

МНОГОЯДЕРНЫЕ КЕТОНЫ

XIII. СТЕРЕОМЕРНЫЕ 3-КЕТО-9Н-1,2,3,4,4а,9а-ГЕКСАГИДРОФЛУОРЕНЫ

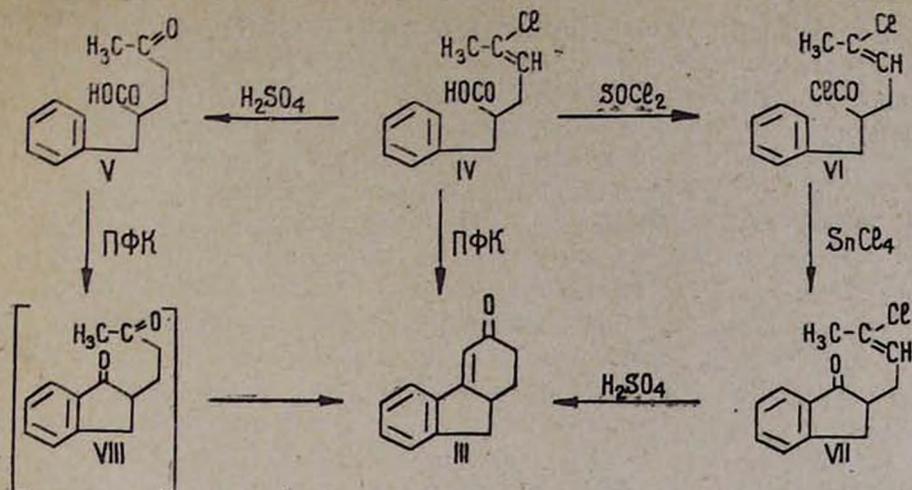
А. П. БОЯХЧЯН, Л. Л. ОГАНЕСЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 2 II 1973

Описан синтез *цис*-(I) и *транс*-(II) 3-кето-9Н-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрофлуоренов.
Библ. ссылок 7.

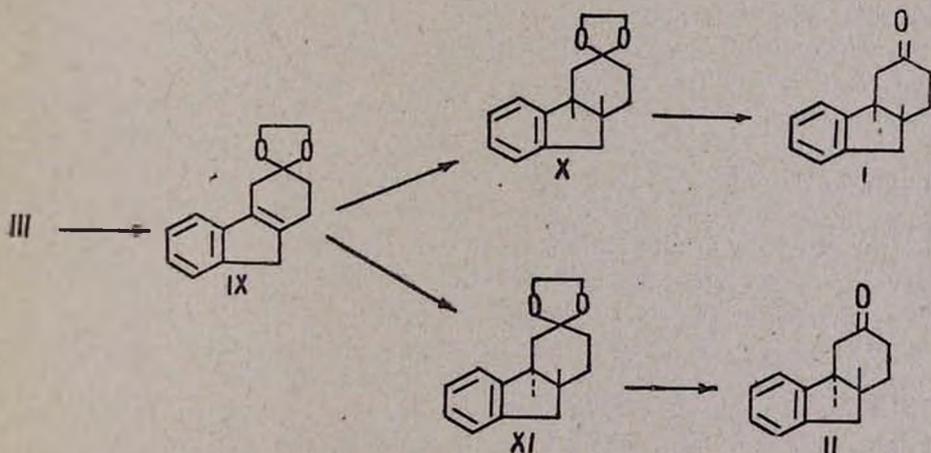
В ходе работ по синтезу и изучению трициклических азепинов углеродного строения в качестве исходных веществ необходимы стереомерные 3-кето-9Н-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрофлуорены (I, II). Было решено получить эти соединения из соответствующего ненасыщенного кетона—3-кето-9Н-1,2,3,9а-тетрагидрофлуорена (III). Кетон III был описан ранее [1,2], однако многостадийность описанных синтезов и довольно низкие выходы в некоторых стадиях побудили нас искать новые пути получения этого малодоступного продукта. Вначале была сделана попытка получить этот кетон путем сернокислотного гидролиза и двойной циклизации [3] α -(3-хлоркротил)- β -фенилпропионовой кислоты (IV) [4]. Однако вопреки ожиданиям, в условиях реакции (гидролиз производился серной кислотой уд. веса 1,8, с подогревом при 60—80°) получить сколько-нибудь заметные количества продукта нам не удалось; при непродолжительном нагревании было выделено некоторое количество (30—50%) кислого продукта, не содержащего хлора. При повышении температуры до 100—120° и более продолжительном нагревании происходило полное сульфирование. Применение же более разбавленной кислоты (уд. веса 1,74—1,78) приводило только к образованию α -(3-кетобутил)- β -фенилпропионовой кислоты (V) [4] с выходом 75—80%. Следовательно, серная кислота в качестве циклизующего агента в данном случае неприменима, т. к. замыкание пятичленного кольца требует, по-видимому, более высоких температур, при которых происходит сульфирование.



