

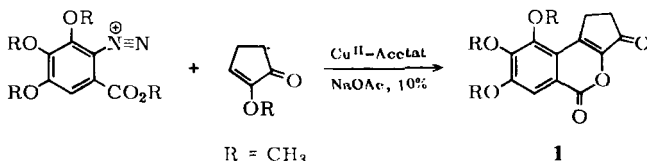
Albert Mondon, Kay Schattka¹⁾ und Karsten Krohn²⁾

Notiz zur Synthese von Phenanthridonen mit Hilfe der Meerwein-Reaktion

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 5. Juli 1972)

Bernauer und Schmidt³⁾ beschrieben 1955 die Synthese des Brevifolin-trimethyläthers (1) mit Hilfe der Meerwein-Arylierung⁴⁾ nach folgendem Schema:



Uns interessierte die Synthese partiell hydrierter Phenanthridone mit einer Ketogruppe an C-4, die auf dem vorstehenden Weg über die entsprechenden Keto-benzopyrone zugänglich sein sollten. Als Modellreaktion wählten wir die Umsetzung des leicht zugänglichen Anthranilsäure-methylesters mit Cyclohexandion-(1.2)-mono-enol-isobutyläther⁵⁾. Man diazotiert wie üblich in salzsaurer Lösung, puffert mit Natriumacetat und zersetzt das Diazoniumsalz mit Kupfer(II)-acetat in Gegenwart des Ketoenoläthers unter gelindem Erwärmen. Das Keto-benzopyron 2 entsteht mit 27% in befriedigender Ausbeute⁶⁾; seine Ketogruppe wird durch ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon und Reduktion mit Natriumborarat nachgewiesen. Zum Mechanismus der Meerwein-Reaktion gibt es zahlreiche Arbeiten bis in die neueste Zeit, hier sei auf die mechanistischen Vorstellungen von Schrauzer⁷⁾ hingewiesen, denen wir den Vorzug geben.

Die Umsetzung der Pyrone mit Ammoniak in die entsprechenden Pyridone ist mehrfach beschrieben worden^{8,9)}. Im vorliegenden Fall bildet das Benzopyron 2 mehrere unbekannte Produkte, deren Hydrolyse mit methanolischer Salzsäure das Keto-benzopyridon 3 in noch befriedigender Ausbeute liefert. Der Schmelzpunkt ändert sich beim Übergang von 2 in 3 praktisch nicht, doch ist der Austausch des Sauerstoffs gegen die NH-Gruppe durch Analyse und Spektren leicht zu belegen. Die Ketogruppe in 3 läßt sich nur schwer ketalisieren.

Wir haben schon früher die Dehydrierung entsprechender Ketopyrone und Ketopyridone beschrieben⁹⁾; aus 2 erhält man 4-Hydroxy-dibenzo[b,d]pyron-(6) (6), das Pailer und Schleppechnik¹⁰⁾ beim Abbau der Aristolochiasäure II isolierten und auf Umwegen nach Pschorr über 3,4-Dimethoxy-phenanthren-carbonsäure-(9) synthetisierten.

1) K. Schattka, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1970.

2) Auszug aus der Dissertation, K. Krohn, Univ. Kiel 1971.

3) K. Bernauer und O. Th. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 591, 153 (1955).

4) H. Meerwein, E. Büchner und K. van Emster, J. prakt. Chem. 152, 237 (1939).

5) A. Mondon, H.-U. Menz und J. Zander, Chem. Ber. 96, 826 (1963).

6) Die Meerwein-Arylierung liefert meist Ausbeuten zwischen 20 und 40%.

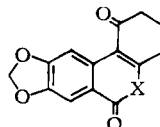
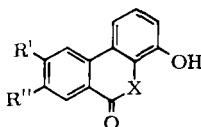
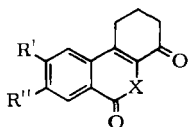
7) G. N. Schrauzer, Chem. Ber. 94, 1891 (1961).

8) H. Daebel, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1961.

9) A. Mondon und K. Krohn, Chem. Ber. 103, 2729 (1970).

10) M. Pailer und A. Schleppechnik, Mh. Chem. 88, 367 (1957).

Die Dehydrierung von **3** führt zum 4-Hydroxy-phenanthridon **7**, das unseres Wissens noch nicht beschrieben ist; die Verbindung ist sehr viel schwerer löslich als das Ausgangsmaterial und auch schwerer zu reinigen.



