

Außer den in vorliegender Arbeit beschriebenen Bromierungsprodukten des Cholestenons haben wir eine Reihe weiterer erhalten, die z. Tl. als Zwischenprodukte bei der Bildung des Dibrom-cholestadienons (XI) in Frage kommen, z. Tl. sich aus diesem herleiten lassen. Von diesen Verbindungen erwähnen wir ein doppelt ungesättigtes Tribrom-ke-ton $C_{27}H_{39}OBr_3$ vom Schmp. 165—166°, $[\alpha]_D^{20}$: —22° und einem Absorptionsmaximum bei 313 $m\mu$ und ein dreifach ungesättigtes Dibrom-ke-ton vom Schmp. 203° und $[\alpha]_D$: —38°; dieser letzte Stoff ist durch die Darstellung eines Oxims vom Schmp. 118° gekennzeichnet; er ist nach den bisherigen Ergebnissen als Endprodukt einer aus mindestens 7 Gliedern bestehenden Bromierungsreihe des Cholestenons aufzufassen, auf die wir erst nach dem Abschluß unserer Untersuchungen eingehen wollen. Von der Bekanntgabe arbeitshypothetischer Strukturformeln dieser höher bromierten Cholestenon-Derivate möchten wir im vorliegenden Zusammenhang noch Abstand nehmen.

497. Gust. Komppa und Siegfried Beckmann: Über den angeblichen Übergang von Campher bzw. Campholensäure in Pinonsäure. Die Dehydratation der Dioxy-dihydro- α -campholensäure.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Helsinki, Finnland.]
(Eingegangen am 9. November 1936.)

Während Übergänge vom Pinan- zum Camphan-System seit langem bekannt sind, findet man in der Literatur nur einen einzigen Fall des umgekehrten Vorgangs, der zudem soweit unsicher ist, daß eine Nachprüfung notwendig erschien. Die diesbezüglichen Arbeiten wurden schon vor Jahren im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese des Pinens begonnen und ein vorläufiges Teilergebnis gelegentlich eines Vortrages¹⁾ kurz mitgeteilt.

Durch milde Oxydation der aus Campheroxim über das Nitril gewonnenen α -Campholensäure (IIIa bzw. IIIb) erhielten Wallach²⁾ sowie Tiemann³⁾ die *anti*-Dioxy-dihydro- α -campholensäure (IV). Nach Tiemann⁴⁾ soll sich nun dabei als Nebenprodukt eine Pinonsäure (VII) bilden, die auch beim trocknen Erhitzen bzw. bei der Destillation der genannten Dioxy-säure entsteht. Da die so erhaltene „Pinonsäure“ (und ihre Derivate) sich recht wesentlich von der Pinonsäure aus Pinen unterscheidet, nahm Tiemann⁵⁾ an, daß die beiden Säuren gleiche Struktur, aber verschiedene Konfiguration besitzen, behielt aber für beide die gleiche Bezeichnung bei. Die Identität bzw. Strukturgleichheit der Ketosäure Tiemanns mit der Pinonsäure aus Pinen ist später von Barbier und Grignard⁶⁾ auf Grund des verschiedenen Verhaltens der beiden Säuren beim Behandeln mit starker Schwefelsäure angezweifelt und für erstere die Bezeichnung α -Campholensäure vor-

¹⁾ Komppa, Suomen Kemistilehti (Acta Chem. Fenn.) (A) **6**, 132 [1933]; Rauramo, Dipl.-Arbeit, Helsinki 1921.

²⁾ A. **269**, 339 [1892]. Die Angabe von Wallach, daß die Dioxysäure „scheinbar ohne wesentliche Zersetzung“ destilliert, stimmt mit den Tatsachen nicht überein.

³⁾ B. **28**, 2172 [1895]; **29**, 3014 [1896].

