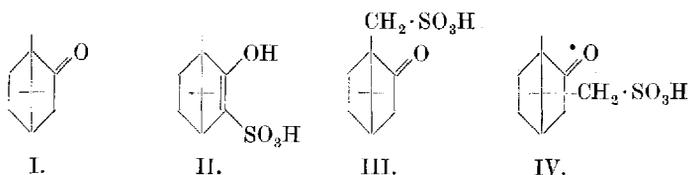


72. Wilhelm Treibs und Irmgard Lorenz: Über Sulfonsäuren von Terpenen und Sesquiterpenen, II. Mitteil.*): *d*-Fenchon-sulfonsäure.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]
(Eingegangen am 23. Mai 1949.)

Das reaktionsträge Fenchon läßt sich mittels Schwefeltrioxyds in eine Fenchonsulfonsäure überführen, für die aus den Eigenschaften und Reaktionen ein der ω -Campher-sulfonsäure von Reychler analoger Bau gefolgert wird.

In der ersten Mitteilung*) wurde über die Sulfonierung des α,β -ungesättigten Terpenketons Pulegon zum Sulton nach der Vorschrift von M. A. Reychler¹⁾ und über die thermische Zersetzung dieses Sultons zum Menthofuran berichtet. Beim Versuch der Übertragung dieser Abwandlung auf andere α,β -ungesättigte Ketone wie Piperiton und Carvenon entstanden teils Sulfonsäuren, teils Enolacetate der Ketone²⁾. Eingehende Untersuchungen über den Sulfonierungsverlauf isocyclischer Verbindungen wurden bisher besonders am Campher (I) unternommen, wobei je nach den Versuchsbedingungen drei verschiedene Sulfonsäuren entstehen: 1.) Chlorsulfonsäureester lagert sich nach M. M. Frèrejaque³⁾ unter Enolisierung der Ketogruppe zu einem Addukt an, das in der Hitze in einen laugelösliehen Ester der Enol-sulfonsäure (II) übergeht. 2.) Die Einwirkung von konz. Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid nach Reychler¹⁾ führt nach sehr eingehenden Untersuchungen von E. Wedekind, D. Schenk und R. Stüsser⁴⁾ zur ω -Campher-sulfonsäure (III). 3.) Aus Oleum und Campher stellten F. Stanley Kipping und W. I. Pope⁵⁾ die π -Campher-sulfonsäure (IV) her.



Bei den Sulfonierungsverfahren 2 und 3 sowie bei der Darstellung des Sultons aus Pulegon fand ganz analog der biologischen Oxydation des Camphers⁶⁾ und Fenchons⁷⁾ in noch ungeklärten Reaktionsmechanismen die Substitution an Methylgruppen statt. Während die Methylengruppe beim Campher (I) eine Enolisierung des benachbarten Carbonyls zuläßt, steht die Ketogruppe beim isomeren Fenchon (V) zwischen zwei quartären Kohlenstoffatomen, ist also ungewöhnlich reaktionsträge. Ebensovienig wie E. Wedekind und R. Stüs-

*) I. Mitteil.: W. Treibs, B. **70**, 85 [1937] (I. Lorenz, Diplomarbeit, Leipzig 1949).

¹⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **19**, 120 [1898].

²⁾ W. Treibs, unveröffentlichte Versuche [1936].

³⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **183**, 607 [1926].

⁴⁾ B. **56**, 640 [1923].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **63**, 548 [1893]; **67**, 357 [1895].

⁶⁾ Y. Asahina u. M. Ishidate, B. **61**, 533 [1928]; **68**, 947 [1935].

⁷⁾ F. Reinartz u. W. Zanke, B. **69**, 2259 [1936].

ser⁸⁾ glückte uns die Darstellung einer Fenchon-sulfonsäure nach der Reychlerschen Umsetzung¹⁾; die Mischung von konz. Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid wirkte auf das Keton überhaupt nicht ein.

