

Zur Herstellung von 4-Fluorenonen — eine intramolekulare Ringschlußreaktion am Indenylanion

Von

Dieter Binder und Christian R. Noe

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 26. November 1975)

Preparation of 4-Fluorenones—An Intramolecular Ring Closure Reaction of the Indenyl Anion

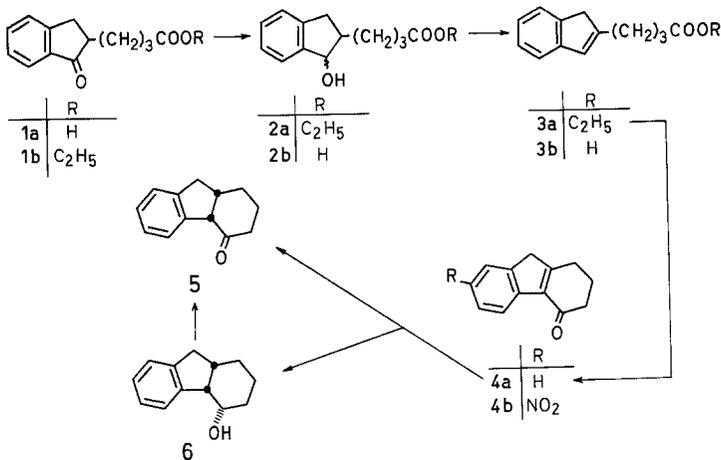
A convenient synthesis of 4-oxofluorenes starting from 1-oxo-2-indan-butyric acid (**1 a**) is described. Esterification of **1 a**, subsequent reduction of the oxo group and elimination of the resulting hydroxy group lead to ethyl 2-inden-butyrate (**3 a**), which is subjected to intramolecular ring closure using NaH as condensating agent. Nitration and hydrogenation products of the resulting 1,2,3,9-tetrahydro-4-fluorenone (**4 a**) are described.

Als Ausgangsprodukt für die Herstellung von neuen analgetisch wirksamen Stickstoffheterocyclen wurden 1,2,3,4a,9,9a-Hexahydro-4-fluorenone benötigt. Während eine Reihe von Synthesen für 1-, 2-, 3- und 9-Fluorenone in der Literatur beschrieben sind, konnte keine geeignete Herstellungsmethode für 4-Fluorenone gefunden werden. Zu ihrer Herstellung wurde schließlich folgender Syntheseweg entwickelt:

1 a wurde azeotrop zu **1 b** verestert und **1 b** mit Natriumborhydrid in äthanolischer Lösung zum Gemisch der *cis-trans*-isomeren Ester **2 a** reduziert. Das Isomerengemisch wurde ohne weitere Auftrennung zur sauren Dehydratisierung eingesetzt. Dabei konnten sowohl durch Erhitzen mit KHSO_4 auf 160° als auch durch Erwärmen in $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{SO}_4$ am Wasserbad sehr gute Ausbeuten an **3 a** erzielt werden. Bei der Dehydratisierung von **2 a** entstand bei beiden Methoden als Nebenprodukt die Carbonsäure **3 b** die sich azeotrop zu **3 a** verestern ließ. Auch direkte Reduktion von **1 a** mit Natriumborhydrid zu **2 b**, Elimination zu **3 b** und anschließende Veresterung zu **3 a** ließ sich mit guten Ausbeuten durchführen.

Bekanntlich besitzt das Inden wegen der großen Mesomeriestabilisierung des durch ein π -Elektronen-Dezett ausgezeichneten Anions

relativ hohe C—H-Acidität. Wir versuchten nun, diese Acidität des Inden dazu auszunützen, um aus **3 a** in einer Art *Dieckmann*-Kondensation **4 a** herzustellen. Tatsächlich setzte sich **3 a** glatt zu **4 a** um, das als stabiles Natriumsalz im Reaktionsgemisch vorlag. Eine Reihe von Lösungsmitteln wurde für die Reaktion untersucht, sehr gute Ausbeuten konnten in Äther, Benzol und Dioxan erzielt werden.



