

28)

Sonderdruck aus

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Liebigs Ann. Chem. 733, 125 – 140 (1970)

Alkaloide aus *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers., II

Synthese des (\pm)-6-Hydroxy-2.3-dimethoxy-9.11.12.13.13a.14-hexahydro-dibenzol[*f,h*]pyrrolo[1.2-*b*]isochinolins

von *Wolfgang Wiegrebe, Ludwig Faber* und *Herbert Budzikiewicz*

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität,
D-33 Braunschweig, und dem Institut für Molekularbiologische Forschung,
D-3301 Stöckheim

Alkaloide aus *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers., II¹⁾

Synthese des (\pm)-6-Hydroxy-2.3-dimethoxy-9.11.12.13.13a.14-hexahydro-dibenzo[*f,h*]pyrrolo[1.2-*b*]isochinolins*)

von Wolfgang Wiegrebe, Ludwig Faber und Herbert Budzikiewicz

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität, D-33 Braunschweig, und dem Institut für Molekularbiologische Forschung, D-3301 Stöckheim

Eingegangen am 14. Oktober 1969

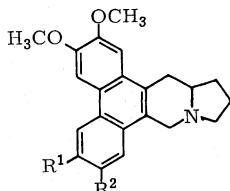
Die Synthese von **3** wird beschrieben. Dessen UV-, IR- und Massenspektren sind identisch mit denen des natürlich vorkommenden, linksdrehenden Alkaloids. (\pm)-**3** wird zu (\pm)-**2** methyliert, das mit dem aus optisch aktivem **2** gewonnenen Racemat in allen analytischen Kriterien übereinstimmt.

Alkaloids from Cynanchum vincetoxicum (L.) Pers., II.¹⁾ *Synthesis of (\pm)-6-Hydroxy-2,3-dimethoxy-9,11,12,13,13a,14-hexahydrodibenzo[*f,h*]pyrrolo[1.2-*b*]isoquinoline*

The title substance **3** is synthesized. The UV-, IR-, and mass-spectra are identical with those of the naturally occurring laevo-rotatory alkaloid. (\pm)-**3** is methylated to (\pm)-**2** which is identical in all analytical respects with the racemate obtained from optically active **2**.

Aus den oberirdischen Teilen von *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers. (Asclepiadaceae) wurden neben Thylophorin (**1**) die Alkaloide A und C isoliert, für die die Strukturen 2.3.6-Trimethoxy- bzw. 6-Hydroxy-2.3-dimethoxy-9.11.12.13.13a.14-hexahydro-dibenzo[*f,h*]pyrrolo[1.2-*b*]isochinolin (**2** bzw. **3**) vorwiegend spektroskopisch ermittelt wurden¹⁾.

Wir haben das Phenol-Alkaloid C synthetisiert, um durch nachfolgende Methylierung zum Alkaloid A beide Strukturen beweisen zu können.

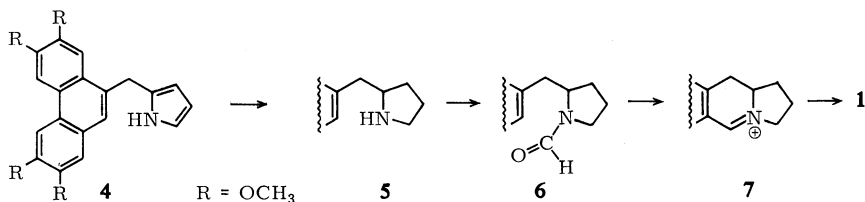


- 1: R¹, R² = OCH₃
 2: R¹ = OCH₃, R² = H
 3: R¹ = OH, R² = H

*) Herrn Prof. Dr., Dr. h.c. E. Bamann zum 70. Geburtstag gewidmet.

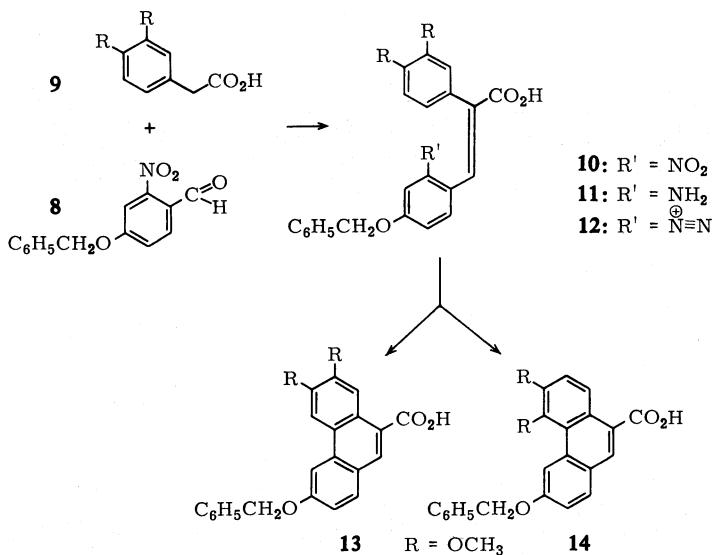
¹⁾ I. Mitteilung: W. Wiegrebe, L. Faber, H. Brockmann jr., H. Budzikiewicz und U. Krüger, Liebigs Ann. Chem. 721, 154 (1969).

Alkaloide vom Typ des 9.11.12.13.13a.14-Hexahydro-dibenzo[*f,h*]pyrrolo[1.2-*b*]-isochinolins werden nach Govindachari und Mitarbeitern²⁻⁵⁾ durch Umsetzung eines 9-Chlormethyl-phenanthren-Derivates mit Pyrrolmagnesiumbromid nach Grignard dargestellt. Das erhaltene 2-[Phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrol **4** wird nach katalytischer Hydrierung zum entsprechenden Pyrrolidin **5** zu **6** *N*-formyliert, nach Bischler-Napieralski zu **7** cyclisiert und schließlich zur tertiären Base **1** reduziert.



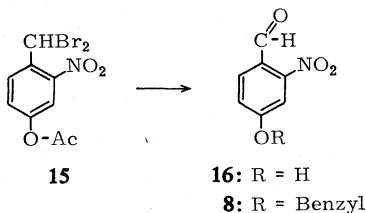
Vorversuche

Die 3-Hydroxy-6,7-dimethoxy-phenanthren-carbonsäure-(9) bzw. ihr Benzyläther **13** (die Bezifferungen der Substituenten in der Phenanthrencarbonsäure bzw. in den Alkaloiden A und C stimmen nicht überein) nimmt eine Schlüsselstellung in der Synthese des Alkaloids C ein. Um diese Substanz zu erhalten, wollten wir, analog zur üblichen Darstellung substituierter Phenanthren-carbonsäuren-(9), nach Pschorr Homoveratrumsäure (**9**) mit 2-Nitro-4-benzyloxy-benzaldehyd (**8**) zu 2-Nitro-4-benzyloxy- α -[3,4-dimethoxy-phenyl]-*trans*-zimtsäure (**10**) kondensieren. Nach Reduktion der Nitroverbindung zum Amin **11** sollte der Ring über das Diazoniumsalz **12**

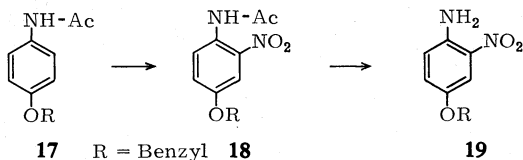


zur Phenanthrencarbonsäure **13** geschlossen werden. Es war nicht auszuschließen, daß die isomere 3-Benzoyloxy-5.6-dimethoxy-phenanthren-carbonsäure-(9) (**14**) gleichzeitig entsteht.

