

β -Verbindung noch klar gelöst ist. Erst bei 90° und nach 15 Min. fällt das β -Dipyrrylmethan aus. Zur Beendigung der Reaktion wird noch 1 Stde. auf 90° gehalten und dann abgesaugt. Beide Verbindungen sind infolge teilweiser Oxydation gelb verfärbt, nach Umkristallisieren aus Alkohol jedoch heller und zeigen die richtigen Schmelzpunkte. In beiden Filtraten ist SO_4^{2-} nachweisbar. *Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl-(5)]-methan*, Schmp. 224°, Misch-Schmp. mit Präparat aus 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol, Formaldehyd und HCl: 224°. *Bis-[2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrryl-(3)]-methan*, Schmp. 231°, Misch-Schmp. mit Präparat aus 2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol, Formaldehyd und HCl: 232°.

Mit Salpetersäure: Werden die Natriumsalze portionsweise in konz. Salpetersäure eingetragen, so verschwindet die auftretende Braunfärbung nach vollständigem Lösen der Salze, und nach wenigen Min. kristallisieren die Nitroverbindungen aus. Sie werden aus Alkohol umkristallisiert und durch Misch-Schmp. identifiziert; *3-Nitro-2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol*, Schmp. 204°, *5-Nitro-2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol*, Schmp. 149°.

Mit Brom: Eine wäbr. Lösung des Na-Salzes der β -Sulfonsäure wird mit Brom versetzt, die sofort ausgefallene Bromverbindung abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert; *3-Brom-2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol*, Schmp. 150°.

THEODOR WIELAND und HERMANN KRANTZ¹⁾

Die vier isomeren γ -Lactone des γ , δ -Dihydroxy-leucins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 25. Juli 1958)

Die diastereomeren DL- α -Amino- γ , δ -dihydroxy-isocaprinsäuren lassen sich als γ -Lacton-hydrochloride durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol/Äther trennen. Die Spaltung der beiden Racemate in die optischen Antipoden gelingt enzymatisch oder über die sauren Di-*p*-toluyl-tartrate. Durch Anwendung der HUDSONSchen Lactonregel wird die Zuordnung zu den *threo*- und *erythro*-Formen getroffen.

Als Hydrolyseprodukt des Knollenblätterpilzgiftes Phalloidin wurde vor einiger Zeit ein Lacton des γ , δ -Dihydroxy-leucins (δ -Hydroxy-leucenin-hydrats) als kristallisiertes Hydrochlorid isoliert²⁾, das über 200° unter Zersetzung schmilzt. Die wenig später ausgeführte Synthese³⁾ führte zu einem Präparat, dessen IR-Spektrum im wesentlichen mit dem des Naturproduktes übereinstimmte, das sich jedoch schon bei 176° zersetzte. Diese Abweichung wurde darauf zurückgeführt, daß die Synthese ein Gemisch der beiden Diastereomerenpaare A und B ergeben habe, die beim Vorhandensein von zwei asymmetrischen C-Atomen, C-2 und C-4, zu erwarten sind.

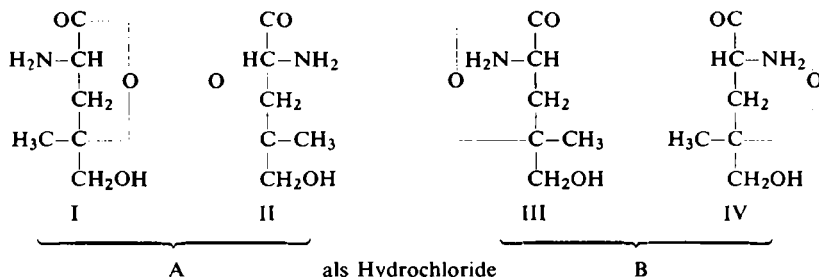
Wir haben nun die Hydrochloride der vier isomeren Lactone I, II, III und IV, die bei der Synthese entstehen, getrennt und isoliert, worüber im folgenden berichtet wird.

¹⁾ Dissertat. H. KRANTZ, Univ. Frankfurt a. M. 1958.

²⁾ TH. WIELAND und W. SCHÖN, Liebigs Ann. Chem. **593**, 157 [1955].

