

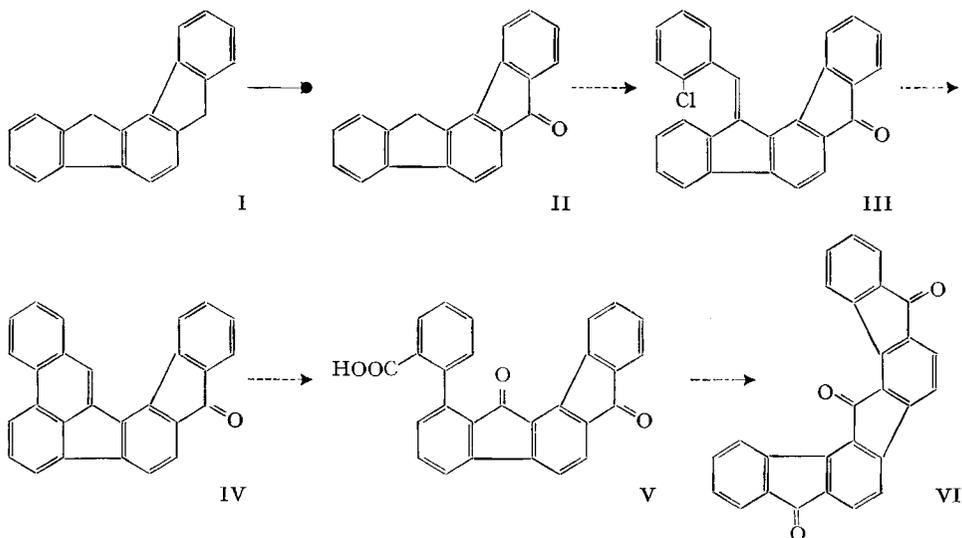
220. Synthèses dans la série des bis-indéno-fluorènes II [1]

Le dihydro-10,15-5*H*-bis-indéno [1,2-*a*;2',1'-*i*] fluorène

par Louis Chardonens et Wolfgang Hammer

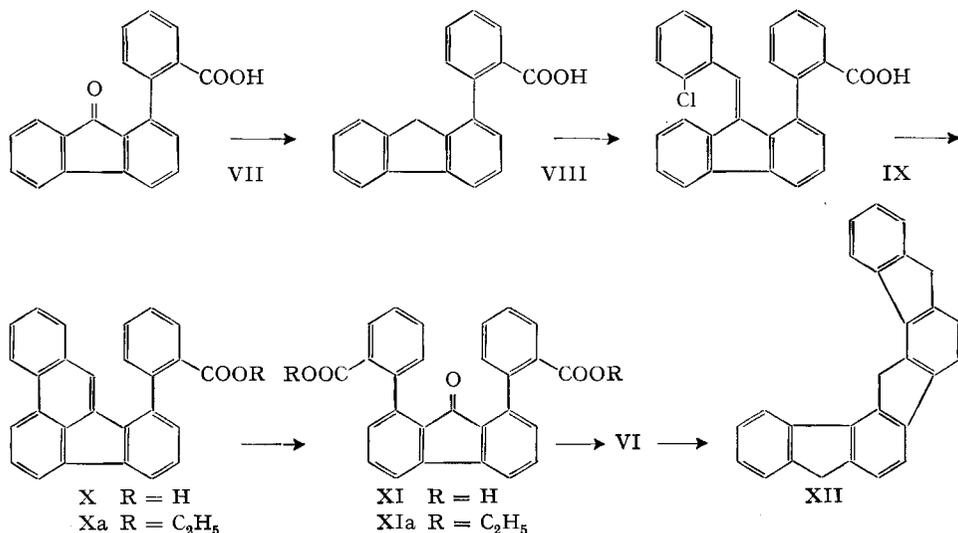
(25 VI 66)

L'hydrocarbure mentionné dans le titre appartient à la classe des bis-indéno-fluorènes biangulaires [1]. La synthèse qui en avait été d'abord envisagée devait partir du dihydro-5,12-oxo-5-indéno[1,2-*a*]fluorène (II) (*trans*-fluorénaphène-one-12 en nomenclature abrégée [2]), que l'on obtient par oxydation ménagée [3] de l'hydrocarbure correspondant I [4]. La condensation de II avec l'aldéhyde *o*-chlorobenzoiq ue devait donner III, et celui-ci, par cyclisation, IV, dont l'oxydation, suivie de cyclisation, devait conduire par l'intermédiaire de V au trioxo-5,10,15-dihydro-10,15-5*H*-bis-indéno[1,2-*a*;2',1'-*i*]fluorène (VI). La condensation de l'aldéhyde *o*-chlorobenzoiq ue avec II n'ayant pas donné le produit attendu III, cette voie a été abandonnée.



