

76. Friedrich Weygand*) und Heinz-Jürgen Dietrich: Synthese von 1.5-Diaza-cyclooctan-dion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

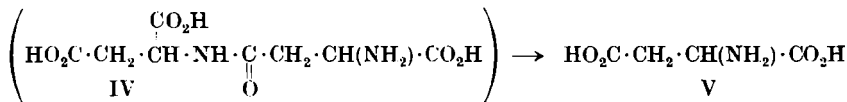
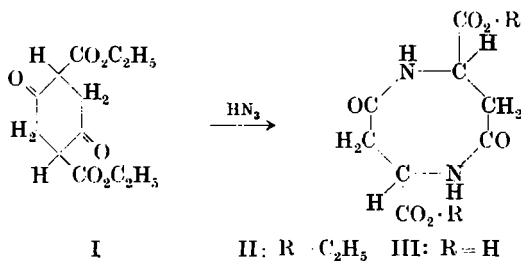
(Eingegangen am 2. Februar 1954)

Durch Einwirkung von Stickstoffwasserstoffsäure auf Succinyl-obernsteinsäure-diäthylester erhält man den Diester eines cyclischen Peptids, das aus zwei Moll. Asparaginsäure aufgebaut ist, und in dem die beiden Asparagylreste in β -Stellung miteinander verknüpft sind. Die freie Dicarbonsäure [1.5-Diaza-cyclooctan-dion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6)] liefert bei der Hydrolyse Asparaginsäure. Durch Einwirkung von Acetanhydrid bei 160° wird die Dicarbonsäure in komplizierter Weise verändert. Für ein krist. Reaktionsprodukt wird die Konstitutionsformel des *N*-{[2.5-Dimethyl-oxazolyl-(4)]-acetyl}-*d,l*-asparaginsäure-anhydrids vorgeschlagen.

Wir haben geprüft, ob sich mit Hilfe der K. F. Schmidt-Reaktion¹⁾ cyclische Peptide darstellen lassen. Hierbei waren wir uns von vorneherein darüber klar, daß diese Reaktion nur in einigen Spezialfällen für den genannten Zweck heranziehbar ist²⁾.

Während aus Phloroglucin (als 1.3.5-Triketo-cyclohexan aufgefaßt) mit Stickstoffwasserstoffsäure kein definiertes Produkt zu fassen war, lieferte 1.3.5-Trimethyl-phloroglucin (1.3.5-Trimethyl-2.4.6-triketo-cyclohexan) in Spuren eine Verbindung, die bei der Hydrolyse *d,l*-Alanin ergab. Der geringen Ausbeute wegen wurde jedoch auf eine nähere Untersuchung verzichtet.

Erwartungsgemäß lieferte die Umsetzung von Succinyl-obernsteinsäure-diäthylester (I), in dem durch die Carboxylestergruppen die Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure stark gefördert ist¹⁾, den gesuchten cyclischen Peptidester II, den 1.5-Diaza-cyclooctandion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6)-diäthylester.



Dieser konnte nach der Ausarbeitung der günstigsten Reaktionsbedingungen in maximal 21% d.Th. in Form langer, verfilzter Nadeln als Hydrat vom Schmp. 204–209° isoliert werden. Die wasserfreie Form (Schmp. 212°) gewinnt man durch Umkristalli-

*) Neue Anschrift: Chem. Inst. d. Univers. Tübingen.

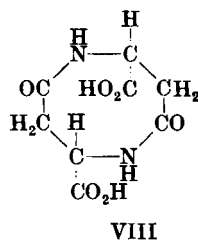
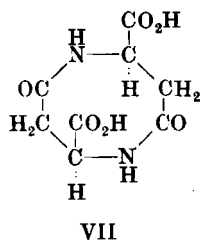
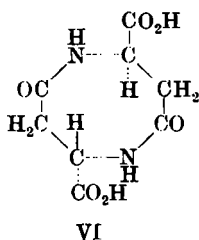
¹⁾ Vergl. Organic Reactions, Vol. 3, 307–336 [1946].

