

88. Ein neuer Zugang zum tetracyclischen Grundgerüst des Cyclohepta (*def*)fluorens

von Richard Neidlein¹⁾ und Walter Kramer²⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364,
D-6900 Heidelberg/Germany

Herrn Professor Dr. J. Knabe, Saarbrücken, zum 60. Geburtstag gewidmet

(30.I.81)

A New Synthetic Way to the Tetracyclic Skeleton of Cyclohepta (*def*)fluorene

Summary

The synthesis of 2-Methyl-4,5,6,8,9,10-hexahydrocyclohepta (*def*)fluorene **2** is described starting with the reduction of the ketone **3** by a (1:1)-mixture of $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ to the hydrocarbon **4**. After metallation with butyllithium **4** was allowed to react with bromoacetic acid to yield **5**. The cyclization of this compound was performed with *p*-toluenesulfonic acid to give the tetracyclic ketone **6** which was converted to the tetracyclic hydrocarbon **2** by reduction with $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$.

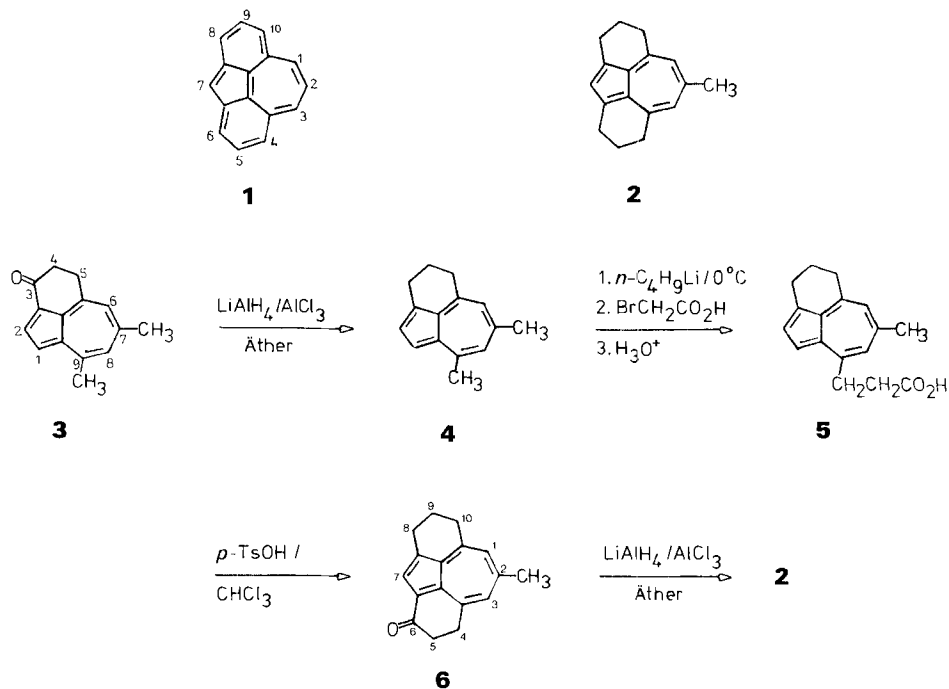
Unter den sieben tetracyclischen, perikondensierten, nichtbenzoiden, mit Pyren isomeren Kohlenwasserstoffen der Bruttoformel $\text{C}_{16}\text{H}_{10}$, nimmt das Cyclohepta- (*def*)fluoren (**1**) eine Sonderstellung ein. Quantenchemischen Berechnungen zufolge besitzt der bislang noch unbekannte Vertreter **1** dieser Reihe einen extrem tief liegenden Triplett-Grundzustand, so dass er entweder als Biradikal vorliegen oder aber in messbarer Konzentration im Triplett-Zustand mit dem Singulett-Grundzustand im Gleichgewicht stehen sollte [1].

Bei den bisher gescheiterten, in der Literatur bekanntgewordenen Syntheserversuchen dienten benzoide Systeme wie 4*H*-Cyclopenta (*def*)phenanthren [2] [3] oder Fluoren-4-propionsäure [3] [4] als Ausgangsmaterial, wobei die Überwindung des benzoiden Elektronensextetts der Sechsringe eine grundlegende Schwierigkeit bei der Bildung des 16- π -Elektronensystems von **1** darstellt.

Wir haben deshalb auf der Grundlage der Synthese des 7,9-Dimethyl-3-oxo-3*H*-benz(*cd*)azulens [5] einen neuen Weg zur Herstellung des tetracyclischen Grundgerüsts von **1** entwickelt, welcher zu einem Derivat führt, das anstelle der Biphenyl-

1) Teilweise vorgetragen von R. Neidlein im Jahre 1980 an den Departments of Chemistry der Universitäten Berkeley/Calif., Cambridge/Mass. (Harvard-Universität), Cambridge/England, East-Anglia/Norwich, Erlangen, Houston/Texas, London (University College, Chelsea College), Manchester, Oxford (England), Salford, Tübingen.