Der als Ausgangsmaterial benötigte 2-Nitro-4-benzoyloxy-benzaldehyd (**8**) wird nach *Suvorov*⁶⁾ durch Benzylieren von 2-Nitro-4-hydroxy-benzaldehyd (**16**) gewonnen, der seinerseits durch zweifache Bromierung von 2-Nitro-4-acetoxy-toluol mit *N*-Brom-succinimid zu 2-Nitro-4-acetoxy-benzaldehyd (**15**) und anschließende Verseifung hergestellt wird. Unsere Versuche, diese Vorschrift nachzuarbeiten, scheiterten auf der Stufe der Bromierung.



Wir versuchten daraufhin, die Aldehyd-Gruppe durch Formylierung nach *Beech*⁷⁾ einzuführen, die aus der Umsetzung eines aromatischen Diazoniumsalzes mit Formaldoxim und anschließender Hydrolyse besteht. Als Ausgangssubstanz verwendeten wir 4-Benzoyloxy-acetanilid (**17**), das sich in *o*-Stellung zu **18** nitrieren und zum Anilin-Derivat **19** verseifen ließ. Es gelang uns jedoch nicht, diese Substanz zu diazotieren, da sie sich erst beim Erwärmen in konzentrierter Säure unter teilweiser Spaltung des Benzyläthers löste. Auch Versuche einer Diazotierung in Suspension schlugen fehl.

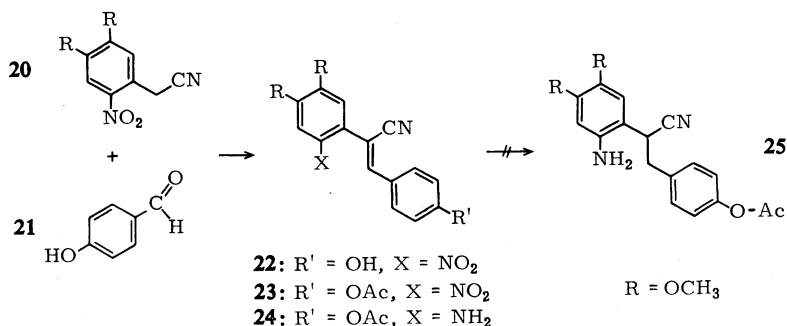


Die Kondensation des leicht zugänglichen 4-Benzoyloxy-benzaldehyds mit 2-Nitro-4.5-dimethoxy-phenyllessigsäure schien uns aufgrund ähnlicher Versuche von *Neber* und *Röcker*⁸⁾ aussichtslos.

- 2) T. R. Govindachari, I. S. Ragade und N. Viswanathan, J. chem. Soc. [London] **1962**, 1357.
- 3) T. R. Govindachari, M. V. Lakshmikantham und S. Rajadurai, Tetrahedron [London] **14**, 284 (1961).
- 4) T. R. Govindachari, B. R. Pai, I. S. Ragade, S. Rajappa und N. Viswanathan, Tetrahedron [London] **14**, 288 (1961).
- 5) E. Gellert, T. R. Govindachari, M. V. Lakshmikantham, I. S. Ragade, R. Rudzats und N. Viswanathan, J. chem. Soc. [London] **1962**, 1008.
- 6) N. N. Suvorov, M. V. Fedotova, L. M. Orlova und O. B. Ogareva, [J. allg. Chem.] **32**, 2358 (1962) [C. A. **58**, 9007 h (1963)].
- 7) W. F. Beech, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1297.
- 8) P. W. Neber und E. Röcker, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1710 (1923).

Synthese des Phenanthren-Teils

Da Walker⁹⁾ 2-Nitro-4.5-dimethoxy-benzylcyanid (**20**) mit Benzaldehyd in guter Ausbeute kondensieren konnte, setzten wir es mit 4-Hydroxy-benzaldehyd (**21**) zu α -[2-Nitro-4.5-dimethoxy-phenyl]-4-hydroxy-*cis*-zimtsäurenitril (**22**) um. Wir wählten nicht den Benzyläther des 4-Hydroxy-benzaldehyds, da Stoermer¹⁰⁾ mit diesem geringe Ausbeuten bei analogen Perkin-Synthesen beobachtete. Da die phenolische Gruppe beim Pschorr-Ringschluß durch intermolekulare Reaktionen mit dem Diazoniumsalz zu Schwierigkeiten führen kann, haben wir **22** zu **23** acetyliert und dieses an RaneyNickel in Tetrahydrofuran zur Amino-Verbindung **24** hydriert.



Während die Kondensation von Phenylelessigsäuren mit Benzaldehyden zu α -Phenyl-*trans*-zimtsäuren führt, entstehen bei der Verwendung von Phenylelessigsäurenitrilen α -Phenyl-*cis*-zimtsäurenitrile (bzw. *trans*-Stilbene)¹¹⁾. Das UV-Spektrum [in Methanol: λ_{max} (log ϵ) = 217 (4.54), 327 nm (4.33)] bestätigt die *trans*-Stilben-Struktur für **24**.

Da sich das *trans*-Stilben **24** nicht zum Phenanthren-Derivat cyclisieren läßt, beabsichtigten wir, dies mit dem gesättigten Derivat **25** zu versuchen. Die Hydrierung des Stilbens gelang uns jedoch unter den angegebenen^{9,12)} Versuchsbedingungen nicht. Auch ein Inden-Derivat, wie es Walker⁹⁾ bei der Hydrierung solcher Amino-stilben-nitrile erhalten hatte, entstand bei unseren Versuchen nicht; die Substanz nahm keinen Wasserstoff auf.

Da das gewünschte α -Benzyl-phenylelessigsäurenitril durch Hydrierung des Stilbens nicht zu erhalten war, setzten wir 4-Benzyloxy-benzylchlorid¹³⁾ (**26**) mit 2-Nitro-4.5-dimethoxy-benzylcyanid (**20**) zu α -[4-Benzyloxy-benzyl]-2-nitro-4.5-dimethoxy-benzylcyanid (**27**) um und hydrierten an Raney-Nickel selektiv zur 2-Amino-Verbindung **28**. Nach Diazotierung wurde nach Pschorr cyclisiert^{2,5)}. Wir erhielten ein

⁹⁾ G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3844 (1955).

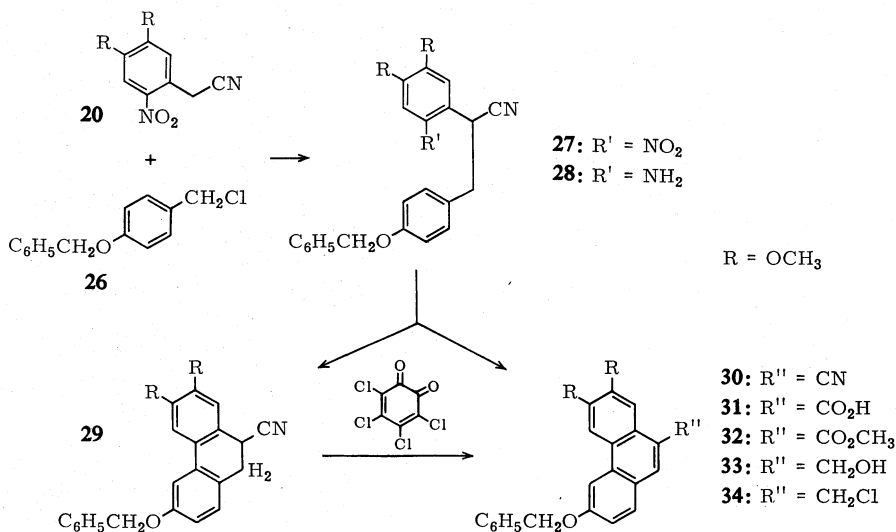
¹⁰⁾ R. Stoermer und Fr. Wodarg, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2323 (1928).

