

Um ein analysenreines Produkt zu erhalten, wird die Substanz in verd. Salzsäure gelöst, die wäbr. Lösung ausgeäthert und darauf auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird aus einem Methanol/Äthanol-Gemisch umkristallisiert. Man erhält auf diese Weise das Dihydrochlorid des 1.3-Diaza-adamantans vom Schmp. 264 bis 266° (Zers.).

$C_8H_{14}N_2 \cdot 2HCl$ (211.1) Ber. N 13.27 Cl 33.59 Gef. N 13.37 Cl 33.79

Zur Darstellung der freien Base wird das Dihydrochlorid in Natronlauge gelöst und die Base mit Äther extrahiert. Der beim Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird bei 80° sublimiert und über Kaliumhydroxyd getrocknet; Schmp. 260–262° (im zugeschmolzenen Röhrchen). 1.3-Diaza-adamantan ist schwach hygroskopisch und leicht löslich in Wasser sowie in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

$C_8H_{14}N_2$ (138.2) Ber. C 69.52 H 10.21 N 20.27 Gef. C 69.44 H 10.16 N 19.98

119. Philip S. Bailey: Über die Ozonisierung von Camphen¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe]

(Eingegangen am 12. März 1955)

Bei der Ozonisierung von Camphen bei tiefen Temperaturen entsteht in inerten Lösungsmitteln ein Ozonid, in polaren Lösungsmitteln entstehen Hydroperoxyde. Diese Zwischenprodukte können wegen ihrer Instabilität nicht isoliert werden, erleiden vielmehr bei Temperaturen um 0° unter starker Wärmeentwicklung Umlagerungen zu Cyclopentan-Derivaten. Die Reduktion der methanolischen Ozonisierungslösung bei tiefen Temperaturen ergibt in guten Ausbeuten Camphenilon.

Im Gegensatz zu den Aussagen eines Patentes von 1905²⁾, daß bei der Ozonolyse von Camphen (I) lediglich Camphenilon und Formaldehyd gebildet werden, fanden 1909 F. W. Semmler³⁾ und 1910 C. Harries⁴⁾, daß dabei in der Hauptsache Umlagerungsprodukte entstehen. Semmler, der Chloroform als Lösungsmittel benutzte, berichtete die Isolierung eines öligen Ozonides, welches richtige Analysenwerte gab, sich aber beim Versuch einer Destillation zur δ -Oxy-camphenilonsäure (VIIa) zersetzte. Weiter erhielt er das entsprechende Lacton (V), eine ungesättigte Säure (vermutlich VIIIa) und Camphenilon (VI). Ausbeuten wurden nicht angegeben. Harries⁴⁾ ozonisierte in Eisessig und machte keinen Versuch, ein Ozonid zu isolieren. Er erhielt das Lacton V in 50-proz. Ausbeute. Camphenilon konnte er nicht isolieren, jedoch seine Anwesenheit durch die Bildung einer geringen Menge seines Semicarbazons beweisen.

Im Hinblick auf neuere Anschauungen über den Verlauf der Ozonolyse⁵⁾ schien es wünschenswert, die Ozonisierung von Camphen unter folgenden Gesichtspunkten erneut zu untersuchen:

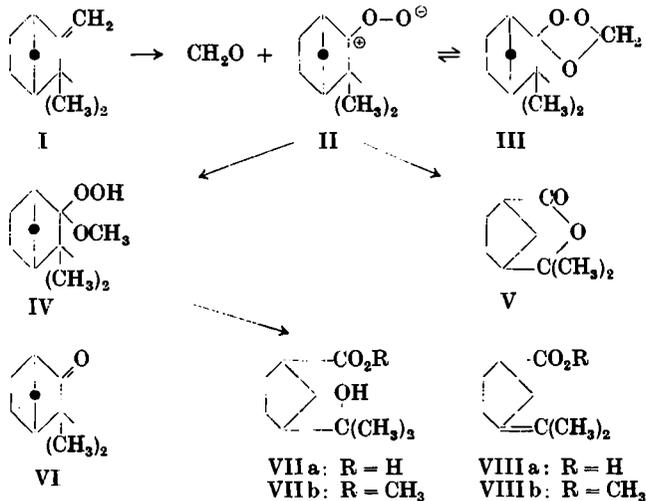
¹⁾ VII. Mitteil. über den Verlauf der Ozonspaltung; VI. Mitteil.: G. Lohaus, Chem. Ber. 87, 1708 [1954].

²⁾ Chem. Fabrik auf Aktien, vorm. E. Schering, Dtsch. Reichs-Pat. 161 306; C. 1905 II, 180; Frdl. 8, 1330 [1905]. ³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 247 [1909].

⁴⁾ C. Harries u. B. J. Palmen, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1432 [1910].

⁵⁾ R. Criegee u. G. Wenner, Liebigs Ann. Chem. 564, 9 [1949]; R. Criegee u. G. Lohaus, Chem. Ber. 86, 1 [1953]; R. Criegee, Liebigs Ann. Chem. 588, 1 [1953]; R. Criegee, G. Blust u. H. Zinke, Chem. Ber. 87, 766 [1954]; G. Lohaus, Chem. Ber. 87, 1708 [1954].

- a) Wird ein stabiles Ozonid gebildet ?
 b) Welches sind die Bedingungen der Umlagerungen ?
 c) Kann Camphenilon in guten Ausbeuten erhalten werden ?



Zur Klärung dieser Fragen wurde die Ozonolyse von Camphen sowohl in inerten Lösungsmitteln (Pentan, Hexan und Methylchlorid) als auch in polaren Lösungsmitteln (Methanol, Eisessig und Propionsäure) untersucht. Wegen der Flüchtigkeit einiger Reaktionsprodukte und wegen des häufigen Auftretens schwer trennbarer Gemische waren die Ausbeuten nicht immer gut, und nicht alle Reaktionsprodukte wurden identifiziert. Trotz dieser Schwierigkeiten erscheinen die Resultate berichtenswert.

Führte man die Reaktion in Pentan bei tiefen Temperaturen durch und versuchte, das Reaktionsgemisch durch Eindampfen der Mutterlauge aufzuarbeiten, so trat stets Verpuffung ein. In Hexan war die Reaktion leichter zu kontrollieren. Nach Beendigung der Ozonolyse nahm man das Reaktionsgemisch aus dem Kältebad und ließ es sich erwärmen. Bei etwa 0° begann eine Wärmeentwicklung, die bis zum Sieden des Gemisches führte. Dabei trat deutlicher Geruch nach Formaldehyd auf. Durch Abkühlen der Lösung erhielt man 18% des Lactons V und durch Destillation des Filtrats 35% einer ungesättigten Säure, die die richtigen Analysenwerte für VIIIa gab. Der Rückstand war ein untrennbares Gemisch, welches, seinem hohen Siedepunkt nach zu urteilen, größtenteils aus Umlagerungsprodukten wie V, VII und VIII bestanden haben dürfte. Die starke Wärmeentwicklung, die bei 0° einsetzt, ist zweifellos ein Anzeichen für die Umlagerung, die unterhalb dieser Temperatur nicht stattfindet.

In Methylchlorid-Lösung wurden Hinweise dafür erhalten, daß die sich umlagernde Verbindung das Ozonid war. Nach teilweiser Verdampfung des Lösungsmittels ergab das Reaktionsgemisch mit Natriumjodid eine starke

