

Chrysanthemaxanthin und *Flavoxanthin* wurden ebenfalls aus *Taraxacum officinale* isoliert. Zum Vergleich dienten authentische Proben aus den Carotinoidsammlungen von *P. Karrer* und *R. Kuhn*⁴⁾.

Loliolid- und *Isololiolid-acetate* durch Acetylierung in Pyridin/Acetanhydrid; GC. Retentionszeit 53 bzw. 49,5 min. – CD. (Äthanol) von (–)-Loliolid: 217 (–11,6), $c = 1,20 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $d = 0,1$, 25°; von (+)-Isololiolid: 213 (+13,6), *ca.* 245 (–0,5), $c = 1,17 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $d = 0,1$, 25°.

3. Abbau mit NiO₂. – Die Umlagerung wurde wie üblich mit Chloroform/HCl durchgeführt, die Reaktionsprodukte acetyliert und hierauf in Äther/Benzol 1:1 mit NiO₂ bis zur Entfärbung bei 25° gerührt (vergleiche [1b]). Nach Aufarbeitung wurden die Oxydationsprodukte gas-chromatographisch untersucht.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *R. Buchecker, P. Hamm & C. H. Eugster*, *Chimia* 25, 192 (1971); 26, 134 (1972); b) *Helv.* 57, 631 (1974); c) *A. G. Andrewes, G. Borch & S. Liaaen-Jensen*, *Acta chem. scand. B* 28, 139 (1974).
 [2] *P. Karrer & E. Jucker*, *Helv.* 28, 300 (1945).
 [3] *R. Hodges & A. L. Porte*, *Tetrahedron* 20, 1463 (1964).
 [4] *T. Wada*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 13, 43 (1965).
 [5] *S. Isoe, S. B. Hyeon, S. Katsumura & T. Sakan*, *Tetrahedron Letters* 1972, 2517.
 [6] *L. Cholnoky, J. Szabolcs & G. Tóth*, *Liebigs Ann. Chem.* 708, 218 (1967).
 [7] *L. Bartlett, W. Klyne, W. P. Mose, P. M. Scopes, G. Galasko, A. K. Mallams, B. C. L. Weedon, J. Szabolcs & G. Tóth*, *J. chem. Soc. (C)* 1969, 2527.
 [8] *C. H. Eugster & R. Buchecker*, unveröffentlicht (1971).
 [9] *C. H. Eugster & P. Karrer*, *Helv.* 40, 69 (1957).

4) Herrn Prof. Dr. *Th. Wieland*, Heidelberg, haben wir für die Überlassung von Original-Flavoxanthin sehr zu danken.

161. Fluorénacènes et fluorénaphènes Synthèses dans la série des indéno-fluorènes, XVIII¹⁾ Le diméthyl-5,6-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène

par **Louis Chardonens** et **Josef Häger**

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

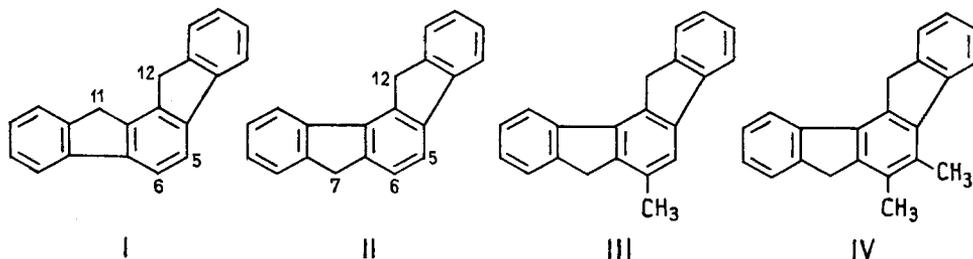
(I. VI. 74)

Summary. Starting from 3,4-dimethylfluorene the title compound, 5,6-dimethyl-7,12-dihydro-indéno[1,2-*a*]fluorene (IV), is synthesized in four steps (overall yield 9%). The same hydrocarbon is also obtained in four steps starting from the phthalaconecarboxylic acid of *Gabriel*. This corroborates the structure of IV.