Par contre, on atteint le but proposé de la manière suivante. Réduite selon WOLFF-KISHNER, la (carboxy-2-phényl)-1-fluorénone (VII), que l'on obtient [5] par oxydation du benzo[*b*]fluoranthène, fournit le (carboxy-2-phényl)-1-fluorène (VIII). On sait [6] que la condensation de l'aldéhyde *o*-chlorobenzoiq ue avec le fluorène doit se faire de préférence en milieu méthanolique en présence de méthylate de sodium, car l'emploi d'éthanol conduit en plus – en raison de l'autoxydabilité de cet alcool en milieu basique – au (chloro-2-cinnamylidène)-9-fluorène. La condensation de l'aldéhyde *o*-chlorobenzoiq ue sur VIII, faite dès lors en milieu méthanolique, a fourni avec un bon rendement le (carboxy-2-phényl)-1-(chloro-2-benzylidène)-9-fluorène (IX).

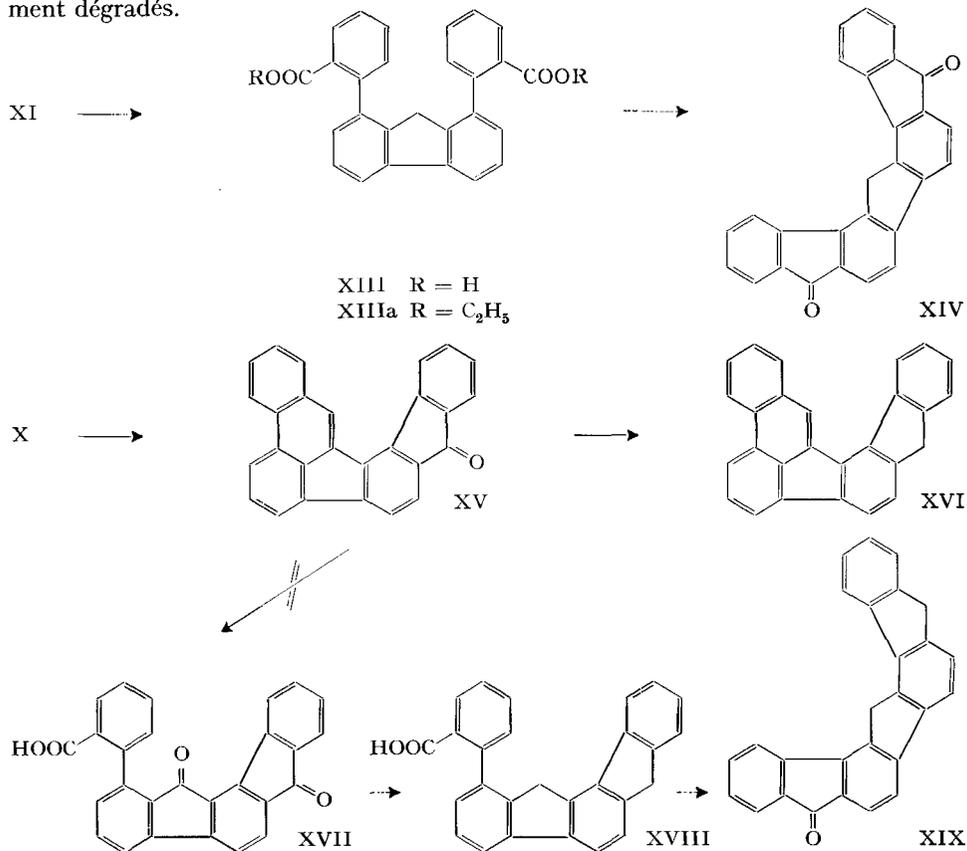
En chauffant le sel de sodium de celui-ci dans un ballon de cuivre avec de l'hydroxyde de potassium et de la quinoléine [7], on obtient – sans décarboxylation – le (carboxy-2-phényl)-11-benzo[b]fluoranthène (X), caractérisable par son ester éthylique Xa. L'ouverture du cycle fluoranthénique avec production de la bis-(*o*-carboxy-phényl)-1,8-fluorénone (XI), caractérisable par son diester éthylique XIa, nécessite une oxydation au permanganate en milieu aqueux faiblement basique; l'oxydation à l'anhydride chromique ou au dichromate qui réussit dans le cas du benzo[b]fluoranthène [5] conduit ici à des mélanges dont on ne tire rien de défini. Chauffé à 130° dans de l'acide sulfurique concentré, XI est transformé avec un bon rendement par double cyclisation en trioxo-5,10,15-dihydro-10,15-5*H*-bis-indéno[1,2-*a*;2',1'-*i*]fluorène (VI). Une réduction de VI suivant WOLFF-KISHNER donne le dihydro-10,15-5*H*-bis-indéno[1,2-*a*;2',1'-*i*]fluorène (XII), hydrocarbure incolore, F. 328–329°. Le rendement global de ces 6 étapes est de 21% de la théorie. Dans son allure générale, le spectre d'absorption UV. de XII est semblable à celui du *trans*-fluorénaphène (I), plusieurs maximums de la courbe de ce dernier étant toutefois remplacés par des épaulements à peu près aux mêmes longueurs d'onde.



