

64. Heinz Dannenberg und Dorothee Dannenberg-von Dresler: Synthese des 3.4-Ace-1.2-benzfluorens

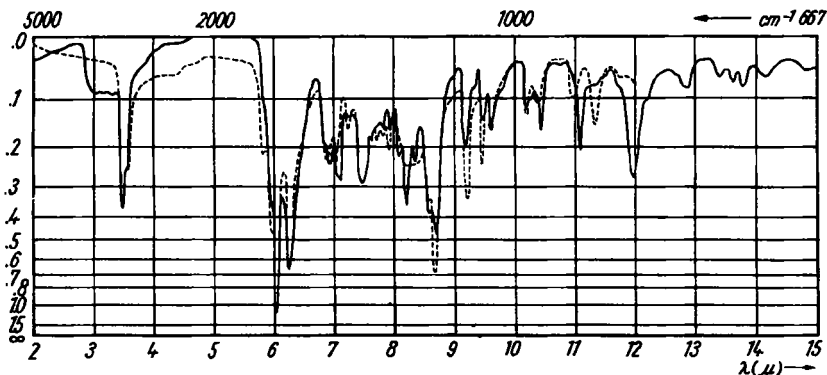
[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen]

(Eingegangen am 20. Januar 1954)

Die Synthese des 3.4'-Ace-1.2-benzfluorens (VI) wird durchgeführt, um diese Verbindung auf krebserzeugende Wirksamkeit zu prüfen. Endprodukt und Zwischenprodukte der Synthese werden durch ihre UV- und UR-Spektren charakterisiert.

Von Verbindungen des 1.2-Benzfluorens (Chrysofluoren) ist bisher nur das 1.2-Benzfluoren selbst auf seine krebserzeugende Wirksamkeit geprüft und im Pinselungs-^{1, 2)} und Injektionstest²⁾ als unwirksam gefunden worden. Da die Einführung von Methylgruppen oder Dimethylenbrücken in einen unwirksamen Grundkohlenwasserstoff häufig eine krebserzeugende Wirksamkeit hervorruft, wurde das 3.4'-Ace-1.2-benzfluoren (VI) dargestellt, um seine carcinogene Eigenschaft zu untersuchen. Die Tierversuche sind noch nicht abgeschlossen; über ihr Ergebnis soll später berichtet werden.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 3.4'-Ace-1.2-benzfluorens (VI) wurde das 1'-Oxo-6.7.8.8a-tetrahydro-4.5-cyclopenteno-acenaphthen³⁾ (I) verwendet, dessen 2'-Oxymethylen-Verbindung (II) (UR-Spektrum s. Abbild. 1)



Abbild. 1. Oxymethylen-keton II. ——— fest in KBr, - - - - - in Chloroform

in einer Michael-Kondensation mit Methylvinylketon in *tert.*-Butanol-Lösung in Gegenwart katalytischer Mengen von Kalium-*tert.*-butylat⁴⁾ umgesetzt wurde. Als einziges kristallisiertes Reaktionsprodukt konnte bei dieser Reak-

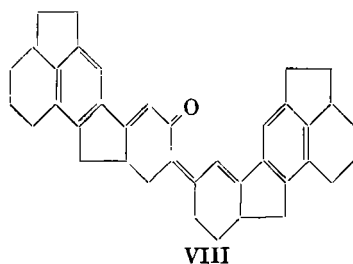
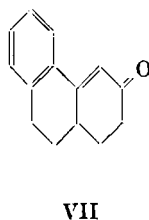
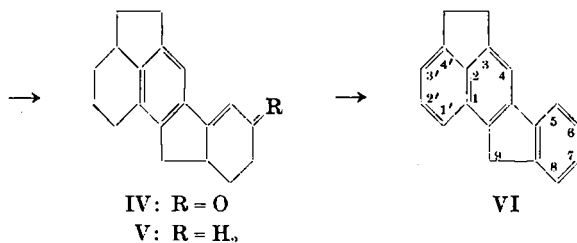
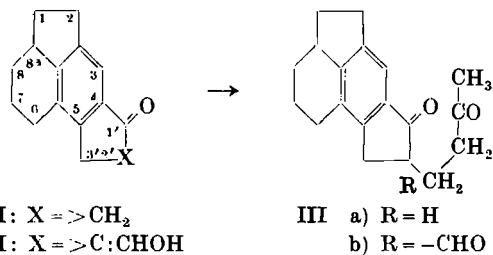
¹⁾ G. Barry, J. W. Cook, G. A. D. Haslewood, C. L. Hewett, I. Hieger u. E. L. Kennaway, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 117, 318 [1935]; J. W. Cook, C. L. Hewett, E. L. Kennaway u. N. M. Kennaway, Amer. J. Cancer 40, 62 [1940].

²⁾ G. M. Badger, J. W. Cook, C. L. Hewett, E. L. Kennaway, N. M. Kennaway, R. H. Martin u. A. M. Robinson, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 131, 170 [1942].

³⁾ H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Z. Naturforsch. 8 b, 165 [1953].

⁴⁾ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler u. W. M. Mc La-more, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 [1952].

tion das 1'-Oxo-2'-[γ -oxobutyl]-6,7,8a-tetrahydro-4,5-cyclopenteno-acenaphthen (IIIa) isoliert werden. Es ist also gleichzeitig Abspaltung der Formyl-Gruppe erfolgt, was auch manchmal bei anderen analogen Reaktionen beobachtet worden ist^{5, 6)}. Cyclisierung des Diketons IIIa in Dioxan-Lösung mit wäßriger Kalilauge⁴⁾ oder in Diäthylenglykol-Lösung mit Ätzkali (s. u.) führt zum 6-Oxo-6.7.8.8a.1'.2'.3'.4'-oktahydro-3.4'-ace-1,2-benzfluoren (IV).



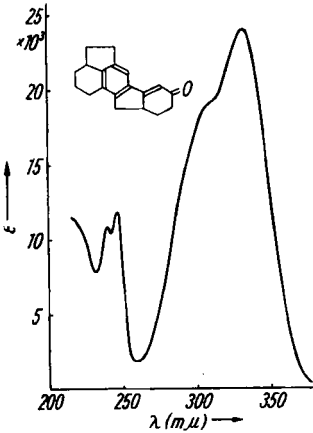
Auffallend ist das UV-Spektrum des Ketons IV (s. Abbild. 2). Das Maximum der langwelligen Absorptionsbande sollte eine ähnliche Lage haben wie die Bande des Ketons VII (λ_{max} Methanol 298 $m\mu$, $\epsilon = 19100^7$). In diesem Wellenlängengebiet befindet sich aber nur eine Inflexion (ca. 310 $m\mu$), während das Maximum der Hauptabsorptionsbande bei 332.5 $m\mu$ ($\epsilon = 22200$) liegt. Auch die kurzwellige Absorptionsbande zeigt zwei Maxima. Da die Differenz zwischen der Inflexion und dem Maximum der langwelligen Absorptionsbande etwa dem Effekt einer Doppelbindung entspricht und da bei Verbindungen mit gekreuzt konjugierten Systemen (eine mittelständige Ketogruppe bedingt eine gekreuzte Konjugation) die Absorptionsbanden beider chromophorer Systeme auftreten, war in Erwägung zu ziehen, ob nicht im Verlauf der Cyclisierungsreaktion von IIIa nach IV zusätzlich eine Kondensation von zwei Molekülen IV zu VIII eingetreten wäre.

⁵⁾ C. H. Shunk u. A. L. Wilds, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3946 [1949].

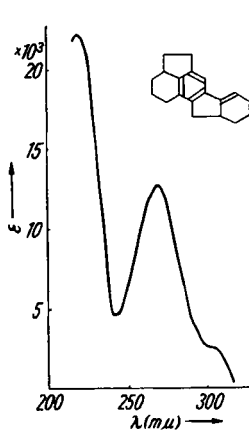
⁶⁾ A. L. Wilds, u. R. G. Werth, J. org. Chemistry 17, 1154 [1952].

⁷⁾ W. E. Bachmann u. G. D. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 71, 3463 [1949].

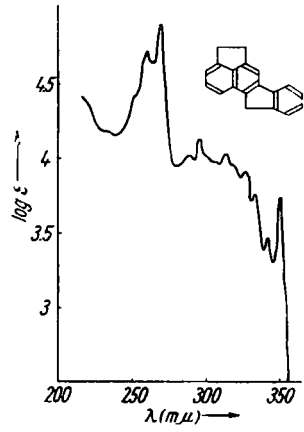
Zusammensetzung und Molekulargewicht sprechen aber eindeutig für das Vorliegen des Ketons IV, und die Reduktion dieses Ketons nach Huang-Minlon⁸⁾ führt in guter Ausbeute zum Oktahydro-3,4'-ace-1,2-benzfluoren der Konstitution V, dessen UV-Spektrum (s. Abbild. 3) seiner Konstitution entspricht.



