

der früheren Aufnahme eine höhere Verdampfungstemperatur (260° statt 160° beim neuen Präparat) nötig war. Die übrigen Spitzen zeigten sehr gute Übereinstimmung mit der früheren Aufnahme. Diesmal konnten auch noch 5 metastabile Ionen festgestellt werden, die den folgenden Übergängen entsprechen: 321 = 336 (*M*) – CH₃ (*m** ber. 306,7; gef. 307); 318 = 336 – H₂O (*m** ber. 301; gef. 301); 303 = 321 – H₂O (*m** ber. 286; gef. 286); 285 = 303 – H₂O (*m** ber. 268,1; gef. 268); 267 = 285 – H₂O (*m** ber. 250,1; gef. 250).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. FUHRER, R. F. ZÜRCHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 52, 616 (1969).
- [2] F. SCHAUB, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 738 (1968).
- [3] F. SCHAUB, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 767 (1968).
- [4] L. & F. FIESER, «Steroide» (übersetzt von H. GRÜNEWALD), p. 632–635, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- [5] K. A. JÄGGI, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* 46, 694 (1963); H. MITSUHASHI & Y. SHIMIZU, *Steroids* 2, 373 (1963); Y. SHIMIZU & H. MITSUHASHI, *Tetrahedron* 24, 4143 (1968).
- [6] p. 133 in J. STANEK, M. ČERNÝ, J. KOCOUREK, J. PACÁK, «The Monosaccharides», Academic Press, New York and London 1963.
- [7] T. REICHSTEIN & J. VON EUW, *Helv.* 27, 1181 (1938).
- [8] J. W. CORNFORTH, *Chemistry & Ind.* 1959, 602.
- [9] B. M. KAPUR, H. ALLGEIER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 2147 (1967).
- [10] T. REICHSTEIN, *Naturwiss.* 54, 53 (1967).
- [11] A. GAMP, P. STUDER, H. LINDE & K. MEYER, *Experientia* 18, 292 (1962).
- [12] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc.* 7, 305 (1949).

120. Fluorénacènes et fluorénaphènes
Synthèses dans la série des indéno-fluorènes XIV [1]
Nouvelle synthèse du *trans*-fluorénacène

