

## Kohlenstoff-Analoga von Brasilin und Hämatoxylin

Martin Fies [1] und Klaus Friedrich

Freiburg, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität

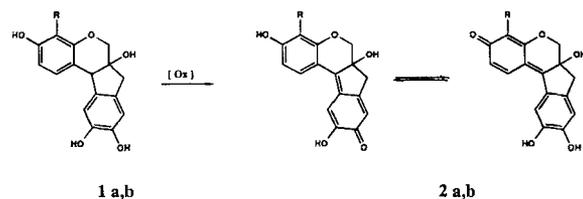
Eingegangen am 10. Januar 1994 bzw. 24. Juni 1994

### Carbon Analogues of Brasilin and Hematoxylin

**Abstract.** Starting from tetrahydronaphthalin-1-one derivatives **3a** and **3b**, the carbon analogues **10a** and **10b** of Hematoxylin and Brasilin are synthesized. The  $^1\text{H-NMR}$ - and

$^{13}\text{C-NMR}$ -spectra of the compounds are given. The stereochemistry of the tetracycles **10a** and **10b** is studied by NOE-experiments.

Hämatein-Aluminium-Komplexe sind für Cytologie und Histologie wichtige Farbstoffe. Sie finden Anwendung in der Häm-Alaun-Färbung, sowie der Häm-Alaun-Eosin-Färbung<sup>1)</sup>. Wesentlicher Bestandteil dieses Aluminium-Komplexes ist Hämatein **2a** (Abb.1), das Oxidationsprodukt von Hämatoxylin **1a** (Abb.1). Dazu analog, sich nur durch eine fehlende Hydroxygruppe am Chroman-Teil unterscheidende Verbindungen sind Brasilin **1b** und dessen Oxidationsprodukt Brasilin **2b** [3–5]. Unser Ziel war es, Substanzen zu erhalten, welche das chromophore System von Hämatoxylin und Brasilin enthalten, um anhand dieser Verbindungen Erkenntnisse über den Mechanismus der Metall-Hämatein-Färbung zu gewinnen. Nicht zuletzt ist auch die Suche nach einem Ersatz für Hämatoxylin eine lohnende Aufgabe, da dieses bisher noch immer aus Extrakten des Kernholzes des in Mittelamerika beheimateten Blauholzbaumes gewonnen wird und nur schwer in definierter Zusammensetzung zugänglich ist. Dabei ist zu beachten, daß die Farbstoffeigenschaften der möglichen Ersatzstoffe sich nicht wesentlich vom herkömmlichen Häm-Alaun-Komplex unterscheiden dürfen, da die cytologischen Atlanten sonst neu überarbeitet werden müßten. Die einfachste, und somit für die Färbereigenschaft wohl unbedenklichste Variation der Struktur, ist der Ersatz des Ring-Sauerstoffs durch eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe. Im Folgenden sind die Synthesen der Kohlenstoff-Analoga von Hämatoxylintetramethylether **10a** und Brasilintrimethylether **10b** beschrieben.