Im H-NMR-Spektrum von **4 a** trat infolge der räumlichen Nähe des O-Atoms an C-4 zu dem aromatischen Proton an C-5 ein Anisotropieeffekt, ähnlich wie für acylierte Benzimidazole und andere Verbindungen beschrieben¹, auf. Während die aromatischen Protonen an C-6, C-7 und C-8 als Signal bei $\delta = 7,2$ erschienen, trat das Signal für das Proton an C-5 um 0,9 ppm gegen tieferes Feld verschoben, bei $\delta = 8,1$, auf. Dieser Anisotropieeffekt ermöglichte unter anderem die Festlegung der Substitution des durch Nitrierung von **4 a** entstehenden **4 b**. Die drei aromatischen Protonen des Nitrierungsproduktes **4 b** erscheinen nun als Singulett bei $\delta = 8,2$. Gegenüber **4 a** waren also auch die beiden anderen Protonensignale gegen tieferes Feld verschoben. Diese Tatsache läßt sich nur mit dem Eintritt der Nitrogruppe in Stellung 7 erklären*. Wäre die Nitrogruppe in Stellung 5 eingetreten, so hätte 1 Protonensignal (H-6 arom.) bei tieferem Feld (ca. $\delta = 8,2$) und 2 Signale (H-7 arom. und H-8 arom.) bei höherem Feld (ca. $\delta = 7,3$ bis $\delta = 7,6$) liegen müssen. Wäre sie in Stellung 6 oder 8 eingetreten, so hätten 2 Protonensignale (H-5 arom. und H-7 arom.) bei tieferem Feld (ca. $\delta = 8,2$ und

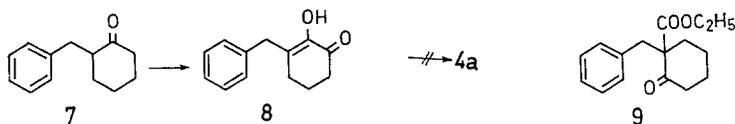
* Bekanntlich werden die ortho-ständigen aromatischen Protonen von der Nitrogruppe besonders stark zu tieferem Feld verschoben².

mehr) und 1 Protonensignal (H-8 arom. bzw. H-6 arom.) bei höherem Feld (ca. $\delta = 7,4$) zu liegen kommen müssen.

Bei der katalytischen Hydrierung von **4 a** entstand trotz Variation der Hydrierungsbedingungen — Dioxan bzw. Äthanol als Lösungsmittel, Raney-Nickel bzw. Pd/Aktivkohle als Katalysator — sowohl **5** als auch **6**. Bei Abbruch der Hydrierung nach 1 Mol H₂-Aufnahme lag ein Gemisch von **4 a**, **5** und **6** vor. Sowohl bei Hydrierung unter Normaldruck als auch bei Mitteldruckhydrierung kam die Wasserstoffaufnahme bei Werten zwischen 1,2 und 1,8 Mol H₂ zum Stillstand. Der geringste Anteil von **6** ließ sich mit Pd/Aktivkohle in Dioxan erzielen, wenn eine große Katalysatormenge eingesetzt wurde (20%, bezogen auf **4 a**, eines 10proz. Pd/Aktivkohle-Katalysators). **5** und **6** ließen sich leicht säulenchromatographisch trennen. **6**, welches sehr gut kristallisierte, konnte auch durch Impfen und Kristallisieren rein aus dem Substanzgemisch isoliert werden. Im Gegensatz zu **5** trat im H-NMR-Spektrum von **6** wiederum ein — wenn auch im Vergleich zu **4 a** geringer — Anisotropieeffekt des aromatischen Protons an C-5 auf, das im Vergleich zu den restlichen aromatischen Protonen um $\delta = 0,4$ gegen tieferes Feld verschoben war.

Bei der Hydrierung von **4 a** wurde nur ein *cis/trans*-Isomeres sowohl von **5** als auch von **6** erhalten. Da einerseits die katalytische Hydrierung üblicherweise eine *cis*-Reaktion ist, andererseits die *cis*-Form auch aus sterischen Gründen stabiler sein sollte als die *trans*-Form (durch den Aromaten verspannter 5-Ring, Carbonylgruppe an Position 4), kann man mit großer Sicherheit annehmen, daß es sich bei den beiden Hydrierungsprodukten **5** und **6** um die *cis*-Isomeren handelt*.

