

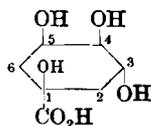
### 153. Rudolf Grewe und Werner Lorenzen: Die Überführung der Shikimisäure in Chinasäure

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel]

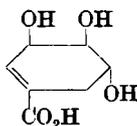
(Eingegangen am 6. Juni 1953)

Das Eykmansche Dibromid der Shikimisäure hat Chinasäure-Konfiguration. Es liefert bei der Behandlung mit Silbercarbonat ohne Waldensche Umkehrung das Lacton der 6-Brom-chinasäure, welches sich katalytisch zu Chinasäure reduzieren läßt.

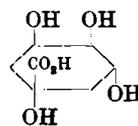
Die von J. F. Eykman<sup>1)</sup> entdeckte Shikimisäure ist, wie H. O. L. Fischer und G. Dangschat in einer Reihe von Arbeiten<sup>2)</sup> gezeigt haben, mit der Chinasäure chemisch nahe verwandt. Formal müßte die Chinasäure durch Wasser-Abspaltung direkt in Shikimisäure überführbar sein. Die Durchführung dieser auf den ersten Blick sehr einfach scheinenden Reaktion bereitet



Chinasäure



Shikimisäure



„Epichinasäure“

jedoch große experimentelle Schwierigkeiten, weil die Chinasäure und ihre Derivate bei der Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln bicyclische Lactone bilden, deren tertiäre Oxygruppe an einem Brückenkopf steht und deshalb in Übereinstimmung mit der Bredtschen Regel nicht abgespalten werden kann. Man versteht deshalb auch den großen Umweg, den G. Dangschat und H. O. L. Fischer<sup>3)</sup> einschlagen mußten, um die gesuchte chemische Beziehung zwischen den beiden Säuren herzustellen. Sie gelang ihnen über ein Derivat des Chinasäurenitrils. Stattdessen haben wir einen neuen Beweis für den konfigurativen Zusammenhang zwischen Chinasäure und Shikimisäure gefunden, die nur wenige, präparativ leicht durchführbare Reaktionsstufen erfordert.

Wir sind in umgekehrter Richtung vorgegangen, indem wir versuchten, Wasser an die Doppelbindung der Shikimisäure anzulagern. Hierbei wird allerdings das Kohlenstoffatom 1 des Ringes zu einem neuen Asymmetriezentrum, und es bleibt deshalb die Frage offen, ob bei der Reaktion die natürliche Chinasäure entsteht, deren Carboxygruppe bei der von uns gewählten Schreibweise nach „unten“ stehen muß, oder ob man eine isomere Säure erhält, die mit einer nach „oben“ stehenden Carboxygruppe zu formulieren wäre. Das von uns gewählte Verfahren hat zur „richtigen“ Anordnung der Substituenten am Kohlenstoffatom 1 geführt, doch sind im Laufe unserer Arbeit mehrere

<sup>1)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 1278 [1891].

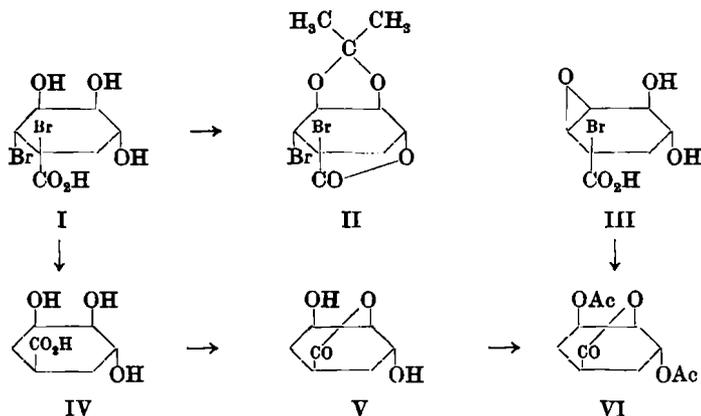
<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta 17, 1200 [1934], 18, 1204, 1206 [1935], 20, 705 [1937].

<sup>3)</sup> Naturwissenschaften 26, 562 [1938]; Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 4, 199 [1950]; C. 1950 II, 1110.

neue Stoffe hergestellt worden, die sich konfigurativ in diesem Punkte voneinander unterscheiden. Wegen des Fehlens einer rationellen Nomenklatur für asymmetrische Ringverbindungen haben wir deshalb den Begriff der „Epi“-Reihe eingeführt, womit diejenigen Säuren bezeichnet werden sollen, die aus der Chinasäure schematisch durch Vertauschung von Carboxygruppe und tertiärer Oxygruppe hervorgehen.

Die Doppelbindung der Shikimisäure ist ziemlich reaktionsträge. Bromwasser wird zwar rasch entfärbt, doch beruht diese Reaktion hauptsächlich auf einer oxydativen Zerstörung des empfindlichen Moleküls. Das Dibromid der Shikimisäure läßt sich jedoch nach Eykman<sup>1)</sup> darstellen, wenn man eine etwa 50-proz. Lösung von Shikimisäure in Wasser mit elementarem Brom versetzt. Nach einiger Zeit bildet sich ein dunkler Sirup, aus dem das gesuchte Dibromid langsam und in mäßiger Ausbeute auskristallisiert. Wir haben einfach trockne Shikimisäure mit der berechneten Menge Brom zusammengebracht. Nach einiger Zeit ist die Bromfarbe verschwunden. Die weitere Reinigung des Reaktionsproduktes liefert das linksdrehende Dibromid in einer Ausbeute von 84 % d.Theorie. Außerdem gewinnt man in kleiner Menge (1.5 %) eine etwas höher schmelzende, bromhaltige Substanz, die im Gegensatz zum Hauptprodukt rechtsdrehend ist und keine sauren Eigenschaften besitzt.

