

Die Konstitution der Aristolochiasäure-IV

(Pflanzliche Naturstoffe mit einer Nitrogruppe, 6. Mitt.)

Von

M. Pailer* und P. Bergthaller*

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 7. Februar 1967)

Die Konstitution der Aristolochiasäure-IV wurde durch Abbau des Decarboxylierungsproduktes und Synthese der Abbauverbindungen ermittelt. Die Aristolochiasäure-IV ist demnach die 6-Nitro-8,10-dimethoxy-phenanthro[3,4-*d*]-1,3-dioxol-5-carbonsäure.

In unserer Arbeit über vier neue Aristolochiasäuren aus den Wurzeln der *Aristolochia clematitis* L.¹ haben wir über die Aristolochiasäure-IV (*AS-IV*) auf Grund massenspektrometrischer Untersuchungen lediglich sehr beschränkte Aussagen machen können.

Wir konnten ihr folgende Substituenten am Phenanthrengerüst zuordnen: eine Methylendioxy-, eine Carboxyl-, eine Nitrogruppe und schließlich zwei Methoxylgruppen. Analog den übrigen Aristolochiasäuren konnte die *AS-IV* — ohne Beweis — als 3,4-Methylendioxy-*x,y*-dimethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure angesehen werden.

Ein phenolisches Analoges der *AS-IV*, die *AS-IVa*, trägt an Stelle einer der beiden Methoxylgruppen eine Hydroxylgruppe. Durch Methylierung läßt sich das Decarboxylierungsprodukt der *AS-IVa* (*D-IVa*) in *D-IV* überführen.

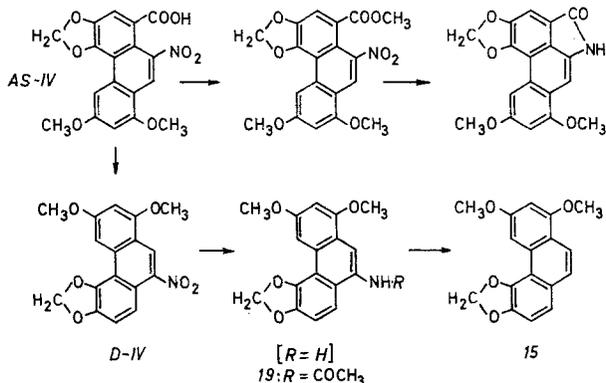
In einer weiteren Mitteilung² haben wir dann über eine Methode berichtet, die es erlaubt, aus den Decarboxylierungsprodukten der betreffenden Aristolochiasäuren mit Substanzmengen von 20 mg und weniger die Struktur bis auf eine Einzelheit festzulegen. Dieses eine Detail, nämlich der Beweis der *peri*-Anordnung von Carboxyl- und Nitrogruppe, läßt sich jedoch mit dem Ester der betreffenden Aristolochiasäure aus dem Massenspektrum und auf chemischem Wege eindeutig führen. Wir werden auch in dieser Arbeit darauf genauer zurückkommen.

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely mit herzlichem Glückwunsch zum 70. Geburtstag gewidmet.

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

² M. Pailer und P. Bergthaller, Mh. Chem. **97**, 484 (1966).

Die Synthese eines Derivates, in dem noch alle Substituenten des Decarboxylierungsproduktes (*D-IV*) in wenn auch abgewandelter Form vorliegen, ist deshalb ein vollständiger Strukturbeweis für die *AS-IV*.



Am geeignetsten erschien uns die Acetaminoverbindung **19**, die aus *D-IV* durch katalytische Hydrierung und Acetylierung zugänglich ist. Die direkte Synthese dieser Acetaminoverbindung erschien uns aber zu aufwendig und schwierig, weil von den Dimethoxy-methylendioxy-acetaminophenanthrenen nicht ein einziger Vertreter bekannt ist. Wir mußten daher zunächst, wie in unserer vorhergehenden Arbeit², durch Reduktion von *D-IV*, Diazotierung des Amins und Desaminierung das stickstofffreie Methylendioxydimethoxyphenanthren **15** darstellen und charakterisieren. In einer Reihe von Arbeiten des von uns schon zitierten Autors *Shirai*³ sind unter anderem Dimethoxy-methylendioxy-phenanthrene beschrieben. Der Vergleich mit diesen bekannten Substanzen sollte die Identifizierung unseres Abbauphenanthrens (**15**) ermöglichen oder zumindest bestimmte Strukturen ausschließen.

Durch Decarboxylierung von etwa 40 g Rohsäure waren nach der chromatographischen Auftrennung¹ 25 mg *D-IV* angefallen*. Den Großteil davon (18 mg) haben wir nach der von *Sasagawa*⁴ entwickelten und von uns schon einmal angewendeten Methode mit Zinkstaub in Tetrahydrofuran (*THF*)/wäßr. NH_3 reduziert und über das labile Diazoniumsalz mit unterphosphoriger Säure in das Abbauphenanthren **15** übergeführt. Nach chromatographischer Abtrennung einer Reihe tiefgefärbter Verunreinigungen und Isolierung über das bei 176—177° schmelzende Pikrat

* Wegen der Schwerlöslichkeit von *D-IV* in den üblichen Lösungsmitteln (Deuteriochloroform, $DMSO-d_6$ und Deuteroacetone) konnte kein auswertbares NMR-Spektrum erhalten werden.

³ *H. Shirai*, J. Pharm. Soc. Japan **63**, 517 (1943); Chem. Abstr. **45**, 3401 c (1951).

