

SIEGFRIED BECKMANN und ONG SIEN LING¹⁾

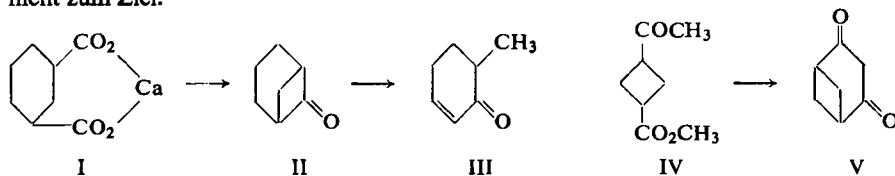
Synthesen in der Norpinanreihe. Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1)

Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Stuttgart-Hohenheim
(Eingegangen am 19. Dezember 1960)

Das äußerst unbeständige Bicyclo-[1.1.3]-heptandion-(2.4), sowie Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1) wurden synthetisiert. Die β -Ketosäure ist sehr widerstandsfähig gegenüber Decarboxylierungsversuchen und zeigt eine bemerkenswerte Neigung zur Öffnung des Vierrings und zur Hydrat- und Ketalbildung an der Carbonylgruppe des Vierrings.

Während die Grundkörper der Thujan-, Caran- und Camphanreihe synthetisch zugänglich geworden sind, ist der Grundkörper der Pinanreihe, das Norpinan (Bicyclo-[1.1.3]-heptan) bislang unbekannt geblieben.

Vor längerer Zeit hat O. STARK²⁾ durch Erhitzen von Calcium-hexahydro-isophthalat (I) ein Keton, angeblich Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6) (II), erhalten. Die Richtigkeit dieser Formulierung wurde aber wegen der zu hohen Molekularrefraktion angezweifelt und für das Keton die Struktur eines 1-Methyl-cyclohexen-(3)-ons-(2) (III) in Erwägung gezogen³⁾. Ein Vergleich des Starkschen Ketons mit III⁴⁾ sowie der IR-Spektren der zugehörigen Semicarbazone ergab die unzweifelhafte Identität beider Verbindungen. Die Bildung von III aus I läßt sich nur so deuten, daß primär tatsächlich II entsteht, das bei der erforderlichen hohen Reaktionstemperatur unter Öffnung des Vierrings in III übergeht. Alle Versuche, II zu fassen, blieben aber erfolglos; auch ein Ersatz von I durch das entsprechende Barium- oder Bleisalz führte nicht zum Ziel.



Wir versuchten nun, analog der Synthese des Ketonopinons⁵⁾, durch Umsetzung des Monomethylester-säurechlorids der *cis*-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.3)⁶⁾ mit Methylzinkjodid zum 1-Acetyl-cyclobutan-carbonsäure-(3)-methylester (IV) und aus diesem durch Ringschluß mit Natrium in Toluol zu Bicyclo-[1.1.3]-heptandion-(2.4)

¹⁾ Aus der Dissertat. ONG SIEN LING, Techn. Hochschule Stuttgart 1959.

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 2369 [1912].

³⁾ L. RUZICKA und H. TREBLER, Helv. chim. Acta **3**, 762 [1920]; **4**, 666 [1921].

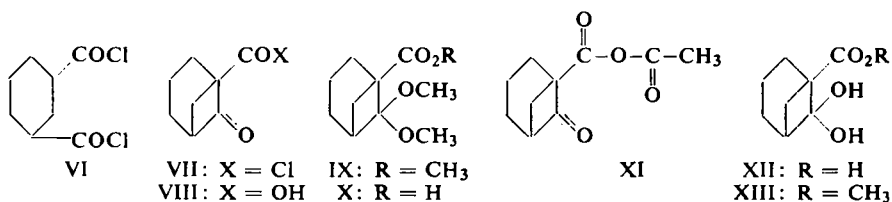
⁴⁾ A. KÖTZ und H. STEINHORST, Liebigs Ann. Chem. **379**, 16 [1911].

