

49. Über α - und β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure
von M. Sutter und E. Schlittler.

(22. XII. 46.)

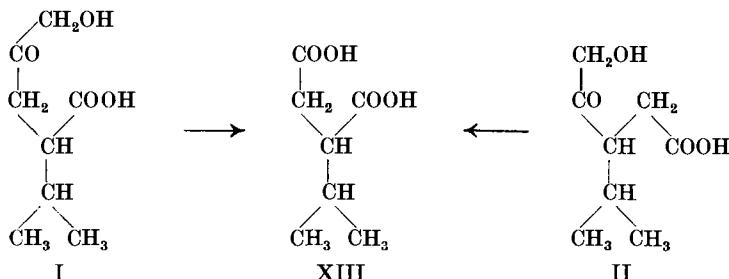
Bei der Bearbeitung eines Naturstoffes, über den wir später in grösserem Rahmen berichten werden, konnte neben anderen Abbauprodukten eine Säure isoliert werden, der auf Grund der Analyse und der Zusammensetzung ihrer Derivate die Bruttoformel $C_8H_{14}O_4$ zugeschrieben werden musste. Diese Abbausäure war mit keinem in der Literatur bekannten Körper identisch und wir haben uns deshalb mit ihrer Strukturermittlung und ihrer Synthese beschäftigt.

Die Säure $C_8H_{14}O_4$ krystallisiert aus Äther-Pentan in derben farblosen Nadelbüscheln mit einem Smp. $109,5 - 110,5^\circ$, sie ist optisch inaktiv (racemisch) und reduziert *Fehling'sche* Lösung und Silberdiammin-Lösung bereits in der Kälte. Die *Zerevitinoff*-Bestimmung lieferte Werte, die bei 23° 2,6 und bei 90° 3 aktiven H-Atomen entsprachen. Eine Hydroxylgruppe konnte in Form eines mono-Dinitrobenzoyl-esters nachgewiesen werden. Durch längeres Stehen mit Salzsäure in der Kälte oder durch kurzes Kochen mit konz. Salzsäure geht die Säure $C_8H_{14}O_4$ in ein öliges Lacton über. Aus diesem kann die ursprüngliche Säure durch alkalische Verseifung in schlechter Ausbeute regeneriert werden. Die Leichtigkeit der Lacton-Bildung spricht für ein γ - oder δ -Lacton.

Im U.V.-Absorptionsspektrum zeigt die Säure ein Maximum bei $260\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,66$). Eine Carbonyl-Gruppe konnte in der Säure $C_8H_{14}O_4$ zunächst nicht nachgewiesen werden, da sie sich gegen alle Carbonylreagentien völlig inaktiv verhielt.

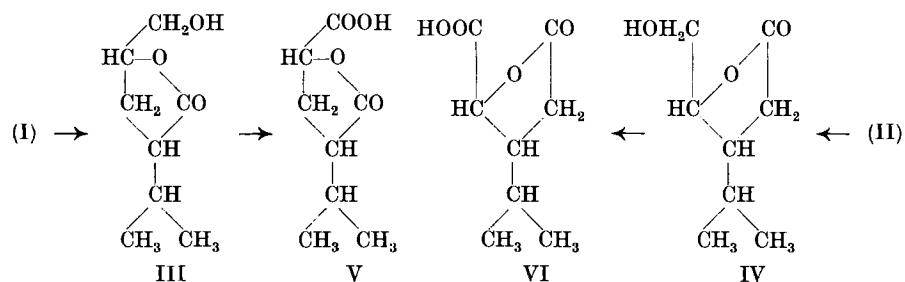
Bei der Einwirkung von Chromtrioxyd in Eisessig konnte in guter Ausbeute *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure isoliert werden (XIII). Die gleiche Abbausäure wurde bei den Oxydationen mit Bleitetraacetat in Eisessig, Perjodsäure in Dioxan-Wasser, Bariumhypobromit und Bromwasser im Sonnenlicht erhalten. Es war bei dieser Oxydation nur ein einziges C-Atom abgespalten worden. Auf Grund des Resultats der Oxydation mit Perjodsäure und des Absorptionsspektrums liegt in der Säure $C_8H_{14}O_4$ bestimmt eine α -Ketol-Gruppierung vor. Mit dieser Formulierung stimmt auch die sehr beträchtliche Reduktionskraft unseres Produktes überein. Auf Grund dieses Befundes waren für

die Säure $C_8H_{14}O_4$ die beiden folgenden Formulierungen (I und II) möglich:



Bei der Hydrierung mit Platinoxyd in Eisessig nahm die Säure $C_8H_{14}O_4$ nicht ganz 1 Mol H_2 auf. Das Hydrierungsprodukt war ein saures farbloses Öl, das unter Einwirkung von HCl leicht in ein Lacton $C_8H_{14}O_3$ übergeführt werden konnte. Dieses krystallisierte aus einer Äther-Pentan-Lösung in derben Nadeln und schmolz bei 91,5—92°. Das Vorliegen einer freien Hydroxyl-Gruppe in diesem Lacton wurde durch die Bildung eines mono-Dinitrobenzoyl-esters belegt.

Dieses Hydrierungslacton konnte nun mit Chromsäure zu einer Carbonsäure $C_8H_{12}O_4$ oxydiert werden, die entweder Formel (V) oder (VI) besitzen musste, je nachdem unsere Säure die Konstitution (I) oder (II) besass. Die gleiche Lactoncarbonsäure $C_8H_{12}O_4$ wird auch direkt erhalten, wenn man die Säure $C_8H_{14}O_4$ mit Eisen(III)-chlorid in Eisessig-Wasser behandelt. Entsprechend war das bei der Hydrierung gebildete Lacton nach (III) oder (IV) zu formulieren:



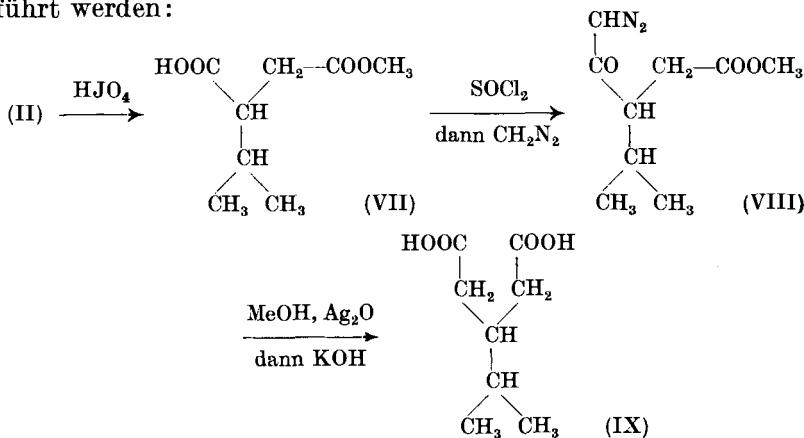
Sowohl Verbindung (V) als auch die Verbindung (VI) besitzen zwei asymmetrische C-Atome. Infolgedessen müssen beide Lactonsäuren in je zwei voneinander verschiedenen Racematen vorkommen. Unsere Lactonsäure $C_8H_{12}O_4$ war weder mit dem in der Literatur beschriebenen Lacton der *d,l-α'-Oxy-α-isopropyl-glutarsäure* (V)¹⁾²⁾,

¹⁾ T. A. Henry und H. Paget, Soc. 1928, 70.

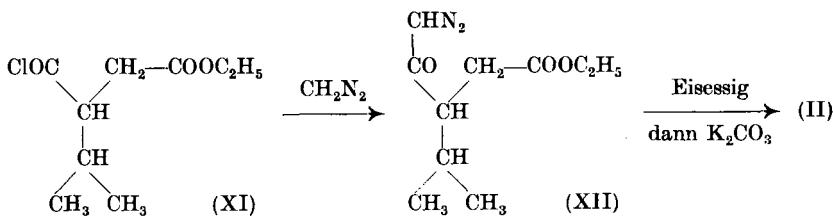
²⁾ M. Sutter, Helv. 29, 1488 (1946).

noch mit der entsprechenden β -Isopropylverbindung (VI)¹⁾ identisch, was aber nach dem Gesagten nicht gegen die Richtigkeit der obigen Formulierung spricht. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat wurden alle drei Lactonsäuren zu *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure abgebaut.²⁾¹⁾

