

## RUDOLF GREWE und IRMGARD HINRICHS

### Eine neue Synthese der Shikimisäure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 30. September 1963)

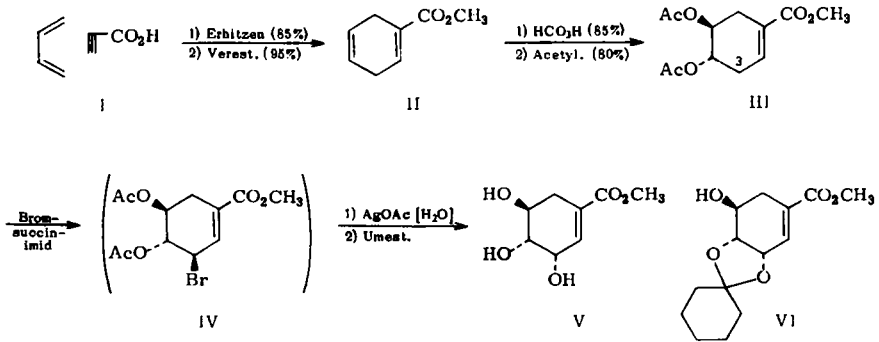
Aus Butadien und Propiolsäure wird Cyclohexadiencarbonsäure und daraus durch einfache Umsetzungen ( $\pm$ )-Shikimisäure gewonnen. Als Nebenprodukte werden drei isomere Verbindungen isoliert, die sich von der Shikimisäure durch die Stellung der Hydroxylgruppen unterscheiden. Zur Charakterisierung eignen sich die Cyclohexyildenverbindungen, die nach einer neuen, einfachen Methode hergestellt werden.

Die Shikimisäure erfüllt in der pflanzlichen Zelle eine wichtige biochemische Funktion<sup>1)</sup>; sie ist daher in der Natur weit verbreitet. Trotzdem ist die Säure als Naturstoff schwierig darstellbar, denn in brauchbaren Mengen erscheint sie nur in einer, relativ seltenen, Pflanze<sup>2)</sup>. Die chemisch verwandte, leicht zugängliche natürliche Chinasäure<sup>3)</sup> ist zwar in Shikimisäure überführbar, jedoch sind die Verfahren sehr umständlich<sup>4)</sup>. Es gibt auch eine enzymatische Synthese der Shikimisäure<sup>5)</sup> und eine Totalsynthese<sup>6)</sup>. Keines dieser Verfahren ist in der Praxis brauchbar<sup>7)</sup>. Es soll deshalb ein neuer synthetischer Weg beschrieben werden, der, obgleich von einer idealen Lösung noch weit entfernt, gewisse Vorteile bietet.

Aus Butadien und Propiolsäure (I) erhält man in glatter Reaktion die bekannte Cyclohexadiencarbonsäure, welche sich auf übliche Weise in den Ester II überführen läßt. Die anschließende partielle *trans*-Addition zweier Acetatreste an die isolierte Doppelbindung bereitet keine Schwierigkeiten. Man erhält den ungesättigten Ester III, welcher eine reaktionsfähige 3-Stellung<sup>8)</sup> besitzt. Infolgedessen reagiert die Substanz

- 1) U. WEISS, B. D. DAVIS und E. S. MINGIOLI, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5572 [1953].
- 2) *Illicium religiosum* Sieb., die sog. „giftige“ Varietät des Sternanis, ist in Japan beheimatet. Die Früchte, aus denen die Shikimisäure isoliert wird, vgl. R. GREWE und W. LORENZEN, Chem. Ber. **86**, 928 [1953], sind jedoch nicht im Handel.
- 3) R. GREWE, W. LORENZEN und L. VINING, Chem. Ber. **87**, 793 [1954].
- 4) Man gelangt von der Chinasäure zur Shikimisäure auf dem Wege über die entsprechenden Nitrile (H. O. L. FISCHER und G. DANGSCHAT, Biochim. biophysica Acta **4**, 199 [1950]), über die Dehydroverbindungen (R. GREWE und J.-P. JESCHKE, Chem. Ber. **89**, 2080 [1956]) oder über die primären Alkohole (G. GREWE, H. BÜTTNER und G. BURMEISTER, Angew. Chem. **69**, 61 [1957]).
- 5) P. R. SRINIVASAN, M. KATAGIRI und D. B. SPRINSON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4943 [1955].
- 6) R. MCCRINDLE, K. H. OVERTON und R. H. RAPHAEL, J. chem. Soc. [London] **1960**, 1560; E. E. SMISSMAN, J. T. SUH, M. OXMAN und R. DANIELS, J. Amer. chem. Soc. **84**, 1040 [1962]. Dasselbst ist auch die Spaltung der racem. Shikimisäure in die optischen Antipoden beschrieben.
- 7) Die Umwege l. c.<sup>4)</sup> sind präparativ undiskutabel. Die Totalsynthese l. c.<sup>6)</sup> benützt ein relativ schwierig zugängliches Ausgangsmaterial (1,4-Diacetoxy-butadien) und ein für größere Ansätze ungeeignetes Reagenz (OsO<sub>4</sub>).
- 8) Man muß beachten, daß die traditionelle Zählung der Ring-Kohlenstoffatome der Shikimisäure, bedingt durch ihre Beziehungen zur Chinasäure, anders herum verläuft; das C-3 des Cyclohexan-Derivats (III) wird also zum C-5 der Shikimisäure (V).

