

Die Konstitution der Aristolochiasäuren III und IIIa (Pflanzliche Naturstoffe mit einer Nitrogruppe, 5. Mitt.)

Von

M. Pailer und P. Bergthaller

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 26. Januar 1966)

Es wurde die Konstitution der Aristolochiasäure-III und der Aristolochiasäure-III a durch die Synthese von Abbauverbindungen bestimmt. *AS-III a* ist die 3,4-Methylenedioxy-6-hydroxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure, *AS-III* der Methyläther von *AS-III a*. *AS-IIIa* ist mit der Aristolochiasäure-C (aus *Aristolochia debilis*)³ identisch.

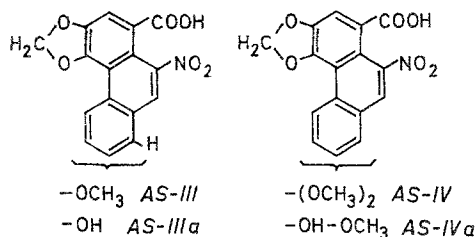
The constitutions of aristolochic acid-III and of aristolochic acid-III a have been established by the synthesis of degradation products. Aristolochic acid-III a is 3,4-methylenedioxy-6-hydroxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid, aristolochic acid-III its methyl ether. Aristolochic acid-III a has been found to be identical with aristolochic acid-C from *Aristolochia debilis*³.

Wir haben kürzlich über vier neue Aristolochiasäuren berichtet¹, die wir neben den Aristolochiasäuren I (*AS-I*) und II (*AS-II*), deren Konstitution seinerzeit von uns aufgeklärt worden ist², in den Wurzeln der *Aristolochia clematitis* L. nachweisen, daraus isolieren und näher charakterisieren konnten. Besonders durch Anwendung von UV-, IR- und Massenspektrometrie ließen sich Einzelheiten der Struktur dieser neuen, in sehr geringer Menge in der Droge vorkommenden Aristolochiasäuren ermitteln. Wir konnten für sie denselben Grundtyp, wie wir ihn auch bei den Aristolochiasäuren-I und -II gefunden hatten, wahrscheinlich machen. Demnach handelt es sich bei allen vier Ver-

¹ M. Pailer, P. Bergthaller und G. Schaden, Mh. Chem. **96**, 863 (1965).

² a) M. Pailer, L. Belohlav und E. Simonitsch, Mh. Chem. **86**, 676 (1955);
b) dieselben, I. c. **87**, 249 (1956); c) M. Pailer und A. Schleppeppnik, Mh. Chem. **88**, 367 (1957); **89**, 175 (1958).

bindungen um Hydroxy- und Methoxyderivate der 3,4-Methylendioxy-10-nitro-phenanthren-1-carbonsäure. Je zwei der Säuren konnten einander zugeordnet werden, was wir durch die Numerierung III und IIIa bzw. IV und IVa ausgedrückt haben. AS-III ist der Methyläther der phenolischen Säure IIIa, und IV der Methyläther von IVa. Es ergab sich vorerst das nachfolgende Formelschema:



Durch die weitere Arbeit sollte vor allem der Sitz der OH- und OCH₃-Gruppen am Phenanthrenring ermittelt und dann noch der eindeutige Beweis dafür erbracht werden, daß tatsächlich die Methylendioxygruppe an den C-Atomen 3 und 4, und daß die Nitrogruppe am C-10 haftet. Wir haben uns vorerst mit den Säuren III und IIIa beschäftigt, für die wir nun die endgültige Formel aufstellen können. Es sei hier nochmals erwähnt, daß wir wegen besonderer Trennschwierigkeiten nicht die Säuren selbst, sondern nur deren Ester und Decarboxylierungsprodukte rein dargestellt und untersucht haben. Von einer Verseifung der Ester mußten wir wegen der geringen uns zur Verfügung stehenden Substanzmengen und der bekannt schlechten Ausbeute bei dieser Operation Abstand nehmen. Unsere Substanzen waren folgendermaßen charakterisiert:

AS-III-Methylester (*AS-III-Me*), Schmp. 270—272°,
Decarboxylierte AS-III (*D-III*), Schmp. 215—218°.