Jodausscheidung, reagierte jedoch nicht mit Bleitetraacetat. Im Gegensatz zu den Aussagen von Semmler³⁾ konnte jedoch kein stabiles Ozonid erhalten werden. Bei vollständiger Verdampfung des Methylchlorids erfolgte sehr bald Verpuffung des Rückstandes^{5a)}. Wahrscheinlich zersetzt sich das Ozonid zuerst zu dem Zwitterion II. Seine Umwandlung zu dem Lacton V würde denselben Typ einer Umlagerung darstellen, wie er in andern anomalen Ozonolysen beobachtet wurde⁶⁾. Die Bildung von VIIa wurde wahrscheinlich durch die Gegenwart einer geringen Menge Wasser verursacht, wobei VIIa entstand, dessen Umwandlung zu VIIIa durch Destillation bekannt ist³⁾. In einem andern Versuch wurde in Methylchlorid ozonisiert und das Ozonid durch Eingießen der Lösung in kalten Eisessig zersetzt, wodurch man das Lacton in 32-proz. Ausbeute erhielt.

Führte man die Ozonolyse in Methanol durch, so gab das kalte Reaktionsgemisch einen starken Test mit Natriumjodid, und die Sauerstoffentwicklung nach Zusatz von Bleitetraacetat zeigte die Anwesenheit eines Hydroperoxyds an. Auch in diesem Fall war beim Ansteigen der Temperatur eine starke Wärmeentwicklung zu beobachten, die das Lösungsmittel zum Sieden brachte. Nach dieser Reaktion fiel ein Test mit Bleitetraacetat negativ aus. Jodometrische Bestimmungen ergaben dann nur noch etwa 15% d.Th. an aktivem Sauerstoff. Ähnliche Resultate wurden in Propionsäure bei etwa -25° erhalten.

Nach einer Ozonisierung in Methanol wurde versucht, durch Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. bei tiefer Temperatur das Hydroperoxyd IV zu isolieren, jedoch verpuffte der Rückstand bei Berührung mit einem Glasstab.

Bei den Versuchen in Methanol wurde eine Ausbeute von 53–54% des rohen Methylesters der δ -Oxy-camphenilonsäure³⁾ (VIIb) zusammen mit einem Gemisch anderer Umlagerungsprodukte sowie Camphenilon (VI) erhalten. Da das Lacton V in diesem Fall nicht auftritt, und da gezeigt werden konnte, daß es unter den Bedingungen der Umlagerung gegenüber Methanol beständig ist, muß die Bildung des Esters VIIb durch eine direkte Umlagerung des Hydroperoxyds IV und nicht des Zwitterions II erfolgt sein.

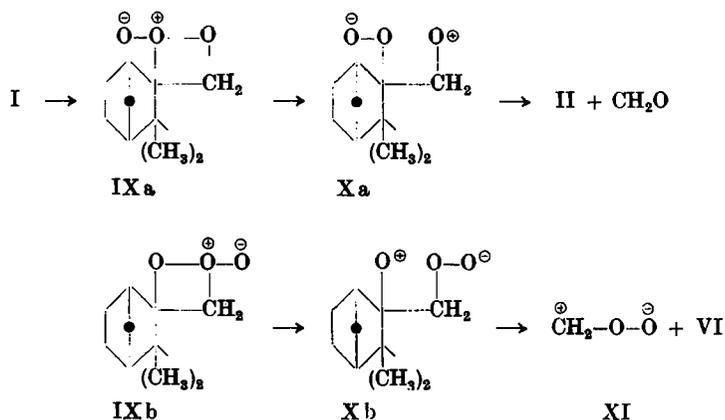
Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches aus dem Versuch mit Propionsäure ergab 29% Camphenilon und etwa 30–32% eines Gemisches von Umlagerungsprodukten, das u. a. 11% des Lactons V enthielt.

Mit dem Ziel, eine gute Ausbeute an Camphenilon zu erhalten, wurde die Ozonolyse in Methanol bei tiefer Temperatur durchgeführt und in der Kälte mit Natriumjodid reduziert, ehe Umlagerung eintreten konnte. Die Menge des frei gesetzten Jods entsprach etwa 85% d.Theorie. In einer Ausbeute von ca. 75% wurde Camphenilon (VI) erhalten. Dieses stellt bei weitem die beste Ausbeute dar, die je bei der Ozonolyse von Camphen erzielt wurde.