⁴ *S. Sasagawa*, Yakugaku Zasshi **82**, 921 (1962); Chem. Abstr. **59**, 1552 g (1963).

erhielten wir 3 mg des Phenanthrenderivates **15** mit dem Schmelzintervall 138—142° und dem Gleichgewichtsschmelzpunkt⁵ 141—143°. Es war allerdings mit keinem der bekannten Dimethoxy-methylendioxyphenanthrene identisch*.

Setzt man voraus, daß C-1 und C-10 durch Carboxyl- und Nitrogruppe, C-3 und C-4 durch die Methylendioxygruppe besetzt sind und daß C-9 ohne Substituenten bleibt, dann schränkt sich die Vielfalt der Strukturmöglichkeiten auf 8 unbekannte Isomere ein. Von diesen Varianten wäre der Strukturtyp des 3,4-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthrens biogenetisch durchaus plausibel, weil er den Aporphinalkaloiden Bulbocapnin, Magnoflorin, Corydin usw. entspricht und weil Untersuchungen von *Spenser* und *Tiwari*⁶ die Biogenese der Aristolochiasäure aus Aporphinalkaloiden durch Oxydationsvorgänge sehr wahrscheinlich machen.

*Shirai*³ hat die Synthese des 3,4-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthrens vergeblich studiert. Versuche unsererseits haben ebenfalls nicht zu einem kristallisierten Produkt geführt.

Als nächstliegende Möglichkeit erschien das 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren, in dem die Strukturmerkmale von *AS-I* und *AS-III* gemeinsam auftreten. Dieser Strukturtyp, in dem die Methoxylgruppen in *meta*-Stellung am Ringsystem haften, wurde unseres Wissens bis jetzt bei den Aporphinalkaloiden nicht festgestellt; er ist allerdings in einem nahen Verwandten, dem Protostephanin, in etwas abgewandelter Form⁷ vertreten.

Wir haben also von den vier Möglichkeiten abgesehen, bei denen eine Methoxylgruppe am Ring A und die zweite neben der Methylendioxygruppe am C-7 des Rings C haften würde, und haben das 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren synthetisiert (**15**). Tatsächlich ist es mit dem Abbauphenanthren identisch.

Als Ausgangsmaterialien für eine eindeutige *Pschorr*-Synthese von **15** kommen prinzipiell in Frage:

- a) 6-Brompiperonal und 2-Nitro-4,6-dimethoxyphenylelessigsäure,
- b) 6-Bromhomopiperonylsäure und 2-Nitro-4,6-dimethoxybenzaldehyd,
- c) 2-Nitropiperonal und 2,4-Dimethoxyphenylelessigsäure,
- d) 2-Nitrohomopiperonylsäure und 2,4-Dimethoxybenzaldehyd.

* 1,2-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren, 1,2-Dimethoxy-6,7-methylendioxyphenanthren, 2,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren, 2,3-Dimethoxy-6,7-methylendioxyphenanthren, 3,4-Dimethoxy-6,7-methylendioxyphenanthren.

⁵ *L. Kofler* und *A. Kofler*, Mikromethoden, S. 33; Verlag Chemie, 1945.

⁶ *I. D. Spenser* und *H. P. Tiwari*, Chem. Commun. **1966** (2), 55.

⁷ *H. Kondo* und *K. Takeda*, Itsuu Kenkyusho Nempo **9**, 78 (1958); Chem. Abstr. **54**, 1580 (1960).

Da die Synthese so geführt werden mußte, daß als Zwischenprodukt die 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren-9-carbonsäure entstand (14), schieden die Varianten a) und c) aus. 14 sollte auch durch Curtiusabbau über das Azid 18 die Einführung der Acetaminogruppe ermöglichen. Von den beiden weiteren Möglichkeiten schien b) die günstigere zu sein, weil die Synthese des unbekanntes 2-Nitro-4,6-dimethoxybenzaldehyds weniger Schwierigkeiten erwarten ließ als die der ebenfalls unbekanntes 2-Nitrohomopiperonylsäure. Die 6-Bromhomopiperonylsäure ist leicht zugänglich⁸.

Für die Synthese des 2-Nitro-4,6-dimethoxybenzaldehyds (10) ist das 2,4,6-Trinitrotoluol ein günstiges Ausgangsmaterial; seine Umwandlung zum 2-Nitro-4,6-dimethoxytoluol ist als sechsstufige Synthese beschrieben^{9, 12}, so daß das einzige Problem die Oxydation der Methyl- zur Formylgruppe blieb.

2,4,6-Trinitrotoluol läßt sich ohne Schwierigkeiten zum 2,6-Dinitro-4-aminotoluol (1) reduzieren. Diazotierung und Verkochung des labilen Diazoniumsalzes führen zum 2,6-Dinitro-4-hydroxytoluol (2). Schwierigkeiten der Aufarbeitung lassen sich vermeiden, wenn man das Rohprodukt aus der heißen Kupfersulfatlösung mit Xylol extrahiert und kristallisieren läßt. Das rohe Phenol 2 ließ sich nach einer von uns entwickelten Methode, über die wir demnächst ausführlich berichten werden, elegant in den Methyläther 3 überführen und verlustlos reinigen. Die Monoreduktion des 2,6-Dinitro-4-methoxytoluols (3) war zunächst nur schwierig und in schlechten Ausbeuten durchzuführen; eine von uns modifizierte und bisher nicht beschriebene Zinn(II)-chloridreduktion, bei der während der Aufarbeitung die Zinnsäure durch Komplexbildung mit Oxalsäure in Lösung gehalten wird, lieferte das 2-Nitro-4-methoxy-6-aminotoluol (4) in guter Ausbeute und in hoher Reinheit. In verdünnter Schwefelsäure kann das Sulfat von 4 in Suspension glatt diazotiert werden. Die Verkochung zum 2-Nitro-4-methoxy-6-hydroxytoluol (5) gelingt mit 90% Ausbeute. Methylierung des Rohproduktes führt ebenfalls mit 90 % Ausbeute zum 2-Nitro-4,6-dimethoxytoluol (6).