Das Methylierungsprodukt von AS-IIIa ist mit *AS-III-Me* identisch. Das Decarboxylierungsprodukt von AS-IIIa ergibt nach Äthylierung einen Äthyläther mit dem Schmp. 190—192°, nach Methylierung einen Methyläther, der mit *D-III* identisch ist.

In unserer kürzlich erschienenen Veröffentlichung haben wir eine Arbeit von *Sasagawa* zitiert, in der der japanische Autor eine Aristolochiasäure-C (*AS-C*) beschreibt, die er aus *Aristolochia debilis* isoliert und als 3,4-Methylendioxy-6-hydroxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure charakterisiert hat³. Auf Grund der Schmelzpunktangaben für seine Methylierungsprodukte (Methyläther-methylester, Schmp. 260°, Methyläther der decarboxylierten Aristolochiasäure-C, Schmp. 293—295°) erschien

³ *S. Sasagawa*, *Yakugaku Zasshi* **82**, 921 (1962); *Chem. Abstr.* **59**, 1552 g.

eine Identität seiner Verbindung mit unserer *AS-IIIa* kaum wahrscheinlich.

Wir haben inzwischen von unserem Decarboxylierungsprodukt *D-III* und zum Vergleich auch von der decarboxylierten Aristolochiasäure-I (*D-I*) Protonenresonanzspektren auf einem 100 Mhz-Gerät aufnehmen lassen*.

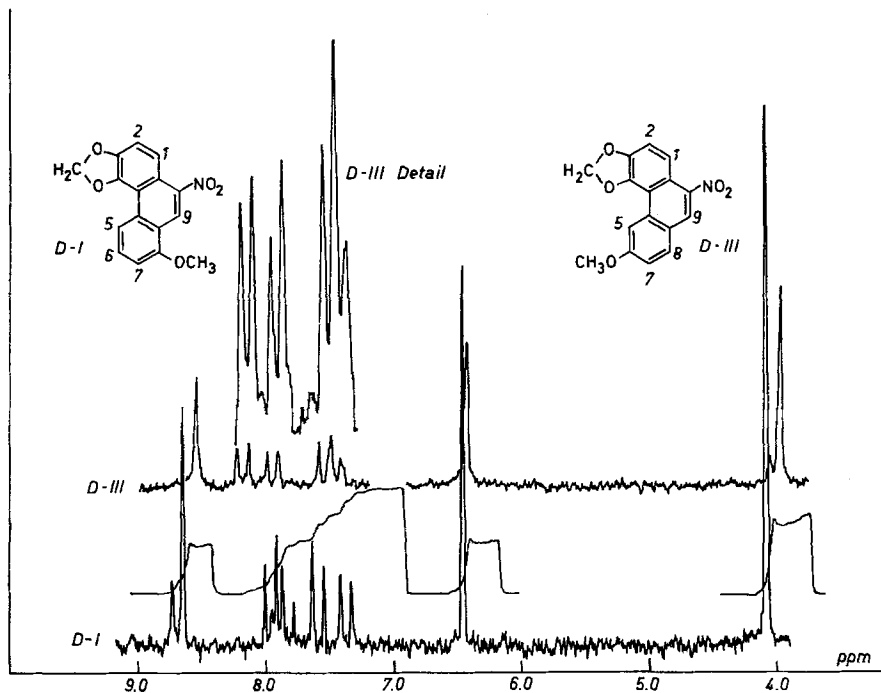


Abb. 1. NMR-Spektren von *D-I* und *D-III*

In beiden Spektren ist das scharfe Signal der Methoxygruppe leicht zu erkennen ($\delta = 4,1$ bei *D-I*, $\delta = 3,97$ bei *D-III*), ebenso liegt das Signal der Methylendioxygruppe in vergleichbarer Lage ($\delta = 6,48$ bei *D-I*, $\delta = 6,44$ bei *D-III*).

Der eigentlich interessante Bereich der aromatischen Protonen des Phenanthrensystems liegt bei beiden Spektren zwischen 7,3 und 8,8 ppm.

Die Protonensignale an C-1 und C-2 (H-1 bzw. H-2) sind daraus relativ leicht als AB-System mit der Kopplungskonstante $J_{12} = 9$ Hz auszusondern. Dieses 2-Protonensystem tritt mit je 4 Signalen bei den δ -Werten 7,55, 7,64, 7,92, 8,01 im Spektrum von *D-I* und bei 7,48, 7,57, 7,89, 7,98 im Spektrum von *D-III* auf. Die übrigen Signale des jeweiligen

* Herrn Dr. F. Stuber bzw. Herrn Dr. W. Kump, beide Ciba-Basel, danken wir bestens für die Aufnahme und Interpretation der Spektren.

