

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-

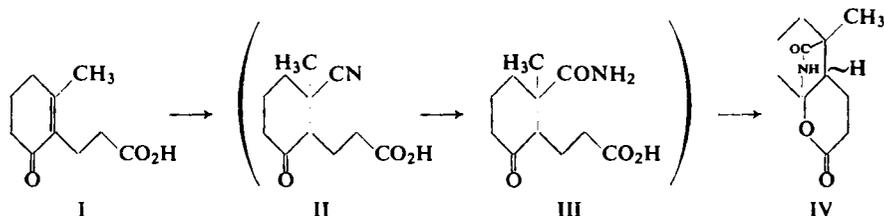
¹⁾ XXVI. Mitteil.: H. H. INHOFFEN, K. IRMSCHER, H. HIRSCHFELD, U. STACHE und A. KREUTZER, Chem. Ber. 91, 2309 [1958].

*) 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].

Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) durch Abbau aus den Vitaminen D₂ und D₃ gewinnen²⁾. Inzwischen ist es uns gelungen, diese Verbindung synthetisch aufzubauen.

Wir benutzten als Ausgangsprodukt die bereits früher von uns beschriebene *trans*-Ketodicarbonsäure Va³⁾, die, nachdem wir die Darstellungsbedingungen verbessern konnten, in ausreichenden Mengen zugänglich geworden war.

Ausgehend von der Nenitzescu-Säure (I), nahmen wir die KCN-Anlagerung und die anschließende saure Verseifung sowie den thermischen Ringschluß zu dem sehr gut kristallisierenden cyclischen Imid IV ohne Isolierung der Zwischenprodukte vor; die Gesamtausbeute betrug ca. 50%. Da IV zum Unterschied vom Ketodicarbonsäureester (Va-Ester) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin kein Hydrazon liefert, geben wir der hier verwendeten Formel den Vorzug vor der älteren 7-Ring-Formulierung³⁾.



Die saure Verseifung von IV führte unter Öffnung des Lactam- und Lactonringes zur *trans*-Ketodicarbonsäure Va, die im Gleichgewicht mit der entsprechenden *cis*-Ketodicarbonsäure Vb vorliegt. Für das Vorliegen dieses Gleichgewichts sprechen eine Reihe von Befunden: Von der bei der sauren Verseifung von IV anfallenden Säure kristallisieren zunächst etwa 30–40% ohne Schwierigkeiten, und zwar die schwerer lösliche *trans*-Säure Va. Das verbleibende Öl, in dem die *cis*-Säure Vb angereichert vorliegt, kristallisiert erst wieder nach Neueinstellung des Gleichgewichts, sei es durch Auto-Isomerisierung beim Aufbewahren oder durch Umlagerung in mineral-saurer oder alkalischer Lösung. Durch Wiederholung der Gleichgewichts-Verschiebung durch Abtrennen der kristallisierenden Anteile war es möglich, das bei der Verseifung von IV anfallende ölige Säuregemisch bis auf einen kleinen Rückstand, der im wesentlichen aus Harzen bestand, in die kristalline *trans*-Säure Va überzuführen.

In der Praxis verfahren wir später so, daß das ölige Säuregemisch in Äther und in Gegenwart von etwas Wasser unter Einleiten von Chlorwasserstoff gekocht wurde. Nach dem Animpfen mit der *trans*-Säure Va begann sie rasch zu kristallisieren und wurde so dem Gleichgewicht entzogen.

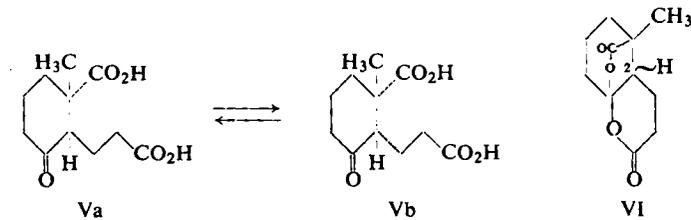
Wurde die kristalline *trans*-Säure isomerisierenden Bedingungen unterworfen, so erhielten wir ein Öl, das zunächst nur zu etwa 30% die Ausgangssäure zurücklieferte. Der Rest ließ sich erst nach Verschiebung des Gleichgewichtes kristallin zurückgewinnen. Die *cis*-Säure konnte bisher nicht isoliert werden.

Die Destillation sowohl der kristallinen *trans*-Säure Va als auch des öligen *cis-trans*-Säuregemisches (Va + Vb) ergab das gleiche Dilacton, dem nach einem (brief-

²⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, G. FRIEDRICH und E. TOBER, Chem. Ber. 91, 781 [1958].