¹¹⁾ P. Pfeiffer, I. Engelhard und W. Alfuss, Liebigs Ann. Chem. **467**, 158 (1928).

¹²⁾ H. Plieninger und M. Schach v. Wittenau, Chem. Ber. **91**, 1905 (1958).

¹³⁾ R. S. Shelton, M. G. Van Campen jr., D. F. Meisner, S. M. Parmerter, R. E. Andrews, R. E. Allen, und K. K. Wyckoff, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5491 (1953).

Kristallisat aus zwei Substanzen (Dünnschichtchromatogramm), die durch Säulenchromatographie (420 Fraktionen) getrennt werden konnten. Die Hauptsubstanz erwies sich als das erwartete 9-Cyan-9.10-dihydro-3-benzyloxy-6.7-dimethoxy-phenanthren (29). Die in geringerer Menge entstandene Substanz lieferte ein für Phenanthren-Derivate typisches UV-Spektrum und wurde als 9-Cyan-3-benzyloxy-6.7-dimethoxy-phenanthren (30) identifiziert.



Cook¹⁴⁾ hat im Milligramm-Maßstab ein Dihydro-phenanthren-nitril vom Typ 29 zur Carbonsäure verseift, deren Methylester im CO_2 -Strom an Palladium bei 200–230° dehydriert und den entstandenen Phenanthren-carbonsäureester im Vakuum destilliert. Govindachari²⁾ hat eine ähnliche Verbindung durch 18stdg. Kochen mit 20proz. Kalilauge in 2-Äthoxy-äthanol zur Carbonsäure verseift und gleichzeitig dehydriert.

Wir erhielten nach diesen Methoden unbefriedigende Ausbeuten und haben daher das Gemisch aus 29 und 30 mit Tetrachlor-*o*-chinon dehydriert. Mit diesem Dehydrierungsmittel stellte Jackman¹⁵⁾ einen stark negativen ρ -Wert fest. Daraus ist zu folgern, daß im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein Hydrid-Ion auf das Chinon übertragen wird. — Bei 29 ist eine solche Hydrid-Übertragung begünstigt, da das zurückbleibende Carbonium-Ion resonanzstabilisiert ist. Die Dehydrierung verlief glatt und lieferte gute Ausbeuten.

Das Phenanthren-nitril 30 konnte schonend zur Phenanthren-carbonsäure 31 verseift und deren Methylester 32 mit Lithiumaluminiumhydrid zum Carbinol 33 reduziert werden. Das Carbinol entsteht auch durch direkte Reduktion der Carbonsäure 31. Die Umsetzung des Carbinols mit Thionylchlorid in Gegenwart von Pyridin

¹⁴⁾ J. W. Cook, G. T. Dickson, D. Ellis und J. D. Loudon, J. chem. Soc. [London] 1949, 1074.

¹⁵⁾ L. M. Jackman und D. T. Thompson, J. chem. Soc. [London] 1961, 4794.

führte zur 9-Chlormethyl-Verbindung **34**. Diese setzten wir mit Pyrrolmagnesiumbromid um und erhielten zwei Substanzen. Beim Besprühen des Chromatogramms mit salzsaurer 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung färbte sich die Hauptsubstanz rotviolett, die Nebensubstanz blauviolett, woraus wir schlossen, daß beide Substanzen den Pyrrol-Kern enthalten. Die UV-Spektren beider Stoffe sind typisch für Phenanthren-Derivate und nahezu identisch.

Die Molekül-Ionen beider Stoffe liegen bei $m/e = 423$ (55% rel. Intensität im Hauptprodukt bzw. 56% im Nebenprodukt). Beide Verbindungen zeigen nahezu das gleiche Fragmentierungsmuster: Die Hauptfragmente bei $m/e = 332$ (100%) entstehen durch Verlust des Benzyl-Restes; entsprechend tritt auch ein Fragment bei $m/e = 91$ (27% im Hauptprodukt bzw. 22% im Nebenprodukt) auf. Die Hauptbruchstücke verlieren ferner CO und CH_3OH (Fragmente bei $m/e = 305$ und 301 — jeweils 4%). Da beide Substanzen im IR-Spektrum (KBr) eine scharfe, für Pyrrole typische N—H-Schwingung bei 3393 (Hauptprodukt) und 3378 cm^{-1} (Nebenprodukt) aufweisen, ist bewiesen, daß in beiden Substanzen der Pyrrol-Kern nicht über das N-Atom mit dem Phenanthren-Gerüst verknüpft ist. Auf Grund dieser Befunde schreiben wir dem Hauptprodukt die erwartete Struktur des 2-[3-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrols (**35**) zu, während wir das Nebenprodukt als 3-[3-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrol (**36**) ansehen. Diese Zuordnung erwies sich als richtig, da aus dem Hauptprodukt **35** das (\pm)-Alkaloid C (**3**) synthetisiert werden konnte.

Hydrierung von 2-[3-Benzoyloxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrol (**35**)

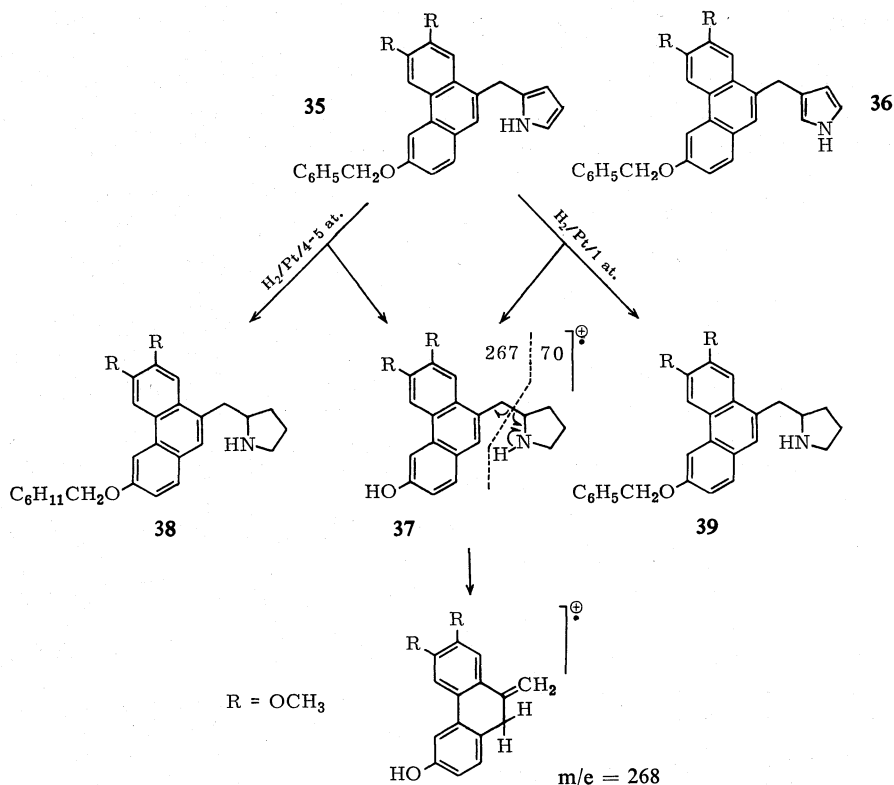
Bei der katalytischen Hydrierung des Pyrrol-Derivates **35** an Platin in Eisessig unter 4–5 at erwarteten wir neben der gewünschten Hydrierung des Pyrrol-Anteils zum Pyrrolidin-Derivat teilweise eine Hydrogenolyse des Benzyläthers. Das Produkt erwies sich als ein Gemisch zweier Stoffe, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden konnten.

