

135. Fluorénacènes et fluorénaphènes Synthèses dans la série des indéno-fluorènes, XVI [1] Méthyl-5-, diméthyl-5, 6- et diphenyl-5, 6-dihydro-11, 12-indéno [2.1-*a*] fluorène

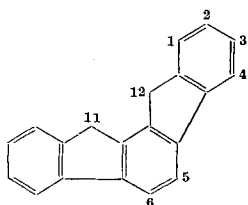
par Louis Chardonens et Serge Bitsch

Institut de chimie inorganique et analytique de l'Université de Fribourg

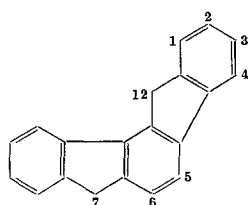
(16 V 72)

Summary. Starting from 2-methyl- and from 2,3-dimethyl-1,4-diphenyl-butadiene-1,3 respectively, the 5-methyl- and the 5,6-dimethyl-11,12-dihydro-indeno[2.1-*a*]fluorene are synthesized in 4 steps. The 5,6-diphenyl-11,12-dihydro-indeno[2.1-*a*]fluorene is obtained by reduction of the already known 11,12-dioxoderivative. Accessorily a new preparation of the unsubstituted hydrocarbon is described.

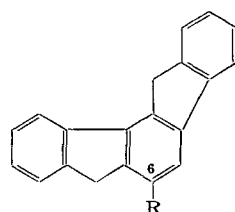
Le dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène (I) (*endo-cis*-fluorénaphène en nomenclature abrégée [2]) s'étant montré cancérigène [3] dans le test sur le triton crêté (*Triturus cristatus*) [4], ainsi que, bien qu'à un degré moindre, le dihydro-7,12-indéno[1.2-*a*]fluorène (II) (*trans*-fluorénaphène en nomenclature abrégée), il nous a paru intéressant de préparer, en vue d'éventuels essais physiologiques, des dérivés de ces hydrocarbures substitués dans le noyau médian, soit dans les positions 5 ou 6, ou simultanément dans les deux positions. Le méthyl-6-dihydro-7,12-indéno[1.2-*a*]fluorène (IIIa) (phtalacène selon *Gabriel* [5]) s'était en effet révélé dans le même test beaucoup moins actif que l'hydrocarbure non méthylé II et le dérivé phényl-6 (IIIb) [6] encore moins [3]. Une diminution semblable de l'activité néoplasique pouvait être attendue pour des dérivés analogues de I.



I



II

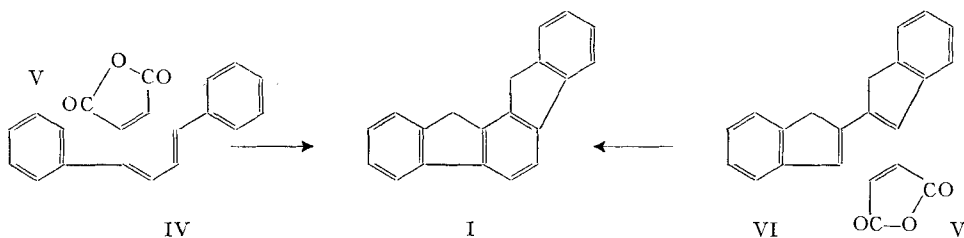


IIIa R = CH₃
IIIb R = C₆H₅

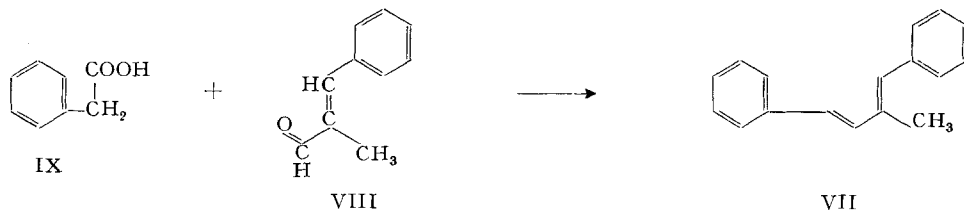
Nous décrivons dans la présente communication la préparation du méthyl-5-, du diméthyl-5,6-dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène; accessoirement une nouvelle synthèse de l'hydrocarbure fondamental I et, finalement, la préparation du dérivé diphenylé en 5,6.

