

Reduktive Öffnung der Ätherbrücke am Methylmorphenol und 6-Methoxymethylmorphenol

Synthese von 3,5-Dimethoxyphenanthren

Von

W. Fleischhacker und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 30. Juni 1965)

Die Ätherbrücke des 6-Methoxymethylmorphenols (I) kann durch LiAlH_4 reaktiv geöffnet werden, wenn die Reaktion unter UV-Bestrahlung durchgeführt wird, während bei anderen Reduktionsmethoden gleichzeitig Hydrierung der 9,10-Doppelbindung erfolgt. Bei dem als Modells substanz verwendeten Methylmorphenol (III) wird die Brücke zwischen dem Äthersauerstoff und C-4 geöffnet, so daß 3-Methoxy-5-hydroxyphenanthren (IV) entsteht, dessen Struktur durch Synthese bewiesen wurde. Die Methode eignet sich auch zur hydrogenolytischen Spaltung von Diphenyläthern.

The ether-linkage of 6-methoxymethylmorphenol (I) is cleaved on reduction with LiAlH_4 if the reaction is carried out during irradiation with ultraviolet light; other methods of reduction lead to saturation of the 9,10-double bond. Using methylmorphenol (III) as a model substance the cleavage occurs between the oxygen atom of the ether-bridge and C-4 yielding 3-methoxy-5-hydroxy-phenanthrene (IV). Its structure has been proved by synthesis. This procedure may be employed for the hydrogenolytical cleavage of diphenylethers.

6-Methoxymethylmorphenol (3,6-Dimethoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]-furan) (I) wurde erstmals von V. Klintz¹ aus Brom-codeinondimethylketal und weiterhin noch mehrmals im Zusammenhang mit Studien in der Morphin- und Thebainreihe² erhalten. Die erste Veröffentlichung über

¹ V. Klintz, Dissertat. Univ. Wien (1944).

² F. Vieböck (unveröffentlicht).

diese Substanz stammt von *H. Rapoport*³. Er erhielt bei der Darstellung quartärer Aldehyde, die sich vom Morphin ableiten, 6 α -Methoxy-13-formyl-octahydromethylmorphenol, das bei Gegenwart von Sauerstoff unter CO-Abspaltung in 6 α -Methoxy-hexahydromethylmorphenol übergeht. Bei der Dehydrierung mit Pd-Tierkohle liefert es 6-Methoxymethylmorphenol.

Ein Beweis für die Struktur des 6-Methoxymethylmorphenols wurde bisher noch nicht erbracht. Im Zusammenhang mit verschiedenen Arbeiten auf dem Gebiet der Opiumalkaloide erwies es sich als notwendig, die Stellung der Methoxygruppen in diesem Produkt zu beweisen.

Als einfachster Weg erschien die Öffnung des Oxidringes, wobei man von der Morphenolreihe in die Morpholreihe gelangt, deren Glieder durch die Synthese nach *Pschorr* bzw. auf Abbauegen leicht zugänglich sind. Besonders einladend war die *reduktive* Spaltung der Sauerstoffbrücke, da das 6-Methoxymethylmorphenol als symmetrischer Körper dabei Thebaol (3,6-Dimethoxy-4-hydroxy-phenanthren, II) liefern mußte, gleichgültig ob die Spaltung zwischen dem Äthersauerstoff und C-4 oder C-5 erfolgt.

Wegen der nicht ganz leichten Zugänglichkeit von I wurde das einfachere erhältliche Methylmorphenol⁴ (3-Methoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]-furan, III) als Modellsubstanz verwendet. Die Ringöffnung an den Opiumalkaloiden selbst (partiell hydrierte Phenanthro[4,5-*bcd*]furane) erfolgt sehr leicht nach den verschiedensten Reaktionsweisen. Die Spaltung am voll aromatischen System hingegen ist wesentlich schwieriger.

Die katalytische Hydrierung (Pd-Kohle) des Methylmorphenols liefert das 9,10-Dihydroprodukt ohne Öffnung der Sauerstoffbrücke. Unter energischeren Bedingungen (*Adams* Katalysator) wurde wohl bei einem Teil die Aufspaltung erreicht, gleichzeitig jedoch auch das Phenanthren partiell hydriert und kristallisierende Produkte konnten nicht gewonnen werden.

