

Pflanzliche Naturstoffe mit einer Nitrogruppe

III. Mitt.: Die Synthese eines Abbauproduktes der Aristolochiasäure-II, des 3,4-Methylenedioxy-10-acetamidophenanthrens

Von

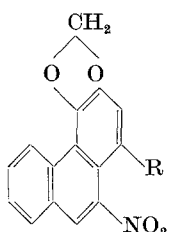
M. Pailer und A. Schleppek

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 10. Dezember 1957)

Es wird über die Synthese des Produktes der reduktiven Acetylierung der decarboxylierten Aristolochiasäure-II berichtet, welche durch Abbau der 3,4-Methylenedioxy-phenanthrencarbonsäure-(10) bewerkstelligt wird.

In der zweiten Mitteilung¹ dieser Untersuchungsreihe haben wir die Isolierung und Konstitutionsermittlung eines weiteren Inhaltsstoffes aus



I a R = COOH

I b R = H

Aristolochia clematitis L., der Aristolochiasäure-II, beschrieben. Die Verbindung erwies sich als 3,4-Methylenedioxy-10-nitrophenanthren-carbonsäure-(1) (Ia). Im Zuge unserer Abbauarbeiten haben wir bei der Reduktion und nachfolgenden Acetylierung bzw. bei der reduktiven Acetylierung der decarboxylierten Aristolochiasäure-II (I b) das 3,4-Methylen-dioxy-10-acetamido-phenanthren (XII b)* erhalten, dessen Synthese als ein weiterer Beweis für die Richtigkeit unserer Abbauergebnisse nun studiert wurde und nachfolgend beschrieben wird.

¹ M. Pailer und A. Schleppek, Mh. Chem. **88**, 367 (1957).

* Neuerlicher Abbau der Aristolochiasäure-II und die vorliegenden Synthesen zeigten in Übereinstimmung mit den IR-Spektren, daß ein 3,4-Methylenedioxy-10-acetamidophenanthren und keine Diacetylverbindung, wie wir seinerzeit auf Grund der Analysenwerte angenommen hatten, vorliegt.

Als Ausgangssubstanz verwendeten wir die 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10), die wir auf zwei verschiedenen Wegen, ausgehend von Homopiperonylsäure (II) herstellten. Die Darstellung der Homopiperonylsäure wurde schon mehrmals beschrieben²⁻⁶, doch sind im allgemeinen die Synthesewege sehr lang, die Ausbeuten nicht immer befriedigend und die Übertragung auf einen größeren präparativen Maßstab nicht leicht. Wir haben daher auf die „Rhodaninmethode“ von *Julian* und *Sturgis*⁷ zurückgegriffen. Die beiden Autoren beschrieben die Darstellung der Homoveratrumsäure in allen Einzelheiten und gaben an, daß sie auf demselben Weg, ausgehend von Piperonal und Rhodanin, die Homopiperonylsäure (II) darstellten, ohne jedoch Angaben über Ausbeuten und Eigenschaften der Zwischenprodukte zu machen. Wir haben nun die Homopiperonylsäure auf diesem Wege in 50—55% d. Th., bezogen auf eingesetztes Piperonal, erhalten, wobei die einzelnen Stufen einfach und rasch, auch in größerem Maßstab, durchzuführen sind.

Die Homopiperonylsäure (II) wurde mit *o*-Nitrobenzaldehyd in Acetanhydrid mit Triäthylamin als Kondensationsmittel^{8, 9, 10} zur α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-nitrozimtsäure (III a) umgesetzt. In dieser und in einer Reihe weiterer von uns durchgeführter Perkin-Kondensationen erwies sich die Verwendung von Triäthylamin der der wasserfreien Alkalisalze der Homosäuren überlegen. Die α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-aminozimtsäure (III b) wurde aus der Nitrosäure (III a) durch Reduktion mit Eisen(II)-sulfat-Ammoniak erhalten. „*Pschorr-Ringschluß*“ dieser Aminozimtsäure läßt nun die Bildung zweier isomerer Phenanthren-carbonsäuren erwarten, die der gesuchten 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-10 (V a) und der 2,3-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (IV). Wir führten den Ringschluß nach der Methode von *Ruggli und Staub*¹¹ bzw. *Cassaday und Bogert*¹² durch und konnten beide Isomere isolieren. Die 2,3-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (IV) ließ sich auf Grund ihrer Schwerlöslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht abtrennen. Ihre Konstitution wurde durch Chromsäureoxydation zum 2,3-Methylenedioxy-phenanthrenchinon-(9, 10)¹ (VI) und durch Decarboxylierung zum 2,3-Methylenedioxy-phenanthren¹³ (VII)

² K. Kindler und W. Peschke, Arch. Pharm. **271**, 431 (1933).