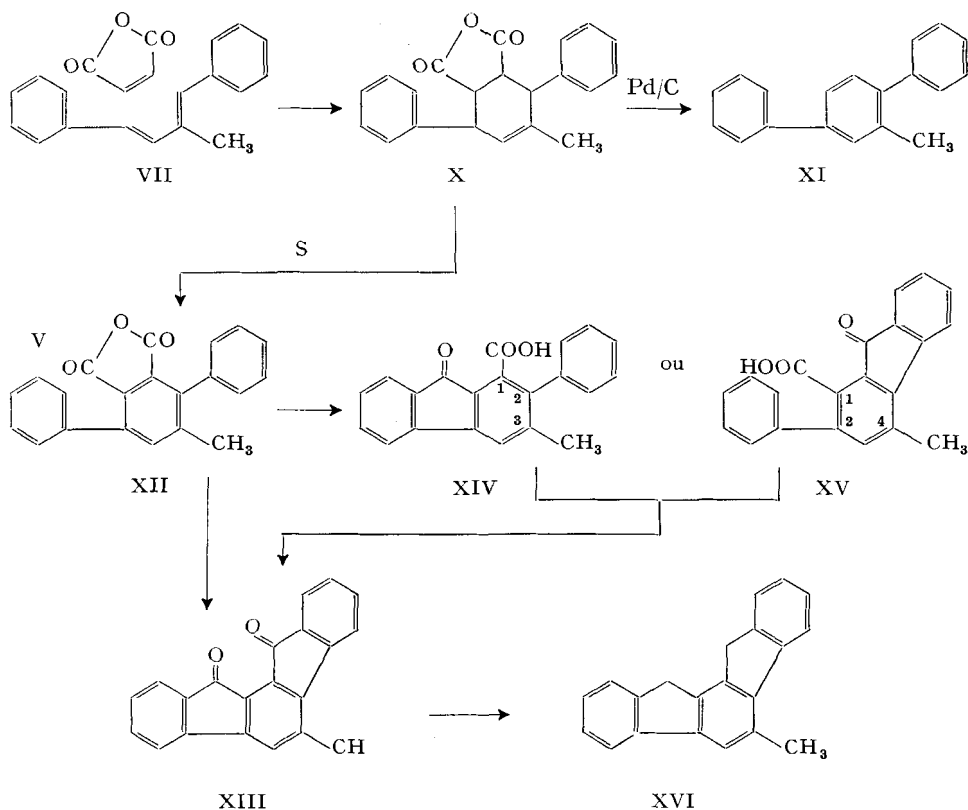
Une des synthèses de I, la première en date [7], part du diphenyl-1,4-butadiène-1,3 (IV) et aboutit à I en cinq étapes: addition d'anhydride maléique (V) à IV, aromati-

sation du produit d'addition, double cyclisation en deux étapes et réduction. Une autre synthèse [8] part du bi-indényle-2,2' (VI) et conduit à I en quatre étapes: addition d'anhydride maléique à VI, hydrolyse du produit d'addition en diacide, aromatisation et décarboxylation.