6 ließ sich in guten Ausbeuten mittels Bichromat/Schwefelsäure zu **5** oxydieren. Es erwies sich jedoch als zweckmäßig, das Hydrierungsgemisch von **5** und **6** nicht direkt zu oxydieren: Wegen der Weiteroxydation von **5** zu einem Nebenprodukt wurden nämlich schlechtere Ausbeuten erzielt als durch Oxydation von isoliertem **5**.



1,2,3,4-Tetrahydro-9*H*-fluorene lassen sich durch Ringschluß der entsprechenden Benzylcyclohexanone herstellen⁴; wir versuchten daher

* Die katalytische Hydrierung ähnlicher Tetrahydro-fluorenone führt ebenfalls zu *cis*-Hydrierungsprodukten³.

den Ringschluß von 3-Benzyl-1,2-cyclohexandion (**8**) zu **4 a** als Synthesealternative.

Dazu wurde **7** mit SeO_2 oxidiert. Es entstand dabei das für den Ringschluß benötigte **8**, jedoch nur in etwa 20proz. Ausbeute. Um die Bildung von Nebenprodukten durch Oxydation von **7** in Position 2 hintanzuhalten, wurde die Oxydation von **9** versucht. Diese verlief jedoch nur sehr langsam, unvollständig und unter Bildung von Nebenprodukten.

8 lag praktisch zur Gänze in der angegebenen tautomeren Form vor. Dies ließ sich sehr gut durch das H-NMR-Spektrum bestätigen, da die Methylenprotonen der Benzylgruppe als Singulett bei $\delta = 3,62$ erschienen; ein enolisches Proton bei $\delta = 6,35$ war austauschbar.

Der Ringschluß von **8** zu **4 a** wurde unter Aluminiumchloridkatalyse und mit Polyphosphorsäure versucht, doch bei beiden Methoden konnte unter den angewandten Reaktionsbedingungen **4 a** nicht erhalten werden.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Die H-NMR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer R12A aufgenommen; die chemische Verbindung wurde gegen *TMS* als interne Bezugssubstanz gemessen.

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

1-Oxo-2-indan-buttersäureäthylester (**1 b**)

Eine Lösung von 150 g **1 a**⁵ in 750 ml CHCl_3 und 500 ml Äthanol wurde mit 2,5 ml konz. H_2SO_4 versetzt und am Wasserabscheider unter Rückfluß bis zur beendigten Wasserabscheidung gekocht, im Vak. eingengt und anschließend das Reaktionsgemisch zwischen NaHCO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 verteilt. Nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen der org. Phase wurden 149 g (88%) **4** erhalten. Sdp._{0,5}: 155°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,12, H 7,46.

2-Inden-buttersäureäthylester (**3 a**)

Verfahren 1:

105 g **1 b** wurden in 400 ml Äthanol gelöst und 7,5 g fein gepulv. NaBH_4 unter Rühren portionenweise eingetragen. Nach 10stdg. Rühren bei 40° wurde das Äthanol im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Wasser und verd. HCl behandelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Äthers wurden 99 g (94%) **2 a** erhalten, das sofort zur Dehydratisierung weiter eingesetzt wurde.

Dehydratisierung, Variante A:

99 g **2 a** wurden in 400 ml *DMSO* gelöst. Nach Zusatz von 3,25 ml konz. H_2SO_4 wurde 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eiswasser gegossen und ausgeäthert.

Die vereinigten org. Phasen wurden mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 73,5 g (80%) **3 a** erhalten und bei 140—145°/0,5 mm fraktioniert.

Die wäßrige Phase wurde mit HCl angesäuert und mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Extraktes wurden 12 g **3 b** erhalten, die sich nach der für **1 b** angegebenen Vorschrift zu **3 a** verestern ließen.

Dehydratisierung, Variante B:

86,4 g **2 a** wurden mit 70 g fein zerstoßenem $KHSO_4$ innig vermischt und $4\frac{1}{2}$ Stdn. auf 160° erhitzt. Dann wurde das Gemisch zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherphase mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt (60 g) wurde fraktioniert, wobei bei 140—145°/0,5 mm 48,7 g (61%) **3 a** erhalten wurden.

