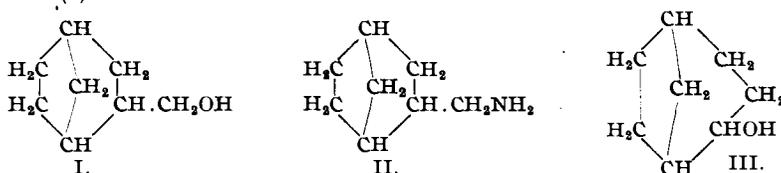


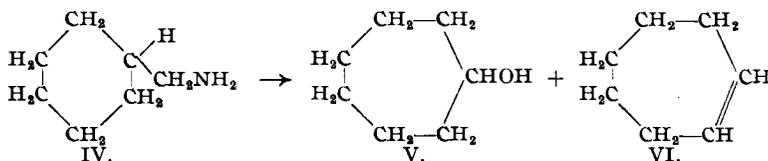
396. Kurt Alder und Erwin Windemuth: Zur Kenntnis der Dien-Synthese, VIII. Mitteil.: Über einen einfachen Weg in die Reihe des Bicyclo-[1.2.3]-octans.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Köln a. Rh.]
(Eingegangen am 17. Oktober 1938.)

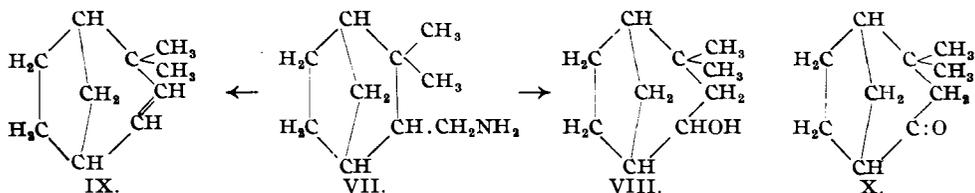
Durch die in der VI. Mitteilung¹⁾ beschriebene Addition von Cyclopentadien an das Allylamin und die nachfolgende Hydrierung des Adduktes ist das 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylamin (II) ein bequem zugänglicher Körper geworden. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf das salzsaure Salz diesesamins entsteht in überraschend glatter Reaktion ein Alkohol, der sich bei näherer Untersuchung als verschieden erwies von den beiden diastereomeren Formen des 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylalkohols (I):



Da der neue Alkohol seiner Zusammensetzung nach mit I isomer ist, liegt die Annahme nahe, daß der Ersatz der NH_2 - durch die OH-Gruppe unter einer Ringveränderung vor sich gegangen ist. Welcher Art diese Ringveränderung sein konnte, dafür gaben einige Beobachtungen, die in der älteren und neueren Literatur beschrieben sind, einen ersten Hinweis. So entsteht z. B. aus dem Cyclohexyl-methylamin (IV) bei der Einwirkung von salpetriger Säure unter Ringerweiterung das Cycloheptanol (V) neben dessen Dehydratationsprodukt, dem Cyclohepten (VI)²⁾,



und in entsprechender Weise erhielten Lipp, Dessauer u. Wolf³⁾ aus dem ω -Amino-isocamphan (VII) unter Ringerweiterung das R-Homocamphenilol (VIII):



¹⁾ Alder u. Windemuth, B. 71, 1939 [1938].

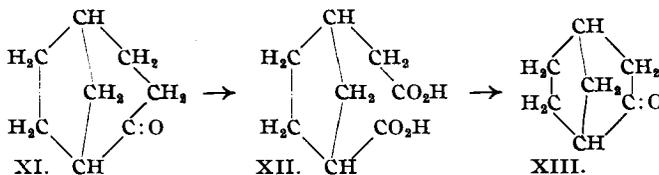
²⁾ Demjanow, C. 1904 I, 1214; Ruzicka u. Brugger, Helv. chim. Acta 9, 399 [1926].

³⁾ A. 525, 271 [1936].

Dieser Übergang ist von zwei Konkurrenzreaktionen begleitet, die zu dem ungesättigten Kohlenwasserstoff, dem Endocamphen (IX), und zu dem Nitrosamin einer sekundären Base, dem Äthyl-isocamphylamin⁴⁾, führen und die Ausbeute an R-Homocamphenilol erheblich beeinträchtigen.

Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen führte die Einwirkung von salpetriger Säure auf unser 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylamin (II) in überraschend glatter Reaktion zu einem Alkohol, dem wir — in Analogie zu den eben dargestellten Beobachtungen — die Konstitution III eines Bicyclo-[1.2.3]-octanols zuerteilten. Seine Struktur wurde auf dem folgenden Wege bewiesen.

Der Alkohol III gibt bei der Oxydation mit Chromsäure das Keton XI, das als die methylfreie Normalform des R-Homocamphenilons (X) von Lipp⁵⁾ anzusprechen ist. Bei der Oxydation mit Salpetersäure entsteht daraus eine Dicarbonsäure (XII), die bei der Destillation ihres Bleisalzes in den Norcampher (XIII) übergeht und mithin als Cyclopentan-carbon-(1)-essigsäure-(3) (XII) anzusprechen ist:



Der Übergang XII → XIII ist in der Literatur bereits beschrieben. Es ist die letzte Phase der ersten Totalsynthese des Norcamphers nach Komppa und Hintikka⁶⁾, denen vor einer Reihe von Jahren der Aufbau der Dicarbonsäure XII auf einem ziemlich weitläufigen Wege gelungen ist. Unsere Säure XII, die wegen ihres Überganges in Norcampher und wegen ihrer Bildungsweise durch Oxydation eines cyclischen Ketons mit Salpetersäure strukturell und sterisch gesichert und als *cis*-Form der Cyclopentan-carbon-(1)-essigsäure-(3) (XII) anzusprechen ist, stimmt in ihren Eigenschaften mit der Säure von Komppa und Hintikka überein. Da ein direkter Vergleich der beiden Säuren noch aussteht und der von Komppa und Hintikka eingeschlagene Weg einen sichern Schluß auf die Konfiguration ihrer Säure nicht zuläßt, möchten wir die Frage der Konfigurationsgleichheit beider Säuren offen lassen. An ihrer strukturellen Identität kann jedoch wegen des Überganges beider Säuren in den Norcampher kein Zweifel sein.

Durch die beschriebenen Abwandlungen ist die Konstitution XI eines Bicyclo-[1.2.3]-octanons für das Keton und diejenige eines Bicyclo-[1.2.3]-octanols (III) für den Alkohol aus 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylamin (II) festgelegt. Diesen Formulierungen haftet lediglich noch eine Unsicherheit in bezug auf die Lage der CO- bzw. CHO-Gruppe an. Nach der Entstehungsweise des Alkohols sind die beiden Gruppen sowohl in 2- als auch in 3-Stellung am Ringsystem denkbar. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten konnte durch Kondensation des Ketons mit Anisaldehyd gefällt werden. Auch bei Anwendung eines starken Aldehydüberschusses gelangt

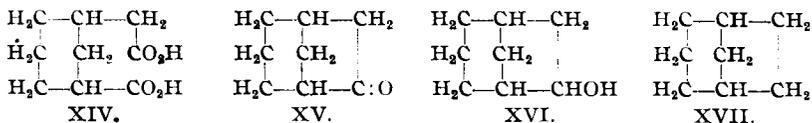
⁴⁾ Lipp u. Bräucker, B. 71, 1808 [1938].

⁵⁾ Lipp, Dessauer u. Wolf, l. c.

⁶⁾ C. 1918 II, 369.

man dabei zu einer Mono-anisal-Verbindung, ein Verhalten, aus dem wir auf die Anordnung $\begin{matrix} >C.C.C- \\ H \parallel H_2 \\ O \end{matrix}$ in dem Keton und damit auf dessen Struktur XI mit der CO-Gruppe in 2-Stellung schließen. Eine 3-ständige CO-Gruppe ist von 2 —CH₂-Gruppen flankiert und müßte dementsprechend bei der Kondensation mit Anisaldehyd eine Di-anisal-Verbindung liefern.

Die überraschend glatt verlaufende Ringerweiterung bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf das 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylamin (II) bedeutet — bei der guten Zugänglichkeit des letzteren — einen bequemen Weg in die Reihe des Bicyclo-[1.2.3]-octans. Den bisherigen Bemühungen um eine präparativ brauchbare Darstellungsweise dieses hydroaromatischen Verbindungstyps war wegen der schweren Zugänglichkeit geeigneter Ausgangsmaterialien kein befriedigender Erfolg beschieden. Als ein solches Ausgangsmaterial haben Komppa u. Hirn⁷⁾ sowie später Komppa, Hirn, Rohrman und Beckmann⁸⁾ die Hexahydro-homoisophtalsäure (XIV) gewählt. Durch Destillation des Ca-Salzes dieser Säure gelangten sie zu einem Isomeren unseres Ketons XI, zum Bicyclo-[1.2.3]-octanon-(6) (XV), dem ersten Vertreter dieser Klasse mit gesicherter Struktur. Da aber auch nach den Untersuchungen von Komppa, Hirn, Rohrman u. Beckmann⁸⁾ die Hexahydro-homoisophtalsäure ein schwer zugänglicher Körper blieb und überdies die Überführung der Säure in das Keton nicht quantitativ verlief, beschränkte sich die Untersuchung des Bicyclo-[1.2.3]-octanons-(6) (XV) bislang auf die Darstellung des zu dem Keton gehörigen Alkohols XVI und dessen Chlorids, das seinerseits wiederum als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Bicyclo-[1.2.3]-octans (XVII), des Stammkohlenwasserstoffes der ganzen Gruppe, diente:



Komppa und Mitarbeiter beschrieben diesen Kohlenwasserstoff als flüchtige, campherähnliche Verbindung vom Schmp. 133—134°. Wir konnten aus dem Semicarbazon unseres Ketons XI nach der Methode von Wolff-Kishner das Bicyclo-[1.2.3]-octan XVII darstellen und finden — bei sonstiger Übereinstimmung seiner Eigenschaften mit dem Präparat von Komppa — für das Präparat einen um einige Grade höheren Schmelzpunkt.

Die Vertreter der Bicyclo-[1.2.3]-octan-Reihe besitzen als nahezu spannungsfreie Ringhomologe des gespannten Bicyclo-[1.2.2]-heptans in mehrfacher Hinsicht ein besonderes Interesse. So wird ein systematischer Vergleich beider Gruppen in bezug auf ihre energetischen Eigenschaften, auf ihr Verhalten in sterischer Beziehung und auf ihre pharmakologischen Eigenschaften über die Abhängigkeit dieser Funktionen von der Art des Ringaufbaus interessante Aufschlüsse vermitteln. Durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind einfache präparative Voraussetzungen für einen solchen planmäßigen Ausbau der Systematik alicyclischer Verbindungen geschaffen,

⁷⁾ B. **36**, 3610 [1903].

⁸⁾ A. **521**, 242 [1936].

und wir beabsichtigen, die Untersuchungen in den angedeuteten Richtungen fortzusetzen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Leverkusen, sprechen wir für die Unterstützung dieser und der nachfolgenden Untersuchung unseren besten Dank aus.

Beschreibung der Versuche.

- 1) Überführung des 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylamins (II) in das Bicyclo-[1.2.3]-octanol-(2) (III).

Eine konzentrierte wäßr. Lösung von 20 g des salzsauren Amins II versetzt man mit einer wäßr. Lösung von 8.5 g Natriumnitrit. In diese Mischung läßt man, bei gleichzeitigem Durchleiten eines kräftigen Dampfstromes, die zur Zersetzung des Nitrits erforderliche Menge Eisessig zutropfen. Dabei scheidet sich der Alkohol sofort im Kühler als fast farblose Masse ab. Da die salpetrige Säure nicht quantitativ zur Umsetzung gelangt, wiederholt man die Operation, versetzt abermals mit 5 g Natriumnitrit und läßt wiederum die entsprechende Menge Eisessig zutropfen. Das Destillat wird nun mit Sodalösung neutralisiert und erneut der Wasserdampfdestillation unterworfen. Man erwärmt den nun vollkommen farblos übergehenden Alkohol mit 100 ccm einer 10-proz. Kalilauge auf dem Wasserbade und treibt ihn darauf wiederum mit Wasserdampf ab. Nach dem Sättigen mit Kochsalz äthert man das Destillat wiederholt aus und trocknet die Ätherlösung mit Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt das Bicyclo-[1.2.3]-octanol-(2) (III) als rein weiße Masse von schwach pfefferminzartigem Geruch. Der Schmelzpunkt des über das saure Phthalat gereinigten Alkohols liegt bei 183° und kann durch Sublimation nicht mehr erhöht werden.

Phenylurethan: Durch kurzes Aufkochen des Alkohols mit Phenylisocyanat erhält man das Phenylurethan, das nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Benzin unter Zusatz von Tierkohle bei 130° schmilzt.

Saures Phthalat: Die Darstellung des sauren Phthalates erfolgt glatt nach der in A. 525, 257 [1936] gegebenen Vorschrift. Aus Benzin körnige Krystalle, die bei 116° bis 117° schmelzen.

5.217 mg Sbst.: 13.452 mg CO₂, 3.077 mg H₂O.

C₁₆H₁₈O₄ (274). Ber. C 70.1, H 6.5. Gef. C 70.3, H 6.6.

Im Gemisch mit den sauren Phthalaten sowohl der *endo*- als auch der *exo*-Form des 2.5-Endomethylen-hexahydro-benzylalkohols (I)⁹⁾ treten deutliche Schmelzpunktdepressionen auf.

- 2) Oxydation des Bicyclo-[1.2.3]-octanols-(2) (III) zum Bicyclo-[1.2.3]-octanon-(2) (XI).

In eine Suspension von 15 g Alkohol III in 85 ccm Wasser läßt man unter kräftigem Rühren und unter Vermeidung von Erwärmung eine Mischung von 11.7 g Kaliumbichromat, 12.3 g Schwefelsäure und 85 ccm Wasser im Verlaufe von 2 Stdn. eintropfen. Man rührt dann bei Zimmertemperatur noch so lange weiter, bis die Reaktionsflüssigkeit eine rein grüne Farbe angenommen hat. Darauf treibt man das Bicyclo-[1.2.3]-octanon (XI) mit Wasserdampf über. Es bildet eine farblose feste Masse, die nach der Rei-

⁹⁾ A. 525, 256 [1936].

nigung über das Semicarbazon und nach der Sublimation bei 129° schmilzt und durch einen charakteristischen campherähnlichen Geruch ausgezeichnet ist. Ausbeute quantitativ.

Semicarbazon: Das Semicarbazon bildet Blättchen, die nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Acetonitril bei 171° schmelzen.

4.857 mg Stbst.: 10.671 mg CO₂, 3.559 mg H₂O. — 3.741 mg Stbst.: 0.733 ccm N (20°, 763 mm).

C₉H₁₅ON₃ (181). Ber. C 59.7, H 8.3, N 23.2. Gef. C 59.9, H 8.2, N 22.9.

Mono-anisal-Verbindung: Eine Mischung von 0.8 g Keton, 2 g Anisaldehyd, 200 g Wasser und 20 g 20-proz. Natronlauge wird 1 Stde. geschüttelt und dann 24 Stdn. sich selbst überlassen. Den überschüssigen Anisaldehyd treibt man mit Wasserdampf ab. Darauf wird der Destillationsrückstand durch Eindampfen im Vak. konzentriert, ausgeäthert und der Ätherauszug mit Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibt die Anisalverbindung als Öl, das beim Abkühlen und Anreiben krystallinisch erstarrt. Es wird von geringfügigen öligen Anteilen durch Abpressen auf Ton abgetrennt und durch Umkrystallisieren aus Methanol unter Tierkohlezusatz gereinigt. Die schwach gelbliche Mono-anisal-Verbindung krystallisiert in scharf ausgebildeten, stark lichtbrechenden Rhomboedern und schmilzt bei 91—92°.

4.352 mg Stbst.: 12.671 mg CO₂, 2.878 mg H₂O. — 6.112 mg Stbst.: 5.875 mg AgJ. C₁₆H₁₈O₂ (242). Ber. C 79.3, H 7.4, 1 OCH₃ 12.8. Gef. C 79.4, H 7.4, 1 OCH₃ 12.7.

3) Oxydation des Bicyclo-[1.2.3]-octanons-(2) (XI) zur Cyclopentan-carbon-(1)-essigsäure-(3) (XII).

9.5 g Keton werden in drei Anteilen mit je 40 ccm HNO₃ (*d* 1.4) übergossen und unter häufigem Umschütteln 5 Stdn. unter Eiskühlung und dann 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man erhitzt alsdann vorsichtig auf dem Wasserbad bis etwa 45—50° und sorgt dafür, daß die bei dieser Temperatur einsetzende Hauptoxydation nicht zu stürmisch verläuft. Nachdem diese abgeklungen ist, was nach etwa 2 Stdn. der Fall ist, erhitzt man weitere 3 Stdn. auf 65—70°. Die vereinigten Anteile werden nun durch Wasserdampfdestillation von wenig unverändertem Keton befreit und dann im Vak. zur Trockne eingedampft. Dabei hinterbleibt die Cyclopentan-carbon-(1)-essigsäure-(3) als schwach gelbe, krystallinisch erstarrende Masse. Sie wird in Essigester aufgenommen, mit Tierkohle behandelt und nach Zusatz von Ligroin der Krystallisation überlassen. Die Hauptfraktion (6.5 g) zeigt bereits den in der Literatur für die Säure angegebenen Schmp. von 137°¹⁰⁾. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Essigester-Ligroin schmilzt sie konstant bei 139°. Aus der Mutterlauge können weitere Mengen der Säure isoliert werden.

5.121 mg Stbst.: 10.533 mg CO₂, 3.158 mg H₂O.

C₈H₁₂O₄ (172). Ber. C 55.8, H 7.0. Gef. C 56.1, H 6.9.

4) Überführung der Cyclopentan-carbon-(1)-essigsäure-(3) (XII) in Norcampher (XIII).

2 g Cyclopentan-carbon-(1)-essigsäure-(3) werden mit halbkonzentriertem Ammoniak neutralisiert und mit einer kalt gesättigten Bleiacetatlösung versetzt. Das Bleisalz, das sich als voluminöser Niederschlag abscheidet, wird abgesaugt und zunächst im Vak.-Exsiccator, dann im Trockenschrank bei 120—130° getrocknet. Das mit einer Messerspitze Eisen-

¹⁰⁾ C. 1918 II, 369.

pulver vermischte staubtrockne Salz wird dann in einem Verbrennungsrohr im elektrisch heizbaren Verbrennungssofen unter gleichzeitigem Durchleiten eines kräftigen CO_2 -Stromes trocken destilliert. Der Norcampher (XIII) scheidet sich nahezu frei von Nebenprodukten in der mit Eis-Kochsalz gekühlten Vorlage als halb feste Masse ab. Zur Identifizierung wurde das Semicarbazon dargestellt. Es schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Benzol unter Tierkohlezusatz bei $196\text{--}197^\circ$ und gab mit einem Vergleichspräparat anderer Herkunft¹¹⁾ keine Depression des Schmelzpunktes.

5) Bicyclo-octan-[1.2.3] (XVII).

Eine Natriumäthylat-Lösung, aus 0.9 g Natrium und 18 g absol. Alkohol bereitet, wird mit 2 g Semicarbazon versetzt und im Rohr 20 Std. auf $200\text{--}205^\circ$ erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird der Rohrinhalt der Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei geht der Kohlenwasserstoff in wenigen Augenblicken über und erstarrt im Kühler sofort krystallinisch. Er wird auf eine Nutsche gebracht, scharf abgesaugt und schnell auf Ton getrocknet. Nach dieser Vorbehandlung erhält man ihn durch Sublimation über Natrium vollkommen trocken und rein. Das Bicyclo-[1.2.3]-octan bildet eine plastische, campherartige Masse von schwach muffigem Geruch und großer Flüchtigkeit. Im zugeschmolzenen Röhrchen schmilzt es bei 141° , während Komppa, Hirn, Rohrmann u. Beckmann⁸⁾ für ihr auf anderem Wege gewonnenes Präparat einen Schmelzpunkt von $133\text{--}134^\circ$ angeben.

3.995 mg Sbst.: 12.745 mg CO_2 , 4.534 mg H_2O .

C_8H_{14} (110). Ber. C 87.3, H 12.7. Gef. C 87.0, H 12.7.

397. Kurt Alder und Erwin Windemuth: Zur Kenntnis der Diensynthese, IX. Mitt.: Über das 1,4,5,8-Bis-endomethylen-dekalin.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Köln a. Rh.]

(Eingegangen am 17. Oktober 1938.)

Durch die Einführung der Diensynthese hat die Bearbeitung terpenartiger Verbindungen eine Reihe von wertvollen Anregungen erfahren. Insbesondere sind durch die neuen Methoden eine Anzahl von alicyclischen Ringkombinationen mit Brücken leicht zugänglich geworden, die vorher entweder garnicht oder nur auf sehr umständlichen Wegen zu erhalten waren. In diesem Zusammenhange ist vor allem der Aufbau des Bicyclo-[1.2.2]-heptans (I) oder Norbornylans¹⁾, des Bicyclo-[2.2.2]-octans²⁾ (II) und des Bicyclo-[1.2.3]-octans³⁾ (III) zu nennen, dreier Kohlenwasserstoffe, die nicht allein für die Vervollständigung der hydroaromatischen Systematik, sondern vor allem für die Kenntnis der Zusammenhänge zwischen Ringaufbau und physikalischen Eigenschaften von Interesse sind.

¹¹⁾ A. 470, 74 [1929].

¹⁾ Komppa u. Beckmann, A. 512, 172 [1934].

²⁾ Alder u. Stein, A. 514, 14 [1934].

³⁾ Alder u. Windemuth, vgl. die voranstehende Untersuchung.