

Darstellung im Benzoring fluorierter Benzo[a]pyrene

Harald Paulsen und Wolfgang Lüttke*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Tammannstr. 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 4. Dezember 1978

Zum Studium der Krebsauslösung durch Benzo[a]pyren (**1**) wurden dessen 7- und 9-Fluorderivate (**6** und **8**) aus den entsprechenden 2-Chlor-fluortoluolen dargestellt. Die Synthese von **1** nach Cook, Hewett und Bachmann et al. konnte um drei Schritte verkürzt werden.

Synthesis of Benzo[a]pyrenes Fluorinated in the Benzene Ring

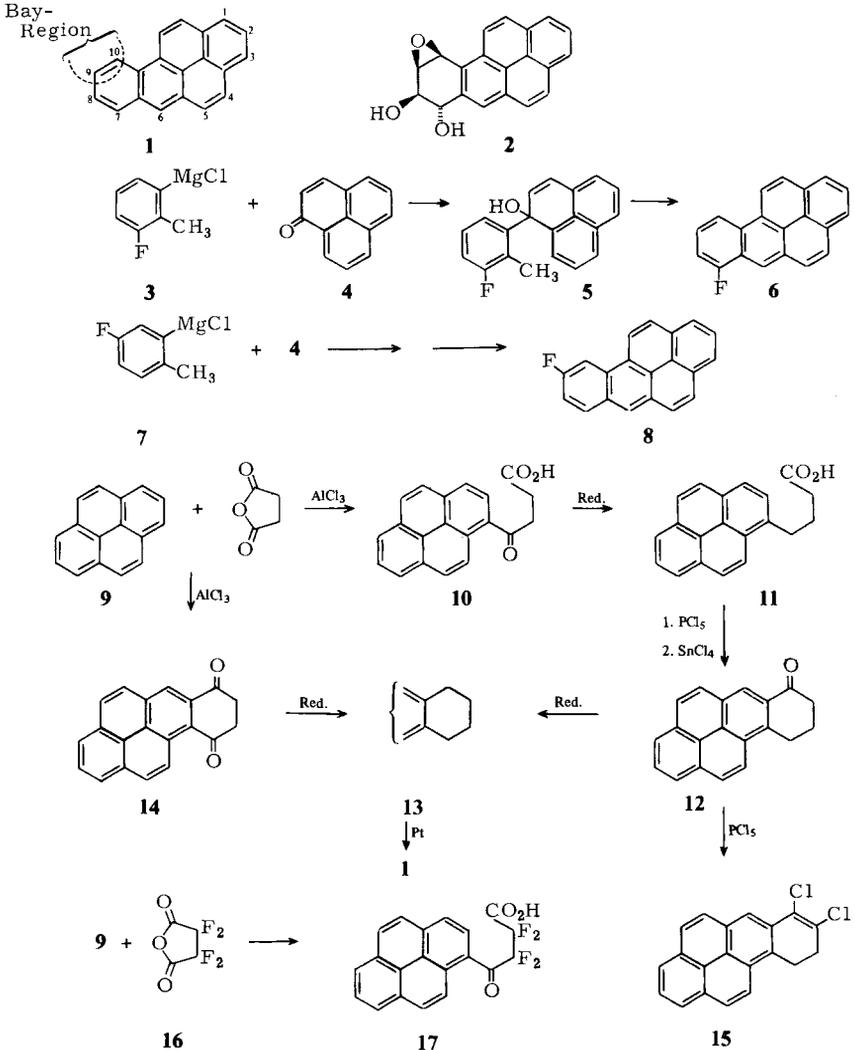
For the study of cancer induction by benzo[a]pyrene (**1**), the 7- and 9-fluoro derivatives (**6** and **8**) of this molecule have been synthesized from the corresponding 2-chloro-fluorotoluenes. The synthesis of **1** according to Cook, Hewett, and Bachmann et al. is shortened by three steps.

