

SHIVANAND DUNDAPPA JOLAD¹⁾ und SRINIVASA RAJAGOPAL

Eine bequeme Synthese alkylsubstituierter Halogenindanone

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University Dharwar (India)

(Eingegangen am 16. August 1962)

Für alkylsubstituierte Halogenindanone wird an zwei typischen Beispielen eine bequeme Synthesemethode angegeben, bestehend in der Knoevenagel-Kondensation geeignet substituierter Benzaldehyde, anschließender Reduktion der Zimtsäurederivate zu Hydrozimtsäuren und deren Cyclisierung. Der Vorteil des Verfahrens gegenüber früher beschrittenen Synthesewegen^{2,3)} (isomerenfreie Produkte) wird diskutiert.

Im Zuge anderer in diesem Laboratorium laufender Arbeiten benötigten wir eine Anzahl alkylsubstituierter Halogenindanone und befaßten uns deshalb mit deren Synthese.

Eine von L. F. FIESER und A. M. SELIGMAN²⁾ angewandte Synthesemethode geht von *p*-halogenierten Toluolen aus. Bei deren Chlormethylierung tritt die Chlormethylgruppe aber in *ortho*-Stellung zur Alkylgruppe wie auch zum Halogen ein, außerdem werden auch Dichlormethylderivate gebildet. Ohne Trennung wurde das Reaktionsgemisch mit Natriummalonester kondensiert, das Produkt hydrolysiert und decarboxyliert. Die so erhaltene substituierte Monocarbonsäure lieferte bei der Cyclisierung ein Gemisch der entsprechenden isomeren Indanone im Verhältnis 2 : 1, deren Trennung durch fraktionierte Destillation infolge Bildung von Biindanon mit beträchtlichen Verlusten verbunden war.

Ein weiterer Syntheseweg³⁾ nutzt die Kondensation von *p*-Chlor-toluol mit β -Chlorpropionylchlorid mit anschließender Cyclisierung des entstandenen ω -Chlorketon-Gemischs. L. F. FIESER und A. M. SELIGMAN⁴⁾ konnten dieses Verfahren jedoch nicht auf *p*-Brom-toluol ausdehnen, obwohl sie es auf die Chlorverbindung erfolgreich angewandt hatten: nach diesen Autoren wurden die isomeren Methylbromindanone nicht einmal in Spuren gebildet. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der beiden Halogenoluole haben die Autoren nicht gegeben.

Wir haben nun einen eindeutigen Syntheseweg ausgearbeitet, der — als typische Beispiele — 4-Brom-7-methyl-indanon²⁾ (Va) und 7-Chlor-4-methyl-indanon⁴⁾ (Vb) in befriedigenden Ausbeuten liefert. Ermöglicht wurde dies durch den Umstand, daß die als Ausgangsprodukte benötigten Halogenbenzaldehyde II: (und viele ähnliche Aldehyde) in unseren Laboratorien kürzlich leicht zugänglich wurden^{5a-d)}, aus-

1) Auszug aus der Ph. D. Thesis S. D. JOLAD, Karnatak University.

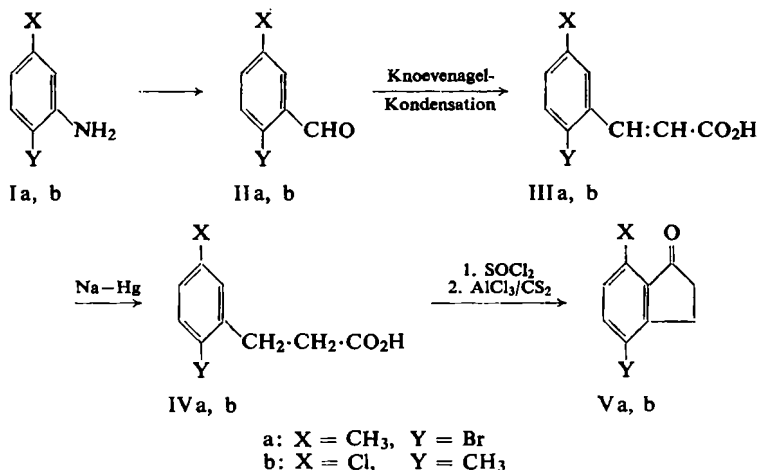
2) J. Amer. chem. Soc. **57**, 942 [1935].

3) F. MAYER und P. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 2278 [1927].

4) J. Amer. chem. Soc. **58**, 2482 [1936].