Wir erteilen dem Eykmanschen Dibromid die Konfiguration I, weil es mit Aceton kondensierbar ist und dann ein charakteristisches, kristallines Lacton II liefert. In dieser Verbindung müssen die beiden *cis*-ständigen Oxygruppen durch den Isopropyliden-Ring verschlossen sein, so daß nur noch ein  $\gamma$ -Lacton-Ring zur Oxygruppe am Kohlenstoffatom 3 übrig bleibt. Der Lacton-Ring muß deshalb nach „unten“ stehen und folglich die zugehörige Säure I Chinasäure-Konfiguration haben. Hiermit stimmt überein, daß auch die Chinasäure bei der Acetonierung leicht ein entsprechendes Isopropyliden-lacton liefert.



Im Vergleich zu den gewöhnlichen  $\gamma$ -Oxy-fettsäuren sind die *cis*-Formen von  $\gamma$ -Oxy-cyclohexancarbonsäuren verhältnismäßig schwer lactonisierbar, weil ein solcher Ringschluß eine stärkere Deformation des Moleküls erfordert. Bei Substanzen vom Chinasäure-Typ ist die Entstehung eines  $\gamma$ -Lacton Ringes

unter dem Einfluß von Aceton offensichtlich mit der Bildung des Isopropyliden-Ringes gekoppelt. Spaltet man aus der vorliegenden Isopropyliden-Verbindung II das Aceton in bekannter Weise durch verdünnte wäßrige Säuren vorsichtig wieder heraus, so geht gleichzeitig auch der Lacton-Ring auf, und man erhält die Ausgangssäure I zurück.

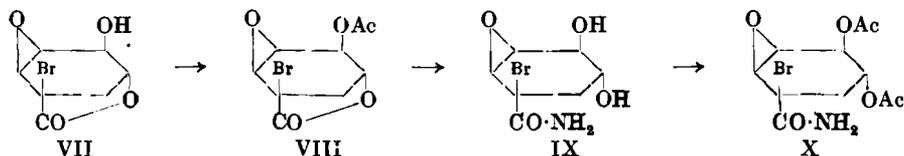
Bei der Bromierung der Shikimisäure werden die drei sekundären Oxygruppen nicht in Mitleidenschaft gezogen. Wenn man die beiden Bromatome durch katalytische Reduktion in gepufferter Lösung wieder entfernt, so erhält man die bekannte Trioxy-cyclohexancarbonsäure IV. Diese auch aus Shikimisäure durch Hydrierung direkt darstellbare Verbindung wurde von H. O. L. Fischer konfigurativ aufgeklärt, der zeigen konnte, daß sie sich im Gegensatz zum Chinasäure-Typ leicht lactonisiert und dann als Lacton V von Bleitetraacetat nicht mehr angegriffen wird. Es folgt daraus, daß die Trioxy-carbonsäure IV Epikonfiguration besitzt und daß somit die katalytische Hydrierung des Dibromids I von einer Waldenschen Umkehrung begleitet ist. Andererseits wird durch diese Versuche gezeigt, daß die drei Oxygruppen des Dibromids die gleiche räumliche Lage wie in der Shikimisäure selbst haben.

Das sekundäre Bromatom am Kohlenstoffatom 6 des Dibromids I steht wahrscheinlich nach „unten“ und damit dem tertiären Bromatom gegenüber, weil Halogene im allgemeinen *trans*-ständig an eine Doppelbindung addiert werden. Diese Annahme läßt sich im vorliegenden Falle auch experimentell stützen. Man weiß, daß Halogenhydrine in Gegenwart von Alkali leicht in Oxyde übergehen; bei cyclischen Halogenhydrinen ist eine Oxyd-Bildung nur dann möglich, wenn Halogenatom und Oxygruppe einander gegenüberstehen<sup>4</sup>). Nach unserer Formel I für das Dibromid sind die Voraussetzungen für eine solche *trans*-Abspaltung gegeben, denn in Nachbarschaft zum sekundären Bromatom steht eine Oxygruppe am Kohlenstoffatom 5 nach „oben“. Unserer Erwartung entsprechend gibt das Dibromid mit verd. wäßr. Alkali in der Kälte sofort eine bromhaltige Oxido-Verbindung, der die Formel III zukommen muß. Bei der anschließenden katalytischen Hydrierung wird zunächst ein Mol. Wasserstoff sehr rasch aufgenommen; die Hydrierung geht dann langsam weiter und ist erst nach Aufnahme eines zweiten Mol. Wasserstoff beendet; das Reaktionsprodukt ist bromfrei. Es wird zu seiner Charakterisierung acetyliert, worauf man das Diacetyl-lacton VI erhält, welches mit dem Acetylierungsprodukt aus dem Epidihydroshikimisäurelacton V identisch ist. Der Verlauf der katalytischen Hydrierung läßt sich durch die Annahme erklären, daß zunächst der Oxyd-Ring am Kohlenstoffatom 6 reaktiv geöffnet wird; anschließend wird das tertiär gebundene Bromatom unter Waldenscher Umkehrung durch Wasserstoff ersetzt.

Die Oxidosäure III ist eine ölige Substanz und deshalb schwierig als solche analysenrein darstellbar. Zu ihrer Charakterisierung und Festlegung der funktionellen Gruppen haben wir sie in verschiedene Derivate übergeführt. Beim

<sup>4</sup>) S. Winstein u. R. B. Henderson, in Elderfield „Heterocyclic Compounds“ I, 1 [1950].

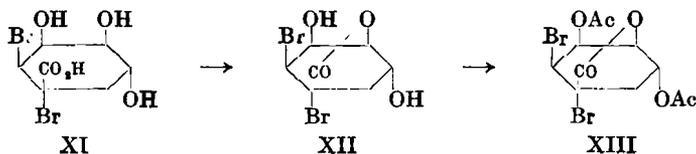
Erhitzen i. Vak. spaltet sie leicht Wasser ab und gibt dann das entsprechende kristalline Lacton VII.