In der Diskussion um die Krebsauslösung durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe¹⁾ galt bis vor einigen Jahren die Annahme, die Aromaten selber seien cancerogen aktiv²⁾; erst in jüngerer Zeit setzte sich die Vorstellung durch, daß erst Stoffwechselprodukte der Kohlenwasserstoffe die eigentlich krebserregenden Substanzen seien³⁾, und zwar Epoxide als Oxidationsprodukte⁴⁾. Als ultimates Cancerogen des Benzo[a]pyrens ist dessen 7,8-Dihydroxy-9,10-epoxid erkannt worden: es trägt seine Epoxid-Gruppe in der sog. Bay-Region des Moleküls und kann über ein Carbonium-Ion als Zwischenstufe besonders leicht nucleophil (etwa durch Guanin) substituiert werden⁵⁾. Für das Benzo[a]pyren konnte die Bildung von **2** bzw. eines seiner Stereoisomeren aus **1** in vitro und in vivo nachgewiesen werden, ebenso die mutagene wie die cancerogene Aktivität von **2**⁶⁾.

Die in dieser Arbeit synthetisierten 7- und 9-Fluorderivate (**6** und **8**) des Benzo[a]pyrens tragen die Fluorsubstituenten in oder neben der „Bay-Region“; wie quantenchemische Rechnungen⁷⁾ zeigen, beeinflussen diese Fluoratome die Bindungsordnungen und Ladungsdichten gezielt im anellierten Benzoring, ohne die Gesamtgeometrie des Moleküls wesentlich zu verändern. Somit sollte die enzymatische Bildung von **2** aus **1** durch die Anwesenheit des Fluoratoms behindert oder Folgereaktionen in charakteristischer Weise beeinflusst werden. Hierfür spricht, daß Fluorbenzol im Säugetierstoffwechsel zu 3,4-Dihydroxyfluorbenzol metabolisiert, also kein Angriff am Fluor erfolgt⁸⁾. Dagegen wird das Fluor von 4-Fluorphenylalanin⁹⁾ und von 4-Fluoracetanilid^{10, 11)} enzymatisch gegen Hydroxyl ausgetauscht, während 3-Fluoranilin zu Anilin und Fluorid abgebaut wird¹²⁾. Die beiden Fluorbenzo[a]pyrene **6** und **8** dürften sich deshalb als Modellsubstanzen eignen, um einzelne Schritte der metabolischen Aktivierung von **1** zu dem eigentlichen Cancerogen näher zu untersuchen, oder auch um alternative Mechanismen der

Krebsauslösung auszuschließen. In diesem Zusammenhang mag interessieren, daß bisher nur sehr wenige Epoxide von aliphatisch substituierten Fluorolefinen dargestellt wurden¹³⁾. Versuche zur Darstellung von Fluorstyrol-epoxiden führten zu Carbonylverbindungen¹⁴⁾. Epoxide von Fluoraromaten wurden u. W. bisher noch nicht synthetisiert.

Zusammen mit dem 4-¹⁵⁾ und 6-Fluorderivat¹⁶⁾ sind somit jetzt vier isomere Monofluorbenzo[*a*]pyrene bekannt.



Synthesen

Versuche zur Darstellung benzoringfluorierter Benzo[*a*]pyrene durch Umsetzung von Pyren mit Tetrafluorbernsteinsäure-anhydrid entsprechend dem Syntheseweg zum Kohlenwasserstoff nach Cook und Hewett¹⁷⁾ ($9 \rightarrow 10 \rightarrow 11 \rightarrow 12 \rightarrow 13 \rightarrow 1$) erwiesen

sich als erfolglos, weil die Reduktion der Aryl-perfluoralkyl-Ketogruppe in **17** (entsprechend **10** → **11**) nicht gelang; ebensowenig ließen sich in **12** und **14** die Oxogruppen mit Dialkylaminoschwefeltrifluorid¹⁸⁾ gegen geminale Difluorgruppen austauschen, auch nicht auf dem Umweg über gem. Dichlorgruppen: Bei Umsetzung von **12** mit Phosphor-pentachlorid entstand **15** anstelle des erwarteten Austausches von C=O gegen CCl₂.