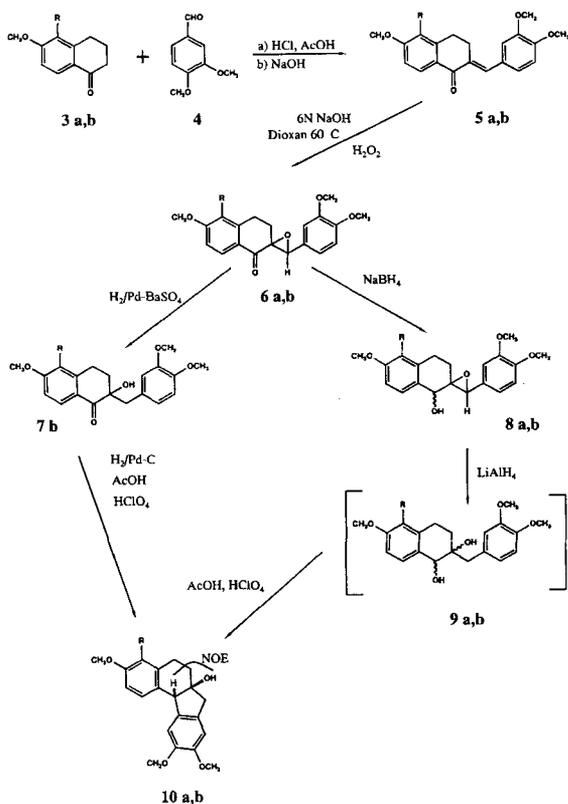
a: R = OH; b: R = H

Ausgangssubstanzen für die Synthese waren die Tetrahydronaphthalinon-Derivate **3a,b** [6, 7]. Die Kondensation von 6-Methoxytetralon-1 **3b** mit 3,4-Dimethoxybenzaldehyd **4** konnte in saurem, wie auch in basischem Reaktionsmilieu durchgeführt werden (Vergleiche hierzu [8] und [9]). Bei vergleichbaren Ausbeuten (78 % bzw. 71 %) ließ sich jedoch die sauer katalysierte Kondensation besser bewerkstelligen, so daß dieses Verfahren auch für die Kondensation von 5,6-Dimethoxytetralon-1 **3a** mit **4** angewendet wurde.

Eine Schlüsselreaktion in dieser Sequenz ist die Epoxidierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **5a,b** zum  $\alpha$ -Keto-Epoxid **6a,b**. Die gängigen Methoden zur Epoxidierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen arbeiten mit 30%igem Wasserstoffperoxid in wässrig alkoholischer Lösung unter Zusatz von 2N Natronlauge bei maximal 40 °C [10]. Um überhaupt einen Umsatz zu erzielen, mußte hier die Reaktion in Dioxan mit 6N Natronlauge bei Rückflußtemperatur durchgeführt werden (**6a**: 82 %; **6b**: 86 %).

Die direkte Öffnung des Oxiranrings des  $\alpha$ -Keto-Epoxids **6b** zum  $\alpha$ -Hydroxy-Keton **7b** gelang hydrogenolytisch in Benzol mit Palladium / Bariumsulfat als Katalysator [11,12].

<sup>1)</sup> einen Überblick über zahlreiche Veröffentlichungen zur Herstellung und Anwendung von Metall-Hämatein- und Metall-Brasilin-Komplexen bietet die Arbeit von H. Puchtler, S. N. Meloan und F.S. Waltrop [2].



a: R = OCH<sub>3</sub>; b: R = H

Die Cyclisierung des  $\alpha$ -Hydroxy-Ketons **7b** zum Tetracyclus **10b** wurde in Essigsäure mit Perchlorsäurezusatz und Wasserstoff / Palladium-Aktivkohle durchgeführt [13].

Die katalytische Hydrierung des Epoxids konnte aufgrund wechselnder Aktivitäten des Katalysators nicht immer reproduziert werden. Eine Möglichkeit, diese katalytische Reduktion zu umgehen, ist die stufenweise Reduktion  $\alpha$ -Keto-Epoxids **6a,b**.  $\alpha$ -Keto-Epoxide lassen sich mit Natriumborhydrid selektiv zum entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxy-Epoxid reduzieren [14]. Auf diesem Weg ließen sich die  $\alpha$ -Hydroxy-Epoxide **8a,b** ausgehend von den entsprechenden  $\alpha$ -Keto-Epoxiden **6a,b** darstellen. Die kurze Reaktionszeit und die guten Ausbeuten (eine Stunde; 80 % bei beiden Derivaten) sprechen für diese Methode. In der nächsten Stufe erfolgte die Ringöffnung der  $\alpha$ -Hydroxy-Epoxide **8a,b** zu den 1,2-Diolen **9a,b** mit Lithiumaluminiumhydrid. Die Regioselektivität dieser Ringöffnung läßt sich auf zwei verschiedene Arten erklären. Nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus reduzieren nucleophile komplexe Hydride [15] unsymmetrisch substituierte Oxirane hauptsächlich am weniger substituierten Kohlenstoffatom unter Bildung der höher substituierten Alkohole. Die gleiche Orientierung läßt sich durch eine primäre Reaktion der benachbarten Hydroxygruppe mit dem AlH<sub>4</sub>-Anion und Koordination zum Epoxid-sauerstoff erklären. Ein nucleophiler Angriff eines Hy-