⁵⁾ P. C. GUHA und K. GANAPATHI, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1185 [1936]; G. KOMPPA und A. KLAMI, ebenda **70**, 788 [1937].

⁶⁾ E. R. BUCHMAN, D. H. DEUTSCH, J. C. CONLY, W. F. FINNEGAN, G. J. FUJIMOTO, A. L. HERZOG, D. R. HOWTON, M. MADOFF und H. M. WALBORSKY, Techn. Rep. Calif. Inst. Technol. **1951**, 120.

(V) zu gelangen. V wurde als gelbliches kristallines Produkt erhalten, das sich als noch zersetzlicher erwies als Ketonopinon und daher weder gereinigt noch analysiert werden konnte.

Nachdem verschiedene Versuche, ausgehend sowohl von Cyclohexan- als auch Cyclobutanverbindungen, den Norpinanring zu schließen, fehlgeschlagen waren, gelang es uns, aus Hexahydro-isophthalsäure-dichlorid (VI) durch intramolekulare Chlorwasserstoffabspaltung mit Triäthylamin in Dioxan Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1)-chlorid (VII) zu erhalten. Die Ausbeute war allerdings wesentlich schlechter als bei der analogen Darstellung des Bicyclo-[1.2.2]-heptanon-(7)-carbonsäurechlorids⁷⁾. Aus Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-chlorid gelang es auf diese Weise nicht, Bicyclo-[1.1.3]-heptandion-(2.6) zu erhalten. Beim Vergleich des IR-Spektrums von VII mit dem von VI erkennt man neben der C=O-Valenzschwingung der Säurechloridgruppe bei 1789/cm deutlich die neu hinzugekommene Valenzschwingung einer Vierring-Carbonylgruppe bei 1767/cm⁸⁾.



Beim Versuch, aus dem Säurechlorid VII durch Schütteln mit Wasser die Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1) (VIII) zu erhalten, wurde der Vierring hydrolytisch geöffnet und es entstand Hexahydro-isophthalsäure (XVI).

Bei der Behandlung von VII mit Methanol blieb der Vierring zwar erhalten, aber neben der Esterbildung trat gleichzeitig Acetalbildung an der Ketogruppe ein. Im Infrarotspektrum des so entstandenen 6.6-Dimethoxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1)-methylesters (IX) ist keine Valenzschwingung einer Vierring-Carbonylgruppe vorhanden, dagegen finden sich zwischen 1080 und 1163/cm einige CO-Banden, die auf eine Gruppierung C—O—C—O—C hinweisen^{9, 10)}; auch Elementaranalyse, Mol.-Gewicht und Molrefraktion stehen mit Formel IX in Einklang. Durch die Ketalbildung ist in IX das Ringsystem so weit stabilisiert, daß eine alkalische Hydrolyse ohne Ringöffnung verläuft und die zugehörige Ketalcarbonsäure X liefert. Bei der Hydrolyse von X mit Mineralsäuren entsteht dagegen unter Ringöffnung XVI.

Aus VII und Eisessig wurde das gemischte Anhydrid XI erhalten, in dessen IR-Spektrum neben der Valenzschwingung der Anhydridgruppe bei 1803/cm sehr deutlich die Frequenz des Vierring-Carbonyls bei 1773/cm zu erkennen ist; ein Semicarbazon oder 2.4-Dinitro-phenylhydrazon von XI konnte dagegen nicht erhalten werden.

Mit Wasser wurde das Anhydrid XI hydrolysiert, doch wurde dabei nicht VIII, sondern das Hydrat, 6.6-Dihydroxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1) (XII), er-

⁷⁾ W. R. HATCHARD und A. K. SCHNEIDER, J. Amer. chem. Soc. 79, 6261 [1957].

⁸⁾ D. H. WHIFFEN und H. W. THOMPSON, J. chem. Soc. [London] 1946, 1005.

