

SUR LA SYNTHÈSE DU DIBENZO[a,i]PYRÈNE, DU TRIBENZO[a,e,i]PYRÈNE, ET DE NOUVEAUX HOMOLOGUES DU NAPHTHO[2,3-a]PYRÈNE

N. P. BUU-HOÏ et DENISE LAVIT
Institut du Radium, Université de Paris

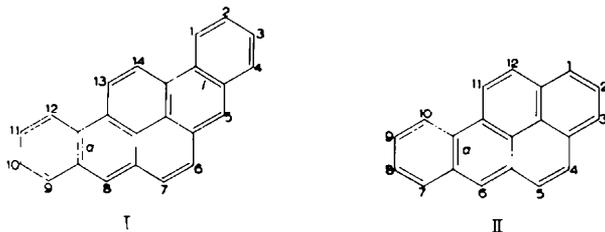
(Received 6 November 1958)

Résumé—Le dibenzo[a,i]pyrène (I) a été synthétisé à partir du benzo[a]pyrène par condensation avec l'anhydride succinique en position 1, réduction de l'acide cétonique obtenu en acide γ -1-benzo[a]pyrényl-butérique, cyclisation en 4-céto-1:2:3:4-tétrahydro-dibenzo[a,i]pyrène, réduction de cette cétone en 1:2:3:4-tétrahydro-dibenzo[a,i]pyrène, et déshydrogénation. D'autre part, la synthèse du tribenzo[a,e,i]pyrène à partir de l'octahydroanthracène symétrique a été réexaminée, et celle de deux nouveaux homologues du naphtho[2,3-a]pyrène est décrite.

Abstract—The synthesis of dibenzo[a,i]pyrene is reported, starting from benzo[a]pyrene, obtained by condensation of succinic anhydride in position 1, followed by reduction of the resulting keto acid to γ -1-benzo[a]pyrenylbutyric acid, and cyclisation to 4-keto-1:2:3:4-tetrahydrodibenzo[a,i]pyrene; the latter ketone was reduced to 1:2:3:4-tetrahydrodibenzo[a,i]pyrene, which was then dehydrogenated. Further, the preparation of symmetrical octahydroanthracene has been re-examined, and the synthesis of two new homologues of naphtho[2,3-a]pyrene is described.

LE dibenzo[a,i]pyrène (I) est un hydrocarbure important par sa haute activité cancérogène,¹ (c'est en effet le composé le plus puissant connu à l'heure actuelle pour la production des sarcomes), et par le fait qu'il est présent parmi les constituants du goudron de la fumée de tabac.³ La seule méthode connue jusqu'à présent pour la synthèse de cet hydrocarbure est celle de Scholl et Neumann,⁴ améliorée par Clar⁵ puis par nous-mêmes,⁶ et consistant à réduire la dibenzo[a,i]pyrène-5:8-quinone par la poudre de zinc, cette dernière quinone étant synthétisée à partir du 1:4-dibenzoylnaphtalène. En raison de l'intérêt que présente l'hydrocarbure (I), nous avons recherché pour ce corps d'autres méthodes de synthèse; dans le présent travail, nous décrivons celle qui utilise, comme matière de départ, le benzo[a]pyrène.

La condensation de l'anhydride succinique sur le benzo[a]pyrène en présence de



¹ A. Lacassagne, F. Zajdela, N. P. Buu-Hoï et H. Chalvet, *C.R. Acad. Sci., Paris* **244**, 273 (1957);

A. Lacassagne, N. P. Buu-Hoï et F. Zajdela, *Ibid.* **246**, 1156 (1958).

² B. D. Tilak, M. K. Unni et K. Venkataraman, *Tetrahedron* **3**, 62 (1958).

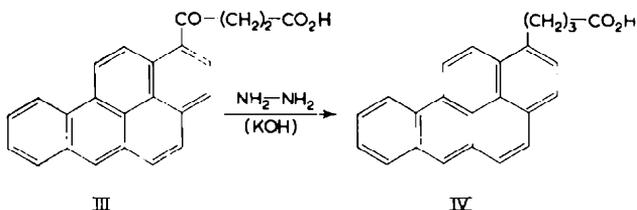
³ J. Bonnet et S. Neukomm, *Helv. Chim. Acta* **31**, 1724 (1956).