³ K. H. Slotta und G. Haberland, Journ. prakt. Chemie [2] **139**, 211 (1934).

⁴ G. Hahn und O. Schales, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1486 (1934).

⁵ G. Hahn und H. J. Schulz, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1302 (1939).

⁶ K. Kindler, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 315 (1941).

⁷ P. L. Julian und B. M. Sturgis, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1127 (1935).

⁸ M. Bakunin und D. Peccerillo, Gazz. chim. ital. **65**, 1145 (1935).

⁹ P. Kalnin, Helv. Chim. Acta **11**, 977 (1928).

¹⁰ L. Sch. Hornig, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4572 (1952).

¹¹ P. Ruggli und A. Staub, Helv. Chim. Acta **20**, 37 (1937).

¹² J. T. Cassaday und M. T. Bogert, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2461 (1939).

¹³ E. Mosettig und A. Burger, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 2988 (1930).

festgelegt. Aus den Mutterlaugen von IV erhielten wir nicht nur die gesuchte 3,4-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (V a), sondern auch als leichtestlöslichen Anteil des Säuregemisches eine dritte Säure vom Schmp. 219—221° und der Bruttoformel $C_{16}H_{12}O_4$, mit deren näherer Charakterisierung wir uns nicht beschäftigt haben.

Da das vorstehend beschriebene Verfahren zur Darstellung der 3,4-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (V a) wenig befriedigend war, haben wir diese Verbindung auch auf einem zweiten, eindeutigen Weg synthetisiert. Homopiperonylsäure wurde bromiert und so in fast quantitativer Ausbeute die 6-Bromhomopiperonylsäure (VIII) erhalten. Diese Darstellung der Bromverbindung ist weit besser als die von *A. Girardet*¹⁴ beschriebene, bei der die Säure von 6-Brompiperonal ausgehend mit Hilfe einer Azlactonsynthese aufgebaut wird. Die 6-Bromhomopiperonylsäure ließ sich mit *o*-Nitrobenzaldehyd in üblicher Weise zur α -(3,4-Methyldioxy-6-bromphenyl)-2-nitrozimtsäure (IX a) kondensieren, die dann mit Eisen(II)-sulfat-Ammoniak zur α -(3,4-Methyldioxy-6-bromphenyl)-2-aminozimtsäure (IX b) reduziert wurde. Diese Aminozimtsäure lieferte nach Diazotierung mit Isoamylnitrit in Dioxan und Ringschluß mit unterphosphoriger Säure die 1-Brom-3,4-methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (X), die sich durch Kochen mit Zinkstaub in alkoholischer Lauge glatt zur 3,4-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (V a) entbromen ließ.

Es erscheint uns erwähnenswert, daß wir bei der Zersetzung des Diazoniumsalzes der Säure IX b in wässriger Lösung mit Kupferpulver nach *Gattermann* wohl den erwarteten Phenanthrenringschluß erreichten, zugleich aber entbromten und so, wenn auch in schlechterer Ausbeute, direkt die 3,4-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (V a) erhielten.

Diese leichte Eliminierbarkeit des Broms war hier nicht zu erwarten, da in ähnlichen Fällen^{14, 15, 16} keine Entbromung beobachtet wurde.

Die 3,4-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (V a) wurde nun auf dem üblichen Weg eines Säureazidabbaues nach *Curtius* in das 3,4-Methyldioxy-10-acetamidophenanthren (XII b) übergeführt. Das sehr labile Azid (V d) wurde aus dem Methylester (V b) über das Hydrazid (V c) hergestellt und durch Kochen in absolutem Toluol zum 3,4-Methyldioxyphenanthryl-10-isocyanat (XI) umgelagert, das ohne Isolierung direkt mit Acetanhydrid behandelt wurde^{17–20}. Das so erhaltene Acetyl-

¹⁴ *A. Girardet*, *Helv. chim. Acta* **14**, 513 (1931).

¹⁵ *R. Pschorr* und *J. Popovici*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **39**, 3119 (1906).

¹⁶ *R. Pschorr*, *O. Treidel* und *W. Koch*, *Ann. chem.* **391**, 47, 52 (1912).

¹⁷ *H. Lindemann* und *H. Cissé*, *Ann. Chem.* **469**, 44 (1929).

¹⁸ *J. J. Blanksma* und *G. Verberg*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **53**, 988 (1934).

¹⁹ *H. Goldstein* und *P. Viaud*, *Helv. chim. Acta* **27**, 883 (1944).

²⁰ *H. Goldstein* und *H. Stern*, *Helv. chim. Acta* **29**, 809, 818 (1940).

amid (X b) zeigte den Schmp. 274—276° und gab im Gemisch mit dem aus der decarboxylierten Aristolochiasäure-II erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktsdepression.

Da die Ausbeuten auf diesem Weg sehr gering waren, wurde das Acetylamid (XII b) noch durch einen modifizierten *Schmidtabbau* aus der 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (V a) dargestellt. Während jedoch *Rutherford* und *Newman*²¹ Phenanthrencarbonsäure-(4) in Trifluoressigsäure-Trifluoressigsäureanhydrid fast quantitativ in das Phenanthryl-(4)-isocyanat überführen konnten, erhielten wir in unserem Fall direkt das 3,4-Methylenedioxy-10-aminophenanthren (XII a), das wir wegen seiner großen Labilität sofort zum Acetylamid (XII b) acetylierten. Die schließliche Ausbeute war auch auf diesem Weg nicht gut.

Die Analysen wurden von Herrn Doz. Dr. *Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt, das IR-Spektrum von Herrn Dr. *Derkosch* im spektralanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes aufgenommen.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden am Heizmikroskop nach Kofler bestimmt, bis 250° sind sie auf $\pm 1^\circ$ korrigiert. Alle Sublimationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, es wird daher die Temperatur des Luftbades angegeben. Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam-Spektralphotometer Modell SP 500 aufgenommen.

Darstellung der Homopiperonylsäure

Piperonyliden-rhodanin: 60 g Piperonal und 51 g Rhodanin²² wurden in 800 ml siedendem Eisessig gelöst und unter Rühren rasch 200 g wasserfreies Natriumacetat eingetragen. Das Kondensationsprodukt beginnt sich schon vor Beendigung der Natriumacetatzugabe in schweren gelben Nadeln abzuscheiden. Nun wurde noch 30 Min. unter Rühren weiter zum Sieden erhitzt, dann erkalten gelassen und in 4 l Wasser eingetragen. Das abgeschiedene Piperonyliden-rhodanin wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet. Es wurden so 94 g (93% d. Th.) eines bei 294° schmelzenden Produktes erhalten, das praktisch rein war. Zur Analyse wurde zweimal aus Dioxan-Wasser und einmal aus Dimethylformamid umgelöst, der Schmp. blieb bei 294°.

C₁₁H₇O₃NS₂ Ber. N 5,28. Gef. N 5,42.

β -(3,4-Methylenedioxyphenyl)- α -thiobrenztraubensäure: 108 g Piperonyliden-rhodanin wurden in 620 ml 15%iger NaOH suspendiert und unter gelegentlichem Umschütteln am kochenden Wasserbad erwärmt, bis sich alles mit dunkelbrauner Farbe gelöst hatte. Dann wurde von einigen dunklen Flocken abfiltriert, das Filtrat in Kältemischung auf -5° gekühlt und unter Rühren rasch 670 ml 10%ige HCl einlaufen gelassen. Die Thioketosäure scheidet sich als feines Kristallpulver ab. Das Gemisch wurde noch 1 Std. im Kältebad be-

²¹ *K. G. Rutherford* und *M. S. Newman*, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 213 (1957) (1957).

²² Dargestellt nach der Vorschrift in *Org. Synth. Collect.* Vol. III, 763.

lassen, dann abgesaugt, die Säure mit Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet. Die rohe β -(3,4-Methylenedioxyphenyl)- α -thiobrenztraubensäure wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und schmolz bei 184—206°; sie war zur weiteren Verarbeitung genügend rein. Zur Analyse wurde dreimal aus Eisessig-Wasser umgelöst. Die Substanz schmolz dann bei 221—225° (Zers.).

$C_{10}H_8O_8S$. Ber. S 14,30. Gef. S 14,19.

