

Die Synthese von 8-Methoxy-1,2,3,9-tetrahydro-4-fluorenon

Zur Herstellung von 4-Fluorenonen, 2. Mitt.

Von

Dieter Binder und Christian R. Noe

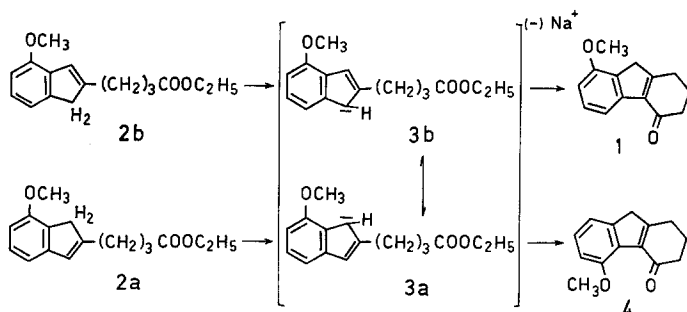
Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Österreich

*(Eingegangen am 30. Juli 1976)**Preparation of 4-Oxofluorenes Part 2. The Synthesis of 8-Methoxy-1,2,3,9-tetrahydro-4-fluorenone*

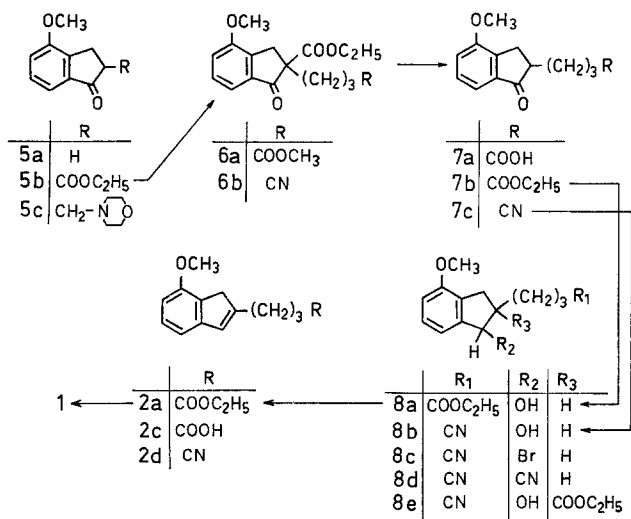
The title compound **1** is synthesized as follows: Carbethoxylation of **5 a** and subsequent alkylation yield **6 a** which is transformed into **7 b**. **7 b** is reduced by NaBH_4 to yield the isomeric esters **8 a** which are subjected to dehydration using $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{SO}_4$ as dehydrating agent. The resulting **2 a** is subjected to intramolecular ring closure using sodium hydride as condensating agent. Structural proof for **1** is given as well by interpretation of its $^1\text{H-NMR}$ -spectrum as by transformation into **11** by hydrogenation and *Wolff-Kishner* reaction and synthesis of **11** by another unambiguous method which involves *Storck*-reaction of **5 a** to yield **12 a**, hydrogenation and *Wolff-Kishner* reaction of **13**.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Herstellung von neuen analgetisch wirksamen Stickstoffheterocyclen benötigten wir die Verbindung **1**. In einer früheren Arbeit haben wir die Synthese des unsubstituierten 1,2,3,9-Tetrahydro-4-fluorenon durch intramolekulare *Dieckmann*-Kondensation von 2-Indenbuttersäureäthylester beschrieben¹. Diese Cyclisierung verläuft über die Bildung eines Indenylanions. Es ist literaturbekannt, daß es unter den für die Reaktion benötigten Bedingungen zu einer Umlagerung der Doppelbindung kommen kann². Eine solche Umlagerung war im Falle der Synthese unsubstituierter 1,2,3,9-Tetrahydro-4-fluorenone ohne Bedeutung. Bei der Herstellung von am Aromaten substituierten Derivaten können jedoch prinzipiell 2 Isomere entstehen. So war im Falle des Ringschlusses von **2 a** oder **2 b** als mögliches Reaktionsprodukt außer **1** noch die Verbindung **4** in Betracht zu ziehen.

Die Überlegung, daß das Anion **3 a** wegen des + *M*-Effekts der Methoxygruppe am Aromaten weniger begünstigt sein sollte als sein Resonanzisomeres **3 b**, und die Betrachtung des *Dreiding*modells, welche im Falle eines Ringschlusses von **3 a** zu **4** eine sterische Behinderung



durch die Methoxygruppe wahrscheinlich machte, ließen uns jedoch die Bildung von **1** als wesentlich begünstigt gegenüber **4** erscheinen, so daß wir uns zu einem der unsubstituierten Reihe analogen Synthesekonzept, ausgehend von **5 a**, entschlossen:



Selbstverständlich wäre als Ausgangsprodukt für die Synthese von **1** auch 7-Methoxy-1-indanon an Stelle von **5 a** in Frage gekommen, doch entschieden wir uns zunächst für **5 a**, weil für den Fall eines falsch oder unbefriedigend verlaufenden Ringschlusses von **2 a** zu **1** als Synthese-

alternative die Umsetzung der Hydroxylgruppe von **8 b** zum Nitril **8 d** und anschließende *Dieckmann*-Kondensation zur Verfügung gestanden wäre.

