problemlos zum Alkohol **15** reduzieren, während dessen Oxidation zu **16** schwierig war: Chromylchlorid^{7),8)} als Beispiel einer Chrom-Ester-Oxidation führte lt. DC zu vielen Dragendorff-negativen Produkten; vergleichsweise günstig war MnO₂ in CCl₄, obwohl auch hier abhängig von der Reaktionszeit (dc-Kontrolle) N-freie Verbindungen auftreten. Die MnO₂-Oxidation liefert auf ungeklärtem Weg 2,3-Dimethoxy-naphthalin, die Carbonsäure **9** – sie ist lt. MS mit einer Verbindung verunreinigt, die 2 H weniger besitzt und möglicherweise das Lakton **17** ist – und den gewünschten Aminoaldehyd **16**, der mit Aceton zum Aldoladditionsprodukt **18** und zum α , β -ungesättigten Keton **19** reagiert.

18 ist durch das Multiplett bei 2.80–3.30 ppm für $\text{O-CH(OH)-CH}_2\text{-CO}$ charakterisiert. – Im MS verliert M^+ = m/z 359 (8 % r.I.) Wasser zu m/z 341. Der weitere Zerfall entspricht **19**. – Im MS von **19** ist die $^{\bullet}\text{CO-CH}_3$ -Abspaltung interessant, die wir als Folge einer Ringschlußreaktion (Abb. 3) erklären.

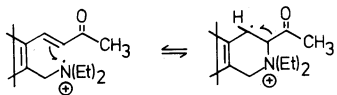


Abb. 3

Borhydrid-Reduktion von **19** führt zum Aminoalkohol **20**, Bordeuterid zu **20a**. **20** und **20a** sind Modellverbindungen für **1a**: ihre spektroskopischen Daten werden in einer nachfolgenden Publikation besprochen. – Versuche, aus **20** durch Hydrierung (Pd/C) das entspr. Dihydroderivat als **1b**-Modell herzustellen, führten unter gleichzeitiger reduktiver Desaminierung zu **21**. Die Abspaltung von C₃H₆O im MS dieser Verbindung durch *McLafferty*-Umlagerung wird ebenfalls später diskutiert.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Dr. Tottoli, (unkorr.). *IR*: Beckman Acculab III. Falls nichts anderes angegeben, als KBr-Preßling, bei Ölen als Film (NaCl-Platten). ¹H-NMR: Varian EM 360 A (60 MHz) in CDCl₃, ca. 5proz., bei 35°, TMS inn. Stand., falls nichts anderes angegeben. Bruker WH 90 (90 MHz), entspr. *MS*: Varian MAT CH 5, Anregungsenergie 70 eV, falls nichts anderes angegeben. Hochauflösende Messungen und Analyse metastabiler Übergänge (DADI; E/B und E/B² Linked Scan Methode): Gerät 311A, Varian MAT. *UV*: Shimadzu 210, Beckman DB-GT, in Methanol (Uvasol® Merck), 10 mm Schichtdicke. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg (Leiter G. Wandler).

2,3-Dimethoxy-6-acetyl-7-methyl-naphthalin (**3**)

72 g AlCl₃ wurden in 450 ml absol. Dichlorethan suspendiert und unter Kühlung im Eis/NaCl-Bad mit 38,5 g Acetylchlorid versetzt. Dazu wurde bei 0° eine Lösung von 90 g **2** in 1400 ml absol. Dichlorethan getropft. Nach einigen h Rühren im Eisbad und über Nacht bei Raumtemp. wurde auf 1000 ml Eis/2N-HCl gegossen. Die organ. Phase wurde abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem beim Einengen zurückbleibenden schwarzbraunen öligen Rückstand kristallisierte das Produkt