Ein Weg zur Einführung von Fluorsubstituenten in den Benzoring des Benzo[*a*]pyrens wurde gemäß der Synthesemethode für den Kohlenwasserstoff nach *Arbuzov* und *Grechkin*¹⁹⁾ gefunden: Aus 2-Chlor-6-fluortoluol ließ sich unter geeigneten Bedingungen die entsprechende Grignard-Verbindung **3** darstellen, welche mit 1-Phenalenon²⁰⁾ zum Alkohol **5** reagierte. Dieser konnte ohne weitere Reinigung durch Pyrolyse bei 370–400°C direkt zum 7-Fluorbenzo[*a*]pyren (**6**) umgesetzt werden. Analog wurde, ausgehend von 2-Chlor-4-fluortoluol, das 9-Fluorbenzo[*a*]pyren (**8**) hergestellt. **6** und **8** kristallisieren in hellgelbgrünen Nadeln, die wie das Stammolekül eine intensive Fluoreszenz, im festen Zustand von grüner, im gelösten von violetter Farbe zeigen. Ihre UV-Absorptionsspektren ähneln in Lage wie Intensität der Banden sehr stark dem des Benzo[*a*]pyrens²¹⁾ und dessen 4-Fluor-¹⁵⁾ und 6-Fluorderivat¹⁶⁾. Auch die Fluoreszenzspektren stimmen bis auf eine geringfügige bathochrome Verschiebung der Emissionsbanden praktisch mit dem der Stammverbindung überein.

Das 7,10-Diketon **14** ist aus Pyren und Bernsteinsäureanhydrid durch eine Friedel-Crafts-Reaktion in der Salzsäuremelze direkt zugänglich, obwohl in der Regel vor dem Cyclisierungsschritt die β-Aroylpropansäure aus Aromat und Bernsteinsäureanhydrid zur γ-Arylbutansäure reduziert werden muß²²⁾, wie auch bei den Benzo[*a*]pyren-Synthesen nach *Cook* und *Hewett* et al.¹⁷⁾ (**10** → **11** → **12**).

Wie wir fanden, läßt sich das Diketon **14** nach *Wolff-Kishner* fast quantitativ zum 7,8,9,10-Tetrahydrobenzo[*a*]pyren (**13**) reduzieren, aus dem durch Dehydrieren mit Platin-Aktivkohle-Katalysator nach *Bachmann* et al.²³⁾ das Benzo[*a*]pyren (**1**) zugänglich ist. Das bedeutet eine Verkürzung des sechsstufigen Synthesewegs zu **1** nach *Bachmann* et al.²³⁾ um drei Stufen. Unsere Ausbeute von 28%, bezogen auf Pyren, gegenüber 49% bei der sechsstufigen Synthese ist allerdings noch nicht optimiert.

Über die spektroskopischen Eigenschaften von **6** und **8** im Vergleich zu **1** berichten wir an anderer Stelle⁷⁾.

Herrn Prof. Dr. H. J. Knackmuss (Göttingen) danken wir für die Durchsicht des Manuskriptes und für wertvolle Hinweise.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Gerät 225 der Firma Perkin-Elmer; ¹H-NMR-Spektren: Gerät HA 100 der Firma Varian Associates; UV/S-Spektren: Gerät Cary 14 der Firma Applied Physics Corp. — Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1. 3-Fluor-2-methylphenylmagnesiumchlorid (**3**): 0,81 g (0,033 mol) aktivierte Magnesiumspäne²⁴⁾ wurden unter N₂ mit einigen Millilitern einer Lösung von 4,98 g (34,2 mmol) 2-Chlor-6-fluortoluol in 7,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran übergossen. Nach Hinzufügen eines kleinen Iodkristalls und kurzem Erwärmen sprang die Reaktion an und wurde durch Zutropfen der Lösung und zwischenzeitliches Erwärmen in Gang gehalten; danach wurde noch 2 h unter Rückfluß gekocht, bis fast kein metallisches Magnesium mehr übrig war.