La synthèse du méthyl-5-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XVI) suit un chemin semblable à celui de la première synthèse de I, rappelée ci-dessus. On part du méthyl-2-diphényl-1,4-butadiène-1,3 (VII), que l'on obtient en condensant l'aldéhyde α -méthyl-cinnamique (VIII) [9] avec l'acide phénylacétique (IX). L'addition d'anhydride maléique (V) à VII dans le xylène bouillant donne l'anhydride méthyl-4-diphényl-3,6-tétrahydro-1,2,3,6-phtalique (X). L'aromatisation de celui-ci par chauffage avec du charbon palladié est accompagnée de décarboxylation et de décarbonylation et conduit au diphényl-2,5-toluène (XI); en revanche, si l'on aromatisé X par chauffage avec du soufre, on obtient l'anhydride méthyl-4-diphényl-3,6-phtalique (XII). Ce dernier, chauffé à 120° dans le mélange fondu de chlorures d'aluminium, de sodium et de potassium, subit une double cyclisation et fournit le méthyl-5-dioxo-11,12-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XIII), dicétone orangée, de F. 327°. La cyclisation de XII en XIII peut se faire aussi en deux étapes: en première étape la cyclisation est ambiguë; par condensation de *Friedel-Crafts* interne, on obtient un produit qui paraît homogène, de couleur jaune or, soluble dans les alcalis dilués, auquel on peut attribuer soit la constitution de l'acide méthyl-3-phényl-2-fluorénone-carboxylique-1 (XIV), soit celle de l'acide méthyl-4-phényl-2-fluorénone-carboxylique-1 (XV). Quelle que soit sa constitution, dont nous n'avons pas pu décider, il donne en deuxième étape, par chauffage avec du chlorure de thionyle dans le tétrachlorure de carbone en présence d'une trace d'acide sulfurique concentré, la dicétone XIII. La réduction de XIII en méthyl-5-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XVI) se fait par chauffage avec de la poudre de zinc dans un courant d'hydrogène. L'hydrocarbure XVI est incolore et fond à 210–211°. Le rendement global de la synthèse, calculé sur l'aldéhyde α -méthyl-cinnamique mis en œuvre, est, par le chemin le plus court (VII \rightarrow X \rightarrow XII \rightarrow XIII \rightarrow XVI) de 6,1% de la théorie.