beim Versetzen mit wenig Ether in der Tiefkühltruhe. Die gelbweißen Kristalle wurden aus EtOH umkristallisiert. Aus der Mutterlauge konnte durch Feststoffdestillation eine zusätzliche Produktfraktion gewonnen werden. Ausb. 49,5 g (46 %), Schmp. 112–114°. $C_{15}H_{16}O_3$ (244.1) Ber. C 73.8 H 6.55 Gef. C 73.9 H 6.63. IR (KBr): 1690 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): m/e 244 (63 % M^+), 229 (100 %), 201 (33 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.70 (s; 6H, O-CH_3 und O-CO-CH_3), 4.05 (s; 6H, 2 O-CH_3), 7.02 (s; 1H, O-H-1), 7.15 (s; 1H, O-H-4), 7.48 (s; 1H, O-H-8), 8.13 (s; 1H, O-H-5). UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 217 (4.30), 252 (4.60), 258 (4.59), 308 nm (4.07).

Umsetzung von **3** mit Butyllithium und Acetaldehyd

4.88 g **3** wurden in 100 ml absol. THF gelöst und im Trockeneis/Aceton-Bad auf -78° gekühlt. Dazu wurden unter N_2 12.25 ml einer 15proz. Lösung von BuLi in Hexan zugegeben. Während der folgenden 4 h wurden 0,88 g Acetaldehyd in 100 ml absol. THF durch einen auf -20° gekühlten Tropftrichter zugegeben. Anschließend wurde noch 1 h bei -78° gerührt, dann langsam auf Raumtemp. erwärmt, mit 5 ml Wasser versetzt, eine geringe Menge Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organ. Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Einengen blieb ein gelbgrünes Öl. Die DC an $\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$ zeigte, daß es aus 4 Substanzen bestand, von denen die zwei mit den höchsten RF-Werten positiv mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagierten. Das Reaktionsgemisch wurde über eine SiO_2 -Säule (50 cm/ \varnothing 4 cm, -20°) mit EtOAc getrennt (Fraktionen zu 15 ml).

Die Fraktionen 8–10 enthielten wenige mg einer Substanz mit RF 0,79, die ms als 2,3-Dimethoxy-6-(1-hydroxy-1-methyl-pentyl)-7-methyl-naphthalin (**5**) identifiziert wurde. Die Fraktionen 11–13 bestanden aus **3**. Die Fraktionen 15–23 mit RF 0.64 enthielten das gewünschte 2,3-Dimethoxy-6-(3-hydroxy-1-oxo-butyl)-7-methyl-naphthalin (**6**), Schmp. 102–104°. Aus den Fraktionen 26–33 mit RF 0.47 wurde 2,3-Dimethoxy-7-methyl-6-[3-hydroxy-2-(α -hydroxyethyl)]-butyronaphthon (**7**) als Öl isoliert.

5: MS (70 eV): $C_{19}H_{26}O_3$ m/e 302 (32 % M^+), 284 (18 %), 245 (100 %), 203 (79 %), 202 (37 %), 198 (40 %). MS (Hochauflösung): Ber. 302.1882 Gef. 302.1868 (Δm 1.4; 4.6 ppm) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.7–1.45 (m; 9H, $-\text{C}_4\text{H}_9$), 1.65 (s; 3H, $\text{CR}_2(\text{OH})-\text{CH}_3$), 2.62 (s; 3H, O-CH_3), 3.91 (s; 6H, 2 O-CH_3), 6.90, 7.00, 7.48, 7.74 (s; 4H, O-H).

6: IR (KBr): 1674 cm^{-1} (CO). MS (12 eV): $C_{17}H_{20}O_4$ m/e 288 (100 % M^+), 270 (22 %), 255 (22 %), 245 (12 %), 244 (69 %), 230 (35 %), 229 (83 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.80 (d; $J = 6\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 2.10 (s; 3H, O-CH_3), 2.67 (d; $J = 6\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.50 (s; 1H, $-\text{OH}$), 3.65–4.18 (m; 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.93 (s; 6H, 2 O-CH_3), 6.58, 6.76, 6.92, 7.71 (s; 4H, O-H).