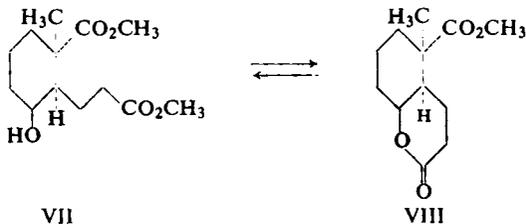
³⁾ H. H. INHOFFEN und E. PRINZ, Chem. Ber. 87, 684 [1954].

lichen) Vorschlag von W. S. JOHNSON die Struktur VI zugeordnet wird⁴⁾. Die theoretisch mögliche Anhydrid-Struktur ist auszuschließen, da das Produkt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum Unterschied von Va-Dimethylester kein Hydrazone bildet.



Da im 8-Methyl-hydrindanon-(4)-System die *cis*-Verknüpfung der Ringe energetisch begünstigt ist⁵⁾, führt der Dieckmann-Ringschluß des Ketodicarbonsäureesters (Va-Dimethylester) bekanntlich zum 8-Methyl-*cis*-hydrindandion-(1.4)³⁾. Dagegen sollte die Umwandlung des *trans*-Hydroxydicarbonsäureesters VII in das 8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) (X) möglich sein, da das einmal gebildete *trans*-Ringschlußprodukt sich nicht über die Enolform zur entsprechenden *cis*-Verbindung isomerisieren kann⁶⁾.

Bei der Reduktion des *racem.* Ketodiester (Va-Dimethylester) mit NaBH₄ entstand ein Gemisch von Hydroxydiester VII und Lactonester VIII, das sich an neutralem Kieselgel chromatographisch einwandfrei trennen ließ. Je nach den Versuchsbedingungen variierte der Anteil an VII, jedoch konnten 50–60% regelmäßig erhalten werden. VIII wurde auf diese Weise kristallin gewonnen. Für die Struktur VIII sprachen die Elementaranalyse und das IR-Spektrum (keine OH-Bande, C=O-Absorption 1700–1740 cm⁻¹). Der auf unserem Reaktionsweg als Nebenprodukt anfallende Lactonester ließ sich nach Aufspaltung zum Dikaliumsalz mittels Methyljodids gleichfalls in VII überführen.



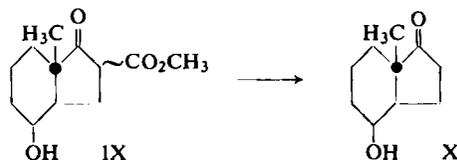
Die Dieckmann-Reaktion, die bei der Darstellung des *cis*-Hydrindandions-(1.4) in guten Ausbeuten verläuft, liefert in diesem Falle wegen der durch die *trans*-Struktur erschweren Ringbildung nur sehr mäßige Ausbeuten. Der bei der Reaktion gebildete

⁴⁾ Am Modell läßt sich zeigen, daß sowohl die *trans*- als auch die *cis*-Säure ein spannungsfreies Dilacton bilden können; daher muß die Lage des Wasserstoffs am C-Atom 2 offen bleiben. Das gleiche gilt auch für das cyclische Imid IV.

⁵⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. 90, 664 [1957].

⁶⁾ Die Formeln Va und b sowie VII–X geben die sterischen Verhältnisse wieder, die mit der Steroid-Konfiguration übereinstimmen. Sie gelten reaktionschemisch auch für den Antipoden und das Racemat.

Hydroxy-ketoester IX wurde über das Kaliumenolat abgetrennt und gab nach Kochen in Eisessig/Trifluoressigsäure unter Umesterung und Decarboxylierung sowie nach anschließender alkalischer Verseifung das *racem. trans*-Hydrindanolon X. Die racemische Verbindung ist im Gegensatz zum rechtsdrehenden Vitamin D-Abbauprodukt ölig; beide Verbindungen stimmten aber im IR-Spektrum vollständig überein.



Nachdem somit der Aufbau des 8-Methyl-*trans*-hydrindan-Systems gelungen war, konnte die Trennung des Racemats in Angriff genommen werden. Die *racem.* Säure Va gab mit 1 Mol. Brucin ein kristallines Salz, das nach Umkristallisieren durch Filtration über saures Kieselgel gespalten wurde. Auf diese Weise erhielten wir eine kristalline Säure, $[\alpha]_D^{20}$: + 16.0°. Die Überführung dieser Säure auf dem oben beschriebenen Reaktionsweg in das *trans*-Hydrindan-Derivat ergab den linksdrehenden Antipoden des erwarteten *trans*-Hydrindanolons X.

