

115. Yasuhiko Asahina, Morizo Ishidate und Tutomu Momose: Über das Müllersche Lacton aus Hydrochlor-teresantalsäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]
(Eingegangen am 21. Februar 1935.)

Durch Einwirkung von Alkali auf Hydrochlor-teresantalsäure erhielt Müller¹⁾ ein Lacton $C_{10}H_{14}O_2$ (Schmp. 103°), das beim Verseifen eine Oxysäure (Schmp. 143—144°) geben soll. Später haben Semmler und Bartelt²⁾ den Schmp. derselben Oxysäure mit 159° angegeben. Es hat sich aber gezeigt³⁾, daß die von den letztgenannten Forschern für dieses Lacton aufgestellte Konstitutions-Formel einem isomeren Lacton vom Schmp. 190° (Semmler-Barteltsches Lacton) zukommt. Um die Konstitution des Müllerschen Lactons aufzuklären, haben wir die vorliegende Untersuchung ausgeführt.

Beim Schütteln von Hydrochlor-teresantalsäure mit kalter Lauge oder Sodalösung entsteht das Müllersche Lacton fast quantitativ. Wird dieses mit heißer Lauge verseift, so werden eine Oxysäure $C_{10}H_{16}O_3$ (Schmp. 185°) und eine ungesättigte Säure $C_{10}H_{14}O_2$ (Schmp. 142°) fast in gleichen Mengen erhalten. Entgegen den älteren Angaben schmilzt die Oxysäure bei viel höherer Temperatur, was darauf zurückzuführen ist, daß die früheren Forscher die gleichzeitige Bildung der ungesättigten Säure nicht erkannten und ein Gemisch von beiden Säuren in Händen hatten. So liegen die von Müller ermittelten Analysen-Zahlen zwischen $C_{10}H_{16}O_3$ und $C_{10}H_{14}O_2$, so daß er für sein Lacton ein Doppelmolekül $C_{20}H_{30}O_6$ anzunehmen gezwungen war.

Vor kurzem haben wir⁴⁾ durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Phosphorpentabromid und Anilin auf *trans*- π -Apo-borneol-7-carbonsäure-methylester eine Apo-camphen-carbonsäure $C_{10}H_{14}O_2$ vom Schmp. 142° und $[\alpha]_D -70.8^\circ$ erhalten. Diese Säure ist nun identisch mit der aus dem Müllerschen Lacton erhaltenen ungesättigten Säure $C_{10}H_{14}O_2$. Wird diese Apo-camphen-carbonsäure mit Salzsäure gesättigt, so wird ein Hydrochlorid vom Schmp. 174° und vom $[\alpha]_D -84.32^\circ$ — ein Isomeres der Hydrochlor-teresantalsäure — erhalten, das beim Behandeln mit Alkali wieder das Müllersche Lacton gibt.

Die Oxysäure (Schmp. 185°) ist beständig gegen verdünnte Mineralsäuren und liefert erst beim Erwärmen mit Eisessig unter Zusatz von Schwefelsäure neben wenig Acetat der *trans*- π -Apo-isoborneol-7-carbonsäure hauptsächlich das Semmler-Barteltsche Lacton (Lacton der *l-cis*- π -Apo-isoborneol-7-carbonsäure). Ferner ist die Oxysäure beständig gegen verdünnte Alkalien und Permanganat-Lösung. Dehydratisiert man aber die Oxysäure, indem man sie mit saurem Kaliumsulfat längere Zeit erhitzt, so liefert sie neben Teresantalsäure eine zweite Apo-camphen-carbonsäure, die der Iso-teresantalsäure⁵⁾ nahe steht.

1) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **238**, 376 [1900].

