

- [11] H. CONROY, «Advances of Organic Chemistry, Methods and Results», Band 2, herausgegeben von R. A. RAPHAEL, E. C. TAYLOR & H. WYNBERG, Interscience Publishers, New York 1960, S. 283.
- [12] M. J. S. DEWAR, «The Electronic Theory of Organic Chemistry», Clarendon Press, Oxford 1949, Seite 215; J. LÉVY, Bull. Soc. chim. France [4] 29, 878 (1921).
- [13] R. S. MONTGOMERY & G. DOUGHERTY, J. org. Chemistry 17, 823 (1952); R. H. MAZUR, J. Amer. chem. Soc. 81, 1454 (1959); J. org. Chemistry 26, 1289 (1961); K. TSUDA & R. HAJATSU, J. Amer. chem. Soc. 78, 4107 (1956); R. H. MAZUR, J. org. Chemistry 28, 248 (1963); C. W. SHOPPEE & G. KRUGER, J. chem. Soc. 1961, 3641; C. W. SHOPPEE, G. KRUGER & R. N. MIRRORINGTON, J. chem. Soc. 1962, 1050.
- [14] C. S. BARNES, D. H. R. BARTON, J. S. FAWCETT & R. B. THOMAS, J. chem. Soc. 1952, 2339.
- [15] A. BOWERS, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES & A. J. LEMIN, J. chem. Soc. 1953, 457, 2548; C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, J. org. Chemistry 21, 1547 (1956).

## 62. Zur Herstellung von [Indanyl-(4)]-essigsäure

von E. Giovannini und N. Rubanis

(20. X. 65)

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir kurz über einen Weg zur Herstellung der [Indanyl-(4)]-essigsäure (XI). Dieser Säure kommt auch deswegen eine gewisse Bedeutung zu, da sie als Ausgangsstoff zur Herstellung des den Steroiden zugrunde liegenden Cyclopentano-perhydrophenanthren-skelettes nach der PSCHORR'schen Phenanthrensynthese dienen kann [1]. Ihre Herstellung wurde erstmals von O. SÜS und K. MÖLLER [1] im Jahre 1955 beschrieben, die sie in einer elfstufigen Synthese und in einer Gesamtausbeute von 7,6% aus Nerolin erhielten. Da wir für eine Arbeit, über welche wir später berichten werden, grössere Mengen dieser Säure benötigten, war es erwünscht, sie auf einem kürzeren Wege und in besserer Ausbeute zu gewinnen; tatsächlich gelang uns diese neue Darstellung ausgehend aus der Indan-4-carbonsäure (V), über deren Säurechlorid (VI), durch WOLFF'sche Umlagerung des daraus nach der ARNDT-EISTERT-Methode zu gewinnenden Diazoketons VII.

Die Indan-4-carbonsäure (V) kann nach L. F. FIESER und E. B. HERSHBERG [2] aus *o*-Chlor-hydrozimtsäure durch Ringschluss, CLEMMENSEN-Reduktion und Überführung des so gewonnenen 4-Chlor-indans in das Indan-4-carbonsäurenitril, das zu V verseift wird, in einer auf *o*-Chlor-benzaldehyd berechneten Gesamtausbeute von 30% hergestellt werden. Wir schlugen auch hier einen kürzeren Weg ein, indem wir vom 4-Acetyl-6-*tert.*-butyl-indan (III) ausgingen, dieses durch die Haloform-Reaktion in die Carbonsäure IV überführten, die durch Aluminiumchlorid und Toluol zur Indan-4-carbonsäure (V) entbutyliert wird. Die Gesamtausbeute an Indan-4-carbonsäure beträgt, auf Indan berechnet, 35% und diejenige an [Indanyl-(4)]-essigsäure (XI), ebenfalls auf Indan berechnet, 16,9% (Schema, Weg A).

