

DÉRIVÉS ACÉTYLÉNIQUES DU FLUORÈNE

J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE ET H. MOSKOWITZ

Faculté de Pharmacie de Paris (France)

(Reçu le 31 juillet 1963)

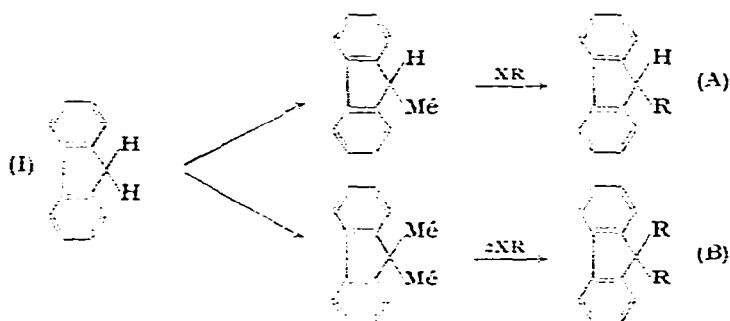
Poursuivant un travail systématique sur les molécules plurifonctionnelles^{1,2,3,4}, nous avons entrepris une étude sur les dérivés acétyléniques du fluorène⁵, dont nous détaillons ici les premiers résultats. Notre étude porte sur les substitutions du sommet 9 du fluorène par des chaînes acétyléniques, susceptibles de transformations ultérieures. Les molécules de ce type semblent en effet peu représentées dans la bibliographie, à l'exception des alcools acétyléniques obtenus par éthynylation de la fluorénone^{6,7,8}, ainsi que de quelques termes isolés^{9,10}.

Nous envisagerons successivement:

la préparation des dérivés mono et dimétalliques du fluorène et les réactions de substitution auxquelles ils peuvent conduire;

les propriétés des fluorénylalcynes obtenus, ainsi que les transformations chimiques auxquelles ils se prêtent.

Il convient d'abord de rappeler le schéma de la transformation du fluorène en dérivé mono ou dimétallique, puis en dérivé mono ou dialcylé.



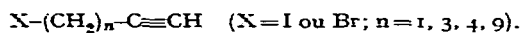
La formation de dérivés métalliques du fluorène est connue depuis longtemps¹¹. On l'a maintes fois exploitée pour préparer des dérivés carboxylés, carbonylés ou alcylés du fluorène. La substitution des H du fluorène par un métal a été effectuée de diverses manières: action sur le fluorène des métaux alcalins dans divers solvants^{12,13,14}, action des organolithiens^{11,15,16,17}, action des amidures alcalins dans l'éther¹⁵, la décaline^{13,19,20}, le diméthoxyéthane¹³ et l'ammoniac liquide^{21,22}.

Cherchant dans cette abondante bibliographie le moyen d'accéder à des dérivés mono ou dialcylés du fluorène, nous avons remarqué que la synthèse des dérivés monoalcylés avait été souvent menée à bien^{11,13,16,19}, tandis que la synthèse de

dérivés dialcoylés souffrait généralement de la formation concomitante de dérivés monoalcoylés. Par ailleurs, nous avons dû écarter certaines méthodes opérant à des températures trop élevées, afin d'éviter d'éventuelles migrations de la triple liaison en milieu alcalin.

Nous avons donc, après beaucoup d'autres, repris le problème de l'alcoylation du fluorène, avec pour objectif, l'obtention univoque des dérivés mono ou dialcynylés du fluorène.

Les molécules acétyléniques halogénées mises en oeuvre correspondent à la formule générale:



Elles ont été préparées par des procédés classiques^{23, 24, 25, 26, 27}.

Après avoir expérimenté divers procédés de métallation (amidures alcalins dans l'ammoniac liquide, organolithiens, naphthalène-sodium), nous avons choisi et précisé deux protocoles distincts:

action du phényllithium dans l'éther à froid, qui conduit aux dérivés mono-métalliques (IA);

action des amidures alcalins dans l'ammoniac liquide, qui conduit aux dérivés dimétalliques (IB).

Voici quelques détails sur la mise en oeuvre de ces deux procédés:

RÉACTION (IA)

L'action du phényllithium dans l'éther, à raison d'une mole de phényllithium par mole de fluorène, conduit régulièrement au fluorényllithium. La réaction est classique, mais semble avoir été surtout appliquée à la préparation de l'acide fluorène-carboxylique^{11, 18, 28}.

Le deuxième temps de la réaction, consistant dans une condensation avec une chaîne halogénée, requiert l'emploi d'un iodo ou bromoalcyne, à la température d'ébullition de l'éther. Les homologues chlorés, trop peu réactifs dans ces conditions, n'ont pu être utilisés.