7: MS (70 eV): $C_{19}H_{24}O_5$ m/e 332 (4 % M^+), 291 (1 %), 288 (3 %), 270 (9 %), 255 (29 %), 229 (100 %), 201 (25 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.00 (m; 1H, $-\text{CO}-\text{CH}<$), 1.26 (d; $J = 6\text{ Hz}$, 6H, 2 x $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$), 2.63 (s; 3H, O-CH_3), 2.90–3.80 (m; 2H, 2 x $-\text{CH}(\text{OH})-$), 4.05 (s; 6H, 2 x O-CH_3), 4.40 (s breit; 2H, 2 x OH), 7.05, 7.17, 7.51, 8.10 (s; 4H, O-H).

2,3-Dimethoxy-6-(1-oxo-3-acetoxy-butyl)-7-methyl-naphthalin (**8**)

1,2 g **6** wurden in 80 ml frisch dest. Acetanhydrid mit 1,0 ml Pyridin versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 18 h bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiskühlung wurde mit 200 ml Wasser hydrolysiert, mit konz. Ammoniak annähernd neutralisiert und 3mal mit 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der leicht gelbliche, ölige Rückstand war einheitlich ($\text{SiO}_2/\text{EtOAc}$). Ausb. 1.32 g (96 %). IR (Film): 1735,

1673 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ m/e 330 (58 % M^+), 288 (2 %), 270 (24 %, *220.91), 255 (55 %, *240.83), 229 (100 %, *158,91, *194,22), 201 (24 %, *176.42). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.38 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OAc)- CH_3), 2.00 (s; 3H -COCH₃), 2.57 (s, 3H, O-CH_3), 3.05, 3.50 (ABX; J = 16/7 Hz, 2H, -CO-CH₂-), 3.95 (s; 6H, 2 O-CH_3), 5.49 (tvomq; J = 6/7 Hz, 1H, -CH(OAc)-), 6.97, 7.10, 7.43, 8.05 (s; 4H, O-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 215 (4.41), 244 (4.46, sh), 252 (4.59), 258 (4.58), 304 nm (4.10).

2,3-Dimethoxy-7-methyl-naphthalin-6-carbonsäure (**9**)

2,3 g **3** wurden analog 2,3-Dimethoxy-6-acetonaphthon⁴⁾ mit 38 g NaOH in 200 ml Wasser und 45 g Brom umgesetzt. Umkristallisation aus EtOH. Ausb. 18 g (78 %), Schmp. 224–226°, Lit.⁵⁾: 223–225°. IR (KBr): 3250 (OH), 1708 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (F_2CCOOD): δ (ppm) = 2.21 (s; 3H, O-CH_3), 3.54 (s; 6H, 2 O-CH_3), 6.54, 6.66, 6.96, 7.90 (s; 4H, O-H), 10.10 (s; 1H, -COOH). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 229 (4.68), 270 (3.61, sh), 326 nm (3.47).

2,3-Dimethoxy-7-methyl-6-naphthalincarbonsäure-methylester (**10**)^{5),9)}

2,3-Dimethoxy-7-methyl-6-naphthalincarbonsäure-ethylester (**11**)

Veresterung mit Diazomethan: 3,42 g **9** wurden in 200 ml MeOH/H₂O 10/1 gelöst und mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis eine leichte Gelbfärbung bestehen blieb. Die Lösung wurde nach 1 h bei Raumtemp. eingengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und abdestilliert. Umkristallisation aus MeOH ergab 3,5 g **10** (96 %).

Veresterung mit MeOH/H₂SO₄: 17,5 g **9** wurden in 500 ml MeOH absol. mit 30 ml konz. H₂SO₄ 5 h unter Rückfluß erhitzt. Übliche Aufarbeitung; 14,8 g **10** (79 %).

Veresterung mit EtOH/H₂SO₄: Darstellung des Ethylesters **11** analog, Schmp. 105–106° (EtOH).