drids ist dann nur von der am wenigsten behinderten Seite möglich [16].

Die anschließende Cyclisierung der 1,2-Diole **9a,b** zu den Tetracyclen **10a,b** wurde in Essigsäure mit Perchlorsäure durchgeführt. Das Substitutionsmuster an den beiden aromatischen Ringen der Tetracyclen **10a,b** ließ sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch aufklären. Die sehr kleine, nicht meßbare Kopplungskonstante der para-ständigen Protonen läßt die Signale dieser Protonen als Singulets erscheinen. Das Substitutionsmuster der zwei (**10a**) bzw. drei (**10b**) Protonen des anderen aromatischen Rings des tetracyclischen Systems blieb über die gesamte Synthese unverändert. Die Spektren der Rohprodukte **10a** und **10b** zeigten bereits, daß keine weiteren Diastereomeren gebildet wurden.

Die Stereochemie von **10a** und **10b** wurde durch NOE-Differenzmessungen bestimmt. So konnte eine räumliche Nachbarschaft des OH-Protons zum tertiären Wasserstoffatom im Tetralinsystem entsprechend einer cis-Verknüpfung der aliphatischen Ringe festgestellt werden.

Die hier vorgestellte Synthese eignet sich zur Darstellung einer ganzen Reihe von Analogen des Hämatoxylin und Brasilins. Eine Arbeit über den Ersatz des aliphatischen Sechsrings in den Tetracyclen **10a,b** durch einen Fünfring ist in Vorbereitung.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Zimmermann für fruchtbare Diskussionen und Hinweise, sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz. Die Werte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden als KBr-Preßling mit einem "Infrared Spektrometer 298" der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Folgende NMR-Geräte wurden verwendet: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: AM-400 (400.13 MHz); <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: AM-400 (100.62 MHz) der Fa. Bruker, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub> interner Standard TMS mit  $\delta=0$ .

### 2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-metylen]-6-methoxy-(2H)-3,4-dihydronaphthalin-1-on (**5b**)

#### a) Saure Kondensation

Durch eine Lösung von 5.00 g (28.4 mmol) Tetralon **3b** (Aldrich) und 4.70 g (28.4 mmol) Aldehyd **4** (Aldrich) in 35 ml Eisessig wurden unter Kühlung 3h lang HCl geleitet, worauf Kristallisation einsetzte. Nach 12h Stehen wurde mit 100 ml Wasser versetzt und die entstandenen braunen Kristalle abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man 7.24 g (78 %) Produkt als gelbe Kristalle. Aufarbeiten der Mutterlauge ergab nochmals 0.32 g Produkt.

#### b) Alkalische Kondensation

Zu einer Lösung von 8.00 g (45.4 mmol) Tetralon (Aldrich) **3b** und 10.5 g (63.5 mmol) Aldehyd **4** (Aldrich) in 200 ml

Methanol wurden bei einer Innentemperatur von 15–18 °C 50 ml Kalilauge (25 % in Wasser) zugetropft. Die nun gelbbraune Lösung wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und nach 4 h 15 g Kaliumhydroxid (fest) zugegeben, wobei die Innentemperatur auf 40 °C stieg und sich nach ca. 30 min ein Feststoff abzuschneiden begann. Es wurde über Nacht gerührt, mit 350 ml Wasser verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Aus Ethanol erhielt man 10.5 g (71 %) gelbe Kristalle.

Fp: 108–110 °C; Lit [17]: 111–112 °C

IR:  $\nu = 2950$  (w, CH), 2840 (w, CH), 1660 (m, C=O), 1600 (s, C=C), 1510 (s, C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 2.90$  (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.14 (dt, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, C=CH-Ar), 8.10 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 27.26$  (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH), 29.17 (Ar-CH<sub>2</sub>), 55.38 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 110.98, 112.22, 113.22, 113.28, 123.13, 127.12, 128.83, 130.61, 133.97, 136.06, 145.50 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 148.74 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 149.46 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 163.46, 186.56.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> Ber.: C 74.05 % H 6.21 %  
(324.38) Gef.: C 74.36 % H 6.20 %

*Spiro-[3'-(3,4-methoxyphenyl)6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,2'-oxiran] (6b)*

Eine Lösung von 8.0 g (24.7 mmol) **5b** in 100 ml Dioxan wurde bei 70 °C mit 10 ml 6N-Natronlauge (pH-Kontrolle: 12–13) und anschließend langsam mit 100 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30%ig) versetzt. Nachdem dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, das farblose Produkt abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 7.2 g (86%) farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 156 °C.

IR:  $\nu = 2940$  (w, CH) 2840 (w, OCH<sub>3</sub>), 1680 (m, C=O), 1605 (s, C=C), 1570 (w, C=C), 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.88$  (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C-O), 2.40 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C-O), 2.81 (m<sub>c</sub>, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (s, 1H, Ar-CH-O), 6.68 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.86–6.91 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, Ar-H), (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 25.47$  (Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.82 (Ar-CH<sub>2</sub>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 56.02 (OCH<sub>3</sub>), 63.85 (C-O-C), 64.22 (C-O-C), 109.65, 111.11, 112.73, 113.44, 119.13, 126.50, 126.85, 130.20, 145.88, 148.99, 149.11, 164.31, 192.14 (C=O) ppm.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> Ber.: C 70.57 % H 5.92 %  
(340.38) Gef.: C 70.28 % H 5.98 %

*2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin-1-on (7b)*

Eine Lösung von 1.30 g (3.80 mmol) **6b** in 50 ml abs. Benzol wurde mit 100 mg Pd/Ba<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 % Pd) versetzt und unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das resultierende zähe Öl aus 5 ml Essigester / 35 ml Petroleumether 100/140 umkristallisiert. Es wurden 1.05 g (81 %) schwachgelbes Kristallpulver vom Schmelzpunkt 89 °C isoliert.

IR:  $\nu = 3480$  (m, OH), 3010 (w, CH), 2950 (w, C-H), 2850 (w, OCH<sub>3</sub>), 1670 (s, C=O), 1600 (s, C=C), 1520 (w, C=C), 1500, 1470, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 2.11$ –2.28 (m<sub>c</sub>, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.85 (d, J=13 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.95 (d, J=13 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.99 (m<sub>c</sub>, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.20 (m<sub>c</sub>, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.83–3.86 (s, 1H, OH), 3.83 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 6.67 (dd, J=9 Hz, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.76 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 7.98 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 26.80$  (Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 33.81 (Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 41.97 (Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>3</sub>), 55.57 (OCH<sub>3</sub>), 55.86 (OCH<sub>3</sub>), 75.88 (C-OH), 110.91, 112.84, 113.79, 113.96, 122.38, 123.89, 128.19, 130.34, 145.80, 148.04, 148.56, 164.30, 199.53 (C=O) ppm.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> Ber.: C 70.15 % H 6.48 %  
(342.39) Gef.: C 69.83 % H 6.41 %

*6a-Hydroxy-3,9,10-trimethoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-(7H)-benzo[c]fluoren (10b)*

Eine Lösung von 1.0 g (2.9 mmol) **7b** in 15 ml abs. Essigsäure wurde mit 2 Tropfen Perchlorsäure (70 %) und 100 mg Pd/Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und bei Normaldruck und 50 °C Ölbadtemperatur hydriert. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Ether extrahiert, die organische Phase wurde mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub> neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Durch Umkristallisation des Rückstands aus Petroleumether (100/140)/Essigester = 9:1 konnten 260 mg (28 %) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 136 °C isoliert werden.