Die Mutterlauge des (+)-Salzes wurde nach der im Versuchsteil angegebenen speziellen Methodik aufgearbeitet und lieferte so die (–)-Säure, $[\alpha]_D^{20}$: – 16.0°. Die Linkssäure konnte in die analoge Reaktionsfolge eingesetzt werden und führte nunmehr zu dem erwarteten rechtsdrehenden Hydrindanolon X, das im Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt, im IR-Spektrum und in der Drehung mit dem Vitamin D-Abbauprodukt²⁾ vollkommen übereinstimmte.

Damit war der wichtigste synthetische Anschluß an die Abbau-Reaktionen gewonnen. Der bereits durchgeführte Anbau der Seitenkette wird in der nächsten Mitteilung beschrieben, womit gleichzeitig die Totalsynthese des Vitamins D₃ beendet ist*).

Wiederum ist es mir ein besonderes Anliegen, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Großgeräte und der Fa. MERCK AG., Darmstadt, für die langjährige und großzügige Hilfe zu danken; ferner danke ich der Firma Merck für 2 kg reine Nenitzescu-Säure. H.H.I.

*) Auch diese Ergebnisse wurden bereits in den eingangs genannten Vorträgen bekanntgegeben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. *Racemische Verbindungen**Überführung der Nenitzescu-Säure (I) in das cyclische Imid IV*

1. Anlagerung von Kaliumcyanid: 50 g der pulverisierten *Säure I*³⁾ löste man unter Eiskühlung in 45 ccm 24-proz. Natronlauge. Die klare hell gelbbraun gefärbte Lösung wurde dann mit 21.5 g gepulvertem *Kaliumcyanid* versetzt und 3 Stdn. unter öfterem Durchrühren auf 60° erwärmt (II). Bei der Cyanidzugabe stieg die Temperatur rasch an, weswegen anfangs gekühlt werden mußte. Nach Stehenlassen über Nacht versetzte man die entstandene zähe Masse nach und nach mit insgesamt 50 ccm konz. Salzsäure, wobei durch Eiskühlung erreicht wurde, daß die Temperatur unter 10° blieb (III). Es bildete sich schließlich ein heller Salzbrei, der durch Abdampfen des Wassers i. Vak. und Erhitzen auf dem Wasserbad an der Ölpumpe völlig getrocknet wurde.

2. Ringschluß zum cyclischen Imid IV: Das getrocknete und mit anorganischen Salzen vermengte *Säureamid III* wurde bei 2 Torr 3 Stdn. auf 180° erhitzt, wobei geringe Mengen des gebildeten Imids sublimierten und sich an kälteren Stellen des Kolbens absetzten. Nach dem Abkühlen wurde die feste weiße Masse staubfein gepulvert, auf eine Glasfritte gegeben und so lange mit kaltem absol. Äthanol durchgerührt, bis der abtropfende Alkohol nur noch ganz schwach gelblich gefärbt war. Das auf diese Weise vorgereinigte Gemisch wurde mit etwa 200 ccm absol. Alkohol aufgeköcht und die heiße Suspension durch eine Glasfritte filtriert. Die unlöslichen anorganischen Salze blieben dabei auf der Fritte zurück, während das Imid nach wenigen Augenblicken im abkühlenden Filtrat schneeflockenartig ausfiel. Dieses Auskochen der Salze wiederholte man so lange, bis das Filtrat auch nach völligem Erkalten klar blieb und sich kein Imid mehr abschied.

Das Imid ist in warmem Alkohol sehr wenig, in siedendem Äthanol dagegen verhältnismäßig gut löslich. Es muß deshalb darauf geachtet werden, daß so heiß wie möglich abgesaugt wird. Aus dem gleichen Grund war es wichtig, daß die alkoholische Lösung rasch durch die Fritte lief, die deshalb öfters mit siedendem Königswasser gereinigt wurde. Die Verwendung einer weitporigen Fritte bewährte sich nicht, weil die Salze dann teilweise mit ins Filtrat gelangten.

Das ausgefallene Imid wurde abfiltriert und mit wenig eiskaltem Äthanol gewaschen; es war nach dem Trocknen i. Vak. sofort schmelzpunktrein; Schmp. 249—250°.