10: IR (KBr): 1715 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ m/e 260 (100 % M^+), 229 (32 %), 228 (21 %, *199.94), 200 (48 %, *175.44). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.70 (s; 3H, O-CH_3), 3.90 (s; 3H, -COOCH₃), 4.00 (s; 6H, 2 O-CH_3), 7.00, 7.12, 7.49, 8.34 (s; 4H, O-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 208 (4.06, sh), 220 (4.19, sh), 247 (4.71), 296 nm (4.00).

11: IR (KBr): 1705 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ m/e 274 (100 % M^+), 259 (4 %), 246 (8 %), 245 (19 %), 229 (39 %), 228 (34 %), 201 (48 %), 200 (37 %, *145.44). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃), 2.68 (s; 3H, O-CH_3), 3.98 (s; 6H, 2 O-CH_3), 4.42 (q; J = 7 Hz, 2H, -COOCH₂-), 7.00, 7.13, 7.50, 8.33 (s; 4H, O-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 208 (4.07, sh), 220 (4.17, sh), 248 (4.67), 253 (4.64, sh), 296 nm (4.01).

2,3-Dimethoxy-6-brommethyl-7-naphthalincarbonsäure-methylester (**12**)

13 g (50 mmol) **10** wurden in 200 ml absol. CCl₄ gelöst und mit 8,2 g (50 mmol) N-Bromsuccinimid sowie 100 mg Azo-bisobutyronitril versetzt. Die Lösung wurde unter Rückfluß bis zum Anspringen der Reaktion erwärmt und ca. 2 h im leichten Sieden gehalten. Dann wurde vom Succinimid abgesaugt, mit CCl₄ gewaschen und das Filtrat eingengt. Es blieben 12 g eines hellbraunen, amorphen Rückstands. Schmp. 122–126°. Umkristallisation aus Benzol/Petrolether 1 : 2 ergab 11,5 g (68 %) des kristallinen Produktes. Schmp. 137–141°. IR (KBr): 1710 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ m/e 338/340 (4 % M^+), 259 (100 %), 258 (49 %), 229 (35 %, *202.47), 201 (32 %, *176.72), 200 (27 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.96 (s; 9H, 2 O-CH_3 und -COOCH₃), 5.09 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{Br}$), 7.02, 7.10, 7.67, 8.34 (s; 4H, O-H). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 205 (4.29), 245 (sh), 260 (4.80), 285 nm (4.12, sh).

2,3-Dimethoxy-6-brommethyl-acetonaphthon (13)

21 g (86 mmol) **3** wurden in 600 ml absol. CCl_4 zum Sieden erhitzt. Dazu wurden 14,3 g (89 mmol) Brom in 200 ml absol. CCl_4 getropft, während die Reaktionsmischung mit einer 500 Watt-Lampe bestrahlt wurde. Nach 1 h war die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde zu 2/3 abdestilliert, das Produkt durch Zugabe von 1 l Petrolether gefällt. Umkristallisation aus Benzol/Petrolether ergab 13,4 g **13** (48 %), Schmp. 103–105°. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ (323.0) Ber. C 55.7 H 4.64 Br 24.8 Gef. C 55.7 H 4.70 Br 24.5. MS (70 eV): m/e 322/324 (9 % M^+), 244 (62 %), 229 (100 %), 201 (29 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.58 (s; 3H, $-\text{COCH}_3$), 3.96 (s; 6H, 2 O-CH_3), 4.47 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{Br}$), 7.00, 7.11, 7.57, 8.15 (s; 4H, O-H).

2,3-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-naphthalincarbonsäure-methylester (14)

Zu 5,3 g **12** in 200 ml absol. Benzol wurden bei Raumtemp. 3,4 g frisch dest. Diethylamin in 50 ml absol. Benzol getropft. Dann wurde 2 d bei 40° gerührt. Dabei schied sich ein feiner kristalliner Niederschlag ab. Die Benzollösung wurde mit verd. NaHCO_3 -Lsg. und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand ließ sich nicht im Kugelrohr destillieren. IR (Film): 1710 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.77 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.29 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- CH_2 -), 3.59 (s; 3H, $-\text{COOCH}_3$), 3.62 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-N}<$), 3.67 (s; 6H, 2 O-CH_3), 6.79 (s; 2H, O-H), 7.47, 7.83 (s; 2H, O-H).