Oxim der β -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-brenztraubensäure: Zu einer Lösung von 27,5 g Na in 800 ml Alkohol wurde eine konzentrierte wäßrige Lösung von 84 g Hydroxylamin-chlorhydrat zugesetzt und das abgeschiedene NaCl abfiltriert. Das Filtrat wurde auf 79,5 g α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)- β -thiobrenztraubensäure gegossen und am siedenden Wasserbad erwärmt. Die Säure ging rasch in Lösung und es wurde so lange erhitzt, bis die ursprünglich dunkelbraune Lösung stark aufgehellt und die lebhaft H_2S -Entwicklung abgeklungen war. Dann wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der gelbe Rückstand in 575 ml 5%iger NaOH gelöst, filtriert und das orange gefärbte Filtrat unter Eiskühlung und Rühren mit 600 ml 10%iger HCl angesäuert. Die Oximinsäure schied sich als gelbliches Kristallpulver ab, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über KOH im Vak. getrocknet wurde. Ausbeute 76 g, d. s. 96% d. Th.; Schmp. 149—159° (Zers.). Zur Analyse wurde die Säure dreimal aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle umgelöst und so in farblosen Nadeln vom Schmp. 159—161° (Zers.) erhalten.

$C_{10}H_9O_5N$. Ber. N 6,28. Gef. N 6,49.

Das Rohprodukt ist zur weiteren Verarbeitung auf Homopiperonylsäure genügend rein.

Homopiperonylsäure: 62 g Oxim der β -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-brenztraubensäure wurden in 240 ml Acetanhydrid suspendiert und mit aufgesetztem Rückflußkühler vorsichtig erwärmt, bis die Umsetzung unter starker Gasentwicklung einsetzte. Nachdem die Reaktion abgeklungen war, wurde noch weitere 15 Min. zum Sieden erhitzt und dann das Acetanhydrid am Wasserbad im Vak. abdestilliert. Das Homopiperonylsäurenitril wurde als rotbraunes Öl mit einer Ausbeute von 94% d. Th. erhalten und sofort, ohne weitere Reinigung, durch Kochen mit einer Lösung von 42 g KOH in 75 ml H_2O und 300 ml Methanol verseift. Nach zirka 6 Stdn. war die NH_3 -Entwicklung beendet. Es wurde dann mit 400 ml Wasser versetzt, das Methanol am Wasserbad im Vak. abdestilliert, die wäßrige Lösung mit HCl kongosauer gemacht und aufgeköcht, bis alles in Lösung gegangen war. Nach Zugabe von Tierkohle wurde weitere 10 Min. im Sieden belassen und dann rasch durch ein Faltenfilter filtriert. Aus dem Filtrat schied sich die Homopiperonylsäure in weißen Nadeln und Blättchen ab. Nach Trocknen im Vak. wurden so 28,5 g Homopiperonylsäure vom Schmp. 126—128° erhalten.

Darstellung der 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (Va) und Abbau zum 3,4-Methylenedioxy-10-acetamidophenanthren (XII b).

6-Bromhomopiperonylsäure (VIII): 24,8 g Homopiperonylsäure wurden unter gelindem Erwärmen in 150 ml Eisessig gelöst und mit 22 g (= 7 ml) Brom versetzt. Es trat unter HBr-Entwicklung rasch Entfärbung ein und nach kurzer Zeit schieden sich weiße Kristalle ab. Nach 2-stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde in 500 ml Wasser eingegossen, die ausgefallene Säure abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umgelöst. Es wurden so 35,9 g (97% d. Th.) 6-Bromhomopiperonylsäure vom Schmp. 190—191° erhalten.

α -(3,4-Methylendioxy-6-bromphenyl)-2-nitrozimtsäure (IX a): 27,5 g 6-Bromhomopiperonylsäure, 15,1 g o-Nitrobenzaldehyd, 11,0 g Triäthylamin und 100 ml Acetanhydrid wurden 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Die erkaltete, klare, rotorange gefärbte Lösung wurde mit 200 ml Wasser versetzt, aufgekocht und wieder erkalten gelassen, wobei sich eine zähe, gelbe Masse abschied. Die wäßrige Lösung wurde abdekantiert und der Rückstand mit verdünntem Ammoniak am Wasserbad digeriert, wobei bis auf einige dunkle Flocken alles in Lösung ging. Dann wurde filtriert und das erkaltete Filtrat mit HCl (3:1) unter Umrühren angesäuert. Die Nitrozimtsäure schied sich als feines, cremefarbenes Pulver ab. Sie wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umgelöst. So wurden 32,3 g (77% d. Th., Schmp. 238—239°) erhalten. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Alkohol umgelöst; der Schmp. blieb unverändert.

$C_{16}H_{10}O_6NBr$. Ber.: C 49,00, H 2,57, N 3,57,
Gef.: C 49,05, H 2,34, N 3,82.

