

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

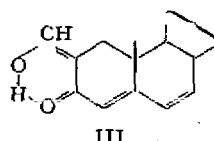
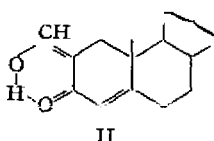
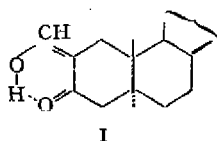
- [1] O. SÜS & K. MÖLLER, Liebigs Ann. Chem. 593, 91 (1955).
[2] L. F. FIESER & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 59, 394 (1937).
[3] M. G. BEETS, H. VAN ESSEN & W. MEERBURG, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 77, 860 (1958).

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

par A. Jacot-Guillarmod¹⁾, 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 ($\epsilon \approx 8000$).

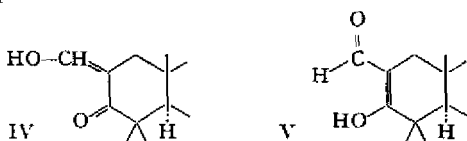


Dans l'ensemble, pour tous ces composés, on admet qu'il y a chélation [2].

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°, λ_{max} 290 nm, est transformé en un isomère, F. 153°, λ_{max} 275 nm;

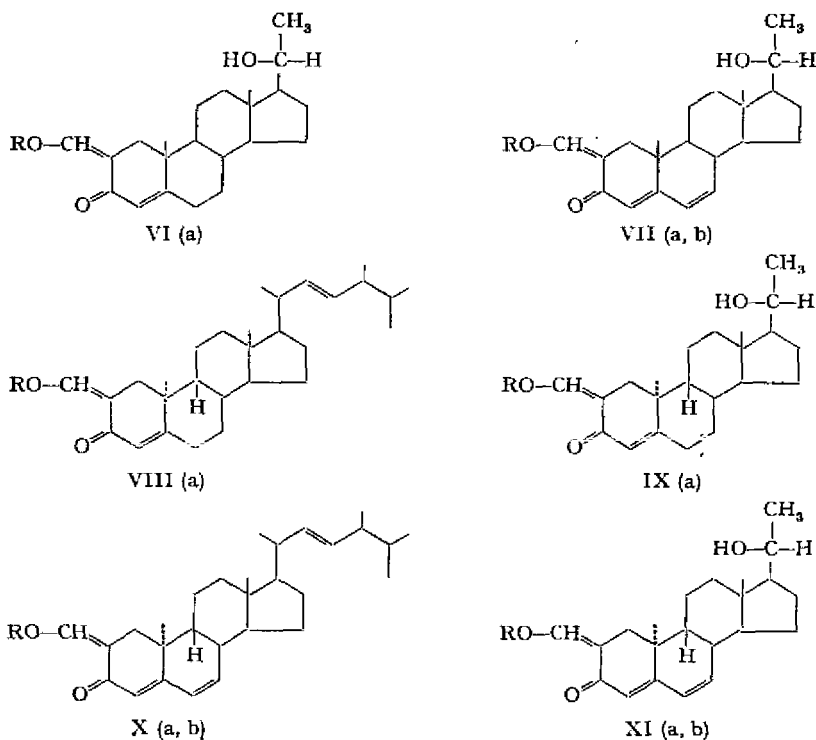
¹⁾ Adresse actuelle: Institut de Chimie, Université, Neuchâtel.

cette transformation est d'ailleurs réversible. Ces chercheurs ont attribué à ces composés les structures partielles IV et V.



TSUDA et coll. [4] ont observé un phénomène semblable avec les dérivés hydroxyméthylène-2 du stigmastadiène-4, 22-one-3 et de l'ergostatriène-4, 6, 22-one-3. Par exemple, ce dernier composé, qui présente une absorption dans l'ultraviolet à 292 et à 331 nm, absorbe respectivement à 294 et à 323 nm, après traitement par une trace d'acide. Les deux formes semblent donc pouvoir être isolées si ces structures sont stabilisées par la présence du groupe diméthyl-4,4 ou par la conjugaison avec une ou deux doubles liaisons.

