

295. Rudolf Grewe und Jürgen-Peter Jeschke: Die Synthese der 5-Dehydro-chinasäure

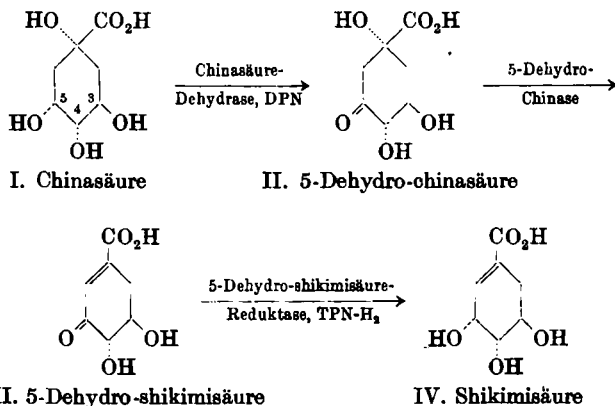
[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 8. Juni 1956)

5-Dehydro-chinasäure, ein natürliches Zwischenprodukt bei der Biosynthese aromatischer Verbindungen, ist aus Chinasäure durch Dehydrierung mit Salpetersäure leicht zugänglich. Ein Konstitutionsbeweis für die 5-Dehydro-chinasäure gründet sich auf den Befund, daß sich ihre Carbonylgruppe katalytisch zur Methylengruppe reduzieren läßt. Aus 5-Dehydro-chinasäure wird durch Wasserabspaltung 5-Dehydro-shikimisäure und daraus durch Reduktion Shikimisäure dargestellt.

Chinasäure (I) und Shikimisäure (IV) sind chemisch nahe miteinander verwandt. Man kann Shikimisäure über eine Reihe von Zwischenstufen in Chinasäure überführen, eine Reaktion, welche auf eine Wasseranlagerung hinausläuft¹⁾. Wenn man aber umgekehrt wasserabspaltende Mittel auf Chinasäure einwirken läßt, so erhält man nicht Shikimisäure, sondern das sehr beständige Lacton der Chinasäure, in welchem die tertiäre Hydroxylgruppe der Chinasäure an einem Brückenkopf steht und somit nicht mehr abspaltbar ist.

B. D. Davis und Mitarbb.²⁾ haben kürzlich nachgewiesen, daß sich die Umwandlung der Chinasäure in Shikimisäure auf enzymatischem Wege über die Zwischenstufen II und III bewerkstelligen läßt. Diese Zwischenstufen konnten aus bestimmten Stoffwechsel-Minusmutanten von *Escherichia coli* in Substanz isoliert werden; sie stellen natürliche Zwischenprodukte bei der Biosynthese aromatischer Verbindungen dar³⁾.



¹⁾ R. Grewe u. W. Lorenzen, Chem. Ber. **86**, 928 [1953].

²⁾ Experientia [Basel] **6**, 41 [1950]; Symposium sur le métabolisme microbien, Paris [1952], s. S. 32; S. Mitsuhashi u. B. D. Davis, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **15**, 54, 268 [1954]; H. Yaniv u. C. Gilvarg, J. biol. Chemistry **218**, 787 [1955].

³⁾ Chinasäure ist nur in Ausnahmefällen ein biologisches Zwischenprodukt. Normalerweise geht Glucose über eine C₇-Stufe direkt in 5-Dehydro-chinasäure bzw. 5-Dehydro-shikimisäure über; P. R. Srinivasan, M. Katagiri u. D. B. Sprinson, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4943 [1955].

Einige der oben formulierten enzymatischen Reaktionen lassen sich auch mit rein chemischen Mitteln erreichen. Es ist bekannt, daß die natürliche 5-Dehydro-chinasäure (II) bei der Behandlung mit Säuren sehr leicht 2 Moll. Wasser abspaltet und unter Aromatisierung in Protocatechusäure übergeht. Dabei wird die Stufe der 5-Dehydro-shikimisäure (III) durchlaufen. Ferner ist bekannt, daß die 5-Dehydro-shikimisäure (III) mit LiAlH_4 zu Shikimisäure (IV) reduziert wird. Diese Versuche sind allerdings in methodischer Hinsicht noch nicht näher erforscht, weil man bisher allein auf das sehr kostbare, biologische Material angewiesen ist. Aus diesem Grunde kommt dem ersten noch nicht verwirklichten Schritt in der obigen Reaktionsfolge eine besondere Bedeutung zu. Durch eine Dehydrierung der Chinasäure mit chemischen Mitteln würden die 5-Dehydro-chinasäure und deren Folgeprodukte erstmalig in präparativem Maßstab zugänglich werden.