Abbild. 2. Keton IV (in Äthanol)

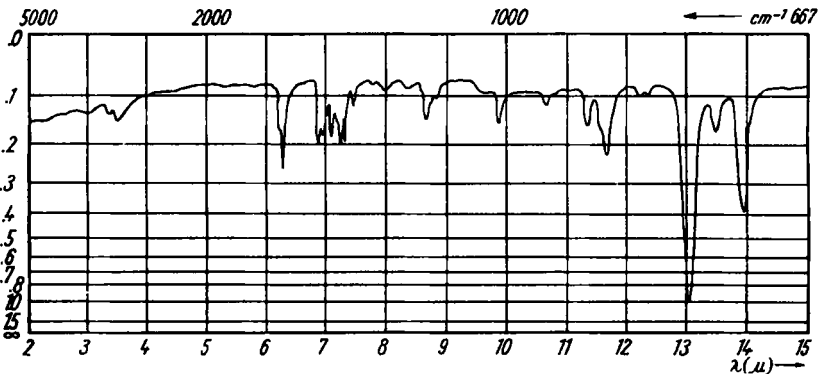


Abbild. 3. Oktahydro-3,4'-ace-1,2-benzfluoren (V) (in Äthanol)



Abbild. 4. 3,4'-Ace-1,2-benzfluoren (VI) (in Äthanol)

Die Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs V mit Platin-Kohle ergibt das 3,4'-Ace-1,2-benzfluoren (VI) vom Schmp. 170–172°, das durch sein UV-Spektrum (s. Abbild. 4) und sein UR-Spektrum (s. Abbild. 5) charakterisiert wurde.



Abbild. 5. 3,4'-Ace-1,2-benzfluoren (VI) (fest in KBr)

Das UV-Spektrum des 3,4'-Ace-1,2-benzfluorens zeigt die gleiche Struktur wie die Spektren des 1,2-Benzfluorens⁹⁾ und seiner Methylhomologen¹⁰⁾; alle Banden sind aber infolge der Substitution durch die Dimethylenbrücke um 5–7 mμ nach Rot verschoben,

⁸⁾ J. Amer. Chem. Soc. 68, 2487 [1946].

⁹⁾ M. Orchin u. R. A. Friedel, J. Amer. chem. Soc. 71, 3002 [1949].

¹⁰⁾ M. E. Gross u. H. P. Lankelma, J. Amer. chem. Soc. 73, 3439 [1951].

und die Feinstruktur ist ausgeprägter. Die letzte Bande zeigt im Vergleich zum 1.2-Benzfluoren und seinen Methylhomologen (λ_{\max} zwischen 343 und 345 μ , ϵ zwischen 830 und 1120) eine bemerkenswert hohe Intensität (λ_{\max} 350 μ , $\epsilon = 5650$). Dieses dürfte auf die Acenaphthen-Gruppierung im Molekül zurückzuführen sein, denn auch Acenaphthen¹¹⁾ und andere Kohlenwasserstoffe mit Acenaphthen-Gruppierung^{3, 12)} zeigen eine starke Ausprägung der analogen Bande.

Das Diketon IIIa läßt sich in einem Reaktionsschritt in das Oktahydro-3.4'-ace-1.2-benzfluoren (V) umwandeln, wenn man die Cyclisierung von IIIa nach IV mit Alkali in Diäthylenglykol-Lösung durchführt und sofort anschließend nach Zusatz von Hydrazinhydrat das entstandene Keton IV nach Huang-Minlon⁶⁾ reduziert. Verwendet man das Rohprodukt der Michael-Kondensation von II für diese Reaktion und dehydriert den Kohlenwasserstoff V ohne weitere Reinigung, so beträgt die Ausbeute an 3.4'-Ace-1.2-benzfluoren (VI), bezogen auf das Oxymethylenketon II, 29% d.Theorie.

