

54. Stefan Goldschmidt und Gerhard Gräfinger: Über die Stereoisomeren der 4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure.

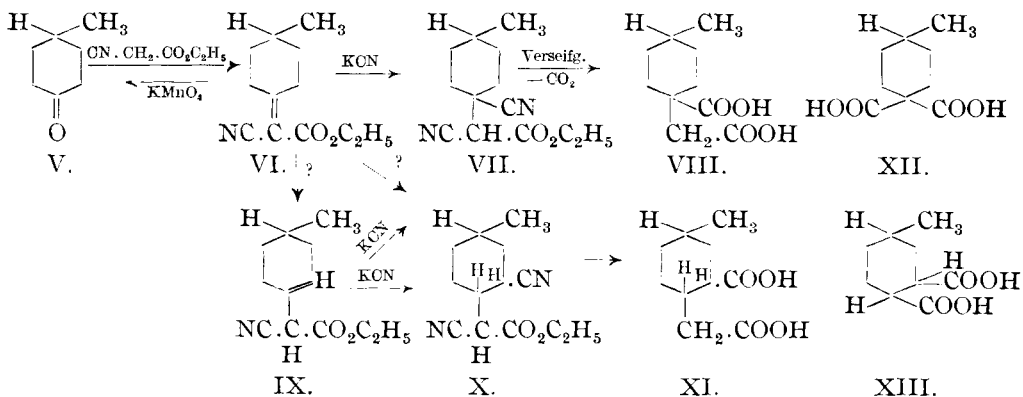
[Aus d. Organ. Laborat. d. Techn. Hochschule Karlsruhe.]
(Eingegangen am 24. Dezember 1934.)

Ringsysteme, die mehr als 5 Ringglieder enthalten, sind auf Grund der Vorstellungen von Sachse und Mohr nicht eben gebaut. Trotzdem treten derartige monocyclische Verbindungen, wie z. B. Cyclohexan und seine Substitutionsprodukte, infolge der großen Beweglichkeit der monocyclischen Ringe nur in so vielen stereoisomeren Formen auf, als sich aus der alten Baeyerschen Annahme der ebenen Lagerung der Ringsysteme ergeben. Von dieser Erfahrung gibt es bis heute nur eine einzige Ausnahme, die von Qudrat J. Khuda¹⁾ beschrieben ist. Nach diesem Autor existiert die 4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure in 4 isomeren Formen, A: Schmp. 137°, B: Schmp. 129°, C: Schmp. 174°, D: Schmp. 146°. Das Vorhandensein dieser 4 Isomeren wird durch die Annahme erklärt, daß in diesem Falle infolge der Verschiedenheit der Substituenten der Cyclohexanring in einer stabilen Sessel- und Wannenform aufzutreten vermöge. Die 4 Isomeren (I—IV) ergeben sich dann in folgender Weise:

I *cis*-Sesselform III *cis*-Wannenform
II *trans*-Sesselform IV *trans*-Wannenform

Hierdurch wird die Übereinstimmung von Theorie und Erfahrung hergestellt. Eine Nachprüfung des Befundes von Khuda schien wegen der prinzipiellen Bedeutung dieser neuartigen Stereoisomerie erwünscht. Für diese Nachprüfung haben wir verschiedene Wege eingeschlagen.

Es war die Möglichkeit vorhanden, daß die 4 Stereoisomeren von Khuda wenigstens zum Teil Strukturisomere waren, die im Verlauf der Darstellung entstanden sein konnten (V—VIII bzw. IX—XI):

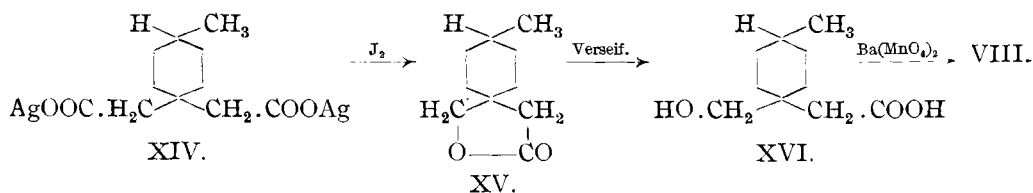


Für die Bildung Strukturisomerer ist eine Umlagerung des [4-Methyl-cyclohexyliden]-cyan-essigesters (VI) in den [Methyl-cyclohexenyl]-cyan-essigester (IX) entscheidend, die deshalb in Erwägung zu stellen ist, weil der Ester VI bei der Verseifung die 4-Methyl-1.2-cyclo-