La bis-(*o*-carboxyphényl)-1,8-fluorénone (XI), produit intermédiaire de la synthèse, a permis d'obtenir XIV, le dérivé dioxo-5,10 de XII. Nous n'avons pu réduire XI suivant WOLFF-KISHNER; par contre, on obtient facilement le bis-(*o*-carboxyphényl)-1,8-fluorène (XIII) ou son diester XIIIa, en réduisant resp. XI ou son diester XIa par le zinc amalgamé, selon CLEMMENSEN. La double cyclisation de XIII en dioxo-5,10-dihydro-10,15-5*H*-bis-indéno[1,2-*a*;2',1'-*i*]fluorène (XIV) se fait en solution dans l'acide sulfurique concentré déjà à 50°. La dicétone XIV est, comme la tricétone VI, de F. élevé.

La synthèse de la monocétone asymétrique XIX à partir du (carboxy-2-phényl)-11-benzo[b]fluoranthène (X) a échoué. La cyclisation de celui-ci en oxo-5-5*H*-benzo[b]-indéno[2,1-*i*]fluoranthène (XV) et la réduction de XV en 5*H*-benzo[b]-indéno[2,1-*i*]fluoranthène (XVI) s'opèrent sans difficulté. Par contre, l'oxydation de XV, qui, par

l'intermédiaire de XVII et XVIII, aurait dû conduire à l'oxo-10-dihydro-10,15-5*H*-bis-indéno[1,2-*a*; 2',1'-*i*]fluorène (XIX), ne nous a fourni que des produits profondément dégradés.



Partie expérimentale. Les F. sont corrigés. Les analyses ont été faites par le Dr K. EDER, laboratoire microchimique de l'École de Chimie, Université de Genève.

(*Carboxy-2-phényl-1-fluorène* (VIII)). A une solution refroidie de 9 g de Na dans 300 ml de diéthylèneglycol très pur on ajoute 30 g (0,1 mole) de (*carboxy-2-phényl-1-fluorène*) (VII) [5] bien purifiée et 10 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%. On chauffe 2 h à reflux et verse, après refroidissement, la solution jaune clair dans un excès de HCl dilué. Le précipité floconneux blanc est essoré, lavé avec HCl dil. et à l'eau, séché et cristallisé dans 160 ml de benzène (noir animal): 25,6 g (89% de la th.) de cristaux incolores, F. 173°. Le produit se dissout en vert olive dans H₂SO₄ conc. Pour l'analyse, une prise a été sublimée à 170°/0,01 Torr, cristallisée 2 fois dans le benzène et séchée à 100° sous vide poussé.