Spektrums sind dann den Protonen H-5, H-6, H-7 und H-9 von *D-I* und, wie sich beweisen ließ, H-5, H-7, H-8 und H-9 von *D-III* zuzuordnen.

Auffällig ist im Spektrum von *D-I* ein Signal, das bei $\delta = 8,66$ eine Spitze mit der Intensität von etwa 1,5 Protonen und bei $\delta = 8,74$ eine kleinere Spitze (nach der Integration etwa 0,5 Protonen) aufweist. Die Interpretation stützt sich auf die Annahme, daß das Signal bei 8,66 dem Proton am C-9 (neben der Nitrogruppe) entspricht, wodurch die geringe Abschirmung erklärt ist, und daß die restliche Intensität zusammen mit dem Signal bei $\delta = 8,74$ dem fast nicht durch „second order“-Effekte gestörten Dublett eines ebenfalls sehr wenig abgeschirmten Protons entspricht. Am ehesten läßt sich dieses Dublett mit dem Signal des H-5 deuten^{4, 5}. Die Kopplungskonstante mit H-6 (J_{56}) beträgt etwa 8,5 Hz und ist im restlichen Teil des AMX-Systems (H-5—H-6—H-7) wiederzufinden. H-6 tritt als fast nicht gestörtes Triplett mit der zu erwartenden Gesamtintensität bei $\delta = 7,79, 7,88, 7,96$ auf ($J_{56} = J_{67} =$ etwa 8,5 Hz). Die beiden Signale des Dubletts bei $\delta = 7,33—7,42$ entsprechen dem H-7 ($J_{57} = 0$), die Protonen H-5 und H-7 koppeln also nicht über den Ring.

Im Spektrum von *D-III* fällt sofort auf, daß bei $\delta = 8,56$ ein einzelnes scharfes Signal entsprechend 2 Protonen auftritt. Der bei *D-I* versuchsweise entwickelten Zuordnung folgend kann man dieses Signal dem H-9 und dem H-5 gemeinsam zuordnen. H-5 muß also isoliert stehen, folglich muß C-6 mit der Methoxylgruppe besetzt sein. Dadurch läßt sich das kompliziertere Signalsystem zwischen $\delta = 7,4$ und 8,4 als Überlagerung des AB-Systems von H-1 und H-2 ($J_{12} = 9$ Hz) und des AX-Systems der Protonen H-7 und H-8 ($J_{78} = 8,5—9$ Hz) deuten [H-1—H-2: $\delta = 7,48, 7,57, 7,89, 7,98$; H-7—H-8: 7,40, 7,49 (fällt also mit einem der 4 Signale des 2-Protonensystems H-1—H-2 zusammen) 8,12, 8,21].

Im Prinzip ist das Spektrum damit erklärt. Die Deutung ist allerdings von der nicht gesicherten Zuordnung der wenig abgeschirmten Signale zu den Protonen H-5 und H-9 abhängig und wäre nicht als endgültiger Strukturbeweis anzusehen.

Die Ergebnisse sprechen also mit einiger Wahrscheinlichkeit für ein 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-10-nitrophenanthren. Somit waren *AS-IIIa* und Aristolochiasäure-C trotz der Schmelzpunktsdifferenzen der Derivate als identisch anzunehmen. Wegen dieser unterschiedlichen Schmelzpunkte und weil sich der japanische Autor mit der Festlegung der Position der Sauerstoffatome am Phenanthrengerüst begnügt hat, haben wir uns veranlaßt gesehen, dieses Problem auf synthetischem Weg zu klären.

⁴ T. J. Batterham, L. Tsai und H. Ziffer, Austral. J. Chem. **17**, 163 (1964).

⁵ N. Jonathan, S. Gordon und B. P. Dailey, J. Chem. Phys. **36**, 2443 (1962).

Ausgehend von *D*-III (Decarboxylierungsprodukt der *AS*-III) ließ sich durch katalytische oder chemische Reduktion eine Aminoverbindung (1) herstellen und ohne Isolierung oder Reinigung einerseits acetylieren, andererseits über das Diazoniumsalz zum Phenanthrenderivat desaminieren (2).

