

SIEGFRIED BECKMANN und BERND GEIGER<sup>1)</sup>

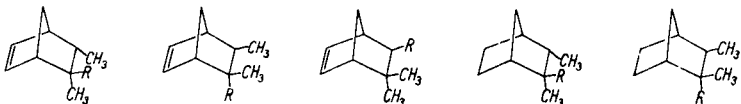
## Über die diastereomeren *d,l*-Isocamphene und *d,l*-Isocamphane

Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Stuttgart-Hohenheim  
(Eingegangen am 14. Januar 1961)

Die sich durch die räumliche Lage der nichtgeminalen Methylgruppe unterscheidenden Terpene *endo*- und *exo*-Isocamphen und die mit ihnen konfiguratив übereinstimmenden gesättigten Isocamphane wurden als sterisch definierte und einheitliche Verbindungen synthetisiert.

Von den beiden diastereomeren Isocamphenen (IV und VIII), die zwar in der Natur nicht gefunden worden sind, aber wegen ihren nahen strukturellen Beziehungen zu Camphen und Campher Interesse verdienen, ist bislang nur ein konfiguratив unbestimmtes Diastereomeres synthetisch erhalten worden<sup>2)</sup>.

Es wurde nun versucht, durch Diensynthese von Cyclopentadien und Tiglinaldehyd die beiden Aldehyde I und V darzustellen und zu IV und VIII zu reduzieren. Wegen der starken sterischen Behinderung des Tiglinaldehyds und seiner Neigung zu verharzen, war die Ausbeute an I und V so gering, daß von ihrer präparativen Weiterverwendung abgesehen wurde. Eine konfigurative Zuordnung von I und V wurde durch deren Oxydation mit Silberoxyd zu den beiden bekannten 2.3-Dimethyl-bicyclo-[1.1.2]-hepten-(5)-carbonsäuren-(2) (II und VI)<sup>3)</sup> getroffen. Das Mengenverhältnis von I:V im Reaktionsgemisch betrug 4:1. Es liegt hier ein weiterer Fall von überwiegender Bildung des Dienaddukts mit *exo*-Stellung der funktionellen Gruppe vor, abweichend von der *endo*-Orientierungsregel von K. ALDER und G. STEIN<sup>4)</sup>.



R = CHO:	I	V			
R = CO <sub>2</sub> H:	II	VI	IX	XI	XIV
R = CH <sub>2</sub> OH:	III	VII	X	XII	XV
R = CH <sub>3</sub> :	IV	VIII	VIII	XIII	XVI

Zur Synthese der Isocamphene wurde von den oben erwähnten Säuren II und VI ausgegangen, die mit Lithiumaluminiumhydrid zu den primären Alkoholen III und VII reduziert wurden. Diese Alkohole und deren Hydrierungsprodukte XII und XV sind kürzlich auch von K. ALDER, R. HARTMANN und W. ROTH<sup>5)</sup> durch Reduktion der Methyl ester der Säuren II, VI, XI und XIV erhalten worden. Die angegebenen Schmelzpunkte deuten allerdings darauf hin, daß die Verbindungen zum Teil nicht ganz rein waren.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. BERND GEIGER, Techn. Hochschule Stuttgart 1961.

<sup>2)</sup> A. S. SABRODINA (ZABRODINA), Ber. Akad. Wiss. UdSSR (N. S.) 70, 429 [1950].

<sup>3)</sup> S. BECKMANN und H. GEIGER, Chem. Ber. 92, 2411 [1959].

<sup>4)</sup> Angew. Chem. 50, 510 [1937].

<sup>5)</sup> Chem. Ber. 93, 2271 [1960].

Die Tosylate von III und VII wurden durch Hydrogenolyse mit Lithiumaluminiumhydrid in IV und VIII übergeführt. Da unter den angewandten milden Reaktionsbedingungen Umlagerungen ausgeschlossen erscheinen, entsprechen die so erhaltenen Isocamphene konfigurativen Säuren II und VI.

