

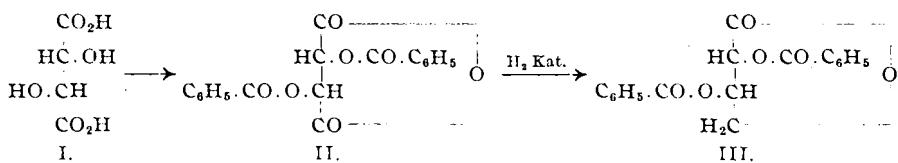
218. Fritz Micheel und W. Peschke: Eine einfache Darstellung der *l*-Threonsäure und einiger ihrer Derivate.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Universität Münster (Westf.) u. den wissenschaftl. Laboratorien v. C. F. Boehringer, Mannheim.]
(Eingegangen am 19. Oktober 1942.)

Es ist häufig unternommen worden, die Threonsäure nach verschiedenen Verfahren darzustellen¹⁾; meist richteten sich die Bemühungen, ausgehend von optisch inaktiven Stoffen, auf die Gewinnung der leichter zu erhaltenen *d,l*-Form. Allen diesen Verfahren, wie sie in der Literatur beschrieben sind, haften erhebliche Mängel an: Sie verlaufen entweder mit recht unzureichenden Ausbeuten und sind wegen der dabei vielfach zu durchlaufenden größeren Zahl von Zwischenstufen und Trennungsoperationen umständlich und zeitraubend oder sie sind wegen der schwierigen Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe recht unbefriedigend. Auch eigenen diesbezüglichen Bemühungen, die Threonsäure auf bequemem Wege zu erhalten, blieb zunächst der Erfolg versagt²⁾.

Da die *l*-Threonsäure bzw. ihre Derivate jedoch für uns von erheblichem Interesse waren, wurden die Bemühungen fortgesetzt. Sie führten vor einigen Jahren zu einer einfachen und ergiebigen Darstellungsmethode, die es erlaubt, diese Säure bzw. ihre Derivate bequem und in guter Ausbeute zu gewinnen, und die im folgenden kurz beschrieben werden soll.

Ausgangsmaterial ist das Dibenzoyl-*d*-weinsäureanhydrid (II), das leicht und in quantitativer Ausbeute aus *d*-Weinsäure (I) und Benzoylchlorid erhalten wird³⁾. Dieses enthält die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome in der gleichen Konfiguration, wie sie in der *l*-Threonsäure vorliegen.



Durch katalytisch erregten Wasserstoff kann II unter geeigneten Bedingungen, wie sie im Versuchsteil beschrieben werden, in das Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton III übergeführt werden. Die Ausbeute ist gut, und das Endprodukt ist leicht rein zu erhalten. Es ist identisch mit dem nach einem verhältnismäßig kostspieligen Verfahren⁴⁾ aus *l*-Ascorbinsäure erhältlichen Stoff. Ausgehend von III wurden eine Reihe von Derivaten der *l*-Threonsäure dargestellt, von denen einige mit ihren Konstanten kurz beschrieben seien.

¹⁾ Wohl u. Moimber, B. **50**, 458 [1917]; Braun, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 3176 [1930]; Reichstein, Helv. chim. Acta **18**, 602 [1935] (vergl. auch Erlbach, B. **68**, 534 [1935]); Glattfeld, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 1405 [1935]; Weidenhagen, B. **72**, 2016 [1939]; Glattfeld u. Rietz, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 974 [1940]; Lucas u. Baumgarten, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 1653 [1941].

²⁾ K. Schodder, Dissertat. Göttingen 1938; vergl. auch W. Schulte, Dissertat. Göttingen 1936.

³⁾ Anschütz u. Pictet, B. **13**, 1178 [1880]; Pictet, Jahresber. Fortschr. Chem. **1882**, 855.

⁴⁾ Weidenhagen, Fußn. 1; eine Probe zur Identifizierung wurde liebenswürdigerweise von Hrn. Weidenhagen zur Verfügung gestellt.

Es handelt sich um den α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (IV), den α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-isopropylester (V), den α, γ -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (VI), den Tribenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (VII) und den Tribenzoyl-*l*-threonsäure-isopropylester (VIII). Für IV und V ist die Stellung der Benzoesäurereste an den α - und β -ständigen Hydroxylen auf Grund der Darstellung wahrscheinlich. Beim Behandeln von IV mit wasserfreiem Kaliumcarbonat oder tertiärem Natriumphosphat in absol. alkohol. Lösung entsteht VI durch Acyl-Wanderung. Für die angeführte Struktur von VI spricht das Ausbleiben der für die α -Oxy-säuren charakteristischen Chloralid-Reaktion nach Wallach⁶⁾. Die Dibenzoylester IV und V lassen sich in guter Ausbeute aus dem Lacton III mit alkohol. Salzsäure gewinnen, ohne daß die Benzoesäurereste merklich abgespalten werden, sofern die im Versuchsteil beschriebenen Arbeitsbedingungen eingehalten werden.