Man weiß, daß die Chinasäure „ungemein leicht oxydabel“ ist⁴⁾, man hat jedoch bisher nur in 2 Fällen ein definiertes Oxydationsprodukt fassen können. Die Oxydation der Chinasäure mit Braunstein führte im Liebigschen Laboratorium zur Entdeckung des Chinons⁵⁾. O. Hesse⁶⁾ hat Chinasäure mit Brom behandelt und Protocatechusäure erhalten. Offensichtlich geht der Aromatisierung eine Dehydrierung voraus. Wir haben den Verlauf dieser Reaktion genauer studiert und werden darüber in einer besonderen Mitteilung berichten.

Ein vorzügliches Mittel zur präparativen Dehydrierung der Chinasäure ist Salpetersäure. Man läßt sie in bestimmter Konzentration unter Eiskühlung auf Chinasäure einwirken. Man verfolgt das Fortschreiten der Reaktion, indem man von Zeit zu Zeit den Reduktionswert der Mischung gegenüber Fehlingscher Lösung nach der Methode von K. Heyns und H. Paulsen⁷⁾ quantitativ bestimmt. Im Verlaufe der Reaktion färbt sich die Mischung blau. Um die Reaktion zu mäßigen, setzt man im geeigneten Augenblick etwas Eiswasser zu, worauf die blaue Farbe wieder zurückgeht. Es ist wichtig, daß die Chinasäure möglichst vollständig verbraucht wird, weil sie bei der Aufarbeitung stören würde. Nach etwa 48 Stdn. haben ungefähr 90% der eingesetzten Chinasäure reduzierende Eigenschaften angenommen. Dann wird die Reaktion durch Eingießen der Mischung in viel Wasser abgebrochen.

Die Aufarbeitung der stark verdünnten Lösung erfolgt durch Verdrängungs-chromatographie in Anlehnung an die von S. M. Partridge und R. C. Brimley⁸⁾ angegebene Versuchsanordnung. Die erste Fraktion enthält manchmal etwas unveränderte Chinasäure, dann folgt die Dehydrochinasäure, und den Schluß macht eine kleinere Fraktion, die auffallend stark reduzierende Eigenschaften besitzt.

Die mittlere Fraktion erweist sich im Papierchromatogramm als einheitlich. Bei möglichst vorsichtiger Aufarbeitung gelingt es, aus ihr die gesuchte De-

⁴⁾ P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 8, 195 [1925].

⁵⁾ A. Woskresensky, *Liebigs Ann. Chem.* 27, 257 [1838].

⁶⁾ *Liebigs Ann. Chem.* 112, 52 [1859]; 114, 292 [1868].

⁷⁾ *Chem. Ber.* 86, 833 [1953]. Fehlingsche Lösung wird durch 5-Dehydro-chinasäure bereits in der Kälte reduziert.

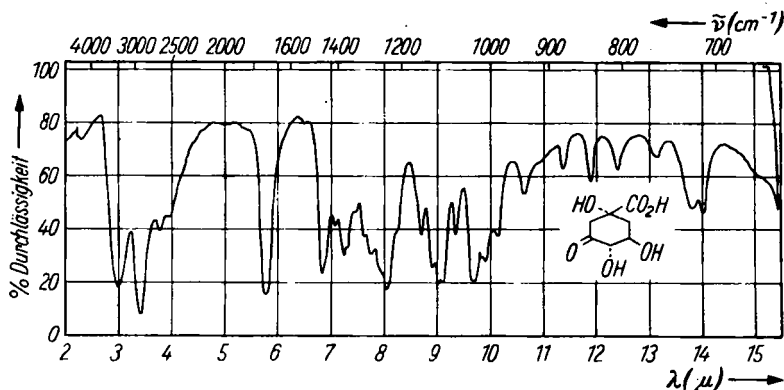
⁸⁾ *Biochem. J.* 51, 628 [1952].

hydrochinasäure in etwa 60-proz. Ausbeute, bezogen auf die eingesetzte Chinasäure, kristallin zu erhalten. Da das Ausgangsmaterial billig und das Verfahren verhältnismäßig einfach und gut reproduzierbar ist, stellt nunmehr die 5-Dehydro-chinasäure eine präparativ leicht zugängliche Substanz dar.

Unser Dehydrierungsprodukt hat die Zusammensetzung $C_7H_{10}O_6$. Es besitzt die gleichen chemischen Merkmale wie die von U. Weiss, B. D. Davis und E. S. Mingioli⁹⁾ eingehend beschriebene 5-Dehydro-chinasäure (II). Unsere Verbindung stimmt im Verhalten beim Schmelzen (Umwandlungspunkt in Protocatechusäure), im R_F -Wert und in den Farbreaktionen mit den Literaturangaben überein. Aus Fehlingscher Lösung scheidet sie in der Kälte erwartungsgemäß genau 2 Äquivalente Kupfer(I)-oxyd ab. Beim Erhitzen oder unter dem Einfluß starker Mineralsäuren verwandelt sie sich in Protocatechusäure. Schließlich besitzt unsere synthetische Substanz auch die erwartete biologische Aktivität.

Dr. Davis, der unsere Substanz freundlicherweise getestet hat, teilt uns darüber folgendes mit: "It supports growth of the mutant (170-143 S 1) which responds to 5-dehydroquinic or quinic acid but does not support growth of the mutant (83-1) which excretes 5-dehydroquinic and responds to dehydroshikimic acid. Like our 5-dehydroquinic and unlike quinic acid, your compound is biologically inactive after heating with alkali and supports growth of the dehydroshikimic requiring mutant after heating with acid. Judging from our rough assays, the sample you sent is at least 90% pure 5-dehydroquinic acid and contains no detectable (< 5%) quinic acid."

Das IR-Spektrum und auch das UV-Spektrum unserer Substanz weist gegenüber den Angaben über den Naturstoff, obwohl im Typus gleich, gewisse Abweichungen auf. Ferner ist der von uns gefundene Drehwert vom

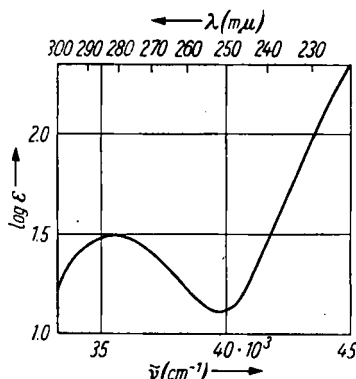


Abbild. 1. IR-Spektrum der synthet. 5-Dehydro-chinasäure (fest in Nujol)

Literaturwert verschieden. Inzwischen hat uns Dr. Davis eine Probe seiner kostbaren Substanz überlassen, für die wir ihm sehr dankbar sind. Der Misch-Schmelzpunkt zeigt keine Depression; der Drehwert stimmt mit dem unsrigen weitgehend überein. Der überaus empfindliche Naturstoff hat aber die vorhergegangene Aufbewahrung und den Transport offenbar nicht un-

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 5572 [1953].

versehrt überstanden, denn im Papierchromatogramm sind bereits kleine Beimengungen von Protocatechusäure deutlich zu erkennen. Die Lage der schwachen Carbonylbande der 5-Dehydro-chinasäure läßt sich unter diesen Umständen im UV nicht mehr bestimmen. In gleicher Weise werden alle anderen Präzisionsmessungen beeinträchtigt, so daß auch ein unmittelbarer Vergleich der IR-Spektren nicht möglich ist. Wir begnügen uns deshalb mit der Wiedergabe der UV- und IR-Kurven unserer synthetischen Verbindung, deren Reinigung durch die Möglichkeit, beliebig große Substanzmengen zu verwenden, sehr erleichtert ist.



Abbild. 2. UV-Spektrum der 5-Dehydro-chinasäure in Methanol

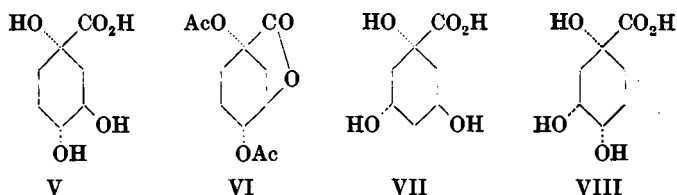
Die Konstitutionsformel für unser Dehydrierungsprodukt als 5-Dehydroverbindung wird gestützt durch einen von den biologischen Testreaktionen unabhängigen Strukturbeweis.

