

Partialsynthetische Aristolochiasäuren und Analoge
4. Mitt.: 3,4,5,6-Tetramethoxy-1,8-dinitrophenanthren,
3,4,5,6-Tetramethoxy-8-nitro- und 3,4,5,6-Tetramethoxy-
8,10-dinitrophenanthren-1-carbonsäuren

Piotr Gorecki* und Halina Otta

Institut für Arzneipflanzenforschung, 61-707 Poznań, Polen

(Eingegangen 12. Mai 1981. Angenommen 16. Juni 1981)

Partial Syntheses of Aristolochic Acids and Analogs, IV: 3,4,5,6-Tetramethoxy-1,8-dinitrophenanthrene, 3,4,5,6-Tetramethoxy-8-nitro- and 3,4,5,6-Tetramethoxy-8,10-dinitrophenanthrenecarboxylic Acids

An aporphine alcaloid of the bulbocapnine-type (isocorydine) was used for the synthesis of aristolochic acid analogs. By degradation and nitration of the reaction product three new compounds, a dinitrophenanthrene, a nitro- and a dinitrophenanthrene acid were obtained and their structures were established.

(*Keywords: Aporphine alcaloids; Aristolochic acid analogs; Isocorydine; Nitrophenanthrene acids; Partial synthesis*)

Einleitung

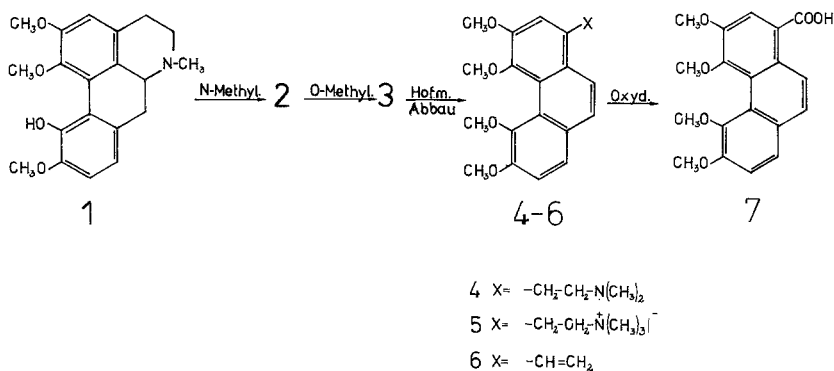
Zur Darstellung von Aristolochiasäureanalogen sind von uns bisher ausschließlich Aporphinalkaloide vom Glaucintyp, d. h. Glaucin, Boldin und *N*-Methyllaurotetanin benutzt worden^{1,2}.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein ebenfalls aus *Peumus boldus*-Extrakten isoliertes³ Alkaloid vom Bulbocapnintyp, das Isocorydin, verwendet. Die hier anders angeordneten Methoxyl- und Hydroxylgruppen beeinflussten die Reaktivität der Verbindung so stark, daß sowohl die Abbaureaktionen wie die Nitrierung der hierbei gewonnenen Phenanthrensäure **7** anders verliefen als bei den Glaucinabkömmlingen.

Ergebnisse und Diskussion

Die bei den Glaucinderivaten ausgearbeiteten Abbaumodifikationen^{2,4} erwiesen sich beim *O*-Methylisocorydin-methojodid **3** als unbrauchbar und es mußte auf die Literaturmethode⁵ zurückgegriffen

werden, die eine ca. 40%ige Ausbeute der 3,4,5,6-Tetramethoxyphenathren-1-carbonsäure (**7**) sicherte. Bei deren Nitrierung erhielt man



dann nicht die erwartete Mononitroverbindung, sondern ein Substanzgemisch, woraus säulenchromatographisch drei Hauptkomponenten **8A**, **8B** und **8C** isoliert wurden. Nitrierungen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen beeinflussten zwar das Verhältnis dieser drei Verbindungen zueinander, jedoch keine einheitliches Reaktionsprodukt.