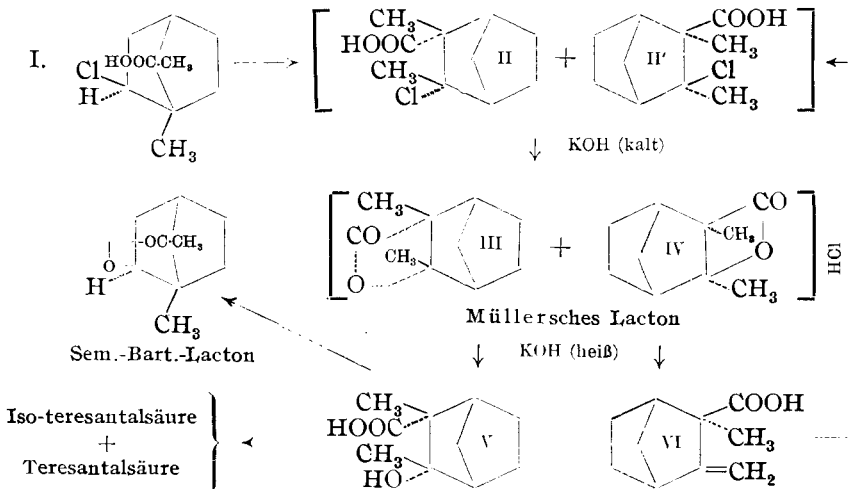
2) B. **40**, 4465 [1907].

3) Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 1097 [1931]; B. **66**, 1673 [1933].

4) B. **68**, 83 [1935].

5) B. **49**, 2563 [1916], **68**, 83 [1935]. — Damals haben wir die Iso-teresantalsäure von Rupe und Tomi als ein Gemisch von einer stark linksdrehenden Apo-camphen-carbonsäure mit wenig Teresantalsäure erkannt. Für diese Apo-camphen-carbonsäure wollen wir vorläufig den Namen Iso-teresantalsäure beibehalten.

Da sich die Oxysäure (Schmp. 185⁰) nicht mehr lactonisieren und weder mit der *trans*- noch der *cis*- π -Apo-borneol (bzw. -isoborneol)-7-carbonsäure identifizieren läßt, so muß sie eine β -Oxysäure sein. Die daneben bei der Verseifung des Müllerschen Lactons fast in gleichen Mengen auftretende Apo-camphen-carbonsäure vom Schmp. 142⁰ leitet sich nicht von der Oxysäure vom Schmp. 185⁰ ab, sondern entsteht aus einer anderen β -Oxysäure durch Wasserabspaltung. Wir nehmen also an, daß das Müllersche Lacton ein Gemisch von zwei diastereomeren β -Lactonen ist. Jedenfalls geht die Entstehung des Müllerschen Lactons aus Hydrochlor-teresantalsäure bzw. aus Apo-camphen-hydrochlorid-carbonsäure parallel mit der Alkali-Umwandlung des Isobornyl-chlorids bzw. des Camphen-hydrochlorids, wobei Camphenhydrat und Camphen gebildet werden. Da das Methyl-camphenilol beständiger als Camphenhydrat ist, so könnte wohl die Oxysäure vom Schmp. 185⁰ dem Methyl-camphenilol-Typus entsprechen. Der Mechanismus der oben geschilderten Umwandlungen kann durch folgende Schemata erklärt werden: Die Hydrochlor-teresantalsäure, die im wesentlichen durch die Konstitution I ausgedrückt wird, wird zunächst durch Umlagerung in II und II' übergeführt und liefert dann das Gemisch von zwei β -Lactonen III und IV (Müllersches Lacton). Das eine Lacton (III) geht bei der Verseifung in die beständigere Oxysäure V über (Camphenhydrat-Bildung), während das andere (IV) dabei unter Wasser-Abspaltung die Apo-camphen-carbonsäure (VI) liefert (Camphen-Bildung). Die Apo-camphen-carbonsäure (VI) geht durch Chlorwasserstoff in das Gemisch von II und II' über, so daß bei der Alkali-Behandlung des letzteren wieder das Müllersche Lacton erhalten wird.



Beschreibung der Versuche.

Müllersches Lacton.

2 g der aus Iso-ketopinsäure dargestellten Teresantalsäure⁴⁾ werden in 5 ccm Methanol gelöst, unter Eiskühlung mit trockenem HCl-Gas gesättigt und der nach 2-tägigem Stehen entstandene Niederschlag aus Petroläther umkrystallisiert. Die so gewonnene Hydrochlor-teresantalsäure bildet

farblose Prismen vom Schmp. 195° (193° nach Müller, 199° nach Semmler und Bartelt⁶⁾). Eine 2-proz. alkohol. Lösung dreht das polarisierte Licht fast nicht.

Wird 1 g der Hydrochlor-teresantalsäure mit 50 ccm 1-proz. Natronlauge (oder Soda- oder Bicarbonat-Lösung) umgeschüttelt, so löst sich die Säure und aus der Lösung scheidet sich ein neues, krystallinisches Produkt (0.7 g) aus. Aus Petroläther umgelöst bildet es farblose Krystalle vom Schmp. 103°.

0.2080 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1 dm, 18°): $\alpha = -1.04^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = -50.00^\circ$.

Die vom Lacton befreite, alkalische Mutterlauge wird angesäuert, ausgeäthert und die Ätherlösung verdampft. Der Rückstand bildet beim Umlösen aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 185° und erweist sich als identisch mit der Oxysäure aus Müllerschem Lacton (s. u.).

Verseifung des Müllerschen Lactons.

Oxysäure vom Schmp. 185° (Apo-camphenhydrat-carbonsäure): 3 g Müllersches Lacton werden mit 30 ccm 10-proz. Kalilauge 20 Min. gekocht, die erkaltete Lösung zunächst mit Äther gewaschen, dann angesäuert und ausgeäthert. Die beim Verdampfen der Lösung bleibende Substanz wird aus Benzol umkrystallisiert. Der in Benzol schwerlösliche Teil (1.3 g) bildet farblose Prismen vom Schmp. 185°, ist in Alkohol leicht, in Petroläther unlöslich. Durch längeres Kochen mit 10-proz. Kalilauge bleibt die Säure unverändert und ist auch in der Wärme beständig gegen Permanganat.

0.2230 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1 dm, 19°): $\alpha = -0.13^\circ$; $[\alpha]_D^{19} = -5.83^\circ$.

4.690 mg Sbst.: 11.197 mg CO₂, 3.602 mg H₂O.

C₁₀H₁₆O₃. Ber. C 65.17, H 8.76. Gef. C 65.11, H 8.59.

Apo-camphen-carbonsäure: Die von der Oxysäure (Schmp. 185°) abfiltrierte benzolische Mutterlauge hinterläßt beim Verdampfen einen Rückstand (1.3 g), der beim Destillieren bei 156—157° (23 mm) siedet und aus Alkohol umkrystallisiert farblose Krystalle vom Schmp. 142° bildet.

0.2194 g Sbst., in Benzol zu 10 ccm gelöst (1 dm, 18°): $\alpha = -1.51^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = -68.82^\circ$.

Nach diesen Daten, sowie Misch-Schmp.-Bestimmung ist die Säure identisch mit der Apo-camphen-carbonsäure aus *d-trans*- π -Apo-borneol-7-carbonsäure⁴⁾.

Apo-camphen-hydrochlorid-carbonsäure.

5 g Apo-camphen-carbonsäure werden in 12 ccm Methanol gelöst, unter Eiskühlung mit trockenem Salzsäure-Gas gesättigt und 2 Tage stehen gelassen. Der hierbei erhaltene Niederschlag bildet beim Umlösen aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 174° unt. Zers. Ausbeute quantitativ.

0.2040 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1 dm, 18°): $\alpha = -1.72^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = -84.32^\circ$.

4.740 mg Sbst.: 10.257 mg CO₂, 2.950 mg H₂O. — 0.0718 g Sbst.: 0.0490 g AgCl.

C₁₀H₁₃O₂Cl. Ber. C 59.23, H 7.45, Cl 17.49. Gef. C 59.02, H 6.96, Cl 16.89.

Müllersches Lacton aus der Apo-camphen-hydrochlorid-carbonsäure.

1 g Apo-camphen-hydrochlorid-carbonsäure wird mit 50 ccm 1-proz. Natronlauge durchgeschüttelt, wobei sich die Krystalle auflösen, während

⁶⁾ B. 40, 3104 [1907].

sich eine andere Substanz aus der Lösung ausscheidet. Diese wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus Petroläther umkrystallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 102°.

0.2088 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1 dm, 18°); $\alpha = -1.05^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = -50.29^\circ$.

4.830 mg Sbst.: 12.780 mg CO₂, 3.600 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₂. Ber. C 72.29, H 8.43. Gef. C 72.16, H 8.34.

Aus der alkalischen Mutterlauge läßt sich beim Ansäuern etwa 0.1 g Oxysäure vom Schmp. 185° isolieren.

Dehydratation der Oxysäure Schmp. 185° (Bildung von Iso-teresantalsäure und Teresantalsäure).

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf die Oxysäure Schmp. 185° entsteht der Methylester, ein farbloses Öl vom Sdp.₂₀ 122—124°. 2.5 g Ester werden mit 3 g Kaliumbisulfat vermischt und 2 Stdn. auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Produkt mit Wasser verrührt, mit Äther extrahiert und dieser verdampft. Der Rückstand wird im Vakuum fraktioniert und die Fraktion 103—106° (20 mm) aufgefangen, die nach dem Verseifen mit 30-proz. methanolischem Kali wieder destilliert wird. Der bei 154—156° (22 mm) siedende Anteil bildet beim Umlösen aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 143—144°.

0.0302 g Sbst., in Benzol zu 0.5 ccm gelöst (1 dm, 18°); $\alpha = -5.87^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = -97.06^\circ$.

Die Eigenschaften der Säure stehen zwischen denen der Teresantalsäure (Schmp. 158°, $[\alpha]_D^{18} = -70.8^\circ$) und der sog. Iso-teresantalsäure (Schmp. 142°, $[\alpha]_D^{18} = -120.3^\circ$). Um also auf die etwaige Beimischung der Teresantalsäure zu prüfen, haben wir 0.1 g der hier gewonnenen Säure in Bicarbonatlösung aufgenommen und in der Wärme mit KMnO₄-Lösung oxydiert, bis diese nicht mehr entfärbt wurde. Bei der Wasserdampf-Destillation der mit Essigsäure angesäuerten Lösung erhielten wir eine krystallinische Substanz (0.03 g) vom Schmp. 158°, die mit der Teresantalsäure gemischt keine Schmp.-Depression zeigte.

Wagnersche Umlagerung der Oxysäure Schmp. 185°.

2 g Oxysäure werden mit 5 g Eisessig und 7 g 70-proz. Schwefelsäure 6 Stdn. unter zeitweiligem Umschütteln auf 60—70° erwärmt. Dann wird die klare Auflösung mit Wasser verdünnt, mit Soda bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird, zur Beseitigung saurer Bestandteile, mit Sodalösung geschüttelt und verdampft. Der Rückstand bildet beim Umlösen aus Essigester farblose Krystalle vom Schmp. 191° und ist identisch mit dem Semmler-Bartelttschen Lacton. Ausbeute 1.6 g.

0.2222 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1 dm, 17°); $\alpha = -2.62^\circ$; $[\alpha]_D^{17} = -117.9^\circ$.

Beim Ansäuern der oben erhaltenen Sodalösung und darauffolgenden Ausäthern läßt sich eine Säure erhalten, die beim Umlösen aus Petroläther farblose Prismen vom Schmp. 122° bildet und mit *d-trans*- π -Apo-isobornylacetat-7-carbonsäure⁴⁾ identisch ist. Ausbeute nur 0.03 g.