On notera que l'emploi de deux moles de phényllithium pour une de fluorène nous a conduits à des mélanges difficilement séparables, vraisemblablement formés de dérivés mono et dialcoylé.

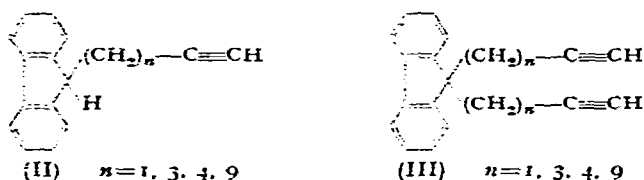
RÉACTION (IB)

Lorsqu'on fait agir une mole d'amidure alcalin sur une mole de fluorène, on obtient un mélange de dérivés mono et dialcoylé. Le réactif amidure/ammoniac liquide se prête donc malaisément à l'obtention des produits monoalcoylés. En revanche, si on double la proportion de l'amidure (et, bien entendu, celle du dérivé acétylénique halogéné), la réaction est pratiquement univoque et se déroule selon (IB). Après avoir essayé les amidures de K, Na et Li, nous avons retenu NH_2Na . En effet, NH_2Li nous a donné des résultats moins bons, tandis que NH_2K , recommandé par Yost et Hauser¹⁸, ne semblait pas améliorer sensiblement nos rendements, par rapport à ceux donnés par NH_2Na . Nous avons retenu ce dernier, d'une manipulation plus aisée.

La mise en oeuvre des deux procédés choisis implique une inertie relative de la

fonction acétylénique vrai vis-à-vis des agents métallants, ou plutôt une réactivité préférentielle des H mobiles du fluorène qui éclipe celle de l'H acétylénique. Il y a là un nouvel aspect de la hiérarchie des H mobiles, dont nous avons déjà étudié les aspects pratiques dans d'autres séries^{1,2}.

Deux séries de composés dérivés du fluorène ont donc été synthétisées par alcynylation simple ou double du sommet 9.



Les rendements sont de l'ordre de 40 à 60 % pour les dérivés monosubstitués, le rendement le plus faible étant obtenu pour $n = 1$, (fluorényllithium et bromure de propargyle); la réaction, assez violente, conduit à une formation importante de résines.

Les dérivés disubstitués ont été préparés avec de meilleurs rendements (69 à 80 %).

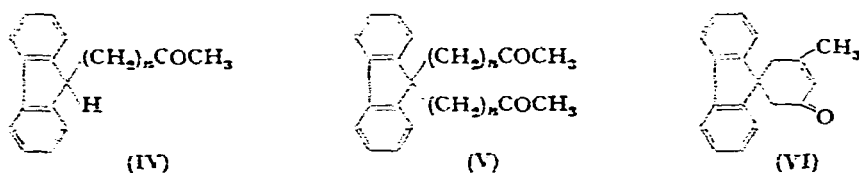
L'isolement de ces espèces est spécialement délicat: leurs points d'ébullition élevés obligent à les distiller sous un vide poussé (0.5 mm), qui diminue les écarts de points d'ébullition, et dans ces conditions, on a parfois des difficultés à séparer le fluorène résiduel du fluorénylalcyne formé; la difficulté est encore accrue par le risque de prise en masse dans les parties froides des appareils, qui oblige à conduire les distillations rapidement.

Les fluorénylalcynes sont, pour la plupart, bien cristallisés. Quelques uns sont toutefois des huiles visqueuses, parfois difficiles à purifier.

L'identité des espèces a été mise en évidence par l'analyse élémentaire, le dosage de l'H acétylénique²⁹, et par l'examen des spectres IR qui présentent les fréquences acétyléniques 3300 et 2130 cm^{-1} .

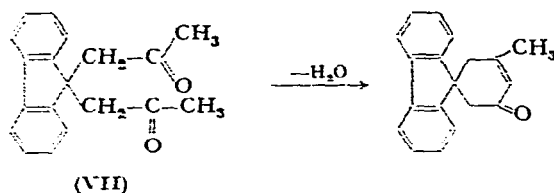
Ces composés peuvent subir diverses transformations portant sur la triple liaison, l'H acétylénique, ou même sur le deuxième H fluorénique (composés II). On trouve quelques exemples de ces transformations dans les réactions d'hydratation et d'alcoylation, ainsi que dans la réaction de Mannich.

