

Kohlenstoff-analoga Strukturen von Brasilin und Hämatoxylin vom Indeno[1,2- α]indan-Typ [1]

Martin Fies [1] und Klaus Friedrich

Freiburg, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität

Eingegangen am 6. Februar bzw. 3. Mai 1995

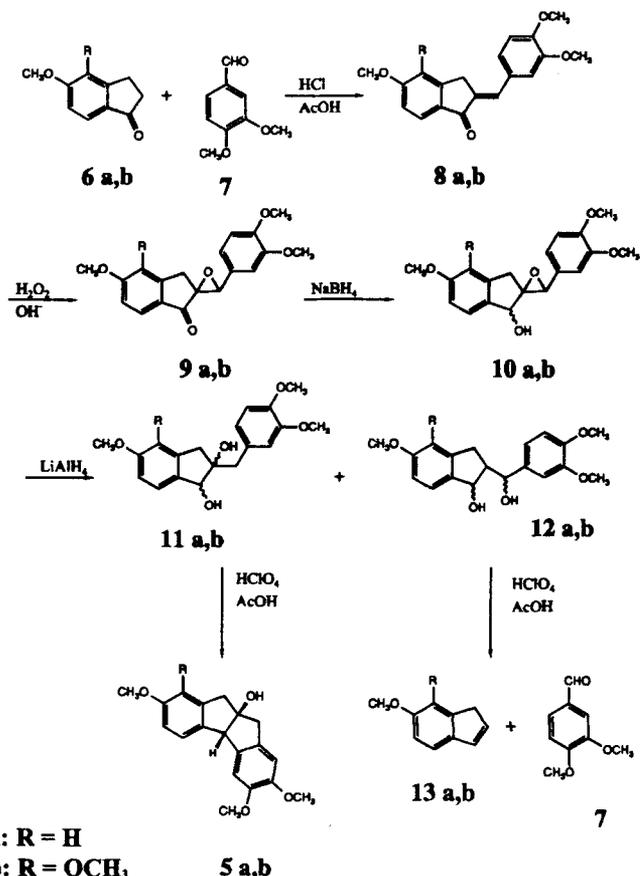
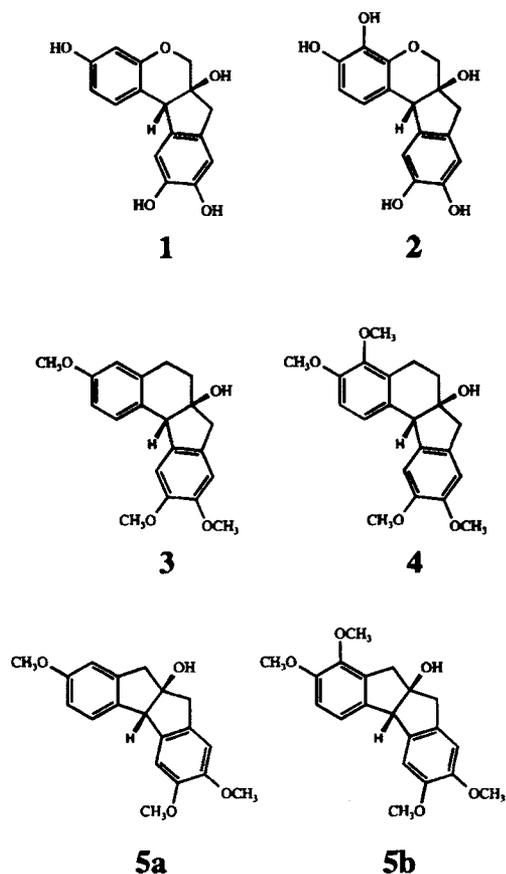
Herrn Prof. Dr. Richard Neidlein zum 65. Geburtstag gewidmet

Carbon Analogous Structures of Brasilin and Hematoxylin of the Indeno[1,2- α]indan-type

In der vorausgehenden Arbeit [2] beschrieben wir die Darstellung von Kohlenstoffanaloga der beiden Naturfarbstoffe Brasilin **1** und Hämatoxylin **2** (Formelbild 1). $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analysen ergaben eine cis-Verknüpfung der aliphatischen Ringe in den beiden Syntheseprodukten **3** und **4**, wie sie auch für die Naturstoffe **1** und **2** postuliert wurde [3]. Aufgrund dieses Ergebnisses und zur weiteren Anwendung des vorgestellten Syntheseweges war es Ziel neuer Un-

tersuchungen, die Kohlenstoffanaloga **5a** und **5b** (Formelbild 1) von Brasilin und Hämatoxylin zu synthetisieren, in denen, bedingt durch die Indeno[1,2- α]indan-Struktur, eine cis-Verknüpfung an der zentralen Bindung für die anellierte Fünfringe vorausgesetzt werden kann.