IR(KBr):  $\nu = 3515$  (m, OH), 3000 (m, CH), 2940 (m, CH), 2840 (m, OCH<sub>3</sub>), 1740, 1620 (s, C=C), 1505 (w, C=C), 1470, 1455, 1445, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.83$ –1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 2.08 (s, breit, 1H, C-OH), 2.68 (dt, J=16 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.93–3.03 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.98 (d, J=15 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 3.11 (d, J=15 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>-CH-R), 6.69 (d, J=3 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (s, 2H, Ar-H<sub>4</sub>, Ar-H), 6.84 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 26.46$  (CH<sub>2</sub>), 31.93 (Ar-CH<sub>2</sub>), 46.13 (Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 54.90 (OCH<sub>3</sub>), 55.24 (OCH<sub>3</sub>), 56.11 (Ar<sub>2</sub>-CH-R), 81.20 (C-OH), 108.27, 108.57, 112.60, 113.54, 128.01, 130.57, 131.78, 136.35, 137.13, 148.20, 148.49, 157.99 ppm.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> Ber.: C 73.59 % H 6.80 %  
(326.39) Gef.: C 73.05 % H 6.76 %

*Spiro[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,2'-oxiran] (8b)*

Eine Lösung von 7.20 g (21.1 mmol) **6b** in 100 ml Dioxan und 2 ml Wasser wurde mit 2.10 g (55.5 mmol) NaBH<sub>4</sub> in kleinen Portionen versetzt. Nach ca. 90 min Rühren konnte dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Der nach Zugabe von 200 ml Wasser abgeschiedene farblose Feststoff wurde aus wenig Acetonitril umkristallisiert. Es wurden 5.09 g (71 %) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 174 °C isoliert.

IR:  $\nu = 3510$  (s, OH), 3000 (w, CH), 2960, 2940, 2920 (w, CH), 2840 (w, OCH<sub>3</sub>), 1615 (C=C), 1595 (C=C), 1580 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.83$  (m<sub>c</sub>, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C-O), 2.62 (m<sub>c</sub>, 1H,

Ph-CH-CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, breit, 1H, O-H), 2.78 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (s, 1H, C-O-CH-Ph), 4.78 (s, 1H, Ph-CH-OH), 6.60 (d, 1H, J=2 Hz, Ar-H), 6.81 (dd, 1H, J=9 Hz, J=2 Hz, Ar-H), 6.86 (m<sub>c</sub>, 3H, Ar-H, Ar-H, Ar-H), 7.45 (d, 1H, J=9 Hz, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ = 22.96 (Ph-CH<sub>2</sub>), 27.81 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 55.25 (OCH<sub>3</sub>), 55.96 (OCH<sub>3</sub>), 60.14 (Ph-CH-OH), 66.76 (R<sub>2</sub>C-Oxiran), 70.63 (RCH-Oxiran), 109.65, 111.00, 112.64, 113.05, 118.72, 127.88, 129.17, 129.53, 137.73, 148.52, 148.81, 159.14 ppm.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> Ber.: C 70.15 % H 6.48 %  
(342.38) Gef.: C 70.22 % H 6.58 %

#### 2-Dihydroxy-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin (9b)

Eine Lösung von 3.0 g (8.5 mmol) **8b** in 50 ml abs. THF wurde bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub> mit 600 mg (15.8 mmol) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wurden nochmals 600 mg (15.8 mmol) LiAlH<sub>4</sub> zugegeben und für 3h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O wurde mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibenden 2.88 g (95 %) farbloses Öl wurden nach spektroskopischer Charakterisierung direkt weiterverwendet.