L'hydratation, effectuée en présence de sels mercuriques, nous a donné trois sortes de composés cétoniques: monocétones (IV) et dicétones linéaires (V) et, dans un cas, cétone cyclénique de structure spirannique (VI):

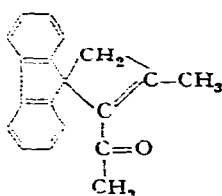


Cette dernière, obtenue lors de l'hydratation du dipropargyl-fluorène, est vraisemblablement issue d'une déshydratation de la dicétone correspondante (schéma VII), que

nous n'avons pas pu isoler. La structure de cette cétone cyclisée a été établie par l'analyse élémentaire et l'étude des spectres IR et RMN.

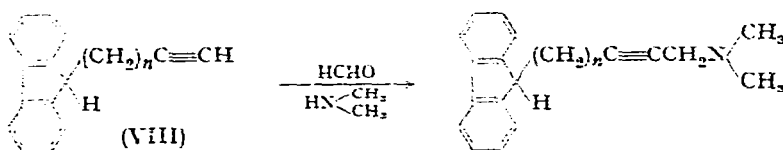


Les spectres IR montraient la présence d'une fréquence C=O conjugué, qu'on aurait pu attribuer aussi bien à l'isomère ci-dessous:



Le spectre de RMN mettant en évidence un CH₃, deux CH₂ et un proton oléfinique nous a permis de choisir sans équivoque la formule (VI).

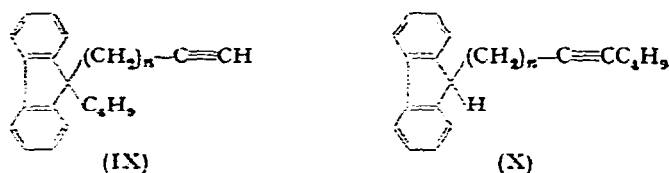
La réaction de Mannich a été conduite dans les conditions définies par Marszak et Koules³⁰ pour les acétyléniques, selon un mode opératoire que nous avons souvent appliqué dans d'autres séries; nous avons opposé la diméthylamine et le trioxy-méthylène dans le dioxanne, en tube scellé. L'emploi d'acétate de cuivre, comme catalyseur, a pour effet d'orienter la réaction exclusivement sur la fonction acétylénique des fluorénylalcynes, selon le schéma (VIII):



L'analyse des bases ainsi obtenues témoigne d'une absence totale d'H acétylénique vrai, en accord avec le schéma de réaction (VIII) (disparition des fréquences IR acétylénique vrai, absence de précipité par AgNO₃). Il est donc manifeste, dans ces conditions, que le zème hydrogène 9-fluorénique n'a pas réagi et nous avons, dans une autre expérience, vérifié que le fluorène lui-même, en dépit de ses deux H mobiles, ne participe pas, dans ces conditions, à la réaction de Mannich.

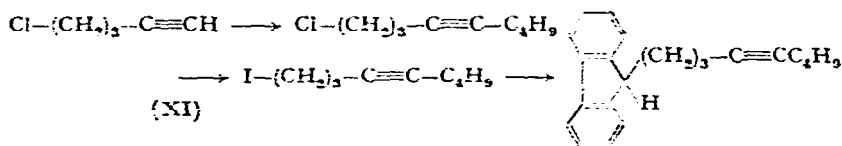
Les bases de Mannich préparées à partir des fluorénylalcynes du type (II) (n = 1, 3, 4, 9) ont été caractérisées par l'analyse élémentaire et fonctionnelle (dosage de l'azote basique en solvant acétique³¹). Nous en avons préparé les picrates ainsi que les maléates qui peuvent constituer une forme pratique utilisable en vue d'éventuels essais pharmacodynamiques.

Enfin l'*alcoylation* des fluorénylalcynes a été effectuée après action d'un amidure alcalin dans l'ammoniac liquide, et condensation d'un bromure d'alcoyle. Nous l'avons jusqu'à présent étudiée dans le cas des dérivés monoalcylnylés du fluorène (formule II), parce qu'ils posaient un problème de compétition. En effet, la substitution peut intéresser deux H mobiles, celui du fluorène et celui de la fonction acétylénique vrai, conduisant respectivement aux dérivés (IX) et (X):



En pratique, chaque fois que nous avons opposé à une mole d'amidure alcalin dans l'ammoniac liquide une mole de fluorénylalcyne, puis une mole d'halogénure d'alcoyle, nous avons isolé exclusivement un dérivé du type (IX). Il est facile de le constater par le dosage de l'H acétylénique (résultat voisin de 100 %), ainsi que par l'examen des spectres IR qui présentent les fréquences acétyléniques normales. Ces résultats mettent en évidence la plus grande "mobilité" de l'H fluorénique, comparé à l'H acétylénique, phénomène déjà signalé à propos de la préparation des fluorénylalcynes.

