

AZIZ-UR RAHMAN und AUSAT A. KHAN

Studien über doppelte Acylierung von Aromaten, II¹⁾

Totalsynthese von Chrysen durch doppelte Succinoylierung von Naphthalin

Aus dem Departamento de Química e Ingeniería Química,
Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentinien

(Eingegangen am 15. Januar 1962)

Ausgehend von γ -[Naphthyl-(2)]-buttersäure-äthylester (I) wird über dessen Succinoylierung in 6-Stellung und eine Folge anschließender Reduktions-, Cyclisierungs- und Dehydrierungsschritte eine Totalsynthese von Chrysen beschrieben.

Kürzlich berichteten wir über eine Totalsynthese von Phenanthren¹⁾, basierend auf der Succinoylierung von γ -Phenyl-buttersäure-äthylester. Es handelte sich dabei um die Anwendung eines neuen Syntheseweges für polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe durch wiederholte Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten, welche die desaktivierende Gruppe durch mehrere Methylengruppen vom aromatischen Kern getrennt tragen.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Succinoylierung von γ -[Naphthyl-(2)]-buttersäure-äthylester (I) zu 2-[γ -Carboxy-propyl]-6-[β -carboxy-propionyl]-naphthalin (IIa) und dessen Überführung in Chrysen über eine Folge von Cyclisierungs- und Reduktionsschritten mit anschließender Dehydrierung. Es schien uns hierbei auch von zusätzlichem Interesse, die doppelten Cyclisierungsmöglichkeiten von Dicarbonsäuren des Typs III zu studieren.

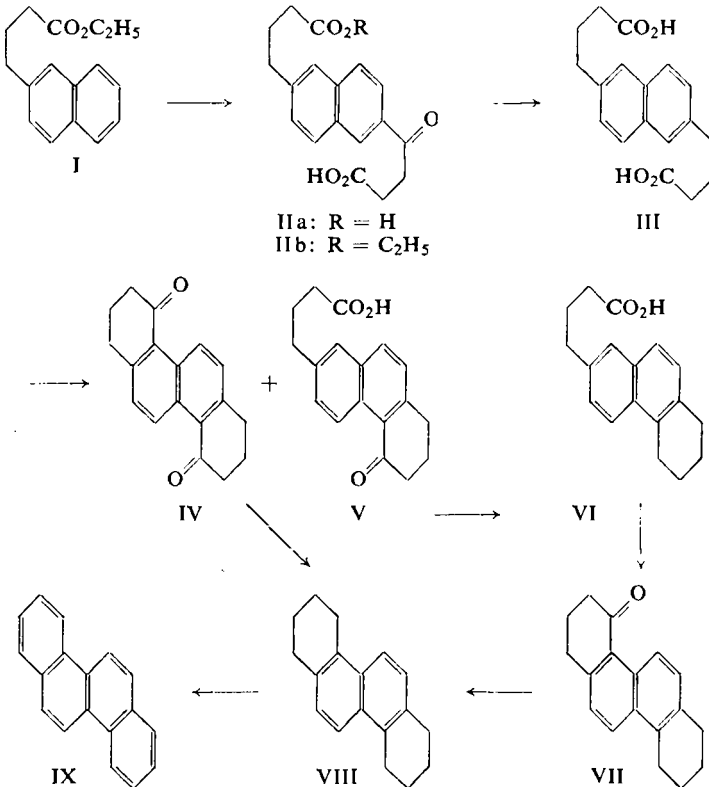
Die Friedel-Crafts-Acylierung von I²⁾ mit Bernsteinsäure-anhydrid, vorgenommen in Nitrobenzol bei Gegenwart von drei Äquivalenten Aluminiumchlorid, ergab in 55-proz. Gesamtausbeute ein Gemisch von IIa und wenig Äthylester IIb. Die I entsprechende freie Säure ging die Friedel-Crafts-Reaktion weder in Nitrobenzol bzw. in Tetrachloräthan noch in einem Gemisch dieser Lösungsmittel unter Verwendung von zwei bis drei Äquivalenten wasserfreiem, reinem oder technischem Aluminiumchlorid ein. Im Gegensatz dazu gelang L. F. FIESER und H. HEYMAN³⁾ die Acylierung der γ -Phenyl-buttersäure mit Phthalsäure-anhydrid in Tetrachloräthan bei Gegenwart von drei Äquivalenten technischen Aluminiumchlorids. Setzte man statt I den entsprechenden Methylester ein, so sank die Ausbeute an Acylierungsprodukt von 55 auf 25% d. Th. Ferner erzielten wir eine Ausbeutesteigerung durch 48stdg. Stehenlassen des Reaktionsproduktes nach der Umsetzung.