Die chemische Reduktion erfolgte mit Zinkstaub und wäßr. Ammoniak in Tetrahydrofuran³, die katalytische Hydrierung mit Pd-Tierkohle.

Bei der Acetylierung der rohen Base 1 aus *D*-III in Benzol fiel ein ziemlich reines Monoacetylprodukt (3) an, das dünnschichtchromatographisch einheitlich war und sich leicht vollständig reinigen ließ (Schmp. 303—304°). Diese Abbau-Acetaminoverbindung erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum als mit synthetischem 3,4-Methylendioxy-6-methoxy-10-acetaminophenanthren identisch.

Die Desaminierung der Base 1 erfolgte nach Überprüfung verschiedener Methoden schließlich durch Zersetzung des Diazoniumsalzes mit 60proz. unterphosphoriger Säure und Kupfersulfat als Katalysator. Das entstandene Phenanthrenderivat 2 wurde durch Chromatographie und über das Pikrat gereinigt. Nach Kristallisation aus CH₂Cl₂—Petroläther (*PÄ*) und Sublimation schmilzt es bei 132—134°. Der Gleichgewichtsschmelzpunkt⁶ ließ sich mit 135—137° bestimmen. Die Verbindung ist nach Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum mit synthetischem 3,4-Methylendioxy-6-methoxyphenanthren identisch.

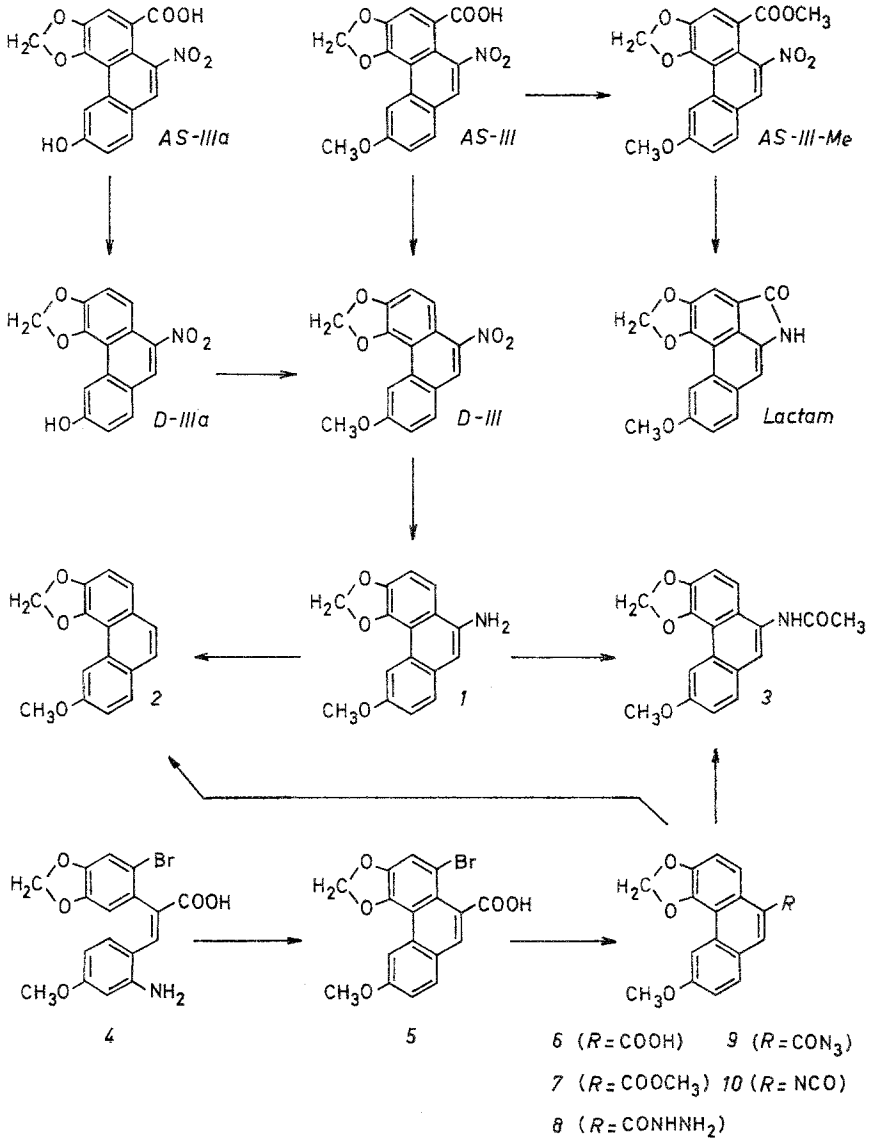
Die Synthese unserer Vergleichsverbindungen folgte dem üblichen, im wesentlichen auf *Pschorr* zurückgehenden Weg. Sie ist analog in einer unserer früheren Arbeiten^{2a} vorgezeichnet und von *Shirai* und *Oda*⁷ bereits bis zur Stufe des 3,4-Methylendioxy-6-methoxyphenanthrens beschrieben worden. Wir haben lediglich einzelne Syntheseschritte modifiziert, vor allem den häufig ungünstig verlaufenden Ringschluß und den Curtius-Abbau der entsprechenden Phenanthren-carbonsäure zur Acetaminoverbindung.

