

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de microanalyse (direction M. W. Manser). Les spectres IR. ont été déterminés en partie dans les laboratoires de l'E.P.F., Zurich (direction M. le Prof. H. H. Günthard), au moyen d'un spectrophotomètre à double faisceau de *Perkin-Elmer*, modèle A 21, et en partie par M. le Prof. C. Sandorfy, à l'Université de Montréal, avec un appareil *Perkin-Elmer*, modèle 112 à simple faisceau et double parcours (optique NaCl). Nous remercions M. le Prof. Sandorfy de ses interprétations.

## SUMMARY.

3,8-Dimethyl-2,7-nonadienoic acid has been prepared. Its structure corresponds to that of geranic acid with the only difference that it contains an additional  $\text{CH}_2$ -group in the middle of the chain. By the action of a mixture of formic and sulfuric acids a cyclic isomer, analogous to  $\alpha$ -cyclogeranic acid but containing a seven-membered ring, is obtained in low yield. The main reaction product is a saturated bicyclic lactone, to which the structure of a spirane with two five-membered rings is assigned.

Laboratoire de chimie organique de l'École  
Polytechnique Fédérale, Zurich.  
Département de Chimie de l'Université de Montréal,  
Montréal, Canada.

**238. Reduktionen mit  $\text{LiAlH}_4$  in der Isatin-Reihe.**

2. Mitteilung.

**Einwirkung von  $\text{LiAlH}_4$  auf Indol- und Isatin-Derivate**

von E. Giovannini und Th. Lorenz.

(14. X. 57.)

I. In der ersten Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir die Einwirkung von  $\text{LiAlH}_4$  auf Isatin beschrieben, die unter bestimmten Bedingungen zu 3-Hydroxy-indolin führte. Dieser Körper kann auch, wie daselbst beschrieben, durch katalytische Reduktion von Indoxyl erhalten werden, allerdings mit geringerer Ausbeute.

Die Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* verlief, wie für einen leicht enolisierbaren Körper zu erwarten war<sup>2)</sup>, negativ. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in der umgekehrten Arbeitsweise<sup>3)</sup> ergab nur 5% 3-Hydroxy-indolin neben 10% Indigo und 25% Indol,

<sup>1)</sup> Helv. **40**, 1553 (1957).

<sup>2)</sup> Th. Bersin, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie* **1**, 141, 143 (Verlag Chemie, Berlin 1943).

<sup>3)</sup> Helv. **40**, 1553 (1957), Fussnote 6.

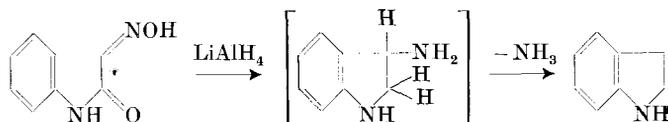
d. h. die gleichen Produkte, wie bei der Reduktion von Isatin, mit Ausnahme des Indirubins, das in diesem Falle eigenartigerweise nicht nachgewiesen werden konnte.

II. Die Reduktion von Dioxindol mit Lithiumaluminiumhydrid ist bereits von *P. L. Julian & H. C. Printy*<sup>4)</sup> beschrieben worden, die als Produkte 62% Oxindol und 14% Indol angeben. Die Wiederholung dieser Versuche unter gleichen Reduktionsbedingungen wie die der genannten Autoren, aber mit der früher angegebenen<sup>5)</sup> schonenderen Aufarbeitung, ergab bei uns ein ganz anderes Resultat, nämlich 15% 3-Hydroxy-indolin, je 5% Indigo und Indirubin<sup>6)</sup>, etwas Indol, aber kein Oxindol. Diese Diskrepanz scheint uns nicht von der abgeänderten Aufarbeitung herzurühren.

III. Auf der Suche nach weiteren Darstellungsmöglichkeiten von 3-Hydroxy-indolin haben wir noch das  $\beta$ -Isatoxim der Reduktion mittels  $\text{LiAlH}_4$  unterworfen in der Absicht, das normalerweise zu erwartende 3-Amino-indolin mit salpetriger Säure umzusetzen, wobei das gewünschte Produkt hätte entstehen sollen. Interessanterweise ergab die Reduktion des  $\beta$ -Isatoxims andere Resultate, die je nach den Reaktionsbedingungen noch etwas variierten.

