

Siegfried Huneck und Doris Meuche

Inhaltsstoffe der Moose, VI¹⁾

Die Synthese von 2.7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden

Aus dem Institut für Biochemie der Pflanzen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin in Halle/Saale²⁾ und dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich

(Eingegangen am 7. Januar 1969)

■
Ausgehend von 4-Nitro-3-methyl-benzoesäure (**1**) wird die Synthese von 2.7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**13**) beschrieben.

■
Wie wir in der vorstehenden Arbeit berichteten, kamen für die aus dem Lebermoos *Calypogeia trichomanis* (L.) Corda isolierte Verbindung C₁₃H₁₄O₂ die beiden Indenstrukturen **13** und **14** in Frage. Von den daraufhin synthetisierten Produkten **13** und **14** erwies sich **14** mit dem Naturstoff identisch. Nachstehend beschreiben wir die Synthese des bisher nicht in der Natur gefundenen Isomeren **13**.

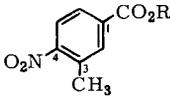
4-Nitro-3-methyl-benzoesäure (**1**) wird nach Veresterung zu **2** mit Raney-Nickel in Methanol zur 4-Amino-Verbindung **3** reduziert und diese über das entsprechende Diazoniumsalz nach der Methode von Beech³⁾ mit Formaldoxim in den Aldehyd **4** übergeführt, wobei die Estergruppe verseift wird. Erneute Veresterung mit Diazomethan gibt den Methylester **5**. Reduktion von **4** mit Natriumborhydrid und nachfolgende Veresterung mit Diazomethan liefert 3-Methyl-4-hydroxymethyl-benzoesäure-methylester (**6**), der schließlich mit Thionylchlorid zur 4-Chlormethyl-Verbindung **7** umgesetzt wird. Bei der Kondensation von **7** mit Methylmalonsäurediäthylester in tert.-Butylalkohol mit Kalium-tert.-butylat resultiert der Ester **8**, der zur Trisäure **9** verseift wird. Decarboxylierung von **9** bei 210° gibt die Disäure **10**, die mit Polyphosphorsäure zum Indanon cyclisiert wird. Reduktion des Methylesters **11** mit Natriumborhydrid zu **12** und Dehydratisierung von **12** mit *p*-Toluolsulfonsäure führt schließlich zum gewünschten 2.7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**13**).

Die UV- und NMR-Spektren von **13** und **14** unterscheiden sich nur geringfügig (Tab. 1 und 2, Abbild. 1). Im Massenspektrum von **13** (Abbild. 2) ist der Molekülpeak bei *m/e* 202 der Hauptpeak.

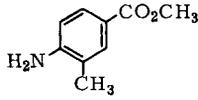
¹⁾ V. Mittel.: D. Meuche und S. Huneck, Chem. Ber. 102, 2493 (1969), vorstehend.

²⁾ Z. Zt. Institut für Pflanzenchemie, Tharandt/Dresden.

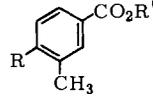
³⁾ W. F. Beech, J. chem. Soc. [London] 1954, 1297.



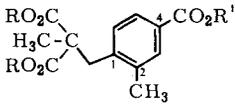
- 1: R = H
- 2: R = CH₃



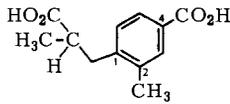
3



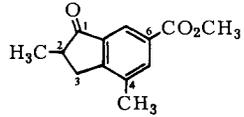
	R	R'
4	CHO	H
5	CHO	CH ₃
6	CH ₂ OH	CH ₃
7	CH ₂ Cl	CH ₃