C₂₀H₁₄O₂ (286,33) Calc. C 83,90 H 4,93% Tr. C 84,11 H 4,98%

(*Carboxy-2-phényl-1-(chloro-2-benzylidène)-9-fluorène* (IX)). On dissout 28,6 g (0,1 mole) de VIII dans une solution de 5,1 g de Na dans 300 ml de méthanol, ajoute 16,8 g (20% d'excès) d'*o*-chlorobenzaldéhyde et chauffe 14 h à reflux. Après refroidissement, on verse dans 5 l d'eau chaude à l'ébullition et ajoute NaOH dil. jusqu'au trouble. Le sel de Na de IX cristallise au refroidissement en aiguilles jaunes; les cristaux sont essorés, lavés avec NaOH dil. et peu d'eau et séchés: 28 g. Des eaux-mères on tire par acidification 12 g d'une masse pâteuse brune qui, remise en réaction, fournit encore 4 g de sel de Na de IX. Rendement global: 32 g (74%). Pour l'opération

suivante, on emploie le sel de Na sans autre purification. Quant à l'acide IX, on l'obtient en dissolvant le sel de Na à chaud dans l'acide acétique glacial. Pour l'analyse, on le cristallise 3 fois dans le méthanol. Cristaux incolores, F. 193–198°.

$C_{27}H_{17}O_2Cl$ (408,89) Calc. C 79,31 H 4,19% Tr. C 79,36 H 4,29%

(*Carboxy-2-phényl-11-benzo[b]fluoranthène* (X). Dans un ballon de cuivre de 1 l on chauffe 3 h à reflux, en agitant au vibromélangeur, 43,1 g du sel de Na de IX, 210 ml de quinoléine et 170 g de KOH. La masse refroidie est versée sur de la glace pilée additionnée de HCl; le précipité brun est essoré, lavé successivement avec HCl dil., au méthanol, au mélange méthanol-benzène (2:1), derechef au méthanol, puis cristallisé dans CH_3COOH : 26 g de produit encore brun. La suspension de cet acide dans l'eau, portée à l'ébullition, est additionnée de NaOH dil. jusqu'à dissolution, puis de NaOH à 30% jusqu'au trouble; le sel de Na cristallise au refroidissement. On répète cette opération. Ce sel de Na est dissous dans CH_3COOH à chaud; on ajoute du noir animal, filtre à chaud et abandonne à la cristallisation: prismes incolores de l'acide X, F. 241–242° (62%). Le produit peut être sublimé sous vide poussé.

$C_{27}H_{16}O_2$ (372,43) Calc. C 87,08 H 4,33% Tr. C 87,34 H 4,37%

Diester éthylique Xa. On chauffe 10 h à reflux 3 g de X dans 100 ml d'éthanol additionnés de 5 ml de H_2SO_4 conc., verse sur l'eau et cristallise le précipité dans l'éthanol: prismes incolores, F. 183–184°.

$C_{29}H_{20}O_2$ (400,48) Calc. C 86,98 H 5,03% Tr. C 87,28 H 5,22%

Bis-(o-carboxy-phényl)-1,8-fluorénone (XI). On dissout à chaud 11,2 g (0,03 mole) de X dans 1,5 l de NaOH à 1%, chauffe à l'ébullition et ajoute par petites portions, tout en agitant, 21 g de $KMnO_4$ finement pulvérisé. On décolore finalement par quelques gouttes de méthanol, essore à chaud et lave le résidu plusieurs fois avec une solution bouillante de NaOH à 1%. Par acidification du filtrat, on obtient 10,3 g (82%) du diacide XI, F. 280–310°, suffisamment pur pour la cyclisation. Le produit, cristallisé 2 fois dans le mélange dioxanne-eau (4:3) (plaquettes jaunes, F. 313–317°), n'ayant pas donné de très bons résultats à l'analyse, nous avons préparé le *diester éthylique* XIa. On chauffe à reflux au bain-marie 8 g de XI avec 30 ml de benzène, 10 ml de $SOCl_2$ et 3 gouttes de diméthylformamide. Le dégagement de HCl terminé (1½ h), on distille le benzène et l'excès de $SOCl_2$ au bain-marie sous pression réduite et chauffe le résidu 12 h à reflux avec 60 ml d'éthanol absolu. On concentre jusqu'à cristallisation commençante et laisse refroidir: 8,2 g de XIa. Pour l'analyse, on recristallise dans l'éthanol (charbon actif): feuillettes jaunes, F. 155–156°.