Récemment, CLINTON et coll. [2] ont tenté, sans succès, d'isoler deux isomères dans les cas des hydroxyméthylène-2-testostérone, hydroxyméthylène-2-diméthyl-4, 4-androstène-5-ol-17 β -one-3 et hydroxyméthylène-2-androstadiène-4, 6-ol-17 β -one-3. Toutefois, lors de l'étude de ce dernier composé, ces auteurs ont observé, comme TSUDA et coll. [4], une modification du spectre d'absorption dans l'ultraviolet, lorsque le stéroïde est traité par le gaz chlorhydrique: le maximum à 324 nm disparaît; cependant, dans ce cas, le maximum à 290 nm reste inchangé.



Nous avons étudié les dérivés hydroxyméthylène-2 et méthoxyméthylène-2 de structure VI-IX, énumérés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Dérivés hydroxyméthylène-2 et méthoxyméthylène-2 étudiés

Composé	R	stéroïde de base
VIa	H	pregnène-4-ol-20 β -one-3
VIIa	H	pregnadiène-4,6-ol-20 β -one-3
VIIb	CH ₃	<i>idem</i>
VIIIa	H	lumistadiène-4,22-one-3
IXa	H	(9 β ,10 α)pregnène-4-ol-20 β -one-3
Xa	H	lumistriène-4,6,22-one-3
Xb	CH ₃	<i>idem</i>
XIa	H	(9 β ,10 α)pregnadiène-4,6-ol-20 β -one-3
XIb	CH ₃	<i>idem</i>

L'analyse par spectrophotométrie IR. révèle que, parmi les dérivés hydroxyméthylène-2-céto-3- Δ^4 étudiés (composés VIa, VIIIa et IXa), seul l'hydroxyméthylène-2-lumistadiène-4,22-one-3 (VIIIa) se présente sous forme chélatée (voir fig. 1); la bande caractéristique C=O est située à 1640 cm⁻¹. Les autres dérivés hydroxyméthylène-2 (VIa et IXa) présentent une absorption C=O plus élevée: 1680-1670 cm⁻¹ (voir fig. 2), absorption normale pour une fonction carbonyle α - β non saturée et non

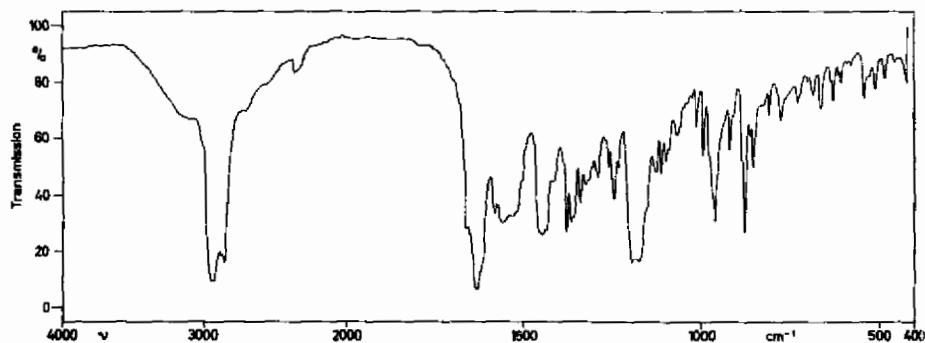


Fig. 1. Spectre IR. de VIIIa (KBr)

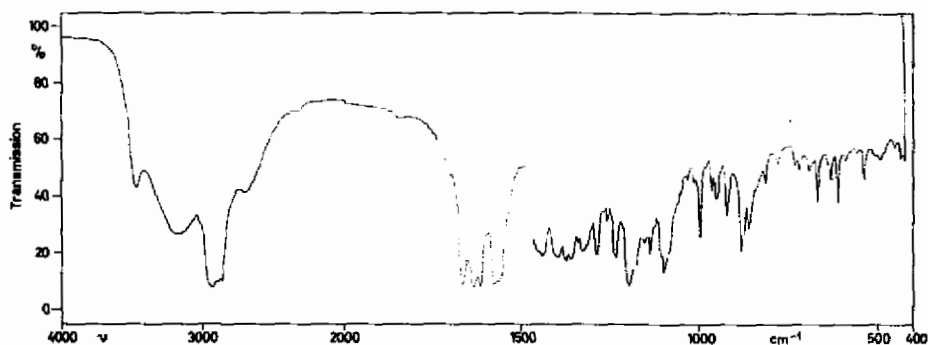


Fig. 2. Spectre IR. de IXa (KBr)

chélatée²⁾. La chélation de VIIIa se traduit encore par l'absence d'absorption OH dans la région 3500 cm^{-1} .

