

Synthesen von Nitrophenanthren-9-carbonsäure-methylestern mit verschiedenen Alkoxy substituenten

Von

Matthias Pailer und Gerhard Willvonseder

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 1. Juli 1977)

6-Alkoxy-7-methoxy-10-nitrophenanthrene-9-carboxylates

The synthesis of various methyl 6-alkoxy-7-methoxy-10-nitrophenanthrene-9-carboxylates and methyl 6-ethoxy-5-methoxy-8-nitrophenanthrene-9-carboxylate is described.

Angeregt durch Untersuchungen von *Möse* und Mitarbeitern^{1, 2}, die feststellten, daß die von uns seinerzeit untersuchte Aristolochiasäure-I (I)³ (im folgenden mit *AS-I* bezeichnet), eine deutliche Steigerung der Phagozytose-Aktivität von Leukozyten bewirkt, haben wir vor einiger Zeit Nitrophenanthrencarbonsäuren mit konstitutioneller Beziehung zu den natürlichen Aristolochiasäuren synthetisiert und darüber berichtet⁴.

In dieser Veröffentlichung finden sich auch Angaben über weitere, eingehendere pharmakologische Untersuchungen der natürlichen Verbindung und über klinische Erfahrungen. Diese Ergebnisse bestätigten, daß es sich bei der *AS-I* um keine antibiotisch wirksame Substanz handelt, sondern daß hier eine Stimulierung des natürlichen Abwehrmechanismus des Körpers vorliegt. Erwähnenswert ist auch die Untersuchung von Aristolochiasäure auf eine mögliche cytostatische Wirkung⁵⁻¹⁰. Es wurden auch verschiedene Derivate synthetisiert und auf ihre cancerostatische Wirkung untersucht. Dabei kam man schließlich zu der Annahme, daß das eigentliche wirksame Prinzip die *trans*- β -Nitrostyrolgruppierung sei¹¹ und die Reaktion mit der Zelle in einer Art *Michael*-Addition erfolge¹².

*Orzechowsky*¹³ vermutet, daß die *AS-I* ein Gegenspieler des Prednisons sei. Stoffwechseluntersuchungen ergaben, daß bei Anwendung der *AS-I* die Gefahr einer Kumulation, verursacht durch die Rückresorption der *AS-I* in den enterohepatischen Kreislauf, besteht¹⁴. Außerdem wurde festgestellt, daß der Substanz eine Überschreitung der Blut—Liquor-Schranke möglich ist.

In unserer oben zitierten Arbeit⁴ ist die Synthese einiger leichter darstellbaren Nitrophenanthrencarbonsäuren und die Testung in vitro von dreien dieser Substanzen auf die Steigerung der Phagozytose-Aktivität von Leukozyten beschrieben. Diese erwiesen sich wirksam, wobei die 5-Nitrophenanthro[2,3-*d*] [1,3]dioxol-6-carbonsäure (II) die höchste Aktivität zeigte.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, durch Änderungen am Molekül von II weitere Verbesserungen der Wirksamkeit zu erreichen, insbesondere sollten die lipophilen Eigenschaften verändert werden. So wurde die Methylendioxygruppe von II durch zwei Alkoxygruppen ersetzt, wobei sich an 6 immer eine Methoxyl-Gruppe und an 7 Alkoxygruppen mit steigender C-Anzahl befinden.

Das erste Synthesziel war die Darstellung des Methylesters der 6-Hydroxy-7-methoxy-phenanthren-9-carbonsäure (VIII/2), der dann durch die *Williamson*-Reaktion in die gewünschten Äther übergeführt werden konnte.

o-Nitrobenzaldehyd und O-Benzylhomovanillinsäure wurden in üblicher Weise zur entsprechenden Zimtsäure (III) kondensiert, die Nitroverbindung zur Aminoverbindung (IV/1) reduziert und diese zum Phenanthrenderivat ringgeschlossen.

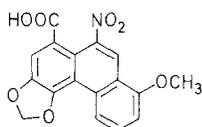
Bei der Aufbewahrung des Amins IV/1 am Licht und bei der Reinigung durch DC war die Bildung eines neuen Produktes zu beobachten. Die nähere Untersuchung zeigte, daß sich dabei das 3-(4-Benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-1*H*-chinolin-2-on (V) gebildet hatte.