²⁾ Auf ganz andere Weise, nämlich durch Cyclisierung eines Tripeptids, haben R. A. Boissonas u. J. Schuhmann, Helv. chim. Acta 35, 2229 [1952], ein cyclisches Tripeptid erhalten.

sation aus wasserfreiem Pyridin + Äther oder durch Sublimation i. Hochvak. bei 180° Badtemperatur. Die Ninhydrin-Reaktion ist negativ, positiv sind die Hydroxamsäure-Reaktion und die Reaktion auf Säureamidgruppen nach H. N. Rydon und P. W. G. Smith³). Nach der Hydrolyse mit verd. Lauge läßt sich nur Asparaginsäure papierchromatographisch nachweisen.

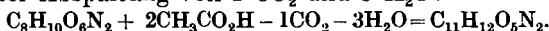
Die Verseifung mit der berechneten Menge Barytwasser liefert nach Entfernung der Bariumionen die freie Dicarbonsäure III in 93-proz. Ausbeute. Beim Kochen mit Wasser geht III zunächst in die (nicht isolierte) [β -Asparagyl]-asparaginsäure IV über, die weiter zu Asparaginsäure hydrolysiert wird. Nach den papierchromatographischen Analysen liegt das Maximum der [β -Asparagyl]-asparaginsäure-Bildung bei 3stdg. Erhitzen; nach 7 Stdn. ist nur noch Asparaginsäure vorhanden.

Von der Dicarbonsäure III können folgende stereoisomeren Formen existieren: 1. Eine *trans*-Form (VI), bei der die beiden Carboxylgruppen auf verschiedenen Seiten der gedachten Ebene des 8-Ringes stehen. Sie stellt die intramolekular kompensierte Mesoform dar und besitzt ein Symmetriezentrum, aber keine Symmetrieebene. 2. Von der *cis*-Form, die auch kein Symmetriezentrum mehr hat, sind zwei enantiomorphe Formen möglich (VII und VIII), die bei der Hydrolyse die aktiven Asparaginsäuren liefern.



Um einer Trennung der Stereoisomeren vorzuarbeiten, wurde versucht, aus III über ein cyclisches Anhydrid eine Isolierung der *cis*-Form zu erreichen⁴). Während nach der Behandlung von III mit siedendem Thionylchlorid oder Trifluoressigsäure-anhydrid keine definierten Produkte isoliert werden konnten, erhielten wir nach dem Erhitzen von III mit Essigsäure-anhydrid im Rohr bei 160° eine kristallisierte Verbindung, die jedoch nicht das gesuchte Anhydrid darstellte.

Nach dem Umkristallisieren aus Acetanhydrid hatte die neue Verbindung die Zusammensetzung $C_{11}H_{12}O_5N_2$. Demnach sind in III 2 Moll. Essigsäure eingetreten unter Abspaltung von 1 CO_2 und 3 H_2O :

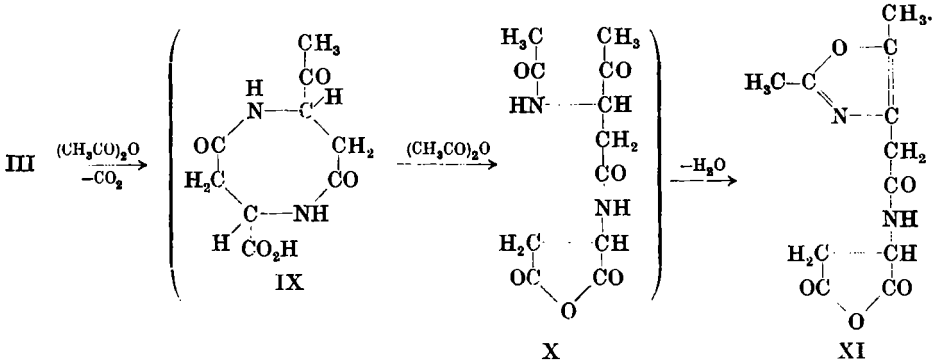


Wir nehmen für sie die Konstitution des *N*-{[2.5-Dimethyl-oxazoly]-(4)-]-acetyl}-*d,l*-asparaginsäure-anhydrids (XI) an.

³) Nature [London] 169, 922 [1952]; Behandlung der in Filtrierpapier aufgenommenen Verbindung mit Chlorgas, Entfernung des nichtgebundenen Chlors durch einen heißen Luftstrom und Besprühen mit Kaliumjodid-Stärke-Lösung. Die Bildung einer *N*-Chlorverbindung gibt sich durch Blaufärbung zu erkennen. Die Reaktion ist weniger empfindlich als die Ninhydrinreaktion.