IR(Film): ν = 3450 (breit, OH), 2920 (s, CH), 2840 (s, CH), 1610 (s, C=C), 1590 (s, C=C), 1500 (m C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.72 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH), 1.78 (breit, 1H, OH), 2.00 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH), 2.22 (d, 1H, J=4.5 Hz, OH), 2.68 (d, 1H, J=-14.5 Hz, Ph-CH-COH), 2.80 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>), 2.91 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>), 3.08 (d, J=-14.5 Hz, 1H, Ph-CH-COH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (d, 1H, J=4.5 Hz, Ph-CH-OH), 6.65 (d, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (dd, J=9 Hz, J=2 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (m<sub>c</sub>, 2H, Ar-H, Ar-H), 6.92 (d, J=2 Hz, Ar-H), 7.22 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

#### 6a-Hydroxy-3,9,10-trimethoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-(7H)-benzo[c]fluoren (10b)

Zu einer Lösung von 2.88 g (8.36 mmol) **9b** in 50 ml abs. Essigsäure wurde bei 10°C 1 ml Perchlorsäure gegeben. Die anfangs blaue, dann rotbraune Lösung wurde nach ca. 45 min auf Eiswasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wurde mit 10%iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutral gewaschen und zweimal mit Wasser geschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das resultierende schwach gelbe Öl ergab aus einem Lösungsmittelgemisch Petrolether 100–140/Essigester=90:10 2.00 g (73 %) farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 136°C.

IR: ν = 3515 (m, OH), 3000 (m, CH), 2940(m, CH), 2840 (m, OCH<sub>3</sub>), 1740, 1620 (s, C=C), 1505 (w, C=C), 1470, 1455, 1445, 1410 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.83–1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 2.08 (s, breit, 1H, C-OH), 2.68 (dt, J=16 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.93–3.03 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.98 (d, J=15 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 3.11 (d, J=15 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>-OH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>-CH-R), 6.69 (d, J=3 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (s, 2H, Ar-H, Ar-H), 6.84 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ = 26.46 (CH<sub>2</sub>), 31.93 (Ar-CH<sub>2</sub>), 46.13 (Ar-CH<sub>2</sub>-CR<sub>2</sub>OH), 54.90 (OCH<sub>3</sub>), 55.24 (OCH<sub>3</sub>), 56.11 (Ar<sub>2</sub>-CH-R), 81.20 (C-OH), 108.27, 108.57, 112.60, 113.54, 128.01, 130.57, 131.78, 136.35, 137.13, 148.20, 148.49, 157.99 ppm.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> Ber.: C 73.59 % H 6.80 %  
(326.39) Gef.: C 73.05 % H 6.76 %

#### 2-[(Dimethoxyphenyl)-methylen]-3,4-dihydro-5,6-dimethoxy-1(2H)-naphthalinon (5a)

Das Keton **5a** wurde analog zur Darstellung von **5b** aus 2.2g (10.7 mmol) Tetralon **3a** und 1.8g (10.7mmol) Aldehyd **4** (Aldrich) synthetisiert. Die Ausbeute betrug 1.85 g (48 %) hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 143–144°C

IR: ν = 2950 (w,CH), 2840 (w, =CH<sub>3</sub>), 1660 (m, C=C), 1600 (s, C=C), 1585 (m, C=C), 1515 (m, C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.98 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.11 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (d, J=2 Hz, 1H,Ar-H), 7.08 (dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H Ar-H), 7.78 (s, Ar-CH=C), 7.94 (d, J=9 Hz, 1H Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ = 22.00 (Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.17 (Ar-CH<sub>2</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 60.50 (OCH<sub>3</sub>), 110.44, 111.04, 113.30, 123.24, 125.50, 127.57 128.50 133.89, 136.17, 136.29, 137.16, 148.78, 154.54, 156.74, 186.88 ppm.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> Ber.: C 71.17 % H 6.26 %  
(354.40) Gef.: C 70.84 % H 6.34 %