¹⁾ Journ. Indian chem. Soc. 8, 277 [1931]; C. 1932, I 221.

hexen-1-essigsäure²⁾ liefert. Wir haben daher zunächst sichergestellt, daß der bei der Kondensation von 4-Methyl-cyclohexanon mit Cyan-essigester entstehende ungesättigte Ester wirklich Konstitution VI besitzt, indem wir ihn mit Permanganat aufoxydierten. Es entstand dabei nur 4-Methyl-cyclohexanon, das als Semicarbazon gefaßt wurde. Wenn somit an der Konstitution des ungesättigten Esters auch nicht zu zweifeln war, so erschien doch eine Entstehung der strukturisomeren Säuren VIII und XI noch möglich, wenn im Verlaufe der Addition von Cyankalium die Umlagerung VI \rightarrow IX noch eintrat. Wir haben deshalb zahlreiche Versuche unternommen, bei den Isomeren der 4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure die $\text{CH}_2\text{.COOH}$ -Gruppe oxydativ zur Carboxylgruppe abzubauen (Bildung von XII [substituierte Malonsäure] oder XIII [substituierte Bernsteinsäure]), um so die Frage der Strukturisomerie zu entscheiden. Die Versuche hatten aber nicht das gewünschte Ergebnis³⁾.

Führte sich die Verschiedenheit der 4 von Khuda beschriebenen Säuren (A, B, C und D) wirklich auf Stereoisomerie zurück, so mußten die Isomeren auch entstehen, wenn man einen neuen Weg zu ihrer Darstellung einschlug. Ein solcher hat sich auf Grund von Arbeiten von A. Windaus⁴⁾ ergeben, indem man das Silbersalz der 4-Methyl-cyclohexan-1.1-di-essigsäure (XIV) mit Jod umsetzte, das gebildete Lacton (XV) verseifte und die entstandene Oxy-säure (XVI) zur 4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure (VIII) oxydierte:



Die letzte Stufe der Reaktionsfolge, die Oxydation der Oxy-säure, gelang uns nach mancherlei Versuchen erst in brauchbarer Ausbeute (70% d. Th.), als wir in baryt-alkalischer Lösung mit Permanganat oxydierten, wobei eine Reduktion des Permanganats nur bis zum Manganat eintrat, das sich als Bariumsalz abschied. Die so entstandene 4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure (VIII) stellte ein Isomeren-Gemisch dar. Aus ihm ließ sich leicht die Säure von Khuda vom Schmp. 174° herausarbeiten. Den Rückstand der Säure C bildete ein unscharf schmelzendes Gemisch (Schmp. 125—132°), aus dem sich schließlich trotz vielfacher Fraktionierungs-Versuche nur die Säure A vom Schmp. 137° gewinnen ließ⁵⁾. Anhaltspunkte für das Vorhandensein anderer Isomere haben sich nicht ergeben.

²⁾ V. Harding, W. Haworth u. W. Perkin, Journ. chem. Soc. London **93**, 1945 [1908]; vergl. aber hierzu die Ausführungen von A. Lapworth u. J. Mc.Ray, (ebenda **121**, 274 [1922]).

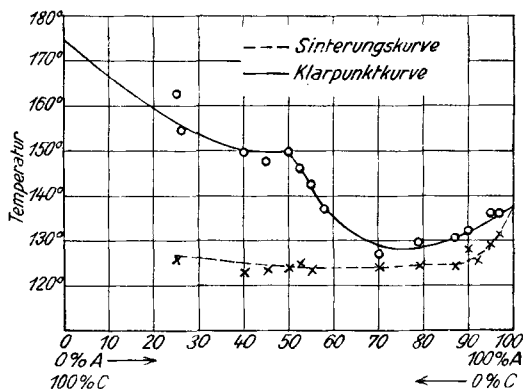
³⁾ siehe Dissertat. G. Gräfinger, Karlsruhe 1934.

⁴⁾ B. **54**, 581 [1921], **55**, 3985 [1922].

⁵⁾ vergl. S. 283.