2) Teil der geplanten Dissertation von W. Kramer.



eine Azulen-Teilstruktur enthält. Hierin sind die C(1)- und C(7)-Atome bereits sp^2 -hybridisiert, was angesichts der abnorm hohen Basizität der 7-Stellung und dem damit verbundenen Problem der Protonenabstraktion [3] [4] von Vorteil sein könnte.

Das Hexahydroderivat **2** des Cyclohepta(*def*)fluorens (**1**) wird auf folgende Weise erhalten:

Der erste Schritt besteht in der vollständigen Reduktion der Keto-Funktion des Sechsrings im 7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-3-oxo-3*H*-benz(*cd*)azulen [5] (**3**) mit Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid 1:1 in wasserfreiem Äther bei Raumtemperatur (die Herstellung des nichtsubstituierten Stammkohlenwasserstoffs wurde in [6] beschrieben). Obwohl die Löslichkeit von **3** in Äther gering ist und deshalb in Suspension gearbeitet werden muss, verläuft die Umsetzung, deren Fortschreiten an der allmählichen Auflösung des Ketons und dem Auftreten der tiefblauen Farbe des gut ätherlöslichen Kohlenwasserstoffs verfolgt werden kann, nahezu quantitativ. **4** wird nach säulenchromatographischer Reinigung als blaues Öl isoliert, welches beim Aufbewahren im Gefrierfach des Kühlschranks zu einer wachsartigen Masse durchkristallisiert.

Die Kettenverlängerung an der C(9)-Methylgruppe erfolgt nach dem Muster der 6,8-Dimethylazulen-4-propionsäure-Synthese [5] durch Metallierung von **4** mit Butyllithium und Umsetzung mit Bromessigsäure zu **5**. Sowohl dieser Reaktionsschritt als auch die folgende Cyclisierung zum tetracyclischen Keton **6** mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Chloroform am Wasserabscheider verlaufen mit merklich geringeren Ausbeuten als die entsprechende Reaktion am bicyclischen System [5].

Bei der Reduktion von **6** zu dem partiell hydrierten Cyclohepta(*def*)fluoren-Derivat **2** wird in der gleichen Weise verfahren wie bei der Herstellung des tricyclischen **4**. Die Umsetzung des Ketons **6** mit Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid 1:1 liefert das 2-Methyl-4,5,6,8,9,10-hexahydrocyclohepta(*def*)fluoren (**2**) in 85% Ausbeute in Form schwach durchscheinender, blauer Kristalle vom Smp. 78–80°.

Wir danken der *BASF AG*, dem *Verband der Chemischen Industrie - Fonds der Chemie* - sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel und Herrn F. Beran für die Massenspektren, Herrn D. Holzmann und Frau B. Weingärtner für die IR.- und UV.-Spektren sowie für die C-, H- und N-Elementaranalysen, der *BAYER AG* und der *HOECHST AG* für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Schmelzpunkte: nicht korrigiert, auf einem *Reichert*-Schmelzpunkt-mikroskop. - IR.-Spektren: *Perkin-Elmer*-Geräte 177 und 325. - ¹H-NMR.-Spektren: *Bruker* HX 90 E und T-60-A der Fa. *Varian*. - Massenspektren: *Varian*-MAT 311 A. - Elementaranalysen: *Heraeus*-automatischer C-, H- und N-Analysator. - UV.-Spektren: *Carl-Zeiss*-DMR 10.

7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-3H-benz(cd)azulen (4). Zu einer Suspension von 2,8 g (74,1 mmol) LiAlH₄ in 300 ml wasserfreiem Äther wurde bei 0° unter intensivem Rühren und Feuchtigkeitsausschluss eine Lösung von 9,9 g (74,3 mmol) AlCl₃ in 200 ml wasserfreien Äther getropft. Nach Entfernen des Eisbads und weiterem Rühren von 15 Min. bei RT. wurde 10,4 g (49 mmol) 7,9-Dimethyl-4,5-dihydro-3-oxo-3H-benz(cd)azulen (**3**) [5] portionsweise zugesetzt, welches mit fortschreitender Reaktion unter Blau-Violett-Färbung des Äthers allmählich in Lösung ging. Nach 16 Std. wurde das überschüssige LiAlH₄ zersetzt durch Zutropfen von 50 ml Essigsäureethylester unter Eiskühlung, anschliessend wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ *sicc.* getrocknet, eingengt und das verbleibende dunkelblaue Öl säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel «*Merck*», Petroläther 40/60). Der zunächst in öligler Form anfallende, gereinigte Kohlenwasserstoff erstarrte beim Aufbewahren im Kühlschrank (Gefrierfach, -18°), wachsartige Kristalle. - Ausbeute: 9,2 g (95%), Smp. 39–40° (aus Äthanol). - VIS. (Hexan): 566. - UV. (CH₂Cl₂): 555 (2,53), 365_s, 351 (3,77), 336 (3,67), 294 (4,37), 290 (4,37), 283 (4,36), 244 (4,16). - IR. (KBr): 2913, 1568, 1220, 848, 828, 775, 735, 715. - ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 7,40 (*d*, *J*=3,8, 1 H, H-C(2)); 7,22 (*d*, *J*=3,8, 1 H, H-C(1)); 6,82 (*s*, 1 H, H-C(6)/H-C(8)); 6,77 (*s*, 1 H, H-C(6)/H-C(8)); 3,06 (*mc*, 4 H, CH₂-C(3) und CH₂-C(5), zwei sich überlagernde Triplets); 2,77 (*s*, 3 H, H₃C-C(9)); 2,54 (*s*, 3 H, H₃C-C(7)); 2,07 (*qi*, *J*=6,2, 2 H, CH₂-C(4)). - MS. (100 eV, 25°): 196 (86, M⁺), 195 (100), 181 (29), 165 (34), 152 (11), 89 (13), 83 (10).