Die Pyrrol-Reaktion mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd war in beiden Verbindungen negativ, während der Dragendorff-Test positiv ausfiel. Demnach war in den beiden neu entstandenen Substanzen der Pyrrol- zum Pyrrolidin-Ring hydriert worden. Die nahezu identischen UV-Spektren beider Substanzen zeigen, daß das Phenanthren-Gerüst nicht hydriert worden ist. Die Substanz mit dem niedrigeren R_F -Wert ist ein Phenol, wie aus der Rotfärbung mit Sulfanilsäurediazoniumchlorid folgt.

Im Massenspektrum des phenolischen Produktes ist das Molekül-Ion bei $m/e = 337$ kaum nachweisbar. Im oberen Massenbereich treten Fragmente $M-2$ (2%) und $(M-2) - 15$ (2%) auf, die wahrscheinlich auf eine Dehydrierung im Einlaßsystem zurückzuführen sind¹⁶, da die durch Benzyl-Spaltung [($m/e = 70$, 100%) und $M-70$ ($m/e = 267$, 30%)] sowie durch McLafferty-Umlagerung ($M-69$, $m/e = 268$, 52%) entstandenen Hauptfragmente das Vorliegen des Pyrrolidin-Ringes beweisen.

Das phenolische Hydrierungsprodukt ist demnach 2-[3-Hydroxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (**37**).

¹⁶ H. Budzikiewicz, Z. analyt. Chem. **244**, 1 (1969).



Die Substanz mit dem höheren R_F -Wert ergibt keine Phenol-Reaktion und zeigt ein für den erwarteten Benzyläther um 6 Masseneinheiten zu hohes Molekulargewicht. Da das typische intensive Benzyl- bzw. Tropylium-Ion bei $m/e = 91$ fast fehlt, dafür aber ein Bruchstück bei $m/e = 97$ (3%) auftritt, muß die 3-Cyclohexyl-methoxy-Verbindung 38 entstanden sein. — Das Fragmentierungsmuster ist dem des Phenols 37 ähnlich; das Δ^1 -Pyrrolinium-Ion erreicht hier jedoch nur eine relative Intensität von 70%. Das Hauptbruchstück wird durch das Fragment $M-69$ bei $m/e = 364$ (100%) gebildet und geht unter weiterer Abspaltung des Cyclohexylmethyl-Restes in das Ion $m/e = 267$ (26%) über. 38 ist für die weitere Synthese wertlos, da sich die Cyclohexylmethyl-Gruppe nicht mehr selektiv abspalten läßt.

Um zu 2-[3-Benzyl-oxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (39) zu kommen, hydrierten wir 35 unter Normaldruck. Da die Wasserstoff-Aufnahme kontinuierlich verlief, unterbrachen wir nach der Aufnahme von 2,5 Moläquiv. H_2 . Das Dünnschichtchromatogramm zeigte neben wenig Ausgangssubstanz zwei Dragendorff-positive Stoffe, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden konnten. Die Substanz mit niedrigerem R_F -Wert ist das Phenol 37. Die zweite Ver-

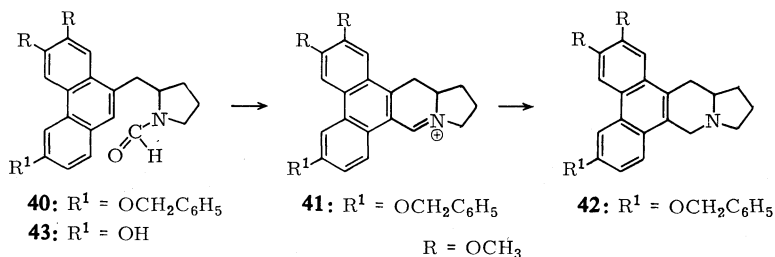
bindung zeigte zwar bei dem von uns verwendeten Fließmittel den gleichen R_F -Wert wie die Cyclohexylmethyl-Verbindung **38**, unterschied sich aber von dieser im Schmelzpunkt.

Im UV-Spektrum ist das Phenanthren-Gerüst zu erkennen. Das Massenspektrum bestätigt die Struktur des gewünschten Benzyläthers **39**. Auch hier ist das Molekül-Ion bei $m/e = 427$ (2%) nur schwach ausgeprägt. Stärker erscheint $M-2$ (6.5%). Wie im Spektrum der Cyclohexylmethyl-Verbindung **38** tritt $M-69$ hier bei $m/e = 358$ (100%) als Hauptbruchstück auf. Das Fragment bei $m/e = 267$ (77%) entsteht durch weitere Abspaltung des Benzyl-Restes; $m/e = 91$ tritt mit 38% relativer Intensität auf.

Der Benzyläther **39** wurde *N*-formyliert (**40**) und nach Bischler-Napieralski mit Phosphoroxychlorid in Toluol zum 3.4-Dihydro-isochinolinium-Salz (Ion **41**) cyclisiert. Der Ringschluß konnte durch das UV-Spektrum nachgewiesen werden, das in salzsaurer Lösung ein zusätzliches Maximum bei 410 nm zeigte¹⁾. Durch Reduktion der quartären Base **41** mit Natriumborhydrid erhielten wir den Benzyläther **42** des (\pm)-Alkaloids C.

Im Massenspektrum dieser Verbindung tritt das Molekül-Ion bei $m/e = 439$ (51%) auf; es geht unter Abspaltung des Benzyl-Restes in das Fragment $m/e = 348$ (18%) über. Das Hauptfragment $m/e = 370$ (100%) bildet sich durch den bei diesen Alkaloiden von *Spiteller*¹⁷⁾ beobachteten Retro-Diels-Alder-Zerfall. Unter nachfolgender Abspaltung des Benzyl-Restes entsteht das Fragment $m/e = 279$ (81%).

Die Hydrogenolyse des Benzyläthers lieferte eine Substanz, die mit dem optisch aktiven Alkaloid C (**3**) im Dünnschichtchromatogramm identisch ist. Aus Substanzmangel konnten keine weiteren Vergleiche angestellt werden.



Eine größere Menge Ausgangsmaterial für die Synthese lag im Phenol **37** vor. Unsere Versuche, diese Substanz mit Methanal in Salzsäure nach *Pictet-Spengler*¹⁸⁾ direkt zum (\pm)-Alkaloid C umzusetzen, scheiterten. Wir erhielten neben einem nicht näher untersuchten blauen Farbstoff nur harzige Produkte. Da in jüngster Zeit auch Cyclisierungen nach Bischler-Napieralski mit ungeschützten phenolischen Substanzen

¹⁷⁾ Zit. bei M. Pailer und W. Streicher, Mh. Chem. **96**, 1094 (1965).

¹⁸⁾ Vgl. H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 3. Aufl., S. 460, Hüthig-Verlag, Heidelberg 1966.

erfolgreich durchgeführt worden sind¹⁹⁾, beschritten wir den gleichen Weg. Durch Erhitzen mit Ameisensäure erhielten wir das *N*-Formyl-Derivat **43**.