Die eingeeengten Mutterlaugen ergaben ein unreines Produkt, das aus ziemlich viel Äthanol umkristallisiert wurde. Eine größere Reihe von Ansätzen lieferte aus 500 g I insgesamt 294 g *Imid IV*.

Verseifung des Imids IV: 30 g IV wurden in 450 ccm konz. Salzsäure und 450 ccm Wasser aufgenommen und 100 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten verdünnte man die schwach gelbliche Lösung mit ca. 500 ccm Wasser und schüttelte 10mal mit je 200 ccm Äther aus. Die Aufarbeitung der vereinigten äther. Auszüge ergab 31 g eines gelben sirupösen Öls. Aus Äther/Petroläther kristallisierten 12 g mit dem Schmp. 125—128°. Die öligen Mutterlaugen konnten zunächst noch zum Teil durch Zugabe von Petroläther kristallisiert werden; die erhaltenen Kristalle hatten aber einen niedrigen und sehr breiten Schmelzbereich (~80—120°) und ließen sich durch Umkristallisieren nur sehr schwer weiter reinigen.

Isomerisierung der öligen Ketodicarbonsäure V

1. Saure Isomerisierung:

a) Das nach Abtrennung des krist. Anteils (Va) verbliebene Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte (105 g), wurde in 1.5 l 6*n* HCl etwa 50 Stdn. unter Rückfluß gekocht

und das Reaktionsprodukt anschließend im Perforator mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 109 g braunes Öl, das man in Äther aufnahm, mit Aktivkohle behandelte und mit Natriumsulfat trocknete. Beim Einengen kristallisierten 32,5 g vom Schmp. 125–130°. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Anspritzen mit Petroläther eine weitere kristalline Fraktion (20 g) vom Schmp. 80–120° gewinnen, die sich aber durch Umkristallisieren nur sehr schwer reinigen ließ.

b) 110 g ölige Ketodicarbonsäure V wurden in 200 ccm Äther aufgenommen und nach Zugabe von 2 ccm Wasser unter Einleiten von HCl unter Rückfluß gekocht. Man impfte nach ungefähr 1 Stde. mit einem Kristall der *trans*-Ketodicarbonsäure Va (Schmp. 130 bis 132°) an, worauf die Reaktionslösung zu kristallisieren begann. Nach 5 Stdn. mußte die Reaktion abgebrochen werden, da der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei erstarrt war, der abgesaugt und im Exsikkator über KOH weitgehend von HCl befreit wurde. Das Rohkristallisat, 86 g, extrahierte man im Soxhlet mit Äther, behandelte das Produkt mit Aktivkohle und trocknete mit Natriumsulfat. Beim Einengen der Lösung konnten daraus 60 g krist. *trans*-Ketodicarbonsäure Va gewonnen werden.

Die bei dieser Isomerisierungsreaktion anfallenden Mutterlauge wurden nochmals in der gleichen Weise isomerisiert.

Aus 210 g nicht kristallisierender Säure ließen sich durch mehrfaches Wiederholen der Isomerisierungsreaktion insgesamt 183 g *trans*-Ketodicarbonsäure Va mit dem Schmp. 130 bis 132° gewinnen.

2. Alkalische Isomerisierung:

a) 89 g ölige Ketodicarbonsäure V wurden in 800 ccm 2*n* KOH unter Erwärmen gelöst und 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschließend säuerte man mit 20-proz. Schwefelsäure bis p_H 4 an und arbeitete wie bei der Isomerisierung mit HCl (1a) auf. Es fielen 30 g (~34 %) krist. Säure Va mit dem Schmp. 125–130° an.

b) 87 g ölige Ketodicarbonsäure V wurden in 500 ccm 2*n* KOH gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt: wie unter 2a) beschrieben; 28 g (~32 %) krist. Säure Va, Schmp. 126–130°.

Isomerisierung der kristallinen trans-Ketodicarbonsäure (Va)

1. Saure Isomerisierung: 5.19 g krist. Säure Va (Schmp. 130–132°) wurden in 150 ccm 4*n* H₂SO₄ 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten ätherte man aus, trocknete die äther. Phase mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Aus dem verbliebenen Öl konnten 1.14 g (22 %) kristallin zurückgewonnen werden; Schmp. 128–132°.

2. Alkalische Isomerisierung: 5.05 g krist. Säure Va (Schmp. 130–132°) kochte man in 200 ccm 2*n* KOH 4 Stdn. unter Rückfluß. Bei der Aufarbeitung (s. oben) wurden 1.44 g (~28.5 %) Säure kristallin erhalten; Schmp. 126–130°.