Die Lösung der Frage, ob die Isopropylgruppe in der natürlichen Säure $C_8H_{14}O_4$ in α -Stellung (I) oder in β -Stellung (II) zur Carboxylgruppe steht, ist uns schliesslich durch ihre Überführung in die β -Isopropyl-glutarsäure (IX) gelungen. Dieser Übergang entschied endgültig zugunsten der Formulierung (II). Infolgedessen handelt es sich bei unserer natürlichen Abbausäure um β -Isopropyl- δ -oxyävlinsäure. Die Überführung von (II) in (IX) wurde folgendermassen vorgenommen: Der Methylester von (II) kann durch Oxydation mit Perjodsäure glatt in einen Halbester der Isopropyl-bernsteinsäure (VII) abgebaut werden. Durch Behandeln der Säure mit Thionylchlorid und anschliessende Einwirkung von überschüssigem Diazomethan erhielt man das flüssige Diazoketon (VIII). Dieses konnte nach Arndt und Eistert³⁾ mit Methanol und Silberoxyd und anschliessender alkalischer Verseifung in die β -Isopropyl-glutarsäure (IX) übergeführt werden:



Unsere β -Isopropyl- δ -oxyävlinsäure (II) haben wir dann auf folgendem Weg mit recht guten Ausbeuten synthetisch hergestellt:

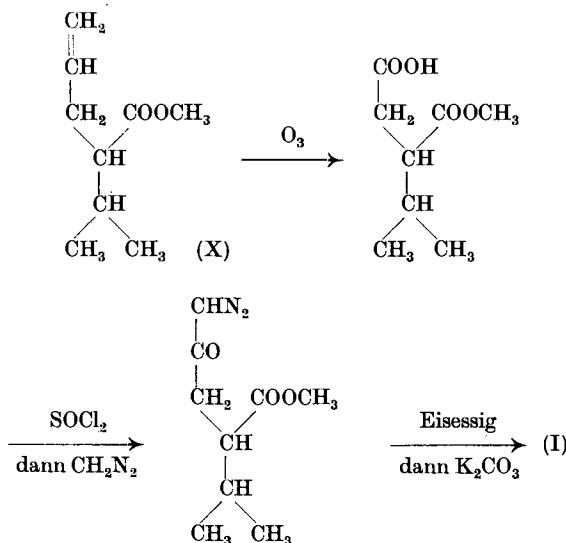


¹⁾ J. L. Simonsen, The Terpenes, Cambridge 1931, Vol. I, p. 173; J. L. Simonsen und C. S. Gibson, Soc. 1929, 1078. ²⁾ M. Sutter, Helv. 29, 1488 (1946).

³⁾ F. Arndt und B. Eistert, B. 68, 204 (1935); 69, 1805 (1936).

Ausgehend vom Anhydrid der Isopropyl-bernsteinsäure wurde durch Behandlung mit absolutem Alkohol das Gemisch der Halbester dargestellt. Dieses Gemisch ist nicht trennbar, so dass es mit Thionylchlorid direkt in das Gemisch der zugehörigen Estersäure-chloride übergeführt wurde. (Der Einfachheit halber ist nur die uns interessierende β -Isopropylverbindung formelmässig dargestellt). Das Chlorid (XI) gibt mit überschüssigem Diazomethan das Diazoketon (XII). Um dieses Diazoketon in (II) überzuführen, war es einerseits nötig, die Diazoketongruppierung in das α -Ketolacetat umzuwandeln und anschliessend den Säure-ester und das Acetat zu verseifen. Wird hingegen zuerst der Säure-ester verseift und dann der Stickstoff mit Schwefelsäure abgespalten, so sind die Ausbeuten an (II) ausserordentlich gering. Das Diazoketon (XII) wurde deshalb mit Eisessig in der Wärme behandelt und anschliessend mit Pottasche bei Zimmertemperatur vorsichtig verseift. Aus dem wasserlöslichen Sirup kristallisierte (II) rasch aus. Die Säure war in jeder Beziehung mit unserer natürlichen Abbasäure identisch. Neben dem Krystallisat verblieb aber noch eine beträchtliche Menge eines ölichen Rückstands. Da wir mit dem Halbestergemisch der Isopropyl-bernsteinsäure gearbeitet haben, dürfte es sich bei der ölichen Mutterlauge um (I) handeln.

Die isomere Säure (I) haben wir schliesslich noch auf folgendem eindeutigem Weg synthetisch aufgebaut: Allyl-isopropyl-essigsäure-methylester (X) wurde durch Ozonisieren in einen Halbester der Isopropyl-bernsteinsäure übergeführt und aus diesem in seiner Konstitution eindeutig festgelegten Körper durch anschliessende Diazoketonsynthese die α -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure hergestellt:



Die erhaltene Säure (I) ist ein dickflüssiges Öl, das nicht krystallisiert werden konnte. Auch ihr Dinitrobenzoylderivat ist ölig. Beide Körper unterscheiden sich also ganz wesentlich vom natürlichen (II) und seinem Dinitrobenzoyl-ester. Durch Hydrieren der Säure (I) mit Platinoxyd und Wasserstoff gelangt man zu (III), dessen 3,5-Dinitrobenzoyl-ester identisch ist mit demjenigen des Oxydationsproduktes aus der Allyl-isopropyl-essigsäure¹⁾. Damit ist die Richtigkeit der Konstitution der Säure (I) auch bewiesen.