Aus der $NaHCO_3$ -Phase wurden 13,4 g **3 b** erhalten, die sich nach der für **1 b** angegebenen Vorschrift zu **3 a** verestern ließen.

Verfahren 2:

120 g **1 a** wurden in 550 ml 1*N*- $NaOH$ gelöst und mit Wasser auf 1 l verdünnt. Dann wurden in kleinen Portionen 10 g $NaBH_4$ eingetragen, über Nacht bei Raumtemp. gerührt, kurz aufgeköcht, nach dem Abkühlen angesäuert und mit Äther extrahiert; durch Eindampfen wurden 103 g **2 b** erhalten. Dehydratisierung nach Variante B und anschließende azeotrope Veresterung ergab 79 g **3 a** (62,5% bezogen auf **1 a**).

$C_{15}H_{18}O_2$. Ber. C 78,23, H 7,88. Gef. C 78,30, H 8,03.

H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,15$ (s, 4 H, H-4—H-7 arom.), $\delta = 6,43$ (s, 1 H, $ArCH=C$), $\delta = 4,05$ (q, 2 H, OCH_2CH_3), $\delta = 3,15$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 1,6—2,5$ (m, 6 H, Ind.— $CH_2CH_2CH_2CO$), $\delta = 1,18$ (t, 3 H, OCH_2CH_3).

1,2,3,9-Tetrahydro-4-fluorenon (**4 a**)

30 g **3 a** wurden in 200 ml absol. Äther gelöst und in der Siedehitze unter Rühren zu einer Suspension von 6,3 g NaH in 50 ml absol. Äther langsam zugetropft. Nach $2\frac{1}{2}$ stdg. Rückflußkochen wurde auf 0° gekühlt, überschüss. NaH mit Äthanol zersetzt und auf Eis/Salzsäure gegossen. Dann wurde ausgeäthert, mit $NaHCO_3$ gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äther wurden 21 g (87,5%) **4 a** als hellgelbe Krist. erhalten. Schmp. 113—116°.

$C_{13}H_{12}O$. Ber. C 84,75, H 6,57. Gef. C 84,55, H 6,56.

H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 8,1$ (m, 1 H, H-5 arom.), $\delta = 7,2$ (m, 3 H, H-6—H-8 arom.), $\delta = 3,4$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 2,0—2,65$ (m, 6 H, $=C—CH_2CH_2CH_2CO$).

7-Nitro-1,2,3,9-tetrahydro-4-fluorenon (**4 b**)

2 g **4 a** wurden in 10 ml konz. H_2SO_4 bei 0° gelöst, und ein Gemisch von 1 ml konz. HNO_3 ($\rho = 1,41$) und 1,2 ml konz. H_2SO_4 so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0° stieg. Es wurde $\frac{1}{2}$ Stde. nachgerührt

und anschließend auf Eis gegossen. Das ausgefallene Produkt wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und eingedampft. Zur Abtrennung von nicht umgesetztem **4 a** wurde über eine Säule (50 cm Füllhöhe, \varnothing 1,5 cm, Merck Kieselgel 60, 0,063—0,2, Eluens Benzol: Äther = 9:1) chromatographiert. 1,4 g (57%) **4 b**, Schmp. 175—177°.

$C_{13}H_{11}NO_3$. Ber. C 68,12, H 4,84, N 6,11.

Gef. C 68,44, H 4,97, N 5,99.

H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 8,2$ (s, 3 H, H-5, H-6, H-8 arom.), $\delta = 3,65$ (s, 2 H, $ArCH_2C=$), $\delta = 2,1$ — $2,95$ (m, 6 H, $=CCH_2CH_2CH_2CO$).

cis-1,2,3,4a,9,9a-Hexahydro-4-fluorenon (**5**) und *cis*-2,3,4,4a,9,9a-Hexahydro-1H-fluoren-4-ol (**6**)

13,5 g **4 a** wurden in 300 ml Dioxan gelöst, mit 2,7 g Pd/Aktivkohle versetzt und in einer Schüttelapparatur bei 3 kp/cm² Ausgangsdruck bis zum Ende der H₂-Aufnahme (ca. 45 Min.) hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert, das Dioxan im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 2N-NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 12 g eines kristallinen Gemisches von **5** und **6** erhalten wurde.