Beim Ringschluß des diazotierten Amins IV/1 bilden sich erwartungsgemäß zwei Isomere (VI/1 und VII/1), die als Ester (VI/2 und VII/2) chromatographisch getrennt wurden. Eine Verbesserung der Ausbeute konnte dadurch erreicht werden, daß bereits die Aminosäure IV/1 verestert (zu IV/2) und dann erst der Ringschluß durchgeführt wurde. Die Abspaltung der Benzylgruppe von VI/2 und VII/2 erfolgte hydrogenolytisch mit H₂ und Pd-Kohle als Katalysator.

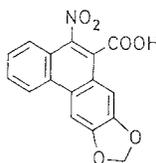
Aus den phenolischen Estern VIII/2 und IX/2 wurden durch Umsetzung der Na-Verbindungen mit Halogenalkylen die entsprechenden Äther (Äthyläther X a/2, XI/2, *n*-Butyläther X b/2, *i*-Butyläther X c/2, *n*-Hexyläther X d/2) erhalten, die durch Dünnschichtchromatographie gereinigt wurden. Die auf diesem Wege in geringer Menge als Nebenprodukt erhaltenen Äthersäuren (X a/1—X d/1) wurden nachträglich zur Verbesserung der Ausbeute wieder mit Diazomethan verestert.

Die Nitrierung der Äther-Ester (X a/2—X d/2) erfolgte unter 5 °C mit einer Mischung aus HNO₃ ($\rho = 1,4$) und Acetanhydrid (4 : 1) in verschiedenen Lösungsmitteln. So wurde bei der Nitrierung von X a/2 als Hauptprodukt die mono-Nitroverbindung XII a/2 erhalten, die sich durch DC von geringen Mengen Nebenprodukten trennen ließ. Die Stelle

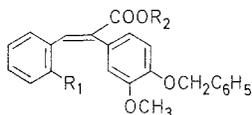
des Eintritts der Nitrogruppe konnte bei **XII a/2** durch $^1\text{H-NMR}$ nicht direkt bestimmt werden. Bei der Nitrierung von **X a/2** verschwindet eines der drei Singulets im aromatischen Bereich, doch war eine Zuordnung nicht möglich. Es wurde daher der Ester **XII a/2** zur Säure **XII a/1**



I



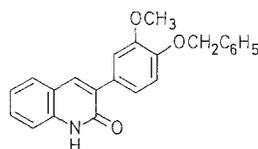
II



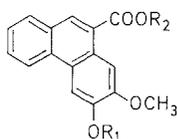
III $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$

IV/1 $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{H}$

IV/2 $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$



V



VI/1 $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$

VI/2 $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$

VIII/1 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$

VIII/2 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$

Xa/1 $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$

Xa/2 $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$

Xb/1 $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{H}$

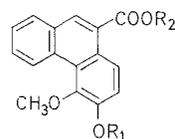
Xb/2 $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$

Xc/1 $R_1 = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{H}$

Xc/2 $R_1 = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$

Xd/1 $R_1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $R_2 = \text{H}$

Xd/2 $R_1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $R_2 = \text{CH}_3$



VII/1 $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$

VII/2 $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$

IX/1 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$

IX/2 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$

XI/1 $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$

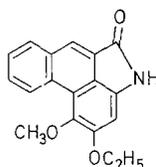
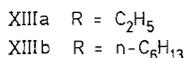
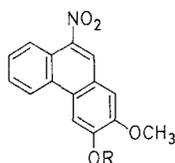
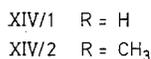
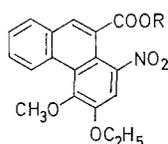
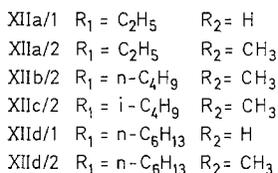
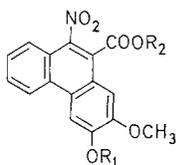
XI/2 $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$

verseift und die Säure decarboxyliert. Die so erhaltene Verbindung **XIII a** zeigte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wieder drei Singulets im aromatischen Bereich, wodurch der Eintritt der Nitrogruppe am C-10 gesichert erscheint.

In ähnlicher Weise wie die Nitrierung von **X a/2** erfolgte die Darstellung der weiteren Nitroester (**XII b/2**—**XII d/2**). Die Verseifung des

Esters **XII d/2** und die Decarboxylierung der Säure **XII d/1** lieferte **XIII b**, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigte, daß die Nitrogruppe an der Stelle des Phenanthrengerüstes steht, welche dem C-10 der Säure **XII d/1** entspricht.