Durch saure Verseifung können aus dem Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton die Benzoesäure-Reste abgespalten werden, und man erhält das *l*-Threonsäure-lacton (IX), das nach längerem Stehen langsam zu krystallisieren beginnt.

Beim Versuch, den Dibenzoyl-*d*-weinsäure-diäthylester in analoger Weise wie das Anhydrid II zu hydrieren, wurden die aromatischen Ringe hydriert, und es entstand in guter Ausbeute der Dihexahydrobenzoyl-weinsäure-diäthylester (X). Dies kann nicht überraschen, da die Lactongruppe gewöhnlich leichter als die Estergruppe reduziert wird. Auch bei der Hydrierung des Anhydrids II zum Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton (III) tritt teilweise Hydrierung der aromatischen Ringe ein. Werden die bei der Darstellung von III auftretenden Mutterlaugen verseift, so kann neben *l*-Threonsäure-lacton und Benzoesäure auch Hexahydrobenzoesäure isoliert werden. Es sei erwähnt, daß nach diesem Verfahren auch die *d*-Threonsäure, ausgehend von *l*-Weinsäure, und die *d,l*-Erythronsäure, ausgehend von *meso*-Weinsäure, und die Derivate dieser Säuren leicht zugänglich geworden sind.

Beschreibung der Versuche.

Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton (III).

100 g Dibenzoyl-*d*-weinsäureanhydrid (II)⁶⁾ werden in 250 ccm Dioxan (über Natrium destilliert) suspendiert und nach Zusatz von 15 g Palladium-Bariumsulfat (7% Pd) bei 90° und einem Überdruck von 3 Atü in der Schüttelbirne hydriert. Man unterbricht nach Aufnahme von etwa 2H₂ (etwa 14 Stdn.). Der Katalysator wird durch Zentrifugieren abgetrennt und das Dioxan im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther gelöst und die äther. Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen. Beim Einengen der äther. Lösung krystallisiert das Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton, das abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Aus den Mutterlaugen lassen sich noch weitere Mengen des Lactons gewinnen. Ausb. 30—40 g. Schmp. 114°. $[\alpha]_D^{18}$: + 178.23° (Alkohol)⁷⁾.

⁶⁾ B. 9, 546 [1876]; A. 193, 35 [1878].

⁷⁾ Schmp. 193°, aus Weinsäure und Benzoylchlorid. Reinigung durch Auswaschen mit absol. Äther.

⁷⁾ Die spezif. Drehung des Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lactons ist um so größer, je schneller die Hydrierung verläuft (7 Stdn.). Die höchste bisher beobachtete Drehung ist $[\alpha]_D^{14}$: + 188°. Dabei ist gleichzeitig eine geringe Erhöhung des Schmelzpunkts festzustellen (116—117°).

Die gleichen Konstanten gibt Weidenhagen⁴⁾ an: Schmp. 114°, $[\alpha]_D^{20}$: +174.4° (Alkohol).

Der Mischschmelzpunkt mit einer von Weidenhagen zur Verfügung gestellten Substanzprobe war 114°.

α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (IV).

52.2 g Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton werden mit einer Lösung von 22.4 ccm alkohol. Salzsäure (14-proz.) in 250 ccm absol. Alkohol übergossen. Man erwärmt unter Umschütteln auf dem Dampfbad, bis Lösung eingetreten ist (etwa 5 Min.), und kühlst sofort mit Eiswasser ab. Nach Zusatz von 150 ccm Wasser wird der Alkohol im Vak. abgedunstet, der Ester mit Äther ausgeschüttelt und die äther. Lösung mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Trocknen über CaCl_2 , filtrieren, Äther abdestillieren, Rückstand im Vak. bei 50° trocknen. Ausb. 56 g eines zähen, farblosen Sirups. Der Ester krystallisiert langsam und schmilzt nach dem Verreiben mit Äther-Petroläther unscharf zwischen 60° und 73°. $[\alpha]_D^{20}$: -63.8° (absol. Alkohol).

4.012, 4.249 mg Sbst.: 9.49, 10.05 mg CO_2 , 2.00, 2.15 mg H_2O . — 5.000, 4.856 mg Sbst.: 4.02, 3.87 ccm $n/50$ - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (372.36). Ber. C 64.49, H 5.42, OC_2H_5 12.1.
Gef. , , 64.51, 64.51, , 5.58, 5.66, , 12.06, 11.97.

α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-isopropylester (V).