Man kann auch zur [Indanyl-(4)]-essigsäure (XI) gelangen, indem man die 6-*tert.*-Butyl-4-indan-carbonsäure (IV) zunächst über deren Säurechlorid (VIII) und das entsprechende Diazoketon IX nach WOLFF in X umlagert und anschliessend die

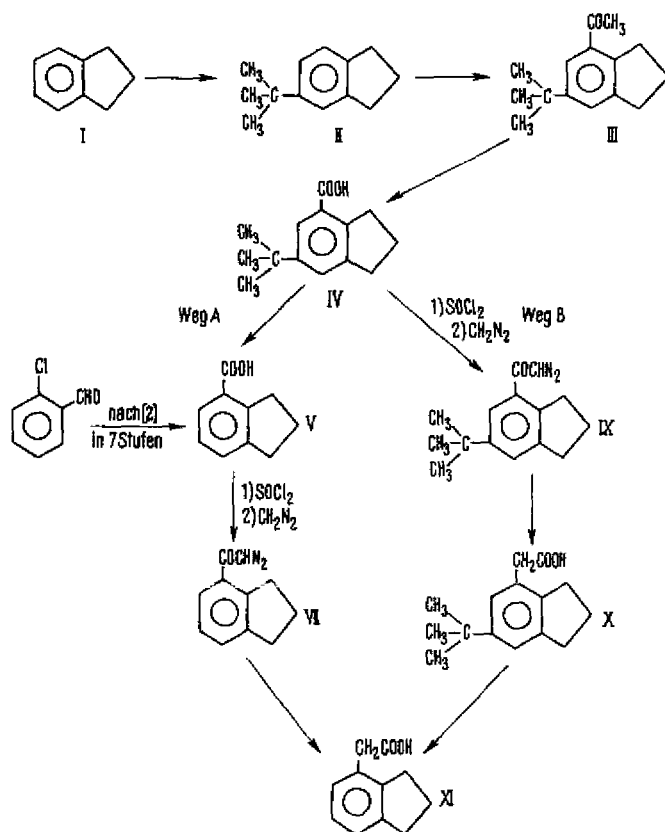
*tert.* Butylgruppe abspaltet (Weg B). Doch sind die Ausbeuten an Diazoketon IX und bei der Abspaltung der *tert.* Butylgruppe ( $X \rightarrow XI$ ) schlechter als bei den entsprechenden Reaktionen des Wegs A.

Das 4-Acetyl-6-*tert.*butyl-indan (III) haben wir nach M. G. BEETS und Mitarbeitern [3] hergestellt; für dessen Überführung in die 6-*tert.*Butylindan-4-carbonsäure (IV) und in die Indan-4-carbonsäure (V) sind wir ähnlich vorgegangen wie die oben genannten Autoren bei der Herstellung der analogen 2,3-Dimethyl-benzoesäure-Derivate.

Für die Überführung der Diazoketone in die entsprechenden Essigsäurederivate haben wir zunächst das übliche Carbonat-Thiosulfat-Gemisch verwendet, wobei aber beträchtliche Mengen von Harzen und eine entsprechende Verminderung der Ausbeute am gewünschten Produkt auftreten. Da solche Harzbildungen oft durch die Alkalinität des Milieus begünstigt werden, haben wir die WOLFF'sche Umlagerung dahin abgeändert, dass wir hierfür Thiosulfat allein verwendeten, wobei die Harzbildung vollkommen ausblieb und die Ausbeute entsprechend gesteigert wurde.

Die besprochenen Synthesen sind im folgenden Schema zusammengefasst.

Schema der Synthesen der Indan-4-carbonsäure und der [Indanyl-(4)]-essigsäure (XI)



Experimentelles<sup>1)</sup>

**Weg A.** – 6-tert.-Butylindan-4-carbonsäure (IV). – 43,2 g 4-Acetyl-6-tert.-butyl-indan (III) [3] (0,2 Mol) werden in 600 ml Dioxan gelöst, mit einer aus 140 g Brom und 780 g 23-proz. KOH bei 0° hergestellten Kaliumhypobromit-Lösung versetzt und die Mischung 2½ Std. bei 40–50° gerührt; nach dem Zersetzen des überschüssigen Hypobromits durch Natriumhydrogensulfid fällt das Produkt durch Ansäuern in weissen Flocken aus. Aus Methanol lange farblose Nadeln. Smp. 184,5–185,5°. Ausbeute 43 g (98,5%).