¹⁾ A. RAHMAN und A. A. KHAN, J. org. Chemistry, im Druck.

²⁾ W. BORSCHÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 2083 [1919].

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 63, 2333 [1941].

Die Reduktion der Ketosäure IIa zu III nahmen wir nach HUANG-MINLON vor, während die CLEMMENSEN-Reduktion auch nach Zugabe von Toluol bzw. Toluol/Essigsäure nicht gelang, vergleichbar mit Literaturangaben^{1,4-6} in ähnlichen Fällen.



Die Cyclisierung von 2,6-Bis-[γ -carboxy-propyl]-naphthalin (III) mittels Phosphor-tetrachlorids und wasserfreien Zinn(IV)-chlorids gab ein Gemisch des Monoketons V und des Diketons IV (37 bzw. 51% Ausb.). Dagegen erhielten wir aus dem Säurechlorid, dargestellt aus III mittels Thionylchlorids in Äther, durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung in Benzol als alleiniges Produkt das Diketone IV in 60-proz. Ausbeute. Bekanntlich werden inter- wie intramolekulare Acylierung gehindert bei Vorliegen von Substituenten, die *meta*-Orientierung bewirken. Obwohl zwar der Einfluß der Carbonylgruppe in dieser Beziehung z. B. hinter dem der Nitrogruppe zurücktritt, zeigen die Literaturbeispiele über doppelte Cyclisierung von Dicarbonsäuren, daß Diketone nur teilweise entstehen. So liefert die Cyclisierung von γ -Phenyl-pimelinsäure Tetralon-(1)-propionsäure-(4) und das entsprechende Diketone⁷⁾. Ähnlich entsteht bei der Cyclisierung von β -Phenyl-adipinsäure als Hauptprodukt die

4) A. BUTENANDT, H. DANNENBERG und A. RAHMAN, Chem. Ber. **88**, 1395 [1955].

5) L. FIESER und C. C. PRICE, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1838 [1936].

6) E. L. MARTIN, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1438 [1936].

7) J. V. BRAUN und K. WIESSBACH, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1785 [1931].

Ketosäure neben wenig Diketon⁸⁾. Somit verdient die ausschließliche Bildung des Diketons IV unter unseren Bedingungen Beachtung und ist vergleichbar mit der nahezu quantitativ verlaufenden doppelten Cyclisierung von Anthracen-dipropionsäure (9.10) zu 3.9-Dioxo-1.2.3.7.8.9-hexahydro-perylen, das I. Ya. POSTOWSKII und N. P. BEDNJAGINA⁹⁾ unter Verwendung von Thionylchlorid, Aluminiumchlorid und 1.2-Dichlor-äthan als Lösungsmittel erhalten haben; wir zogen Benzol als Solvens vor.

Die CLEMMENSEN-Reduktion von IV führte mit 75-proz. Ausbeute direkt zum Octahydrochrysen VIII (Schmp. 136–138°), das J. v. BRAUN und G. IRMISCH¹⁰⁾ durch Hydrierung von Chrysen mit Raney-Nickel erhalten hatten (Schmp. 137–139°).

VIII gewannen wir auch durch Clemmensen-Reduktion von V (70% Ausb.) zur Carbonsäure VI, gefolgt von deren Cyclisierung und anschließender Clemmensen-Reduktion des Ringketons VII (78% Ausb.). Die intramolekulare Acylierung von VI zu VII erbrachte mit Phosphorpentachlorid und wasserfreiem Zinn(IV)-chlorid 80% Ausbeute.

Aus VIII stellten wir schließlich durch Dehydrierung mit Platinschwarz bei 270° in 45-proz. Ausbeute Chrysen (IX) her, identifiziert durch Mischprobe mit einem authent. Präparat sowie durch das in Benzollösung dargestellte Trinitrobenzolat vom Schmp. 186°.

Zu Dank verpflichtet sind wir Herrn Prof. Dr. H. DANNENBERG für Zusammenarbeit bezüglich der Absorptionsspektren, dem CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS, Buenos Aires, Argentinien, für eine Forschungsbeihilfe an den einen von uns (A. A. K.).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Doppelstrahlenspektrophotometer Modell 21 (KBr-Preßlinge) und mit dem Beckman-Spektrophotometer (Nujol) aufgenommen. Die UV-Spektren wurden in 95-proz. Äthanol mit dem automatischen Beckman-Spektrophotometer DK 2 gemessen. Die Mikroanalysen führte Dr. Ing. A. SCHOELLER, Kronach (Oberfranken), aus.