unter den üblichen Bedingungen glatt mit Bromsuccinimid. Man erhält ein öliges Gemisch stereoisomerer Bromverbindungen, welches, wie wir aus den weiteren Umsetzungen schließen, hauptsächlich aus der *trans-trans*-Form IV besteht.



Das Bromatom der Verbindung IV muß, wenn man zum Shikimityp kommen will, unter Konfigurationsumkehrung substituiert werden; die übliche Acetolyse mit Silberacetat in Eisessig würde jedoch im vorliegenden Fall wegen des Nachbargruppen-effektes unter Erhaltung der Konfiguration verlaufen. Allein unter sog. „WINSTEIN-Bedingungen“<sup>9)</sup> ist eine Umkehrung möglich. Bei dieser Form der Acetolyse mit Silberacetat in Gegenwart einer äquivalenten Menge Wasser wird das Bromatom durch eine freie OH-Gruppe ersetzt, und zwar in der gewünschten *cis*-Stellung zur benachbarten Acetatgruppe. Bei der Aufarbeitung ist es zweckmäßig, auch die anderen beiden Acetylreste abzuspalten. Durch dieses Verfahren wird die Isolierung der Reaktionsprodukte erleichtert, weil, wie wir aus Vorversuchen wissen, die Ester vom Shikimityp mit freien OH-Gruppen gut kristallisieren, während die entsprechenden Acetate ölig sind. Die Abspaltung der Acetylgruppen muß durch Umesterung in Methanol/HCl vorgenommen werden, damit die Methoxycarbonyl-Gruppe erhalten bleibt.

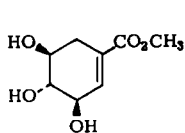
Auf diese Weise erhält man aus dem rohen Bromierungsprodukt IV zunächst ein öliges Estergemisch verschiedener Hydroxycyclohexencarbonsäuren, darunter auch den Typ V. Das Gemisch läßt sich jedoch leicht an einer Cellulosesäule trennen, wenn man als Fließmittel wassergesättigtes Butanon verwendet. In den ersten Fraktionen erscheint ein bromhaltiges Nebenprodukt, das wir nicht näher untersucht haben. Es folgt eine Dihydroxyverbindung III (H anstatt Ac), die aus dem Ausgangsmaterial stammt (etwa 20%). Dann erscheint die Hauptfraktion, die sofort kristallisiert. Das Material enthält eine Beimengung, von der es aber leicht durch Umkristallisieren befreit werden kann. Das gereinigte, bei 172° schmelzende, schwerer lösliche Produkt ist der gesuchte ( $\pm$ )-Shikimisäure-methylester (V, Formel + Spiegelbild); die Ausbeute beträgt 20% d. Th., bezogen auf III, ohne Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials.

<sup>9)</sup> S. WINSTEIN und R. E. BUCKLES, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2780 [1942]; K. B. WIBERG und K. A. SAEGBARTH, ebenda **79**, 6256 [1957]; R. B. WOODWARD und E. V. BRUTCHER, ebenda **80**, 209 [1958].

