

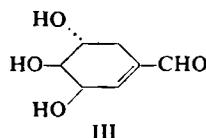
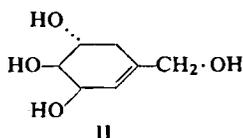
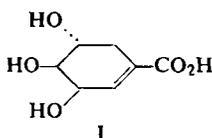
## RUDOLF GREWE und HANNES BÜTTNER

### Darstellung und Eigenschaften des Shikimialdehyds

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel  
(Eingegangen am 4. August 1958)

Das Triacetyl-shikimisäure-chlorid wird durch Natriumtrimethoxyborhydrid bei tiefer Temperatur in guter Ausbeute zum entsprechenden Aldehyd reduziert. Der Triacetyl-shikimialdehyd ist nur in ganz reinem Zustand haltbar. Seine Verseifung führt zum äußerst unbeständigen freien Shikimialdehyd. Die Empfindlichkeit der Aldehyde wird am Beispiel der Cannizzaro- und der Knoevenagel-Reaktion dargelegt.

Die seit langem bekannte Shikimisäure (I) hat in neuerer Zeit zunehmende Bedeutung gewonnen, nachdem entdeckt wurde, daß die Biosynthese aromatischer Aminosäuren aus Kohlenhydraten über die Shikimisäure verläuft<sup>1)</sup>. Wir haben daher die synthetischen Möglichkeiten, ausgehend von der Shikimisäure, näher geprüft, mit dem Ziel, die Carboxylgruppe umzuwandeln, ohne daß dabei die typischen funktionellen Gruppen am 6-Ring der Shikimisäure verändert werden. In einer früheren Mitteil.<sup>2)</sup> wurde der Shikimialkohol (II) beschrieben; weitere Experimente mit der Seitenkette des Shikimialkohols führten jedoch wegen der großen Empfind-



lichkeit der Zwischenprodukte nicht zum Ziel. Es ließ sich zwar die primäre Hydroxylgruppe von II auf einem großen Umweg durch den Cyanrest ersetzen, dabei bildete sich aber unter Wasserabspaltung und Umlagerung eine zweite Doppelbindung im Ring<sup>2)</sup>.

Diese Schwierigkeiten sollten durch die Darstellung des Shikimialdehyds (III) umgangen werden, dessen Aldehydgruppe reaktionsfähig sein und leicht verschiedene Kondensationsreaktionen eingehen müßte.

Die üblichen Methoden zur Darstellung des gesuchten Aldehyds haben sich als unbrauchbar erwiesen. Die katalytische Reduktion des Triacetyl-shikimisäure-chlorids (IV) nach ROSENMUND oder die Mangandioxyd-Oxydation des Shikimialkohols (II) unter verschiedenen Bedingungen lieferten nur Spuren einer reduzierenden Substanz.

In neuerer Zeit haben H. C. BROWN und E. J. MEAD<sup>3)</sup> sowie W. FUCHS<sup>4)</sup> das Natriumtrimethoxyborhydrid  $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$  zur Reduktion von Carbonsäurechloriden benutzt. Das Reagenz ist leicht aus Natriumhydrid und Borsäure-tri-

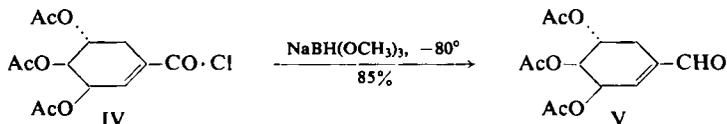
<sup>1)</sup> B. D. DAVIS in: W. D. McELROY und H. B. GLASS, Ed., A Symposium on Amino Acid Metabolism, Baltimore 1955.

<sup>2)</sup> R. GREWE, H. JENSEN und M. SCHNOOR, Chem. Ber. **89**, 898 [1956].

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. **75**, 6263 [1953].