2,3-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-hydroxymethyl-naphthalin (15)

Zu 1 g LiAlH_4 in 50 ml absol. THF wurden 2,5 g des rohen Aminoesters **14** in 100 ml absol. THF unter Eiskühlung getropft. Danach wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, die Reaktionsmischung im Eisbad gekühlt und überschüssiges LiAlH_4 mit möglichst wenig Wasser hydrolysiert. Vom Niederschlag wurde abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Ether gewaschen, die organ. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert; 2,1 g bräunliches Öl, das im Kugelrohr destilliert wurde (Sdp._{0.04} 200–220° Luftbadtemp.). Das leicht gelblich gefärbte Öl wurde im Kühlschrank kristallin. Schmp. 106–107°. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (303.2) Ber. C 71.3 H 8.25 N 4.6; Gef. C 70.8 H 8.19 N 4.8. MS (70 eV): m/e 303 (10 % M^+), 272 (3 %), 230 (100 %), 229 (23 %), 228.00, 201 (12 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.03 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.50 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N- CH_2 -), 3.67 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-N}<$), 3.90 (s; 6H, 2 O-CH_3), 4.56 (s; 2H, $\text{O-CH}_2\text{-OH}$), 5.69 (s breit; 1H, austauschbar mit D_2O , $-\text{OH}$), 6.99 (s; 2H, O-H), 7.42, 7.53 (s; 2H, O-H).

2,3-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-naphthaldehyd (16)

1,5 g **15** wurden in 300 ml absol. CCl_4 gelöst und mit 12 g MnO_2 aktiv (Merck) bei Raumtemp. kräftig gerührt. Die Reaktion wurde dabei dc verfolgt ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; Detektion mit Dragendorff's Reagens und Dinitrophenylhydrazin). 20 h wurden als optimale Reaktionszeit ermittelt. Die Lösung wurde durch ein gehärtetes Filter filtriert oder zentrifugiert und abgedampft, der ölige, hellbraune Rückstand in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und über eine 30 cm Säule (O 3 cm, Al_2O_3) mit CH_2Cl_2 chromatographiert. Damit konnten N_2 -freie Reaktionsprodukte (Dragendorff-negative Reaktion) abgetrennt werden. Der Aldehyd enthielt nur eine geringe Beimengung von Ausgangsmaterial und war für die weitere Verwendung rein genug. Für analytische Zwecke wurde **16** durch PSC an $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gereinigt. Laufstrecke 18 cm, zweimalige Entwicklung.

Eines der N-freien Produkte (oberste Zone) konnte durch PSC isoliert (RF 0.66) und durch MS und Vergleich mit authentischem Material (DC, IR, NMR) als 2,3-Dimethoxy-naphthalin identifiziert

werden. Die zweitoberste Zone enthielt **9** und **17** (?). Drittoberste Zone: **15**, Unterste Zone: **16**. **16**: IR (Film): 1685 cm⁻¹ (CO). MS (70 eV): C₁₈H₂₃NO₃ m/e 301 (1 % M⁺), 272 (7 %), 230 (100 %), 229 (27 %), 215 (6 %), 201 (16 %), 187 (16 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 2.57 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 4.03 (s; 8H, 2 Ø-OCH₃ und Ø-CH₂-N<), 7.07, 7.17 (s; 2H, Ø-H, H-1 und H-4), 7.66 (s; 1H, Ø-H, H-5), 8.18 (s; 1H, Ø-H, H-8), 10.45 (s; 1H, Ø-CHO).