Durch Kondensation von 2-Nitro-4-methoxybenzaldehyd mit 6-Bromhomopiperonylsäure wurde in üblicher Weise die α -(3,4-Methylendioxy-6-bromphenyl)-2-nitro-4-methoxyzimtsäure und daraus durch Reduktion die α -(3,4-Methylendioxy-6-bromphenyl)-2-amino-4-methoxyzimtsäure (4) hergestellt. Nach eingehenden Vorversuchen ließ sich der Ringschluß zur 1-Brom-3,4-methylendioxy-6-methoxyphenanthren-10-carbonsäure (5) in Dimethylformamid (*DMF*) und unterphosphoriger Säure mit einem Überschuß von Isoamylnitrit in verhältnismäßig einfacher Weise durchführen. Durch Kristallisation aus Eisessig konnte das Produkt von den hartnäckig anhaftenden Harzen abgetrennt werden. Kochen der Bromverbindung mit verkupfertem Zinkstaub in wäßrig-methanol. KOH ergab die 3,4-Methylendioxy-6-methoxyphenanthren-10-carbonsäure (6).

⁶ *L. Kofler* und *A. Kofler*, Mikromethoden, S. 33; Verlag Chemie, 1945.

⁷ *H. Shirai* und *N. Oda*, *Yakugaku Zasshi* **79**, 241 (1959); *Chem. Abstr.* **53**, 13123.

Die übliche Decarboxylierung in Chinolin mit Naturkupfer-C führte nach einfachen Reinigungsoperationen zum 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren (2).



Veresterung der Säure 6 mit äther. Diazomethanlösung ergab nach chromatographischer Reinigung, Sublimation und Kristallisation den 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäure-methylester (7). Die Umsetzung zum Hydrazid (8) gelang nur unter energischen Reaktionsbedingungen.

Auf Reinigung dieses labilen Rohproduktes durch Kristallisation wurde verzichtet. Nur kleine Mengen konnten unzersetzt sublimiert werden. Das Hydrazid setzte sich in Tetrahydrofuran—HCl mit iso-Amylnitrit glatt zum Azid **9** um (Schmp. 110° Zers.). Dieses gab bei Sublimation im Kugelrohr das Isocyanat (**10**). Durch Erwärmen in Acetanhydrid, das etwas Essigsäure enthält, kann das Azid in guter Ausbeute zur Acetaminoverbindung **3** umgesetzt werden.