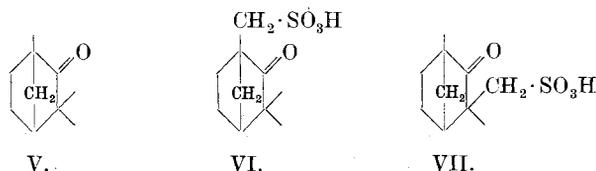
Wir fanden nun, daß Fenchon leicht mit Schwefeltrioxyd reagiert, wobei wir das Keton entweder unverdünnt oder in einem Gemisch von Eisessig und Essigsäureanhydrid umsetzten:



Aus dem oftmals halbfesten Reaktionsprodukt konnte durch Extraktion mit trockenem Benzol eine gut krystallisierte Monosulfonsäure $C_{10}H_{15}O \cdot SO_3H$ vom Schmp. 68° isoliert werden. Da das sehr hygroskopische Verhalten dieser Säure die analytische Untersuchung erschwerte, wurde die Bruttozusammensetzung zusätzlich durch Analysen verschiedener Derivate sichergestellt.

Die Carbonylgruppe der Fenchon-sulfonsäure ist nach der gebräuchlichen Nachweismethode mittels Hydroxylamins⁹⁾ überhaupt nicht feststellbar. Bei der Behandlung der freien Sulfonsäure mit überhitztem Wasserdampf wurde ein teilweise verändertes Keton mit ungesättigten Eigenschaften regeneriert.

Als Substitutionsstellen für die Sulfogruppe kommen die neben der Carbonylgruppe stehende quartäre Methylgruppe (ω -Fenchon-sulfonsäure, VI) oder eine der geminalen Methylgruppen (π -Fenchon-sulfonsäure, VII) in Frage:



Ein Vergleich mit den obengenannten drei Sulfonierungsmethoden des Camphers ließ annehmen, daß die Einwirkung von Schwefeltrioxyd auf Fenchon mit dem Darstellungsverfahren von Kipping und Pope⁵⁾ mittels Oleums und nicht mit der Reychlerschen Abwandlung¹⁾ in Parallele zu setzen sei, daß also unserer Säure die Formel VII einer π -Sulfonsäure zukomme. Von vornherein war zu erwarten, daß die restlose Konstitutionsaufklärung dieser Fenchon-sulfonsäure durch stufenweise Überführung in bekannte Verbindungen erheblich größere Schwierigkeiten bereiten würde, als dies bei den Campher-sulfonsäuren der Fall war, da das reaktionsträge Fenchon und seine Umwandlungsprodukte bei weitem nicht so erschöpfend bearbeitet sind wie der Campher und seine Derivate. Verschiedene Erscheinungen und Umwandlungen sprechen jedoch mehr für eine Analogie unserer Säure zu der Reychlerschen ω -Campher-sulfonsäure (III).

Die Sulfonierung des Camphers nach Kipping und Pope⁵⁾ führt aus bislang unbekanntem Gründen zu einem racemischen Reaktionsprodukt, während

⁸⁾ B. 56, 1557 [1923].

⁹⁾ z. B. H. Schultes, Angew. Chem. 47, 258 [1934].

die Asymmetrie des Fenchons bei der Behandlung mit Schwefeltrioxyd ebenso wie der sterische Bau des Camphers bei der Reychlerschen Abwandlung¹⁾ erhalten bleibt. Die Fenchon-sulfonsäure zeigt den gleichen Drehungssinn wie das zugrundeliegende Keton. Ihre spezifische Drehung ist in Chloroform ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}: +35.63^{\circ}$) erheblich höher als in Wasser ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}: +26.33^{\circ}$) und Äthanol ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}: +24.15^{\circ}$). Die Salze des Natriums, Kaliums, Cadmiums, Bariums und Silbers sind in Wasser leicht löslich und gut krystallisierbar. Ordnet man diese Salze nach steigender spezifischer Drehung, so ergibt sich im wesentlichen die gleiche Reihenfolge wie bei den entsprechenden Salzen der ω -Campher-sulfonsäure von Reychler¹⁾:

Salz:	$[\alpha]_{\text{D}}$ Fenchon-sulfonsäure	$[\alpha]_{\text{D}}$ ω -Campher-sulfonsäure
Silber	+ 18.79°	+ 14.6°
Natrium	+ 20.28°	—
Barium	+ 20.70°	+ 15.3°
Cadmium	+ 21.71°	+ 14.8°
Kalium	+ 24.35°	+ 18.4°

Der Methylester vom Schmp. 49° wurde aus der freien Säure und Diazo-methan mit guter Ausbeute gewonnen.