In einer anderen Versuchsreihe wurde versucht, für die Darstellung von IIIa bzw. b aus dem Oxymethylenketon II an Stelle der Michael-Kondensation mit Methylvinylketon die Robinson-Mannich-Kondensation mit dem Jodmethylat des 1-[N-Piperidino]butanons-(3) zu verwenden, die in anderen Fällen sehr gute Ergebnisse geliefert hat¹³⁾. Aus dem Reaktionsprodukt konnten wir aber weder IIIa noch IIIb isolieren, und auch die Cyclisierung des Reaktionsgemisches führte zu keinem definierten Produkt.

Die Verbindungen IIIa, IV und V weisen im UR je eine γ -Schwingungsbande zwischen 11.39 und 11.77 μ (s. Versuchsteil) auf, die dem pentasubstituierten Benzolring zuzuordnen ist^{3, 14)}. Auch das UR-Spektrum des 3.4'-Ace-1.2-benzfluorens, dessen einer Ring pentasubstituiert ist, zeigt außer längerwelligen γ -Schwingungsbanden eine solche bei 11.61 μ . Bemerkenswert ist das Vorhandensein der γ -Schwingung vom Typ 1.2.3.4.5 beim Keton IIIa, da beim Keton I, das sich vom Keton IIIa nur durch das Fehlen der γ -Oxobutyl-Seitenkette an C-2' unterscheidet, die entsprechende γ -Schwingungsbande fehlt³⁾.

Hrn. Prof. Dr. A. Butenandt danken wir für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit. Hrn. Dr. U. Schiedt sind wir für die Diskussion der UR-Spektren zu Dank verpflichtet. Fr. Dipl.-Phys. G. Fahrner und Hrn. Dipl.-Chem. F. Wenzel danken wir für die Aufnahmen der UR- bzw. UV-Spektren. Hrn. Prof. Dr. Reppe, Badische Anilin- & Sodafabrik A.-G., möchten wir unseren Dank für die Überlassung des Methylvinylketons aussprechen.

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahmen der UR-Spektren erfolgten mit dem selbstregistrierenden UR-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 21. (Zur Aufnahme von UR-Spektren von Verbindungen in festem Zustand, gepreßt in KBr, vergl.¹⁵⁾). Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer Modell DU aufgenommen. Die Mikroanalysen wurden von Dr. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken), durchgeführt. Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

¹¹⁾ R. A. Friedel u. M. Orchins, „Ultraviolet-Spectra of Aromatic Compounds“, J. Wiley & Sons, New York 1951.

¹²⁾ H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Liebigs Ann. Chem. 585, 1 [1954].

¹³⁾ A. L. Wilds u. R. G. Werth, J. org. Chemistry 17, 1149 [1952].

¹⁴⁾ H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle, Z. Naturforsch. 8b, 269 [1953].

¹⁵⁾ U. Schiedt u. H. Reinwein, Z. Naturforsch. 7b, 270 [1952]; U. Schiedt, ebenda 8b, 66 [1953].

1'-Oxo-2'-oxymethylen-6.7.8.8a-tetrahydro-4.5-cyclopenteno-acenaphthen (II): Pulvertrockenes Natriummethylat (frisch dargestellt aus 1.58 g Natrium) wurde mit einer Lösung von 5.70 ccm Ameisensäure-äthylester in 16 ccm absol. Benzol versetzt, und die Luft durch Stickstoff verdrängt. Zu dieser Mischung wurde nach 20 Min. eine Lösung von 6.8 g 1'-Oxo-6.7.8.8a-tetrahydro-4.5-cyclopenteno-acenaphthen (I) in 20 ccm absol. Benzol hinzugefügt. Dabei bildete sich sofort ein gelatinöser grünlicher Niederschlag. Nach 5 Stdn. bei 20° wurde die Reaktionsmischung mit etwas Äther verdünnt, dann mit Wasser versetzt und mehrfach ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit verd. Natronlauge gewaschen. Diese alkalische Lösung und die ausgeschüttelte wäßrige Reaktionslösung wurden miteinander vereinigt und angesäuert. Dabei fiel ein kristall. Niederschlag aus, der abfiltriert, getrocknet (7.3 g) und aus Benzol/Benzin umgelöst, 4.53 g (59% d.Th.) Oxymethylenketon II in dünnen Nadeln vom Schmp. 155–157° ergab. Aus den Mutterlaugen lassen sich weitere Anteile gewinnen. UR-Spektrum fest in KBr und in Chloroform-Lösung s. Abbild. 1.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240.3) Ber. C 79.97 H 6.71 Gef. C 80.14 H 6.91