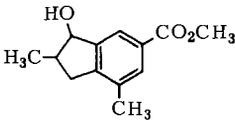
	R	R'
8	C ₂ H ₅	CH ₃
9	H	H



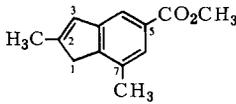
10



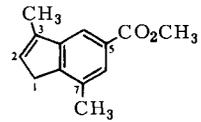
11



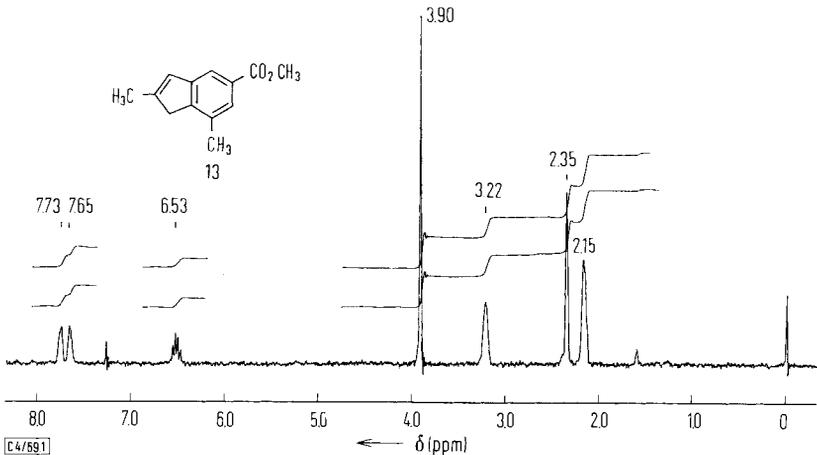
12



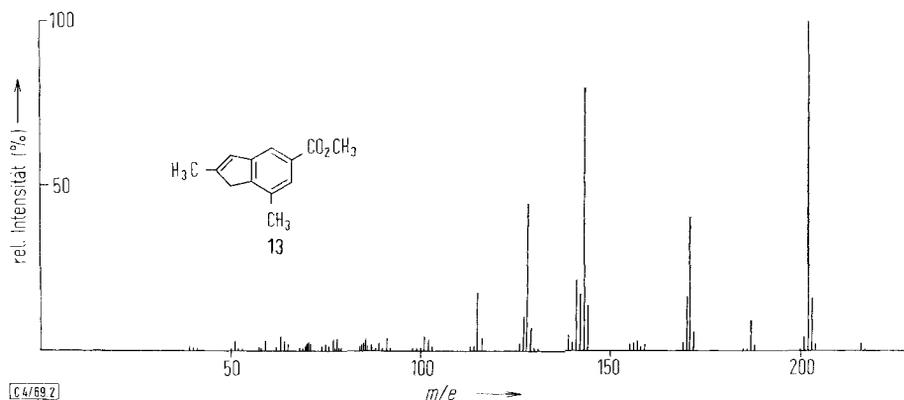
13



14



Abbild. 1. 60-MHz-NMR-Spektrum von 2.7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (13) in CDCl₃

Abbild. 2. Elektronenstoß-Massenspektrum von 2,7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**13**)Tab. 1. Lage der Maxima in den UV-Spektren von 2,7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**13**) und 3,7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**14**)

Verbindung	λ_{\max} (nm)	$\log \epsilon$
13	309	2.99
	273 (Schulter)	3.67
	256 (Schulter)	3.92
	234	4.58
14	305	2.88
	267 (Schulter)	3.47
	255 (Schulter)	3.85
	233	4.58

Tab. 2. Lage der Signale in den NMR-Spektren von 2,7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**13**) und 3,7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (**14**)

Verbindung	Zuordnung der Signale	δ -Werte (ppm)	Multiplizität
13	2 aromatische H	7.73/7.65	d
	1 Methin-H am Indenring	6.53	m
	2 Methylen-H am Indenring	3.22	m
	3 Methyl-H am Indenring	2.15	s
	3 Methyl-H des Esters	3.90	s
	3 Methyl-H am Benzolring	2.35	s
14	2 aromatische H	7.82/7.73	d
	1 Methin-H am Indenring	6.25	m
	2 Methylen-H am Indenring	3.23	m
	3 Methyl-H am Indenring	2.20	m
	3 Methyl-H des Esters	3.95	s
	3 Methyl-H am Benzolring	2.38	s

Herrn Prof. Dr. G. Ourisson, Institut de Chimie, Université de Strasbourg, Strasbourg, danken wir für wertvolle Hinweise.

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der Spektren vergleiche vorstehende Arbeit¹⁾.

4-Nitro-3-methyl-benzoessäure-methylester (2): 300.0 g *4-Nitro-3-methyl-benzoessäure (1)* werden in 11 Methanol mit 40 ccm konz. Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt. Dann wird der Ansatz mit Wasser bis zur Kristallabscheidung versetzt, das ausgeschiedene Material nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 250.0 g **2** in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 82—83°.

4-Amino-3-methyl-benzoessäure-methylester (3): 62.0 g **2** werden in 500 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst und bei 40—55° mit 10.0 g Rancy-Nickel hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt: 52.0 g **3** in farblosen Prismen vom Schmp. 120—122°. Aus vier Ansätzen resultieren insgesamt 200.0 g **3**.

3-Methyl-4-formyl-benzoessäure (4): a) 33.0 g feingepulvertes **3** werden in 45 ccm konz. Salzsäure, 40 ccm Wasser und 80.0 g Eis bei 0° mit einer Lösung von 14.0 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser diazotiert; dann wird eine Lösung von 18.0 g Natriumacetat ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) in 30 ccm Wasser zugegeben und das Gemisch bei 0° gehalten.

b) 9.2 g Paraformaldehyd und 21.0 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 130 ccm Wasser bis zur klaren Lösung erhitzt; dann werden 41.0 g Natriumacetat zugefügt, weitere 15 Min. unter Rückfluß erhitzt und auf 0° abgekühlt.

c) 5.0 g Kupfersulfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$), 0.8 g Natriumsulfit und 140.0 g Natriumacetat werden in 145 ccm Wasser gelöst und die Lösung ebenfalls auf 0° abgekühlt.

In einem 1.5-l-Sulfierkolben werden die Lösungen b und c gemischt und dazu innerhalb von 30 Min. bei 0° die Lösung a eingetropfet. Nach 30 Min. Rühren bei 0° und 1 Stde. bei 20° wird mit konz. Salzsäure angesäuert und nach Zusatz von weiteren 200 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach etwa 1 Stde. ist das dunkle Harz in Lösung gegangen unter gleichzeitiger Abscheidung von Kristallen. Nach Aufbewahren über Nacht bei Raumtemp. werden die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zweimal aus Aceton/Benzol (Aktiv-Kohle) umkristallisiert: 24.0 g Aldehyd in blaßgelben wetzsteinförmigen Nadeln vom Schmp. 220—222°. Aus sechs Ansätzen resultieren insgesamt 120.0 g Aldehyd **4**.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ (164.1) Ber. C 65.85 H 4.91 Gef. C 65.81 H 4.90

Semicarbazon: Aus 0.15 g **4**, 0.2 g Semicarbazid-hydrochlorid und 0.2 g Natriumacetat in 5 ccm Methanol in 15 Min. unter Rückfluß. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 274—275° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (221.2) Ber. C 54.29 H 5.01 N 19.00 Gef. C 54.31 H 4.98 N 18.88

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus **4** und einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Aus Äthanol/Chloroform orangefarbene Prismen vom Schmp. 294° (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ (344.3) Ber. C 52.33 H 3.51 N 16.28 Gef. C 52.28 H 3.50 N 16.19

3-Methyl-4-formyl-benzoessäure-methylester (5): 10.0 g **4** werden in 100 ccm Äther und 10 ccm Methanol mit äther. Diazomethan-Lösung in geringem Überschuß versetzt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand liefert nach Destillation im Säbelkolben 9.0 g farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 158—160°, das im Eisschrank nach kurzem Aufbewahren kristallisiert. Schmp. 37—38°.

NMR (60 MHz, CCl_4): δ 2.70 (s, CH_3), 3.91 (s, CO_2CH_3), 7.75 (m, 3 aromatische H) und 10.25 ppm (s, CHO).

IR (Nujol): 1685 (CHO) und 1715/cm (CO_2CH_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (178.2) Ber. C 67.40 H 5.66 Gef. C 67.35 H 5.66

3-Methyl-4-hydroxymethyl-benzoesäure-methylester (6): 10.0 g **4** werden in einer Lösung von 2.42 g Natriumhydroxid in 35 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser gelöst; nach dem Abkühlen auf 0° wird eine Lösung von 1.2 g *Natriumborhydrid* in 2 ccm Wasser und 30 ccm Äthanol innerhalb von 30 Min. zugetropft und nach 10 Min. Rühren bei 0° das überschüss. Hydrid mit 10proz. Schwefelsäure zersetzt, der Ansatz ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Äther mit äther. *Diazomethan*-Lösung bei 0° versetzt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird in Benzol gelöst und über 250.0 g Aluminiumoxid (Akt.-St. II, neutral) chromatographiert. Zunächst eluieren 4 l Benzol ein Produkt, das nicht weiter untersucht wurde; dann eluieren 6 l Äther 6.2 g **6** als farbloses Öl. Das Öl von 10 Ansätzen wird i. Vak. destilliert und liefert 50.0 g **6** als Öl vom Sdp._{0.1} 132°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (180.2) Ber. C 66.65 H 6.71 Gef. C 66.58 H 6.73

p-Nitro-benzoat: Aus 1.0 g **6** und 1.0 g *p-Nitro-benzoylchlorid* in Pyridin in 24 Stdn. bei Raumtemp.; aus Methanol/Methylenchlorid seidige Nadeln vom Schmp. 120–121°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (329.3) Ber. C 62.00 H 4.59 N 4.25 Gef. C 61.96 H 4.56 N 4.17

3-Methyl-4-chlormethyl-benzoesäure-methylester (7): 48.0 g **6** werden in 50 ccm Benzol mit 50 ccm *Thionylchlorid* 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand i. Vak. destilliert: 45.0 g Öl vom Sdp._{0.1} 111°, das spontan kristallisiert; aus Petroläther flache Nadeln vom Schmp. 52–53°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ (198.6) Ber. C 60.47 H 5.58 Cl 17.85 Gef. C 60.46 H 5.49 Cl 17.15

Methyl-[2-methyl-4-methoxycarbonyl-benzyl]-malonsäure-diäthylester (8): Zu einer Lösung von 5.52 g Kalium in 150 ccm *tert.-Butylalkohol* werden 24.48 g *Methylmalonsäure-diäthylester* hinzugefügt und dann innerhalb von 20 Min. unter Rühren eine Lösung von 28.16 g **7** in 80 ccm *tert.-Butylalkohol* zugetropft. Anschließend wird der Ansatz 7 Stdn. auf 80–82° erhitzt, über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt, mit Wasser verdünnt und viermal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert: 33.5 g Öl vom Sdp._{0.1} 172°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (336.4) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.25 H 7.16

Methyl-[2-methyl-4-carboxy-benzyl]-malonsäure (9): 33.0 g **8** werden in 80 ccm Methanol und 40 ccm Wasser mit 40.0 g *Kaliumhydroxid* 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und anschließend das Methanol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird langsam unter Kühlen mit konz. Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Produkt abgesaugt, mit verd. kalter Salzsäure und wenig kaltem Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet: 26.0 g **9** vom Schmp. 200–202° (Zers.). Aus Aceton farblose Prismen vom Schmp. 208–209° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (266.2) Ber. C 58.64 H 5.30 Gef. C 58.64 H 5.27

α -Methyl- β -[2-methyl-4-carboxy-phenyl]-propionsäure (10): 25.0 g **9** werden im Metallbad 20 Min. auf 210° erhitzt, wonach die Kohlendioxidentwicklung beendet ist. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert und liefert 19.5 g **10** in farblosen Prismen vom Schmp. 196–197°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222.2) Ber. C 64.85 H 6.35 Gef. C 64.81 H 6.33

2.4-Dimethyl-6-methoxycarbonyl-indanon (11): 12.0 g feinst pulverisiertes **10** werden unter Rühren mit 400.0 g *Polyphosphorsäure* 10 Min. lang auf 120° erhitzt, wonach eine klare braune Lösung entstanden ist. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen in 1 l eiskaltes Wasser gegossen, ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Äther mit einem geringen Überschuß äther. *Diazomethan*-Lösung 5 Min. bei 0° aufbewahrt. Dann wird das überschüss. Diazomethan mit einigen Tropfen Essigsäure zerstört, die äther. Lösung mit Wasser, Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert, wobei ein schwach gelbes Öl vom Sdp._{0.1} 155–158° resultiert, das beim Verreiben mit Petroläther sofort kristallisiert. Aus Hexan 8.0 g glasglänzende Prismen vom Schmp. 66°.

NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (d, *J* = 8 Hz, CH₃–C–H), 2.39 (s, CH₃), 2.73 (m, CH₂), 3.20 (m, Fünfring-CH), 3.93 (s, CO₂CH₃) und 8.06/8.18 ppm (2 aromatische H).

IR (CHCl₃): 1720/cm (CO₂CH₃).

C₁₃H₁₄O₃ (218.2) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.55 H 6.47

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus **11** und **2.4-Dinitro-phenylhydrazin**; aus Äthanol/Chloroform orangerote Prismen vom Schmp. 238°.

C₁₉H₁₈N₄O₆ (398.4) Ber. C 57.28 H 4.55 N 14.07 Gef. C 57.18 H 4.46 N 14.10

1-Hydroxy-2.4-dimethyl-6-methoxycarbonyl-indan (12): 7.2 g **11** in 35 ccm Äthanol werden bei Raumtemp. mit einer Lösung von 0.72 g *Natriumborhydrid* in 15 ccm Äthanol und 3.5 ccm Wasser versetzt. Nach 20 Min. wird der Ansatz mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; der Rückstand wird in 150 ccm Benzol/Hexan (1:1) gelöst und über 200 g Aluminiumoxid (Akt.-St. II, neutral) chromatographiert. Zunächst eluieren 500 ccm Benzol/Hexan (1:1) wenig Öl, dann 8 l Benzol ein Öl, das mit Hexan spontan kristallisiert. Aus Methylenchlorid/Hexan 5.0 g farblose Nadeln vom Schmp. 99–100°.

C₁₃H₁₆O₃ (220.3) Ber. C 70.89 H 7.32 Gef. C 70.86 H 7.33

2.7-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-inden (13): 4.8 g **12** werden in 50 ccm absol. Benzol mit 1.0 g *p-Toluolsulfonsäure* 30 Min. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, die Benzolphase abgetrennt, mit Wasser, Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ccm Hexan über 100 g Aluminiumoxid (Akt.-St. II, neutral) chromatographiert. 1.5 l Hexan eluieren ein farbloses Öl, das beim Abkühlen sofort kristallisiert. Aus Pentan 3.7 g glänzende Prismen vom Schmp. 74–76°.

IR (CCl₄): 1720/cm (CO₂CH₃).

C₁₃H₁₄O₂ (202.2) Ber. C 77.20 H 6.98 Gef. C 77.19 H 6.96