Als Ausgangsmaterialien dienten die entsprechend methoxysubstituierten Indanone **6a,b** (Formelbild 2) [3, 4, 5]. Der erste Reaktionsschritt, die Kondensation der Indanone



mit 3,4-Dimethoxybenzaldehyd **7**, erfolgte in Eisessig durch Einleiten von HCl-Gas, wobei die α,β -ungesättigten Ketone **8a** und **8b** in 56 % bzw. 50 % Ausbeute erhalten wurden (zur E/Z-Stereochemie siehe [2]). Beide Substanzen zeigten bei 366 nm eine gelbgrüne Eigenfluoreszenz, welche zur Reaktionskontrolle beim nächsten Reaktionsschritt herangezogen werden konnte. Während die Epoxidierungen der analogen Olefine bei der Synthese der Tetracyclen **3** und **4** [2] mit Wasserstoffperoxid bei Rückflußtemperatur unter Verwendung von 6N Natronlauge durchgeführt werden mußten, gelang die Darstellung der α -Keto-Epoxide **9a** und **9b** schon bei Raumtemperatur mit 2N Natronlauge/H₂O₂. Die Ausbeuten beliefen sich auf 93 % bzw. 86 %. Ähnlich hoch lagen die Ausbeuten bei der selektiven Reduktion der Ketogruppen mit Natriumborhydrid zu den α -Hydroxy-Epoxiden **10a** und **10b** (87 % und 90 %).

Im Gegensatz zu dem entsprechenden Reaktionsschritt bei der Darstellung von **3** und **4**, bei denen jeweils nur das vicinale Diol entstand, lieferte die Öffnung der α -Hydroxy-Epoxide **10a** und **10b** mit Lithiumaluminiumhydrid nach dünn-schicht-chromatographischer und ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse der Rohprodukte die Produktgemische **11a** und **12a** bzw. **11b** und **12b**, die nicht aufgetrennt wurden. Ein zusätzlicher Hinweis auf das Entstehen zweier Regioisomere ist, daß bei der Durchführung des säurekatalysierten Ringschlusses neben den Indeno[1,2- α]indan-Tetracyclen **5a** und **5b** auch 3,4-Dimethoxybenzaldehyd **7** isoliert werden konnte. Wir nehmen eine säurekatalysierte Spaltung von **12a,b** in zwei Bruchstücke durch Protonierung der Indan-Hydroxygruppe und Wasserabspaltung an, wobei auch das entsprechend methoxy-substituierte Inden **13a,b** auftreten müßte, welches jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Die Ausbeuten beliefen sich auf 16 % für **5a** und 28 % für **5b** (bezogen auf eingesetztes α -Hydroxy-Epoxid **10a,b**). Die cis-Verknüpfung der beiden aliphatischen Ringe in **5a** und **5b** wird durch die ¹H-NMR-Spektren und Kern-Overhauser-Experimente belegt. So konnte ein positiver NOE auf das Signal des OH-Protons bei Einstrahlung in die Resonanzfrequenz des tertiären, aliphatischen Wasserstoffs beobachtet werden. Das ¹H-NMR-Spektrum ermöglicht den Ausschluß von Diastereomeren.