⁹⁾ H. TSCHAMLER und R. LEUTNER, Mh. Chem. 83, 1502 [1952].

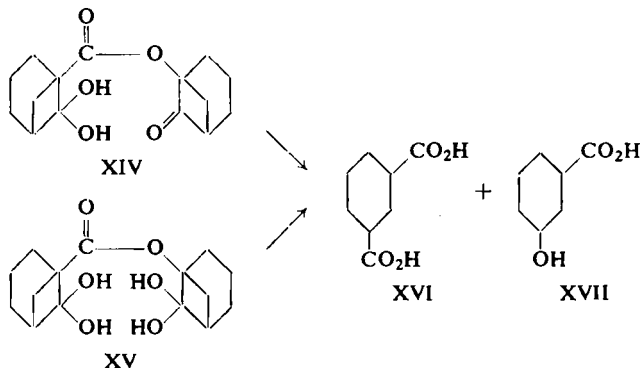
¹⁰⁾ Die hier diskutierten IR-Absorptionsspektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., referiert werden.

halten. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt entstand aus XII unter Sprengung des Vierringes XVI und unter Dehydratisierung, Ringöffnung und anschließender Decarboxylierung III. XII wird mit Methanol normal zu XIII verestert.

Die freie Ketosäure VIII erhält man aus dem Säurechlorid VII durch Erwärmen mit 97-proz. Essigsäure. Sie gibt ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, aber kein Semicarbazon.

Die auffallende Neigung zur Ringöffnung und zur Bildung von Hydraten und Ketonacetalen bei VIII und seinen Derivaten erinnert an das Verhalten des Cyclopropanons¹¹⁾ und ist wohl auf eine Vergrößerung der Ringspannung durch Einbau des Cyclobutanons in das bicyclische System zurückzuführen. Da bekanntlich Carboxylgruppen an Brückenkopf-C-Atomen bicyclischer Ringsysteme sehr fest sitzen, gelang es nicht, VIII unter Erhaltung des Ringsystems thermisch zu decarboxylieren. VIII ist thermisch beständiger als XII und erleidet erst oberhalb von 350° eine Ringsprengung mit anschließender Decarboxylierung zu III.

Der Abbau des Silbersalzes von VIII mit Brom und anschließende hydrogenolytische Bromabspaltung führte unter partieller Decarboxylierung zum Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6-yl)-(1)-ester der 6,6-Dihydroxy-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1) (XIV). Im IR-Spektrum von XIV treten zwei Carbonylfrequenzen bei 1743/cm (Estercarbonyl) und 1780/cm (Vierring-Carbonyl) auf. Im Bereich unterhalb von 1500/cm besteht eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den Spektren von XIV und IX. Zwischen 1000 und 1200/cm, wo die Überlappung der C—O- mit den C—H-Banden stattfindet, erkennt man bei beiden Verbindungen die C—O-Banden, hervorgerufen durch die Ketal- bzw.



Hydratbildung am Vierring-Carbonyl. Die Bande bei 3460/cm, die man nur bei XIV, nicht aber bei IX findet, bestätigt die Anwesenheit der Dihydroxy-Gruppierung bei XIV. Beim Stehenlassen an der Luft zieht XIV Wasser an, wobei auch die zweite Carbonylgruppe hydratisiert wird und der Ester XV entsteht. Im IR-Spektrum von XV ist die C=O-Valenzschwingung des Vierrings bei 1780/cm verschwunden und die Bande bei 3460/cm kommt durch die zusätzlichen Hydroxygruppen intensiver zum Ausdruck.

Die alkalische Hydrolyse sowohl von XIV, als auch von XV liefert unter Sprengung beider Vierringe ein Gemisch von XVI und Cyclohexanol-(3)-carbonsäure-(1) (XVII).

Herrn Privatdozent Dr. J. BECHER danken wir für die Diskussion der IR-Spektren.

¹¹⁾ P. LIPP, J. BUCHKREMER und H. SEELES, Liebigs Ann. Chem. 499, 1 [1932].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Methyl-cyclohexen-(3)-on-(2) (III)

a) Aus Calcium-hexahydro-isophthalat nach STARK²⁾. Sdp. 169—171°. n_D^{20} 1.4723. Ausb. 2.1% d. Th.

Semicarbazon: Schmp. 178—179°, aus Methanol.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 184°, rote Kristalle aus Methanol.

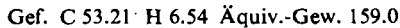


b) Aus 3-Brom-1-methyl-cyclohexanon-(2) nach KÖTZ und STEINHORST⁴⁾. Sdp. 171—173°. n_D^{20} 1.4725.

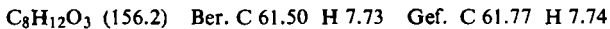
Semicarbazon: Schmp. 178—179°.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 185—186°.

cis-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.3)-monomethylester: Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 1.4 g Natrium in 100 ccm absol. Methanol läßt man unter Rühren 7.5 g *cis-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.3)-anhydrid*⁶⁾ in 25 ccm Methanol zutropfen. Nach 6stdg. Stehenlassen wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Äther gewaschen, angesäuert und ausgeäthert. Farblose Kristalle aus Petroläther. Schmp. 52—53°. Ausb. quantitativ.



1-Acetyl-cyclobutan-carbonsäure-(3)-methylester (IV): Aus 8 g des vorst. Monomethylesters und Thionylchlorid dargestelltes *cis-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.3)-monomethylester-monochlorid* wird in 20 ccm absol. Benzol gelöst. 3.2 g Zink/Kupfer-Paar-Pulver wird in eine Mischung von 5 ccm Essigsäure-äthylester, 7 g Methyljodid und 10 ccm Benzol eingetragen. Nach dem Abklingen der Reaktion wird 30 Min. auf 50° erwärmt. Die abgekühlte und filtrierte Methylzinkjodidlösung wird bei 0° in die Lösung des Monomethylester-monochlorids tropfenweise eingetragen. Dann wird 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Eiswasser und verd. Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Sdp.₁₄ 115—118°. Ausb. 60% d. Th.



Bicyclo-[1.1.3]-heptandion-(2.4) (V): Zu 0.5 g gepulvertem Natrium in 50 ccm Toluol wird eine Lösung von 4 g *IV* in 15 ccm Toluol und 0.5 ccm Methanol tropfenweise unter Rühren zugegeben. Man erwärmt auf dem Wasserbade bis die Reaktion in Gang kommt, läßt sie dann ohne Wärmezufuhr weiterlaufen und erwärmt schließlich nochmals 4 Stdn. unter Rühren. Nach dem Erkalten wird Wasser zugesetzt und die Toluolschicht abgetrennt. Die wäbr. Schicht wird mit Äther gewaschen und angesäuert. Die entstandenen feinen gelben Kristalle zerfließen, sobald sie filtriert werden oder mit der Luft in Berührung kommen, zu einer dunklen Schmiere. Eine äther.-alkohol. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine Rotviolett-färbung und entfärbt Permanganatlösung.

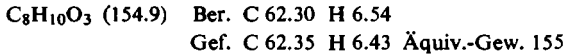
Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1)-chlorid (VII): Zu einer Lösung von 50 g *cis-Hexahydro-isophthalsäure-dichlorid (VI)* in 500 ccm Dioxan gibt man tropfenweise unter Rühren bei 75° innerhalb von 45 Min. 29 g Triäthylamin in 100 ccm Dioxan. Man erhitzt noch 2 Stdn. auf 75° und läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid (92% d. Th.) wird unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, mit Dioxan geschüttelt und nochmals abgesaugt. Von den Filtraten wird das Dioxan i. Vak. abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Die bei 85—100°/12 Torr übergehende Fraktion wird wiederholt destilliert. Sdp.₂ 65—67°. Ausb. 4.8% d. Th.

Läßt man das Säurechlorid mit Wasser 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, dann erhält man *Hexahydro-isophthalsäure*.



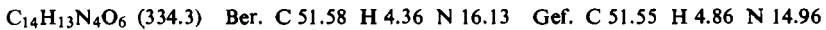
Daraus durch Erwärmen mit Acetylchlorid: *cis-Hexahydro-isophthalsäure-anhydrid*. Schmp. und Misch-Schmp. 187.5°.

Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1) (VIII): 5 g Säurechlorid VII werden mit 50 ccm 97-proz. Essigsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Essigsäure wird abdestilliert, der sirupöse Rückstand einer Kurzwegdestillation unterworfen. Beim Aufbewahren im Exsikkator über P_2O_5 erstarrt das Destillat nach 2 Wochen und wird aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 135°. Ausb. 65% d. Th.

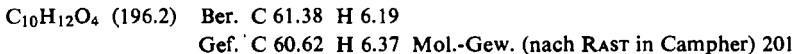


Beim Erhitzen über 350° (Badtemperatur) wird VIII zersetzt. Es entsteht das charakteristisch riechende *1-Methyl-cyclohexen-(3)-on-(2)* (III), das als Semicarbazon (Schmp. und Misch-Schmp. 178°) identifiziert wird.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des VIII-Methylesters: Aus VIII, *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* und etwas konz. Schwefelsäure in acetonfreiem Methanol durch 1stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad. Aus Methanol orangefarbene Kristalle. Schmp. 188° (Zers.).



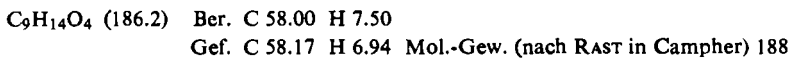
Gemischtes Anhydrid aus Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-carbonsäure-(1) und Essigsäure (XI): Aus VII und Eisessig durch 2stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad und Destillation i. Vak. Farblose Prismen aus Äther. Schmp. 185–187°.



6,6-Dihydroxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1) (XII): Das Anhydrid XI wird mit Wasser 8 Stdn. auf 60° erwärmt. Die Lösung wird mit Äther perforiert. Farblose hygroskopische Kristalle aus Äther. Zers.-P. 158°.

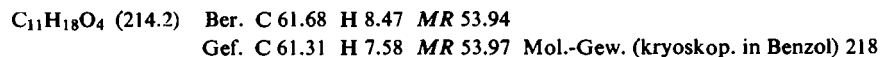


Methylester (XIII): XII wird mit Methanol und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Farblose Kristalle aus Petroläther. Schmp. 138° (Zers.).



Thermische Zersetzung von XII: XII wird durch 6stdg. Erhitzen auf 185–200° (Badtemperatur) unter Aufschäumen und Dunkelfärbung zersetzt. Der Rückstand wird in Äther gelöst. Durch Einleiten von trockenem Ammoniak wird ein Ammoniumsalz ausgefällt. Durch Ansäuern des abfiltrierten Ammoniumsalzes erhält man *Hexahydro-isophthalsäure* (XVI), die durch Titration und Überführung in das Anhydrid (Schmp. und Misch-Schmp. 188°) identifiziert wird. Aus dem äther. Filtrat erhält man *1-Methyl-cyclohexen-(3)-on-(2)* (III), das über das Semicarbazon (Schmp. und Misch-Schmp. 178°) identifiziert wird.

6,6-Dimethoxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1)-methylester (IX): Das *Ketosäurechlorid* VII wird 20 Min. mit Methanol gekocht. Dann wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Sdp.₂ 80–83°. d_{20} 1.096, n_D^{20} 1.465.



6.6-Dimethoxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1) (X): IX wird mit n methanol. KOH 2 Stdn. auf 50° erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Äther gewaschen und mit 0.1 n alkohol. HCl unter Kühlung mit Eis/Kochsalz-Mischung neutralisiert. Durch Zugabe von Äther und starke Kühlung wird das Kochsalz ausgefällt. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft. Rhombische Kristalle aus Benzol/Petroläther. Schmp. 73°.

$C_6H_{16}O_4$ (202.2) Gef. Äquiv.-Gew. 209

Erhitzt man X 2 Stdn. mit verd. Salzsäure, dann erhält man *Hexahydro-isophthalsäure* (XVI), die durch Titration und Überführung in das Anhydrid (Schmp. und Misch-Schmp. 187°) identifiziert wird.

Bicyclo-[1.1.3]-heptanon-(6)-yl-(1)-ester der 6.6-Dihydroxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1) (XIV): Eine Lösung von 20 g *Ketosäure VIII* in 50 ccm Methanol wird unter Kühlung und Rühren mit n methanol. KOH neutralisiert und unter Lichtausschluß mit 22.1 g Silbernitrat in 25 ccm Wasser und 60 ccm Methanol tropfenweise versetzt. Das unter Licht- und Luftausschluß scharf getrocknete Silbersalz wird unter Feuchtigkeitsausschluß, Rühren und zeitweiser Kühlung portionsweise zu einer Lösung von 10.4 g trockenem Brom in 300 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Nach 2 Stdn. wird 15 Min. auf 50° erwärmt, vom AgBr filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Äther gelöst, mit festem Natriumhydrogensulfid geschüttelt, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der in Methanol gelöste Rückstand wird mit der berechneten Menge n methanol. KOH und 2 g Raney-Nickel versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. In die filtrierte Lösung wird unter Kühlung mit Eis/Kochsalz trockenes CO₂ eingeleitet. Es wird nochmals filtriert und i. Vak. destilliert. Sdp.₂ 163–165°. Ausb. 28% d. Th.

$C_{15}H_{20}O_5$ (280.3) Ber. C 64.18 H 7.20

Gef. C 63.26 H 7.96 Mol.-Gew. (kryoskop. in Benzol) 285

Da die Substanz sehr hygroskopisch ist, konnten keine besseren Analysenwerte erhalten werden. Nach 14 Tagen hatte sie 1 Mol. Wasser gebunden und wurde zum *6.6-Dihydroxy-bicyclo-[1.1.3]-heptyl-(1)-ester der 6.6-Dihydroxy-bicyclo-[1.1.3]-heptan-carbonsäure-(1) (XV)*.

$C_{15}H_{22}O_6$ (298.3) Ber. C 60.39 H 7.43

Gef. C 59.60 H 7.94 Mol.-Gew. (kryoskop. in Benzol) 294

Hydrolyse von XIV und XV: Etwa 6 g XIV oder XV werden mit 10 ccm 0.1 n K₂CO₃ 12 Stdn. auf 30° erwärmt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren des Äthers wird durch 6stdg. Kochen mit Äthanol und einigen Tropfen Phosphorsäure verestert. Der Alkohol wird abdestilliert, der Ester in Äther aufgenommen. Bei der Destillation i. Vak. erhält man 2 Fraktionen: 1. Sdp.₁₂₋₁₃ 150–155°, 2. Sdp.₂₋₃ 100–102°. Beide Fraktionen werden mit 0.1 n K₂CO₃ hydrolysiert.

Aus der verseiften Frakt. 1 wurde *cis-Cyclohexanol-(3)-carbonsäure-(1) (XVII)* isoliert und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. 132°.

$C_7H_{12}O_3$ (144.2) Gef. Äquiv.-Gew. 145

Aus den Mutterlaugen wurde eine kleine Menge einer niedriger schmelzenden Säure (Schmp. 115°) mit demselben Äquiv.-Gew. erhalten, wahrscheinlich *trans-Cyclohexanol-(3)-carbonsäure-(1)*.

Aus der verseiften Frakt. 2 wurde *Hexahydro-isophthalsäure* (XVI) isoliert und durch Titration und Überführung in das Anhydrid identifiziert.