#### Spiro-[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-5,6-dimethoxy-1-oxo-(2H)-naphthalin-2,2'-oxiran (6a)

4.65 g (13.1 mmol) **5a** wurden analog zur Darstellung von **6b** in das Oxiran **6a** überführt, das in einer Ausbeute von 4.00 g (82 %) vom Schmelzpunkt 142°C erhalten wurde.

IR(KBr): ν = 3040 (w, CH), 3010 (CH<sub>Epoxyd</sub>), 2950 (w, CH), 2840 (w, CH), 1680 (s, C=O), 1600 (s, C=C), 1520 (s, C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.88 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.35 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.58 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH), 3.12 (m<sub>c</sub>, 1H, Ph-CH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 (s, 1H, Epoxid-H), 6.85–6.95 (m, 4H, Ar-H), 7.92 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR: δ = 20.47 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 24.89 (Ph-CH<sub>2</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 55.99 (OCH<sub>3</sub>), 56.04 (OCH<sub>3</sub>), 60.38 (OCH<sub>3</sub>), 63.88 (Epoxid-CH), 64.23 (Epoxid-C), 109.66, 110.65, 111.12, 119.15, 124.96, 126.77, 126.84, 137.42, 145.40, 148.97, 149.11, 157.59, 192.43 (C=O) ppm.

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> Ber.: C 68.09 % H 5.99 %  
(370.39) Gef.: C 68.14 % H 5.97 %

#### Spiro-[3'-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-5,6-dimethoxy-1-hydroxy-(2H)-naphthalin-2,2'-oxiran (8a)

Zu einer Lösung von 2.97 g (8.00 mmol) **6a** in 40 ml technischem THF wurden 780 mg (20.6 mmol) NaBH<sub>4</sub> in kleinen Portionen gegeben und gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Der Ether wurde nach Waschen und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> abdestilliert. Umkristallisieren aus Cyclohexan ergab 2.50 g (84 %) weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 62°C.

IR (KBr): ν = 3515 (m, OH), 3000 (m, CH), 2940(m, CH), 2840 (m, OCH<sub>3</sub>), 1740, 1620 (s, C=C), 1505 (w, C=C), 1470, 1455, 1445, 1410 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.82$  ( $m_c$ , 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.56-2.68 (m, 1H, Ph-H), 2.60 (s, breit, 1H, OH), 2.80-2.88 (m, 1H, Ph-CH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (s, 1H, Epoxid-H), 4.78 (s, 1H, Ph-CH-OH), 6.88 ( $m_c$ , 4H, Ar-H), 7.28 (d, J=8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 21.85$  (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.37 (Ph-CH<sub>2</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>), 55.97 (OCH<sub>3</sub>), 60.07 (C-OH), 66.62 (Epoxid-C), 70.60 (Epoxid-CH), 109.61, 110.92, 111.04, 118.71, 123.45, 127.85, 130.55, 130.72, 146.04, 148.55, 148.83, 151.97 ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6$  Ber.: C 67.91 % H 6.24 %  
(371.39) Gef.: C 67.89 % H 6.55 %

*6a-Hydroxy-3,4,9,10-tetramethoxy-5,6,6a,11b-tetrahydro-(7H)-benzo[c]fluoren (10a)*

