

## 90. Über die Konfiguration der Shikimisäure und ihren Abbau zur Glucodesonsäure

(Zusammenhang cyclischer Pflanzensäuren mit Kohlenhydraten)

(8. Mitteilung über Chinasäure und Derivate)

von Hermann O. L. Fischer und Gerda Dangschat.

(1. VI. 37)

In der siebenten Mitteilung<sup>1)</sup> konnten wir die Konfiguration der Shikimisäure in bezug auf die Ringebene weitgehend im Sinne der Formel I festlegen. Wir fanden, dass von den drei Hydroxylen der Shikimisäure in Stellung 3, 4 und 5 zwei benachbarte acetonierbare Hydroxyle auf der einen Seite des Ringes und das dritte auf der anderen Seite liegen. Es ergab sich damit eine beachtenswerte Parallele mit der Konfiguration der verwandten Chinasäure, und es blieb nur die Frage offen, in welcher Stellung sich die Doppelbindung zu dem genannten acetonierbaren Hydroxylpaar befindet. Die Lage der Doppelbindung konnten wir jetzt auf zwei Wegen beweisen und darüber hinaus die optische Zuordnung der drei hydroxyltragenden Kohlenstoffatome 3, 4 und 5 zum Traubenzucker festlegen.

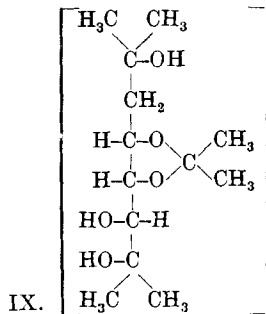
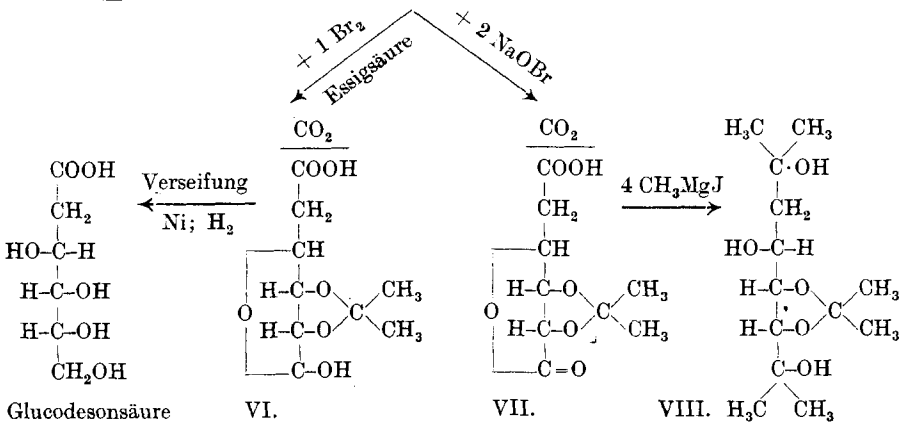
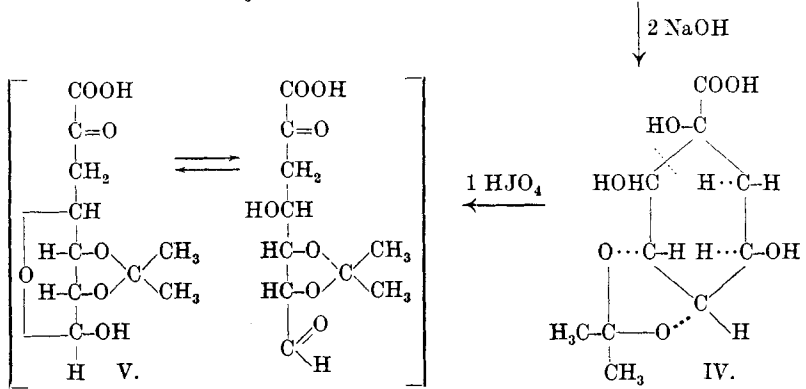
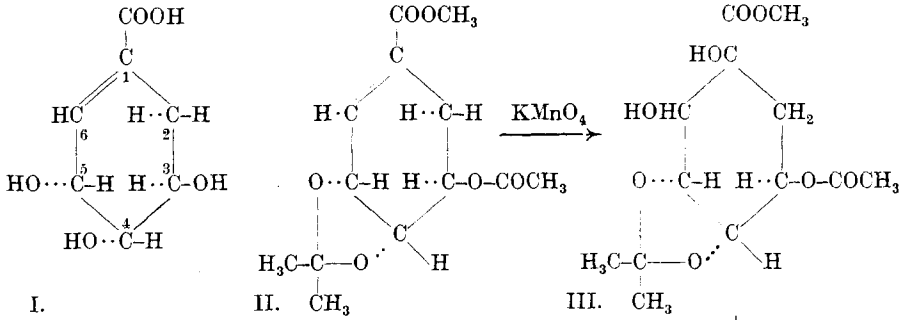
Beide Wege gehen über eine oxydative Aufspaltung der Doppelbindung der Shikimisäure.

Es wurde zunächst Isopropyliden-shikimisäure-methylester<sup>2)</sup> in Form seines Acetats II der Oxydation mit Kaliumpermanganat in möglichst neutral gehaltener Lösung unterworfen und so in einen 1,6-Dioxy-3-acetyl-4,5-isopropyliden-shikimisäure-methylester III übergeführt. Dieser Penta-oxy-ester wurde durch verdünnte Natronlauge in die acetylfreie freie Säure IV verwandelt. Lässt man auf IV in verdünnter Lösung zunächst Perjodsäure einwirken (es wird ein Mol verbraucht) und behandelt dann die Lösung, die vermutlich eine 2-Keto-4,5,6-trioxy-5,6-isopropyliden-7-aldehyd-heptan-1-carbonsäure der Formel V enthält — nachgewiesen als p-Nitro- und Dinitro-phenylhydrazon —, mit zwei Mol Natriumhypobromit, so erhält man in einer Ausbeute bis zu 56% die schön krystallisierte Lactonsäure VII.

Behandelt man aber die Lösung von V nur mit einem Mol Brom in schwach essigsaurer Lösung und in Gegenwart von Silberacetat, so resultiert die acetonierte Aldehydcarbonsäure der Formel VI, die wahrscheinlich als Halbacetal vorliegt.

<sup>1)</sup> Helv. **18**, 1206 (1935).

<sup>2)</sup> Helv. **18**, 1211 (1935).



Der erste Weg, der zur Fixierung der Lage der Doppelbindung führte oder, was das gleiche ist, die Stellung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe zu dem acetonierten Hydroxylpaar bewies, ging über einen fünfwertigen Alkohol VIII, den wir durch Einwirkung von überschüssigem Methylmagnesiumjodid auf den Ester der Lactonsäure VII erhielten. Steht nämlich die  $\text{CH}_2$ -Gruppe in  $\beta$ -Stellung zum acetonierten Hydroxylpaar, so dürfen im fünfwertigen Alkohol VIII keine benachbarten freien Hydroxyle vorhanden sein. Der Alkohol VIII muss dann gegen Bleitetracetat oder gegen kurze Einwirkung von Perjodsäure indifferent sein. Das ist tatsächlich der Fall, und damit ist die in Formel I angenommene Stellung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe und der Doppelbindung von 1 nach 6 bewiesen.

Würde dagegen die  $\text{CH}_2$ -Gruppe zum acetonierten Hydroxylpaar  $\alpha$ -ständig sein, so müsste die *Grignard*-Synthese aus dem Lactonsäure-ester einen fünfwertigen Alkohol von der Formel IX liefern. In dieser Formel wäre ein  $\alpha$ -ständiges freies Hydroxylpaar vorhanden, das auf Bleitetracetat unbedingt ansprechen müsste.

Noch weitgehendere Folgerungen brachte der zweite Weg, der über die Aldehydsäure VI führte. Dieselbe liess sich nämlich, nach Abspaltung der Isopropylidengruppe, mit Nickel und Wasserstoff unter Druck glatt zur Glucodesonsäure reduzieren, die als Lacton anfiel.

Durch diesen Übergang ist nicht nur die Stellung der Doppelbindung und der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in der Shikimisäure bewiesen, sondern es ist auch gezeigt, dass die Konfiguration der drei hydroxyltragenden Kohlenstoffatome 3,4,5 die gleiche ist wie an den Kohlenstoffatomen 3,4,5 der *d*-Glucose, aus der *Max Bergmann* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> auf dem Wege über Triacetyl-glucal Glucodesose und Glucodesonsäure bereitet haben. Eine verbesserte Darstellung von Glucodesonsäure und die Bereitung ihres  $\gamma$ -Lactons und Trimethyl-lactons stammt von *Levene* und *Mikeska*<sup>2)</sup>.

Die Identität der Glucodesonsäure aus Shikimisäure und aus Glucose ergab sich uns durch den Smp.  $95^\circ$ , Misch-Smp.  $95^\circ$  und Drehung  $[\alpha]_D + 68,5^\circ$  des Lactons, weiter durch den Smp.  $62^\circ$ , Misch-Smp.  $62^\circ$  und Drehung  $[\alpha]_D + 20,45^\circ$  des trimethylierten Lactons und die Darstellung des Phenylhydrazids (Smp.  $156^\circ$  unter Zers.) der nichtmethylierten Säure.

Wir möchten glauben, dass man die bei der Shikimisäure bewiesene Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 5 auch bei der Chinasäure wird annehmen dürfen, zumal — wie vorher erwähnt — die Konfiguration in bezug auf die Ringebene an den genannten Kohlenstoffatomen bei beiden Säuren die gleiche

<sup>1)</sup> B. 55, 158 (1922); 56, 1052 (1923).

<sup>2)</sup> J. biol. Chem. 88, 791 (1930).

ist. Wir sind mit Versuchen beschäftigt, die Chinasäure durch Wasserabspaltung in die Shikimisäure überzuführen. Gelingt dies, so wäre der Beweis auch für die Chinasäure schlüssig.

Aber auch jetzt schon glauben wir, das Resultat unserer Versuche dahin auswerten zu dürfen, dass wir die Übereinstimmung der Konfiguration an den hydroxyltragenden Kohlenstoffatomen für keine zufällige halten, sondern für einen Grund mehr, an den genetischen Zusammenhang der verbreiteten cyclischen Pflanzensäuren mit den natürlichen Zuckern zu glauben.

### Experimenteller Teil.

#### *Monoacetyl-isopropyliden-shikimisäure-methylester* (II).

20 g frisch destillierter Isopropyliden-shikimisäure-methylester<sup>1)</sup> werden in einem Gemisch von je 40 cm<sup>3</sup> Pyridin und Essigsäureanhydrid gelöst. Der Acetylierungsansatz bleibt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wird dann im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur bis zu 45° möglichst weit eingengt. Nach mehrmaligem Aufnehmen mit Alkohol und anschliessendem Wiederabdampfen krystallisiert der Rückstand beim Abkühlen und Animpfen. (Impfkrystalle erhält man leicht durch freiwillige Krystallisation des einmal im Hochvakuum destillierten Acetylierungsproduktes.) Zur Reinigung wurde in siedendem absolutem Alkohol gelöst, Wasser bis zur beginnenden Trübung zugegeben und unter kräftigem Reiben abgekühlt, wobei die Flüssigkeit zu einem dicken Krystallbrei erstarrt. Ausbeute: 21 g, das sind 89% der Theorie, Smp. 76—77°. Leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln, auch in siedendem Ligroin.

4,922 mg Subst. gaben 10,430 mg CO<sub>2</sub> und 2,930 mg H<sub>2</sub>O

3,771 mg Subst. gaben 3,080 mg AgJ

C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> (270,1)	Ber. C 57,9	H 6,7	OCH <sub>3</sub> 11,5%
	Gef. „ 57,8	„ 6,7	„ 10,8%

#### *Monoacetyl-isopropyliden-pentaoxy-hexahydro-benzoessäure-methylester* (III).

13,5 g Monoacetyl-isopropyliden-shikimisäure-methylester (<sup>1</sup>/<sub>20</sub> Mol) werden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, eine Lösung von 7 g Magnesiumsulfat in 30 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben, wobei ein Teil des Magnesiumsulfates wieder ausfällt, und unter kräftigem Turbinieren und Kühlung durch Kältemischung eine Lösung von 8 g Kaliumpermanganat (<sup>1</sup>/<sub>20</sub> Mol) in 400 cm<sup>3</sup> Wasser in möglichst feinen Tropfen zusetzt. Wenn etwa die Hälfte des Permanganates zugegeben ist, fügt man noch einmal 7 g Magnesiumsulfat in 30 cm<sup>3</sup> Wasser und 200 cm<sup>3</sup> Alkohol hinzu, so dass die Alkoholkonzentration etwa 50-proz.

<sup>1)</sup> l. c.

bleibt. Die Dauer der Oxydation betrug bei Anwendung von zwei zur Kapillare ausgezogenen Tropftrichtern 40—50 Minuten, die Innentemperatur der Reaktionsflüssigkeit  $-2$  bis  $+2^{\circ}$ . Nach beendeter Oxydation wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, bis der anfangs kolloidale Braunstein ausgeflockt ist, dann die Lösung über Tierkohle filtriert und die nunmehr klare und nur schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Man extrahiert zweimal mit Chloroform, trocknet die vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat, verdampft die filtrierte Lösung im Wasserstrahlvakuum, löst den krystallisierten Rückstand in heissem Essigester und erhält nach Zugabe von Ligroin bis zur Trübung und anschliessendem Abkühlen 5,5—6 g, das sind 37—40% der Theorie völlig reines, gut in prismatischen Nadeln krystallisiertes Monoacetat des Isopropyliden-pentaoxy-hexahydro-benzoesäure-methylesters. Smp.  $135^{\circ}$ . (Impfkrystalle erhält man durch ein- bis mehrmaliges Auskochen des Chloroform-Rückstandes mit Ligroin, wobei etwa noch vorhandenes nicht oxydiertes Ausgangsmaterial weggelöst wird.)

5,106 mg Subst. gaben 9,605 mg  $\text{CO}_2$  und 3,020 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 3,149 mg Subst. gaben 2,460 mg AgJ  
 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_8$  (304,2) Ber. C 51,3 H 6,6  $\text{OCH}_3$  10,3%  
 Gef. „ 51,3 „ 6,6 „ 10,2%

Die Substanz verbraucht bei der Titration zwei Mol NaOH, bei 20-stündiger Einwirkung von Bleitetraacetat in Eisessig etwa 1 Mol Bleitetraacetat und nach saurer Verseifung 3 Mol  $\text{HJO}_4$  in 1 Stunde.

109,6 mg verbrauchten 7,25  $\text{cm}^3$  0,1-n. NaOH. Ber. für 2 Mol: 7,2  $\text{cm}^3$

72,3 mg verbrauchten 6,8  $\text{cm}^3$  0,1-n. Eisessig-Bleitetraacetat.

Für ein Mol ber.: 5,24  $\text{cm}^3$ . Also verbraucht 1,3 Mol.

104,4 mg Subst. verbrauchten — nach einhalbstündigem Kochen mit 0,1-n. HCl — in einer Stunde 19,0  $\text{cm}^3$  0,1-n.  $\text{HJO}_4$ . Das sind 2,8 Mol  $\text{HJO}_4$ .

Durch Nachacetylierung mit Pyridin-Essigsäure-anhydrid erhält man das aus Essigester-Ligroin in verfilzten Nadelchen krystallisierende Triacetat vom Smp.  $121$ — $122^{\circ}$ .

4,453 mg Subst. gaben 8,550 mg  $\text{CO}_2$  und 2,510 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$  (388,2) Ber. C 52,55 H 6,2%  
 Gef. „ 52,4 „ 6,1%

*Aufspaltung und Abbau der Isopropyliden-pentaoxy-hexahydro-benzoesäure zum Halblacton der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure (VII).*

6,1 g (0,02 Mol) Monoacetyl-isopropyliden-pentaoxy-hexahydro-benzoesäure-methylester werden über Nacht bei Zimmertemperatur mit 30  $\text{cm}^3$  2-n. NaOH<sup>1)</sup> verseift. Am anderen Tag gibt man unter

<sup>1)</sup> Versuche, die nachstehende Reaktionsfolge ohne Verseifung des Esters und ohne Abspaltung der Acetylgruppe durchzuführen, schlugen fehl. Vielleicht hindert die Acetylgruppe die Bildung der Cycloacetalform V. Die stabilisierende Wirkung der Cycloacetalform schützt vermutlich die Acetongruppe vor zu schneller Verseifung. Ausserdem erfolgt der Abbau der  $\alpha$ -Ketosäure V mit Brom unter Kohlendioxidverlust zu VI und VII bestimmt leichter, wenn das Carboxyl frei und nicht verestert vorliegt.

Kühlung in Eiswasser zunächst 30 cm<sup>3</sup> 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu und dann eine etwa 10-proz. wässrige Perjodsäurelösung, deren Oxydationswert 0,02 Mol Sauerstoff entspricht (etwa 5 g käufliche Perjodsäure in 50 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O), und lässt bei Zimmertemperatur 30 Minuten stehen. Die Perjodsäure ist dann verbraucht, und die gebildete Jodsäure wird durch Schütteln mit in Wasser aufgeschlämmtem überschüssigem Silberacetat (etwa 5 g) entfernt. Nach dem Absaugen der Silbersalze giesst man zu der Lösung, die eine Keto-aldehyd-carbonsäure enthält (vgl. weiter unten angeführtes Dinitro- und p-Nitrophenylhydrazon), unter Kühlung mit Eiswasser eine ebenfalls gekühlte Lösung von 2 cm<sup>3</sup>, das sind 0,04 Mol Brom in 40 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH<sup>1)</sup>, wobei sofort Silberbromid ausfällt und Gasentwicklung einsetzt. Die Oxydationsflüssigkeit wird drei Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschliessend aus einem Bad von 35° im Wasserstrahlvakuum stark eingeengt. Dann gibt man vorsichtig soviel 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu, dass die Flüssigkeit gerade noch nicht völlig kongosauer ist, und engt wieder im Vakuum unter genauer Innehaltung der Badtemperatur bis zur Trockene ein. Darauf wird mit Schwefelsäure angesäuert, ausgesalzen und dreimal mit reichlich Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden schnell mit Natriumsulfat getrocknet und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft, wobei das acetonierte Lacton als farblose krystallisierte Masse zurückbleibt. Mit Äther-Ligroin aufgenommen erhält man das Lacton in wechselnden Ausbeuten in einer Menge von 1,7 bis 2,4 g, das sind 37 bis 56% der Theorie.

Zur Analyse wurde aus Essigester-Ligroin umkrystallisiert. Smp. 129—130°.

5,283 mg Subst. gaben 9,620 mg CO<sub>2</sub> und 2,770 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (216,1) Ber. C 50,0 H 5,6%

Gef. „ 49,7 „ 5,9%

#### Methylester von VII.

(4,5-Isopropyliden-3,4,5-trioxy-3-lacton-adipinsäure-1-methylester)

Mit ätherischem Diazomethan lässt sich das Monolacton der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure in methylalkoholischer Lösung gut verestern. Nach Verdampfen des überschüssigen Diazomethans und der Lösungsmittel löst man den meist krystallisierten Rückstand aus wenig Methylalkohol oder Essigester um. Smp. 84—85°.

5,167 mg Subst. gaben 9,855 mg CO<sub>2</sub> und 2,820 mg H<sub>2</sub>O

3,478 mg Subst. gaben 3,480 mg AgJ

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub> (230,1) Ber. C 52,3 H 6,1 OCH<sub>3</sub> 13,5%

Gef. „ 52,0 „ 6,1 „ 13,2%

#### Amidester der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure.

Zur Amidierung braucht man den Ester des Isopropyliden-trioxy-adipinsäure-lactons nicht in Substanz zu isolieren, sondern

<sup>1)</sup> Vgl. Windaus, B. 42, 3771 (1909).

nimmt den nach Abdampfen des Diazomethans und der Lösungsmittel erhaltenen Rückstand direkt in der 10-fachen Menge bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methylalkohol auf. Man lässt nur 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen, verdampft im Vakuum der Wasserstrahlpumpe und krystallisiert aus Essigester-Ligroin um. Man erhält dann aus 1 g Säure-lacton 1 g Amidester, das sind 87,5% der Theorie. Smp. 122° unter Gasentwicklung.

4,831 mg Subst. gaben 8,570 mg CO<sub>2</sub> und 2,990 mg H<sub>2</sub>O

2,984 mg Subst. gaben 0,157 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 760 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N (247,2) Ber. C 48,5 H 6,9 N 5,7%  
 Gef. „ 48,4 „ 6,9 „ 6,05%

Bei dem Versuch, an dem Amid den *Hofmann'schen* Abbau mit alkalischem Natriumhypochlorit durchzuführen, wurde unter heftiger Gasentwicklung der Lactonester der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure zurückerhalten.

#### *Trioxy-adipinsäure-di-lacton.*

Die Abspaltung des Acetons aus dem Halblacton der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure erfolgt bereits beim Erwärmen mit 50-proz. Essigsäure. Die Ausbeute an krystallisiertem Dilacton ist jedoch besser, wenn die Verseifung durch einstündiges Erwärmen mit 0,02-n. Salzsäure erfolgt und anschliessend im Vakuum zur Trockene verdampft wird. Aus der konz. alkoholischen Lösung des Rückstandes krystallisieren etwa 50% der Theorie vom Smp. 139°. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren stieg der Smp. auf 141—143°. Die wässrige Lösung zeigte sich stets lackmussauer.

4,674 mg Subst. gaben 7,810 mg CO<sub>2</sub> und 1,600 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (158,05) Ber. C 45,5 H 3,9%  
 Gef. „ 45,6 „ 3,8%

19,4 mg verbrauchten 2,55 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH, das sind 2,1 Mol NaOH. Nach alkalischer Aufspaltung verbrauchten 10,4 mg Subst. 3,0 cm<sup>3</sup> 0,1-n. H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, das sind 2,3 Mol, bei 20-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur.

Erwärmt man die alkoholische Lösung des Dilactons mit 2 Mol Phenylhydrazin, so scheidet sich in guter Ausbeute das in Alkohol fast unlösliche Bis-phenylhydrazid der Trioxy-adipinsäure aus, das aus Pyridin mit Wasser umkrystallisiert werden kann und unter Zersetzung gegen 206° schmilzt.

5,191 mg Subst. gaben 11,040 mg CO<sub>2</sub> und 2,760 mg H<sub>2</sub>O

3,127 mg Subst. gaben 0,410 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 767 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> (374,2) Ber. C 57,7 H 5,9 N 15,0%  
 Gef. „ 58,0 „ 5,95 „ 15,1%

#### *Grignard-Synthese mit Isopropyliden-trioxy-adipinsäure-lactonester zum fünfwertigen Alkohol VIII.*

1,5 g Isopropyliden-trioxy-adipinsäure-lacton werden in wenig Methylalkohol mit ätherischer Diazomethanlösung verestert, die

Lösungsmittel im Vakuum der Wasserstrahlpumpe entfernt, der krystallinische Rückstand noch eine Stunde bei 30° im Hochvakuum getrocknet und, ohne umzukrystallisieren, direkt in warmem trockenem Benzol aufgenommen. Dann tropft man die auf etwa 30° abgekühlte Lösung des Lactonesters unter Eiskühlung in eine *Grignard*-Lösung aus 1,5 g Magnesium und 9 g Methyljodid in 15 cm<sup>3</sup> trockenem Äther, spült mit trockenem Benzol nach und erhitzt anschliessend zwei Stunden am Rückfluss auf dem Wasserbad. Am anderen Tag giesst man die Reaktionsflüssigkeit unter Eiskühlung in möglichst wenig Eiswasser, salzt mit Ammoniumchlorid aus, hebt die Äther-Benzolschicht ab und extrahiert einige Male mit Chloroform. Die vereinigten Äther-Benzol- und Chloroform-auszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet, mit etwas Tierkohle geschüttelt, filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der grösstenteils krystallinische Rückstand ergibt nach Verreiben mit Äther 0,8 g, das sind 44,5% der Theorie, an fast reinem acetonierten fünfwertigen Alkohol der Formel VIII.

Zur Analyse wurde aus Essgester-Ligroin umkristallisiert. Smp. 143—144°.

4,705 mg Subst. gaben 10,290 mg CO<sub>2</sub> und 4,190 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (262,2) Ber. C 59,6 H 9,9%  
Gef. „ 59,7 „ 9,97%

Die Substanz ist völlig indifferent gegen Bleitetraacetat in Benzol und fast indifferent gegen Bleitetraacetat in Eisessig, von dem sie bei 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur nur 0,08 Mol verbrauchte. Sogar bei 15-minütiger Einwirkung von 0,1-n. wässriger Perjodsäure wurden nur 0,2 Mol HJO<sub>4</sub> verbraucht<sup>1)</sup>.

Durch Erwärmen mit 80-proz. Essigsäure wird die Acetongruppe abgespalten, und man erhält nach Abdampfen im Wasserstrahlvakuum die acetonfreie Substanz aus Essgester-Ligroin mit einem Smp. von 108—109°.

3,472 mg lufttrockene Subst. gaben 6,880 mg CO<sub>2</sub> und 3,030 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (222,2) Ber. C 54,2 H 9,9%  
Gef. „ 54,1 „ 9,8%

Bei einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur verbrauchte die entacetonierte Substanz 3,1 Mol HJO<sub>4</sub>; 18,2 mg Subst. verbrauchte 5,1 0,1-n. cm<sup>3</sup> HJO<sub>4</sub>.

#### *Halbaldehyd der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure VI.*

Zur Darstellung des Halbaldehyds der Isopropyliden-trioxy-adipinsäure werden 6,1 g Monacetyl-isopropyliden-pentaoxy-hexahydro-benzoesäure-methylester (III) zunächst wieder mit Natronlauge (30 cm<sup>3</sup> 2-n. Lauge) verseift, am anderen Tag 30 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure und 5 g Perjodsäure unter Kühlung in Eiswasser

<sup>1)</sup> Zur Geschwindigkeit der Einwirkung von Perjodsäure auf Glykole vgl. u. a. auch die präparative Einwirkung der Perjodsäure weiter unten. Ihre schnelle Einwirkung hat sich uns auch bei vielen anderen Titrationen bestätigt.



zugegeben, nach 30 Minuten mit überschüssigem Silberacetat geschüttelt, bis keine Jodsäure mehr nachzuweisen ist (Prüfung mit Kaliumjodid-Stärkepapier), und von den Silbersalzen abgesaugt. Die filtrierte Lösung wird in Eiswasser gekühlt und 1,1 cm<sup>3</sup> (1,1 Mol) Brom und 5 g Silberacetat zugegeben, wobei sofort starke Gasentwicklung einsetzt. Nach 30- bis 40-minütigem Aufbewahren des Ansatzes bei Zimmertemperatur ist die Gasentwicklung beendet und das Brom fast völlig verbraucht. Nun wird vorsichtig n. HCl zugegeben, bis die Flüssigkeit gerade noch nicht ausgesprochen mineralisauer auf Kongopapier reagiert, wieder filtriert, im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur bis zu 35° zur Trockene eingedampft und zur möglichst vollständigen Entfernung der Essigsäure noch eine Stunde im Vakuum gehalten. Der Rückstand wurde einige Male mit Essigester ausgekocht, die Essigesterextrakte vereinigt und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde aus Essigester umkrystallisiert und 2,1 g, das sind etwa 50% der Theorie, an analysenreinem Halbaldehyd erhalten. Smp. 151—152°, nach mehrmaligem Umkrystallisieren Smp. 154°. Die Substanz reduziert die *Fehling'sche* Lösung erst nach saurer Verseifung und gibt mit Phenylhydrazinen keine Fällung<sup>1)</sup>.

Zwei Präparate verschiedener Darstellung wurden zur Analyse gegeben: 4,905; 5,122 mg Subst. gaben 8,960; 9,320 mg CO<sub>2</sub> und 2,710; 2,990 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (218,1)	Ber. C 49,5	H 6,4%
	Gef. „ 49,8; 49,7	„ 6,2; 6,5%

Bei der Titration nach *Willstätter-Schudel-Goebel* wurde 1 Mol Jod verbraucht: 51,0 mg Subst. verbrauchte 4,8 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Jodlösung, das sind 1,02 Mol Jod.

Beim Erwärmen mit Natronlauge wurden zwei Mol verbraucht: 34,8 mg Subst. wurden 1 Stunde mit 0,1-n. NaOH auf dem Wasserbad erwärmt, dann wurde abgekühlt und gegen Phenolphthalein mit 0,1-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zurücktitriert. Verbrauch: 3,5 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH, das sind 2,2 Mol NaOH.

#### *Acetyl-nitril des acetonierten Halbaldehyds der Trioxy-adipinsäure.*

Wird der acetonierte Halbaldehyd mit ätherischer Diazomethanlösung verestert, mit bei 0° gesättigtem methylalkoholischem Ammoniak eine Woche aufbewahrt und nach dem Verdampfen zwei Stunden mit Essigsäure-anhydrid gekocht, so gelingt es, nach Entfernen des Essigsäure-anhydrids im Wasserstrahlvakuum das acetylierte Nitril des Isopropyliden-trioxy-adipinsäure-halbaldehyds aus Alkohol in derben Nadeln vom Smp. 112° krystallisiert zu erhalten.

Die Substanz reduziert die *Fehling'sche* Lösung erst nach Erwärmen mit Mineralsäure und spaltet beim Erwärmen mit Natronlauge bei 70° keine Blausäure ab.

4,619 mg Subst. gaben 9,255 mg CO<sub>2</sub> und 2,640 mg H<sub>2</sub>O

2,690 mg Subst. gaben 0,145 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 736 mm)

C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>5</sub> N (241,1)	Ber. C 54,7	H 6,3	N 5,8%
	Gef. „ 54,7	„ 6,4	„ 6,0%

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu auch das Verhalten des Ketosäurealdehyds V, der nur mit 1 Mol p-Nitro- oder Dinitro-phenylhydrazin reagiert.

*Aldehyd-lacton der Trioxy-adipinsäure.*

Die Verseifung der acetonierten Aldehydsäure zum freien Aldehyd-lacton erfolgt in der gleichen Weise wie die des acetonierten Halb-lactons der Trioxy-adipinsäure zum freien Dilacton: Nach dem Erwärmen mit 0,02-n. HCl und Verdampfen im Vakuum bleibt das Aldehyd-lacton krystallisiert zurück und wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die Substanz schmilzt unter Zersetzung bei 176° und ist in wässriger Lösung neutral gegen Lackmuspapier. *Fehling'sche* Lösung wird schnell bei schwachem Erwärmen, langsam bei Zimmertemperatur reduziert.

4,755 mg Subst. gaben 7,925 mg CO<sub>2</sub> und 2,210 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (160,1) Ber. C 45,5 H 5,0%  
 Gef. „ 45,5 „ 5,2%

Im Gegensatz zu der acetonierten Aldehydsäure sowie ihrem Ester gibt das acetonfreie Aldehyd-lacton beim Erwärmen seiner alkoholischen Lösung mit Phenylhydrazin und Benzyl-phenylhydrazin gut krystallisierende Derivate.

Das in Tafeln krystallisierende Phenylhydrazon des Aldehyd-lactons, das auch bei gewöhnlicher Temperatur mit essigsaurem Phenylhydrazin dargestellt werden kann, schmilzt unter Zersetzung bei 154°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkrystallisiert.

5,007 mg Subst. gaben 10,545 mg CO<sub>2</sub> und 2,550 mg H<sub>2</sub>O  
 3,301 mg Subst. gaben 0,322 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 748 mm)  
 C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (250,1) Ber. C 57,6 H 5,6 N 11,2%  
 Gef. „ 57,4 „ 5,7 „ 11,0%

Das in Stäbchen krystallisierende Benzyl-phenylhydrazon des Aldehyd-lactons wurde ebenfalls aus Alkohol umkrystallisiert. Es schmilzt unter Zersetzung bei 159—160°.

4,580 mg Subst. gaben 11,265 mg CO<sub>2</sub> und 2,510 mg H<sub>2</sub>O  
 3,172 mg Subst. gaben 0,226 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22,5°, 748 mm)  
 C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (340,2) Ber. C 67,1 H 5,9 N 8,2%  
 Gef. „ 67,1 „ 6,1 „ 8,1%

*Reduktion des Trioxy-adipinsäure-halbaldehyd-lactons zum Lacton der Glucodesonsäure.*

1,95 g Aldehyd-lacton wurden in 75 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und bei 80 Atmosphären mit 6 g Nickelkatalysator nach *H. Rupe*<sup>1)</sup> 5—6 Stunden im Schüttelautoklaven hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Reaktionsflüssigkeit, die *Fehling'sche* Lösung nicht mehr reduzierte, im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 35° Badtemperatur eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wurde einige Male mit Essigester ausgekocht, die vereinigten Essigesterextrakte im Vakuum eingedampft und der krystallisierte Rück-

<sup>1)</sup> *H. Rupe, A. Akermann und H. Takagi, Helv. 1, 453 (1918).*

stand aus Essigester umkrystallisiert. Es wurden erhalten 0,9 g und durch weiteres Einengen der Mutterlauge noch 0,3 g, das sind zusammen 1,2 g oder 62,5% der Theorie vom Smp. 93—95°.

5,148 mg Subst. gaben 8,400 mg CO<sub>2</sub> und 2,830 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_6H_{10}O_5$  (162,1) Ber. C 44,4 H 6,2%  
 Gef. „ 44,5 „ 6,15%

Zwei verschiedene Präparate zeigten

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 2,15^{\circ} \times 2}{0,0639 \times 1} = + 67,3^{\circ} \text{ (in Wasser) und}$$

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 2,50^{\circ} \times 2}{0,073^{\circ} \times 1} = + 68,5^{\circ} \text{ (in Wasser).}$$

Der Misch-schmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat von Glucodesonsäure-lacton, das nach *Levene* und *Mikeska*<sup>1)</sup> hergestellt wurde: Smp. 95—97° und  $[\alpha]_D = + 68^{\circ}$  (in H<sub>2</sub>O), gab keine Depression.