Die katalytische Reduktion der synthetischen Dehydrochinasäure in alkoholischer Lösung liefert, wie zu erwarten ist, unter Aufnahme von genau 1 Mol. Wasserstoff Chinasäure. Wenn man jedoch in $2n$ H_2SO_4 hydriert, so werden etwa 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen, und es entsteht eine neue kristalline Verbindung $C_7H_{12}O_5$. Die neue Verbindung muß demnach eine Trihydroxy-cyclohexancarbonsäure sein, weil formal unter diesen Bedingungen 1 Sauerstoffatom durch 2 Wasserstoffatome ersetzt worden ist. Th. Posternak und D. Reymond¹⁰⁾ haben ganz analoge Reaktionen in der Cyclit-Reihe beschrieben und gefunden, daß stets ein ringständiges Carbonylsauerstoffatom eliminiert wird und daß die neu entstandene Methylengruppe eindeutig den Ort der ursprünglichen Ketogruppe anzeigt. Es ist demnach zu erwarten, daß bei der katalytischen Reduktion aus unserer Dehydrochinasäure, sofern sie eine Verbindung mit einer Ketogruppe in 5-Stellung ist, die 5-Desoxy-chinasäure (V) entsteht.

Diese Voraussage trifft zu, wie sich folgendermaßen beweisen läßt: Das neue Reduktionsprodukt $C_7H_{12}O_5$ verbraucht 1 Mol. Perjodsäure, mit Acetanhydrid liefert es ein kristallines Diacetylacton $C_{11}H_{14}O_6$ (VI). Diese Eigenschaften

¹⁰⁾ Helv. chim. Acta 38, 195 [1955].

sind nur mit einer 5-Desoxysäure (V) vereinbar, denn eine 4-Desoxyverbindung müßte die Formel VII haben und würde dann keine Perjodsäure verbrauchen, während eine 3-Desoxyverbindung (VIII) kein Lacton geben könnte.



Dementsprechend muß unsere synthetische Dehydrochinasäure eine 5-Keto-Verbindung sein mit der bereits für den Naturstoff gültigen Formel II.

Wie eingangs erwähnt, haben Davis und Mitarbb.⁹⁾ 5-Dehydro-chinasäure (II) durch Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren in der Wärme teilweise in 5-Dehydro-shikimisäure (III) übergeführt. Diese chemische Methode ist aber sehr unvollkommen, da das Endprodukt der Säureeinwirkung in jedem Falle Protocatechusäure ist und III nur ein sehr labiles Zwischenprodukt darstellt. Der Nachweis, daß III tatsächlich intermediär entsteht, wurde auf biologischem Wege erbracht. Auch bei unserer synthetischen Substanz fiel der Säure-Test, wie aus dem oben zitierten Schreiben von Dr. Davis hervorgeht, positiv aus.

Wir haben die Produkte, die bei der Säurebehandlung aus II entstehen, papierchromatographisch untersucht und dabei neben viel Protocatechusäure eine stark reduzierende Säure gefunden, die sich durch ihren R_F -Wert von II unterscheidet und die gesuchte Verbindung III sein muß. Mit fortschreitender Reaktionsdauer durchschreitet die Menge der Säure III ein Maximum. Hierauf gründet sich eine Möglichkeit, III in Substanz aus den Produkten der Säureeinwirkung zu gewinnen. Man geht dabei am besten von der Chinasäure aus, die man, wie oben beschrieben, mit Salpetersäure oxydiert. Durch Verdünnen mit Wasser wird die Lösung auf eine geeignete Säurekonzentration gebracht, eine bestimmte Zeit lang zum Sieden erhitzt und dann der Austauschchromatographie unterworfen. Man erhält in etwa 15-proz. Ausbeute eine reduzierende, papierchromatographisch einheitliche Fraktion, die beim Eindampfen der Lösung direkt kristallisiert und in ihren Eigenschaften mit der Beschreibung¹¹⁾ der 5-Dehydro-shikimisäure (III) weitgehend übereinstimmt. Das gleiche gilt für den vorzüglich kristallisierenden 5-Dehydro-shikimisäure-methylester und für das entsprechende 2,4-Dinitro-phenylhydrazon (Tafel*).

Die Behandlung des 5-Dehydro-shikimisäure-methylesters mit Natriumborhydrid liefert zwei Reduktionsprodukte in ungefähr gleicher Menge. Der eine Stoff ist Shikimisäure-methylester, der durch Schmelzpunkt und Dreh-

¹¹⁾ I. I. Salamon u. B. D. Davis, J. Amer. chem. Soc. 75, 5567 [1953].

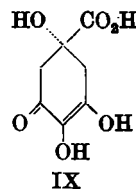
*) Anm. b. d. Korr.: Inzwischen hat Dr. Davis die synthetische 5-Dehydro-shikimisäure biologisch geprüft und die Identität mit dem Naturstoff einwandfrei festgestellt.

Eigenschaften der natürlichen und der synthet. 5-Dehydro-shikimisäure und ihrer Derivate

	aus Mutante <i>E. coli</i> (nach Davis ¹¹⁾)	synthetisch
5-Dehydro-shikimisäure (Hydrat)	$C_7H_8O_5 \cdot H_2O$	$C_7H_8O_5 \cdot H_2O$
Schmp.	150–152°	155°
$[\alpha]_D$ (in Äthanol)	-52.1° ($t=28^\circ, c=1.2$)	-52.2° ($t=20^\circ, c=0.9$)
UV-Maximum	234 m μ ($\log \epsilon = 4.083$)	234 m μ ($\log \epsilon = 4.081$)
5-Dehydro-shikimisäure- methylester	$C_8H_{10}O_5$	$C_8H_{10}O_5$
Schmp.	124–126°	130–131°
$[\alpha]_D$ (in Äthanol)	-47.1° \pm 3° ($t=24^\circ, c=0.24$)	-43.2° ($t=21^\circ, c=0.7$)
UV-Maximum	234 m μ ($\log \epsilon = 4.064$)	234 m μ ($\log \epsilon = 4.061$)
5-Dehydro-shikimisäure- methylester-2.4-dinitro- phenylhydrazon	—	$C_{14}H_{14}O_8N_4$
Schmp.	250–256°	256–257°

wert sowie durch den unmittelbaren Vergleich mit einem authentischen Präparat identifiziert wird. Die zweite Verbindung ist ein Methylester mit der gleichen Elementarzusammensetzung $C_8H_{10}O_5$; sie ist schwerer löslich, schmilzt höher und dreht weniger stark nach links als die erste. Offensichtlich handelt es sich hier um den Methylester einer diastereomeren Shikimisäure, die sich von der natürlichen Shikimisäure (IV) durch die räumliche Anordnung der Hydroxylgruppe in 5-Stellung unterscheidet.

Jene auffallend stark reduzierende Verbindung, welche bei unserer Oxydation der Chinasäure mit Salpetersäure als Nebenprodukt entsteht, liegt bisher nur in wäbr. Lösung vor; sie erscheint bei der Austauschchromatographie in der letzten Fraktion unmittelbar vor der Mineralsäure-Front, muß also eine ziemlich starke Säure sein. Wir vermuten, daß es sich um ein carbocyclisches Redukton¹²⁾ von der Formel IX handelt. Die Verbindung reduziert Silbernitrat sowie Jod in saurer Lösung; andererseits geht sie sehr leicht unter Wasserabspaltung in Gallussäure über.



Wir danken Herrn Dr. B. D. Davis für die Durchführung der biologischen Testversuche, ferner der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

5-Dehydro-chinasäure (II): Eine Aufschlammung von 20 g Chinasäure in 12 ccm Wasser wird auf 0° abgekühlt und langsam mit 27 ccm konz. Salpetersäure (d 1.40) versetzt. Die Mischung wird während der gesamten Versuchsdauer mit Eis gekühlt und durch einen Magnetstift gerührt. Sie färbt sich nach 10–12 Stdn. tief grünblau und entwickelt langsam nitrose Gase. Nach 30 Stdn. gibt man 25 ccm Wasser hinzu, worauf die Farbe im Verlauf mehrerer Stdn. wieder auf Hellgelb zurückgeht. Nach insgesamt 48 Stdn. verdünnt man mit Wasser auf 2.8 l.

Zur anschließenden Austauschchromatographie verwendet man eine Säule, die aus drei Teilen abnehmenden Durchmessers besteht (38 \times 280, 30 \times 180, 20 \times 200 mm). Der

¹²⁾ W. Mayer, R. Bachmann u. F. Kraus, Chem. Ber. 88, 316 [1955].

obere Teil enthält Amberlite IRA 400 in der Korngröße 0.15–0.25 mm, die beiden unteren Abschnitte sind mit dem gleichen Harz von 0.10–0.15 mm Korngröße gefüllt⁶). Der Austauscher wird vor dem Gebrauch mehrmals mit 2*n* NaOH und mit 2*n* HCl in der üblichen Weise abwechselnd behandelt, zuletzt mit Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen, in 2*n* Essigsäure aufgeschlämmt und so in die Säule eingefüllt. Man entfernt die überschüss. Essigsäure durch Auswaschen mit kohlenstoffsaurem dest. Wasser. Die oben gewonnene, verdünnte Reaktionslösung wird nun mit einer Geschwindigkeit von 70 bis 90 ccm pro Stde. auf die Säule gegeben. Anschließend wird mit 0.1*n* HCl und einer Durchflußgeschwindigkeit von 40–50 ccm pro Stde. entwickelt und die ablaufende Flüssigkeit mit Hilfe eines automatischen Fraktionsschneiders in Fraktionen von je 10 ccm aufgeteilt, die einzeln papierchromatographisch untersucht werden. Es wird aufsteigend mit *n*-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) chromatographiert (Papier: Schleicher & Schüll 2043 b).

Nachdem etwa 500 ccm Flüssigkeit abgelaufen sind, erscheint als erste Substanz die nicht umgesetzte Chinasäure. Man erkennt dies an dem Auftreten der optischen Aktivität der Lösung sowie im Papierchromatogramm beim Besprühen mit Bleitetraacetat-Lösung (R_F 0.30). Alsbald nimmt die Lösung reduzierende Eigenschaften an, die man mit Fehlingscher Lösung nach K. Heyns und H. Paulsen⁷) quantitativ bestimmt. Außerdem treten im Papierchromatogramm 2 Flecke auf, wenn man mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, welche etwas 2*n* NaOH enthält, besprüht. Eine der beiden Substanzen (R_F 0.15) ist nur in geringer Menge vorhanden; sie wurde nicht identifiziert. Die zweite Substanz (R_F 0.29) ist die gesuchte 5-Dehydro-chinasäure. Nach einer kleinen Zwischenfraktion von 50–70 ccm enthalten die folgenden 550–600 ccm des Filtrats als einzige reduzierende Substanz 5-Dehydro-chinasäure und keine Chinasäure. Sobald im Papierchromatogramm die Menge der 5-Dehydro-chinasäure abnimmt, fängt man den Nachlauf von etwa 100 ccm gesondert auf. Dieser Nachlauf enthält das Redukton IX.

Die Hauptfraktion wird i. Vak. bei niederer Temperatur vorsichtig abgedampft, in etwa 50 ccm Methanol aufgenommen und wieder vorsichtig abgedampft. Der Rückstand wird einige Stdn. i. Hochvak. getrocknet und dann in viel heißem Essigester gelöst. Aus der Lösung kristallisiert die 5-Dehydro-chinasäure aus. Weitere Mengen werden aus der Mutterlauge erhalten. Die Ausb. beträgt 12.5 g (63% d.Th.). Zur Reinigung wird in Aceton gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Chloroform versetzt. Man läßt im Kühlschrank kristallisieren. Die reine 5-Dehydro-chinasäure schmilzt bei 139 bis 140°, wobei sie sich in Protocatechusäure umwandelt. Die Schmelze erstarrt wieder und schmilzt dann ein zweites Mal bei 204°; $[\alpha]_D^{25}$: -44.5° ($c = 0.6$, in Alkohol); $\lambda_{\max} = 282 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1.50$). Reduktionsvermögen, nach Heyns und Paulsen: 27.9 mg Subst. verbr. 29.6 ccm 0.01*n* KMnO₄ (ber. 29.4 ccm).

C₇H₁₀O₆ (190.1) Ber. C 44.21 H 5.30 Gef. C 44.23 H 5.44

Bei einer Probe der authent. 5-Dehydro-chinasäure finden wir: Schmp. 139°, Misch-Schmp. 139°, $[\alpha]_D^{25}$: $-43.2^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0.35$, in Methanol), R_F 0.29 in Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5).

Umwandlung in Protocatechusäure: 470 mg 5-Dehydro-chinasäure werden in 25 ccm 1*n* HCl 2 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach einigen Tagen scheiden sich 105 mg Protocatechusäure ab, Schmp. 207°, Misch-Schmp. mit authent. Material 207°. Aus der Mutterlauge werden weitere 160 mg gewonnen, insgesamt 66% d.Theorie.

Hydrierung in neutraler Lösung: Die Lösung von 1.42 g 5-Dehydro-chinasäure in 20 ccm Alkohol nimmt mit 150 mg PtO₂ (Adams) in 4 Stdn. 1 Mol. H₂ auf, worauf die Hydrierung zum Stillstand kommt. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingengt und der Rückstand mit 2 g Natriumacetat und 20 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Acetanhydrids wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformschicht wird mit verd. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Beim Zugeben von Äther scheiden sich farblose Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 133° schmelzen, $[\alpha]_D^{25}$: -25.0° ($c = 1.5$, in Methanol), Misch-Schmp. mit Triacetylchinid 133°.