2-[γ-Carboxy-propyl]-6-[β-carboxy-propionyl]-naphthalin (IIa): In einem Dreihalskolben, ausgestattet mit Tropftrichter und Rückflußkühler (mit Calciumchloridrohr), wurden 60 g gepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid in 100 ccm Nitrobenzol bis zur klaren Lösung gerührt. Nun kühlte man den Kolben im Eisbad und setzte auf einmal 20.5 g gepulvertes *Bernsteinsäure-anhydrid*, dann im Verlauf von 45 Min. tropfenweise 36 g *γ-[Naphthyl-(2)]-buttersäure-äthylester*²⁾ (I) zu, wobei die Temperatur auf 10° gehalten wurde. Nach weiterem 10stdg. Rühren beließ man das Reaktionsgemisch 48 Stdn. bei 5°. Schließlich wurde mit Eis/Salzsäure zersetzt, mit Wasserdampf destilliert, der Rückstand mit Äther extrahiert und mit Wasser gewaschen. Extraktion der Ätherlösung mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung und Ansäuern des Auszugs setzte 34 g eines braunen Gemisches frei, bestehend aus IIa und dem Monoäthylester IIb, der durch Anreiben mit Benzol rein erhalten wurde (Schmp. 93–94°). Hydrolyse mit 25-proz. methanolischer Kalilauge führte zu 55% d. Th. IIa, Schmp. 179–181° (aus verd. Äthanol).

⁸⁾ R. H. MANSKE, J. Amer. chem. Soc. 53, 1104 [1931].

⁹⁾ J. Gen. Chem. USSR 7, 2919 [1937]; C. A. 32, 5396 [1938].

¹⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 65 B, 883 [1932].

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) = 211 (23 700), 251.5 (51 500), 290 (11 050), 326 (2020) und 340 m μ (1910).

IR-Spektrum (KBr-Preßling): 3.45 μ (aromat. CH), ν_{CO} 5.85–5.95 μ , Dublett (COOH und Ketogruppe), γ_{CH} 11.15, 12.05 und 12.35 μ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (314.3) Ber. C 68.78 H 5.78 Gef. C 68.73 H 5.85

2-[γ -Carbäthoxy-propyl]-6-[β -carboxy-propionyl]-naphthalin (IIb):

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) = 212 (20 600), 251 (51 000), 290 (10 700), 326 (1950) und 340 m μ (1910).

IR-Spektrum (KBr-Preßling): ν_{CO} 5.75, 5.85 μ (COOR), ν_{CO} 5.9 μ (COOH), ν_{CO} 6.1 μ (Keto-Gruppe), γ_{CH} 10.9, 11.0 und 12.35 μ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (342.4) Ber. C 70.15 H 6.48 Gef. C 70.16 H 6.58

Das Semicarbazon von IIa, bereitet auf übliche Weise, kristallisierte aus verd. Äthanol mit Schmp. 206–208°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ (371.3) Ber. C 62.69 H 5.8 N 11.64 Gef. C 62.82 H 6.1 N 11.26

2.6-Bis-[γ -carboxy-propyl]-naphthalin (III): Die Mischung von 20.4 g IIa, 12.0 g Kaliumhydroxyd, 96 ccm Diäthylenglykol und 9.3 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat wurde in einem Rundkolben unter Rückfluß 1 Stde. auf 145–150° erhitzt. Man ließ die Temperatur sodann auf 180–182° ansteigen, wobei überschüss. Hydrazinhydrat und bei der Reaktion gebildetes Wasser abdestillierten. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch noch 4 Stdn. auf 200–205° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt goß man in Wasser, säuerte an, extrahierte mit Äther und wusch mit Wasser. Die getrocknete Ätherlösung hinterließ beim Eindampfen 17.4 g (90% d. Th.) III vom Schmp. 196–202°; aus Eisessig kamen 16.2 g in farblosen Nadeln vom Schmp. 208–210°.

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) = 229 (136 800), 273 (5420), 285 (3770), 300 (606), 308 (788), 315 (500) und 322 m μ (924).