Die konfigurative Zuordnung der Säuren II und VI gründet sich auf die zwar allgemein angenommene, aber nur aus physikalisch-chemischen Überlegungen abgeleitete und nicht auf chemischem Wege bewiesene *cis*-Konfiguration der beiden Methylgruppen in der Tiglinsäure sowie auf die bisher ohne Ausnahme geltende Regel der *cis*-Addition bei der Diensynthese<sup>3)</sup>. Ein einwandfreier Konfigurationsbeweis für II und VI ergab sich nun dadurch, daß sich 3.3-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäure-(2*exo*) (Dehydro-isocamphenilansäure) (IX), deren Konfiguration eindeutig bewiesen ist<sup>6)</sup>, in ähnlich schonender Weise wie VI in *exo*-Isocamphen (VIII) überführen ließ, das durch IR-Spektrum und Vergleich der Addukte mit Phenylazid und der durch oxydativen Abbau erhaltenen 4.4.5*trans*-Trimethyl-cyclopentan-dicarbonensäuren-(1*cis*,3*cis*) mit VIII aus VI identifiziert wurde. Damit ist aber auch die *cis*-Stellung der beiden Methylgruppen in VI und II bewiesen, da die *endo*-Stellung der Carboxylgruppe in VI und ihre *exo*-Stellung in II schon früher<sup>3)</sup> eindeutig sichergestellt worden ist.

Für das Isocamphen von SABRODINA<sup>2)</sup> ergibt sich aus den Schmelzpunkten, welche für den Kohlenwasserstoff, die durch dessen oxydativen Abbau erhaltene 4.4.5*cis*-Trimethyl-cyclopentan-dicarbonensäure-(1*cis*,3*cis*) (*cis*-Isocamphensäure) und deren Anhydrid angegeben sind, die *endo*-Konfiguration (IV).

Durch katalytische Hydrierung von IV und VIII wurden die beiden sterisch einheitlichen Isocamphane (XIII und XVI) gewonnen. Optisch aktive wie auch racemische Isocamphane sind schon früher auf verschiedenen Wegen, hauptsächlich durch Hydrierung von Camphen hergestellt worden<sup>7)</sup>. Es dürfte sich dabei aber stets um nicht einheitliche oder unreine Substanzen, bestenfalls Diastereomeregemische, gehandelt haben, deren Trennung durch fraktionierte Kristallisation nicht gut möglich war, weil XIII und XVI, wie übrigens auch IV und VIII, III und VII, sowie XII und XV, in einem breiten Bereich Mischkristalle bilden und, miteinander gemischt, keine Schmelzpunktsdepressionen geben. Ein sterisch einheitliches Isocamphan dürfte A. S. SABRODINA<sup>8)</sup> durch Reduktion von reinem  $\alpha$ -Dihydrocamphenon nach Wolff-Kishner erhalten haben; der hohe Schmelzpunkt (69.7–70.5°) spricht dafür, daß es mit *endo*-Isocamphan (XIII), Schmp. 69.5–70.5°, identisch ist.

Die IR-Spektren von *endo*- und *exo*-Isocamphen, *endo*- und *exo*-Isocamphan, den Alkoholen III, VII und XV, 4.4.5*cis*- und 4.4.5*trans*-Cyclopentan-dicarbonensäure-(1*cis*,3*cis*) sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, referiert werden.

<sup>6)</sup> K. ALDER und W. ROTH, Chem. Ber. 90, 1830 [1957].

<sup>7)</sup> Vgl. die Übersicht bei J. L. SIMONSEN, The Terpenes, Bd. II, S. 275 ff., Univ. Press, Cambridge 1949; ferner F. G. BORDWELL und W. A. HEWETT, J. Amer. chem. Soc. 79, 3493 [1957].

<sup>8)</sup> Ber. Akad. Wiss. UdSSR 63, 275 [1948]; C. 1948 E, 750.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Diensynthese mit Tiglinaldehyd und Cyclopentadien:* 40 g Tiglinaldehyd<sup>9)</sup> und 65 ccm Cyclopentadien werden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, bis das Sieden aufhört. Bei der Destillation gehen zuerst große Mengen Tiglinaldehyd und Dicyclopentadien über. Die bei 64–80°/12 Torr siedende kleine Fraktion enthält das Addukt. Sie wird in acetonfreiem Methanol gelöst und mit überschüssiger konz. Semicarbazoniumacetatlösung in CO<sub>2</sub>-Atmosphäre 10 Stdn. geschüttelt. Nach 10maliger Wiederholung der Addition wird die gesammelte semicarbazonhaltige Mischung i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand zur Entfernung der Harze mit Benzol und etwas Ligroin aufgekocht und nach dem Erkalten filtriert. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen und zur Entfernung der Salze mit Wasser aufgekocht. Man erhält so 0.8 g eines Gemisches der Semicarbazone von I und V. Durch Umkristallisieren eines Teiles davon aus Methanol gewinnt man das reine Semicarbazon des 2<sup>exo</sup>-Formyl-2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptens-(5) (I). Monoklin prismatische Nadeln aus Methanol. Schmp. 166°.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (207.3) Ber. C 63.74 H 8.27 N 20.27 Gef. C 63.92 H 8.19 N 20.24