Les dérivés hydroxyméthylène-2-céto-3- $\Delta^{4,6}$ décrits dans le présent travail, (composés VIIa, Xa et XIa) se présentent tous primitivement sous la forme non chélatée. La fréquence d'absorption de la bande C=O est normalement située: $1680\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$; Xa possède la bande OH significative dans la région 3500 cm^{-1} (voir fig. 3). Ce dernier composé a la propriété de se modifier facilement par séchage: de jaune-clair, il devient jaune-verdâtre. Cette transformation a lieu aussi bien sur le produit brut que sur le produit cristallisé dans un mélange alcool-eau; sous vide à 60° elle est rapide, mais elle est plus lente à la température ordinaire dans un dessiccateur, en présence d'acide sulfurique concentré.

Le spectre IR. de Xa séché révèle qu'il y a eu chélation: la bande C=O est déplacée vers $1650\text{--}1625\text{ cm}^{-1}$, tandis que la bande OH a disparu (voir fig. 4).

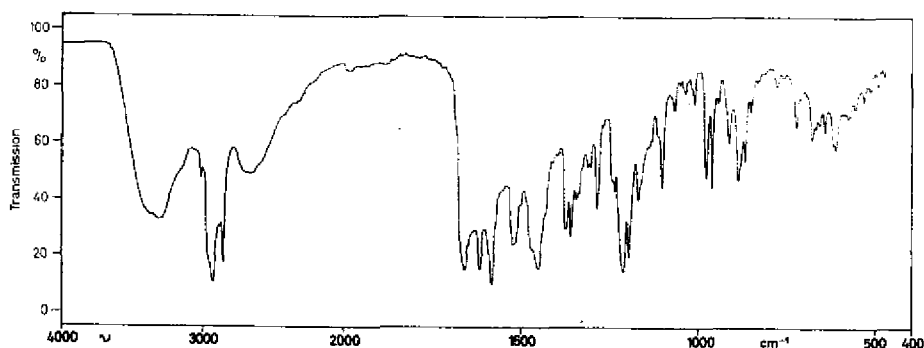


Fig. 3. Spectre IR. de Xa avant séchage (KBr)

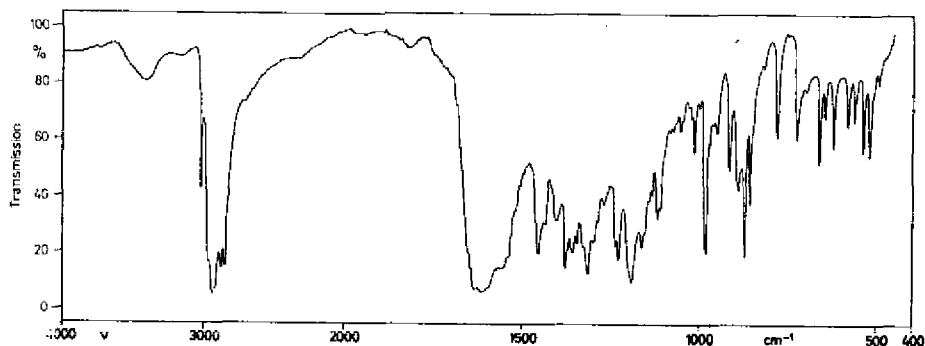


Fig. 4. Spectre IR. de Xa après séchage (KBr)

Le produit chélaté peut être recristallisé sans altération dans de l'iso-octane; en revanche, recristallisé dans un mélange alcool-eau, il redonne la forme non chélatée.

Les dérivés hydroxyméthylène-2 VIIa et XIa peuvent aussi être obtenus sous forme chélatée. Cette transformation nécessite toutefois un séchage sous vide au-dessus du point de fusion.