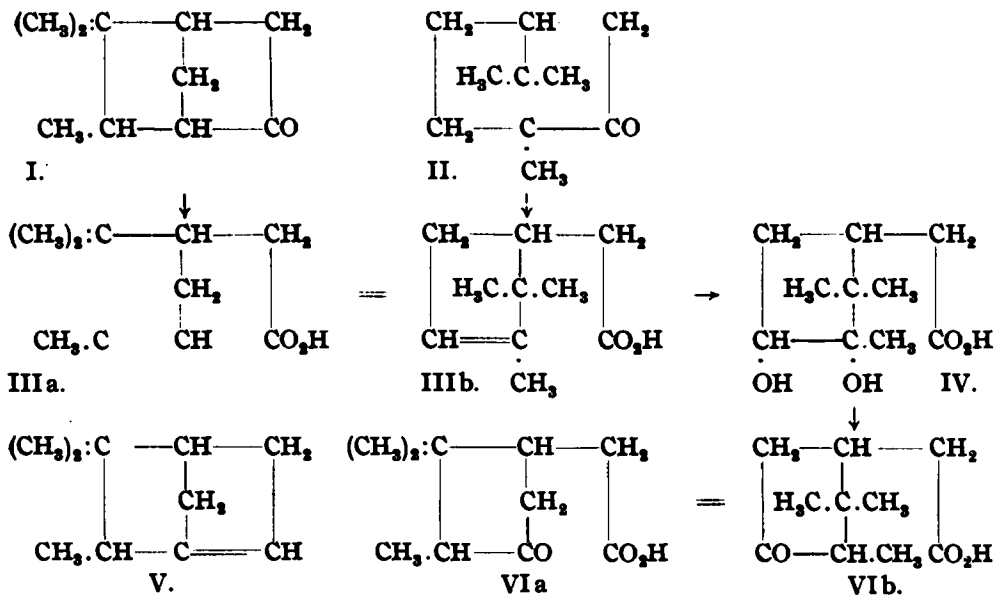
⁴⁾ B. **28**, 2173 [1895]; **29**, 129, 3015 [1896].

⁵⁾ B. **33**, 2661 [1900].

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **7**, 550 [1910].

geschlagen worden, welche Bezeichnung wir aus unten dargelegten Gründen übernehmen wollen.

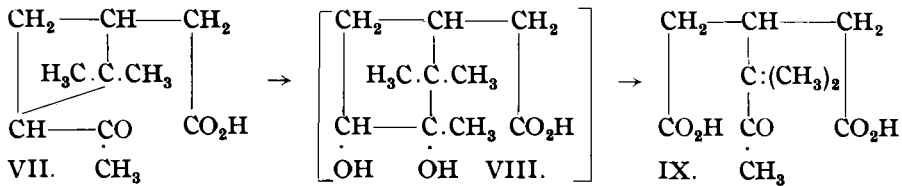
Trotzdem der leichte Übergang eines Cyclopentanringes in einen Cyclobutanring nach allen bisherigen Erfahrungen recht überraschend ist, sind die bis jetzt nicht nachgeprüften Angaben von Tiemann auch in die neueste Fachliteratur übernommen worden⁷⁾, ungeachtet dessen, daß Tiemann seinerzeit von der unrichtigen Voraussetzung ausging, daß dem Campher und dem Pinen dasselbe Kohlenstoffgerüst zu Grunde liege (I und V) und der Übergang α -Campholensäure (III) \rightarrow Pinonsäure (nach Tiemann VIa) keine Umstellung des Kohlenstoffgerüsts voraussetzte. Die von Tiemann aus seiner Campherformel (I) abgeleitete Formel für die α -Campholensäure (IIIa) erweist sich als identisch mit der Formel der Campholensäure (IIIb), die man unter Zugrundelegung der Bredtschen Campherformel (II) erhält. Dasselbe gilt natürlich für die Dioxy-dihydro- α -campholensäure (IV), während die von Tiemann aus seiner unrichtigen Pinenformel (V) für die Pinonsäure abgeleitete Formel (VIa) tatsächlich eine Campholensäure darstellt.



Als wichtigstes Argument für die Gleichheit des Kohlenstoffgerüsts der α -Campholensäure, Dioxy-dihydro- α -campholensäure (VIII) und α -Campholensäure (Tiemanns „Pinonsäure“) einerseits und der Pinonsäure (VII) aus Pinen andererseits führt Tiemann⁸⁾ die Tatsache an, daß alle diese Säuren bei der Oxydation dieselben Abbauprodukte liefern: Isoketocampher-säure (IX), Isocamphoronsäure, usw.

⁷⁾ vergl. z. B. Ruzicka u. Trebler, *Helv. chim. Acta* **4**, 666 [1921]; Simonsen, *The Terpenes*, Bd. II, S. 103, 110 [1932]; Krestinsky, *Vorlesungen über Terpene-chemie*, Leningrad 1933, S. 99 [russ.]; Maria Lipp in Richter-Anschütz, *Chemie der Kohlenstoffverb.*, 12. Aufl., Bd. 2, 1. Hälfte, S. 308 [1935].

⁸⁾ *B.* **28**, 2173 [1895]; **29**, 3017ff. [1896].



Diese Abbauprodukte lassen sich jedoch unmittelbar nur aus dem der α -Campholensäure, Dioxy-dihydro-campholensäure usw. zugrundeliegenden substituierten Cyclopentanring ableiten, während ihrer Entstehung aus der Pinonsäure (VII) natürlich eine Ringerweiterung vorausgehen muß, wobei die Bildung von Dioxy-dihydro- α -campholensäure (VIII) als Zwischenprodukt angenommen wird⁹⁾. Die obenerwähnten Oxydationsprodukte der α -Campholensäure („Pinonsäure“ Tiemanns) deuten also, nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse, viel eher auf das Vorliegen eines Cyclopentanringes (VI) als eines Cyclobutanringes (VII). Andererseits schien die Beobachtung Tiemanns¹⁰⁾, daß die α -Campholensäure („Pinonsäure“) beim Behandeln mit Hypobromit unter Bromoform-Abspaltung in Pinsäure übergeht, falls sie den Tatsachen entspräche, eindeutig für das Vorliegen einer Pinonsäure zu sprechen.

Schließlich fanden wir in der Literatur noch eine Angabe, die in diesem Zusammenhange von Interesse ist. Wallach¹¹⁾ hat nämlich eine Ketosäure der Formel VI, also eine α -Campholensäure, die nach ihrer Bildungsweise und ihrem Verhalten bei der Oxydation mit der „Pinonsäure“ Tiemanns identisch sein sollte, durch Kochen des Dioxy-dihydro- α -campholensäure mit verd. Schwefelsäure und anschließende Verseifung mit Alkali erhalten. Durch Vergleich der Semicarbazone stellten wir fest, daß die beiden Ketosäuren tatsächlich identisch sind. Wir fanden, daß man dieselbe Ketosäure auch durch kurzes Erwärmen der Dioxy-dihydro- α -campholensäure mit verd. Schwefelsäure gewinnen kann. Da die als Ausgangsmaterial benutzte Dioxysäure gut kristallisiert und leicht zu reinigen ist, und die Reaktion unter milden Bedingungen verläuft, dürfte das die beste Methode zur Darstellung der α -Campholensäure sein.

