

## SIEGFRIED BECKMANN und HANS GEIGER

### Über die diastereomeren Santenhydrate

Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Stuttgart-Hohenheim  
(Eingegangen am 26. Oktober 1960)

Die zwei noch unbekanntenen diastereomeren Santenhydrate wurden aus konfigurativer gesichertem Ausgangsmaterial dargestellt, das eine durch Grignard-Reaktion aus *endo*-Apocamphenilon, das andere aus 2<sup>exo</sup>.3<sup>exo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-carbonsäure-(2<sup>endo</sup>) durch Azidabbau zum Amin und Umsetzung desamins mit salpetriger Säure. Für alle vier Santenhydrate konnte eine konfigurative Zuordnung getroffen werden.

Von den vier theoretisch möglichen Santenhydraten (I–IV) waren bislang nur zwei Diastereomere unbestimmter Konfiguration bekannt. Das eine ist von O. ASCHAN<sup>1)</sup> durch Hydrolyse von Santen-hydrochlorid mit Kalkmilch dargestellt und in wenig glücklicher Weise als „ $\beta$ -Santenol“<sup>2)</sup> bezeichnet worden. Denselben tertiären Alkohol erhielten K. ALDER und A. GRELL<sup>3)</sup> aus Dehydrosanten-hydrochlorid durch Hydrolyse und Hydrierung; sie schrieben ihm auf Grund der Bildungsweise zwar die richtige Konfiguration I zu, doch kann diese Reaktionsfolge, bei der beide Asymmetriezentren in Mitleidenschaft gezogen werden, natürlich nicht zum Beweis dienen.

Das zweite bekannte Santenhydrat ist das sog.  $\gamma$ -Santenol (II), das O. DIELS und K. ALDER<sup>4)</sup> aus 3<sup>exo</sup>-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanon-(2) (*exo*-Apocamphenilon, „6<sup>exo</sup>-Methyl-norcampher) (V)<sup>5)</sup> durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid dargestellt haben. Bei diesem Alkohol steht die *exo*-Konfiguration der 3-Methylgruppe fest, da sich diese bei der Darstellung nicht ändern konnte.

Ein drittes Isomeres (III) haben wir jetzt, ebenfalls durch Grignard-Reaktion, aus 3<sup>endo</sup>-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanon-(2) (*endo*-Apocamphenilon, VI)<sup>5)</sup> gewonnen. Bei III bleibt die *endo*-Stellung der 3-Methylgruppe ebenfalls erhalten.

Die Konfiguration von II und III ergab sich aus den auf kryoskopischem Wege ermittelten relativen Assoziationsgraden<sup>6)</sup>: III zeigte eine viel geringere prozentuale Molekulargewichtserhöhung und ist daher viel weniger assoziiert und sterisch wesentlich stärker behindert als II. Dies kann nur so gedeutet werden, daß bei III die 2-Hydroxygruppe und die 3-Methylgruppe in *cis*-Stellung zueinander stehen, bei II dagegen in *trans*-Stellung. Da die Stellung der 3-Methylgruppe bei beiden Alkoholen feststeht, ergibt sich für II die Struktur eines 2<sup>exo</sup>.3<sup>exo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-

1) Öfversigt Finska Vetenskaps-Soc. Förhandl. A, 53, Nr. 8 [1910].

2) Diese Bezeichnung sollte dem sekundären  $\beta$ -Santenol vorbehalten bleiben; vgl. S. BECKMANN und A. DÜRKOP, Liebigs Ann. Chem. 594, 205 [1955].

3) Chem. Ber. 89, 2198 [1956].

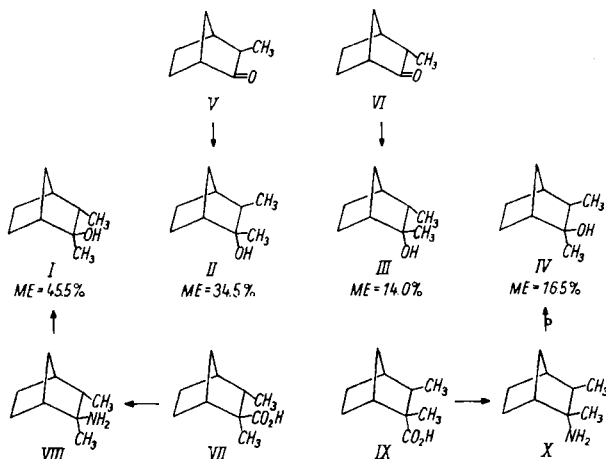
4) Liebigs Ann. Chem. 486, 205 [1931].