*Vongerichten*⁵ gelang die reduktive Spaltung von III durch Natrium in Äthanol. Er erhielt ein an der Luft rasch veränderliches Phenol, das er nicht mit dem erwarteten Methylmorphenol (3-Methoxy-4-hydroxy-phenanthren) identifizieren konnte. Es gelang ihm jedoch, die Identität der Chinone nachzuweisen, die aus der acetylierten Substanz bzw. aus 3-Methyl-4-acetylmorphol (Acetolyseprodukt des α -Codeimethins) durch Chromsäureoxydation entstehen. Man darf annehmen (*Vongerichten*⁵), daß das bei der Behandlung mit Natrium in Äthanol entstandene Dihydro-

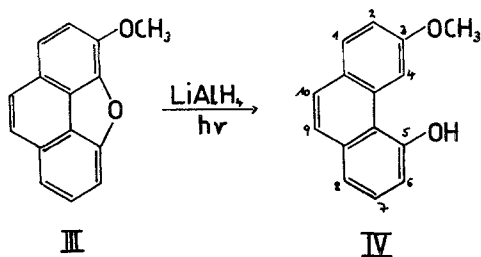
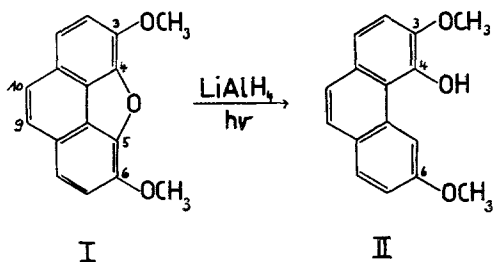
³ *H. Rapoport, A. Batcho und J. Gordon, J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 5767 (1958).

⁴ *E. Mosettig und E. Meitzner, J. Amer. Chem. Soc.* **56**, 2738 (1934).

⁵ *E. Vongerichten, Ber. dtsh. chem. Ges.* **31**, 3198 (1898).

phenanthrenderivat bei der Chromsäureoxydation wieder dehydriert wurde. Die leichte Hydrierbarkeit des Phenanthrens an $\Delta^{9,10}$ steht damit im Einklang. Eigene Versuche nach dieser Methode zeigten, daß überdies auch noch teilweise Entmethylierung erfolgt, so daß dieses Verfahren an I garnicht in Anwendung gebracht wurde.

Auch die Einwirkung von Natrium in flüssigem Ammoniak führte nicht zum Ziel: Es entstanden sowohl aus I als auch aus III teilweise hydrierte und entmethylierte Produkte.

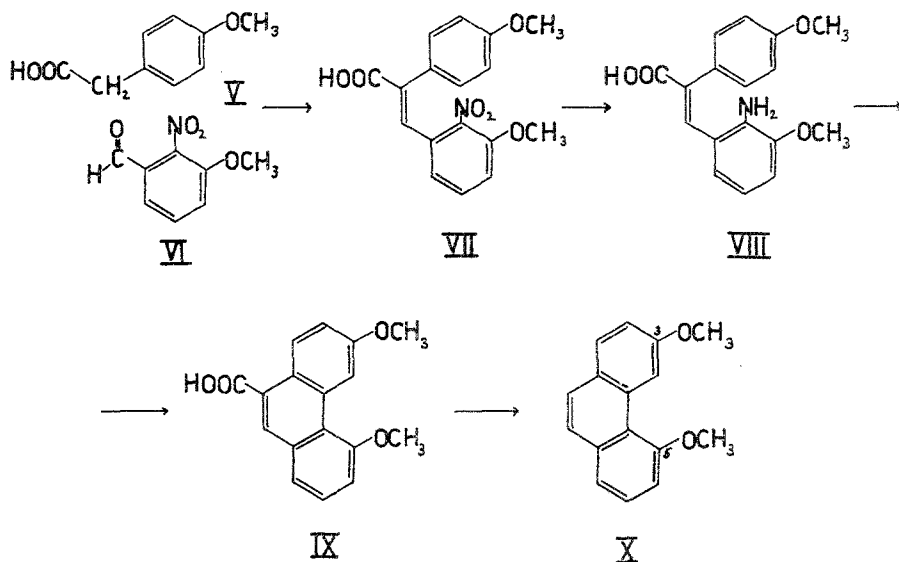


Schließlich sei noch erwähnt, daß die hydrolytische Öffnung der Sauerstoffbrücke des Morphenols (3-Hydroxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan) durch Kalischmelze unter Bildung von 3,4,5-Trihydroxyphenanthren von *Vongerichten*⁶ beschrieben wurde. Am Methylmorphenol hingegen versagt dieses Verfahren. Saure Hydrolyse wurde ebenfalls versucht, obwohl bereits *Vongerichten* erwähnte, daß sie unter verschiedensten Bedingungen erfolglos bleibt.

Die Einwirkung von Lithiumalanat in absol. Äther brachte anfangs nur gelegentliche Erfolge. Schließlich wurde erkannt, daß diese von der Mitwirkung des Tageslichtes abhängig waren und nicht etwa von der wechselnden Qualität des LiAlH_4 oder schwer kontrollierbaren

⁶ E. *Vongerichten*, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1718 (1906).

Differenzen in der Ausführung der Reaktion. Die Öffnung der Ätherbrücke gelang immer nur dann, wenn die Reaktion an hellen Tagen und nicht bei künstlicher Beleuchtung durchgeführt wurde. Durch diese Beobachtung war das Verfahren ermittelt, den Sauerstoffring durch LiAlH_4 unter gleichzeitiger Bestrahlung mit einer Quecksilberdampflampe zu öffnen. Die Modellsubstanz (III) ergab dabei ausschließlich das Produkt einer einseitigen Öffnung zwischen Äthersauerstoff und C-4,



nämlich 3-Methoxy-5-hydroxy-phenanthren (IV). Die Substanz wurde durch Methylierung in das ebenfalls nicht beschriebene 3,5-Dimethoxyphenanthren übergeführt, das mit einem synthetisch hergestellten Präparat verglichen wurde (Schmp., UV-Spektrum).

Mit dem Nachweis des 3-Methoxy-5-hydroxyphenanthrens als Produkt der Ringöffnung ist erstmalig auch ein direkter präparativer Beweis für die zweite Anschlußstelle des Äthersauerstoffs unter wesentlich milderen Bedingungen erbracht, als es seinerzeit *Vongerichten* durch die Alkalischmelze vermochte.

Nach diesen Erfahrungen an der Modellsubstanz konnte die eigentliche Aufgabe in Angriff genommen werden. I lieferte nach 25stdg. Einwirkung von LiAlH_4 in absol. Äther unter gleichzeitiger UV-Bestrahlung einen phenolischen Körper, der sich nach Analyse, Schmp., Farbreaktionen und UV-Spektrum als identisch mit Thebaol (II) erwies. Somit war seine Struktur als 6-Methoxymethylmorphenol bewiesen.

Synthese von 3,5-Dimethoxyphenanthren

Die α -(p-Methoxyphenyl)-2-amino-3-methoxy-zimtsäure (VIII) wurde aus der entsprechenden Nitrosäure (VII) durch Reduktion dargestellt. Diese selbst wurde durch *Perkin*-Kondensation von 2-Nitro-3-methoxybenzaldehyd (VI) mit p-Methoxyphenylelessigsäure (V) gewonnen. Die erwähnte Aminosäure VIII wurde nach der Methode von *Pschorr* in die bisher ebenfalls nicht beschriebene 3,5-Dimethoxyphenanthrencarbonsäure-(10) (IX) übergeführt, die bei der Decarboxylierung 3,5-Dimethoxyphenanthren ergab.

Experimenteller Teil

Reduktive Öffnung der Ätherbrücke am Methylmorphenol (III) unter Bildung von 3-Methoxy-5-hydroxyphenanthren (IV)

0,2 g Methylmorphenol werden in 15 ml absol. Benzol gelöst und zu einer Suspension von 0,2 g LiAlH_4 in 20 ml absol. Äther zugefügt. Als Katalysator dient eine Spur CoCl_2 . Das Gemisch erhitzt man 25 Stdn. am Rückflußkühler, wobei von Zeit zu Zeit mit einer UV-Lampe bestrahlt wird. Das unverbrauchte LiAlH_4 zersetzt man mit feuchtem Äther, löst das gallertige Aluminiumhydroxid in 6*n*-HCl, trocknet die äther. Lösung und dampft im Vak. zur Trockene ein. Nach dem Umkristallisieren aus ganz wenig absol. Benzol erhält man farblose Nadelchen, die bei 136,5—137,5° schmelzen. Ausb. 80—90%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Ber. CH_3O 13,84. Gef. CH_3O 13,93.

3-Methoxy-5-hydroxyphenanthren löst sich farblos in 2*n*-NaOH und ist außerordentlich leicht löslich in Methanol und Benzol, schwer löslich in Petroläther.

Die Lösung in konz. H_2SO_4 ist intensiv zitronengelb und wird auf Zusatz von 0,5 mg Eisen(III)-phosphat-pulver intensiv blau.

3-Methoxy-5-acetoxyphenanthren

IV wird durch 2stdg. Kochen mit Acetanhydrid acetyliert. Nach Kristallisation aus Methanol erhält man lange derbe, ganz schwach gelbstichige Nadeln, die bei 109° schmelzen.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Ber. C 76,67, H 5,30, CH_3O 11,65.

Gef. C 76,76, H 5,30, CH_3O 11,49.

In konz. H_2SO_4 geht die Substanz in Lösung mit gelber Farbe, die auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat nach blau umschlägt.

3,5-Dimethoxyphenanthren (X)

3-Methoxy-5-hydroxyphenanthren (IV) wird in 2*n*-NaOH gelöst und durch Zutropfen von Dimethylsulfat methyliert. Das sich abscheidende Öl kristallisiert nach einiger Zeit vollständig durch. Nach Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man reinweiße Blättchen, die bei 92,5° schmelzen. Der Mischschmp. mit dem synthetischen Produkt zeigte keine Depression.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Ber. C 80,66, H 5,92, CH_3O 26,05.

Gef. C 80,50, H 5,86, CH_3O 26,33.

Die Lösung der Substanz in konz. H_2SO_4 ist gelb gefärbt und wird nach längerem Stehen oder Erwärmen bzw. auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat intensiv blau.

Öffnung der Ätherbrücke am 6-Methoxymethylmorphenol (I)

Die Reaktion wird, wie beim Methylmorphenol angegeben, durchgeführt. Nach dem Eindampfen der äther. Lösung bleibt ein braunes Öl zurück, das beim Reiben mit dem Glasstab langsam, aber vollständig durchkristallisiert. Das Rohprodukt wird 2mal aus Äthanol und einmal aus Petroläther umkristallisiert, wobei nur schwach verfärbte Kristalle erhalten werden. Schmp. 92,5—93,5°. Die Substanz wurde durch UV-Absorptionsspektrum und Mischschmp. als Thebaol⁷ identifiziert.

Die Lösung des Thebaols in konz. H_2SO_4 ist orange gefärbt und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat zuerst grün, dann stahlblau.

Ein Teil des Rohproduktes wurde mit Benzoylchlorid und Lauge in Benzoylthebaol umgewandelt. Die abgeschiedenen Kristallklumpen wurden mit Methanol, in dem sie selbst in der Hitze schwer löslich sind, gewaschen und aus verd. Essigsäure umkristallisiert. Schmp.: 160—162°. Mischschmp. mit authent. Benzoylthebaol⁸: 160—162°.