⁴ R. Scholl et H. Neumann, *Ber.* **55**, 118 (1922).

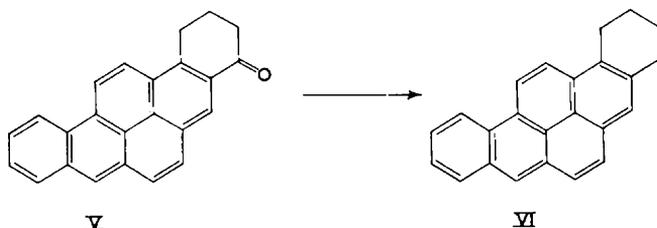
⁵ E. Clar, *Ber.* **72**, 1645 (1939).

⁶ N. P. Buu-Hoï et D. Lavit, *Rec. Trav. Chim.* **75**, 1194 (1956).

chlorure d'aluminium et en milieu nitrobenzénique, s'effectue principalement en position 1, conduisant à l'acide β -1-benzo[a]pyrénol-propionique (III); lorsqu'on emploie le benzène comme solvant, on obtient le même acide, quoique moins commodément. Dans les deux cas, il y a des indices de la formation de traces d'un acide isomère non isolable. Dans la succinylation, le benzo[a]pyrène se comporte ainsi comme dans l'acétylation⁷ et la propionylation,⁸ qui avaient déjà été étudiées



par plusieurs auteurs; la réactivité de la position 1 dans les réactions de Friedel-Crafts est conforme par ailleurs au diagramme des indices de valence libre du benzo[a]pyrène,⁹ le sommet 1 ayant l'indice de valence libre le plus élevé après le sommet 6 (*méso*), et l'on sait que les réactions d'acylation selon Friedel-Crafts ne se font pas en général en position *méso*.¹⁰ L'acide β -1-benzo[a]pyrénol-propionique peut être réduit en acide γ -1-benzo[a]pyrénol-butanoate (IV), avec d'excellents rendements, par l'hydrate d'hydrazine et la potasse au sein du diéthylène glycol.¹¹ La cyclisation du chlorure de



l'acide (IV), effectuée au moyen du chlorure stannique, conduit au 4-céto-1:2:3:4-tétrahydro-dibenzo[a,i]pyrène (V); cette cétone jaune, soumise à la réduction par l'hydrate d'hydrazine et la potasse, fournit, également avec d'excellents rendements, le 1:2:3:4-tétrahydro-dibenzo[a,i]pyrène (VI). La déshydrogénation de ce dernier hydrocarbure en dibenzo[a,i]pyrène (I) a pu être réalisée au moyen du chloranile en milieu xylénique.

Bien que le rendement en produit final soit faible, et qu'il y ait plus de stades intermédiaires que dans la synthèse de Scholl et Neumann, la méthode d'édification du noyau dibenzo[a,i]pyrénique que nous proposons ici présente l'intérêt que la cétone (V) constitue une voie d'accès possible vers les dibenzo[a,i]pyrènes alkylés en position 4.

Etant donné d'une part le pouvoir cancérigène considérable du dibenzo[a,i]pyrène, et d'autre part, la présence dans le goudron de tabac de plusieurs hydrocarbures aromatiques heptacycliques non encore identifiés, nous nous sommes intéressés à un

⁷ A. Windhaus et S. Rennhak, *Z. physiol. Chem.* **249**, 256 (1937); A. Windhaus et K. Raichle, *Liebigs Ann.* **537**, 157 (1939); L. F. Fieser et E. B. Herschberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 1565 (1939).

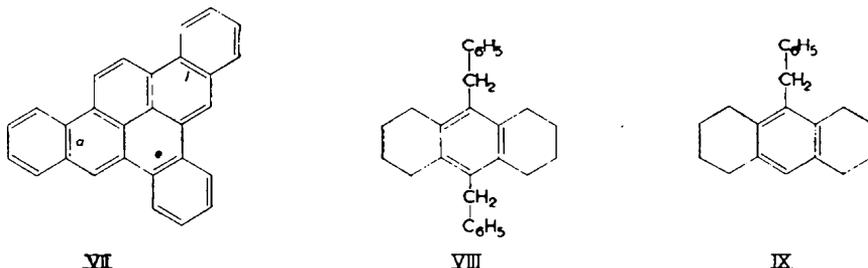
⁸ N. P. Buu-Hoi, *J. Chem. Soc.* 795 (1946).