5) a) S. D. JOLAD und S. RAJAGOPAL, J. sci. ind. Res. [New Delhi] Sect. B. **21**, 359 [1961]; Naturwissenschaften **48**, 645 [1961]; b) N. GUDI, S. HIREMATH, V. BADIGER und S. RAJAGOPAL, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **295**, 16 [1962]; c) S. D. JOLAD, S. S. VERNEKAR und S. RAJAGOPAL, Mh. Chem. **93**, 271 [1962]; d) S. D. JOLAD und S. RAJAGOPAL, Chimia [Aarau, Schweiz] **16**, 196 [1962].

gehend von geeignet substituierten Anilinen. Die Aldehyde unterwarfen wir der Knoevenagel-Kondensation, gefolgt von Reduktion der entstandenen Zimtsäuren III zu Hydrozimtsäuren IV und deren Cyclisierung zu den alkylsubstituierten Halogenindanonon V. So ließ sich, ausgehend von 2-Brom-5-methyl-anilin⁶⁾ (Ia) über 2-Brom-5-methyl-benzaldehyd^{5a)} (IIa) 4-Brom-7-methyl-indanon-(1)²⁾ (Va) gewinnen. Aus 5-Chlor-2-methyl-anilin⁷⁾ (Ib) bereiteten wir über den Aldehyd IIb^{5d)} analog das Indanon Vb.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5-Chlor-2-methyl-zimtsäure^{5a)} (IIIb): Die aus 18.0 g 5-Chlor-2-methyl-anilin (Ib) hergestellte Diazoniumsalzlösung lieferte mit *Formaldoxim* nach anschließender Hydrolyse 9.1 g 5-Chlor-2-methyl-benzaldehyd (IIb). Kondensation mit *Malonsäure* in Gegenwart von Pyridin und Piperidin überführte den Aldehyd in das *Zimtsäurederivat* IIIb mit Schmp. 185°.

5-Chlor-2-methyl-hydrozimtsäure (IVb): Die Lösung von 4.5 g IIIb in wäßr. Kalilauge (1.7 g KOH in 30 ccm Wasser) setzte man ziemlich rasch gut gerührtem und frisch bereitetem *Natriumamalgam* (2.5-proz.) zu, wobei sich unter Wärmeentwicklung unmittelbar Quecksilber abschied. Man rührte eine weitere Stunde, dekantierte die alkalische Lösung vom Quecksilber, kochte mit Tierkohle auf und filtrierte. Das Filtrat schied beim Ansäuern mit Salzsäure die *Hydrozimtsäure* IVb ab; man filtrierte, wusch mit Wasser und erhielt aus Petroläther 4.1 g farblose kleine Nadeln vom Schmp. 60°.

C₁₀H₁₁ClO₂ (198.5) Ber. C 60.45 H 5.54 Gef. C 60.14 H 5.80 Äquiv.-Gew. 198.2

7-Chlor-4-methyl-indanon-(1) (Vb): Die Mischung von 4.0 g IVb und 6 ccm *Thionylchlorid* erhitzte man 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß, entfernte das überschüss. Thionylchlorid unter vermindertem Druck, löste das entstandene Säurechlorid in 20 ccm trockenem Schwefelkohlenstoff, kühlte auf 0°, behandelte mit 5 g wasserfreiem *Aluminiumchlorid*, erhitzte noch etwa 3 Stdn. unter Rückfluß und zersetzte anschließend mit Eis/Salzsäure. Der nach Entfernen des Schwefelkohlenstoffs verbleibende Rückstand wurde mit Äther ausgezogen, der Extrakt mit 5-proz.

⁶⁾ H. GOLDSCHMIDT und M. HONIG, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 2438 [1886].

⁷⁾ N. W. JANNEY, Liebigs Ann. Chem. 398, 354 [1913].

Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Er hinterließ das *Indanon* als lederfarbene Masse; aus Äthanol kamen kleine Nadeln mit Schmp. 127°, übereinstimmend mit FIESER und SELIGMAN⁴⁾.

$C_{10}H_9ClO$ (180.6) Ber. C 66.51 H 5.02 Gef. C 66.24 H 5.12

2-Brom-5-methyl-zimtsäure (IIIa): 18 g *2-Brom-5-methyl-anilin (Ia)* lieferten 7.8 g *2-Brom-5-methyl-benzaldehyd (IIa)*, der sich in Gegenwart von Pyridin und Piperidin zu 9.3 g *2-Brom-5-methyl-zimtsäure (IIIa)* kondensieren ließ. Schmp. 173–174°.

4-Brom-7-methyl-indanon-(1) (Va): *IIIa* überführte man analog wie *IIIb* in die Hydrozimtsäure *IVa*, jedoch mit folgender Modifikation: Die das Reaktionsprodukt enthaltende Lösung extrahierte man nach Ansäuern mit der gerade erforderlichen Menge Salzsäure mit Äther, wusch den Auszug mit Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Die nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende ölige Hydrozimtsäure *IVa* wurde direkt zur Cyclisierung eingesetzt. 1.3 g *IVa* erhitze man mit 6 ccm *Thionylchlorid* 1 1/2 Std. unter Rückfluß, befreite das gebildete Säurechlorid i. Vak. von überschüss. Thionylchlorid, löste es in 10 ccm Schwefelkohlenstoff und versetzte bei 0° mit 1.3 g wasserfreiem *Aluminiumchlorid*. Nach 3 stdg. Rückflußkochen arbeitete man das Reaktionsprodukt wie vorstehend auf und isolierte 0.51 g *Indanon Va* in Nadelchen vom Schmp. 94.5° (aus Äther/Petroläther); FIESER und SELIGMAN²⁾ hatten Schmp. 95° angegeben.

$C_{10}H_9BrO$ (225.1) Ber. C 53.33 H 4.03 Gef. C 53.05 H 4.16