2,3-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-(buten(1)-on(3)yl)-naphthalin (19) und 2,3-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-(1-hydroxy-3-oxo-butyl)-naphthalin (18)

Zu 1 g **16** in 150 ml absol. MeOH und 10 ml absol. Aceton wurden unter N₂ bei Raumtemp. 50 ml 2N-NaOH langsam zuge tropft. Nach 5 h wurde die Lösung auf 70 ml eingengt, mit 100 ml Wasser verdünnt und 5mal mit 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherlösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt, der hellgelbe, ölige Rückstand dc untersucht (Al₂O₃/CH₂Cl₂): zwei mit Dinitrophenylhydrazin anfärbbare Substanzen mit RF 0.58 und 0.42, daneben noch 4 sehr kleine Substanzflecke mit RF unter 0.25, die sich mit Dinitrophenylhydrazin nicht anfärben ließen.

Der gesamte Reaktionsrückstand wurde daraufhin sc an Al₂O₃ mit CH₂Cl₂ getrennt (Säulenlänge 60 cm, Ø 3 cm, Fraktionen zu 15 ml): Die Fraktionen 1–25 enthielten sehr geringe Substanzmengen, die sich zwar mit Dinitrophenylhydrazin anfärben ließen, jedoch mit Dragendorff's und Mayer's Reagens keine Reaktion gaben. In den Fraktionen 51–83 war das gewünschte **19**, das mit Dragendorff's Reagens, Dinitrophenylhydrazin und Mayer's Reagens positiv reagierte. Ausb. ca. 400 mg, Schmp. 108°.

Die Fraktionen >85 enthielten **19** im Gemisch mit wenig **18** (MS) und wurden durch PSC an Al₂O₃/CH₂Cl₂ getrennt. Dabei wurden 70 mg **19** und ca. 10 mg **18** erhalten.

19: IR (KBr): 1671 cm⁻¹ (CO). MS (70 eV): C₂₁H₂₇NO₃ m/e 341 (62 % M⁺), 326 (15 %, *311.65), 312 (22 %, *285.46), 298 (39 %, *260.42), 283 (6 %, *234.86), 270 (42 %, *213.78), 268 (24 %), 255 (26 %), 227 (100 %, *190.85), 212 (55 %, *197.99). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.09 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 2.50 (s; 3H, -COCH₃), 2.61 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.79 (s; 2H, Ø-CH₂-N<), 4.04 (s; 6H, 2 Ø-OCH₃), 6.62, 8.34 (AB; J = 17 Hz, 2H, -CH=CH-), 7.08, 7.13 (s; 2H, Ø-H, H-1 und H-4), 7.61, 7.99 (s; 2H, Ø-H, H-5 und H-8).

2,3'-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-(3-hydroxy-buten(1)yl)-naphthalin (20)

Zu 100 mg **19** in 20 ml absol. MeOH und 20 ml absol. THF wurden unter N₂ 200 mg NaBH₄ bei Raumtemp. in kleinen Anteilen gegeben. Die anfangs gelb gefärbte Lösung wurde binnen 5 min farblos. Die Reaktion wurde dc verfolgt. Nach 15 min war **19** nicht mehr nachweisbar (Al₂O₃/CH₂Cl₂). Die Lösung wurde i. Vak. bei Raumtemp. zur Trockne gebracht, der weiße Rückstand in 50 ml Wasser suspendiert und die wäbrige Lösung 3mal mit 50 ml Ether extrahiert. Die org. Phase wurde i. Vak. eingengt und der weiße Rückstand aus wenig MeOH umkristallisiert. Ausb. 70 mg (70 %). Schmp. 108–110°. MS (70 eV): C₂₁H₂₉NO₃ m/e 343 (35 % M⁺), 342 (23 %), 328 (9 %), 314 (5 %), 298 (15 %), 285 (4 %), 272 (12 %), 270 (40 %), 255 (24 %), 239 (13 %), 227 (100 %), 212 (36 %). MS (12 eV): 343 (100 % M⁺), 328 (5 %), 298 (10 %), 272 (11 %), 270 (23 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.05 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 1.48 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃), 2.60 (q; 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.05 (s breit; 1H, -OH), 3.68 (s; 2H, Ø-CH₂-N<), 3.97 (s; 6H, 2 Ø-OCH₃), 4.30–4.64 (m; 1H, -CH(OH)-), 6.20, 7.18 (ABX; J = 16/4 Hz, 2H, -CH=CH-, A-Teil aufgespalten zum d), 7.10 (s; 2H, Ø-H, H-1 und H-4), 7.56, 7.78 (s; 2H, Ø-H, H-5 und H-8). UV (Methanol): λ max (log ε) = 215 (4.28), 252 (4.70), 290 nm (3.92).