5 b wurde durch Carbäthoxylierung von **5 a** mit Diäthylcarbonat hergestellt, die anschließende Alkylierung zu **6 a** wurde sowohl in Äthanol/Natriumalkoholat, *DMF*/Natriumalkoholat und *DMF*/ NaH mit guter Ausbeute durchgeführt. **6 a** wurde alkalisch zu **7 a** verseift und decarboxyliert. **7 b** wurde aus **7 a** durch azeotrope Veresterung erhalten.

Die Synthese von **7 b** wurde auch durch Alkylierung von **5 b** zu **6 b**, Verseifung und Decarboxylierung zu **7 c** und *Pinner*sche Verseifung zu **7 b** durchgeführt; die ersterwähnte Synthesevariante erschien jedoch überlegen.

Die Reduktion von **7 b** bzw. **7 c** mittels Natriumborhydrid führte zu den Hydroxyverbindungen **8 a** bzw. **8 b**. Daß es sich bei **8 a** bzw. **8 b** um *cis/trans*-Isomerengemische handelt, konnte aus den Kernresonanzspektren durch Betrachtung des Protons am C-1 entnommen werden. Für dieses Proton traten nämlich zwei jeweils dublettisch aufgespaltene Signale auf (**8 a**: $\delta = 4,68$, $\delta = 4,93$; **8 b**: $\delta = 4,75$ und $\delta = 4,95$). Die Kopplungskonstante betrug in allen Fällen 6 Hz. Da jedoch das Signal bei höherem Feld in ungefähr doppelter Intensität gegenüber dem Signal bei tieferem Feld auftrat, konnte dieses dem bei der Reaktion bevorzugt gebildeten Isomeren mit *trans*-ständigen Wasserstoffen am C-1 und C-2 zugeordnet werden. Bei dem durch Reduktion von **6 b** mit Natriumborhydrid hergestellten **8 e** konnte hingegen nur ein verbreitertes Singulett bei $\delta = 5,35$ für das Proton H-1 gefunden werden.

Es wurde bereits erwähnt, daß als Synthesealternative auch die Umsetzung von **8 b** mit Phosphortribromid zu **8 c**, anschließender Austausch zum Nitril **8 d** und *Dieckmann*-Cyclisierung ins Auge gefaßt worden war. **8 c** wurde dabei ebenfalls als Isomerengemisch erhalten, wobei diesmal allerdings die beiden Dubletts ($J = 6$ Hz) bei $\delta = 5,1$ und $\delta = 5,43$ in etwa gleicher Intensität auftraten. **8 c** spaltete sehr leicht HBr unter Bildung von **2 d** ab. Da es bei der Umsetzung von **8 c** zu **8 d** ebenfalls zu einer beträchtlichen Eliminierung zu **2 d** kam, wurde dieser Weg fallengelassen.

Bei der Dehydratisierung des Isomerengemisches **8 a** konnten bei Anwendung von Kaliumhydrogensulfat, das bei der Synthese des unsubstituierten 1,2,3,9-Tetrahydro-4-fluorenon mit gutem Erfolg zur Dehydratisierung eingesetzt worden war, nur relativ schlechte Ausbeuten (50%) erzielt werden. Auch ein Dehydratisierungsversuch mit Ameisensäure brachte nicht den gewünschten Erfolg. Als ideales Dehydratisierungsmittel bewährte sich schließlich *DMSO*/Schwefelsäure. Bei der Dehydratisierung von **8 a** durch teilweise Verseifung anfallendes **2 c** wurde azeotrop wieder zu **2 a** verestert.

Der Ringschluß von **2 a** zu **1** wurde in Dioxan, Benzol und Toluol mit Natriumhydrid als Kondensationsmittel durchgeführt. **1** wurde in 65% Ausbeute erhalten, als Nebenprodukt fiel ein farbstoffartiges Produkt an, welches nicht weiter charakterisiert wurde.