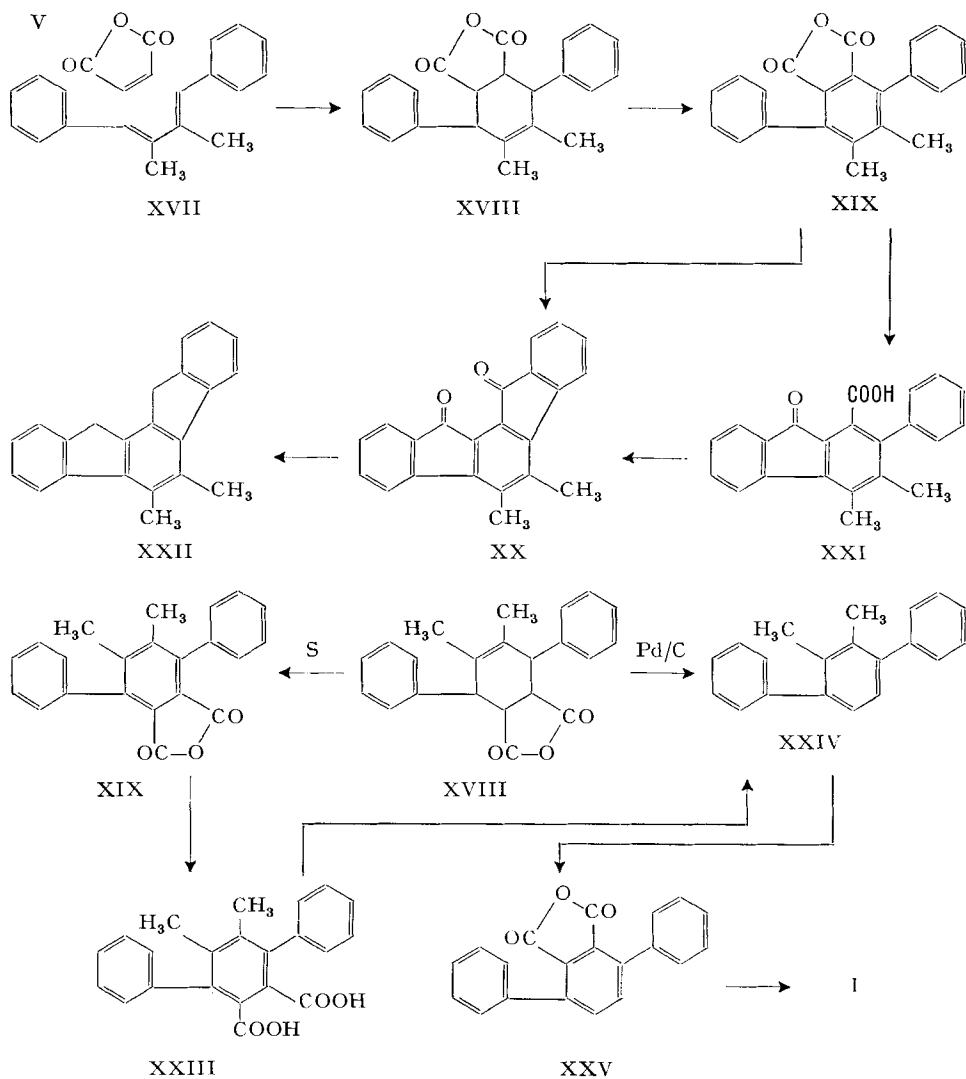




La synthèse du diméthyl-5,6-dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène (XXII) emprunte des voies analogues. On part du diméthyl-2,3-diphényl-1,4-butadiène-1,3 (XVII) connu, que *Langer & Wessely* [10] ont obtenu en deux étapes à partir du diacétyle et du chlorure de benzyl-magnésium. L'addition d'anhydride maléique V à XVII donne l'anhydride diméthyl-4,5-diphényl-3,6-tétrahydro-1,2,3,6-phthalique (XVIII), dont l'aromatisation au soufre conduit à l'anhydride diméthyl-4,5-diphényl-3,6-phthalique (XIX). Comme auparavant pour XII, la double cyclisation de XIX en diméthyl-5,6-dioxo-11,12-dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène (XX) peut se faire en une étape par chauffage dans un mélange de chlorures d'aluminium, de sodium et de potassium. Elle peut se faire aussi en deux étapes: une réaction de *Friedel-Crafts* interne conduit d'abord, par une monocyclisation, ici univoque en raison de la symétrie de XIX, à l'acide diméthyl-3,4-phényl-2-fluorénone-carboxylique-1 (XXI); celui-ci, chauffé avec du chlorure de thionyle, se cyclise en XX. La dicétone XX est orangée et fond à 346°. Sa réduction en diméthyl-5,6-dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène (XXII) se fait comme celle de XIII en XVI, par chauffage avec de la poudre de zinc dans un courant d'hydrogène; l'hydrocarbure XXII est incolore et fond à 248–249,5°. Le rendement global de la synthèse de XXII en quatre étapes à partir du diméthyl-2,3-diphényl-1,4-butadiène-1,3 (XVII) est de 37% de la théorie.

L'anhydride XIX, deuxième étape de la synthèse ci-dessus, permet d'atteindre l'hydrocarbure fondamental de la série, le dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène (I), par un chemin partiellement nouveau. L'hydrolyse de XIX donne presque quantitativement le diacide correspondant XXIII et celui-ci, par décarboxylation, le diphenyl-3,6-xylyène-1,2 (XXIV), qui s'obtient aussi, mais avec un rendement médiocre, par aromatisation de XVIII au moyen de charbon palladié. L'oxydation de XXIV par chauffage avec de l'acide nitrique dilué en tube scellé donne finalement et directement l'anhydride diphenyl-3,6-phthalique (XXV) connu [7]. A partir de ce dernier on obtient l'hydrocarbure I en trois étapes [7].

Quant au diphenyl-5,6-dihydro-11,12-indéno[2.1-*a*]fluorène (XXVIII), on le prépare par réduction du dérivé dioxo-11,12 correspondant XXVII au moyen de poudre



Méthyl-5-dioxo-11,12-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XIII). A. Dans le mélange fondu de 15 g de AlCl_3 , 3 g de NaCl et 3 g de KCl , chauffé à 120° , on introduit 0,3 g de XII, maintient 1 h à 120° et verse dans de l'eau glacée additionnée de HCl . Après refroidissement, le précipité est essoré, séché et sublimé à $300^\circ/0,01$ Torr: 0,2 g (70,7%), F. 322° . On cristallise finalement le produit dans le chlorobenzène: fines aiguilles orangées, F. 327° , solubles à chaud dans l'acide acétique glacial, le chloroforme et le toluène, très peu dans l'alcool et le benzène. La solution dans H_2SO_4 conc. est jaune vert.

B. On chauffe 1 h à reflux le mélange de 0,95 g de l'acide XIV (ou XV), 7 ml de SOCl_2 et 7 ml de CCl_4 , additionné d'une goutte de H_2SO_4 conc., essore le précipité après refroidissement, le lave à l'éther, sèche à 100° et sublime à $300^\circ/0,01$ Torr: 0,66 g (74%), F. $322-323^\circ$. La purification se fait comme ci-dessus.

$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (296,33) Calc. C 85,12 H 4,08% Tr. C 85,06 H 4,25%

Méthyl-5-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XVI). On triture dans un mortier 0,25 g de la dicétone XIII ci-dessus avec 2,5 g de poudre de Zn et 0,9 g de silice, introduit le tout dans un tube de verre en plaçant à chaque extrémité du dépôt un peu du mélange de Zn et SiO_2 et un tampon de laine de verre et chauffe à 310° au four électrique tout en faisant passer un lent courant d'hydrogène. Après quelques heures on recueille le produit de réaction, sublimé: 0,16 g (70,7%), F. $207-208^\circ$. Pour l'analyse, on le cristallise dans le toluène: fines aiguilles incolores soyeuses, F. $210-211^\circ$, solubles à chaud dans l'acétone, l'acide acétique glacial et le benzène, très peu dans l'alcool, solubles en brun dans H_2SO_4 conc. Spectre UV. (alcool, $2 \cdot 10^{-5}\text{M}$, λ en nm, log ϵ entre parenthèses, $\epsilon = \epsilon_{\text{épaulement}}$): maximums: 231 (4,34), 237e (4,17), 262 (3,67), 292 (4,43), 305 (4,59), 316 (4,45), 323 (4,66); minimums: 228 (4,32), 248 (3,00), 263 (3,61), 295 (4,41), 313 (4,41), 319 (4,39). A titre de comparaison, nous avons relevé aussi le spectre UV. de l'hydrocarbure non substitué, le dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (I), préparé selon [7]: maximums: 229 (4,30), 237e (4,01), 268e (3,87), 293 (4,43), 305 (4,66), 313 (4,51), 320 (4,71); minimums: 227 (4,28), 248 (3,01), 294 (4,42), 311 (4,47), 315 (4,48). On notera la quasi-identité des deux spectres.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}$ (268,36) Calc. C 93,99 H 6,01% Tr. C 94,06 H 6,11%

Anhydride diméthyl-4,5-diphényl-3,6-tétrahydro-1,2,3,6-phthalique (XVIII). On dissout à chaud dans 20 ml de xylène sec 4,3 g de diméthyl-2,3-diphényl-1,4-butadiène-1,3 (XVII) [10] et 1,85 g d'anhydride maléique et chauffe 7 h à reflux. On opère ensuite comme ci-dessus pour X. Rdt. 5 g (82%). Cristallisation dans l'alcool: bâtonnets incolores, F. $159-160^\circ$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (332,41) Calc. C 79,49 H 6,07% Tr. C 79,32 H 6,19%

Anhydride diméthyl-4,5-diphényl-3,6-phthalique (XIX). On pulvérise au mortier 14,4 g de XVIII avec 2,85 g de soufre et chauffe le mélange au bain de nitrates, d'abord à 240° , puis graduellement jusqu'à 290° et on l'y maintient 1 h. Après refroidissement, on sublime à $240^\circ/0,01$ Torr et cristallise le sublimé dans CH_3COOH : 10,66 g (75%) de cristaux incolores à reflets jaunâtres, F. $270-271^\circ$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (328,38) Calc. C 80,47 H 4,91% Tr. C 80,57 H 4,97%

Acide diméthyl-3,4-phényl-2-fluorénone-carboxylique-1 (XXI). On suspend 4,2 g de XVIII dans 700 ml de CS_2 sec, ajoute 13 g de AlCl_3 , laisse reposer $1/2$ h et chauffe 1 h à reflux. On décompose par l'eau glacée et HCl , essore le précipité, lave, sèche et sublime à $220^\circ/0,01$ Torr: 3,57 g (85%). On cristallise finalement dans le xylène: prismes jaunes d'or, F. $267-268^\circ$, solubles dans Na_2CO_3 dil.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (328,38) Calc. C 80,47 H 4,91% Tr. C 80,45 H 4,99%

Diméthyl-5,6-dioxo-11,12-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XX). A. Dans le mélange fondu de 25 g de AlCl_3 , 4 g de NaCl et 4 g de KCl , chauffé à 120° , on introduit 0,5 g de XIX, maintient 1 h à 120° et verse dans de l'eau glacée additionnée de HCl . Le précipité, séché, est sublimé à $300^\circ/0,01$ Torr: 0,41 g (87%), F. $344-346^\circ$.

B. On chauffe 1 h à reflux le mélange de 1,5 g de XXI, 10 ml de CCl_4 , 10 ml de SOCl_2 , additionné d'une goutte de H_2SO_4 conc. Le produit de réaction, essoré et lavé à l'éther, est sublimé à $300^\circ/0,01$ Torr: 1,16 g (82%), F. $342-344^\circ$. Dans les deux cas, on cristallise finalement dans le chlorobenzène. Les deux échantillons sont identiques dans toutes leurs propriétés. Fines aiguilles orangées, F. 346° , solubles dans le chloroforme et, à chaud, dans l'acide acétique, le toluène et le xylène, peu dans l'alcool. La solution dans H_2SO_4 conc. est jaune vert.

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (310,36) Calc. C 85,14 H 4,55% Tr. C 85,13 H 4,66%

Diméthyl-5,6-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XXII). La réduction de XX en hydrocarbure XXII se fait comme celle de XIII en XVI. A partir de 0,4 g de XX on obtient 0,25 g (68,7%) de XXII, que l'on cristallise dans le toluène. Bâtonnets incolores brillants, F. 248–249,5°, solubles à froid dans le benzène et le chloroforme, à chaud dans l'acétone et l'acide acétique, très peu solubles dans l'alcool et l'éther, solubles dans H₂SO₄ conc. avec une coloration verte. Spectre UV. (alcool, 2. 10⁻⁵M): maximums: 232 (4,45), 240 (4,42), 248 (3,73), 254 (3,72), 260 (3,72), 269 (3,85), 294 (4,47), 308 (4,68), 316 (4,47), 322 (4,67); minimums: 228 (4,43), 236 (4,39), 247 (3,72), 252 (3,56), 258 (3,57), 262 (3,68), 270 (3,83), 297 (4,44), 314 (4,46), 317 (4,46). En comparant ce spectre à ceux de I et de XVI (voir plus haut), on constatera leur quasi-identité entre 290 et 325 nm et, en revanche, l'apparition d'un maximum-minimum nouveau à 262–263 nm dans le spectre de XVI (dérivé monométhylé de I dans le noyau central) et de plusieurs maximums-minimums entre 240 et 270 nm dans celui de XXII (dérivé diméthylé).