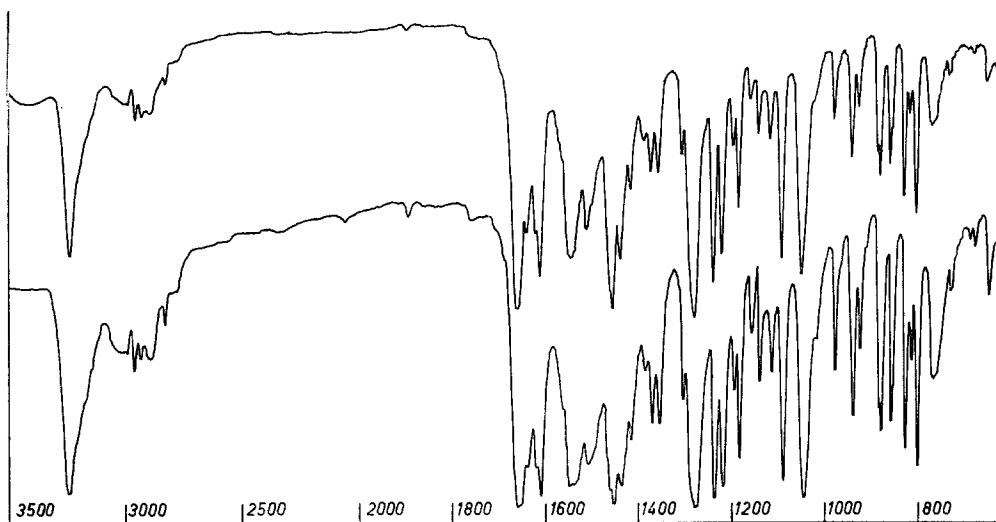


Abb. 2. IR-Spektren der Acetaminoverbindung (**3**). (Obere Kurve synthetische, untere Kurve Abbauverbindung)

Das synthet. reine 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-10-acetaminophenanthren schmilzt wie die entsprechende Abbauverbindung bei $304\text{--}305^{\circ}$. Starke Absorption im IR-Spektrum bei 3240 cm^{-1} (NH-Valenzschwingung) beweist zusammen mit der Analyse, daß beide als Monoacetylverbindungen vorliegen.

Mit der Synthese der Acetaminoverbindung **3** ist die Konstitution der Aristolochiasäure-III bzw. *AS*-IIIa bis auf die Position der Carboxylgruppe festgelegt. Durch katalytische Hydrierung des *AS*-III-Methylesters zu einem Lactam konnte auch diese Frage eindeutig beantwortet werden. Das schon früher¹ auf massenspektrometrischen Weg identifizierte Lactam zeigt im IR-Spektrum die Carbonylbande von 1640 bis 1700 cm^{-1} in Form einer breiten, aufgespaltenen Bande, mit demselben Habitus und der gleichen Lage wie beim Lactam aus der *AS*-I. Das Lactam aus *AS*-III ist daher ebenso als γ -Lactam anzusehen. Die NH-Valenzschwingung tritt um 3170 cm^{-1} als breitere, wenig intensive Bande auf, wie für Lactame in Festkörperspektren (KBr-Preßling) zu erwarten ist. Damit befindet sich die Carboxylgruppe bei den beiden neuen Aristolochiasäuren ebenfalls am C-1 des Phenanthrengerüsts.

Für die *AS-III* ergibt sich also die Struktur der 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure. Die *AS-IIIa* ist demnach die 3,4-Methylenedioxy-6-hydroxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure und damit trotz der mangelhaften Übereinstimmung der Schmelzpunkte mit der Aristolochiasäure-C (aus der *Aristolochia debilis*, *Sasagarwa*³) identisch. Inzwischen haben *S. M. Kapchan*, *H. C. Wormser* und *M. Sesso* (*J. organ. Chem.* **30**, 3935 [Nov. 1965]) die Synthese der Aristolochiasäure-C beschrieben. Das Ergebnis bestätigt die Konstitution der *AS-C* und ist ein weiterer Beweis für die Identität mit unserer *AS-IIIa*.

Experimenteller Teil

Reduktion von *D-III* und Desaminierung über das Diazoniumsalz (*D-III* → **1** → **2**)

23,8 mg *D-III* wurden, wie beschrieben, mit Zinkstaub und verd. NH_3 in *THF* bis zur Entfärbung gekocht³. Der Zinkstaub wurde abfiltriert, zweimal mit *THF*-Wasser gewaschen und die vereinigten Lösungen im Vak. eingedampft.

Der Eindampfrückstand nach der Reduktion (**1**) wurde, gelöst in 3 ml *THF* unter Rühren bei -2° zunächst mit 2,5 ml 5proz. HCl , dann unmittelbar nacheinander mit 14 mg NaNO_2 (in einigen Tropfen Wasser), 3 ml 60proz. unterphosphoriger Säure und 20 mg CuSO_4 (in 1 ml H_2O) versetzt. Alle Lösungen waren auf 0° vorgekühlt. Das rotbraune Reaktionsgemisch wurde noch 2 Stdn. bei 0° gerührt und dann 18 Stdn. im Eisschrank stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde die entstandene Suspension 5mal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die rote Lösung mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und über eine Al_2O_3 -Säule (10×150 mm) filtriert. Das rötliche Eluat, aus dem ein Großteil der harzigen Verunreinigungen entfernt war, wurde nach Einengen im Vakuum in Benzol aufgenommen und nach Zusatz von Petroläther erneut über Al_2O_3 chromatographiert.