Eine Lösung von 2.0 g (5.3 mmol) **8a** in 50 ml THF wurden bei Raumtemperatur und unter Stickstoffatmosphäre mit 2 × 350 mg (9.3 mmol) LiAlH<sub>4</sub> versetzt und für zwei Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Methanol, 1 ml H<sub>2</sub>O und 1 ml 2N NaOH versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde in siedendem Methanol aufgeschlämmt und nochmals filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> soweit eingengt, daß sich gerade kein Feststoff abschied. Der Rückstand wurde in 100 ml konzentrierter Essigsäure aufgenommen und unter Rühren mit 1 ml 70 % Perchlorsäure versetzt und für 45 min. stehengelassen, dann die Lösung auf Eis gegeben mit Ether extrahiert. Nach dem Neutralwaschen mit verd. KHCO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O, sowie Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen, wurde der Rückstand durch Flash-säulenchromatographie gereinigt. Es konnte ein farbloses Öl isoliert werden, welches aus Petrolether 100-140/Essigester 980 mg (52 %) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 85°C ergab.

IR(KBr):  $\nu = 3580$  (s, OH), 3000 (w, CH), 2940 (m, CH), 2840 (m, CH), 1610 (w, C=C), 1500 (s, C=C) cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.87$  ( $m_c$ , 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.30 (s, breit, 1H, OH), 2.75-2.92 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 2.98 (d, J=15 Hz, 1H, Ph-CH-CR<sub>2</sub>-OH), 3.10 (d, J=15 Hz, 1H, Ph-CH-CR<sub>2</sub>-OH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 1H, Ph<sub>2</sub>-CHOH), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d, J=8.25 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 19.91$  (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.35 (Ph-CH<sub>2</sub>), 45.98 (Ph-CH<sub>2</sub>), 54.80 (OCH<sub>3</sub>), 55.81 (OCH<sub>3</sub>), 56.07 (OCH<sub>3</sub>), 56.16 (OCH<sub>3</sub>), 60.00 (Ph<sub>2</sub>-CH), 80.77 (C-OH), 108.36, 108.62,

110.66, 125.03, 129.09, 130.27, 131.94, 136.35, 146.47, 148.11, 148.48, 150.81 ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Ber.: C 67.36 % H 7.00 %  
(374.42) Gef.: C 67.28 % H 6.78 %

## Literatur

- [1] M. Fies, Dissertation Universität Freiburg 1994
- [2] H. Puchtler, S. N. Meloan, F. S. Waltrop, *Histochemistry* **85** (1986) 353
- [3] O. Dann, H. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 116
- [4] O. Dann, H. Hoffmann, *Chem. Ber.* **98** (1965) 1498
- [5] Ch. Bettinger, H. W. Zimmermann, *Histochemistry* **95** (1991) 279
- [6] Y. Oka, M. Motohashi, H. Sugihara, O. Miyushita, K. Itoh, M. Nishikawa, S. Yurugi, *Chem. Pharm. Bull* **25** (1977) 632
- [7] W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285
- [8] P. Pfeiffer, E. Haack, J. Willems, *Chem. Ber.* **61** (1928) 294
- [9] H. D. Schroff, A. L. Pandit, A. B. Kulkarni, *J. Sci. Ind. Research* **20B** (1961) 599; *Chem. Abstr.* **57** (1992) 13700 g.
- [10] G. Dittus, *Methoden der Organischen Chemie* (Houben - Weyl) 4th Ed. 1965, Band 6/3, 397.
- [11] O. Dann, H. Hoffmann, *Chem. Ber.* **96** (1963) 320
- [12] A. Sohma, S. Mitsui, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **43** (1970) 448
- [13] A. P. G. Kieboom, J. F. DeKreuk, A. VanBekkum, *J. Catal.* **20** (1971) 58; *Chem. Abstr.* **74** (1971) 99173 w.
- [14] E. Schenker, *Angew. Chem.* **73** (1961) 81
- [15] W. Trevoy, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 1675
- [16] E. Glotter, S. Greenfield, D. Lavie, *Tetrahedron Lett.* **52** (1967) 5261
- [17] D. A. Peak, R. Robinson, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1936**, 752

## Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. K. Friedrich  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
der Universität Freiburg  
Albertstrasse 21  
D-79104 Freiburg i. Br., Germany