⁹ N. P. Buu-Hoi, R. et P. Daudel et C. Vroelant, *Bull. Soc. Chim.* **16** [5], 211 (1949).

¹⁰ Par exemple dans le cas de l'anthracène, voir I. G. Farbenindustrie-A.G., brevet français 633.071 (1927).

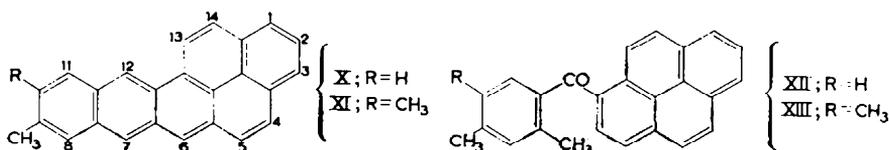
¹¹ Huang-Minlon, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2487 (1946).

hydrocarbure heptacyclique dérivé de (I), le tribenzo[a,e,i]pyrène (VII). Ce composé a été obtenu par Clar,¹² avec des rendements non précisés, par cyclodéshydrogénation, par le cuivre, du 9:10-dibenzyl-1:2:3:4:5:6:7:8-octahydroanthracène (VIII), ce dernier

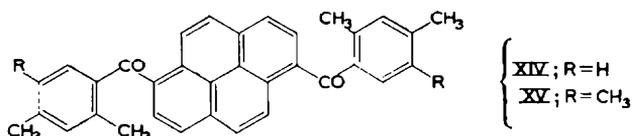


corps étant obtenu par benzylation de l'octahydroanthracène symétrique en présence de chlorure d'aluminium. Dans cette dernière opération, nous avons constaté la formation de 9-benzyl-1:2:3:4:5:6:7:8-octahydroanthracène (IX) à côté du dérivé dibenzylé cherché; la cyclodéshydrogénation de (VIII), réalisée selon la technique de Clar, a bien conduit au tribenzo[a,e,i]pyrène, mais avec des rendements extrêmement faibles (de l'ordre de 0,2%) en hydrocarbure pur, rendements qui diminuent encore lorsque des conditions expérimentales plus énergiques ont été adoptées.

Toujours en vue de l'étude du pouvoir cancérigène d'hydrocarbures condensés dérivés du pyrène, deux nouveaux homologues du naphto[2,3-a]pyrène, le 9-méthyl-naphto[2,3-a]pyrène (X) et le 9:10-diméthyl-naphto[2,3-a]pyrène (XI) ont été préparés par la réaction d'Elbs respectivement à partir du 1-(2:4-diméthylbenzoyl)pyrène (XII) et du 1-(2:4:5-triméthylbenzoyl)pyrène (XIII); dans la préparation de ces deux



dernières cétones (par réaction de Friedel-Crafts des chlorures de *m*-xyloyle et de 2:4:5-triméthylbenzoyle sur le pyrène), nous avons pu isoler de petites quantités des dicétones correspondantes, probablement le 1:6-bis(2:4-diméthylbenzoyl)pyrène (XIV) et le 1:6-bis(2:4:5-triméthylbenzoyl)pyrène (XV), par analogie avec ce qui a déjà été observé avec le 1:6-dibenzoylpyrène. Il est à noter que la réduction des cétones (XII) et (XIII) par la méthode de Kishner-Wolff est assez difficile, le 1-(2:4-diméthylbenzoyl)pyrène et le 1-(2:4:5-triméthylbenzoyl)pyrène n'étant obtenus que dans des conditions énergiques.



¹² E. Clar, *J. Chem. Soc.* 2168 (1949).

PARTIE EXPÉRIMENTALE (avec Mlle. J. COLLARD)

Succinoylation du benzo[a]pyrène

(a) *Dans le nitrobenzène.* Le benzo[a]pyrène utilisé est un produit commercial, purifié, F 188–189°; à une solution de 4 g de cet hydrocarbure et 1.6 g d'anhydride succinique dans 100 ml de nitrobenzène anhydre, on ajoute 4.8 g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé, en agitant et en refroidissant dans l'eau glacée. On laisse reposer une nuit à température ordinaire, décompose par l'acide chlorhydrique dilué, entraîne le nitrobenzène à la vapeur d'eau, et essore le précipité solide formé. Ce dernier est traité par une solution aqueuse bouillante de carbonate de sodium; on filtre à chaud, et acidifie le filtrat refroidi avec ClH; après dessiccation, le précipité verdâtre ainsi obtenu est traité par le benzène à chaud. La portion peu soluble est recristallisée deux fois dans le chlorobenzène, ce qui conduit à l'acide β -1-benzo[a]pyrénoyl-propionique (III), se présentant sous forme de fines aiguilles jaune verdâtre, F 206–207°, donnant avec l'acide sulfurique une halochromie bleu foncé. Rendement: 1 g. Trouvé: C, 82.0; H, 4.4; Calc. pour $C_{24}H_{16}O_3$ (352.37): C, 81.80; H, 4.58%.

La fraction soluble dans le benzène bouillant laisse déposer environ 1 g d'un précipité constitué par le même acide mélangé avec un isomère que nous n'avons pas pu isoler à l'état de pureté. Ce mélange fond vers 196°, mais ne donne pas de dépression du point de fusion par addition d'un échantillon d'acide (III) pur.

(b) *Dans le benzène.* À une suspension de 6 g de benzo[a]pyrène dans 300 ml de benzène anhydre déthiophéné, contenant 2.4 g d'anhydride succinique, on ajoute par petites portions et en remuant, 7 g de Cl_3Al à température ordinaire, puis laisse reposer une nuit (il s'est alors déposé une masse visqueuse rouge violacée). Après décomposition par l'acide chlorhydrique, on traite le produit de la réaction par CO_2Na , comme précédemment. Le mélange obtenu est traité par du benzène à froid, qui dissout une petite portion d'acide β -benzoylpropionique (F 107–108°) impur. La portion principale (0.8 g), insoluble dans le benzène froid, est constituée par l'acide (III) mélangé à la même impureté que dans le cas de la succinoylation en milieu nitrobenzénique.

Acide γ -1-benzo[a]pyrényl-butyrique (IV)

Un mélange de 1.2 g de l'acide (III), 1.5 g d'hydrate d'hydrazine à 95%, 1.1 g de potasse caustique et 50 ml de diéthylèneglycol est chauffé deux heures à l'ébullition; après dilution à l'eau et acidification par ClH, on obtient un précipité verdâtre que l'on essore, lave à l'eau, et cristallise deux fois dans le benzène, après dessiccation. Rendement: 0.6 g de paillettes jaune pâle, F 234–235° (décomp.), donnant une halochromie rouge virant au violet avec SO_4H_2 . Trouvé: C, 84.9; H, 5.1; Calc. pour $C_{24}H_{18}O_2$ (338.38): C, 85.18; H, 5.36%.

4-Céto-1:2:3:4-tétrahydro-dibenzo[a,i]pyrène (V)

On chauffe 3 heures au reflux un mélange de 0.6 g de l'acide précédent, 0.3 g de chlorure de thionyle et 20 ml d'éther anhydre en présence d'une goutte de pyridine; l'acide se dissout peu à peu, en donnant une solution brun rouge. On chasse l'éther et l'excès de $SOCl_2$ sous vide, ajoute 20 ml de benzène anhydre déthiophéné, puis 0.5 g de chlorure stannique (il apparaît aussitôt un précipité rouge violacé), et laisse reposer une nuit. Après décomposition par ClH dilué, on essore le précipité formé, le dissout dans le benzène, lave la solution benzénique à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 , et chasse le solvant. Le résidu, recristallisé 2 fois dans un mélange d'éthanol et de benzène, conduit à 0.25 g de fines aiguilles jaunes F 223–224°, donnant avec SO_4H_2 une halochromie violette. Trouvé: C, 89.7; H, 5.3; Calc. pour $C_{24}H_{16}O$ (320.37): C, 89.97; H, 5.03%.

1:2:3:4-Tétrahydro-dibenzo[a,i]pyrène (VI)

On chauffe 2 heures à l'ébullition un mélange de 0.2 g de la cétone précédente, 0.2 g d'hydrate d'hydrazine, 0.2 g de potasse, et 15 ml de diéthylèneglycol. Après refroidissement, on dilue à l'eau, essore le précipité, le lave à l'eau, le sèche, et le recristallise 2 fois dans le benzène. Rendement: 0.1 g de fines paillettes jaunâtres F 212–213°, donnant avec SO_4H_2 une halochromie rouge virant au violet, et avec l'acide picrique un picrate brun foncé (couleur caractéristique des picrates des 1-alkylbenzo[a]pyrènes). Trouvé: C, 93.8; H, 6.1; Calc. pour $C_{24}H_{18}$ (306.38): C, 94.08; H, 5.92%.

Dibenzo[a,i]pyrène (I)

On chauffe au reflux pendant 5 heures une solution de 0.35 g de l'hydrocarbure tétrahydrogéné précédent et de 0.7 g de chloranile dans 50 ml de xylène anhydre. Après refroidissement, on ajoute 150 ml d'une solution aqueuse de soude et 150 ml de xylène, et chauffe au reflux pendant 30 minutes pour dissoudre la tétrachlorohydroquinone et le chloranile en excès. La couche xylénique est décantée et lavée à l'eau, séchée sur SO_4Na_2 ; on chasse le xylène sous vide, et recristallise le résidu plusieurs fois dans le toluène. Rendement: 0.15 g de *dibenzo[a,i]pyrène*, sous forme de paillettes jaune F 280–281° (seule ou en mélange avec un échantillon préparé à partir de la *dibenzo[a,i]pyrène-5:8-quinone*).

Préparation de l'octahydroanthracène symétrique

Cet hydrocarbure a été préparé par réduction du 1-céto-1:2:3:4:5:6:7:8-octahydroanthracène (58 g) au moyen de l'hydrate d'hydrazine (58 g) et de la potasse (58 g) au sein du diéthylèneglycol (200 ml). Rendement: 42 g de produit E_{14} 163°, F 70–71° à l'état brut. On obtient comme sous-produit de la réaction un peu de l'azine du 1-céto-1:2:3:4:5:6:7:8-octahydroanthracène, cristallisant du benzène en fines aiguilles jaunes F 242°. (Trouvé: N, 6.8; Calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4$ (396.65): N, 7.08%).

Benzylation de l'octahydroanthracène symétrique

En opérant cette réaction sur 41.5 g d'octahydroanthracène, 58.1 g de chlorure de benzyle et 2.3 g de Cl_3Al dans le tétrachloréthane, on obtient par distillation fractionnée sous vide, 21 g du *dérivé dibenzylé* (VIII), F 189–190°, et quelques grammes de *9-benzyl-1:2:3:4:5:6:7:8-octahydroanthracène* (IX), E_{13} 240–245°, cristallisant de l'éthanol en fines aiguilles incolores, brillants, F 65°. (Trouvé: C, 91.0; H, 8.9; Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{24}$ (276.40): C, 91.25; H, 8.75%).

Tribenzo[a,e,i]pyrène (VII)

Le chauffage à 400–420° d'un mélange de 10 g du dérivé dibenzylé (VIII) avec 1.5 g de poudre de cuivre, effectué d'après la technique de Clar,¹⁸ nous a fourni environ 20 mg de *tribenzo[a,e,i]pyrène* pur, sous forme de paillettes jaune pâle F 333–334°; la littérature indique F 297°. Lorsqu'on élève la température de réaction au-dessus de 420°, les rendements baissent et le produit obtenu est moins pur

1-(2:4-Diméthylbenzoyl)pyrène (XII)

A une solution (refroidie dans l'eau glacée) de 15 g de pyrène et 12.5 g de chlorure de 2:4-diméthylbenzoyle dans 50 ml de benzène déthiophéné anhydre, on ajoute 11 g de chlorure d'aluminium par petites portions et en agitant. Après 3 heures à température ordinaire, on décompose par l'acide chlorhydrique dilué; une partie de la cétone précipite sous forme de cristaux jaunes que l'on essore et la couche benzénique filtrée est lavée à la soude aqueuse diluée, puis à l'eau, séchée sur SO_4Na_2 , et concentrée, ce qui laisse déposer une nouvelle portion de cette cétone. Après recristallisation dans le benzène, on obtient 10 g du *composé* (XII), sous forme de paillettes jaunâtres, F 134°, donnant avec l'acide sulfurique une halochromie rouge violet. (Trouvé: C, 89.7; H, 5.5; Calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}$ (334.39): C, 89.79; H, 5.43%).

Comme sous-produit de la réaction, on obtient 0.1 g de 1:6-bis(2:4-diméthylbenzoyl)pyrène (XIV), cristallisant du benzène sous forme de prismes jaunes, peu solubles, F 264°, donnant avec l'acide sulfurique une halochromie rouge. (Trouvé: C, 87.4; H, 5.6; Calc. pour $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (466.6): C, 87.52; H, 5.62%).

9-Méthylnaphtho[2,3-a]pyrène (X)

On chauffe à l'ébullition pendant 30 minutes, 6 g de la cétone (XII) dans un tube recourbé, et on distille le produit de la pyrolyse sous vide. Après plusieurs recristallisations dans le benzène, on obtient 0.5 g de magnifiques paillettes jaune d'or, F 254°, donnant avec SO_4H_2 une coloration violette virant au vert. (Trouvé: C, 95.0; H, 5.1; Calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{16}$ (316.4): C, 94.90; H, 5.09%).

1-(2:4:5-Triméthylbenzoyl)pyrène (XIII)

Préparé à partir de 15 g de pyrène, 13 g de chlorure de 2:4:5-triméthylbenzoyle et 11 g de chlorure d'aluminium dans 60 ml de benzène anhydre déthiophéné; rendement: 9 g de la cétone (XIII),

crystallisant du cyclohexane sous forme de prismes jaunâtres, F 145°, donnant avec SO_4H_2 une halochromie rouge violacé. (Trouvé: C, 89.4; H, 5.7; Calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}$ (348.42): C, 89.62; H, 5.79%).

Le 1:6-bis(2:4:5-triméthylbenzoyl)pyrène (XV), obtenu comme sous-produit, avec un rendement de 0.1 g, cristallise du benzène sous forme de prismes jaune pâle, F 309°, donnant avec l'acide sulfurique une halochromie rouge. (Trouvé: C, 87.1; H, 6.2; Calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (494.60): C, 87.42; H, 6.11%).

9:10-Diméthylnaphto[2,3-a]pyrène (XI)

Obtenu par pyrolyse de la cétone (XIII) dans les mêmes conditions que pour l'homologue inférieur, cet hydrocarbure cristallise du chlorobenzène sous forme de paillettes jaune d'or, F 291°, donnant avec SO_4H_2 une coloration violette virant au vert; rendement: 1 g à partir de 8 g de cétone. (Trouvé: C, 94.3; H, 5.5; Calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{18}$ (330.40): C, 94.50; H, 5.49%).

Il est à noter qu'au cours des réactions d'Elbs décrites ici, il n'y a pas eu perte de groupements méthyle, comme cela se produit souvent dans le cas des hydrocarbures dérivés de l'anthracène et du 1:2-benzanthracène.¹³

1-(2:4-Diméthylbenzyl)pyrène

Une solution de 2.8 g de la cétone (XII) et de 3 g d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml de diéthylène-glycol est chauffée à 100° pendant 30 minutes; 3 g de potasse caustique sont ajoutés ensuite, et le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on verse dans l'eau, essore le précipité formé, et le recristallise plusieurs fois dans l'hexane. Rendement: 1.5 g de fines aiguilles incolores, F 124°. (Trouvé: C, 93.8; H, 6.4; Calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{20}$ (320.41): C, 93.71; H, 6.29%).

1-(2:4:5-Triméthylbenzyl)pyrène

Préparé comme ci-dessus à partir de la cétone (XIII), ce composé cristallise de l'hexane sous forme de fines aiguilles incolores, F 128°. (Trouvé: C, 93.2; H, 6.6; Calc. pour $\text{C}_{28}\text{H}_{22}$ (334.44): C, 93.37; H, 6.63%).

Remerciements—Ce travail a été effectué grâce à une subvention accordée par le U.S. Department of Health, Education, and Welfare (National Institutes of Health, National Cancer Institute); nos remerciements vont aux autorités de ces organismes.

¹³ L. F. Fieser, *Organic Reactions* Vol. I, p. 129. Wiley, New York (1942).