<sup>4)</sup> Chem. Ber. **88**, 1825 [1955].

methylester herstellbar<sup>3)</sup>. Es reduziert Säurechloride bei Raumtemperatur bis zur Alkoholstufe. Bei tiefen Temperaturen können die entsprechenden Aldehyde erhalten werden, wie aus kurzen Hinweisen in beiden Arbeiten<sup>3, 4)</sup> hervorgeht. Der besondere Vorteil dieses Reduktionsverfahrens besteht darin, daß bei der Anwendung stöchiometrischer Mengen von  $R \cdot \text{COCl}$  und  $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$  außer dem Aldehyd  $R \cdot \text{CHO}$  nur die beiden neutralen Spaltstücke  $\text{NaCl}$  und  $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$  entstehen, so daß schützende Acetylgruppen am Rest  $R$  nicht verseift werden.



Bei der Reduktion von IV<sup>5)</sup> entsteht ein Öl, welches in organischen Lösungsmitteln löslich und daher leicht isolierbar ist. Es muß im wesentlichen der gesuchte Triacetylshikimialdehyd (V) sein. Die Substanz reagiert mit fuchsin-schwefeliger Säure, mit Fehlingscher Lösung und mit ammoniakalischer Silbersalzlösung. Auch die Angeli-Rimini-Reaktion ist positiv. Kaliumpermanganat reagiert in saurer und alkalischer Lösung kräftig. Die quantitative Bestimmung der Ausbeute geschieht am besten nach A. H. BENNET<sup>6)</sup> durch Versetzen der Aldehyd-Lösung mit Hydroxylaminhydrochlorid und Titrieren der freiwerdenden Salzsäure.

Die ölige Substanz zersetzt sich rasch unter Braunfärbung; nach etwa 20stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur ist der Aldehydgehalt auf die Hälfte abgesunken. Obwohl sich der Aldehyd glatt mit Carbonylreagenzien verbindet, wie das oben angegebene Titrationsverfahren zeigt, läßt sich ein definiertes Oxim oder ein anderes spaltbares Aldehyd-Derivat nicht gewinnen. Wahrscheinlich treten Sekundärreaktionen ein (s. weiter unten); jedenfalls ist auf diesem Wege eine Charakterisierung des Aldehyds oder eine Reinigung nicht möglich. Auch Destillationsverfahren scheiden wegen der außerordentlichen Temperaturempfindlichkeit des Aldehyds aus.

Zur papierchromatographischen Untersuchung leistet die Methode von F. MICHEEL und H. SCHWEPPE<sup>7)</sup> „mit umgekehrten Phasen“ gute Dienste (vgl. Versuchsteil). Man erhält 4 Flecke, deren Eigenschaften in der Tab. zusammengestellt sind. Trotz der relativ weit auseinanderliegenden  $R_F$ -Werte lassen sich die Bedingungen der Papierchromatographie nicht auf die Säulenchromatographie zur Reinigung des Triacetylshikimialdehyds (V) im präparativen Maßstab übertragen, weil acetyliertes Papier in der Säule sich anders verhält als der Papierstreifen; der Aldehyd wird zu wenig adsorbiert. Das gleiche gilt für Kieselgur (Celite 535). Umgekehrt adsorbiert Aluminiumoxyd (Woelm) auch in der geringsten Aktivitätsstufe zu stark. Aus dem gleichen Grunde sind die bei Zuckeracetaten bewährten Silikat-Hydrate (Silen EF oder Magnesol) nicht brauchbar. Allein das Silica-Gel<sup>8)</sup>, dessen Adsorptionsfähigkeit zwischen der des Celites und des Silens liegt, ergibt eine brauchbare Trennung unter der Voraussetzung, daß man mit Methylenechlorid eluiert, welchem steigende Mengen

<sup>5)</sup> R. GREWE und A. BOKRANZ, Chem. Ber. 88, 49 [1955].      <sup>6)</sup> Analyst 34, 14 [1909].

<sup>7)</sup> Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta 1954, 53.