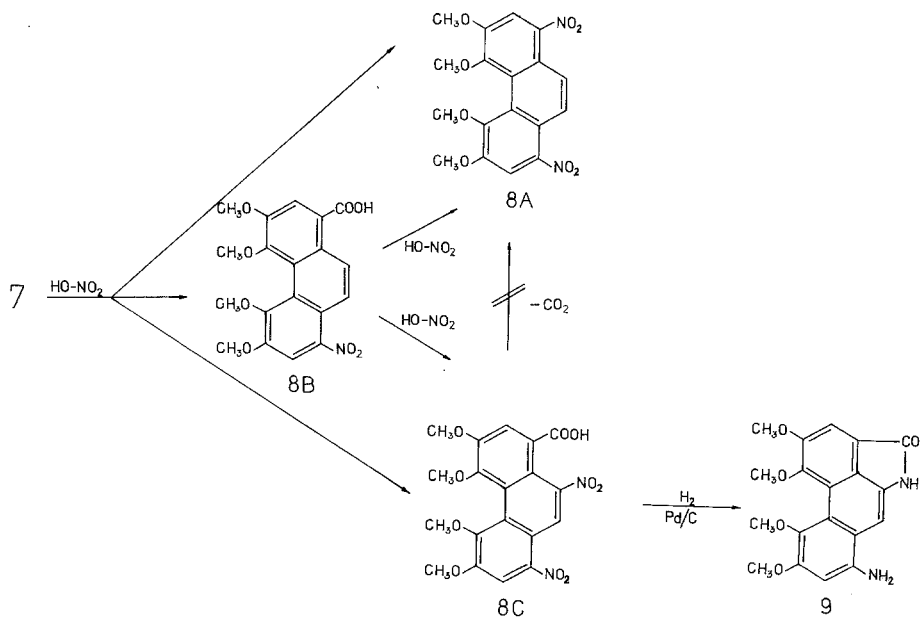


Tabelle 1. IR-Daten (*Nujol*; cm^{-1})

Verb.	O—H	C=O	C=C	$\text{CH}_3\text{-O-Ar}$	NO_2	
					assym.	sym.
8 A	—	—	1 550—1 600	1 230—1 270	1 550	1 340
8 B	2 500—3 200	1 670	1 550—1 620	1 230—1 270	1 550	1 340
8 C	2 500—3 200	1 670	1 550—1 620	1 230—1 270	1 550	1 340

Tabelle 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (τ/ppm)

Verb.	Lösungs- mittel	Ar-OCH_3	$\text{C}_9\text{-H}$	$\text{C}_{10}\text{-H}$	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{C}_7\text{-H}$
8 A	CDCl_3	6,1; 5,9 (6H; 6H)	1,92 s	1,92 s	1,7 s	1,7 s
8 B	$\text{DMSO-}d_6$	6,1; 5,9 (6H; 6H)	1,12 d	1,82 d	1,75 s	1,62 s
8 C	$\text{DMSO-}d_6$	6,1; 5,9 (6H; 6H)	0,4 s	—	1,73 s	1,7 s

s = Singulett; d = Dublett ($J = 9,5\text{—}10\text{ Hz}$).

Die IR-Spektren aller drei Verbindungen enthielten die den NO_2 -Substituenten entsprechenden Banden mit Maxima bei 1 550 und 1 340 cm^{-1} . Dagegen waren nur für **8 B** und **8 C** C=O-Banden einer Carboxylgruppe nachzuweisen, während diese bei **8 A** fehlten.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aller drei Verbindungen bewiesen das Vorhandensein von 4 Methoxygruppen mit Signalen bei 6,1 und 5,9 ppm.

In der Substanz **8 A** traten bei 1,92 und 1,7 ppm 4 Aromatprotonen als nicht miteinander gekoppelte 2-Protonen-Singulets auf, was auf eine symmetrische Struktur der Verbindung hinweist. **8 B** zeigte 4 Aromatprotonen als Dubletts bei 1,82 und 1,12 ppm ($J = 10\text{ Hz}$) und 2 Singulets bei 1,75 und 1,62 ppm, **8 C** 3 Aromatprotonen als Singulets bei 1,73, 1,7 und 0,4 ppm.

Die Massenspektren ergaben folgende Molekularionen-Werte: **8 A** = 388; **8 B** = 387; **8 C** = 432. Außerdem wurden weitere charakteristische MS-Fragmente gefunden.

Die Ergebnisse der Elementaranalysen bestätigten die auf Grund der NMR-, IR- und MS-Messungen vorgeschlagenen Summenformeln: **8 A** = $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_2$; **8 B** = $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}$; **8 C** = $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{N}_2$.