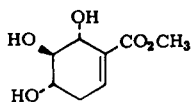
Das synthetische Racemat V wurde mit dem natürlichen (–)-Shikimisäure-methylester, der wesentlich niedriger schmilzt (115°), verglichen. Beide Ester liefern praktisch das gleiche IR-Spektrum<sup>10</sup>, obwohl man unter nicht günstigen Bedingungen (KBr, fest) messen muß<sup>11</sup>. Um einen exakten Vergleich in Lösung vornehmen zu können, werden die beiden Ester in die entsprechenden Cyclohexylidenverbindungen VI übergeführt<sup>12</sup>. Nach der Destillation im Hochvakuum wird die aktive Form kristallin, die racemische bleibt ölig. Beide Formen geben jedoch, in Tetrachlorkohlenstoff gemessen, genau das gleiche IR-Spektrum. Die neue Synthese liefert noch 3 weitere, isomere Verbindungen in geringerer Ausbeute (7, 5 und 1%), die wir als Epi- bzw. Isoshikimisäuren bezeichnen.

Der (±)-Epi-shikimisäure-methylester (VII) befindet sich neben dem (±)-Shikimisäureester V in der „Hauptfraktion“ (s. oben). Diese Ester haben praktisch den gleichen  $R_F$ -Wert (0.50, wassergesätt. Butanon) und werden daher in der Cellulosesäule nicht getrennt. Die Trennung erfolgt aber glatt beim Umkristallisieren aus Essigester/Methanol (4 : 1), in der die *epi*-Form wesentlich leichter löslich ist. Der gereinigte (±)-Epi-shikimisäure-methylester (VII)<sup>13</sup> schmilzt bei 136°; durch Verseifung erhält man daraus die freie, racemische Epi-shikimisäure (VII, H anstatt CH<sub>3</sub>) vom Schmp. 171°.

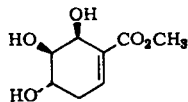
Die Konstitution der synthetischen *epi*-Verbindung VII ergibt sich aus dem Vergleich mit der entsprechenden aktiven Form, welche früher in diesem Institut durch Reduktion des (–)-5-Dehydro-shikimisäure-methylesters dargestellt worden ist<sup>14</sup>. Der optisch aktive Ester VII schmilzt bei 135°<sup>15</sup>; sein IR-Spektrum (KBr) stimmt mit dem des Racemats im gesamten Meßbereich überein<sup>16</sup>, beide unterscheiden sich aber



VII (5%)



VIII (1%)



IX (7%)

<sup>10</sup> Der racemische Ester V unterscheidet sich von der aktiven Form lediglich durch eine schwache Bande bei 7.2  $\mu$ , die bei der aktiven Form nur durch eine Schulter angedeutet ist, sowie im 3 $\mu$ -Gebiet durch einen etwas spitzeren, geringfügig nach kürzeren Wellen verschobenen OH-Trog.

<sup>11</sup> Ester vom Typ V kann man nicht in Lösung messen, weil sie in den in Frage kommenden, unpolaren Lösungsmitteln nicht löslich sind.

<sup>12</sup> Cyclohexylidenverbindungen der Shikimisäure vom Typ VI sind wesentlich einfacher darstellbar als etwa die bekannten Isopropylidenverbindungen. Man kondensiert in Dimethylformamid/Benzol bei Gegenwart eines sauren Austauschers und entfernt das gebildete Wasser durch einen Abscheider. Wir verdanken dieses Verfahren, welches nahezu quantitative Ausbeuten liefert, J. STEPPUTAT, bisher nicht veröffentlicht, vgl. Versuchsteil. Zur Konstitution der Cyclohexylidenverbindungen vgl. I. c. <sup>18</sup>.

<sup>13</sup> VII wird zum Hauptprodukt der Reaktion (25%), wenn man das Bromierungsprodukt nicht unter „WINSTEIN-Bedingungen“, sondern in Eisessiglösung spaltet; vgl. auch I. c. <sup>21</sup>.

<sup>14</sup> R. GREWE und J.-P. JESCHKE, Chem. Ber. **89**, 2080 [1956]. Zur Bezeichnung als „5“-Dehydroverbindung vgl. I. c. <sup>8</sup>.

<sup>15</sup> In der Reihe der optisch aktiven Verbindungen löst sich V in Essigester wesentlich leichter als VII; bei den entsprechenden synthetischen Racematen ist es umgekehrt.