par **Louis Chardonens** et **Lajos Avar**

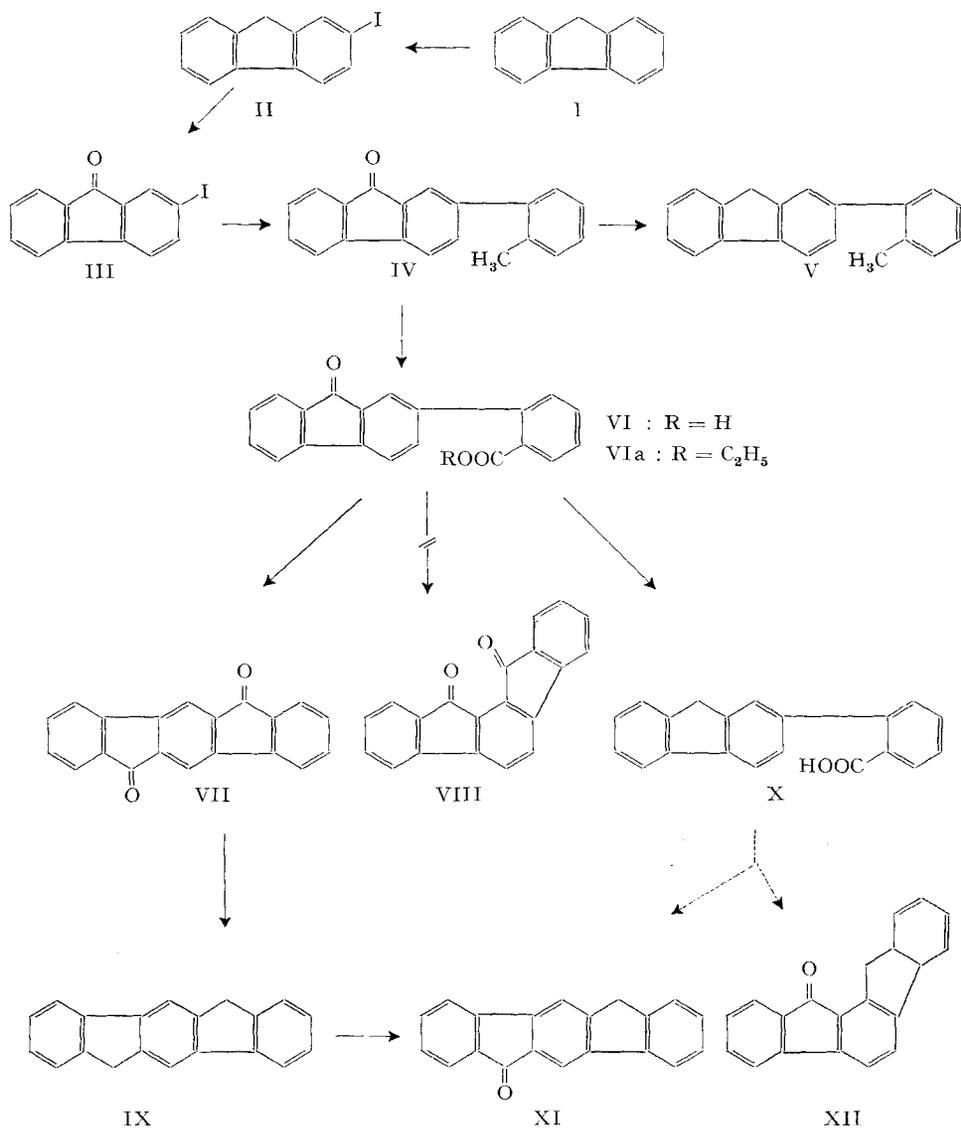
Institut de chimie inorganique et analytique de l'Université de Fribourg

(23 IV 69)

Summary. A new synthesis of 6,12-dihydro-indeno[1,2-*b*]fluorene (*trans*-fluorenacene) in 9 steps starting from fluorene (overall yield 24,5%) is recorded. By partial oxidation of the hydrocarbon its 6-oxo derivative is also obtained.

Les divers modes de formation ou de préparation du *trans*-fluorénacène (dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène en nomenclature rationnelle) ont été rappelés dans un mémoire récent [2]. Nous en décrivons ci-après une nouvelle synthèse, partant du fluorène (I) (v. formules). L'iodation directe des hydrocarbures aromatiques se fait par l'iode et l'acide iodique en milieu acétique-aqueux en présence d'acide sulfurique [3]; pour une mono-iodation, on emploie l'hydrocarbure, l'iode et l'acide iodique dans le rapport moléculaire 5:2:1. Appliquée au fluorène, la méthode fournit, avec un bon rendement, l'iodo-2-fluorène (II), composé connu que BARNETT et coll. [4] ont obtenu à partir de l'amino-2-fluorène, mais avec un rendement plus faible. L'oxydation de l'iodo-2-fluorène en iodo-2-fluorénone (III) se fait d'après les indications des mêmes auteurs. En condensant l'iodo-2-fluorénone avec l'*o*-iodotoluène en grand excès, au

moyen de poudre de cuivre et en présence d'*o*,*o*'-bitolyle, on obtient, avec un rendement satisfaisant, l'*o*-tolyl)-2-fluorénone (IV). Celle-ci donne, d'une part par réduction selon WOLFF-KISHNER l'*o*-tolyl)-2-fluorène (V), d'autre part par oxydation au permanganate l'*o*-carboxy-phényl)-2-fluorénone (VI), caractérisable par son ester éthylique (VIa). La cyclisation de l'acide VI peut conduire *a priori*, soit au dioxo-6,12-dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (VII), soit au dioxo-11,12-dihydro-11,12-indéno[2,1-*a*]fluorène (VIII), produits tous deux connus [2] [5], soit à un mélange des deux dicétones. En fait, si l'on chauffe à reflux pendant 24 heures l'acide VI avec 80 fois son poids de chlorure de thionyle, on obtient uniquement et quantitativement