Synthese von 3,5-Dimethoxyphenanthren

α -(*p*-Methoxyphenyl)-2-nitro-3-methoxy-zimtsäure (VII)

12,6 g 2-Nitro-3-methoxy-benzaldehyd und 13,0 g *p*-methoxyphenylessigsaures Na werden in 75 ml Ac_2O 20 Stdn. am Ölbad unter Feuchtigkeitsschluß auf 100—120° gehalten. Die heiße Lösung versetzt man mit 100 ml Wasser, worauf nach einigem Stehen die Nitrosäure auskristallisiert. Das feuchte Rohprodukt löst man unter vorsichtigem Erwärmen in 2*n*- Na_2CO_3 -Lösung, filtriert im Heißwassertrichter ab und läßt langsam erkalten, worauf das Natriumsalz von VII (schwach gelb gefärbte Blättchen) auskristallisiert. Zur Erhöhung der Ausbeute wird noch mit Eis gekühlt, dann scharf abgesaugt und zuerst mit Eiswasser und dann mit Äther gewaschen. Ausb.: 12,6 g, entsprechend 11,8 g Nitrosäure, d. s. 51,5% d. Th. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser erhält man nur mehr ganz schwach gelblich verfärbte Blättchen, die beim Trocknen intensiv zitronengelbe Farbe annehmen und sich in Wasser wieder fast farblos lösen. Schmp. 227—229°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{Na}$. Ber. CH_3O 17,67. Gef. CH_3O 17,83.

VII wird aus der wäbr. Lösung des Natriumsalzes mit 2*n*-Essigsäure ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man zitronengelbe Blättchen, die bei 208—209° schmelzen.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Ber. C 62,00, H 4,59, N 4,25, CH_3O 18,85, $\bar{\Delta}G$ 329,32.
Gef. C 62,15, H 4,50, N 4,02, CH_3O 19,27, $\bar{\Delta}G$ 327,90.

In der Mutterlauge des Natriumsalzes von VII befindet sich das als Nebenprodukt entstandene Natriumsalz der 2-Nitro-3-methoxy-zimtsäure⁹,

⁷ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3499 (1904).

⁸ R. Pschorr und W. Haas, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 16 (1906).

⁹ S. N. Chakravarti, K. Ganapati und S. Aravamudhachari, J. Chem. Soc. [London] **1938**, 171; G. S. Sidhu, G. Thyagarajan und S. Ansari, Ann. Chem. **627**, 221 (1960).

das in Wasser leicht löslich ist. Durch Zugabe von 2*n*-Essigsäure kann die Säure gefällt werden. Schmp. 255° (Zers.) (aus Methanol).

$C_{10}H_9NO_5$. Ber. CH_3O 13,91, $\bar{A}G$ 223,19. Gef. CH_3O 14,17, $\bar{A}G$ 224,8.

α -(*p*-Methoxyphenyl)-2-amino-3-methoxy-zimtsäure (VIII)

10,7 g Natriumsalz von VII (entspr. 10,0 g Nitrosäure) werden in Wasser gelöst und bei 80° mit 150 ml konz. NH_3 versetzt. Man läßt eine auf gleiche Temp. gebrachte Lösung von 60 g $FeSO_4$ in 200 ml Wasser zutropfen. Man erwärmt noch 1 Stde. am Wasserbad und saugt nach vollständigem Absitzen der Eisenhydroxide ab. Im Filtrat kristallisiert noch in der Wärme das Ammoniumsalz von VIII aus, von dem 6,0 g in Form kleiner gelber Kriställchen gewonnen werden. Da man aus der Mutterlauge durch Ansäuern mit 2*n*-Essigsäure noch zusätzlich 0,7 g Aminosäure gewinnen kann, ergibt sich eine Gesamtausbeute von 70,3% d. Th.

$C_{17}H_{16}NO_4 \cdot NH_4 \cdot 2 H_2O$.

Ber. CH_3O 17,61.

Gef. CH_3O 17,43.

Die freie Aminosäure VIII erhält man nach dem Kristallisieren aus wenig Methanol in Form filziger zitronengelber Nadelchen; Schmp. 197—198°.

$C_{17}H_{17}NO_4$.

Ber. C 68,22, H 5,72,

N 4,68, CH_3O 20,74.

Gef. C 68,19, H 5,74,

N 4,59, CH_3O 20,66.