α -(3,4-Methylendioxy-6-bromphenyl)-2-aminozimtsäure (IX b): 32,3 g α -(3,4-Methylendioxy-6-bromphenyl)-2-nitrozimtsäure wurden in 300 ml Wasser + 80 ml konz. NH_3 gelöst und wie üblich mit einer Mischung von 200 g $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$ + 380 ml H_2O + 140 ml konz. wäßr. NH_3 reduziert und aufgearbeitet. Nach Ansäuern der ammoniakalischen Lösung mit Essigsäure schied sich die Aminozimtsäure in zitronengelben, schweren Flocken ab, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umgelöst wurden. Es wurden so 26,2 g (88% d. Th.) Aminozimtsäure (IX b) erhalten, die bei 222—224° (Zers.) schmolz. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Alkohol umgelöst, die Substanz hatte dann Schmp. 226—227° (Zers.).

$C_{16}H_{12}O_4NBr$ Ber. C 53,05, H 3,34, N 3,87.
Gef. C 53,15, H 3,45, N 3,83.

1-Brom-3,4-methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (X): 26,2 g α -(3,4-Methylendioxy-6-bromphenyl)-2-aminozimtsäure wurden in 300 ml Dioxan gelöst, unter Kühlung und starkem Rühren mit 6 ml konz. H_2SO_4 versetzt und 12 ml Isoamylnitrit zugetropft. Dann wurde noch 30 Min. gerührt und die entstandene eigelbe Suspension des Diazoniumsalzes durch Zusatz von 100 ml Wasser gelöst. In die so erhaltene klare Lösung wurden 150 ml 50%ige unterphosphorige Säure rasch zulaufen gelassen, wobei sich unter Stickstoffentwicklung ein orange gefärbtes Pulver abschied. Es wurde bis zur vollständigen Zersetzung der Diazoniumverbindung weitergerührt, dann in 1 l Wasser gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit verdünnter Sodalösung ausgekocht, wobei bis auf eine geringe Menge unlöslicher, anorganischer Salze alles in Lösung ging. Die filtrierte Lösung wurde angesäuert, die ausgeschiedene Säure abgesaugt und mehrmals aus Eisessig umgelöst. Ausbeute 9,6 g (39% d. Th.), Schmp. 233—235° (Zers.).

$C_{16}H_9O_4Br$. Ber. C 55,68 H 2,63. Gef. C 55,80, H 2,63.

3,4-Methylendioxyphenanthrencarbonsäure-(10) (Va):

a) Durch Entbromung der 1-Brom-3,4-methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10): 8,0 g 1-Brom-3,4-methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10) wurden in einer Lösung von 25 g KOH in 350 ml 50%igem Alkohol gelöst, zum Sieden erhitzt und 9 g Zinkstaub in kleinen Portionen eingetragen. Insgesamt wurde 3 Stdn. im Sieden belassen, dann vom Zinkschlamm abfiltriert, der Alkohol aus dem Filtrat am Wasserbad im Vak. abdestilliert und die erkaltete wäßrige Lösung mit HCl (1:1) angesäuert. Die 3,4-Methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10) schied sich in schweren gelben Flocken ab. Sie wurde

abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. bei 110° getrocknet. Ausbeute 6,2 g Säure (100% d. Th.) vom Schmp. 266—267°. Nach Sublimation bei 150°/0,001 Torr schmolz die Säure bei 274—275°.

$C_{16}H_{10}O_4$. Ber. C 72,18, H 3,79. Gef. C 71,88, H 4,14.

b) *Durch Pschorr-Ringschluß der α -(3,4-Methylenedioxy-6-bromphenyl)-2-aminozimtsäure mit Kupferpulver*: 900 mg α -(3,4-Methylenedioxy-6-bromphenyl)-2-aminozimtsäure wurden in 20 ml Dioxan gelöst, unter Kühlung mit 0,25 ml konz. H_2SO_4 versetzt, zu der weißen Suspension 1,2 ml Isoamylnitrit in 3 Portionen zugesetzt und 30 Min. bei Zimmertemp. gerührt. Dann wurde eine Spatelspitze „molekulares Kupferpulver“ nach *Gattermann* zugesetzt und 8 ml 50%ige unterphosphorige Säure zugetropft. Unter Gasentwicklung schieden sich langsam braune Flocken ab. Es wurde 3 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann in 100 ml Wasser eingegossen. Der ausfallende, kaffeebraune Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann am Wasserbad mit Bicarbonatlösung digeriert. Die klar filtrierte Lösung wurde mit HCl (1:1) angesäuert und die ausgeschiedene Säure abgesaugt. Mehrmals aus Eisessig umgelöst und bei 150°/0,001 Torr sublimiert, hatte sie Schmp. 274—275°. Die Verbindung (102 mg) war mit der durch Entbromung der 1-Brom-3, 4-methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) erhaltenen Säure V a (s. oben!) identisch.