<sup>8)</sup> Ein Produkt der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen, welches uns von der genannten Firma zur Verfügung gestellt wurde.

von *n*-Butanol (2–5 %) zugesetzt werden. Es erscheint dann im Eluat zuerst der Aldehyd, gefolgt von zwei Nebenprodukten. Man kann die aldehydhaltigen Frak-

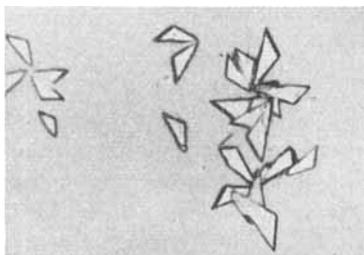
Papierchromatographie des rohen Triacetyl-shikimialdehyds  
Papier Schleicher & Schüll 2043 b acetyliert (Acetylgehalt 24 %), Essigester/Tetrahydrofuran/  
Wasser (6:35:47), absteigend

Fleck Nr.	$R_F$	<i>m</i> -Phenylendiamin-Oxalsäure <sup>9)</sup>	KMnO <sub>4</sub> <sup>*</sup> )	Anilin-phthalat	$\beta$ -Methylumbelliferon <sup>10)</sup>	Substanz
1	0.17	—	+	—	—	nicht identifiziert
2	0.33	—	++	—	++	Triacetyl-shikimisäure <sup>**)</sup>
3	0.50	+++	+++	+++	—	Triacetyl-shikimialdehyd (V)
4	0.7	—	+	—	—	Triacetyl-shikimialkohol <sup>**)</sup>

<sup>\*</sup>) 10 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 90 ccm Wasser und 0.158 g KMnO<sub>4</sub>.

<sup>\*\*)</sup> identifiziert durch Vergleichschromatogramm.

tionen sehr leicht mit Hilfe der eleganten Versuchsanordnung von E. v. ARX und R. NEHER<sup>11)</sup> herausfinden, bei der die UV-Absorption einer auf Papier aufgetragenen



Kristalle von  
Triacetyl-shikimialdehyd (V)  
(Vergrößerung 10fach)

Substanzprobe, in vorliegendem Fall eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds, ausgenutzt wird, um auf einem dahinter angebrachten Leuchtschirm die Substanz im durchfallenden UV-Licht als dunklen Fleck sichtbar zu machen. Setzt man bei der Elution die anfängliche *n*-Butanol-Menge auf 1.5 % herab, so wird die Säule nur noch vom Aldehyd passiert, was für eine präparative Reindarstellung besonders bequem ist.

Der auf diese Weise gereinigte Aldehyd V kristallisiert aus Äther in farblosen Tafeln (Abbild.), die bei 97° schmelzen,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-200.4^\circ$  ( $c = 0.5$ , Äthanol). Die Elementaranalyse stimmt auf die Formel C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>. Im Gegensatz zum Rohprodukt ist die reine Verbindung über lange Zeit beständig; bei  $-20^\circ$  ist sie über Monate völlig unverändert haltbar.

Das UV-Spektrum von V zeigt ein Maximum bei 231 m $\mu$  ( $\epsilon = 12300$ ), vergleichbar mit dem Maximum des bekannten 1-Formyl-cyclohexens<sup>12)</sup> bei 229 m $\mu$  ( $\epsilon = 12100$ ). Die charakteristischen Schwingungen des IR-Spektrums liegen bei 5.74  $\mu$  (Acetylgruppe), 5.91  $\mu$  ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppe) und 6.02  $\mu$  (Doppelbindung).

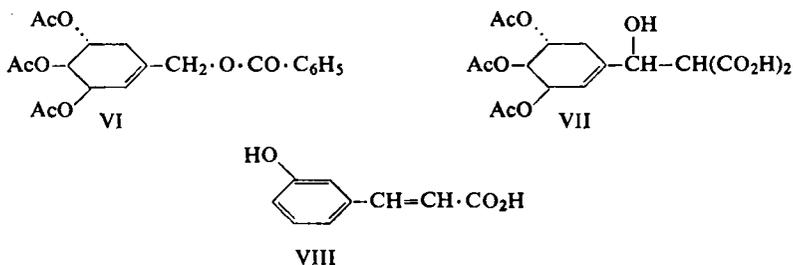
<sup>9)</sup> Eine von R. B. WEARN, W. M. MURRAY JR., M. P. RAMSEY und N. CHANDLER, Analytic. Chem. 20, 922 [1948], beschriebene Gelbfärbung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde mit *m*-Phenylendiamin-Oxalsäure läßt sich zu einem empfindlichen papierchromatographischen Nachweis für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde verwenden (intensive Fluoreszenz, vgl. Versuchsteil).