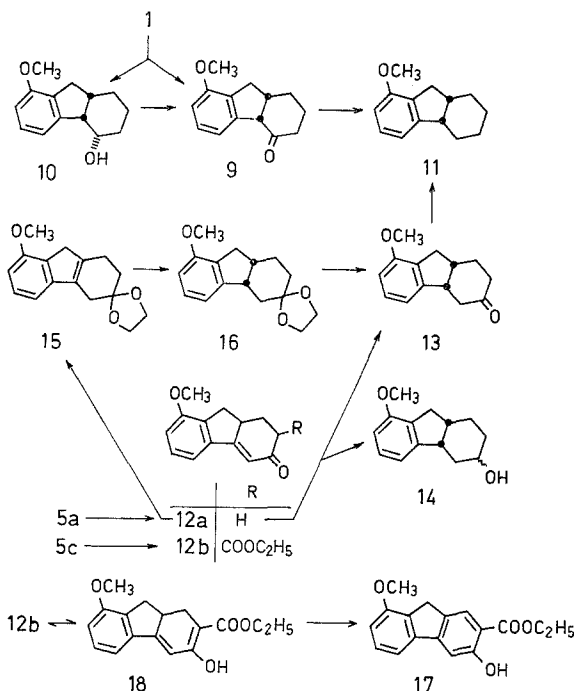
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** trat wiederum ein „deshielding“-Effekt des Protons an C-5 auf, wie er bereits beim unsubstituierten Produkt diskutiert worden war¹. Die 3 aromatischen Protonen von **1** bildeten ein *AMX*-Spektrum, wobei das bei tiefstem Feld auftretende Dublett für H-5 arom. mit $\delta = 7,78$ beträchtlich tiefer lag als H-6 arom. ($\delta = 7,3$) und H-7 arom. ($\delta = 6,8$). Im Ausgangsprodukt **2 a**, bei welchem kein „deshielding“-Effekt auftrat, war das tiefste Signal bei $\delta = 7,25$ erschienen. Der im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung (0,9 ppm) geringere Wert der anisotropen Verschiebung von H-5 arom. (0,48 ppm) läßt sich mit der zu H-5 p-ständigen Methoxygruppe erklären, welche o- und p-ständige Protonen besonders stark gegen höheres Feld verschiebt. Dieser „deshielding“-Effekt diente als Beweis, daß der Ringschluß tatsächlich zu **1** geführt hatte, da im Falle eines Ringschlusses zu **4** wegen der Methoxygruppe an C-5 kein „deshielding“-Effekt hätte auftreten können.

Um darüber hinaus einen Ringschluß zu **4** mit völliger Sicherheit auszuschließen und die Struktur von **1** endgültig zu sichern, setzten wir **1** zur Verbindung **11** um und versuchten, **11** auch noch einem anderen, sterisch eindeutigen Weg herzustellen.

Dazu wurde zunächst **1** katalytisch zum Gemisch von **9** und **10** hydriert, wobei — wie im Falle der unsubstituierten Verbindungen — ausschließlich das *cis*-anellierte Isomere isoliert wurde. Eine ähnliche stereospezifische Reduktion beschreibt Hayes³, der mittels Raney-Nickel in alkalische Lösung 2,3,4,9-Tetrahydro-1-fluorenol zum *cis*-1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-9*H*-fluoren-1-ol mit zu den Wasserstoffen an **4 a** und **9 a** *trans*-ständiger Hydroxylgruppe reduzierte. **9** ließ sich von **10** säulenchromatographisch abtrennen und konnte auch mittels Bichromat/Schwefelsäure leicht zu **10** oxidiert werden. Aus **10** wurde mittels einer Wolff—Kishner-Reduktion **11** hergestellt.

Zum chemischen Strukturbeweis wurde nun zunächst **5 a** mittels einer Mannich-Reaktion in **5 c** verwandelt und dieses in einer Robinson—Mannich-Reaktion mit Acetessigesten zu **12 b** cyclisiert. Dieses wollten wir zu **12 a** decarboxylieren. Interessanterweise verliefen jedoch alle Versuche zu einer sauren Decarboxylierung zum aromatischen Produkt **17**. Eine Erklärung für dieses Verhalten gab das H-NMR-Spektrum, aus welchem hervorging, daß **12 b** praktisch quantitativ in der Enolform **18** vorliegt. **12 a** konnte schließlich über eine thermische Decarboxylierung mittels Glycerin/Wasser bei 180°⁴ erhalten werden.

Wesentlich einfacher und mit besserer Ausbeute verlief aber die *Storck*-Reaktion des mit Morpholin hergestellten Enamins von **5 a** mit Methylvinylketon zu **12 a**. Aus **12 a** stellten wir durch katalytische Hydrierung **13** her. Auch diesmal entstand bei der katalytischen Hydrierung neben dem gewünschten Keton **13** durch Weiterhydrierung der Alkohol **14**, welcher säulenchromatographisch abgetrennt wurde. Bei



14 dürfte es sich um kein Isomerengemisch handeln, die sterische Zuordnung wurde aber wegen der geringen Bedeutung der Verbindung für die vorliegende Arbeit nicht weiter untersucht.

Um die *cis*-Ständigkeit der Protonen **4 a** und **9 a** der Verbindung **13** zu sichern, führten wir die katalytische Hydrierung des aus **12 a** hergestellten Dioxolans **15** analog zu *Bejakchyan et al.*⁵ durch. Diese Autoren hatten *cis*-1,2,4,4 a,9,9 a-Hexahydro-3-fluorenon auf diese Weise aus dem α,β -ungesättigten Keton mit 90% Ausbeute erhalten. Auch im Falle von **12 a** kam es bei der Ketalisierung zu einer Umlagerung der Doppelbindung nach **4 a,9 a**, was durch das Singulett für die Protonen an C-9 bei $\delta = 3,16$ im ¹H-NMR-Spektrum bestätigt wurde. **16** wurde entketalisiert und das erhaltene Produkt **13** war mit dem aus der direkten Hydrierung gewonnenen Produkt identisch. *Wolff—Kishner*-Reduktion

von **13** ergab schließlich **11**. Der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren bewies die Identität der beiden auf verschiedenem Wege hergestellten Substanzen **11**, womit die Struktur von **1** endgültig bewiesen war.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer R 12 A aufgenommen; die chemische Verschiebung δ wurde gegen *TMS* als interne Bezugssubstanz gemessen.