5) Zur Konfiguration der stereoisomeren Apocamphenilone vgl. S. BECKMANN, A. DÜRKOP, R. BAMBERGER und R. MEZGER, Liebigs Ann. Chem. 594, 199 [1955]; S. BECKMANN und R. MEZGER, Chem. Ber. 90, 1559 [1957].

6) G. KOMPPA und S. BECKMANN, Liebigs Ann. Chem. 522, 137 [1936]; S. BECKMANN und R. MEZGER, Chem. Ber. 90, 1564 [1957].

heptanols-(2<sup>endo</sup>), für III die eines 2<sup>exo</sup>,3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanols-(2<sup>endo</sup>).

Interessant ist, daß die beiden, durch Grignard-Reaktion der Ketone erhaltenen Alkohole II und III *endo*-Konfiguration bezüglich der Hydroxygruppe besitzen, ebenso wie das durch Grignard-Reaktion von Norcampher erhaltene 2<sup>exo</sup>-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2<sup>endo</sup>) ( $\alpha$ -2-Methyl-norborneol), dessen Konfiguration auf chemischem Wege einwandfrei bestimmt worden ist<sup>7)</sup>. Die Grignard-Reaktion der Ketone der Campherreihe scheint demnach ähnlich sterisch selektiv zu verlaufen, wie deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>8)</sup>.



ME = prozentuale Molekulargewichtserhöhung bei der Konzentration 0.06 Mol Substanz/100 g Lösungsmittel, graphisch gemittelt

Die beiden Santenhydrate mit der 2-Hydroxygruppe in *exo*-Stellung, I und das bislang unbekannte IV, erhielten wir, ausgehend von den beiden diastereomeren 2,3-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-carbonsäuren-(2) (VII und IX)<sup>9)</sup>, bei denen die *cis*-Stellung der Methylgruppen eindeutig bewiesen worden ist<sup>10)</sup>, durch Azidabbau zu den Aminen VIII und X, der erfahrungsgemäß stets ohne Umlagerung verläuft, und Umsetzung der Amine mit salpetriger Säure.

Aus VII entsteht über das Amin VIII das mit dem „ $\beta$ -Santenol“ von ASCHAN identische I neben einer beträchtlichen Menge Santen und Spuren eines sek. Alkohols, der nicht näher untersucht werden konnte. Die Reaktionsprodukte wurden durch Chromatographie an einer Aluminiumoxyd-Säule getrennt. Das durch Wasserabspaltung entstandene Santen wurde durch sein charakteristisches Addukt mit Phenylazid<sup>11)</sup> identifiziert.

7) N. J. TOIVONEN, E. SILTANEN und K. OJALA, *Suomalaisen Tiedeakatemia Toimituksia* [Ann. Acad. Sci. fennicae], Sarja A. II, Nr. 64 [1955].

8) S. BECKMANN und R. MEZGER, *Chem. Ber.* **89**, 2738 [1956].

9) S. BECKMANN und H. GEIGER, *Chem. Ber.* **92**, 2411 [1959].

10) S. BECKMANN und B. GEIGER, *Chem. Ber.* **94**, 1910 [1961], nachstehend.

11) K. ALDER und A. GRELL, *Chem. Ber.* **89**, 2206 [1956].

Aus IX erhielten wir über das Amin X unter Waldenscher Umkehrung als einziges Reaktionsprodukt IV. Die Umsetzung von VIII und X mit salpetriger Säure verläuft ganz analog wie bei den beiden 2-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-heptylaminen-(2)<sup>12)</sup>, bei denen ebenfalls das *exo*-Amin ohne Umlagerung, das *endo*-Amin unter Waldenscher Umkehrung desaminiert wird.

Die konfigurative Zuordnung von I und IV erfolgte wiederum auf kryoskopischem Wege: IV zeigt eine viel geringere Molekulargewichtserhöhung und ist daher weniger assoziiert und stärker sterisch behindert als I. Bei IV stehen die 3-Methylgruppe und die 2-Hydroxygruppe daher in *cis*-Stellung, bei I in *trans*-Stellung zueinander. Die *exo*-Stellung der Hydroxygruppen bei I und IV folgt aus deren Nichtidentität mit den *endo*-Alkoholen II und III.