2. 1-(3-Fluor-2-methylphenyl)-1H-phenalen-1-ol (**5**): In die nach 1. hergestellte Grignard-Verbindung wurden bei Kühlung auf 0°C unter N₂ im Laufe von 30 min 2.0 g (11 mmol) 1-Phenalenon **4** eingerührt (stark exotherme Reaktion); die Reaktionsmischung färbte sich dabei dunkelrot und fluoreszierte prächtig violett. Darauf wurde für 30 min auf 70°C erwärmt, dann sofort abgekühlt und der Grignard-Komplex unter Kühlung auf 0°C mit Eis und Essigsäure zersetzt (zu lange Reaktionszeiten bzw. zu hohe Temperaturen führen zu ausschließlich harzigen Reaktionsprodukten). Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das 2-Fluortoluol durch Wasserdampfdestillation entfernt (41 Destillat). Der verbleibende orangefarbene Rückstand wurde 24 h bei 100°C/7 Torr getrocknet und war für die weitere Umsetzung rein genug; Schmp. 98°C. Ausb. 2.0 g (6.9 mmol) **5** (20% bezogen auf 1-Phenalenon). – IR (KBr): 3540 (OH), 3025 (CH), 1230, 1218 cm⁻¹ (CF).

3. 7-Fluorbenzo[*a*]pyren (**6**): 2.0 g (6.9 mmol) **5** wurden unter Reinststickstoff für 30 min auf 360–380°C erhitzt, dabei verdampfte das während der Reaktion gebildete Wasser. Anschließend wurde bei 380–410°C/10⁻³ Torr eine schwarze harzige Substanz aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Dieses Harz wurde in Ether gelöst und mit Aktivkohle entfärbt. Die gelbe, grün fluoreszierende, filtrierte etherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und auf 3 ml eingedampft. Hieraus fielen (120 mg) gelbe Kristalle, die viermal an Aluminiumoxid (neutral, Akt.-St. 1) mit Ether chromatographiert und zweimal aus Ether/Petrolether (1:10) umkristallisiert werden mußten bis zum konstanten Schmp. 170°C (hell-gelbgrüne, grün fluoreszierende Kristalle, in Lösung intensive violette Fluoreszenz). Ausb. 13 mg (0.048 mmol) **6** (0.7%). Gesamtausb. 0.14%, bezogen auf 1-Phenalenon. – IR (KBr): 3040 (CH), 1215, 1201 cm⁻¹ (CF). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ε) = 297 (4.8), 386 (4.5), 404 nm (2.9).

4. 9-Fluorbenzo[*a*]pyren (**8**): Eingesetzt wurden 2.0 g (11 mmol) 1-Phenalenon (**4**) und 4.98 g (34.2 mmol) 2-Chlor-4-fluortoluol. Die Darstellung entsprach in allen Schritten der des 7-Fluor-Isomeren. Hell-gelbgrüne, grün fluoreszierende Kristalle, Schmp. 148°C. Ausb. der Pyrolyse: 89 mg (0.32 mmol) **8** (4.7%). Gesamtausb. 0.95% (bezogen auf 1-Phenalenon). – IR (KBr): 3040 (CH), 1208, 1198 cm⁻¹ (CF). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ε) = 296 (4.6), 385 (4.2), 408 nm (3.9). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.1–8.8 (m).

