

Partialsynthetische Aristolochiasäuren und ihre Homologen, II. Mitt.:

3,4,6,7-Tetramethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure

Von

P. Gorecki und H. Otta

Aus dem Institut für Arzneipflanzenforschung, Poznań, Polen

(Eingegangen am 17. Mai 1975)

*Semi-synthesis of Aristolochic Acids and Their Homologues,
Part II: 3,4,6,7-Tetramethoxy-10-nitrophenanthrenecarboxylic
Acid*

A new method for the synthesis of aristolochic acids and their homologues was presented. According to the above procedure 3,4,6,7-tetramethoxy-10-nitrophenanthrenecarboxylic acid was obtained from a product of glaucine degradation and its chemical structure was proved.

Die in Aristolochiaarten gefundenen sechs Nitrophenanthrencarbonsäurederivate — Aristolochiasäuren genannt — sind inzwischen alle identifiziert und ihre Struktur z. T. durch Totalsynthese bestätigt worden¹⁻⁵; auch eine Reihe natürlicher bzw. partialsynthetischer Abkömmlinge der Aristolochiasäuren sind bekannt^{3, 4, 6}.

Das Interesse an diesen Verbindungen ist durch ihre spezifische therapeutische Wirkung bedingt, die auf einer Steigerung der Phagozytoseaktivität der Leukozyten beruht^{7, 8}; es ist auch über eine Wirkung der Aristolochiasäure I auf gewisse Krebsarten berichtet worden⁹.

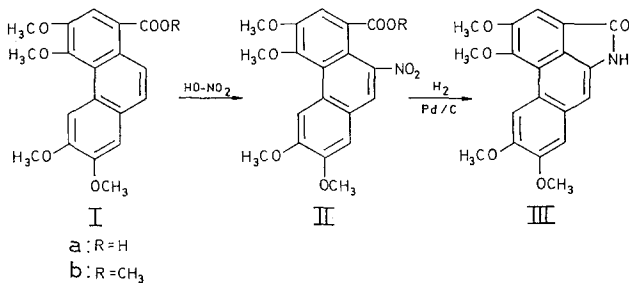
Neben den oben erwähnten, vor allem der Strukturaufklärung der Säuren dienenden Totalsynthesen wurden eine Reihe strukturähnlicher Substanzen synthetisiert und dann auf ihre antitumorale bzw. phagozytosesteigernde Wirkung geprüft^{3, 10}. All diese Verfahren sind jedoch entweder reichlich kompliziert und geben geringe Ausbeuten, oder sie führen zu Substanzen, die sich von den natürlichen Aristolochiasäuren schon sehr stark unterscheiden.

Als Präkursoren der Aristolochiasäuren sind die Aporphinalkaloide anzusehen¹¹, jedoch ist der für diese Biosynthese vorgeschlagene Weg

in vitro nicht gangbar. Es ist aber naheliegend, unter den Aporphinalkaloiden bzw. ihren Abbauprodukten nach Ausgangsmaterialien für eine Aristolochiasäuresynthese zu suchen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Produkt der zur Strukturaufklärung von Aporphinalkaloiden dienenden Abbaureaktionen¹² in diesem Sinne verwendet. Als Modellsubstanz diente das auf dem einheimischen Markt am leichtesten zugängliche Glaucin, das nach einer von uns modifizierten Methode¹³ in 65% Ausbeute zur 3,4,6,7-Tetramethoxyphenanthren-1-carbonsäure (I a) abgebaut wurde. Diese Verbindung enthält, mit Ausnahme der Nitrogruppe am C-10, alle für die Aristolochiasäuren charakteristischen Strukturelemente, wobei allerdings die 3,4-Methylenedioxygruppierung durch zwei Methoxygruppen ersetzt ist. Die Darstellung eines entsprechenden Aristolochiasäurehomologs war also nur die Frage einer gezielten Mononitrierung am Kohlenstoff 10 des Phenanthrenskeletts ohne Veränderung der schon vorhandenen Substituenten.

