

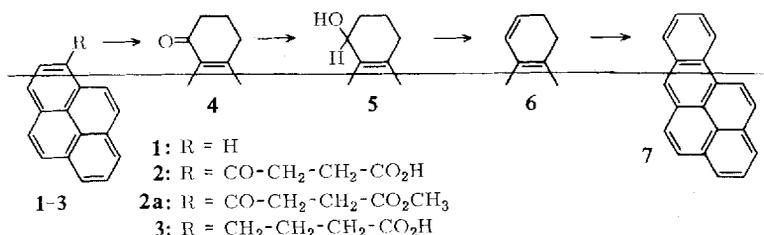
Hansjörg Schlude

## Notiz über zwei Vereinfachungen zur Synthese von 3.4-Benzpyren nach Cook und Hewett<sup>1)</sup>

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 10. August 1971)

Die von Pyren (**1**) ausgehende, durch die Stufen **1** → **7** wiedergegebene Synthese von Benzo- $[\alpha]$ pyren (3.4-Benzpyren) (**7**) nach Cook und Hewett<sup>1)</sup> ist von verschiedenen Autoren durch Modifizierung von Einzelschritten verbessert worden<sup>2-7)</sup>, so daß die Gesamtausbeute von ursprünglich ca. 3% (bezogen auf Pyren) bei Kombination der verschiedenen Verbesserungen bei ca. 40% liegt. Durch die Anwendung anderer Methoden für die Schritte **2a** → **3** und **4** → **7** wird die Ausbeute zwar nicht mehr wesentlich verbessert, die Synthese von **7** in 50 g-Mengen aber sehr erleichtert.



Die Acylierung von Pyren (**1**) mit Bernsteinsäureanhydrid nach Friedel-Crafts ergibt die Ketosäure **2** (Ausb. bis zu 95%<sup>2,3)</sup>; daraus entsteht mit Methanol-Chlorwasserstoff der Methylester **2a** (95%<sup>6)</sup>). Die Reduktion von **2** → **3** ist durchgeführt worden mit Zinkstaub/Natronlauge, Ammoniak (bis zu 75%<sup>1,3)</sup>), Zinkstaub/Natronlauge 80–100 at/200° (100%<sup>4)</sup>), nach Clemmensen (68–84%<sup>6)</sup>; vgl. aber auch l. c.<sup>1,8)</sup>) und nach Wolff-Kishner (65%<sup>7)</sup>). Reproduzierbare Ausbeuten an **3** von 80% in Ansätzen bis ca. 100 g liefert die Wolff-Kishner/Huang-Minlon-Reaktion von **2a** bei Verwendung von n-Butanol als Lösungsmittel.

Die Cyclisierung von **3** → **4** kann mit Flußsäure (95%<sup>7)</sup>) oder bequemer mit PCl<sub>5</sub>/SnCl<sub>4</sub> in Benzol (85–95%<sup>5,6)</sup>) erfolgen. Am unbefriedigendsten war bisher die Dehydrierungsstufe zu **7**, die von **4** direkt ausgeht (Zinkstaub-Destillation, 48%<sup>4)</sup>) oder nach Reduktion zu **5**<sup>1,6)</sup> oder zu Tetrahydro-3.4-benzopyren<sup>2,3)</sup> durch Dehydrierung mit Selen (jeweils incl. Reduktionsschritt 36%<sup>1)</sup>, 67%<sup>3)</sup>), Schwefel<sup>2)</sup>) oder Pd/Kohle (80%<sup>6)</sup>) meist nur in kleinen Ansätzen durchgeführt werden kann. Die Umwandlung von **4** in **7** ohne Isolierung der Zwischenprodukte **5** und **6** gelingt glatt in einer Ausbeute von 65–70%, wenn folgender Weg eingeschlagen wird: Reduktion des Ketons **4** mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran liefert

<sup>1)</sup> J. W. Cook und C. L. Hewett, J. chem. Soc. [London] 1933, 398.

<sup>2)</sup> A. Winterstein, H. Vetter und K. Schön, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1079 (1935).

<sup>3)</sup> L. F. Fieser und M. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 57, 782 (1935).

<sup>4)</sup> H. Vollmann, H. Becker, M. Corell und H. Streeck, Liebigs Ann. Chem. 531, 1 (1937).

<sup>5)</sup> L. F. Fieser und F. C. Novello, J. Amer. chem. Soc. 62, 1855 (1940).

<sup>6)</sup> W. E. Bachmann, M. Carmack und S. R. Safir, J. Amer. chem. Soc. 63, 1682 (1941).

<sup>7)</sup> F. Buchta und P. Vincke, Chem. Ber. 98, 208 (1965).

<sup>8)</sup> E. L. Martin, J. Amer. chem. Soc. 58, 1438 (1936).

nach Ansäuern ein Gemisch von Alkohol **5** und seinem Dehydratisierungsprodukt **6**. In siedendem Xylol wird unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure zuerst diese Dehydratisierung vollendet, dann ohne Isolierung von **6** durch Zugabe von Bromanil zu 3.4-Benzpyren (**7**) aromatisiert.

Die für die Überführung von **4** in **7** beschriebene Vorschrift dürfte von allgemeinem Interesse sein für die Durchführung analoger Reaktionen.

Herrn Professor Dr. A. Butenandt und Herrn Professor Dr. H. Dannenberg danke ich für die Förderung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*4*-[Pyrenyl-(1)]-buttersäure (**3**): 117 g (0.37 Mol) 3-[Pyrenyl-(1)-carbonyl]-propionsäuremethylester (**2a**)<sup>6</sup>, 1.1 l *n*-Butanol und 250 ccm (5 Mol) Hydrazinhydrat werden 15 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nun werden vorsichtig 350 g (6.2 Mol) Kaliumhydroxid hinzugegeben, die beiden Phasen durch Rühren in Reaktion gebracht und weitere 23 Stdn. zum Sieden erhitzt<sup>9</sup>). Man gießt nun auf die Mischung von 1.2 l konz. Salzsäure (12 Mol) und 5 kg Eis und Wasser, wobei die Temp. 25° nicht überschreiten soll, fügt 1 l Hexan zu, saugt nach 10stdg. Stehenlassen ab, wäscht den Niederschlag mit Hexan und trocknet ihn. Umkristallisieren aus 1 l Xylol ergibt 86 g (0.30 Mol; 80%) der Buttersäure **3** als braunes Pulver vom Schmp. 182–184° (Lit.: 184°<sup>4</sup>), 184–186°<sup>7</sup>), 185–186°<sup>11</sup>), 187–188°<sup>3</sup>), die ohne weitere Reinigung zur Cyclisierung eingesetzt werden kann.

*Benzo[a]pyren* (3.4-Benzpyren) (**7**): 80 g (0.30 Mol) Keton **4** werden in 1.9 l Tetrahydrofuran bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Man setzt portionsweise 3.6 g (0.16 Mol) Lithiumborhydrid hinzu, rührt 45 Min., gibt dann langsam 600 ccm *n* HCl zu, versetzt mit 1.2 l Chloroform, schüttelt in einem Schütteltrichter 10 Min., trennt die organische Phase ab und trocknet sie mit Magnesiumsulfat. Das Filtrat wird im Rotationsverdampfer i. Vak. bis zur Wasserbadtemp. von 60° eingengt und der Rückstand durch Übergießen mit 1.9 l heißem Xylol gelöst<sup>10</sup>). Man gibt 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure zu, erhitzt 60 Min. zum Sieden und destilliert hierbei langsam das bei der Dehydratisierung entstandene Wasser und ca. 150 ccm Xylol ab. Nun läßt man etwas abkühlen, gibt 130 g (0.30 Mol) Bromanil<sup>11</sup>) zu, erhitzt weitere 60 Min. zum Sieden, läßt unter Luftausschluß innerhalb 30 Min. auf 80° abkühlen, versetzt mit 2 l Benzol und schüttelt die organische Phase zweimal mit je 1 l *n* NaOH, welche 1 g Natriumdithionit enthält, aus. Man versetzt die organische Phase mit Carboraffin, dann mit Magnesiumsulfat, filtriert und engt i. Vak. im Rotationsverdampfer bis fast zur Trockne ein. Bevor die Kristallisation beginnt, setzt man 1 l Methanol zu, läßt zur Vollendung der Kristallisation mindestens 1 Stde. stehen, saugt ab und wäscht erst mit Methanol, dann mit Hexan. Lufttrocken erhält man so 50 g (0.20 Mol; 67%) **7** in gelben Kristallen vom Schmp. 166–171° (Lit.: 168–170°<sup>3</sup>), 177°<sup>3</sup>), 180°<sup>6</sup>).

<sup>9</sup>) Glasschliffverbindungen werden durch Umwickeln mit Polyäthylenfolie vor dem Zusammenbacken bewahrt.

<sup>10</sup>) Wenn der Rückstand in 50 ccm Chloroform gelöst, die Lösung mit 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt und der entstehende Niederschlag abgesaugt und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen wird, werden ca. 40 g (0.15 Mol; 50%) Alkohol **5** als farbloses Pulver vom Schmp. 140–145° (Zers.) erhalten (Lit.<sup>6</sup>): 140–142°).

<sup>11</sup>) Bromanil wurde dargestellt nach Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 7, S. 643, Springer-Verlag, Berlin 1925, in zehnfachem Maßstab, und nach Trocknen an der Luft ohne weitere Reinigung verwendet.