Das nunmehr farblose *PÄ*-Benzol-Eluat gab beim Eindampfen ein farbloses Öl, aus dem sich sofort weiße Nadeln in Büscheln ausschieden. Die Substanz wurde hierauf in das rotbraune *Pikrat* übergeführt, das ohne weitere Reinigung bei 160 – 175° schmilzt. Die Spaltung des Pikrats gelingt leicht durch Filtration der CH_2Cl_2 -Lösung über eine kurze Al_2O_3 -Säule. Der Rückstand nach Verjagen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr bei $150^\circ/0,005$ Torr destilliert. Das rohe Abbauphenanthren (**6**) schmilzt bei 132 – 134° . Der Gleichgewichtsschmelzpunkt liegt bei 135 – 137° , der Mischschmelzpt. mit synthetischem 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren (**2**) bei 136 – $139,5^\circ$. Ausb. 6,5 mg.

Katalytische Hydrierung und Acetylierung (*D-III* → **1** → **3**)

8 mg *D-III* wurden in 10 ml *THF*-Äthanol (1:3) mit 10proz. Pd-Tierkohle als Katalysator hydriert. Die blaugrün-fluoreszierende Lösung der Base wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vak. eingedampft, der Rückstand in 1,5 ml Benzol auf dem Wasserbad aufgenommen und mit 3 Tropfen Ac_2O versetzt. Die Ausscheidung feiner weißer Nadeln ließ sich durch Zusatz von *PÄ* vervollständigen. Die abfiltrierte Verbindung wurde sublimiert (240 bis

260°/0,005 Torr) und hatte Schmp. 303—304° (Zers.). Ausb. 6 mg. Der Mischschmp. mit synthet. 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-10-acetaminophenanthren (3) lag bei 304—305° (Zers.).

1-Brom-3,4-methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäure (5)

5,5 g α -(3,4-Methylenedioxy-6-bromphenyl)-2-amino-4-methoxyzimtsäure (4) wurden in 60 ml DMF gelöst. Dann wurden 30 ml 70proz. unterphosphorige Säure, hergestellt durch Eindunsten der käuflichen 32proz. Säure, zugesetzt und die auftretende Wärmetönung durch ein Eisbad abgeführt. Bei 15° Ausgangstemp. wurden 2,5 ml frisch destill. iso-Amylnitrit (22% Überschuß) unter Rühren in kleinen Portionen so zugesetzt, daß nur geringe Erwärmung und langsame N₂-Entwicklung zu beobachten war. Nach Abklingen der Reaktion wurde die tief kirschrote Lösung innerhalb von 30 Min. auf 50° erwärmt und hierauf schnell in 500 ml Wasser eingerührt. Der flockige Niederschlag wurde in 5proz. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mit verd. HCl wieder ausgefällt. Das rötliche Rohprodukt lieferte nach 2maligem Umkristallisieren aus Eisessig weiße Kristalle. Die 1-Brom-3,4-methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäure (5) schmilzt dann bei 240—242°. In kleinen Mengen läßt sie sich unzersetzt bei 240°/0,005 Torr zu farblosen Kristallen mit dem Schmp. 260—263° (Zers.) sublimieren. Ausb. 0,77 g.

Methylester: Schmp. 183—185°.

3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäure (6)

0,72 g der Bromsäure 5 wurden, gelöst in 30 ml CH₃OH und 30 ml 10proz. wäbr. KOH, mit 8 g frisch verkupfertem Zn-Staub 3 Stdn. am Wasserbad gekocht. Nach Abfiltrieren des Zinkstaubes wurde die helle Lösung etwas eingengt und mit HCl angesäuert. Die Säure 6 fiel als gelbliche Gallerte an und wurde nach Abfiltrieren und längerem Trocknen im Vak. aus DMF—H₂O (9:1) umgelöst. Nach einer weiteren Kristallisation aus Eisessig war die Substanz praktisch rein. Schmp. 290—292° (Zers.), Ausb. 0,43 g.