2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäure-(2<sup>exo</sup>) (II): 0.23 g des einheitlichen Semicarbazons von I werden mit 2 g Oxalsäure im Wasserdampfstrom zerlegt, nachdem die Luft in der Apparatur vorher durch CO<sub>2</sub> verdrängt war. Der aus dem Destillat isolierte ölige freie Aldehyd wird mit einer Suspension von Silberoxyd 5 Stdn. geschüttelt. Nach 15stdg. Stehenlassen wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingengt, angesäuert und mit Äther extrahiert. Schmp. und Misch-Schmp. 102–103°.

*p*-Bromphenacylester: Schmp. und Misch-Schmp. 65°.

*Oxydation des Gemisches der Aldehyde I und V:* 0.3 g der Semicarbazonmischung von I und V werden mit Oxalsäure zerlegt und die freien Aldehyde mit Silberoxyd oxydiert. Das erhaltene Gemisch der Säuren II und VI wird in bekannter Weise<sup>3)</sup> durch Jodlactonisierung getrennt. Das erhaltene 5-Jod-2<sup>exo</sup>,3<sup>exo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptanol-(6<sup>endo</sup>)-carbonsäure-(2<sup>endo</sup>)-lacton (Schmp. 71°) und die 2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäure-(2<sup>exo</sup>) (Schmp. 103°) wurden durch Misch-Schmp. mit authent. Material identifiziert. Aus dem Verbrauch an *n*/10 Jodlösung bei der Jodlactonisierung errechnet sich der Anteil der *endo*-Säure VI bzw. des *endo*-Aldehyds V zu 21%.

2<sup>exo</sup>-Hydroxymethyl-2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5) (III): Eine Lösung von 41.5 g (0.25 Mol) 2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäure-(2<sup>exo</sup>)<sup>3)</sup> in 100 ccm absol. Äther wird tropfenweise unter Außenkühlung und kräftigem Rühren zu einer Suspension von 10.6 g (0.28 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm absol. Äther gegeben. Man läßt noch 6 Stdn. unter Rühren und Rückfluß sieden und über Nacht stehen. Dann wird unter Rühren durch Zutropfen von wenig Wasser zersetzt, der Metallhydroxydniederschlag durch Zugabe von 20 g NaOH und 200 g Kaliumnatriumtartrat in 300 ccm Wasser gelöst und die trübe Mischung mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird mit Kochsalz gesättigt, von der äther. Schicht abgetrennt und noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende feste Alkohol ist praktisch rein. Umkristallisieren aus Pentan und Sublimation i. Vak. erhöhen den Schmp. nicht wesentlich. Nadeln vom Schmp. 105°, die im Geruch etwas an Borneol erinnern. Ausb. 98% d. Th.

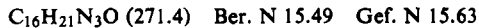
C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O (152.2) Ber. C 78.89 H 10.59 Gef. C 78.88 H 10.38

*Hydrogenphthalat:* Dendritisch verwachsene Rhomboeder aus Benzol/Ligroin. Schmp. 163°.

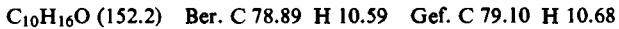
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (300.3) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.61 H 6.56

<sup>9)</sup> K. BERNHAUER und J. SKUDRZYK, J. prakt. Chem. 155, 310 [1940].

*Dihydrotriazolderivat*: Aus *III* und *Phenylazid* nach mehrtägigem Aufbewahren. Schmp. 192° (aus Methanol).