Die obigen Ergebnisse zusammenfassend und unter Berücksichtigung der Struktur der Vorstufen ist die Verbindung **8 A** ein Dinitroderivat des 3,4,5,6-Tetramethoxyphenanthrens, die Verbindung **8 B** eine entsprechende Mononitro-1-carbonsäure und die Verbindung **8 C** eine Dinitro-1-carbonsäure.

Zur endgültigen Strukturbestimmung wurde die Verbindung **8C** decarboxyliert ohne dabei die Substanz **8A** zu erhalten. In den Verbindungen ist demnach mindestens eine der Nitrogruppen verschieden substituiert.

Andererseits konnte nach Nitrierung der Mononitrocarboxylverbindung **8B** neben der Ausgangssubstanz sowohl **8A** als auch **8C** nachgewiesen werden, was die gleiche Position einer Nitrogruppe in allen 3 Produkten beweist.

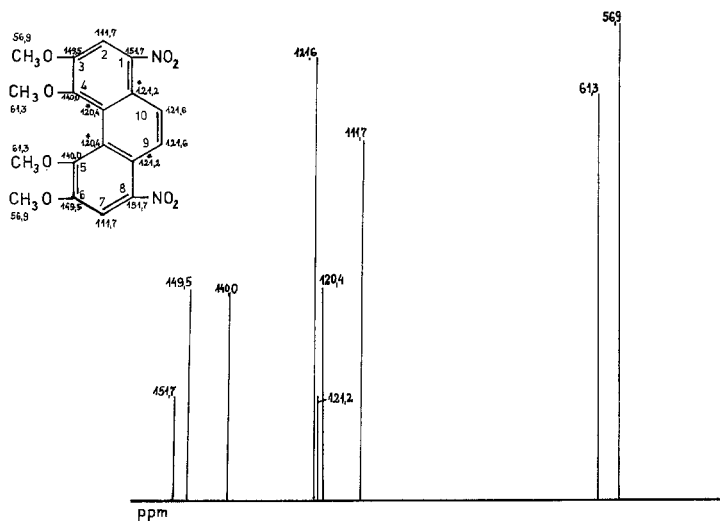


Abb. 1. ^{13}C -NMR-Spektrum von **8A**, * reversible Werte

Die durch das ^1H -NMR-Spektrum gegebene symmetrische Struktur der Verbindung **8A** macht für die zwei Nitrogruppen die 1/8- oder 2/7-Position wahrscheinlich, während die dritte, die 9/10-Kombination durch das Fehlen eines Dubletts ($\text{C}_1\text{-C}_2$ bzw. $\text{C}_7\text{-C}_8$) nicht in Betracht kommt.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **8A** wies nur 9 Kohlenstoffsignale — anstelle von 18 — auf, was ihre schon festgestellte Symmetrie bestätigte.

Auf Grund von Literaturangaben⁶⁻⁹ wurde das Spektrum analysiert und den aliphatischen Kohlenstoffatomen der OCH_3 -Gruppen die Werte von 56—62 ppm, den nichtsubstituierten aromatischen des Phenanthrenskeletts 111—122 ppm und den mit NO_2 - und OCH_3 -Gruppen substituierten 139—152 ppm zugeschrieben.

Das Signal mit der größten chemischen Verschiebung (151,8 ppm) und gleichzeitiger minimaler Intensität wurde nach^{6,7} dem C-NO_2 -Atom, die zwei

in der Intensität identischen Signale, ähnlich wie bei den Aporphinalkaloiden⁸, den mit OCH₃-Gruppen substituierten Kohlenstoffen C₃ und C₆ (149,5 ppm) sowie C₄ und C₅ (140,0 ppm) zuerkannt.

Das Signal bei 121,6 ppm entspricht den in *meta*-Position zur NO₂-Gruppe befindlichen C₉- und C₁₀-Atomen, das durch den *ortho*-Einfluß der OCH₃- und NO₂-Gruppen schwächer verschobene Signal bei 111,7 ppm den C₂- und C₇-Atomen.

Die quartären Kohlenstoffe des Phenanthrengerüsts besitzen Signale bei 121,2 und 120,4 ppm.

Von den beiden intensiven Signalen zwischen 55–62 ppm entspricht das bei 56,9 ppm den OCH₃-Substituenten bei C₃ und C₆, während das anomal stark verschobene bei 61,3 ppm den sterisch behinderten OCH₃-Gruppen⁸ bei C₄ und C₅ zukommt.

Demnach befinden sich die zwei Nitrogruppen in der Verbindung **8A** in Position 1 und 8, d. h. daß ein NO₂-Substituent im Laufe der Nitrierung die in C₁-Stellung befindliche Carboxylgruppe ersetzt hat. Über eine ähnliche Reaktion während einer Aristolochiasäure-Synthese ist schon von *Pailer*¹⁰ berichtet worden.

Die Verbindung **8A** ist also ein 3,4,5,6-Tetramethoxy-1,8-dinitrophenanthren.

Die Strukturaufklärung der Verbindung **8A** ermöglichte unter Berücksichtigung der schon genannten Nitrierung von **8B** zu **8A** die Festlegung der Nitrogruppe in ersterer an C₈. Dies und die aus der Alkaloid-Abbaureaktion hervorgehende 1-Position der IR-spektroskopisch nachgewiesenen Carboxylgruppe erlauben den Schluß, daß es sich bei der Verbindung **8B** um die 3,4,5,6-Tetramethoxy-8-nitrophenanthren-1-carbonsäure handelt.

Für die Verbindung **8C** war durch die **8B**-Nitrierung die Position einer NO₂-Gruppe bei C₈ gegeben. Zur Bestimmung des zweiten NO₂-Substituenten wurde die **8C**-Verbindung katalytisch hydriert. Im IR-Spektrum des Reaktionsproduktes wurden 2 für ein γ -Lactam charakteristische Banden bei 1700 cm⁻¹ (ν C=O) und 1650 cm⁻¹ (δ NH) anstelle der C=O-Carboxylbande festgestellt. Gleichzeitig wurden die in der Verbindung **8C** vorhandenen NO₂-Banden durch eine NH-Bande bei 3310 cm⁻¹ ersetzt.

Damit war die zweite NO₂-Gruppe als C₁₀ständig bestätigt und die Struktur der Verbindung **8C** als 3,4,5,6-Tetramethoxy-8,10-dinitrophenanthren-1-carbonsäure bestimmt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): *Boetius* Heiztisch; IR-Spektren: Specord IR-75 Zeiss Jena (Nujol); ¹H-NMR-Spektren: 60 MHz Varian EM-360, innerer Standard Tetramethylsilan; ¹³C-NMR-Spektren: 22,5 MHz FX 90 Q (FT) Jeol, innerer Standard Tetramethylsilan; Massenspektren: JMS B-100

Jeol; Dünnschichtchromatographie (DC): Silicagel GF₂₅₄ Merck und Fertigplatten 60 F-254 Merck; Säulenchromatographie (SC): Silicagel Serva 200—300 mesh; Mobile Phasen: A = Chloroform, Methanol (85:15), B = Benzol, Aceton, Ameisensäure (95:3:1).

Isocorydin-methojodid (2)

6,0 g Isocorydin (**1**) in 50 ml Aceton wurden mit einem 5fachen Überschuß (5,5 ml) CH₃I versetzt und 15 min unter Rückfluß erwärmt. Der ausgefallene graue Niederschlag wurde nach 24 h abfiltriert (8,3 g = 97,7% d.Th.). Nach Kristallisation aus Methanol erhielt man weiß-graue Nadeln vom Schmp. 230—232 °C (Lit.³ 230—232 °C).

O-Methylisocorydin-methojodid (3)

8,25 g rohes **2** wurden in 450 ml eines wasserfreien Aceton-Methanol-Gemisches (3:1) warm gelöst, dann mit 4,75 g K₂CO₃, 0,52 g NaI und 2,2 ml CH₃I versetzt und zum Sieden erwärmt. Der Reaktionsverlauf wurde durch DC (mobile Phase A) kontrolliert und nach 20 h unterbrochen, der anorganische Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Daraus kristallisierten 8,12 g (95,6% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 254—255 °C (Lit.³ 254,5—255 °C).