Замыкание пятичленного цикла было проведено внутримолекулярным ацилированием хлорангидрида VI кислоты IV хлорным оловом в бензоле. 1-Кето-2-(3'-хлоркритил)-2,3-дигидринден (VII) получен с выходом 40%. Сернокислотный гидролиз в мягких условиях привел к получению ненасыщенного кетона III с выходом 70%.

В качестве циклизующего агента для получения кетона III из кетокислоты V была использована полифосфорная кислота. Поскольку 1,5-дикетоны, как известно, легко циклизуются в кислых средах [5], продуктом реакции оказался не промежуточный 1-кето-2-(3'-кетобутил)-2,3-дигидринден (VIII), а искомый кетон III.

Наиболее удобным методом получения 3-кето-9H-1,2,3,9a-тетрагидрофлуорена III является, по-видимому, гидролиз и двойная последовательная циклизация, происходящие в одну стадию, α -(3-хлоркритил)- β -фенилпропионовой кислоты IV под действием полифосфорной кислоты. Нагревание исходной кислоты с полифосфорной кислотой при 90—120° приводит к образованию кетона III с выходом в 70%. *цис*-I и *транс*-II 3-кето-9H-1,2,3,4,4a,9a-гексагидрофлуорены получены стереонаправленным синтезом из кетона III по следующей схеме:



Известно, что катализируемое *n*-толуолсульфоокислотой образование этиленкеталей циклических α,β -ненасыщенных кетонов типа окталона-2 сопровождается миграцией двойной связи в эндоциклическое β,γ -положение при наличии в реакционной смеси заметных количеств катализатора (более 0,005 г *n*-толуолсульфоокислоты на 1 г исходного кетона) [6,7]. Миграция двойной связи при образовании кетала IX в положение 4а—9а подтверждена сравнением ПМР спектров соединений III и IX. В спектре кетала IX отсутствует сигнал олефинового протона, имевшийся в спектре кетона III (δ 6,1 м. д.).

Гидрирование кетала IX в присутствии 5%-ного катализатора Pd/C при комнатной температуре и атмосферном давлении привело к насыщенному кеталю X с *цис*-сочленением колец B и C, а восстановление того же кетала натрием в бутиловом спирте с последующим кипячением в щелочном растворе дало также индивидуальный *транс*-кеталь XI. Чистота полученных продуктов подтверждена тонкослойной и газожидкостной хроматографией. Гидролиз кеталей X и XI привел к образованию *цис*-I и *транс*-II кетонов соответственно. Кетоны охарактеризованы в виде семикарбазонов.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на аппарате «Varian A-60». ГЖХ проведена на колонке длиной 100 см, диаметром 3 мм, фаза—апизон L на целите 545, скорость гелия 60—70 мл/мин, т. колонки 230°. ТСХ проведена на окиси алюминия, растворители—хлороформ: спирт, 9:1.

Хлорангидрид α -(3-хлоркротил)- β -фенилпропионовой кислоты (VI). К 65 г (0,27 моля) кислоты IV [3] при перемешивании прибавлено 47,6 г (0,4 моля) хлористого тионила. Перемешивание продолжалось 3 часа, затем избыток хлористого тионила удален, а остаток перегнан в вакууме при 167—169°/3 мм. Получено 61,4 г (87,7%) желтоватого масла с характерным запахом; n_D^{20} 1,5318; d_4^{20} 1,1548; MR_D найдено 68,983, вычислено 68,280. Найдено %: С 61,24; Н 5,64; Cl 27,84. $C_{13}H_{14}OCl_2$. Вычислено %: С 60,70; Н 5,44; Cl 27,62.

1-Кето-2-(3'-хлоркротил)-2,3-дигидринден (VII). К раствору 25,7 г (0,1 моля) хлорангидрида VI в 100 мл абс. бензола при охлаждении и перемешивании прибавлен раствор 117,3 г (0,45 моля) хлорного олова в 300 мл того же растворителя. После непродолжительного стояния при комнатной температуре смесь умеренно кипятилась 6 час. Потемневший раствор разложен водой и несколько раз промыт разбавленной соляной кислотой, затем разбавленной щелочью и водой и высушен. Оставшееся после отгонки бензола масло перегнано в вакууме при 170—175°/3 мм. Получено 8,6 г (40%) вещества; n_D^{20} 1,5690; d_4^{20} 1,1542; MR_D найдено 62,640, вычислено 60,840. Найдено %: С 70,51; Н 6,44; Cl 16,38. $C_{12}H_{12}OCl$. Вычислено %: С 70,74; Н 5,89; Cl 16,09.