<sup>10)</sup> H. F. LINSKENS, Papierchromatographie in der Botanik, Berlin 1955. Eine Löschung der hellblauen Fluoreszenz des  $\beta$ -Methylumbelliferons zeigt Säuren an.

<sup>11)</sup> Helv. chim. Acta 39, 1664 [1956].

<sup>12)</sup> E. A. BRAUDE, E. R. H. JONES, H. P. KOCH, R. W. RICHARDSON, F. SONDEHEIMER und J. B. TOOGOOD, J. chem. Soc. [London] 1949, 1890.

Als einziges definiertes Carbonylderivat liefert V ein schwerlösliches 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Andererseits wird der neue Aldehyd V bei Raumtemperatur durch  $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$  reduziert und liefert in glatter Reaktion den bekannten Triacetylshikimialkohol<sup>2)</sup>. Erwartungsgemäß erhält man den gleichen, partiell acetylierten Alkohol direkt aus IV mit überschüssigem  $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$  bei Raumtemperatur. Dieser Alkohol ist ölig, wie überhaupt die meisten Abkömmlinge der Shikimisäure nicht kristallisieren. Inzwischen gelang es, den Alkohol in das kristalline Benzoat VI mit definiertem Schmelzpunkt und Drehwert überzuführen, wodurch seine Identifizierung erheblich erleichtert ist. Durch dieses Ergebnis wird gleichzeitig auch sichergestellt, daß die Aldehydformel V mit intaktem Shikimi-Gerüst richtig ist.



Wenn man versucht, den neuen Aldehyd V in alkalischer Lösung zu verseifen, so verschwindet trotz vorsichtiger Bedingungen (Raumtemperatur) die reduzierende Wirkung weitgehend. In der resultierenden Lösung läßt sich papierchromatographisch nur eine geringe Menge eines neuen Aldehyds mit dem  $R_F$ -Wert 0.46 nachweisen, der wahrscheinlich der freie Shikimialdehyd (III) ist. Hauptprodukte der Reaktion sind Shikimialkohol und Shikimisäure. Es ist also die Verseifung mit einer Cannizzaro-Reaktion verknüpft.

Der gesuchte freie Aldehyd III ist aber erhältlich, wenn man V nach ZEMPLÉN spaltet. Die so gewonnene wäßrige Lösung zeigt starke Aldehydreaktionen ( $R_F=0.46$ ). Sie liefert ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, welches man aus dem oben erwähnten 2,4-Dinitrophenylhydrazon von V durch Spaltung nach Zemplén gewinnen kann. Damit ist gezeigt, daß der freie Aldehyd III in Lösung darstellbar ist. Die Verbindung ist jedoch außerordentlich empfindlich, ihre Isolierung aus der Lösung und weitere Reinigung wurden nicht versucht.

Als erste aufbauende Synthese, ausgehend vom Triacetylshikimialdehyd V, haben wir die Reaktion nach KNOEVENAGEL untersucht, weil diese besonders übersichtlich und unter relativ milden Bedingungen verläuft. Demnach wird V mit Malonsäure in Pyridinlösung bei Gegenwart von Piperidin erwärmt, worauf die sofort beginnende  $\text{CO}_2$ -Entwicklung das Einsetzen der Kondensationsreaktion anzeigt. Das Reaktionsprodukt ist kristallin und erweist sich als *m*-Hydroxy-zimtsäure (VIII). Die rasche Aromatisierung während der Knoevenagel-Reaktion ist erklärlich, wenn man berücksichtigt, daß intermediär eine  $\beta$ -Hydroxyverbindung VII entsteht mit 2 allylständigen Sauerstoff-Funktionen, vergleichbar mit Verbindungen vom Typ des Shikimialkohols (II). Letzterer aromatisiert sich ebenfalls mit größter Bereitwilligkeit zum Benzaldehyd.