2,3-Dimethoxy-6-(N,N-diethyl-aminomethyl)-7-(3-deutero-3-hydroxy-buten(1)yl)-naphthalin (20a)

50 mg **19** in 10 ml absol. MeOH und 10 ml absol. THF wurden unter N₂ mit 100 mg NaBD₄ versetzt und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie **20**. Der beim Eindampfen der getrockneten (Na₂SO₄) Etherlösung verbliebene Rückstand wurde 2mal in MeOH gelöst und wieder eingeengt, um das D an der OD-Gruppe auszutauschen. Ausb. ca. 45 mg (90 %), Schmp. 107–110°.

MS (70 eV): C₂₁H₂₈DNO₃ m/e 344 (36 % M⁺), 343 (26 %), 329 (9 %), 315 (5 %), 298 (20 %), 285 (4 %), 273 (10 %), 272 (6 %), 271 (10 %), 270 (25 %), 255 (11 %), 242 (7 %), 240 (7 %), 227 (100 %), 212 (26 %). MS (12 eV): 314 (100 % M⁺), 329 (15 %), 326 (10 %), 298 (15 %), 273 (15 %), 272 (7 %), 271 (15 %), 270 (22 %). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.06 (t; J = 7 Hz, 6H, 2 N-CH₂-CH₃), 1.42 (s; 3H, CD(OH)-CH₃), 2.42 (s breit; 1H, -OH), 2.55 (q; J = 7 Hz, 4H, 2 N-CH₂-), 3.67 (s; 2H, Ø-CH₂-N<). 3.98 (s; 6H, 2 Ø-OCH₃), 6.18, 7.20 (AB; J = 16 Hz, 2H, -CH=CH-), 7.08 (s; 2H, Ø-H, H-1 und H-4), 7.56, 7.78 (s; 2H, Ø-H, H-5 und H-8). UV (Methanol): λ max (log ε) = 215 (4.29), 252 (4.72), 290 nm (3.94).

2,3-Dimethoxy-6-(3-hydroxy-butyl)-7-methyl-naphthalin (21)

20 mg **20** wurden an 50 mg Pd/C (10 %) in 20 ml MeOH bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Der ölige Rückstand wurde ms als **21** identifiziert. MS (70 eV): C₁₇H₂₂O₃ m/e 274 (48 % M⁺), 229 (11 %), 216 (100 %, ⁺170.28), 215 (50 %), 201 (23 %, ⁺187.04).

Literatur

- 1 Dissertation L. Faber, Braunschweig 1970.
- 2 H. Budzikiewicz, L. Faber, E.-G. Herrmann, F. F. Perrollaz, U. P. Schlunegger und W. Wiegrebe, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1212.
- 3 W. Wiegrebe, U. P. Schlunegger, F. F. Perrollaz und P. Riedl, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 328 (1978).
- 4 vergl. N. Buu-Hoi und D. Lavit, J. Org. Chem. 21, 21 (1956).
- 5 W. Borsche und J. Niemann, Justus Liebigs Ann. Chem. 499, 59 (1932).
- 6 U. P. Schlunegger, Angew. Chem. 87, 731 (1975).
- 7 Anorganikum, 7. Aufl., S. 1193, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977.
- 8 R. Stewart, Oxidation Mechanisms, S. 55, W. A. Benjamin, Inc., New York 1964.
- 9 R. Adams, T. A. Geissman, B. R. Baker und H. M. Teeter, J. Am. Chem. Soc. 63, 528 (1941).

[Ph 305]