Zur Oxydation von 6 zum Aldehyd 10 stehen mehrere Möglichkeiten grundsätzlich zur Auswahl. Wir haben zunächst die Oxydation mit Chromtrioxid in Acetanhydrid oder mit Chromylechlorid in CCl₄ ohne Erfolg versucht. Erst die Kröhnke-Synthese¹⁰ erlaubte unter speziellen Bedingungen die Oxydation von 6 zum 2-Nitro-4,6-dimethoxybenzaldehyd (10) mit 55% Gesamtausbeute über vier Stufen.

⁸ M. Pailer und A. Schleppe, Mh. Chem. **89**, 179 (1958).

⁹ F. H. Curd und A. Robertson, J. Chem. Soc. [London] **1933**, 439.

¹⁰ F. Kröhnke und H. Schneiß, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 440 (1939).

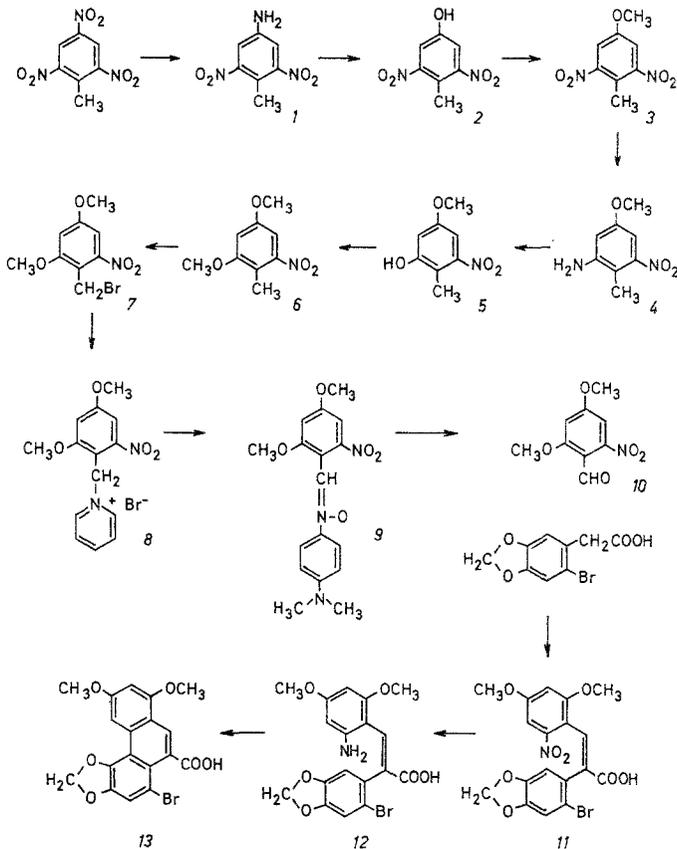
¹¹ E. Späth und K. Tharrer, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 583 (1933).

¹² G. D. Parkes und A. C. Farthing, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1275.

In Tetrachlorkohlenstoff kann **6** in der Wärme unter Belichtung durch eine Glühlampe mit reinem N-Bromsuccinimid in das 2-Nitro-4,6-dimethoxy-benzylbromid (**7**) übergeführt werden, wobei Zusatz von einigen Tropfen Wasser die Reaktionszeit auf weniger als ein Viertel verkürzt und die Ausbeute von etwa 50 auf 80% erhöht. Erwärmt man das Benzylbromid **7** mit einem Überschuß Pyridin in trockenem Benzol, so scheidet sich das 1-(2-Nitro-4,6-dimethoxybenzyl)pyridiniumbromid (**8**) quantitativ aus. Verunreinigungen bleiben im Benzol.

Das Pyridiniumbromid **8** läßt sich in üblicher Weise in das 2-Nitro-4,6-dimethoxyphenyl-N-p-dimethylaminophenyl-nitron (**9**) überführen und dieses mit verdünnter Schwefelsäure fast quantitativ zum 2-Nitro-4,6-dimethoxybenzaldehyd (**10**) spalten.

Die Kondensation des Nitroaldehyds **10** mit 6-Bromhomopiperonylsäure gelang durch 20stg. Erwärmen mit Triäthylamin in Acetanhydrid auf 90° mit zufriedenstellender Ausbeute. Die 2-Brom-4,5-methylen-



dioxy-2'-nitro-4',6'-dimethoxy-*cis*-stilben- α -carbonsäure (11) ließ sich glatt mit Eisen(II)-sulfat/Natronlauge zur 2-Brom-4,5-methylendioxy-2'-amino-4',6'-dimethoxy-*cis*-stilben- α -carbonsäure (12) reduzieren.

Eine Cyclisierungsmethode, die wir früher² entwickelt hatten und die schon damals unbefriedigend verlaufen war [mit Isoamylnitrit und unterphosphoriger Säure in Dimethylformamid (*DMF*)], konnte auf unser Problem nicht angewendet werden. Wir fanden aber in einer Abwandlung des üblichen *Pschorr*-Ringschlusses einen brauchbaren Weg*.

12 wurde in der Kälte in methanol. Salzsäure mit einem Überschuß Isoamylnitrit diazotiert. Für die Zersetzung des gelösten Diazoniumsalzes haben wir dem molekularen Kupfer nach *Gattermann* das weniger aktive Naturkupfer C¹¹ vorgezogen, weil sich damit eine schwer kontrollierbare Nebenreaktion, die Entbromung des Produktes, gut unterdrücken läßt. Bei der 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxy-8-bromphenanthren-9-carbonsäure gelingt der Ringschluß nach dieser Methode in Ausbeuten zwischen 30 und 42%. Die Entbromung von 13 läßt sich mit verkupferem Zinkstaub in wäßrig-methanol. Lauge glatt durchführen, doch muß bei der Aufarbeitung die schlechte Löslichkeit der 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren-9-carbonsäure (14) und ihrer Alkalisalze berücksichtigt werden.

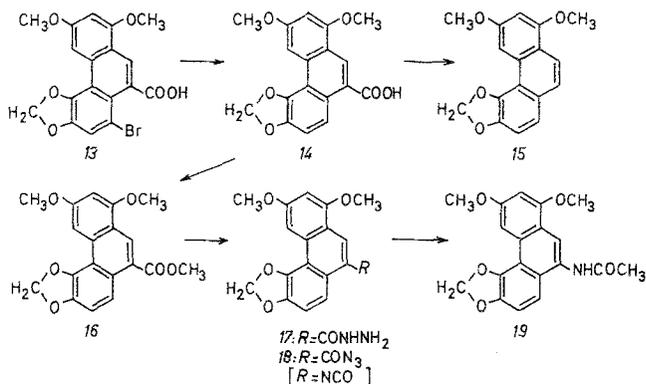
Decarboxylierung der Säure 14 mit Naturkupfer C in Chinolin unter Stickstoff ergibt das 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren (15), das nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Infrarotspektrum und Schmelzpunkt des Pikrates mit dem Abbauphenanthren aus der Desaminierung des Reduktionsproduktes von *D-IV* identisch ist. Damit ist die Struktur der *AS-IV* bis auf die Position von Carboxyl- und Nitrogruppe festgelegt.

Um die Haftstelle der Nitrogruppe am Phenanthrengerüst festzustellen, haben wir 2,5 mg *D-IV* in Eisessig bei Raumtemperatur mit Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert und das Amin noch unter H₂-Atmosphäre mit Acetanhydrid acetyliert. Nach chromatographischer Reinigung, Kristallisation und Sublimation fiel eine dünnschichtchromatographisch einheitliche Acetaminoverbindung (19) an, die im Infrarotspektrum die Bande der NH-Valenzschwingung (3240 cm⁻¹) und die Carbonylbande in dem für Amide üblichen Bereich aufweist (1650 cm⁻¹). Dieses Dimethoxy-methylendioxy-acetaminophenanthren schmilzt (unter Zers.) bei 293—295°.

Zur Synthese dieser Abbauverbindung haben wir die 1,3-Dimethoxy-5,6-methylendioxyphenanthren-9-carbonsäure (14) mit Diazomethan verestert, in das Hydrazid 17 und Azid 18 übergeführt und dieses einem

* Nach dieser Methode konnte die 3-Methoxy-5,6-methylendioxy-8-bromphenanthren-9-carbonsäure² mit 50—55% Ausb. hergestellt werden.

Curtius-Abbau unterworfen. Der Methylester **16** gibt, mit Hydrazinhydrat in Methanol im Einschlußrohr 8 Std. auf 125—128° erhitzt, das Hydrazid **17** in einer Ausbeute von 80 bis 90%. Bei Steigerung der Umsetzungstemperatur (140°) wurde weitgehende Veränderung der Substanz und Bildung wasserlöslicher, sehr oxydationsempfindlicher Produkte beobachtet. Das Hydrazid **17** wird bei 0° in *THF* und methanolischer Salzsäure mit Isoamylnitrit glatt in das gelbe Azid **18** umgesetzt. Dieses wandelt sich noch unterhalb des Schmelzpunktes in das weiße Isocyanat um.



In Acetanhydrid, das etwa 7% Essigsäure enthält, zerfällt das Azid bei zehnstündigem Erwärmen am Wasserbad zuerst rasch zum Isocyanat, das dann langsam unter Anlagerung von 1 Mol Essigsäure in das tiefblaufluoreszierende 1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxy-9-acetaminophenanthren (**19**) übergeht. Nach chromatographischer Reinigung, Kristallisation und Hochvakuumsublimation fällt die Reinsubstanz in Form von feinen weißen Nadeln an. Sie ist nach Schmelzpunkt (293—295°, Zers.), Mischschmelzpunkt und Infrarotspektrum mit der Monoacetylverbindung, die durch Abbau von *D*-IV erhalten wurde, identisch.

Damit ist auch der Sitz der Nitrogruppe am Phenanthrengerüst der Aristolochiasäure-IV geklärt und die Struktur bis auf die Position der Carboxylgruppe festgelegt. Zur Klärung dieses Details lassen sich die Ergebnisse der Massenspektrometrie¹ heranziehen.