3-Кето-9Н-1,2,3,9а-тетрагидрофлуорен (III). а) К 6,5 г (0,02 моля) хлоркродилиндапона VII при охлаждении и перемешивании прибавлено 40 мл серной кислоты уд. веса 1,74. Смесь оставлена при комнатной температуре на ночь, затем слита на лед. Выделившееся масло экстрагировано эфиром, эфирный раствор промыт водой и высушен. Масло, оставшееся после отгонки растворителя, перегнано в вакууме при 175—177°/3 мм. Получено 3,8 г (70%) вещества, закристаллизовавшегося при стоянии. Т. пл. 100—101°, что соответствует литературным данным [1].

б) К нагретой до 120° полифосфорной кислоте (60 г) при перемешивании прибавлено 8 г (0,036 моля) кетокислоты V [3]. Смесь нагревалась при этой температуре 45 мин., затем была слита на лед. Осевшие кристаллы экстрагированы эфиром, эфирный раствор промыт 5%-ным раствором едкого натра, водой и высушен. После отгонки растворителя масло закристаллизовалось. Получено 4 г (60,6%) кетона III, т. пл. 99—100°.

в) К 120 г нагретой до 70° полифосфорной кислоты при перемешивании прибавлено 15 г (0,06 моля) кислоты IV. Смесь перемешивалась при этой температуре 10—15 мин., в течение которых наблюдалось бурное выделение хлористого водорода. Смесь нагревалась еще 2 часа при 120°, затем была слита на лед. Обработкой, описанной выше, получено 8 г (70%) слегка желтоватых кристаллов, плавящихся при 100—101° (гексан). R_f 0,76. При ГЖХ один пик. ИК спектр: ν 1600 (бенз. ядро), 1615 (C=C, сопр.), 1645 cm^{-1} (CO, сопр.). ПМР спектр (CCl₄, ГМДС): δ 7,6—7,0 (4H, аром. протоны, мультиплет), 6,1 (1H, олефиновый протон, дублет, $J=3$ гц), 3,3—1,2 м. д. (7H, при C-1, C-2, C-9 и C-9а, мультиплет). Найдено %: C 84,56; H 6,36 C₁₃H₁₂O. Вычислено %: C 84,79; H 6,52.

Семикарбазон (из этанола), т. пл. 236—237°. В литературе т. пл. 235° [1]. Найдено %: N 17,34. C₁₄H₁₆N₂O. Вычислено %: N 17,36.

Этиленкеталь 3-кето-9Н-1,2,3,9а-тетрагидрофлуорена (IX). Смесь 10,1 г (0,055 моля) кетона III, 10 мл этиленгликоля, 1 г *n*-толуолсульфонокислоты и 150 мл абс. бензола кипятилась с водоотделителем 48 час., затем обработана разбавленным раствором щелочи. Бензольный слой отделен, промыт водой и высушен. После отгонки растворителя вещество перегнано в вакууме при 198—200°/4 мм. Получено 9 г (72%) вязкого прозрачного масла; n_D^{20} 1,5808; d_4^{20} 1,1565. M_{RD} найдено 65,767, вычислено 64,088. При стоянии в холодильнике вещество закристаллизовалось, т. пл. 54° (метанол). R_f 0,80. При ГЖХ один пик. ПМР спектр (CCl₄, ГМДС): δ 7,2—6,8 (4H, аром. протоны, мультиплет), 3,8 (4H, протоны диоксоланового кольца, синглет), 3,0 (2H, при C-4, синглет), 2,47 и 1,73 м. д. (6H, при C-1, C-2 и C-9, два триплета). Найдено %: C 78,75; H 6,77. C₁₃H₁₆O₂. Вычислено %: C 78,94; H 7,01.

Этиленкеталь *цис*-3-кето-9Н-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрофлуорена (X). Гидрированием 6 г (0,026 моля) кетала IX, растворенного в 60 мл этилацетата, в присутствии 3 г 5%-ного Pd/C получено 5,5 г (90,9%) *цис*-кетала X в виде белого кристаллического вещества, плавящегося при 62°

(гексан). R_f 0,64. При ГЖХ один пик. Найдено %: С 78,06; Н 7,69. $C_{15}H_{18}O_2$. Вычислено %: С 78,26; Н 7,82.

Этиленкеталь транс-3-кетон-9Н-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрофлуорена (XI). Раствор 6,84 г (0,03 моля) кетала IX в 250 мл *n*-бутилового спирта доведен до кипения и к нему постепенно прибавлено 20,7 г (0,9 г-ат) натрия. Загустевшая масса нагревалась еще 2 часа при 150°, затем бутиловый спирт отогнан с паром. Остаток обработан эфиром. Получено 5,6 г (81%) светложелтого масла, перегнавшегося при 178—179°/2 мм; n_D^{20} 1,5653; d_4^{20} 1,1572; M_{RD} найдено 63,887, вычислено 64,655, R_f 0,87. При ГЖХ один пик. Найдено %: С 78,13; Н 7,98. $C_{15}H_{18}O_2$. Вычислено %: С 78,26; Н 7,82.

цис-3-Кето-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрофлуорен (I). К раствору 5,5 г (0,024 моля) кетала X в 30 мл метанола прибавлено 7 мл 3 *n* соляной кислоты и смесь кипятилась в течение часа. Метанол частично отогнан, остаток слит на воду и обработан эфиром. Получено 3 г (70%) вещества, перегнавшегося при 150—152°/3 мм и закристаллизовавшегося при растирании с петролейным эфиром. Т. пл. 30°, в литературе [1], дана т. кип. 142—144°/1,3 мм. R_f 0,49. При ГЖХ один пик. ИК спектр: ν 1610 (бенз. ядро), 1715 cm^{-1} (СО, кетон). Найдено %: С 84,03; Н 7,83. $C_{12}H_{14}O$. Вычислено %: С 83,87; Н 7,52.

Семикарбазон (из этанола), т. пл. 220—221°. Найдено %: N 16,95. $C_{14}H_{17}N_3O$. Вычислено %: N 17,28.

транс-3-Кето-1,2,3,4,4а,9а-гексагидрофлуорен (II). Описанным выше способом из 5 г (0,02 моля) кетала XI получено 2,8 г (70%) *транс*-кетона II, плавящегося при 93° (гексан). R_f 0,54. При ГЖХ один пик. ИК спектр: ν 1615 (бенз. ядро), 1730 cm^{-1} (СО, кетон). Найдено %: С 84,15; Н 7,60. $C_{13}H_{14}O$. Вычислено %: С 83,87; Н 7,53.

Семикарбазон (из этанола), т. пл. 203°. Найдено %: N 17,36. $C_{14}H_{17}N_3O$. Вычислено %: N 17,28.

ԱՍԶՄԱԿՈՐԻՉ ԿԵՏՈՆՆԵՐ

XIII. ՍՏԵՐԵՈՄԵՐ 3-ԿԵՏՈ-9Մ-1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ԷԵՔՍԱԶԻԳՐՈՅԼՈՒՈՐԵՆՆԵՐ

Ա. Փ. ԲՈՅԱԽՉՅԱՆ, Լ. Լ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱՏԵՎՈՍՅԱՆ

Նկարագրված է ցիս- և տրանս-3-կետո-9Н-1, 2, 3, 4, 4а, 9а-հեքսա-հիդրոֆլուորենների սինթեզ համապատասխան շահագեցած 3-կետո-9Н-1, 2, 3, 9а-տետրահիդրոֆլուորենից: Վերջինիս ստացման համար մշակված է նոր եղանակ:

POLYCYCLIC KETONES

XIII. STEREOMERIC 3-KETO-9H-1,2,3,4,4a,9a-HEXAHYDROFLUORENES

A. P. BOYAKHCHIAN, L. L. HOVHANNISSIAN and G. T. TATEVOSSIAN

A new method for the synthesis of 3-keto-9H-1,2,3,9a-tetrahydrofluorenes has been developed. The latter has been used for the preparation of *cis*- and *trans*-3-keto-9H-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrofluorenes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. H. Harradence, F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales, 72, 284 (1939).
2. H. T. Nagasawa, H. R. Gutman, J. Med. Chem., 9 (5) 719 (1966).
3. Г. Т. Татевосян, А. Г. Варданян, ДАН АН Арм. ССР, 1946, 71.
4. Г. Т. Татевосян, М. О. Меликян, ЖОХ, 17, 975 (1947).
5. R. G. Fargher, W. H. Perkin, J. Chem. Soc., 105, 1353 (1914).
6. J. W. Cornforth, O. Kauder, J. E. Pice, R. Robinson, J. Chem. Soc., 1955, 3348.
7. J. W. Dean, R. G. Christlansen, J. Org. Chem., 28, 2110 (1963).