C₁₅H₁₆ (196,1) Ber. 196,1248 Gef. 196,1232 (massenspektrometrisch bestimmt)

7-Methyl-4,5-dihydro-3H-benz(cd)azulen-9-propionsäure (5). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0,75 g (3,82 mmol) 4,5-Dihydro-7-methyl-3H-benz(cd)azulen (**4**) in 100 ml wasserfreiem Äther wurden unter Rühren 4,5 ml (9,6 mmol) Butyllithium (20proz.-Lösung in Hexan) getropft, wonach sich innerhalb von 45 Min. eine helle, fuchsröte Suspension bildete. Anschliessend wurde sie auf -55° gekühlt (Farbe: dunkelgelbbraun) und ihr langsam eine Lösung von 0,67 g (4,82 mmol) Bromessigsäure in 50 ml wasserfreiem Äther zugetropft. Nachdem 3 Std. bei -55° gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch auf +5° erwärmt, das Lithiumsalz der Carbonsäure durch Zugabe von Wasser in Lösung gebracht und die wässrige Phase abgetrennt. Aus dieser wurde nach Übersichten mit Äther und Ansäuern mit 1N HCl die Carbonsäure in Freiheit gesetzt. Das Rohprodukt, welches nach Abtrennen, Trocknen (Na₂SO₄ *sicc.*) und Einengen der Ätherphase als dunkelblaues, allmählich kristallin erstarrendes Öl anfiel, wurde zunächst säulenchromatographisch über Magnesiumsilicat (Toluol/Essigester 1:1) gereinigt und schliesslich aus Äther umkristallisiert. Dunkelblaue Kristalle, Ausb. 0,21 g (22%); Smp. 159°. - UV. (CH₂Cl₂): 586 (2,56), 367 (4,07), 354 (4,69), 338 (4,53), 298 (4,48), 294 (4,50), 288 (4,42), 247 (4,42). - IR. (KBr): 3450 (OH), 2930, 1690, 1560, 1410, 1300, 1220. - ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 9,81 (*br. s*, 1 H, OH); 7,45 (*d*, *J*=3,9, 1 H, H-C(2)); 7,30 (*d*, *J*=3,9, 1 H, H-C(1)); 6,87 (*s*, 1 H, H-C(6)/H-C(8)); 6,80 (*s*, 1 H, H-C(6)/H-C(8)); 3,55–2,79 (*m*, 8 H, CH₂-C(3), CH₂-C(5),

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$); 2,57 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(7)$); 2,09 (quint., $J=5,9$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-C}(4)$). - MS. (100 eV, 95°): 254 (49, M^+), 211 (41), 193 (21), 181 (58), 165 (37), 149 (34), 115 (31).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (254,33) Ber. C 80,28 H 7,13% Gef. C 80,27 H 7,30%