Durch Erwärmen der alkoholischen Lösung mit Phenylhydrazin wurde nach eintägigem Stehen bei Zimmertemperatur das Phenylhydrazid gut krystallisiert erhalten. Der Zersetzungspunkt wurde bei 156° gefunden und änderte sich auch durch öfteres Umkrystallisieren aus Alkohol nicht. Auch die zum Vergleich aus Glucodesonsäurelacton (nach *Levene*)<sup>2)</sup> und aus Glucodesonsäure (nach *Danilow*)<sup>3)</sup> hergestellten Präparate zeigten Smp. 156° unter Zersetzung.

1,709 mg Subst. gaben 3,365 mg CO<sub>2</sub> und 1,060 mg H<sub>2</sub>O  
 3,111 mg Subst. gaben 0,280 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 762 mm)  
 $C_{12}H_{18}O_5N_2$  (270,2) Ber. C 53,3 H 6,7 N 10,4%  
 Gef. „ 53,6 „ 6,9 „ 10,3%

Bei mehrstündigem Erhitzen mit einem grossen Überschuss von Silberoxyd und Methyljodid wurde aus dem Reduktionsprodukt das Trimethyl-glucodesonsäure-lacton vom Smp. 62° und

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+ 0,6850 \times 2}{0,067 \times 1} = + 20,45^{\circ}$$

(in Benzol, trocken, thiophenfrei) erhalten. Es gab mit einem Vergleichspräparat aus dem *Levene*'schen Glucodesonsäure-lacton, das ebenfalls den Smp. 62° zeigte, keine Depression. Die Literaturangabe für die Drehung ist + 21,5° (in Benzol).

4,917 mg Subst. gaben 9,550 mg CO<sub>2</sub> und 3,490 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_9H_{16}O_5$  (204,1) Ber. C 52,9 H 7,8%  
 Gef. „ 53,0 „ 7,9%

*Dinitro-phenylhydrazon der 2-Keto-4,5,6-trioxy-5-6-isopropyliden-7-aldehyd-heptan-1-carbonsäure.*

0,3 g (0,001 Mol) Monacetyl-isopropyliden-pentaoxy-hexahydro-benzoessäure-methylester wurden über Nacht mit 3 cm<sup>3</sup> n. NaOH

<sup>1)</sup> I. c.                   <sup>2)</sup> I. c.

<sup>3)</sup> B. 69, 2136 (1936).

verseift, am anderen Tag die der angewandten Natronlauge äquivalente Menge Schwefelsäure und 0,25 g 80-proz. Perjodsäure zugefügt. Nach 30 Minuten wurde mit überschüssigem Silberacetat geschüttelt, filtriert, n. HCl zugegeben, bis Kongopapier gebläut wurde, vom Silberchlorid abfiltriert und die klare Lösung, die beim Erwärmen mit Alkali sich braun färbt und *Fehling'sche* Lösung ebenfalls erst beim Erwärmen reduziert, in eine abgekühlte Lösung von 0,4 g (0,002 Mol) Dinitro-phenylhydrazin in 2-n. HCl eingegossen. Es fiel eine anfangs ölige, schnell krystallinisch werdende hellgelbe Fällung, deren Menge nach 20 Minuten und nach Trocknen auf Ton 0,3 g betrug. Sie wurde in Natriumbicarbonatlösung aufgenommen, von einigen ungelösten Flocken abfiltriert und mit Schwefelsäure wieder ausgefällt. Nach dem Trocknen wurde aus Essigester-Ligroin umkrystallisiert. Smp. 144° unter Gasentwicklung. Die Substanz ist löslich in verdünnter Natriumbicarbonatlösung und kann durch Säuren wieder ausgefällt werden.

Die Analyse ergab, dass die Keto-aldehydsäure nur mit einem Mol Dinitro-phenylhydrazin reagiert hatte<sup>1)</sup>.

5,119 mg Subst. gaben 8,300 mg CO<sub>2</sub> und 2,010 mg H<sub>2</sub>O  
 2,892 mg Subst. gaben 0,341 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 743 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (426,2) Ber. C 45,05 H 4,3 N 13,15%  
 Gef. „ 44,24 „ 4,4 „ 13,2 %

Das entsprechende p-Nitrophenylhydrazon schmilzt unter Zersetzung bei 180°.

5,258 mg Subst. gaben 9,700 mg CO<sub>2</sub> und 2,500 mg H<sub>2</sub>O  
 2,997 mg Subst. gaben 0,296 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 764 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> (381,2) Ber. C 50,0 H 5,0 N 11,0%  
 Gef. „ 50,3 „ 5,3 „ 11,4%

Basel, Anstalt für Organische Chemie.  
 Berlin, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> Vermutlich mit der Ketogruppe. Vgl. dazu auch S. 713.