IR-Spektrum (KBr-Preßling): 3.4 μ (aromat. CH), ν_{CO} 5.9 μ (COOH), γ_{CH} 11.25, 12.15 und 13.75 μ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (300.3) Ber. C 72.06 H 6.72 Gef. C 71.84 H 6.72

γ -[4-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthryl-(7)]-buttersäure (V) und 1.7-Dioxo-1.2.3.4.7.8.9.10-octahydro-chrysen (IV): a) 12 g III wurden in 80 ccm thiophenfreiem trockenem Benzol gelöst und mit 17 g Phosphorpentachlorid behandelt. Man beließ 1 Stde. bei Raumtemperatur, kühlte sodann auf 0° und setzte die Lösung von 18 ccm wasserfreiem Zinn(IV)-chlorid in 40 ccm Benzol zu. Nun ließ man 50 Min. bei 0° stehen, zersetzte anschließend mit Eis/Salzsäure, zog schließlich mit Äther aus und wusch mit Wasser. Extraktion der Äther/Benzol-Lösung (A) mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung, gefolgt von Ansäuern des Auszugs, lieferte ein festes Produkt, das abfiltriert wurde. Aus Benzol/Petroläther (60–80°) kristallisierten 4.2 g (37% d. Th.) V mit Schmp. 118–120°.

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) = 217 (55 700), 243 (26 200) und 316 m μ (8140).

IR-Spektrum (in Nujol): 3.4 μ (aromat. CH), ν_{CO} 5.9 μ (Ketogruppe), γ_{CH} 11.25, 11.95 und 12.3 μ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (292.3) Ber. C 76.66 H 6.43 Gef. C 76.84 H 6.49

Die verbliebene, das Neutrale enthaltende Äther/Benzol-Lösung (A) wurde mit Wasser sowie verd. Salzsäure gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel hinterblieben 5.2 g (51% d. Th.) rohes, ziemlich unreines IV, das an Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. I, Woelm) chromatographiert wurde.

Die mit Petroläther (60–80°)/Benzol (1:1) eluierte Fraktion betrug 4.76 g vom Schmp. 223–226°. Aus Benzol/Petroläther (60–80°) kam reines *IV* in farblosen feinen Plättchen vom Schmp. 226–228°.

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} (\epsilon) = 222 (24400), 242 (35400) \text{ und } 318 \text{ m}\mu (13300)$.

IR-Spektrum (in Nujol): 3.4μ (aromat. CH), $\nu_{\text{CO}} 6.0 \mu$ (Ketogruppe) und $\gamma_{\text{CH}} 12.0 \mu$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (264.3) Ber. C 81.89 H 6.11 Gef. C 81.6 H 6.45

1.7-Dioxo-1.2.3.4.7.8.9.10-octahydro-chrysen (IV): b) 2 g *III*, gelöst in 20 ccm absol. Äther, wurden mit 5 Tropfen Pyridin und 6 ccm *Thionylchlorid* behandelt. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Aufbewahren der Mischung bei Raumtemperatur wurden der Äther und überschüss. *Thionylchlorid* unter vermindertem Druck entfernt. Die eiskalte Lösung des so gewonnenen Säurechlorids in 20 ccm Benzol versetzte man mit 5 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und erhitzte das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Stde. auf 60–80°. Sodann wurde mit Eis/Salzsäure zersetzt, die Benzolphase abgetrennt, mit Wasser sowie verd. Aluminiumhydroxydlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Man verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Benzol/Petroläther (60–80°): 1.1 g (60% d. Th.) *IV*, Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Produkt 226–228°.

γ -[1.2.3.4-Tetrahydro-phenanthryl-(7)]-buttersäure (*VI*): Das Gemisch von 3.5 g *V*, 15 g amalgamiertem Zink, 15 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Toluol wurde 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei man alle 6 Stdn. konz. Salzsäure (insgesamt 18 ccm) zusetzte. Nun trennte man die Toluolphase ab und extrahierte die wäbr. Phase mit Äther. Die vereinigte Äther/Toluol-Lösung wurde gut gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Sie hinterließ 2.3 g (70% d. Th.) *VI* vom Schmp. 154–157°; aus Benzol kamen Nadelbüschel mit Schmp. 158–159°.