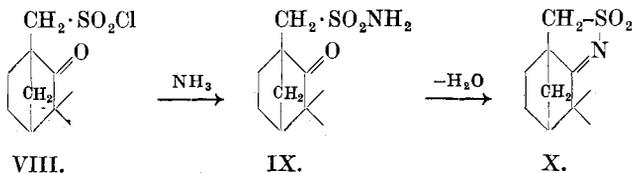
Das Chlorid (VIII) vom Schmp. 52°, mittels Thionylechlorids aus der *d*-Fenchon-sulfonsäure dargestellt und nur in reinem Zustande längere Zeit beständig, konnte durch Reduktion mit naszierendem Wasserstoff in das ölige Fenchon-thiol $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}\cdot\text{SH}$ übergeführt werden, das den unangenehmen Geruch der niederen Mercaptane nicht zeigt. Durch Oxydation mittels Eisen(III)-chlorids oder molekularen Sauerstoffs ließ es sich in das krystallisierte Fenchon-disulfid $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{OS})_2$ vom Schmp. 63° überführen.

Außerdem wurde die Säure durch das gut krystallisierende Anilid vom Schmp. 96.5° charakterisiert.

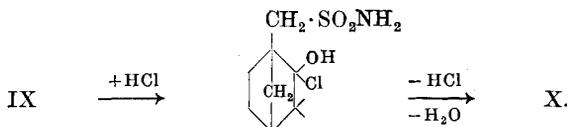
Aufschlußreiche Ergebnisse zeitigte die Umsetzung des Säurechlorids VIII mit Ammoniak. Genau so wie Reychler¹⁾ bei der gleichen Behandlung seines Säurechlorids erhielten wir zwei durch fraktionierte Krystallisation trennbare Reaktionsprodukte. Für dieses merkwürdige Verhalten des ω -Campher-sulfonsäurechlorids gegenüber Ammoniak gaben A. E. Armstrong und T. M. Lowry¹⁰⁾ eine befriedigende Erklärung, die sich widerspruchslos auf unsere Fenchonsulfonsäure übertragen läßt. Die Verbindung vom tieferen Schmp. 103° ist das eigentliche Sulfonsäureamid $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$ (IX), die höher schmelzende vom Schmp. 141.5° stellt eine tricyclische Verbindung dar, die wir als Anhydramid $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{SO}_2\text{N}$ (X) bezeichnen, da sie aus dem Amid durch Austritt von 1 Mol. Wasser zwischen der Carbonylgruppe und der Aminogruppe hervorgegangen ist. Erteilen wir der *d*-Fenchon-sulfonsäure auf Grund ihrer der Reychlerschen Säure III ähnlichen Eigenschaften und Abwand-

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London 81, 1444 [1902].

lungen die Formel VI einer ω -Sulfonsäure, so läßt sich die Bildung des Anhydramids X aus Ammoniak und dem Säurechlorid VIII über das Säureamid durch folgende Formelreihe darstellen:



Die Überführung des Säureamids IX in das Anhydramid X, die wir durch kurzes Erwärmen mit konz. Salzsäure oder durch Behandeln mit kalter konz. Schwefelsäure bewirken konnten, kann nach dem Vorgang von Armstrong und Lowry¹⁰⁾ in folgender Weise erklärt werden:



Wir werden versuchen, die aus einigen Derivaten und Abwandlungen gefolgerte Konstitution der *d*-Fenchon-sulfonsäure als ω -Sulfonsäure durch systematische Umwandlung in bekannte Verbindungen zu erhärten.

Der Firma Schimmel in Miltitz danken wir für die Überlassung von Materialien. Die Mikroanalysen wurden von R. Martin vom Chemischen Institut der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche.

d-Fenchon-sulfonsäure (VI oder VII): Die Umsetzung von *d*-Fenchon mit Schwefeltrioxyd wurde in bequemer und leicht regelbarer Form derart vorgenommen, daß 30 g Fenchon oder ihre Lösung in einem Schliffkolben über ein weites Verbindungsrohr mit einem zweiten Schliffkolben, der 70-proz. Oleum enthält, in Verbindung stand. Wurde diese Apparatur evakuiert und der mit Oleum gefüllte Kolben entsprechend erwärmt, dann sublimierte das Schwefeltrioxyd mit der gewünschten Geschwindigkeit in das Fenchon über. Im Verlaufe der Reaktion färbte sich das Reaktionsprodukt dunkel und wurde zunehmend zähflüssiger. Durch Wasserdampfdestillation wurde nicht umgesetztes Fenchon abgetrennt. Die nach dem Eindampfen des Rückstandes der Wasserdampfdestillation i. Vak. verbliebene zähe Flüssigkeit wurde mehrmals einige Stunden mit heißem Benzol extrahiert. Beim Erkalten der benzolischen Auszüge schieden sich farblose Krystalle der *d*-Fenchon-sulfonsäure aus. Die Mutterlaugen lieferten bei wiederholtem Einengen noch weitere Krystallisationen. Die Säure wird aus heißem, trockenem Benzol umkrystallisiert, wobei für rasches Arbeiten unter vollkommenem Ausschluß von Feuchtigkeit Sorge getragen werden muß, da sie sehr hygroskopisch ist. Sie hält ein Mol. Wasser besonders fest gebunden; Ausb. 32 g (64.87% d. Th.). Sie schmilzt wasserhaltig bei 68° und ist in Wasser, Aceton und absol. Alkohol leicht, in Petroläther und kaltem Benzol schwer löslich. $[\alpha]_D^{20}$ in Äthanol: +24.15° (3.16-proz. Lösg.); $[\alpha]_D^{20}$ in Wasser: +26.33° (4.58-proz. Lösg.); $[\alpha]_D^{20}$ in Essigester + Äthanol (9:1; zum Vergleich mit der Reichlerschen Säure): +27.06° (4.24-proz. Lösg.); $[\alpha]_D^{20}$ in Chloroform: +35.63° (3.23-proz. Lösg.).

Natrium-, Kalium-, Barium-, Cadmium- und Silbersalz der *d*-Fenchon-sulfonsäure: Zu der Lösung von einem Mol *d*-Fenchon-sulfonsäure (VI oder VII) in wenig heißem Wasser wurde etwa $\frac{1}{2}$ Mol des betr. Metallcarbonats hinzugefügt und bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Die zur Trockne eingedampften und mit Methanol aufgenommenen Salze wurden mit Äther gefällt. Bis auf das Silbersalz enthielten sie alle wechselnde Mengen Krystallwasser:

Salz:	Schmp.:	$[\alpha]_D^{19}$ in Wasser:	proz. Lösg.:	Krystallwasser je Mol.
Na-	218°	+ 20.28°	3.47	3
K-	266–267°	+ 24.35°	3.49	1.5
Ba-	>360° (Zers.)	+ 20.70°	2.69	2.5
Cd-	176°	+ 21.71°	3.78	4.0
Ag-	186°	+ 18.79°	3.57	—

$C_{10}H_{16}O_4Ag$ (339.2) Ber. C 35.40 H 4.46 Ag 31.80 Gef. C 35.84 H 4.37 Ag 31.48.

d-Fenchon-sulfonsäuremethylester: Aus 1 g Fenchon-sulfonsäure (VI oder VII), in absol. Äther gelöst, wurde mittels überschüss. Diazomethan-Lösung der Methyl-ester hergestellt. Nach dem Fällen aus alkohol. Lösg. mit Wasser schmilzt er bei 49°; Ausb. prakt. quantitativ. In Wasser schwer, in Äther und Chloroform ziemlich, in Methanol und Äthanol leicht löslich; $[\alpha]_D^{17}$: + 39.96° (2.26-proz. in Chloroform).

$C_{11}H_{16}O_4S$ (246.3) Ber. C 53.63 H 7.37 S 13.02 Gef. C 54.32 H 7.53 S 13.19
Äquiv.-Gew. 246.32 Äquiv.-Gew. 247.38 (Verseif.).

d-Fenchon-sulfonsäurechlorid (VIII): 20 g *d*-Fenchon-sulfonsäure (VI oder VII) wurden mit 45 g Thionylchlorid bis zur Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids i. Vak. wurde der gelbliche krystalline Rückstand aus Petroläther umkrystallisiert. Ausb. 18 g (89.95% d. Th.); weiße Nadeln aus Petroläther vom Schmp. 52°. Leicht löslich in Äther, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, schwer in kaltem Wasser. $[\alpha]_D^{25}$: + 23.55° (1.88-proz. in Tetrachlorkohlenstoff).

$C_{10}H_{15}O_3SCl$ (250.74) Ber. C 47.90 H 6.03 Gef. C 48.27 H 6.83.

d-Fenchon-thiol: 3 g des Sulfonsäurechlorids VIII wurden mit 26 ccm Salzsäure (d 1.12) und 5.2 g fein zerkleinertem Zinn bei 50° reduziert. Nach 12-stdg. Stehenlassen wurde das dunkelgefärbte Öl durch Wasserdampfdestillation gereinigt; Ausb. 1.4 g (63.49% d. Th.). d_4^{20} : 1.070; $[\alpha]_D^{14.5}$: + 19.47° (5.74-proz. in Chloroform).

$C_{10}H_{16}OS$ (184.3) Ber. C 65.17 H 8.75 Gef. C 65.58 H 8.24.

Das Thiol gibt mit Nitroprussidnatrium die für die SH-Gruppe charakteristische Violettfärbung und liefert mit Quecksilber(II)-chlorid eine schwer lösliche, weiße Quecksilberverbindung.

d-Fenchon-disulfid wurde aus dem Fenchon-thiol entweder durch Oxydation der alkohol. Lösg. mit Eisen(III)-chlorid-Lösung oder durch Versetzen der alkohol. Lösg. mit konz. Ammoniak-Lösung und Verdunsten des Lösungsmittels in großen, farblosen Nadeln vom Schmp. 63° erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Fällen der alkohol. Lösg. mit Wasser. Das Disulfid ist in den gebräuchl. organ. Lösungsmitteln wie Äthanol, Äther, Chloroform, Benzol und Petroläther leicht löslich; $[\alpha]_D^{25}$: -51.41° (2.11-proz. in Chloroform).

$C_{20}H_{30}O_2S_2$ (366.6) Ber. C 65.53 H 8.25 S 17.49 Gef. C 65.19 H 8.28 S 17.40.

d-Fenchon-sulfonsäureanilid: Aus je 1 g *d*-Fenchon-sulfonsäurechlorid (VIII) und Anilin wurde mit nahezu quantitativer Ausbeute das Anilid vom Schmp. 96.5° hergestellt. Das durch Fällen der alkohol. Lösg. mit Wasser gereinigte Anilid ist in Methanol und Äthanol leicht, in Chloroform und Äther schwer löslich; $[\alpha]_D^{18.5}$: + 46.30° (3.52-proz. in Alkohol).

$C_{16}H_{21}O_3NS$ (307.4) Ber. C 62.51 H 6.89 N 4.56 Gef. C 63.30 H 7.27 N 5.18.

d-Fenchon-sulfonsäureamid (IX) und *d*-Fenchon-sulfonsäureanhydramid (X): 1 g *d*-Fenchon-sulfonsäurechlorid (VIII) wurde mit überschüss. konz. Ammoniak-Lösung umgesetzt. Nach anfangs heftiger Reaktion wurde noch einige Stunden auf dem Wasserbade erhitzt.

a) *d*-Fenchon-sulfonsäureanhydramid (X): Beim Abkühlen der ammoniakal. Lösung schied sich zunächst das Anhydramid in farblosen, blättchenförmigen Kry-

stallen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser bei 141.5° schmolzen. Es ist in Äther schwer, in Äthanol, Chloroform und Benzol leicht löslich. $[\alpha]_D^{25}$ in Chloroform: +97.60° (1.90-proz. Lösg.); $[\alpha]_D^{25}$ in Benzol: +101.8° (2.59-proz. Lösg.).

$C_{16}H_{15}O_2NS$ (213.3) Ber. C 56.31 H 7.09 N 6.57 Gef. C 56.75 H 7.29 N 7.05.

b) *d*-Fenchon-sulfonsäureamid (IX): Nach sorgfältiger Abtrennung des Anhydramids durch wiederholtes Einengen der Mutterlauge von a) krystallisierte schließlich aus der konz. Lösung das leicht lösliche Amid aus. Es bildet weiße Nadeln vom Schmp. 103° und ist in Äthanol, Aceton, Chloroform und heißem Benzol leicht, in kaltem Benzol und Petroläther hingegen schwer löslich; $[\alpha]_D^{25}$: +46.00° (3.10-proz. in Chloroform).

$C_{16}H_{17}O_2NS$ (231.3) Ber. C 51.92 H 7.41 N 6.06 Gef. C 52.28 H 7.06 N 6.53.

c) Zur Überführung in das Anhydramid wurde das Amid kurze Zeit mit konz. Salzsäure erhitzt oder in kalter konz. Schwefelsäure gelöst, worauf nach wenigen Minuten das Anhydramid in Blättchen vom Schmp. 141° auskrystallisierte (Misch-Schmp. mit Anhydramid a). Dagegen konnte die Überführung des Amids in das Anhydramid durch Anwendung wasserabspaltender Mittel, wie durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid oder durch Stehenlassen über Diphosphorpentoxid, nicht erreicht werden.

73. Hermann Richtzenhain: Oestrogene Stilben- und Diphenyläthan-Derivate, II. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 8. April 1949.)

Es wird über eine verbesserte Synthese von 4,4'-Dioxy-2,2'-diäthylstilben sowie über einige Methoxy-äthylbenzoesäuren berichtet.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ über die Synthesen des 3,3'-Dioxy-2,2'-diäthylstilbens sowie einiger weiterer oestrogener Verbindungen erwähnte ich die Absicht, 4,4'-Dioxy-2,2'-diäthylstilben (I) sowie das α,β -Bis-[4-oxy-2-äthylphenyl]-äthan (II) darzustellen. Leider konnte ich wegen des Fehlens der Originalliteratur erst nach Abschluß der Versuche feststellen, daß beide Verbindungen bereits bekannt waren. W. H. Linnell und H. S. Shaikmahamud²⁾ stellten aus 4-Methoxy-2-äthylbenzaldehyd den Thioaldehyd her; diesen verwandelten sie durch Erhitzen mit Kupferpulver in 4,4'-Dimethoxy-2,2'-diäthylstilben (III), welches zu I entmethyliert wurde. B. R. Baker³⁾ stellte aus dem gleichen Aldehyd über die Dihydroverbindung des Aldazins das α,β -Bis-[4-methoxy-2-äthylphenyl]-äthan (IV) her, welches zu II entmethyliert wurde.

Meine Synthese von I nimmt den gleichen Verlauf wie die von Linnell und Shaikmahamud beschriebene, wobei ich allerdings eine Ausbeute von 25% (bez. auf Methoxy-äthylbenzaldehyd) erzielen konnte gegenüber 0.6% (bez. auf Thioaldehyd) der englischen Autoren. II erhielt ich durch Hydrierung von III und Entmethylierung. Die Schmelzpunkte der Verbindungen I–IV stimmen mit den Literaturangaben überein. I und II erwiesen sich erst bei einer Dosierung von 1 mg pro Maus wirksam.

¹⁾ I. Mitteil.: H. Richtzenhain u. M. Meyer-Delius, B. 81, 81 [1948].

²⁾ Quart. Journ. of Pharmacy and Pharmacology 15, 384 [1942].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 65, 1572 [1943]; von dieser bereits in der I. Mitteil. zitierten Arbeit stand mir damals nur ein unvollständiges Referat zur Verfügung, aus welchem die Synthese von I nicht zu entnehmen war.