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

4-Methoxy-1-oxo-indan-2-carbonsäureäthylester (**5 b**)

Zu einer Suspension von 60 g (2,5 Mol) NaH und 531 g (4,5 Mol) Diäthylcarbonat in 750 ml absol. Benzol wurden bei 60° 162 g (1 Mol) **5 a** im Laufe von 2 Stdn. unter kräftigem Rühren zugetropft. Es wurde 1 Stde. nachgerührt, auf 0° gekühlt und 250 ml Eisessig zugetropft. Sodann wurde auf Eis/HCl gegossen, die org. Phase abgetrennt, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Anschließend wurde aus einem Gemisch von Hexan mit 5% Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, Ausb. 210 g (94%) **5 b**, farblose Kristalle, Schmp. $72-74^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 66,66, H 6,02. Gef. C 66,76, H 6,00.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,95-7,35$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 4,20$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,87$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,15-3,70$ (m, 3 H, ArCH_2CHCO), $\delta = 1,28$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

4-Methoxy-2-morpholinomethyl-1-indanon (**5 c**)

18 g **5 a**, 14 g Morpholinhydrochlorid und 3,75 g Paraformaldehyd wurden in 30 ml absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf -10° gekühlt und die ausfallenden Kristalle abgesaugt, Ausb. 13 g (39%) Hydrochlorid von **5 b**, farblose Kristalle, Schmp. $168-169^\circ$ (aus Äthanol/Äther).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 59,60, H 6,83, N 4,63.

Gef. C 59,61, H 6,89, N 4,63.

Freie Base: farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,95-7,35$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 3,92$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 2,3-3,85$ (m, 13 H).

2-Carbäthoxy-4-methoxy-1-oxo-2-indanbuttersäurenitril (**6 b**)

28,1 g (0,12 Mol) **5 b** in 100 ml absol. DMF wurden unter Rühren mit 3,5 g (0,146 Mol) NaH versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 28,1 g γ -Jodbutyronitril zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf 70° erwärmt. Das DMF wurde im Vak. entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Die org. Phase wurde gewaschen,

getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 27 g (74%) farblose Kristalle, Schmp. 57—60°.

$C_{17}H_{19}NO_4$. Ber. C 67,76, H 6,36, N 4,65.
Gef. C 67,51, H 6,29, N 4,55.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6,95$ — $7,45$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 4,14$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,9$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 1,6$ — $3,5$ (m, 8 H), $\delta = 1,17$ (t, 3 H, CH_2CH_3).

2-Äthoxycarbonyl-4-methoxy-1-oxo-2-indanbuttersäuremethylester (6 a)

Aus **5 b** nach der gleichen Vorschrift, wie für **6 b** angegeben, durch Alkylierung mit γ -Jodbuttersäuremethylester erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 82—83°.

$C_{18}H_{22}O_6$. Ber. C 64,65, H 6,63. Gef. C 64,73, H 6,69.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7$ — $7,48$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 4,1$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,9$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,6$ (s, 3 H, $COOCH_3$), $\delta = 3,54$ und $\delta = 2,99$ (AB, $J = 18$ Hz, $ArCH_2C$), $\delta = 1,47$ — $2,4$ (m, 6 H, $IndCH_2CH_2CH_2CO$), $\delta = 1,17$ (t, 3 H, CH_2CH_3).

4-Methoxy-1-oxo-2-indanbuttersäure (7 a)

Zu einer siedenden Lösung von 167 g (0,5 Mol) **6 a** in 1 l 70proz. Äthanol wurde im Verlaufe 1 Stde. eine Lösung von 84 g (1,5 Mol) KOH in 70proz. Äthanol zuge tropft. Nach einer weiteren Stde. wurde im Vak. eingengt, abgekühlt, mit 2 l Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die wäßr. Phase wurde angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, Ausb. 95 g (77%), farblose Kristalle, Schmp. 107—108° [Äther/Petroläther (= P.Ä)].

$C_{14}H_{16}O_4$. Ber. C 67,73, H 6,50. Gef. C 67,87, H 6,55.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,75$ (s, 1 H, COOH, austauschbar mit D_2O) $\delta = 6,97$ — $7,44$ (m, 3 H, $H_{arom.}$), $\delta = 3,85$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 2,2$ — $3,5$ (m, 5 H, H-*Ind.* und CH_2CO), $\delta = 1,6$ — $2,1$ (m, 4 H, $IndCH_2CH_2CH_2CO$).