Bei den Massenspektren aller von uns untersuchten Aristolochiasäuremethylester tritt das Ion *M*—46, das durch Abspaltung des Neutralteilchens NO_2 aus dem Molekülion entsteht, als intensivste Spitze auf. In den ungleich weniger intensiven Massenspektren der Decarboxylierungsprodukte ist die Abspaltung von NO_2 entweder fast gar nicht (bei *D*-I und *D*-IV) oder nur als schwache Spitze (bei *D*-II und *D*-III) bei *M*—46 zu erkennen. Dieser Effekt läßt sich sichtlich mit dem sterischen

Einfluß der peri-ständigen und daher sehr nahen Carbomethoxygruppe deuten, die die Nitrogruppe daran hindert, sich coplanar zur Ringebeene des Phenanthrengerüsts einzustellen und mit dem π -Elektronensystem in Wechselwirkung zu treten. Bei den Decarboxylierungsprodukten aller Aristolochiasäuren fällt diese sterische Hinderung fort. Die Abspaltung von NO_2 aus dem Molekülion geht stark zurück und unterliegt in ihrer Intensität dem Einfluß von Substituenteneffekten.

Dieser bei allen Aristolochiasäuren gleiche Zusammenhang spricht für die gleiche Anordnung von Carboxyl- und Nitrogruppe an C-1 bzw. C-10. Die Hydrierung des *AS-IV*-Methylesters zu einem Lactam¹ sichert diese Teilstruktur endgültig.

Damit ist die Struktur der Aristolochiasäure-IV als 3,4-Methylen-dioxy-6,8-dimethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure gesichert. Für die Aristolochiasäure-IVa ergeben sich in Übereinstimmung mit unseren früheren Befunden nur noch zwei Alternativstrukturen.

In Übereinstimmung mit den Nomenklaturregeln der IUPAC ist die *AS-IV* streng als 6-Nitro-8,10-dimethoxy-phenanthro[3,4-*d*]-1,3-dioxol-5-carbonsäure zu bezeichnen.

Experimenteller Teil

I. Abbau von *D-IV*

1. Reduktion von *D-IV* und Desaminierung: (*D-IV* \rightarrow **15**)

18 mg *D-IV* wurden in 10 ml *THF* und 5 ml 10proz. NH_3 mit 2 g Zinkstaub bis zur Entfärbung gekocht. Der Rückstand nach Abtrennung des Zinkstaubs und Eindampfen im Vak. (40°) wurde mit 4 ml *THF* aufgenommen, mit 2 ml 5proz. HCl versetzt, bei -2° mit 9 mg NaNO_2 in wenig Wasser diazotiert, dann mit 3 ml 60proz. H_3PO_2 und zuletzt mit 10 mg CuSO_4 in 1 ml Wasser versetzt. Nach 20stdg. Aufbewahren im Eisschrank wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und 5mal mit je 5 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die mit Na_2SO_4 getrocknete bräunliche Lösung ergab nach Filtration über eine Al_2O_3 -Säule (10×100 mm, Aktivitätsstufe I) ein fast farbloses Eluat. Durch Eindampfen und erneute Chromatographie mit Benzol als Laufmittel wurde die Lösung entfärbt und der semikristalline Rückstand nach Vertreiben des Lösungsmittels mit 1 ml gesätt. methanol. Pikrinsäurelösung in das *Pikrat* übergeführt; nach Kristallisation aus Methanol lag der Schmelzpunkt des Pikrates bei 176 bis 177° . Die Lösung des Pikrates in CH_2Cl_2 gab nach chromatographischer Spaltung auf einer Al_2O_3 -Säule (10×50 mm Akt. II—III), Eindampfen und Kugelrohrdestillation (150 — 160° , $0,001$ Torr) das Abbauphenanthren **15** mit dem Schmelzbereich 138 — 142° und dem Gleichgewichtsschmp. 141 — 143° . Aush. 3 mg.

2. Katalytische Hydrierung von *D-IV* und Acetylierung: (*D-IV* \rightarrow **19**)

2,5 mg *D-IV* wurden in 4 ml Eisessig (p. A.) mit 10 mg Pd-Tierkohle als Katalysator bei Raumtemp. hydriert, die blau fluoreszierende Lösung noch unter H_2 -Atmosphäre mit 0,3 ml Ac_2O versetzt und 1 Stde. stehengelassen.

Nach 10stdg. Stehen mit 20 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung wurde 3mal mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Lösung wurde über eine Al_2O_3 -Säule (10 × 100 mm, Akt. II—III) chromatographiert, die tiefblau fluoreszierende Bande abgetrennt, nach Eindampfen aus CH_2Cl_2 /Petroläther (*PÄ*) umkristallisiert und im Kugelrohr sublimiert (230°, 0,001 Torr). Ausb. 1,2 mg 19. Schmp. 293—295° (Zers.).

II. Synthetische Arbeiten

2,6-Dinitro-4-aminotoluol (1) wurde nach *Parkes* und *Farthing*¹² aus käuflichem TNT hergestellt und über das Hydrochlorid isoliert.

2,6-Dinitro-4-hydroxytoluol (2) wurde aus 1 nach *Curd* und *Robertson*⁹ hergestellt. Das Rohprodukt wurde aus der CuSO_4 -Lösung mit Xylol noch in der Hitze extrahiert und aus viel Lösungsmittel auskristallisieren gelassen. Es wurde direkt weiterverwendet. Die Ausbeuten bleiben durchwegs hinter den Literaturangaben zurück.

2,6-Dinitro-4-methoxytoluol (3). In einem 750 ml-Erlenmeyerkolben wurden 30,7 g rohes 2 in 50 ml *DMF* gelöst, mit 65 g feingepulv. K_2CO_3 und unter Schütteln mit 29,5 ml Dimethylsulfat in einem Guß versetzt. Die Suspension erwärmt sich unter heftigem Schäumen. Nach 5 Min. wurden 400 ml Wasser eingegossen, der dunkelgefärbte Festkörper abgesaugt, i. V. getrocknet, mit insgesamt 500 ml Benzol in Anteilen von je 100 ml unter gelindem Erwärmen aufgenommen und über eine Al_2O_3 -Säule (Akt. II—III, 30 × 300 mm) chromatographiert. Zur vollständigen Elution wurden weitere 500 ml Benzol verwendet.

Das farblose, später gelbliche Eluat ergab nach Eindampfen i. V. und Kristallisation aus CH_2Cl_2 —*PÄ* die weiße Reinsubstanz 3. Schmp. 102—103°. Ausb. 26,3 g (80% d. Th.).

2-Nitro-4-methoxy-6-aminotoluol (4). 23,8 g 3 wurden in 200 ml Eisessig in der Wärme gelöst und die Lösung rasch auf 30° gekühlt, so daß Kristallisation vermieden wurde. Durch langsames Eintropfen der gekühlten Lösung des Reduktionsmittels (76,7 g SnCl_2 in 150 ml gesätt. äthanol. HCl) und durch äußere Kühlung mit Eiswasser ließ sich unter Rühren die Temp. bei 30—36° halten.

Das Kühlbad wurde anschließend entfernt, die Lösung mit 400 ml Wasser in einen 2 l-Scheidetrichter gespült, mit 170 g gepulv. Oxalsäure versetzt und mit NH_3 auf pH 2,5—3 gebracht. Ohne störende Ausscheidung von Zinnsäuregel wurde das Produkt erst mit 4 × 150 ml CH_2Cl_2 aus der wäßrigen Lösung extrahiert und nach Einengen der tiefgelben CH_2Cl_2 -Phase durch Schütteln mit 2 × 100 ml 20proz. HCl als schwerlösliches Hydrochlorid gefällt. Nach Digerieren des Hydrochlorides mit verd. NH_3 (3%) wurden 10,3 g 4 erhalten. Schmp. 84—86°. Die CH_2Cl_2 -Phase gab nach Eindampfen und Kristallisation 4,3 g Ausgangsmaterial (3).

2-Nitro-4-methoxy-6-hydroxytoluol (5). In eine Lösung von 20 ml H_2SO_4 in 100 ml Wasser wurden 10,25 g 4 eingetragen und die Suspension bei 0—3° mit der Lösung von 4,2 g NaNO_2 in wenig Wasser diazotiert. Die klare Diazoniumlösung wurde vorsichtig mit Harnstofflösung versetzt, bis kein Nitrit mehr nachweisbar war, rasch in auf 100° erwärmte verd. H_2SO_4 (200 ml H_2SO_4 und 800 ml Wasser) eingetragen und dann 1 Stde. bei 100—105° gehalten. Zuletzt wurden 2 g CuSO_4 zugegeben. Nach mehrstündigem Ab-

kühlen wurde rohes **5** abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 9 g (88% d. Th.).

2-Nitro-4,6-dimethoxytoluol (6). Eine Lösung von 9 g **5** in 40 ml *DMF* wurde in einem 200 ml-Erlenmeyerkolben mit 20 g gepulv. K_2CO_3 geschüttelt und in einem Guß mit 9,5 ml Dimethylsulfat versetzt. Das noch warme Gemisch wurde nach 5 Min. in 250 ml Wasser gegossen, die ausgefallenen Kristalle 1 Stde. später abfiltriert und im Vak. getrocknet. Nach Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (Akt. II—III, 20×200 mm) mit Benzol als Laufmittel, Eindampfen im Vak. und Kristallisation aus Isopropylalkohol 8,6 g (88% d. Th.) weißes bis zitronengelbes **6**; Schmp. 92—93°.

2-Nitro-4,6-dimethoxy-benzylbromid (7). 4 g **6**, 3,9 g N-Bromsuccinimid (frisch aus Nitromethan umkristallisiert), 50 ml reiner Tetrachlorkohlenstoff und 2 Tropfen Wasser wurden in einem 75 ml-Rundkolben mit Kühler und Magnetrührer unter intensivem Rühren in einem allseitig mit Aluminiumfolie umgebenen Wasserbad mit einer 200 W-Glühlampe aus nächster Entfernung bestrahlt. Nach etwa 90 Min. war die Badtemp. auf 55° gestiegen und die Reaktion beendet (kein Bodenkörper). Nach Abkühlen wurde die CCl_4 -Lösung vom ausgeschiedenen Succinimid filtriert und bei 40° im Vak. eingedampft. Das kristalline Rohprodukt wurde direkt weiterverwendet. **7** schmilzt bei 83° unter Umwandlung in einen Festkörper. Durch Chromatographie auf Al_2O_3 und Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Cyclohexan wurde die Substanz zur Analyse gereinigt.

$C_9H_{10}NO_4Br$. Ber. Br 29,0. Gef. Br 29,1.

1-(2-Nitro-4,6-dimethoxybenzyl)pyridiniumbromid (8). Das Rohprodukt **7** wurde in 20 ml trock. Benzol aufgenommen und mit 10 ml absol. Pyridin 2 Stdn. im Wasserbad am Rückflußkühler gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und im Vak. getrocknet. Ausb. 5,9 g **8** (82% d. Th. über 2 Stufen).