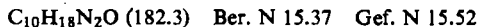
Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2<sup>exo</sup>-Amino-3<sup>endo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-hydrochlorid* (VIII-Hydrochlorid): Aus *2<sup>endo</sup>-3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-carbonsäure-(2<sup>exo</sup>)* und Thionylchlorid wird das Säurechlorid (Sdp.<sub>12</sub> 101°) hergestellt und mit Natriumazid in Toluol umgesetzt<sup>13)</sup>. Die Lösung des entstandenen Isocyanats wird vom Bodenkörper abfiltriert und mit konz. Salzsäure verkocht. Das auskristallisierte Hydrochlorid desamins wird in wenig Äthanol gelöst und mit Äther gefällt. Farblose Nadelchen, die sich beim Erhitzen oberhalb von 300° allmählich zersetzen. Ausb. 90% d. Th.



*Harnstoffderivat*: Aus dem Amin-hydrochlorid mit Natriumcyanat. Mikroskop. Nadelchen aus Methanol. Schmp. 148–149°.



*2<sup>endo</sup>-3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2<sup>exo</sup>)* (I): Eine Lösung von 26 g VIII-Hydrochlorid in 50 ccm Wasser wird mit 12 ccm Eisessig und einer Lösung von 12 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Rückstand lassen sich ca. 45% des eingesetztenamins durch Alkalisieren und Wasserdampfdestillation zurückgewinnen. Das Destillat wird mit Kaliumhydroxyd versetzt, nochmals mit Wasserdampf destilliert und mehrmals mit Pentan ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend an 300 ccm basischen Aluminiumoxyds chromatographiert. Mit Pentan wird nur Santen eluiert und durch Umsetzung mit Phenylazid zum Hydrotriazolderivat (Schmp. 86°)<sup>11)</sup> identifiziert. Wenn alles Santen eluiert ist, wird mit Äther/Pentan (1:1) zuerst eine kleine Menge eines sek. Alkohols und anschließend ein kleinerer Teil von I eluiert; die Hauptmenge von I wird mit reinem Äther eluiert. I wird aus n-Hexan umkristallisiert und i. Vak. sublimiert. Dünne, weiche Nadeln. Schmp. 102–103°. ASCHAN<sup>1)</sup> gibt Schmp. 101–102° an.



*Phenylurethan*: Feine Nadeln aus Ligroin. Schmp. 92–93°.



<sup>12)</sup> S. BECKMANN, R. SCHABER und R. BAMBERGER, Chem. Ber. 87, 997 [1954].

<sup>13)</sup> G. KOMPPA und S. BECKMANN, Liebigs Ann. Chem. 512, 178 [1934].

## Kryoskopische Messungen

Die kryoskopischen Messungen wurden in einem Beckmannschen Apparat ausgeführt.  
Lösungsmittel Benzol.

$\Delta$  = ermittelte Depression

$M$  = gefundenes Molekulargewicht

$x$  = Konz. in 0.01 Mol Substanz/100 g Benzol

$y$  = prozentuale Molekulargewichtserhöhung

g Benzol	g Substanz	$x$	$\Delta$	$M$	$y$
<i>2endo,3endo-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2exo)</i> ( $\beta$ , $\beta$ -Santenol <sup>II</sup> , I); Schmp. 102–103°; Mol.-Gew. 140.2					
11.138	0.2756	1.76	0.82	153	9.2
	0.4664	2.97	1.27	167	19.3
	0.6373	4.08	1.60	181	29.2
	0.8736	5.59	1.99	200	42.5
12.271	0.4099	2.38	1.03	165	17.4
	0.6209	3.61	1.43	180	28.2
	0.8269	4.81	1.77	193	37.0
	1.1732	6.82	2.28	213	51.8
<i>2exo,3exo-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2endo)</i> ( $\gamma$ , $\gamma$ -Santenol <sup>II</sup> , II); Schmp. 63–65°; Mol.-Gew. 140.2					
10.650	0.1900	1.27	0.59	153	9.4
	0.3224	2.16	0.97	162	15.6
	0.4746	3.22	1.35	170	21.2
	0.7914	5.30	2.05	184	31.2
	1.0676	7.15	2.58	197	40.5
13.050	0.1893	1.04	0.51	144	2.8
	0.4180	2.28	1.05	155	9.8
	0.6204	3.39	1.44	167	19.2
	0.8917	4.76	1.95	174	23.5
	1.0457	5.58	2.14	186	32.0
	1.2350	6.75	2.45	196	39.5
<i>2exo,3endo-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2endo)</i> (III); Sdp. <sub>11</sub> 71°; Mol.-Gew. 140.2					
12.389	0.2094	1.16	0.63	136	–2.9
	0.3748	2.16	1.08	142	1.3
	0.5468	3.14	1.53	146	3.1
	0.8008	4.60	2.16	152	8.2
	1.2350	7.01	2.99	167	18.0
11.597	0.2410	1.47	0.76	139	–1.1
	0.3893	2.39	1.19	146	4.4
	0.6159	3.77	1.80	150	6.8
	0.8334	5.11	2.33	157	11.6
	1.0843	6.67	2.92	162	15.8
<i>2endo,3exo-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2exo)</i> (IV); Sdp. <sub>12</sub> 68–69°; Mol.-Gew. 140.2					
12.569	0.2696	1.53	0.76	143	2.1
	0.5259	2.98	1.36	156	11.2
	0.7465	4.23	1.93	156	11.2
	0.9832	5.85	2.43	163	16.3
11.512	0.2686	1.66	0.83	143	1.6
	0.4733	2.94	1.39	150	7.0
	0.7656	4.75	2.12	159	14.2
	0.9825	6.10	2.67	162	15.6

*2<sup>endo</sup>-Amino-2<sup>exo</sup>.3<sup>exo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-hydrochlorid (X-Hydrochlorid)* wird durch Umsetzung von *2<sup>exo</sup>.3<sup>exo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-carbonsäure-(2<sup>endo</sup>)-chlorid* (Sdp.<sub>10</sub> 91–92°) mit Natriumazid in Toluol und Verkothen des entstandenen Isocyanats mit Salzsäure gewonnen. Reinigung durch Lösen in wenig Äthanol und Fällen mit Äther. Blättchen, die sich beim Erhitzen oberhalb von 300° langsam zersetzen. Ausb. 85% d.Th.

$C_9H_{17}N \cdot HCl$  (175.7) Ber. Cl 20.18 Gef. Cl 20.40

*Harnstoffderivat*: Aus dem Amin-hydrochlorid und Natriumcyanat. Prismen aus Methanol. Schmp. 189°.

$C_{10}H_{18}N_2O$  (182.3) Ber. N 15.37 Gef. N 15.63

*2<sup>endo</sup>.3<sup>exo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2<sup>exo</sup>) (IV)* wird aus *X-Hydrochlorid* wie bei I beschrieben dargestellt. Bei der Chromatographie an einer Aluminiumoxyd-Säule konnte weder Santen noch ein anderes Nebenprodukt nachgewiesen werden. Farbloses Öl. Sdp.<sub>12</sub> 68–69°.

$C_9H_{16}O$  (140.2) Ber. C 77.09 H 11.50 Gef. C 77.35 H 11.77

*Phenylurethan*: Nadeln aus Ligroin. Schmp. 88–89°.

$C_{16}H_{21}NO_2$  (259.4) Ber. N 5.41 Gef. N 5.57

*2<sup>exo</sup>.3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2<sup>endo</sup>) (III)*: Eine Lösung von 14 g *endo-Apocamphenil*<sup>5)</sup> in 50 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren und Außenkühlung mit Eis im Verlauf von 15 Min. einer *Methylmagnesiumbromid*-Lösung aus 7.5 g Mg und 34 g Methylbromid in 150 ccm Äther zutropfen. Nach 15 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird auf eine Eis/Ammoniumchlorid-Mischung gegossen. Die Ätherschicht wird abgetrennt und die wäßr. Phase zweimal ausgeäthert. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand wird zur Entfernung von evtl. beigemengtem Keton mit einer wäßrigen Semicarbazoniumacetatlösung behandelt, mit Wasserdampf destilliert und ausgeäthert. Nach dem Vertreiben des Äthers wird i. Vak. über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. Farbloses Öl. Sdp.<sub>11</sub> 71°.

$C_9H_{16}O$  (140.2) Ber. C 77.09 H 11.50 Gef. C 77.88 H 11.46

*Phenylurethan*: Aus Ligroin Büschel von feinen Nadeln. Schmp. 127–128°.

$C_{16}H_{21}NO_2$  (259.4) Ber. N 5.41 Gef. N 5.63

*2<sup>exo</sup>.3<sup>exo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(2<sup>endo</sup>) („ $\gamma$ -Santenol“, II)* wurde nach O. DIELS und K. ALDER<sup>4)</sup> aus *exo-Apocamphenil* („6“-Methyl-norcampher, V) dargestellt. Schmp. 63–65°.

*Phenylurethan*: Aus Ligroin feine Nadeln. Schmp. 140–141°.

$C_{16}H_{21}NO_2$  (259.4) Ber. N 5.41 Gef. N 5.94, 5.88