Hydrierung in saurer Lösung: Die Lösung von 0.50 g 5-Dihydro-chinasäure in 10 ccm $2n$ H_2SO_4 hat mit 0.1 g PtO_2 (Adams) nach 4 Stdn. 150 ccm (2.4 Moll.) H_2 aufgenommen, worauf die Hydrierung beendet ist. Der Katalysator wird abfiltriert und der Lösung etwas mehr als die berechnete Menge Bariumhydroxyd-Lösung zugesetzt. Das Bariumsulfat wird durch Abzentrifugieren und die überschüssigen Bariumionen durch den Kationenaustauscher Amberlite IR 120 entfernt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit 0.7 g Natriumacetat und 15 ccm Acetanhydrid 2.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das überschüss. Acetanhydrid wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben, worauf sich farblose Kristalle abscheiden (0.37 g). Nach dem Umkristallisieren aus Essigester unter Zusatz von Petroläther schmilzt das Diacetyllacton VI bei 130° , $[\alpha]_D^{25}$: -31.2° ($c = 1$, in Methanol).

$C_{11}H_{14}O_6$ (242.2) Ber. C 54.54 H 5.83 Gef. C 54.78 H 5.97

5-Desoxy-chinasäure (V): Man läßt 0.99 g Diacetyllacton VI mit 0.70 g KOH in 100 ccm Methanol über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Abdampfen des Methanols wird in Wasser aufgenommen, durch eine Säule mit Amberlite IR 120 filtriert, i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Aceton angerieben. Man erhält 0.47 g farblose Kristalle (65% d.Th.), die aus Methanol-Essigester umkristallisiert werden; Schmp. $164-165^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: -20.5° ($c = 2.2$, in Wasser).

$C_7H_{12}O_5$ (176.2) Ber. C 47.72 H 6.87 Gef. C 47.99 H 6.78

Der Perjodsäureverbrauch wird nach E. L. Jackson¹³⁾ bestimmt: 13.24 mg Sbst. verbr. 15.02 ccm $0.01n$ Jodlösung (ber. 15.03 ccm).

5-Dehydro-shikimisäure (III): 20 g Chinasäure werden, wie oben beschrieben, mit Salpetersäure unter Eiskühlung oxydiert. Man verdünnt mit Wasser auf ein Volumen von 1.2 l, öffnet die Lösung 90 Min. zum Sieden, kühlt wieder auf Raumtemperatur ab und verdünnt nochmals mit Wasser bis auf ein Volumen von 2.8 l. Diese Lösung wird der Austauschchromatographie in der oben beschriebenen 3-teiligen Säule unterworfen. Die ersten 140 ccm Eluat, welche einen positiven Reduktionstest geben, liefern nach dem Einengen i. Vak. 2.6 g 5-Dehydro-chinasäure (II). Nach einer Zwischenfraktion von etwa 50 ccm enthalten die nächsten 140 ccm Eluat etwa 3 g nahezu reine 5-Dehydro-shikimisäure (III), die aus Essigester umkristallisiert wird. Eigenschaften s. Tafel.

Beim Trocknen erleidet die Säure einen Gew.-Verlust von 10.10%; ber. für 1 Mol. H_2O 9.48%.

$C_7H_8O_5$ (172.1) Ber. C 48.84 H 4.68 Gef. C 48.64 H 4.66

Der Methylester wird erhalten, indem man die Säure in wenig Methanol löst, auf -70° abkühlt, mit einer äther. Lösung von Diazomethan bis zur ersten bleibenden Gelbfärbung versetzt, i. Vak. abdampft und den Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Die Ausb. ist fast quantitativ. Eigenschaften s. Tafel.

$C_8H_{10}O_5$ (186.2) Ber. C 51.61 H 5.41 Gef. C 51.55 H 5.35

Mit einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol versetzt, liefert der Methylester orangefarbene Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Pyridin-Methanol bei $256-257^\circ$ unter Zers. schmelzen; $\lambda_{max} = 389 m\mu$ ($\log \epsilon = 4.524$).

$C_{14}H_{14}O_8N_4$ (366.3) Ber. C 45.90 H 3.85 N 15.30 Gef. C 46.27 H 3.91 N 15.58

Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn man 5-Dehydro-shikimisäuremethylester nach dem Verfahren von I. I. Salamon und B. D. Davis¹¹⁾ mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in alkoholischer Salzsäure erhitzt, oder wenn man 5-Dehydro-chinasäure mit einer schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol 2 Tage bei Raumtemperatur stehen läßt.