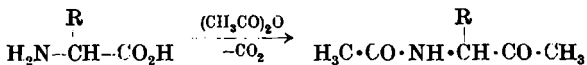
⁴) Mit Stuart-Modellen läßt sich das innere Anhydrid der *cis*-Form leicht aufbauen.

Eine Molekulargewichtsbestimmung konnte nur nach G. Wendt⁵⁾ in Hexahydro-*p*-aminobenzoessäure-lactam ausgeführt werden. Sie ergab ein Mol.-Gew. von 321 (ber. 252). Jedenfalls zeigt sie, daß das Mol.-Gewicht nicht 504 ist. XI enthält keine mit Diazomethan reagierende acide Gruppe: In Dimethylformamid gelöst, blieb mit 1 Mol. Diazomethan in Äther die Gelbfärbung des Diazomethans stundenlang bestehen, während III sofort reagierte.



In siedendem Wasser löst sich XI auf, wobei der Lösung saure Reaktion erteilt wird. Die mit Glaselektrode ausgeführte Titration mit verd. Natronlauge zeigte das für Anhydride charakteristische Verhalten. Die Freilegung zweier Carboxygruppen wurde so nachgewiesen. Nach Hydrolyse mit Barytwasser ist Asparaginsäure papierchromatographisch nachzuweisen und deren Bestimmung als Kupferkomplex ergibt 44,8% des für 1 Mol. berechneten Wertes. Da aus III nach der Hydrolyse ebenfalls nur 50,4% der für 2 Moll. berechneten Menge Asparaginsäure als Kupferkomplex isoliert werden konnten, ist die Annahme von 1 Mol. Asparaginsäure bei der Hydrolyse von XI berechtigt. Mit Jod und Alkali erhält man aus XI Jodoform und nach Kuhn-Roth werden 2 C-CH₃-Gruppen quantitativ erfaßt.

Nun entstehen aus α -Aminosäuren nach H. D. Dakin⁶⁾ mit Acetanhydrid in Pyridin beim Erhitzen *N*-Acetyl-aminoketone. Hierbei findet C-Acylierung des α -C-Atoms der Aminosäure statt, der eine Decarboxylierung vorangeht oder folgt. Daß die Carboxygruppe das CO₂ liefert, wurde durch Markierung mit ¹⁴C bewiesen⁷⁾.



Überträgt man diese Reaktionsfolge auf die Umsetzung von III mit Acetanhydrid, so würde unter Abspaltung von CO₂⁸⁾ zunächst IX entstehen; dann

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 425 [1942].

⁶⁾ H. D. Dakin u. R. West, J. biol. Chemistry 78, 91 [1928].

⁷⁾ A. J. Fry u. H. Rapoport, U.C.R.L 877, Nuclear Science Abstracts 4, Nr. 23, 965 [1950].

⁸⁾ Die Entstehung von Kohlendioxyd wurde als Bariumcarbonat qualitativ nachgewiesen.

wird die der Acetylgruppe benachbarte NH-Gruppe acetyliert, worauf der 8-Ring unter Ausbildung des Asparaginsäure-anhydrid-Ringes (zu X) gespalten wird. Schließlich erleidet die α -Acetyl-aminoketon-Gruppierung durch das Acetanhydrid Ringschluß zum Oxazolon-Ring⁹⁾.

Danach sollte das Einwirkungsprodukt von Acetanhydrid auf III bei der sauren Hydrolyse neben Essigsäure und Asparaginsäure auch β -Amino-lävulinsäure ergeben.

Sie wurde als solche nicht isoliert, jedoch wurden die Reaktionen des Hydrolysates mit den Reaktionen einer aus β -Brom-lävulinsäure und Ammoniak dargestellten Lösung von β -Amino-lävulinsäure¹⁰⁾ verglichen. Die Lösungen wurden als solche, ferner nach der Behandlung mit Natronlauge (bzw. Natronlauge + Quecksilber(II)-chlorid) oder mit Kaliumrhodanid der papierchromatographischen Analyse unterworfen. Bei der Einwirkung von Kaliumrhodanid auf β -Amino-lävulinsäure entsteht die [2-Mercapto-4-methylimidazolyl-(5)]-essigsäure¹⁰⁾. Bei dem papierchromatographischen Vergleich wurden nun eine ganze Anzahl von Flecken beobachtet, deren R_F -Werte und Fluoreszenzfarben im UV-Licht übereinstimmen. Hiernach scheint kein Zweifel am Vorhandensein von β -Amino-lävulinsäure im Hydrolyseprodukt mehr zu bestehen.