<i>Reaktionsbedingungen</i>	<i>Ergebnis</i>
1. 16 Std. bei 101° in Dioxan	6% Indol, 44% Indirubin, 10% unverändertes Ausgangsprodukt
2. 7 Std. bei 60° in Dioxan-Tetrahydrofuran-Äther-Gemisch	0% Indol, 15% Indirubin, 10% unverändertes Ausgangsprodukt
3. 15 Std. bei 35° in Äther	11% Indol 8% Indigo + Indirubin 25% unverändertes Ausgangsprodukt

Das Indol dürfte auf dem folgenden Wege entstanden sein:



wobei dieser Reaktionsmechanismus durch die Beobachtung unterstützt wird, dass beim Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser deutlicher Ammoniakgeruch festgestellt werden konnte. Die Bildung des Indirubins und des interessanterweise nur bei tiefer Temperatur entstehenden Indigos können wir vorläufig ebensowenig wie bei der Reduktion des Isatins<sup>1)</sup> erklären.

<sup>4)</sup> *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3206 (1949).

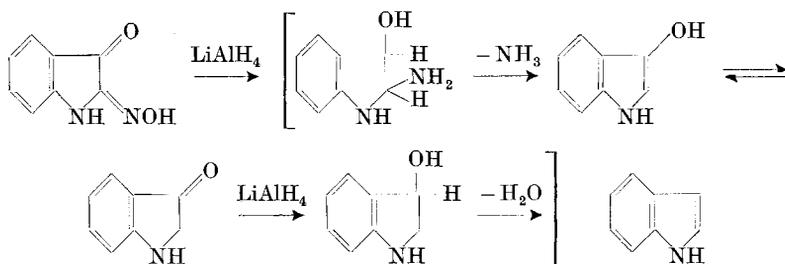
<sup>5)</sup> *Helv.* **40**, 1561 (1957), Methode B.

<sup>6)</sup> Die beiden Farbstoffe bilden sich selbstverständlich erst bei Luftzutritt; im Reaktionsgemisch liegen sie als Leukoverbindungen vor; siehe <sup>1)</sup>.

IV. In Analogie zu der Reduktion des  $\beta$ -Isatoxims haben wir auch das  $\alpha$ -Isatoxim mittels  $\text{LiAlH}_4$  reduziert. Auch hier waren die Ergebnisse von den Reaktionsbedingungen abhängig, wie aus folgender Tab. hervorgeht:

<i>Reaktionsbedingungen</i>	<i>Ergebnis</i>
1. 15 Std. bei 101° in Dioxan	14% Indol wenig Indirubin 11% unverändertes Ausgangsprodukt
2. 6½ Std. bei 35° in Äther	6% Indol 22% Indigo 3% Indirubin

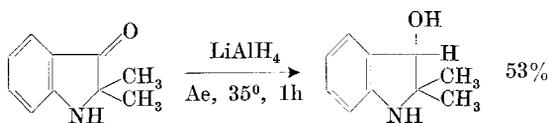
Das zu erwartende 2-Amino-3-hydroxy-indolin wurde im Reaktionsgemisch nicht aufgefunden. Der Übergang in Indol dürfte folgendermassen vor sich gehen:



Ein Versuch, die Reduktion des  $\alpha$ -Isatoxims unter milderen Reaktionsbedingungen, d. h. bei Raumtemperatur und kurzer Reaktionsdauer vorzunehmen, ergab nur unverändertes Ausgangsprodukt.

V. Wir hatten uns vorgenommen, auch das 2,3-Epoxy-indol zu reduzieren, doch gelang uns die Darstellung dieses Körpers mittels Phtalmonopersäure ebensowenig wie *B. Witkop & H. Fiedler*<sup>7)</sup>, die sie unter Verwendung von Perbenzoesäure versuchten.

VI. Nachdem es ziemlich sicher ist, dass das bei den Reduktionen auftretende Indol aus primär gebildetem 3-Hydroxy-indolin durch Wasserabspaltung entsteht, sollte bei der Reduktion von in 2-Stellung bisubstituierten Indoxylen diese unerwünschte Nebenreaktion ausbleiben. Die Reduktion des 2,2-Dimethylindoxyls in siedendem Äther ergab, wenn man die Reaktionsmischung mit der theoretisch erforderlichen Menge Wasser versetzte, 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-indolin in 53-proz. Ausbeute, ohne dass man die üblichen Nebenprodukte nachweisen konnte:



<sup>7)</sup> Liebigs Ann. Chem. **558**, 92 (1947).