Das Prinzip der vorliegenden Arbeit beruht zum Teil in der einwandfreien Herstellung der beiden möglichen Halbester der *d,l*-Isopropyl-bersteinsäure. Diese wurden auf die beschriebene Weise zugänglich gemacht.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

A. β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure (II).

Smp. 109,5—110,5°, aus Äther-Pentan farblose derbe Nadelbüschel.

3,903 mg Subst. gaben 7,89 mg CO₂ und 2,85 mg H₂O

C₈H₁₄O₄ (174,19) Ber. C 55,15 H 8,10% Äq.-Gew. 174,19

Gef. „ 55,17 „ 8,17% „ 173,60

5,876 mg Subst. gaben 1,952 cm³ CH₄ (0°, 760 mm) (Zerewitinoft)

Akt. H = 1,50% entspr. 2,60 OH

5,092 mg Subst. gaben nach Erhitzen während 10 Min. auf 90° 1,958 cm³ CH₄ (0°, 760 mm)

Akt. H = 1,73% entspr. 3,00 OH

Mono-3,5-dinitrobenzoylester des β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure-methylesters.

50 mg Säure C₈H₁₄O₄ wurden mit Diazomethan verestert, in 5 cm³ abs. Benzol gelöst und mit 0,3 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und 0,5 cm³ Pyridin 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Dann wurde in Eiswasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung mit viel verdünnter Salzsäure, n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser wurde diese getrocknet und eingedampft. Der gelbe ölige Rückstand krystallisierte aus wenig Chloroform und viel Pentan in kleinen gelblichen Nadelchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 121—121,5° schmolzen.

4,050 mg Subst. gaben 7,47 mg CO₂ und 1,73 mg H₂O

5,108 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N₂ (19°, 748 mm)

C₁₆H₁₈O₉N₂ (382,31) Ber. C 50,26 H 4,74 N 7,32%

Gef. „ 50,33 „ 4,78 „ 7,50%

Oxydationen.

Mit Chromtrioxyd: 0,1 g Säure C₈H₁₄O₄ wurden in 3 cm³ Eisessig gelöst, 0,230 g CrO₃ (4 Mol) in 23 cm³ Eisessig dazugegeben und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung war grün geworden und wurde unter Wassergabe im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst. Er enthielt nur saure Anteile. Der Rückstand der Ätherlösung krystallisierte aus Chloroform-Pentan in farblosen Nadelbüscheln und schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus den

¹⁾ M. Sutter, Helv. 29, 1488 (1946).

gleichen Lösungsmitteln bei 115,5—116°. Mit *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure gemischt gab die Oxydationssäure keine Schmelzpunktserniedrigung. 0,1 g Säure $C_8H_{14}O_4$ lieferten 75 mg Isopropyl-bernsteinsäure (XIII).

3,940 mg Subst.	gaben	7,560 mg CO ₂	und	2,67 mg H ₂ O
$C_7H_{12}O_4$ (160,16)	Ber.	C 52,48	H 7,54%	Äq.-Gew. 80,08
Gef. „	„	52,36	„	7,58% „ 81,20

Mit Bleitetacetat: 0,1 g Säure $C_8H_{14}O_4$ wurden in 3,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,3 g Bleitetacetat 17 Stunden bei 78° gehalten und anschliessend noch 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Eisessigs im Vakuum wurde entsprechend aufgearbeitet und dabei 87 mg *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure isoliert.

Mit Perjodsäure: 50 mg Säure $C_8H_{14}O_4$ wurden in 4 cm³ reinstem Dioxan gelöst, mit 0,150 g Perjodsäure in 1 cm³ Wasser versetzt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde wenig Wasser zugegeben und bei 30° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus dem Sirup und schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Pentan bei 115—116°. Mit *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure gab er keine Schmelzpunktserniedrigung.

Mit Bariumhypobromit: 0,1 g Säure $C_8H_{14}O_4$ wurden mit 10 cm³ einer Bariumhypobromitlösung (bereitet aus 100 cm³ 5-proz. Bariumhydroxydlösung und 2,15 g Brom) übergossen, wobei sich die gelbe Lösung spontan rotgelb färbte. Es wurde nun 6 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann die Bariumionen mit verdünnter Schwefelsäure ausgefällt. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert. Die kongosaure Lösung hinterlässt nach dem Ausschütteln mit Äther und Abdestillieren einen farblosen Sirup, der nach einigen Tagen krystallisiert. Die Krystalle schmolzen nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Pentan bei 114—116° und erwiesen sich als *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure.

Mit Bromwasser am Sonnenlicht: 50 mg Säure $C_8H_{14}O_4$ wurden in 10 cm³ Bromwasser gelöst und 92 Stunden stehen gelassen. Dem Sonnenlicht war die Mischung insgesamt 24 Stunden ausgesetzt; Temp. 30—35°.

Die Aufarbeitung durch Ausäthern der gelben Lösung gab einen farblosen Sirup, aus dem nach Lösen in wenig Chloroform und Zugabe von viel Pentan *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure krystallisierte.

Ohne Sonnenlicht wird das Ausgangsmaterial auch nach wochenlangem Stehen zurückerhalten.

Hydrierung.

50 mg Platinoxyd wurden in 10 cm³ reinstem Eisessig während 2 Stunden vorhydriert. Hierauf wurden 0,1 g Säure $C_8H_{14}O_4$ zugegeben und in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innert 105 Minuten waren 11,27 cm³ Wasserstoff (0°, 760 mm) aufgenommen worden, was 0,877 Mol entspricht. Die filtrierte Lösung wurde abgedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die ätherische Lösung wurde mit Soda und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Das neutrale Öl krystallisierte nach einigen Tagen sehr langsam und nur zum Teil aus. Die derben Krystalle schmolzen nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 91,5—92°.

Die mit Soda ausgeschüttelten Anteile erwiesen sich in der Folge als identisch mit dem Neutralen. Infolge der grossen Wasserlöslichkeit des Hydrierungsproduktes wurde ein Teil desselben mit Soda entfernt.

Bildung des Lactons aus dem Öl: 70 mg krystallfreies Öl, das schon 3 Monate bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde mit 7 Tropfen konz. Salzsäure 7 Minuten auf 95° erwärmt. Die braun gewordene Lösung wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, in Äther gelöst, dieser getrocknet und stark eingeengt. Nach Zugabe von wenig

Pentan krystallisierten rasch Nadeln aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan schmolzen diese bei 91,5—92° (IV).

4,004 mg Subst.	gaben	8,89 mg CO ₂	und	3,20 mg H ₂ O
5,912 mg Subst.	gaben	0,848 cm ³ CH ₄	(0°, 760 mm)	(Zerevitinoff)
C ₈ H ₁₄ O ₃ (158,19)	Ber. C	60,73	H	8,91 akt. H 0,64%
	Gef. , ,	60,59	, ,	8,95 , , 0,65%, entspr. 1,02 OH
15,721 mg Subst.	mit	2,4 cm ³ 0,5-n. alkohol. KOH	13 Stunden gekocht.	
Verbrauch:	0,892 cm ³ 0,1-n. KOH.	Zurücktitriert mit 0,1-n. H ₂ SO ₄ .		
C ₈ H ₁₆ O ₄	Aq.-Gew.	Ber. 176,20	Gef. 176,20	

Die Rücktitration muss rasch erfolgen, da die freie Säure mit 0,1-n. H₂SO₄ innert 30 Minuten zu 50% wieder in Lacton verwandelt war.

Mono-3,5-dinitrobenzoylester des Lactons C₈H₁₄O₃.

47 mg Lacton vom Smp. 91,5—92° wurden in 5 cm³ Pyridin gelöst und mit 0,2 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt, 17 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde, wie schon oben angegeben, aufgearbeitet. Der Rückstand krystallisiert in derben gelblichen Nadeln aus Benzol-Pentan und schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 114,5—115°.

4,020 mg Subst.	gaben	7,53 mg CO ₂	und	1,62 mg H ₂ O
3,892 mg Subst.	gaben	0,269 cm ³ N ₂	(23°, 734 mm)	
C ₁₅ H ₁₆ O ₈ N ₂ (352,29)	Ber. C	51,13	H	4,57 N 7,95%
	Gef. , ,	51,12	, ,	4,51 , , 7,69%

Oxydation des Lactons C₈H₁₄O₃ zur d, l-α'-Oxy-β-isopropyl-glutarlactonsäure (VI).

50 mg Lacton vom Smp. 91,5—92° in 1 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,126 g CrO₃ in 12,6 cm³ Eisessig versetzt, wurden 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bei 30° wurde der Eisessig im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Der Äther wurde mit Soda ausgewaschen, wobei die angesäuerte und ausgeätherte Soda-Lösung 40 mg Öl lieferte, das aus Äther-Pentan in fiederförmigen Krystallen vom Smp. 123 bis 124° krystallisierte. Der Schmelzpunkt blieb trotz mehrmaligem Umkristallisieren unverändert.

4,045 mg Subst.	gaben	8,27 mg CO ₂	und	2,54 mg H ₂ O
C ₈ H ₁₂ O ₄ (172,17)	Ber. C	55,80	H	7,02% Aq.-Gew. 172,17
	Gef. , ,	55,79	, ,	7,03% , , 169,50

Der mit Diazomethan bereitete Methylester ist ein Öl, das ohne weitere Reinigung zur Methoxylbestimmung gegeben wurde.

1,612 mg Subst.	gaben	2,02 mg AgJ
C ₈ H ₁₄ O ₄ (186,20)	Ber. OCH ₃	16,66 Gef. OCH ₃ 16,56%

Oxydation der Säure C₈H₁₄O₄ mit Eisen(III)-chlorid zur α'-Oxy-β-isopropyl-glutarlactonsäure (VI).

0,1 g Säure C₈H₁₄O₄ wurden in 4 cm³ Wasser gelöst und mit 0,3 g FeCl₃ und 1,4 cm³ Eisessig 10 Stunden bei 160° Badtemperatur erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Mit Soda wurden die sauren Anteile ausgeschüttelt. Die angesäuerte und ausgeätherte Soda-Lösung hinterliess 98 mg öligem Rückstand. Dieser krystallisierte nur sehr langsam und die Krystalle wurden jeweils mit Pentan-Äther ausgewaschen. Die auf diese Weise gewonnenen Krystalle konnten aus Chloroform-Pentan umkristallisiert werden und schmolzen bei 123—124°. Sie erwiesen sich nach Analyse und Mischprobe als identisch mit α'-Oxy-β-isopropyl-glutarlactonsäure (VI).

3,924 mg Subst.	gaben	8,04 mg CO ₂	und	2,47 mg H ₂ O
C ₈ H ₁₂ O ₄ (172,17)	Ber. C	55,80	H	7,02% Aq.-Gew. 172,17
	Gef. , ,	55,91	, ,	7,04% , , 174,50

B. Synthese der *d,l*- β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure (II). Isopropyl-bernsteinestersäuren.

50,420 g Isopropyl-bernsteinsäure-anhydrid vom Sdp. 743 mm 256—258° wurden mit 210 cm³ abs. Alkohol 6 Stunden auf dem Wasserbad gekocht und dann der überschüssige Alkohol im Vakuum abgedampft. Der viskose Rückstand wurde bei 12 mm fraktioniert.

Bei 142—146° wenig Vorlauf; bei 156—158° destillierte das Gemisch der Estersäuren als stark viskoses Öl. Ausbeute 39,20 g = 58,90%.

Isopropyl-bernsteinestersäure-chloride (XI).

50,200 g Estersäuregemisch wurden mit 160 g frisch destilliertem, wasserklarem Thionylchlorid übergossen und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die sichtbare Reaktion setzte sofort ein. Auf dem Wasserbade wurde anschliessend noch 1 Stunde auf 80° erwärmt und dann das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt.

Der gelbe Rückstand destillierte unter 12 mm Druck als farbloses, leichtflüssiges Öl bei 109—111°. An Chloridgemisch erhielt man 46,70 g = 84,97%. Die Chlorbestimmungen zeigen stets etwas zu niedrige Werte.

Diazoketocarbonsäure-ester (XII).

46,700 g des obigen Chloridgemisches wurden in 100 cm³ absolutem Äther gelöst und zu einer bei 0° stehenden ätherischen Diazomethanlösung, enthaltend 28,5 g (3 Mol) Diazomethan zugetropft, wobei lebhafte Reaktion zu beobachten war. Dann wurde noch 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, filtriert und der Äther im Vakuum bei 20° abgedampft. Es verblieben rund 48 g einer gelben, schwach viskosen Flüssigkeit, die im Rohzustande weiterverarbeitet wurde.

d,l- β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure (II).

6,6 g des rohen Diazoketons wurden mit 100 cm³ Eisessig 1 Stunde bei 95° stehen gelassen. Nachdem die Stickstoffentwicklung aufgehört hatte, wurde der Eisessig im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther gelöst und dieser mit n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der neutrale Rückstand wog 4,740 g und wurde mit 5,76 g Pottasche in Methanol-Wasser 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Nach dem Abdampfen des Methanols bei 30° im Vakuum wurde die wässrige Lösung angesäuert und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeengt und etwas Pentan zugesetzt. Bald krystallisierte die Säure in den typischen Nadelbüscheln aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan wurden 2,85 g reine *d,l*- β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure (II) vom Smp. 109,5—110,5° erhalten, die mit der aus dem Naturprodukt gewonnenen Säure keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3,979 mg Subst.	gaben 8,06 mg CO ₂	und 2,90 mg H ₂ O
C ₈ H ₁₄ O ₄ (174,19)	Ber. C 55,15	H 8,10% Äq.-Gew. 174,19
Gef. „ 55,28 „ 8,16% „ 176,90		

Zur eindeutigen Beweisführung wurden aus der synthetischen Säure der früher beschriebene 3,5-Dinitrobenzoylester des Säure-esters, sowie das Lacton C₈H₁₄O₃ (IV) hergestellt. Beide Produkte erwiesen sich als identisch mit den aus der natürlichen Säure hergestellten Abbauprodukten.

C. Synthese der β -Isopropyl-glutarsäure aus (II).

Oxydation des (II)-Methylesters zu Isopropyl-bernsteinestersäure (VII).

3,24 g *d,l*- β -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure-methylester wurden in 50 cm³ Dioxan gelöst, unter Eiskühlung mit 9 g Perjodsäure in 50 cm³ Wasser versetzt und 18 Stunden

bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde bei 40° im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst, dieser mit n. Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt und die alkalische Lösung mit Salzsäure angesäuert. Die Estersäure wurde in Äther aufgenommen, dieser mit Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert.

Der Rückstand destillierte unter 0,05 mm bei 133—134,5°. Das zähe, farblose Öl wog 2,18 g.

0,1 g davon wurde mit 0,1 g Kaliumhydroxyd in Methanol-Wasser 1 Stunde gekocht und aufgearbeitet. Es resultierten 88 mg *d,l*-Isopropyl-bernsteinsäure vom Smp. 115—116°.

Chlorid und Diazoketocarbonsäure-ester (VIII).

2,08 g Isopropyl-bernsteinestersäure wurden mit 4,2 cm³ frisch destilliertem Thionylchlorid unter Eiskühlung übergossen und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Thionylchlorids destillierte der Rückstand als farblose, stechend riechende Flüssigkeit unter 12 mm bei 101—102° und wog 2,15 g.

5,559 mg Subst. gaben 6,80 mg AgJ

C₈H₁₃O₃Cl (192,63) Ber. OCH₃ 16,11 Gef. OCH₃ 16,16%

Das Destillat wurde mit 20 cm³ absolutem Äther verdünnt und zu einer bei —10° stehenden ätherischen Diazomethanlösung gegeben, die 1,34 g (3 Mol) Diazomethan enthielt. Es wurde im auftauenden Eise während 20 Stunden stehen gelassen, filtriert und bei Zimmertemperatur der Äther im Vakuum abgedampft. Es hinterblieben 2,10 g eines gelben Öls, das direkt weiter verwendet wurde.

β -Isopropyl-glutarsäure (IX).

2,10 g rohes Diazoketon löste man in 50 cm³ Methanol und liess mit 1 g frisch bereitetem und trockenem Silberoxyd 20 Minuten bei 65° stehen. Hierauf kochte man noch eine Stunde. Es waren 0,290 g Stickstoff abgespalten worden. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht und der Silberoxydschlamm mehrere Male gut mit Methanol ausgekocht und abgenutscht. Nach dem Abdampfen der vereinigten Filtrate im Vakuum bei 40° wurde der von Flocken durchsetzte olige Rückstand in Äther gelöst, dieser mit n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert.

Der Dimethylester der β -Isopropyl-glutarsäure destillierte unter 12 mm bei 117,5—118° als esterartig riechende, farblose Flüssigkeit und wog 1,527 g.

Verseifung: 1,527 g Dimethylester wurden mit 1,355 g KOH in 20 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser 2 Stunden gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Der resultierende Sirup begann nach Impfen mit β -Isopropyl-glutarsäure sehr rasch zu krystallisieren. Es wurde nun sofort etwas Wasser zugegeben und ganz auskristallisiert gelassen. Auf diese Weise wurde ein Produkt erhalten, das bei 99—101° schmolz und mit synthetischer β -Isopropyl-glutarsäure keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Pentan wurden 1,286 g wasserklare Nadelbüschel erhalten, die bei 101—101,5° schmolzen.

D. Synthese der *d,l*- α -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure (I).

Ozonisation des Allyl-isopropyl-essigsäure-methylesters.

In eine Lösung von 6,315 g Allyl-isopropyl-essigsäure-methylester (X) in 25 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurde bei —20° während 3½ Stunden Ozon eingeleitet, bis eine Probe davon Brom nicht mehr entfärbte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 25 cm³ Wasser unter häufigem Schütteln 1½ Stunden im siedenden Wasserbad gehalten. Die in Wasser unlösliche Estersäure wurde in Äther aufgenommen und mit n. Natriumhydrogencarbonat diesem wieder entzogen, angesäuert und in Äther gelöst. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verblieben 2,116 g

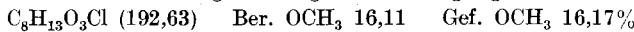
Isopropyl-bernsteimestersäure als farbloses, dickflüssiges Öl, das bei 0,05 mm und 125—126° destillierte.



An Neutralprodukten wurden 1,21 g erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

Chlorid: 2,016 g Estersäure wurden mit 4,3 cm³ frisch destilliertem Thionylchlorid unter Kühlung übergossen und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. 1,840 g Chlorid destillierten unter 12 mm bei 101—102,5°.

4,641 mg Subst. gaben 5,68 mg AgJ



Diazoketon und Acetat: 1,720 g Estersäurechlorid wurden wie oben beschrieben mit 1,128 g Diazomethan umgesetzt. Das resultierende ölige Diazoketon liess man mit 40 cm³ Eisessig 30 Minuten bei 95° stehen, wobei 0,245 g Stickstoff abgespalten wurden. Der nach dem Abdampfen des Eisessigs verbliebene Rückstand wurde in Äther gelöst und mit n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Das erhaltene Öl liess man mit 1,83 g Pottasche in Methanol-Wasser 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Verseifungslösung wurde wie üblich aufgearbeitet und gab 1,316 g saures, schwach gelb gefärbtes dickes Öl.

Das wasserlösliche Öl reduziert Silberdiammin- und *Fehling'sche* Lösung in der Kälte rasch.

Alle Krystallisationsversuche verliefen negativ. Auch der 3,5-Dinitrobenzoylester konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

Hydrierung zum Oxylacton (III).

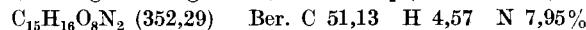
0,5 g α -Isopropyl- δ -oxylävulinsäure (I) wurden in 5 cm³ Eisessig gelöst und mit 50 mg Platinoxyd unter 120 Atm. Druck in Wasserstoffatmosphäre 3 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach dem Filtrieren und Abdampfen des Eisessigs erhielt man 0,375 g neutrales Öl.

Mono-3,5-dinitrobenzoylester des Oxylactons.

0,375 g Öl wurden in 10 cm³ Pyridin gelöst und mit 1 g 3,5-Dinitrobenzoylechlorid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Pyridin wurde im Vakuum gut entfernt und der Rückstand in viel Äther gelöst. Nach Auswaschen mit verdünnter Salzsäure, n. Natriumhydrogencarbonat und Wasser wurde die Ätherlösung getrocknet und abgedampft. Der in Äther schwer lösliche Rückstand krystallisiert aus Benzol-Pentan in gelblichen Nadelbüscheln aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Pentan schmilzt der Ester bei 106—107°. Mit dem Mono-3,5-dinitrobenzoylester des aus Allylisopropyl-essigsäure durch Oxydation hergestellten Oxylactons¹⁾ gab er keine Schmelzpunktserniedrigung. Hingegen wies die Mischprobe mit dem bei 114,5—115° schmelzenden Mono-3,5-dinitrobenzoylester der β -Isopropylform 20° Erniedrigung auf.

5,117 mg Subst. gaben 9,58 mg CO₂ und 2,09 mg H₂O

4,420 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (22°, 741 mm)



Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ *M. Sutter*, Helv. **29**, 1488, (1946).