Säulenchromatographische Trennung von **5** und **6**:

24 g Gemisch aus **5** und **6** wurden über eine Säule (\varnothing 2 cm), die mit 500 g Merck Kieselgel 60, 0,063—0,2 gefüllt war, chromatographiert. Als Eluens diente Benzol mit 2% Äther. Zuerst wurden 18,5 g **5** eluiert, anschließend 4,5 g **6**.

5: bei Raumtemp. erstarrendes Öl, Sdp._{0,8} 125—130°.

$C_{13}H_{14}O$. Ber. C 83,83, H 7,58. Gef. C 83,43, H 7,56.

H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,15$ (s, 4 H, H-5—H-8 arom.), $\delta = 3,85$ (d, 1 H, $COCHAr$, $J = 7,5$ Hz).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 167—168° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{18}N_4O_4$. Ber. C 62,29, H 4,95, N 15,29.

Gef. C 62,14, H 4,98, N 15,19.

6: Schmp. 116—117° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{16}O$. Ber. C 82,94, H 8,57. Gef. C 82,99, H 8,56.

H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,58$ (t, 1 H, H-5 arom.), $\delta = 7,18$ (m, 3 H, H-6—H-8 arom.), $\delta = 4,1$ (m, 1 H, $HCOH$), $\delta = 3,3$ (t, 1 H, $ArCHCHOH$), $\delta = 1,7$ (s, 1 H, OH , austauschbar mit D_2O).

Oxidation von 6 zu 5

29 g **6** wurden in 500 ml Äther gelöst und auf 5° gekühlt. Eine Lösung von 13,4 g $Na_2Cr_2O_7$ in 70 ml Wasser und 10,1 ml konz. H_2SO_4 wurde so zutropft, daß die Temp. nicht über 6° anstieg. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 75 Min. nachgerührt. Anschließend wurde die wäßr. Phase abgetrennt, die org. Phase mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 18 g (63%) **5** erhalten.

3-Benzyl-1,2-cyclohexandion (8)

Zu 230 g **7**, gelöst in 400 ml Äthanol, wurden in der Kälte 75 g SeO₂, gelöst in möglichst wenig Wasser, zuge tropft; dann wurde zum Sieden erhitzt und unter Rühren weitere 75 g SeO₂, gelöst in Wasser, zugesetzt. Anschließend wurde 60 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die abgekühlte Lösung filtriert, der Alkohol im Vak. entfernt und der Rückstand bei 0,4 mm destilliert, wobei 131,5 g Produkt mit einem Siedeintervall von 120 bis 145° erhalten wurden. Dieses Produkt wurde in Äther aufgenommen und mehrmals mit 2*N*-KOH ausgeschüttelt. Die alkal. Lösung wurde angesäuert, das ausgefallene Produkt in Äther aufgenommen, mit NaHCO₃ und Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und kristallisieren gelassen. Dabei wurden 51,2 g (20,6%) **8** erhalten. Schmp. (aus Äther) 61,5 °C.

C₁₃H₁₄O₂. Ber. C 77,20, H 6,98. Gef. C 77,18, H 7,02.

H-NMR (CDCl₃): δ = 7,26 (s, 5 H arom.), δ = 6,85 (s, 1 H, OH, austauschbar mit D₂O), δ = 3,62 (s, 2 H, ArCH₂C=C), δ = 1,75—2,58 (m, 6 H, COCH₂CH₂CH₂C=C).

Literatur

- ¹ *M. R. Ibrahim, A. A. Jarrar und S. S. Sabri*, J. Heterocycl. Chem. **12**, 11 (1975); *M. J. Haddadin und A. A. Jarrar*, Tetrahedron Lett. **20**, 1651 (1971).
- ² *H. Suhr*, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 168ff. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1965.
- ³ *A. P. Bojakchyan, C. L. Organesyan und G. T. Tatevosyan*, Arm. Khim. Zh. **26**, 994 (1973); Chem. Abstr. **80**, 120.621 b (1974); *N. F. Hayes*, Synthesis **1975**, 702.
- ⁴ *J. Colonge und J. Sibeud*, Bull. Soc. Chim. France **1953**, 75.
- ⁵ *W. Herz*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2529 (1956).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. D. Binder
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich