

Rudolf Grewe und Siegfried Kersten

Eine einfache Synthese der Shikimisäure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 23. Februar 1967)

Das synthetisch leicht zugängliche racem. Triacetat des 4-Epishikimisäure-methylesters wird durch flüssigen Fluorwasserstoff zu 80% in racem. Shikimisäure umgewandelt. Die Spaltung der racemischen Verbindungen in die optischen Antipoden wird beschrieben. Das Verhalten der optisch aktiven Formen bei der „Fletcher-Epimerisierung“ wird untersucht und erklärt.

Die bisher bekannten Verfahren¹⁾ zur Synthese der Shikimisäure sind präparativ indiskutabel. Wir haben nun gefunden²⁾, daß sich Verbindungen mit 4-Epishikimisäure-Konfiguration, die man leicht synthetisieren kann, nach einem Verfahren von H. G. Fletcher jr.³⁾ durch flüssigen Fluorwasserstoff zur Shikimisäure isomerisieren lassen. Es läßt sich daraus durch Einschaltung geeigneter kristalliner Zwischenprodukte⁴⁾ ein Verfahren entwickeln, welches ohne chromatographische Reinigungsoperationen auskommt und, in Verbindung mit einer neuen Racematspaltung, zur kristallinen, natürlichen (–)-Shikimisäure in einer Gesamtausbeute von 18% über alle Stufen führt.

Die Cyclohexadien-(1,4)-carbonsäure-(1) ist aus Butadien und Propiolsäure leicht zugänglich¹⁾. Sie liefert mit Silberacetat und Jod⁵⁾ in wasserhaltigem Eisessig ein partiell acetyliertes Diol von **1a**, welches durch Erhitzen mit 4-proz. methanolischer Salzsäure in **1b** und durch anschließende Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin in den Diacetylderivat **1d** übergeführt wird. Die 3 Operationen verlaufen fast quantitativ; sie werden in einem Zuge durchgeführt und liefern eine Gesamtausbeute von 94%.

Die nächsten 3 Operationen werden ebenfalls in einem Zuge, d. h. ohne Reinigung der Zwischenprodukte, vorgenommen. Man behandelt **1d** unter den üblichen Bedingungen mit Bromsuccinimid⁶⁾, setzt das rohe, ölige Bromierungsprodukt mit Kaliumacetat in absolutem, siedendem Eisessig um, spaltet durch Umesterung mit 4-proz. methanolischer Salzsäure die Acetylgruppen ab und erhält den racem. 4-Epishikimisäure-methylester (**2b**), der sofort kristallisiert und leicht zu reinigen ist, in einer Gesamtausbeute von 55%.

¹⁾ R. Grewe und I. Hinrichs, Chem. Ber. 97, 443 (1964), und dort zitierte Literatur.

²⁾ Vgl. vorl. Mittel.: R. Grewe und S. Kersten, Angew. Chem. 77, 859 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 871 (1965).

³⁾ J. Hedgley und H. G. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. 84, 3726 (1962); 85, 1615 (1963); 86, 1576 (1964).

⁴⁾ Die meisten Abkömmlinge der Shikimisäure sind notorisch schlecht kristallisierende Substanzen.

⁵⁾ R. B. Woodward und F. V. Brutcher, J. Amer. chem. Soc. 80, 209 (1958).

⁶⁾ K. Ziegler, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942); L. Horner und E. H. Winkelmann, Angew. Chem. 71, 349 (1959).



	R	R'		R	R'
a	H	H	c	Ac	H
b	H	CH ₃	d	Ac	CH ₃

Der neue Ester läßt sich quantitativ in das ölige Triacetat **2d** überführen. Die freie racem. 4-Epishikimisäure (**2a**), die man durch Verseifung erhält, ist kristallin. Ihr Triacetat **2c** ist ebenfalls kristallin; es läßt sich mit Hilfe der enantiomeren Formen des α -Phenyl-äthylamins in die optischen Antipoden spalten. Letztere liefern nach Veresterung mit Diazomethan die beiden öligen, optisch aktiven Triacetyl-4-epishikimisäure-methylester (**2d** bzw. Spiegelbild¹⁰⁾), die wir für unsere Racemisierungs-Versuche noch benötigen werden (s. unten).

Der racem. Triacetyl-4-epishikimisäure-methylester (**2d**) löst sich in flüssigem Fluorwasserstoff leicht auf. Nach etwa 24stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur ist die Epimerisierung beendet. Acetylgruppen werden dabei teilweise abgespalten. Man läßt den Fluorwasserstoff verdunsten, vervollständigt die Abspaltung der Acetylgruppen durch Umesterung und kristallisiert aus Methanol um. In 80-proz. Ausbeute wird das reine kristalline Racemat des Shikimisäure-methylesters (**3b**) erhalten, identisch mit authentischem Material¹⁾. Die Restsubstanz in der Mutterlauge liefert beim Umkristallisieren aus Essigester 16% 4-Epishikimisäure-methylester (**2b**). Außerdem erhält man noch sehr geringe Mengen (<1%) eines fluorhaltigen Öles. Die Nettoausbeute bei der Epimerisierung, unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials, ist somit fast quantitativ.

Die Verseifung des Esters **3b** zur racem. Shikimisäure (**3a**) ist bereits in der Literatur beschrieben¹⁾; sie verläuft quantitativ. Die Spaltung der racem. Shikimisäure in die optischen Antipoden stellt jedoch ein Problem dar, welches bisher noch nicht befriedigend gelöst worden ist. Wir haben gefunden, daß das 4.5-O-Cyclohexyliden-Derivat, aus der racem. Shikimisäure durch Umsetzung mit Cyclohexanon in 80-proz. Ausbeute leicht darstellbar, mit den optisch aktiven Formen des α -Phenyl-äthylamins kristalline Salze bildet, und zwar ist jeweils die Kombination (–)-Säure(–)-Base und (+)-Säure(+)-Base in Aceton schwer löslich. Die Bildung der Salze und ihre Zerlegung, einschließlich der Wiederabspaltung des Cyclohexanons, liefert in 45-proz. Ausbeute die reine (–)- bzw. (+)-Shikimisäure.

7) Bei der Synthese entstehen racemische Produkte; mit den angegebenen Formeln sind zugleich die Spiegelbilder gemeint.

8) Bei Verbindungen, die nach der „Shikimisäure“ benannt sind, wird die in der Chinasäure- bzw. Shikimisäure-Reihe traditionelle Zählung der Ringkohlenstoffatome beibehalten: **2a** heißt somit „4-Epishikimisäure“. Alle anderen Verbindungen, z. B. **1**, erhalten rationale Namen und werden deshalb „anders herum“ gezählt.

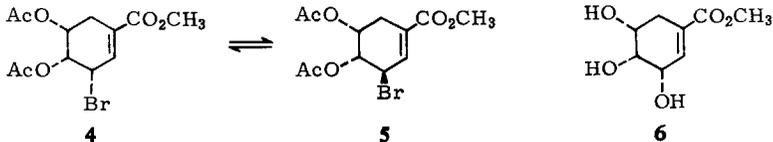
9) Formel **3** gibt die absolute Konfiguration der natürlichen (–)-Shikimisäure wieder.

10) Experimente zur konfigurativen Zuordnung der beiden Antipoden der Epiform werden gegenwärtig in diesem Institut durchgeführt.

Bromierungsprodukte und Acetolyse

Aus dem rohen Bromierungsprodukt, welches aus **1d** mit Bromsuccinimid entsteht, kann man durch langwierige und verlustreiche Chromatographie eine destillierbare, ölige Verbindung $C_{12}H_{15}BrO_6$ analysenrein abtrennen. Diese muß aus den beiden Epimeren **4** und **5** zu ungefähr gleichen Teilen bestehen, weil das NMR-Spektrum in einem engen Bereich ($\delta = 2.05-2.20$ ppm) 4 scharfe Acetylpeaks etwa gleicher Intensität aufweist, die gemeinsam integriert 6 Protonen ergeben, bezogen auf das Vinylproton (Multipllett bei $\delta = 7.0$ ppm).

Es ist bekannt, daß epimere Verbindungen mit allylständigem Brom ein Gleichgewicht bilden, welches sich bei höherer Temperatur rasch einstellt¹¹⁾. Wir nehmen deshalb an, daß auch zwischen **4** und **5** bei der für unsere Synthese gewählten Solvolyse-Methode (Kaliumacetat in siedendem Eisessig) ein Gleichgewicht besteht. Andererseits unterliegt von den beiden Verbindungen nur **5** der Acetolyse (Nachbargruppenhilfe einer *trans*-ständigen Acetoxygruppe), und zwar muß das Bromatom unter diesen Bedingungen durch eine Acetoxygruppe gleicher Konfiguration ersetzt werden. Da sich jedoch das Gleichgewicht zwischen **4** und **5** rasch einstellt, wandelt sich das



Gemisch vollständig in **2d** um. Auch aus diesem Grunde ist der neue Syntheseweg unserem früheren¹⁾ überlegen. Nach der Umesterung wird schließlich **2d** in 55-proz. Ausbeute isoliert; das rohe Bromierungsprodukt muß deshalb mindestens 55% der beiden Bromverbindungen **4** und **5** enthalten.

Führt man dagegen die Solvolyse unter „Winstein-Bedingungen“ (mit Silberacetat in wasserhaltiger Essigsäure) durch, wobei erwartungsgemäß unter Umkehrung ein partiell acetylierter racem. 4.5-Epishikimisäure-methylester (**6**) entsteht, so beträgt die Ausbeute nur 20%, und reichliche Mengen des unverbrauchten Bromderivates befinden sich in der Mutterlauge. Dieses Ergebnis ist erklärbar, wenn man berücksichtigt, daß auch hier nur **5** (und nicht **4**) in **6** übergehen kann und daß andererseits die Winstein-Solvolyse bei Raumtemperatur vorgenommen wird und eben dadurch die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen **4** und **5** nur sehr langsam erfolgt. Infolgedessen bleibt die Bromverbindung **4** zurück. Wenn man daraufhin die Mutterlauge aufarbeitet und destilliert, erhält man wieder das Gleichgewichtsgemisch der beiden Bromverbindungen **4** und **5** (NMR-Spektrum).

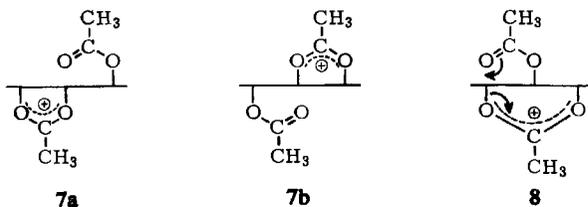
Fletcher-Epimerisierung und Racemisierung

Bei der Epimerisierung in flüssigem Fluorwasserstoff wird die mittlere Acetoxygruppe einer *cis-trans*-Folge umgekehrt. Der Vorgang läßt sich nach *Fletcher*¹²⁾ auf einfache Weise erklären: Zunächst wird eine Acetoxygruppe aus dem *cis*-Paar abgespalten, und es bildet sich das Acetoxonium-Ion **7a**, welches mit **7b** im Gleichgewicht

¹¹⁾ H. Schaltegger und F. X. Müllner, *Helv. chim. Acta* **34**, 1096 (1951).

¹²⁾ I. c.³⁾; vgl. auch C. Pedersen, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 511.

steht. Indem sich **7a** bzw. **7b** über die Orthoester öffnen, erhält man die beiden Epimeren, die sich nur durch die Stellung der mittleren Hydroxyl- bzw. Acetoxygruppe voneinander unterscheiden.



Behandelt man den Triacetylcylester der racem. Shikimisäure mit flüssigem Fluorwasserstoff, so wandeln sich 16% in den Epi-Typ um und 80% Ausgangsmaterial werden zurückgewonnen. Das gleiche Mischungsverhältnis war bei der oben beschriebenen Epimerisierung der synthetischen (\pm)-Epiform entstanden. Es liegt somit ein präparativ leicht bestimmbares Gleichgewicht vor, das lediglich durch die Bildung geringer Mengen eines fluorhaltigen Nebenproduktes gestört wird. Außerdem fehlen noch die Restsubstanzen in der Mutterlauge (etwa 4%), die jedoch, wie eine chromatographische Untersuchung ergibt, außer der Shikimi- und der Epiform keine weiteren Substanzen enthält. Vom *trans-trans*-Typ der Shikimisäure, der racem. 5-Epishikimisäure, die uns aus früheren Untersuchungen bekannt ist¹³⁾, haben wir in der Mutterlauge keine Spur gefunden.

Bei der Epimerisierung optisch aktiver Verbindungen sollte die optische Aktivität, entsprechend dem oben angegebenen Mechanismus, erhalten bleiben. Behandelt man jedoch den Triacetyl-methylester der natürlichen (–)-Shikimisäure bzw. der (–)-4-Epiform mit flüssigem Fluorwasserstoff, so ist das entstehende Gleichgewichtsgemisch optisch inaktiv.

Diese Racemisierung läßt sich nur dadurch erklären, daß außer der Epimerisierung an C-4 zusätzlich die Acetoxygruppen an C-3 und C-5 synchron umklappen.

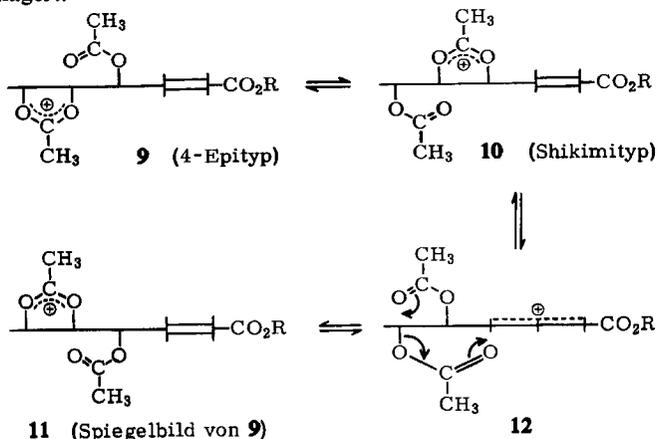
Es wäre ein Mechanismus denkbar, bei dem aus **7b** das Brückenion **8** entstünde, welches durch einen cyclischen Mechanismus im Sinne der angegebenen Pfeile in das Spiegelbild **7a** umgewandelt würde¹⁴⁾. Diese Deutung ist aber unbefriedigend, weil man nicht erklären kann, warum das Brückenion **8** nicht, und nicht einmal teilweise, nach dem Orthoester-Mechanismus geöffnet wird. Bei dieser Öffnung von **8** über den Orthoester müßte sich nämlich eine *trans-trans*-Verbindung bilden, die jedoch in dem Epimerisierungsgemisch nicht gefunden wird.

Wir nehmen deshalb an, daß die Doppelbindung im Gerüst der Shikimisäure für die Racemisierung verantwortlich ist. Aus **10** kann sich das resonanzstabilisierte Kation

¹³⁾ In der vorhergegangenen Arbeit (I. c.¹⁾ wurde die (\pm)-5-Epishikimisäure (Schmp. 171°), wie auch die (\pm)-Shikimisäure und ihre Abkömmlinge, durch Formeln wiedergegeben, die sich von der (+)-Form der Shikimisäure ableiten (vgl. I. c.⁹⁾). Somit ist beim Vergleich der Formeln dieser Arbeit mit denen der vorhergegangenen zu beachten, daß die für die gleichen racemischen Verbindungen jeweils verwendeten Formeln Spiegelbilder sind.

¹⁴⁾ Der Formelausschnitt **8** täuscht eine Symmetrie vor, die im Gerüst der Shikimisäure wegen der Doppelbindung nicht vorhanden ist. Eine Verschiebung der Doppelbindung in die andere Ringhälfte ist formal identisch mit der Fletcher-Epimerisierung.

12 bilden, welches sich durch 1.3-Wanderung der Acetoxygruppe in das Acetoxonium-Ion 11 umlagert.



Da 9 und 11 Spiegelbilder sind und über 10 und 12 im Gleichgewicht miteinander stehen, muß bei der Reaktion das ganze Gemisch optisch inaktiv werden.

Wir danken der Stiftung „Volkswagenwerk-Stipendium“ für ein Promotionsstipendium.

Beschreibung der Versuche

cis-4.5-Diacetoxy-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester³⁾ (**1d**): 12.4 g (0.1 Mol) Cyclohexadien-(1.4)-carbonsäure-(1)¹⁾ und 33.6 g (0.2 Mol) Silberacetat werden in 500 ccm Eisessig suspendiert. Man fügt unter starkem Rühren 25.4 g (0.1 Mol) Jod hinzu, rührt die Mischung 30 Min. bei Raumtemp., gibt dann 3 ccm Wasser hinzu und erhitzt weitere 30 Min. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Man erhitzt das zurückbleibende hellbraune Öl 4 Stdn. mit 4-proz. methanol. Salzsäure zum Sieden. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird die überschüss. HCl im Vak.-Exsikkator über KOH entfernt und der Rückstand in 150 ccm Pyridin gelöst. Man kühlt mit Eis/Kochsalz und tropft unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 50 ccm Acetanhydrid hinzu. Nach 14 Stdn. wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Man wäscht die Chloroformlösung nacheinander mit jeweils 10 ccm 2*n* HCl, *n* NaHCO₃ und Wasser. Anschließend wird mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Bei der Destillation des Rückstandes aus einer Retorte gehen bei 140°/0.01 Torr 24.0 g (94%) eines schwach gelblich gefärbten Öles über.



Gemisch der Bromverbindung 4 und 5: Die Lösung von 1.3 g **1d** in 40 ccm CCl₄ wird mit 1.0 g *N*-Brom-succinimid 30 Min. zum Sieden erhitzt und dabei mit UV-Licht einer Quecksilberhochdrucklampe bestrahlt. Man filtriert nach dem Erkalten und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird in den folgenden Versuchen als „rohes Bromierungsprodukt“ bezeichnet.

Das rohe Bromierungsprodukt wird über eine Kieselgelsäule (3.5 × 30 cm, Benzol + 5% Methanol) chromatographiert und das Eluat in 10-ccm-Fractionen aufgefangen, die man einzeln nach der Tüpfelmethode in 0.1*n* KMnO₄ auf Kieselgel prüft und, sofern sie Substanz enthalten, dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Benzol + 5% Methanol) auf Reinheit untersucht.

Die ersten Fraktionen liefern Spuren einer kristallinen, bromhaltigen Substanz vom Schmp. 132°, die nicht weiter untersucht wird. Aus den nächsten Fraktionen schneidet man die Mittelfractionen heraus, welche dünn-schichtchromatographisch einheitlich sind. Sie liefern in etwa 40-proz. Ausb. ein Öl, welches zur Analyse bei 140°/0.05 Torr destilliert wird.

$C_{12}H_{15}BrO_6$ (335.2) Ber. C 42.99 H 4.51 Br 23.85 Gef. C 42.63 H 4.47 Br 24.91

NMR (in $DCCl_3$ gemessen, Tetramethylsilan als innerer Standard): 4 Singulett: δ 2.05 bis 2.20 ppm (6); Multipllett: δ 2.5–3.0 ppm (2); Singulett: δ 3.85 ppm (3); Multiplletts: δ 4.8 bis 5.6 ppm (3); Multipllett: δ 6.5–7.0 ppm (1). Die Zahlen in den Klammern hinter den ppm-Angaben bedeuten die rel. Intensitäten.

Die letzten Fraktionen enthalten Ausgangsmaterial **1d**.

racem. 4-Epishikimisäure-methylester (2b): Eine Lösung des rohen Bromierungsproduktes, dargestellt aus 12.8 g **1d**, in 150 ccm absol. Eisessig wird mit 10 g (100 mMol) wasserfreiem Kaliumacetat versetzt und 3 Std. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Man destilliert ab und estert den Rückstand mit 4-proz. methanol. Salzsäure um. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird die überschüss. Salzsäure im Vak.-Exsikkator über KOH entfernt und der ölige Rückstand in 100 ccm Essigester gelöst. Nach kurzer Zeit kristallisieren 4.3 g **2b** aus. Aus der Mutterlauge erhält man weitere 0.9 g. Die Ausb. beträgt somit 55%. Aus Essigester/Methanol (5:1) Schmp. 154–155°.

$C_8H_{12}O_5$ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 50.98 H 6.31

Die Verbindung wird mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Man erhält die *racem. Triacetyl-Verbindung 2d* in fast quantitativer Ausb. als farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 150°.

$C_{14}H_{18}O_8$ (314.2) Ber. C 53.50 H 5.77 Gef. C 53.89 H 5.68

Durch Verseifung von **2b** mit methanol. Kalilauge bei Raumtemp. erhält man in fast quantitativer Ausb. *racem. 4-Epishikimisäure (2a)* vom Schmp. 198–199° (aus Methanol/Wasser 10:1).

$C_7H_{10}O_5$ (174.2) Ber. C 48.27 H 5.79 Gef. C 48.26 H 5.85

Durch Acetylierung von **2a** mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man das *racem. Triacetat 2c* vom Schmp. 132° (aus Äther).

$C_{13}H_{16}O_8$ (300.3) Ber. C 52.00 H 5.37 Gef. C 51.86 H 5.45

(–) bzw. (+)-*Triacetyl-4-epishikimisäure-methylester (2d)*: Eine Lösung von 1.40 g *Triacetyl-4-epishikimisäure (2c)* in 100 ccm Äther wird mit der äquiv. Menge (0.56 g) (–)-*α-Phenyl-äthylamin* versetzt. Das abgeschiedene Salz wird mehrmals aus Essigester bis zum konstanten Drehwert umkristallisiert. Man erhält 0.5 g Substanz (50%) vom Schmp. 172 bis 173°; $[\alpha]_D^{20}$: -112° ($c = 1$, Methanol).

$C_8H_{12}N]C_{13}H_{15}O_8$ (421.4) Ber. C 59.85 H 6.46 N 3.32 Gef. C 60.04 H 6.35 N 3.37

Die Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in wäbr. Methanol gelöst und über einen Kationenaustauscher (Amberlite IR 120) gegeben. Die zurückgewonnene Säure wird in gleicher Weise wie oben mit (+)-*α-Phenyl-äthylamin* umgesetzt. Man erhält 0.5 g Substanz (50%) vom Schmp. 172–173°; $[\alpha]_D^{20}$: $+111^\circ$ ($c = 1$, Methanol).

Die beiden Salze werden mit Hilfe eines Kationenaustauschers zerlegt und die gebildeten freien Säuren mit Diazomethan verestert; das überschüss. Diazomethan wird nach 5 Min.

Reaktionszeit durch Zugabe einiger Tropfen Eisessig zerstört¹⁵⁾. Man reinigt die öligen *Triacetyl-methylester* durch Destillation, $[\alpha]_D^{20}$: $\pm 140^\circ$ ($c = 0.9$, Methanol). Die Drehwerte des Salzes und die des entsprechenden Methylesters haben jeweils das gleiche Vorzeichen.

Fletcher-Umkehrung in flüss. Fluorwasserstoff (Allgemeine Vorschrift): In eine auf -60° gekühlte Polyäthylenflasche (Methanol/Trockeneis) wird *Fluorwasserstoff* kondensiert. Zum Trocknen fügt man einige Tropfen Thionylchlorid hinzu und schüttelt vorsichtig um (Gasentwicklung, Vorsicht vor Spritzern, Gummihandschuhe). Das überschüss. Thionylchlorid ist mit Fluorwasserstoff bei -60° nicht mischbar und sammelt sich am Boden der Flasche. Man dekantiert den getrockneten Fluorwasserstoff in eine zweite Polyäthylenflasche ab, in welche man zuvor den zu untersuchenden, öligen *Triacetyl-methylester* gegeben hat. Die Mengen werden so gewählt, daß auf 6 g Substanz etwa 100 ccm flüss. Fluorwasserstoff kommen. Nach dem Umschwenken erhält man eine klare Lösung, die man 24 Stdn. bei Raumtemp. stehenläßt. Der Fluorwasserstoff wird eingedampft, indem man einen Luftstrom darüber bläst. Zur restlosen Entfernung des Fluorwasserstoffes trocknet man im Vak.-Exsikkator über KOH. Der ölige Rückstand wird 4 Stdn. mit 4-proz. methanol. Salzsäure gekocht, dann wird abdestilliert und im Vak.-Exsikkator über KOH getrocknet. Das Rohprodukt ist eine kristalline, schwach klebrige Masse.

racem. Shikimisäure-methylester (3b): 6.60 g *racem. Triacetyl-4-epishikimisäure-methylester (2d)* werden nach der allgem. Vorschrift mit *HF* isomerisiert. Das klebrige Rohprodukt wird mit wenig Äther gewaschen. Der Waschäther enthält geringe Mengen eines fluorhaltigen Öles, das dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Benzol + 3% Methanol) aus drei Komponenten besteht. Die feste Hauptsubstanz (3.90 g) schmilzt bei $164-166^\circ$. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man das Reinprodukt vom Schmp. 170° ; die Ausb. beträgt 3.15 g (80%). Die Substanz ist mit einer authent. Probe des *racem. Shikimisäure-methylesters (3b)* identisch (Lit.¹⁾-Schmp. 172°).

Durch Acetylierung auf übliche Weise erhält man den *racem. Triacetyl-shikimisäure-methylester (3d)* als farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 150° .

Die Verseifung mit methanol. KOH führt in quantitat. Ausb. zur bekannten *racem. Shikimisäure (3a)* vom Schmp. 190° (Lit.¹⁾-Schmp. $191-192^\circ$).

Die Mutterlauge des *racem. Shikimisäure-methylesters* wird bis zur beginnenden Kristallisation eingengt, worauf man die gleiche Menge Essigester hinzufügt. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Essigester erhält man 0.64 g (16%) Substanz vom Schmp. 154° , die mit der Ausgangsform **2b** identisch ist.

Nach dem Abdampfen der Methanol/Essigester-Mutterlauge verbleiben etwa 0.11 g Substanz, welche auf Grund des IR-Spektrums und der Chromatographie nur **2b** und **3b** enthält.

Gleichgewichtslage und Racemisierung in flüss. Fluorwasserstoff: Die optisch aktiven Formen des Triacetyl-4-epishikimisäure-methylesters, ebenso die verschiedenen Formen der entsprechenden Derivate der Shikimisäure-Reihe ((-), (+) und Racemat) liefern das gleiche Ergebnis. Stets erhält man in fast quantitat. Ausb. das inaktive Gemisch aus **3b** und **2b** (80:16).

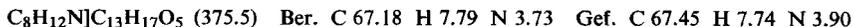
Spaltung der racem. Shikimisäure in die optischen Antipoden: Eine Mischung aus 1.8 g *racem. Shikimisäure (3a)*, 10 ccm Dimethylformamid, 10 ccm Cyclohexanon, 100 ccm Benzol und 30 mg Ionenaustauscher (Dowex 50 \times 4) wird 2 Stdn. an einem Wasserabscheider zum

¹⁵⁾ Überschüss. Diazomethan reagiert langsam mit der Doppelbindung des Shikimi-Gerüsts; R. Grewe und A. Bokranz, Chem. Ber. **88**, 49 (1955).

Sieden erhitzt¹⁾. Man filtriert vom Austauscher ab, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert aus Essigester um. Man erhält 2.1 g (82%) *racem. 4.5-O-Cyclohexyliden-shikimisäure* vom Schmp. 171°.



2.00 g der *racem. Cyclohexyliden-Verbindung* werden in 50 ccm Aceton gelöst und mit 0.96 g (–)-*α-Phenyl-äthylamin* versetzt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton ist der Drehwert des Salzes konstant. Man erhält 0.74 g Substanz (50%) vom Schmp. 191°; $[\alpha]_D^{20}$: –67° (*c* = 1, Methanol).



Man löst das reine Salz in einem Wasser/Methanol-Gemisch (1 : 1), gibt die Lösung über einen Kationenaustauscher (Amberlite IR 120), fügt zum Eluat 2 ccm 2*n* HCl, destilliert das Lösungsmittel ab – dabei wird gleichzeitig das abgespaltene Cyclohexanon entfernt – und kristallisiert aus Essigester um. Man erhält 0.31 g (90%) (–)-*Shikimisäure* vom Schmp. 182°; $[\alpha]_D^{20}$: –159° (*c* = 1, Methanol). Lit.¹⁶⁾: Schmp. 184°; Lit.¹⁷⁾: $[\alpha]_D^{20}$: –157° (*c* = 0.94, Methanol) bzw. $[\alpha]_D^{20}$: –161° (*c* = 0.57, Methanol).

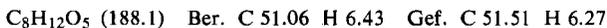
Die in der Aceton-Mutterlauge zurückgebliebenen Restsalze werden in analoger Weise zur Rohsäure aufgearbeitet und diese, wie oben beschrieben, erneut mit Cyclohexanon kondensiert. Die erhaltene rohe Cyclohexylidenverbindung wird ohne Reinigung in 50 ccm Aceton gelöst und mit 0.67 g (+)-*α-Phenyl-äthylamin* versetzt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton erhält man 0.91 g (61%) Salz vom Schmp. 190°, $[\alpha]_D^{20}$: +66° (*c* = 1, Methanol).

Wenn man das Salz, wie oben bei der enantiomeren Form beschrieben, zerlegt, erhält man in 90-proz. Ausb. (+)-*Shikimisäure* vom Schmp. 182°; $[\alpha]_D^{20}$: +159° (*c* = 1, Methanol).

racem. 4.5-Epishikimisäure-methylester (6): Eine Lösung des rohen Bromierungsproduktes, dargestellt aus 2.6 g **1d**, in 50 ccm Eisessig wird mit 2 g Silberacetat und 1 ccm Wasser versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (3.5 × 35 cm, Benzol + 3% Methanol) chromatographiert.

Das Eluat wird in 10-ccm-Fractionen aufgefangen, die man einzeln nach der Tüpfelmethode mit 0.1 *n* KMnO₄ auf Kieselgel prüft bzw. dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Benzol + 3% Methanol) auf Reinheit untersucht. Die ersten Fractionen enthalten eine geringe Menge einer bromhaltigen Substanz, die nicht weiter untersucht wurde. Die nächsten Fractionen enthalten 0.5 g nicht umgesetzte Bromverbindungen **4** und **5** (NMR-Spektrum).

Schließlich folgt eine ölige Substanz (0.7 g), die nach dem Umestern mit 4-proz. methanol. Salzsäure 0.4 g (20%) *4.5-Epishikimisäure-methylester* liefert. Aus Essigester umkristallisiert schmilzt der Ester bei 114°.



¹⁶⁾ R. Grewe und W. Lorenzen, Chem. Ber. **86**, 928 (1953).

¹⁷⁾ R. McCrindle, K. H. Overton und R. A. Raphael, J. chem. Soc. [London] **1960**, 1560.