1'-Oxo-2'-[γ -oxo-butyl]-6.7.8.8a-tetrahydro-4.5-cyclopenteno-acenaphthen (IIIa): Eine Mischung von frisch destilliertem Methyl-vinyl-keton, 2.4 g Oxymethylenketon II und 30 ccm trockenem destilliertem *tert.*-Butanol wurde in Eiswasser gekühlt. Die Luft wurde durch Stickstoff verdrängt und dann wurde eine Kalium-*tert.*-butylat-Lösung (41 mg Kalium in 1 ccm *tert.* Butanol gelöst) zugefügt. Danach wurde sehr vorsichtig erwärmt, bis die Mischung flüssig geworden war. Im Laufe der Zeit wurde die Reaktionsmischung homogen. Nach 10 Stdn. bei Zimmertemperatur wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge gewaschen. Ihr Rückstand bildete 2.94 g eines Öles (Rohprodukt). Ein Teil dieses Öles wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert; eluiert wurde mit Benzin und Benzin-Benzol-Gemischen. Als einziger kristalliner Stoff wurde in den Benzin-Benzol-3:1 und -1:1-Fractionen das Diketon IIIa erhalten, das aus Benzol-Benzin in Nadeln vom Schmp. 80–82° kristallisierte.

$C_{19}H_{22}O_2$ (282.4) Ber. C 80.81 H 7.85 Gef. C 80.56 H 7.66

UV-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alk.}}$: 219 m μ ($\epsilon = 29100$), 266 m μ (14000) und 304 m μ (4320)

UR-Spektrum: (fest in KBr): $\lambda_{\nu(\text{CO})}$ 5.91 μ (1692 cm^{-1}) (schwach aufgespalten)

λ_{γ} 11.39 μ (878 cm^{-1}) (pentasubst. Typ)

6-Oxo-6.7.8.8a.1'.2'.3'.4'-oktahydro-3.4'-ace-1.2-benzfluoren (IV): Eine Lösung von 339 mg reinem Diketon IIIa in 15 ccm Dioxan wurde, nachdem die Luft durch Stickstoff verdrängt worden war, unter Eiskühlung mit einer gekühlten Lösung von 339 mg Ätzkali in 15 ccm Wasser versetzt. Im Laufe der Zeit bildete sich ein Niederschlag. Nach 24 Stdn. bei Zimmertemperatur wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Benzol ausgeschüttelt. Der Rückstand der neutral gewaschenen und getrockneten Benzol-Lösung bildete 291 mg eines Kristallisates, das nach Umlösen aus Benzol und Äthanol 167 mg (53% d.Th.) Keton IV in gelblichen Nadeln vom Schmp. 196–198° ergab. Aus den Mutterlaugen lassen sich weitere Anteile des Ketons IV gewinnen.

$C_{19}H_{20}O$ (264.4) Ber. C 86.32 H 7.62 Gef. C 86.28 H 7.48

Mol.-Gew. (in Campher, K 35.4, $t = 10.9^\circ$) Gef. 297

UV-Spektrum (s. Abbild. 2): $\lambda_{\max}^{\text{Alk.}}$ 240 m μ ($\epsilon = 10800$), 247.5 m μ (11700), (310 m μ) (19200) und 332.5 m μ (22200)

UR-Spektrum (fest in KBr): $\lambda_{\nu(\text{CO})}$ 6.08 μ (1645 cm^{-1}) und λ_{γ} 11.64 μ (859 cm^{-1}) (pentasubst. Typ)

Bei einem anderen entsprechend durchgeführten Ansatz, bei dem aber 612 mg öliges Rohprodukt des Diketons IIIa umgesetzt wurden, ergab die Aufarbeitung 298 mg reines Keton IV (52% d.Th.).