	R'	R''	X
2	H	H	O
3	H	H	NH
4	O-CH ₂ -O	O	
5	O-CH ₂ -O	NH	

	R'	R''	X
6	H	H	O
7	H	H	NH
8	O-CH ₂ -O	NH	

	X
9	O
10	NH

Wir haben die Modellsynthese auf den 6-Amino-piperonylsäure-methylester übertragen und das Keto-benzopyron **4** bzw. Keto-benzopyridon **5** erhalten. Die Dehydrierung der hochschmelzenden Verbindung **5** gelingt in siedendem Naphthalin und führt zum entsprechend substituierten 4-Hydroxy-phenanthridon **8**, das von *Okamoto, Torii* und *Ysogai*¹¹⁾ als Abbauprodukt des Lycoricidins beschrieben und von uns schon auf anderem Wege synthetisiert wurde¹²⁾.

Der ursprüngliche Plan, den hier eingeschlagenen Weg zu einer Synthese des Narciprimins¹³⁾ auszubauen, scheiterte, da sich das *Meerwein*-Produkt **4** an C-7 nicht nitrieren läßt; dieser Befund steht in auffallendem Gegensatz zu der glatten Überführung des Keto-benzopyrons **9** in die 7-Nitro-Verbindung⁹⁾.

In Tab. 1 sind einige physikalische Eigenschaften der 4-Keto-Derivate **4** und **5** und der schon früher beschriebenen 1-Keto-Derivate **9** und **10**⁹⁾ zusammengestellt. Der Vergleich zeigt für **5** und **10** charakteristische Unterschiede, die durch die Stellung der funktionellen Gruppen bedingt sind.

Tab. 1. Einige physikalische Eigenschaften der Ketone **4**, **5**, **9** und **10**

Verbindung	4	5	Δ	9	10	Δ
Löslichkeit in Chloroform	mäßig	mäßig	keine	gut	spurenweise	groß
R_f -Wert *)	0.42	0.29	0.13	0.82	0.09	0.73
Schmelzpunkt	283°	284–285°	1–2°	215°	320–325°	105–110°
$\nu_{C=O}$ der Ketogruppe	1678/cm	1673/cm	5/cm	1665/cm	1645/cm	20/cm

*) Kieselgel-G-Platten (Ch/2% M).

Nach unserer Erfahrung lassen Phenanthridone, die an C-4 einen zur Wasserstoffbrückenbindung befähigten Substituenten tragen, eine dem obigen Beispiel entsprechende Änderung der physikalischen Eigenschaften erwarten.

Dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie* – danken wir für finanzielle Hilfe.

¹¹⁾ *T. Okamoto, Y. Torii* und *Y. Isogai*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **16**, 1860 (1968).

¹²⁾ *A. Mondon* und *K. Krohn*, Chem. Ber. **105**, 3726 (1972), vorstehend.

¹³⁾ Vgl. dazu die Anmerkung⁹⁾.

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾

4-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-dibenzo[*b,d*]pyron-(6) (2): Eine Lösung von 8.15 g (54 mMol) Anthranilsäure-methylester¹⁵⁾ in 350 ccm 2 *n* HCl wird nach Zugabe von 350 g zerstoßenem Eis durch Zutropfen einer 3proz. Natriumnitritlösung in 90 Min. diazotiert. Man fügt 25 g Natriumacetat, 3.5 g Kupfer(II)-acetat und 8.35 g (50 mMol) Cyclohexan-dion-(1.2)-monoenol-isobutyläther⁵⁾ hinzu und rührt die Mischung 50 Stdn. bei 35°.

Das Rohprodukt wird durch Ausschütteln mit Chloroform isoliert, mit Aktivkohle behandelt und aus Dimethylsulfoxid kristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 240°; Ausb. 2.53 g (27%). DC (B/10% M)¹⁶⁾: R_F 0.53.

$C_{13}H_{10}O_3$ (214.2) Ber. C 72.89 H 4.71 Gef. C 72.80 H 4.76

UV¹⁷⁾ (CH₃OH): λ_{max} 235 (4.21) und 301 (4.16); λ_{Sch} 248 (4.06), 255 (4.02), 292 (4.11), 318 (4.01) und 333 (3.78).

IR¹⁸⁾: 1725 (CO- α -Pyron) und 1685/cm (CO-Keton).