Les composés du type (X) sont d'ailleurs faciles à obtenir, mais par une autre voie qui consiste (schéma XI) à alcoyler la chaîne acétylénique préalablement à sa condensation avec le fluorène:



On doit enfin envisager le déroulement de la réaction d'alcoylation en présence d'un excès d'amidure et d'agent alcoylant. Il se forme dans ce cas des mélanges dont nous développons actuellement l'étude.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

(I) Matières premières

Nous avons utilisé d'une part le fluorène du commerce, et d'autre part les dérivés halogénés acétyléniques $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{CH}$.

Nous avons employé le bromure de propargyle commercial, ou préparé selon la méthode de Kirmann.

Les chloroalcynes ont été transformés en dérivés iodés par action de INa en solution acétonique²⁷, à l'ébullition durant 30 heures: Iodo-5 pentyne-1, Eb₁₂ 52-55°; Iodo-6 hexyne-1, Eb₁₂ 70°; Iodo-11 undécyne-1, Eb₁₋₄ 120°; Iodo-9 nonyne-5, Eb₀₋₉ 83-85°; Iodo-10 décyne-5, Eb₁₋₃ 95-97°.

(II) Dérivés monoalcynylés du fluorène

(A) Préparation

Dans un ballon à trois tubulures, équipé d'un dispositif d'agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une arrivée d'azote, on ajoute 0.5 atome de lithium finement coupé dans 200 ml d'éther anhydre. On ajoute ensuite 0.25 mole de bromobenzène dilué dans son volume d'éther, à vitesse suffisante pour maintenir l'ébullition. Après une agitation de 45 minutes, on ajoute 0.25 mole de fluorène dans 500 ml d'éther (ou 150 ml de THF), puis agite 30 minutes. Il se développe une coloration orangée; on ajoute enfin 0.25 mole de l'halogénure acétylénique, dilué dans son volume d'éther; l'addition est exothermique et le mélange prend une coloration jaune. Après trois heures d'agitation à la température d'ébullition de l'éther, on hydrolyse avec précaution, sépare la couche organique, lave la couche aqueuse à l'éther et sèche la phase étherée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, on distille dans un premier temps le fluorène résiduel, puis le fluorénylalcyne.

(B) Description des composés préparés

(Propyn-1 yl)-3 fluorène-9 (formule II; $n = 1$). Rdt. 40%. Huile visqueuse; $E_{b_{0.7}} 140^\circ$; F. 41° (alcool à 90°). (Tr.: C, 93.95; H, 6.01; P.M., 204. $C_{16}H_{22}$ calc.: C, 94.12; H, 5.88%; P.M., 204.)

(Pentyn-1 yl)-5 fluorène-9 (formule II; $n = 3$). Rdt. 68%. Cristaux blancs; F. 43° (alcool absolu). (Tr.: C, 93.17; H, 6.90; P.M., 234. $C_{13}H_{16}$ calc.: C, 93.10; H, 6.89%; P.M., 232.)

(Hexyn-1 yl)-6 fluorène-9 (formule II; $n = 4$). Rdt. 52%. Huile visqueuse jaune; $E_{b_{0.5-0.9}} 162-164^\circ$; $n^{20} = 1.6011$. (Tr.: C, 92.55; H, 7.32; P.M., 246. $C_{19}H_{18}$ calc.: C, 92.68; H, 7.32%; P.M., 246.)

(Undécyn-1 yl)-11 fluorène-9 (formule II; $n = 9$). Rdt. 62%. Cristaux blancs; F. 52° (alcool absolu). (Tr.: C, 90.83; H, 8.87; P.M., 320. $C_{24}H_{28}$ calc.: C, 91.14; H, 8.86%; P.M., 316.)

(III) Dérivés dialcynylés du fluorène

(A) Préparation

Dans un ballon à 5 tubulures, muni d'un dispositif d'agitation mécanique, d'un réfrigérant à neige carbonique et d'une ampoule à brome, on place 200 ml d'ammoniac liquide et ajoute quelques centigrammes de nitrate ferrique, puis 2.54 g (0.11 mole) de sodium; après disparition de la coloration bleue, on ajoute 8.30 g (0.05 mole) de fluorène dissous dans 100 ml d'éther anhydre. Après deux heures d'agitation, on ajoute 0.1 mole d'iodoalcyne dissous dans son volume d'éther, et laisse en contact deux heures. L'excès d'amidure est alors détruit par addition de chlorure d'ammonium et l'ammoniac est évaporé. Après traitement par de l'éther saturé d'eau, on sépare les deux phases liquides. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises par de l'éther, et les extraits étherés sont séchés sur sulfate de sodium. Après évaporation, le résidu est fractionné sous vide poussé.

(B) Description des composés préparés

Di(propyn-1 yl)-3 fluorène-9,9 (formule III; $n = 1$). Rdt. 66%. Cristaux blancs; F. 120° (alcool absolu). (Tr.: C, 94.37; H, 5.73; P.M., 245. $C_{29}H_{14}$ calc.: C, 94.21; H, 5.79%; P.M., 242.)

Di(pentyn-1 yl)-5 fluorène-9,9 (formule III; $n = 3$). Rdt. 80 %. Cristaux blancs; F. 56° (alcool absolu). (Tr.: C, 92.63; H, 7.38; P.M., 299.5. $C_{23}H_{22}$ calc.: C, 92.62; H, 7.38 %; P.M., 298.)

Di(hexyn-1 yl)-6 fluorène-9,9 (formule III; $n = 4$). Rdt. 80 %. Cristaux blancs; F. 45° (alcool absolu). (Tr.: C, 92.08; H, 7.80; P.M., 326.5. $C_{25}H_{26}$ calc.: C, 92.02; H, 7.97 %; P.M., 326.)

Di(undécyn-1 yl)-11 fluorène-9,9 (formule III; $n = 9$). Rdt. 71 %. Huile visqueuse jaune; Eb_{0.7} 205-209°; $n_D^{25} = 1.5312$. (Tr.: C, 89.87; H, 9.58; P.M., 475. $C_{35}H_{46}$ calc.: C, 90.13; H, 9.87 %; P.M., 466.)

(IV) Hydratation des fluorénylalcynes

(A) Préparation

Le carbure acétylénique (0.05 mole) est mis en suspension dans 200 ml d'acide acétique à 90 %; on ajoute 5 g d'acétate mercurique et 4 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, puis versé dans 350 ml d'eau; on neutralise ensuite par addition de carbonate de sodium. Après extraction à l'éther et élimination du solvant, on distille sous vide poussé.

Les cétones obtenues ont été caractérisées par leur spectre IR (disparition des fréquences acétyléniques, apparition de la fréquence cétonique à 1700 cm^{-1}) et formation de dérivés fonctionnels (semicarbazones, le plus souvent).

(B) Description des composés préparés

(Oxo-2 propyl)-1 fluorène-9 (formule IV, $n = 1$). Rdt. 78 %. Cristaux blancs; F. 57° (alcool absolu). (Tr.: C, 86.40; H, 6.42; O, 7.36. $C_{16}H_{14}O$ calc.: C, 86.49; H, 6.30, O, 7.21 %.)

Semicarbazone; F. 139° (alcool absolu). (Tr.: C, 72.85; H, 5.96; N, 15.34; O, 5.62. $C_{17}H_{17}N_2O$ calc.: C, 73.12; H, 6.09; N, 15.05; O, 5.73 %.)

(Oxo-4 pentyl)-1 fluorène-9 (formule IV; $n = 3$). Rdt. 71 %. Cristaux blancs; F. 44° (alcool absolu). (Tr.: C, 86.47; H, 7.17; O, 6.44. $C_{18}H_{18}O$ calc.: C, 86.40; H, 7.20; O, 6.40 %.)

Semicarbazone; F. 161° (alcool à 90°). (Tr.: C, 74.41; H, 6.93; N, 13.63; O, 5.39. $C_{19}H_{21}N_2O$ calc.: C, 74.27; H, 6.84; N, 13.68; O, 5.21 %.)

(Oxo-5 hexyl)-1 fluorène-9 (formule IV; $n = 4$). Rdt. 93 %. Huile visqueuse jaune; Eb_{0.02} 174°; $n_D^{25} = 1.5932$. (Tr.: C, 86.30; H, 7.48; O, 6.16. $C_{19}H_{20}O$ calc.: C, 86.36; H, 7.57; O, 6.06 %.)

Thiosemicarbazone; F. 116° (alcool à 95°). (Tr.: C, 71.19; H, 6.93; N, 12.60; S, 9.49. $C_{20}H_{23}N_2S$ calc.: C, 71.22; H, 6.82; N, 12.47; S, 9.49 %.)

(Oxo-10 undécyl)-1 fluorène-9 (formule IV; $n = 9$). Rdt. 65 %. Cristaux blanc-jaunâtre; F. 49.5° (alcool absolu). (Tr.: C, 86.41; H, 8.64; O, 4.97. $C_{24}H_{30}O$ calc.: C, 86.23; H, 8.98; O, 4.79 %.)

Semicarbazone; F. 92° (alcool à 90°). (Tr.: C, 76.51; H, 8.41; N, 10.93; O, 4.26. $C_{25}H_{33}N_2O$ calc.: C, 76.73; H, 8.44; N, 10.74; O, 4.09 %.)

Di(oxo-4 pentyl)-1 fluorène-9,9 (formule V; $n = 3$). Rdt. 70 %. Cristaux blancs; F. 83° (alcool absolu). (Tr.: C, 82.77; H, 7.72; O, 9.74. $C_{23}H_{26}O_2$ calc.: C, 82.63; H, 7.78; O, 9.58 %.)

Di(oxo-5 hexyl)-1 fluorène-9,9 (formule V: $n = 4$). Rdt. 33 %. Cristaux blancs; F. 108° (alcool absolu). (Tr.: C, 82.91; H, 8.25; O, 9.11. $C_{25}H_{30}O_2$ calc.: C, 82.87; H, 8.29; O, 8.84 %.)

L'hydratation du dipropylylfluorène ne nous a pas conduit à la dicétone attendue, mais à une cyclohexènone spirannique, la (méthyl-6 cyclohexène-1 one-2)spiro 4:9 fluorène (formule VI). La structure de cette cétone a été confirmée par l'étude du spectre IR (fréquence cétonique abaissée à 1670 cm^{-1} par conjugaison avec une double liaison) et du spectre RMN (présence d'un proton oléfinique à 6.25 p.p.m., d'un groupement méthyle à 2.0 p.p.m. et de deux groupements méthylène équivalents à 2.67 p.p.m.). Rdt. 52 %. Cristaux blancs; F. 186° (alcool absolu). (Tr.: C, 87.49; H, 6.17; O, 6.31. $C_{19}H_{15}O$ calc.: C, 87.69; H, 6.13; O, 6.15 %.)

L'hydrogénation sélective de la fonction cétone par $AlLiH_4$ entraîne la disparition en IR de la fréquence cétonique, ainsi que l'apparition d'une fréquence alcoolique à 3300 cm^{-1} .

(V) La réaction de Mannich

(A) Protocole

Nous avons utilisé le réactif suivant qui se conserve fort bien en glacière: diméthylamine, 10 g (0.22 mole); trioxyméthylène, 7.7 g (0.22 mole + 10 %); dioxanne qsp, 100 ml. Le réactif est soigneusement agité avant emploi.

On mélange en tube scellé: fluorénylalcyne, 0.06 mole; réactif à la diméthylamine, 40 ml; dioxanne, 30 ml; acétate de cuivre, quelques cristaux; et chauffe à 70° pendant 70 heures. Après refroidissement, le tube est ouvert, la solution verdâtre concentrée sous vide; le résidu est repris par HCl concentré et lavé à l'éther. On alcalinise à la soude, et extrait à l'éther l'huile qui se sépare. La phase étherée est séchée, le solvant évaporé et l'on fractionne sous vide poussé.

(B) Description des composés préparés

(Diméthylamino-1 butyn-2 yl)-4 fluorène-9 (formule VIII; $n = 1$). Rdt. 61 %. Huile visqueuse jaune; $Eb_{0.4}$ 165-170°; n^{16} 1.6056. (Tr.: C, 87.27; H, 7.21; N, 5.54; P.M., 261.7. $C_{19}H_{19}N$ calc.: C, 87.35; H, 7.28; N, 5.37 %; P.M., 261.)

Picrate; F. 128° (alcool à 90°). (Tr.: N, 11.31; P.M., 493.7. $C_{25}H_{22}N_4O_7$ calc.: N, 11.43 %; P.M., 490.)

Maléate; F. 127° (acétate d'éthyle). (Tr.: C, 73.45; H, 5.98; N, 3.83; O, 16.31; P.M., 377.2. $C_{23}H_{23}NO_4$ calc.: C, 73.21; H, 6.10; N, 3.71; O, 16.98 %; P.M., 377.)

(Diméthylamino-1 hexyn-2 yl)-6 fluorène-9 (formule VIII; $n = 3$). Rdt. 72 %. Huile visqueuse jaune; Eb_2 195-200°; n^{20} 1.5909. (Tr.: C, 87.28; H, 8.07; N, 4.84; P.M., 291.3. $C_{21}H_{23}N$ calc.: C, 87.20; H, 7.96; N, 4.84 %; P.M., 289.)

Picrate; F. 111° (alcool absolu). (Tr.: N, 10.72; P.M., 516.1. $C_{27}H_{26}N_4O_7$ calc.: N, 10.81 %; P.M., 518.)

Maléate; F. 95° (acétate d'éthyle). (Tr.: C, 73.84; H, 6.86; N, 3.29; O, 16.02; P.M., 404.3. $C_{25}H_{27}NO_4$ calc.: C, 74.07; H, 6.66; N, 3.46; O, 15.80 %; P.M., 405.)

(Diméthylamino-1 heptyn-2 yl)-7 fluorène-9 (formule VIII; $n = 4$). Rdt. 58 %. Huile visqueuse jaune; $Eb_{0.9}$ 200°; n^{17} 1.5852. (Tr.: C, 86.93; H, 8.32; N, 4.63; P.M., 303.8. $C_{22}H_{25}N$ calc.: C, 87.13; H, 8.25; N, 4.62 %; P.M., 303.)

Picrate; F. 107° (alcool absolu). (Tr.: N, 10.26; P.M., 529. $C_{28}H_{28}N_4O_7$ calc.: N, 10.53 %; P.M., 532.)

(Diméthylamino-1 dodécyn-2 yl)-12 fluorène-9 (formule VIII, $n = 9$) Rdt. 69 %. Huile visqueuse jaune; $Eb_{0.1}$ 210°; n_{20}^{20} 1.5598. (Tr.: C, 86.98; H, 9.46; N, 3.79; P.M., 374.8. $C_{27}H_{33}N$ calc.: C, 86.86; H, 9.38; N, 3.75 %; P.M., 373.)

Picrate; F. 75° (alcool absolu). (Tr.: N, 9.34; P.M., 606. $C_{33}H_{33}N_4O_7$ calc.: N, 9.30 %; P.M., 602.)

Maléate; F. 90° (acétate d'éthyle). (Tr.: C, 76.12; H, 8.09; N, 3.02; O, 13.17; P.M., 489.2. $C_{31}H_{39}NO_4$ calc.: C, 76.07; H, 7.97; N, 2.86; O, 13.09 %; P.M., 489.)

(VI) La réaction d'alcoylation

(A) A partir d'un iodo-alcyne préalablement alcoylé (schéma XI; $n = 3$)

(Nonyl-5 yl)-9 fluorène-9. Rdt. 77 %. Huile visqueuse jaune, Eb_1 185-190°; n_{15}^{15} 1.5961. (Tr.: C, 91.64; H, 8.29. $C_{22}H_{24}$ calc.: C, 91.67; H, 8.33 %.)

(B) A partir des fluorénylalcynes

Butyl-4 (pentyn-1 yl)-5 fluorène-9,9 (formule IX; $n = 3$). Obtenu par action du bromure de butyle sur le dérivé sodé du pentynylfluorène. Rdt. 76 %. Cristaux blancs; F. 60.5° (alcool absolu). (Tr.: C, 91.55; H, 8.31; P.M., 288. $C_{22}H_{24}$ calc.: C, 91.67; H, 8.33 %; P.M., 288.)

Butyl-4 (nonyl-5 yl)-9 fluorène-9,9. Obtenu par action du bromure de butyle sur le nonynylfluorène. Rdt. 70 %. Huile visqueuse jaune; Eb_1 190°; n_{21}^{21} 1.5650. (Tr.: C, 90.47; H, 9.27. $C_{26}H_{32}$ calc.: C, 90.69; H, 9.30 %.)

REMERCIEMENTS

Nous présentons nos très vifs remerciements à Monsieur le Professeur GUY et à Madame HOUELLE qui ont établi nos spectres IR; à Monsieur R. LÉVY, Directeur du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.; à Monsieur M. PLAT qui nous a aidé dans l'interprétation de la spectrographie de RMN.

RÉSUMÉ

L'action d'acétyléniques halogénés $X-(CH_2)_n-C\equiv CH$ sur les dérivés métalliques du fluorène, conduit à deux séries de fluorénylalcynes (II et III). Le fluorényllithium préparé dans l'éther conduit aux dérivés monosubstitués (I.A), tandis que le dérivé disodé du fluorène obtenu dans l'ammoniac liquide conduit aux dérivés disubstitués (I.B).

Ces composés ont été transformés en cétones par hydratation mercurique (IV et V) et on a observé dans un cas une réaction secondaire de cyclisation (VI). L'aminométhylation des fluorénylalcynes, portant sur l'H acétylénique, conduit régulièrement à des amines tertiaires acétyléniques (VIII), tandis que l'alcoylation après action de NH_2Na dans l'ammoniac liquide révèle une nette prépondérance de l'H fluorénique (obtention de composés du type IX).

SUMMARY

Halogenated alkynes $X-(CH_2)_n-C\equiv CH$, reacting with metal derivatives of fluorene, lead to two series of fluorenylalkynes (II and III). Fluorenyllithium (prepared in

diethyl ether) leads to monosubstituted derivatives (I.A); fluorenylidenedisodium (prepared in liquid ammonia) leads to disubstituted derivatives (I.B).

These compounds were transformed into ketones by means of mercuric hydration (IV and V) and, in one case, spontaneous dehydration took place, leading to the cyclic derivative (VI). Mannich reaction, involving acetylenic hydrogen gave acetylenic tertiary amines (VIII), while alkylation by means of sodamide in liquid ammonia demonstrated the preponderance of 9-fluorenic hydrogen by formation of compounds (IX).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. MIOCQUE, Thèse Doctorat Exact Sciences, Paris, 1959.
- 2 NGUYEN MANH HUNG, Thèse Doctorat Etat Pharmacie, Paris, 1961.
- 3 J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE ET M. DUCHON D'ENGINIERES, *Compt. Rend.*, 253 (1961) 1466.
- 4 J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE ET L. MASCHER-DEMAGNY, *Compt. Rend.*, 253 (1961) 1971.
- 5 J. A. GAUTIER, M. MIOCQUE ET H. MOSKOWITZ, *Soc. Chim., Commun. ovale*, 22 juin 1962.
- 6 N. ROBERT, W. CHODKIEWICZ ET P. CADIOT, *Bull. Soc. Chim. France* (1956) 1575.
- 7 G. MARIN, W. CHODKIEWICZ, P. CADIOT ET A. WILLEMART, *Bull. Soc. Chim. France*, (1958) 1594.
- 8 R. KUHN ET H. FISCHER, *Angew. Chem.*, 73 (1961) 435.
- 9 C. D. HUND ET F. L. COHEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 53 (1931) 1068.
- 10 M. G. BAVIN, *Anal. Chem.*, 32 (1960) 554.
- 11 W. SCHLENK ET E. BERGMANN, *Ann. Chem.*, 463 (1928) 192.
- 12 H. GILMAN ET R. D. GORSICH, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 550.
- 13 G. W. H. SCHERF ET R. K. BROWN, *Can. J. Chem.*, 38 (1960) 697 et 2450; 39 (1961) 799 et 1613.
- 14 H. NORMANT ET B. ANGELO, *Bull. Soc. Chim. France*, (1960) 354.
- 15 K. ZIEGLER ET L. JACOB, *Ann. Chem.*, 511 (1934) 55.
- 16 R. R. BURTRER ET J. W. CUSIC, *J. Am. Chem. Soc.*, 65 (1943) 262.
- 17 H. F. MILLER ET G. B. BACHMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 57 (1935) 766.
- 18 R. S. YOST ET C. R. HAUSER, *J. Am. Chem. Soc.*, 69 (1947) 2325.
- 19 E. J. GREENHOW, E. N. WHITE ET D. M. NEIL, *J. Chem. Soc.*, (1951) 2848.
- 20 C. EABORN ET R. A. SHAW, *J. Chem. Soc.*, (1955) 1, 20.
- 21 R. A. SEIBERT ET F. A. BERGSTROM, *J. Org. Chem.*, 10 (1945) 544.
- 22 F. SCADIGLIA ET J. D. ROBERTS, *Tetrahedron*, 3 (1958) 197.
- 23 A. KIRRMANN, *Bull. Soc. Chim. France*, (1926) 698.
- 24 M. S. NEWMANN ET J. H. WOTIZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (1949) 1292.
- 25 A. L. HENNE ET K. W. GREENLEE, *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 484.
- 26 I. MARSZAK ET J. P. GUERMONT, communication personnelle.
- 27 H. FINKELSTEIN, *Chem. Ber.*, 43 (1910) 1528.
- 28 J. W. MORTON, *Iowa State Coll. J. Sci.*, 28 (1954) 367.
- 29 M. MIOCQUE ET J. A. GAUTIER, *Bull. Soc. Chim. France*, (1958) 467.
- 30 I. MARSZAK ET M. KOULKES, *Mém. Serv. Chim. Etat.*, 36 (1951) 427.
- 31 J. A. GAUTIER ET F. PELLERIN, *Ann. Pharm. Franç.* 10 (1952) 401.