<sup>16</sup> Ein geringfügiger Unterschied besteht darin, daß die aktive Form bei 10.6  $\mu$  eine schwache Bande besitzt, die im Racemat aufgespalten erscheint.

deutlich vom Spektrum des Shikimisäureesters V<sup>17)</sup>. Man kann die Reinheit der isomeren Ester sehr gut durch IR-Spektroskopie kontrollieren.

Nachdem der Shikimisäure-methylester und die Epiverbindung gemeinsam durch die Cellulosesäule gewandert sind (beide  $R_F$  0.50), erscheinen noch zwei weitere, gut getrennte, kristalline Fraktionen ( $R_F$  0.43 und 0.32). Die neuen Substanzen schmelzen bei 120 bzw. 150°, sind beide auf Grund ihrer Elementaranalyse mit dem Shikimisäure-methylester isomer und geben charakteristische, voneinander verschiedene IR-Spektren. Da die höher schmelzende Substanz eine Cyclohexylidenverbindung (Schmp. 95°) liefert<sup>18)</sup>, erteilen wir dieser vorläufig die Formel IX, während die niedriger schmelzende Substanz vielleicht die entsprechende *trans-trans*-Form VIII darstellt. Die Entstehung dieser beiden Isoformen läßt sich durch die einfache Annahme erklären, daß das Gemisch der Bromierungsprodukte IV Beimengungen enthält, in denen das Brom in 6-Stellung steht. Aber auch kompliziertere Mechanismen, die zu diesen und anderen Isoformen führen könnten, sind denkbar.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die finanzielle Unterstützung.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Cyclohexadien-(1.4)-carbonsäure-(1)*<sup>19)</sup>: Ein 1-l-Rührautoklav wird im Tiefkühlschrank auf -5° vorgekühlt. Nachdem man die Luft im Autoklaven durch Stickstoff verdrängt hat, werden eine auf -5° abgekühlte Lösung von 70 g (1 Mol) *Propiolsäure*<sup>20)</sup> in 200 ccm absol. Toluol sowie 150 ccm (1.8 Mol) *Butadien-(1.3)* und 4 g Hydrochinon eingefüllt. Man läßt im verschlossenen Autoklaven auf Raumtemperatur kommen, heizt unter Rühren langsam (3 Stdn.) auf 130° und hält 9 Stdn. zwischen 130 und 140°. Nach dem Abkühlen spült man das zu einem dicken Kristallbrei erstarrte Reaktionsgemisch mit Methanol heraus, dampft zur Trockne ein und sublimiert den bräunlichen kristallinen Rückstand portionsweise aus einem weiten Sublimationsrohr bei 120°/0.1 Torr. Ausb. 115 g (85% d. Th.) farbloses Sublimat. Aus Wasser oder Ligroin Schmp. 120° (Lit.<sup>19)</sup>: 121°).

*Cyclohexadien-(1.4)-carbonsäure-(1)-methylester (II)*: Eine Lösung von 50 g *Cyclohexadien-(1.4)-carbonsäure-(1)* in 400 ccm absol. *Methanol* wird mit 6 g konz. Schwefelsäure 5 Stdn. im schwachen Stickstoffstrom unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit verd. methanol. Kalilauge neutralisiert. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in Äther aufgenommen, mit wenig verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abdampfen wird über eine Kolonne destilliert. Ausb. 54 g (97% d. Th.), Sdp.<sub>22</sub> 98—99°;  $n_D^{20}$  1.4941. Nach dem Gaschro-

17) Die Epishikimisäure-methylester (VII, aktiv bzw. racemisch) besitzen neben dem 3 $\mu$ -OH-Trog eine separate scharfe OH-Bande bei 2.7  $\mu$ , die den Shikimisäure-methylestern (V, aktiv bzw. racemisch) fehlt. Außerdem haben die *epi*-Formen eine zusätzliche intensive Bande bei 10.1  $\mu$ .

18) Bisherige, noch nicht abgeschlossene Versuche weisen darauf hin, daß sich in Ausnahmefällen Cyclohexylidenverbindungen auch von cyclischen *trans*-1.2-Diolen herstellen lassen. Bei der Benutzung von Cyclohexylidenverbindungen für Konfigurationsbestimmungen ist daher einstweilen noch Vorsicht geboten.

19) A. A. PETROV und K. B. RALL, Zhur. Obschei Khim **26**, 1588 [1956], C. A. **51**, 1887 [1957]; E. R. H. JONES, G. H. MANSFIELD und M. C. WHITING, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4073; S. L. EMERMAN und J. MEINWALD, J. org. Chemistry **21**, 375 [1956].

20) V. WOLF, Chem. Ber. **86**, 735 [1953]; K. NAKAGAWA, R. KONAKA und T. NAKATA, J. org. Chemistry **27**, 1597 [1962].

matogramm enthält die Substanz ca. 3% Benzoesäure-methylester, der bei der weiteren Verarbeitung nicht stört.

**4.5-Diacetoxy-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester (III):** In einem 250-ccm-Dreihalskolben (Rührer, Thermometer, Tropftrichter) wird eine Lösung von 37.3 g II in 160 ccm 98-proz. Ameisensäure unter Rühren und Kühlen langsam mit 33 ccm Perhydrol so versetzt, daß die Temperatur im Reaktionskolben 40° nicht übersteigt. Unter weiterem Rühren wird noch 4 Stdn. bei 40° gehalten, zuletzt im Wasserbad. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand wird mit 250 ccm Wasser 3 Stdn. im Dampfbad erhitzt. Man dampft wiederum i. Vak. ein, überführt den kristallinen Rückstand in eine Retorte und destilliert i. Vak. bei etwa 0.1 Torr und einer Badtemperatur bis zu 200°. Ausb. 39 g (85%) farbloses Destillat (*trans*-Dihydroxyester). Zur Analyse wird aus Äther umkristallisiert: Schmp. 97°.

$C_8H_{12}O_4$  (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.80 H 6.97

Der *trans*-Dihydroxyester (39 g) wird mit *Acetanhydrid* in Pyridin acetyliert. Man erhält nach Destillation des Rohproduktes (150°/0.1 Torr) 47 g (80%) eines farblosen Öls, das in der Vorlage allmählich fest wird (Schmp. 61°).

$C_{12}H_{16}O_6$  (256.3) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.04 H 6.28

**(±)-Shikimisäure-methylester (V):** Eine Lösung von 3.21 g III in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird mit 2.91 g *N*-Brom-succinimid versetzt und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit solange unter Rückfluß gekocht, bis der Bodenkörper aufgestiegen ist (10–15 Min.). Das erkaltete Reaktionsgemisch wird filtriert und die Lösung i. Vak. abgedampft. Man löst den farblosen, öligen Rückstand in 50 ccm Eisessig, fügt 0.5 ccm Wasser sowie 3 g Silberacetat hinzu und rührt die Mischung 14 Stdn. bei Raumtemperatur<sup>21)</sup>. Das nach Abfiltrieren der Silbersalze und Abdampfen des Lösungsmittels (i. Vak.) zurückbleibende farblose Öl wird mit 40 ccm 1-proz. methanol. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampft nochmals i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in etwas absol. Methanol auf und neutralisiert die restliche Salzsäure mit verd. methanol. Kalilauge. Fügt man jetzt etwas Äther hinzu, so fällt KCl aus, während der gebildete Ester gelöst bleibt. Man filtriert, dampft i. Vak. ab, löst den Rückstand in möglichst wenig wassergesättigtem Butanon und entwickelt auf einer Cellulosesäule<sup>22)</sup> mit wassergesättigtem Butanon.

Das Eluat wird in 25-ccm-Fractionen aufgefangen, die man einzeln nach der Tüpfelmethode mit Natriumperjodat/Benzidin auf Papier prüft und, sofern sie Substanz enthalten, papierchromatographisch (wassergesätt. Butanon) auf Reinheit untersucht. Nach 13 Leerfraktionen erscheint in den Fraktionen 14–19 eine dunkle Zone mit einer in der Front laufenden, bromhaltigen Substanz (0.44 g). Die Fraktionen 20–27 enthalten 0.45 g (21%) 4.5-Dihydroxy-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester (III, H anstatt Ac), der durch Umesterung aus dem Ausgangsmaterial III entstanden und mit der oben beschriebenen Dihydroxyverbindung  $C_8H_{12}O_4$  vom Schmp. 97° identisch ist.

Nach zwei Leerfraktionen erscheint in den Fraktionen 30–40 der rohe (±)-*Shikimisäure*-methylester (V), der beim Anreiben mit Essigester kristallisiert. Aus Essigester/Methanol (4 : 1) erhält man daraus 0.45 g (20%) reines V vom Schmp. 172°. Die im Rohprodukt vorhandene IR-Bande bei 10.1  $\mu$  (*epi*-Verbindung) ist verschwunden.

$C_8H_{12}O_5$  (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 51.12 H 6.43

21) In der Siedehitze nimmt die Ausbeute an Shikimisäure-methylester zu Gunsten der *epi*-Verbindung ab.

22) LKB-ChroMax-Drucksäule Größe 2, bezogen durch COLORA-Meßtechnik GmbH, Lorch/Württ.; die Säule arbeitet sehr zuverlässig und kann immer wieder verwendet werden.

Durch Verseifung des Esters nach den üblichen Methoden erhält man die freie ( $\pm$ )-*Shikimisäure*, die beim Anreiben mit Aceton kristallisiert. Aus Essigester/Methanol Schmp. 190–191° (Lit.<sup>6)</sup>: 191–192°).

*Cyclohexylidenverbindung VI des Shikimisäure-methylesters (V)*

a) (–)-*Form*<sup>12)</sup>: Eine Mischung aus 6.0 g (–)-*Shikimisäure-methylester*, 6.6 ccm *Cyclohexanon*, 4 ccm Dimethylformamid, 50 ccm Benzol und 0.6 g Dowex 50 X-4 wird unter kräftigem Rühren etwa 100 Min. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert noch heiß vom Austauscher ab (Jenaer Glasfilternutsche G 3), wäscht mit Methylenchlorid nach, dampft i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus niedrigsiedendem Petroläther um. Ausb. 8 g (95%), Schmp. 61°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –37.6° (Äthanol,  $c = 2$ ).

$C_{14}H_{20}O_5$  (268.3) Ber. C 62.67 H 7.51 Gef. C 62.58 H 7.41

b) ( $\pm$ )-*Form*: Man verfährt wie unter a). Da die racem. Substanz trotz Anreibens mit Petroläther ölig bleibt, wird sie i. Vak. (0.01 Torr) destilliert (Badtemperatur 160°). Das IR-Spektrum, in  $CCl_4$ -Lösung gemessen, stimmt mit dem der unter a) hergestellten Substanz überein.

( $\pm$ )-*Epishikimisäure-methylester (VII)*: Nachdem man aus den Fraktionen 30–40 (s. oben) den reinen ( $\pm$ )-*Shikimisäure-methylester* abgetrennt hat, dampft man die Mutterlauge (Essigester/Methanol) i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus wenig Essigester um, bis die leichter lösliche *epi*-Form rein ist (IR-Spektrum). Ausb. 0.12 g (5%), Schmp. 136°.

$C_8H_{12}O_5$  (188.2) Ber. C 51.05 H 6.43 Gef. C 50.90 H 6.42

Durch Verseifung mit KOH in Methanol/Wasser bei Raumtemperatur gewinnt man die freie ( $\pm$ )-*Epishikimisäure* vom Schmp. 167° (aus Essigester/Methanol).

$C_7H_{10}O_5$  (174.1) Ber. C 48.27 H 5.79 Gef. C 47.98 H 5.70

( $\pm$ )-*Epiisoshikimisäure-methylester (VIII)*: Unmittelbar nach der Hauptfraktion findet man in der Fraktion 41 eine kleine Menge einer neuen Substanz. Zuweilen ist der Übergang aber so unscharf, daß man diesen Teil der Chromatographie wiederholen muß; am besten wechselt man dann das Fließmittel und verwendet wassergesätt. Essigester, mit welchem die neue Substanz als langsam laufende Verbindung eindeutig abgetrennt werden kann. Ausb. 0.02 g (1%); Schmp. 115–120°.

$C_8H_{12}O_5$  (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 50.76 H 6.23

( $\pm$ )-*Isoshikimisäure-methylester (IX)*: Die Fraktionierung der Reaktionsprodukte (s. oben) liefert in der 46.–56. Fraktion eine breite, ziemlich verdünnte Zone. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigester Schmp. 145–150°, Ausb. 0.16 g (7%).

$C_8H_{12}O_5$  (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 51.22 H 6.46

Bei der Umsetzung mit *Cyclohexanon*, wie oben beschrieben, erhält man eine *Cyclohexyliden*-Verbindung vom Schmp. 95° (aus Petroläther).

$C_{14}H_{20}O_5$  (268.3) Ber. C 62.67 H 7.51 Gef. C 63.08 H 7.64