4-Methoxy-1-oxo-2-indanbutyronitril (7 c)

Zu einer Lösung von 30 g (0,1 Mol) **6 b** in 300 ml 70proz. Äthanol wurde im Verlaufe 1 Stde. eine Lösung von 10,2 g (0,2 Mol) KOH in 70proz. Äthanol in der Siedehitze zuge tropft. Nach einer weiteren Stde. wurde abgekühlt, der Alkohol weitgehend entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Die Ätherphase wurde mit 0,5N-NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, Ausb. 16,8 g (73,7%), farblose Kristalle, Schmp. 90—91°.

$C_{14}H_{15}NO_2$. Ber. C 73,34, H 6,59, N 6,10.
Gef. C 73,14, H 6,55, N 5,89.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6,9$ — $7,35$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 3,89$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 2,3$ — $3,5$ (m, 5 H, H-*Ind.* und CH_2CN), $\delta = 1,6$ — $2,0$ (m, 4 H, $IndCH_2CH_2CH_2CN$).

4-Methoxy-1-oxo-2-indanbuttersäureäthylester (7 b)

a) Eine Lösung von 350 g **7 a** in 900 ml $CHCl_3$ und 400 ml Äthanol wurde mit 5 ml konz. H_2SO_4 versetzt und am Wasserabscheider rückfluß-

gekocht. Nach beendigter Wasserabscheidung wurde im Vak. eingengt und das Reaktionsgemisch zwischen NaHCO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 verteilt. Das nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen der org. Phase erhaltene tiefrote Öl wurde in Benzol/Äther = 9 : 1 gelöst und über 700 g Kieselgel 60 (Merck), 0,063—0,2, filtriert, wobei 365 g (93,7%) chromatographisch reines **7 b** erhalten wurde.

b) 6 g **7 c** wurden in der zehnfachen Gewichtsmenge absol. Äthanol gelöst und bei 0° trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde über Nacht bei 5° gehalten, unter vermindertem Druck eingengt und zwischen Wasser und Äther verteilt. Es wurden 6 g (83%) **8 b** erhalten, die, wie unter a) angegeben, gereinigt wurden. Farblose Kristalle, Schmp. 68—71°.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,87\text{—}7,35$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 4,15$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,81$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 1,26$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

1-Hydroxy-4-methoxy-2-indanbuttersäureäthylester (**8 a**)

Zu 380 g (1,38 Mol) **7 b** in 1 l Äthanol wurden portionsweise 26,2 g (0,49 Mol) NaBH_4 unter Rühren eingetragen, über Nacht bei 40° gerührt, eingengt und zwischen Äther und 2N-HCl verteilt. Nach dem Waschen und Trocknen der org. Phase wurde eingedampft und 340 g (90%) **9 a** als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,61\text{—}7,32$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 4,93$ (d, $J = 6$ Hz, 1/3 H, CHOH , $\text{H}_1\text{—H}_2 = \text{cis}$), $\delta = 4,68$ (d, $J = 6$ Hz, 2/3 H, CHOH , $\text{H}_1\text{—H}_2 = \text{trans}$), $\delta = 4,06$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,72$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 1,20$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

1-Hydroxy-4-methoxy-2-indanbuttersäurenitril (**8 b**)

Aus **7 c** nach der für **8 a** angegebenen Vorschrift.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,68\text{—}7,38$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 4,95$ (d, $J = 6$ Hz, 0,25 H, CHOH , $\text{H}_1\text{—H}_2 = \text{cis}$), $\delta = 4,75$ (d, $J = 6$ Hz, 0,75 H, CHOH , $\text{H}_1\text{—H}_2 = \text{trans}$), $\delta = 3,8$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 2,12$ (s, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O).

2-(γ -Cyanpropyl)-1-hydroxy-4-methoxy-indan-2-carbonsäureäthylester (**8 e**)

Aus **6 b** nach der für **8 a** angegebenen Vorschrift.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,65\text{—}7,32$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 5,35$ (s, 1 H, CHOH), $\delta = 4,14$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,78$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 1,22$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

1-Brom-4-methoxy-2-indanbuttersäurenitril (**8 c**)

4,6 g (0,02 Mol) **8 b** wurden in 40 ml Benzol auf 4° gekühlt und 1,9 g (0,007 Mol) PBr_3 in 10 ml Benzol langsam zutropfen gelassen. Dann wurde 20 Std. bei Raumtemp. gerührt, mit Eiswasser geschüttelt, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Produkt wurde über Kieselgel 60 (Merck), 0,063—0,2, chromatographiert (Laufmittel: Benzol/Äther = 10 : 1). Farbloses Öl, Ausb. 4,2 g (68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,65\text{—}7,3$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 5,43$ (d, $J = 6$ Hz, 0,5 H, CHOH , $\text{H}_1\text{—H}_2 = \text{cis}$), $\delta = 5,10$ (d, $J = 6$ Hz, 0,5 H, CHOH , $\text{H}_1\text{—H}_2 = \text{trans}$), $\delta = 3,79$ (s, 3 H, OCH_3).