Die beschriebenen Versuche ließen es wenig wahrscheinlich erscheinen, daß bei der von Khuda verwendeten Darstellungs-Methode die Isomeren B und D wirklich entstehen. Daher wurde die Trennung der so gebildeten Isomeren einer sorgfältigen experimentellen Nachprüfung unterzogen. Nach Khuda soll sich das Gemisch der Ammoniumsalze der 4 Isomeren (A, B, C, D) durch Auskochen mit absol. Alkohol zerlegen lassen, da nur die Isomeren C und D sich hierbei lösen. Diese Trennung kann aber, wie wir fanden, keineswegs vollständig sein, da auch bei wiederholtem Auskochen immer noch Ammoniumsalze in Lösung gehen. Zum gleichen Ergebnis führte die Untersuchung der Ammoniumsalze der reinen Säuren A und C. Das Ammoniumsalz der Säure A ist in Alkohol zwar schwerer löslich als das der isomeren Säure C, aber keineswegs unlöslich. Die bei der Fraktionierung über die Ammoniumsalze entstehenden Fraktionen enthalten also offenbar alle vorhandenen Isomeren, wenn auch in verschiedenen Mengen-Verhältnissen. In der Tat hat sich sowohl aus dem Säure-Gemisch (A + B) das Isomere C, wie aus dem Gemisch (C + D) das Isomere A herausarbeiten lassen. Hinsichtlich der weiteren Durchführung der Trennung haben wir uns sowohl an die Angaben von Khuda gehalten, als auch die Methodik abgeändert; es ist uns aber in keinem Fall gelungen, die Isomeren B und D zu gewinnen. Als Endprodukte der Fraktionierung verblieben schließlich nach Abtrennung des Isomeren A bzw. C stets unscharf (zwischen etwa 120° und 132°) schmelzende Fraktionen, gleichgültig ob man von den leicht oder schwer löslichen Ammoniumsalzen ausging. Diese Rest-Fraktionen enthielten als Hauptbestandteil die Säure A, die sich allerdings direkt durch fraktionierte Kristallisation oft schwer und nur unvollständig daraus anreichern ließ. Wir fanden schließlich, daß die Säure A ein recht schwer lösliches Halbamid liefert, das sich zu ihrer Abtrennung aus derartigen Gemischen sehr gut eignet. Man verfäht dabei so, daß man die Gemische über die Ammoniumsalze in die cyclischen Imide überführt und diese dann partiell zu den Halbamiden verseift. Anhaltspunkte für ein Auftreten der Isomeren B und D haben sich auch hierbei nicht ergeben; man darf sie daher aus der Literatur streichen.

Man kann sich auf Grund der vorstehenden Ausführungen noch die Frage vorlegen, wie die experimentellen Angaben von Khuda zu erklären sind. Aus dem Schmelzpunkts-Diagramm (Abbild. 1), das wir aufgenommen haben, geht hervor, daß offenbar Doppelverbindungen zwischen den beiden Isomeren (1 Mol A + 1 Mol C, 4 Mol A + 1 Mol C) existieren, die ungefähr die Schmelzpunkte der beiden sogenannten Isomeren D (146°) und B (129°) aufweisen. Vielleicht hat Khuda zufälligerweise diese Molekülverbindungen in Händen gehabt.



Abbild. 1.

Beschreibung der Versuche.

Cyan-essigsäure-äthylester.

Wir verfahren in Anlehnung an die Vorschrift von W. A. Noyes⁶⁾ wie folgt: 860 g Chlor-essigester in 600 ccm Methylalkohol wurden zum Sieden erhitzt. Dann wurden ohne weitere Wärme-Zufuhr unter kräftigem Rühren 350 g fein gepulvertes Cyankalium in Portionen von 1—2 g so schnell eingetragen, daß die Mischung durch die Reaktionswärme gerade weiterkochte (Dauer etwa 5 Std.). Nach Beendigung der Cyankalium-Zugabe wurde abgekühlt und vom Chlorkalium abgesaugt. Das Filtrat lieferte nach Entfernung des Methylalkohols bei der wiederholten Fraktionierung im Vakuum 280 g unveränderten Chlor-essigester und 290 g Cyan-essigester. Die Ausbeute an Cyan-ester, die bei mehrfacher Darstellung nach Noyes durchschnittlich nur etwa 20% d. Th. betrug, stieg dadurch auf 54% d. Th. an umgesetztem Chlor-essigester.

Oxydation des [4-Methyl-cyclohexyliden]-cyan-essigesters (VI).

Zu einer Lösung von 10 g des Esters in 50 ccm reinstem Aceton wurde langsam unter Eis-Kühlung eine 2-proz. Lösung von Kaliumpermanganat in Aceton zutropfen gelassen, bis die rote Farbe etwa 15 Min. bestehen blieb (Verbrauch 500 ccm, entspr. 4 Äquiv. Sauerstoff je Mol Ester). Nach dem Absaugen des Braunsteins wurde mit Aceton gewaschen und das Filtrat abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende Öl, das nach Methyl-cyclohexanon roch, destillierte bei 15 mm von 65—67°. Ausbeute 74% d. Th. ($n_D^{15} = 1.4408$). Zur Identifizierung wurde eine kleine Menge des Öls in wenig Alkohol gelöst und mit Semicarbazid-Chlorhydrat in das Semicarbazon übergeführt. Dieses schmolz nach der Reinigung bei 199°, Mischschmp. mit 4-Methyl-cyclohexanon-Semicarbazon unverändert.

4-Methyl-cyclohexan-1.1-di-essigsäure.

Wir benützten zur Darstellung die Angaben von R. D. Desai⁷⁾; nur die Verseifung des Imids vom Schmp. 215° haben wir abgeändert, da die Einwirkung von konz. Schwefelsäure zu starker Verkohlung führte: 40 g Imid wurden mit 200 ccm 60-proz. Schwefelsäure übergossen und bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung mit kleiner Flamme erhitzt. Nach dem Erkalten schied sich eine dunkle Masse aus, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit Äther extrahiert wurde. Der Äther-Lösung wurden die sauren Bestandteile mit Soda entzogen. Sie wurden durch konz. Salzsäure wieder ausgefällt. Ausbeute 25 g 4-Methyl-cyclohexan-1.1-di-essigsäure (72% d. Th.) vom Schmp. 158°.

Silbersalz: 64 g der Säure wurden in einer wäßrigen Lösung von 24 g Natriumhydroxyd aufgenommen und mit einer Lösung von 120 g Silbernitrat gefällt. Das gut gewaschene, licht-empfindliche Salz wurde bei 100° im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Umsetzung des Silbersalzes mit Jod.

135 g Salz wurden in Portionen von je 10 g mit je 6.7 g fein gepulvertem Jod verrieben. Die Mischung wurde in einem sorgfältig bei 100° ge-

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **26**, 1545 [1904].

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **1932**, 1047.

trockneten Langhals-Kolben im Luftbade erwärmt. Bei 80° trat eine lebhafte Reaktion ein. Die verschiedenen, so erhaltenen Portionen der Reaktionsmasse wurden vereinigt und so lange mit Äther extrahiert, bis dieser farblos ablief. Die Äther-Lösung wurde mit konz. Pottasche-Lösung zur Entfernung unveränderter Säure durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verblieb ein braunes Öl, das so oft mit Barytlaug ausgekocht wurde, bis sich nichts mehr löste. Aus den vereinigten alkalischen Extrakten wurde das Lacton mit konz. Salzsäure ausgefällt und in Äther aufgenommen. Die Äther-Lösung wurde nochmals mit konz. Pottasche-Lösung durchgeschüttelt, getrocknet und verdampft. Das verbleibende Öl destillierte bei 0.6 mm und 98°. Ausbeute 8.6 g = 16% d. Th.

4.397 mg Sbst.: 11.57 mg CO₂, 3.70 mg H₂O.

C₁₀H₁₆O₂. Ber. C 71.40, H 9.53. Gef. C 71.76, H 9.41.

4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure.

Zur heißen, filtrierten Lösung von 80 g Bariumhydroxyd in 800 ccm Wasser wurden 7 g Lacton zugefügt, das sich sofort löste. Dann wurde bei 35—40° eine konz. Lösung von Kaliumpermanganat (enthaltend 35 g KMnO₄) zutropfen gelassen. Der Umsatz trat zuerst rasch, später langsamer ein, wobei das Mangan als grünes Bariummanganat ausfiel; schließlich blieb die wäßrige Lösung stark rosa gefärbt. Nach mehrstündigem Stehen wurde mit Salzsäure angesäuert und Schwefeldioxyd eingeleitet, bis der Niederschlag rosa wurde. Dann wurde das überschüssige Schwefeldioxyd weggekocht, heiß abgesaugt und 3—4-mal mit Wasser gewaschen. Die Filtrate wurden wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Schicht wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Dabei verblieb ein allmählich vollkommen krystallin erstarrender Rückstand, der nicht einheitlich war. Ausbeute 6.2 g = 74% d. Th.

