

**172. Walter Hückel und Kurt Hartmann: Die Stereoisomerie des Isocamphanols (Camphenilylalkohols) und des  $\omega$ -Amino-isocamphans.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität u. Techn. Hochschule Breslau.]

(Eingegangen am 7. April 1937.)

In der Absicht, ein Verfahren zur Darstellung von Camphenilon aus Camphen zu finden, das den bisher bekannten überlegen sein sollte, untersuchen wir die Oxydation von Camphen mit Bleitetraacetat. Diese führte zwar nicht zum gewünschten Ziel, gestattet aber sehr glatt zum Camphenilanaldehyd über dessen Enolacetat zu gelangen. Vom Camphenilanaldehyd aus haben wir dann die bislang noch ungeklärten Isomerieverhältnisse des Camphenilylalkohols und des  $\omega$ -Amino-isocamphans durch Reindarstellung der theoretisch möglichen Stereoisomeren geklärt; die Frage nach der entsprechenden Isomerie des Camphenilanaldehyds selbst, über die auch noch nichts Sicheres bekannt war, haben wir vorläufig bei Seite gelassen. Sie wird am besten mit optisch aktivem Material angepackt werden können, während wir vorläufig mit vollkommen inaktiven Stoffen wegen der leichteren Zugänglichkeit des inaktiven Camphens gearbeitet haben.

Von den beiden stereoisomeren Camphenilylalkoholen war bisher folgendes bekannt. Semmler<sup>1)</sup> hat einen unscharf bei 58—59<sup>0</sup> schmelzenden Alkohol aus dem Enolacetat des Camphenilanaldehyds mit Natrium und Alkohol erhalten; ein Derivat beschreibt er nicht. Erst P. Lipp<sup>2)</sup> hat das *p*-Nitrobenzoat, Schmp. 99.5—100<sup>0</sup>, hergestellt und mit dem Nitrobenzoat eines aus  $\omega$ -Nitro-camphen durch Reduktion als Nebenprodukt gewonnenen Camphenilylalkohols verglichen. Einen dem Camphenilylalkohol stereoisomeren Alkohol haben Henderson und Sutherland<sup>3)</sup> beschrieben. Sie reduzierten die Methylester der Camphenilan- und Isocamphenilsäure. Da sich diastereoisomere Ester mit asymmetrischem Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zum Carboxyl bei Gegenwart von Alkoholat bis zu einem Gleichgewicht ineinander umlagern können<sup>4)</sup>, verbürgt diese Darstellungsweise nicht die Entstehung eines sterisch einheitlichen Alkohols. Henderson und Sutherland erhielten nach ihrem Verfahren einen von dem Semmlerschen Camphenilylalkohol verschiedenen Alkohol, den sie Camphenilanol nannten. Sie geben für ihn als Schmp. 77<sup>0</sup> an, für das *p*-Nitrobenzoat Schmp. 89—90<sup>0</sup> und das saure Phthalat Schmp. 153<sup>0</sup>. Das Camphenilanol ist zweifellos ebensowenig einheitlich gewesen wie der Semmlersche Camphenilylalkohol. Merkwürdig ist, daß der Schmelzpunkt des sauren Phthalats höher angegeben wird, als wir bei unseren zweifellos reinen Präparaten gefunden haben. Für die beiden isomeren Alkohole führen wir den Namen Isocamphanol ein, da für den zu Grunde liegenden Kohlenwasserstoff der Name Isocamphan gebräuchlich ist.

Die von uns hergestellten isomeren Isocamphanole, deren Darstellung aus dem Versuchsteil zu entnehmen ist, wurden beide schließlich durch Verseifung ihrer sauren Phthalate rein gewonnen. Dabei zeigte sich ein merklicher Unterschied in den Verseifungsgeschwindigkeiten.

1) B. **42**, 964 [1909].                      2) A. **525**, 283 [1936].

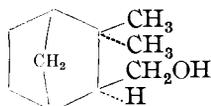
3) Journ. chem. Soc. London **105**, 1715 [1924].