Bei⁷ wird Schmp. 266—268° angegeben.

3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren (2)

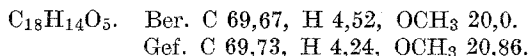
200 mg Säure 6 wurden, gelöst in 4 ml frisch destill. Chinolin, mit einer Spatelspitze Naturkupfer-C $\frac{1}{2}$ Stde. auf 230° erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit CH₂Cl₂ versetzt und das Cu abfiltriert. Nach Versetzen mit 10proz. HCl wurde 5mal mit CHCl₃ ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte 2mal mit HCl und 1mal mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und über eine Al₂O₃-Säule (10 × 60 mm) filtriert. Das Eluat wurde im Vak. eingengt und der Abdampfrückstand aus Isopropylalkohol umgelöst. Nach der üblichen Reinigung über das *Pikrat* (Schmp. 175—177°) und Destillation bei 0,005 Torr (150°) Schmp. der Verb. 2: 138,5—139,5°. Unter⁷ wird als Schmp. 134° (bzw. 172—173° für das *Pikrat*) angegeben.

C₁₆H₁₂O₃. Ber. C 76,2, H 4,76, OCH₃ 12,3.
Gef. C 76,06, H 4,52, OCH₃ 12,35.

3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäuremethylester (7)

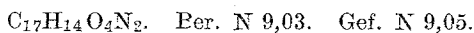
100 mg Säure 6 wurden, gelöst in THF, mit einem Überschuß äther. Diazomethanlösung methyliert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes (220°/0,005 Torr) wurde der Rohester auf 1 mm

dicken Kieselgel-G-Schichten mit Benzol— CH_2Cl_2 (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Nach Kristallisation aus *THF*—*PÄ* bzw. Isopropylalkohol Schmp. 159—161°, Ausb. 75 mg.



Hydrazid der 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäure (8)

54 mg Methylester **7** wurden mit 1,5 ml CH_3OH und 1 ml frisch destill. Hydrazinhydrat in ein Rohr aus Jenaer Glas eingeschmolzen und 9 Stdn. auf 135—140° erhitzt. Beim Abkühlen fiel das Hydrazid **8** in feinen, weißen Nadeln aus. Es ließ sich durch Kristallisation und Sublimation nicht weiter reinigen. Schmp. 241—247° (Zers.). Ausb. 37,7 mg.

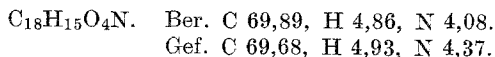


Azid der 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-phenanthren-10-carbonsäure (9)

34 mg Hydrazid **8** wurden in 3 ml *THF* gelöst und unter Rühren und Kühlen mit 0,15 ml konz. HCl und 0,1 ml iso-Amylnitrit versetzt. Aus der klaren gelben Lösung fielen nach einigen Min., nach Versetzen mit Wasser, gelbe Nadeln aus. Die labile Substanz wurde abfiltriert und kurz getrocknet. Sie schmilzt bei 110°, erstarrt wieder, um dann bei 145—146° zu schmelzen.

Curtiusabbau des Azids 9 zum Isocyanat 10 und zum 3,4-Methylenedioxy-6-methoxy-10-acetaminophenanthren (3)

Bei der Zersetzung des Azids **9** im Kugelrohr (0,015 Torr) ließ sich unter 200° eine Substanz übertreiben, die bei 148° schmolz und sich auf Grund des IR-Spektrums (stärkste Bande: 2280 cm^{-1}) als Isocyanat erwies. Sowohl das Isocyanat **9** als auch das Azid **10** lieferten beim 1stdg. Erwärmen in Ac_2O (mit 5% Eisessig) die Acetaminoverbindung **3** in guter Ausbeute. Nach Verdampfen des Ac_2O und der Essigsäure im Vak. läßt sich der Rückstand zwischen 240—260°/0,005 Torr zu weißen Nadeln sublimieren. Nach Kristallisation aus CH_2Cl_2 —*PÄ* und erneuter Sublimation: Schmp. 304—305° (Zers.). Ausb. 25 mg **3** aus 35 mg Azid **9**.



Alle Schmelzpunkte wurden am Heizmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Destillationen und Sublimationen wurden im Kugelrohr durchgeführt; die Temp.-Angaben beziehen sich auf das Luftbad.