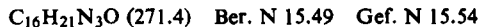
*2<sup>endo</sup>-Hydroxymethyl-2<sup>exo</sup>,3<sup>exo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)* (*VII*): Dargestellt aus *2<sup>exo</sup>,3<sup>exo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäure-(2<sup>endo</sup>)<sup>3</sup>* analog *III*. Aus Petroläther borneolartig riechende prismatische Nadeln. Ausbeute 97% d. Th., Schmp. 102° (Lit.<sup>5)</sup>: 87°).



*Hydrogenphthalat*: Aus Benzol/Ligroin stark verwachsene Prismen. Schmp. 151°.



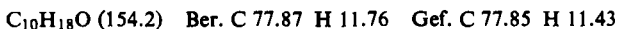
*Dihydrotriazolderivat*: Aus *VII* und *Phenylazid*. Rhomboedrische Prismen aus Methanol/Wasser. Schmp. 176°.



*2<sup>exo</sup>-Hydroxymethyl-3,3-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)* (*exo-Dehydro-isocamphanol*)<sup>6</sup> (*X*): Aus *3,3-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäure-(2<sup>exo</sup>)* (*Dehydroisocamphenilansäure*) analog *III*. Schmp. 44°. Ausb. 97% d. Th.

*2<sup>exo</sup>-Hydroxymethyl-2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan* (*XII*): a) 1 g *III* wird in 15 ccm Aceton gelöst, mit 0.2 g 5-proz. Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff geschüttelt. Die berechnete Menge H<sub>2</sub> wird in 10 Min. aufgenommen. Der nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibende kristallisierende Alkohol wird aus Petroläther umkristallisiert und i. Vak. sublimiert.

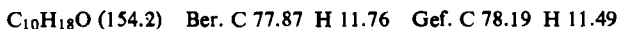
b) Aus *2<sup>endo</sup>,3<sup>endo</sup>-Dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan-carbonsäure-(2<sup>exo</sup>)<sup>3</sup>* analog *III*. Schmp. 100° (Lit.<sup>5</sup>): 95°. Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen wurden durch IR-Spektrum und Misch-Schmp. der Hydrogenphthalate identifiziert.



*Hydrogenphthalat*: Rhombische Kristalle aus Benzol/Ligroin. Schmp. 167°.



*2<sup>endo</sup>-Hydroxymethyl-2<sup>exo</sup>,3<sup>exo</sup>-dimethyl-bicyclo-[1.2.2]-heptan* (*XV*): Aus *VII* analog *XII*. Schmp. 96° nach Umkristallisieren aus Pentan und Sublimation i. Vak. (Lit.<sup>5</sup>): 89°).



*Hydrogenphthalat*: Aus Benzol/Ligroin stark verwachsene rhomboedrische Kristalle. Schmp. 164°.



*d,l-endo-Isocamphen* (*IV*): 30.4 g (0.2 Mol) *III* werden in 50 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst, mit 46 g (0.24 Mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und mehrfach umgeschüttelt. Man läßt einen Tag stehen und erwärmt dann noch 1/2 Stde. auf dem Wasserbad. Das nach der üblichen Aufarbeitung als Öl erhaltene Tosylat wird in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter kräftigem Rühren tropfenweise einer Suspension von 7.6 g (0.2 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran zugefügt. Die Mischung wird 8 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt, weitere 3 g LiAlH<sub>4</sub> zugegeben, 12 Stdn. gekocht, wieder 3 g LiAlH<sub>4</sub> zugefügt und nochmals 24 Stdn. gekocht. Die Hauptmenge des Tetrahydrofurans wird über eine wirksame Kolonne abdestilliert, etwas 50-proz. Methanol wird zugesetzt und der Hydroxydniederschlag durch Zugabe einer Lösung von 30 g NaOH, 350 g Kaliumnatriumtartrat und 450 ccm Wasser verflüssigt. Die Mischung wird mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit wenig Pentan ausgeschüttelt und der Extrakt mit Wasser gewaschen. Die

Lösung wird getrocknet und das Pentan und Tetrahydrofuran über eine gute Kolonne abdestilliert, bis die Temperatur auf 80° gestiegen ist. Der Rückstand wird zur Entfernung des aus Tetrahydrofuran entstandenen Butanols an einer Säule aus 200 g Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe I chromatographiert. Es wird mit Pentan eluiert, bis im Eluat kein Isocamphen mehr gefunden wird. Sdp.<sub>714</sub> 151°. Aus Methanol erhält man flüchtige, weiche, durchscheinende Kristalle mit etwas an Camphen erinnerndem Geruch. Schmp. 70°. Ausb. 92% d. Th.