Experimenteller Teil<sup>8)</sup>.

Reduktion von Indoxyl mit  $\text{LiAlH}_4$ . Eine Lösung von 2 g Indoxyl in 80 ml abs. Äther liess man im Verlauf von 15 Min. unter einem ständigen  $\text{N}_2$ -Strom zu 0,5 g  $\text{LiAlH}_4$  (Merck) in 20 ml Äther tropfen. Nach vierstündigem Rühren bei 20–24° wurde, wie in der ersten Mitteilung nach Methode B<sup>5)</sup>, aufgearbeitet. Man erhielt 5% 3-Hydroxy-indolin, 25% Indol und 10% Indigo, die in gleicher Weise charakterisiert wurden, wie daselbst angegeben.

Reduktion von Dioxindol mit  $\text{LiAlH}_4$ . 2,4 g Dioxindol<sup>9)</sup> wurden in 80 ml abs. Äther gelöst und im Verlaufe von 10 Min. bei 17° in eine turbinierte Mischung von 0,6 g Hydrid und 20 ml Äther eintropfen gelassen. Nach vierstündiger Reaktionsdauer unter Stickstoff wurde das Gemisch unter Eiskühlung mit 150 ml Wasser zersetzt, wobei die Temperatur vorübergehend auf 25° anstieg. Bei Luftzutritt färbte sich die Ätherlösung rasch rotviolett. Die wässrige Phase war grün und der Niederschlag gelb gefärbt. Die Aufarbeitung erfolgte nach Methode B<sup>5)</sup>, wobei 15% 3-Hydroxy-indolin, etwas Indol, sowie Indigo und Indirubin in einer Ausbeute von je 5% isoliert wurden.

Reduktion von  $\beta$ -Isatoxim mit  $\text{LiAlH}_4$ . Bei den 3 auf S. 2288 erwähnten Versuchen wurde je 1 g  $\beta$ -Isatoxim<sup>10)</sup> im angegebenen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch gelöst bzw. suspendiert und diese Lösung bzw. Suspension langsam zu einer siedenden Mischung von 1 g  $\text{LiAlH}_4$  im gleichen Lösungsmittel zutropfen gelassen. Nach der angegebenen Reaktionsdauer wurde das Reaktionsgemisch nach Methode A<sup>11)</sup> aufgearbeitet. Es wurden in gewohnter Weise die im theoretischen Teil angegebenen Produkte nachgewiesen.

Reduktion von  $\alpha$ -Isatoxim mit  $\text{LiAlH}_4$ . Zu einer siedenden Mischung von 1 g  $\text{LiAlH}_4$  in abs. Äther gab man nach und nach 1 g in Äther suspendiertes  $\alpha$ -Isatoxim<sup>12)</sup>. Nach insgesamt 6½ stündiger Reaktionsdauer wurde nach Methode B<sup>5)</sup> aufgearbeitet, und man erhielt 6% Indol, 22% Indigo und 3% Indirubin.

2, 2-Dimethylindoxyl. Diese Verbindung wurde im wesentlichen nach der in der Literatur<sup>13)</sup> angegebenen Vorschrift dargestellt. Die Abänderung bestand darin, dass die gelbbraune Reaktionsmischung direkt mit Benzol extrahiert und der dunkelbraune Extrakt nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bei 12 Torr destilliert wurde. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ging reines 2, 2-Dimethylindoxyl bei 145–150° über. Das nach kurzer Zeit erstarrende Öl schmolz bei 84°. Ausbeute 50% (Lit. 35%). Das Produkt ist für die meisten Zwecke genügend rein. Zur Reinigung kann man ausser dem in der Literatur angegebenen Verfahren noch Filtration einer benzolischen Lösung des Produktes durch eine Aluminiumoxydsäule oder Vakuumsublimation benutzen, wobei man goldgelbe, harte Kristalle vom Smp. 88° erhält.