C₂₀H₁₁F (270.3) Ber. C 88.87 H 4.15 F 7.03 **6**: Gef. C 88.83 H 4.13 F 7.3

8: Gef. C 89.00 H 4.25 F 7.3

5. 8,9-Dihydrobenzo[*a*]pyren-7,10-dion (**14**): In eine Schmelze aus 5 g Aluminiumtrichlorid und 1 g Natriumchlorid wurde bei 140–160°C ein gut verriebenes Gemisch aus 0.6 g (3.0 mmol) Pyren (**9**) und 0.30 g (3.0 mmol) Bernsteinsäure-anhydrid vorsichtig eingerührt (stark exotherme Reaktion), dann wurde die dunkelrot gefärbte Mischung auf 180°C erwärmt und 2 min bei dieser Temp. gehalten. Die Schmelze wurde auf Eis und Salzsäure gegossen, das Gemisch kurz zum Sieden erhitzt und der schwarze Rückstand abgesaugt und getrocknet. Der feinzerriebene Rückstand wurde mit 250 ml Chloroform 2 h extrahiert, die grün fluoreszierende Lösung mit Natriumcarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen (fünfmal mit je 50 ml), das Lösungsmittel abdestilliert und der zähe rote Rückstand in viel Petrolether gelöst; die Lösung wurde bis zur Sättigung eingeeengt und dann langsam abgekühlt. Ausb. 310 mg (1.09 mmol = 37%) **14** in hellroten Kristallen vom Schmp. 132°C. – IR (KBr): 3050, 2980, 2850 (CH), 1760, 1660 cm⁻¹ (C=O). – UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 290 (4.4), 368 (4.3), 410 nm (2.5). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.13 (s, 4H, 8-H₂, 9-H₂), 7.7–8.5 (m, 8H, Aromaten-H).

C₂₀H₁₂O₂ (284.3) Ber. C 84.49 H 4.25 Gef. C 84.49 H 4.30

6. 7,8-Dichlor-9,10-dihydrobenzo[*a*]pyren (**15**): 300 mg (1.1 mmol) 9,10-Dihydrobenzo[*a*]pyren-7(8H)-on (**12**) wurden mit 300 mg (1.45 mmol) Phosphorpentachlorid in 10 ml trockenem Benzol im Verlauf von 2 h nach und nach bis zum Sieden erhitzt. Da nach einstündigem Sieden unter

Rückfluß eine dünnschichtchromatographische Überprüfung (SiO₂/Methylenchlorid) hauptsächlich unumgesetztes Ausgangsprodukt anzeigte, wurde weitere 4 h gekocht, abgekühlt, mit einigen Tropfen Aceton versetzt und das Lösungsmittel sowie Phosphoroxychlorid abdestilliert. Der Rückstand ergab aus Ether/Petrolether (1:10) gelbe Kristalle vom Schmp. 154 °C, nach chromatographischer Reinigung (Silicagel/Petrolether) 158 °C. Ausb. 250 mg (0.78 mmol) **15** (70%). — IR (KBr): 3050, 2960, 2840 (CH), 825 cm⁻¹ (CCl). — UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 302 (4.6), 347 (4.4), 410 nm (3.3). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.84 (t, 2H, 9-H₂), 3.31 (t, 2H, 10-H₂), 7.4–8.8 (m, 8H, Aromaten-H).

C₂₀H₁₂Cl₂ (323.3) Ber. C 74.32 H 3.74 Cl 21.93 Gef. C 74.26 H 3.62 Cl 21.63

7. 2,2,3,3-Tetrafluor-3-(1-pyrenecarbonyl)propansäure (**17**): In eine Lösung von 0.86 g (5.0 mmol) Tetrafluorbernsteinsäureanhydrid in 50 ml trockenem destilliertem 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurden unter Stickstoff 1.40 g (10.1 mmol) Aluminiumtrichlorid eingetragen und die Mischung so lange bei 60–90 °C gerührt, bis sich das AlCl₃ vollständig gelöst hatte (1.5 h). Dann wurde auf 0 °C abgekühlt und 1.01 g (5.0 mmol) Pyren (**9**) im Verlauf von 1 h zugegeben; die Mischung färbte sich dabei dunkelgrün. Sie wurde über Nacht gerührt, wobei sie auf Raumtemp. kam. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt, fünfmal mit je 20 ml Wasser gewaschen und dann fünfmal mit je 20 ml verd. Natriumcarbonatlösung extrahiert. Der Extrakt wurde heiß mit Aktivkohle entfärbt und die freie Säure mit verd. Salzsäure ausgefällt. Das Produkt ließ sich durch Chromatographie (SiO₂/Essigester) sowie durch Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff reinigen und fiel in gelben Kristallen vom Schmp. 154 bis 154.5 °C an. Ausb. 1.50 g (4.0 mmol) **17** (80%). — IR (KBr): 3450 (OH), 1760, 1665 (C=O), 1190, 1120 cm⁻¹ (CF). — UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 240 (4.5), 295 (4.2), 430 nm (3.7). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8.1–8.8 (m, 9H, Aromaten-H), 11.72 (s, 1H, CO₂H).

C₂₀H₁₀F₄O₃ (374.3) Ber. C 64.18 H 2.69 F 20.3 Gef. C 63.62 H 2.47 F 20.6

Literatur

- ¹⁾ J. C. Arcos und M. E. Argus, *Chemical Induction of Cancer*, Bd. IIA, S. 15 ff. und S. 184 ff., Academic Press, New York 1974.
- ²⁾ A. Pullman und B. Pullman, *Adv. Cancer Res.* **3**, 117 (1955).
- ³⁾ P. Sims und P. L. Grover, *Adv. Cancer Res.* **20**, 165 (1974).
- ⁴⁾ J. W. Daly, D. M. Jerina und B. Witkop, *Experientia* **28**, 1129 (1972).
- ⁵⁾ D. M. Jerina, R. E. Lehr, H. Yagi, O. Hernandez, P. M. Dansette, P. G. Wislocki, A. W. Wood, R. L. Chang, W. Levin und A. H. Conney in: F. J. de Serres et al. (Ed.), *In Vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing*, Elsevier, Amsterdam 1976.
- ⁶⁾ M. Schäfer-Ridder, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **27**, 6 (1979); L. Dock, O. Undeman, A. Gräslund und B. Jernström, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **85**, 1275 (1978).
- ⁷⁾ H. Paulsen und W. Lüttke, in Vorbereitung.
- ⁸⁾ W. M. Azouz, D. V. Parke und R. T. Williams, *Biochem. J.* **55**, 146 (1953).
- ⁹⁾ G. Guroff, K. Kondo und J. W. Daly, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **25**, 622 (1966).
- ¹⁰⁾ J. W. Daly, G. Guroff, S. Udenfriend und B. Witkop, *Biochem. Pharmacol.* **17**, 31 (1968).
- ¹¹⁾ V. Ullrich, J. Wolfe und H. Staudinger, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **349**, 85 (1968).
- ¹²⁾ J. Renson und V. Bourdon, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **171**, 240 (1968).
- ¹³⁾ E. Elkik und M. LeBlanc, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **269**, 173 (1969).
- ¹⁴⁾ A. Kirmann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2328; M. Atlani und J. Leroy, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **269**, 349 (1969).
- ¹⁵⁾ E. D. Bergmann und J. Blum, *J. Org. Chem.* **32**, 344 (1967).

- ¹⁶⁾ I. Agranat, M. Rabinovitz, H. Selig und C. H. Lin, *Experientia* **32**, 417 (1976); M. Rabinovitz, I. Agranat, H. Selig, C. H. Lin und L. Ebert, *J. Chem. Res.* (5) **1977**, 216.
- ¹⁷⁾ J. W. Cook und L. Hewett, *J. Chem. Soc.* **1933**, 398.
- ¹⁸⁾ W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **40**, 574 (1975).
- ¹⁹⁾ B. A. Arbuzov und N. P. Grechkin, *Zh. Obshch. Khim.* **22**, 1692 (1952) [*Chem. Abstr.* **47**, 9953 h (1953)].
- ²⁰⁾ L. F. Fieser und E. P. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1658 (1938).
- ²¹⁾ *DMS-UV-Atlas organischer Verbindungen*, Bd. II, E 6/20, Verlag Chemie, Weinheim 1967.
- ²²⁾ E. Clar, *Polycyclic Hydrocarbons*, 2. nd. Edit., Bd. 1, S. 186, Springer Verlag, Berlin 1964.
- ²³⁾ W. E. Bachmann, M. Carmack und S. R. Safir, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 1682 (1941).
- ²⁴⁾ K. Nützel in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. XIII/2a, S. 57, Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

[453/78]