6.7.8.8a.1'.2'.3'.4'-Oktahydro-3.4'-ace-1.2-benzfluoren (V): Eine Mischung von 221 mg Keton IV, 330 mg Ätzkali, 25 ccm Diäthylenglykol und 0.8 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat wurde 1 Stde. auf ca. 180° erhitzt; danach wurde die Temperatur langsam auf 200° erhöht, bis gebildetes Wasser und überschüss. Hydrazinhydrat abdestill-

liert waren, und schließlich wurde noch 3 Stdn. auf 210–220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung ergab 196 mg eines Öles (Rohprodukt), das in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Das Benzin-Eluat lieferte 110 mg (52,5% d.Th.) eines Kristallisates, das, mehrmals aus Aceton umkristallisiert, den reinen Kohlenwasserstoff V vom Schmp. 66–67° ergab.

$C_{19}H_{22}$ (250.4) Ber. C 91.14 H 8.86 Gef. C 90.95 H 8.87

UV-Spektrum (s. Abbild. 3): $\lambda_{\max}^{\text{Alk.}}$ 218 μ ($\epsilon = 22200$), 268.5 μ (12800) und Inflexion um 303 μ (2600)

UR-Spektrum (fest, in KBr): λ_{γ} 11.77 μ (850 cm^{-1}) (pentasubst. Typ)

3,4-Ace-1,2-benzfluoren (VI): 420 mg öliges Rohprodukt des Kohlenwasserstoffs V wurden mit 150 mg 22-proz. Platin-Kohle-Katalysator unter Stickstoff 30 Min. auf 265–280° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Benzin gelöst und diese Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzin, Benzin-Benzol 3:1, 1:1 und 1:3 und Benzol. Mit Ausnahme der ersten Benzin-Fraktion kristallisierten die Rückstände aller Fraktionen (insgesamt 245 mg = 60% d.Th.); nach Umlösen aus Benzol-Benzin (Tierkohle) und Cyclohexan kristallisierte das 3,4'-Ace-1,2-benzfluoren in farblosen Blättchen vom Schmp. 170–172°.

$C_{19}H_{14}$ (242.3) Ber. C 94.18 H 5.82 Gef. C 94.25 H 5.83

UV-Spektrum (s. Abbild. 4): $\lambda_{\max}^{\text{Alk.}}$ 260 μ ($\epsilon = 53500$), 269 (81500), 288 (10700), 295 (13700) 313 (10800), 327 (8400), 333 (5800), 342 (3000) und 350 μ (5650)

UR-Spektrum (fest, in KBr) s. Abbild. 5

Trinitrobenzol: 20 mg Kohlenwasserstoff VI und 18 mg Trinitrobenzol wurden in wenig Benzol gelöst; nach Zusatz von Benzin kristallisierte das Trinitrobenzol in zinnberroten Nadeln vom Schmp. 135–136°.

$C_{19}H_{14} \cdot C_6H_3O_6N_3$ (555.4) Ber. C 65.93 H 3.76 Gef. C 66.21 H 3.72

Überführung des Oxymethylenketons II in 3,4'-Ace-1,2-benzfluoren (VI) ohne Reinigung der Zwischenprodukte: 2.50 g Oxymethylen-ke-ton II wurden wie oben beschrieben mit Methyl-vinyl-ke-ton umgesetzt. Das bei der Aufarbeitung erhaltene ölige Rohprodukt IIIa (2.86 g) wurde in Diäthylenglykol gelöst und mit einer Lösung von 2.9 g Ätzkali in Diäthylenglykol (insgesamt 225 ccm Diäthylenglykol) versetzt. Nach 3 Stdn. bei Zimmertemperatur wurden 7.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat hinzugefügt und die Mischung 1 Stde. auf 160–180° erhitzt. Danach wurde die Temperatur langsam auf 200° erhöht, bis gebildetes Wasser und überschüss. Hydrazinhydrat abdestilliert waren; schließlich wurde noch 3 Stdn. auf 210–220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der neutral gewaschenen und getrockneten Ätherlösung betrug 1.99 g eines dunklen Öles, das ohne weitere Reinigung zur Dehydrierung mit 538 mg Platin-Kohle-Katalysator unter Stickstoff 30 Min. auf 265° erhitzt wurde. Die Chromatographie der Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd (eluiert wurde mit Benzin, Benzin-Benzol-Gemischen und Benzol) lieferte 1.0 g Kristallisat und nach Umlösen aus Benzol-Benzin 718 mg reines 3,4'-Ace-1,2-benzfluoren (VI) (28.6% d.Th., bezogen auf Oxymethylen-ke-ton II).