Den para-dirigierenden Einfluß der Äthersubstituenten und dessen vinyloge Übertragung bei besetzter para-Position hat schon *Pailer*¹⁰ bei der gezielten Mononitrierung synthetischer Phenanthrencarbonsäuren genutzt. In unserem Falle sollte bei entsprechend schonender Nitrierung mit einer Substitution nur einer NO₂-Gruppe in 9- oder 10-Position zu rechnen sein. Tatsächlich lieferte eine unter diesen Bedingungen durchgeführte Nitrierung sowohl der Tetramethoxyphenanthrencarbonsäure (I a) selbst wie auch ihres durch CH₂N₂-Methylierung hergestellten Esters (I b) je ein Hauptprodukt, dessen physikalisch-chemische Daten für ein entsprechendes Mononitroderivat sprachen:



Die IR-Spektren der Nitrierungsprodukte IIa und IIb zeigten neben den für die schon in den Ausgangsverbindungen Ia und Ib vorhandenen funktionellen Gruppen charakteristischen Banden zwei dem NO₂-Substituenten entsprechende Maxima bei 1530 und 1345 cm⁻¹ (Tab. 1).

Die NMR-Spektren der Verbindungen Ia b und IIa b unterschieden sich nur durch das Fehlen eines Protonensignals in den Nitrierungsprodukten (anstatt 5 nur 4 Arylprotonen) sowie das Erscheinen eines Singletts anstelle der im Ausgangsmaterial vorhandenen 2 Dubletts, was einerseits die Einführung nur einer NO₂-Gruppe beweist, anderer-

 Tabelle 1. IR-Spektren (Position der Banden in cm⁻¹)

Verbindung	O—H	C=O	Schwingungstyp		NO ₂	
			C=C	CH ₃ —O—Ar	asym.	sym.
Ia	2300—3200	1680	1550—1620	1230—1270	—	—
Ib	—	1710	1550—1620	1230—1270	—	—
IIa	3320, 2300—3200	1720	1550—1620	1230—1270	1530	1345
IIb	—	1730	1550—1620	1230—1270	1530	1345

 Tabelle 2. NMR-Spektren (ν -Werte in τ)

Verbindung	Lösungsmittel	Ar-OCH ₃	Ester-OCH ₃	C ₈ -H	C ₉ -H	C ₂ -H	C ₁₀ -H	C ₅ -H
Ia	DMSO-d ₆	6,05 (12 H)	—	2,60 s	2,35 d	2,12 s	1,57 d	0,92 s
Ib	DMSO-d ₆	6,02 (12 H)	6,02 (3 H)	2,59 s	2,32 d	2,14 s	1,68 d	0,90 s
IIa	DMSO-d ₆	6,00 (12 H)	—	2,25 s	1,50 s	2,15 s	—	0,88 s
IIb	DMSO-d ₆	6,00 (12 H)	6,23 (3 H)	2,24 s	1,50 s	2,15 s	—	0,88 s

s = Singlett.

d = Dublett (J = 10 Hz).

seits ihre Stellung in 9 oder 10 bestätigt. Wenn man die NMR-Spektren der Verbindungen Ib und IIb vergleicht, so fällt außerdem der große Unterschied zwischen den Signalen der Esterprotonen (6,02 τ und 6,23 τ) auf. Diese starke chemische Verschiebung weist auf eine intensive Wechselwirkung der Ester- mit der Nitrogruppe hin, was sich durch ihre nächste Nachbarschaft, d. h. eine Substituierung der Nitrogruppe in 10-Position erklären läßt (Tab. 2).

Eine endgültige Bestätigung dieser Feststellung konnte jedoch erst durch zusätzliche Untersuchungen erbracht werden. Dazu wurden sowohl die Nitrophenanthrencarbonsäure IIa als auch der entsprechende

Methylester II b katalytisch hydriert und das in beiden Fällen identische Produkt identifiziert. Analog zu ähnlichen Umwandlungsprodukten der Aristolochiasäuren^{1, 5} sowie auf Grund der Befunde im IR (Verschiebung der CO-Bande von 1720 bzw. 1730 cm^{-1} auf 1670 cm^{-1} , Verschwinden der NO_2 -Banden) und NMR (Erscheinen eines zusätzlichen H^+ -Signals bei $-0,68 \tau$) konnte die Entstehung des Lactams III und dadurch auch die C-10-Position der NO_2 -Gruppe in II a und II b bewiesen werden.

Das Aristolochiasäureanaloge II a zeigte in Form seines Na-Salzes einen eindeutig positiven Einfluß auf die Phagocytosesteigerung der Leukocyten, jedoch war diese Wirkung ca. 4mal schwächer als die eines Aristolochiasäure-I,II-Gemisches (6 : 4). Andererseits erwies sich die neue Verbindung aber auch als 4mal weniger toxisch als das Gemisch der natürlichen Säuren*.

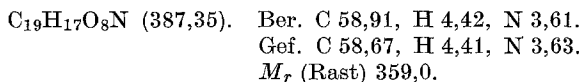
Versuche zur Synthese weiterer Aristolochiasäurehomologen sind im Gange.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden am *Boëtius*-Heiztisch bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Infrarotspektren wurden auf einem Zeiss-IR 72-Spektrophotometer, die NMR-Spektren auf einem 80 MHz-Tebler-BC 487 A-Spektrometer aufgenommen. Dünnschichtchromatographie (DC) auf Silicagel HF₂₅₄ (Merck), mobile Phase: Benzol, Aceton, Ameisensäure 95 : 3 : 1.

1. 3,4,6,7-Tetramethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (II a)

1.1. 2,0 g 3,4,6,7-Tetramethoxyphenanthren-1-carbonsäure (I a) wurden in 60 cm^3 heißem Eisessig gelöst und dann rasch auf 5° abgekühlt; der entstandenen Suspension wurden 4 cm^3 konz. Salpetersäure ($d = 1,4$) in 8 cm^3 Eisessig zugesetzt und dann 30 Min. bei 5° intensiv gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 4 l Eiswasser eingegossen, der Niederschlag nach 24 Stdn. abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 40° getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 1,57 g (70,3% d. Th.) DC-einheitlicher, bei 241—242° schmelzender gelbgrüner Nadeln.



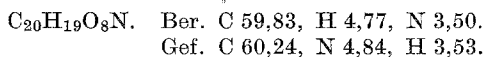
1.2. 0,5 g Ia in 6 cm^3 Nitromethan wurden mit 1 cm^3 konz. HNO_3 ($d = 1,4$) in 5 cm^3 Nitromethan wie unter 1.1. nitriert. Das Reaktionsgemisch wurde in 250 cm^3 einer 0,5proz. wäßr. NaOH-Lösung gegossen, die organ. Phase abgetrennt und mit verd. NaOH-Lösung gewaschen. Die vereinigten wäßr. Auszüge wurden ausgesäuert, mit CHCl_3 ausgeschüttelt und die organ. Extrakte eingengt. Der Rückstand wurde wie unter 1.1. aufgearbeitet: 0,325 g (57,4% d. Th.) gelbgrüne Nadeln, Schmp. 241—242°, die mit dem unter 1.1. beschriebenen Produkt identisch waren.

* Die in der Pharmakologischen Abteilung des Instituts für Arzneipflanzenforschung durchgeführten Untersuchungen sind das Thema einer gesonderten Mitteilung.

2. *Methylester der 3,4,6,7-Tetramethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure* (II b)

2.1. Methylierung von Ia und anschließende Nitrierung: 2,0 g Ia in 100 cm³ Methanol wurden mit einem Überschuß von CH₂N₂-Ätherlösung versetzt, nach Beendigung der N₂-Entwicklung das Lösungsmittelgemisch verdampft, der Rückstand in CHCl₃ gelöst und mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus CH₃OH erhielt man 1,9 g (91,3% d. Th.) fast farblose Nadeln, Schmp. 161—162° (I b).

1,2 g des (Ib) wurden in 18 cm³ Eisessig wie unter 1.1. nitriert; aus wäßr. Methanol erhielt man 0,77 g (57% d. Th.) eines kristallinen, DC-reinen Produkts (gelbe Nadeln), Schmp. 175—176°.



2.2. Methylierung von IIa: 1,0 g IIa in 50 cm³ Methanol wurden mit CH₂N₂-Ätherlösung methyliert und wie unter 2.1. aufgearbeitet. 0,69 g = 66,4% d. Th., gelbe Nadeln, Schmp. 175—176°, mit der oben erhaltenen Substanz IIb identisch.

3. *Hydrolyse des Methylesters IIb zu IIa*

0,5 g IIb wurden in 25 cm³ 5proz. methanol. KOH-Lösung 10 Stdn. unter Rückfluß erwärmt, filtriert und angesäuert; nach Kristallisation aus Methanol ein mit IIa identisches gelbes Produkt (0,23 g = 47,6% d. Th.), Schmp. 238—240°.

4. *Lactam der 3,4,6,7-Tetramethoxy-10-aminophenanthren-1-carbonsäure* (1,2,8,9-Tetramethoxy-naphtho[3,2,1-cd]isoindol-4(5H)-on, III)

4.1. Katalytische Hydrierung der Säure IIa: 0,1 g IIa wurden in 70 cm³ Methanol unter atmosphärischem Druck mit 0,1 g 10proz. Pd/C bei Zimmer-temp. katalytisch hydriert. Aus dem nach Abtrennung des Katalysators und Eindampfen der intensiv fluoreszierenden Lösung verbliebenen Rückstand wurde durch präparative DC das im UV-Licht intensiv gelb leuchtende Hauptprodukt (48 mg) isoliert. Aus Aceton gelbe Säulchen, Schmp. 244—246° (III).

4.2. Katalytische Hydrierung des Esters IIb: 0,1 g IIb wurden wie unter 4.1. katalytisch hydriert und aufgearbeitet. Nach DC 0,05 g gelbe Kristalle, Schmp. 244—246°, die mit dem Reaktionsprodukt unter 4.1. identisch waren.

5. *Natriumsalz der Säure IIa*

1,45 g IIa wurden in 32 cm³ 1N-NaOH gelöst, filtriert und eingedampft, Schmp. (aus Äthanol) 294—296°.

Literatur

- ¹ M. Pailer, L. Behlolar und E. Simonitsch, *Mh. Chem.* **86**, 676 (1955); **87**, 249 (1956); M. Pailer, A. Schleppnik l. c. **88**, 367 (1957); **89**, 175 (1958); M. Pailer, P. Bergthaller und G. Schaden l. c. **96**, 863 (1965).
- ² M. Pailer und P. Bergthaller l. c. **97**, 484 (1966); **98**, 579 (1967); E. A. Ruveda, S. M. Albanico, H. A. Pristap, V. Deulofeu, M. Pailer, E. Gössinger und P. Bergthaller l. c. **99**, 2349 (1968).

- ³ S. M. Kupchan und H. C. Wormser, Tetrahedron Letters **1965**, 359; J. Org. Chem. **30**, 3792 (1965).
- ⁴ S. M. Kupchan, H. C. Wormser und M. Sesso, J. Org. Chem. **30**, 3935 (1965).
- ⁵ M. Pailer, H. Berner und S. Makleit, Mh. Chem. **98**, 1604 (1967).
- ⁶ S. M. Kupchan und J. J. Merianos, J. Org. Chem. **33**, 3735 (1968); S. Sasagawa, J. Pharm. Soc. Jap. **82**, 921 (1962).
- ⁷ J. R. Möse und G. Lucas, Arzneim.-Forsch. **11**, 33 (1961); J. R. Möse, l. c. **16**, 118 (1966); W. Schunack, E. Mutschler und H. Rochelmayer l. c. **17**, 1215 (1967); M. Rotter, H. Denk und G. Wiedermann, Wien. Klin. Wschr. **79**, 35 (1967); C. V. Henrikson, H. Pietschmann und M. Rotter, Z. Immunforsch. **140**, 429 (1970).
- ⁸ J. R. Möse und J. Porta, Arzneim.-Forsch. **24**, 52 (1974).
- ⁹ S. M. Kupchan und R. W. Doskotch, J. Med. Pharm. Chem. **5**, 657 (1962).
- ¹⁰ S. M. Kupchan und H. C. Wormser, J. Org. Chem. **30**, 3933 (1965); M. Pailer, W. Streicher, G. Wiedermann und M. Rotter, Mh. Chem. **103**, 659 (1972); J. Ch. Doré, L. Montagnier und C. Viel, Chem. Therap. **1971**, 167; J. Ch. Doré und C. Viel, l. c. **1972**, 214.
- ¹¹ K. Mothes und H. R. Schütte, Biosynthese der Alkaloide. Berlin: VEB Deutscher Verlag (1969).
- ¹² K. Warnat, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2768 (1925); **59**, 85 (1926); E. Späth und K. Tharrer, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 583 (1933); **66**, 904 (1933); E. Späth und E. E. Suominen l. c. **66**, 1344 (1933); G. Barger und G. Weitnauer, Helv. Chim. Acta **22**, 1036 (1939); H. Shirai, J. Pharm. Soc. Jap. **64**, 44 (1944).
- ¹³ P. Gorecki und H. Otta, Herba Polon., im Druck.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. P. Gorecki
Institut für
Arzneipflanzenforschung
ul. Libelta 27
PL-61-707 Poznań
Polen