3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-10-methylester (V b): 1,0 g 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) wurde in 20 ml Äther aufgeschlämmt und mit einem Überschuß ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Säure ging unter Gasentwicklung rasch in Lösung und nach kurzer Zeit begann die Abscheidung des Methylesters in feinen, weißen Nadeln. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Methylester in quantitativer Ausbeute mit einem Schmp. von 124° erhalten. Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umgelöst; der Ester schmolz dann scharf bei 126°.

$C_{17}H_{12}O_4$. Ber. OCH₃ 11,07, Gef. OCH₃ 10,76.

3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-10-hydrazid (V c): 900 mg 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-10-methylester wurden in einer Lösung von 5,1 ml Hydrazinhydrat in 10 ml Dioxan und 20 ml Methanol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann die siedende Lösung mit Wasser bis zur eben verschwindenden Trübung versetzt und erkalten gelassen. Das Hydrazid schied sich in weißen, zu Flocken zusammengeballten Nadeln ab, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Schwefelsäure im Vak. getrocknet wurden. Das Produkt schmolz nach einmaligem Umlösen aus Methanol bei 248—252°. Die Substanz war so zur weiteren Verarbeitung genügend rein. Ausbeute 670 mg, d. s. 75% d. Th.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Isopropylalkohol umgelöst und bei 180°/0,001 Torr. sublimiert.

$C_{16}H_{12}O_3N_2$. Ber. N 10,00. Gef. N 9,60.

3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-10-azid (V d): 700 mg 3,4-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10)-hydrazid wurden in 20 ml Dioxan unter gelindem Erwärmen gelöst, dann in Eiswasser gekühlt und mit 3,5 ml konz. HCl versetzt. Zu der gut gerührten Mischung wurden nun 0,4 ml Isoamylnitrit zugetropft, wobei sich das Gemisch sofort intensiv gelb färbte und ein gelber Niederschlag ausfiel. Bei Zimmertemp. wurde so lange gerührt, bis alles in Lösung ging, und dann langsam Wasser zugetropft, bis sich das Azid in feinen gelben Nadeln abschied. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei Zimmertemp. über Schwefelsäure getrocknet. So wurden 568 mg

Azid, d. s. 76% d. Th., erhalten. Die Substanz zersetzte sich bei 91° unter lebhafter Gasentwicklung.

Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, weil sich die sehr labile Verbindung bereits beim Umlösen und Trocknen zersetzte.

3,4-Methylendioxy-10-acetamidophenanthren (XII b): 475 mg 3,4-Methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10)-azid wurden in 20 ml frisch über Natrium destilliertem Toluol gelöst und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das so erhaltene 3,4-Methylendioxyphenanthryl-(10)-isocyanat (XI) wurde nicht isoliert, sondern 1 ml Acetanhydrid zugesetzt und eine weitere Stunde zum Sieden erhitzt. Dann wurde das Toluol und überschüssiges Acetanhydrid am Wasserbad im Vak. abdestilliert, der schmierige Rückstand in absolutem Benzol aufgenommen, mit Tierkohle gekocht, filtriert und das Filtrat mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Es schied sich beim Erkalten eine bräunliche, kristalline Substanz aus, die abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und im Vak. getrocknet wurde. Es wurden so 170 mg eines bei 174 bis 181° unscharf schmelzenden Gemisches erhalten. Zur weiteren Auftrennung wurde bei 180°/0,001 Torr destilliert und das gelbe, glasig erstarrende Öl mehrmals aus Methanol umgelöst. Dadurch wurde eine bei 255—256° schmelzende Substanz abgetrennt, die nicht weiter untersucht wurde. Die methanol. Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand wieder bei 180°/0,001 Torr destilliert. Nach einem öligen Vorlauf gingen weiße, zu Büscheln vereinigte Kristallnadeln über, die nach zweimaligem Sublimieren scharf bei 274 bis 275° schmolzen und mit dem Produkte der reduktiven Acetylierung der decarboxylierten Aristolochiasäure-II (Schmp. 274°) keine Depression des Schmp. gaben. Ausbeute 5 mg.