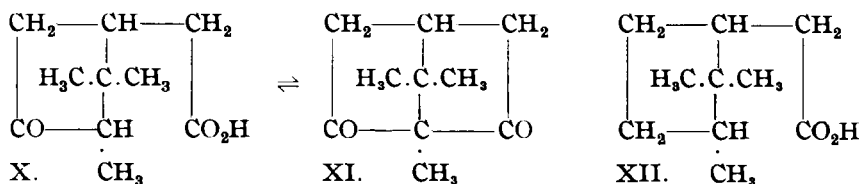
Bei der experimentellen Nachprüfung der Angaben Tiemanns fanden wir zuerst, daß bei der Oxydation der Campholensäure zur Dioxysäure die Bildung öligler Nebenprodukte durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen sich stark herabdrücken läßt. Unter den öliglen Nebenprodukten konnte keine „Pinonsäure“ bzw. α -Campholensäure, wie Tiemann angibt, nachgewiesen werden. Diese bildet sich vielmehr erst bei der Destillation des Öles aus den im Öl gelösten geringen Anteilen an Dioxy-dihydro- α -campholensäure und kann deswegen nicht, wie Tiemann es tut, als direktes Oxydationsprodukt der Campholensäure aufgefaßt werden. Die Dioxysäure spaltet schon bei der Destillation im Vak. Wasser ab und geht dabei in die Ketosäure über. Unter Atmosphärendruck geht die Wasser-Abspaltung vollständiger vor sich, doch bildet sich dabei als Nebenprodukt ein hochschmelzender Körper von campherartiger Konsistenz, der sich durch vorsichtige Destillation im Vak. von der Ketosäure abtrennen läßt.

⁹⁾ Wagner u. Slawinski, B. **32**, 2080 [1899].

¹⁰⁾ B. **29**, 3016 [1896].

¹¹⁾ Terpene und Campher, 2. Aufl., S. 564 [1914].

Dieser feste campherartige Körper ist von Tiemann nicht erwähnt worden. Wir hofften daher, durch die Ermittlung seiner Konstitution neue Gesichtspunkte für die Aufklärung des Verlaufs der Wasser-Abspaltung der Dioxy-dihydro- α -campholensäure zu gewinnen. Der Körper bildet ein Dismicarbazon und ein Dioxim. Die Analysenwerte ließen keinen Zweifel daran aufkommen, daß ein bicyclisches Diketon vorlag. Bei einem Versuch das Diketon über das Semicarbazon zu reinigen, wurde jedoch eine ölige Säure erhalten, die sich als identisch mit der α -Campholonsäure erwies. Besondere Versuche bestätigten, daß das Diketon in der Tat mit Leichtigkeit hydrolytisch gespalten wird. Diese Spaltung ist jedoch umkehrbar, da man durch Erhitzen der α -Campholonsäure das Diketon ebenso leicht zurückerhalten kann. Ein Gegenstück zu dieser Ringschluß-Reaktion liegt im Übergang der Camphencamphersäure in die Camphenonsäure¹²⁾ sowie in der Bildung von Campher aus α -Campholonsäure¹³⁾ vor. Die Dehydratation der Dioxy-dihydro- α -campholensäure verläuft demnach primär unter Bildung der α -Campholonsäure, die schon bei Destillation unter Atmosphärendruck teilweise in das Diketon übergeht. Die Deutung des Reaktionsverlaufes bietet keine Schwierigkeiten, wenn man die α -Campholonsäure als 2.3.3-Trimethyl-cyclopentanon-(1)-essigsäure-(4) (X) formuliert: das Diketon wäre dann ein 2.6-Dioxo-camphan (XI).



Dagegen ließ sich beim Erhitzen der Pinonsäure aus Pinen kein Diketon fassen; es entstand nur ein ganz geringfügiger Vorlauf, die Hauptmenge der Pinonsäure wurde in teils fester, teils öliger Form zurückgewonnen und lieferte das Semicarbazon der Ausgangssäure (Schmp. 207°). Die öligen Anteile dürften auf eine teilweise Umlagerung in die stereoisomere Form zurückzuführen sein.

Das 2.6-Dioxo-camphan (XI) ist mittlerweile von Miyake¹⁴⁾ sowie von Asahina, Ishidate und Tukamoto¹⁵⁾ unter den Oxydationsprodukten des Camphers und Bornylacetats mit Chromsäure aufgefunden worden. Auch Miyake hat die leichte hydrolytische Aufspaltbarkeit des Diketons beobachtet und die dabei entstandene Ketosäure mit der oben erwähnten 2.3.3-Trimethyl-cyclopentanon-(1)-essigsäure-(4) (= α -Campholonsäure) Wallachs identifiziert. Auch die sonstigen Eigenschaften des 2.6-Dioxo-camphans von Miyake und der durch Hydrolyse gebildeten Ketosäure stimmen mit den von uns gefundenen vollkommen überein. Schließlich haben wir unsere α -Campholonsäure als Semicarbazon nach Wolff-Kishner

¹²⁾ Aschan, A. **410**, 240 [1915]; Hintikka, Annal. Acad. Scient. fenn. (A) **6**, 3 [1915]; C. **1919** I, 839.

¹³⁾ Chandrasena u. Ingold, Journ. chem. Soc. London **121**, 1552 [1922].

¹⁴⁾ Proceed. Imp. Acad. Tokyo **11**, 106, 322 [1935]; C. **1935** II, 700; **1936** II, 799.

¹⁵⁾ B. **69**, 349 [1936].

zu einer Campholensäure (XII) reduziert und letztere über das Amid mit einer α -Campholensäure von Lipp¹⁶⁾ identifiziert. Für die α -Campholensäure („Pinonsäure“ nach Tiemann) ist somit Formel VIa bzw. VIb sichergestellt.

Die einzige, damit im Widerspruch stehende kurze Angabe Tiemanns über die Bildung der Pinsäure aus α -Campholensäure mit alkalischer Bromlauge erwies sich bei der Nachprüfung als ein Irrtum. Bei der Behandlung der α -Campholensäure mit Hypobromit konnten wir zwar eine Bromoform- bzw. Tetrabromkohlenstoff-Bildung beobachten; da jedoch die nach Tiemann dargestellte α -Campholensäure nie ganz rein ist, kann die Bromoformbildung auf Verunreinigungen zurückzuführen sein oder auch auf Nebenprozesse, die einen tieferen Abbau der primär entstehenden Produkte zur Folge haben. Dem Hauptprodukt, einer ausgezeichnet krystallisierenden Säure, kommt nach den Analysenergebnissen die Summenformel $C_{10}H_{14}O_6$ zu (Pinsäure $C_9H_{14}O_4$). Die so erhaltene, scheinbar zweibasische Säure, ist optisch aktiv. Sowohl ihre aktive, als auch racemische Form schmelzen etwa 100° höher als Pinsäure. Sie kann jedenfalls mit Pinsäure weder identisch, noch isomer sein. Die Untersuchung dieser, einigermaßen merkwürdigen Säure ist noch nicht abgeschlossen. Sie wird im Rahmen einer anderen Arbeit durchgeführt, und wir hoffen in Bälde darüber berichten zu können.

Beschreibung der Versuche.

d, l-Dioxy-dihydro- α -campholensäure.

Die Oxydation des α -campholensauren Natriums nach Tiemann (a. a. O.) gibt bessere Ausbeuten und eine reinere Dioxysäure, wenn man die berechnete Menge Permanganat in 1 bis $1\frac{1}{2}$ -proz. Lösung langsam unter Innen- und Außenkühlung mit Eis und unter kräftigem mechanischen Rühren zugibt. Die vom Braunstein filtrierte und unter Einleiten von Kohlensäure eingeeengte Lösung scheidet die Dioxysäure in Form farbloser Krystalle ab. Aus der Mutterlauge läßt sich noch eine geringere Menge Dioxysäure mit viel Äther extrahieren, die jedoch mit Öl durchsetzt ist. Das Öl besteht im wesentlichen aus nicht angegriffener Campholensäure und enthält noch Dioxysäure, die beim Behandeln mit Lösungsmitteln (Chloroform) allmählich abgeschieden werden kann. Das Öl liefert in rohem, undestilliertem Zustand keine Spur Semicarbazon, wohl aber nach der Destillation.

Die Dioxysäure ist in Äther nur mäßig löslich, schwer löslich in Benzol und Chloroform. Zum Umkrystallisieren ist Essigester am besten geeignet. Die racemische Form schmilzt bei 138 — 139° , für die aktive Form geben Wallach (a. a. O.) sowie Tiemann (a. a. O.) den Schmp. 144° an. Aus Wasser krystallisiert die Säure mit Krystallwasser, das sie beim Stehenlassen im Exsiccator verliert.

0.1010 g Subst. (wasserfrei!) verbraucht. 5.06 ccm n_{10} -NaOH.

$C_{10}H_{14}O_4$ (einbas.). Ber. 5.00 ccm n_{10} -NaOH.

¹⁶⁾ B. 55, 1883 [1922]. — Hrn. P. Lipp, Aachen, sind wir für die Übersendung von Vergleichspräparaten zu großem Dank verpflichtet.

d, l- α -Campholonsäure.a) Durch trockne Destillation von Dioxy-dihydro- α -campholensäure.

Wird die Dioxysäure in Portionen zu 10 g unter Atmosphärendruck destilliert, so findet zuerst Wasser-Abspaltung statt, wonach ein gelblich gefärbtes Öl übergeht. Durch Fraktionieren im Vak. läßt es sich in einen unbedeutenden Vorlauf und 2 Hauptfraktionen zerlegen:

I) Sdp.₇ 120—160°, II) Sdp.₇ 160—190°.

Die I. Frakt., eine mit etwas Öl durchsetzte farblose feste Masse wird weiter unten besprochen. Die II. Frakt., ein dickes gelbliches Öl, enthält die α -Campholonsäure. Nach 2-mal wiederholter Destillation im Vak. und Reinigung über das Semicarbazon siedet sie bei 186° (9 mm).

Das Semicarbazon der α -Campholonsäure wird aus viel Alkohol, in dem es auch in der Wärme recht schwer löslich ist, umkrystallisiert und bildet farblose Nadeln oder Prismen. Schmp. etwa 240° (Zers.), abhängig von der Art des Erhitzens.

0.03184 g Sbst.: 0.06386 g CO₂, 0.02243 g H₂O.

C₁₁H₁₉O₃N₃. Ber. C 54.8, H 7.9. Gef. C 54.7, H 7.9.

Das Oxim krystallisiert aus wäbr. Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 188°.

0.02689 g Sbst.: 0.05986 g CO₂, 0.02039 g H₂O.

C₁₀H₁₇O₃N. Ber. C 60.3, H 8.5. Gef. C 60.7, H 8.5.

b) Aus Dioxy-dihydro- α -campholensäure mit verd. Schwefelsäure.

6 g Dioxydihydro- α -campholensäure werden mit 40 ccm verd. Schwefelsäure 2—3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Es scheidet sich ein Öl ab, das nach dem Erkalten in Äther aufgenommen wird. Sdp.₁₇ 190—200°.

Durch Darstellung des Semicarbazons (Schmp. 238°, Zers.) und des Oxims (Schmp. 188°) wurde die Säure mit der α -Campholonsäure identifiziert.

2.6-Dioxo-camphan.

Aus der bei der Destillation der Dioxydihydro- α -campholensäure unter Atmosphärendruck erhaltenen rohen α -Campholonsäure konnte durch Fraktionieren im Vak. eine niedriger siedende Fraktion (Sdp.₇ 120—145°) abgetrennt werden, die in der Vorlage zu einer campherartigen Masse erstarrte. Sie wurde abgesaugt, auf Ton abgepreßt und aus Benzin umkrystallisiert. Der Schmp. stieg dabei auf 189—190°.

9.61 mg Sbst.: 25.64 mg CO₂, 6.70 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₂. Ber. C 72.3, H 8.4. Gef. C 72.8, H 8.0.

Das Dioxim des Diketons bildet, aus wäbr. Alkohol umkrystallisiert, große schiefe Prismen vom Schmp. 244—245°.

Das Disemicarbazon ist in Alkohol sehr schwer löslich, leichter in wäbr. Alkohol. Es bildet farblose Nadeln, die bei raschem Erhitzen bei 290° unt. Zers. schmelzen.

4.437, 5.069 mg Sbst.: 8.285, 9.500 mg CO₂, 2.850, 3.300 mg H₂O. — 2.637, 2.340 mg Sbst.: 0.674, 0.595 ccm N (21.5°, 22°, 756 mm).

C₁₂H₂₀O₂N₆. Ber. C 51.4, H 7.1, N 30.0.

Gef. „ 51.1, 51.2, „ 7.2, 7.3, „ 29.3, 29.5.

Beim Versuch das Diketon aus dem Semicarbazon mit verd. Salzsäure zu regenerieren, wurde eine Ketosäure erhalten, die sich durch das Semicarbazon (Schmp. 240⁰) mit der α -Campholensäure identifizieren ließ.

Das 2.6-Dioxo-camphan bildet sich ebenfalls bei 1-stdg. Erhitzen der α -Campholensäure auf den Siedepunkt. Das dabei erhaltene braune, dicke Öl scheidet nach kurzem Stehenlassen schneeflockenartige Krystalle ab, die nach dem Absaugen, Sublimieren und Umkrystallisieren aus Benzin bei 189—190⁰ schmelzen. Das zur Identifizierung dargestellte Semicarbazon schmolz bei 289—290⁰ (Zers.).

Einwirkung von Hypobromit auf *d, l*- α -Campholensäure.

Zu einer Lösung von 7.5 g Ätznatron in 125 ccm Wasser wurden unter Eiskühlung und Rühren 10 g Brom zugetropft und danach 2.5 g α -Campholensäure auf einmal zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann in eine eisgekühlte Mischung von Natriumbisulfid und verd. Schwefelsäure gegossen, filtriert und ausgeäthert. Nach dem Vertreiben des Äthers hinterblieb ein Öl, das beim Anreiben mit Essigester und Benzol erstarrte. Aus Essigester umkrystallisiert, bildet die Säure gut ausgebildete Prismen vom Schmp. 212—213⁰. Sie ist fast unlöslich in Chloroform, Petroläther und Acetylchlorid, sehr schwer löslich in Benzol, leicht löslich in Alkohol.

37.91, 4.787 mg Sbst.: 72.68, 9.210 mg CO₂, 20.54, 2.720 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₆. Ber. C 52.2, H 6.1.

Gef. „ 52.3, 52.5, „ 6.1, 6.3.

82.2, 15.93 mg Sbst. verbraucht. 7.4, 1.40 ccm *n*₁₀-NaOH.

C₁₀H₁₄O₆ (2-bas.). Ber. 7.1, 1.38 ccm *n*₁₀-NaOH.

Bei der Oxydation einer aktiven α -Campholensäure mit Hypobromit wurde eine Säure vom Schmp. 229—230⁰ erhalten.

d, l- α -Campholensäure.

0.8 g *d, l*- α -Campholensäure-semicarbazon wurden mit Natriumalkoholat aus 0.6 g Natrium und 6 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. im Bombenrohr auf 160—170⁰ erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde mit Wasser versetzt, angesäuert und ausgeäthert.

Die nach dem Vertreiben des Äthers hinterbliebene ölige Säure wurde mit Phosphortrichlorid in das Säurechlorid übergeführt und dieses unter starker Kühlung in konz. Ammoniak eingetropft. Das so erhaltene Säureamid schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Essigester-Ligroin bei 124⁰ bis 125⁰ und gab, mit einem α -Campholensäure-amid von Lipp (a. a. O.) vom gleichen Schmp. gemischt, keine Depression.

0.03011 g Sbst.: 1.76 ccm *n*₁₀-HCl (Kjeldahl).

C₁₀H₁₆ON. Ber. N 8.3. Gef. N 8.2.