4) W. Hückel u. E. Goth, B. **58**, 447 [1925].

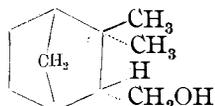
Rascher verseifendes Phthalat:	Langsamer verseifendes Phthalat:
Schmp. 139°	Schmp. 144°
Isocamphanol daraus . . . . . 84°	101°
<i>p</i> -Nitrobenzoat . . . . . 109°	96°
<i>p</i> -Aminobenzoat . . . . . —	131°

Im Geruch sind die beiden Alkohole charakteristisch verschieden. Der bei 84° schmelzende riecht dumpf und wenig intensiv, der bei 101° schmelzende mentholartig, erfrischend, mit einer ketonartigen Nuance.

Die Verseifungsgeschwindigkeit der Phthalate beider Isocamphanole ist außerordentlich gering für Ester von primären Alkoholen. Selbst der rascher verseifende Ester zeigt nur eine Geschwindigkeit, die ungefähr der Verseifungsgeschwindigkeit des Isobornyl-phthalates entspricht. Der langsamer verseifende Ester erreicht nicht einmal die Geschwindigkeit des *cis*-*o*-Methylcyclohexanol-phthalats. Die Messungen werden in anderem Zusammenhange veröffentlicht werden. Am Modell läßt sich erkennen, daß die —CH<sub>2</sub>OH-Gruppe des einen wie des anderen Isocamphanols, mag man sie drehen, wie man will, auf jeden Fall stark von der Seite des bicyclischen Ringsystems wie durch die *gem.*-Dimethylgruppe abgeschirmt wird. Die Modellbetrachtungen sind den Betrachtungen an den Modellen des Borneols und Isorneols nicht vergleichbar. Es sieht so aus, als ob die Abschirmung durch den Ring stärker für die *endo*-Form als für die *exo*-Form ist. Jedoch ist die Festlegung der Konfigurationen der beiden Isocamphanole auf Grund der Modelle nur unter Vorbehalt zu treffen.



Isocamphanol I  
Ester rascher verseifend?



Isocamphanol II  
Ester langsamer verseifend?

Die beiden  $\omega$ -Amino-isocamphane werden erhalten, wenn man den durch alkalische Hydrolyse seines Enolacetats gewonnenen und im Vakuum destillierten Camphenilanaldehyd oximiert und das ölige Oxim reduziert. Ihre Trennung erfolgt über die Hydrochloride und die Benzoyl-Verbindungen. Die letzteren schmelzen bei 130.5° und 109°. Die schwerer lösliche Benzoyl-Verbindung vom Schmp. 130.5° ist identisch mit dem von P. Lipp<sup>5)</sup> auf verschiedenen Wegen erhaltenen Benzoyl- $\omega$ -amino-isocamphan.

### Beschreibung der Versuche.

Camphen: Das als Ausgangsmaterial verwendete Camphen wurde aus einem linksdrehenden Camphen hergestellt, das nach Meerwein<sup>6)</sup> über das Camphen-hydrochlorid mit Zinntetrachlorid als Katalysator vollständig racemisiert wurde.

50 g *l*-Camphen ( $[\alpha_D]$ : —40°), in 250 ccm Benzol gelöst, wurden mit einigen Tropfen Zinntetrachlorid versetzt; in die Lösung wurde bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet. Das nach dem Abdampfen des Benzols im Vak. hinterbliebene Camphenhydrochlorid wurde mit 35 g

<sup>5)</sup> a. a. O.

<sup>6)</sup> vergl. Meerwein u. Montfort, A. **435**, 207 [1924].

Anilin allmählich bis nahe an den Siedepunkt des Anilins erhitzt, wobei sich unter Aufkochen plötzlich Anilin-hydrochlorid abzuscheiden begann. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Salzsäure versetzt und das inaktivierte Camphen mit Wasserdampf abgeblasen, getrocknet und über Natrium destilliert. Ausb. 40 g.

#### Oxydation von Camphen mit Bleitetraacetat.

Eine Lösung von 10 g Camphen in 150 ccm Eisessig wurde mit 30 g Bleitetraacetat 5 Stdn. auf 80° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther versetzt, bis alles Bleiacetat ausgefallen war. Die ätherische Lösung wurde nach gründlichem Waschen mit Wasser und Sodalösung getrocknet und destilliert. Nach einem geringfügigen, aus Camphen bestehenden Vorlauf destillierte das Enolacetat des Camphenilanaldehyds, 11 g, unter 10 mm bei 105—115° über. Bis 160° gingen noch 2 g gelblicher Flüssigkeit über, ein geringer Kolbenrückstand verblieb. Die Menge der höher siedenden Anteile wird geringer, wenn die Oxydation bei Zimmertemperatur unter Schütteln auf der Maschine vorgenommen wird, doch muß man die Erhöhung der Ausbeute an dem Enolacetat des Camphenilanaldehyds mit einer wesentlich längeren Reaktionsdauer erkaufen. — In Cyclohexan-Lösung wird Camphen durch Bleitetraacetat nicht oxydiert.

Das Enolacetat des Camphenilanaldehyds zeigte nach sorgfältiger Reinigung durch mehrmalige Destillation im Vak. folgende Konstanten:

Sdp.<sub>10</sub> 111—113°,  $d_4^{20}$  1,0030,  $n_D^{25}$  1,47987,  $M_D$  54,93, ber. 54,40. 29,36 mg Sbst., 79,67 mg CO<sub>2</sub>, 25,2 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 74,11, H 9,32. Gef. C 73,98, H 9,55.

Aus den Destillationsrückständen mehrerer Ansätze wurde durch Destillation unter 12 mm eine bei 170—190° siedende Fraktion erhalten, die langsam teilweise kristallisierte. Schmp. der Krystalle — etwa 2 g aus 500 g Camphen — nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 30—50°): 101°. Analyse und Molekulargewichtsbestimmung führen zu der Bruttoformel C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.

4,696 mg Sbst.: 12,800 mg CO<sub>2</sub>, 3,930 mg H<sub>2</sub>O. — 0,0228, 0,0701 g Sbst. in 16,5142 g Benzol:  $\Delta = 0,043^\circ$ ,  $0,135^\circ$ .

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 74,11, H 9,32, Mol.-Gew. 194.

Gef. „ 74,34, „ 9,36, „ 164, 161.

Die Verbindung ist also dem Enolacetat des Camphenilanaldehyds isomer, was angesichts ihres hohen Siedepunktes verwunderlich ist. Sie ist gesättigt, da sie weder mit Tetranitro-methan eine Gelbfärbung gibt, noch Permanganat reduziert und bei Versuchen, sie katalytisch zu hydrieren, unverändert bleibt. Kochen mit Essigsäureanhydrid verändert sie nicht, ebensowenig längeres Erwärmen mit alkoholischer Lauge.

Abwandlungen des Enolacetats: Erwärmen mit alkoholischer Lauge gibt in guter Ausbeute Camphenilanaldehyd, identifiziert durch sein Semicarbazon vom Schmp. 223°. In der Literatur werden für das Semicarbazon des Camphenilanaldehyds andere Schmelzpunkte angegeben<sup>7)</sup>. Die Ursache der unterschiedlichen Angaben ist wohl in der möglichen Stereoisomerie des Camphenilanaldehyds zu suchen. Wegen der Unstimmigkeit mit den Angaben der Literatur wurde das Semicarbazon analysiert:

29,812, 29,874 mg Sbst.: 69,01, 69,65 mg CO<sub>2</sub>, 23,20, 24,33 mg H<sub>2</sub>O. — 7,169 mg Sbst.: 1,250 ccm N<sub>2</sub> (18,5°, 761,5 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub>. Ber. C 63,11, H 9,15, N 20,08.

Gef. „ 63,26, 63,58, „ 8,73, 9,11. „ 20,43.

7) P. Lipp, A. **383**, 290 [1911]; **399**, 254 [1913].

Ozonisieren in Eisessig wie in feuchtem Benzol gibt ebenfalls Camphenilanaldehyd neben etwas Isocamphenylansäure vom Schmp. 118°, kein Camphenilon, wie durch Analysen des Semicarbazons festgestellt wurde. Semmler<sup>8)</sup>, der eine entgegenstehende Annahme macht, ist offenbar einem Irrtum zum Opfer gefallen, da das Camphenilon-semicarbazon bei 220—222° schmilzt und ein Mischschmelzpunkt von Semicarbazonen manchmal ein wenig sicheres Kennzeichen für Identität ist. Aus einem Ansatz von Enolacetat mit Chromtrioxyd in Eisessig wurde bei der Aufarbeitung ebenfalls Camphenilanaldehyd erhalten.

Isocamphanol I entsteht in überwiegender Menge aus dem Camphenilanaldehyd wie seinem Enolacetat (5 g) durch Reduktion mit Natrium (8 g) in absol. Alkohol (50 ccm) nach Semmler, Schmp. roh 57—59°; Sdp.<sub>13</sub> 105—110°.

Reindarstellung des Isocamphanols I: *p*-Nitrobenzoat des Rohprodukts, mehrmals aus Petroläther Sdp. 50—70° umkrystallisiert, Schmp. 105—106°.

*p*-Aminobenzoat, durch katalytische Hydrierung des Nitrobenzoats mit Platinoxid in chlorwasserstoffhaltigem Alkohol erhalten<sup>9)</sup>, krystallisiert nicht. Es wurde während 2 Stdn. durch kochende methylalkoholische Lauge verseift. Schmp. des mit Wasserdampf übergetriebenen und getrockneten Alkohols 65—66°. Daraus saurer Phthalsäure-ester, Schmp. 139° nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther (Sdp. 70—90°).

29.831 mg Sbst.: 78.14 mg CO<sub>2</sub>, 19.30 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 71.48, H 7.34. Gef. C 71.44, H 7.24.

Durch Verseifung wird daraus das reine Isocamphanol vom Schmp. 84° erhalten. Er besitzt einen dumpfen, wenig intensiven Geruch.

30.962 mg Sbst.: 88.40 mg CO<sub>2</sub>, 32.32 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O. Ber. C 77.85, H 11.77. Gef. C 77.87, H 11.66.

Das *p*-Nitrobenzoat dieses reinen Alkohols schmilzt bei 109°.

30.337 mg Sbst.: 75.22 mg CO<sub>2</sub>, 19.10 mg H<sub>2</sub>O. — 12.305 mg Sbst.: 0.505 ccm N<sub>2</sub> (18°, 761.5 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 67.29, H 6.98, N 4.62.

Gef. „ 67.62, „ 7.04, „ 4.81.

Isocamphanol II entsteht in überwiegender Menge bei der katalytischen Hydrierung des Camphenilanaldehyds oder seines Enolacetats, im ersteren Falle in besserer Ausbeute; in beiden Fällen schmilzt das erhaltene Rohprodukt um 78°. 30 g Camphenilanaldehyd wurden in ätherischer Lösung mit 1 g Platinmohr als Katalysator hydriert; die Hydrierung verlief sehr rasch. Der Camphenilylalkohol vom Schmp. 78—80° wurde der Reihe nach in dieselben Derivate übergeführt wie der Semmlersche Alkohol.

*p*-Nitrobenzoat, Schmp. 94° aus Petroläther.

Das *p*-Aminobenzoat krystallisierte zunächst nicht; nachdem aber durch 4-stdg. Kochen mit methylalkohol. Lauge ein geringer Teil verseift worden

<sup>8)</sup> Semmler, B. **42**, 963 [1909]. Es ist möglich, daß auch andere Forscher bei der vermeintlichen Identifizierung von Camphenilon durch sein Semicarbazon sich ebenso geirrt haben, so daß entsprechende Angaben der Nachprüfung bedürfen; z. B. W. Treibs u. H. Schmidt, B. **61**, 463 [1928], die Camphen mit Chromsäure oxydiert haben.

<sup>9)</sup> W. Hückel u. K. Kumetat, B. **67**, 1890 [1934].

war, krystallisierte beim Abkühlen der unverändert gebliebene Anteil, Schmp. 131<sup>0</sup>, aus Methanol.

30.836 mg Sbst.: 84.38 mg CO<sub>2</sub>, 22.95 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 74.72, H 8.43. Gef. C 74.63, H 8.33.

Erst nach zweitägigem Kochen mit methylalkohol. Kalilauge war dieses *p*-Aminobenzoat völlig verseift. Schmp. des Isocamphanols II: 101<sup>0</sup>. Saurer Phthalsäure-ester daraus Schmp. 144<sup>0</sup> (aus Petroläther).

30.283 mg Sbst.: 79.60 mg CO<sub>2</sub>, 19.25 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 71.48, H 7.34. Gef. C 71.68, H 7.11.

Daraus reines Isocamphanol II wieder Schmp. 101<sup>0</sup>.

30.720 mg Sbst.: 87.42 mg CO<sub>2</sub>, 32.35 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O. Ber. C 77.85, H 11.77. Gef. C 77.61, H 11.78.

Das *p*-Nitrobenzoat dieses reinen Alkohols schmilzt bei 96<sup>0</sup>.

30.504 mg Sbst.: 75.00 mg CO<sub>2</sub>, 18.68 mg H<sub>2</sub>O. — 9.006 mg Sbst.: 0.37 ccm N<sub>2</sub> (18<sup>0</sup>, 761.5 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 67.29, H 6.98, N 4.62.

Gef. „ 67.07, „ 6.85, „ 4.83.

$\omega$ -Amino-isocamphane: Im Vak. destillierter Camphenilanaldehyd wurde in alkohol. Lösung mit einer konz. wäßrigen Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat oximiert. Das ölige Oxim wurde in der üblichen Weise mit Natrium und Alkohol reduziert. Die Benzoyl-Verbindung des entstandenenamins ließ sich durch oftmaliges Umkrystallisieren aus Petroläther und Äther-Petroläther-Gemisch in zwei Fraktionen zerlegen. Die leichter löslichen Anteile zeigten schließlich den konstanten Schmp. 109<sup>0</sup>.

4.914 mg Sbst.: 14.275 mg CO<sub>2</sub>, 3.950 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ON. Ber. C 79.32, H 9.01. Gef. C 79.23, H 8.99.

Die zweite Benzoyl-Verbindung wurde bis auf einen Schmp. von 130.5<sup>0</sup> gebracht und erwies sich mit einem nach P. Lipp über das  $\omega$ -Nitro-camphen dargestelltten Präparat als identisch. Durch Umkrystallisieren der Hydrochloride des Amingemisches aus 20-proz. Salzsäure fällt das Amin der Benzoyl-Verbindung 109<sup>0</sup> als schwerer lösliches, in langen Nadeln krystallisierendes Hydrochlorid in ziemlich reiner Form an; doch ist dieser Weg wegen der erheblichen Löslichkeit der Hydrochloride ziemlich verlustreich.

Außer den beiden Benzoyl- $\omega$ -amino-isocamphanen wurde aus dem Amingemisch noch die Benzoyl-Verbindung, Schmp. 149<sup>0</sup>, des Camphenilylamins<sup>10)</sup> in nahezu reinem Zustand isoliert und durch Mischschmelzpunkt und Analyse identifiziert. Der Camphenilanaldehyd hat demnach eine geringe Menge Camphenilon enthalten, die bei der Oxydation mit Bleitetraacetat neben dem Enolacetat entstanden sein muß.

<sup>10)</sup> W. Hückel u. W. Tappe, B. **69**, 2669 [1936].