52.2 g Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton werden mit einer Lösung von 80 ccm 2-*n*. isopropylalkohol. HCl in 300 ccm Isopropylalkohol übergossen und im Wasserbad etwa 15 Min. auf etwa 80° erwärmt (Umschütteln). Dabei geht das Lacton rasch in Lösung. Aufarbeitung wie beim Äthylester angegeben. Ausb. 57.4 g (farbloser, zäher Sirup). $[\alpha]_D^{20}$: -41.4°.

3.569, 3.540 mg Sbst.: 8.49, 8.42 mg CO_2 , 1.90, 1.86 mg H_2O .
 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (386.39). Ber. C 65.25, H 5.74. Gef. C 64.87, 64.87, H 5.96, 5.88.

Tribenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (VII).

50 g α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester werden in einer Mischung von 100 ccm absol. Chloroform und 100 ccm Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung und Umschütteln lässt man eine Lösung von 18 ccm Benzoylchlorid in 100 ccm Chloroform zutropfen und 15 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Sodann werden Chloroform und Pyridin im Vak. abgedampft, der Rückstand mit Äther und Wasser aufgenommen, die äther. Lösung mit verd. Salzsäure und mit Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen und mit CaCl_2 getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene rohe Ester wird zur Entfernung von beigemengtem Benzoylchlorid und Benzoesäureanhydrid 3-mal mit Ligroin durchgearbeitet und im Vak. getrocknet. Ausb. 55 g (farbloser, zäher Sirup). $[\alpha]_D^{20}$: -60.04° (absol. Alkohol).

3.345 mg Sbst.: 8.28 mg CO_2 , 1.55 mg H_2O .
 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (476.46). Ber. C 68.04, H 5.08. Gef. C 67.51, H 5.18.

Tribenzoyl-*l*-threonsäure-isopropylester (VIII).

57 g Dibenzoyl-*l*-threonsäure-isopropylester werden in einer Mischung von 200 ccm Chloroform und 50 ccm Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung und Umschütteln lässt man eine Lösung von 20 ccm Benzoyl-

chlorid in 50 ccm Chloroform zutropfen und dann bei Zimmertemperatur über Nacht stehen. Die Aufarbeitung erfolgt wie beim Äthylester. Ausb. 61 g. $[\alpha]_D^{20} : -62.9^\circ$ (absol. Alkohol). Der Ester krystallisiert nach längerem Stehenlassen. Eine Probe davon zeigt nach dem Verreiben mit Ligroin den Schmp. 72° und $[\alpha]_D^{20} : -70.4^\circ$ (absol. Alkohol).

α, γ -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (VI)
aus α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester (IV).

1) 14.9 g α, β -Dibenzoyl-*l*-threonsäure-äthylester werden in 60 ccm absol. Alkohol gelöst und nach Zusatz von 1 g frisch gebrühtem Kaliumcarbonat 48 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dabei färben sich Lösung und Pottasche bräunlich. Man filtriert, dunstet den Alkohol im Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 100 ccm Äther und schüttelt 3-mal mit je 50 ccm Wasser aus. Die bräunliche Färbung geht in den wäßr. Auszug. Nach dem Trocknen über CaCl_2 wird der Äther abdestilliert. Der krystalline Rückstand (13.7 g) wird durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von Amylalkohol-Petroläther gereinigt. Ausb. an reinen Krystallen 5.7 g. Schmp. $106-107^\circ$. $[\alpha]_D^{20} : -64.1^\circ$ (absol. Alkohol).

2) Mengenverhältnisse und Bedingungen wie im Versuch 1, jedoch statt 1 g K_2CO_3 wird 1 g entwässertes tertiäres Natriumphosphat angewandt. Bei der Aufarbeitung wird der gleiche Stoff wie im Versuch 1 erhalten. Die Chloralid-Reaktion nach Wallach⁵⁾ ist negativ.

3.474 mg Sbst.: 8.22 mg CO_2 , 1.76 mg H_2O . — 4.885, 5.584 mg Sbst.: 3.87, 4.47 ccm n_{50}/n_{40} - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.
 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (372.36). Ber. C 64.49, H 5.42, OC_2H_5 12.1.
Gef. „, 64.53, „, 5.67, „, 11.9, 12.01.

l-Threonsäure-lacton (IX).

30 g Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton werden mit einer Mischung von 1350 ccm 50-proz. Essigsäure und 240 ccm Salzsäure (d 1.18) übergossen und 8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird 4-mal mit Äther ausgeschüttelt und die wäßr. Schicht im Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird nochmals in 60 ccm Wasser aufgenommen, die wäßr. Lösung 2-mal mit 50 ccm Äther gewaschen und dann im Vak. eingedunstet und getrocknet. Ausb. 9.8 g (zäher, fast farbloser Sirup). $[\alpha]_D^{20} : +23.7^\circ$ (Wasser). Nach mehrmonatigem Stehenlassen setzt langsam Krystallisation ein.

Die bei der Darstellung von Dibenzoyl-*l*-threonsäure-lacton anfallenden Mutterlaugen liefern ein rohes Lacton, das unscharf zwischen 90° und 105° schmilzt. Unterwirft man dieses Rohlacton ebenfalls der Verseifung unter den oben angegebenen Bedingungen, so erhält man in annähernd gleicher Ausbeute einen zähen gelblichen Sirup von $[\alpha]_D^{20} : +23.8^\circ$ (Wasser). Der beim Waschen des Verseifungsproduktes erhaltene äther. Auszug lieferte nach dem Abdunsten des Äthers Benzoesäure und Cyclohexancarbonsäure (Schmp. 30°).

Dihexahydrobenzoyl-*d*-weinsäure-diäthylester (X).

41.4 g Dibenzoyl-*d*-weinsäure-diäthylester werden in 150 ccm Dioxan (über Na destilliert) gelöst und nach Zusatz von 10 g Palladium-

Bariumsulfat bei 90° und 3 Atü in der Schüttelbirne hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (100 %, ber. für 6 H₂) kommt nach etwa 44 Stdn. zum Stillstand.

Der Katalysator wird durch Zentrifugieren abgetrennt, das Dioxan abgedunstet und der Rückstand in Benzol gelöst. Die Benzollösung wird 2-mal mit je 100 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und das Benzol abdestilliert. Der Rückstand krystallisiert beim Erkalten. Ausb. 41 g. Schmp. 64—65°. Der Ester ist ziemlich leicht löslich in Ligroin.

3.571, 3.463 mg Sbst.: 8.08, 7.87 mg CO₂, 2.53, 2.47 mg H₂O. — 3.305, 3.123 mg Sbst.: 4.59, 4.34 ccm n₅₀-Na₂S₂O₃.

C₂₂H₃₄O₈ (426.49). Ber. C 61.93, H 8.04, OC₂H₅ 21.1.

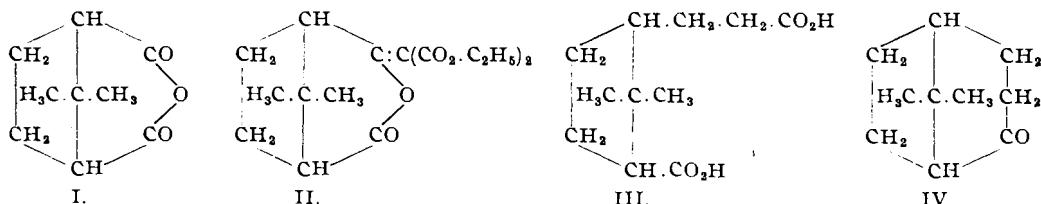
Gef. „, 61.71, „, 7.93, „, 20.84, 20.85.

219. Gustav Komppa und Åke Bergström: Eine Synthese des 8.8-Dimethyl-bicyclo-[1.2.3]-octanons-(2) oder Homoapocamphers (Vorläufige Mitteilung).

(Aus Helsinki, Finnland, eingegangen am 30. Oktober 1942.)

Die Synthese des höheren Homologen des Camphers, des Homocamphers oder 1.8.8-Trimethyl-bicyclo-[1.2.3]-octanons-(2), ist von Lapworth und Royle¹⁾, fußend auf Arbeiten von Winzer²⁾, durchgeführt worden. Auf ähnliche Weise haben wir einen methylärmeren Homocampher, den Homoapocampher oder das 8.8-Dimethyl-bicyclo-[1.2.3]-octanon-(2) synthetisiert.

Durch Kondensation von Apocamphersäure-anhydrid (I) mit Natrium-malonester gelangten wir zuerst ungesättigten Lactonester, Apocampheryl-malonester (II), wobei sich allerdings nur die Hälfte des Anhydrids kondensierte, während der Rest in apocamphersaures Natrium überging. Ein Versuch, den Apocampheryl-malonester katalytisch zu hydrieren, führte nicht zum Ziel. Es wurde daher das von Winzer²⁾ beschriebene Reduktionsverfahren mit Natriummanganal in schwach saurer Lösung angewendet. Die bei der Reduktion gebildete Hydro-apocampheryl-essigsäure (III) konnte zwar nicht in reinem Zustand isoliert werden, offensichtlich wegen Verunreinigung durch unvollständig verseiften Ester, dagegen wurde der Diäthylester der Säure analysenrein dargestellt.



Aus der so erhaltenen nicht ganz reinen Hydro-apocampheryl-essigsäure wurde dann über das Ammoniumsalz das Bleisalz hergestellt und letzteres der trocknen Destillation unterworfen. Das dabei erhaltene rohe Keton

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **117** I, 743 [1920].

²⁾ A. **257**, 298 [1890].