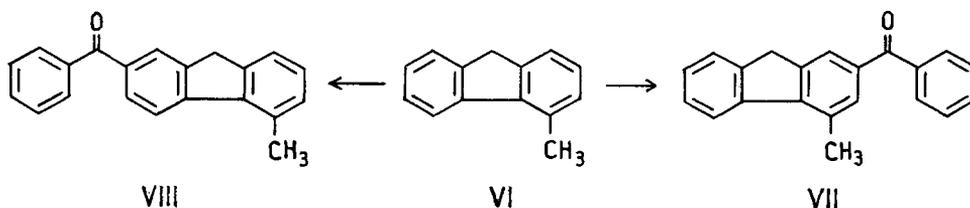
Dans un mémoire antérieur de cette série [2], il a été rappelé que plusieurs hydrocarbures indéno-fluoréniques manifestent, vis-à-vis de certains tests et à des degrés divers, un pouvoir cancérogène [3]. L'*endo-cis*-fluorénaphène (I) (dihydro-11,12-indéno[2,1-*a*]fluorène en nomenclature rationnelle) en particulier s'étant montré actif, on s'était attaché, en vue de l'étude éventuelle de leur comportement biologique, à la synthèse de ses dérivés méthylés dans le noyau médian, soit en position 5, soit en positions 5 et 6 [2]. Nous nous sommes posé, à propos du *trans*-fluorénaphène (II)

¹⁾ XVIIème Commun., v. [1].

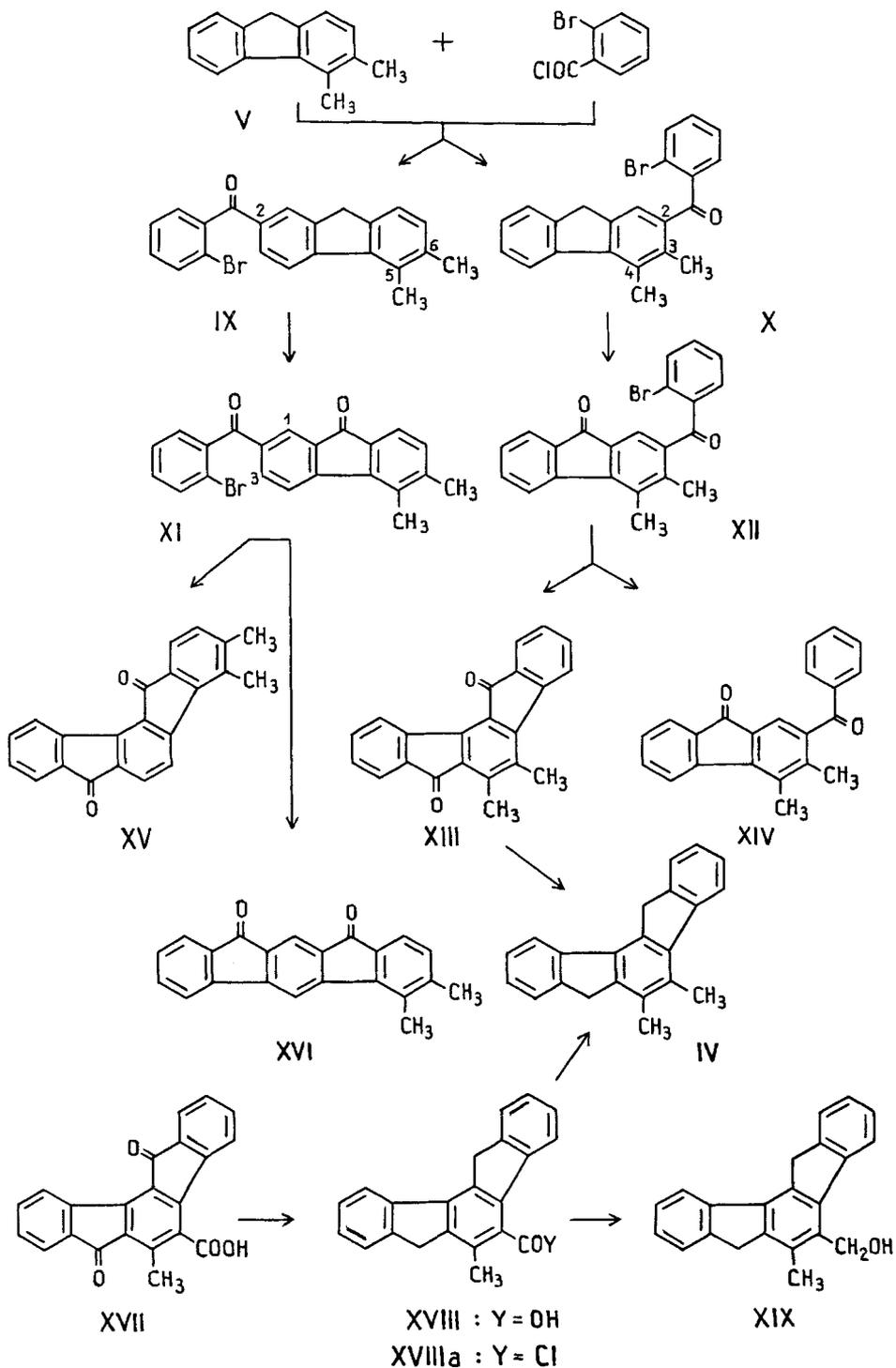
(dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène), le même problème et pour des raisons analogues. Le méthyl-6-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène (III), dérivé monométhylé de II dans le noyau médian (phtalacène selon *Gabriel* [4]), s'étant révélé moins actif que l'hydrocarbure de base, nous avons étudié la synthèse du dérivé diméthylé correspondant, le diméthyl-5,6-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène (IV).



Cette synthèse emprunte deux chemins. Pour le premier, on part du diméthyl-3,4-fluorène (V) connu [5]. On sait [6] que la benzoylation du méthyl-4-fluorène (VI) selon *Friedel-Crafts* conduit à deux isomères, le benzoyl-2-méthyl-4-fluorène (VII) et le benzoyl-2-méthyl-5-fluorène (VIII).



Il était prévisible que l'*ortho*-bromobenzoylation de V donnerait aussi deux isomères: le (bromo-2'-benzoyl)-2-diméthyl-5,6-fluorène (IX) et le (bromo-2'-benzoyl)-2-diméthyl-3,4-fluorène (X). C'est ce que l'expérience confirme. On obtient en effet un mélange, que, il est vrai, nous n'avons pas réussi à scinder, mais son oxydation ménagée au moyen de dichromate de sodium en milieu acétique conduit à un mélange de deux dicétones isomères qu'on peut séparer par cristallisation fractionnée: une dicétone plus soluble, fusible à 225°, et, en quantité huit fois plus grande, une dicétone moins soluble fondant à 189–190°. Nous attribuons à la première la formule de la (bromo-2'-benzoyl)-2-diméthyl-5,6-fluorénone (XI) et à la seconde celle de la (bromo-2'-benzoyl)-2-diméthyl-3,4-fluorénone (XII). Nous nous basons pour cela sur leur comportement respectif vis-à-vis d'une cyclisation par élimination d'acide bromhydrique. Pour la première la cyclisation est ambiguë, la soudure pouvant se faire, soit en position 1, soit en position 3 du système fluorénonique; et on obtient en fait un mélange. Pour la seconde, la cyclisation est univoque, la soudure ne pouvant se faire que sur la position 1 du système fluorénonique, et l'on obtient, à côté d'une petite quantité de benzoyl-2-diméthyl-3,4-fluorénone (XIV), résultat d'une déshalogénéation réductive de XII, le diméthyl-5,6-dioxo-7,12-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène (XIII) avec un rendement de 31% de la théorie. La constitution de XIII est prouvée par le fait que l'hydrocarbure qui en dérive par réduction peut être synthétisé aussi par un autre chemin – voir ci-dessous – et n'est autre que IV. Le



rendement global de la synthèse de IV en quatre étapes à partir de V est d'environ 9% de la théorie. Quant au mélange obtenu par cyclisation de XI, il est sans doute formé de diméthyl-3,4-dioxo-7,12-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène (XV) et de diméthyl-3,4-dioxo-10,12-dihydro-10,12-indéno[2,1-*b*]fluorène (XVI); leur séparation ne nous a pas réussi, ni celle du mélange d'hydrocarbures que l'on obtient par réduction.

Pour le second chemin de synthèse de IV, on part de l'acide phtalacone-carboxylique (XVII) de *Gabriel* [4] [7] ou acide méthyl-6-dioxo-7,12-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène-carboxylique-5, le réduit selon *Wolff-Kishner* en l'acide XVIII, fait de celui-ci le chlorure XVIIIa et soumet ce dernier à une réduction par l'hydrogène en présence de carbone palladié. On obtient IV avec un rendement global de 29% de la théorie. On récolte aussi un peu d'hydroxyméthyl-5-méthyl-6-dihydro-7,12-indéno[1,2-*a*]fluorène (XIX), résultat d'une réduction partielle du groupe chloro-carbonyl de XVIIIa. Les échantillons de IV obtenus par l'un et l'autre chemin se sont révélés identiques.

Partie expérimentale

Les F. (appareil de *Tottoli*) sont corrigés. Les analyses ont été faites par le Dr *K. Eder*, laboratoire microchimique de l'Ecole de chimie, Université de Genève.

Diméthyl-3,4-fluorène (V). Ce produit a été préparé selon *Ritchie* [5]. Pour la dernière étape toutefois, soit la réduction de la diméthyl-3,4-fluorénone en hydrocarbure V, nous avons adopté la méthode de *Wolff-Kishner* au lieu de celle de *Clemmensen* utilisée par l'auteur. A la solution de 5 g de Na dans 200 ml de diéthylèneglycol on ajoute 10,4 g (0,05 mol) de diméthyl-3,4-fluorénone et 20 ml de $N_2H_4 \cdot H_2O$ à 98% et chauffe 4 h à reflux. On dilue avec 100 ml d'eau et verse le tout dans HCl dil. Après quelques heures, le précipité presque incolore est essoré, lavé, séché et cristallisé dans l'éthanol: 8,7 g (90%) de plaquettes incolores, F. 100° (litt. [5], F. 100°).

Mélange de (*bromo-2'-benzoyl-2-diméthyl-5,6-fluorène (IX)*) et de (*bromo-2'-benzoyl-2-diméthyl-3,4-fluorène (X)*). Dans un ballon à 4 cols avec réfrigérant, agitateur, thermomètre et entonnoir à robinet, on met en suspension 5 g de $AlCl_3$ pulvérisé dans 50 ml de CS_2 sec, chauffe le mélange à 25–30°, introduit dans l'espace de 3 h, tout en agitant, la solution de 5 g de V (0,025 mol) et 5,5 g (0,025 mol) de chlorure d'*o*-bromobenzoyl dans 100 ml de CS_2 et chauffe ensuite 8 h à léger reflux. Le traitement ultérieur se fait de la manière usuelle: décomposition par la glace et HCl, distillation du CS_2 , reprise du produit de réaction par l'éther, lavage de la solution étherée par HCl dil, $NaHCO_3$ et eau, séchage et évaporation du solvant. Le résidu est distillé à 285–290°/0,05 Torr; il passe d'abord un peu ($\approx 0,5$ g) de V inaltéré, puis, sous la forme d'une huile jaune qui se solidifie bientôt, le mélange de IX et X. Leur séparation ne nous a pas réussi; la cristallisation du mélange dans l'éthanol donne 4,6 g de cristaux incolores, F. 133–136°; rendement en mélange IX+X, compte tenu de V récupéré, 52%.

$C_{22}H_{17}BrO$ (377,29) Calc. Br 21,18 Tr. Br 21,12%

(*Bromo-2'-benzoyl-2-diméthyl-5,6-fluorénone (XI)*) et (*bromo-2'-benzoyl-2-diméthyl-3,4-fluorénone (XII)*). On dissout 5,7 g du mélange ci-dessus dans 100 ml de CH_3COOH , ajoute 6,6 g de $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ pulvérisé, chauffe 3 h à reflux, ajoute à chaud 40 ml d'eau, refroidit, essore le précipité jaune, lave à l'eau, puis avec une solution diluée chaude de NaOH et derechef à l'eau, sèche et cristallise dans CH_3COOH : 5,2 g d'un mélange d'aiguilles et de prismes, fusible vers 173–175°. On le dissout à chaud dans une quantité de CH_3COOH telle que la cristallisation au refroidissement ne commence qu'après plusieurs heures. On obtient ainsi 3,6 g (60,9%) de XII pur en aiguilles jaunes, F. 189–190°; en concentrant les liqueurs mères de telle sorte que là aussi la cristallisation à froid ne se fasse qu'après quelques heures, on récolte un mélange de XI et XII; une nouvelle concentration des liqueurs mères fournit 0,45 g de XI pur en prismes jaunes, F. 225°.

$C_{22}H_{15}BrO_2$ (391,28) Calc. C 67,53 H 3,86 Br 20,42%
Tr. XI C 67,45 H 3,94 Br 20,46%
XII C 67,52 H 3,96 Br 20,38%

Diméthyl-5,6-dioxo-7,12-dihydro-7,12-indéno[1,2-a]fluorène (XIII). Dans un autoclave rotatif en acier inoxydable, on chauffe 6 h à 200–210°, dans une éprouvette en fer de 35 ml, le mélange de 1,95 g (0,005 mol) de XII, 1 g de NaOH, 5 ml d'eau et 5 ml de quinoléine. Après refroidissement, on verse dans 100 ml de HCl à 12%, chauffe au bain-marie, essore le précipité rouge brun, lave à l'eau, traite à chaud par 300 ml d'une solution très diluée de NaOH, essore derechef, lave et sèche. Par sublimation à 195–205°/0,01 Torr, on obtient 0,7 g d'un produit jaune qui est encore impur, F. de 205 à 230°. Une nouvelle sublimation à 160°/0,005 Torr donne une petite quantité d'un produit exempt d'halogène, que l'on cristallise dans l'éthanol: aiguilles jaune clair, F. 218–220° (déc.) (Produit A). Le résidu de cette dernière sublimation est à son tour sublimé à 200–205°/0,005 Torr et le sublimé, cristallisé dans CH₃COOH: 480 mg d'aiguilles jaunes, F. 240–241° (Produit B). L'analyse de A correspond à la formule d'une benzoyl-diméthyl-fluorénone; il s'agit vraisemblablement de la benzoyl-2-diméthyl-3,4-fluorénone (XIV), résultat d'une déshalogénéation de XII. Quant à B, produit principal de l'opération, de couleur plus foncée, peu soluble dans l'éthanol, soluble en revanche dans le xylène, la pyridine et l'acide acétique, il est, selon l'analyse, le produit attendu de la cyclisation, soit XIII. Le rendement est de 31%.

A: C₂₂H₁₆O₂ (312,38) Calc. C 84,56 H 5,16% Tr. C 84,67 H 5,11%

B: C₂₂H₁₄O₂ (310,36) Calc. C 85,14 H 4,55% Tr. C 85,24 H 4,65%

Diméthyl-5,6-dihydro-7,12-indéno[1,2-a]fluorène (IV). a) *par réduction de XIII*: A la solution de 200 mg de Na dans 25 ml de diéthylenglycol on ajoute 93 mg de XIII et 1 ml de N₂H₄ · H₂O et chauffe 3 h à reflux. On verse le mélange encore chaud dans HCl dil., laisse reposer plusieurs heures, essore le précipité, lave à l'eau et sèche. Purification par cristallisation dans CH₃COOH, sublimation à 195°/0,005 Torr et recristallisation dans CH₃COOH: 77 mg (91%) de plaquettes ou aiguilles jaune pâle, F. 224–225°, solubles dans le benzène, peu dans l'éthanol, difficilement solubles, en bleu acier, dans H₂SO₄ conc.

b) *à partir de l'acide méthyl-6-dioxo-7,12-dihydro-7,12-indéno[1,2-a]fluorène-carboxylique-5 (XVII) [7]*: On réduit d'abord XVII selon *Wolff-Kishner*; dans la solution de 20 g de Na dans 450 ml de diéthylenglycol on met en suspension 17 g (0,05 mol) de XVII, ajoute 40 ml de N₂H₄ · H₂O, chauffe 7 h à reflux et verse la solution grisâtre dans 2 l de HCl dilué. Le précipité est essoré, lavé et repris par 3 l de KOH très diluée bouillante; après filtrage, la solution est acidulée par HCl conc. et le précipité, essoré et séché, cristallisé dans le xylène: 11,5 g (74%) d'acide méthyl-6-dihydro-7,12-indéno[1,2-a]fluorène-carboxylique-5 (XVIII), F. 265° (déc.). – 5 g de XVIII sont mis en suspension dans 50 ml de xylène sec; on ajoute 2 ml de SOCl₂ et une goutte de diméthylformamide, chauffe 1,5 h au bain-marie, puis, après avoir remplacé le réfrigérant à reflux par un tube réfrigérant court, 35 min au bain d'huile, en laissant ainsi l'excès de SOCl₂ s'échapper. Au refroidissement, le chlorure d'acide XVIIIa se sépare en aiguilles jaune clair: 5 g (94%), F. 204°. – Dans un ballon tricol avec réfrigérant, agitateur et tube d'adduction de gaz on met en suspension 3,3 g (0,01 mol) de XVIIIa et 0,35 g de Pd/C à 10% de Pd dans 100 ml de xylène soigneusement desséché par double distillation sur Na, chauffe à l'ébullition et introduit un courant rapide de H₂ bien sec. Le dégagement de HCl cesse au bout de 2 h; la solution est filtrée, le solvant évaporé sous pression réduite et le résidu, cristallisé dans CH₃COOH: 1,3 g d'aiguilles jaune pâle, F. 218°. Purification comme ci-dessus sous a). Aiguilles presque incolores, F. 223–224°. Rdt. en produit pur: 1,18 g (42%). Les échantillons de IV, préparés de ces deux manières, se sont révélés identiques (analyse, solubilités, F. et F. du mélange, spectre UV.). Spectre UV. (éthanol, $c = 2 \cdot 10^{-5}$ M, λ en nm, $\log \epsilon$ entre parenthèses): max.: 263e (4,63), 269 (4,67), 285 (4,43), 295 (4,26), 307 (3,34), 317 (2,95), 321 (2,95); min.: 238 (4,09), 282 (4,42), 292 (4,24), 305 (3,30), 316 (2,93), 319 (2,90). Pour les spectres UV. de II et III, v. [1].

C₂₂H₁₈ (282,39) Calc. C 93,57 H 6,43% Tr. C 93,66 H 6,55%

Par concentration des liqueurs mères acétiques de cristallisation de IV (méthode b), on obtient, à côté d'un peu de XVIII soluble dans l'alcali, une petite quantité d'un produit insoluble que l'on recristallise deux fois dans CH₃COOH: longues aiguilles incolores, F. 211–212°, solubles dans le benzène, peu dans l'éthanol, solubles en rouge orangé dans H₂SO₄ conc. D'après l'analyse il s'agit du méthyl-6-hydroxyméthyl-5-dihydro-7,12-indéno[1,2-a]fluorène (XIX), résultat de la réduction partielle de XVIIIa.

C₂₂H₁₈O (298,39) Calc. C 88,56 H 6,08% Tr. C 88,67 H 6,01%

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Chardonens, B. Laroche & W. Sieber, *Helv.* 57, 585 (1974).
 [2] L. Chardonens & S. Bitsch, *Helv.* 55, 1345 (1972).
 [3] S. Neukomm & M. Luder-Huguenin, *Oncologia* 13, 294 (1960).
 [4] S. Gabriel, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 17, 1389 (1884).
 [5] E. Ritchie, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 80, 33 (1946); *Chem. Abstr.* 41, 3095a, b (1947).
 [6] L. Chardonens, R. Dousse & E. Horváth, *Helv.* 53, 1083 (1970).
 [7] L. Chardonens, F. Schorderet, L. Salamin & P. Sunder-Plassmann, *Helv.* 53, 2153 (1970).

162. 1,6-Addition von Chlorsulfonylisocyanat

Vorläufige Mitteilung

von Albert Fischli, Hans Mayer und Willi Oberhänsli

Forschungslaboratorien der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel

(17. VI. 74)

Summary. A 1,6-addition of sulfonyl chloride isocyanate to 5,7-dimethyl-8-methylidenc-tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en-6-one (**1**) produced the new tricyclic skeleton of 4a,6-dimethyl-2,5-dioxo-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1H-6,4-methenoquinoline-1-sulfonyl chloride (**2**). The structure of the new aza-tricyclic species has been elucidated by X-ray analysis.

Die kryptoionische Umsetzung von Chlorsulfonylisocyanat (CSI) [1] mit 5,7-Dimethyl-8-methyliden-tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en-6-on (**1**)¹⁾ [2] in Äther bei 10°–15° lieferte in 70–75% Ausbeute das kristalline 1:1-Addukt **2**.

4a,6-Dimethyl-2,5-dioxo-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1H-6,4-methenochinolin-1-sulfonylchlorid (2) C₁₂H₁₂ClNO₄S³⁾ (301,75). Farblose Kristalle, Smp.: 123°–125°, 3mal aus Benzol/Hexan umkrist. – Dünnschichtchromatogramm (DC).⁴⁾ Rf = 0,6 (Benzol). – UV. (Dioxan): λ_{max} 225 nm (ε = 4160). – IR. (KBr): 1772 cm⁻¹ (Carbonyl), 1733 cm⁻¹ (N-Chlorsulfonylamid). – NMR.⁵⁾ (ppm, CDCl₃): 1,31 (s, 3H, CH₃); 1,40 (s, 3H, CH₃); 3,45 (AB, J_{AB} = 18 Hz, 2H, CH₂); 4,70 (d × d, J = 1,0 Hz, J = 3,5 Hz, 1H, CH–N); 5,82 (d × d, J = 3,5 Hz, J = 9,0 Hz, 1H, Vinylproton); 6,21 (d × d, J = 1,0 Hz, J = 9,0 Hz, 1H, Vinylproton); 6,30 (s leicht verbreitert, 1H, Vinylproton). – MS. (m/e): 301 (M⁺), 203 (M⁺ – SO₂Cl).

Die spektroskopischen Daten bewiesen eindeutig, dass nur das Produkt der kryptoionischen Addition unter Cyclopropan-Ringöffnung gebildet wurde. Die beiden möglichen Cycloadditionsprodukte an die exocyclische Doppelbindung, **7** und das entsprechende Epimere am spirocyclischen Zentrum, konnten nicht nachgewiesen

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Schmid für die Vorschrift zur Herstellung von **1**.

²⁾ Um eine vollständige Umsetzung des Olefins zu erreichen, mussten 2,1 Mol-Äquivalente Chlorsulfonylisocyanat eingesetzt werden. Die Carbonylgruppe reagiert demzufolge schneller mit dem elektrophilen Reagens als die exocyclische Doppelbindung. Es konnten keine Produkte eines elektrophilen Angriffs an der disubstituierten endocyclischen Doppelbindung beobachtet werden.

³⁾ Alle Elementaranalysen zeigten Werte innerhalb der Fehlergrenzen.

⁴⁾ DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Merck); angefärbt mit Jod.

⁵⁾ Die Spektren wurden mit einem Varian HA-100 NMR-Spektrographen aufgenommen.