Pikrat: Schmp. 153—154°.

2-Nitro-4,6-dimethoxyphenyl-N-p-dimethylaminophenyl-nitron (9). 5,9 g **8** wurden in 80 ml Isopropylalkohol gelöst und mit 3,3 g N,N-Dimethyl-p-nitrosoanilin versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren wurden in dieses Gemisch 2 g NaOH, gelöst in 30 ml Wasser, eingetragen. Nach 1 Stde. wurde die Zugabe dieser Lösung wiederholt, nach weiteren $1\frac{1}{2}$ Stdn. das zinnoberrote Produkt abgesaugt, mit Wasser und wenig Isopropylalkohol gewaschen und im Vak. getrocknet. Durch Kristallisation aus *DMF*/Wasser wurde die Verbindung für die Analyse gereinigt; Schmp. 175—177° (Zers.), Ausb. 4,5 g (78,5% d. Th.).

$C_{17}H_{19}N_3O_5$. Ber. N 12,2. Gef. N 11,98.

2-Nitro-4,6-dimethoxybenzaldehyd (10). 4,5 g **9** wurden mit 10 ml Eisessig verrührt und in einem Guß mit 40 ml 30proz. H_2SO_4 versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde das gelbliche Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und möglichst rasch aus Eisessig umkristallisiert. Weiße bis bräunliche Kristalle; nach einer weiteren Kristallisation aus $CHCl_3$: Schmp. 154—155°, Ausb. 2,5 g **10** (91% d. Th.).

$C_9H_9NO_5$. Ber. C 51,2, H 4,27, N 6,63.

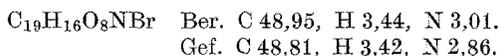
Gef. C 50,9, H 4,29, N 6,45.

2-Brom-4,5-methylenedioxy-2'-nitro-4',6'-dimethoxy-cis-stilben- α -carbonsäure (11). 844 mg **10**, 1036 mg 6-Bromhomopiperonylsäure und 0,55 ml Triäthyl-

amin wurden mit 10 ml frisch dest. Ac_2O in einem verschlossenen Kolben 20 Stdn. auf 90—93° erhitzt. Dann wurde am Wasserbad 10 Min. mit 10 ml Wasser behandelt, mit 50 ml Essigester überschichtet und mit 100 ml 10proz. K_2CO_3 -Lösung durchgeschüttelt, wobei der Großteil der Essigsäure neutralisiert wurde. Die Essigesterphase wurde 6mal mit insges. 200 ml 5proz. NaOH extrahiert, die gelbe alkalische Lösung mit verd. HCl (1 : 1) angesäuert und die schwefelgelben Flocken abfiltriert. Die Substanz wurde mit Eisessig digeriert, wieder abgesaugt und im Vak. getrocknet. **11** schmilzt bei 268—270° (Zers.), Ausb. 986 mg (54,6% d. Th.).

Aus der Essigesterphase ließen sich 240 mg **10** zurückgewinnen. Auf umgesetztes **10** berechnet, beträgt die Ausb. 76,6% d. Th.

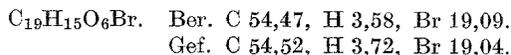
Zur Analyse wurde **11** mit Diazomethan in den *Methylester* übergeführt; Schmp. 161—162°.



2-Brom-4,5-methylenedioxy-2'-amino-4',6'-dimethoxy-cis-stilben- α -carbon-säure (12). 986 mg **11** wurden in 25 ml 5proz. NaOH gelöst und auf einmal in die intensiv gerührte siedende Lösung von 4,4 g Eisen(II)-sulfat in 25 ml Wasser eingegossen. Die schwarze Suspension wurde 10 Min. in der Siedehitze gerührt und über ein mit Celit beschichtetes Filter abgesaugt. Der Filterkuchen wurde noch 2mal mit 5proz. NaOH ausgezogen. Aus den vereinigten Filtraten fiel **12** beim Ansäuern mit 20proz. Essigsäure in weißen Flocken aus, die sich nach Filtration und gewissenhaftem Waschen mit Wasser im Vak. zu einem weißen Pulver trocknen ließen. Ausb. 779 mg (85% d. Th.). **12** schmilzt unscharf zwischen 113 und 125°.

1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxy-8-bromphenanthren-9-carbonsäure (13). 760 mg **12** wurden unter Rühren in einem 100 ml-Erlenmeyerkolben in 8 ml DMF gelöst und bei 0° mit 8 ml Methanol und 8 ml gesätt. methanol. HCl versetzt. Nach Abkühlen auf — 8° wurden 0,29 ml Isoamylnitrit zugegeben. Die braune Lösung wurde nach 2 Min. aus dem Kältebad genommen und mit 1 g Naturkupfer C versetzt. Unter Aufbrausen zersetzte sich das Diazoniumsalz augenblicklich. Nach Erwärmen am Wasserbad wurde das Cu-Pulver abfiltriert und 2mal mit je 4 ml DMF—Methanol (1 : 1) gewaschen. Die Filtrate wurden in 150 ml Wasser gegossen, die gelblichen Flocken nach 3 Stdn. abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 250—253° (Zers.). Ausb. 310 mg **13** (42% d. Th.).

Zur Analyse wurde eine Probe von **13** mit CH_2N_2 verestert, der Ester mit CH_2Cl_2 über eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. des *Methylesters* 187—188,5°.