³⁾ TH. WIELAND und O. WEIBERG, Liebigs Ann. Chem. **607**, 168 [1957].

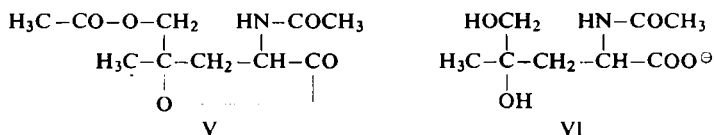
Das Problem erfuhr eine wesentliche Erleichterung durch den Befund, daß bei der vorsichtigen Kristallisation des synthetischen Hydrochlorid-Gemischs (A + B) nach WIELAND und WEIBERG³⁾ aus Äthanol mit Äther eine Trennung des Paares A von B zu erreichen ist: Zunächst scheidet sich A als schwerer lösliches Hydrochlorid in Form eines schweren, sandigen Kristallisats ab, auf dem bei weiterem Zusatz von



Äther die durchsichtigen Nadeln des Hydrochlorids von B aufwachsen. Es gelang uns, die racemischen Diastereomeren auf diese Weise rein zu gewinnen, die Hydrochloride von A mit dem Schmp. 185–187° (Zers.), die von B mit dem Schmp. 182 bis 185° (Zers.).

Für die nunmehr notwendige Spaltung von A und B in die optischen Antipoden standen mehrere Möglichkeiten zur Wahl. Wir haben von der enzymatischen und der chemischen Methode Gebrauch gemacht.

Nach J. GREENSTEIN und Mitarbb.⁴⁾ kann man die optisch aktiven Aminosäuren aus den Racematen dadurch gewinnen, daß man eine aus Schweinenieren leicht anzureichernde „Acylase I“ auf das racemische Gemisch der *N*-Acetyl- oder *N*-Chloracetyl-aminosäuren einwirken läßt. Dabei wird spezifisch nur die L_5 -Form*) hydrolytisch desacyliert. Wir arbeiteten mit den leichter zugänglichen Acetylverbindungen, die allerdings langsamer angegriffen werden, und stellten zuerst aus A und B durch Erwärmen in Acetanhydrid die *N,O*(δ)-Diacetylverbindungen V her. Beim Erhitzen in der wäßrigen Lösung von 2 Äquivalenten, also 1 Mol pro Mol an Bariumhydroxyd, wird die *O*-Acetylgruppe verseift und der Lactonring geöffnet (VI), der sich bei der anschließenden Entfernung der Ba-Ionen mit Schwefelsäure wieder schließt, so daß man die racemischen *N*-Acetylactone isoliert. Vor der Einwirkung der Acylase I werden sie durch Zugabe von Ammoniak zur wäßrigen Lösung bis zum Bestehenbleiben von p_{H} 7–8 wieder in die Anionen übergeführt.



⁴⁾ J. GREENSTEIN und Mitarbb., J. biol. Chemistry 194, 455 [1952]; 203, 1 [1953]; 204, 307 [1953].

*) L_5 und D_5 bedeuten nach einem Vorschlag von H. B. VICKERY (J. biol. Chemistry 169, 42 [1946]) die Konfigurationen am α -C-Atom einer Aminosäure (Serin), L_6 und D_6 die Konfigurationen an einem weiteren OH-tragenden Asymmetriezentrum (Glycerinaldehyd).

Nach der Enzymeinwirkung ließen sich die nichthydrolysierten Acetyl-D-Aminosäuren nicht nach GREENSTEIN⁴⁾ durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel vom Zwitterion der L-Form abtrennen, da beide stark hydrophil sind. Deshalb wurde die Aufarbeitung durch präparative Hochspannungselektrophorese⁵⁾ auf Filterkarton bei p_H 2 vorgenommen. Hierbei bleiben die neutralen D-Lactone von VI in der Nähe des Startstreifens, während die L-Spaltprodukte als Aminolactone oder Aminosäuren zur Kathode wandern. Nach dem Eluieren wurden die N-Acetylverbindungen durch Kochen mit verd. Salzsäure nachträglich hydrolysiert, die enzymatisch hydrolysierten ebenfalls mit Salzsäure i. Vak. abgedampft und so von I, II, III und IV jeweils einige Decigramme als optisch reine Hydrochloride gewonnen. In der Tabelle findet man neben den Schmelzpunkten die molaren Drehungen in 6 *n* HCl, daneben die der auf dem präparativ einfacheren und ergiebigeren Weg 2 (s. unten) gewonnenen analogen Substanzen, die optisch etwas weniger rein sind. Durch die enzymatische Spaltung ist die absolute Zuordnung am α -C eindeutig getroffen.

Übersicht über den Trennerfolg nach der enzymatischen (1) und der chemischen (2) Methode

Hydrochloride der	$[\alpha]_D^{20}$ (1)	$[\alpha]_D^{20}$ (2)	Schmp. °C
L _S -Form (I) des schwerer lösl. Racemats A	-11.5°	-12°	205-207
D _S -Form (II) des schwerer lösl. Racemats A	+9.5°	+11.5°	203-205
L _S -Form (III) des leichter lösl. Racemats B	-35.5°	-28°	199-200
D _S -Form (IV) des leichter lösl. Racemats B	+31°	+29.5°	198-199

Als chemische Methode zur Racematspaltung wurde die fraktionierte Kristallisation der Salze der Lactonbasen mit einer optisch aktiven Säure durchgeführt. Hierzu bewährt sich bei den Aminosäureestern nach W. LANGENBECK und G. ZIMMERMANN⁶⁾ die Dibenzoyl-D-weinsäure, nach A. STOLL und H. HOFMANN⁷⁾ die besser kristallisierende Salze liefernde Di-*p*-toluyl-D-weinsäure. Mit dieser kristallisieren hier bei A und B aus Alkohol zuerst die sauren Salze der D_S-Antipoden, dann folgen jeweils eine Mischfraktion und nach weiterem Einengen der Mutterlaugen aus diesen die sauren Salze der ziemlich reinen L_S-Formen. Die Lacton-hydrochloride wurden durch Zerlegung mit Salzsäure und Ausäthern der Ditoluylweinsäure isoliert.

FESTSTELLUNG DER KONFIGURATION AM C-4

Wir haben versucht, bei den Diastereomerenpaaren A und B durch chemische Umwandlungen, die natürlich unter Erhaltung der Konfiguration am C-4 verlaufen sollten, die Zuordnung zur L_g oder D_g-Reihe^{*)} zu finden. Wie E. GROSS im hiesigen Laboratorium gefunden hat⁵⁾, wandert bei der Papierelektrophorese (p_H 2) die *allo*-Form des γ -Hydroxy-prolins um 20-30 % rascher zur Kathode als die normale. Das l.c.³⁾ beschriebene diastereomere Lactongemisch der α -Amino- γ -hydroxy- δ -brom-isocaproensäuren (VII, VIII), das wir jetzt auch als kristallisiertes Hydrochlorid erhalten konnten, gibt beim längeren Kochen in Wasser eine Mischung aus normalem und *allo*- γ -Methyl- γ -hydroxy-prolin (IX und X), die sich in analoger

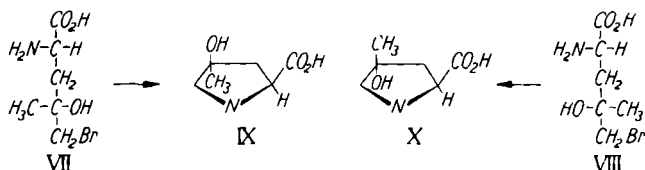
⁵⁾ TH. WIELAND und G. PFLEIDERER, Angew. Chem. 67, 257 [1955]; 69, 199 [1957].

⁶⁾ Chem. Ber. 84, 524 [1951].

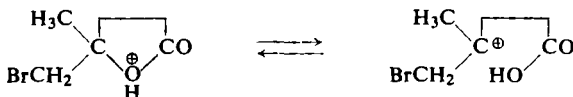
⁷⁾ Helv. chim. Acta 26, 1570 [1943].

^{*)} siehe Fußnote auf S. 2620.

Weise papierelektrophoretisch auftrennen läßt. Da aus den dem Antipodengemisch A entsprechenden δ -Bromverbindungen (VII) bei der Cyclisierung die *allo*-Form (IX) und aus den diastereomeren δ -Bromverbindungen aus B (VIII) die normale Iminosäure X entstehen muß, so schien ein Weg zum chemischen Konfigurationsbeweis aufgezeigt, der hier nur mit den L_S -Antipoden formuliert ist.



Leider ist es uns nicht gelungen, diesen eindeutigen Plan zu verwirklichen, da die Verwandlung der δ -Hydroxyverbindungen A und B in die entsprechenden δ -Bromderivate (wie VII und VIII) nicht ohne partielle Racemisierung am C-4 gelang. Mit PBr_3 verharzten die Ansätze, nach Kochen mit Bromwasserstoff-Schwefelsäure und anschließendem Ringschluß durch längeres Kochen der neutralen wäßrigen Lösungen konnten sowohl aus A als auch aus B *beide* Methylhydroxyproline (IX und X) nachgewiesen werden. Offensichtlich findet in Gegenwart der starken Mineralsäure Epimerisierung am C-4 über ein Carbonium-Ion statt:



Zu einer einigermaßen sicheren Aussage kamen wir jedoch durch Anwendung der HUDSONSchen Lactonregel auf die optisch aktiven *N.O*(δ)-Diacetylverbindungen (V) der isomeren *D*-Lactone II und IV. Nach B. WITKOP⁸⁾ ist diese Regel auch auf Acylderivate von α -Amino- γ -(oder δ)-hydroxy-aminosäuren anwendbar, die besagt, daß bei positiver Differenz der Drehungen von Lacton und offener Säure (bzw. ihrem Anion) das OH-tragende C-Atom die *D*-Konfiguration (bezogen auf Glycerinaldehyd) besitzt. Die Messungen der Drehungen wurden nach WITKOP⁸⁾ in Dimethylsulfoxyd vorgenommen. Man maß zuerst bei einer Konzentration $c = 1$ die Drehwerte der Diacetyl-*D*-lactone (V) von II und IV, dann wurde genau 1 Äquiv. KOH in soviel Methanol zugesetzt, daß $c = 0.5$ war, und nach Erreichen des Endwerts (30 Min.) die neue Drehung der *K*-Salze bestimmt. Dabei fanden wir am Diacetyllacton von II $+22^\circ$ und am *K*-Salz $+42^\circ$, am Diacetyllacton von IV $+51^\circ$ und am *K*-Salz $+31^\circ$. Im ersten Fall beträgt also die Differenz -20° , im zweiten $+20^\circ$.

Daraus ergibt sich, daß die D_S -Form des schwerer löslichen Lacton-hydrochlorids (II) am C-4 die L_S -Konfiguration und die des leichter löslichen IV am C-4 die *D*-Konfiguration besitzt. Obwohl unsere Verbindungen in ihrer Konstitution am vorletzten C-Atom nicht exakt mit dem Glycerinaldehyd vergleichbar sind, sondern an Stelle eines H-Atoms dort die CH_3 -Gruppe enthalten, wird man trotzdem berechtigt sein, die Zuordnungen nach I, II, III und IV zu treffen. In ihrem optischen Einfluß

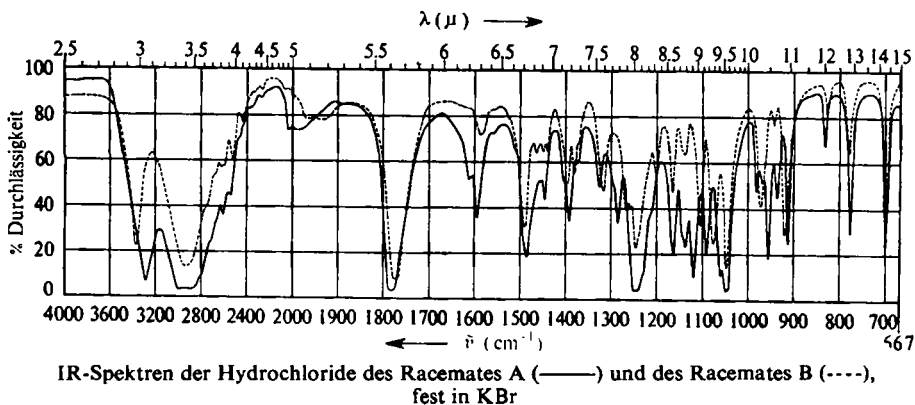
⁸⁾ Experientia [Basel] 12, 372 [1956].

ist nämlich die Methylgruppe dem Wasserstoff als Substituent am ähnlichsten⁹⁾. So drehen die zur selben Reihe gehörenden Hydroxysäuren, D-Atrolactinsäure (XI) und D-Mandelsäure (XII), beide nach links¹⁰⁾.



Unter dieser, für unseren Fall allerdings nicht ganz gesicherten Annahme wäre dann das *schwerer lösliche* Lacton-hydrochlorid A als das Racemat der *threo*-Verbindungen, das *leichter lösliche* B als das der *erythro*-Verbindungen zu bezeichnen.

Die Infrarotspektren (alle in KBr) der Racemate A und B (Abbild.) unterscheiden sich deutlich voneinander, besonders im Bereich zwischen 8 und 11 μ . Geringfügige Unterschiede bestehen zwischen den IR-Spektren der Racemate und dem ihrer Antipoden, die natürlich unter sich gleich sind. Ein Antipode von B weist mit dem aus *A. phalloides* isolierten Lacton-hydrochlorid ein identisches IR-Spektrum auf; über hiermit zusammenhängende Untersuchungen von Herrn A. SCHÖPF soll gesondert berichtet werden.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

γ,δ -Dihydroxy-leucin-lacton·HCl (A und B): Die Synthese dieser Verbindungen (A + B) wurde gegenüber der Originalvorschrift³⁾ geringfügig verändert, und zwar wird das Dihydrooxazin-hydrobromid nicht isoliert. Der Rückstand der Bromierung nach Verdampfen des Chloroforms wird unter kräftigem Schütteln in Äther und Wasser aufgenommen und die wäbr. Phase noch 2 mal nachgeäthert. Dann versetzt man sie mit soviel konz. Schwefelsäure, daß ungefähr eine 2 n Lösung entsteht, gibt das Silbersulfat hinzu und verfährt wie beschrieben.

Aufspaltung des rohen Lacton-hydrochlorids (A + B) in zwei Racemate (A und B) durch fraktionierte Kristallisation: 10 g rohes Lacton·HCl werden in 150 ccm heißem absol. Äthanol gelöst und von etwas unlöslichem Rückstand abfiltriert. Zum noch handwarmen Filtrat fügt

⁹⁾ W. KUHN, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 190 [1930].

¹⁰⁾ K. FREUDENBERG, J. TODD und R. SEIDLER, Liebigs Ann. Chem. 501, 199 [1933].

man soviel absol. Äther, daß eine schwache Trübung bestehen bleibt. Über Nacht bei Raumtemperatur setzt sich ein schwach bräunliches, sandiges Kristallinat an Boden und Wänden des Gefäßes ab. Man saugt davon ab und wäscht mit ganz wenig absol. Äthanol nach. Ausb. etwa 2 g Lacton·HCl A, welches, noch einmal aus absol. Äthanol umkristallisiert, farblos ist und den Schmp. 185–187° hat. Die Mutterlauge wird weiter mit Äther versetzt. Am nächsten Tag hat sich wieder etwas Lacton·HCl A abgesetzt, auf welchem Büschel von durchscheinenden Nadeln (Lacton·HCl B) wachsen. Man fügt solange weiter Äther zu, bis nach 5–6 Tagen das Kristallwachstum aufhört. Das Endvolumen beträgt etwa 500–600 ccm. Dann drückt man die Nadeln mit einem Spatel vorsichtig von der Unterlage los und spült sie mit der Mutterlauge auf das Filter. Ausbeute etwa 2.5 g Lacton·HCl B vom Schmp. 182–185°. Die am Boden haftende Kristallschicht (etwa 3 g) wird in soviel absol. Äthanol zum Sieden erhitzt, daß nach 5 Min. etwa noch $\frac{1}{3}$ ungelöst ist. Man filtriert heiß ab und erhält nochmal etwa 1 g Lacton·HCl A als Rückstand. Aus 10 g Rohprodukt hat man so etwa 3 g A und 2.5 g B als Hydrochloride isoliert. Weitere 2 g Gemisch sind im äthanolischen Extrakt der Bodenschicht und werden tunlichst dem nächsten Ansatz zur Fraktionierung zugefügt. Die Äthanol-Äther-Mutterlauge enthält den Rest mit allen Verunreinigungen.

Die Ausbeute an reinem γ,δ -Dihydroxy-leucin-lacton·HCl beträgt 50–55% (bezogen auf Methallyl-acetamino-malonester), von denen wiederum 70–75% als isolierte Racemate vorliegen. Die erste A-Fraktion ist schon recht sauber, obwohl sie schwach bräunlich ist, und kann ohne zweite Umfällung auf *NO*-Diacetyl-lacton (V) verarbeitet werden.

*γ -Hydroxy- δ -acetoxyl-*N*-acetyl-leucin-lacton (N.O(δ)-Diacetyl-leucin-lacton) (V):* 3.62 g (0.02 Mol) *γ,δ -Dihydroxy-leucin-lacton·HCl* werden mit 30 ccm Acetanhydrid 1 Stde. auf 80° erhitzt. Unter leichter Verfärbung geht alles in Lösung bis auf eine gelegentliche leichte Trübung, von der abgesaugt wird. Dann dampft man i. Vak. zur Trockne, wobei das Diacetyl-lacton zu schmutzig-weißen Kristallen erstarrt. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol erhält man 3.6 g (80% d. Th.) weiße verfilzte Nadelchen. Schmp. 98° (aus A) und 126° (aus B).

$C_{10}H_{15}NO_5$ (229.2)	Ber. C 52.35 H 6.60 N 6.11 Acetyl 37.56
Schmp. 98°	Gef. C 52.30 H 6.79 N 6.33 Acetyl 37.00
Schmp. 126°	Gef. C 52.40 N 6.39 Acetyl 37.55

N-Acetyl- γ,δ -dihydroxy-leucin- γ -lactone (Lactone von VI): 1.145 g (= 5 mMol) *N.O-Diacetyl-lacton von A oder B* werden mit 1.570 g (= 5 mMol) $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ in 30 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß und CO_2 -Ausschluß (aufgesetztes KOH-Rohr) erhitzt. Dann fällt man das Barium mit der eben notwendigen Menge 2 *n* H_2SO_4 , saugt ab und dampft i. Vak. ein. Das zurückbleibende zähe gelbliche Öl wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.81 g (76% d. Th.) weiße verfilzte Nadelchen. Schmp. 101–103° (aus A) und 144 bis 146° (aus B).

$C_8H_{13}NO_4$ (187.2)	Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48
Schmp. 101–103°	Gef. C 51.16 H 6.79 N 7.64

Spaltung der beiden N-Acetyl-lacton-Racemate mit Acylase I⁴⁾: Die Gewinnung der Acylase I erfolgte aus frischen Schweinenieren gemäß l. c. ⁴⁾, die Spaltung der Racemate nach folgender Vorschrift: 375 mg (= 2 mMol) *N-Acetyl- γ,δ -dihydroxy-leucin-lacton* werden in 20 ccm dest. Wasser gelöst und mit 2 *n* Ammoniak am p_H -Meter auf p_H 7.5 eingestellt. Dazu gibt man 95 mg Acylase I und stellt die Lösung 24 Stdn. in einen Thermostaten von 38°. Dann saugt man von ausgeschiedenem Protein ab und unterwirft das Filtrat der Gefrier-trocknung.

⁴⁾ Zur Elektrophorese wurden verwendet: Papier: Schleicher & Schüll Nr. 2043 b; Karton: Macherey, Nagel & Co. Nr. 866; Pufferlösung p_H 1.9: 150 ccm Eisessig, 50 ccm 99-proz. Ameisensäure, 800 ccm Wasser.

Der klebrige gelbe Rückstand wird in etwas Pufferlösung vom p_H 1.9 aufgenommen, vom Unlöslichen abzentrifugiert und zur Elektrophorese*) in gleichen Anteilen auf 3 Kartons aufgetragen. Man läßt etwa 6 Stdn. bei 80–85 mAmp. laufen. Dann trocknet man die Kartons, entwickelt die Randstreifen und einen Papierabklatsch des Mittelstreifens mit Ninhydrin und zerschneidet die Kartons in die entsprechenden Zonen: Vorneweg läuft etwas I oder III, dann kommt die entsprechende offene Aminosäure und fast noch auf der Startlinie sitzt das *N*-Acetyl-D-lacton. Man eluiert die Streifen mit dest. Wasser und arbeitet wie folgt auf: Die Eluate der L-Verbindungen (Lacton und offene Säure) werden vereinigt und nach Zugabe einiger ccm konz. Salzsäure i. Vak. eingedampft. Die Eluate der neutralen *N*-Acetyl-D-lactone werden i. Vak. stark eingeengt, mit soviel konz. Salzsäure versetzt, daß eine 2 *n* Lösung resultiert, 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und i. Vak. zur Trockne gedampft. L(I, III)- und D-(II, IV)-Lacton·HCl werden im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure und Ätzkali getrocknet und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Rohausbeute 70%, Reinausbeute 50% bei beiden Antipoden (Schmp. s. Tab. S. 2621).

Saure Di-p-toluyld-tartrate der D,L- γ,δ -Dihydroxy-leucin- γ -lactone (A und B): 0.84 g (5 mMol) Silberacetat werden durch kräftiges Schütteln in 150 ccm dest. Wasser gelöst. Dazu gibt man die Lösung von 0.91 g (5 mMol) DL-Lacton·HCl (A oder B) in 20 ccm Wasser, schüttelt abermals kräftig und saugt durch ein Hartfilterpapier ab. Zum Filtrat gibt man die Lösung von 1.94 g Di-*p*-toluyld-weinsäure⁷⁾ in 100 ccm Dimethylformamid. Die klare Mischung wird nun i. Vak. bei einer Badtemperatur von höchstens 40° eingedampft, bis nichts mehr übergeht, mit Wasser versetzt, erneut eingedampft usf., bis ein schmutzig-weißer fester Rückstand bleibt, der mit absol. Äther kräftig verrieben und dann abgesaugt wird. Rohausbeute über 90% d. Th. Die Schmelzpunkte beider ungereinigter Salze (hier kurz als Tartrate bezeichnet) liegen bei 158–162°.

Fraktionierte Kristallisation: 2 g des rohen D-Tartrats aus A-Lacton werden in 50 ccm absol. Äthanol durch Schütteln bei Raumtemperatur gelöst. Dann wird vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat i. Vak. auf etwa 15 ccm eingeengt. Nach zweitägigem Aufbewahren bei 18–20° ist die erste Fraktion von 700–800 mg in feinen schmutzig weißen bis gelben Nadeln auskristallisiert. Sie werden abgesaugt und mit sehr wenig absol. Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit werden vereinigt und i. Vak. auf etwa 10 ccm eingeengt. Nach weiteren 2 Tagen ist eine zweite Fraktion von etwa 350–400 mg auskristallisiert. Das Filtrat davon enthält die dritte Fraktion. Das D-Tartrat aus B-Lacton ist in Äthanol schwerer löslich und wird deshalb aus etwas verdünnterer Lösung fraktioniert.

Aufarbeitung: Die erste Fraktion von 750 mg D-Lacton-D-tartrat (entsprechend 255 mg Lacton·HCl) wird durch Schütteln mit 70 ccm 2 *n* HCl zerlegt und die Di-*p*-toluyld-weinsäure mit 20, 10 und 10 ccm Äther extrahiert. Dann wird i. Vak. eingedampft und über Schwefelsäure und Ätzkali getrocknet. Rohausbeute 240 mg weißer Kristalle. Aus absol. Äthanol erhält man mindestens 100 mg (30% d. Th., bezogen auf einen Antipoden) D-Lacton·HCl, praktisch optisch rein.

Die zweite Fraktion hebt man für die nächste fraktionierte Kristallisation auf.

Die dritte Fraktion, die noch in äthanolischer Lösung vorliegt, wird zunächst mit 100 ccm Wasser versetzt und i. Vak. auf etwa 60 ccm eingeengt. Dazu gibt man 15 ccm konz. Salzsäure, schüttelt und extrahiert mit 20, 10 und 10 ccm Äther. Die gewöhnlich stark gelbe Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand wie oben kristallisiert. Ausbeute auch hier mindestens 30% des praktisch reinen L-Antipoden.

γ -Hydroxy- δ -brom-leucin- γ -lactone (VII und VIII): Diese Synthese entspricht genau der des δ -Hydroxy-lactons³⁾, nur daß ohne Silbersulfat hydrolysiert wird.

2.72 g (0.01 Mol) β -Methallyl-acetamino-malonsäure-äthylester in 20 ccm trockenem Chloroform werden mit 0.52 ccm Brom in 5 ccm Chloroform bromiert. Dann dampft man i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in 20 ccm Wasser und 8 ccm Äther auf. Man äthert mit 5 und 3 ccm nach und versetzt dann mit 4.8 g konz. Schwefelsäure. Die entstandene etwa 2 n Lösung kocht man 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß. Sie wird trübe und scheidet ein Öl ab, welches sich wieder löst. Die zuletzt braune Lösung wird mit Wasser auf 70 ccm verdünnt und mit der berechneten Menge Bariumchlorid das Sulfat gefällt. Dann wird abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Nach Trocknen über Schwefelsäure und Ätzkali beträgt die Rohausbeute 1.6 g. Sie wird in heißem absol. Äthanol gelöst, vom Unlöslichen abfiltriert und noch warm mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Durch weiteren Ätherzusatz im Abstand von jeweils 1 Tag erhält man schließlich 1.15 g (47% d. Th.) eines gelblichen Kristallpulvers vom Schmp. 170–173°. Auf Reinheit, insbesondere auf Abwesenheit von δ -Hydroxylacton·HCl, wird chromatographisch in einer Mischung aus 100 ccm Essigester, 60 ccm Pyridin und 30 ccm Wasser geprüft. Das δ -Bromlacton gibt mit Ninhydrin einen grüngelben Fleck mit etwas größerem R_F -Wert als das δ -Hydroxylacton, welches eine zimtbraune Ninhydrin-Reaktion gibt. Nach abermaligem Umfällen aus Äthanol/Äther ist kein δ -Hydroxylacton mehr zu erkennen.

$C_6H_{10}BrNO_2 \cdot HCl$ (244.5) Ber. N 5.75 Gef. N 5.02

HANS HERLOFF INHOFFEN, SIEGISMUND SCHÜTZ, PETER ROSSBERG,
OTTMAR BERGES, KARL-HEINZ NORDSIEK, HERBERT PLENIO und
ERNST HÖROLDT

Studien in der Vitamin D-Reihe, XXVII¹⁾

Synthese des
(+)- und (–)-8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-ons-(1)*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 6. August 1958)

Das Racemat der 3-Methyl-3-carboxy-cyclohexanon-(1)-propionsäure-(2 β) (Prinz-Säure) wurde über das Brucin-Salz zerlegt und die Antipoden in die Hydroxy-dicarbonsäureester übergeführt. Durch Dieckmannschen Ringschluß mit anschließender Decarboxylierung erhielt man die beiden optisch aktiven 8-Methyl-*trans*-hydrindanolone, von denen das rechtsdrehende in allen seinen Eigenschaften mit dem entsprechenden Abbauprodukt aus Vitamin D₂ und D₃ identisch ist.

Im Verfolg unserer Arbeiten zur Totalsynthese des Vitamins D₃ konnten wir kürzlich das optisch aktive und der natürlichen Konfiguration entsprechende (+)-8-

¹⁾ XXVI. Mitteil.: H. H. INHOFFEN, K. IRMSCHER, H. HIRSCHFELD, U. STACHE und A. KREUTZER, Chem. Ber. 91, 2309 [1958].

*) Vorgetragen von dem einen von uns (H. H. I.) auf den Sitzungen der Chemischen Gesellschaften in Basel am 3. 7. und in Mainz am 24. 7. 1958; Ref. Angew. Chem. 70, 576 [1958].