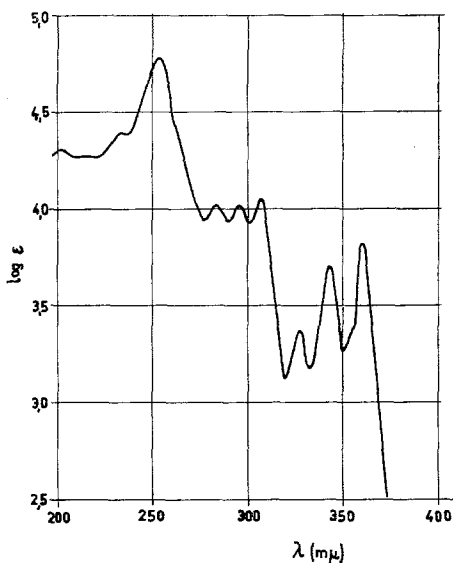


Abb. 1. Absorptionsspektrum des 3,5-Dimethoxyphenanthrens in Äthanol

3,5-Dimethoxy-phenanthren-10-carbonsäure (IX)

5,65 g Ammoniumsalz von VIII (16 mMol) werden in 70 ml 2*n*- H_2SO_4 gelöst; nach kurzer Zeit fällt das saure Sulfat der Aminosäure VIII in Form reinweißer Flocken aus. Bringt man es mit Wasser in Berührung, so tritt sofort Hydrolyse ein und es bildet sich die intensiv gelb gefärbte Aminosäure. Durch Zusatz von 200 ml 5*m*- H_2SO_4 erzielt man eine klare Lösung. Nun wird mit Eis-Kochsalz stark gekühlt und unter kräftigem Umschwenken durch portionenweisen Zusatz von 64,0 ml 0,25*m* Nitritlösung diazotiert. Die intensiv orangefarbene Lösung wird noch 30 Min. in der Kälte stehen gelassen und dann mit Kupferpulver bei 20° turbinieren, bis die Farbe der Lösung in Grün übergegangen ist, was ungefähr 2—3 Stdn. beansprucht. Nach einigem Stehen scheidet sich IX in fester Form ab. Da sich die Säure mit $CHCl_3$ nicht extrahieren läßt, wird sie abfiltriert und durch Lösen in Lauge vom beigemengten Kupferpulver abgetrennt. Man filtriert durch Glaswolle, und schon nach kurzer Zeit scheidet sich das Natriumsalz in Form schöner Nadeln ab. Es wird scharf abgesaugt, in wenig heißem Wasser

gelöst und mit Essigsäure gefällt. Nach Kristallisation aus Methanol erhält man reinweiße, filzige Nadeln. Schmp. 235°, Ausb.: 3,15 g (70,3%).

$C_{17}H_{14}O_4$. Ber. C 72,33, H 5,00, CH_3O 21,99, ÄG 282,3.
Gef. C 72,17, H 5,04, CH_3O 21,96, ÄG 281,4.

IX löst sich in konz. H_2SO_4 mit blutroter Farbe, die rasch verblaßt und in gelb übergeht. Zusatz von Eisen(III)-phosphat verändert nicht. Trägt man die Substanz in eine Lösung von Eisen(III)-phosphat in H_2SO_4 ein, färbt sich die Lösung olivgrün. Die alkohol. Lösung von IX fluoresziert hellviolett.

3,5-Dimethoxy-phenanthren (X)

1,0 g IX wird mit 3 g Naturkupfer C vermischt und nach Zusatz von 35 ml frisch destill. Chinolin 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Äther zugesetzt und vom Kupferpulver abfiltriert. Zur Entfernung des Chinolins wird die äther. Lösung 12mal mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt, zuletzt noch einmal mit 2*n*-Lauge. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers bleibt ein braunes Öl zurück, das rasch kristallisiert. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man reinweiße, leichte Blättchen. Schmp. 92—93°; Ausb. 56,5% d. Th.

$C_{16}H_{14}O_2$. Ber. CH_3O 26,05. Gef. CH_3O 25,84.

Die Lösung der Substanz in konz. H_2SO_4 ist anfangs gelb und verändert sich beim Stehen über Grün und Grau nach Blau. Zusatz von Eisen(III)-phosphat bewirkt intensive Blaufärbung.