Die Konstitutionsformel XI scheint somit auf Grund der Bildung aus III, der analytischen Daten und der Hydrolyseergebnisse als ziemlich gesichert.

Beschreibung der Versuche

1.5-Diaza-cyclooctan-dion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6)-diäthylester(II): In einen dreifach tubulierten Kolben, der mit einem durch einen Quecksilberschluß gedichteten Rührer sowie einem Tropftrichter und einem Rückflußkühler mit Gasableitungsröhr zu einem Gasometer versehen ist, gibt man eine etwa 4-proz. Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform und erhitzt schnell auf 55°. Pro Mol Succinyl-obernsteinsäure-diäthylester werden 2.4 Mol Stickstoffwasserstoffsäure verwendet. Zuvor stellt man sich in einer Reibschale durch Verreiben eine Lösung von 10 g Succinyl-obernsteinsäure-diäthylester in 22 ccm konz. Schwefelsäure her, die sofort in den mit einem Calciumchlorid-Röhr verschlossenen Tropftrichter gefüllt wird. Unter heftigem Rühren läßt man die Lösung des Succinyl-obernsteinsäure-diäthylesters zur erwärmten Lösung der Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform innerhalb 20–30 Min. eintropfen. Die Temperatur steigt bis zum Siedepunkt des Chloroforms. Nach beendetem Eintropfen wird weitergerührt, bis die Gasentwicklung aufhört, worauf schnell abgekühlt wird. Die Chloroformschicht wird abgegossen und es wird zweimal mit wenig Chloroform nachgespült. Die Schwefelsäureschicht gießt man langsam auf Eis, das sich in einer, kurz zuvor in Eis-Kochsalz-Mischung gestellten, Mensur befindet. Die zunächst entstehende Lösung soll 60 bis 70 ccm einnehmen, nach einigen Min. verdünnt man mit Eis auf 120 bis 130 ccm. Nach 1–2stdg. Stehenlassen saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Eiswasser, trocknet im Vak.-Exsiccator und kristallisiert aus Äthylchlorid um. Das wäßrige Filtrat wird dreimal mit je 200 ccm Essigester ausgeschüttelt. Es enthält neben gelben Zersetzungsprodukten etwas Asparaginsäure, die beim Konzentrieren als Sulfat ausfällt. Die vereinigten Essigesterauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf etwa 10 ccm eingengt. Nach längerem Aufbewahren im Eisschrank wird der Niederschlag abfiltriert. Durch Fällen mit Äther kann noch etwas Material gewonnen werden. Ausbeute an Rohprodukt: 2.2 g aus der Schwefelsäurelösung und 0.6 g durch die Extraktion mit Essigester. Nach einmaligem Umkri-

⁹⁾ Vergl. hierzu die Darstellung von Oxazolon aus α -Amino-ketonen: S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 134 [1910]; R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 95, 2167 [1909]; M. Bachstetz, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 3163 [1914].

¹⁰⁾ Y. Tamamushi, J. pharmaz. Soc. Japan 53, 58 [1933]; C. 1933 II, 709.

stallisieren aus Äthylenchlorid liegen 2.5 g 1.5-Diaza-cyclooctan-dion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6)-diäthylester vor. Schmp. 204–209° (unkorr. Bräunung), farblose, verfilzte Nadeln. Durch Sublimation unter 10^{-3} Torr bei einer Badtemperatur von 160 bis 170° oder durch Lösen in wenig warmem Pyridin und Fällen mit absol. Äther in der Wärme erhält man die wasserfreie Verbindung in Form weißer Schuppen, die beim schnellen Erhitzen bei 212° (korr.) unzersetzt unter Bräunung schmelzen.

Die Verbindung ist in der Kälte löslich in Dimethylformamid, in der Wärme in Wasser, Alkohol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Essigester, Chloroform, Äthylenchlorid und Pyridin; sie ist unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol oder anderen aromatischen Kohlenwasserstoffen.

$C_{12}H_{18}O_6N_2$ (286.3) Ber. C 50.35 H 6.29 N 9.79 Gef. C 50.57 H 6.40 N 9.76

Aus Whatman-Papier Nr. 1 mit Phenol-Wasser (80 Vol. + 20 Vol.) chromatographiert, beträgt der R_F -Wert 0.95, indiziert mittels der Hydroxamsäure-Reaktion¹¹⁾ oder nach Rydon und Smith³⁾.

Eine Komplex- oder Salzbildung mit Cu-, Hg- oder Ba-Ionen wurde nicht festgestellt. Bei *Lactobacillus leichmannii* 4797 hemmt nach Untersuchungen von Herrn Hans Klebe die Verbindung das Wachstum nicht, bei höheren Konzentrationen ist sie in geringem Umfange wachstumsfördernd.

1.5-Diaza-cyclooctan-dion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6) (III): Führt man die Verseifung des Diesters II mit etwa $\frac{n}{4}$ Barytwasser aus, so erfolgt Auflösung des Esters und danach Kristallisation des Bariumsalses der Dicarbonsäure. Dieses läßt sich durch allmähliche Zugabe von Aceton zur heißen wäbr. Lösung gut umkristallisieren und fällt dann in mikroskopisch kleinen büscheligen, teilweise gekreuzten Nadeln an. Aus 0.3 g Diester werden 0.34 g trockenes Bariumsulfat erhalten. Seine wäbr. Lösung reagiert neutral; keine Farbreaktion beim Kochen mit wäbriger Ninhydrinlösung.

Zur Gewinnung der freien Dicarbonsäure werden 5 g Diester in 600 ccm warmem Wasser gelöst und nach dem Abkühlen mit einer eingestellten Bariumhydroxydlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 24stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die schwach alkalisch reagierende Lösung mit verd. Schwefelsäure genau von Bariumionen befreit. Nach Abfiltrieren des Bariumsulfats wird dieses mit etwas Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Nach längerem Stehenlassen im Eisschrank wird die Dicarbonsäure abgesaugt, die Mutterlauge wird weiter eingeeengt usw., bis das Endvolumen 3 ccm beträgt. Rohausbeute 3.8 g (90% d. Th.). Zur Umkristallisation löst man 3 g der Dicarbonsäure in 250 ccm 60° heißem Wasser, kühlt schnell ab und läßt im Eisschrank auskristallisieren. Die Verbindung ist durch Trocknen bei 110° und 2 Torr selbst nach 3 Tagen noch nicht frei von Kristallwasser und gibt immer noch langsam Wasser ab.

$C_8H_{10}O_6N_2$ (230.2) Ber. C 41.74 H 4.35 N 12.17

$C_8H_{10}O_6N_2 \cdot H_2O$ (248.2) Ber. C 39.10 H 4.88 N 11.38

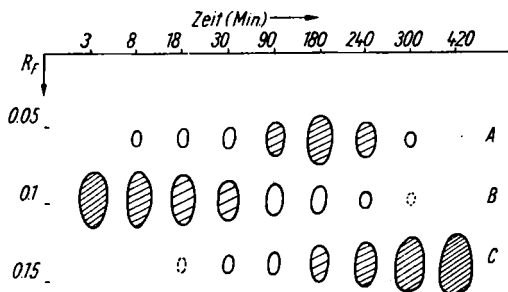
Gef. C 40.66 H 4.80 N 11.49, 11.55

Das Äquivalentgewicht der im Exsiccator bei 20° über P_2O_5 getrockneten Dicarbonsäure stimmt genau auf das Monohydrat. Eine gesättigte wäbr. Lösung zeigt bei 18° den p_{H} -Wert von 2.5. Die Verbindung besitzt keinen Schmp., ab 245° tritt Bräunung ein. Beim schnellen Erhitzen findet plötzlich Zersetzung unter Aufblähen bei etwa 350° statt. Aus Wasser kristallisiert die Verbindung bei langsamem Abkühlen in langen Nadeln. Löslichkeit in Wasser: bei 100° 3%, bei 60° 1.2%, bei 3° 0.2%; in Alkohol sehr wenig löslich; in Dimethylformamid löslich beim Erwärmen, ohne wieder auszukristallisieren; in sonstigen organischen Lösungsmitteln unlöslich.