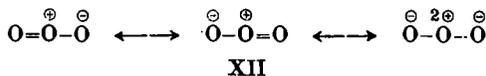
^{5a)} Die Instabilität von Camphenozonid dürfte durch das Zusammentreffen von Peroxydbindung und Ringspannung bedingt sein. Auch das Ozonid von Metylen-cyclobutan verpufft schon unterhalb von Zimmertemperatur (H. Zinke, unveröffentlicht).

⁶⁾ Zusammenfassung: J. E. Leffler, Chem. Reviews 45, 385 [1949]; für den wahrscheinlichen Mechanismus s. R. Criegee, P. deBruyn u. G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. 583, 19 [1953].

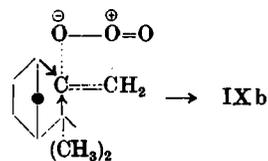
Die beschriebenen Ergebnisse führen zu der interessanten Folgerung, daß von den zwei möglichen Zwitterionen II und XI überwiegend II gebildet wird. Dies wird nicht nur durch die Bildung und Umlagerung des Hydroperoxyds IV in polaren Lösungsmitteln, sondern auch durch die Entstehung des Ozonides III in inerten Lösungsmitteln gezeigt. In Analogie zu früheren Ergebnissen⁵⁾ könnte dieses aus II und Formaldehyd gebildet werden, nicht aber aus XI und Camphenilon. Die Versuche in Methanol liefern die besten quantitativen Ergebnisse. Wenn man berücksichtigt, daß die Reduktion mit Natriumjodid vor der Umlagerung 85 %, danach jedoch nur noch 15 % Produkte mit akt. Sauerstoff anzeigt, sowie daß nur das Zwitterion II und sein Hydroperoxyd IV diese Umlagerung erleiden können, kommt man zu dem Schluß, daß das Zwitterion II in etwa 70-proz. Ausbeute entsteht.



Die überwiegende Bildung von II an Stelle von XI steht im Gegensatz zu der Voraussage, die sich von der Annahme von J. P. Wibaut und Mitarbeitern⁷⁾



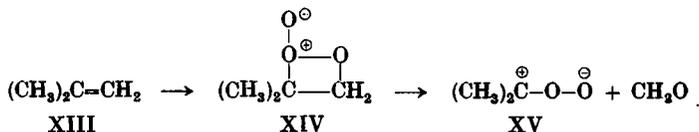
herleitet, daß der Angriff von Ozon auf eine Doppelbindung elektrophil ist, und daß Ozon ein Bastard aus überwiegend den Strukturen XII ist.



In diesem Falle sollte nämlich infolge des induktiven Effekts des aliphatischen Rings (Regel von Markownikoff) Ozon das Camphen so angreifen, daß vorzugsweise das Molozonid IXb und nicht IXa entstände, und dieses sollte zu dem Zwitterion XI führen.

⁷⁾ J. P. Wibaut, F. L. J. Sixma, L. W. F. Kampschmidt u. H. Boer, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **69**, 1355 [1950]; F. L. J. Sixma, H. Boer u. J. P. Wibaut, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **70**, 1005 [1951]; J. P. Wibaut u. F. L. J. Sixma, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 761 [1952].

Den Resultaten bei Camphen ähnlich sind die Ergebnisse der Ozonolyse des Isobutylylens, wobei als Hauptprodukt das Ozonid entstand⁸⁾.

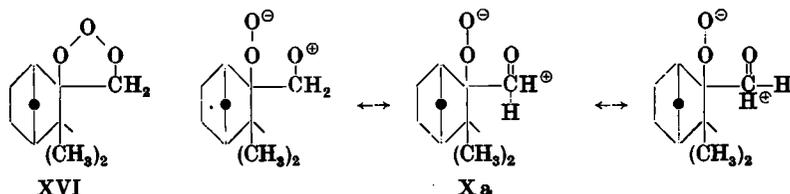


Dieses kann nur aus dem Zwitterion XV und Formaldehyd und nicht aus Aceton und dem Zwitterion XI gebildet werden. Das bedeutet, wenn man einen elektrophilen Angriff von Ozon der Struktur XII annimmt, wiederum eine Addition entgegen der Regel von Markownikoff.

Gegenwärtig herrscht Ungewißheit, ob Ozon eine Struktur mit einem stumpfen oder spitzen Winkel zukommt⁹⁾. Nur bei einer stumpfwinkligen Struktur würde XII von Bedeutung sein. Bei einer spitzwinkligen Struktur, wie sie von Dewar¹⁰⁾ bevorzugt wird,

könnte eine Addition vielleicht über die Bruchstücke $\begin{array}{c} \ominus \\ \text{O}-\text{O} \\ \ominus \end{array}$ und O^\ominus verlaufen. Addieren sich diese nach der Markownikoffschen Regel, so müssen, im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen, die Zwitterionen II bzw. XV entstehen.

Eine Alternative ist möglicherweise die Addition des Ozons mit den endständigen Sauerstoffatomen zu einem Zwischenprodukt XVI, die unabhängig von der Größe des Winkels am Sauerstoff eintreten kann.



In diesem Fall ist es von Bedeutung, an welcher Stelle der Sauerstoffring aufgeht, und das würde von der relativen Beständigkeit der entstehenden Primärprodukte abhängig sein. Vielleicht ist Xa infolge Hyperkonjugation beständiger als Xb.

Die Arbeit wurde ermöglicht durch die Erteilung eines Fullbright-Research-Award des US.-State-Departments und einer einjährigen Beurlaubung durch die University of Texas, wofür ich beiden Stellen zu Dank verpflichtet bin.

Weiterhin gilt mein Dank Hrn. Prof. Dr. Criegee für die freundliche Aufnahme in seinem Institut, für zahlreiche Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung dieser Untersuchung sowie Hrn. Dr. Lohaus für Hilfe bei den Vorbereitungen des Manuskripts.

Beschreibung der Versuche

Das Camphen (I), Sdp. 158–159°, Schmp. 45–47°, wurde freundlicherweise von der Lech-Chemie, Gersthofen, zur Verfügung gestellt.

Ozonolyse in inerten Lösungsmitteln

a) in Pentan: 10 g Camphen in 60 ccm Pentan wurden bei –70° bis zur Blaufärbung der Lösung mit 3-proz. Ozon behandelt. Das Reaktionsgemisch explodierte beim Versuch, das Lösungsmittel i. Vak. bei etwa 30° abzudampfen.

⁸⁾ R. Criegee, G. Blust u. H. Zinke, Chem. Ber. 87, 766 [1954].

⁹⁾ M. J. S. Dewar, J. chem. Soc. [London] 1948, 1299; H. S. Gutowsky u. E. M. Petersen, J. chem. Physics 18, 564 [1950]; B. T. Darling u. J. A. Weiss, J. chem. Physics 20, 747 [1952]; A. Potier, J. Chim. physique Physico-Chim. biol. 50, 10 [1953].

¹⁰⁾ M. J. S. Dewar, J. chem. Soc. [London] 1948, 1299.

b) in Methylchlorid: 5 g Camphen in 50 ccm Methylchlorid wurden bei -70° bis zur Blaufärbung ozonisiert. Durch Verdampfen des Lösungsmittels wurde auf etwa 15 ccm eingengt und mit diesem Rückstand Tests mit Natriumjodid (stark positiv) und Bleitetraacetat (negativ) durchgeführt. Bei vollständiger Entfernung des Lösungsmittels verpuffte der Rückstand.

In einem ähnlichen Versuch wurde das Reaktionsgemisch in kaltem Eisessig gegossen, mit Natriumjodid reduziert, mit Äther extrahiert und der Äther verdampft. Von dem Rückstand kristallisierten aus kaltem Äther 1.8 g (32% d.Th.) des Lactons V vom Schmp. $94-96^{\circ}$ ¹¹⁾.

c) in Hexan: Man ozonisierte eine Lösung von 10 g Camphen in 50 ccm Hexan bei -50° bis zur Blaufärbung und ließ sie sich dann auf Zimmertemperatur erwärmen. Bei etwa 0° begann eine Wärmetwicklung, die die Lösung zum Sieden brachte. Es trat starker Geruch nach Formaldehyd auf. Durch Abkühlen des Reaktionsgemisches wurden 2 g (18% d.Th.) des Lactons V, Schmp. $92-94^{\circ}$, erhalten. Das Hexan wurde verdampft und der Rückstand durch Destillation in 4 Fraktionen zerlegt.

1. Sdp.₂₀ bis 70° , 2. Sdp._{0.8} $50-100^{\circ}$, 3. Sdp._{0.8} $100-105^{\circ}$, 4. Sdp._{0.8} $105-120^{\circ}$.

Die Hauptfraktion (3) (4 g, die andern Fraktionen betragen zusammen 2 g) wurde erneut destilliert und eine Mittelfraktion vom Sdp._{c.3} $89-90^{\circ}$ (n_D^{20} 1.4767) isoliert. Die Substanz war in verd. Natriumcarbonatlösung löslich und erwies sich als ungesättigt gegenüber Brom in Kohlenstofftetrachlorid. Die Analyse paßt auf die ungesättigte Säure VII 1 a.

$C_9H_{14}O_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 O 20.75 Gef. C 70.26 H 9.34 O 20.5

Ozonolyse in Methanol

8 g Camphen in 100 ccm Methanol wurden bei -50° mit 3-proz. Ozon bis zur Blaufärbung behandelt. Die kalte Lösung machte aus Natriumjodid Jod und aus Bleitetraacetat Sauerstoff frei, woraus die Anwesenheit eines Hydroperoxyds folgt. Wie bei den Versuchen in Hexan trat oberhalb 0° eine Selbsterwärmung ein, die das Gemisch zum Sieden brachte. Danach fiel der Test mit Bleitetraacetat negativ aus. Die quantitative Reduktion des Gemisches mit Natriumjodid und Natriumthiosulfat zeigte, daß etwa 15% Substanz mit akt. Sauerstoff erhalten geblieben war.

Nach Zugabe von Wasser extrahierte man mit Äther, trocknete den Extrakt mit Natriumsulfat, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und teilte den Rückstand durch Destillation bei 0.05 Torr in 2 Fraktionen vom Siedintervall $30-60^{\circ}$ (1.2 g) und $60-70^{\circ}$ (5.8 g) auf. Ihrem Geruch nach enthielt die erste Fraktion beträchtliche Mengen Camphenilol, während die zweite Fraktion überwiegend aus dem Methyl-ester der δ -Oxy-camphenilonsäure (VII b) bestand, entspr. einer Ausbeute von 53%. Redestillation ergab 4.9 g (45%) des Esters vom Sdp._{0.5} $69-72^{\circ}$. Zur Analyse wurde noch einmal destilliert und eine Fraktion vom Sdp._{0.1} $60-61^{\circ}$ verwendet.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186.2) Ber. C 64.49 H 9.74 O 25.77 Gef. C 65.1 H 9.2 O 25.5

Der Ester VII b wurde durch Hydrolyse mit 8-proz. Natriumhydroxyd und Äthanol zu der entsprechenden Säure VII a, die bei der Destillation das Lacton V vom Schmp. 93 bis 95° lieferte, identifiziert. Diese Reaktion wurde früher von Semmler³⁾ zur Charakterisierung des Esters verwendet.

In einem größeren Ansatz wurde versucht, die niedrig siedenden Substanzen, die jedesmal den Ester begleiteten, zu isolieren und zu charakterisieren. Eine befriedigende Reinigung ließ sich jedoch nicht erreichen. Die beste Fraktion (Sdp.₁₀ 94°) war ungesättigt, jedoch lag der Kohlenstoffwert der Analyse zu hoch für den ungesättigten Ester VIII b; wahrscheinlich war das Produkt durch Camphenilol verunreinigt.

Ozonolyse in Propionsäure

Durch eine Lösung von 20 g Camphen in 120 ccm Propionsäure wurde bei -30° bis zur Blaufärbung 3-proz. Ozon geleitet (126 l). Das Reaktionsgemisch verhielt sich wie

¹¹⁾ Semmler³⁾ gibt Schmp. $95-96^{\circ}$ an.

bei dem Versuch in Methanol. Vor dem Eintreten der Wärmeentwicklung fielen Versuche mit Bleitetraacetat positiv, danach negativ aus. Die Selbsterwärmung setzte bei etwa 0° ein und war genügend stark, um die Lösung zum Sieden zu bringen. Danach enthielt sie noch 10–15% Substanz mit akt. Sauerstoff. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den Versuchen in Methanol, lediglich wurde der Ätherextrakt vor dem Trocknen und Verdampfen durch Waschen von Propionsäure befreit. Die Destillation ergab 2 Fraktionen vom Sdp.₁₃ 60–85° (5.9 g) und Sdp._{0.5} 80–85° (7.2 g). Nach Geruch und Siedepunkt bestand der 1. Anteil hauptsächlich aus Camphenilon (29% Ausbeute, Semicarbazon, Schmp. 214–216°¹²⁾). Aus der 2. Fraktion wurden 2.5 g des Lactons (Schmp. 90 bis 95° aus kaltem Äther) isoliert. Der Rückstand wurde durch Destillation bei 0.05 Torr in 3 Fraktionen zerlegt.

1. 80–82°,
2. 82–86°,
3. 86–91°.

Alle Fraktionen waren stark ungesättigt und durften ihrem Siedepunkt nach wahrscheinlich hauptsächlich aus der ungesättigten Säure VIIIa bestanden haben. Es ließ sich jedoch keine analysenreine Probe gewinnen. Die Gesamtausbeute an umgelagerten Produkten (Fraktion 2 oben) betrug 32%. Bei der ersten Destillation hinterblieb ein dunkler viscoser Rückstand von 2.7 g.

Führte man die Reaktion in Eisessig bei 10° durch, so trat nach ihrer Beendigung keine Wärmeentwicklung auf, jedoch erwies es sich als schwierig, die Temperatur während der Ozonolyse bei 10° oder darunter zu halten. Es ließen sich vom Reaktionsgemisch 45% rohes Camphenilon (Sdp.₁₄ 66–80°) sowie 15% Umlagerungsprodukte erhalten.

Darstellung von Camphenilon

Eine Lösung von 10 g Camphen in 90 ccm Methanol wurde bei –35° bis –75° während 4 Stdn. bei einer Geschwindigkeit von 12–13 l pro Stde. mit 3-proz. Ozon bis zur Blaufärbung behandelt. Das überschüssige Ozon wurde durch einen Sauerstoffstrom entfernt und das kalte Gemisch durch einen Trockeneiskühler (um Camphenilon sicher zu kondensieren) in eine kalte Lösung von 75 ccm Methanol, 25 ccm Eisessig und 40 g Natriumjodid unter gründlicher Durchmischung durch Umschütteln eingegossen. Titration des ausgeschiedenen Jods wies auf eine 85-proz. Ausbeute einer Substanz mit akt. Sauerstoff hin. Die Aufarbeitung erfolgte wie in den übrigen Versuchen in Methanol. Destillation unter Normaldruck lieferte 8.9 g im Siedeintervall 160–195°, davon hatten alle Fraktionen einen starken Geruch nach Camphenilon. Durch nochmalige Destillation wurden 7.5 g (75%) vom Sdp.₁₁ 70–80° erhalten. Schmp. des Semicarbazons 214–216°.

Verwendete man in einem ähnlichen Versuch Propionsäure als Lösungsmittel, so ließ sich Camphenilon in einer Rohausbeute von 64% isolieren.

¹²⁾ Semmler³⁾ gibt Schmp. 223° an.