

Synthese von 6-Fluorbenz[*a*]anthracen-Derivaten

Wolfgang Girke* und Ernst D. Bergmann*)

Department of Organic Chemistry, The Hebrew University, Jerusalem, und
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M.,
D-6000 Frankfurt/M. 50, Niederurseler Hang*

Eingegangen am 18. Juli 1975

Ausgehend von 2-Brom-3-fluornaphthalin (1) werden über mehrere Stufen 6-Fluor-(12) und 6-Fluor-12-methylbenz[*a*]anthracen (11) dargestellt. 6-Fluorbenz[*a*]anthracen-12(7*H*)-on (8) liegt vorwiegend in der Enolform 9 vor. Syntheseveruche für 6-Fluor-7,12-dimethylbenz[*a*]anthracen (10) werden beschrieben.

Synthesis of 6-Fluorobenz[*a*]anthracene Derivatives

6-Fluoro-(12) and 6-fluoro-12-methylbenz[*a*]anthracene (11) are prepared in several steps starting with 2-bromo-3-fluoronaphthalene (1). 6-Fluorobenz[*a*]anthracen-12(7*H*)-one (8) predominantly occurs in the enol form 9. Efforts to synthesize 6-fluoro-7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene (10) are described.

Synthesen von fluorsubstituierten polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und die Ermittlung ihrer veränderten krebserzeugenden Eigenschaften können uns Hinweise geben auf die Molekülposition, die bei den primären biochemischen Reaktionen (enzymatische Oxygenierungen) die entscheidende Rolle spielen^{1,2)}.

Beim Benz[*a*]anthracen scheinen insbesondere die Positionen 5 und 6³⁾ beteiligt zu sein⁴⁾. Die Zahl der bislang hergestellten und untersuchten Verbindungen ist noch zu gering⁵⁾, um den Übergang von Spekulationen zu einer Arbeitshypothese zu gestatten. Beispielsweise wird berichtet, daß 6-Fluor-7-methylbenz[*a*]anthracen carcinogen sei, das 5-Fluorisomere dagegen nicht⁶⁾, wohl aber wieder das 5-Fluor-12-methylbenz[*a*]anthracen⁷⁾.

Da aus präparativen Gründen wesentlich mehr Informationen über 5-Fluorbenz[*a*]anthracene vorliegen, erschien es uns angebracht, nach einem neuen einfacheren Syntheseweg für einige 6-Fluorderivate zu suchen.

*) Professor Ernst David Bergmann ist am 6. April 1975 verstorben.

1) A. Pullman und B. Pullman, Adv. Cancer Res. 3, 117 (1955).

2) E. Bergmann, J. Blum, B. Butanaro und A. Heller, Tetrahedron Lett. 1959, 15.

3) Die meisten krebserzeugenden polycyclischen Kohlenwasserstoffe besitzen solch eine „phenanthrenähnliche“ Struktur, vgl. l.c.¹⁾.

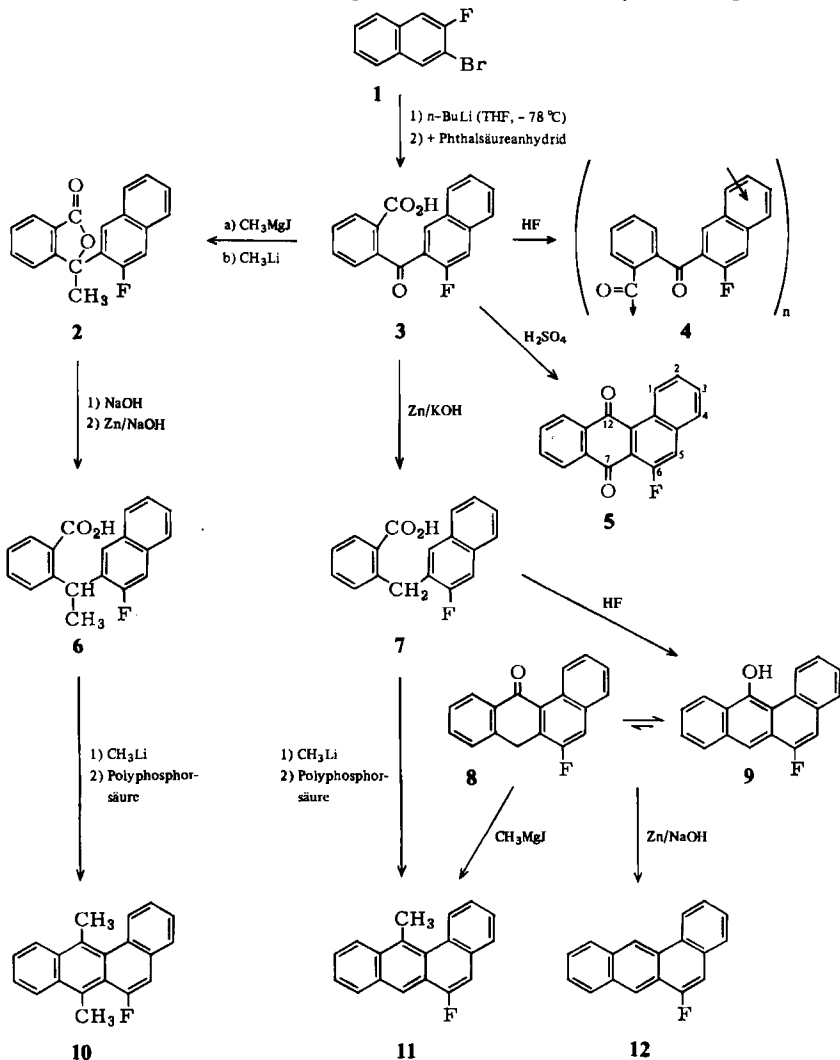
4) Neuere Arbeiten berichten über eine ausgeprägte metabolische Aktivität der Positionen C-8, C-9 und C-10, C-11: J. Booth und P. Sims, FEBS Lett. 47, 30 (1974).

5) Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity, 1970–1971 Volume, Public Health Service Publication No. 149, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1974.

6) J. Miller und E. Miller, Cancer Res. 23, 229 (1963).

7) E. Bergmann, J. Blum und A. Haddow, Nature (London) 200, 480 (1963).

In ihrer Synthese des 6-Fluor-7-methylbenz[*a*]anthracens gehen Newman und Galt⁸⁾ vom 1-Brom-3-fluornaphthalin aus, das in sieben Stufen aus 1-Naphthylamin hergestellt wurde. Den geringsten Durchsatz bei dieser Reaktionskette erlaubt die reduktive Desaminierung des 4-Brom-2-nitro-1-naphthylamins⁹⁾, die größten präparativen Probleme scheint die sich anschließende Grignard-Reaktion des 1-Brom-3-fluornaphthalins mit Phthalsäureanhydrid zu bergen.



Bei unserer Synthese des 6-Fluorbenz[*a*]anthracensystems gehen wir vom 2-Naphthylamin aus, das in vier bereits beschriebenen¹⁰⁾ Stufen mit guter Ausbeute in 3-Brom-2-

⁸⁾ M. Newman und R. Galt, J. Org. Chem. **25**, 214 (1960).

⁹⁾ M. Cava und J. Stucker, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1706 (1957).

¹⁰⁾ ^{10a)} F. Bell, J. Chem. Soc. **1932**, 2732. — ^{10b)} F. Bell, ebenda **1929**, 2784. — ^{10c)} R. Conden und J. Kenyon, ebenda **1935**, 1591.

naphthylamin übergeführt wurde¹¹⁾, zwei weitere bekannte Reaktionswege scheinen weniger ergiebig zu sein^{12,13)}.

Normale Schiemann-Reaktion^{14,15)} ergibt das gewünschte 2-Brom-3-fluornaphthalin (I) in 40proz. Ausbeute. Als zusätzliche Strukturbeweise dieser bisher nicht beschriebenen Verbindung werten wir ihr Dipolmoment¹⁶⁾: $2,39 \pm 0,05$ D, berechnet¹⁷⁾ 2,79 D, sowie das ¹⁹F-NMR-Spektrum: Zwei Dubletts, $J_{\text{HF}} = 7,2$ und 9,3 Hz.

Um das störende Auftreten der 2,3-Naphthin-Zwischenstufe möglichst zu vermeiden, versetzen wir 1 mit der äquimolaren Menge n-Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C .

Wurde zu der resultierenden Lösung des 2-Fluor-3-lithionaphthalins Phthalsäureanhydrid gegeben, war Bis(3-fluor-2-naphthyl)phthalid das Hauptprodukt. Wurde die Lösung dagegen rasch zu einem Überschuß an Phthalsäureanhydrid (in THF bei -78°C) gegeben, erhielten wir die gewünschte Ketosäure 3 in guter Ausbeute.

Diskussion der Synthesewege

Die Ketosäure 3 wurde in hoher Ausbeute zur Säure 7 reduziert. Reaktion mit Methylithium⁸⁾ (Ketonsynthese nach Gilman und van Ess^{18a)}) ergab neben dem erwarteten 2-(3-Fluor-2-naphthylmethyl)acetophenon überraschenderweise bereits das Endprodukt 11 mit einer Ausbeute von 10%, bezogen auf 7, nach chromatographischer Abtrennung und einmaligem Umkristallisieren.

Der Frage, ob dieser Aspekt der Gilman-van-Ess-Reaktion bei Systemen, die zur intramolekularen Cyclisierung fähig sind, verallgemeinert werden kann und welcher Mechanismus ihm zugrunde liegt, gehen wir noch nach^{18b)}.

Das nach der Abtrennung von 11 verbleibende rohe Keton ergab beim Behandeln mit Polyphosphorsäure weiteres 11.

11 war auch durch Methylierung des Benzanthrone 8 erhältlich, analog dem von Fieser und Hershberg¹⁹⁾ beschriebenen Verfahren für die fluorfreie Verbindung. Auch im vorliegenden Fall war die Ausbeute dabei mit 4–5% sehr gering, da das nach Cyclisierung von 7 mit wasserfreiem Fluorwasserstoff entstandene Produkt überwiegend (demnach zu etwa 95%) in der Enolform 9 vorliegt²⁰⁾.

¹¹⁾ Wir danken Dr. D. Diller, Makor Chemicals Ltd., für seine Hilfe bei der Herstellung des Ausgangsmaterials. 3-Brom-2-naphthylamin kann jetzt von dieser Firma bezogen werden.

¹²⁾ W. Wynne, Proc. Chem. Soc., London 30, 204 (1914).

¹³⁾ J. Fenyès, J. Org. Chem. 27, 2614 (1962).

¹⁴⁾ A. Roe, Organic Reactions, Vol. V, S. 193, John Wiley & Sons, Inc., New York 1949.

¹⁵⁾ M. Newman, D. MacDowell und S. Swaminathan, J. Org. Chem. 24, 509 (1959).

¹⁶⁾ Das Dipolmoment wurde von Dr. H. Weiler-Feilchenfeld, Dep. of Organic Chemistry, The Hebrew Univ., Jerusalem, bestimmt.

¹⁷⁾ C. P. Smyth, Dielectric Behavior and Structure, S. 339, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1955.

¹⁸⁾ ^{18a)} U. Schöllkopf in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XIII/1, S. 184, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970. — ^{18b)} Eine ähnliche Reaktion wurde bereits beschrieben: C. Bradsher und S. Webster, J. Amer. Chem. Soc. 79, 393 (1957).

¹⁹⁾ L. Fieser und E. Hershberg, J. Amer. Chem. Soc. 62, 49 (1940).

²⁰⁾ In der Reihe der linearen Acene (Naphthalin, Anthracen, Tetracen usw.) liegt das Gleichgewicht zunehmend auf der Seite der Ketonform. Die vorliegende angular anellierte Verbindung verhält sich in dieser Hinsicht wie ein 2-Phenyl-1-naphthol mit einer zusätzlichen Äthylenbrücke (C-5, C-6) zwischen den aromatischen Molekülteilen.

Im Gegensatz zu *Fieser* und *Hershbergs* Resultaten¹⁹⁾ konnte in unserem Fall das Benzanthron **8** in reiner Form, wenn auch in geringer Menge, erhalten werden: es kristallisierte aus einer Benzol/Hexan-Lösung des Gemisches langsam in blaßgelben Nadeln. Bisher vorliegende NMR-Daten sprechen für eine starre Konfiguration des Moleküls **8**: Die beiden 7-H-Atome sind nicht äquivalent, eines koppelt mit ¹⁹F. Für den vermuteten Fall allylischer Kopplung läßt sich auf dessen axiale Lage schließen. Weitere Untersuchungen dieses interessanten chiralen Systems sind von uns geplant.

Das Anthranol **9** ließ sich leicht zum 6-Fluorbenz[*a*]anthracen (**12**) reduzieren.

Bei der Synthese des 6-Fluor-7,12-dimethylbenz[*a*]anthracens (**10**) versuchten wir zunächst, einen dreistufigen Weg über das Benzanthrachinon **5** einzuschlagen²¹⁾. Aber bereits die Cyclisierung von **3** erwies sich als außerordentlich schwierig. Der desaktivierende Einfluß der Substituenten Fluor und Benzoyl auf den zu acylierenden Ring scheint ausgeprägt: So ergab konzentrierte Schwefelsäure aus **3** nur 1–2% des Chinons **5**. Behandlung mit wasserfreiem Fluorwasserstoff lieferte in hoher Ausbeute ein Produkt, das wir für einen polymeren Körper der Art **4**, entstanden durch intermolekulare Acylierung, halten.

Daher wurde, in Analogie zu bekannten Verfahren, der Weg über **2** und **6** eingeschlagen. Reaktion der Säure **6** mit Methylolithium ergab mit guter Ausbeute das erwartete Keton: Das Auftreten von **10** bei der Gilman-Synthese konnte in diesem Fall nicht beobachtet werden. Ringschluß mit Polyphosphorsäure ergab ein fluoreszierendes öliges Hauptprodukt, das aber leider nicht in analysenreiner Form erhalten werden konnte. Möglicherweise neigt es, wie auch das 5-Fluor-7,12-dimethylbenz[*a*]anthracen²²⁾, zur spontanen Bildung eines *endo*-Peroxids. Sein UV-Spektrum stimmt überein mit dem des 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracens, die NMR-Spektren beweisen ebenfalls die Struktur **10**.

Biologische Tests mit den Syntheseprodukten sind in Vorbereitung.

Der überwiegende Teil dieser Arbeit wurde am *Department of Organic Chemistry der Hebräischen Universität*, Jerusalem, ausgeführt. Für die Bewilligung eines Stipendiums für W. G. schulden wir ihrer *Faculty of Science* unseren Dank, ebenso Professor Dr. *Jochanan Blum* für seine Hilfsbereitschaft.

Experimenteller Teil

2-Brom-3-fluornaphthalin (**1**): 51.0 g (0.232 mol) 3-Brom-2-naphthylamin^{10,11)} wurden unter ständigem Rühren mit 200 ml konz. Salzsäure erhitzt, nach 15 min mit Eis/Kochsalz rasch abgekühlt. Während 45 min wurde jetzt eine Lösung von 16.0 g (0.232 mol) Natriumnitrit in 35 ml Wasser zugeetropt. Die Innentemperatur lag dabei ständig unter -2°C . Danach wurden 90 ml 50proz. wäbr. Tetrafluorbororsäurelösung zugegeben. Der entstandene gelbe, sehr dichte Niederschlag wurde mit wenig kaltem Wasser versetzt, so daß er sich 2 h lang bei 0°C gut rühren ließ. Er wurde anschließend auf einem gekühlten Büchnertrichter abgesaugt, jeweils dreimal mit eiskaltem Wasser, Methanol sowie Äther gewaschen und über Nacht fein verteilt zum Trocknen in den Abzug gestellt. Das dunkelgelbe Tetrafluorborat kam in einen Dreihalskolben mit absteigendem Kühler, der auf dem Ölbad 20 min auf 160°C erhitzt wurde. Anschließende Wasserdampfdestillation ergab 21.0 g (92.9 mmol) bereits recht reines **1**. Ausb. 40%. Schmp. 94.5°C (aus Äthanol).

²¹⁾ R. Sandin und L. Fieser, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3098 (1940).

²²⁾ M. Newman und K. Naiki, J. Org. Chem. **27**, 863 (1962).

Dipolmoment¹⁶⁾: 2.39 ± 0.05 D (in Benzol, Heterodyne beat-Methode). — ¹⁹F-NMR (Aceton): — 110.6 ppm, bezogen auf ext. CFCl₃ (dd, $J = 7.2$ und 9.3 Hz). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.98$ (d, $J = 7$ Hz, 1-H), 2.2–2.6 (m, 5H).

C₁₀H₆BrF (225.1) Ber. C 53.37 H 2.69 Br 35.50 F 8.44

Gef. C 53.44 H 2.94 Br 35.56 F 8.72

2-(3-Fluor-2-naphthoyl)benzoesäure (3): Eine Lösung von 13.6 g (0.0604 mol) 1 in 130 ml absol. THF wurde unter Spülung mit trockenem Reinstickstoff mit Aceton/Trockeneis auf -78°C gekühlt. Während 20 min wurden 50 ml (0.096 mol) n-Butyllithium-Lösung (Firma Merck; 15 proz. in Hexan) zuge tropft. Nach weiteren 10 min Rühren goß man die dunkelbraune Lösung rasch zu einer ebenfalls gekühlten (-78°C), gerührten und mit Inertgas gespülten Lösung von 30 g (0.2 mol) Phthalsäureanhydrid in 500 ml THF. Die Mischung erreichte nach 2 h Raumtemp. und wurde nach weiteren 40 min auf Eis gegossen, das 10 ml konz. Salzsäure enthielt. Über Nacht verdunstete die THF-Phase im Abzug. Der gelbe Niederschlag war zum größten Teil in 10proz. Kaliumcarbonatlösung löslich²³⁾. Verd. Salzsäure fällt die DC-einheitliche Ketosäure 3. Ausb. 12.9 g (0.0438 mol), 73 % Schmp. 140°C (aus Toluol).

IR (KBr): 3510 (OH), 3060 (CH), 2920 (CH), 2640, 2540 (COOH), 1680 cm^{-1} (CO). — MS (70 eV): m/e 294 (64 %, M⁺), 173 (100 %).

C₁₈H₁₁FO₃ (294.3) Ber. C 73.47 H 3.77 F 6.46 Gef. C 73.70 H 3.81 F 6.08

Das polymere Produkt 4: Wurde die Ketosäure 3 über Nacht mit wasserfreiem Fluorwasserstoff gerührt, der dabei langsam verdunstete, konnte in guter Ausbeute (ca. 90 %) ein neutrales Produkt isoliert werden, das in Äther unlöslich ist, leicht löslich in Chloroform und Aceton. Schmp. $> 350^\circ\text{C}$ (aus Eisessig). — IR (KBr): 1780 cm^{-1} (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.7$ bis 3.0 als breites strukturloses Signal.

6-Fluorbenz[a]anthracen-7,12-chinon (5): 1.95 g (6.63 mol) der Ketosäure 3 wurden unter Eiskühlung in 20 ml konz. Schwefelsäure gelöst, 2 h bei Raumtemp. gerührt und mit Eiswasser zersetzt. Aus dem anfallenden Öl ließen sich nur Spuren der Ausgangsverbindung 3 zurückgewinnen, aber auch nur 78 mg (0.283 mmol, 4.3 %), nach Umkristallisieren aus Äthanol 22 mg (0.080 mmol, 1.2 %) 5 erhalten. Schmp. 201°C (aus Äthanol), orangegelbe Nadeln.

Die Substanz war noch nicht analysenrein. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit Formel 5: IR (KBr): 3075 (CH), 2960 (CH), 2925 (CH), 2850 (CH), 1665 (CO), 1590 cm^{-1} (C=C). — UV (Äthanol): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (4.5), 360 (3.5), 405 (3.5). — MS (70 eV): 216 (M⁺, 100 %), 248 (40), 220 (60).

2-(3-Fluor-2-naphthylmethyl)benzoesäure (7): Die rohe Ketosäure 3 wurde mit Kalilauge und Zinkstaub (aktiviert mit CuSO₄) 48 h unter Rückfluß erhitzt, wie für eine ähnliche Verbindung bereits beschrieben²⁴⁾. Im besten Ansatz ergaben 11.4 g 3 (38.7 mmol) 10.2 g (36.4 mmol, 94 %) der reduzierten Säure 7 mit Schmp. 145°C , also bereits recht rein. Schmp. 153°C (aus wäbr. Methanol).

¹H-NMR ([D₆] DMSO): $\tau = 2.00$ bis 2.76 (m, 10 H), 4.57 (s, CH₂). — MS (70 eV): 278 (M⁺, 80 %), 276 (42), 263 (52), 233 (64), 119 (100).

C₁₈H₁₃FO₂ (280.3) Ber. C 77.13 H 4.67 F 6.78 Gef. C 76.94 H 4.59 F 7.08

6-Fluorbenz[a]anthracen-12-ol (9) und 6-Fluorbenz[a]anthracen-12(7H)-on (8): 9.5 g (33.9 mmol) der Säure 7 wurden mit 80 ml Fluorwasserstoff 5 h bei Raumtemp. gerührt, danach der Fluorwasserstoff mit trockenem Stickstoff abgeblasen und das Teflongefäß zur Entfernung der letzten Säure-

²³⁾ Der unlösliche Rückstand wurde in einem Fall aufgearbeitet und als Hauptbestandteil 2-Fluornaphthalin (8 %) gewonnen.

²⁴⁾ M. Newman, S. Swaminathan und R. Chatterji, J. Org. Chem. **24**, 1961 (1959).

spuren im Exsikkator über Kaliumhydroxid evakuiert. Der trockene Rückstand wurde mit einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (aus 7.5 g (0.31 mol) Mg und 42 g (0.30 mol) Methyljodid) in 250 ml Äther 2 h unter Rückfluß gekocht, dann über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und, wie für Grignard-Reaktionen üblich, aufgearbeitet. Das mit Äther extrahierbare Reaktionsprodukt, eine erwartete Mischung von **9** und **11**, wurde mit 30 ml Benzol gerührt, filtriert und zweimal mit 20 ml Hexan gewaschen. Das Filtrat wurde weiterverarbeitet, wie bei der Darstellung von **11** unter a) beschrieben.

Ungelöst blieben 4.0 g (15.2 mmol, 45 %) recht reines **9**. Aus Benzol oder Aceton grünstichige bronzefarbene Blättchen. Schmp. 200 °C (aus Benzol).

IR (Nujol): 3410 cm^{-1} (OH), keine CO-Bande. – UV (Äthanol): λ_{max} (lg ϵ): 282 nm (4.8), 290 (4.8), 305 (4.3), 375 (3.8), 396 (3.7). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO + CDCl_3): $\tau = 2.48 - 1.73$ (m, 8 H), 1.37 (mc, 1 H), 0.05 (mc, 1 H), -0.70 (s, OH, austauschbar gegen Deuterium). – $^{19}\text{F-NMR}$ (THF): -124.0 ppm, bezogen auf externes CFCl_3 (d, $J = 13.3$ Hz). – MS (70 eV): $m/e = 262$ (M^+ , 100 %).

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FO}$ (262.3) Ber. C 82.43 H 4.23 F 7.24 Gef. C 82.26 H 4.98 F 7.38

Aus einer langsam, im Laufe mehrerer Tage, verdunstenden Benzol/Hexanlösung (1 : 3) des Gemisches **8** + **9** kristallisierte das tautomere Benzanthron **8** in blaßgelben Nadeln, schwerlöslich in den üblichen Lösungsmitteln. Schmp. 278 °C (aus Benzol/Hexan). Die NMR-Spektren wurden daher mit Hilfe der FT-Technik gewonnen.

IR (Nujol): keine OH-Bande, 1660 und 1670 cm^{-1} (CO). – UV (Äthanol): λ_{max} (lg ϵ): 224 nm (4.5), 260 (sh), 347 (3.9). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\tau = 4.66$ (s, 1 H), 3.96 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 3.02 (mc, 1 H), 2.64 (mc, 1 H), 2.31 (mc, 4 H), 1.87 (mc, 1 H), 1.67 (mc, 1 H), 0.86 (mc, 1 H). – $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO): -41.9 ppm, bezogen auf internes C_6F_6 (dd, $J = 7 \pm 1$ Hz und $J = 12 \pm 1$ Hz). – MS (70 eV): $m/e = 262$ (M^+ , 100 %).

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FO}$ (262.3) Ber. C 82.43 H 4.23 Gef. C 82.65 H 4.18

6-Fluorbenz[*a*]anthracen (**12**): Analog der Reduktion des Anthranols²⁵⁾ wurden 0.93 g (3.55 mmol) des Benzanthranols **9** in 10 ml Toluol nach Zugabe von 2.5 g Zinkstaub (aktiviert mit 10 mg CuSO_4) und 40 ml 2 N NaOH 17 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abtrennen der Toluolschicht wurde die alkalische Phase sowie das Zink mit Benzol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nach dem Trocknen (MgSO_4) über eine Kieselgel-Säule (3 \times 40 cm) chromatographiert. Laufmittel Benzol/Hexan (1 : 2). Ausb. 520 mg (2.11 mmol, 60 %). Schmp. 131 °C (aus Cyclohexan).

UV (Äthanol): λ_{max} (lg ϵ): 230 nm (4.5), 258 (4.4), 270 (4.6), 279 (4.8), 290 (4.9), 302 (sh), 318 (3.6), 332 (3.8), 344 (3.8), 364 (3.7), 390 (2.8). – MS (70 eV): $m/e = 246$ (M^+ , 100 %).

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}$ (246.3) Ber. C 87.78 H 4.50 F 7.71 Gef. C 87.53 H 4.48 F 7.61

6-Fluor-12-methylbenz[*a*]anthracen (**11**)

a) Die bei der Darstellung von **8** und **9** anfallende Benzol/Hexan-Lösung wurde über eine Kieselgel-Säule (3 \times 40 cm) mit Benzol/Hexan (1 : 2) chromatographiert. Ausb. 221 mg (0.85 mmol, 2.5 %, bezogen auf die eingesetzte Säure 7).

b) 1.04 g (3.72 mmol) der Säure 7 in 80 ml wasserfreiem Äther wurde unter magnetischem Rühren und Spülen mit sauerstofffreiem Argon während 25 min zu 11 ml (17.6 mmol) einer etwa 1.6 N Lösung von Methylolithium in Äther (Merck) gegeben. Nach weiteren 20 min bei Raumtemp. wurde die dunkelrote Mischung noch 90 min unter Rückfluß am Sieden gehalten, danach in Eiswasser gegossen, die Ätherphase abgetrennt, gewaschen (mit verd. Sodalösung, abschließend mit gesättigter Kochsalzlösung), über Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdampft. DC des anfallenden braunen Öls zeigte neben dem erwarteten, nicht fluoreszierenden Keton auch eine

²⁵⁾ E. Martin, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 1438 (1936).

blau fluoreszierende unpolare Substanz an. Das Gemisch wurde, in wenig Benzol gelöst, auf eine Kieselgel-Säule (5.5 × 35 cm) gegeben. Benzol/Hexan (1 : 4) eluierte die fluoreszierende Verbindung. Sie konnte aus Cyclohexan/Petroläther (60–80 °C) (1 : 1) umkristallisiert werden und erwies sich anhand der analytischen Daten (DC, Misch-Schmp., IR, UV) als identisch mit dem auf den beiden anderen hier beschriebenen Wegen hergestellten 11. Ausb. 90 mg (0.35 mmol, 9.3%) analysenreines 11.

Aus den alkalischen wäßrigen Phasen konnten nur wenige mg nicht umgesetzter Säure 7 zurückgewonnen werden.

Die Startzone der Säulentrennung wurde abgehoben. Methanol extrahierte das nichtfluoreszierende Hauptprodukt (neben einigen fluoreszierenden Nebenprodukten, die nicht näher untersucht wurden). Nach Verdampfen des Methanols trocknete man den Gesamtextrakt gründlich, versetzte mit 20 g Polyphosphorsäure (Merck, P₄O₁₀-Gehalt 84%), rührte 30 min bei 110–120 °C im Ölbad und ließ anschließend während 2 h auf Raumtemp. abkühlen. Nach weiteren 2 h ließ man die schwarz-grüne Lösung in Wasser einfließen und nahm den Niederschlag mit Äther und Benzol auf. Nach dem Waschen, Trocknen und Verdampfen der organischen Phase wurde über eine Kieselgel-Säule (5.5 × 35 cm) mit Benzol/Hexan (1 : 4) chromatographiert. Ausb. 118 mg (0.45 mmol, 12.1%) analysenreines 11. Schmp. 96 °C (aus Cyclohexan/Petroläther (60–80 °C), 1 : 1).

UV (Äthanol): λ_{\max} (lg ϵ): 221 nm (4.4), 261 (4.5), 271 (sh), 280 (4.8), 288 (4.8), 301 (sh), 325 (sh), 338 (3.8), 352 (3.9), 365 (3.7), 390 (2.9). – ¹⁹F-NMR (Benzol): –123.6 ppm, bezogen auf externes CFCl₃ (d, J = 10.3 Hz). – ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.6 (mc, 2H), 1.84 (mc, 1H), 2.08 (mc, 1H), 2.58 (mc, 5H), 2.99 (d, J = 11 Hz, 5-H), 6.84 (s, CH₃). – MS (70 eV): m/e = 260 (M⁺, 100%).

C₁₉H₁₃F (260.3) Ber. C 87.67 H 5.03 F 7.30 Gef. C 87.72 H 5.10 F 7.24

3-(3-Fluor-2-naphthyl)-3-methylphthalid (2)

a) Die Ketosäure 3 ergab, mit einem Überschuß von Methylmagnesiumjodid in Äther versetzt, nach 6 h Sieden unter Rückfluß das gewünschte Phthalid 2 nur in 7.5proz. Ausb.; 90% der eingesetzten Ketosäure 3 wurden zurückgewonnen.

b) 4.6 g (15.6 mmol) der Ketosäure 3 wurden in 200 ml wasserfreiem THF unter Rühren und Kühlen langsam 18 ml (36.1 mmol) einer frisch zubereiteten Lösung von Methylolithium in Äther (2.008 N) zugefügt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eis/Salzsäure gegossen, der nach Abdampfen des THF anfallende Niederschlag in Äther aufgenommen. Extraktion der Ätherphase mit 10proz. Sodalösung lieferte 1.12 g (3.8 mmol, 24%) der eingesetzten Säure 3 zurück. Der nach Verdampfen der Ätherphase verbleibende Rückstand wurde aus Äthanol kristallisiert. Ausb. 2.13 g (7.3 mmol, 62%, bezogen auf umgesetzte Säure 3). Schmp. 117 °C (aus Äthanol).

IR (KBr): 3060, 2995, 2930 (CH), 1760 cm⁻¹ (CO). – MS (70 eV): m/e = 292 (30%, M⁺), 277 (100).

C₁₉H₁₃FO₂ (292.3) Ber. C 78.07 H 4.48 F 6.50 Gef. C 77.87 H 4.95 F 5.78

2-[1-(3-Fluor-2-naphthyl)äthyl]benzoesäure (6): 2.56 g (8.76 mmol) des Phthalids 2 wurden mit 60 ml Äthanol und 6 ml 55proz. Natronlauge 21 h unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wurde das Äthanol abdestilliert und 7.3 g Zinkstaub (aktiviert mit CuSO₄), 30 ml Wasser sowie 12 ml 55proz. Natronlauge zugefügt und erneut 20 h unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung ergab nach dem Einfließenlassen in verd. Salzsäure die Säure 6 in guter Reinheit (Schmp. 173 °C). Ausb. 2.46 g (8.36 mmol, 95%), Schmp. 181 °C (aus Äthanol).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.9 bis 2.8 (m, 10H), 4.67 (q, J = 7 Hz, CH), 8.25 (d, J = 7 Hz, CH₃). – MS (70 eV): m/e = 294 (73%, M⁺), 276 (100), 261 (68), 233 (45).

C₁₉H₁₅FO₂ (294.3) Ber. C 77.54 H 5.14 Gef. C 77.51 H 5.23

6-Fluor-7,12-dimethylbenz[*a*]anthracen (10): Eine Lösung von 2.0 g (6.8 mmol) der Säure 6 in 150 ml Äther wurde tropfenweise (während 20 min) unter Rühren und Stickstoffspülung zu einer

Lösung von 24 mmol Methyllithium in 30 ml Äther gegeben. Die violette Lösung wurde noch 2 h bei Raumtemp. gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Aufnehmen in Äther, Waschen, Trocknen und Eindampfen dieser Phase ergaben 1.8 g (6.2 mmol, 91 %) des erwarteten Ketons. Schmp. 104 °C. – IR (Nujol): Keine OH-Bande, 1690 cm^{-1} (CO). – MS (70 eV): $m/e = 292$ (30 %, M^+), 290 (17), 277 (20), 275 (30), 262 (11), 260 (14).

Das spektroskopisch charakterisierte, rohe Keton wurde zu 20 g Polyphosphorsäure gegeben (British Drug House, 82–85 % P_4O_{10}) und 4 h bei 110 °C gerührt, sodann in Wasser gegossen. Das schwarzgrüne, teerige Produkt wurde in Benzol gelöst und zweimal über eine Kieselgel-Säule chromatographiert. Petroläther eluierte das blau fluoreszierende Hauptprodukt, Benzol/Petroläther (1 : 2) ein grün fluoreszierendes Nebenprodukt.

Wir erhielten 800 mg des DC-einheitlichen Hauptproduktes als schwach gelbe, ölige, nicht kristallisierbare Substanz. Sie wurde in Methanol aufgenommen und über eine Säule mit Sephadex LH 20 (4 × 80 cm) mit Methanol getrennt, da von 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracenderivaten bekannt ist²²⁾, daß sie im adsorbierten Zustand (am Kieselgel) *endo*-Peroxide bilden können. Nach zwei solcher Trennoperationen erhielten wir 260 mg (0.95 mmol, 14 %, bezogen auf die Säure **6**) eines gelben, niedrig schmelzenden (55–60 °C) Produktes, das weder umkristallisiert noch analysenrein erhalten werden konnte.

Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit Formel 10. – UV (Äthanol): λ_{max} (lg ϵ): 267 nm (4.4), 279 (sh), 288 (4.6), 298 (4.6), 333 (sh), 350 (3.6), 369 (3.7), 385 (3.6). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\tau = 1.7$ – 2.2 (m, 3H), 2.4–2.9 (m, 5H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, das 5-H?), 7.12 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_3), 7.17 (s, CH_3). – ¹⁹F-NMR (CDCl_3): -110.6 ppm, bezogen auf externes CFCl_3 ($q + d$, $J_q = 6.3$ Hz, $J_d = 15.4$ Hz).

[331/75]