Kochte man eine 2-proz. wäbr. Lösung der 1.5-Diaza-cyclooctandion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6) einige Stdn. unter Rückfluß, entnimmt zu bestimmten Zeiten Proben und chromatographiert davon je 0.005 ccm auf Whatman-Papier Nr. 1 mit Phenol-Wasser (80 + 20 Vol.) 40 Stdn. absteigend bei 20° und entwickelt a) mit Ninhydrin (Nachweis von Asparaginsäure und β -Asparagyl-asparaginsäure) und b) nach Rydon und Smith³⁾

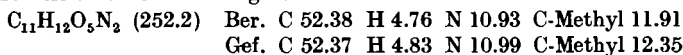
¹¹⁾ M. Abdel-Akher u. F. Smith, J. Amer. chem. Soc. 73, 5859 [1951].

(Nachweis von Diaza-cyclooctandiondicarbonsäure neben Asparaginsäure und β -Asparagyl-asparaginsäure), so ergibt sich nachstehendes Chromatogramm. Die R_F -Werte sind auf den R_F -Wert der Asparaginsäure = 0.15 bezogen. Die Flecken A können nur der β -Asparagyl-asparaginsäure zuzuordnen sein, da sie auch mit Ninhydrin erscheinen.



A: β -Asparagyl-asparaginsäure. B: 1,5-Diaza-cyclooctan-dion-(4,8)-dicarbonsäure-(2,6). C: Asparaginsäure.

N-[2,5-Dimethyl-oxazolyl-(4)-]acetyl-d,l-asparaginsäure-anhydrid (?) (XI): 2 g feinst zerriebene 1,5-Diaza-cyclooctan-dion-(4,8)-dicarbonsäure-(2,6) werden mit 60 ccm Acetanhydrid in einem starkwandigen Rohr im Paraffinbad 20 Min. auf 145° erhitzt. Beim Öffnen zeigt das Rohr Druck; Kohlendioxydbildung ist mit Barytwasser nachweisbar. Nach dem Einengen i. Vak. auf 5 ccm kristallisiert beim Stehen im Eisschrank XI aus. Nach dem Umkristallisieren aus Acetanhydrid: Ausb. 0.35 g (17% d.Th.), mikroskopisch kleine, gut ausgebildete Prismen. Schmp. 280° (Zers., ab 240° Bräunung); löslich in Formamid in der Kälte, bei Zusatz von Wasser fällt die Verbindung wieder aus. Beim Kochen in Wasser findet Veränderung statt (s. weiter unten). Die Verbindung kann i. Hochvak. unter teilweiser Zersetzung sublimiert werden. Beim Kochen mit verd. Laugen tritt Gelbfärbung ein, die bei längerem Kochen in Rotbraun übergeht. Die gleiche Erscheinung tritt beim Kochen mit verd. Essigsäure ein, mit verd. Mineralsäuren tritt nur Gelbfärbung auf.



C-Methyl-Bestimmung nach Kuhn-Roth, Ausführung nach Wiesenberger. Hierbei muß eine schwerer flüchtige Säure als Essigsäure neben dieser vorhanden sein, da die ersten beiden Destillate 11.83% C-Methyl ergaben, weitere drei aber noch 0.52% dazu.

Mit ätherischem Diazomethan reagiert die in Dimethylformamid gelöste Verbindung nicht. Bei der Titration mit 0.236 n $Ba(OH)_2$ verbrauchen 71.0 mg 2.63 ccm; ber. für zwei Carboxylgruppen 2.57 ccm. Die Titration erfolgt in der für langsam aufspaltende Carbonsäureanhydride charakteristischen Weise.

Bestimmung der Asparaginsäure nach der Hydrolyse von XI: 71 mg XI-Lösung (von der Titration her) werden mit 4 Moll. Barytwasser 1 Stde. auf dem Dampfbad unter Natronkalkverschluß erhitzt. Nach Entfernung der Barium-Ionen mit verd. Schwefelsäure wird mit Kupfercarbonat aufgekocht und der Kupferkomplex nach dem Einengen und Aufbewahren im Eisschrank isoliert. Ausb. 26.4 mg entspr. 16.8 mg Asparaginsäure (44.8%, ber. auf 1 Mol Asparaginsäure in XI). Das Filtrat enthält noch Kupferkomplex. Analog liefern 78.5 mg III 62.8 mg Kupferkomplex (50.4%, ber. auf 2 Mol Asparaginsäure in III).

Jodoformreaktion: Einige mg von XI werden im Reagensglas mit einem Körnchen Jod und etwas Wasser erhitzt und tropfenweise mit verd. Natronlauge versetzt: Jodoform, Schmp. und Mischschmp. $114-115^\circ$.

Papierchromatographischer Nachweis von β -Amino-lävulinsäure: Aus β -Brom-lävulinsäure¹²⁾ wurde mit Ammoniak eine β -Amino-lävulinsäure-Lösung hergestellt¹⁰⁾, die als Hydrochlorid i. Vak.-Exsiccator eingedunstet und aufbewahrt wurde.

Es wurden Papierchromatogramme mit Phenol-Wasser (80 + 20 Vol) und mit sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser (75 + 15 + 10 Vol.) aufsteigend in folgenden Kombinationen angefertigt:

- 1) Salzsaures Hydrolysat von XI und β -Aminolävulinsäure-hydrochlorid.
 - 2) Alkalisch hergestelltes und neutralisiertes Hydrolysat von XI und mit wäbr. Alkali erhitzte β -Amino-lävulinsäure.
 - 3) Wie 2), jedoch unter Zusatz von etwas $HgCl_2$.
 - 4) Reaktionsprodukt des sauer hergestellten Hydrolysates von XI und der β -Amino-lävulinsäure mit Kaliumrhodanid.
- Im UV-Licht der Analysenquarzlampe sind folgende Flecken erkennbar (Ziffern, R_F -Werte):

Auf dem Phenol-Wasser-Papierchromatogramm

	Hydrolyseprodukt	β -Amino-lävulinsäure
1)	0-0.1; 0.2; 0.32	0-0.1; 0.2; 0.32; 0.55 (schwach)
2)	0-0.1; 0.32; 0.55 (stark)	0-0.1; 0.2 (schwach); 0.32; 0.55
3)	wie 2)	wie 2)
4)	wie 2) aber bei 0.2-0.3 Maximum	0.3

Auf dem sek. Butanol-Ameisensäure-Wasser-Papierchromatogramm

1)	0.14; 0.23; 0.85	0.16; 0.25; 0.85
2)	0.14	0.16; 0.25; 0.85
3)	wie 2)	wie 2)
4)	0.14; 0.23; 0.73; 0.85	0.14; 0.23; 0.73; 0.85

77. Hans Herloff Inhoffen und Hans Krämer: Studien in der Vitamin D-Reihe III*): Aufbau eines Hydrindan-Derivats durch Diensynthese

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule
Braunschweig]

(Eingegangen am 3. Februar 1954)

Durch Dien-Reaktion zwischen 1-Acetoxy-butadien und 1-Methyl-cyclopenten-(1)-dion-(4.5) wurde ein Hydrindan-Derivat erhalten und dessen Konstitution aufgeklärt.

8-Methyl-hydrindan-Derivate mit funktionellen Gruppen in 1- und 4-Stellung (I) besitzen Interesse, da sie als CD-Ringsystem für Totalsynthesen von Steroiden und 9.10-*seco*-Steroiden geeignet sind.

Mehrere Versuche zur Darstellung derartiger Verbindungen sind schon vor längerer Zeit unternommen worden¹⁾. Die erste Synthese gelang D. K. Banerjee und P. R.

¹²⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. **264**, 233 [1891]; E. D. Hughes u. H. B. Watson, J. chem. Soc. [London] **1929**, 1953.

*) II. Mitteil.: H. H. Inhoffen u. K. Weißermel, Chem. Ber. **87**, 187 [1954].

¹⁾ E. Schwenk u. E. Bloch, J. Amer. chem. Soc. **64**, 3050 [1942]; W. Goldberg, F. Hunziker, J. R. Billeter u. H. R. Rosenberg, Helv. chim. Acta **30**, 200 [1947].