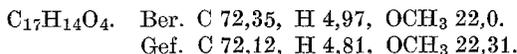


1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxyphenanthren-9-carbonsäure (14). In einem 50 ml-Rundkolben wurden 4 g Zinkstaub in 4 ml Wasser mit der Lösung von 30 mg $CuSO_4$ in 6 ml Wasser gerührt. Hierauf wurden 338 mg **13** eingetragen, 10 ml 10proz. methanol. KOH zugesetzt und die Suspension durch 1 ½ Stdn. mit aufgesetztem Rückflußkühler im Wasserbad gekocht, dann abgekühlt und in 25 ml 25proz. HCl eingegossen. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung und Eintragen von 5 g Celit wurde der Brei abfiltriert und der Rückstand 3mal mit insgesamt 40 ml siedendem DMF extrahiert. Aus der im Vak. auf

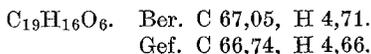
5 ml eingeeengten Lösung fiel **14** beim Versetzen mit 15 ml Eisessig als feines Pulver aus. **14** wurde über eine G 3-Glasfritte abfiltriert, mit Isopropylalkohol und *PÄ* gewaschen und im Vak. getrocknet. Schmp. 300—303° (Zers.), Ausb. 247 mg (90,7% d. Th.).

1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxyphenanthren (15). 31,5 mg **14** wurden mit 300 mg Naturkupfer C in 2 ml frisch dest. Chinolin unter N₂ in einem 25 ml-Rundkolben mit Steigrohr durch 10 Min. auf 210—230° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Essigester aufgenommen, vom Cu-pulver abfiltriert und 4mal mit je 20 ml 20proz. HCl ausgeschüttelt. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit Benzol über eine Al₂O₃-Säule chromatographiert (Akt. III, 10 × 100 mm). Nach dem Eindampfen im Vak. wurde mit 2 ml gesätt. methanol. Pikrinsäurelösung behandelt und das *Pikrat* aus Methanol umkristallisiert (Schmp. 175—177°).

Nach der chromatographischen Spaltung über eine Al₂O₃-Säule (10 × 50 mm) mit CH₂Cl₂ als Laufmittel und Kristallisation des Eindampfrückstandes aus Methanol wurden 18,7 mg **15** mit Schmp. 143—144° erhalten. (Ausb. 69% d. Th.) Zur Analyse wurde **15** sublimiert (150—160°, 0,001 Torr).



1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (16). 100 mg **14** wurden in 5 ml *DMF* in der Hitze gelöst und nach Zusatz von 5 ml Methanol in 25 ml äther. Diazomethanolösung gegossen. Nach Abdunsten des Äthers wurde mit 80 ml CHCl₃ aufgenommen, zur Entfernung des *DMF* 3mal mit je 40 ml 20proz. HCl ausgeschüttelt, die Lösung mit CaCl₂ getrocknet und über eine Al₂O₃-Säule (Akt. II—III, 10 × 70 mm) chromatographiert. Nach Einengen am Wasserbad kristallisierte **16** auf Zusatz von Isopropylalkohol aus. Zur Analyse wurde **16** noch einmal aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 223—224°, Ausb. 94 mg (90% d. Th.).



1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxyphenanthren-9-carbonsäurehydrazid (17). 60 mg **16** wurden mit 7 ml Methanol und 1 ml frisch dest. Hydrazinhydrat im Einschlußrohr durch 8 Stdn. auf 125—128° erhitzt. Beim Abkühlen fiel rohes **17** aus. Ausb. 54 mg (90% d. Th.), Schmp. 246—250° (Zers.).

1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxyphenanthren-9-carbonsäureazid (18). 47 mg **17** wurden in 5 ml *THF* suspendiert, mit 5 ml methanol. HCl versetzt, auf 5° gekühlt und 0,2 ml Isoamylnitrit eingetroppt. Nach 30 Min. fielen bei Zugabe von 10 ml Wasser gelbe kristalline Flocken aus. **18** wandelt sich beim Erhitzen, ohne zu schmelzen, in das weiße Isocyanat um, das zwischen 170 und 185° schmilzt. Ausb. an **18**: 42 mg (86% d. Th.).

1,3-Dimethoxy-5,6-methylenedioxy-10-acetaminophenanthren (19). 40 mg **18** wurden mit 3 ml Ac₂O und 0,25 ml Eisessig unter N₂ in einem Kugelrohr 10 Stdn. im Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann am Wasserbad im Vak. bei 40° verjagt, der Rückstand mit CH₂Cl₂ aufgenommen und auf eine Al₂O₃-Säule aufgebracht. Durch Chromatographie mit CH₂Cl₂ wurde eine vorlaufende, hellblau fluoreszierende Verunreinigung abgetrennt, die Substanz **19** als nachlaufende tiefblau fluoreszierende Bande eluiert. Nach

Verdampfung des Lösungsmittels wurde aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/P\bar{A}$ umkristallisiert und im Hochvak. sublimiert. Ausb. 30 mg (78% d. Th.), Schmp. 294—295°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Ber. C 67,25, H 5,02, N 4,13.

Gef. C 67,55, H 5,07, N 4,09.

Alle Schmelzpunkte wurden am Heizmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Sublimationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, Temperaturangaben beziehen sich auf das Luftbad.

Die Analysen wurden im Mikrolaboratorium des physikalisch-chemischen Institutes der Universität Wien von Herrn Dr. *J. Zak* durchgeführt.

Wir danken der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für eine Unterstützung dieser Arbeit aus den Erträgen der Suess-Erbenschaft.