Trennung der Isomeren: 7.5 g des Gemisches wurden mit 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff ausgekocht. Der unlösliche, mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschene Teil (2 g) schmolz bei 165° (I). Aus dem eingeeengten Filtrat schieden sich weitere 1 g Krystalle ab die bei 140—154° schmolzen; durch Auskochen mit Tetrachlorkohlenstoff stieg deren Schmelzpunkt auf 160—162° (II). Die beiden Krystall-Fractionen (I und II) wurden vereinigt und 2-mal aus Wasser umkrystallisiert. Sie schmolzen dann bei 174°; Misch-Schmp. mit der Säure C von Khuda unverändert. Die Tetrachlorkohlenstoff-Mutterlaugen von I und II schieden beim Eindampfen Krystalle ab, die nach mehrfacher, wechselnder Krystallisation aus Benzol und Wasser immer noch unscharf schmolzen. Die gesamten Rückstände (von I und II) wurden schließlich vereinigt und über die Imide aufgearbeitet.

Darstellung der Imide.

Man erhitzt entweder die Anhydride oder die Ammoniumsalze der Säuren⁸⁾ (oder deren Gemische vom ungefähren Schmp. 120—135°) in einem kleinen Fraktionierkolben im Ammoniak-Strom solange (etwa 10—20 Min.) vorsichtig mit freier Flamme, bis kein Wasser mehr übergeht. Der weiße Rückstand wird nach dem Erkalten mit viel Äther verrieben,

⁸⁾ Erhalten durch Eindampfen der mit einem Überschuß von Ammoniak versetzten Lösungen der Säuren.

wobei ein kleiner Teil ungelöst bleibt. Dieser schmilzt nach dem Absaugen bei 154—175° unscharf; durch 1-maliges Umlösen aus 50-proz. Alkohol erhöht sich der Schmelzpunkt auf 191°; Misch-Schmp. mit dem Halbamid der Säure A unverändert.

Die Äther-Lösung wird zur Entfernung saurer Anteile mit Sodalösung durchgeschüttelt. Beim Verdunsten der trocknen Äther-Lösung hinterbleiben Imide, deren Schmelzpunkt je nach dem verwendeten Ausgangsmaterial verschieden ist (Ausbeute 70—80% d. Th.). Imid der Säure A: Schmp. 129°⁹⁾, Imid der Säure C: Schmp. 171°. Imid-Gemische: I) Schmp. 105—108°, II) Schmp. 100—102°, III) Schmp. 107—111°.

Verseifung: Zur partiellen Verseifung wird 1 Mol Imid-Gemisch mit 1 Mol 2-proz. Lauge etwa 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt. Eine Ammoniak-Entwicklung tritt dann nicht ein. Verwendet man einen Überschuß an Lauge gleicher Konzentration, so ist die Verseifung von einer geringen Ammoniak-Entwicklung begleitet. Man säuert mit Schwefelsäure an und krystallisiert aus 50-proz. Alkohol um. Dabei erhält man, gleichgültig, ob man von Säure-Gemischen des angeführten Schmelzpunktes oder von reiner Säure A ausgeht, farblose Nadeln eines Halbamids, die bei 191° schmelzen und sich durch weitere Verseifung mit konz. Lauge in die Säure A vom Schmp. 137° überführen lassen¹⁰⁾.

4.457 mg Sbst.: 9.87 mg CO₂, 3.48 mg H₂O. — 4.915 mg Sbst.: 0.3087 ccm N (23°, 742 mm).

C₁₀H₁₇O₃N. Ber. C 60.42, H 8.55, N 7.04.
Gef. „ 60.40, „ 8.73, „ 7.07.

Imid-Gemisch	Halbamid %		%
Schmp.	g	g	d. Th.
107°—108°	1.7	0.5	27
100°—102°	3	1.3	39.4
107°—111°	3	1.8	55
105°—107°	1.4	0.7	45 ¹¹⁾

Löslichkeits-Versuche mit Ammoniumsalzen der reinen Säuren A und C.

Die Ammoniumsalze wurden mit gemessenen Mengen absol. Alkohols 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Das Ungelöste wurde abgesaugt, mit kaltem Alkohol gewaschen und nach dem Trocknen zurückgewogen. Mit diesem Rückstand wurde die gleiche Behandlung wiederholt.

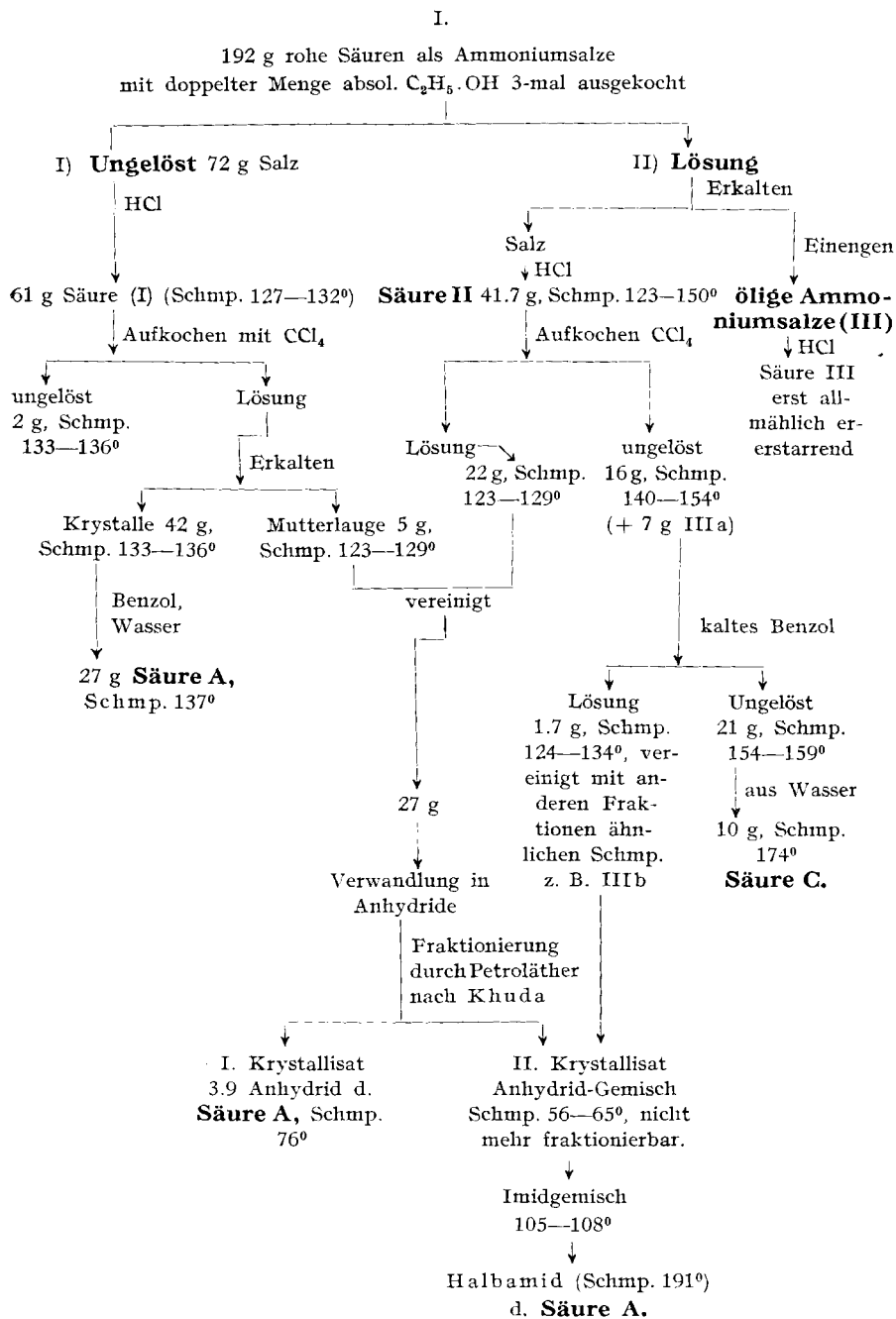
Ammoniumsalz der	g	ccm Alkohol	g gelöst	%
Säure A	2.16	5	0.36	16.7
	1.80	4	0.25	13.9
Säure C	1.70	4	1.15	67.6
	1.15	3	0.9	78.2

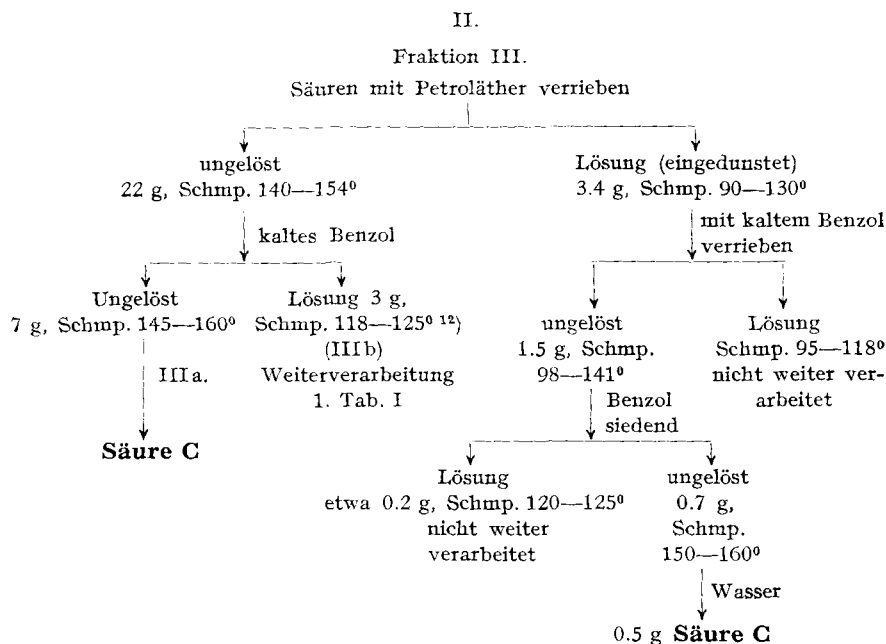
⁹⁾ nach Khuda: 118—119°.

¹⁰⁾ Das Halbamid wurde zuerst auf anderem Wege erhalten: Bei der Darstellung der Säuren nach Khuda (l. c.) verbleibt im neutralen Rückstand ein Imid-Gemisch. Als dieses kurze Zeit mit konz. Lauge bis zur Lösung gekocht wurde, erhielt man nach dem Ansäuern und Reinigen aus Alkohol die Krystalle des Halbamids vom Schmp. 191° in beträchtlichen Mengen.

¹¹⁾ Für diese Versuche wurden mehrere, bei der Darstellung des Halbamids A erhaltene Mutterlaugen vereinigt und mit Äther extrahiert. Die Säuren wurden nochmals über die Ammoniumsalze in die Imide verwandelt. Die wiederholte Aufarbeitung der Säure-Gemische lieferte also wiederum das Amid der Säure A.

Tabelle der Fraktionierung der 4-Methyl-cyclohexan-1-essigsäure-1-carbonsäure.





Fraktionierung der isomeren 4-Methyl-cyclohexan-1-essig-
säure-1-carbonsäuren.

Die Säuren wurden im wesentlichen nach den Angaben Khudas dargestellt; zur Veranschaulichung der Arbeitsweise haben wir der besseren Übersicht halber die vorstehende Tabelle als das Ergebnis eines Fraktionierungs-Versuchs mit größeren Materialmengen wiedergegeben.

55. J. R. Hosking und C. W. Brandt: Über die Diterpen-oxyde des Harzes von *Dacrydium Colensoi*, III. Mitteil.¹⁾: Zur Kenntnis des Keto-manoyloxyds.

[Aus d. Dominion Laborat., Wellington, Neu Seeland.]
(Eingegangen am 17. Dezember 1934.)

In der I. Mitteil.²⁾ wurde die Isolierung eines krystallinen Diterpenoxyd-ketons $C_{20}H_{32}O_2$ [I], des Keto-manoyloxyds, beschrieben, das etwa 50% des neutralen Anteils des Harzes von *Dacrydium Colensoi* ausmacht.

Bei der Behandlung von Keto-manoyloxyd in ätherischer Lösung bei 0° mit Chlorwasserstoff wurde ein krystallines Trihydrochlorid gewonnen, das noch ein Sauerstoffatom enthielt. In Analogie mit dem Verhalten des Manoyloxyds bei der Behandlung mit HCl³⁾ hielten wir es für wahrscheinlich, daß zwei Chloratome den Sauerstoff eines Oxydringes ersetzt hätten, die Addition des dritten Chloratoms auf Rechnung der Doppelbindung

¹²⁾ Verluste bei der Aufarbeitung.

¹⁾ II. Mitteil.: B. 68, 37 [1935].

²⁾ B. 67, 1173 [1934].

³⁾ s. II. Mitteil.