$C_{31}H_{24}O_5$ (476,53) Calc. C 78,14 H 5,08% Tr. C 77,97 H 5,21%

Trioxo-5,10,15-dihydro-10,15-5H-bis-indéno[1,2-a; 2',1'-i]fluorène (VI). On chauffe la solution de 1 g de XI dans 20 ml de H_2SO_4 conc. 5 min à 130° et coule prudemment la solution devenue presque noire dans de l'eau bouillante. On chauffe le mélange encore quelques min à l'ébullition, refroidit, essore le précipité jaune, lave à l'eau, sèche et cristallise dans beaucoup de nitrobenzène: 0,82 g (90%). Petites aiguilles jaunes feutrées; après sublimation à 400°/0,01 Torr, F. (en capillaire scellé) 440–445° (déc.). La tricétone ne se dissout de manière appréciable que dans les dissolvants polaires d'Eb. élevé, à l'ébullition. Sa solution dans H_2SO_4 conc. est rouge vineux.

$C_{27}H_{12}O_3$ (384,40) Calc. C 84,37 H 3,15% Tr. C 84,58 H 3,20%

Dihydro-10,15-5H-bis-indéno[1,2-a; 2',1'-i]fluorène (XII). On dissout 5 g de Na dans 200 ml de diéthylèneglycol pur, ajoute 1 g de la tricétone VI et 5 ml d'hydrate d'hydrazine et chauffe 12 h à reflux. La solution, vert foncé au début, est alors jaune clair. On la verse sur de la glace pilée additionnée de HCl. Par chauffage de plusieurs h au bain-marie, le précipité s'agglomère; on essore, lave et sèche, reprend par du benzène et filtre la solution benzénique sur Al_2O_3 . Du filtrat concentré l'hydrocarbure se sépare en aiguilles encore jaunâtres: 0,54 g (61%). Pour l'analyse, on cristallise le produit 3 fois dans le toluène en présence d'un peu de Al_2O_3 . Petites aiguilles incolores, F. 328–329°, difficilement solubles dans H_2SO_4 conc.

$C_{27}H_{18}$ (342,44) Calc. C 94,70 H 5,30% Tr. C 94,75 H 5,36%

Spectres d'absorption UV. (cyclohexane, λ en nm, $\log \epsilon$ entre parenthèses; e = épaulement) comparés de XII et du *trans*-fluorénaphène (I): XII, maximums: 222e (4,54), 243e (4,47), 253e (4,67), 262e (4,85), 268 (4,98), 285e (4,67), 293 (4,60), 310e (3,51), 320e (3,35), 326e (3,18); minimums: 233 (4,31), 290 (4,50); I, maximums: 247e (4,33), 259 (4,60), 265 (4,67), 282 (4,89), 293

(4,26), 306 (3,51), 320 (3,45), 332 (3,17); minimums: 235 (4,09), 261 (4,65), 279 (4,38), 290 (4,14), 302 (3,42), 315 (3,31), 327 (2,95).

Bis-(o-carboxy-phényl)-1,8-fluorène (XIII) par réduction de XI. — Zn amalgamé: on attaque quelques instants 10 g de laine de Zn par HCl dil., décante, recouvre le métal d'une solution de HgCl₂ contenant 1 g de ce sel dans 15 ml de HCl à 0,1% et laisse réagir 15 min en agitant fréquemment. On décante et lave l'amalgame soigneusement à l'eau. — Réduction: Dans un ballon à 3 cols muni d'un réfrigérant et d'un tube d'adduction de gaz on dissout 2 g de XI dans 80 ml de dioxanne et ajoute 10 g de Zn amalgamé et 5 ml de HCl conc. On chauffe à reflux tout en faisant passer un courant de HCl sec. Au bout de 20 min on décante la solution devenue incolore et ajoute de l'eau. Le produit de réaction se précipite, presque incolore: 1,8 g (93%). On le purifie par 2 cristallisations dans CH₃COOH et une cristallisation dans le mélange dioxanne-eau: poudre microcristalline incolore, F. 289–292°. Pour l'analyse, on sèche le produit à 200° sous vide poussé.

C₂₇H₁₈O₄ (406,44) Calc. C 79,80 H 4,46% Tr. C 79,90 H 4,66%

Diester éthylique XIIIa par réduction du diester XIa. On dissout 1 g de XIa dans 20 ml de CH₃COOH, ajoute à chaud à la solution jaune, tout en agitant, 1 ml de HCl conc. et, par petites portions, 7 g de Zn amalgamé, chauffe à reflux 30 min, décante la solution devenue incolore et évapore le dissolvant au bain-marie sous pression réduite. Le résidu, repris dans HCl dil., est essoré, lavé à fond à l'eau et séché à 80°: 0,89 g (92%). On le cristallise dans CH₃COOH, puis dans l'éthanol et sèche à 120°/0,01 Torr. Aiguilles incolores, F. 143–146° (ramoll. vers 138°).

C₃₁H₂₆O₄ (462,55) Calc. C 80,50 H 5,67% Tr. C 80,66 H 5,61%

Dioxo-5,10-dihydro-10,15-5H-bis-indéno[1,2-a; 2',1'-i]fluorène (XIV). On dissout 1 g de diacide XIII finement pulvérisé dans 30 ml de H₂SO₄ conc., chauffe 10 min à 50° et verse la solution devenue noire dans de l'eau bouillante. Après refroidissement, le précipité jaune est séparé par centrifugation, lavé à fond à l'eau et séché: 0,84 g (92%). Le produit est sublimé à 320°/0,01 Torr, puis cristallisé 2 fois dans le nitrobenzène: aiguilles jaune or, F. 387–390° (noircissement dès 380°). La dicétone XIV est sensiblement plus soluble que la tricétone VI.

C₂₇H₁₄O₂ (370,41) Calc. C 87,55 H 3,81% Tr. C 87,62 H 4,00%

Oxo-5-5H-benzo[b]-indéno[2,1-f]fluoranthène (XV). A la solution, chauffée à 60°, de 1 g de (carboxy-2-phényl)-11-benzo[b]fluoranthène (X) dans 35 ml de CH₃COOH on ajoute rapidement, en agitant vigoureusement, 35 ml de H₂SO₄ conc. La température monte jusqu'à 90°. Après 3 min on coule prudemment dans l'eau bouillante. Après chauffage de quelques h au bain-marie, le précipité volumineux s'agglomère; il est essoré et lavé à l'ammoniaque diluée et à l'eau: 0,85 g (89%). Pour l'analyse, le produit est cristallisé dans le bromobenzène ou sublimé à 310°/0,01 Torr. Bâtonnets jaunes, F. 322–324°. La solution dans H₂SO₄ conc. est rouge vineux.

C₂₇H₁₄O (354,41) Calc. C 91,51 H 3,98% Tr. C 91,39 H 4,03%

5H-Benzo[b]-indéno[2,1-f]fluoranthène (XVI). On dissout 1,5 g de Na dans 75 ml de diéthylèneglycol pur, ajoute 200 mg de XV et 1 ml d'hydrate d'hydrazine et chauffe 12 h à reflux: XVI cristallise au refroidissement. On le recristallise dans le bromobenzène (noir animal): 175 mg (91%). Aiguilles presque incolores, F. 292–293°. Spectre d'absorption UV. (cyclohexane, λ en nm, log ε entre parenthèses; ε = épaulement). Maximums: 225 (4,72), 238e (4,63), 258 (4,79), 266 (4,79), 274 (4,73), 292 (4,46), 305 (4,61), 316 (4,47), 352 (4,13); minimums: 220 (4,71), 244 (4,58), 262 (4,75), 271 (4,72), 285 (4,40), 296 (4,45), 312 (4,39), 331 (4,00), 358 (4,10).

C₂₇H₁₆ (340,43) Calc. C 95,26 H 4,74% Tr. C 95,44 H 4,68%

SUMMARY

The biangular bis-indeno-fluorene 10,15-dihydro-5H-diindeno[1,2-a; 2',1'-i]-fluorene (XII) has been synthesised in 6 steps starting from 1-(o-carboxyphenyl)-fluorenone (overall yield 21%). As an intermediate the 5,10,15-trioxoderivative of XII and, accessorially, its 5,10-dioxoderivative were also obtained.