NMR¹⁹⁾ (CDCl₃): 7-H 8.31 (1 H, dd), 8-, 9- und 10-H 7.81 (3 H, m), 3-H₂ 2.8–3.2 (2 H, m), 1-H₂ 2.5–2.8 (2 H, m) und 2-H₂ 2.0–2.5 (2 H, m).

MS²⁰⁾: M^+ 214 (100), 186 (32), 185 (24), 158 (12), 157 (8), 131 (30), 130 (33), 129 (30) und 102 (41); m^* 162 (214 → 186), m^* 134 (186 → 158) und m^* 107 (158 → 130).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von 2: Aus Methanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 293°.

$C_{19}H_{14}N_4O_6$ (394.3) Ber. N 14.21 Gef. N 14.05

UV (CHCl₃): λ_{max} 391 (4.51).

4-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-dibenzo[*b,d*]pyron-(6): 428 mg (2 mMol) **2** werden in 50 ccm Methanol mit 228 mg (6 mMol) Natriumborantat reduziert. Nach 90 Min. versetzt man mit 50 ccm konz. Ammoniumchloridlösung und schüttelt 15 Min. später mit Chloroform aus. Das Reduktionsprodukt wird aus Methanol umkristallisiert und bei 100° i. Hochvak. sublimiert, farblose Nadeln vom Schmp. 176–177°; Ausb. 368 mg (85%). DC (B/10% M)¹⁶⁾: R_F 0.49.

$C_{13}H_{12}O_3$ (216.2) Ber. C 72.21 H 5.59 Gef. C 72.35 H 5.41

UV (CHCl₃): λ_{max} 248 (4.11), 259 (3.82), 268 (3.92), 278 (3.85) und 325 (3.55).

IR: 3410/cm (OH).

NMR (CDCl₃): 7-H 8.33 (1 H, dd), 8-, 9- und 10-H 7.51 (3 H, m), 4-H 4.65 (1 H, m), 1-H₂ und OH 2.63 (3 H, m, ein Proton austauschbar mit D₂O) und Restprotonen 1.98 (4 H, m).

MS: M^+ 216 (88), 198 (13), 188 (43), 187 (18), 171 (22), 170 (100), 169 (15), 160 (53), 159 (22), 142 (24), 131 (23) und 115 (32); m^* 163 (216 → 188).

4-Hydroxy-dibenzo[*b,d*]pyron-(6) (6): 428 mg (2 mMol) **2** werden mit 125 mg 30proz. Palladium-Kohle vermischt und in einem Reagenzglas im Metallbad erhitzt. Bei 225° setzt

¹⁴⁾ Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von Frau I. Beetz ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

¹⁵⁾ E. Erdmann und H. Erdmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 1215 (1899).

¹⁶⁾ Kieselgel-F₂₅₄-Platten, (Benzol/10% Methanol).

¹⁷⁾ Spektrophotometer RPQ 20 A der Fa. C. Zeiss; Angaben in nm (lg ϵ).

¹⁸⁾ Gitterspektrophotometer 421 der Fa. Perkin-Elmer, in KBr.

¹⁹⁾ Varian A-60; Angaben in δ (ppm) bezogen auf TMS = 0 als inneren Standard.

²⁰⁾ Atlas CH4-Gerät mit Festkörper-Ionenquelle bei 70 eV; Angaben in m/e (% relative Intensität).

eine heftige Gasentwicklung ein, die nach 45 Min. abklingt. Man pulvert die Schmelze und erhitzt i. Hochvak. auf 100–120°: das Sublimat (361 mg) enthält nach dem DC zwei Substanzen, die durch Chromatographieren an Kieselgel (Ch/2% M) getrennt werden. Die Hauptmenge kristallisiert aus Methanol und schmilzt bei 176°, Ausb. 73%. (Lit.¹⁰): Schmp. 180 bis 181°). DC (B/10% M)¹⁶: R_F 0.56; *Gibbs*-Test: positiv.

$C_{13}H_8O_3$ (212.2) Ber. C 73.58 H 3.80 Gef. C 73.61 H 3.80

UV (CH₃OH): λ_{max} 241 (4.25), 267 (4.19), 277 (4.16) und 311 (3.73).

NMR (DMSO-d₆): Aromat. Protonen 8.33 (2H, m), 8.16–7.55 (3H, m) und 7.46–7.05 (2H, m).