Man muß deshalb grundsätzlich mit der Möglichkeit rechnen, daß Umsetzungen des Shikimialdehyds oder seiner Derivate mit nucleophilen Reagenzien mit einer Aromatisierung des Shikimi-Ringes gekoppelt sind. Damit sind die Verwendungsmöglichkeiten des Aldehyds für weitere Synthesen stark eingeschränkt.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*3.4.5-Triacetyl-shikimialdehyd (V)*: 8.5 g *3.4.5-Triacetyl-shikimisäurechlorid*<sup>5)</sup> werden in einem mit Rührer, Einleitungsrohr und Tropftrichter versehenen Kolben mit etwa 30 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran<sup>13)</sup> unter Ausschluß von Feuchtigkeit gelöst und dann mit einem CO<sub>2</sub>/Methanol-Gemisch auf etwa  $-75^{\circ}$  abgekühlt. Der Kolben wird mit trockenem Stickstoff durchströmt. Man läßt die berechnete Menge der Natriumtrimethoxyborhydrid-Lösung<sup>14)</sup> (35 ccm einer Lösung mit einer Aktivität von 0.78 mMol/ccm) unter Rühren während etwa 30 Min. zutropfen. Anschließend wird noch 20 Min. bei  $-75^{\circ}$  gehalten und dann im Schütteltrichter mit je etwa 50 ccm Benzol und Wasser versetzt. Nach dem Abtrennen der wäßr. Phase wäscht man die Benzol-Lösung mit Wasser, bis das Waschwasser neutral ist. Das Benzol wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoffschutz bei einer Badtemperatur von weniger als  $30^{\circ}$  abgedampft. Man erhält 8.0 g eines farblosen zähflüssigen Öles, das noch etwas Benzol enthält. Der titrimetrisch ermittelte (s. u.) Aldehydgehalt dieses Rohproduktes beträgt 81 %. Die mit diesem Wert zu errechnende Ausbeute liegt bei 85 % d. Th.

Der rohe Aldehyd löst sich gut in Alkoholen, Benzol, Chloroform, Methylenchlorid, Cyclohexan und Tetrahydrofuran, mäßig in Äther und ist unlöslich in Wasser, Petroläther und Schwefelkohlenstoff.  $n_D^{20}$  ca. 1.479 (etwas wechselnd bei den einzelnen Präparationen). Das Öl ist auch im Hochvakuum nicht destillierbar. Bei Zimmertemperatur sowie auch im Eisschrank bei  $+4^{\circ}$  zersetzt es sich nach einigen Stunden unter Gelbfärbung.

Quantitative Bestimmung nach A. H. BENNET<sup>6)</sup>: Etwa 50 mg Aldehyd werden unmittelbar nach der Einwaage in einem Schliffkölbchen mit 10 ccm einer 0.1 *n* NH<sub>2</sub>OH·HCl-Lösung in 60-proz. wäßrigem Äthanol versetzt und 30 Min. unter gelegentlichem Umschütteln stehen gelassen. Dann werden einige Tropfen Bromphenolblau-Lösung (0.1-proz. in 30-proz. wäßrigem Äthanol) zugegeben, worauf man mit 0.1 *n* KOH in 60-proz. wäßrigem Äthanol bis zum Farbumschlag titriert. Berechnung: 1 ccm 0.1 *n* KOH entspr. 28.4 mg Aldehyd.

Papierchromatographischer Nachweis  $\alpha,\beta$ -ungesätt. Aldehyde: Lösung I: 2.5 g *m*-Phenylen-diamin-hydrochlorid (Merck Nr. 7244) in 37.5 ccm Wasser; Lösung II: 2.5 g krist. Oxalsäure in 50 ccm absol. Äthanol. Lösung I und II werden gemischt und mit absol. Äthanol auf 250 ccm aufgefüllt. Die Lösung hält sich im Dunkeln etwa 10 Tage. Besprühen der Chromatogramme und Erwärmen auf  $105^{\circ}$  für 3–5 Min. ergibt schwach gelbe Aldehydflecken, die im UV-Licht (366 m $\mu$ ) intensiv gelb fluoreszieren.

*Reindarstellung von V durch Säulenchromatographie*: Als Adsorbens wird „Kieselgel B, 0.2 bis 0.5 mm gekörnt“ der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik<sup>8)</sup> benutzt. Für Mengen bis

<sup>13)</sup> Tetrahydrofuran „purum“ wird über KOH stehengelassen, dann einige Stunden mit Natriumdraht gekocht, abdestilliert und nochmals einige Stunden mit Natrium behandelt. Man versetzt schließlich mit LiAlH<sub>4</sub>, wobei nur noch eine geringe Wasserstoffentwicklung auftreten darf, und destilliert unter strengem Feuchtigkeitsabschluß direkt in ein Vorratsgefäß aus braunem Glas ab, das die Aufbewahrung und Entnahme des Tetrahydrofurans unter trockenem Stickstoff ermöglicht.

<sup>14)</sup> Herstellung nach H. C. BROWN und E. J. MEAD, I. c.<sup>3)</sup>; das Natriumtrimethoxyborhydrid kann neuerdings auch von der Firma Metal Hydrides Inc., Beverly, Mass. (USA), als weißes Pulver bezogen werden.

etwa 500 mg Rohaldehyd finden Säulen der Größe 25 × 250 mm Verwendung, für die etwa 50 g Kieselgel nötig sind. Für größere Rohaldehydmengen (bis etwa 2 g) werden Säulen der Größe 40 × 340 mm verwandt. Die Glasschliffe der Säulenapparatur müssen so sorgfältig geschliffen sein, daß sie ohne zusätzliche Schmiermittel benutzt werden können (Beeinträchtigung der UV-Spektren).

50 g Kieselgel werden in einem Becherglas mit Methylenchlorid sorgfältig verrührt, bis alle Luftblasen beseitigt sind. Man gibt diese Aufschlämmung in das Chromatographierohr und läßt etwa 1 Stde. reines Methylenchlorid durchlaufen. 320 mg des rohen Aldehyds V, in wenig Methylenchlorid gelöst, werden auf die Säule gebracht. Anschließend läßt man noch 30 Min. reines Methylenchlorid durchlaufen. Als Elutionsmittel wird Methylenchlorid mit 1.5 Vol% n-Butanol benutzt. Die Tropfgeschwindigkeit soll etwa 1 Tropfen/Sek. betragen. Das Eluat wird unter Benutzung eines automatischen Fraktionensammlers in Fraktionen zu je 10 ccm aufgetrennt. Von jeder Fraktion werden 0.1 ccm auf einen Chromatographiepapierbogen aufgebracht. Die aldehydhaltigen Flecken können durch die gelbe Fluoreszenz mit *m*-Phenylendiamin-Oxalsäure (s. o.) sichtbar gemacht werden. Bei Reihenuntersuchungen bedient man sich mit Vorteil der UV-Fluoreszenzlösung nach v. ARX und NEHER<sup>11)</sup>. Die Reinheit der Hauptfraktionen wird papierchromatographisch (vgl. Tab.) kontrolliert. Von den insgesamt 70 Fraktionen zu je 10 ccm enthalten die Fraktionen Nr. 26 bis 38 reinen 3.4.5-Triacetyl-shikimaldehyd (V). Sie werden vorsichtig i. Vak. unter Stickstoffschutz (Badtemperatur unter 30°) eingedampft und geben 120 mg eines farblosen, östigen Rückstandes, der an der Ölpumpe von den letzten Lösungsmittelresten befreit wird. Beim Anreiben mit Äther kristallisiert das ölige Produkt in großen abgeschragten Tafeln (s. Abbild.) vom Schmp. 97°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-200.4^\circ$  ( $c = 0.5$ , absol. Äthanol).

$C_{13}H_{16}O_7$  (284.3) Ber. C 54.93 H 5.67 Gef. C 54.78 H 5.63

**2.4-Dinitrophenylhydrazon:** 1.94 g V (Rohprodukt) werden mit 33 ccm einer Lösung von 2.0 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 50 ccm Methanol und 3.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Man erwärmt auf einem Wasserbad, läßt kurze Zeit stehen und saugt den ausgefallenen, orangeroten Niederschlag ab. Man erhält (ohne Aufarbeitung der Mutterlauge) 0.48 g orangeroter Kristalle (ca. 25 % d. Th., bezogen auf den im Rohprodukt enthaltenen Aldehyd), die aus Isopropylalkohol umkristallisiert werden. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd, stand. nach BROCKMANN, aus benzolischer Lösung befreit man das Produkt von anhaftendem freiem 2.4-Dinitrophenylhydrazin und kristallisiert anschließend mehrmals aus Isopropylalkohol um; orangerote, feine Blättchen vom Schmp. 188°.

$C_{19}H_{20}N_4O_{10}$  (464.4) Ber. C 49.14 H 4.34 N 12.07 Gef. C 48.98 H 4.65 N 11.68

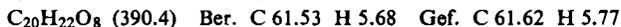
UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  364 m $\mu$ ;  $\epsilon_{\max}$  31830.  $R_F$ -Wert 0.10, aufsteigend, Papier 2043 b acetyl., Essigester/Tetrahydrofuran/Wasser (6:35:47), ohne Anfärbung sichtbar.

**3.4.5-Triacetyl-7-benzoyl-shikimialkohol (VI):** Zu einer im Eis/Kochsalz-Bad gekühlten Lösung von 1.0 g V in etwa 20 ccm Tetrahydrofuran läßt man unter Rühren die dreifache molare Menge an Natriumtrimethoxyborhydrid-Lösung zutropfen und erwärmt etwa 45 Min. auf 40°. Dann wird im Schütteltrichter mit 25 ccm Chloroform und 25 ccm Eiswasser versetzt, die organische Phase fünfmal mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Retorte destilliert. Ausb. 0.9 g (90 % d. Th.) farbloses zähflüssiges Öl vom Sdp.<sub>0,03</sub> 180° (Bad).

Ein entsprechendes Präparat wird mit einer Ausbeute von 87 % d. Th. erhalten, wenn man 0.54 g 3.4.5-Triacetyl-shikimisäurechlorid (IV)<sup>5)</sup> in vorstehend beschriebener Weise mit Natriumtrimethoxyborhydrid-Lösung umsetzt.

Nach dreimaliger Destillation:  $n_D^{20}$  1.4802;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-174.2^\circ$  ( $c = 2.11$ , absol. Äthanol). Lit.<sup>5)</sup>:  $n_D^{20}$  1.4797;  $[\alpha]_D^{21}$ :  $-176.3^\circ$  ( $c = 2.25$ , absol. Äthanol).

Das vorstehende ölige Produkt gibt mit Benzoylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur das krist. *Benzoat VI*, das aus Isopropylalkohol farblose Nadeln vom Schmp. 94° liefert.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-133.4^\circ$  ( $c = 1.00$ , absol. Äthanol).



Der Misch-Schmp. der beiden, aus V und IV erhaltenen Benzoate zeigt keine Depression.

*Cannizzaro-Reaktion des 3.4.5-Triacetyl-shikimialdehyds (V)*: Die Lösung von 1.9 g (6.7 mMol) V in 30 ccm 70-proz. wäßrigem Methanol, das 10 mMol NaOH enthält, wird 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung färbt sich gelb, später rotbraun. Nach 24 Stdn. ist nur noch eine geringe Aldehyd-Reaktion nachweisbar. Die Lösung zeigt nach der Einwirkung des Alkalis im Papierchromatogramm zwei Flecke bei  $R_F$  0.37 (Shikimi-alkohol) und 0.46 (Shikimisäure), die mit  $\text{KMnO}_4$  reagieren.