²⁾ L'absorption C=O, dans le cas du lumistadiène-4,22-one-3, du pregnène-4-ol-20-one-3 et du (9 β ,10 α)-pregnène-4-ol-20-one-3 se trouve dans la région $1680\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$.

En résumé, il apparaît que certains dérivés hydroxyméthylène-2-céto-3-stéroïdes peuvent exister sous deux formes. La présence d'eau semble déterminante; il y aurait ainsi association avec le groupe hydroxyméthylène-2, association empêchant toute chélation; cette dernière n'interviendrait que par séchage.

La tendance à la chélation dépend certainement de plusieurs facteurs: par exemple du degré de conjugaison de la fonction carbonyle, ou encore de la présence dans la molécule d'une autre fonction pouvant associer de l'eau (fonction OH).

L'hypothèse que les dérivés hydroxyméthylène-2 VIIa, Xa et XIa peuvent se présenter sous forme non chélatée est confirmée par le fait que l'absorption C=O est semblable à celle des méthoxyméthylène-2 correspondants VIIb, Xb et XIb (voir exemple fig. 5).

Les tableaux 2 et 3 groupent nos mesures, effectuées par spectrophotométrie IR. et UV..

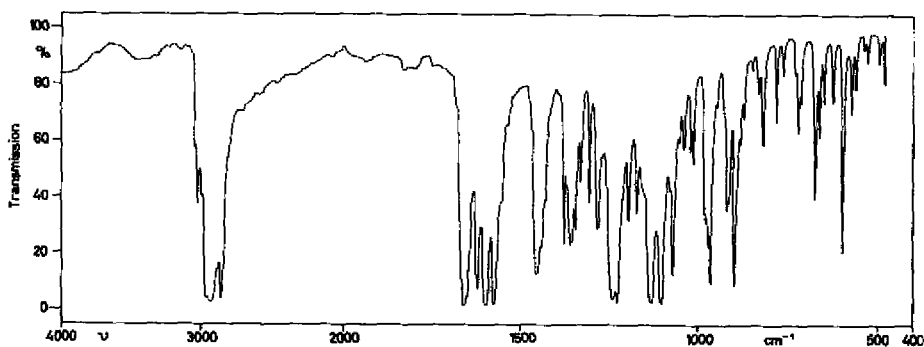


Fig. 5. Spectre IR. de Xb (KBr)

Tableau 2. Absorption UV. et IR. des dérivés hydroxyméthylène-2 VIa–XIa

Composé	λ_{max} EtOH nm	ϵ	absorption C=O cm ⁻¹ forme associée avec H ₂ O	absorption C=O cm ⁻¹ forme chélatée
VIa	252 308	11 200 5650	1680 (seule forme connue)	–
VIIIa	252 308	11 700 5750	–	1630 (seule forme connue)
IXa	253 308	10 650 5850	1670	–
VIIa	294 325	16 000 8700	1670	1640–1620
Xa	295 325	17 500 8500	1680	1650–1625
XIa	295 325	15 600 9100	1670	1650–1625

Tableau 3. Absorptions UV. et IR. des dérivés méthoxyméthylène-2 VIIb, Xb et XIb

Composé	λ_{max} EtOH nm	ϵ	absorption C=O
			cm ⁻¹
VIIb	295	19 800	1660
	325	13 900	
Xb	295	20 500	1665
	325	15 900	
XIb	297	21 400	1660
	325	16 700	

En solution alcoolique, les dérivés hydroxyméthylène-2 VIa, VIIa et IXa présentent un premier maximum d'absorption à 252 nm ($\epsilon \approx 10000$ – 12000) et un second à 308 nm ($\epsilon \approx 5000$ – 6000). Quant aux dérivés hydroxyméthylène-2 de structure VIIa, Xa et XIa, ils ont un maximum à 295 nm ($\epsilon \approx 15500$ – 17500); le second maximum, situé aux environs de 325 nm ($\epsilon \approx 8000$ – 9000), n'est pas bien défini (voir fig. 6). A ce propos, nous signalerons que les dérivés chélatés Xa et XIa, en solution alcoolique, n'ont pas montré d'absorption dans l'ultraviolet différente de celle des dérivés Xa et XIa associés à l'eau.

Les dérivés méthoxyméthylène-2 VIIb, Xb et XIb ont une absorption semblable à celle des hydroxyméthylène-2 correspondants: nous avons observé, en effet, en solution alcoolique deux maximums à 295 nm ($\epsilon \approx 20000$ – 21000) et à 325 nm ($\epsilon \approx 14000$ – 17000) (voir fig. 6).

Si l'on opère dans l'iso-octane, l'absorption est différente: ainsi, le méthoxyméthylène Xb (voir fig. 7) présente un maximum à 282 nm ($\epsilon \approx 15000$).

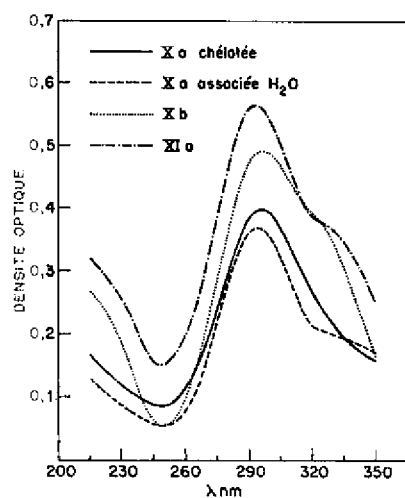


Fig. 6. Spectre UV. des substances Xa, Xb et XIa (EtOH)

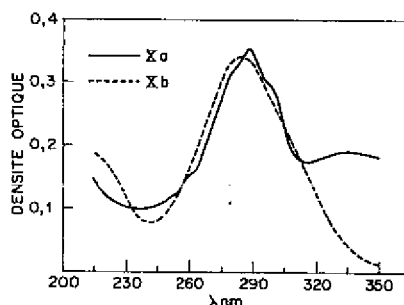


Fig. 7. Spectre UV. des substances Xa et Xb (iso-octane)

Les deux formes de l'hydroxyméthylène Xa donnent, dans l'iso-octane, les valeurs suivantes (voir fig. 7): λ_{max} en nm (ϵ): 281 (13500), 288 (15000), 298 (12500), 332 (8200).

La concordance entre les spectres UV. des dérivés hydroxyméthylène-2 et ceux de méthoxyméthylène-2-céto-3- $\Delta^{4,6}$, en solution alcoolique, laisse supposer que, dans ce solvant, ces hydroxyméthylène-2 ne sont pas chélatés; de même qu'il peut y avoir association avec l'eau, on peut imaginer une association avec l'alcool.

En revanche, du fait que les spectres des mêmes dérivés hydroxyméthylène-2 relevés dans l'iso-octane se distinguent de ceux des homologues méthoxyméthylène-2, on peut admettre que, dans ce solvant, il y a chélation de l'hydroxyméthylène. Cette hypothèse se vérifie d'ailleurs: nous avons démontré, par spectrophotométrie IR., que la forme associée avec l'eau Xa dissoute dans l'iso-octane ou le tétrachlorure de carbone se dissociait en eau et en dérivé chélaté.

Cette recherche a été financé par la Société N.V. PHILIPS-DUPHAR, à Weesp (Hollande). Nous tenons à exprimer notre gratitude au Dr. E. H. REERINK et au Dr O. A. DE BRUIN pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail. Nous remercions également le Dr A. VAN KAMP, M. P. WESTERHOF et M. A. SMIT des bienveillants conseils qu'ils nous ont donnés.

Partie expérimentale

Synthèse des dérivés hydroxyméthylène-2-céto-3-stéroïdes. Nous avons utilisé le procédé de TSUDA [4], fondé sur l'action du formiate d'éthyle sur le céto-3-stéroïde, en solution benzénique, en présence de méthanolate de sodium.

On dissout dans le benzène anhydre du méthanolate de sodium fraîchement préparé; puis on introduit à température ordinaire, sous agitation, le formiate d'éthyle fraîchement distillé. Après

Tableau 4. Quantités utilisées pour la préparation des dérivés hydroxyméthylène-2

Hydroxyméthylène-2 préparés	Na ^{a)} g	C ₆ H ₆ ^{b)} ml	HCOOEt ml	Stéroïdes g	C ₆ H ₆ ^{c)} ml	Rendements %
VIa	2,75	100	9,5	18,8	100	85
VIIa	5,2	170	17,8	35,5	490	98
VIIIa	1,4	50	4,75	12,5	150	70
IXa	1,4	50	4,75	9,5	150	71
Xa	1,4	50	4,75	12,5	150	78
XIa	5,05	170	17,5	34,7	1600	88

a) servant à la préparation de MeONa

b) solvant pour MeONa

c) solvant pour le stéroïde

Tableau 5. Constantes physiques des dérivés hydroxyméthylène-2

Dérivé	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$) (% solvant)	F. (corrigé) forme associée avec H ₂ O °C	Solvant de cristallisation	F. (corrigé) Forme chélatée °C
VIa	+ 24° (22, EtOH)	158-160	isopropanol- eau	-
VIIa	- 227° (22, EtOH)	87-92	<i>idem</i>	79-84 → 146-148
VIIIa	- 150° (23, CHCl ₃)	-	éthanol	131-134
IXa	- 150° (23, EtOH)	95,5- 98,5	éther	-
Xa	- 604° (27, EtOH)	-	éthanol-hexane	121-123
XIa	- 521° (27, EtOH)	114-120	méthanol-eau	84-98

addition, goutte à goutte, de la solution benzénique du stéroïde ($1/2$ mole par mole de sodium), on chauffe le mélange à ébullition pendant cinq minutes. Après refroidissement, on centrifuge le sel de sodium de l'hydroxyméthylène qui a précipité, le disperse dans du benzène et centrifuge à nouveau; ce traitement est effectué trois fois. Le sel de sodium que l'on obtient est séché à 35° sous vide.

Pour obtenir l'hydroxyméthylène libre, on dissout le sel dans de l'eau, puis on ajoute peu à peu de l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à l'obtention d'un pH avoisinant 3. Le précipité est filtré, lavé soigneusement à l'eau, puis cristallisé.

Les quantités utilisées et les rendements en produits bruts obtenus sont groupés dans le tableau 4; les constants physiques sont consignées dans le tableau 5.

Synthèse des dérivés méthoxyméthylène-2-céto-3-stéroïdes. Traités avec du méthanol en présence d'un acide minéral, les dérivés hydroxyméthylène sont transformés en dérivés méthoxy avec un rendement de l'ordre de 70%.

On dissout 5 g de Xa ou de VIIa dans 125 ml de méthanol; ajoute quelques gouttes de H_2SO_4 conc. et chauffe à reflux le mélange pendant deux minutes. Après refroidissement, Xb ou VIIb précipite. Le produit est recristallisé dans le méthanol.

Pour la préparation de XIb, on dissout 10 g de XIa dans 300 ml de méthanol, ajoute 2 gouttes de HCl à 38% et 1 goutte de H_2SO_4 conc. Le mélange est agité pendant 1 h à température ordinaire, puis neutralisé avec NaOH 1 N. Après évaporation à sec, on dissout le résidu dans de l'éther et le lave avec NaOH 1 N, puis avec H_2O . Cette solution étherée, séchée et évaporée à sec, fournit XIb brut. Ce dernier est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther.

Le tableau 6 groupe les constantes que nous avons mesurées.

Tableau 6. Constantes physiques des dérivés méthoxyméthylène-2

Dérivé	F. (corrige) °C	$[\alpha]_D$ ($\epsilon = 1, CHCl_3$)
VIIb	211,5-214	-136°
Xb	188-190	-544°
XIb	161-163	-520°

Tableau 7. Analyses élémentaires des stéroïdes VI-XI

Stéroïdes	Formules brutes	Calculé			Trouvé		
		% C	% H	% O	% C	% H	% O
VIIa	$C_{22}H_{32}O_3 + 1H_2O$	72,89	9,45	17,65	73,27; 73,19	9,50; 9,37	17,41; 17,25
VIIb	$C_{22}H_{32}O_3$	77,49	0,95	13,46	77,52	9,18;	-
VIIIa	$C_{26}H_{44}O_2$	82,02	10,44	7,54	81,72; 81,60	10,42; 10,46	7,94; 7,93
IXa	$C_{22}H_{32}O_3 + 1H_2O$ $C_{22}H_{32}O_3$	79,04	10,07	10,89	} Ces substances n'ont pas été obtenues sous forme hydratée ou sous forme chéatée à l'état pur.		
Xa	$C_{26}H_{42}O_2 + 1H_2O$						
Xa	$C_{26}H_{42}O_2$	82,41	10,02	7,57	82,29; 82,26	10,02; 10,12	7,80; 7,71
Nb	$C_{30}H_{44}O_2$	82,51	10,16	7,33	82,22	10,11	-
XIa	$C_{22}H_{30}O_3 + 1H_2O$	73,30	8,95	17,75	73,21; 73,18	9,14; 9,11	17,60; 17,35
XIb	$C_{22}H_{32}O_3$	77,49	9,05	13,46	77,53; 77,59	9,21; 9,20	13,53; 13,46

Les spectres I.R. ont été déterminés à l'aide du spectrophotomètre PERKIN-ELMER double faisceau, modèle 125. Les substances étaient incorporées à du bromure de potassium.

Les spectres UV. ont été déterminés à l'aide du spectrophotomètre BECKMAN, modèle DK 1.

Les analyses élémentaires (tableau 7) ont été effectuées par H. PIETERS, W. J. BUIS et J. F. VAN DUYL (Laboratoire de Chimie Organique de l'Université à Amsterdam) et par K. EDER (Ecole de Chimie de l'Université à Genève).

SUMMARY

It appears that certain 2-hydroxymethylene-3-keto-steroid derivatives can exist in two forms. One form is thought to be due to the presence of water in the molecule which associates with the 2-hydroxymethylene group, so preventing any chelation. The other form is chelated and is obtained by rigorous drying or by solution in anhydrous solvents.

BATTELLE Memorial Institute,
Genève

Laboratoire de Chimie Organique de l'Université,
Neuchâtel

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. BOWERS & H. J. RINGOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 424 (1959); H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. HALPERN & E. NECOECHA, *ibid.* **81**, 427 (1959); F. L. WEISENBORN & H. E. APPLGATE, *ibid.* **81**, 1960 (1959); J. EDWARDS & H. J. RINGOLD, *ibid.* **81**, 5262 (1959).
 [2] R. O. CLINTON, A. J. MANSON et coll., *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 1478 (1961).
 [3] J. S. E. HOLKER, A. D. G. POWEL, A. ROBERTSON, J. J. H. SIMES & R. S. WRIGHT, *J. chem. Soc.* **1953**, 2414.
 [4] K. TSUDA & S. NOZOE, *Chem. pharm. Bull. (Tokyo)* **7**, 232 (1959).

64. Über eine Aminoalkylierung von Heterozyklen

2. Mitteilung:

GRIGNARD-Reaktionen mit Halogenalkylaminen [1]

von A. Marxer

(22. X. 65)

Im Jahre 1941 haben wir begonnen, GRIGNARD-Reaktionen mit Halogen-alkylaminen zu untersuchen [1]. Dabei haben wir festgestellt, dass sich 2-Chloräthyl-dialkylamine nicht zu beständigen Organomagnesiumverbindungen umsetzen lassen, wohl aber 3-Chlor-propyl-dialkylamine. Der Grund für dieses Verhalten – es wird aus 2-Chlor-äthyl-dialkylaminen Äthylen eliminiert – ist unterdessen von verschiedenen Seiten untersucht worden [2] [3].

Dialkylamino-propyl-3-magnesiumchlorid ist von uns seinerzeit zur Synthese vieler Aminoalkohole verwendet worden [1] [4]. Die Reaktion hat erst in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangt.

So wird aus Dibenzo[a, d]cyclohepta-1,4-dien-3-on über das entsprechende Carbinol das Thymolepticum *Amitriptylin* (z. B. Elavil®, Laroxyl®) **1** bzw. durch eine analoge GRIGNARD-Reaktion das *Cyproheptadin* (Periactin®) **2** gewonnen, während der Umsatz von 2-Chlorthioxanthon über das Carbinol zum Chlorpromazin-Analogen