C₂₂H₁₈ (282,39) Calc. C 93,58 H 6,42% Tr. C 93,67 H 6,46%

Acide diméthyl-4,5-diphényl-3,6-phthalique (XXIII). On suspend 10,65 g de XIX dans 400 ml de NaOH à 10%, chauffe 1 h au bain-marie, ajoute 1,5 l d'eau, chauffe à l'ébullition et acidule à chaud par HCl conc. Le volumineux précipité blanc est séché à l'air: 10,85 g. L'acide XXIII s'anhydrise très facilement; il n'a pas pu être cristallisé et n'a donc pas été analysé.

Diphényl-3,6-xylène-1,2 (XXIV). A. Dans un ballon tricol avec agitateur et réfrigérant on dissout dans 200 ml de quinoléine 10,85 g de XXIII, séché 3 jours à l'air, ajoute 21,5 g de chromite de cuivre, 10,8 g de poudre de cuivre et, tout en agitant, chauffe 4 h à 220–225° au bain de nitrates. Après refroidissement, on verse dans 1 l d'eau, acidule par HCl conc., épuise à l'éther (5 portions de 250 ml), lave les extraits à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le dissolvant. Le résidu huileux, qui se prend en masse, distille à 156°/0,2 Torr et on cristallise finalement le produit dans 50 ml d'alcool: 3,7 g (44%) d'aiguilles incolores brillantes, F. 91–92°.

B. On obtient aussi XXIV en chauffant 2 h à 320° le mélange intime de 1,6 g de XVIII et 1 g de charbon palladié à 10%. On extrait à l'éther, sèche sur Na₂SO₄, évapore le dissolvant et cristallise le résidu dans l'acide acétique à 80%: 0,2 g (16%), F. 91°. Pour l'analyse, on recristallise le produit deux fois dans l'alcool: F. 93–94°.

C₂₀H₁₈ (258,36) Calc. C 92,98 H 7,02% Tr. C 92,94 H 7,17%

Anhydride diphényl-3,6-phthalique (XXV). On chauffe en tube scellé 4 h à 170–180° le mélange de 0,5 g de XXIV et 3,5 ml de HNO₃ (D = 1,10). Après refroidissement, le produit de réaction est cristallisé dans l'acide acétique glacial: 0,23 g (≈ 40%) de plaquettes incolores à reflets jaunâtres, F. 223–224° (litt. [7]; F. 224°).

C₂₀H₁₂O₃ (300,31) Calc. C 79,99 H 4,03% Tr. C 79,91 H 4,15%

Diphényl-5,6-dioxo-11,12-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XXVII). On chauffe 2 h à reflux au bain-marie le mélange de 1 g d'anhydride tétraphénylphthalique (XXVI) [12], 13 g de benzène et 1,5 g de AlCl₃, distille le solvant, décompose la masse réactionnelle par HCl dil., essore, sèche et sublime à 320°/0,01 Torr: 0,85 g (88,5%). On cristallise le produit une fois dans le chlorobenzène et deux fois dans l'acide acétique glacial: aiguilles jaune orangé, F. vers 415°, solubles à chaud dans le toluène et le xylène, très peu dans l'alcool, solubles en jaune dans H₂SO₄ conc. La littérature [11] indiquant F. 396°, le produit a été analysé.

C₃₂H₁₈O₂ (434,50) Calc. C 88,46 H 4,18% Tr. C 88,60 H 4,30%

Diphényl-5,6-dihydro-11,12-indéno[2.1-a]fluorène (XXVIII). La réduction de XXVII par le zinc dans un courant d'hydrogène se fait dans les mêmes conditions que celle de XIII et de XX. A partir de 0,1 g de XXVII on obtient 0,08 g (85,5%) d'hydrocarbure XXVIII, F. 268–271°. Après deux cristallisations dans le toluène, prismes jaunes en touffes, F. 270–272°, insolubles dans l'alcool, solubles en jaune orangé dans H₂SO₄ conc.

