

Partialsynthetische Aristolochiasäuren und Analoge.
3. Mitt.: 3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxy- und 3,7-Diethoxy-4,6-
dimethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäuren

Piotr Gorecki* und **Halina Otta**

Institut für Arzneipflanzenforschung, 61-707 Poznań, Polen

(Eingegangen 9. September 1980. Angenommen 16. Dezember 1980)

Semi-Synthesis of Aristolochic Acids and Analogs, III:
3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxy- and 3,7-Diethoxy-4,6-dimethoxy-10-nitrophen-
anthrenecarboxylic Acids

Two further aporphine alkaloids, N-methylaurotetanine and boldine, were used to the synthesis of aristolochic acid analogs. By means of their destruction and nitration of the reaction products two new nitrophenanthrene acids were obtained and their chemical structures were proved.

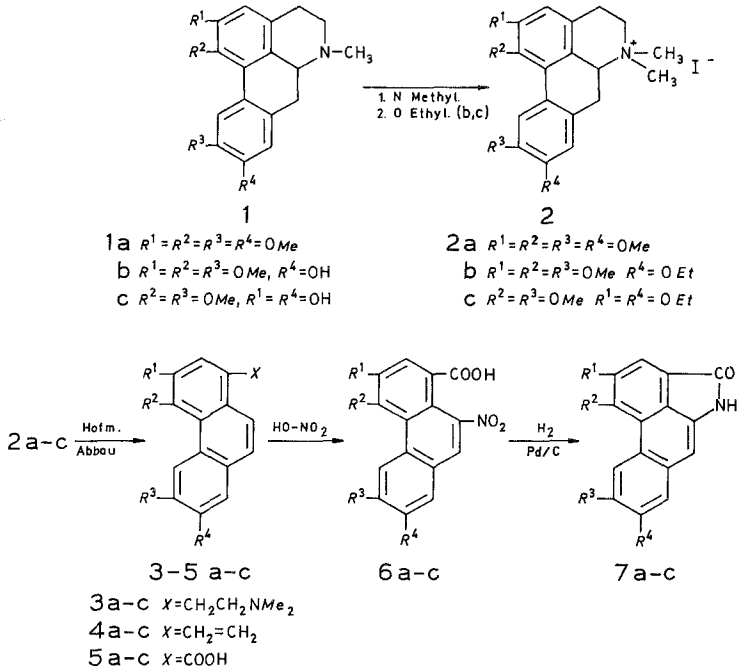
(*Keywords: Aporphin alkaloids; Aristolochic acids analogs; Degradation reactions; Nitrophenanthren derivatives; Semi-synthesis*)

Im Rahmen eines Untersuchungsprogramms mit Aristolochiasäureanalogen sind von uns Aporphinalkaloide als Ausgangsmaterialien für eine entsprechende Partialsynthese verwendet und am Modell des Glaucons (**1 a**) die 3,4,6,7-Tetramethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (**6 a**) synthetisiert worden^{1,2}. Inzwischen wurden weitere Alkaloide dieser Gruppe aus industriell anfallenden Extrakten isoliert³, die zur Darstellung neuer Aristolochiasäureanalogen dienen konnten. Es handelt sich hier um N-Methylaurotetanin, Boldin und Isocorydin.

Die folgenden Untersuchungen befassen sich mit den zwei erstgenannten zum Glaucontyp gehörenden Alkaloiden mit einer (**1 b**) bzw. zwei (**1 c**) freien Hydroxylgruppen. Diese wurden nach N-Methylierung verethert (*OEt*) und auf diese Weise die Verbindungen **2 b, c** erhalten, die dann zu den entsprechenden Phenanthrensäurederivaten (**5 b, c**) abgebaut wurden. Die aus der Literatur für derartige Degradationsreaktionen bekannten Methoden⁴⁻⁶ erwiesen sich als unbefriedigend und auch nach Anwendung eigener Modifikationen und Vereinfachun-

gen gelang es nicht die für Glaucin erzielten Ausbeuten auch nur annähernd zu erreichen. Sie betragen für **5b** etwa 15%, für **5c** etwa 29%.

Die Nitrierung der Phenanthrensäuren **5b, c** verlief unter normalen Bedingungen² programmgemäß und lieferte die erwarteten Nitroverbindungen **3b, c** in Ausbeuten von 67,5% bzw. 70%.



Ein Vergleich der IR- und ¹H-NMR-Spektren von **5b, c** und **6b, c** bestätigte die Struktur sowohl der Ausgangs- wie auch der Nitroverbindungen.

Die IR-Spektren der Phenanthrensäuren **5b, c** und ihrer Nitrierungsprodukte **6b, c** enthalten die für beide Verbindungsgruppen charakteristischen Banden und unterscheiden sich für **6b, c** nur durch das Auftreten der den NO₂-Gruppen entsprechenden zwei zusätzlichen Banden bei 1520 und 1335 bzw. 1340 cm⁻¹.

In den NMR-Spektren wurden in allen Verbindungen die Methoxy- und Ethoxy-Substituenten bestätigt. Unterschiede bestanden nur in der Zahl der aromatischen Protonen (5 in **5b, c**, 4 in **6b, c**) sowie im Auftreten eines Singletts in **6b, c** anstatt des in **5b, c** vorhandenen Dubletts in 9- bzw. 10-Position.

Unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse mit der aus Glaucin erhaltenen Nitroverbindung² war mit einer Substitution in 10-

Tabelle 1. IR-Daten (*Nujol*; cm^{-1})

Verb.	O—H	Schwingungstyp		NO ₂		N—H
		C=O	Alk-O-Ar	asym.	sym.	
5 b	2500—3200	1700	1230—1270	—	—	—
5 c	2500—3200	1690	1230—1270	—	—	—
6 b	2500—3200	1690	1230—1270	1520	1335	—
6 c	2500—3200	1690	1230—1270	1520	1340	—
7 b	—	1700—1650	1230—1270	—	—	3160
7 c	—	1700—1650	1230—1270	—	—	3140

Tabelle 2. NMR-Daten (*DMSO-d*₆; τ /ppm)

Verb.	Ar-OCH ₃	Ar-O—CH ₂ CH ₃	C ₈ —H	C ₉ —H	C ₂ —H	C ₁₀ —H	C ₅ —H
5 b	6,00 (9 H)	5,70 qu; 8,50 t (2 H; 3 H)	2,60 s	2,35 d	2,10 s	1,50 d	0,88 s
5 c	6,00 (6 H)	5,70 qu; 8,50 t (4 H; 6 H)	2,60 s	2,33 d	2,13 s	1,50 d	0,88 s
6 b	6,00 (9 H)	5,70 qu; 8,50 t (2 H; 3 H)	2,25 s	1,50 s	2,16 s	—	0,85 s
6 c	6,00 (6 H)	5,70 qu; 8,50 t (4 H; 6 H)	2,25 s	1,50 s	2,17 s	—	0,85 s
7 b	6,00 (9 H)	5,70 qu; 8,50 t (2 H; 3 H)	2,55 s	2,90 s	2,20 s	—	1,35 s
7 c	6,00 (6 H)	5,70 qu; 8,50 t (4 H; 6 H)	2,55 s	2,90 s	2,20 s	—	1,35 s

s = Singlett; d = Dublett ($J = 9,5\text{—}10$ Hz); t = Triplett ($J = 7\text{—}7,5$ Hz);
qu = Quartett (teilweise vom *DMSO*-Signal überlappt).

Stellung zu rechnen, was endgültig durch katalytische Hydrierung zu den entsprechenden Lactamen **7 b, c** bestätigt wurde. Ihre IR-Spektren enthielten an Stelle je einer CO-Bande der Carboxylgruppe je 2 für das Lactamcarbonyl typische Maxima bei 1700 und 1650 cm^{-1} . Für **7 b, c** fehlten außerdem die NO₂-Banden, dafür zeigten sie NH-Banden bei 3160 bzw. 3140 cm^{-1} .

Damit ist die C-10-Position der NO₂-Gruppe auch für **6 b, c** als gesichert anzusehen.

Die Massenspektren der Verbindungen **5 b, c** und **6 b, c** zeigten die erwarteten Molekularionen $M^+ = 356$ (**5 b**); 370 (**5 c**); 401 (**6 b**); 415

(6c). Für die beiden letzteren waren außerdem die Massenfragmente $M^+ - \text{NO}_2 = 355$ bzw. 369 charakteristisch. Damit ist die Struktur der Verbindungen **5b, c** und **6b, c** voll bestätigt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): *Boëtius* Heitzsch; IR-Spektren: Specord IR-75 Zeiss Jena (Nujol); $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: EM-360 60 MHz Varian Instruments, innerer Standard Tetramethylsilan; Massenspektren: JMS B-100 Jeol Japan; Dünnschichtchromatographie (DC): Silicagel G und GF₂₅₄ Merck, Mobile Phase: Benzol, Aceton, Ameisensäure (95:3:1).

1.1. *O-Ethyl-N-methylaurotetanin-methojodid (2b)*

2,0 g N-Methylaurotetanin (**1b**) wurden auf übliche Weise in das Methojodid überführt und dieses in einem Aceton-Ethanolgemisch (10:1) mit 2 mol $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ und K_2CO_3 und 0,2 mol NaI 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1,9 g (63,4% d.Th.) eines DC-einheitlichen Produkts vom Schmp. 226—227 °C (Lit.⁴ 225—226 °C).

1.2. *0,0-Diethylboldin-methojodid (2c)*

2,0 g Boldin (**1c**) wurden wie unter 1.1. über das entsprechende Methojodid in 30stündiger Reaktion ethyliert und das Produkt in Form farbloser Säulchen vom Schmp. 217—218 °C (Lit.⁶ — Öl) dargestellt. Ausb. 2,24 g (70% d.Th.).

2.1. *3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxy-1-(dimethylamino-ethyl)-phenanthren-methojodid (3b)*

1,85 g **2b** wurden in 15 cm³ 20%iger methanolischer Kalilauge bis zur Lösung erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und dann ohne das Abbauprodukt zu isolieren bei 25 °C mit einem 5fachen Überschuß CH_3I (1,2 cm³) N-methyliert. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h abgestellt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Man erhielt 1,14 g (60,0% d.Th.) Nadeln vom Schmp. 277—278 °C (Lit.⁴ 272—273 °C).

2.2. *3,7-Diethoxy-4,6-dimethoxy-1-(dimethylamino-ethyl)-phenanthren-methojodid (3c)*

Die Verbindung **3c** wurde nicht rein dargestellt, sondern in einer Eintopfreaktion direkt zu **4c** abgebaut (siehe 3.2.).

3.1. *3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxy-1-vinylphenanthren (4b)*

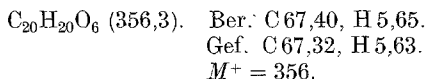
1,1 g **3b** wurden in 100 cm³ 70%igem Methanol gelöst, eine Suspension von 0,32 g Ag_2O in 5 cm³ heißem Wasser dazugegeben und das ganze bei ≈ 40 °C 5 h heftig gerührt. Das entstandene Silberjodid wurde abfiltriert, das Filtrat mit 10 cm³ 10%iger wäßriger KOH-Lösung versetzt und der Alkohol verdampft. Die wäßrige Lösung wurde auf dem Luftbad eingengt, wobei das Abbauprodukt in Form von weiß-grauen Plättchen ausfiel. Man filtrierte, wusch mit heißem Wasser nach und erhielt 0,44 g (62,1% d.Th.) Schmp. 136—138 °C (Lit.⁴ identisch).

3.2. 3,7-Diethoxy-4,6-dimethoxy-1-vinylphenanthren (**4c**)

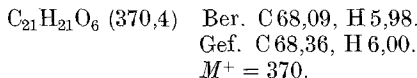
2,2 g **2c** wurden mit 20 cm³ 20%iger methanolischer KOH-Lösung versetzt und bis zur Lösung erwärmt. Nach einigen Minuten begann die Ausscheidung eines kristallinen Niederschlags, der nach Abkühlung abfiltriert und mit Wasser gut nachgewaschen wurde. Man erhielt 1,1 g (74,5% d.Th.) weiße Plättchen vom Schmp. 113—114 °C (Lit.⁶ 112—113 °C).

4.1. 3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxyphenanthren-1-carbonsäure (**5b**)

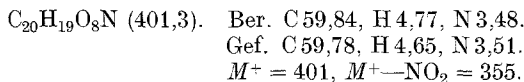
0,4 g **4b** wurden in wäßriger Acetonlösung mit 0,8 g KMnO₄ oxydiert und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach CHCl₃-Extraktion und Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel erhielt man 0,27 g (64,2% d.Th.) Nadeln vom Schmp. 238—239 °C (Lit.⁵ 236—237 °C).

4.2. 3,7-Diethoxy-4,6-dimethoxyphenanthren-1-carbonsäure (**5c**)

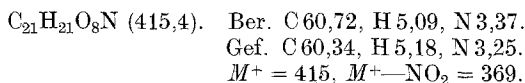
1,05 g **4c** wurden wie unter 4.1. oxydiert und nach Kristallisation aus Chloroform und zusätzlich aus Ethanol 0,62 g (56,3% d.Th.) DC-einheitliche Nadeln vom Schmp. 200,5—201 °C (Lit.⁶ 202—203 °C) erhalten.

5.1. 3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (**6b**)

0,22 g **5b** wurden warm in 10 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung nach Abkühlung unterhalb 10 °C mit 0,6 cm³ HNO₃ (*d* = 1,4) in 2 cm³ Eisessig versetzt. Unter DC-Kontrolle wurde die Reaktion nach 30 min unterbrochen, das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und wie üblich² aufgearbeitet. Man erhielt nach Kristallisation aus Methanol 0,17 g (68,8% d.Th.) eines DC-reinen Produkts in Form gelbgrüner Säulchen vom Schmp. 234—235 °C.

5.2. 3,7-Diethoxy-4,6-dimethoxy-10-nitrophenanthren-1-carbonsäure (**6c**)

0,57 g **5c** wurden wie unter 5.1. nitriert und nach Kristallisation aus Methanol 0,45 g (70,4% d.Th.) einer DC-einheitlichen Verbindung in Form gelb-oranger Plättchen vom Schmp. 237—238 °C erhalten.

6.1. Lactam der 3,4,6-Trimethoxy-7-ethoxy-10-aminophenanthren-1-carbonsäure: 1,2,9-Trimethoxy-8-ethoxy-naphto[3,2,1-cd]-isoindol-4(5H)-on (**7b**)

0,12 g **6b** wurden wie in² katalytisch hydriert, das Produkt durch präparative DC gereinigt und so 0,04 g (38,0% d.Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 261—262 °C erhalten.

IR: 1650, 1700 cm^{-1} (Lactam C=O), 3160 cm^{-1} (N—H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ (353,3). $M^+ = 353$.

6.2. Lactam der 3,7-Diethoxy-4,6-dimethoxy-10-aminophenanthren-1-carbonsäure: 1,9-Dimethoxy-2,8-diethoxy-naphto[3,2,1-cd]-isoindol-4(5H)-on (7c)

0,15 g **6c** wurden wie unter 6.1. katalytisch hydriert und nach präparativer DC-Trennung des Reaktionsgemisches 0,046 g (35% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 211—212 °C erhalten.

IR: 1650, 1700 cm^{-1} (Lactam C=O), 3140 cm^{-1} (N—H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ (367,4). $M^+ = 367$.

Literatur

- ¹ Gorecki, P., Otta, H., Herba Polon. **20**, 148 (1975).
- ² Gorecki, P., Otta, H., Mh. Chem. **106**, 1185 (1975).
- ³ Gorecki, P., Otta, H., Herba Polon. **25**, 285 (1979).
- ⁴ Späth, E., Tharrer, K., Ber. **66**, 583 (1933).
- ⁵ Späth, E., Suominen, E., Ber. **66**, 1344 (1933).
- ⁶ Späth, E., Tharrer, K., Ber. **66**, 904 (1933).