Die Substanz **XI/2** wurde unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen nitriert (siehe exper. Teil) und die Nitroverbindung **XIV/2** erhalten. Durch Umsetzung der durch teilweise Verseifung des Esters während der Nitrierung erhaltenen Säure **XII/1** mit Diazomethan konnte die Ausbeute an Endprodukt wesentlich erhöht werden.



XV

Im MS war der $M-46$ -Peak von **XIV/2** von Interesse, da er eine *peri*-Stellung von Nitro- und Carboxylgruppe (ähnlich wie bei den natürlichen *AS*) vermuten ließ. Durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ließ sich kein eindeutiger Beweis führen. Dagegen ergab die katalytische Reduktion mit Pd/H_2 — ähnlich wie bei der *AS-I*³, und der Synthese von *AS*-Derivaten bei *Gorecki* und *Otta*¹⁵ aus Aporphinalkaloidabbauprodukten — eine Verbindung, die sich durch Spektren und Analyse als Lactam (**XV**) charakterisieren ließ.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Protonenresonanzen wurden bei 60 MHz (Varian T-60) und 100 MHz (Varian XL-100) unter Verwendung von *TMS*

als innerem Standard vermessen. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer-Gerät Typ 234, die Massenspektren auf einem Varian MAT 111 aufgenommen. Zur Dünnschichtchromatographie wurden Merck-DC-Fertigplatten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ verwendet (Laufstrecke 5 cm).

4-Benzyl-3-methoxy-phenyl-essigsäure

Die Darstellung von 4-O-Benzylhomovanillinsäure erfolgte analog der Synthese der Benzylhomo-iso-vanillinsäure¹⁶ aus Homovanillinsäure¹⁷ und Benzylchlorid.

Schmp. 118 °C (Lit. Schmp.¹⁸: 115 °C).

α -(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-nitro-zimtsäure (III)

In einem 1 l-Rundkolben werden 50 g 4-Benzyl-3-methoxy-phenyl-essigsäure, 27,75 g o-Nitrobenzaldehyd und 20,5 g Et₃N in 360 ml Ac₂O 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die rotbraune Lösung wird zur Zersetzung des Ac₂O mit 700 ml Wasser erhitzt und darauf weitere 300 ml Wasser zugesetzt. Die abgeschiedene Substanz wird in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird III in verd. NaOH gelöst, mit HCl wieder ausgefällt und aus EtOH umgelöst. Ausb. 45,2 g gelber Kristalle (61%), Schmp. 147 °C.

C₂₃H₁₉NO₆. Ber. C 68,14, H 4,49, N 3,45.

Gef. C 67,88, H 4,61, N 3,43.

MS: 405⁺ (M⁺ 37%), 344⁺ (16%), 329⁺ (22%), 254⁺ (22%), 252⁺ (12%), 238⁺ (100%).

H-NMR (CDCl₃): 3,95 (s, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 6,88—8,30 (m, 12 Aromat-H), 8,40 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H, austauschbar).

α -(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-amino-zimtsäure (IV/1)

45 g III werden in einer Mischung von 250 ml konz. NH₃ und 500 ml Wasser gelöst und einer sied. Lösung von 270 g FeSO₄ · 7 H₂O in 830 ml Wasser zugesetzt. Nach 30 Min. Sieden (unter Rühren) dekantiert man den schwarzen Niederschlag, filtriert und wäscht den Rückstand mehrmals mit warmem verd. NH₃. Die vereinigten Filtrate werden mit verd. Essigsäure angesäuert und der Niederschlag durch mehrmaliges Lösen, Filtrieren und Wiederausfällen von anhaftendem, kolloidalem Eisenhydroxyd befreit. Die Aminozimtsäure (IV/1) wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 26 g (62%), Schmp. (EtOH) 175—177 °C.

MS: 375⁺ (M⁺ 70%), 357⁺ (21%), 284⁺ (100%), 266⁺ (91%), 240⁺ (79%).

¹H-NMR (Aceton-d₆): 3,63 (s, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 7,54 (s, 1 H) und weitere H-Signale.

IR (KBr): Ar-NH₂ 3460, 3380, C=O 1685 cm⁻¹.