*Shikimialdehyd (III)*: Eine Lösung von 0.50 g V in 10 ccm Chloroform wird bei  $-10^\circ$  mit 10 ccm eiskaltem Methanol, das 0.06 g Natrium enthält, unter Rühren tropfenweise versetzt. Die Lösung trübt sich und wird nach 10 Min. mit 10 ccm eiskaltem Wasser versetzt. Die wäbr. Phase wird mit Eisessig neutralisiert und durch „Gefriertrocknung“ an der Ölpumpe abgedampft. Das erhaltene, leicht bräunliche Pulver ist in Wasser gut, in organischen Lösungsmitteln nicht löslich und zeigt starke Aldehyd-Reaktionen (Fehlingsche Probe, fuchsin-schweflige Säure, ammoniakalische Silbersalzlösung, *m*-Phenylendiamin-Oxalsäure und Angeli-Rimini-Reaktion). Bei der Papierchromatographie auf Whatman-No. 1-Papier mit *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5) zeigen sich mehrere Flecken. Der intensivste Fleck mit dem  $R_F$ -Wert 0.46 entspricht dem *Shikimialdehyd (III)*.

*2.4-Dinitrophenylhydrazon*: a) Etwa 0.2 g des erhaltenen Aldehyds werden in wäbr. Lösung mit etwa 5 ccm 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (s. o.) versetzt. Es scheiden sich orangerote Kristalle ab, die nach 1 Stde. abgesaugt werden (50 mg). Aus Methanol erhält man orangerote Blättchen vom Schmp. 227° (Zers.). Papierchromatographisch ist diese Substanz identisch mit der nachstehend unter b) beschriebenen Verbindung.

b) 200 mg 2.4-Dinitrophenylhydrazon von V werden in einer Lösung von 200 mg Na in 10 ccm absol. Methanol 4 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert mit Essigsäure. Bei Zugabe eines kleinen Körnchens Natriumcarbonat fällt ein orangegelber Niederschlag, der, dreimal aus Methanol umkristallisiert, 20 mg orangeroter Blättchen vom Schmp. 230° (Zers.) ergibt.



*Umsetzung des 3.4.5-Triacetyl-shikimialdehyds (V) mit Malonsäure nach Knoevenagel*: 2.4 g V werden mit 15 ccm Pyridin, enthaltend 2.4 g getrocknete, feingepulverte Malonsäure und 0.3 ccm Piperidin, im Ölbad 2 Stdn. unter Rühren und Feuchtigkeitsabschluß auf 100° erhitzt. Unter  $\text{CO}_2$ -Entwicklung färbt sich die Lösung gelb. Nach etwa 90 Min. ist die Gasentwicklung beendet. Man kühlt im Eisbad und bringt mit 2 *n* HCl vorsichtig auf  $p_H$  2. Man nimmt in Äther auf, wäscht gründlich mit Wasser aus und schüttelt dann die Ätherphase mit 1 *n* NaOH aus. Die abgetrennte wäbrig-alkalische Schicht wird vorsichtig mit 2 *n* HCl angesäuert und erneut ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 650 mg eines gelblichen kristallinen Rückstandes, der beim Umkristallisieren aus Essigester/Chloroform große, weiße Blättchen vom Schmp. 192° liefert. Die Verbindung färbt sich mit Eisenchlorid rot, addiert Brom, reagiert mit Bleitetraacetat, läßt sich in ein kristallines Acetyl-Derivat überführen und stellt *m*-Hydroxy-zimtsäure (VIII) dar. Der Misch-Schmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat zeigt keine Depression. Das UV-Spektrum entspricht genau den Angaben der Literatur<sup>15)</sup>:  $\lambda_{\text{max}}$  230  $m\mu$  ( $\epsilon = 13090$ ), 277  $m\mu$  ( $\epsilon = 19557$ ).

<sup>15)</sup> H. DANNENBERG, Z. Naturforsch. 4b, 327 [1949].