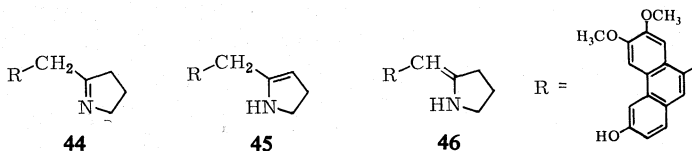
Das Fragmentierungsmuster bestätigt die angegebene Struktur: M^{\oplus} (95%) tritt bei $m/e = 365$ auf; Verlust des *N*-Formyl-pyrrolidin-Ringes kann durch Benzyl-Spaltung mit Ladungsstabilisierung im Phenanthren- ($m/e = 267$, 100%) bzw. im Pyrrolidin-Teil ($m/e = 98$, 80%); zerfällt weiter durch Abspaltung von CO zu $m/e = 70$, 62%) oder durch McLafferty-Umlagerung ($m/e = 268$, 45%) erfolgen (vgl. 37).

Das *N*-Formyl-Derivat **43** ließ sich in Chloroform mit Phosphoroxychlorid cyclisieren. Die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte das (\pm)-Alkaloid C (**3**), das mit dem natürlichen (–)-Alkaloid deckungsgleiche Massen-, UV- und IR-Spektren (in $CHCl_3$) lieferte.

Wir methylierten das synthetische Alkaloid mit Diazomethan und erhielten das (\pm)-Alkaloid A (**2**), das mit einer Probe des *racem.*-Alkaloids verglichen wurde, welches wir durch Hg(II)-acetat-Dehydrierung des natürlichen (–)-Alkaloids A zum Tetradehydro-Alkaloid A und anschließende Reduktion mit Zink in Säure erhalten hatten (Lit.¹⁾, dort Fußnote 16). Beide Substanzen stimmten in Chromatogramm, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt überein.

2-[3-Hydroxy-6.7-dimethoxy-phenanthryl-(9)]-pyrrolidin (**37**)

Eine verbesserte Synthese des Phenols **37** gelang durch Hydrierung des Pyrrols **35** in Eisessig an Palladium/Kohle; dabei wurde der Benzyläther hydrogenolytisch gespalten. Danach tauschten wir den Katalysator gegen vorhydriertes Platindioxid aus und setzten die Hydrierung zu 2-[3-Hydroxy-6.7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (**37**) fort. Das im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Zwischenprodukt erwies sich als phenolisch; die Pyrrol-Reaktion mit 4-Dimethyl-amino-benzaldehyd blieb jedoch aus. Da der Stoff Dragendorff-positiv war, sich aber im R_F -Wert erheblich von **37** unterschied, nahmen wir an, daß eine unerwartete Teilhydrierung zum Pyrrolin stattgefunden hatte, zumal das UV-Spektrum zeigte, daß der Phenanthren-Teil nicht angegriffen worden war. Im Massenspektrum beobachtet man demgemäß das Molekül-Ion bei $m/e = 335$ (100%), das nacheinander CH_3 (52%), CO (14%) und CH_3 (14%) verliert. Da keine α -Spaltung eingetreten ist, kann die Doppelbindung nur in 1.2- (**44**), 2.3- (**45**) und evtl. auch exocyclisch in Konjugation zum Phenanthren (**46**) lokalisiert sein. **46** ist auf Grund des UV-Spektrums auszuschließen, das keine bathochrome Verschiebung gegenüber **37** aufweist. Außerdem waren die in Methanol und 1 *n* HCl aufgenommenen UV-Spektren gleich.



¹⁹⁾ A. Bossi, J. Van Burik und S. Teitel, *Helv. chim. Acta* **51**, 1965 (1968).

Das IR-Spektrum ist zur Unterscheidung zwischen **44** einerseits und **45** bzw. **46** andererseits von geringem Wert, da die ohnehin schon schwache H—N-Schwingung, die bei heterocyclischen, sekundären Aminen²⁰⁾ auftritt, von der breiten Polymeren-Bande des Phenols zwischen 3600—3300 cm⁻¹ überlagert ist. Das NMR-Spektrum schließt **46** aus (Singulett für die benzyllische Methylen-Gruppe, kein Vinyl-Proton) und steht mit **44** in Einklang.

Wir wiederholten die Hydrierung und verfolgten den Reaktionsablauf dünnschichtchromatographisch. Dabei stellten wir fest, daß die partielle Hydrierung im Pyrrol-Teil zum Benzyläther von **44** schneller erfolgte als die Hydrogenolyse des Benzyläthers. Nach 4 Stdn. konnte auch das phenolische Pyrrolidin **37** in geringer Menge nachgewiesen werden.

Wir danken den Herren Prof. Dr. phil., Dr. med. h. c. H. H. Inhoffen und Prof. Dr. phil. G. Zinner für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Dem Land Niedersachsen sind wir für die Förderung durch Forschungsmittel sehr zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. U. Krüger danken wir für die Aufnahme und Interpretation von NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* sind unkorrigiert. — Die *UV-Spektren* wurden mit einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II, die IR-Spektren mit den Geräten Unicam SP 200·G bzw. Perkin-Elmer 521, die Massenspektren mit einem doppelt fokussierenden Gerät MS 9 der Fa. AEI, Manchester (8 kV, 70 eV, Direkteinlaß), die NMR-Spektren mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100 aufgenommen. — Zur *Dünnschichtchromatographie* diente Kieselgel GF₂₅₄ (Merck).

α -[2-Amino-4,5-dimethoxy-phenyl]-4-acetoxy-cis-zimtsäurenitril (**24**)

2-Nitro-4-benzyloxy-acetanilid (**18**). — 10 g *4-Benzyloxy-acetanilid*²¹⁾ (**17**) wurden in 200 ccm 11proz. *Salpetersäure* suspendiert, unter Rühren langsam auf 85° erhitzt und 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Beim Erkalten schieden sich gelbe Kristalle ab, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausbeute 9 g, Schmp. 114°.

C₁₅H₁₄N₂O₄ (286.3) Ber. C 62.92 H 4.93 Gef. C 62.78 H 5.00

2-Nitro-4-benzyloxy-anilin (**19**). — 10 g **18** wurden in einer Lösung aus 19.5 g KOH, 14 ccm H₂O und 40 ccm Methanol suspendiert und 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Beim Erkalten schieden sich rote Kristalle ab, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausbeute 7.8 g, Schmp. 143°.

C₁₃H₁₂N₂O₃ (244.2) Ber. C 63.93 H 4.95 Gef. C 64.16 H 4.79

α -[2-Nitro-4,5-dimethoxy-phenyl]-4-hydroxy-cis-zimtsäurenitril (**22**). — 4.5 g *2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzylcyanid*⁹⁾ (**20**) und 2.8 g *4-Hydroxy-benzaldehyd* (**21**) wurden in 73 ccm Äthanol gelöst und mit 2.7 ccm Piperidin 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten fällte man mit verd. Essigsäure. Durch Kristallisation aus Äthanol wurden 4 g gelbe Nadeln vom Schmp. 226° erhalten.

C₁₇H₁₄N₂O₅ (326.3) Ber. C 62.58 H 4.32 Gef. C 62.51 H 4.22

²⁰⁾ K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*, 4. Aufl., S. 38, Holden-Day, Inc., San Francisco 1966.

²¹⁾ G. O. Gutekunst und H. L. B. Gray, *J. Amer. chem. Soc.* **44**, 1741 (1922).

4-Acetoxy-Derivat 23: 2.6 g **22** wurden in 30 ccm *Acetanhydrid* unter Erhitzen gelöst. In die auf 50° abgekühlte Lösung, aus der sich Kristalle abzuschcheiden begannen, wurden 3 Tropfen konz. Schwefelsäure gegeben. Nach 20 Stdn. wurden hellgelbe Kristalle abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 2.2 g, Schmp. 205°.

$C_{19}H_{16}N_2O_6$ (368.3) Ber. C 61.95 H 4.38 Gef. C 62.00 H 4.29

α -[2-Amino-4.5-dimethoxy-phenyl]-4-acetoxy-cis-zimtsäurenitril (**24**). — 1.4 g *Nitroverbindung 23* wurden in 110 ccm Tetrahydrofuran an 3 g *Raney-Nickel* unter Normaldruck hydriert. Nach 2.5 Stdn. war die berechnete Menge H_2 aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute 0.9 g, Schmp. 132°.

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ (338.4) Ber. C 67.44 H 5.36 Gef. C 67.58 H 5.32

α -[4-Benzylloxy-benzyl]-2-amino-4.5-dimethoxy-benzylcyanid (28**)**

4-Benzylloxy-benzylchlorid (26). — Die Vorschrift nach *Shelton*¹³⁾ wurde zur Verbesserung der Ergebnisse abgeändert: 1) **4-Benzylloxy-benzylalkohol:** Eine heiße Lösung von 25 g **4-Benzylloxy-benzaldehyd**²²⁾ in 80 ccm Äthanol wurde mit 60 ccm 35proz. *Formaldehyd* versetzt und unter Rühren auf 40° abgekühlt. Dann gab man 60 ccm 50proz. *Kalilauge* zu. Nach 30 Min. erwärmte man 1 Stde. auf 50° und 1 Stde. auf 70°. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 1 l Eis/Wasser gegossen, mit konz. Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute 21 g, Schmp. 88–89° (Lit.¹³⁾ 86–87°).

2) **Chlorierung zu 26:** Zu einer Lösung aus 30 g **4-Benzylloxy-benzylalkohol** in 150 ccm absol. Benzol wurden unter Rühren 27 g $SOCl_2$ in 15 ccm absol. Benzol innerhalb 2 Min. gegeben. Dabei geriet das Benzol ins Sieden. Nach 30 Min. wurde i. Vak. eingedampft, in 100 ccm absol. Benzol aufgenommen und erneut eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Petroläther (50–75°). Ausbeute 28 g, Schmp. 79° (Lit.¹³⁾ 79–80°).

α -[4-Benzylloxy-benzyl]-2-nitro-4.5-dimethoxy-benzylcyanid (**27**). — 13.5 g **2-Nitro-4.5-dimethoxy-benzylcyanid**⁹⁾ (**20**) und 16 g **26** wurden in 75 ccm Aceton gelöst und nach Zugabe von 13 g wasserfreiem K_2CO_3 auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach 7 Stdn. gab man weitere 3 g **26** zu und setzte die Reaktion 20 Stdn. fort. Dann wurde auf 450 g Eis gegossen. Die sich abscheidende klebrige Masse erhärtete bald und wurde mit 150 ccm Methanol ausgekocht. Der hellgelbe Rückstand kristallisierte aus Äthylacetat. Ausbeute 23 g, Schmp. 153°.

$C_{24}H_{22}N_2O_5$ (418.5) Ber. C 68.88 H 5.30 Gef. C 68.86 H 5.46

2-Amino-Verbindung 28. — 24 g der *Nitroverbindung 27* wurden in 600 ccm Tetrahydrofuran an 32 g *Raney-Nickel* hydriert. Nach 2 Stdn. war die berechnete Menge H_2 aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. bei 30° eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute 17.5 g, Schmp. 131°.

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388.5) Ber. C 74.20 H 6.23 Gef. C 74.33 H 6.41

²²⁾ E. D. Bergmann und M. Sulzbacher, J. org. Chemistry **16**, 84 (1951).

Pschorr-Ringschluß

9-Cyan-3-benzyloxy-6,7-dimethoxy-phenanthren (30) und 9,10-Dihydro-Verbindung 29. — 10 g 28 wurden in 400 ccm Aceton gelöst und unter Rühren bei -5° tropfenweise mit 58 ccm 30proz. Schwefelsäure versetzt. Dann kühlte man auf -15° ab und tropfte 6.5 ccm frisch bereitetes *n*-Butylnitrit so zu, daß die Temperatur unter -12° blieb. Nach 1 Stde. wurden unter heftigem Rühren 8 g Kupfer-Pulver²³ zugegeben; die Temperatur stieg auf -8° und erreichte nach 8 Stdn. 19° . Nach 20 Stdn. wurde filtriert und mit heißem Aceton nachgewaschen. Man dampfte i. Vak. ein, neutralisierte mit NaHCO_3 -Lösung und schüttelte mit CHCl_3 aus. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und durch Säulenchromatographie (Säule 3.5 cm \varnothing) an 130 g Al_2O_3 (sauer, Aktiv.-Stufe I, Woelm) gereinigt. Man eluierte mit 2.5 l Benzol, dampfte i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Äther um; Ausbeute 4 g. Das Dünnschichtchromatogramm mit Aceton/Benzol (1 : 19) zeigte zwei im UV-Licht von 254 nm sichtbare Substanzen der R_F -Werte 0.54 bzw. 0.47.

Trennung: 500 mg Mischkristallisat wurden durch Säulenchromatographie an 220 g Kieselgel (Merck, 0.05–0.2 mm, Säule von 2.5 cm \varnothing) mit Benzol getrennt. Nach 15 Stdn. trat die Substanz vom höheren R_F -Wert, die durch ihre Fluoreszenz im UV-Licht von 365 nm erkannt wurde, in 157 Fraktionen zu 18 ccm aus. Nach den Mischfraktionen 158–204 (29 + 30) wurde die Substanz vom niedrigeren R_F -Wert in den Fraktionen 205–420 aufgefangen. Die Lösungen wurden i. Vak. auf je 80 ccm eingeeengt, durch gehärtete Filter gegeben und dann vollständig eingedampft. Die Rückstände kristallisierten aus Äthanol.

29: Aus den Fraktionen 205–420 wurden 261 mg farblose Kristalle vom Schmp. 146° erhalten. — UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 217 (5.03), 278 (4.51), 320 nm (4.46). — Mehrere Verbrennungsanalysen ergaben stark voneinander abweichende Werte.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (371.4) Gef. Mol.-Gew. 371 (massenspektrometr.)

30: Die Fraktionen 157–204 lieferten 108 mg farblose Kristalle vom Schmp. 201° . — UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 246 (4.51), 265 (4.72), 287 (4.56), 331 (4.15), 365 nm (3.45).

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (369.4) Ber. C 78.02 H 5.18 Gef. C 78.20 H 5.29

30 durch Dehydrierung: 15 g des Gemisches aus 29 und 30 wurden in 200 ccm Benzol unter Rückfluß erhitzt und portionsweise mit einer 15proz. benzol. Tetrachlor-*o*-chinon-Lösung im Verlauf von 2 Stdn. versetzt. Nach der letzten Zugabe (keine Entfärbung) wurde noch 3 Stdn. gekocht. Das beim Erkalten erhaltene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 9.5 g, Schmp. $200\text{--}201^{\circ}$.

3-Benzyloxy-6,7-dimethoxy-phenanthren-carbonsäure-(9) (31). — a) Durch Verseifen des Gemisches aus 29 und 30: 200 mg des Gemisches aus 29 und 30 wurden in 6.5 ccm 2-Äthoxy-äthanol gelöst und mit einer Lösung aus 2 g KOH und 1.6 ccm H_2O 17 Stdn. bei $124\text{--}128^{\circ}$ unter Rückfluß gehalten. Nach dem Erkalten gab man 5 ccm H_2O hinzu, entfernte nicht-sauere Bestandteile mit Äther, säuerte mit HCl an und schüttelte die Säure 31 mit Äther aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute 60 mg, Schmp. 234° .

²³ L. Gattermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1218 (1890).

b) *Durch Verseifen von 30*: 6 g **30** wurden unter Erwärmen in 145 ccm 2-Äthoxy-äthanol gelöst und mit 42 g *KOH* in 36 ccm Wasser 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man goß in 2 l Eis/Wasser und säuerte mit konz. Salzsäure an. Die sich abscheidende Säure **31** kristallisierte aus Eisessig. Ausbeute 5.9 g, Schmp. 234–235°. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 247 (4.57), 266 (4.76), 286 (4.65), 321 (4.31), 365 nm (3.32).

$C_{24}H_{20}O_5$ (388.4) Ber. C 74.21 H 5.19 Gef. C 74.32 H 5.33

3-Benzyl-oxy-6,7-dimethoxy-phenanthren-carbonsäure-(9)-methylester (32). — 2 g *Carbon-säure 31* wurden in 160 ccm 5proz. *methanol*. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisierte mit K_2CO_3 -Lösung, dampfte i. Vak. ein und extrahierte den Rückstand mit Äther. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde erneut i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 137°. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 248 (4.53), 267 (4.73), 286 (4.61), 325 (4.11), 365 nm (3.37).

$C_{25}H_{22}O_5$ (402.4) Ber. C 74.61 H 5.51 Gef. C 74.80 H 5.34

Mol.-Gew. 402 (massenspektrometr.)

9-Hydroxymethyl-3-benzyl-oxy-6,7-dimethoxy-phenanthren (33). — a) *Durch Reduktion des Esters 32*: In eine Suspension von 1.5 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 2.5 g **32** in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Dann entfernte man das Eisbad und setzte das Rühren 2.5 Stdn. fort. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Äthylacetat wurden 1.4 g des Carbinols **33** vom Schmp. 193–194° erhalten. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 258 (4.76), 284 (4.47), 340 (3.03), 357 nm (2.65).

$C_{24}H_{22}O_4$ (374.4) Ber. C 76.99 H 5.92 Gef. C 76.97 H 6.18

b) *Durch Reduktion der Säure 31*: In eine Suspension von 2.2 g $LiAlH_4$ in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Rückfluß eine Lösung von 5.5 g *Carbonsäure 31* in 120 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wurde 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 4.8 g.

9-Chlormethyl-3-benzyl-oxy-6,7-dimethoxy-phenanthren (34). — 4 g *Carbinol 33* wurden in 120 ccm absol. $CHCl_3$ gelöst und mit 1 ccm Pyridin, 6 ccm *Thionylchlorid* und 20 ccm absol. $CHCl_3$ 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Eis/Wasser gegossen, die organische Phase abgetrennt, mit 0.5proz. $NaHCO_3$ -Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand nahm man in Benzol auf, fällte mit Petroläther (50–75°) und kristallisierte aus Benzol um. Ausbeute 2.9 g, Schmp. 166–167°. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 259 (4.51), 284 (4.25), 339 (3.16), 335 nm (2.97).

$C_{24}H_{21}ClO_3$ (392.9) Gef. Mol.-Gew. 392 (massenspektrometr.)

Herstellung des Pyrrol-Derivates **35** und dessen Hydrierung

2- bzw. 3-[3-Benzyl-oxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrol (35 bzw. 36). — Die Grignard-Lösung aus 1.7 g *Mg* in 50 ccm Äther (über $LiAlH_4$ dest.) und 7.4 g *Äthyl-bromid* in 20 ccm Äther wurde 1 Stde. gerührt (Rückfluß). In die filtrierte Lösung wurde unter N_2 -Begasung und Eiskühlung eine Lösung von 4.8 g *Pyrrol* (über Natrium dest.) in 10 ccm

absol. Äther getropft, anschließend wurde 30 Min. gerührt. Dann gab man eine Lösung von 3 g **34** in 40 ccm (über LiAlH_4 dest.) Tetrahydrofuran innerhalb 1 Min. zu. Nach 1 Stde. wurde das Eisbad entfernt und 2 Stdn. gerührt. Man gab auf Eis/ NH_4Cl -Lösung und schüttelte mit Äther aus. Die organische Phase wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingedampft und der teerige Rückstand aus Benzol kristallisiert; Ausbeute 1.7 g. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte zwei im UV-Licht von 254 nm sichtbare Substanzen (R_F -Werte 0.51 bzw. 0.36 mit Aceton/Benzol = 1 : 19).

Trennung: 1.5 g voranstehendes *Mischkristallisat* wurden in einigen ccm CHCl_3 gelöst und durch präparative *Schichtchromatographie* an Kieselgel PF_{254} (Merck) mit Aceton/Benzol (1 : 19) durch 2maliges Entwickeln (Steighöhe 20 cm) getrennt. Man verwendete 4 Platten (20 × 40 cm, Schichtdicke 3 mm). Die zwei Hauptzonen wurden mit Methanol eluiert. Nach Eindampfen i. Vak. wurden die Rückstände mit warmem Benzol extrahiert, filtriert (gehärtetes Filter) und eingeengt.

35: Die Zone vom höheren R_F -Wert lieferte 960 mg farblose Kristalle vom Schmp. 205–206°. *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 257 (4.48), 285 (4.30), 341 (2.70), 359 nm (2.32).

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (423.5) Gef. Mol.-Gew. 423 (massenspektrometr.)

36: Das Produkt vom tieferen R_F -Wert wurde nochmals unter den obigen Bedingungen chromatographiert. Es wurden 38 mg Kristalle vom Schmp. 195° erhalten. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 257 (4.53), 285 (4.26), 342 (2.80), 358 nm (2.57).

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (423.5) Gef. Mol.-Gew. 423 (massenspektrometr.)

2-[3-Hydroxy-6.7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (**37**) und 2-[3-Cyclohexylmethoxy-6.7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (**38**). — 300 mg **35** wurden in 60 ccm Eisessig an 250 mg vorhydriertem PtO_2 bei 4–5 at 1.5 Stdn. *hydriert*. Das filtrierte Gemisch wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, mit 0.5 n NH_3 und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. auf wenige ccm eingeengt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte zwei im UV-Licht von 254 nm sichtbare Substanzen mit den R_F -Werten 0.47 und 0.31 (Fließmittel 25proz. Ammoniak/Methanol/Aceton/Benzol = 1 : 10 : 15 : 25). Nach präparativer *Schichtchromatographie* an Kieselgel PF_{254} (Merck) im genannten Fließmittel unter 3 maligem Entwickeln (Steighöhe 20 cm, 4 Platten 20 × 40 cm, Schichtdicke 3 mm) wurden die zwei Hauptzonen mit Methanol eluiert. Der Eindampfrückstand wurde mit Benzol extrahiert, filtriert (gehärtetes Filter) und auf wenige ccm eingeengt. Durch Zugabe von Petroläther (50–75°) wurden die Basen als farblose amorphe Stoffe gefällt.

37: Es wurden 41 mg vom Schmp. 139–141° erhalten. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 257 (4.76), 286 (3.43), 344 (3.02), 361 nm (2.70).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337.4) Gef. Mol.-Gew. 377 (massenspektrometr.)

38: Wir erhielten 54 mg vom Schmp. 125°. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 258 (4.75), 285 (4.45), 342 (3.01), 356 nm (2.65).

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ (433.6) Gef. Mol.-Gew. 433 (massenspektrometr.)

2-[3-Benzoyloxy-6.7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (**39**). — 300 mg **35** in 60 ccm Eisessig nahmen an 250 mg vorhydriertem PtO_2 unter Normaldruck in 4 Stdn. 40 ccm H_2 (2.5 Moläquiv.) auf; danach wurde wie oben aufgearbeitet. Neben 32 mg **37**

wurden 40 mg **39** als farblose, amorphe Substanz vom Schmp. 65° erhalten. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 258 (4.79), 285 (4.52), 342 (3.12), 359 nm (2.81).

$C_{28}H_{29}NO_3$ (427.6) Gef. Mol.-Gew. 427 (massenspektrometr.)

37 durch aufeinanderfolgendes Hydrieren an Pd/Kohle und Pt: 300 mg **35** wurden in 80 ccm Eisessig an 800 mg 5proz. Pd/Kohle 8 Stdn. unter Normaldruck hydriert. Dann tauschte man den Katalysator gegen 100 mg vorhydriertes PtO_2 aus und setzte die Hydrierung 6 Stdn. fort. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Benzol/ $CHCl_3$ aufgenommen, mit 0.5 n NH_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ccm Benzol ausgekocht, die Lösung dekantiert und **37** mit Petroläther (50–75°) gefällt. Ausbeute 170 mg, Schmp. 138–139°.

2-[3-Hydroxy-6.7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]- Δ^1 -pyrrolin (**44**). — 300 mg **35** wurden in 80 ccm Eisessig an 800 mg 5proz. Pd/Kohle 6 Stdn. unter Normaldruck hydriert. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, mit 0.5 n NH_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal aus Benzol kristallisiert. Ausbeute 115 mg, Schmp. 221–222°. R_F = 0.63, Fließmittel 25proz. Ammoniak/Methanol/Aceton/Benzol (1:10:15:25). *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 258 (4.73), 286 (4.45), 344 (3.08), 361 nm (2.77).

$C_{21}H_{21}NO_3$ (335.4) Gef. Mol.-Gew. 335 (massenspektrometr.)

(±)-Alkaloid C (**3**)

6-Benzoyloxy-2.3-dimethoxy-9.11.12.13.13a.14-hexahydro-dibenzo[f,h]pyrrolo[1.2-b]isochinolin [**42**, (±)-Alkaloid-C-benzyläther]. — 18 mg **39** wurden in 0.4 ccm 98proz. Ameisensäure langsam auf 180° erhitzt und 1 Stde. bei dieser Temperatur gehalten. Der Rückstand wurde in $CHCl_3$ aufgenommen, nacheinander mit 1 n HCl, H_2O , 5proz. Na_2CO_3 -Lösung und Wasser geschüttelt, getrocknet und i. Vak. eingedampft. — Das *N*-Formyl-Derivat **40** wurde in 15 Tropfen absol. Toluol gelöst und mit 5 Tropfen $POCl_3$ 50 Min. unter Rückfluß erhitzt (Metallbad). Dann dampfte man i. Vak. ein und extrahierte den Rückstand mit 20 ccm Methanol. — Die gelbe Lösung des 3.4-Dihydro-isochinolinium-Salzes **41** wurde mit 1 n NaOH auf pH 8 eingestellt und mit $NaBH_4$ behandelt. Nach 1.5 Stdn. dampfte man i. Vak. ein, gab 5 ccm Wasser hinzu und extrahierte mit $CHCl_3$. Man trocknete über Na_2SO_4 , engte ein und reinigte durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF_{254} (Merck) durch 2maliges Entwickeln (Laufstrecke ca. 20 cm) mit Methanol/Aceton/Benzol (1:3:6) auf einer Platte (20 × 20 cm). Die im UV-Licht von 254 nm sichtbare Hauptzone wurde mit Methanol eluiert. Der Eindampfrückstand wurde mit Benzol extrahiert, filtriert (gehärtetes Filter), erneut i. Vak. eingedampft und aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 216–218°. — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 260 (4.74), 287 (4.48), 340 (3.06), 360 nm (2.81).

$C_{29}H_{29}NO_3$ (439.5) Gef. Mol.-Gew. 439 (massenspektrometr.)

6-Hydroxy-2.3-dimethoxy-9.11.12.13.13a.14-hexahydro-dibenzo[f,h]pyrrolo[1.2-b]isochinolin (**3**) durch Hydrogenolyse von **42**: 1 mg **42** wurde in 10 ccm Methanol an 5proz. Pd/Kohle 2 Stdn. hydriert. Man filtrierte und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand war dünnschichtchromatographisch [Methanol/Aceton/Benzol (1:3:6)] nach R_F -Wert (0.43), Dragendorff-Reaktion und Anfärbung mit 2 n NaOH und diazotierter Sulfanilsäure (rot) mit dem (–)-Alkaloid C identisch.

N-Formyl-2-[3-hydroxy-6,7-dimethoxy-phenanthryl-(9)-methyl]-pyrrolidin (**43**). — 50 mg **37** wurden in 1 ccm 98proz. Ameisensäure, wie bei **39** beschrieben, formyliert. Der feste Rückstand der Chloroform-Phase lieferte nach dem Waschen mit wenig kaltem CHCl_3 32 mg farblose, amorphe Substanz vom Schmp. 167° . — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 257 (4.78), 286 (4.45), 344 (3.00), 361 nm (2.72).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (365.4) Gef. Mol.-Gew. 365 (massenspektrometr.)

3 durch Cyclisieren von **43**: 28 mg **43** wurden in 2 ccm absol. CHCl_3 gelöst, nach Zugabe von 0.5 ccm POCl_3 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und, wie bei **42** beschrieben, weiterverarbeitet. Ausbeute 2.4 mg **3**, Schmp. $208-210^\circ$ (Methanol). — *UV-Spektrum* (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 259 (4.75), 287 (4.45), 344 (3.04), 362 (2.81).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (349.5) Gef. Mol.-Gew. 349 (massenspektrometr.)

2.3.6-Trimethoxy-9.11.12.13.13a.14-hexahydro-dibenzo[f,h]pyrrolo[1,2-b]isochinolin [**2**, (\pm)-Alkaloid A]. — 8 mg (\pm)-**3** wurden in 4 ccm Methanol gelöst und mit einer äther. Diazomethan-Lösung (aus 1 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach 2 Stdn. wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 1 ccm CHCl_3 aufgenommen und durch präparative *Schichtchromatographie* an Kieselgel PF_{254} (Merck) mit Methanol/Aceton/Benzol (1 : 6 : 13) gereinigt (Platte 20×20 cm, Schichtdicke 3 mm, Laufstrecke ca. 20 cm). Die im UV-Licht von 254 nm sichtbare *Hauptzone* wurde mit Methanol eluiert, der Eindampfrückstand in Benzol aufgenommen, filtriert (gehärtetes Filter) und erneut i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methanol; Schmp. 218° (Lit.²⁾ $213-215^\circ$). Der Misch-Schmp. mit (\pm)-Alkaloid A (Schmp. $214-215^\circ$), das durch Racemisierung des natürlichen (—)-Alkaloids **A**¹⁾ erhalten wurde, lag bei $215-216^\circ$.

[211/69]