$C_{14}H_{18}O_2$  (218,3) Ber. C 77,1 H 8,2% Gef. C 76,9 H 8,3%

**Indan-4-carbonsäure (V).** – 22,1 g IV (~ 0,1 Mol), 200 ml Toluol und 50 g Aluminiumchlorid werden 8 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgut wird hierauf in 300 g Eis und 100 ml konz. Salzsäure gegossen, das Gemisch alkalisch gemacht, das Toluol mit Wasserdampf abgeblasen, der Blaseninhalt mit Tierkohle behandelt, filtriert und das Filtrat angesäuert. Die Säure V fällt leicht gelb gefärbt aus und wird aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 152–153° (Lit. 152,5–153,5°) [2]. Ausbeute 12,2 g (74%).

**Indan-4-carbonsäurechlorid (VI).** – 3 g V werden mit 4 g Thionylchlorid und zwei Tropfen Dimethylformamid 3 Std. auf dem Wasserbade auf ca. 60° erwärmt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Thionylchlorids wird das Produkt im Hochvakuum destilliert. Wasserklares Öl. Sdp. 79–80°/0,04 Torr. Ausbeute 3,1 g (93%).

**[Indanyl-(4)]-diazomethyl-ke-ton (VII).** – 3 g VI werden in 20 ml abs. Äther gelöst und aus einem Tropftrichter in eine ätherische aus 5 g Nitrosomethylharnstoff hergestellte und ca. 2,1 g Diazomethan enthaltende Diazomethanolösung im Laufe einer Std. und bei 5–7° hineingetropfelt. (Die angegebene Temperatur ist genau einzuhalten.) Das Gemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei ein Teil des Diazoketons in feinen, zitronengelben Nadeln ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft; auch der somit gewonnene Rest des Diazoketons ist rein genug, um weiter verarbeitet zu werden. Dagegen ist das Produkt zu instabil, um analysiert werden zu können. Zers. 99–100°. Ausbeute 2,5 g (81%).

**[Indanyl-(4)]-essigsäure (XI).** – 1 g VII, in 9,5 ml Dioxan gelöst, wird im Laufe einer Stunde aus einem Tropftrichter in eine 50–55° warme und gut gerührte Mischung von 60 ml Wasser, 1,2 g Silberoxid und 2,2 g Natriumthiosulfat getropft. Die Mischung wird hierauf noch weitere drei Std. bei dieser Temperatur gerührt, filtriert und das Filtrat mit verd. Salpetersäure angesäuert. Das Produkt fällt in weissen Blättchen aus; das Gemisch färbt sich aber bald durch Abscheidung von Silber schwarz. Es wird ausgeäthert und die ätherische Lösung mit 4-proz. NaOH ausgeschüttelt. Nach Abtrennen und Ansäuern der alkalischen Schicht fällt die [Indanyl-(4)]-essigsäure rein aus. Aus Wasser umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 101–101,5° (Lit. 102°) [1]. Ausbeute 0,8 g (84,5%).

$C_{11}H_{12}O_2$  (176,21) Ber. C 75,0 H 6,8% Gef. C 75,1 H 6,9%

**Weg B.** – 6-tert.-Butylindan-4-carbonsäurechlorid (VIII). – 2,2 g IV werden mit 2 g Thionylchlorid und einem Tropfen Dimethylformamid versetzt und 3 Std. auf dem Wasserbade auf 50–60° erwärmt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Thionylchlorids wird das Produkt im Vakuum destilliert. Sdp. 184–186°/23 Torr, Smp. 50,5–51,5°. Ausbeute 2 g (84%).

**[6-tert.-Butylindanyl-(4)]-diazomethyl-ke-ton (IX).** – 3 g VIII, in 20 ml abs. Äther gelöst, werden unter Rühren im Laufe einer Std. aus einem Tropftrichter in eine ätherische Diazomethanolösung (siehe Herstellung von VII) bei 5–7° getropft. Das Gemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich das Diazoketon teilweise in zitronengelben Nadeln ausscheidet. Der Äther wird im Vakuum verdunstet, und das zurückgebliebene Produkt ist für die weitere Verarbeitung rein genug. Die Kristalle sind mit ein wenig gelbem Öl vermischt und zersetzen sich, wenn sie längere Zeit am Licht stehengelassen werden. Ausbeute 2,2 g (72%).

**[6-tert.-Butylindanyl-(4)]-essigsäure (X).** – 1 g IX, in 10 ml Dioxan gelöst, wird im Laufe einer Std. aus einem Tropftrichter in eine 50–55° warme und gut gerührte Mischung von 60 ml Wasser, 1,2 g Silberoxid und 2,2 g Natriumthiosulfat getropft. Die Mischung wird während weiteren 3 Std.

<sup>1)</sup> Die Smp. wurden im Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium Dr. K. EDER, Genf, ausgeführt.

bei dieser Temperatur gerührt, filtriert und das Filtrat mit verd. Salpetersäure angesäuert. Im übrigen geht man genau so vor, wie bei der Herstellung von IX. Weisse Nadeln. Smp. 128,5-129,5°. Ausbeute 0,65 g (68%).

$C_{18}H_{20}O_2$  (232,3) Ber. C 77,6 H 8,6% Gef. C 77,6 H 8,7%

[Indanyl-(4)]-essigsäure (XI). – 4 g X, 50 ml Toluol und 10 g Aluminiumchlorid werden 15 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wie bei V aufgearbeitet. Smp. 101-101,5°. Ausbeute 1 g (33%).

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden neue, kürzere Synthesen der Indan-4-carbonsäure und der [Indanyl-(4)]-essigsäure beschrieben und eine Abänderung der WOLFF'schen Diazoketon-Umlagerung angegeben.

Organisch-chemisches Institut  
der Universität Freiburg

#### LITERATURVERZEICHNIS

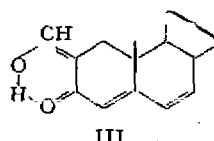
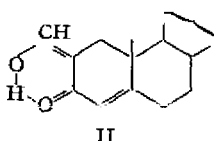
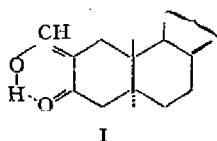
- [1] O. SÜS & K. MÖLLER, Liebigs Ann. Chem. 593, 91 (1955).  
[2] L. F. FIESER & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 59, 394 (1937).  
[3] M. G. BEETS, H. VAN ESSEN & W. MEERBURG, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 77, 860 (1958).

### 63. A propos de la structure de dérivés hydroxyméthylène-2-céto-3-stéroïdes

par A. Jacot-Guillarmod<sup>1)</sup>, M. Mändly et G. Dové

(21 X 65)

On sait [1] [2] que les composés saturés du type hydroxyméthylène-2-androstanone-3 (I) possèdent un maximum d'absorption dans l'ultraviolet situé aux environs de 282 nm ( $\epsilon \approx 9000$ ). L'introduction d'une double liaison en position 4 (II) se traduit par l'apparition de deux maximums se trouvant approximativement à 252 nm ( $\epsilon \approx 11500$ ) et à 307 nm ( $\epsilon \approx 5000$ ). Enfin, dans le cas des composés non saturés  $\Delta^{4,6}$  (III), ces absorptions sont déplacées à environ 291 nm ( $\epsilon \approx 17000$ ) et à environ 327 nm ( $\epsilon \approx 8000$ ).



Dans l'ensemble, pour tous ces composés, on admet qu'il y a chélation [2].

Selon quelques auteurs, il y aurait, dans certains cas, la possibilité d'isoler deux formes tautomères. Ainsi, HOLKER et coll. [3] ont observé qu'en présence d'une trace d'acide le dérivé hydroxyméthylène-2 de l'ester méthylique de l'acide céto-3-éburique-ène-8, F. 121-123°,  $\lambda_{max}$  290 nm, est transformé en un isomère, F. 153°,  $\lambda_{max}$  275 nm;

<sup>1)</sup> Adresse actuelle: Institut de Chimie, Université, Neuchâtel.