Methylester (IV/2):

Schmp. (EtOH) 140 °C.

MS: 389⁺ (M⁺ 39%), 298⁺ (32%), 280⁺ (11%), 266⁺ (100%).

¹H-NMR (Aceton-d₆): 2,76 (s, 2 H, breit), 3,70 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 7,73 (s, 1 H) und Aromatenprotonensignale.

3-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-1H-chinolin-2-on (V)

375 mg (1 mMol) **IV/1** wurden in etwa 400 ml *n*-Butanol gelöst und in einem Photoreaktor der Fa. Normag (9316) mit Zwangsumlaufeinrichtung mit UV-Licht des Brenners TQ 150 der Fa. Original-Hanau-Quarzlampen-GmbH bestrahlt. Die Aufarbeitung erfolgte durch *DC* (Benzol/*n*-Butanol 20 : 1).

Schmp. (*n*-Butanol) 244 °C. Weiße Kristalle, *DC*-Fleck im UV-Licht hellblau fluoreszierend (CH₂Cl₂, *R_f* = 0,64).

MS: 357⁺ (*M*⁺), 266⁺, 238⁺.

IR (KBr): NH 3100, C=O 1635 cm⁻¹.

6-Benzoyloxy-7-methoxy-phenanthren-9-carbonsäuremethylester (VI/2) und 6-Benzoyloxy-5-methoxy-phenanthren-9-carbonsäuremethylester (VII/2) durch Ringschluß von IV/1

26 g (0,07 Mol) **IV/1** werden in 550 ml mit HCl-gesätt. MeOH aufgeschwemmt und unter Zusatz von 500 ml frisch destill. DMF gelöst. Der auf 0 °C abgekühlten Lösung werden 10 ml *i*-Amylnitrit langsam zugesetzt und mit KJ—Stärke-Papier auf Überschuß kontrolliert. Die Diazoniumsalzlösung wird 15 Min. bei 0 °C weiter gerührt, dann fügt man fünf Spatelspitzen Naturkupfer C zu und erwärmt nach Abklingen der Reaktion. Die filtrierte Reaktionslösung wird in viel Wasser gegossen, wobei 20 g des Gemischs der beiden zu erwartenden Säuren ausfallen.

12 g davon wurden nach Umsetzung mit CH₂N₂ säulenchromatographisch an Kieselgel mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel getrennt, wobei die Fluoreszenz der *Me*-Ester bei 366 nm eine Lokalisierung ermöglichte. (**VI/2**: hellblau, *R_f*: 0,59; **VII/2**: hellgrünblau, *R_f*: 0,84.) So wurden 3 g **VI/2** (24%) und 5,2 g **VII/2** (42%) erhalten.

VI/2: Schmp. (*EtOH*) 127 °C.

C₂₄H₂₀O₄. Ber. C 77,42, H 5,37. Gef. C 77,18, H 5,47.

MS: 372⁺ (*M*⁺ 52%), 281⁺ (100%), 253⁺ (20%), 223⁺ (22%), 221⁺ (24%).

¹H-NMR (CDCl₃): 4,04 (s, 3 H), 4,10 (s, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 3 s bei 8,05, 8,44 und 8,60 (H-5, H-8 und H-10), u. a. Aromatenprotonensignale.

VII/2: Schmp. (*EtOH*) 105 °C.

C₂₄H₂₀O₄. Ber. C 77,42, H 5,37. Gef. C 77,12, H 5,27.

MS: 372⁺ (*M*⁺ 24%), 281⁺ (100%), 253⁺ (34%), 249⁺ (36%), 222⁺ (24%).

¹H-NMR (CDCl₃): 4,06 (s, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 8,33 (s, H-10), *AB*-System 8,08 (*J* = 9 Hz, H-7 und H-8); und Signale der anderen Aromatenprotonen.

VI/2 und VII/2 durch Ringschluß des Aminozimtsäuremethylesters IV/2 analog zu Chauncy und Gellert¹⁹

4,48 g (11,5 mMol) **IV/2** werden in 350 ml Aceton nach Zusatz von 7 ml 20proz. H₂SO₄ unter Rühren bei 0 bis 5 °C mit 2 ml *i*-Amylnitrit diazotiert. Nach etwa einer Stde. werden der Diazoniumsalzlösung 7 g NaJ zugesetzt. Nach Abklingen der Reaktion wird in Wasser gegossen, das Aceton weitgehend abgedampft, filtriert und der Niederschlag in CH₂Cl₂ aufgenommen. Das Lösungsmittel wird mit Na₂SO₄ getrocknet, abgedampft und der Rückstand wie vorher beschrieben chromatographisch getrennt. 2,25 g **VI/2** (50% d. Th.), 1,07 g **VII/2** (24% d. Th.).

6-Hydroxy-7-methoxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (VIII/2)

372 mg **VI/2** werden in 60 ml *MeOH* suspendiert und nach Zusatz von 70 mg 10proz. Palladiumkohle 5 Stdn. bei 20 °C mit H_2 bei etwa 30 atü hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft. Die Reinigung erfolgte durch *DC* (Benzol/*MeOH* 9 : 1, R_f : 0,73, hellblaue Fluoreszenz im UV-Licht, dunkellila Reaktion mit Phenolreagens nach *Koch* und *Krieg*²⁰). 251 mg (89% d. Th.) weiße, blättrige Kristalle, Schmp. (*MeOH*) 158 °C.

MS: 282⁺ (M^+ 100%), 267⁺ (19%), 239⁺ (21%), 99⁺ (über 100%).

¹H-NMR ($CDCl_3$): 4,02 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 6,08 (s, 1 H, austauschbar), 8,11, 8,38, 8,53 (3 s, H-5, H-8 und H-10), Multiplett der Protonen H-1—H-4.

Säure VIII/1: Durch Schütteln einer CH_2Cl_2 -Lösung von **VIII/2** mit wäbr. NaOH und Ansäuern; *DC* wie **VIII/2** (R_f : 0,49), Schmp. (subl.) 236 °C.

MS: 268⁺ (M^+ 100%), 253⁺, 225⁺.

6-Hydroxy-5-methoxy-phenanthren-9-carbonsäuremethylester (IX/2)

248 mg **VII/2** werden analog **VI/2** hydriert. Man erhält 180 mg durch präp. *DC* (Benzol/*EtOH* 9 : 1, R_f : 0,72, lila Eigenfluoreszenz) gereinigte Substanz (95% d. Th.); Schmp. 98 °C.

MS: 282⁺ (M^+ 100%), 267⁺ (75%), 251⁺ (11%), 235⁺ (27%), 208⁺ (32%).

¹H-NMR ($CDCl_3$): 3,79 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,29 (s, 1 H, austauschbar), *AB*-System 7,99 ($J = 9$ Hz, H-7 und H-8), 8,24 (s, H-10), und Signale der 4 übrigen Aromatenprotonen (H-1—H-4).

Säure IX/1: Schmp. 241 °C.

6-Äthoxy-7-methoxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (X a/2)

In eine Na-methylatlösung (0,8 g Na in 30 ml CH_3OH) werden 282 mg **VIII/2**, gelöst in wenig absol. *MeOH*, eingetragen. Die gelbe Mischung versetzt man mit 3 ml frisch dest. C_2H_5J und erwärmt unter Rühren 24 Stdn. in einem Autoklaven auf 100 °C. Die neutrale Lösung versetzt man nun mit Wasser, dampft im Vak. weitgehend ein und schüttelt mit Äther aus. Die org. Phase wird 2mal mit verd. NaOH und Wasser gewaschen. Nach Verdampfen des getrockneten Äthers bleiben 230 mg **X a/2** (74% d. Th.) zurück. Die Reinigung erfolgt durch präp. *DC* (Benzol/*EtOH* 9 : 1, blaue Fluoreszenz bei 366 nm, R_f : 0,86); Schmp. (*MeOH*) 124 °C.

MS: 310⁺ (M^+ 100%), 282⁺ (69%), 267⁺ (25%), 251⁺ (31%), 239⁺ (20%).

H-NMR ($CDCl_3$): 1,54 (t, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,15 (qua, 2 H), 7,86 (s, H-5), 8,30 und 8,47 (2 s, H-10 und H-8) und Signale von H-1—H-4.

Säure X a/1: *DC* wie **X a/2**, R_f : 0,62, weiße Kristalle, dunkelblaue Fluoreszenz im UV-Licht, Schmp. 217 °C.

MS: 296⁺ (M^+ 100%), 268⁺, 253⁺.

6-n-Butoxy-7-methoxy-phenanthren-9-carbonsäuremethylester (X b/2)

Darstellung wie bei **X a/2** beschrieben, mit Butyljodid. R_f : 0,87, im UV blau fluoreszierend, Schmp. (*MeOH/H_2O*) 131 °C.

MS: 338⁺ (M^+ 43%), 307⁺, 282⁺ (100%), 267⁺ (17%), 251⁺ (18%).

6-i-Butoxy-7-methoxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (X c/2)

Gewinnung wie **X a/2**, mit Isobutyljodid, R_f : 0,88, im UV intensiv blaue Fluoreszenz, Schmp. 122 °C.

MS: 338⁺ (M^+ 40%), 282⁺ (100%), 267⁺ (23%), 251⁺, 239⁺, 223⁺.

6-n-Hexoxy-7-methoxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (X d/2)

Darstellung wie bei **X a/2**, mit n-Hexyljodid; R_f : 0,92, intensiv blaue Fluoreszenz im UV, Schmp. (MeOH/H₂O) 72 °C.

MS: 366⁺ (M^+ 37%), 282⁺ (100%), 267⁺ (17%), 251⁺ (19%), 239⁺ (13%).

Säure **X d/1**: DC wie **X a/2**, R_f : 0,7, Schmp. 155 °C.

6-Äthoxy-5-methoxyphenanthren-9-carbonsäuremethylester (XI/2)

Verätherung des Esters **IX/2**, wie bei **X a/2** beschrieben, mit C₂H₅J. Die Ausb. an **XI/2** beträgt 79% d. Th., Schmp. 94 °C.

MS: 310⁺ (M^+ 100%), 282⁺ (12%), 281⁺ (31%), 267⁺ (43%), 253⁺, 249⁺.

¹H-NMR (CCl₄): 1,48 (t, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,12 (qua, 2 H), 8,08 (s, H-10), AB-System 7,83 ($J = 9$ Hz, H-7 und H-8) und Signale der Protonen H-1—H-4.

6-Äthoxy-7-methoxy-10-nitrophenanthren-9-carbonsäuremethylester (XII a/2)

100 mg Äthylester **X a/2** werden in 3 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird bis an den Erstarrungspunkt abgekühlt und unter Rühren tropfenweise 1 ml einer Mischung von HNO₃ ($\rho = 1,4$) und Ac₂O (1:4) zugegeben. Nach einer weiteren Stde. Rühren bei Zimmertemp. wird auf Eis gegossen und hierauf mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂; R_f : 0,60) erhält man 81 mg (70%) einer gelben, kristallinen Substanz, Schmp. 199 °C.

MS: 355⁺ (M^+ 100%), 327⁺ (35%), 324⁺, 309⁺, 299⁺, 298⁺, 297⁺ (10%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,62 (t, 3 H), 2 s 4,04 (2 × 3 H), 4,35 (qua, 2 H), 2 s 7,46 und 7,92 (H-8 und H-5) und restliche Aromatenmultipletts (H-4 bei 8,45).

3-Äthoxy-2-methoxy-9-nitrophenanthren (XIII a)

Die Decarboxylierung von **XII a/1** wird, analog zur Herstellung von **XII b** aus **XII d/1**, durchgeführt.

Präp. DC: CH₂Cl₂, R_f : 0,76. Gelbe Kristalle, Schmp. 196 °C.

MS: 297⁺ (M^+ 100%), 269⁺ (27%), 239⁺ (12%), 223⁺ (10%), 211⁺ (19%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,63 (t, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 4,23 (qua, 2 H), 6,90 (s, H-1), 7,96 (s, H-4), 8,46 (s, H-10), Signale von H-5 bis H-8.

6-n-Butoxy-7-methoxy-10-nitrophenanthren-9-carbonsäuremethylester (XII b/2)

242 mg des Butyläthers **X b/2** werden in 3 ml Eisessig und 8 ml Ac₂O gelöst und zu der mit Eis gekühlten Lösung nach und nach 2,4 ml einer

HNO₃/Ac₂O-Mischung (1 : 4) zugetropft. Nach 6 Stdn. Stehen bei Zimmer-temp. wird die Lösung auf Eis gegossen. Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ aufgenommen, die org. Phase mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Der Rückstand nach Abdampfen des CH₂Cl₂ wird durch präp. DC gereinigt (CH₂Cl₂, R_f: 0,72). 145 mg (53%) **XII b/2**. Schmp. 116—118 °C.

C₂₁H₂₁NO₆. Ber. C 65,80, H 5,48, N 3,66.
Gef. C 65,91, H 5,54, N 3,59.

MS: 383⁺ (M⁺ 74%), 327⁺ (100%), 297⁺ (10%), 282⁺, 281⁺, 269⁺, 207⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,00—1,83 (t, sex, quin, 3 H + 2 H + 2 H), 3,96 (s, 2 × 3 H), 4,21 (t, 2 H), 2 s 7,39 und 7,83 (H-8 und H-5); übrige Aromaten-signale.

6-i-Butoxy-7-methoxy-10-nitro-phenanthren-9-carbonsäuremethylester
(**XII c/2**)

Nitrierung von **X c/2** wie vorher bei **XII b/2** beschrieben; R_f: 0,72, Schmp. 157 °C.

MS: 383⁺ (M⁺ 33%), 327⁺ (100%), 297⁺ (10%), 282⁺, 281⁺, 269⁺.

6-n-Hexoxy-7-methoxy-10-nitro-phenanthren-9-carbonsäuremethylester
(**XII d/2**)

Beim Nitrieren von 310 mg **X d/2**, gelöst in 4 ml Eisessig und 2 ml Ac₂O, wie bei **XII a/2** beschrieben, konnten 150 mg (43%) gelbes kristal-lines Produkt gewonnen werden. R_f: 0,75, Schmp. 130 °C.

MS: 411⁺ (M⁺ 48%), 327⁺ (100%), 297⁺ (10%), 282⁺ (24%), 281⁺, 269⁺, 268⁺, 267⁺, 266⁺, 256⁺, 251⁺, 241⁺, 239⁺, 237⁺, 223⁺, 222⁺, 221⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,91—2,00 (t, sex, 3 quin, 3 H + 2 H + 2 H + 2 H + 2 H), 3,96 (s, 2 × 3 H), 4,21 (t, 2 H), 2 s 7,40 und 7,83 (H-8 und H-5), Aromatenprotonenmultipletts.

Säure **XII d/1**: Schmp. 284 °C.

MS: 397⁺ (M⁺ 39%), 353⁺ (29%), 337⁺ (21%), 323⁺, 313⁺ (100%), 283⁺, 269⁺ (63%), 268⁺, 253⁺ (45%).

3-n-Hexoxy-2-methoxy-9-nitrophenanthren (**XIII b**)

Die durch alkalische Verseifung von 26 mg Ester (**XII d/2**) gewonnene rohe Säure **XII d/1** wird mit 40 mg Cu-Pulver in 6 ml frisch dest. Chinolin unter N₂ erhitzt. Nach 1stdg. Kochen kühlt man ab, verdünnt mit Äther, filtriert und schüttelt zur Entfernung des Chinolins 4mal mit HCl (1 : 1) aus. Die äther. Lösung wird sodann 2mal mit 1N-NaOH und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ sicc. getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers und nach dünn-schichtchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂, R_f: 0,88) erhält man 19 mg (85%, bez. auf die Säure) gelbe Reinsubstanz (**XIII b**); Schmp. 112 °C.

MS: 353⁺ (M⁺ 42%), 269⁺ (100%), 239⁺, 224⁺, 223⁺, 211⁺ (12%), 196⁺, 191⁺.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,96 (t, 3 H), (m, 6 H), 1,98 (qui, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,28 (t, 2 H), 3 s 7,24, 7,92 und 8,43 (H-1, H-4 und H-10), Aromatenpro-tonenmultipletts.

6-Äthoxy-5-methoxy-8-nitro-phenanthren-9-carbonsäuremethylester (XIV/2)

630 mg (XI/2) werden in 8 ml Ac_2O und 4 ml Eisessig gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise 2 ml einer Mischung 1:1 von konz. Essigsäure und HNO_3 ($\rho = 1,4$) zugesetzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen. Hierauf schüttelt man mit CH_2Cl_2 aus, wäscht die org. Phase mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft ab.

Die $NaHCO_3$ -Lösung wurde wieder angesäuert, die ausfallende Säure XIV/1 abfiltriert und wieder mit CH_2N_2 verestert. Die Ausbeute an XIV/2 (91 mg) ließ sich dadurch auf 230 mg erhöhen; DC (CH_2Cl_2 , R_f : 0,60), Schmp. (EtOH) 165 °C, gelb.

MS: 355⁺ (M^+ 14%), 324⁺, 309⁺ (100%), 294⁺ (28%), 279⁺ (27%), 265⁺ (19%), 251⁺ (52%).

¹H-NMR ($CDCl_3$): 1,57 (t, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,27 (qua 2 H), 2 s 7,89 und 8,20 (H-7 und H-10) und Signale der Protonen H-1—H-4.

2-Äthoxy-1-methoxy-naphth[3,2,1-cd]indol-5(4H)-on; Lactam der 6-Äthoxy-5-methoxy-8-aminophenanthren-9-carbonsäure (XV)

11 mg Nitroverbindung XIV/2 werden in MeOH mit 5 mg 10proz. Palladiumkohle und H_2 bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen wird das Rohprodukt einer präp. DC unterworfen (CH_2Cl_2 /Aceton 2:1, R_f : 0,75); 8 mg XV (88% d. Th.). Nach Sublimieren bei 0,01 Torr und 220 °C (Luftbad) oder Umlösen aus MeOH Schmp. 243 °C, gelb.

MS: 293⁺ (M^+ 47%), 278⁺ (30%), 264⁺ (11%), 250⁺ (100%), 236⁺, 222⁺.

¹H-NMR ($CDCl_3$, sehr schwer löslich): 6,89 (s, H-7), 8,28 (s, H-10) u. a. Protonensignale.

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. C 73,72, H 5,12, N 4,78. Gef. C 73,89, H 5,25, N 4,54.

Für die Aufnahmen der Massenspektren danken wir Herrn Ing. H. Begutter, für die GC-Analysen Herrn W. Deimbacher, Herrn Dr. G. Hanel sowie Herrn Dr. E. Haslinger sind wir für die Aufnahme der 60-MHz- bzw. 100 MHz-H-NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Literatur

- ¹ J. R. Möse und G. Lukas, *Arzneimittelforsch.* **11**, 33 (1961).
- ² J. R. Möse, *Planta Medica* **11**, 72 (1963).
- ³ M. Pailer, L. Belohlav und E. Simonitsch, *Mh. Chem.* **87**, 249 (1956).
- ⁴ M. Pailer, W. Streicher, G. Wiedermann und M. Rotter, *Mh. Chem.* **103**, 659 (1972).
- ⁵ S. Kupchan und R. W. Doskotch, *J. med. pharm. Chem.* **5**, 657 (1962).
- ⁶ H. Nawata, T. Kimino, J. Shoji, und A. Tada, *Showa Igakkai Zasshi* **33**, 776 (1973).
- ⁷ L. T. Angeles, B. D. Canlas, J. A. Concha, A. S. Sotto und P. L. Aligaen, *Acta Med. Philipp.* **6**, 139 (1970).
- ⁸ L. T. Angeles, R. A. Capuz und M. L. E. Villarroya, *Acta Med. Philipp.* **6**, 160 (1970).
- ⁹ L. T. Angeles, *Philipp. J. Med. Ass.* **48**, 81 (1972).

- ¹⁰ *L. Jackson, S. Kofmann, A. Weiss und H. Bordovsky*, Cancer Chemother. Rep. **42**, 351 (1964).
- ¹¹ *J. C. Dore, L. Montagnier und C. Viel*, Bull. Chim. thérap. **3**, 167 (1971).
- ¹² *C. Viel und J. C. Dore*, Il Farmaco **27**, 257 (1972).
- ¹³ *Orzechowsky*, persönliche Mitteilung, zitiert in der Arbeit von *H. Siering und K. Abendroth*, Ber. Ges. Inn. Med. **6**, 155 (1968).
- ¹⁴ *M. Schulze, F. Weist und M. Gemählich*, Arzneim.-Forsch. **21**, 934 (1971).
- ¹⁵ *P. Gorecki und H. Otta*, Mh. Chem. **106**, 1185 (1975).
- ¹⁶ *R. Grewe und H. Fischer*, Chem. Ber. **96**, 1520 (1963).
- ¹⁷ *H. E. Fisher und H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1208 (1947).
- ¹⁸ *K. Shaw, A. McMillan und M. Armstrong*, J. Org. Chem. **23**, 27 (1958).
- ¹⁹ *B. Chauncy und E. Gellert*, Austral. J. Chem. **22**, 993 (1969).
- ²⁰ *J. E. Koch und W. Krieg*, Chemiker-Ztg. **62**, 140 (1938).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Paüler
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich