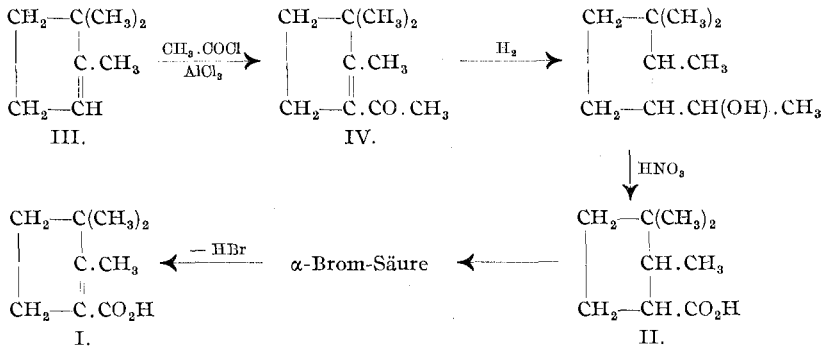


382. P. C. Guha und K. S. Subramanian: Synthetische Versuche in der Camphan-Reihe, IV. Mittel.: Eine direkte Synthese von Dihydroisauronolsäure und Iso-launonolsäure.

[Aus d. Abteil. für organ. Chemie d. Indian Institute of Science, Bangalore.]
(Eingegangen am 1. Oktober 1937.)

Iso-launonolsäure (I), auch als β -Campholytsäure und Iso-campholytsäure bezeichnet, wurde zuerst von Walker¹⁾ aus den Elektrolysenprodukten des Natriumsalzes des Camphersäure- α -monoäthylesters dargestellt. Außerdem wurde sie bereitete durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Camphersäureanhydrid²⁾, Destillation von Sulfocamphylsäure³⁾ mit überhitztem Wasserdampf⁴⁾ oder Schmelzen mit Natriumhydroxyd⁵⁾, durch Behandlung von α -Campholytsäure mit verd. Schwefelsäure⁶⁾ oder endlich aus Iso-launonolsäure-hydrobromid¹⁾, Oxy-dihydro- α -campholytsäure⁷⁾ oder α -Campholytsäure-hydrobromid⁶⁾. Ihre Bildung aus Campher-Derivaten, wie α -Campholytsäure, schließt eine besondere molekulare Umlagerung in sich.

Blanc⁸⁾ synthetisierte Iso-laurolen (III), ausgehend von der α, α -Dimethyladipinsäure über 2.2-Dimethyl-cyclopentanon, und verwandelte den Kohlenwasserstoff in Dihydroisauronolsäure (II) und Iso-launonolsäure (I) über folgende Zwischenstufen:



Da bei der Bildung der Verb. IV die Addition der $\text{CO} \cdot \text{CH}_3$ -Gruppe auch an anderer Stelle erfolgen könnte, hielten wir es für wünschenswert, eine direkte Synthese der Iso-launonolsäure auszuführen.

Dimethyl-acetessigester liefert mit α -Brom-bernsteinsäure-diäthylester in Gegenwart von Zink ein Gemisch der Diäthylester der α, α, β -Trimethyl- β -oxy- β' -carbäthoxy-adipinsäure (V) und der α, α, β -Trimethyl- β' -carbäthoxy-

¹⁾ J. Walker, Journ. chem. Soc. London **63**, 504 [1893]; J. Walker u. W. Cormack, ebenda **77**, 375 [1900].

²⁾ G. Blanc, Compt. rend. Acad. Sciences **123**, 749 [1896].

³⁾ J. R. Lewis u. J. L. Simonsen, Journ. chem. Soc. London **1937**, 457.

⁴⁾ W. Koenigs u. J. Hoerlin, B. **26**, 813 [1893].

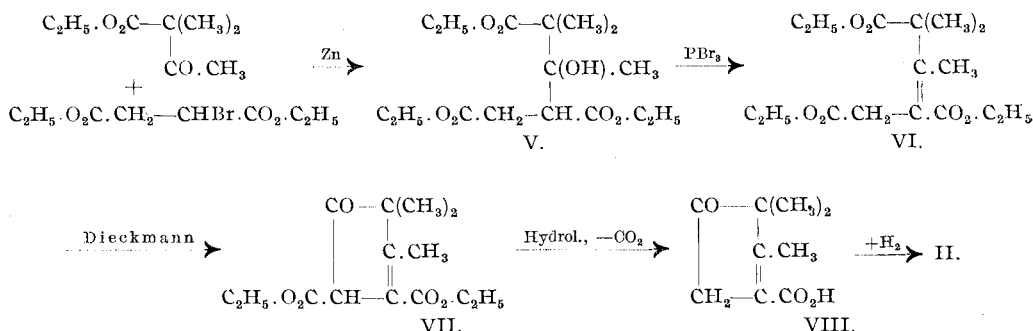
⁵⁾ W. H. Perkin jun., Journ. chem. Soc. London **73**, 829 [1898].

⁶⁾ W. A. Noyes, B. **28**, 548 [1895]; Journ. Amer. chem. Soc. **17**, 428 [1895]; W. H. Perkin jun., Journ. chem. Soc. London **83**, 854 [1903].

⁷⁾ F. Tiemann, B. **33**, 2937 [1900]; W. A. Noyes u. W. M. Blanchard, Journ. Amer. chem. Soc. **26**, 286 [1904].

⁸⁾ G. Blanc, Compt. rend. Acad. Sciences **142**, 1085 [1906]; **124**, 624 [1896]; Ann. Chim. [7] **18**, 243 [1899].

symm. dihydro-muconsäure (VI). Die im Gemisch vorliegende Verb. V wird durch Behandlung mit Phosphortribromid in Verb. VI umgewandelt; diese gibt mit Natrium in Benzol neben anderen Stoffen den Diäthylester der 1.1.2-Trimethyl- Δ^2 -cyclopenten-on-(5)-dicarbonsäure-(3.4) (VII). Der Ester VII löst sich in Alkalien, gibt mit alkohol. Ferrichlorid-Lösung eine violette Färbung und reagiert nicht mit Semicarbazid oder Hydroxylamin, was für seine Enol-Natur spricht. Er gibt bei der Verseifung eine unbeständige Ketosäure, die beim Behandeln mit Salzsäure Kohlendioxyd verliert unter Bildung von 1.1.2-Trimethyl- Δ^2 -cyclopenten-on-(5)-carbonsäure-(3) (VIII); diese liefert ein charakteristisches Oxim und ein Semicarbazon. Die Umwandlung der Ketogruppe in CH_2 bei der Verb. VIII sollte Iso-lauronolsäure ergeben; die Reduktion nach Clemmensen erfaßte jedoch auch die Doppelbindung, so daß nur die Dihydro-isolauronolsäure isoliert werden konnte, die nach dem Verfahren von Noyes⁹⁾ durch Entfernen von einem Mol. Bromwasserstoff aus der α -Brom-Säure in Iso-lauronolsäure übergeführt wurde.



Beschreibung der Versuche.

Monomethyl-acetessigester wurde nach H. J. Lucas und W. G. Young¹⁰⁾ bereitet; an Stelle von Jodmethyl wurde Brommethyl verwendet. Die Umwandlung in die Dimethyl-Verbindung erfolgte nach dem Verfahren von H. Meyer¹¹⁾.

α -Brom-bernsteinsäure-diäthylester wurde durch Bromierung von Bernsteinsäurechlorid und Eintragen des Brom-bernsteinsäurechlorids in Alkohol dargestellt. Diese Abänderung erfordert weniger Brom und gibt eine bessere Ausbeute.

Diäthylester der α, α, β -Trimethyl- β -oxy- β' -carbäthoxy-adipinsäure (V) und der α, α, β -Trimethyl- β' -carbäthoxy-*symm.*-dihydro-muconsäure (VI).

Ein Gemisch von 25.0 g Dimethyl-acetessigester, 11 g Zink und 20 g α -Brom-bernsteinsäure-diäthylester in 50 ccm Benzol wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Ingangkommen der Reaktion wurde durch Zugabe von etwas Jod erleichtert. Gewöhnlich begann die Umsetzung innerhalb einer halben Stde. und wurde so heftig, daß Kühlung erforder-

⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **18**, 690 [1896].

¹⁰⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 2536 [1929].

¹¹⁾ Monatsh. Chem. **27**, 1087 [1906].

derlich war. Die Zugabe des restlichen Bromesters (30 g) wurde so bemessen, daß das Benzol im gelinden Sieden blieb. Nachdem die Reaktion nachgelassen hatte, wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen gallertig gewordene Reaktionsprodukt wurde in Eis eingerührt, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit Natriumbicarbonat, Trocknen und Abdestillieren wurde der Rückstand unter vermindertem Druck fraktioniert; die Hauptmenge ging bei 10 mm zwischen 80 und 100° über und bestand aus 18 g unverändertem Dimethyl-acetessigester, Fumarsäure- und Bernsteinsäure-ester.

Die bei 140°/3 mm siedende Fraktion wog nur 3—4 g; sie ging bei nochmaliger Destillation zwischen 145 und 185°/3—4 mm über und bestand aus einem Gemisch der Ester V und VI.

0.143 g Sbst. verbr. 10.5 ccm 0.1265-n. Alkalilauge.

C₁₆H₂₆O₇ (Oxy-ester). Äquiv.-Gew. ber. 110.7. Äquiv.-Gew. gef. 107.6.

C₁₆H₂₆O₆ (Ungesätt. Ester). „ „ 104.7.

Umwandlung des Oxy-esters V in den ungesätt. Ester VI: 8 g des oben beschriebenen Gemisches (aus 2 Versuchen vereinigt) wurden unter Kühlung mit 4 ccm (überschüss.) Phosphortribromid in 35 ccm trockenem Chloroform behandelt und 24 Stdn. bei gewöhnl. Temperatur stehen gelassen, während deren das Reaktionsgemisch goldgelb wurde. Es wurde unter Eiskühlung in 50 ccm absol. Alkohols eingerührt, der überschüss. Alkohol entfernt, mit kaltem Wasser behandelt und mit Chloroform ausgezogen. Nach Entfernen des Chloroforms wurde unter vermindertem Druck fraktioniert. Auf eine kleine Menge nicht untersuchter, niedrig siedender Substanz folgten 6 g fast farblosen Öls, Sdp.₅ 155—162°, welches fast ganz aus dem ungesättigten Ester VI bestand. Es entfärbte Permanganat in der Kälte und addierte langsam Brom in Chloroform ohne Bromwasserstoff-Entwicklung.

0.1260 g Sbst.: 0.2796 g CO₂, 0.09145 g H₂O. — 0.1274 g Sbst. verbr. 9.65 ccm 0.1265-n. Alkalilauge.

C₁₆H₂₆O₆. Ber. C 61.2, H 8.3, Äquiv.-Gew. 104.7.

C₁₄H₂₂O₆ (Lactonester). „ „ 58.7, „ 7.7, „ 95.3.

Gef. „ 60.5, „ 8.2, „ 104.3.

α, α, β -Trimethyl- β' -carboxy-symm. dihydro-muconsäure: Die Säure wurde durch Verseifen des Esters VI mit überschüss. 5-proz. alkohol. Kalilauge und nachfolgendes Ansäuern mit verd. Schwefelsäure erhalten. Die Lösung wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther ausgezogen. Der erhaltene kristallisierte Ätherrest schmolz bei 239—240°. Er war sehr leicht löslich in Wasser und Essigester, mäßig in Äther, unlöslich in Benzol und Chloroform.

0.1014 g Sbst. verbr. 10.35 ccm 0.1268-n. Alkalilauge.

C₁₀H₁₄O₆ (3-basisch). Ber. Äquiv.-Gew. 76.7, gef. 77.3.

Anilide: Die Säure bildete bei der Behandlung mit Thionylchlorid das Säurechlorid, das in eine Lösung von Anilin in trockenem Benzol unter Eiskühlung eingerührt wurde. Allmählich schied sich das Anilid aus, das nach Waschen mit verd. Essigsäure durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Alkohol in 2 Substanzen zerlegt wurde.

Die schwerer lösliche kam aus Alkohol in weißen, seidigen Nadeln, Schmp. 212°.

0.2286 g Sbst.: 16.9 ccm N (24.5°, 684 mm).

Anilid-anil der Tricarbonsäure $C_{22}H_{22}O_3N_2$. Ber. N 7.7, gef. 7.5

Der leichter lösliche Anteil wurde aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 235° (Zers.). Bei längerem Erhitzen auf 200° ging er in die Substanz vom Schmp. 212° über.

0.1156 g Sbst.: 10.8 ccm N (23°, 684 mm).

Trianilid $C_{28}H_{20}O_3N_3$. Ber. N 9.2, gef. 9.5.

α, α, β -Trimethyl- β -oxy- β' -carboxy-adipinsäure: Die höchstsiedende Fraktion des bei der Kondensation von Dimethyl-acetessigester und α -Brombernsteinsäure-ester erhaltenen Stoffs wurde mit alkohol. Kalilauge verseift, der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Essigester ausgezogen. Die aus dem Extrakt erhaltene Säure krystallisierte aus Wasser; Schmp. 165—166°. Sie war unlöslich in Chloroform, Benzol und Petroläther, schwer löslich in Äther, leicht löslich in Essigester und Wasser.

0.0673 g Sbst. verbr. 6.55 ccm 0.1268-n. Alkalilauge.

$C_{10}H_{16}O_7$. Ber. Äquiv.-Gew. 82.7, gef. 81.0.

Diäthylester der 1.1.2-Trimethyl- Δ^2 -cyclopenten-on-(5)-dicarbonensäure-(3.4) (VII).

15 g des ungesättigten Esters VI wurden mit 1.15 g Natrium-Draht in 50 ccm trockenem Benzol 4 Stdn. gekocht, bis alles Natrium umgesetzt war. Das dunkelrote Reaktionsgemisch wurde in eiskaltes Wasser gegossen und durch Ausziehen mit Äther von unverändertem Ester befreit. Der beim Ansäuern der wässr. Lösung abgeschiedene Ester wurde in Äther aufgenommen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand erstarrte beim Stehenlassen über Nacht teilweise. Der flüssig gebliebene Teil löste sich leicht in verd. Alkohol, der feste war darin praktisch unlöslich. Der ölige Rückstand der alkohol. Lösung wurde unter vermindertem Druck fraktioniert, wobei 4.0 g einer blaßgelben Flüssigkeit vom Sdp.₃ 125—128° erhalten wurden. Sie war unlöslich in Wasser, löslich in Natronlauge und gab mit alkohol. Ferrichlorid-lösung eine violette Färbung, reagierte aber nicht mit Hydroxylamin oder Semicarbazid-acetat.

0.1044 g Sbst.: 0.2410 g CO_2 , 0.0707 g H_2O .

$C_{14}H_{20}O_6$. Ber. C 62.7, H 7.5. Gef. C 62.95, H 7.46.

Der feste Teil (2 g) krystallisierte aus heißem Alkohol. Schmp. 127—128°. Er reagierte neutral und gab mit alkohol. Ferrichlorid eine blauviolette Färbung.

0.0874 g Sbst.: 1.1788 g CO_2 , 0.0486 g H_2O . Gef. C 55.8, H 6.2.

Er wurde bisher nicht weiter untersucht.

1.1.2-Trimethyl- Δ^2 -cyclopenten-on-(5)-carbonsäure-(3) (Keto-isolauronsäure) (VIII).

Da durch 24-stdg. Kochen des Esters VII mit verd. Salzsäure nur eine außerordentlich geringe Ausbeute an Säure VIII erzielt werden konnte, wurde der Ester VII (12.0 g) durch 4-stdg. Kochen mit überschüss. 6-proz. alkohol.

Kalilauge (100 ccm), auf dem Wasserbade verseift. Der Alkohol wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Der sirupöse Rückstand (8 g) lieferte beim Behandeln mit konz. Salzsäure in der Kälte unter Entwicklung von Kohlendioxyd 5 g eines festen Stoffs, welcher aus konz. Salzsäure umkrystallisiert wurde. Schmp. 186—187°.

0.1578 g Sbst.: 0.3720 g CO₂, 0.0979 g H₂O. — 0.3364 g Sbst. verbr. 16.05 ccm 0.1268-n. Alkalilauge.

C₉H₁₂O₃. Ber. C 64.3, H 7.1, Äquiv.-Gew. 168.1.
Gef. „ 64.3, „ 6.7, „ 165.3.

Das Oxim, aus verd. Alkohol umkrystallisiert, schmolz bei 139—140° (C₉H₁₃O₃N. Ber. N 7.7, gef. 8.0). Das Semicarbazon, aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz bei 225° (Zers.) (C₁₀H₁₅O₃N₃. Ber. N 18.7, gef. 19.1).

Dihydro-isolauronolsäure (II).

4 g der Ketosäure VIII wurden 6 Stdn. mit 20 g amalgamiertem Zink und 150 ccm konz. Salzsäure gekocht; während dieser Zeit hatte sich das Zink fast vollständig gelöst und die Lösung war klar und farblos geworden. Sie wurde dann mit Wasserdampf destilliert, bis das Destillat nicht mehr sauer reagierte. Das Destillat wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther ausgezogen. Der Äther-Rückstand bestand aus 2 g farblosen Öls, das nicht fest wurde. Sdp.₂₀ 110—115°.

0.1154 g Sbst.: 0.2910 g CO₂, 0.1086 g H₂O. — 0.0742 g Sbst. verbr. 3.75 ccm 0.1268-n. Alkalilauge.

C₉H₁₆O₂. Ber. C 69.2, H 10.3, Äquiv.-Gew. 156.0.
Gef. „ 68.8, „ 10.5, „ 156.1.

α-Brom-dihydro-isolauronolsäure: Ein Gemisch von 1.5 g der Säure II und 0.2 g rotem Phosphor wurde allmählich mit 4.0 g Brom versetzt und bis zum Verschwinden der Bromfarbe auf dem Wasserbade erhitzt. Die entstandene bromierte Säure wurde in Eis eingeührt, wobei sich eine Flüssigkeit abschied, die beim Stehenlassen erstarrte: Schmp. 120—123°. α-Brom-dihydro-isolauronolsäure schmilzt bei 124—125°⁹⁾.

Iso-lauronolsäure (I).

Die rohe Brom-Säure wurde ohne weitere Reinigung mit 25 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge 2 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt, der Alkohol entfernt und der Rückstand mit verd. Salzsäure angesäuert. Der erhaltene feste Stoff schmolz nach 2-maligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 133—134° (Schmp. der Iso-lauronolsäure 133.5°⁶⁾) und war mit Wasserdampf flüchtig.

0.1099 g Sbst.: 0.2845 g CO₂, 0.0870 g H₂O. — 0.0760 g Sbst. verbr. 3.90 ccm 0.1268-n. Alkalilauge.

C₉H₁₄O₂. Ber. C 70.1, H 9.1, Äquiv.-Gew. 153.7.
Gef. „ 70.7, „ 8.8, „ 154.1.