2-Methyl-4,5,6,8,9,10-hexahydro-cyclohepta(def)fluoren-6-on (6). 5,38 g (21,1 mmol) 4,5-Dihydro-7-methyl-3H-benz(cd)azulen-9-propionsäure (5) und 0,2 g (1,2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure (frisch umkristallisiert aus CHCl_3) wurden in 200 ml CHCl_3 13,5 h Std. unter N_2 am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel i.V. abdestilliert und der rotbraune, ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Magnesiumsilikat, Toluol/Essigester 1:1): rote Kristalle, Ausb. 1,27 g (25%); Smp. 136° . - UV. (CH_3CN): 600 S, 540 S, 520 (2,83), 384 (3,98), 371 (3,84), 355 (3,73), 318 (4,58), 308 S, 274 (3,98), 246 (4,40), 232 S, 220 S. - IR. (KBr): 1620 (C=O). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 7,80 (s, 1 H, H-C(7)); 7,18 (s, 1 H, H-C(1)/H-C(3)); 7,09 (s, 1 H, H-C(1)/H-C(3)); 3,47 (t, $J=6,7$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-C}(4)$); 3,11 (t, $J=6,0$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-C}(10)$); 3,04 (t, $J=6,0$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-C}(8)$); 2,88 (t, $J=6,7$, 2 H, $\text{CH}_2\text{-C}(5)$); 2,66 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(2)$); 2,10 (qi, $J=6,0$, $\text{CH}_2\text{-C}(9)$). - MS. (100 eV): 236 (52, M^+), 207 (18), 179 (9), 149 (21), 108 (91), 79 (98), 57 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ (236,32) Ber. C 86,40 H 6,82% Gef. C 86,34 H 6,69%

2-Methyl-4,5,6,8,9,10-hexahydrocyclohepta(def)fluoren (2). Zu einer Suspension von 51 mg (1,34 mmol) LiAlH_4 in 20 ml wasserfreiem Äther wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 162 mg (1,21 mmol) AlCl_3 gegeben und nach 15 Min. 184,7 mg (0,78 mmol) 2-Methyl-4,5,6,8,9,10-Hexahydrocyclohepta(def)fluoren-3-on (6) zugetropft, worauf sich das Gemisch rasch blau färbte. Im Vorratsgefäss zurückbleibende Reste des Ketons wurden mit 20 ml wasserfreiem Äther in den Reaktionskolben gespült. Nach 16 Std. wurde überschüssiges LiAlH_4 unter Eiskühlung durch Zutropfen von zunächst 10 ml Essigester und anschliessend 30 ml Wasser zerstört. Die Ätherphase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, sodann mit Na_2SO_4 *sicc.* getrocknet und das nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende, dunkelblaue Öl an einer Magnesiumsilikatsäule chromatographiert (Elutionsmittel: Toluol/Essigester 1:1). Wiederholung der chromatographischen Reinigung auf einer Kieselgel-Dickschichtplatte (Schichtdicke: 2 mm, Elutionsmittel: Toluol/Essigester 1:1) lieferte blaue Kristalle, Ausb. 147 mg (85%); Smp. $78\text{-}80^\circ$ (zugeschmolzenes Rohr). - UV. (Hexan): 713 (1,70), 668 (1,78), 644 (2,11), 618 (2,08), 590 (2,11), 575 (2,08), 369 (3,25), 354 (3,71), 338 (3,46), 298 (3,46), 294 (4,62), 287 (4,59), 242 (4,28), 214 (4,17). - IR. (KBr): 2920, 2840, 1565, 1560, 1510, 1440, 1435, 1420, 1330, 1285, 1270, 1210, 1165, 1140, 840. - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 7,21 (s, 1 H, H-C(7)); 6,59 (s, 2 H, H-C(1) und H-C(3)); 3,06 (t, 4 H, $J=6,0$, $\text{CH}_2\text{-C}(4)$ und $\text{CH}_2\text{-C}(10)$); 2,99 (t, 4 H, $J=6,0$, $\text{CH}_2\text{-C}(6)$ und $\text{CH}_2\text{-C}(8)$); 2,52 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(2)$); 2,09 (quint., $J=6,0$, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C}(5)$ und $\text{CH}_2\text{-C}(9)$). - MS. (100 eV, 100°): 222 (100, M^+), 221 (80), 207 (13, $M^+ - \text{CH}_3$), 194 (41, $M^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2$), 179 (35), 178 (35), 165 (39), 152 (17), 89 (27).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}$ Ber. 222,1408 Gef. 222,1400 (massenspektrometrisch bestimmt)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Baumgartner, E. Weltin, G. Wagnière & E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* 48, 751 (1965).
- [2] D. H. Reid, W. H. Stafford & J. P. Ward, *J. Chem. Soc.* 1955, 1195.
- [3] R. Munday & I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 1427.
- [4] K. Hafner & J. Flach, *Erdöl, Kohle, Erdgas, Petrochem.* 31, 89 (1978); *Chem. Abstr.* 88, 190 454 p (1978).
- [5] R. Neidlein & W. Kramer, *Chem.-Ztg.* 102, 454 (1978); K. Hafner, W. Richarz, R. Neidlein & W. Kramer, *Liebigs Ann. Chem.*, i. Druck.
- [6] a) W. Treibs & H. Froitzheim, *Liebigs Ann. Chem.* 564, 43 (1949); b) R. N. McDonald, N. L. Wolfe & H. E. Petty, *J. Org. Chem.* 38, 1106 (1973); c) W. Richarz, Dissertation TH Darmstadt 1977 (Privatmitteilung von K. Hafner).