MS: M^+ 212 (100), 184 (13), 156 (20) und 128 (32); m^* 159 (212 → 184), m^* 132 (184 → 156) und m^* 105 (156 → 128).

Als Nebenprodukt der Dehydrierung entsteht Dibenzo[*b,d*]pyron, Schmp. 84°, Ausb. 17%; DC (B/10% M)¹⁶: R_F 0.71.

6-Acetat: Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 187°; DC (B/10% M)¹⁶: R_F 0.66.

IR: Doppelbande 1763 (CO-Ester) und 1740/cm (CO- α -Pyron).

NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen 8.33 (1H), 8.05 (1H), 7.83 (2H), 7.52 (1H), 7.28 (2H) und Acetat 2.34 (3H, s).

4-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthridon-(6) (3): 428 mg (2 mMol) **2** werden in einer Glasbombe mit 50 ccm 30proz. methanol. Ammoniak versetzt. Die Suspension wird 18 Stdn. bei 60° gerührt (Magnetrührer) und die klare Lösung i. Vak. abgedampft. Der Rückstand zeigt im DC fünf Flecke, er wird in 30 ccm Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 10 ccm *n* HCl 15 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt; danach ist im DC nur noch ein Hauptprodukt sichtbar. Man schüttelt mit Chloroform aus, chromatographiert das Rohprodukt und sublimiert bei 140°/10⁻⁴ Torr: farblose Kristalle vom Schmp. 241–242°; Ausb. 221 mg (52%). DC (B/10% M)¹⁶: R_F 0.46.

$C_{13}H_{11}NO_2$ (213.2) Ber. C 73.22 H 5.20 N 6.57 Gef. C 73.16 H 5.26 N 6.62

UV (CHCl₃): λ_{max} 227 (4.09), 265 (3.76), 318 (4.05), 331 (4.06) und λ_{Sch} 344 (3.95).

NMR (CDCl₃): NH 9.1 (breit, austauschbar mit D₂O), 7-H 8.48 (1H, dd), 8-, 9- und 10-H 7.78 (3H, m), 3-H₂ 3.02 (2H, t), 1-H₂ 2.69 (2H, m) und 2-H₂ 2.12 (2H, m).

MS: M^+ 213 (100).

3-Äthylenacetal: 426 mg (2 mMol) **3** werden mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 1.34 g (20 mMol) Äthylenglykol in 100 ccm Chloroform unter Rückfluß erhitzt; das zurückfließende Destillat wird mit scharf getrocknetem Magnesiumsulfat entwässert. Nach 15 Stdn. wird das Trockenmittel erneuert und der Ansatz weitere 24 Stdn. erhitzt. Man schüttelt mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser aus und isoliert nach Abdampfen 410 mg Rohprodukt, das nach dem DC noch Ausgangsmaterial enthält. Die Reinigung gelingt durch Sublimation bei 160°/0.2 Torr unter Bildung derber, blaßgelber Kristalle vom Schmp. 218 bis 219°; Ausb. 349 mg (68%). DC (B/10% M)¹⁶: R_F 0.46.

$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef. C 70.08 H 5.85 N 5.49

IR: 1640 (CO- α -Pyridon), 1125, 1070 und 1027/cm (Acetal).

NMR (DMSO-d₆): 7-H 8.38 (1H, dd), 8-, 9- und 10-H 7.78 (3H, m) und O–CH₂–CH₂–O 4.12 (4H, m).

MS: M^+ 257 (100).

4-Hydroxy-phenanthridon-(6) (7): 213 mg (1 mMol) **3** werden in der vorstehend beschriebenen Weise dehydriert. Durch Sublimation bei 160–190°/10⁻⁴ Torr gewinnt man farblose Kristalle vom Schmp. 222°; Ausb. 129 mg (60%).

DC¹⁶) (Ch/10% M): R_F 0.45; Gibbs-Test: positiv.

$C_{13}H_9NO_2$ (211.2) Ber. N 6.63 Gef. N 6.55

UV (CHCl₃): λ_{max} 244 (4.40), 270 (4.22), 303 (3.83), 323 (3.72) und λ_{Sch} 336 (3.67).

IR: 3420 (OH) und 1660/cm (CO- α -Pyridon).