Mit den beiden vorgestellten Verbindungen **3** und **4** [2] und den hier dargestellten Tetracyclen **5a** und **5b** sind jeweils zwei kohlenstoffanaloge Strukturen zu Brasilin und Hämatoxylin zugänglich gemacht worden. Der Syntheseweg läßt die Synthese weiterer Vertreter dieser Klasse in großer Bandbreite zu.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. W. Zimmermann sowie dem Fond der Chemischen Industrie für die freundliche Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Verwendete Geräte und Lösungsmittel siehe [2]

2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-metylen]-5-methoxy-indan-1-on (**8a**)

In eine Lösung von 10.0 g (61.7 mmol) 5-Methoxy-indan-1-on **6a** und 10.3 g (61.7 mmol) Dimethoxybenzaldehyd **7** in 70 ml Eisessig wurde bis zur vollständigen Kristallisation HCl-Gas durchgeleitet. Danach wurde das Reaktionsgemisch hydrolysiert, das feste Produkt abgesaugt und aus Ethanol umkri-

stallisiert, wobei 10.7 g (35.5 mmol; 56 %) gelbliche Kristalle vom Fp. 140 °C isoliert wurden.

IR: ν = 3050 w, 2840 w, 1680 m (C=O), 1610, 1600, 1590 cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (d, 2H, Ar-CH₂), 3.92+3.94 (s, 3H, OCH₃), 6.90 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H), 6.95 (d, J=2.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (dd, J=8.25 Hz, J=2.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (t, 1H, C=CH), 7.80 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 32.34 (Ar-CH₂), 55.59 (OCH₃), 55.89 (OCH₃), 109.62, 111.25, 113.32, 115.15, 124.32, 125.88, 128.51, 132.65, 133.10, 149.00, 150.33, 152.33, 152.21, 165.02, 192.60 (C=O) ppm.

C₁₉H₁₈O₄ Ber.: C: 73.53 % H: 5.84 %
310.33 Gef.: C: 73.67 % H: 5.61 %

Spiro-[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methoxy-1-oxo-indan-2,2'-oxiran] (**9a**)

11.4 g (36.7 mmol) Indanon **8a** wurde in 150 ml EtOH und 15 ml 2N NaOH gelöst und mit 40 ml H₂O₂ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach vollständigem Abreagieren in Wasser eingerührt, der entstandene weißlich-gelbe Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 10.5 g (34.0 mmol; 93 %) farblose Kristalle vom Fp. 157 °C isoliert wurden.

IR: ν = 3000 w, 2950 w, 2910 w, 2840 w, 1710 s (C=O), 1600 (s, C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 2.92 (d, 1H, J=18 Hz, CH), 3.18 (d, 1H, J=18 Hz, CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 6H, OCH₃), 4.41 (s, 1H, Epoxid-H), 6.84 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (m, 2H, Ar-H), 6.94 (dd, 1H, J=8.25 Hz, J=2.25 Hz, Ar-H), 7.76 (d, 1H, J=8.25 Hz, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 29.31 (CH₂), 55.72 (OCH₃), 55.99 (OCH₃), 62.73 (Epoxid-CH), 67.40 (Epoxid-C), 109.20, 110.09, 111.22, 115.83, 119.10, 125.92, 127.27, 129.15, 149.15, 149.30, 153.96, 165.96, 197.40 (C=O) ppm.

C₁₉H₁₈O₅ Ber.: C: 69.93 % H: 5.56 %
(326.33) Gef.: C: 69.41 % H: 5.71 %

Spiro-[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hydroxy-5-methoxy-indan-2,2'-oxiran] (**10a**)

Eine Lösung aus 7.44 g (22.7 mmol) α -Keto-Epoxid **9a** wurde mit 2.50 g (66.1 mmol) NaBH₄ versetzt und bis zum völligen Verschwinden des Edukts (DC) gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurden 200 ml H₂O zugegeben, der ausgefallene farblose Feststoff wurde abfiltriert und aus Cyclohexan/Essigester umkristallisiert, wobei 3.5 g (10.7 mmol; 47 %) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 143 °C isoliert wurden.

IR: ν = 3450 s (OH), 3000 w, 2950 m, 2900 m, 2840 m, 1600 m (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 2.80 (d, J=18 Hz, 1H, CH), 2.83 (J=7.5 Hz, 1H, CH-OH), 2.95 (d, J=18 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (s, 1H, Epoxid-H), 5.15 (d, J=7.5 Hz, 1H, CH-OH), 6.61 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (mc, 2H, Ar-H), 6.85 (mc, 2H, Ar-H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 32.53 (CH₂), 55.34 (OCH₃), 55.90 (OCH₃), 59.94 (OCH₃), 74.94 (Epoxid-C), 77.23 (Epoxid-CH), 109.44, 109.63, 111.11, 113.86, 118.79, 125.38, 128.20, 133.93, 140.73, 148.93, 160.43 ppm.

C₁₉H₂₀O₅ Ber.: C: 69.50 % H: 6.14 %
(328.35) Gef.: C: 69.19 % H: 6.17 %

9a-Hydroxy-2,3,7-trimethoxy-4b,9,9a,10-tetrahydro-indeno-[1,2- α]indan (5a)

Eine Lösung von 2.0 g (6.1 mmol) α -Hydroxy-Epoxid **10a** in THF wurde mit zweimal 350 mg (9.2 mmol) LiAlH₄ versetzt. Nach Rühren bis zum vollständigen Abreagieren des Edukts wurde die Suspension mit MeOH, 2N NaOH und 100 ml H₂O versetzt und mit Ether extrahiert. Das nach Trocknen der etherischen Phase über Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels resultierende farblose Öl wurde in 50 ml Eisessig gelöst und mit 1 ml konz. HClO₄ versetzt. Nach Rühren der Lösung für eine Stunde wurde der Ansatz auf Eis gegeben, mit Ether extrahiert und neutralgewaschen. Das bräunliche Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂; Cyclohexan/ Essigester = 50:50; R_f: 0.22) gereinigt. Es wurden 310 mg (1.0 mmol; 16 %) farblose Kristalle vom Fp. 110 °C isoliert.

IR: ν = 3500, (OH), 3030 w, 2940 m, 2900 m, 2840 w, 1600 (C=C), 1490 cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 2.50–2.68 (breit, 1H, OH), 3.12 (d, J=4 Hz, 2H, Ar-CH₂), 3.16 (d, J=4 Hz, 2H, Ar-CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (s, 1H, CH-OH), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 6.70 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (dd, J=8 Hz, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (d, J=8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 45.83 (CH₂), 46.23 (CH₂), 55.39 (OCH₃), 56.07 (OCH₃), 56.16 (OCH₃), 63.10 (Ar₂-CH), 91.64 (C-OH), 107.92, 108.32, 110.43, 110.43, 113.19, 125.09, 132.43, 134.68, 135.09, 142.47, 148.82, 159.31 ppm

C₁₉H₂₀O₄ Ber.: C: 73.06 % H: 6.45 %
(312.35) Gef.: C: 73.27 % H: 6.77 %

2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-metylen]-4,5-dimethoxy-indan-1-on (8b)

4.0 g (20.8 mmol) 4,5-Dimethoxy-indan-1-on **6b** und 3.5 g (21.0 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**7**) wurden analog der Darstellung von **8a** umgesetzt. Es wurden 3.5 g (10.3 mmol; 50 %) gelbliche Kristalle vom Fp. 154 °C isoliert.

IR: ν = 3010 w, 2980, 2900, 2840 w, 1690 m (C=O), 1630, 1600, 1515, 1500 cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (d, J=2 Hz, 2H, Ar-CH₂), 3.95+3.96+3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.95 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d, J=2.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, J=8.25 Hz, J=2.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (t, 1H, C=CH), 7.64 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 29.18 (CH₂), 55.92 (OCH₃), 56.00 (OCH₃), 56.17 60.45 (OCH₃), 111.35, 112.47, 113.91, 120.81, 124.11, 128.47, 132.26, 133.04, 133.21, 142.18, 145.14, 150.46, 157.35, 192.73 (C=O) ppm.

C₂₀H₂₀O₅ Ber.: C: 70.57 % H: 5.92 %
(340.36) Gef.: C: 70.68 % H: 5.91 %

Spiro-[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dimethoxy-1-oxo-indan-2,2'-oxiran] (9b)

11.5 g (4.4 mmol) Indanon **8b** wurden analog der Darstellung von **9a** in das Epoxid (**9b**) überführt. Die Ausbeute betrug 1.4 g (3.8 mmol; 86 %) farblose Kristalle vom Fp. 156 °C.

