

Zum Vergleich wurde die Löslichkeit der Kupfer- und Bleisalze der verwendeten Säuren im gleichen Lösungsmittelgemisch in Reagenzglasversuchen durch Zusatz von Cu- und von Pb-Acetat qualitativ ermittelt: Mit Stearinsäure (I),  $\alpha$ -Hydroxystearinsäure (II) und  $\alpha$ -Hydroxylaurinsäure (IV) erfolgte sofortige und vollständige Fällung der Cu- und Pb-Salze, während die Salze von Laurinsäure (III) sich erst nach längerem Stehen in Form feiner Nadeln abschieden; die übrigen Säuren zeigten keinerlei Niederschlagsbildung.

Entsprechend sind die bei der Retentionschromatographie mit I, II und IV erhaltenen Lücken deutlich ausgeprägt, während mit III nur noch eine schwache und mit den übrigen Verbindungen keine charakteristischen Lücken mehr erhalten wurden.

In einem anderen Lösungsmittelsystem, Alkohol/0,01-n. Essigsäure 80:20, ergab die Chromatographie mit Cu-Zusatz ein ähnliches Resultat; I und II ergaben tiefe Lücken in der Cu-Front, IV nur eine ganz geringe Lücke, während III ohne jeden Einfluss blieb.

In weiteren Lösungsmittelgemischen, wie mit 0,01-n. Essigsäure gesättigtem Chloroform oder Tetrahydrofuran/Wasser 90:10 + etwas Eisessig, waren die Rf-Werte der Cu-Front sehr gering. Die untersuchten Säuren liefen sämtlich unmittelbar an der Lösungsmittelfront und verursachten daher an der Cu-Front keinerlei sichtbare Änderung.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Erlenmeyer* für sein Interesse an dieser Arbeit und für seine wertvollen Ratschläge.

#### SUMMARY.

Retention chromatographic analysis of carboxylic acids and of hydroxy carboxylic acids was studied. Retention depends on the solubility of the formed metal salts rather than on complex formation.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

### 149. Synthese der L-(–)- $\beta$ -Methoxy-adipinsäure aus L-(–)-Äpfelsäure<sup>1)</sup>.

Steroide 9. Mitteilung<sup>2)</sup>

von **K. Brenneisen**, **Ch. Tamm** und **T. Reichstein**.

Herrn Prof. *K. Freudenberg* nachträglich zum 70. Geburtstag gewidmet<sup>3)</sup>.

(31. V. 56.)

Zur Abklärung der absoluten Konfiguration der Steroide haben *Bergström*<sup>4)</sup> sowie *Bergström* u. Mitarb.<sup>5)</sup> Calciferol<sub>2</sub> über seinen Methyläther (I) oxydativ zu  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure (II) abgebaut. Sie isolierten die linksdrehende Säure<sup>4) 5)</sup> in optisch reiner Form<sup>5) 6)</sup>.

<sup>1)</sup> Auszug aus Diss. *K. Brenneisen*, Basel, die demnächst erscheint.

<sup>2)</sup> 8. Mitteilung; *P. Striebel & Ch. Tamm*, Helv. **37**, 1094 (1954).

<sup>3)</sup> Das Manuskript konnte leider nicht mehr rechtzeitig für die Festschrift (Chem. Ber. **89**, 169–588 (1956)) fertiggestellt werden.

<sup>4)</sup> *S. Bergström*, Helv. **32**, 3 (1949).

<sup>5)</sup> *S. Bergström, A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **32**, 1617 (1949).

<sup>6)</sup> Synthese der zwei optisch aktiven Formen durch Racematspaltung vgl. *A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **32**, 1613 (1949).



überhaupt abzuleiten. Ein erster Versuch, diese Verknüpfung durch Synthese der optisch aktiven  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure aus L-(–)-Äpfelsäure (IIIb)<sup>8</sup>) über die Stufen IVb, Vb, VIb und Xb zu bewerkstelligen, gab kein eindeutiges Resultat<sup>9</sup>). Das Endprodukt wurde nämlich in so schlechter Ausbeute erhalten, dass eine Isolierung der schwer zu reinigenden freien Säure nicht mehr möglich war. Sie musste als Dianilid abgetrennt werden. Es schien die rechtsdrehende Form entstanden zu sein<sup>9</sup>). Wäre dies richtig gewesen, so hätte es bedeutet, dass die bisher willkürlich festgelegte Konfiguration der Steroide umzukehren wäre. Das isolierte Dianilid zeigt aber (auch in optisch reiner Form<sup>6</sup>)) eine so schwache Drehung, dass die Bestimmung des Drehungssinnes in den zur Verfügung stehenden Mengen unzuverlässig war. Eine Wiederholung der Synthese unter verbesserten Bedingungen musste damals aus äusseren Gründen unterbleiben.

Inzwischen ist die absolute Konfiguration der Steroide von *Dauben* u. Mitarb.<sup>10</sup>) mit indirekten Methoden (asymmetrische Synthesen), dann von *Riniker* u. Mitarb.<sup>11</sup>) sowie *Cornforth* u. Mitarb.<sup>12</sup>) durch Konfigurationsbestimmung der Seitenkette bewiesen worden. Die Resultate dieser drei Arbeiten stimmten miteinander überein, standen aber im Gegensatz zur Vermutung von *Lardon & Reichstein*<sup>9</sup>). Obwohl die wesentliche Frage damit entschieden war, entschlossen wir uns die alten Versuche wieder aufzunehmen, um die scheinbaren Differenzen abzuklären und die Ursache für die schlechten Ausbeuten zu ermitteln. Daher wurde die Arbeit auch dann noch fortgesetzt, als es *Viscontini & Miglioretto*<sup>13</sup>) gelang, die linksdrehende  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure mit L-(–)-Äpfelsäure durch Überführung in dasselbe opt. aktive 1,4-Diamido-2-methoxy-butan zu verknüpfen.

Wir haben die Synthese zunächst mit optisch inaktivem Material ausgehend von Methoxy-bernsteinsäure ausprobiert. Die Reaktion mit  $\text{LiAlH}_4$  gab das ölige Diol IVa. Das daraus bereitete Ditosylat Va kristallisierte gut<sup>14</sup>). Umsetzung mit NaJ gab das Dijodid VIa.

<sup>8</sup>) Die L-(–)-Äpfelsäure wurde von *K. Freudenberg & F. Brauns*, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1340 (1922), konfiguratativ eindeutig mit den Zuckern verknüpft. Weitere Lit. vgl. *Beilstein's Handb. d. Organ. Chem.*, 4. Aufl., 2. Erg. III. 276. Die absolute Konfiguration der Weinsäuren (somit auch der L-Äpfelsäure sowie der Zucker) ist durch die inzwischen erschienenen Arbeiten von *J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman & A. J. van Bommel*, Nature **168**, 271 (1951); *A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel & J. M. Bijvoet*, Proc. Akad. Amsterdam, Ser. B. **54**, 16 (1951), im Sinne der theoretischen Ableitung von *W. Kuhn*, Z. physikal. Chem. B. **31**, 23 (1935); Naturwiss. **26**, 289, 305 (1938), entschieden worden.

<sup>9</sup>) *A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **32**, 2003 (1949).

<sup>10</sup>) *W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog*, Helv. **36**, 325 (1953).

<sup>11</sup>) *B. Riniker, D. Arigoni & O. Jeger*, Helv. **37**, 546 (1954).

<sup>12</sup>) *J. W. Cornforth, J. Youhotsky & G. Popjak*, Nature **173**, 536 (1954).

<sup>13</sup>) *M. Viscontini & P. Miglioretto*, Helv. **38**, 930 (1955).

<sup>14</sup>) Das krist. Ditosylat Va sowie das krist. Jodamid XIVa wurden zuerst von Herrn Dr. D. A. H. Taylor im hiesigen Labor bereitet (unpubliziert).

Bis zu dieser Stufe waren die Ausbeuten wieder nahezu quantitativ. Aus dem Dijodid entstand beim Kochen mit NaCN in wässrigem Äthanol oder besser in abs. Methanol ein Gemisch der zwei Nitrile IXa und Xa, wobei das Jodnitril IXa das Hauptprodukt darstellte. Dieses Resultat ist nicht überraschend, da bekannt ist, dass  $\beta$ -Alkoxyhalogenide sehr schwer mit Metalleyaniden reagieren<sup>15</sup>). Es ist daher eher bemerkenswert, dass überhaupt etwas Dinitril Xa gebildet wurde. Eine teilweise Trennung von IXa und Xa gelang durch fraktionierte Destillation<sup>16</sup>) im Vakuum.

Da bereits früher<sup>9</sup>) festgestellt wurde, dass  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure beim Kochen mit Alkali weitgehend Methanol abspaltet<sup>17</sup>), musste die Verseifung des Dinitrils Xa unter möglichst schonenden Bedingungen durchgeführt werden. Dies gelang glatt in zwei Stufen. Behandlung des Dinitrils Xa mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>18</sup>) in wässrigem Aceton gab in ausgezeichneter Ausbeute das krist. Diamid XIa. Derselbe Stoff konnte aus DL- $\beta$ -Methoxy-adipinsäure über das Dichlorid mit NH<sub>3</sub> erhalten werden. Das Jodnitril IXa gab mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Sodalösung in gleicher Weise das gut krist. Jodamid XIVa<sup>14</sup>). Die zwei Amide XIVa und XIa lassen sich durch Verteilungsoperationen leicht trennen<sup>19</sup>) und durch Kristallisation reinigen. Eine völlige Trennung der etwas empfindlichen Nitrile IXa und Xa ist daher unnötig. Behandlung des Diamids XIa mit N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in Eisessig<sup>20</sup>) bei -10° gab in guter Ausbeute die racem.  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure (IIa) in Kristallen. Sie war mit authentischem Material identisch.

In Vorversuchen wurde noch die Möglichkeit geprüft, das Dijodid VIa mit 2 Mol Malonester umzusetzen, um nach Verseifung und Decarboxylierung zur  $\gamma$ -Methoxy-korksäure zu gelangen. Diese hätte durch Abbau nach *Barbier-Wieland* ebenfalls die  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure liefern sollen. Sowohl mit Na- als auch mit Mg-Malonester wurde auch bei Anwendung von einem 12fachen Überschuss ausschliesslich der cyclische Ester VIIa erhalten<sup>21</sup>). Zum Beweis

<sup>15</sup>) D. T. Mowry, Preparation of Nitriles, Chem. Rev. **42**, 189 (1948).

<sup>16</sup>) IXa liess sich bei 0,1 Torr praktisch unzersetzt destillieren.  $\delta$ -Jodvaleronitril siedet nach M. S. Newman & W. L. Mosby, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3740 (1951), bei 118–119°/10 Torr, färbt sich aber an der Luft rasch braun.

<sup>17</sup>) Dies ist der Hauptgrund für den früheren Misserfolg der Synthese.

<sup>18</sup>) B. Radziszewski, Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, 355 (1885).

<sup>19</sup>) XIVa lässt sich aus wässriger Lösung bereits mit Chf ausschütteln, während XIa sogar mit Chf-Alk-(2:1)-Gemisch nur unvollständig erhalten wird. Vollständig lässt es sich mit Chf-Alk-(3:2)-Gemisch ausschütteln nach Sättigung der wässrigen Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

<sup>20</sup>) C. D. Hurd & J. C. Sowden, J. Amer. chem. Soc. **60**, 236 (1938), haben in dieser Weise Penta-O-acetyl-gluconsäure aus ihrem Amid bereitet.

<sup>21</sup>) G. S. Skinner, G. Limperos & R. H. Pettebone, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1649 (1950), erhielten aus 1,4-Dibrombutan und Na-Malonester den cyclischen Dicarbonester in 65% Ausbeute. Ein offenkettiger Tetra-carbonester wurde dabei nicht isoliert.

wurde verseift und decarboxyliert und die erhaltene Säure XIIa ins krist. Anilid XIIIa übergeführt. Dieses schmolz unscharf und war vielleicht ein Gemisch der zwei möglichen Raumisomeren, gab aber richtige Analysenwerte.

Die Wiederholung der erstgenannten Reaktionsfolge mit optisch aktivem Material bereitete keine grösseren Schwierigkeiten mehr. Auch hier liess sich das Ditosylat Vb bei tiefer Temperatur kristallisieren und in fast quantitativer Ausbeute in das opt. aktive Dijodid VIb überführen. Dieses gab mit NaCN in siedendem Methanol das Gemisch der zwei Nitrile IXb und Xb. Sie konnten wiederum durch Vakuumdestillation grob getrennt werden. Das rohe Jodnitril IXb wurde nochmals mit NaCN gekocht, worauf sich noch etwas rohes Dinitril Xb gewinnen liess. Verseifung einer Probe des Jodnitrils IXb mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Sodalösung gab das krist. opt. aktive Jodamid XIVb. Aus dem rohen Dinitril Xb (noch etwas IXb-haltig) konnte das Diamid XIb erhalten werden, das (nach Abtrennung von etwas Jodamid XIVb durch Verteilung) leicht kristallisierte. Es wurde sofort in opt. reiner Form erhalten, zeigte aber eine sehr geringe spez. Drehung. Behandlung mit N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in Eisessig gab krist. linksdrehende  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure in opt. reiner Form, die nach Smp., Mischprobe, Drehung, Analyse und IR.-Spektrum mit authentischem Material<sup>5)</sup><sup>6)</sup> identisch war. Da die freie Säure im Gegensatz zum Diamid und Dianilid eine sehr deutliche, leicht messbare Drehung ( $-14^\circ$  in Chloroform) zeigt, ist eine Verwechslung hier ausgeschlossen.

Das Resultat steht also im Gegensatz zur Vermutung von *Lardon & Reichstein*<sup>9)</sup> und in Übereinstimmung mit den Befunden von *Dauben* u. Mitarb.<sup>10)</sup>, *Riniker* u. Mitarb.<sup>11)</sup>, *Cornforth* u. Mitarb.<sup>12)</sup> sowie *Viscontini & Miglioretto*<sup>13)</sup>. Der Misserfolg des früheren Versuches<sup>9)</sup> ist, wie dort vermutet, im wesentlichen durch die Behandlung des Nitrilgemisches mit heissem Alkali bedingt, wodurch die Hauptmenge der  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure zerstört wird<sup>9)</sup><sup>22)</sup>. Die linksdrehende Säure IIb ist nach *Cahn & Ingold*<sup>23)</sup> sowie nach *Freudenberg & Geiger*<sup>24)</sup> bzw. *Freudenberg & Hohmann*<sup>25)</sup> als L-3-Methoxy-adipinsäure zu bezeichnen, nach dem neuesten Nomenklaturvorschlag von *Cahn, Ingold & Prelog*<sup>26)</sup> als S-3-Methoxy-adipinsäure.

Dem einen von uns (*Ch. T.*) standen Mittel aus dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung, die ihm die Teilnahme an dieser Arbeit ermöglichten.

<sup>22)</sup> Es ist ausserdem möglich, dass die Spur  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure, die diese Behandlung überlebt hatte, in racemischer Form vorlag. Beim Dianilid hätte es dann nur einer Spur einer rechtsdrehenden Verunreinigung bedurft, um die scheinbare Rechtsdrehung vorzutäuschen.

<sup>23)</sup> *R. S. Cahn & C. K. Ingold*, J. chem. Soc. **1951**, 612.

<sup>24)</sup> *K. Freudenberg & J. Geiger*, Lieb. Ann. Chem. **575**, 145 (1952).

<sup>25)</sup> *K. Freudenberg & W. Hohmann*, Lieb. Ann. Chem. **584**, 54 (1953).

<sup>26)</sup> *R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog*, Experientia **12**, 81 (1956).

## Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benutzter Ausführungsform bis 200° etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: Ae = Äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol.

DL-2-Methoxy-butandiol-(1,4) (IVa). 78 g DL-2-Methoxybernsteinsäure-dimethylester<sup>27)</sup> vom Sdp. 99—101° bei 10 Torr wurden genau wie bei der L-Form beschrieben<sup>9)</sup> mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert und das Rohprodukt acetyliert. Erhalten wurden 47,9 g Di-O-acetyl-Derivat; Sdp. 63—78° (Hauptmenge bei 74°) bei 0,02 Torr als farbloses Öl. Die Verseifung gab 22,4 g freies Diol IVa, als farbloses Öl, Sdp. 77—86° (Hauptmenge bei 83°) bei 0,02 Torr.

L-2-Methoxy-butandiol-(1,4) (IVb). 39,3 g L-Äpfelsäure wurden wie früher beschrieben<sup>9)</sup> methyliert, reduziert und acetyliert und gaben 27,7 g Di-O-acetyl-L-2-methoxy-butandiol-(1,4) Sdp. 71—84° (Hauptmenge bei 72—74°) bei 0,02 Torr,  $[\alpha]_D^{26} = -17,1^\circ \pm 0,8^\circ$  (c = 2,99 in An). Verseifung wie früher<sup>9)</sup> gab 14,6 g Diol (IVb), Sdp. 90—95° bei 0,04 Torr,  $[\alpha]_D^{25} = -23,5^\circ \pm 0,5^\circ$  (c = 3,35 in An).

Di-O-tosyl-DL-2-methoxy-butandiol-(1,4) (Va). 22,4 g Diol IVa wurden wie früher beschrieben<sup>9)</sup> tosyliert. Das Rohprodukt (66 g) gab aus Ae 47 g feine farblose Nadeln, Smp. 74—76°. Trocknung zur Analyse 20 Std. bei 0,1 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (428,50) Ber. C 53,25 H 5,65% Gef. C 53,26 H 5,70%

Di-O-tosyl-L-2-methoxy-butandiol-(1,4) (Vb). 14,6 g Diol IVb wurden wie früher beschrieben<sup>9)</sup> tosyliert. Das Rohprodukt (48,7 g) gab aus An-Ae-Pentan bei -70° nach Animpfen mit racemischem Material 40,4 g farblose Prismen. Zur Analyse wurde aus Ae-Pentan umkristallisiert. Smp. 38—41°.  $[\alpha]_D^{25} = -15,4^\circ \pm 0,8^\circ$  (c = 2,23 in An). Trocknung zur Analyse wie oben.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 53,25 H 5,65 S 14,96%  
(428,50) Gef. „ 53,16 „ 5,82 „ 15,09%

DL-2-Methoxy-1,4-dijodbutan (VIa). 46,3 g krist. Ditosylat Va vom Smp. 74—76° wurden mit 71,5 g NaJ in 450 cm<sup>3</sup> An 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Filtration und Waschen mit An gab 38,9 g Na-tosylat. Filtrat wie früher beschrieben<sup>9)</sup> aufgearbeitet gab 36,6 g rohes Dijodid als gelbliches Öl (d = 2,125).

L-2-Methoxy-1,4-dijodbutan (VIb). 21 g krist. Ditosylat Vb vom Smp. 38—41° gaben analog 16,7 g krist. Na-Tosylat und 16,47 g rohes Dijodid VIb als gelbliches Öl. Eine Probe wurde zur Analyse im Molekularkolben bei 30—40° und 0,1 Torr destilliert. Das fast farblose Destillat zeigte  $[\alpha]_D^{26} = -26,9^\circ \pm 0,6^\circ$  (c = 3,7 in An).

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OJ<sub>2</sub> (339,97) Ber. C 17,66 H 2,96% Gef. C 17,89 H 3,25%

Rohes DL-5-Jod-4-methoxy-valeriansäurenitril (IXa) und rohes DL-3-methoxy-adipinsäuredinitril (Xa) aus VIa. 7 g rohes DL-2-Methoxy-1,4-dijodbutan (VIa) wurden wie früher beschrieben<sup>9)</sup> mit 2,42 g NaCN in 4,8 cm<sup>3</sup> Wasser und 13 cm<sup>3</sup> 96-proz. Alkohol umgesetzt. Es resultierten 1,94 g rotes Öl. Davon wurden 1,68 g bei 0,06 Torr im *Claisen*-Kolben grob fraktioniert. Erhalten wurden:

Fr. 1. Sdp. bis 89° (Hauptmenge 88—89°), 0,80 g rohes Jodnitril IXa, d = 1,63.

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>ONJ (239,07) Ber. N 5,86% Gef. N 5,56%

Fr. 2. Sdp. 89—100°, 0,18 g Zwischenfraktion.

Fr. 3. Sdp. 100—104°, 0,41 g rohes Dinitril Xa, das noch etwas Jodnitril IXa enthielt, d = 1,452.

Rohes D-5-Jod-4-methoxy-valeriansäurenitril (IXb)<sup>28)</sup> und rohes L-3-Methoxy-adipinsäuredinitril Xb. 12 g NaCN wurden in 400 cm<sup>3</sup> siedendem

<sup>27)</sup> Hergestellt nach T. Purdie, J. chem. Soc. **47**, 855 (1885).

<sup>28)</sup> Bezeichnung als D-Verbindung nach *Freudenberg* und Mitarb. <sup>24)</sup><sup>25)</sup>. Nach *Cahn & Ingold*<sup>23)</sup> wäre der Stoff als L-Derivat zu benennen und nach *Cahn, Ingold & Prelog*<sup>26)</sup> als S-Derivat.

Me gelöst. Dann wurden 31,9 g rohes L-2-Methoxy-1,4-dijodbutan (VIb) zugegeben und 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie oben gab 19,2 g Chf-lösl. Rohprodukt. Es wurde im *Claisen*-Kolben bei 0,05 Torr destilliert, wobei 16,2 g Destillat von 75–109° erhalten wurden. Letzteres wurde bei 0,05 Torr mit ca. 20 cm langer *Widmer*-Kolonne grob in die folgenden 3 Fraktionen getrennt: Fr. 1: bis 75° (0,73 g) verworfen; Fr. 2: 75–95° (Hauptmenge 84–90°) (12,64 g) fast reines Jodnitril (IXb)  $d = 1,642$ ;  $[\alpha]_D^{24} = -30,70 \pm 0,50$  ( $c = 4,4$  in An); Fr. 3: 95–110° (Hauptmenge 100°) (1,76 g); vorwiegend Dinitril (Xb)  $d = 1,162$ ;  $[\alpha]_D^{24} = -47,00 \pm 0,60$  ( $c = 3,4$  in An).

11,63 g der Fraktion 2 wurden mit 2,9 g NaCN in 125 cm<sup>3</sup> Me nochmals 22 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 6,8 g destilliertes Rohprodukt. Daraus wie oben 4,23 g rohes Jodnitril und 1,69 g rohes Dinitril,  $d = 1,18$ .

DL-5-Jod-4-methoxy-valeriansäureamid (XIVa) 201 mg rohes Jodnitril IXa ( $d = 1,630$ ) wurden in 2 cm<sup>3</sup> An gelöst, mit einer Mischung von 0,5 cm<sup>3</sup> 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0,6 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und 2 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 15 Std. bei 0° stehengelassen. Dann wurde das An im Vakuum bei 20° entfernt und die wässrige Phase viermal mit je 10 cm<sup>3</sup> Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 157 mg hellgelben Rückstand, der bald kristallisierte. Aus An-Ae-Pe 104 mg farblose wollige Nadeln. Nach zweimaligem Umkristallisieren, Smp. 75–76°. Trocknung zur Analyse 20 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> NJ	Ber. C 28,03	H 4,70	N 5,45	J 49,37%
(257,09)	Gef. „ 28,29	„ 4,74	„ 5,37	„ 49,57%

D-5-Jod-4-methoxy-valeriansäureamid (XIVb)<sup>28</sup>. 0,5 g destilliertes Jodnitril IXb wurden in 6,25 cm<sup>3</sup> An gelöst, mit der Mischung von 1,25 cm<sup>3</sup> 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 1,5 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und 7,1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 18 Std. bei 0° stehengelassen. Dann wurde das An im Vakuum abgedampft und die wässrig alkalische Phase fünfmal mit Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 516 mg Rückstand, der rasch kristallisierte. Aus Ae-Pe 375 mg Kristalle, Smp. 98–102°. Zur Analyse wurde noch mehrmals umkristallisiert. Farblose wollige Nadeln, Smp. 101–103°,  $[\alpha]_D^{24} = -16,20 \pm 0,60$  ( $c = 3,5$  in Me),  $[\alpha]_D^{24} = -17,30 \pm 10$  ( $c = 1,84$  in An). Trocknung zur Analyse 20 Std. bei 0,05 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> NJ	Ber. C 28,03	H 4,70	N 5,45	J 49,37%
(257,09)	Gef. „ 28,23	„ 5,01	„ 5,45	„ 49,40%

DL-3-Methoxy-adipinsäurediamid (XIa). a) Aus DL-3-Methoxy-adipinsäure. 5 g DL-3-Methoxy-adipinsäure<sup>4</sup>) wurden mit 10 cm<sup>3</sup> reinstem SOCl<sub>2</sub> 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde der SOCl<sub>2</sub>-Überschuss bei 12 Torr und 30° entfernt. Der Rückstand wurde in 50 cm<sup>3</sup> abs. Ae gelöst und unter Schütteln bei –80° in die Lösung von 3 g flüssigem NH<sub>3</sub> in 50 cm<sup>3</sup> abs. Ae eingetragen. Dann wurde eingedampft. Der braune Rückstand wurde zweimal mit je 300 cm<sup>3</sup> An ausgekocht und die filtrierten Lösungen auf 50 cm<sup>3</sup> eingengt. Beim Abkühlen kristallisierten 4,7 g rohes Diamid in hellbraunen, noch klebrigen Kristallen. Sie wurden in Me-Ae-(1:1) gelöst und durch 40 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Das eingedampfte Filtrat gab aus Me-An-Ae 3,13 g reines Diamid in farblosen wolligen Nadeln, Smp. 119–122°. Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 60° und 0,05 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 48,26	H 8,10	N 16,09%
(174,20)	Gef. „ 48,36	„ 7,97	„ 16,25%

Der Stoff liess sich in kleinen Mengen bei 0,05 Torr und ca. 120° unzersetzt sublimieren.

b) Aus rohem Dinitril Xa. 172 mg rohes Dinitril Xa (enthielt noch viel IXa),  $d = 1,452$ , wurden genau wie bei der L-Form beschrieben (siehe unten) mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> behandelt. Erhalten wurden 132 mg Chf-Extrakt (rohes Jodamid) und daraus 81 mg Kristalle sowie

47 mg Chf-Alk-(3:2)-Extrakt (= rohes Diamid) und daraus 24 mg reines Diamid, Smp. 118—120°. Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Präparat schmolz ebenso.

L-3-Methoxy-adipinsäurediamid (XIb). 0,8 g rohes Dinitril Xb (noch IXb-haltig),  $d = 1,162$ , wurden in 10 cm<sup>3</sup> An gelöst, mit der Mischung von 2,4 cm<sup>3</sup> 2-n. Soda-lösung, 2 cm<sup>3</sup> 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 11,3 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 20 Std. bei 0° stehengelassen. Ein Teil des Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kristallisierte dabei in Nadeln aus. Dann wurde das An im Vakuum entfernt und die wässrige Phase zunächst fünfmal mit je 25 cm<sup>3</sup> Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über MgSO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 0,31 g gelblichen Rückstand (rohes Jodamid XIVb), der sofort erstarrte. Aus Ae-Pentan 172 mg rohe Kristalle, Smp. 88—102°. Umkristallisieren gab farblose Nadeln, Smp. 101—103°. Misch-Smp. mit Analysenpräparat (siehe oben) ebenso.

Die wässrige alkalische Phase und das erste Waschwasser wurden vereinigt, mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH = 7 gebracht, im Vakuum bei 50° auf 10 cm<sup>3</sup> eingengt, mit festem wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gesättigt und achtmal mit je 25 cm<sup>3</sup> Chf-Alk-(3:2) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit etwas gesättigter Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (346 mg) erstarrte nach einigen Std. Er wurde in 1 cm<sup>3</sup> Me gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> An und dann mit Ae bis zur beginnenden Trübung versetzt und geimpft, wobei rasch 150 mg wollige Nadeln ausfielen, Smp. 129—133°. Umkristallisieren gab farblose wollige Nadeln, Smp. 132—136°,  $[\alpha]_D^{24} = -1,43^{\circ} \pm 0,7^{\circ}$  ( $c = 2,862$  in Wasser). Trocknung zur Analyse 3 Std. bei 60° und 0,05 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 48,26	H 8,11	N 16,08%
(147,20)	Gef. „ 48,30	„ 7,93	„ 16,28%

Die Mischprobe mit racemischem Diamid schmolz bei 118—122°. Die restlichen 2,66 g rohes Dinitril Xb gaben analog noch 0,576 g reines Diamid XIb.

DL-3-Methoxy-adipinsäure (IIa) aus Diamid (XIa). Nach mehreren Versuchen bewährte sich die folgende Methode am besten: 200 mg Diamid XIa vom Smp. 118—122° wurden in 3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei ca. +10° mit insgesamt 2 cm<sup>3</sup> auf -10° gekühltem N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in 3 Portionen versetzt. Nach Zugabe der ersten Portion trat starke Gasentwicklung auf, und die Lösung färbte sich grün. Darauf wurde auf -10° gekühlt. Bei Zugabe der zwei weiteren Portionen N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> war keine Gasentwicklung mehr bemerkbar. Es wurde 16 Std. bei -10° (die Farbe war dann gelb), dann 1 Std. bei 20° stehengelassen, kurz auf 70° erwärmt und im Vakuum bei 70° völlig eingedampft. Der Rückstand (222 mg gelbliches Öl) gab aus Ae-Pentan nach Impfen 182 mg rohe Kristalle. Nach Umkristallisieren 135 mg farblose Prismen, Smp. 85—87°, Misch-Smp. mit authentischer DL-3-Methoxy-adipinsäure ebenso.

L-3-Methoxy-adipinsäure (IIb) aus XIb. 98 mg L-3-Methoxy-adipinsäurediamid (XIb) vom Smp. 132—136° wurden in 1,9 cm<sup>3</sup> Eisessig mit insgesamt 1,5 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in 3 Portionen wie oben behandelt und gaben 108 mg rohe Säure als gelbliches Öl. Aus Ae-Pentan 79 mg rohe Kristalle. Nach Umkristallisieren 51 mg analysenreines Material in farblosen Prismen, Smp. 74—76°,  $[\alpha]_D^{25} = -15,9^{\circ} \pm 1,0^{\circ}$  ( $c = 2,07$  in Chf),  $[\alpha]_D^{25} = -10,3^{\circ} \pm 1,0^{\circ}$  ( $c = 2,05$  in Me). Zur Analyse wurde 20 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 47,72	H 6,87	—OCH <sub>3</sub> 17,62%
(176,16)	Gef. „ 47,85	„ 7,00	„ 17,50%

Authentische linksdrehende 3-Methoxy-adipinsäure und die Mischprobe schmolzen gleich. Die in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren waren identisch.

DL-3-Methoxy-cyclopentan-1,1-dicarbon säure-diäthylester (VIIa). In einem Dreihals-Schliffkolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 1,08 g Na in 20 cm<sup>3</sup> abs. Alk gelöst. Dann wurden 86 g frisch dest. Malonsäure-diäthylester zugegeben, auf 80° erwärmt, innerhalb 45 Min. 8 g rohes DL-2-Methoxy-1,4-dijodbutan in 16 g Malonester zugetropft und anschliessend 24 Std. auf dem Dampfbad gekocht. Hierauf wurde nochmals die Lösung von 0,1 g Na in 5 cm<sup>3</sup> abs. Alk zugegeben



und noch weitere 2 Tage gekocht. Während des Kochens fiel ein farbloser Niederschlag aus. Anschliessend wurde der Alk im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser, dann mit wenig HCl bis zur eben lackmussauren Reaktion versetzt und viermal mit je 100 cm<sup>3</sup> Ae ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser und Sodalösung gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Ätherlösungen wurden eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 13 Torr wurden bis 91° insgesamt 93 g Malonester zurückgewonnen. Der schwerer flüchtige Teil gab bei 0,05 Torr 5,04 g mit Sdp. 78–80° als farbloses Öl. Es verblieben 0,82 g brauner Kolbenrückstand (verworfen).

DL-3-Methoxy-cyclopentancarbonsäure (XIIa; evtl. Isomerenmisch). Die obigen 5,04 g Ester wurden mit der Lösung von 8,4 g KOH in 168 cm<sup>3</sup> Me 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Me im Vakuum bei 20° abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, unter Kühlung mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und fünfmal mit je 50 cm<sup>3</sup> Ae ausgeschüttelt. Die mit NaCl-Lösung gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 3,97 g rohe Dicarbonsäure VIIIa als fast farbloses Harz.

Zur Decarboxylierung wurde sie in einem Kölbchen mit absteigendem Kühler und angeschlossener Gasbürette langsam auf 150° erhitzt, bis die bei 90° einsetzende Gasentwicklung beendet war. Insgesamt wurden 431 cm<sup>3</sup> CO<sub>2</sub> gemessen (umgerechnet auf 0° und 760 Torr). Der gelbe, ölige Rückstand (2,7 g) wurde bei 13 Torr destilliert. Bei 140 bis 142° destillierten 2,14 g einer viskosen, farblosen Flüssigkeit von valeriansäureähnlichem Geruch.

C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 58,31	H 8,39%	Äquiv. 144,16
(144,16)	Gef. ,, 58,91	„ 8,65%	„ 146,2

Anilid von XIIa. 260 mg Säure wurden mit SOCl<sub>2</sub> ins Chlorid übergeführt, mit überschüssigem Anilin in Ae behandelt und neutral gewaschen. Aus An-Ae farblose Nadeln, die auch nach mehrmaligem Umkristallisieren immer unscharf bei 94–104° schmolzen. Auch nach Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wurde der Smp. nicht schärfer. Zur Analyse wurde 2 Std. bei 0,05 Torr und 50° getrocknet.

C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 71,22	H 7,81	N 6,39%
(219,28)	Gef. ,, 70,94	„ 7,78	„ 6,55%

Vermutlich lag ein Gemisch der cis- und trans-Formen vor.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor (Leitung *E. Thommen*) des Instituts ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Synthese von reiner linksdrehender L-3-Methoxy-adipinsäure aus L(-)-Äpfelsäure wird beschrieben. Sie liess sich genau auf dem früher beschrittenen Wege verwirklichen, wenn die Verseifung des Dinitrils Xb nicht durch Kochen mit Alkali, sondern durch Behandlung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Soda und anschliessende Desaminierung des Diamids XIb mit N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in Eisessig durchgeführt wurde.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.