la dicétone VII ou *trans*-fluorénacène-dione; le produit (aiguilles rouge carmin, F. 347–350°, cuve au dithionite bleue) est identique à celui qui a été décrit antérieurement [2]. La cyclisation de VI en dicétone VII peut se faire aussi au moyen d'acide sulfurique concentré, le rendement n'est toutefois que de 64%. La réduction de VII selon WOLFF-KISHNER fournit à peu près quantitativement le dihydro-6,12-indéno-[1,2-*b*]fluorène (IX) (*trans*-fluorénacène) déjà décrit. La synthèse de cet hydrocarbure, en 6 étapes à partir du fluorène, se fait avec un rendement global de 24,5%.

La réduction de l'acide VI selon WOLFF-KISHNER donne l'(*o*-carboxy-phényl)-2-fluorène (X). La cyclisation de ce dernier composé, au moyen de chlorure de thionyle, devait conduire, par analogie avec la cyclisation de VI en VII, à l'oxo-6-dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (XI). En réalité, on obtient un mélange qui contient peut-être, à côté de XI, l'oxo-11-dihydro-11,12-indéno[2,1-*a*]fluorène (XII). La séparation des composantes ne nous a pas réussi, mais, si l'on oxyde le mélange au dichromate de sodium, on obtient un peu de la dicétone VII, aisément isolable en raison de sa faible solubilité. On peut en conclure que le produit de la cyclisation de X contient, en petite quantité, la monocétone XI. Celle-ci s'obtient toutefois plus facilement par oxydation ménagée de IX; le produit est jaune ocre; le rendement se monte, compte tenu de l'hydrocarbure IX non oxydé récupéré, à 59%.

Partie expérimentale. – Les F. jusqu'à 300° (appareil de TOTTOLI) sont corrigés. Les analyses ont été faites par le Dr K. EDER, laboratoire microchimique de l'École de Chimie, Université de Genève.

Iodo-2-fluorène (II). Dans un ballon tricol avec agitateur et réfrigérant à reflux on dissout au bain-marie à 80° 10 g (0,06 mole) de fluorène dans le mélange de 90 ml d'acide acétique glacial et de 9 ml d'eau, ajoute 1,4 ml de H₂SO₄ conc. et, sous agitation, après 5 min. d'abord 2,1 g (0,012 mole) de HIO₃ finement pulvérisé et ensuite 5,7 g d'iode également pulvérisé. Afin d'éviter une double iodation, l'iode est employé en léger défaut: 5,7 g au lieu de 6,1 g (0,024 mole). Au bout de 10 min le mélange rouge foncé s'éclaircit et un précipité se forme. On chauffe, tout en agitant, encore 2 h à 82°, refroidit, ajoute 30 ml d'eau et essore le précipité que l'on cristallise dans l'alcool (noir animal): 14,2 g (86,7% de la th.) de cristaux incolores, F. 126–128° (lit. [4]: F. 129°). Pour l'analyse, on recristallise dans l'alcool et sèche à 60°/0,02 Torr.

C₁₃H₉I (292,11) Calc. C 53,45 H 3,10 I 43,44% Tr. C 53,38 H 3,20 I 43,43%

Iodo-2-fluorénone (III). En oxydant 14,6 g (0,05 mole) de II par le dichromate de sodium en milieu acétique d'après BARNETT et coll. [4], on obtient 11,2 g (73,2%) de III cristallisé une fois, F. 147–151°. Pour l'analyse le produit a été sublimé à 145°/0,02 Torr et recristallisé dans l'alcool; F. 151–153° (lit. [4]: même F.).