C₃₂H₂₂ (406,53) Calc. C 94,54 H 5,46% Tr. C 94,47 H 5,61%

Ce travail a bénéficié de l'aide du *Fonds national suisse de la recherche scientifique*, auquel nous exprimons notre gratitude.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] XVème communication: L. Chardonnens & J. Häger, *Helv.* 53, 843 (1970).
- [2] W. Deuschel, *Helv.* 34, 168 (1951).
- [3] S. Neukomm & M. Luder-Huguenin, *Oncologia* 13, 294 (1960).

- [4] S. Neukomm, *Oncologia* **10**, 107, 137 (1957).
 [5] S. Gabriel, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **17**, 1389 (1884).
 [6] L. Chardonens & H. Chardonens, *Helv.* **51**, 1998 (1968).
 [7] Ch. Weizmann, E. Bergmann & L. Haskelberg, *J. chem. Soc.* **1939**, 391; W. Deuschel, *Helv.* **34**, 2403 (1951).
 [8] W. Schroth & K. Schmidt, *Zeitschrift für Chemie*, **3**, 309 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 11 378 (1963).
 [9] K. Bernhauer & I. Skudrzyk, *J. prakt. Chem.* [2] **155**, 312 (1940).
 [10] F. Langer & F. Wessely, *Mh. Chem.* **86**, 887 (1955).
 [11] W. Dilthey, I. Thewalt & O. Trösken, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 1959, 1963 (1934).
 [12] *Organic Syntheses, Collective Volume III*, 807 (1955).

136. Zur Stereochemie der Epoxycardanolide (Isoгенеine¹⁾)

von A. F. Krasso²⁾, M. Binder und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(24. III. 72)

Summary. The stereochemistry of the epoxycardanolides **8**, **21**, **24** and **33**, derived from digitoxigenin (**1**), digoxigenin (**15**), 3 β ,14,15 β -trihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolide (**23**) and gitoxigenin (**27**) respectively, is discussed on the basis of NMR. data. In the case of **1** and **15** the absolute configuration of the chiral centres C(20) and C(21) is assigned. Treatment of the cardenolides with KOH in methanol gave on dilution with methanol and subsequent acidification a number of acetal derivatives, the properties of which are described.

Einleitung. – Beim Behandeln von Digitoxigenin (**1**) mit Alkali wird ein Umlagerungsprodukt erhalten, dem auf Grund der Arbeiten von Jacobs & Gustus [1] sowie Windaus & Stein [2] die Struktur des 3 β -Hydroxy-14,21-epoxy-5 β ,14 β -

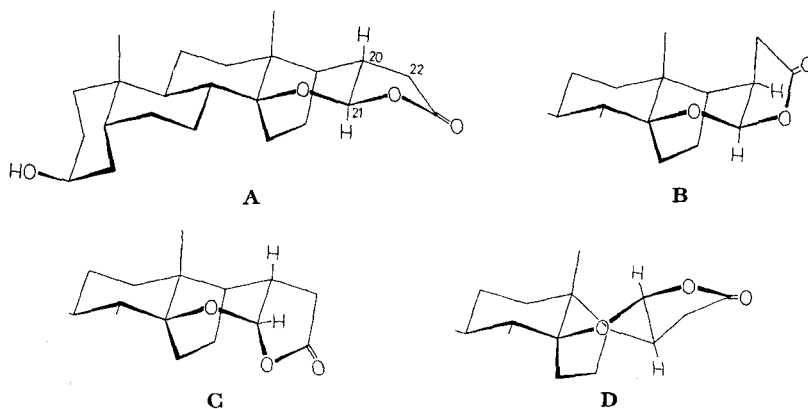


Fig. 1. Mögliche Konfigurationen von **8**

- ¹⁾ Mit Ausnahme der Trivialnamen Digitoxigenin, Digoxigenin und Gitoxigenin halten wir uns streng an die «IUPAC-IUB 1967 Revised Tentative Rules for Steroid Nomenclature», *Steroids* **13**, 277 ff. (1969).
²⁾ Jetzige Adresse: Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, 4002 Basel.