

213. Synthese der optisch aktiven β -Methoxy-adipinsäure.

Steroide, 2. Mitteilung

von **A. Lardon** und **T. Reichstein**.

(2). VI. 49.)

Zum Vergleich mit der durch Abbau von Calciferol-methyläther erhaltenen linksdrehenden β -Methoxy-adipinsäure (I)¹⁾



war es erwünscht, die zwei optisch aktiven Säuren auf synthetischem Wege zu erhalten. Dies gelang durch Spaltung des synthetischen Racemats¹⁾ mit Strychnin. Aus dem Gemisch der Distrychninsalze schied sich dasjenige der linksdrehenden Säure weitgehend in Kristallen ab, die sowohl in Wasser wie in Alkohol sehr schwer löslich waren und sich gut reinigen liessen. Die daraus freigesetzte Säure zeigte Smp. 74—75° und $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -14,5^\circ \pm 1,5^\circ$ in Chloroform bzw. $-10,8^\circ \pm 1,5^\circ$ in Methanol. Die Mutterlaugen des kristallisierten Strychninsalzes wurden soweit wie möglich von kristallisierbaren Anteilen befreit und gaben nach Zerlegen ein an rechtsdrehender Säure stark angereichertes Gemisch. Aus diesem liess sich durch fraktionierte Kristallisation zunächst etwas unreines Racemat und dann die reine rechtsdrehende Säure isolieren. Sie zeigte Smp. 74—75° und $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +13,1^\circ \pm 1^\circ$. Zur weiteren Charakterisierung wurde aus der reinen linksdrehenden Säure das Benzyl-thiuroniumsalz¹⁾ bereitet, es zeigte Smp. 157—158° und $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -1,1^\circ \pm 0,3^\circ$ in Methanol. Wir stellten zum Vergleich auch nochmals das Benzyl-thiuroniumsalz der DL-Säure her, es schmolz ebenfalls bei 156—157° und zeigte bei der Mischprobe mit dem optisch aktiven Salz keine Schmelzpunktserniedrigung. *Bergström* fand für dieses Salz Smp. 139—140°, möglicherweise liegen Kristallisomere vor.

Es wurde noch versucht, aus der racemischen Säure sowie aus den optisch aktiven Formen weitere, zur Charakterisierung geeignete Derivate zu bereiten, die sich möglichst an Al_2O_3 chromatographieren lassen. Versucht wurden das Diamid, das Bis-dimethylamid und das Dianilid. Die zwei erstgenannten aus dem Dimethylester mit Ammoniak bzw. Dimethylamin bereiteten Derivate kristallisierten sehr schlecht. Das Dianilid liess sich bei einiger Vorsicht gut kristallisieren und auch an Al_2O_3 chromatographieren. Die drei Dianilide zeigten folgende Eigenschaften:

¹⁾ *S. Bergström*, *Helv.* **32**, 3 (1949).

| Säure | Dianilid | |
|--------------------|----------|----------------------------|
| | Smp. | $[\alpha]_D$ in Chloroform |
| racemisch | 159—162° | — |
| linksdrehend . . . | 156—159° | -2,4° ± 1,5° (Aceton) |
| rechtsdrehend . . | 155—158° | +2,7° ± 0,7° (Aceton) |

Obwohl das Dianilid eine relativ geringe Drehung zeigt, ist es zur Charakterisierung gut geeignet. Die Mischprobe des DL-Anilids mit den optisch aktiven Formen zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung, so dass beim Umkrystallisieren des Anilids aus Gemischen der optischen Isomeren vermutlich keine wesentliche Anreicherung einer Komponente eintritt.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze bis 200° ca. ± 2°, darüber ca. ± 3°. Substanzproben zur Drehung wurden, wo nichts anderes bemerkt, eine Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, für die Analyse 4 Stunden bei 100° (sonst Temperaturangabe). Schweinchen bedeutet, dass die unmittelbar vor der Verbrennung getrocknete Substanz im Schweinchen eingewogen wurde.

DL- β -Methoxy-adipinsäure.

Die Oxydation von 10,7 g 4-Methoxy-cyclohexanol mit KMnO_4 in wässriger Sodalösung geschah genau nach *Bergström*. Anstatt den Braunstein abzufiltrieren, wurde bei 0° mit starker H_2SO_4 bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und noch 3 Stunden bei 0° gerührt. Dann wurde filtriert, das Filtrat mit Soda neutralisiert, im Vakuum auf 60 cm³ eingeeengt, mit konz. HCl bis zur rein blauen Reaktion auf Kongo versetzt und 10mal mit je 120 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus wenig Äther ca. 0,6 g rohe Bernsteinsäure. Smp. roh 160—190°, nach Umkrystallisieren aus Aceton Smp. ca. 186° (unter Umwandlung von 160° an). Bernsteinsäure und Mischprobe ebenso.

Die ätherlöslichen Anteile wurden nach *Bergström* über das Ba-Salz gereinigt. Das aus dem in 50-proz. Methanol löslichen, in reinem Methanol unlöslichen Ba-Salz erhaltene Produkt gab durch fraktionierte Krystallisation aus Äther-Petroläther neben wenig Bernsteinsäure 2,83 g reine β -Methoxy-adipinsäure, Smp. 84—86°.

Benzylthiuroniumsalz.

20 mg DL- β -Methoxy-adipinsäure in 2 cm³ Methanol mit methanolischem $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 8 H₂O bis zur eben alkalischen Reaktion versetzt. Das abfiltrierte, mit Methanol gewaschene Ba-Salz (43 mg) wurde in 2 cm³ Wasser gelöst und mit der Lösung von 53 mg Benzylthiuroniumsulfat in wenig Methanol versetzt. Das BaSO_4 wurde durch Zentrifugieren entfernt und die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol-Aceton 31 mg farblose Nadeln, Smp. 156—157°.

Dianilid.

220 mg DL- β -Methoxy-adipinsäure vom Smp. 84—86° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, mit 1 cm³ reinstem SOCl_2 versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in wenig absolutem Benzol gelöst und nochmals eingedampft. Der erneut in 1 cm³ absolutem Benzol gelöste Rückstand wurde mit der Lösung von 0,5 cm³ reinem Anilin in 2 cm³ Benzol versetzt. Nach 5 Minuten wurde

in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol-Äther 165 mg farblose, sehr wollige feine Nadeln, bei rascher Abscheidung fast gallertig, Smp. 159—162° (Trocknung 1 Stunde 100°).

| | | |
|--|---|-------------------------------|
| 4,484 mg Subst. gaben | 11,492 mg CO_2 und | 2,675 mg H_2O |
| 3,536 mg Subst. gaben | 0,270 cm^3 N_2 (747 mm; 25°) | |
| 4,225 mg Subst. verbr. | 4,070 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (<i>Zeisel-Vieböck</i>) | |
| $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ | Ber. C 69,89 H 6,79 N 8,58 — OCH_3 9,51% | |
| (326,37) | Gef. ,, 69,93 ,, 6,68 ,, 8,60 ,, 9,58% | |

Die Mutterlauge (280 mg) wurde an 9 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Äther, Äther und Äther-Chloroform eluierbaren Anteile gaben aus Methanol-Äther noch 140 mg Anilid, Smp. 159—162°, total somit 305 mg.

Strychninsalz der linksdrehenden β -Methoxy-adipinsäure.

2,4 g DL- β -Methoxy-adipinsäure vom Smp. 84—86° wurden in 150 cm^3 Wasser mit 9 g Strychnin (= 2,05 Mol.) unter Rühren so lange auf 60° erwärmt, bis fast alles Strychnin gelöst war. Nach Filtration wurde im Vakuum auf 100 cm^3 eingengt. Beim Abkühlen krystallisierte das Salz in langen Nadeln, die abgenutscht und mit Wasser gewaschen wurden. Aus der Mutterlauge wurden nach Einengen im Vakuum noch weitere Krystallisate erhalten. (Verarbeitung der nicht mehr krystallisierenden Mutterlauge siehe unten.) Die erhaltenen Rohkrystalle wurden nochmals aus Wasser umkrystallisiert und gaben 4,2 g Nadeln vom Doppelschmelzpunkt 155—160° und nach Wiedererstarren 250—270° (unter Braunfärbung ab 220°).

Zur Analyse wurde das lufttrockene Material 2 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 80° getrocknet, es enthielt dann offenbar noch 4 Mol. Krystallwasser.

| | |
|--|--|
| 3,809 mg Subst. (2 Stunden bei 80° getr.) gaben | 0,305 mg Gewichtsverlust |
| 3,504 mg Subst. gaben | 8,582 mg CO_2 und 2,195 mg H_2O |
| 4,382 mg Subst. gaben | 0,226 cm^3 N_2 (24°; 744 mm) |
| $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{N}_4$, 8 H_2O (953,07) | für 4 H_2O Verlust Ber. 7,56% Gef. 8,01% |
| $\text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{N}_4$, 4 H_2O | Ber. C 66,79 H 6,87 N 6,36% |
| (881,01) | Gef. ,, 66,84 ,, 7,01 ,, 5,77% |

Linksdrehende β -Methoxy-adipinsäure.

3,2 g krystallisiertes Strychninsalz wurden in warmem Wasser gelöst, mit warm gesättigter $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung bis zur eben alkalischen Reaktion versetzt und das ausfallende Strychnin durch dreimaliges Ausschütteln mit Chloroform entfernt. Die wässrige Phase wurde heiss mit CO_2 neutralisiert, aufgeköcht und das BaCO_3 durch Filtration entfernt. Die wässrige Lösung wurde nun im Vakuum stark eingengt und hierauf in der Siedehitze mit verdünnter H_2SO_4 genau zerlegt bis in einer auszentrifugierten Probe eben noch eine Spur Ba-ionen nachweisbar waren. Dann wurde zentrifugiert und die klare Lösung im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand (590 mg) gab aus Äther-Petroläther 245 mg farblose Nadeln, Smp. 74—75°. Sie wurden im Molekular Kolben im Hochvakuum bei 140—160° Badtemperatur destilliert und nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war unverändert, 74—75°, $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -14,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,792$ in Chloroform) bzw. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -10,8^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,527$ in Methanol).

18,095 mg Subst. zu 1,0094 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{18} = -0,26^\circ \pm 0,02^\circ$

15,422 mg Subst. zu 1,0094 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{17} = -0,165^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage ohne Vakuum über P_2O_5 getrocknet (Schweinchen).

| | | |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|
| 4,898 mg Subst. gaben | 8,545 mg CO_2 und | 3,000 mg H_2O |
| 2,580 mg Subst. verbr. | 4,420 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (<i>Zeisel-Vieböck</i>) | |
| $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$ | Ber. C 47,73 H 6,86 — OCH_3 17,62% | |
| (176,16) | Gef. ,, 47,61 ,, 6,85 ,, 17,65% | |

Dianilid.

50 mg Säure wie bei der DL-Säure beschrieben behandelt, gaben 105 mg rohes Anilid. Aus Methanol-Äther feine, sehr wollige Nadeln, Smp. 156—159°, $[\alpha]_D^{17} = -2,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,656$ in Aceton).

16,723 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,04^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 80° getrocknet.

4,007 mg Subst. gaben 10,290 mg CO₂ und 2,450 mg H₂O

3,502 mg Subst. gaben 0,26 cm³ N₂ (24°; 733 mm)

4,816 mg Subst. verbr. 4,660 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

| | | | | |
|---|---------------|--------|--------|-------------------------|
| C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂ | Ber. C 69,89 | H 6,79 | N 8,58 | —OCH ₃ 9,51% |
| (326,38) | Gef. ,, 70,08 | „ 6,84 | „ 8,48 | „ 9,62% |

Benzylthiuroniumsalz.

30 mg linksdrehende Säure vom Smp. 74—75° wurden wie bei der DL-Form beschrieben ins Ba-Salz (70 mg) übergeführt und dieses mit 90 mg Benzylthiuroniumsulfat umgesetzt. Das rohe Salz gab aus Methanol-Aceton 72 mg farblose Nadeln, Smp. 157—158°; $[\alpha]_D^{18} = -1,1^\circ \pm 0,3^\circ$ ($c = 7,166$ in Methanol).

71,877 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,8^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit dem racemischen Salz schmolz bei 155—156°.

Rechtsdrehende β -Methoxy-adipinsäure.

Die Mutterlauge des Strychninsalzes aus der alle krystallisierbaren Anteile nach starkem Einengen und mehrstündigem Stehen bei 0° möglichst entfernt waren, wurde genau wie bei der linksdrehenden Säure beschrieben gespalten. Die erhaltene rohe Säure wurde in Äther gelöst, von einer geringen Menge ätherunlöslichen Verunreinigungen durch Filtration befreit und das klare Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde im Molekularkolben bei 140—160° destilliert. Das Destillat (450 mg) gab aus Äther-Petroläther zwei Fraktionen, die unscharf bei 80—85° schmolzen. Dieses Material zeigte eine Drehung von $[\alpha]_D^{17} = +9,7^\circ$ in Chloroform. Die Mutterlauge lieferte weitere Fraktionen, die zwischen 60 und 70° schmolzen. Aus diesen konnten nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 90 mg farblose Nadeln vom Smp. 74—75° gewonnen werden, deren Schmelzpunkt sich bei weiterem Umkrystallisieren nicht mehr änderte. $[\alpha]_D^{17} = +13,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,203$ in Chloroform).

22,237 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,29^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage über P₂O₅ ohne Vakuum bei 20° getrocknet (Schweinchén).

3,884 mg Subst. gaben 6,821 mg CO₂ und 2,443 mg H₂O

3,144 mg Subst. verbr. 5,42 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

| | | | |
|---|---------------|--------|--------------------------|
| C ₇ H ₁₂ O ₅ | Ber. C 47,73 | H 6,86 | —OCH ₃ 17,62% |
| (176,16) | Gef. ,, 47,92 | „ 7,04 | „ 17,76% |

Die Mischprobe mit möglichst gleicher Menge linksdrehender Säure schmolz zur Hauptsache bei 82—85°, nach starkem Sintern von 74° an.

Dianilid.

45 mg Säure, wie oben umgesetzt, gaben 112 mg rohes Anilid, das direkt an Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Äther-Chloroform-Gemischen eluierbaren Anteile gaben aus Methanol-Äther 47 mg farblose wollige Nadeln, Smp. 155—158°. $[\alpha]_D^{17} = +2,7^\circ \pm 0,7^\circ$ ($c = 2,942$ in Aceton).

29,515 mg Subst. zu 1,00293 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,08^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit dem Anilid der linksdrehenden Säure schmolz bei 149–158°, diejenige mit dem Anilid der DL-Säure bei 149–160°.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thomen*) der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

DL- β -Methoxy-adipinsäure wurde mit Strychnin in die beiden optisch aktiven Antipoden gespalten. Sie zeigten in Chloroform eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +13,1^\circ$ bzw. $-14,5^\circ$. Zur Charakterisierung ist das Dianilid brauchbar.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

214. Die Isolierung von (–)- β -Methoxy-adipinsäure aus den Oxydationsprodukten von Calciferol-methyläther. 2. Mitteilung.

Steroide, 3. Mitteilung

von **S. Bergström**, **A. Lardon** und **T. Reichstein**.

(20. VI. 49.)

In der ersten Mitteilung¹⁾ über diesen Gegenstand wurde die Isolierung linksdrehender β -Methoxy-adipinsäure aus den Oxydationsprodukten von Calciferol-methyläther beschrieben. Das damals isolierte Präparat zeigte Smp. 74–75° und $[\alpha]_D^{20} = -2,9^\circ \pm 1,2^\circ$ (in Methanol). Da die synthetische Säure²⁾ eine stärkere Linksdrehung ($[\alpha]_D^{17} = -10,8^\circ \pm 1,5^\circ$ (in Methanol)) zeigte, wurde der Abbau von Calciferol-methyläther wiederholt, wobei die Versuchsbedingungen und die Aufarbeitung leicht modifiziert wurden. Ozonisierung des Calciferol-methyläthers mit anschliessender Behandlung des Ozonids mit KMnO_4 in Aceton wurden fast unverändert ausgeführt, aber statt den Braunstein abzufiltrieren, entfernte man das Aceton nach Wasserzusatz im Vakuum; der verbliebene Brei wurde zur Zerstörung evtl. vorhandener Oxalsäure etc. mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und erst anschliessend gründlich mit Äther extrahiert. Das so erhaltene Material wurde statt nach der früher angewandten *Creig'schen* Gegenstromverteilung mittelst Verteilungschromatographie³⁾ getrennt. Mit synthetischer β -Methoxy-adipinsäure stellten wir fest, dass sich dieser Stoff von einer mit Phosphorsäure-Glykokoll-Puffer von $p_{\text{H}} =$

¹⁾ *S. Bergström*, *Helv.* **32**, 3 (1949).

²⁾ *A. Lardon* und *T. Reichstein*, *Helv.* **32**, 1613 (1949).

³⁾ *A. J. R. Martin* und *R. L. M. Synge*, *Biochem. J.* **35**, 1358 (1941).