(o-Tolyl)-2-fluorénone (IV). Dans un ballon tricol avec agitateur et réfrigérant à reflux on chauffe lentement, sous azote, jusqu'à 185° le mélange de 9,2 g (0,03 mole) de III, 32,8 g d'*o*-iodotoluène, 12 g d'*o*,*o'*-bitolyle et 32 g de poudre de cuivre (VENUS UP 55). On maintient 1 h à 185–190°, puis, la masse réactionnelle s'épaississant, élève la température à 195–200°, chauffe 1 h à 200° et finalement 1 h à 220–230°. Après refroidissement, on extrait au SOXHLET avec un mélange de chloroforme et de benzène (3:1, *v/v*), distille le solvant et fractionne le résidu sous pression réduite: après l'*o*,*o'*-bitolyle (Eb. 120–130°/18 Torr) le produit de réaction passe à 180–190°/0,02 Torr. On obtient 7 g d'une masse à peu près solide que l'on cristallise deux fois dans l'alcool (noir animal): 5,2 g (64%) d'aiguilles jaunes, F. 119–120°. Pour l'analyse on recristallise dans l'alcool et sèche à 50°/0,05 Torr.

C₂₀H₁₄O (270,33) Calc. C 88,86 H 5,22% Tr. C 88,88 H 5,29%

(o-Tolyl)-2-fluorène (V). On dissout 2 g de Na dans 50 ml de diéthylèneglycol, ajoute 0,3 g de IV et 4 ml de N₂H₄, H₂O et chauffe 4 h à reflux. Après refroidissement, on verse dans un excès de HCl à 10% et cristallise le précipité deux fois dans l'alcool dilué (noir animal): 0,27 g (95%) de cristaux incolores, F. 82–84°. Pour l'analyse, on sublime à 75°/0,02 Torr et recristallise dans

l'alcool dilué; F. 83,5-84,5°. Spectre UV. (cyclohexane, λ en nm, $\log \epsilon$ entre parenthèses, $e =$ épaulement): maximums: 272 (4,49), 287 e (4,45), 304 (4,24); minimums: 236 (3,69), 300 (4,21). Ce spectre est beaucoup plus simple que celui du fluorène: maximums: 229 e (3,82), 254 e (4,23), 261 (4,32), 270 e (4,16), 289 (3,85), 294 e (3,77), 301 (4,03); minimums: 232 (3,50), 285 (3,63), 299 (3,65). La disparition de la structure fine dans le spectre UV. de V a peut-être sa raison dans des interférences stériques intramoléculaires, analogues à celles qui apparaissent dans certains dérivés méthylés du phénanthrène et du benzo[*c*]phénanthrène [6] ou du triphénylène [7].

$C_{20}H_{16}$ (256,35) Calc. C 93,71 H 6,29% Tr. C 93,75 H 6,14%

(*o*-Carboxy-phényl)-2-fluorénone (VI). Dans un ballon tricol avec agitateur et réfrigérant à reflux on dissout au bain-marie 5,5 g de IV dans un mélange de 80 ml de pyridine et de 10 ml d'eau et ajoute par portions dans l'espace de 7 h 20 g de $KMnO_4$ et 50 ml d'eau. On verse ensuite sur un mélange de 500 g de glace et 40 ml de HCl conc., traite par $NaHSO_3$ jusqu'à dissolution du MnO_2 , essore le précipité jaune, le reprend par une solution saturée de $NaHCO_3$, filtre, acidule le filtrat par HCl et essore le précipité, que l'on cristallise finalement dans l'alcool: 3,7 g (60,5%) d'aiguilles jaunes, F. 204-206°. Pour l'analyse, on sublime le produit à 200°/0,02 Torr et recristallise dans l'alcool, F. 205-207°.

$C_{20}H_{12}O_3$ (300,31) Calc. C 79,99 H 4,03% Tr. C 80,12 H 3,97%

(*o*-Ethoxycarbonyl-phényl)-2-fluorénone (VIa). On chauffe jusqu'à dissolution complète 0,5 g de VI dans 25 ml de $SOCl_2$, distille aussitôt le $SOCl_2$, traite le résidu avec précaution par 50 ml d'éthanol absolu et chauffe 24 h à reflux. On concentre ensuite de moitié et abandonne à la cristallisation; rdt quantitatif. On recristallise dans l'éthanol dilué et sèche à 40°/0,05 Torr. Aiguilles jaunes, F. 103,5-104,5°.

$C_{22}H_{16}O_3$ (328,38) Calc. C 80,47 H 4,91% Tr. C 80,39 H 4,78%

Dioxo-6,12-dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (VII). On chauffe 24 h à reflux le mélange de 1 g de VI et de 50 ml de $SOCl_2$. La solution se colore peu à peu en rouge et après 20 min. déjà la dicétone VII commence à se séparer en aiguilles rouges. La réaction terminée, on distille le $SOCl_2$ sous vide, traite le résidu par l'alcool bouillant et essore à chaud: 0,94 g (100%) d'aiguilles rouge carmin, F. 346-348°, que l'on recristallise dans l'*o*-dichlorobenzène. F. 347-350° (lit. [2]: F. 344-346°; [5]: F. 345-346°). La cuve alcaline au dithionite est bleue.

On obtient le même produit en dissolvant par portions 0,5 g de VI dans 20 ml de H_2SO_4 conc. et en chauffant la solution 2 h à 80°. On coule sur la glace, sépare et lave le précipité par centrifugation, sèche et cristallise dans l'*o*-dichlorobenzène. Rdt 0,3 g (64%).

Dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (IX). La réduction de VII selon WOLFF-KISHNER a été décrite [2]. Le rendement en produit cristallisé une fois peut atteindre 100%; F. 303-305°. La purification se fait par sublimation à 280°/0,01 Torr et cristallisation dans le toluène. Feuilletts incolores, F. 305-307° (lit. [2]: 309-311°; [5]: F. 300-302°). Le spectre d'absorption UV. est pratiquement identique à celui qui a été relevé antérieurement [2].

(*o*-Carboxy-phényl)-2-fluorène (X). On dissout 8 g de Na dans 200 ml de diéthylène-glycol, ajoute 2,5 g de VI et 14 ml de $N_2H_4 \cdot H_2O$ et chauffe 4 h à reflux. Après le traitement usuel, on purifie le produit par dissolution dans une solution de $NaHCO_3$, reprécipitation après filtrage et cristallisation dans l'alcool (noir animal): 2,1 g (88%) de bâtonnets incolores, F. 186-187°. La solution benzénique montre une fluorescence bleue en lumière UV.

$C_{20}H_{14}O_2$ (286,33) Calc. C 83,90 H 4,93% Tr. C 83,88 H 4,99%

Si l'on chauffe 24 h à reflux le mélange de 1 g de X et de 60 ml de $SOCl_2$, distille l'excès de $SOCl_2$, reprend le résidu par l'alcool bouillant et essore à chaud, on obtient, après chromatographie sur Al_2O_3 de la solution benzénique du précipité et finalement sublimation à 210-215°/0,02 Torr, 100 mg d'aiguilles jaunes, F. 234-238°. L'analyse ne correspond à aucun composé défini. Il semble que le produit soit un mélange: si on en soumet 40 mg à une oxydation par le dichromate de sodium en milieu acétique, on obtient en effet, après le traitement usuel, 9 mg seulement d'un produit rouge carmin, F. 346°, dont l'identification comme dicétone VII est immédiate. Il faut admettre que le produit de la cyclisation de X contient, à côté de corps non définis, un peu de la monocétone XI.

Oxo-6-dihydro-6,12-indéno[1,2-*b*]fluorène (XI). On met en suspension 400 mg de IX dans 250 ml de CH_3COOH , chauffe au bain-marie et ajoute 312 mg de $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$, soit la quantité nécessaire à l'oxydation d'un seul groupe méthylénique. On chauffe ensuite 2 h à reflux et une nuit

au bain-marie, concentre de moitié et traite par 100 ml d'eau. On reprend le précipité orangé (372 mg) par 100 ml de benzène bouillant, traite au noir animal, concentre le filtrat de moitié et ajoute 5 ml d'alcool. Au refroidissement, 123 mg de produit de départ IX cristallisent, F. 300–303°. La liqueur-mère, concentrée à 10 ml et traitée par 30 ml d'alcool, fournit 173 mg de petites aiguilles ocre, F. 243–245°. Compte tenu de IX récupéré, le rdt se monte à 59,2%. Pour l'analyse, on recristallise dans le mélange benzène/alcool 1:3, *v/v*) et sèche à 100°/0,05 Torr; F. 244–246°.

$C_{20}H_{12}O$ (268,31) Calc. C 89,53 H 4,51% Tr. C 89,62 H 4,64%

Ce travail a bénéficié de l'aide du FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, auquel nous exprimons notre gratitude.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] XIIIe communication: L. CHARDONNENS & H. CHARDONNENS, *Helv. 51*, 1998 (1968).
- [2] L. CHARDONNENS & L. SALAMIN, *Helv. 51*, 1095 (1968).
- [3] H. O. VON WIRTH, O. KÖNIGSTEIN & W. KERN, *Liebigs Ann. Chem. 634*, 84 (1960).
- [4] M. D. BARNETT, G. H. DAUB, F. N. HAYES & D. G. OTT, *J. Amer. chem. Soc. 81*, 4585 (1959).
- [5] W. DEUSCHEL, *Helv. 34*, 2403 (1951).
- [6] A. W. JOHNSON, *J. org. Chemistry 24*, 833 (1959).
- [7] A. MANDELBAUM & M. CAIS, *J. org. Chemistry 26*, 2633 (1961).

121. Synthese von 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-DL-alanin

von A. Langemann und M. Scheer

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

(28. IV. 69)

Summary. Condensation of 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde with hydantoin followed by catalytic hydrogenation gave 5-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-hydantoin, which was converted to 3-amino-3,4-dihydro-6,7-dihydroxycoumarin by treatment with hydrobromic acid. Hydrolysis of the lactone led to 3-(2,4,5-trihydroxyphenyl)-DL-alanine.

Mehrfache Gaben von 2-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-äthylamin, in der biologischen Literatur als «6-Hydroxydopamin» bezeichnet, führen bei verschiedenen Tierarten zu einer selektiven, im Laufe der Zeit reversiblen Zerstörung der sympathischen Nervenendigungen [1]. Die Substanz stellt für die experimentelle Pharmakologie und Biochemie ein wertvolles Hilfsmittel dar, um gewisse Organe einfach und selektiv sympathisch zu denervieren. Es wird auch vermutet, dass das Amin als metabolische Aberration des normalen Stoffwechsels der Katecholamine auftritt [2]. Es war deshalb von Interesse, die dem Amin entsprechende Aminosäure **3**, das 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-DL-alanin, in die Untersuchungen miteinzubeziehen. Obwohl diese Aminosäure bereits von SWAN [3] hergestellt wurde, sind doch bisher keine experimentellen Angaben erschienen. Wir möchten hier eine einfache Synthese dieser biologisch interessanten Substanz beschreiben.

Ausgehend von 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd [4] erhielt man durch Kondensation mit Hydantoin ein Produkt, das sich quantitativ zum substituierten Hydantoin **1a** katalytisch hydrieren liess. Die weitere Verseifung zur Aminosäure **1b** gelang in