Darstellung des Dilactons VI

a) Durch Destillation von krist. Säure Va: 560 mg Säure (Schmp. 128–130°) wurden i. Hochvak. innerhalb von 1 Stde. destilliert, Sdp. 190–208°/0.01–0.001 Torr.

Das Produkt kristallisierte nach dem Anreiben mit Petroläther. Es ließ sich aus Aceton umkristallisieren. Ausb. 310 mg (60 % d. Th.); Schmp. 120–122°. Das IR-Spektrum wies keine Carboxylbande auf.

b) Durch Destillation öligere Säure (Va und b): 1.19 g ölige Säure (Gemisch von Va und Vb) gaben bei der Hochvak.-Destillation ein hellgelbes hochviskoses Öl, das aus wenig Aceton weiße sternchenförmig angeordnete Nadeln bildete. Umkristallisiert wurde aus

Aceton. Ausb. 620 mg (55 % d. Th.); Schmp. 120–122°. Der Misch-Schmp. mit dem aus krist. Säure Va erhaltenen Produkt war ohne Depression.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210.2) Ber. C 62.84 H 6.71 Gef. C 63.18 H 6.86

Die Substanz ist hygroskopisch.

Darstellung des 3-Methyl-3-carbomethoxy-cyclohexanol-(1)-propionsäure-(2 β)-methylesters (VII): Auf eine Suspension von 5 g der *Ketodicarbonsäure Va* (Schmp. 130–132°) in wenig Äther wurde so lange äther. *Diazomethan*-Lösung destilliert, bis kein Aufschäumen mehr eintrat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 5.43 g gelblich gefärbten *Dimethylester*, der undestilliert in 15 cm absol. Methanol aufgenommen wurde. Die auf –10° abgekühlte Lösung wurde unter magnetischem Rühren portionsweise mit 0.54 g festem Natriumborhydrid versetzt und das Gemisch nach Erwärmen auf Zimmertemp. 30 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad gekocht. Dann kühlte man ab, säuerte mit 2-proz. Schwefelsäure bis pH 4 an und kochte erneut 15 Min. unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit NaCl gesättigt und 6mal ausgeäthert. Die Aufarbeitung der vereinigten Ätherauszüge lieferte 4.92 g Öl.

Um den aus dem Hydroxydiester VII teilweise entstandenen Lactonester VIII abzutrennen, wurde das rohe Reduktionsprodukt an einer Kieselgelsäule (20 cm Höhe, 2 cm \varnothing , Kieselgel, hochaktiv, Benzol-Suspension, E. Merck) chromatographiert und mit Äther/Petroläther (40:60) eluiert. Die erste Fraktion enthielt neben VII nicht reduzierten Ester, während die nächsten Fraktionen im IR eine ausgeprägte OH-Bande aufwiesen und gereinigten Hydroxydiester VII lieferten.

$C_{13}H_{22}O_5$ (258.3) Ber. C 60.44 H 8.59 OCH_3 24.02 Gef. C 60.37 H 8.43 OCH_3 22.01

Durch weiteres Eluieren mit Äther/Petroläther konnte der Lactonester VIII erhalten werden, der nach Abdampfen des Lösungsmittels erstarrte und zweimal aus Äther umkristallisiert wurde. Farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 73–74°.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226.3) Ber. C 63.70 H 8.02 OCH_3 13.71 Gef. C 63.62 H 7.90 OCH_3 13.35

Die chromatographische Trennung ergab 2.7 g VII und 1.7 g VIII, wobei einige Übergangsfractionen zum Lactonester gerechnet worden sind.

Hydroxydiester VII aus dem Lactonester VIII über das Dikaliumsalz: 4.0 g krist. Lacton VIII (Schmp. 71–73°) löste man in 50 ccm Methanol, versetzte mit 100 ccm 2-proz. Kalilauge und kochte 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach vollständigem Abziehen des Lösungsmittels, die letzten Reste wurden durch mehrfaches Abdestillieren mit Benzol azeotrop entfernt, erwärmte man die zurückgebliebene Salzmasse einige Stdn. i. Vak., wobei nach mehrfachem Umschütteln ein staubfeines, weißes und völlig trockenes Pulver entstand. Dieses wurde unter Stickstoffatmosphäre rasch in ein mit 50 ccm absol. Tetrahydrofuran gefülltes Druckgefäß gebracht. Man spülte mit 100 ccm des gleichen Lösungsmittels nach und versetzte die entstandene Suspension mit 12 g geglühtem und gepulvertem Kaliumcarbonat sowie 50 ccm Methyljodid. Das Gefäß wurde mit einem Gummistopfen verschlossen, in ein Stativ gespannt und der Stopfen mit einer Klammer gesichert. Unter magnetischem Rühren erwärmte man die Reaktionsmischung 30 Stdn. auf 60° und rührte anschließend noch 65 Stdn. ohne zu erwärmen. Aufarbeitung: Die Suspension wurde über eine Glasfritte filtriert und der Rückstand mit absol. Äther nachgewaschen. Das klare, grünliche Filtrat lieferte nach dem Eindampfen und Filtrieren 4.13 g gelblichen Hydroxydiester VII, der ohne weitere Reinigung für den anschließenden Dieckmann-Ringschluß verwendet werden konnte. Das Produkt stimmte im IR-Spektrum mit dem bei der $NaBH_4$ -Reduktion anfallenden Hydroxydiester vollkommen überein.

Etwa 300 mg des Rohesters filtrierte man über eine kleine Säule (Höhe 8 cm, \varnothing 1 cm; Kieselgel, hochaktiv, Benzol-Suspension, E. Merck). Es wurde mit Äther/Petroläther (40:60) eluiert und eine mittlere Fraktion für die Analyse entnommen.

$C_{13}H_{22}O_5$ (258.3) Ber. C 60.44 H 8.59 OCH_3 24.02 Gef. C 60.00 H 8.23 OCH_3 23.82

Dieckmann-Ringschluß des Hydroxydiesters VII zu IX: Es wurde zunächst eine Apparatur zusammengestellt, mit deren Hilfe man den bei der Reaktion entstehenden Alkohol abdestillieren und damit das Gleichgewicht in Richtung der Kondensationsreaktion verschieben kann.

Ein 250-ccm-Dreihalskolben war mit Rührer, Stickstoffeinleitungsrohr und einer Vigreux-Kolonne versehen, deren oberer Schliff mit einer Brücke und angeschlossenem Vorstoß nebst Vorlagekolben verbunden war. Die beiden Schliffhülsen der Brücke trugen ein Thermometer sowie einen Tropftrichter mit Trockenrohr. Der Vorlagekolben wurde zum Trocknen der Apparatur 24 Stdn. vor Beginn der Reaktion mit P_2O_5 gefüllt. Dann wechselte man die Vorlage gegen einen leeren Kolben aus, gab 150 ccm absol. Toluol, 60 ccm absol. tert.-Butanol und 2 g Kalium in das Reaktionsgefäß und schaltete Rührmotor und Pilzheizhaube ein. Der Tropftrichter wurde mit einer Lösung von 6 g VII in 150 ccm absol. Toluol gefüllt. Nachdem das Kalium vollständig gelöst war, destillierte man, um überschüss. Butanol zu entfernen, solange Lösungsmittel über, bis das Thermometer auf der Brücke 110° anzeigte. Anschließend ließ man innerhalb von 2 Stdn. die Esterlösung zutropfen und destillierte in gleichem Maße Toluol und gebildeten Alkohol ab. Die gelbgefärbte, trübe Lösung rührte man noch $\frac{1}{2}$ Stde. und ließ sie dann über Nacht stehen. Gearbeitet wurde ausschließlich unter Stickstoffatmosphäre.

Aufarbeitung: Die erkaltete Reaktionslösung goß man auf eine mechanisch gerührte Mischung aus 250 g Eis, 10 ccm konz. Schwefelsäure und 100 ccm Äther. Es wurde sofort ausgeäthert und die Ätherphase zunächst zur Abtrennung saurer Bestandteile mit 10-proz. wäßriger Hydrogencarbonatlösung, dann zur Extraktion des Enolats 8 mal mit 25 ccm 15-proz. Kalilauge von 0° ausgeschüttelt. Die alkalischen Auszüge gab man jedesmal unmittelbar aus dem Schütteltrichter auf eine Mischung von 250 ccm Eis, 15 ccm konz. Schwefelsäure und 100 ccm Äther und schüttelte kräftig durch. Anschließend wurde die saure Lösung mehrfach ausgeäthert. Die Aufarbeitung der vereinigten Ätherphasen ergab 1.32 g rotes Öl.

Enolreaktion: Die alkohol. Lösung einer kleinen Menge des Ringschlußproduktes IX zeigte bei Zugabe von $FeCl_3$ -Lösung eine dunkelviolette Färbung.

Decarboxylierung des Ringschlußproduktes IX zu X

1.16 g IX kochte man mit 40 ccm Eisessig und 1 ccm Trifluoressigsäure 10 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Stickstoffatmosphäre. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein rotes Öl erhalten, das über Aluminiumoxyd filtriert wurde (Säulenhöhe 20 cm, \varnothing 2 cm; Al_2O_3 Woelm neutral, Akt.-Stufe II). Man eluierte mit 700 ccm Benzol und erhielt 360 mg helles Öl, das mit 9 ccm 3-proz. methanolischer Kalilauge 50 Min. unter Rückfluß gekocht wurde. Nach Abkühlen der gelben Lösung versetzte man mit gesätt. Kochsalzlösung und ätherte 6 mal aus. Die Aufarbeitung der vereinigten Ätherauszüge lieferte 280 mg gelbliches Öl, das an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde (Höhe der Säule 35 cm, \varnothing 1 cm; Al_2O_3 Woelm neutral, Akt.-Stufe II).

Benzol/Petroläther (90:10)-Eluat: Fraktionen 1–3, 68 mg, erwiesen sich im IR als identisch mit *8-Methyl-cis-hydrindandion-(1.4)*. Fraktion 5, 82 mg, war im IR identisch mit dem durch Abbau aus natürlichem Vitamin D_3 gewonnenen *8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-on-(1) (X)*.

36 mg *racem. X* wurden in 2.5 ccm absol. Benzol und 0.15 ccm absol. Pyridin gelöst und nach Zusatz von 67 mg *3.5-Dinitro-benzoylchlorid* 2 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtig-

keitsausschluß gekocht. Nach dem Erkalten goß man auf eine gesätt. NaHCO_3 -Lösung und ätherte 5 mal aus. Die Aufarbeitung der vereinigten äther. Auszüge ergab 54 mg braunes, zähes Öl, das man nach Lösen in 2 ccm Äthanol mit methanol. *Semicarbazidlösung* versetzte und 15 Min. kochte. Anschließend wurde bis auf 1.5 ccm eingengt und der Niederschlag abfiltriert; Ausb. 54 mg. Der Schmp. betrug nach mehrmaligem Umkristallisieren 229–231°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$ (419.4) Ber. C 51.55 H 5.05 N 16.70 Gef. C 52.10 H 5.14 N 16.37

B. Optisch aktive Verbindungen

Darstellung der beiden optisch aktiven 8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-one-(1) (X)

Racemattrennung mit 2 Mol Brucin und Isolierung der (+)-Säure: Die siedende Lösung von 10 g *racem. Ketodicarbonsäure Va* in 250 ccm Chloroform wurde mit einer Lösung von 18.92 g *Brucin-dihydrat* in 250 ccm Aceton versetzt. Man engte bis zur beginnenden Kristallisation ein (auf ca. 350 ccm) und ließ erkalten. Anschließend wurde das ausgefallene Brucinsalz, 12.32 g, abfiltriert. Durch weiteres Einengen konnten nochmals 1.74 g Salz abgetrennt werden. Somit wären insgesamt 14.06 g *Brucinsalz* gewonnen worden, Schmp. 218–219° (Kofler-Heizmikroskop).

Das Brucinsalz löste man in 200 ccm Chloroform und versetzte mit der gleichen Menge Aceton. Dann wurde bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt abfiltriert; 10.1 g *Brucinsalz*, Schmp. 220–222°. Eine kleine Probe kristallisierte man in dieser Weise noch zweimal um, Schmp. 222–224°.

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$ (622.7) Ber. C 65.58 H 6.80 N 4.50 Gef. C 65.85 H 6.77 N 4.57

Spaltung des krist. Brucinsalzes: Die Lösung von 10.1 g krist. *Brucinsalz* (Schmp. 220–222°), in 250 ccm CHCl_3 gelöst, wurde auf eine mit saurem Kieselgel ($n \text{ HCl}$; 70 Min. bei 120° getrocknet) beschickte Säule (Höhe 42 cm, \varnothing 4.5 cm) gegeben; anschließend wurde mit etwa 3–4 l eines Gemisches aus 80 % Benzol (wasserhaltig) und 20 % Aceton eluiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein schwach bräunliches Öl, das man in 50–70 ccm Äther aufnahm und bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzte. Nach Reiben an der Gefäßwand mit einem Glasstab kristallisierte die Säure in weißen Nadeln, 2.98 g, Schmp. 101–103°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther: Schmp. 107–109°. $[\alpha]_D^{20}$: +16.0° ($c = 1.01$, in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (228.2) Ber. C 57.88 H 7.07 Gef. C 57.49 H 7.20

Überführung der (+)-Ketodicarbonsäure in das (-)-8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-on-(1): 8.4 g kristalline (+)-*Ketodicarbonsäure* ergaben bei der Veresterung mit *Diazomethan* 8.5 g Dimethylester, der, wie beim Racemat beschrieben, mit NaBH_4 reduziert und an Kieselgel chromatographiert wurde; 4.53 g Hydroxydiester.

Nach dem Dieckmann-Ringschluß sowie nach anschließender Decarboxylierung und Verseifung erhielt man 289 mg Rohprodukt, das sich ebenso wie das Racemat an Aluminiumoxyd mit Benzol/Petroläther auftrennen ließ.

Die mittleren Fraktionen, insgesamt 162 mg, kristallisierten sogleich nach Abdampfen des Lösungsmittels. Sie wurden vereinigt und aus Äther/Petroläther 2 mal umkristallisiert; 94 mg, Schmp. 85–87°. $[\alpha]_D^{20}$: –110° ($c = 0.54$, in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.34 H 9.62

Racemattrennung mit 1 Mol Brucin und Isolierung der (-)-Säure: 20 g *racem. Ketodicarbonsäure Va* (Schmp. 129–131°) und 20.8 g *Brucin-dihydrat* löste man in je 250 ccm Aceton, vereinigte beide Lösungen und dampfte bis auf ca. 200 ccm ein. Dabei fiel bereits ein großer Teil des krist. *Brucinsalzes* aus. Nach dem Aufbewahren über Nacht im Tiefkühlschrank

konnten 27.83 g (+)-Brucinsalz isoliert und abgetrennt werden. Um die letzten Reste des noch in Lösung befindlichen Brucinsalzes zu entfernen, wurde die Lösung bis zur starken Trübung mit Äther versetzt und unter Verschluss eine Weile kräftig durchgeschüttelt. Den ausfallenden Niederschlag filtrierte man ab. Das Filtrat mit der gewünschten (-)-Säure wurde eingeeengt und über eine mit neutralem Kieselgel (3 Stdn. bei 140° getrocknet) beschickte Säule (\varnothing 4.5 cm; Länge 12 cm) filtriert, wobei mit 1000 ccm eines Gemisches aus 80 % Benzol und 20 % Aceton eluiert wurde. Nach dem Eindampfen des Filtrats verblieben 9.1 g farbloses Öl, das man in Äther aufnahm und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzte. Nach dem Reiben an der Gefäßwand und Animpfen kristallisierte das Produkt rasch durch.

Es konnten auf diese Weise 6.5 g *krist. (-)-Säure* gewonnen werden. $[\alpha]_D^{20}$: -15.8° ($c = 1.01$, in CH_2Cl_2).

Eine Probe wurde zweimal aus Äther/Petroläther umkristallisiert. $[\alpha]_D^{20}$: -16.0° ($c = 1.0$, in CH_2Cl_2), Schmp. 103–106°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (228.2) Ber. C 57.88 H 7.07 Gef. C 57.64 H 6.95

Die Präparate enthalten meistens noch geringe Reste an (+)-Säure, deren Entfernung schwierig, jedoch nicht erforderlich ist, da das hieraus entstehende *racem.* Hydrindanolon ölig ist und die Abtrennung des kristallinen (+)-Hydrindanolons nicht behindert.

Überführung der (-)-Ketodicarbonsäure in das (+)-8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-on-(1) (X): 5 g (-)-Ketodicarbonsäure ($[\alpha]_D^{20}$: -15.5° , Schmp. 103–105°) gaben bei der Veresterung mit Diazomethan 5.76 g Dimethylester. Nach der NaBH_4 -Reduktion und der chromatographischen Reinigung konnten 3.04 g Hydroxydiester in die Dieckmann-Reaktion eingesetzt werden. Die anschließende Decarboxylierung und Verseifung führte auf der Endstufe zu 207 mg Rohprodukt. Die chromatographische Reinigung (s. Racemat) ergab 33 mg *krist. (+)-Hydrindanolon X*, das man zweimal aus Äther/Petroläther umkristallisierte; Schmp. 85–87°. Der Misch-Schmp. mit dem durch Abbau gewonnenen (+)-8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-on-(1)²⁾ zeigte keine Depression. Beide Produkte stimmten auch im IR-Spektrum vollkommen überein. $[\alpha]_D^{20}$: $+111^\circ$ ($c = 0.8$, in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.62 H 9.73