Modifizierter Schmidt-Abbau der 3,4-Methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10): 648 mg 3,4-Methylendioxyphenanthren-carbonsäure-(10) wurden unter Rühren mit einer Mischung von 2 ml Trifluoressigsäure und 2 ml Trifluoracetanhydrid versetzt und zu der entstandenen intensiv gelb gefärbten Suspension soviel absol. Chloroform zugegeben, daß eine klare Lösung entstand. In diese wurden dann bei Zimmertemperatur 200 mg Natriumazid eingetragen. Nach kurzer Zeit trat Gasentwicklung ein und das Gemisch erstarrte zu einer Gallerte. Es wurde dann mit 20 ml Petroläther verdünnt, abgesaugt, der Filterrückstand mit Petroläther gewaschen und im Vak. getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit absol. Äther ausgekocht und die ätherische Lösung, die stark bläuviolette Fluoreszenz zeigte, rasch unter Stickstoff am Wasserbad zur Trockene verdampft. Als Rückstand blieben 35 mg einer schwach bräunlichen Substanz, die nach Destillation bei 130°/0,001 Torr farblos erhalten wurde und dann bei 153—154° schmolz.

Der Schmelzpunkt des durch Hydrierung der decarboxylierten Aristolochiasäure-II erhaltenen Amins lag bei 154-155°. Die synthetisch erhaltene Base ließ sich wie die Abbaubase in HCl (1:1) lösen, diazotieren und gab mit alkalischer β -Naphthollösung einen violettbraunen Azofarbstoff.

20 mg des Amins (XII a) wurden in 2 ml Acetanhydrid gelöst, 5 Min. zum Sieden erhitzt, das überschüssige Acetanhydrid im Vak. abdestilliert und der so erhaltene dunkle, kristalline Rückstand bei 190—200°/0,001 Torr sublimiert. Die Verbindung schmolz wieder bei 274—275° und gab mit der reduktiv acetylierten, decarboxylierten Aristolochiasäure-II vom Schmp. 274° keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute 11 mg.

$C_{17}H_{18}O_3N$	Ber. C 73,11,	H 4,69,	N 5,02
Abbauprodukt	Gef. C 72,89,	H 4,54,	N 5,14; 4,96
synth. Produkt	Gef. C 73,35,	H 4,85,	N 4,98; 4,85.

UV-Spektren: Lage der Maxima in λ (log ϵ), Lösungsmittel Alkohol.

Abbauprodukt	248 (4,61); 281 (3,91); 297 (3,72); 313 (3,87)
	S 323 (3,85); 350 (3,34); 368 (3,30)
synthet. Produkt	248 (4,54); 282 (4,05); 298 (3,77); 314 (3,95)
	S 324 (3,94); 350 (3,42); 368 (3,39);

IR-Spektrum: In Perfluorkerosensuspension starke Bande bei 3220 cm^{-1} beweist NH-Gruppe und damit Monoacetylamidgruppe.

Darstellung und Konstitutionsbeweis der 2,3-Methylenedioxyphenanthren-carbonsäure-(10) (IV)

α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-nitrozimtsäure (III a): 4,5 g Homopiperonylsäure, 3,8 g o-Nitrobenzaldehyd, 2,5 g Triäthylamin und 25 g Acetanhydrid wurden 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Die entstandene klare, rote Lösung wurde vorsichtig mit 100 ml H_2O versetzt und nochmals kurz erwärmt. Nach dem Erkalten wurde von dem ausgeschiedenen harzigen Produkt abdekantiert und dieses durch Behandeln mit Ammoniak in Lösung gebracht. Nun wurde filtriert und das Filtrat mit HCl (1:1) unter Kühlung und Rühren angesäuert. Die rohe Säure wurde abgesaugt, mit H_2O gewaschen und aus Eisessig umgelöst. Gelbe Kristalle vom Schmp. $225\text{--}228^\circ$. Ausb. 4,6 g (60% d. Th.). Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol umgelöst; Schmp. $226\text{--}228^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$. Ber. N 4,36. Gef. N 4,47.

α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-aminozimtsäure (III b): 4,2 g α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-nitrozimtsäure wurden unter Erwärmen in 70 ml H_2O und 10 ml Ammoniak gelöst und unter Rühren zu einem Gemisch von 30 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 20 ml Ammoniak in 200 ml H_2O auf dem Wasserbad zutropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 Min. weitergerührt, dann der Eisenoxidschlamm abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden vereinigt und nach dem Erkalten mit Eisessig angesäuert. Die Aminosäure schied sich in schweren, gelben Flocken ab, die abgesaugt, mit H_2O gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert wurden. Ausbeute 2,4 g (62% d. Th.), schweres, gelbes Kristallpulver vom Schmp. $209\text{ bis }210^\circ$. Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 0,6 g Aminozimtsäure isoliert werden, womit sich die Ausbeute auf 3,0 g, d. s. 79% d. Th., erhöhte.

Zur Analyse wurde zweimal aus Isopropylalkohol umgelöst.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 65,59, H 4,21, N 4,5.
Gef. C 65,70, H 4,45, N 4,69.

Ringschluß der α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-aminozimtsäure nach Pschorr.

2,3 g α -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-aminozimtsäure wurden in 40 ml Dioxan gelöst, die Lösung mit Leitungswasser gekühlt und unter gutem Rühren zuerst 1 ml konz. H_2SO_4 und hierauf 2 ml Isoamylnitrit zutropft. Nach 30 Min. weiterem Rühren wurde mit 10 ml H_2O versetzt und die rote, klare Lösung rasch zu einem Gemisch von 20 ml 50%iger unterphosphoriger Säure und einer Spatelspitze Kupferpulver zulaufen gelassen. Unter starker Gasentwicklung trat rasch Entfärbung ein und es schied sich ein weißer, flockiger Niederschlag ab. Sobald mit β -Naphthollösung keine Diazoniumverbindung mehr nachweisbar war, wurde in 100 ml H_2O gegossen und abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde mit 1%iger KOH digeriert, die braune Fällung wurde abgesaugt, mit H_2O gewaschen und im Vak. bei 110° getrocknet. Ausbeute 2,2 g eines Säuregemisches.

Das Rohprodukt wurde mit Eisessig ausgekocht, der schwerlösliche, weiße Rückstand schmolz bei 314°. Mehrmals aus Dimethylformamid umgelöst und bei 210°/0,001 Torr sublimiert; Schmp. 328—329°.

$C_{16}H_{10}O_4$ (IV). Ber. C 72,18, H 3,79. Gef. C 72,28, H 4,13.

Aus den Mutterlaugen konnten nach Eindampfen und Umlösen des Rückstandes aus Eisessig noch geringe Mengen der hochschmelzenden Säure erhalten werden. Die Hauptmenge wurde als bräunliche Substanz vom Schmp. 244 bis 255° erhalten. Umlösen aus Eisessig und Sublimation bei 150°/0,001 Torr ergab die 3,4-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) mit Schmp. 266 bis 267°.

Aus den stark eingeeengten Benzolmutterlaugen der vorher beschriebenen Säure wurde eine weitere, nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 219—221° schmelzende Säure in geringer Menge erhalten, die nicht weiter untersucht wurde.

$C_{16}H_{12}O_4$. Ber. C 71,63, H 4,51. Gef. C 72,06, H 4,37.

Chromsäureoxydation der Säure vom Schmp. 328—329°. 50 mg der Substanz wurden in 50 ml kochendem Eisessig suspendiert und mit einer Lösung von 100 mg Na-bichromat in 1 ml H_2O und 10 ml Eisessig versetzt. Die braune Lösung wurde dann in 200 ml H_2O gegossen, mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt, die $CHCl_3$ -Lösung mit H_2O , 1%iger KOH und wieder mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die zurückbleibende rote, zähe Masse wurde bei 186°/0,001 Torr destilliert. Unter starker Verkohlung sublimierte, nach Abtrennung eines roten, öligen Vorlaufes, eine dunkelrote Verbindung, die nach zweimaligem Umlösen aus Eisessig und nochmaliger Sublimation Schmp. 253° hatte. Ausbeute 8 mg.

Die Verbindung zeigt im Gemisch mit dem 2,3-Methyldioxyphenanthrenchinon-(9,10) keine Schmelzpunktsdepression, so daß der Säure von Schmp. 328—329° die Konstitution IV einer 2,3-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10) zukommt.

Decarboxylierung der 2,3-Methyldioxyphenanthren-carbonsäure-(10). 50 mg Säure (Schmp. 328—329°) wurden mit 50 mg Naturkupfer C in 5 ml frisch destilliertem Chinolin bei 220° decarboxyliert und wie üblich aufgearbeitet. Mehrmals aus CH_3OH umgelöst und bei 100°/0,001 Torr destilliert, wurden weiße Blättchen vom Schmp. 93—95° erhalten, welche im Gemisch mit 2,3-Methyldioxyphenanthren (VII) vom Schmp. 93—95° keine Schmelzpunktsdepression gaben. Die beiden Pikrate vom Schmp. 152° erwiesen sich ebenfalls identisch.

Formelübersicht