Shikimisäure-methylester: Die Lösung von 1.5 g 5-Dehydro-shikimisäuremethylester in 30 ccm Methanol gibt man tropfenweise unter Eiskühlung in eine Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 15 ccm Methanol. Nach 1stdg. Stehenlassen wird mit verd. methanolischer Salzsäure angesäuert und i. Vak. abgedampft. Man fügt noch mehrmals Methanol zu und dampft wieder ab, bis eine Flamme durch eine Probe des Destillats nicht mehr grün gefärbt wird. Man nimmt den Rückstand in Methanol auf, fil-

¹³⁾ Org. Reactions, Wiley Sons, New York 1944, 2, 361.

triert vom ungelösten Natriumchlorid ab und versetzt die Lösung zur Vervollständigung der Veresterung und zur Entfernung der überschüss. Salzsäure bei -70° mit einer äther. Diazomethan-Lösung bis zur eben bleibenden Gelbfärbung. Der nach dem Abdampfen verbleibende krist. Rückstand wird aus Essigester fraktioniert umkristallisiert.

Die leichter lösliche Fraktion (0.43 g) schmilzt bei 117° ; $[\alpha]_D^{25}$: $-136.8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1.9$, in Methanol). Sie erweist sich durch den Vergleich mit authent. Material (Misch-Schmp., Drehwert, IR-Spektrum) als mit Shikimisäure-methylester identisch.

Die schwerer lösliche Fraktion (0.53 g) stellt den 5-*epi*-Shikimisäure-methylester dar; er schmilzt bei 133° ; $[\alpha]_D^{25}$: -13.2° (in Methanol).

$C_9H_{12}O_6$ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 51.13 H 6.52

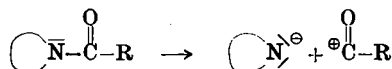
Reduktion IX: Der bei der oben beschriebenen Darstellung der 5-Dehydro-chinasäure erhaltene Nachlauf (etwa 100 ccm Filtrat) scheidet aus saurer Silbernitratlösung in der Kälte kräftig Silber aus. Auch Jod wird in saurer Lösung reduziert. Die quantitative Bestimmung des verbrauchten Jods¹²⁾ ergibt, daß der Nachlauf insgesamt etwa 1 g Redukton enthält. Die Lösung ist aber nicht einheitlich; in ihr befinden sich neben dem Redukton noch wechselnde Mengen 5-Dehydro-chinasäure und Spuren bisher nicht identifizierter Nebenprodukte, jedoch keine Protocatechusäure und keine Gallussäure. Wenn man eine Probe der Lösung mit 2*n* HCl erhitzt, anschließend auf dem Papier chromatographiert (*n*-Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5) und mit Eisen(III)-chlorid besprüht, so erkennt man Gallussäure (grauer Fleck, R_F 0.59) und Protocatechusäure (blaugrüner Fleck, R_F 0.78).

296. Heinz A. Staab: Transacylierungen II. Über die sterische Beeinflussung der hydrolytischen und aminolytischen Spaltung reaktionsfähiger *N*-Acyl-Verbindungen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]
(Eingegangen am 8. Juni 1956)

Bei den *N*-Acyl-imidazolen nimmt die Geschwindigkeit der Aminolyse in der Reihenfolge *N*-Acetyl-, *N*-Propionyl-, *N*-Isobutyryl-, *N*-Trimethylacetyl-imidazol stark ab, wie es für eine bimolekulare S_N2 -Reaktion zu erwarten ist. Dagegen steigt die Geschwindigkeit der Neutralhydrolyse in der gleichen Reihenfolge ebenso wie bei den entsprechenden Triazol-Derivaten mit zunehmender Methylsubstitution erheblich an. Diese „sterische Beschleunigung“ bestätigt den für die Neutralhydrolyse der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen angenommenen monomolekularen Reaktionsmechanismus.

Vor kurzem¹⁾ wurde über die Synthese des *N*-Acetyl-tetrazols, des *N*-Acetyl-triazols und mehrerer *N*-Acyl-imidazole berichtet, die sich durch eine ungewöhnliche Reaktionsfähigkeit ihrer Acylgruppen auszeichnen. Die hydrolytische und aminolytische Acyl-Abspaltung, deren Geschwindigkeit bei diesen Verbindungen um mehrere Zehnerpotenzen größer ist als bei gewöhnlichen Säureamiden, wurde kinetisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß für die Neutralhydrolyse, die bereits bei Zimmertemperatur in Leitfähigkeitswasser innerhalb weniger Minuten verläuft, eine monomolekulare Dissoziation in ein Acyl-Kation und ein heterocyclisches Anion geschwindigkeitsbestimmend ist:



¹⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 [1956].