2, 2-Dimethyl-3-hydroxy-indolin durch Reduktion von 2, 2-Dimethylindoxyl mit  $\text{LiAlH}_4$ . 17,4 g 2, 2-Dimethylindoxyl, in 200 ml abs. Äther gelöst, wurden innert 25 Min. zu einer siedenden Mischung von 5,8 g  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml abs. Äther getropft. Nach einer weiteren halben Std. wurde mit 11 ml Wasser zersetzt, die Lösung durch ein Faltenfilter filtriert und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgewaschen. Der bei Raumtemperatur getrocknete Filterrückstand wurde nach dem Pulverisieren erneut mit Äther behandelt. Die vereinigten Auszüge trocknete man mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , entfärbte mit Kohle und dunstete das Lösungsmittel ab, wobei man 9,3 g (53%) nahezu farblose, verfilzte Nadeln vom Smp. 128° erhielt. Das Rohprodukt wurde in 170 ml heissem Benzol gelöst, mit Tierkohle gereinigt und unter Zusatz von 50 ml Petroläther

<sup>8)</sup> Die Smp. wurden in einem mit Silikonöl Bayer 100 beschickten Kolben bestimmt und sind, wenn nichts anderes vermerkt ist, nicht korrigiert.

<sup>9)</sup> C. Marschalk, Ber. deutsch. chem. Ges. **45**, 583 (1912).

<sup>10)</sup> W. Borsche & W. Sander, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 2819 (1914).

<sup>11)</sup> Helv. **40**, 1560 (1957).

<sup>12)</sup> G. Heller, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 2773 (1916).

<sup>13)</sup> E. Etienne, Bull. Soc. chim. France **1948**, 656.

(40–60°) kristallisiert. Man erhielt 6 g seidig glänzende, verfilzte Nadeln vom Smp. 138° (korr.).

$C_{10}H_{13}NO$  Ber. C 73,6 H 8,0 N 8,6%  
(163,21) Gef. „ 73,9 „ 7,9 „ 8,4%<sup>14)</sup>

Das Produkt ist schwer löslich in kaltem und leicht löslich in heissem Wasser, woraus es sich auch umkristallisieren lässt. Es ist weiterhin leicht löslich in Äthanol, Eisessig, Chloroform und konz. Salzsäure, schwer löslich dagegen in Petroläther. Es löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe, die allmählich verschwindet. Die Fichten-spanreaktion ist negativ.

### Zusammenfassung.

Es wird die Einwirkung von  $LiAlH_4$  auf Indoxyl, Dioxindol, 2,2-Dimethylindoxyl sowie auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isatoxim beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Universität Freiburg (Schweiz).

<sup>14)</sup> Die Mikroanalyse wurde im Mikroanalytischen Laboratorium *Aug. Peisker-Ritter*, Brugg, ausgeführt.

## 239. Totalsynthese des Aldosterons. C.

### Racemisches Aldosteron und die beiden Enantiomeren des entsprechenden (18→11)-Lactons<sup>1)</sup>.

Über Steroide, 149. Mitteilung<sup>2)</sup>

von J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser,  
P. Wieland und A. Wettstein.

(14. X. 57.)

In zwei vorangegangenen Mitteilungen <sup>2)3)</sup> haben wir diejenigen Stufen unserer ersten Totalsynthese des Aldosterons<sup>4)</sup> eingehender beschrieben, welche zum (18 → 11)-Lacton der *d,l*- $\Delta^5$ -3-Äthylendioxy-11 $\beta$ -hydroxy-20-oxo-pregnen-18-säure (I) führten. Die vorliegende Abhandlung C enthält die experimentellen Unterlagen für die weitere Umformung des Pregnanderivates I in den Endstoff, insbesondere nähere Angaben über die Einführung der *21-Sauerstofffunktion*, die Reduktion der (18 → 11)-Lactongruppe zum entsprechenden *Cyclohemiacetal* sowie über die *chemische Racematspaltung*.

<sup>1)</sup> Über Synthesen in der Aldosteron-Reihe VII; Mitteilung VI dieser Reihe siehe <sup>2)</sup>.

<sup>2)</sup> 148. Mitteilung: J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv.* **40**, 1438 (1957).

<sup>3)</sup> J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv.* **40**, 1034 (1957).

<sup>4)</sup> J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter & A. Wettstein, *Experientia* **11**, 365 (1955); vgl. auch die dortige Angabe über die Gemeinschaftsarbeit der Anstalt für organische Chemie der Universität Basel, der *N. V. Organon*, Oss, des Organisch-chemischen Laboratoriums der ETH, Zürich, und der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel.