

roten, krist. Rückstand löste man in 5 ccm Benzol (1.5% Butanol enthaltend) und gab die Lösung durch eine kleine Säule von saurem Kieselgel, wobei geringe Mengen von Nebenprodukten als braune Zone hängenblieben. Der Verdampfungsrückstand des Filtrates kristallisierte aus Chloroform in feinen, gelben Nadeln, die sich oberhalb 240° zersetzten. Ausb. 26 mg. Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial zog das Acetylderivat nach dem Trocknen keine Feuchtigkeit an.

$C_{24}H_{24}N_2O_{10}$ (500.5) Ber. C 57.60 H 4.83 N 5.60 1 CH_3CO 8.62
Gef. C 57.28 H 4.97 N 5.55 CH_3CO 9.5*)

*) Desamino-actinocinyl-threonin-dimethylester gab bei der Acetylbestimmung einen Blindwert von 4.0 bis 4.5%, der abgezogen wurde.

Säureabbau von Desamino-actinocinyl-threonin-dimethylester: Eine Lösung von 30 mg Desamino-actinocinyl-threonin-dimethylester in 10 ccm 50-proz. Eisessig wurde 24 Stdn. lang gekocht. Papierchromatographisch ließen sich in der dunkelrot gewordenen Reaktionslösung geringe Mengen Threonin nachweisen. Nach Zugabe von 2 ccm konz. Salzsäure kochte man weitere 5 Stdn. Das dunkelbraune Hydrolysat zeigte nunmehr im Papierchromatogramm (Butanol/Eisessig) eine starke *Threonin*-Zone.

Die mit dem 4fachen Vol. Wasser verdünnte Reaktionslösung extrahierte man mit Chloroform, gab den Chloroformauszug durch eine kleine Säule von saurem Kieselgel und wusch mit Chloroform/Aceton (9:1) nach. Aus dem Filtrat erhielt man etwa 2 mg *Actinocinin*, das durch Zinn(II)-chlorid-Reaktion, IR-Spektrum und R_F -Wert identifiziert wurde.

HANS HERLOFF INHOFFEN, GERHARD QUINKERT, SIEGISMUND SCHÜTZ, GERHARD FRIEDRICH und EDITH TOBER

Studien in der Vitamin D-Reihe, XXV¹⁾

Abbau der Vitamine D₂ und D₃ zum 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1)

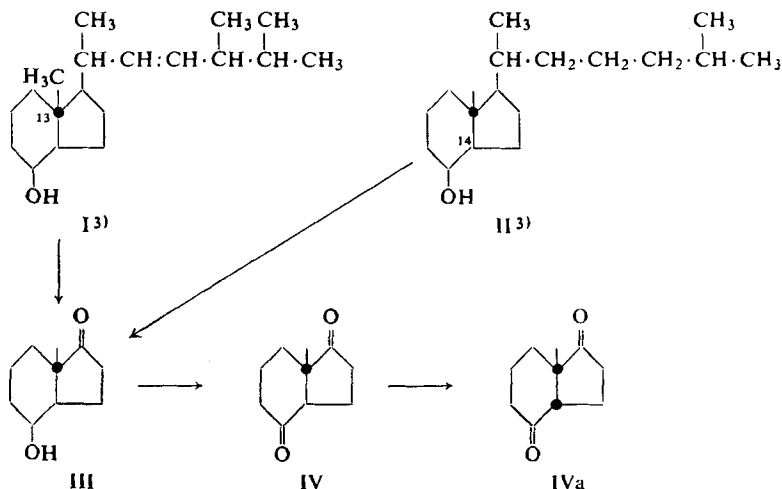
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 17. Januar 1958)

Durch Mehrstufen-Abbau des Vitamins D₂ sowie durch 2-stufigen Abbau des Vitamins D₃ konnte das 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) gewonnen werden; die auf beiden Wegen erhaltenen Präparate waren identisch. SARETT-Oxydation lieferte das 8-Methyl-*trans*-hydrindandion-(1.4) und dessen Isomerisierung das *cis*-Dion.

Unsere partialsynthetischen Reaktionen haben in den letzten Jahren insgesamt das Ergebnis gezeigt, daß als Restproblem einer Totalsynthese der Vitamine D₂ und D₃ der Aufbau der sogenannten Abbaualkohole I und II (bzw. deren Ketone) übrig

¹⁾ XXIV. Mittell.: H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, H.-J. HESS und H. HIRSCHFELD, Chem. Ber. 90, 2544 [1957].

geblieben ist²⁾. Es erschien uns daher zweckmäßig, das seitenkettenlose, optisch aktive und der natürlichen Konfiguration entsprechende *trans*-Hydrindan-System III, das 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1), noch vorher durch Abbau kennenzulernen.



Das 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) ist gleichzeitig als das wesentliche Zwischenglied einer Totalsynthese anzusprechen. Nach Kenntnis vor allem der optischen Eigenschaften des durch Abbau gewonnenen Hydrindanolons III würde der Anschluß an die Aufbaureaktionen bereits nach der Trennung des synthetischen Racemats von III und der Identität einer der beiden Antipoden mit dem Abbau-Olon erreicht sein. Darüber hinaus kann das durch Abbau gewonnene Hydrindanderivat als Relaisverbindung für den noch verbleibenden Wiederaufbau der Seitenkette Verwendung finden.

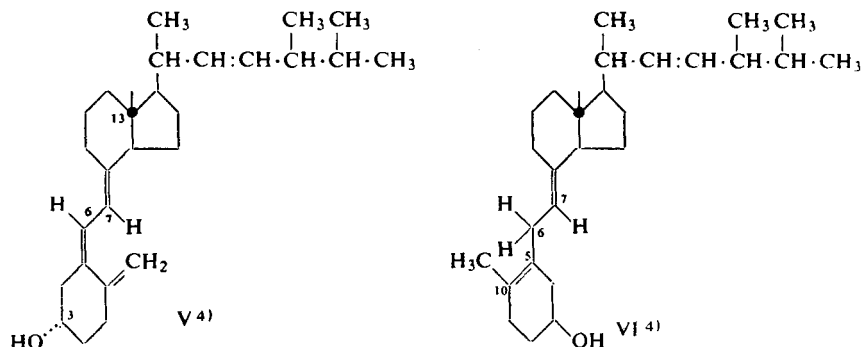
Auch die beiden Diketone IV und IVa, das 8-Methyl-*trans*- und -*cis*-hydrindandion-(1,4), würden für unsere Kenntnis hinsichtlich der natürlichen Konfiguration wertvoll sein.

Wir wandten uns zunächst dem Vitamin D₂ (V) bzw. dessen Dihydroderivat VI zu. Das letztere stand uns als wohlfeiles Nebenprodukt der A. T. 10-Gewinnung und durch die Freundlichkeit der Fa. E. MERCK, Darmstadt, in größerer Menge zur Verfügung.

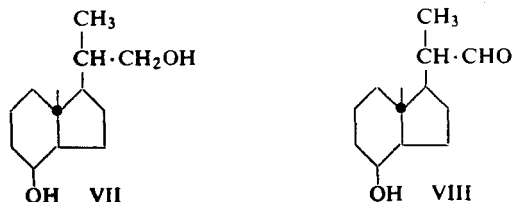
²⁾ H. H. INHOFFEN, K. BRÜCKNER und R. GRÜNDEL, Chem. Ber. **87**, 1 [1954]; H. H. INHOFFEN, J. KATH und K. BRÜCKNER, Angew. Chem. **67**, 276 [1955]; H. H. INHOFFEN, J. KATH, W. STICHERLING und K. BRÜCKNER, Liebigs Ann. Chem. **603**, 25 [1957]; H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und H.-J. HESS, Naturwissenschaften **44**, 11 [1957]; H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. **90**, 664 [1957]; H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und S. SCHÜTZ, Chem. Ber. **90**, 1283 [1957]; H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, H.-J. HESS und H. HIRSCHFELD, Chem. Ber. **90**, 2544 [1957]. Die Trennung der beiden C-3-Epimeren des Vitamins D₂ haben J. T. HARRISON und B. LYTHGOE (Proc. chem. Soc. [London] **1957**, 261) mitgeteilt.

³⁾ Bezüglich der räumlichen Lage des sekundären Hydroxyls möchten wir für die von uns beschriebenen Verbindungen annehmen, daß es β -ständig liegt, da wir im wesentlichen mit einer stereospezifischen Bildung unter dem Einfluß der angulären C-13-Methylgruppe rechnen. Es bleibt offen, ob in den Mutterlagen die α -Epimeren vorhanden sind. Bezüglich der *trans*-Struktur des Hydrindan-Systems s. später.

Der partielle sowie vollständige Ozonabbau von VI mit anschließender Lithiumalanat-Reduktion der Ozonide lieferte uns ohne Schwierigkeiten die bisher unbekanntenen Alkohole I und VII, die sich als gut kristallisierende Dinitrobenzoate isolieren und charakterisieren ließen.



Während sich jedoch die angestrebte Gewinnung des Aldehyds VIII aus VII durch eine partiell angreifende Reaktionsfolge nicht sogleich verwirklichen ließ, führte eine nochmalige Ozoneinwirkung auf das Acetat von I direkt zum gewünschten Acetat des Aldehyds VIII. Zur Spaltung des intermediär auftretenden Ozonids wurde unter bestimmten Bedingungen vorbehandeltes Raney-Nickel verwendet. Frisches, sehr aktives Raney-Nickel mußte durch Erhitzen der wäßrigen Suspension deaktiviert werden, andernfalls ging die Ozonidspaltung teilweise bis zur Alkoholstufe weiter. Die Verwendung von Ascorbinsäure ließ andererseits keine Vorteile erkennen.

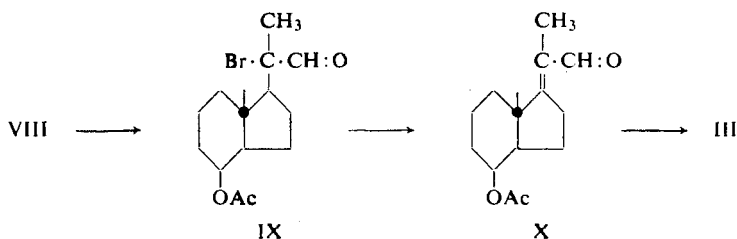


Der weitere Abbau des Acetats vom Aldehyd VIII hat uns unerwarteterweise erheblich größere Schwierigkeiten bereitet. Naheliegend erschien eine Bromierung mit anschließender Bromwasserstoffabspaltung zum ungesättigten Aldehyd, der schließlich einem letzten Ozonabbau zu unterwerfen war. Diese Reaktionsfolge sah um so verlockender aus, als kürzlich E. M. CHAMBERLIN, E. TRISTRAM, T. UTNE und J. M. CHERMERA⁵⁾ mitgeteilt hatten, daß man einen analogen Aldehyd aus Stigmasterin mittels Broms in Dimethylformamid (unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure) direkt zum ungesättigten Aldehyd umwandeln könne. Diese Methode hat in unserem Fall

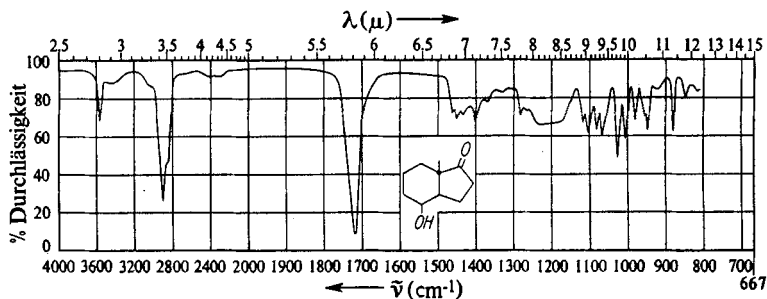
⁴⁾ Unser Bezugspunkt ist das C-Atom 13 mit der β -ständigen Methylgruppe. Bei der 6.7-*s-trans*-Schreibweise kommt die 3-Hydroxy-Gruppe in V durch Drehung des Ringes A in die α -ständige Lage. Im Dihydro-vitamin VI haben wir wegen der Annahme sterischer Beeinflussung zwischen dem C-7-H und dem C-10-Methyl auch die 5.6-*s-trans*-Konfiguration bevorzugt. Dadurch kommt infolge nochmaliger Drehung des Ringes A das Hydroxyl wieder in die β -Lage.

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 79, 456 [1957].

jedoch vollständig versagt, so daß wir schließlich zum altbekannten Verfahren von HEILBRON⁶⁾, nämlich der Anwendung elementaren Broms in Chloroform in Gegenwart von gepulvertem Marmor übergangen. Nachdem wir auch hiermit zunächst nur unbefriedigende und schwankende Resultate zu erzielen vermochten, versuchten wir zwischendurch noch andere, in der Sterinchemie bewährte Abbauverfahren, obwohl hiermit eine Erhöhung der Stufenzahl verbunden war, nämlich den Enolacetat- und den Enaminabbau. Indessen stellten sich auch einer Durchführung dieser Verfahren unvorhergesehene Schwierigkeiten in den Weg. Wir sind dann noch einmal zur Bromierung zurückgekehrt und haben sie in der einfachsten Form vorgenommen, nämlich durch freies Brom in Chloroform ohne Zusatz von Calciumcarbonat. Das auf diese Weise regelmäßig erhältliche rohe Bromierungsprodukt IX wurde zur Bromwasserstoffabspaltung unmittelbar mit Kollidin behandelt. Nunmehr konnte endlich der empfindliche ungesättigte Aldehyd X erhalten und charakterisiert werden⁷⁾.



Der zweckmäßigerweise gleich angeschlossene Ozonabbau führte schließlich, nach alkalischer Verseifung, zum freien 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) (III), in allerdings nur 1-proz. Ausbeute (bez. auf I); III kristallisiert aus Petroläther in prachtvollen Nadeln vom Schmp. 85–87°, seine optische Drehung liegt bei +109°. IR-Spektrum s. Abbild.



IR-Spektrum von 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) (III), gemessen in Chloroform

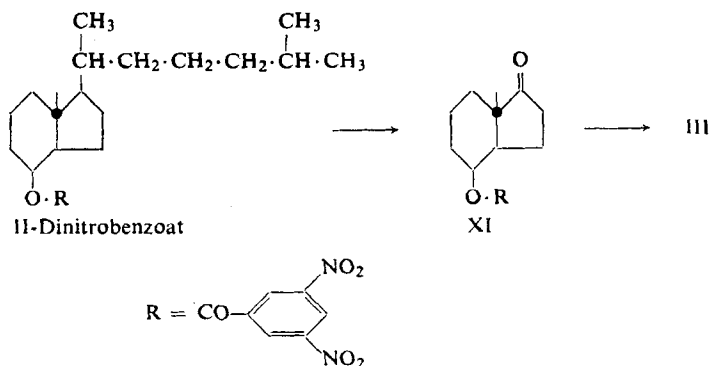
Wenn wir auch hiermit das eine Ziel erreicht hatten, nämlich die physikalischen Eigenschaften dieses wichtigen Stoffes kennenzulernen, so war indessen der beschriebene Abbau mit derartigen Verlusten verbunden, daß eine Verwendung des Abbaue-

⁶⁾ J. HEILBRON, E. R. H. JONES, R. W. RICHARDSON und F. SONDHEIMER, J. chem. Soc. [London] 1949, 737.

⁷⁾ Der Aldehyd X ist gleichfalls als Relaisverbindung zur Rückverwandlung in I und II geeignet.

Olons III zur Rückverwandlung in den seitenkettenhomologen Ausgangsalkohol (I bzw. II) praktisch aussichtslos geworden war.

Bei der Suche nach einem anderen Weg bot sich eine Übertragung der Seitenkettenoxydation der Sterine an, denn der Abbaualkohol II, den wir vor einiger Zeit dargestellt hatten⁸⁾, kann als ein im Ringsystem „verkürztes“ Cholestanol angesehen werden. Das Fehlen der die Positionen 8 und 9 besetzenden, besonders oxydationsempfindlichen Methingruppen ließ darüber hinaus eine höhere Ausbeute erhoffen. Dies war in der Tat der Fall. Als wir das Dinitrobenzoat von II direkt in bekannter Weise mit Chromsäure oxydierten, erhielten wir ein rohes Oxydationsprodukt (XI), das sich als Dinitrobenzoat-semicarbazoon charakterisieren ließ. Wir konnten dann bald dazu übergehen, den rohen Ester direkt alkalisch zu verseifen und gelangten hierbei zu dem gleichen Hydrindanolon III, das wir so mühsam nach dem ersten Verfahren kennengelernt hatten; die Ausbeute lag hier bei 10% (bez. auf II). IR-Spektrum s. Abbild.



Es ist an dieser Stelle daran zu erinnern, daß wir für den Abbaualkohol II die *trans*-Hydrindan-Struktur bereits nachgewiesen haben⁸⁾. Demzufolge sind auch III sowie die folgenden Alkohole VII, VIII, IX und X *trans*-strukturiert, und das gleiche gilt rückwirkend ebenso für I.

Nachdem wir auf diese Weise größere Mengen des Hydrindanolons III bequem in die Hand bekommen konnten, haben wir hiermit noch weitere Umwandlungen vorgenommen. Die schonende Pyridin-Chromat-Oxydation nach SARETT lieferte glatt das *trans*-Hydrindandion-(1.4) (IV) vom Schmp. 41–42.5° und der optischen Drehung +112°. Eine weiterhin durchgeführte alkalische Isomerisierung führte zu einem nach Vakuumdestillation als helles Öl erhältlichen Diketon, das wir als *cis*-konfiguriert ansprechen dürfen: Sein IR-Spektrum unterscheidet sich einerseits im „Fingerprint“-Gebiet stark von dem des *trans*-Dions und ist andererseits identisch mit dem des *racem. cis*-Hydrindandions-(1.4), das nach unserem bereits beschriebenen Verfahren⁹⁾ hergestellt worden war.

Die Synthese des Methyl-*trans*-hydrindanolons III sowie dessen Rückverwandlung in den C₁₈-Alkohol II sind in Angriff genommen.

⁸⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. 90, 664 [1957].

⁹⁾ H. H. INHOFFEN und E. PRINZ, Chem. Ber. 87, 684 [1954].

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie dem FONDS DER CHEMIE danke ich für die Unterstützung unserer Versuche. Ferner möchte ich der Fa. E. MERCK, Darmstadt, für die großzügige Förderung der Arbeit sowie auch den FARBENFABRIKEN BAYER, Werk Elberfeld, für Überlassung von Vitamin D₂ meinen aufrichtigen Dank sagen.

H. H. I.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung des Abbaualkohols I durch partielle Ozonisierung des Dihydro-vitamins D₂I (VI): In einem 1-l-Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungs- und Gasableitungsrohr versehen und gegen den Zutritt von Luftfeuchtigkeit geschützt war, wurden 12 g (30.3 mMol) krist. Dihydro-vitamin D₂I (VI)¹⁰ in 400 ccm absol. Ligroin gelöst und die Lösung mit Hilfe eines Kältebades auf -60° abgekühlt. Sodann wurden bei gleichbleibender Temp. 48.5 mMol Ozon eingeleitet (etwa 4.5 Stdn. bei dem benutzten Siemensschen Ozonisator); gegen Ende dieses Zeitraums trat eine Trübung der Reaktionslösung auf. Anschließend wurde an Stelle des O₂/O₃-Gasgemisches N₂ eingeleitet, um gelöstes Ozon zu verdrängen. Nachdem das Reaktionsgefäß mit einem Rückflußkühler und einem Tropftrichter versehen und ein Zutreten von Luftfeuchtigkeit ausgeschlossen worden war, ließ man langsam eine Suspension von 15 g Lithiumalanat in 400 ccm absol. Äther zur gekühlten Lösung hinzulaufen; währenddessen wurde die Reaktionslösung durch Einblasen von N₂ kräftig durchgemischt. Nach beendigem Zutropfen der Lithiumalanat-Suspension wurde der N₂-Strom abgestellt und das Gemisch über Nacht sich selbst überlassen, wobei es langsam Raumtemp. annahm. Darauf wurde das Reaktionsgemisch 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen tropfenweise auf ein Eis/Ammoniumchlorid-Gemisch gegeben. Man verwendete soviel Ammoniumchlorid, daß die wäbr. Lösung nicht alkalisch wurde. Die beiden entstandenen Phasen wurden voneinander getrennt und die wäbr. Schicht 5mal mit jeweils 250 ccm Äther ausgezogen. Die vereinigten äther. Auszüge wurden neutralisiert und wie üblich weiter aufgearbeitet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 8–9 g schwach gelb gefärbtes Öl, das einer Kugelrohrdestillation unterworfen wurde. Nach Erreichen von 110° bei 10⁻² Torr wurde das Kugelrohr gewechselt; die Hauptmenge (4.5 g) ging bei diesem Druck zwischen 150 und 170° als farb., hochviskoses Öl über.

Das Destillat wurde an einer Kieselsäule (30 cm Höhe, 5 cm Ø; Aktivierung: nach Vorbehandlung mit 0.1 n HCl 24 Stdn. bei 140° getrocknet) chromatographiert.

Benzoleluat	3.5 g	C ₁₉ -Monoool I (42 % d. Th.)
Chloroformeluat	0.5–0.8 g	C ₁₃ -Diol VII

Die Benzolfraktion zeigte folgende charakteristische IR-Banden: 3370 (OH), 966 cm⁻¹ (*trans*-Doppelbindung der Seitenkette).

C₁₉H₃₄O (278.5) Ber. C 81.95 H 12.31 Gef. C 81.82 H 12.22

Die Chloroformfraktion zeigte im IR die OH-Bande bei 3330 cm⁻¹ und den Schmp. 109 bis 110° (aus Ligroin).

C₁₃H₂₄O₂ (212.3) Ber. C 73.53 H 11.39 Gef. C 73.82 H 11.40

Charakterisierung von I als 3.5-Dinitro-benzoat: Eine Lösung von 6 g I in 100 ccm absol. Benzol wurde mit einer Lösung von 12 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in 200 ccm absol. Benzol und 150 ccm absol. Pyridin vermischt und die Mischung unter Rückfluß 2 Stdn. auf siedendem Wasserbad gekocht. Nach dem Abkühlen gab man das Reaktionsgemisch auf Eis/Natrium-

¹⁰) Durch Verseifung des *m*-Nitrobenzoats erhaltenes Dihydro-vitamin D₂I wurde mit wenig Methylenchlorid über Al₂O₃ (WOELM neutral, Akt.-St. II) filtriert und einmal in der Kälte aus Aceton umkristallisiert.

hydrogencarbonat und trennte die beiden entstandenen Phasen. Die wäßr. Schicht wurde 5mal mit je 150 ccm Äther ausgezogen und die vereinigten Ätherauszüge wie üblich weiter verarbeitet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels hinterblieb ein schwach rot gefärbter krist. Rückstand, der zur weiteren Reinigung mit absol. Benzol über eine Aluminiumoxydsäule (30 cm Höhe, 5 cm \varnothing) filtriert wurde. Das nach Entfernung des Lösungsmittels hinterbliebene schwach gelb gefärbte krist. Produkt (10 g) wurde 3mal aus wenig Aceton umkristallisiert. Ausb. 8 g (70 % d. Th.) *1-3.5-Dinitro-benzoat* vom Schmp. 145°.

$C_{26}H_{36}N_2O_6$ (472.6) Ber. C 66.08 H 7.68 N 5.93 Gef. C 65.88 H 7.66 N 5.93

Einwirkung von Perbenzoesäure auf 1-3.5-Dinitro-benzoat: Eine Lösung von 2.5 g (5.29 mMol) I-Ester in 50 ccm absol. Äther wurde mit 50 ccm einer Lösung von Perbenzoesäure in Chloroform (1 ccm der Lösung enthielt 0.227 mMol akt. Sauerstoff) versetzt. Durch in regelmäßigen Abständen vorgenommene titrimetrische Bestimmung des Umsetzungsgrades wurde nach 80 Stdn. das Ende der Reaktion ermittelt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Eingeben der Reaktionslösung in überschüssige gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und weiterhin auf die übliche Art und Weise. Es wurden 2.3 g (89 % d. Th.) gelb gefärbtes, hochviskoses Öl gewonnen, das beim Anreiben mit Methanol durchkristallisierte. Schwach gelbe, filzige Nadeln vom Schmp. 122–124° (aus Methanol).

$C_{26}H_{36}N_2O_7$ (488.6) Ber. C 63.91 H 7.43 N 5.73 Gef. C 64.18 H 7.32 N 5.64

Einwirkung von Ameisensäure/Wasserstoffperoxyd auf 1-3.5-Dinitro-benzoat: 961 mg I-Ester wurden mit 10 ccm 99-proz. Ameisensäure und 13 ccm 30-proz. Perhydrol (Merck) versetzt; außerdem wurde noch 1 ccm Chloroform hinzugefügt, um den krist. Rückstand in Lösung zu bringen. Sodann wurde 7 Stdn. auf siedendem Wasserbad erwärmt und anschließend bei Raumtemp. über Nacht stengelassen. Darauf wurde überschüssige wäßr. Kaliumhydroxydlösung hinzugefügt und das Gemisch wiederum 2 Stdn. stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein öliges Produkt erhalten, das nach Filtration in absol. Benzollösung über Aluminiumoxyd (WÖELM, neutral, Akt.-St. II) aus Methanol krist. erhalten wurde; Schmp. 122–123°. Der Misch-Schmp. mit dem mittels Perbenzoesäure erhaltenen Epoxyd zeigte keine Depression.

Einwirkung von 0.1 n H_2SO_4 auf das Epoxyd: Eine Lösung von 719 mg des Epoxyds in 40 ccm Dioxan wurde mit 20 ccm 0.1 n H_2SO_4 versetzt und das Gemisch 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung hinterblieb ein hochviskoses Öl, das nach Anreiben mit Methanol krist. erstarrte. Filzige Kristalle vom Schmp. 121–123° (aus Methanol). Der Misch-Schmp. mit dem Ausgangsprodukt zeigte keine Depression und die IR-Spektren der beiden miteinander verglichenen Stoffe waren identisch.

Charakterisierung des C_{13} -Diols VII durch Bildung des Bis-3.5-dinitro-benzoats: Eine warme Lösung von 2 g C_{13} -Diol VII in 70 ccm absol. Benzol wurde zu einer Lösung von 10 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in 170 ccm absol. Benzol und 130 ccm absol. Pyridin gegeben und die Mischung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/Natriumhydrogencarbonat gegeben und 8 mal mit je 150 ccm Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Säure gewaschen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (3.41 g) brachte man mit insgesamt 1 l Essigester in Lösung. Aus dieser Lösung kristallisierte der Diester in schwach gelben, verfilzten Nadeln vom Schmp. 238.5–239.5° aus.

$C_{27}H_{28}N_4O_{12}$ (600.5) Ber. C 54.00 H 4.70 N 9.33 Gef. C 53.75 H 4.84 N 9.49

Oxydation des C_{13} -Diols VII zur Ketosäure¹¹⁾: In eine Lösung von 600 mg C_{13} -Diol VII in 18 ccm Eisessig ließ man unter magnetischer Rührung eine Lösung von 0.58 g Chrom(VI)-

¹¹⁾ A. WINDAUS und W. GRUNDMANN, Liebigs Ann. Chem. **524**, 295 [1936].

oxyd in 3.8 ccm 90-proz. wäßriger Essigsäurelösung eintropfen. Nach 10 Min. wurde mit 30 ccm Wasser versetzt, die Lösung 5 mal mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Der Eisessig wurde i. Vak. abgezogen, letzte Reste durch Zugabe von absol. Benzol und Abdestillieren. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Die wäßrig-alkalische Phase wurde noch 2 mal mit Äther extrahiert, dann mit verd. Salzsäure angesäuert und erneut mehrfach mit Äther ausgezogen. Diese letzten Ätherextrakte enthielten 280 mg eines sauren Produktes, das in das zugehörige Semicarbazon übergeführt wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren gewann man ein Produkt, das sich bei 219° zersetzt.

$C_{14}H_{23}N_3O_3$ (281.4) Ber. C 59.75 H 8.24 N 14.94 Gef. C 59.04 H 8.25 N 15.01

Diacetat des C₁₃-Diols VII: Eine Lösung von 2.18 g *Diol VII* in 10 ccm *Acetanhydrid* wurde nach Zugabe einer Spatelspitze Kaliumacetat 1 Stde. auf siedendem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 500 ccm Wasser gegeben und 5 mal mit je 100 ccm Äther ausgezogen. Nach Neutralisieren mit Natriumcarbonat und üblicher Weiterverarbeitung hinterblieb ein gelb gefärbtes Öl, das mit absol. Benzol über Aluminiumoxyd (WOELM, neutral; Akt.-St. II) filtriert wurde. Das erhaltene wasserklare Öl kristallisierte beim Abziehen von Lösungsmittelresten i. Vak.; 1.4 g eines krist. Produktes vom Schmp. 48° (aus Ligroin).

$C_{17}H_{28}O_4$ (296.4) Ber. C 68.89 H 9.52 CH_3CO 39.84 Gef. C 69.04 H 9.56 CH_3CO 37.51

Alkalische Verseifung des I-3.5-Dinitro-benzoats: Eine Lösung von 6 g I-3.5-Dinitro-benzoat in 400 ccm einer 3-proz. methanol. Lösung von Kaliumhydroxyd wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 400 ccm Wasser verdünnt und die Lösung 5 mal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt; die vereinigten äther. Auszüge verarbeitete man wie üblich weiter. Es wurden 3.64 g *I* als viskoses Öl erhalten, das im Kugelrohr bei 10^{-2} Torr zwischen 118 und 125° überdestillierte. Ausb. 3.43 g (97.5 % d. Th.). Charakteristische IR-Banden: 3370 (OH), 966 cm^{-1} (*trans*-Doppelbindung der Seitenkette).

I-Acetat: In einem 100-ccm-Kolben, der mit einem gegen Zutritt von Luftfeuchtigkeit geschützten Steigrohr versehen war, wurden 3.20 g *I* in 20 ccm *Acetanhydrid* gelöst und die Lösung nach Zugabe von 1.5 g Kaliumacetat 1 Stde. auf siedendem Wasserbad erwärmt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf etwa 50° abgekühlt war, wurde es in 300 ccm Wasser gegeben. Nach 1 Stde. zog man die wäßr. Lösung 5 mal mit je 150 ccm Äther aus. Die vereinigten äther. Extrakte wurden wie üblich weiter verarbeitet. Es hinterblieben 3.70 g eines öligen Produktes, das bei 10^{-2} Torr einer Kugelrohrdestillation unterworfen wurde. Zwischen 123 und 130° ging ein wasserklares Produkt über. Ausb. 3.62 g (98 % d. Th.).

$C_{21}H_{36}O_2$ (320.5) Ber. C 78.69 H 11.32 Gef. C 78.11 H 11.48

VIII-Acetat

a) *Durch Ozonidspaltung mit Raney-Nickel:* Eine Lösung von 4.03 g (12.58 mMol) *I-Acetat* in 100 ccm absol. Methylchlorid wurde auf -60° abgekühlt. Bei dieser Temp. wurden 16.3 mMol Ozon eingeleitet (0.19 mMol/Min.); danach hatte sich die Lösung leicht getrübt und schwach blau gefärbt. Nach Verdrängen des gelösten Ozons durch eingeblassenen Stickstoff wurde die Reaktionslösung zu einer Suspension von 120 g Raney-Nickel¹²⁾ in 100 ccm

¹²⁾ Das zur Ozonidspaltung verwendete Raney-Nickel wurde folgendermaßen vorbehandelt: Wasserhaltiges Raney-Nickel wurde auf einer Nutsche zunächst mit rohem Dioxan, dann mit absol. Dioxan, absol. Äther und trockenem Methylchlorid gewaschen; es wurde unter absol. Methylchlorid aufbewahrt. — Bei zu großer Aktivität des Raney-Nickels konnte IR-spektroskopisch eine Weiterreduktion des gebildeten Aldehyds festgestellt werden. Das Nickel-Präparat wurde in diesem Fall vor der angegebenen Behandlung 48 Stdn. in wäßr. Suspension auf siedendem Wasserbad erhitzt.

absol. Methylenchlorid in einen mit mechanischem Rührer und Rückflußkühler versehenen 500-ccm-Dreihalskolben gegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren und Rückfluß 4 Stdn. erwärmt, das Raney-Nickel sodann mit Hilfe einer Glasfritte abfiltriert und mit insgesamt 2 l Methylenchlorid gründlich ausgewaschen. Das Filtrat wurde bis auf 500 ccm eingeeengt und 3 mal mit je 50 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und 1 mal mit wenig Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb ein gelb gefärbtes Öl (2.78 g), das bei 10^{-2} Torr einer Kugelrohrdestillation unterworfen wurde. Zwischen 88 und 95° gingen 2.3 g wasserklares Öl über. Das Destillat wurde zur weiteren Reinigung an Kieselgel chromatographiert.

IR-Banden (cm^{-1})

Benzol	750 ccm	825 mg	1728 und 1242 (Acetat)
VIII-Acetat	{ 3500 ccm	950 mg	{ 2690 (C-H-Valenzschw. d. Formylgruppe)
	{ 1500 ccm	87 mg	{ 1730 (Acetat), 1717 (Aldehyd), 1242 (Acetat)
Methylenchlorid	1500 ccm	64 mg	

b) *Durch Ozonidspaltung mit Ascorbinsäure*: 3.25 g (10.2 mMol) *I-Acetat* wurden, wie unter a) beschrieben, ozonisiert (13.56 mMol O_3 eingeleitet). Nachdem durch Einleiten von Stickstoff in die blau gefärbte Reaktionslösung darin gelöstes Ozon verdrängt worden war, wurde diese in eine Aufschlammung von 5 g Ascorbinsäure in 100 ccm Chloroform gegeben. Das Gemisch kochte man 30 Min. unter Rühren und Rückfluß. Sodann wurde vom Rückstand abfiltriert, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat über Aluminiumoxyd (WOELM, neutral; Akt.-St. II) filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand (2.26 g) bei 10^{-2} Torr destilliert. Zwischen 89 und 98° gingen 1.41 g wasserklares Öl über. Die weitere Reinigung von VIII-Acetat erfolgte wie unter a) beschrieben.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von VIII-Acetat: 169 mg des durch Chromatographie gereinigten VIII-Acetats ergaben bei der quantitativen Gehaltsbestimmung 225 mg (77.5 % d. Th.) eines hellgelben, in feinen verfilzten Nadeln kristallisierenden 2.4-Dinitro-phenylhydrazons. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 172–173°; λ_{max} 356 m μ (ϵ 22300) (Äthanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ (432.5) Ber. C 58.32 H 6.53 N 12.96 Gef. C 58.88 H 6.96 N 12.39

α,β -ungesättigter C_{13} -Aldehyd X: In eine Lösung von 1.14 g (4.53 mMol) durch Chromatographie gereinigtem VIII-Acetat in 15 ccm Chloroform ließ man innerhalb von 2 Stdn. unter magnetischer Rührung 5.4 ccm einer 13-proz. Lösung von Brom (4.39 mMol) in Chloroform aus einer Bürette zutropfen. Gegen Ende der Reaktion nahm die Lösung die Bromfärbung an, während sie sich zuvor immer wieder aufgehellt hatte. Nachdem alles zutropft war, blies man zur Entfernung von entstandenem Bromwasserstoff 15 Min. Stickstoff auf die Oberfläche der Reaktionslösung. Sodann wurde i. Vak. das Lösungsmittel entfernt, das schwach gelb gefärbte ölige Bromierungsprodukt IX sogleich in 20 ccm Kollidin gelöst und die Lösung 1 Stde. in einer Stickstoffatmosphäre auf siedendem Wasserbad erwärmt; nach kurzer Zeit schied sich Kollidin-hydrobromid ab. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 ccm Äther versetzt und 4 mal mit 2 n H_2SO_4 ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrig-sauren Anteile wurden anschließend 4 mal mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge wie üblich weiter aufgearbeitet. Man erhielt 1.13 g dunkelgelb gefärbtes Rohprodukt. Nach Filtration mit absol. Benzol über eine kleine Aluminiumoxyd-Säule (WOELM, neutral; Akt.-St. II) fielen 0.975 g eines hellgelb gefärbten Öls mit folgender UV-Absorption an: λ_{max} 247 m μ ; der Extinktionskoeffizient lag bei mehreren Versuchen zwischen 8000 und 9000. Zur weiteren Reinigung des α,β -ungesättigten Aldehyds X wurde das Produkt (0.962 g)

an einer Aluminiumoxyd-Säule (25 cm Höhe, 26 mm \varnothing , WOELM, neutral; Akt.-St. II) mit absol. Benzol chromatographiert.

	250 ccm	0.154 g	gelbes Öl, leicht beweglich	λ_{\max} 248 m μ (ϵ 6850)
X	$\left\{ \begin{array}{l} 500 \text{ ccm} \\ 400 \text{ ccm} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 0.442 \text{ g} \\ 0.094 \text{ g} \end{array} \right.$	farbl. Öl, viskos	λ_{\max} 247 m μ (ϵ 11400)
			2740 (C—H-Valenzschw. der Formylgruppe)	
			1725 (Acetat)	
			1660 (C=O-Gruppe des α,β -ungesätt. Aldehyds)	
			1622 (Doppelbind. des α,β -ungesätt. Aldehyds)	
			1240 (Acetat)	

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von X: 210 mg X (λ_{\max} 247 m μ , ϵ 9330) ergaben bei der quantitativen Gehaltsbestimmung 298 mg (82.3 % d. Th.) eines leuchtend roten, in Nadeln kristallisierenden 2,4-Dinitro-phenylhydrazons. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 206.5—207.5°; λ_{\max} 384 m μ (ϵ 32000) (Äthanol).

$C_{21}H_{26}N_4O_6$ (430.5) Ber. C 58.59 H 6.09 N 13.02 Gef. C 58.49 H 6.32 N 12.85

4-Acetoxy-8-methyl-trans-hydrindanon-(1) (III-Acetat): In die Lösung von 536 mg X (ϵ 11300) in 30 ccm Essigester wurde bei -60° bis zur Blaufärbung der Lösung Ozon eingeleitet (ca. 15 Min.). Nachdem gelöstes Ozon durch Einleiten von Stickstoff verdrängt worden⁴ war, zog man das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. ab. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 30 ccm Dioxan und 20 ccm Wasser aufgenommen und die entstandene Lösung in einem 100-ccm-Kolben, der mit einem langen Steigrohr versehen war, 3 Stdn. in siedendem Wasser erwärmt. Darauf wurde die wäbr. Dioxanlösung mit Natriumchlorid gesättigt und 8 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit wenig Wasser ausgeschüttelt und wie üblich weiter aufgearbeitet. Man erhielt 457 mg eines gelb gefärbten, öligen Produktes. Nach Filtration mit absol. Benzol über Aluminiumoxyd (WOELM, neutral; Akt.-St. II) wurden 269 mg III-Acetat als farbl. Öl erhalten. Charakteristische IR-Banden: 1758 (Acetat und 5-Ring-Keton), 1255 cm^{-1} (Acetat).

8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-on-(1) (III): Die Lösung von 268 mg III-Acetat in 8 ccm 3-proz. methanol. Kaliumhydroxydlösung wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung hinterblieben 184 mg eines öligen Produkts, das mit absol. Benzol über eine kleine Aluminiumoxyd-Säule (WOELM, neutral; Akt.-St. II) filtriert wurde. Beim Anreiben des Produkts (156 mg) mit Petroläther kristallisierte das Öl durch. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther wurden 67 mg III in langen weißen Nadeln vom Schmp. 85—87° (Kofler-Heizmikroskop) erhalten; $[\alpha]_D^{20}$: $+109^\circ$ (Methylenchlorid). Charakteristische IR-Banden: 3560 (OH), 1720 cm^{-1} (5-Ring-Keton) (s. Abbild.).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.59 H 9.63

III durch Oxydation von II-Dinitrobenzoat und Verseifung

Herstellung der Oxydationslösung: 2.46 g Chrom(VI)-oxyd wurden in 3.4 ccm Wasser und 12.6 ccm Eisessig gelöst und dieser Lösung unter gleichzeitigem Rühren und Kühlen tropfenweise 2.2 ccm konz. Schwefelsäure zugesetzt.

Oxydation: 1.19 g II-Dinitrobenzoat löste man in 30 ccm Äthylenchlorid und 11 ccm Eisessig. Unter Rühren und Kühlung mit Eis/Wasser ließ man die auf 12° gekühlte Oxydationslösung innerhalb von 10 Min. zutropfen und spülte mit etwas Eisessig nach. Die Temp. im Reaktionsgefäß stieg dabei nicht über 15° an. Nach weiterem 24stdg. Rühren bei Zimmertemp. setzte man zur Zerstörung überschüss. Chromsäure 2 ccm Äthanol zu und rührte noch 1 Stde. Die Reaktionslösung wurde in 10 ccm Wasser gegossen und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten äther. Auszüge schüttelte man zur Entfernung der sauren Anteile 6 mal mit je

25 ccm 20-proz. Kalilauge aus. Nach dem Neutralisieren und Trocknen der Lösung wurde das Lösungsmittel abgezogen. Es hinterblieben 393 mg eines hellgelben Öls, das aus Äther/Petroläther amorph anfiel und sich aus Äthanol/Wasser umfällen ließ. *XI* wurde als Semicarbazon charakterisiert; Schmp. 236–238° (völlige Zers.).

$C_{18}H_{21}N_5O_7$ (419.4) Ber. C 51.55 H 5.05 N 16.70 Gef. C 51.51 H 5.19 N 16.23

Eine Lösung von 1.4 g des vorstehend erhaltenen rohen Ketoesters kochte man mit 20 ccm 3-proz. methanol. KOH 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Die übliche Aufarbeitung (Aussalzen mit Kochsalz) ergab 376 mg eines gelben Öls. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit absol. Benzol über Al_2O_3 (WOELM, Akt.-St. II) filtriert. Ein kleiner Vorlauf, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde abgezweigt, während der Hauptlauf, 221 mg, nach dem Eindampfen auskristallisierte. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther lag der Schmp. bei 85–87°, 140 mg. Der Misch-Schmp. mit dem durch stufenweisen Abbau der Seitenkette gewonnenen *Ketoalkohol III* war ohne Depression. Ebenso stimmten Drehung und IR-Spektren der verglichenen Präparate überein; $[\alpha]_D^{20}$: +110° (Methylenchlorid).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.58 H 9.55

8-Methyl-trans-hydrindandion-(1.4) (IV): In ein 100-ccm-Kölbchen wurden zunächst unter magnetischem Rühren und Kühlen mit Eis/Wasser 875 mg *Chrom(VI)-oxyd* portionsweise in 11 ccm absol. Pyridin eingetragen und danach eine Lösung von 197 mg *III*, in 10 ccm absol. Pyridin gelöst, auf einmal zugegeben. Im Anschluß daran rührte man noch 4 Stdn. bei Zimmertemp. und ließ schließlich über Nacht stehen. Die schwarze Reaktionslösung wurde auf 100 ccm Wasser gegossen, ausgesalzen, 8 mal ausgeäthert und die vereinigten äther. Auszüge 2 mal mit je 5 ccm gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Der Äther wurde i. Vak. abgezogen, ebenso das Pyridin. Die Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei 3 Torr und 110–115° führte zu einem wasserhellen Öl (178 mg), das zur Kristallisation gebracht werden konnte. *IV* schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 41–42.5° (Kofler-Heizmikroskop); $[\alpha]_D^{20}$: +112.6° (Methylenchlorid). IR-Spektrum: Das *trans*-Dion hat 4 Absorptionsmaxima bei 995, 1025, 1040 und 1075 cm^{-1} , während das *cis*-Dion (s. unten) in diesem Gebiet bei 1060 und 1085 cm^{-1} zwei charakteristische Banden aufweist.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 72.45 H 8.44

Dioxim von IV: Eine Lösung von 73 mg *trans-Dion IV* in 2 ccm Äthanol wurde mit einer äthanolischen Lösung von *Hydroxylamin-acetat* versetzt (1 Mol. Überschuß) und die Mischung 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nachdem anschließend das Lösungsmittel bis auf ca. 3 ccm abgedampft worden war, fielen 75 mg grobkrist. Dioxim aus, Schmp. 218–220° (völlige Zers.) (2 mal aus Essigester/Petroläther).

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196.2) Ber. C 61.20 H 8.22 N 14.28 Gef. C 61.06 H 8.12 N 13.94

Isomerisierung von IV zu IVa: Eine Lösung von 100 mg *trans-Dion IV*, das durch Destillation gereinigt worden war und krist. erstarrte, in 4 ccm 5-proz. methanol. KOH wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und über Nacht stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung und anschließende Kugelrohrdestillation führte zu einem Öl (44 mg), dessen IR-Spektrum mit dem von *racem. 8-Methyl-cis-hydrindandion-(1.4)*⁹⁾ übereinstimmte; $[\alpha]_D^{20}$: +120.8° (Methylenchlorid).