NMR (DMSO-d₆): NH und OH 10.34 und 10.12 (je 1 H, austauschbar mit D₂O), arom. Protonen 8.45 (2H, m), 7.8 (3H, m) und 7.1 (2H, m).

MS: M⁺ 211 (100).

8.9-Methylendioxy-4-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-dibenzo[b,d]pyron-(6) (4): 6.50 g (33 mMol) 6-Amino-piperonylsäure-methylester²¹⁾ werden in 100 ccm *n* HCl unter Eiskühlung mit einer Lösung von 2.60 g (33 mMol) Natriumnitrit in 10 ccm Wasser diazotiert. Der Überschuß an Nitrit wird mit Harnstoff zerstört und die Lösung mit 16.0 g Natriumacetat, 2.0 g Kupfer(II)-acetat und 5.0 g Cyclohexan-dion-(1.2)-monoenol-isobutyläther⁵⁾ versetzt und 3 Tage bei 35° gerührt. Man kocht die abgeschiedene, mit Kristallen durchsetzte braune Masse mit Methanol aus und kristallisiert das Rohprodukt aus Chloroform/Methanol um. Zur Analyse wird bei 200° i. Hochvak. sublimiert, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 283°; Ausb. 2.22 g (26%). DC²²) (B/5% M): R_F 0.28 und (Ch/2% M): R_F 0.42; UV-Fluoreszenz: weiß.

$C_{14}H_{10}O_5$ (258.2) Ber. C 65.12 H 3.90 Gef. C 65.31 H 3.85

UV (C₂H₅OH): λ_{max} 227 (4.09), 264 (4.52) und 334 (4.22); λ_{min} 232 (4.05) und 290 (3.61).

IR: 1720 (CO- α -Pyron), 1678 (CO-Keton), 1615 und 1510 (Aromat), 1493, 937 und 720/cm (OCH₂O).

NMR (DMSO-d₆): 7.60 (1 H, s), 7.47 (1 H, s) und 6.23 (2 H, s).

MS: M⁺ 258 (100), 231 (14), 230 (11), 203 (20), 151 (35) und 146 (26).

8.9-Methylendioxy-4-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthridon-(6) (5): 450 mg (1.7 mMol) **4** werden in einer Glasbombe mit 50 ccm 30proz. methanol. Ammoniak versetzt. Man bewahrt die Lösung 24 Stdn. bei 40° auf, dampft dann i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 2 *n* methanol. HCl auf und läßt mehrere Stdn. zur Kristallisation stehen. Im DC²²) (Ch/2% M) ist neben dem Ausgangsmaterial (R_F 0.42) ein neuer Fleck sichtbar (R_F 0.29). Nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Methanol und Sublimation i. Hochvak. bei 200° werden blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 284–285° erhalten; Ausb. 385 mg (85%)

$C_{14}H_{11}NO_4$ (257.3) Ber. N 5.44 Gef. N 5.36

UV (C₂H₅OH): λ_{max} 229 (4.18), 248 (4.32), 268 (4.20), 340 (4.16) und λ_{Sch} 347; λ_{min} 236 (4.15), 264 (4.19) und 296 (3.46).

IR: 3000 (breit, NH), 1673 (CO-Keton) und 1645/cm (CONH).

MS: M⁺ 257 (100), 228 (6), 215 (7) und 201 (14).

4-Hydroxy-8.9-methylendioxy-phenanthridon-(6) (8): 90 mg (0.35 mMol) **5** werden mit 200 mg 10proz. Palladium-Kohle in 5 g Naphthalin 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird das Naphthalin mit Äther ausgewaschen und der Rückstand wiederholt mit

²¹⁾ F. Oertly und A. Pictet, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1337 (1910).

²²⁾ Kieselgel-G-Platten.

kochendem Methanol ausgezogen. Aus der eingeengten methanol. Lösung fallen 44.5 mg fast reines Phenol, das aus Dimethylformamid/Methanol Nadeln vom Schmp. 295° liefert. DC²² (Ch/5% M): R_f 0.19; *Gibbs*-Test: positiv und UV-Fluoreszenz: weiß.

Die Verbindung stimmt in allen Eigenschaften mit dem früher dargestellten Phenol **8**¹²⁾ überein.

Aus dem Katalysator werden durch Extraktion mit Chloroform 32 mg Ausgangsmaterial zurückgewonnen; danach beträgt die Ausb. an **8** 76%, bez. auf umgesetztes Material.

[257/72]