3,4,5,6-Tetramethoxy-1-(dimethylamino-ethyl)-phenanthren (4)

8,10 g **3** wurden in 160 ml Wasser zum Sieden erhitzt und in Portionen 160 ml 30%ige wäßrige NaOH-Lösung dazugegeben. Nach 8 h wurde abgekühlt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Ethylether ausgeschüttelt. Nach Einengen der Etherextrakte erhielt man 4,0 g dickflüssiges Öl (Lit.⁵, Öl). Die noch unverändertes **3** enthaltende wäßrige Phase wurde nochmals mit festem NaOH behandelt und dann auf gleiche Art noch 1,11 g Öl dargestellt. Die Gesamtausbeute betrug 5,11 g (85% d.Th.).

3,4,5,6-Tetramethoxy-1-(dimethylamino-ethyl)-phenanthren-methojodid (5)

5,1 g **4** in ein wenig Ethylether wurden mit einem 5fachen Überschuß CH₃I versetzt. Nach 24 h bei Zimmertemperatur wurde der CH₃I-Überschuß abdestilliert und der amorphe Rückstand (6,8 g = 96,4% d.Th.) aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Nadeln vom Schmp. 279—280 °C (Lit.⁵ 260 °C; ¹¹ 280 °C).

3,4,5,6-Tetramethoxy-1-vinylphenanthren (6)

6,76 g rohes **5** wurden in 600 ml Wasser mit portionsweise zugesetzten 50 g NaOH bis zum Verschwinden des Amingeruchs erwärmt. Die Reaktionslösung wurde schnell abgekühlt, mit Schwefelsäure angesäuert und dann mehrmals mit Ethylether ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Etherextrakten erhielt man nach Einengen 3,95 g (92,2% d.Th.) eines DC-einheitlichen Öls (Lit.⁵, kristalline Masse).

3,4,5,6-Tetramethoxyphenanthren-1-carbonsäure (7)

3,9 g **6** in 400 ml Aceton wurden mit einer Lösung von 6,6 g KMnO₄ in 330 ml Wasser im Laufe einer Stunde versetzt. Am nächsten Tag wurde abfiltriert, das Filtrat vom Aceton befreit und dann mit H₂SO₄ angesäuert. Das abfiltrierte MnO₂ wurde mit heißem Wasser nochmals gewaschen, die wäßrige

Lösung angesäuert und mit dem ersten Filtrat vereinigt. Die saure Lösung wurde mehrmals mit Ether extrahiert und der Etherlösung die Säure mit 1% NaOH entzogen. Nach Ansäuern wurde neuerlich mit Ether ausgeschüttelt, mit H₂O gewaschen und eingengt. Als Rückstand erhielt man 2,36 g (57,4% d. Th.) rotes Öl und nach einer Kristallisation aus Eisessig rote grobe Kristalle vom Schmp. 159—160 °C (Lit.⁵ 154—156 °C; Lit.¹¹ 165—166 °C).

3,4,5,6-Tetramethoxy-1,8-dinitrophenanthren (8A), 3,4,5,6-Tetramethoxy-8-nitrophenanthren-1-carbonsäure (8B), 3,4,5,6-Tetramethoxy-8,10-dinitrophenanthren-1-carbonsäure (8C)

0,316 g rohe Säure **7**, gelöst in 20 ml Eisessig, wurden in der Kälte mit 0,6 ml HNO₃ (*d* = 1,4) in 1 ml Eisessig versetzt. Bei einer Temperatur unterhalb 16 °C wurde gemischt, der Reaktionsverlauf mit DC (mobile Phase B) kontrolliert und daraufhin die Reaktion nach 15 min abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und nach einigen Stunden ein gelboranger Niederschlag abfiltriert (0,17 g). Das wäßrige Filtrat wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet, eingengt und als Rückstand 0,16 g Öl erhalten. Die nach DC-Kontrolle im Niederschlag nachgewiesenen zwei Hauptkomponenten **8A** und **8B** wurden durch SC (mobile Phase B) getrennt. Die die Verbindung **8A** enthaltenden Fraktionen wurden eingengt, der Rückstand aus Benzol umkristallisiert und 23 mg gut ausgebildete gelbe Nadeln vom Schmp. 218—219 °C erhalten. Aus den die Verbindung **8B** enthaltenden Fraktionen wurden auf gleiche Art und Kristallisation aus Aceton 44 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 220—221 °C erhalten. Das aus der Chloroformphase isolierte Öl wurde durch SC getrennt und als Hauptkomponente 17 mg der Verbindung **8C** erhalten, die nach einer Kristallisation aus Methanol als gelbe, kristalline Substanz bei 249—250 °C schmolz. Auf diese Art wurden als Nitrierungsprodukt zusammen 84 mg (22,7% d. Th.) Reinsubstanzen isoliert, wovon auf die Verbindung **8A** 27,38%, **8B** 52,38% und **8C** 20,28% entfielen.