$C_{10}H_{16}$  (136.2) Ber. C 88.16 H 11.84 Gef. C 87.29 H 11.80

*Dihydrotriazolderivat*: Aus IV und Phenylazid. Derbe Prismen aus Methanol. Schmp. 122°.

$C_{16}H_{21}N_3$  (255.4) Ber. N 16.46 Gef. N 16.73

4.4.5<sup>cis</sup>-Trimethyl-cyclopentan-dicarbonensäure-(1<sup>cis</sup>,3<sup>cis</sup>) (cis-Isocamphensäure)<sup>2)</sup>: 1 g IV wird mit einer Lösung von 4 g Kaliumpermanganat und 2 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 100 ccm Wasser 10 Stdn. geschüttelt. Nach Zerstörung des überschüss. Permanganats mit Methanol wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingengt und angesäuert. Derbe Rhomboeder aus Wasser oder Essigester/Benzol. Schmp. 226°.

$C_{10}H_{16}O_4$  (200.2) Ber. Äquiv.-Gew. 100.1 Gef. Äquiv.-Gew. 100.4

*Anhydrid*: Aus vorst. Säure und Acetylchlorid durch 15stdg. Kochen unter Rückfluß. Das Anhydrid wird unter Feuchtigkeitsausschluß aus Ligroin umkristallisiert und sublimiert. Schmp. 169°.

*d,l-exo-Isocamphen* (VIII): a) Aus VII, oder b) aus X, analog wie IV. Die beiden nach a) und b) dargestellten Präparate wurden durch das IR-Spektrum, sowie durch Misch-Schmp. der Dihydrotriazolderivate und der durch oxydativen Abbau erhaltenen Dicarbonensäuren identifiziert. Sdp. 722 152°. Weiche, glänzende Schuppen aus Methanol/Wasser. Schmp. 44°.

$C_{10}H_{16}$  (136.2) Ber. C 88.16 H 11.84 Gef. C 87.10 H 11.66

*Dihydrotriazolderivat*: Aus VIII und Phenylazid. Lange, glänzende tetragonal prismatische Nadeln. Schmp. 121°.

$C_{16}H_{21}N_3$  (255.4) Ber. N 16.46 Gef. N 16.71

4.4.5<sup>trans</sup>-Trimethyl-cyclopentan-dicarbonensäure-(1<sup>cis</sup>,3<sup>cis</sup>): Durch Schütteln von VIII mit natriumcarbonatalkalischer Kaliumpermanganatlösung. Aus Wasser fiedrig übereinander angeordnete Rhomboederplatten, aus Essigester/Benzol/Ligroin langgestreckte Rhomboeder. Schmp. 185°.

$C_{10}H_{16}O_4$  (200.2) Ber. C 59.98 H 8.05 Gef. C 59.68 H 8.09

*Anhydrid*: Aus vorstehender Säure und Acetylchlorid. Büschel weicher Nadeln aus Ligroin. Schmp. 156°.

$C_{10}H_{14}O_3$  (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 Gef. C 65.60 H 7.56

*d,l-endo-Isocamphan* (XIII): 1 g *endo-Isocamphen* wird in wenig Aceton gelöst, mit 0.1 g 5-proz. Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird der Kohlenwasserstoff mit Wasser ausgefällt, aus Methanol umkristallisiert, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und über Natrium sublimiert. Weiche Kristalle von charakteristischem Geruch. Schmp. 69.5–70.5°.

$C_{10}H_{18}$  (138.2) Ber. C 86.88 H 13.12 Gef. C 85.57 H 13.18

*d,l-exo-Isocamphan* (XVI): Dargestellt durch katalyt. Hydrierung von *exo-Isocamphen* analog XIII. Schmp. 43°.

$C_{10}H_{18}$  (138.2) Ber. C 86.88 H 13.12 Gef. C 85.86 H 13.28

Wegen der außerordentlichen Flüchtigkeit der beiden Isocamphane und Isocamphene konnten für diese Substanzen keine besseren Analysenwerte erhalten werden.