IR-Spektrum (in Nujol): 3.4μ (aromat. CH), $\nu_{\text{CO}} 5.90 \mu$ (COOH), $\gamma_{\text{CH}} 11.25, 11.95 \text{ und } 12.4 \mu$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (266.3) Ber. C 81.27 H 6.82 Gef. C 80.85 H 6.98

1-Oxo-1.2.3.4.7.8.9.10-octahydro-chrysen (VII): Die Lösung von 1.5 g *VI* in 20 ccm thio-phenfreiem Benzol ließ man mit 2.5 g *Phosphorpentachlorid* 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, kühlte sodann auf 0° und setzte vorsichtig 4 ccm wasserfreies *Zinn(IV)-chlorid*, gelöst in 10 ccm Benzol, zu. Das Reaktionsgemisch blieb 45 Min. bei 0° stehen, wurde mit Eis/Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgezogen. Der mit Wasser sowie 10-proz. Natriumcarbonatlösung gewaschene und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknete Extrakt hinterließ 1.2 g (80% d. Th.) *VII* vom Schmp. 164–167°; aus Benzol/Petroläther kristallisierten 1.1 g mit Schmp. 168–169°.

IR-Spektrum (in Nujol): 3.4μ (aromat. CH), $\nu_{\text{CO}} 6.0 \mu$ (Ketogruppe), $\gamma_{\text{CH}} 11.35, 12.0 \text{ und } 12.35 \mu$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ (248.3) Ber. C 87.17 H 6.54 Gef. C 86.78 H 5.98

1.2.3.4.7.8.9.10-Octahydro-chrysen (VIII)

a) *Durch Clemmensen-Reduktion von VII*: Die Mischung von 0.8 g *VII*, 5 g amalgamiertem Zink, 5 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Toluol wurde 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei man alle 6 Stdn. konz. Salzsäure (insgesamt 5 ccm) zusetzte. Nach Abtrennung der Toluolphase extrahierte man die wäbr. Phase mit Äther, wusch die vereinigte Äther/Toluol-Lösung gut und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Als Rückstand hinterblieben 0.6 g (78% d. Th.) *VIII* vom Schmp. 133–136°. Aus Benzol/Petroläther (60–80°) kristallisierten 0.55 g in farblosen Platten mit Schmp. 137–139°. Mischprobe mit dem nach b) aus *IV* gewonnenen Präparat.

b) *Durch Clemmensen-Reduktion von IV*: Das Gemisch von 4 g *IV*, 20 g amalgamiertem Zink, 20 ccm konz. Salzsäure und 25 ccm Toluol wurde 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; alle 6 Stdn.

gab man konz. Salzsäure (insgesamt 20 ccm) zu. Aufarbeitung wie unter a) lieferte 2.7 g (75% d. Th.) rohes, ziemlich unreines VIII, das an Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. I, Woelm) chromatographiert wurde; es eluierten:

1. Petroläther (60–80°)	0.15 g Öl
2. Petroläther/Benzol (3:1)	0.75 g Kristalle
3. Petroläther/Benzol (2:1)	0.85 g Kristalle
4. Petroläther/Benzol (1:1)	0.60 g Kristalle
5. Benzol	0.10 g halbfestes Produkt
	2.45 g

Die Fraktionen 2.–4. (2.2 g) wurden vereinigt und gaben, aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, VIII in farblosen Platten vom Schmp. 136–138°.

UV-Spektrum: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 229.5 (56800), 235.5 (85000), 278 (66000), 283 (66000), 315 (3200), 322 (1270) \text{ und } 329.5 \text{ m}\mu (2330)$.

IR-Spektrum (in Nujol): 3.5μ (aromat. CH), $\gamma_{\text{CH}} 11.9, 12.38 \text{ und } 12.55 \mu$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}$ (236.3) Ber. C 91.60 H 8.50 Gef. C 91.31 H 8.41

Chrysen (IX): Eine Mischung von 500 mg VIII und 100 mg Platinschwarz wurde unter Stickstoff $1/2$ Stde. auf 265–270° erhitzt. Das Reaktionsprodukt nahm man in Petroläther (40–60°) auf und erhielt daraus 230 mg ziemlich unreines Produkt, das an Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. I, Woelm) chromatographiert wurde. Petroläther (60–80°) eluierte 200 mg (45% d. Th.) IX vom Schmp. 253–255°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}$ (228.3) Ber. C 94.69 H 5.31 Gef. C 94.6 H 5.1

Das *Trinitrobenzol-Derivat*, hergestellt in Benzollösung, schmolz bei 186°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_6$ (441.3) Ber. C 65.36 H 3.44 N 9.53 Gef. C 65.01 H 3.54 N 9.24