0,316 g rohe Säure **7** wurden wie oben beschrieben nitriert, die Reaktionsdauer jedoch auf 90 min verlängert. Nach identischer Aufarbeitung erhielt man 30 mg (37,97%) der Verbindung **8A**, 17 mg (21,51%) **8B** und 32 mg (40,5%) **8C**. Gesamtausbeute der Reinsubstanzen 79 mg (21,35% d. Th.).

0,316 g rohe Säure **7** wurden bei 6 °C und 90 min Reaktionsdauer wie oben beschrieben nitriert und 36 mg (48,65%) der Verbindung **8A** und 38 mg (51,35%) **8C**, jedoch keine Verbindung **8B** erhalten. Gesamtausbeute der Reinsubstanzen 74 mg (20,0% d. Th.).

8A: C₁₈H₁₆O₈N₂ (388,33). Ber. C 55,67, H 4,15, N 7,21.

Gef. C 55,31, H 4,13, N 7,14.

MS: M⁺ = 388, M⁺ — NO₂ = 342, M⁺ — 2NO₂ = 296.

8B: C₁₉H₁₇O₈N (387,34). Ber. C 58,91, H 4,42, N 3,61.

Gef. C 58,59, H 4,40, N 3,56.

MS: M⁺ = 387, M⁺ — NO₂ = 341.

8C: C₁₉H₁₆O₁₀N₂ (432,34). Ber. C 52,78, H 3,73, N 6,47.

Gef. C 52,76, H 3,72, N 6,55.

MS: M⁺ = 432, M⁺ — NO₂ = 386, M⁺ — 2NO₂ = 340.

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

50 mg der Verbindung **8C** wurden in 50 ml Eisessig unter atmosphärischem Druck mit 100 mg 10% Pd/C bei Zimmertemperatur katalytisch hydriert. Der

nach Abtrennung des Katalysators und Eindampfen erhaltene trockene Rückstand wurde durch präparative DC (mobile Phase B) getrennt. Die im UV-Licht grüngelb fluoreszierende Hauptkomponente wurde mit Aceton eluiert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 10 mg eines DC-einheitlichen, gelb-orangen kristallinen Produktes vom Schmp. 214—215 °C.

IR- γ Lactam: 1700 cm^{-1} (C=O), 1650 (N—H), 3310 (N—H).

Nitrierung der Verbindung 8 B

12 mg der Verbindung **8 B** in 1 ml Eisessig wie oben beschrieben nitriert. Im Reaktionsgemisch wurden durch Vergleichs-DC neben unverändertem **8 B** ebenfalls die Verbindungen **8 A** und **8 C** nachgewiesen.

Literatur

- ¹ Gorecki P., Otta H., Mh. Chem. **106**, 1185 (1975).
- ² Gorecki P., Otta H., Mh. Chem., im Druck.
- ³ Gorecki P., Otta H., Herba Polon. **25**, 285 (1979).
- ⁴ Gorecki P., Otta H., Herba Polon. **20**, 148 (1975).
- ⁵ Gadamer J., Arch. Pharm. **249**, 641 (1911).
- ⁶ Johnson L. F., Jankowski W. C., Carbon-13 NMR Spektren. New York-London-Sydney-Toronto: Wiley Interscience. 1972.
- ⁷ Breitmaier E., Haas G., Voelter W., Atlas of Carbon — 13 NMR Data. London-New York-Rhein: Heyden. 1975.
- ⁸ Marsaidi A. J., Reis F. A. M., Magalhaes A. F., Ruveda E. A., Kuck A. M., Phytochemistry **18**, 165 (1979).
- ⁹ Hughes D. W., Holland H. L., Mac Lean D. B., Canad. J. Chem. **54**, 2252 (1976).
- ¹⁰ Pailer M., Streicher W., Wiedermann G., Rotter M., Mh. Chem. **103**, 659 (1972).
- ¹¹ Comin J., Deulofeu V., J. Org. Chem. **19**, 1774 (1954).