7-Methoxy-2-indenbuttersäure (2 c) und 7-Methoxy-2-indenbuttersäureäthylester (2 a)

99 g **8 a** in 400 ml *DMSO* wurden mit 3,25 ml konz. H_2SO_4 versetzt und 4 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch auf Eiswasser gegossen und ausgeäthert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wurde über eine Säule, gefüllt mit 500 g Kieselgel 60 (Merck), 0,063—0,2, chromatographiert (Laufmittel: Benzol). Es wurden 57 g (61,6%) **2 a** erhalten.

Aus den wäßr. Phasen wurden 27 g (32,7%) **2 c** isoliert, das sich nach der für **7 b** angegebenen Vorschrift zu **2 a** verestern ließ.

2 c: farblose Kristalle, Schmp. 107,5—109,5°.

$C_{14}H_{16}O_3$. Ber. C 72,39, H 6,94. Gef. C 72,37, H 7,00.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6,5$ — $7,4$ (m, 4 H, 3 H arom. und $ArCH=$), $\delta = 3,82$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,25$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 1,8$ — $2,7$ (m, 6 H, $IndCH_2CH_2CH_2CO$).

2 a: farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6,5$ — $7,4$ (m, 4 H, 3 H arom. und $ArCH=$), $\delta = 4,12$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,85$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,28$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 1,8$ — $2,7$ (m, 6 H, $Ind-CH_2CH_2CH_2CO$), $\delta = 1,23$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

7-Methoxy-2-indenbuttersäurenitril (2 d)

Aus **8 b** nach der für **2 a** angegebenen Vorschrift. Farblose Kristalle, Schmp. 72—74° (Äthanol).

$C_{14}H_{15}NO$. Ber. C 78,84, H 7,09, N 6,56.
Gef. C 78,90, H 7,23, N 6,55.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 6,50$ — $7,35$ (m, 4 H, 3 H arom. und $ArCH=$), $\delta = 3,85$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,24$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 1,78$ — $2,72$ (m, 6 H, $Ind-CH_2CH_2CH_2CO$).

8-Methoxy-1,2,3,9-tetrahydro-4-fluorenon (1)

Zu einer Suspension von 14,4 g (0,6 Mol) NaH in 200 ml absol. Dioxan wurden in N_2 -Atmosphäre bei Siedetemp. 70 g (0,27 Mol) **2 a** in 150 ml absol. Dioxan im Laufe von 30 Min. zugetropft. Es wurde weitere 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, überschüssiges NaH mit kaltem Äthanol zersetzt und auf Eis/HCl gegossen. Nach Ausschütteln mit CH_2Cl_2 wurde die org. Phase mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther digeriert, Ausb. 37 g (64%), farblose Kristalle, Schmp. 146—148° (subl.).

$C_{14}H_{14}O_2$. Ber. C 78,48, H 6,59. Gef. C 78,41, H 6,61.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,78$, $\delta = 7,3$, $\delta = 6,8$ (*AMX*, H-5, H-6, H-7), $\delta = 3,8$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,37$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 2,0$ — $2,75$ (m, 6 H, $COCH_2CH_2CH_2C=$).

(4a RS, 9a RS)-1,2,3,4 a,9,9 a-Hexahydro-8-methoxy-4-fluorenon (9) und (4 RS, 4 a SR, 9 a RS)-2,3,4,4 a,9,9 a-Hexahydro-8-methoxy-1H-fluorenon-4-ol (10)

Eine Lösung von 13,5 g **1** in 300 ml Dioxan wurde mit 2,4 g 10proz. Pd/Aktivkohle in einer Schüttelapparatur bei 3 kp/cm² Ausgangsdruck bis zum

Ende der H₂-Aufnahme hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert, das Dioxan im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit 2*N*-NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 12,8 g eines Gemisches von **9** und **10** erhalten wurden.

Säulenchromatographische Trennung von **9** und **10**: 25 g Gemisch wurden über eine Säule [Durchmesser 2 cm, 500 g Kieselgel 60 (Merck), 0,063—0,2, Eluens: Benzol mit 2% Äther] chromatographiert. Zunächst wurden 18,8 g **9** (75%) eluiert. Als zweite Fraktion wurden 4,7 g (18,9%) **10** erhalten.

9: Farblose Kristalle, Schmp. 61—64° (aus *P*Ä/Äther).

C₁₄H₁₆O₂. Ber. C 77,75, H 7,46. Gef. C 77,81, H 7,37.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,7—7,37 (m, 3 H, H arom.), δ = 3,85 (m, 4 H, OCH₃ und ArCHCO), δ = 2,75—3,15 (m, 3 H, ArCH₂CH), δ = 1,55 bis 2,55 (m, 6 H, COCH₂CH₂CH₂CH).

10: Farblose Kristalle, Schmp. 121—122°.