Die ausgeprägte Fähigkeit unserer Oxidolactone zur Lactonisierung dürfte auf die Anwesenheit eines Oxyd-Ringes im Molekül zurückzuführen sein. In ähnlicher Weise wurde bereits die Neigung zur Lacton-Bildung der Isopropyliden-Derivate gedeutet.

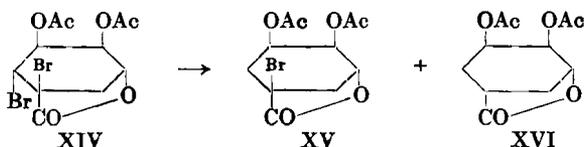
Das neue Oxidolacton VII hat nur noch eine freie Oxygruppe. Dementsprechend liefert es bei der Acetylierung ein Monoacetat VIII. Der Lacton-Ring gibt sich durch seine Aufspaltbarkeit mit Ammoniak zu erkennen. Geht man vom Acetyl-lacton VIII aus, so wird durch das Ammoniak gleichzeitig auch die Acetylgruppe abgespalten. Das auf diese Weise gebildete Amid IX besitzt nunmehr 2 freie Oxygruppen, wie man durch die Überführung in das Diacetat X beweisen kann.

Bei der Bromierung der Shikimisäure entsteht, wie bereits erwähnt, ein rechtsdrehendes Nebenprodukt, welches neutral reagiert und auf Grund der Elementaranalyse ein Dibrom-lacton sein muß. Offensichtlich vollzieht sich die Bildung des Lacton-Ringes ganz besonders leicht. Wir erklären diesen Befund durch die Annahme, daß bei der



Bromierung der Shikimisäure neben dem normalen Dibromid I auch die Epiform XI entsteht, die leicht ein spannungsfreies  $\delta$ -Lacton bilden kann. Dem rechtsdrehenden Nebenprodukt der Bromierung wird deshalb die Formel XII zugeschrieben. Zu seiner Charakterisierung wird es in das Diacetat XIII übergeführt.

Da das bei der Bromierung der Shikimisäure entstehende Nebenprodukt präparativ in ausreichender Menge nicht darstellbar ist, haben wir mit ihm auch keine weiteren Versuche zum Beweise seiner Konfiguration angestellt. Jedenfalls muß es sich vom Dibromid I konfigurativ unterscheiden. Das Dibromid I liefert nämlich bei der Acetylierung ein Diacetyl-lacton XIV, welches

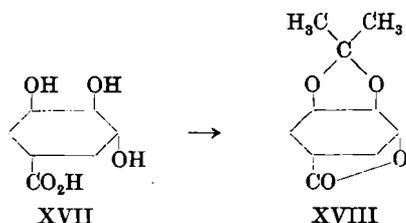


von dem aus dem Nebenprodukt gewonnenen Diacetat XIII verschieden ist. Unsere Annahme, daß die letztere Verbindung Epikonfiguration besitzt, wird durch diesen Befund gestützt.

Das Verhalten des Diacetyl-lactons XIV bei der Reduktion wurde genauer studiert. In schwach saurer Puffer-Lösung ist eine katalytische Reduktion möglich. Die Wasserstoff-Aufnahme ist zwar verhältnismäßig träge, doch kann man auf diese Weise den größten Teil des im Lacton enthaltenen Broms entfernen. Aus dem Reaktionsgemisch erhält man nach dem Umkristallisieren eine kleine Menge der Monobrom-Verbindung XV und als Hauptprodukt das bromfreie Diacetyl-lacton XVI.

Verschiedene Argumente sprechen für die Richtigkeit dieser Formulierung. Es ist anzunehmen, daß unter den gewählten Bedingungen der  $\gamma$ -Lacton-Ring nicht aufgeht und daß deshalb auch ein Konfigurationswechsel am Kohlenstoffatom 1 nicht stattfinden kann. Würde das tertiäre Bromatom erst dann durch Wasserstoff ersetzt, nachdem sich intermediär die offene Oxyssäure gebildet hat, so müßte Waldensche Umkehrung eintreten und sich anschließend ein neuer  $\delta$ -Lacton-Ring bilden. Dies würde die unwahrscheinliche Hilfsannahme erfordern, daß gleichzeitig eine Acylgruppe an eine *trans*-ständige Oxygruppe wandert. Das Reaktionsprodukt wäre dann das bereits bekannte Epidiacetyl-lacton VI, von dem aber unser bromfreies Reaktionsprodukt XVI verschieden ist.

Ein direkter Konfigurationsbeweis gelingt, wenn man aus der neuen Verbindung XVI die Acetylgruppen vorsichtig abspaltet. Gleichzeitig wird, wie auch zu erwarten ist, der  $\gamma$ -Lacton-Ring geöffnet. Die entstehende Dihydro-



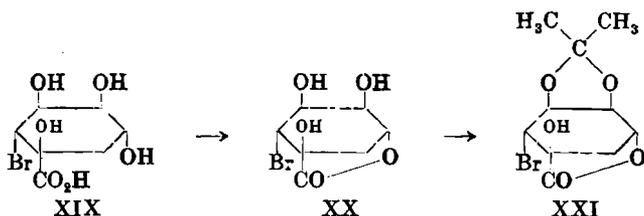
shikimisäure XVII ist ölig. Zum Unterschied von der Epidihydroshikimisäure (IV) gibt sie mit Aceton das Isopropyliden-lacton XVIII, eine Eigenschaft, welche nur bei Stoffen mit Chinasäure-Konfiguration beobachtet wird.

Die in der vorstehenden Versuchsreihe beschriebene Monobrom-Verbindung XV käme als Ausgangsmaterial für eine Überführung in die Chinasäure in Frage, wenn sie sich, etwa durch eine selektive katalytische Hydrierung, in ausreichender Menge darstellen ließe. Das ist jedoch nicht der Fall. Wir haben deshalb die Reihenfolge der Umsetzungen umgetauscht und das Dibromid I zunächst partiell hydrolysiert, um anschließend das noch verbleibende Bromatom herauszureduzieren.

Die partielle Hydrolyse mit Alkali verläuft nicht im gewünschten Sinne, denn es reagiert zuerst das sekundäre Bromatom unter Bildung der bereits beschriebenen Oxido-Verbindung III. Unter dem Einfluß von Silbercarbonat dagegen tritt nur das tertiäre Bromatom in Reaktion. Dieses wird gegen eine Oxygruppe ausgetauscht, ein Vorgang, bei dem unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Konfiguration erfahrungsgemäß erhalten bleiben sollte. Wir können deshalb dem Reaktionsprodukt die Formel XIX zuerteilen.

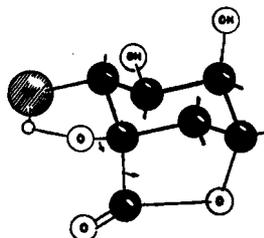
Die neue Säure XIX lactonisiert sich mit großer Leichtigkeit; setzt man sie aus ihren Salzen vorsichtig in Freiheit, so erscheint zunächst ein sauer reagierendes Öl, welches im Verlaufe einiger Tage in eine neutrale, kristalline

Verbindung übergeht, der die Formel XX zukommt. Dieses Lacton hat schon Eykman<sup>1)</sup> auf ähnliche Weise gewonnen, allerdings hat er es nicht näher charakterisiert. Der Konfigurationsbeweis läßt sich jedoch leicht durch Überführung in die Isopropyliden-Verbindung XXI erbringen. Hiermit wird gleichzeitig unsere obige Annahme gestützt, daß beim Austausch des tertiären Bromatoms gegen die Oxygruppe durch Silbercarbonat keine Waldensche Umkehrung erfolgt ist.



Das Brom-lacton XX wird auch erhalten, wenn man Unterbromige Säure an Shikimisäure anlagert. Bei diesem direkten Verfahren sind jedoch die Ausbeuten sehr niedrig, weil stets ein großer Teil der Shikimisäure oxydativ zerstört wird. Mit Unterchloriger Säure geht die Reaktion etwas besser, sie bleibt aber präparativ unbefriedigend.

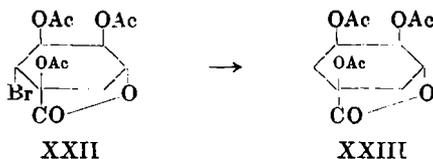
Die neue Säure XIX kann bereits als ein Derivat der Chinasäure aufgefaßt und somit als 6-Brom-chinasäure bezeichnet werden. Die Leichtigkeit, mit der sie sich schon bei Raumtemperatur lactonisiert, läßt sich durch die Annahme erklären, daß das Bromatom mit der benachbarten tertiären Oxygruppe in Wechselwirkung tritt. Die beiden genannten funktionellen Gruppen haben *trans*-Konfiguration und liegen deshalb, wenn man die Sesselform des Cyclohexan-Ringes berücksichtigt, annähernd in der äquatorialen Ebene (Abbild.).



Abbild. Raummodell des Lactons XX

Hierdurch ist die Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke und damit eines lockeren 5-Ringes gegeben, dessen Ringglieder umso vollkommener in einer Ebene liegen, je mehr sich das Kohlenstoffatom 1 im Sinne der angegebenen Pfeile verdreht. Hierdurch wird gleichzeitig die Lactonisierung begünstigt.

Das Lacton XX wird als 6-Brom-chinid bezeichnet. Es liefert bei der Acetylierung in fast 90-proz. Ausbeute das kristallisierte Triacetyl-Derivat XXII.



Wenn man anschließend in schwach saurer Lösung katalytisch hydriert, so entsteht in 80-proz. Ausbeute das bromfreie Lacton XXIII. Dieses ist

linksdrehend und schmilzt bei 132°. Es ist identisch mit dem Triacetyl-chinid aus Chinasäure und läßt sich dementsprechend durch alkalische Verseifung nach bekannten Methoden in Chinasäure überführen.

Ganz entsprechend kann man auch aus dem 6-Brom-chinid XX durch katalytische Hydrierung direkt Chinasäure bekommen. Zur Charakterisierung der so erhaltenen Chinasäure, die nur unter Verlusten gereinigt werden kann, stellt man am besten durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wiederum das Triacetyl-chinid XXIII dar, welches sich durch eine besonders gute Kristallisationsfähigkeit auszeichnet. Auf beiden Wegen erhält man am Ende etwa die gleiche Menge Triacetyl-chinid. Die Ausbeute, bez. auf die Shikimisäure über alle 4 Stufen, beträgt 50% d.Theorie.

Zur Gewinnung der Shikimisäure verwenden wir die Früchte des japanischen giftigen Sternanis, die uns von Shionigi & Co., Osaka, Japan, zur Verfügung gestellt wurden. Ferner haben wir eine größere Menge reine Shikimisäure von der F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G., Basel, erhalten. Den genannten Firmen sprechen wir für ihre Spende unseren Dank aus.

### Beschreibung der Versuche

Gewinnung der Shikimisäure: Die bisherigen Verfahren zur Gewinnung von Shikimisäure aus Sternanis sind entgegen den Angaben in der Literatur<sup>5)</sup> sehr verlustreich, weil sie ein häufiges Umkristallisieren erfordern, bis der richtige Schmelzpunkt und vor allem der richtige Drehwert erreicht ist. Durch eigene Testversuche<sup>6)</sup> wurden in der Rohshikimisäure Glucose und Fructose sowie Mesoinosit papierchromatographisch nachgewiesen; dagegen findet man keine Chinasäure. Bei den störenden Begleitstoffen dürfte es sich hauptsächlich um neutrale, wasserlösliche Verbindungen handeln, die durch einen geeigneten Austauscher entfernbar sein müßten. Hierauf gründet sich unser neues Verfahren<sup>7)</sup>, welches die in der Droge vorhandene Shikimisäure auf sehr einfache Weise nahezu quantitativ erfaßt.

27 g trockene Früchte des japan. giftigen Sternanis (*Illicium religiosum*) werden fein gemahlen und 4 mal mit je 70 ccm Alkohol 20 Min. unter Rückfluß extrahiert. Man dampft die vereinigten Extrakte i.Vak. ab, nimmt den Rückstand in 90 ccm heißem Wasser auf, versetzt die braune, trübe Lösung mit 0.4 ccm einer 20-proz. Formalin-Lösung und erhitzt einige Minuten zum Sieden, bis die Begleitstoffe koaguliert sind und leicht abgesaugt werden können. Das hellgelbe, klare Filtrat wird mit einer Geschwindigkeit von 8 ccm/ccm Austauscher und Stunde über einen Anionen-Austauscher gegeben. Wir verwendeten hierfür 10 g Amberlite IR-4b, dessen Capacität bei den angegebenen Mengen zu 94% ausgenutzt wird. Man wäscht mit 25 ccm Wasser nach und eluiert anschließend zunächst mit 45 ccm 25-proz. Essigsäure, dann mit 25 ccm Wasser. Die Durchflußgeschwindigkeit von 8 ccm/ccm Austauscher und Stde. darf hierbei nicht überschritten werden. Man dampft das Eluat i.Vak. zur Trockne und bringt den Rückstand durch Anreiben mit wenig Methanol zur Kristallisation: 4.44 g = 16.5% der Droge. Das Rohmaterial schmilzt bei 182–184° ( $[\alpha]_D^{25}$ : -162°, in Alkohol, c = 2) und ist bereits nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol analysenrein; Schmp. 184°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -176° (in Alkohol, c = 2).

Shikimisäure-dibromid (I): 10.0 g fein gepulverte Shikimisäure werden mit 9.2 g Brom (1 Mol.) in ein Präparatenglas eingeschmolzen. Nach etwa 3–4 Wochen ist, wenn man öfters gut durchgeschüttelt hat, die dunkelbraune Farbe der Mischung in Hellgelb übergegangen. Man löst in 400 ccm kaltem Wasser, läßt die blaßgelbe Lösung noch einige Zeit stehen, bis sie ganz farblos geworden ist, filtriert und dampft möglichst rasch

<sup>5)</sup> S. Y. Chen, Amer. J. Pharmacy Sci. support publ. Health 101, 550, 622, 687 [1929].

<sup>6)</sup> A. Bokranz, Diplomarbeit Kiel, März 1952.

<sup>7)</sup> H. W. Herberg, Diplomarbeit Kiel, Dezember 1952.

aus einem geräumigen Kolben i.Vak. ab. Dabei darf die Temperatur des Heizbades 30° nicht überschreiten. Der kristalline, noch etwas feuchte Rückstand wird mit wenig Alkohol verrieben, abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen: 15.1 g. Die wäβr.-alkohol. Mutterlauge wird i.Vak. abgedampft und nach sorgfältigem Trocknen mit absol. Alkohol ähnlich wie oben behandelt, worauf man weitere 1.1 g ziemlich reines Dibromid I erhält; Ausb. insgesamt 16.2 g (84% d.Th.). Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus Alkohol um: Schmp. 196° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : 59.2° (in Wasser,  $c = 2.5$ ). Die alkohol. Mutterlauge werden zur Gewinnung der Epiverbindung XII verwendet.

Isopropyliden-lacton II: 2.0 g fein gepulvertes Shikimisäure-dibromid wird in 70 ccm einer 1-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Aceton bis zur Lösung maschinell geschüttelt, dann weitere zehn Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Man engt die filtrierte Lösung bis auf etwa 20 ccm i.Vak. ein, gibt 40 ccm Chloroform hinzu, wäscht mit Soda-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, dampft ab und erhitzt das hinterbleibende Öl i.Hochvak. auf 40–50°, um das aus dem Aceton entstandene Mesityloxyd zu entfernen. Man kristallisiert aus Ligroin um: Ausb. 0.5 g (20% d.Th.); Schmp. 126°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -24.4° (in Alkohol,  $c = 2$ ).

$C_{10}H_{12}O_4Br_2$  (356.0) Ber. C 33.73 H 3.40 Br 44.89 Gef. C 34.34 H 3.61 Br 44.49

Wird die Substanz mit etwa der 10fachen Menge 80-proz. Essigsäure 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, so gewinnt man nach dem Abdampfen i.Vak. und Umkristallisieren aus Alkohol das Dibromid der Shikimisäure zurück; Ausb. 75% d.Theorie.

Oxidosäure III: 2.0 g Shikimisäure-dibromid (I) werden in 100 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit genau 12 ccm  $n$  KOH (2 Moll.) langsam versetzt. Man läßt etwa 2 Stdn. stehen, bis die Lösung neutral reagiert, entfernt die Kalium-Ionen durch einen Austauscher, schüttelt zur Entfernung der Brom-Ionen mit der ber. Menge Silbercarbonat (0.83 g), filtriert und dampft i.Vak. zur Trockne. Das zurückbleibende, farblose, stark sauer reagierende Öl kristallisiert nicht. Es ist löslich in Wasser, Methanol, Äthanol und Aceton, unlöslich in Benzol und Ligroin, schwerlöslich in Äther.

Epidihydroshikimisäure (IV): 2.0 g Shikimisäure-dibromid (I) werden in 75 ccm Wasser gelöst, mit 2.0 g krist. Natriumacetat (1.2 Moll.) versetzt und mit 0.5 g frisch dargestellter 3-proz. Palladium-Tierkohle hydriert. Nach einer Stunde sind 97% der theoret. erforderlichen Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, schüttelt zur Entfernung der Brom-Ionen mit 1.73 g Silbercarbonat (1.05 Moll.), entfernt die Natrium-Ionen durch einen Kationen-Austauscher und dampft i.Vak. ab. Der erhaltene, fast farblose, sirupöse Rückstand wird aus wenig Alkohol umkristallisiert: 790 mg feine Nadeln (75% d.Th.); Schmp. 177–178°. Die Substanz ist identisch mit der durch direkte katalytische Hydrierung der Shikimisäure erhältlichen Verbindung<sup>2)</sup> (Misch-Schmp.).

Diacetyl-epidihydroshikimisäure-lacton (VI): 2.0 g Shikimisäure-dibromid (I) werden in 100 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 12 ccm  $1n$  KOH versetzt. Nach 2 Stdn. wird mit 0.5 ccm Eisessig angesäuert und mit 1 g frisch bereitetem Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Die für 1 Mol. ber. Menge Wasserstoff wird innerhalb 5 Min., das 2. Mol. Wasserstoff in weiteren 60 Min. aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft i.Vak. zur Trockne. Der sorgfältig getrocknete Rückstand wird mit einer Mischung aus 10 ccm Essigsäureanhydrid und 15 ccm Pyridin 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man i.Vak. ein, versetzt mit Wasser, nimmt in Chloroform auf, wäscht die Lösung mit Wasser, verd. Soda-Lösung, verd. Salzsäure und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Die Chloroform-Lösung wird eingeeengt und tropfenweise mit Petroläther versetzt, worauf Nadeln vom Schmp. 145° auskristallisieren; Ausb. 1.13 g (78% d.Th.). Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man Epidihydroshikimisäure-lacton (entspr. IV) nach bekanntem Verfahren<sup>2)</sup> acetyliert (Misch-Schmp.).

Oxidolacton VII: Die ölige Oxidosäure III wird i.Vak. (0.05 Torr) solange auf 110° erhitzt, bis keine Blasen mehr entwickelt werden. Danach wird die Badtemperatur auf 125° erhöht. Das übergelassene dickflüssige Öl kristallisiert in der Vorlage. Es ist mäßig

löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol, schwerlöslich in Wasser und Ligroin. Man kristallisiert am besten aus Chloroform + Petroläther um. Ausb. 1.0 g (70% d. Th.), Schmp. 134°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -84.8° (in Alkohol,  $c = 1.0$ ).

$C_7H_7O_4Br$  (235.1) Ber. C 35.77 H 3.00 Br 34.00 Gef. C 36.16 H 3.02 Br 34.26

Acetyl-oxidolacton VIII: 4.0 g Shikimisäure-dibromid (I) werden in 150 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit genau 24 ccm 1*n* KOH (2 Moll.) langsam versetzt. Man läßt 2 Stdn. stehen, gibt unter Rühren 12 ccm 1*n* HCl hinzu und dampft i.Vak. ein. Der gut getrocknete Rückstand wird 24 Stdn. mit einer Mischung aus 18 ccm Essigsäureanhydrid und 24 ccm Pyridin bei Raumtemperatur behandelt. Dann dampft man zum größten Teil i.Vak. ab, versetzt mit Wasser, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, verd. Soda-Lösung, verd. Salzsäure und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Chloroforms destilliert man aus einer kleinen Retorte im Hochvakuum. Zwischen 135 und 145°/0.03 Torr gehen 3.0 g (91% d.Th.) eines farblosen, zähen Öles über, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist.  $[\alpha]_D^{25}$ : -137° (in Alkohol,  $c = 2.1$ ).

$C_9H_9O_5Br$  (277.1) Ber. C 39.01 H 3.27 Br 28.84 Gef. C 39.33 H 3.40 Br 28.64

Oxidoamid IX: 1.07 g des vorstehenden Lactons werden in 20 ccm mit Ammoniak gesättigtem absol. Methanol gelöst. Nach 2-tägig. Stehenlassen im Eisschrank dampft man i.Vak. ab und kristallisiert mehrmals aus Alkohol, Essigester oder Benzol um. Ausb. 0.91 g (92% d.Th.), Schmp. 130–135° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : + 69° (in Alkohol,  $c = 1.8$ ).

$C_7H_{10}O_4NBr$  (252.1) Ber. C 33.34 H 4.00 N 5.56 Br 31.70

Gef. C 32.20 H 4.11 N 4.77 Br 30.62

Diacetyl-oxidoamid X: 0.53 g des vorstehenden Oxidoamids werden mit einer Mischung von 3 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Pyridin 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend engt man i.Vak. ein, versetzt mit Wasser, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit Soda-Lösung und Säure, trocknet über Natriumsulfat und dampft ab. Der Rückstand wird aus Benzol oder Chloroform + Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.58 g (85% d.Th.), Schmp. 176°,  $[\alpha]_D^{19}$ : -14.9° (in Alkohol,  $c = 1.9$ ).

$C_{11}H_{14}O_6NBr$  (336.2) Ber. C 39.20 H 4.20 N 4.17 Br 23.78

Gef. C 39.32 H 4.10 N 4.17 Br 23.86

Epidibromlacton XII: Die nach Abtrennung des Shikimisäure-dibromids (I) bei der Darstellung des Dibromids I zurückbleibende alkohol. Mutterlauge wird mit 10 ccm Wasser versetzt und bis zur sirupösen Konsistenz i.Vak. eingengt. Nach etwa 10 Tagen können 0.25 g (1.5% d.Th.) des in kaltem Wasser schwer löslichen Lactons isoliert werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Wasser erhält man Blättchen vom Schmp. 209–210°;  $[\alpha]_D^{18}$ : + 21.3 (in Alkohol,  $c = 1.5$ ).

$C_7H_5O_4Br_2$  (316.0) Ber. C 26.61 H 2.55 Br 50.59 Gef. C 27.01 H 2.55 Br 51.19

Diacetyl-Verbindung (XIII): 0.13 g des vorstehenden Epidibromlactons XII werden mit etwa 0.1 g wasserfreiem Natriumacetat in 2 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampft i.Vak. zur Trockne, nimmt in 5 ccm Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft wiederum i.Vak. zur Trockne. Der Rückstand (0.16 g = 92% d.Th.) kristallisiert und ist nahezu rein. Zur Analyse wird aus Alkohol umkristallisiert: Schmp. 171°;  $[\alpha]_D^{18}$ : 77° (in Alkohol,  $c = 0.5$ ).

$C_{11}H_{12}O_6Br_2$  (400.1) Ber. C 33.01 H 3.02 Gef. C 33.33 N 3.14

Diacetyl-lacton XIV: 18.3 g Shikimisäure-dibromid (I) werden mit 80 ccm Essigsäureanhydrid und 3 g entwässertem Natriumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Darauf wird i.Vak. abgedampft, kurze Zeit mit Wasser und einem Tropfen Pyridin durchgeschüttelt und in Chloroform aufgenommen. Man wäscht mit verd. Soda-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, dampft ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 18.6 g (85% d.Th.); Schmp. 153.5°, Sdp.<sub>0.02</sub> 170°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -67.9° (in Alkohol,  $c = 2.8$ ).

$C_{11}H_{12}O_6Br_2$  (400.1) Ber. C 33.01 H 3.02 Br 39.34 Gef. C 33.21 H 3.09 Br 39.92

Die Substanz verwandelt sich unter dem Einfluß von alkohol. Ammoniak in das Oxidoamid IX vom Schmp. 130–135° (Zers.).

Diacetyl-dihydroshikimisäure-lacton (XVI): 4.0 g des vorstehenden Diacetyl-lactons XIV, 4.0 g krist. Natriumacetat und 0.3 ccm Eisessig werden in 100 ccm

etwa 95-proz. Alkohol gelöst und mit 2 g frischem Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Es werden in etwa 2 Stdn. 90% der erforderlichen Menge Wasserstoff aufgenommen. Darauf werden noch 2 g Katalysator zugegeben und solange geschüttelt, bis die Wasserstoff-Aufnahme praktisch beendet ist. Man filtriert vom Katalysator ab, engt i.Vak. ein, versetzt mit Wasser, nimmt in Chloroform auf, wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ab. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Anreiben und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Chloroform + Petroläther bei 94–95° (Ausb. 90% d.Th.). Die Substanz enthält dann aber immer noch kleine Mengen einer bromhaltigen Verunreinigung, von der sie auch durch mehrmaliges Umkristallisieren aus *n*-Butanol nicht völlig befreit werden kann. Schmp. 98–99°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-11.0^\circ$  (in Alkohol,  $c = 1.8$ ); Beilstein-Probe schwach positiv.

$C_{11}H_{14}O_6$  (242.2) Ber. C 54.54 H 5.83 Gef. C 53.87 H 5.78

Zur Isolierung des bromhaltigen Nebenproduktes XV wird das in den Mutterlaugen angereicherte Material mehrmals aus nicht zu heißem Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.15 g; Schmp. 138°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+31.0^\circ$  (in Alkohol,  $c = 1.6$ ).

$C_{11}H_{13}O_6Br$  (321.1) Ber. C 41.13 H 4.08 Br 24.89 Gef. C 41.17 H 4.07 Br 25.10

Isopropyliden-dihydroshikimisäure-lacton (XVIII): 1.0 g des vorstehenden Diacetyl-dihydroshikimisäure-lactons (XVI) wird 24 Stdn. mit einer Lösung von 1.4 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser geschüttelt. Dann entfernt man die Kalium-Ionen durch einen Kationen-Austauscher und dampft i.Vak. ein. Es gelingt nicht, den sauer reagierenden sirupösen Rückstand zur Kristallisation zu bringen. Die Säure wird in 50 ccm einer 1-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Aceton gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird mit 5 g Bleicarbonat bis zur neutralen Reaktion geschüttelt, filtriert, abgedampft und in Chloroform aufgenommen. Man wäscht mit verd. Soda-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft i.Vak. zur Trockne. Der Rückstand wird aus Essigester + Petroläther umkristallisiert: 0.21 g (25% d.Th.), Schmp. 98–99°,  $[\alpha]_D$ :  $-38.1^\circ$  (in Alkohol,  $c = 2.3$ ).

$C_{10}H_{14}O_4$  (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 Gef. C 60.61 H 7.39

6-Brom-chinid (XX): a) Eine Lösung von 1.0 g Shikimisäure in der ber. Menge wäbr. Unterbromiger Säure wird 1–2 Tage im Dunkeln stehengelassen, bis Lackmuspapier von einem Tropfen der Lösung nicht mehr gebleicht wird. Man engt i.Vak. bis zur sirupösen Konsistenz ein. Beim Stehen im Eisschrank scheiden sich 0.22 g (17% d.Th.) 6-Brom-chinid aus, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 228–234° schmilzt. Aus der Mutterlauge werden 0.37 g Shikimisäure zurückgewonnen.

Läßt man Unterbromige Säure und Shikimisäure im Mol.-Verhältnis 2.2 : 1 miteinander reagieren, so beträgt die Ausbeute 32% d.Theorie.

Das auf die gleiche Weise aus Shikimisäure mit der ber. Menge Unterchloriger Säure herstellbare 6-Chlor-chinid wird zur Charakterisierung in das Triacetyl-Derivat übergeführt; Schmp. 133°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-33^\circ$  (in Alkohol,  $c = 0.8$ ), Ausb. 46% d.Th., bez. auf Shikimisäure.

$C_{13}H_{15}O_8Cl$  (334.7) Ber. C 46.65 H 4.52 Cl 10.59 Gef. C 46.67 H 4.32 Cl 11.32

b) 14.1 g Shikimisäure-dibromid (I) werden in 300 ccm Wasser zum größten Teil gelöst und mit 5.8 g Silbercarbonat 5 Stdn. geschüttelt. Darauf filtriert man vom Silberbromid ab, erhitzt zur Klärung der Lösung und Beschleunigung der Lactonisierung einige Zeit auf dem Dampfbad, filtriert, dampft i.Vak. ab und kristallisiert aus Wasser oder Alkohol um. Ausb. 9.15 g (85% d.Th.), Schmp. 230–233°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-20.8^\circ$  (in Wasser,  $c = 3.2$ ).

Läßt man eine Lösung der Verbindung XX mit der ber. Menge Soda-Lösung etwa 1 Tag stehen, erhitzt die nun neutral reagierende Lösung zur Vervollständigung des Umsatzes und zur Entfernung der Kohlensäure kurz zum Sieden und entfernt schließlich die Natrium-Ionen durch einen Kationen-Austauscher, so erhält man nach dem Abdampfen i.Vak. ein stark sauer reagierendes Öl, welches sich innerhalb von 3 Tagen von selbst und vollständig in das Ausgangslacton zurückverwandelt.

Isopropyliden-6-brom-chinid (XXI): 0.93 g des vorstehenden 6-Brom-chinids werden in 30 ccm einer 1-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Aceton

durch Schütteln gelöst und dann weiter 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird mit 3 g Bleicarbonat bis zur neutralen Reaktion geschüttelt, filtriert und i.Vak. zur Trockne gedampft: 0.8 g (74% d.Th.). Man kristallisiert aus Chloroform + Petroläther oder aus Benzol um; Schmp. 161°,  $[\alpha]_D^{15} : + 4^{\circ}$  (in Alkohol,  $c = 1.6$ ).

$C_{10}H_{13}O_5Br$  (293.1) Ber. C 40.97 H 4.47 Br 27.27 Gef. C 41.37 H 4.45 Br 27.43

Triacetyl-6-brom-chinid (XXII): 3.13 g 6-Brom-chinid werden mit 25 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann engt man bis zur Kristallisation i.Vak. ein, versetzt mit Wasser, nimmt in Chloroform auf, wäscht mit verd. Soda-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i.Vak. ab und kristallisiert aus Alkohol um. Ausb. 4.1 g (87% d.Th.), Schmp. 135°,  $[\alpha]_D^{20} : -30.3^{\circ}$  (in Alkohol,  $c = 1.8$ ).

$C_{13}H_{15}O_5Br$  (379.2) Ber. C 41.17 H 3.99 Br 21.08 Gef. C 41.28 H 4.06 Br 21.29

Triacetyl-chinid (XXIII): a) 2.0 g des vorstehenden Triacetyl-6-brom-chinids (XXII), 1.5 g krist. Natriumacetat und 0.3 ccm Eisessig werden in 150 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 0.5 g frisch vorbereitetem Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Dabei werden in etwa 1 Stde. 90% der ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Man gibt weitere 0.5 g Katalysator hinzu und schüttelt mit Wasserstoff, bis keine Aufnahme mehr erfolgt. Man filtriert, engt i.Vak. ein, versetzt mit Wasser, nimmt in Chloroform auf, wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i.Vak. zur Trockne. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert: Ausb. 1.3 g (80% d.Th.), Schmp. 131°,  $[\alpha]_D^{15} : -18.8^{\circ}$  (in Chloroform,  $c = 2.1$ ). Der Misch-Schmelzpunkt mit Triacetyl-chinid aus Chinasäure zeigt keine Erniedrigung.

b) 2.0 g 6-Brom-chinid und 1.36 g krist. Natriumacetat werden in 50 ccm Wasser gelöst und b. Ggw. von Palladium-Kohle hydriert. Nach 2 Stdn. sind etwa 94% der theoret. erforderlichen Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, schüttelt zur Entfernung der Brom-Ionen mit 1.1 g Silbercarbonat, filtriert, entfernt die Natrium-Ionen durch einen Kationen-Austauscher und dampft i.Vak. zur Trockne. Aus dem in wenig Wasser aufgenommenen sirupösen Rückstand scheiden sich langsam 0.84 g (55% d.Th.) Chinasäure ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser den richtigen Schmelzpunkt (160–161°) hat. Acetyliert man statt dessen den ganzen sirupösen Rückstand durch 3stdg. Kochen mit 10 ccm Essigsäureanhydrid, so erhält man das gut kristallisierende Triacetyl-chinid vom Schmp. 131° in einer Ausb. von 1.75 g (74% d.Th.).

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Clemens Schöpf, Darmstadt. Redaktion: Dr. Albert Ellmer, Freiburg i. Br.  
Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage)  
Weinheim/Bergstr.; Druck: Druckerei Winter, Heidelberg.

Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Alle Rechte vorbehalten, insbesondere die der Übersetzung. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. — All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. — Preis jährlich DM 100.—; Einzelheft DM 8.50. Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf eines Halbjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.