Institut de chimie inorganique et analytique
Université de Fribourg (Suisse)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ière communication: L. CHARDONNENS & G. GAMBA, *Helv.* 49, 997 (1966).
 [2] W. DEUSCHEL, *Helv.* 34, 168 (1951).
 [3] L. CHARDONNENS & J. RODY, *Helv.* 42, 1328 (1959).
 [4] L. CHARDONNENS & R. RITTER, *Helv.* 33, 393 (1955).
 [5] O. GRUBER & R. OBERKOBUSCH, *Chem. Ber.* 85, 433 (1952).
 [6] W. HAMMER, T. STAUNER & L. CHARDONNENS, *Helv.* 49, 1723 (1966).
 [7] I.G. FARBENINDUSTRIE A.G., *Brit. P.* 459108 (1936); *Chem. Zbl.* 1937 II, 2262.

221. Adigosid, Strukturbestimmung¹⁾Glykoside und Aglykone, 282. Mitteilung²⁾

von St. Hoffmann, Ek. Weiss und T. Reichstein

(24. VI. 66)

1. *Problemstellung.* Die Samen des roten Oleanders, *Nerium oleander* L. (*Apocynaceae*) enthalten ein kompliziertes Gemisch von Cardenolidglykosiden. JÄGER *et al.* [2] konnten nach Fermentierung 28 solcher Stoffe darin nachweisen und 19 davon in Kristallen isolieren. Von diesen liessen sich 13 mit bekannten Verbindungen identifizieren; die 6 weiteren waren neu. Bei den letzteren konnte in vier Fällen die Struktur ermittelt werden; es verblieben zwei nicht völlig aufgeklärte Stoffe, nämlich Subst. A und Adigosid. Subst. A war ein autoxydables Dienon, das nicht weiter untersucht wurde. Interessanter war Adigosid. Bei diesem Stoff wurden früher die folgenden Beobachtungen gemacht, die sich aber zu keinem wirklich passenden Formelbild vereinigen liessen.

2. *Frühere Befunde.* Die Analyse passte ungefähr auf die Formel $C_{30}H_{46}O_8$. Die KEDDE- [3]³⁾, KELLER-KILIANI- [4]⁴⁾ und die Xanthydroly-Reaktion [5]⁵⁾ waren positiv, ebenso die Fluoreszenz-Reaktion mit $SbCl_3$ [6]⁶⁾. Das UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 16 bei [2]) zeigte das Maximum des Butenolidringes bei 215 nm⁷⁾, dessen Intensität ($\log \epsilon = 4,09$ für obige Formel berechnet) zwar zu gering war, dessen Lage aber dafür sprechen könnte, dass Adigosid als Aglykon ein Derivat des Gitoxigenins mit acetylierter Hydroxylgruppe an C-16 enthalten könnte. Dafür sprach auch

¹⁾ Auszug aus der Diss. St. HOFFMANN, Basel 1966.

²⁾ 281. Mitteilung: R. BRANDT *et al.* [1].

³⁾ Diese Reaktion gibt mit allen Butenoliden eine violette Färbung.

⁴⁾ Diese Reaktion ist positiv bei allen 2-Desoxyzuckern und ihren Glykosiden, soweit sie im Zuckerrest nicht acetyliert sind und dort keinen zusätzlichen Glucoseresst oder anderen in 2-Stellung hydroxylierten Zuckerrest tragen. In den letztgenannten Fällen ist die Reaktion meistens negativ oder unsicher.

⁵⁾ Diese Reaktion ist positiv bei 2-Desoxyzuckern und ihren Glykosiden, auch wenn letztere noch zusätzliche Glucose- oder andere Zuckerreste tragen. Durch Acetylierung im Zuckeranteil wird sie deutlich schwächer, bleibt aber positiv.

⁶⁾ Diese Reaktion ist positiv bei allen 14 β -Hydroxycardenoliden, die in 16-Stellung noch eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe oder eine Doppelbindung tragen.

⁷⁾ Normale Cardenolide (wie Digitoxigenin usw.) zeigen das Maximum bei 217 nm ($\log \epsilon = 4,20-4,22$). Bei 16 β -Acetoxycardenoliden wird es nach ca. 215 nm verschoben [7], während es bei freiem Gitoxigenin bei ca. 219 nm liegt [8].