IR: ν = 2980 w, 2940 w, 2840 w, 1770 s (C=O), 1600 (s, C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 2.95 (d, J=18 Hz, 1H, CH), 3.12 (d, J= 18 Hz, 1H, CH), 3.85+3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 6H, OCH₃), 4.41 (s, 1H, Epoxid-H), 6.84 (mc, 1H, Ar-H), 6.90 (mc, 2H, Ar-H),

7.01 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 26.04 (CH₂), 55.99 (OCH₃), 56.24 (OCH₃), 60.43 (Epoxid-CH), 62.90 (OCH₃), 67.43 (Epoxid-CR), 109.32, 111.30, 112.76, 119.09, 120.87, 127.13, 129.60, 143.76, 145.52, 149.16, 158.39, 197.76 (C=O) ppm.

C₂₀H₂₀O₆ Ber.: C: 70.57 % H: 5.92 %
(356.36) Gef.: C: 70.68 % H: 5.91 %

Spiro-[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hydroxy-4,5-dimethoxy-indan-2,2'-oxiran] (10b)

Die Reduktion von 2.8 g (7.9 mmol) α -Keto-Epoxid **9b** mit 750 mg (19.8 mmol) NaBH₄ erfolgte analog zur Darstellung von **10a**. Die Ausbeute betrug 2.5 g (7.0 mmol; 90 %) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 143 °C.

IR: ν = 3450 s (OH), 3000 w, 2950 m, 2910 m, 2840 m, 1615 m (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 2.70 (breit, 1H, OH), 2.88 (d, J=18 Hz, 1H, CH), 2.94 (d, J=18 Hz, 1H, CH), 3.77+3.83+3.86+3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (s, 1H, Epoxid-H), 5.15 (d, J=7.0 Hz, 1H CH-OH), 6.61 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.80-6.90 (m, 4H, Ar-H), 7.10 (d, J=8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 29.54 (CH₂), 55.96 (OCH₃), 56.11 (OCH₃), 59.97 (OCH₃), 60.21 (CH-OH), 109.50, 111.21, 112.46, 118.77, 119.79, 128.06, 132.49, 135.26, 148.75, 148.98, 152.69 ppm.

C₂₀H₂₂O₆ Ber.: C: 67.40 % H: 5.66 %
(358.36) Gef.: C: 67.51 % H: 6.17 %

9a-Hydroxy-2,3,7,8-tetramethoxy-4b,9,9a,10-tetrahydro-indeno-[1,2- α]indan (5b)

Analog der Darstellung von **5a** wurde 1.0 g (2.8 mmol) α -Hydroxy-Epoxid **10b** mit 320 mg (8.4 mmol) LiAlH₄ umgesetzt. Es wurden 290 mg (0.8 mmol; 28 %) farblose Kristalle vom Fp. 159 °C isoliert.

IR: ν = 3560, (OH), 3035 w, 3000m, 2950 m, 2920 w, 2880 w, 1600 (C=C), cm⁻¹.

¹H-NMR: δ = 2.35-2.65 (breit, 1H, OH), 3.14 (d, 2H, Ar-CH₂), 3.22 (d, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 6H, OCH₃), 3.81+3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (s, 1H, CH-OH), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (d, J=8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR: δ = 43.16 (CH₂), 45.94 (CH₂), 56.06 (OCH₃), 56.17 (OCH₃), 60.18 (OCH₃), 63.35 (OCH₃), 65.81 (C-OH), 91.65 (Ar-CH₂), 107.92, 108.30, 112.14, 119.48, 132.04, 134.04, 136.71, 145.58, 148.77, 148.87, 151.56 ppm.

C₂₀H₂₂O₅ Ber.: C: 70.15 % H: 6.48 %
(342.38) Gef.: C: 70.12 % H: 6.88 %

Literatur

- [1] M. Fies, Dissertation Freiburg 1994
- [2] M. Fies, K. Friedrich, J. Prakt. Chem. **337** (1995) 50
- [3] F. Morsingh, R. Robinson, Tetrahedron **26** (1970) 281
- [4] F. Uhlig, Angew. Chem. **66** (1954) 435
- [4] C. K. Ingold, H. A. Piggott, J. Chem. Soc. **1923**, 1469
- [5] J. Koo, J. Am. Chem. Soc. **75** (1953) 1891

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. K. Friedrich

Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Universität Freiburg

Albertstrasse 21

D-79104 Freiburg i. Br., Germany