C₁₄H₁₈O₂. Ber. C 77,03, H 8,31. Gef. C 76,89, H 8,54.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,60—7,20 (m, 3 H, H arom.) δ = 4,1 (m, 1 H, CHOH), δ = 3,3 (t, 1 H, ArCHCHOH), δ = 1,8—2,3 (m, 3 H, ArCH₂CH), δ = 1,3—1,9 (m, 7 H, HOCHCH₂CH₂CH₂CH; 1 Proton austauschbar mit D₂O).

Oxidation von **10** zu **9**

15 g **10** wurden in 250 ml Äther gelöst und auf 5° gekühlt. Eine Lösung von 7 g Na₂Cr₂O₇ in 35 ml Wasser und 5 ml konz. H₂SO₄ wurde so zuge- tropft, daß die Temp. nicht über 6° anstieg. Es wurde nachgerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm der vollständige Umsatz festgestellt wurde (etwa 60 Min.). Anschließend wurde die wäßr. Phase abgetrennt, die organ. Phase mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft; 9 g (60%) **9**.

(4*a* *RS*, 9*a* *RS*)-2,3,4,4*a*,9,9*a*-Hexahydro-8-methoxy-fluoren (**11**)

a) Eine Mischung von 0,22 g **9**, 0,24 g 98proz. NH₂NH₂ · H₂O), 0,23 g KOH und 2 g Triäthylenglykol wurde 2 Stdn. bei 140—145° gerührt. Dann wurde mit absteigendem Kühler 90 Min. bei 190° Badtemp. gehalten, wobei Wasser abdestillierte. Anschließend wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherphase mit verd. HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 0,2 g **11** wurden nach Reinigung über eine kurze chromatographische Säule [Kieselgel 60 (Merck), 0,063—0,2, Eluens: Benzol mit 5% Äther] im Kugelrohr bei 0,5 Torr und 100—110° Luftbadtemp. destilliert.

b) Nach der gleichen Vorschrift wurde aus **13** ein identisches Produkt **11** erhalten. Farbl. Krist., Schmp. 27—29°.

C₁₄H₁₈O. Ber. C 83,12, H 8,97. Gef. C 82,84, H 9,06.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,6—7,3 (m, 3 H, H arom.), δ = 3,8 (s, 3 H, OCH₃).

1,2,9,9*a*-Tetrahydro-8-methoxy-3-fluorenon (**12 a**)

20 g **5 a** und 22 g Morpholin wurden in absol. Toluol mit 0,3 g *p*-Toluol- sulfonsäure 16 Stdn. mit aufgesetztem Wasserabscheider unter Stickstoff

rückflußgekocht. Anschließend wurde im Vak. eingedampft, das erhaltene Öl zu einer Lösung von 15 g Methylvinylketon in 50 ml absol. Benzol zuge tropft und 4 Stdn. unter N₂ rückflußgekocht. Nach Einengen im Vak. wurde das verbleibende Öl 16 Stdn. in einem Methanol/Wasser-Gemisch (1 : 1) unter N₂ rückflußgekocht.

Da nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein noch nicht ringgeschlossenes Produkt vorlag, wurde in 90 ml Äthanol mit 3 g KOH 2 Stdn. bei 50° gehalten. Danach wurde das Äthanol entfernt, der Rückstand zwischen Äther und NaOH verteilt, die alkal. Phase angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert, Schmp. (aus Äthanol) 151—154°, Ausb. 16 g (60%).

C₁₄H₁₄O₂. Ber. C 78,48, H 6,59. Gef. C 78,23, H 6,72.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,95—7,4 (m, 3 H, H arom.), δ = 6,28 (s, 1 H, COCH=), δ = 3,79 (s, 3 H, OCH₃).

1,2,4,9-Tetrahydro-8-methoxyspiro[fluoren-3,2'-(1,3-dioxolan)] (15)

1,3 g **12 a** wurden mit einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und 7 g Äthylenglykol in 50 ml Benzol 12 Stdn. am Wasserabscheider rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, Ausb. 1,3 g (82,8%), farblose Kristalle, Schmp. (aus Äther) 67—68°.

C₁₆H₁₈O₃. Ber. C 74,40, H 7,02. Gef. C 74,54, H 7,09.

H-NMR (CDCl₃): δ = 6,54—7,34 (m, 3 H, H arom.), δ = 3,93 (s, 4 H, OCH₂CH₂O), δ = 3,76 (s, 3 H, OCH₃), δ = 3,17 (s, 2 H, ArCH₂C=), δ = 2,4—2,8 (m, 4 H, CH₂C=CCH₂CH₂), δ = 1,72—2,08 (m, 2 H, CH₂CH₂C_{spiro}).

(4a RS, 9a SR)-1,2,4,4a,9,9a-Hexahydro-8-methoxy-fluoren-3-spiro-2'-(1,3-dioxolan) (16)

1,07 g **15** wurden in 100 ml Dioxan mit 0,3 g 10proz. Pd/Aktivkohle bei einem Ausgangsdruck von 2,5 kp/cm² in einer Schüttelapparatur 2 Stdn. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. eingedampft und aus PÄ/Äther umkristallisiert, Ausb. 1 g (93%), farblose Kristalle, Schmp. 96°.

C₁₆H₂₀O₃. Ber. C 73,82, H 7,74. Gef. C 73,94, H 7,80.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,4—7,3 (m, 3 H, H arom.), δ = 3,9 (s, 4 H, OCH₂CH₂O), δ = 3,78 (s, 3 H, OCH₃).

(4a RS, 9a SR)-1,2,4,4a,9,9a-Hexahydro-8-methoxy-3-fluorenon (13) und

(4a RS, 9a SR)-2,3,4,4a,9,9a-Hexahydro-8-methoxy-1H-fluoren-3-ol (14)

a) 1,05 g **13 a** wurden in 50 ml Äthanol mit 0,3 g 10proz. Pd/Aktivkohle bei Normaldruck bis zum Ende der H₂-Aufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. eingedampft. An einer chromatographischen Säule [100 g Kieselgel 60 (Merck), 0,063—0,2, Eluens: Benzol mit 5% Äther] wurden zunächst 0,6 g (57%) **13** eluiert. Als zweite Fraktion wurden 0,4 g (38%) **14** erhalten.

b) 1 g **16** wurde in 20 ml 2N-HCl 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit Benzol extrahiert, die org. Phase mit 2N-NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, Ausb. 0,79 g (95%) **13**.

13: Farblose Kristalle, Schmp. 83,5—85,5 (PÄ/Äther).

C₁₄H₁₆O₂. Ber. C 77,75, H 7,46. Gef. C 77,64, H 7,54.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,6\text{--}7,3$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 3,82$ (s, 3 H, OCH_3).

14: Farblose Kristalle, Schmp. $115\text{--}117^\circ$ (Äthanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Ber. C 77,03, H 8,31. Gef. C 76,76, H 8,32.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6,6\text{--}7,3$ (m, 3 H, H arom.), $\delta = 3,8$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 2,05$ (s, 1 H, OH austauschbar mit D_2O).

9,9a-Dihydro-3-hydroxy-8-methoxy-1H-fluoren-2-carbonsäureäthylester (**18**)

10 g **5 c** wurden mit 15 g CH_3J bei Raumtemp. 10 Stdn. stehengelassen; dann wurde Vak. scharf abgesaugt und der Rückstand mit einer Lösung von 1,2 g Na und 7,1 g Essigsäureäthylester in 32 ml absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die bei -10° ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 5,3 g (30%), farblose Kristalle, Schmp. $141\text{--}142^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 71,31, H 6,34. Gef. C 71,35, H 6,38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13,5$ (s, 1 H, OH austauschbar mit D_2O), $\delta = 6,65$ bis 7,4 (m, 4 H, H arom. und COCH=), $\delta = 4,25$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,83$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,25$ (s, 5 H, $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{C=}$), $\delta = 1,33$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

Versuche zur Decarboxylierung von **18**

a) 3-Hydroxy-8-methoxy-9H-fluoren-2-carbonsäureäthylester (**17**)

0,4 g **18** wurden in einem Gemisch von 10 ml konz. HCl und 10 ml Dioxan 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Ätherphase wurde über 2N-NaOH aufgearbeitet: 0,2 g (50%) **17**. Farblose Kristalle mehrmals aus Äther und Äthanol umkristallisiert, Schmp. $152\text{--}155^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Ber. C 71,05, H 5,96.
Gef. C 71,23, H 5,96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10,97$ (s, 1 H, OH), $\delta = 8,0$ (s, 1 H, H-1), $\delta = 6,65$ bis 7,4 (m, 4 H, H-4, H-5, H-6, H-7), $\delta = 4,42$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,86$ (s, 3 H, OCH_3), $\delta = 3,72$ (s, 2 H, ArCH_2Ar), $\delta = 1,43$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

b) 1,4 g **18** wurden in 40 ml Glycerin gelöst, 4 ml Wasser wurden zugesetzt, das Reaktionsgemisch erhitzt und das Wasser solange abdestilliert, bis die Rückflußtemp. des Reaktionsgemisches zwischen 180 und 190° lag. Es wurde weitere 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei ein Teil der Substanz sublimierte. Aus diesen sublimierten Anteilen konnte durch Umkristallisieren aus Äther 0,1 g reines **13** erhalten werden.

Literatur

- ¹ D. Binder und C. R. Noe, Mh. Chem. **107**, 1145 (1976).
- ² E. C. Friedrich und D. B. Taggart, J. Org. Chem. **40**, 720 (1975); L. Meurling, Acta Chem. Scand. **B 28**, 369 (1974).
- ³ N. F. Hayes, Synthesis **1975**, 702.

- ⁴ *R. H. Harradence* und *F. Lions*, *J. Proc. Roy. Soc. New South Wales* **72**, 284 (1939).
- ⁵ *A. P. Bajakchyan*, *C. L. Organesyan* und *G. T. Tatevosyan*, *Arm. Khim. Zh.* **26**, 994 (1973); *Chem. Abstr.* **80**, 120 621 (1974).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. D. Binder
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich