

Walter Hückel und Edmond Nagib Gabali

Solvolyse von Toluolsulfonsäureestern, XXVII *)

Acetolyse des *endo*-Fencholtoluolsulfonates

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 18. Januar 1967)

■

Die Acetolyse des *p*-Toluolsulfonates von *endo*-Fenchol (**1b**) liefert außer dem Hauptprodukt α -Fenchon (**4**) noch etwas ζ - (**5**) und sehr wenig β - (**7**) und Cyclofenchon (**3**), sowie als monocyclisches Ringspaltungsprodukt etwas Limonen (**11**). Unter den zu etwa 10% gebildeten Acetaten ist als Ringspaltungsprodukt das des α -Terpineols (**13**) zu finden, als normale Solvolyseprodukte sind die Acetate von *endo*- und *exo*-Fenchol, als Ergebnis einer *Wagner-Meerwein*-Umlagerung α -Fenchonhydrat (**6**) und vermutlich dessen Stereoisomeres, und durch indirekte 2.6-Verschiebung etwas *exo*- und *endo*- β -Fenchonhydrat (**9a** u. **b**) entstanden. Das vermutliche Isomere des α -Fenchonhydrates bildet sich auch in geringer Menge bei der Grignard-Reaktion von α -Fenchocamphoron (**14**), es konnte bisher nur durch die Retentionszeit charakterisiert werden. — Die zeitliche Veränderung in der Zusammensetzung der Reaktionsprodukte infolge von Sekundärreaktionen wurde verfolgt.

■

Vorbemerkung: Strukturzusammenhänge in der Fenchanreihe

Nach dem Nomenklaturvorschlag der American Chemical Society¹⁾, nach dem die Zählung am Brückenkopf mit 1 beginnt und im Ring herum so zum zweiten führt, daß sich die Substituenten und Doppelbindungen an möglichst niederen Ringgliederzahlen befinden, wird Fenchol als 1.3.3-Trimethyl-norborneol-(2), Isofenchol als 1.5.5-Trimethyl-norborneol-(2) bezeichnet. Fenchol (**1a**, **1b**) wie Isofenchol (**2a**, **2b**) treten als *exo-endo*-Isomere auf.

Abspaltung von Wasser aus Fenchol führt außer zum Cyclofenchon (**3**) unter Umlagerung zu zwei Kohlenwasserstoffen, α -Fenchon (**4**) und ζ -Fenchon (**5**), von denen aus man durch formale Anlagerung von Wasser zu theoretisch zwei *exo-endo*-isomeren tertiären Alkoholen gelangt, den α -Fenchonhydraten (**6**), von denen aber nur eines von ungewisser Konfiguration sicher bekannt ist.

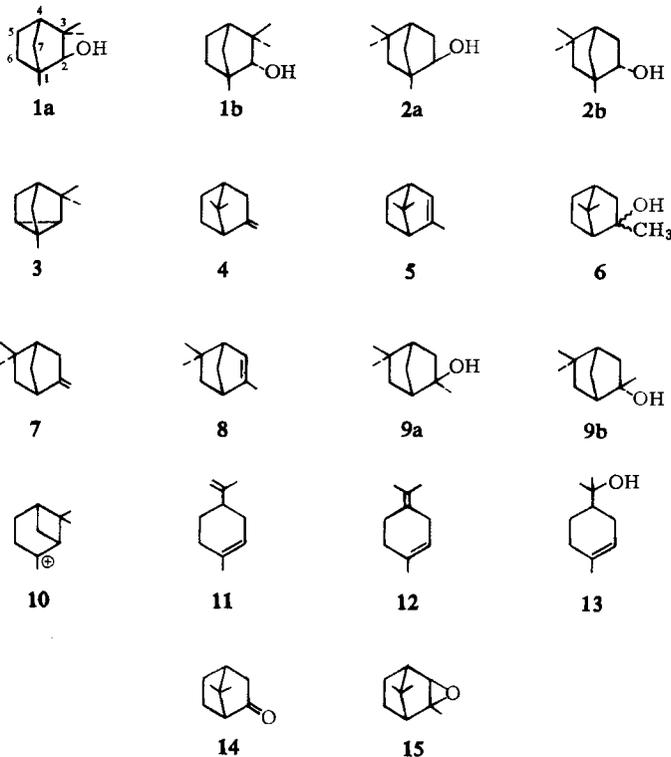
Entsprechend führt die Abspaltung von Wasser aus Isofenchol unter Umlagerung ebenfalls zu zwei Kohlenwasserstoffen, dem β -Fenchon (**7**) und dem γ -Fenchon (**8**), und wieder liefert die Wiederanlagerung von Wasser zwei tertiäre Alkohole, *exo*- und *endo*- β -Fenchonhydrat (**9a**, **9b**).

Die Umlagerung des Fenchyl-Ions kann schließlich nicht nur über das tertiäre Ion zu **4** und **5** bzw. **6** führen, sondern auch formal über das Pinyll-(1)-Kation (**10**) durch Sprengung des Vierringes zu Limonen (**11**) und Terpinolen (**12**) oder zu α -Terpineol (**13**) bzw. einem Derivat desselben, je nachdem ob die endgültige Stabilisierung durch Protonabspaltung oder Aufnahme eines anionischen Restes erfolgt.

*) XXVI. Mittel.: W. Hückel und S. K. Gupta, *Chimia* [Aarau, Schweiz] **20**, 276 (1966).

¹⁾ Nomenclature for Terpene Hydrocarbons, Adv. Chem. Ser. Nr. 14, Amer. Chem. Soc., Washington 1955.

Die Acetolyse von *endo*-Fenchyltosylat sollte eigentlich der Darstellung von reinem α -Fenchon (4) dienen. Ihr eingehendes Studium zeigte jedoch, daß sie weniger einheitlich verläuft als früher²⁾ angenommen. Ihr Ergebnis war von der Versuchsdauer abhängig; es wurde mit Hilfe einer gegenüber früher erheblich verbesserten Gaschromatographie verfolgt. Die Kohlenwasserstoffe, fast 90%, wurden als solche, die Acetate nach der Reduktion mit LiAlH_4 als Alkohole analysiert und durch Vergleichspräparate anhand von Retentionszeit und IR-Spektrum identifiziert.



Neu gegenüber den früheren Befunden ist nicht allein der Nachweis von etwa 10% eines Acetatgemisches und von wenig mehr als 1% β -Fenchon (7) bei 48stündiger Reaktionsdauer, sondern vor allem das Auffinden der monocyclischen Ringspaltungsprodukte Limonen (11) und α -Terpinylacetat (entspr. 13), sowie eines dem α -Fenchonhydrat nahestehenden Alkohols als Acetat. Die Vermutung, daß es sich dabei um das Stereoisomere des bekannten α -Fenchonhydrates (6) handelt, wird dadurch gestützt, daß ein Alkohol mit der gleichen Retentionszeit bei der Grignard-Reaktion von reinstem α -Fenchocamphoron (14) (früher³⁾ war nur ein unreines Präparat eingesetzt worden) gebildet wird, wenn auch nur etwa 4% des zu 80% umgesetzten Ketons. Für die sichere Identifizierung durch Schmelzpunkt und Drehung reichte die

2) W. Hüchel und D. Volkmann, Liebigs Ann. Chem. 664, 31 (1963), und zwar S. 61–62.

3) l. c.²⁾, S. 68.

bisher erhaltene Menge noch nicht aus. Der Versuch, diesen Alkohol durch Reduktion des ζ -Fenchenoxides (15) zu gewinnen, schlug fehl, weil die langsame Oxydation des ζ -Fenchens mit einer Persäure anomal verläuft und hauptsächlich Keton gibt; dessen Reduktion führt zu einem sterisch nicht einheitlichen sekundären Alkohol vom ungefähren Schmp. 170°, der nicht weiter untersucht wurde.

Im Laufe der Acetolyse verändern sich die Reaktionsprodukte wie folgt:

Von den Fenchenen nehmen Cyclo- und β -Fenchen deutlich zu, letzteres war am Anfang der Reaktion (nach 5 Stunden bei 90°) nur als Spur nachzuweisen. α - und ζ -Fenchen bleiben nahezu unverändert; die beobachtete Zunahme von Limonen dürfte auf Kosten des α -Terpinylacetats erfolgen, doch ist dies nicht sicher erwiesen. α -Terpinylacetat zerfällt jedoch unter den Bedingungen der Acetolyse zu fast der Hälfte in Limonen und Essigsäure, während umgekehrt Limonen und Essigsäure + Acetat zu etwa 96% unverändert bleiben.

Die als Acetate entstehenden Alkohole verändern ihre Mengenverhältnisse mit zunehmender Reaktionsdauer wie folgt (+ zunehmend, – abnehmend, = gleichbleibend):

Fenchol, *endo*: –, *exo*: +, α -Fenchenhydrat: –, fragliches Isomeres: +, β -Fenchenhydrat, *endo*: =, *exo*: +, α -Terpineol: –. Die Menge des vermutlichen isomeren α -Fenchenhydrates ist mit $\frac{1}{4}$ von der des bekannten Isomeren recht gering; am wenigsten entsteht *endo*- β -Fenchenhydrat, etwa 0.3% der Gesamtmenge der Reaktionsprodukte. Einzelheiten siehe Tabelle im Versuchsteil.

Aus α -Fenchen entstehen unter den Bedingungen der Acetolyse zu 3% die tertiären Acetate, mit Ausnahme des Terpinylacetates, darunter α -Fenchen- und β -*exo*-Fenchenhydrat-acetat zu etwa gleichen Teilen. Das α -Fenchenhydrat-acetat scheint von etwas *exo*-Fenchylacetat begleitet zu sein. Cyclofenchen wird unter Acetolysebedingungen nicht verändert. α -Terpinylacetat muß, weil es nicht aus Fenchen gebildet wird, ein Primärprodukt der Acetolyse sein.

Der Übergang von der α - in die β -Reihe erfolgt über tertiäre Ester hinweg, wie die langsame Zunahme der beiden β -Fenchenhydrate, insbesondere des *exo*-Isomeren, während der Acetolyse im Verein mit den gesondert untersuchten Veränderungen des α -Fenchens unter Acetolysebedingungen zeigt. Da kein *exo*-Isofenchylacetat gefunden wird, welches sich durch *Wagner-Meerwein*-Umlagerung aus β -Fenchenhydrat-acetat bilden könnte und stabiler ist als die tertiären Ester, liegt hier ein *neuer Beweis* dafür vor, daß die vom *exo*-Fenchol zum *exo*-Isofenchol bzw. deren Estern führende *2.6-Verschiebung*, wie sie bei der Formolyse oder Behandlung mit *Bertram-Walbaum*-Lösung eintritt, eine *indirekte* ist, die über das tertiäre Ion hinweg erfolgt^{2, 4)}.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit, der *Firma Dragoco Gerberding u. Co. GmbH*, Holzminden, für die unentgeltliche Überlassung größerer Mengen reinen *endo*-Fenchols.

4) *W. Hückel* und *H.-J. Kern*, *Liebigs Ann. Chem.* **687**, 40 (1965), und zwar S. 56; *W. Hückel*, *Ann. Acad. Sci. fennicae A II Chemica* **134**, 3 (1966).

Beschreibung der Versuche

Acetolysen von *endo*-Fenchyltosylat, Schmp. 96°

Die Umsetzungen wurden bei 90° durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte beim Ansatz A nach 5 Stdn. (etwa 1 Halbwertszeit), bei den Ansätzen B und C nach 48 Stdn. (etwa 10 Halbwertszeiten).

Ansatz	Tosylat [g]	Eisessig [ccm]	NaAc [g]	Tosylat zurückgewonnen [g]	Rohprodukt [g]
A	18	216	12.6	8	3.1
B	5 je 50	600	34	—	102
C	2	22	1.3	—	—

Nach dem Verdünnen mit Eiswasser und Neutralisieren mit Natriumcarbonat wurde bei A vom unveränderten Tosylat abfiltriert, dann wie auch bei B und C das Rohprodukt in Petroläther (30–50°) aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet, vom Lösungsmittel durch Destillation an einer Vigreux-Kolonnen weitgehend befreit und bei A und B gaschromatographiert:

Perkin-Elmer 116, 12-m-Diglycerolsäule, 140°, 2 atü He. Dies gibt das Verhältnis Σ KW zu Σ Acetate. A und C wurden mit LiAlH₄ reduziert und dann mit Hilfe einer Golay-Säule R (Polypropenglycol), 130°, 0.4 atü N₂, bei A das Verhältnis der isomeren Kohlenwasserstoffe und Alkohole, bei C nur die Menge der Alkohole ermittelt. B wurde vor der Reduktion fraktioniert: B I Sdp. 42–45°, 74 g; B II 90–95°, 18 g; B III (Rückstand) 6 g. Die Acetatfraktion B II lieferte an einer Hyprosesäule, 160°, 2.5 atü He, nur 4 Peaks mit Retentionszeiten zwischen 14.3 und 21.5 Min., und auch die Alkohole von A ließen sich an der Diglycerolsäule nur in 4 Peaks auftrennen, weil unter diesen Bedingungen bei den Alkoholen und ihren Acetaten *endo*- und *exo*-Fenchol, α -Fenchonhydrat und sein vermeintliches Isomeres sowie *endo*- und *exo*- β -Fenchonhydrat jeweils nicht voneinander getrennt werden. Deshalb wurde B II mit LiAlH₄ reduziert und durch Chromatographie an der 50-m-R-Säule mit A und C verglichen. Die Ergebnisse der planimetrischen Auswertung gibt die Tabelle wieder.

Retentionszeiten und Ausbeuten bei der Acetolyse von *endo*-Fenchyltosylat

KW	Retentionszeiten (in Min.)		A	% B	C
	Diglycerolsäule 3.7–6.2	R-Säule 14–23			
			87	89	
			B I (% bez. auf KW = 100)		
Cyclofenchon		14.2	2	4.5	
ζ -Fenchon		14.9	6	5.1	
α -Fenchon		17.2	87	87.5	
β -Fenchon		Schulter	Spur	1.5	
Limonen	6.5	22.9	5	1.5	
			B II (% bez. auf Alkohole = 100)		
<i>exo</i> -Fenchol	} 27.6	56.4	15.3	13	7.5
<i>endo</i> -Fenchol		55.0	6.3	20	20.4
α -Fenchonhydrat	} 33.1	54.4	32.5	21.5	23.7
isomeres Fenchonhydrat (?)		59.0	6.5	8.3	8.6
<i>endo</i> - β -Fenchonhydrat	} 40.0	48.8	2.5	4.5	2.2
<i>exo</i> - β -Fenchonhydrat		52.6	7.5	24	24
α -Terpineol	53.7	81.2	27	13	17.2

Veränderungen der Acetolyseprodukte unter den Bedingungen der Acetolyse (aber ohne Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure)

Fenchen: 1 g 86% α -Fenchen (4) enthaltendes Fenchen-Gemisch wurde mit 24 ccm Eisessig und 1.54 g Natriumacetat unter Feuchtigkeitsausschluß 48 Stdn. auf 90° gehalten. Das Reaktionsprodukt bestand aus 96.7% Kohlenwasserstoff und 3.3% Acetaten, die mit LiAlH₄ reduziert wurden.

Die Kohlenwasserstoffe hatten sich wie folgt verändert: (50-m-R-Golay-Säule, 130°, 0.3 atü N₂):

Fenchen	α	β	ζ	cyclo
vorher	86.2	4.6	8.4	0.7
nachher	84.0	3.7	8.6	3.7

An tertiären Alkoholen waren als Acetate entstanden:

Fenchenhydrat	α	Isomeres?	<i>exo</i> - β	<i>endo</i> - β
	41.4*)	10.8	44.1	3.6

* Peak mit Schulter, die auf etwa 10% (4% der Gesamtfraktion) *exo*-Fenchol beruht.

Cyclofenchen (3), 0.45 g, blieb bei Umsetzung mit 12 ccm Eisessig und 0.77 g Natriumacetat bei 90° während 48 Stdn. unverändert.

Limonen (11), 1 g, gaschromatographisch einheitlich, 48 Stdn. bei 90° umgesetzt mit 24 ccm Eisessig und 1.54 g Natriumacetat, blieb zu 96% unverändert. Die Reduktion der 4% Acetate mit LiAlH₄ gab (50-m-R-Säule, 139°, 1 atü N₂) zwei Alkohole: 85% α -Terpineol (17.8 Min.) und 15%, wohl Terpeneol-(4) (24.8 Min.).

α -Terpinylacetat mit 20% Terpeneol-Gehalt, ebenso behandelt, gab 42% Limonen (11) und 57.6% α -Terpineol (13) neben 0.4% vermutlich Terpinolen.

α -Fenchocamphoron und seine Grignard-Reaktion

a) α -Oxyfenchensäure: In Anlehnung an die Vorschriften von Wallach⁵⁾ wurden 17 g reines α -Fenchen (4) mit 40 g KMnO₄ + 10 g KOH in 500 ccm Wasser zunächst bei 20° 50 Stdn. bis zum Verschwinden der Farbe des Permanganats und dann mit weiteren 5 g KMnO₄ 12 Stdn. bei 50° oxydiert. 7 g Fenchen wurden zurückgewonnen. Nach Filtrieren und Eindampfen unter vermindertem Druck schieden sich in der Vorlage 0.7 g des flüchtigen Fenchocamphorons (14) ab, und aus der Lösung kristallisierte das schwerlösliche Kaliumsalz der α -Oxyfenchensäure, aus dem durch Ansäuern mit konz. Salzsäure und Umkristallisieren aus Wasser 3.6 g Säure vom Schmp. 151–153° gewonnen wurden. Aus der angesäuerten Mutterlauge des K-Salzes konnten noch 1.5 g *cis*-Apocamphersäure erhalten werden.

Vorteilhafter erwies sich wegen der geringeren Löslichkeit des Na-Salzes die Oxydation mit NaMnO₄ in Na₂CO₃-alkalischer Lösung: 2.5 g α -Oxyfenchensäure aus 9 g α -Fenchen, keine Apocamphersäure.

⁵⁾ O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 300, 294 (1898), und zwar S. 314; 315, 273 (1901), und zwar S. 285, 286.

b) α -Fenchocamphoron (14)⁶⁾: 5.0 g α -Oxyfenchensäure wurden mit 6.8 g PbO_2 und 40 ccm konz. Schwefelsäure in 120 ccm Wasser bei 40° (nicht höher!) unter Rühren oxydiert. Nach 24 Stdn. wurde filtriert, mit Wasserdampf destilliert, das kristallisierte Keton mit NaCl ausgesalzen, ausgeäthert und durch Destillation und Sublimation gereinigt. Erhalten wurden 1.5 g vom Schmp. 109°. IR (CS₂): Carbonylbande 1740, gem. Dimethylbanden bei 1360 bis 1380/cm.

Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation wurden noch 2 g der Ausgangssäure zurückgewonnen.

c) α -Fenchenhydrat (6): 1.5 g 14 in 10 ccm Äther wurden mit einer Grignard-Lösung aus 1.43 g Mg und überschüss. Methylbromid (etwa 4 Moläquivv.) in 80 ccm Äther bei 20° 6 und bei 40° 4 Stdn. umgesetzt. Erhalten wurden 1.8 g Rohprodukt, bestehend aus (50-m-R-Säule, 130°, 0.3 atü N₂): 14 (49 Min.) 17.4%, 6 (60.2 Min.) 79.7%, vermutliches Isomeres (64.3 Min.) 2.9%. Der Unterschied in den Retentionszeiten ist der gleiche wie bei den Alkoholen aus der Acetolyse.

α -Fenchocamphoron (14) aus α -Fenchen (4) durch Ozonisierung: 10 g reines α -Fenchen in 40 ccm Methanol wurden bei -70° 4 Stdn. ozonisiert, das Reaktionsprodukt durch eine auf -40° abgekühlte Lösung von 40 g NaJ in 20 ccm Eisessig und 80 ccm Methanol zersetzt, nach Zugabe von Thiosulfat mit Wasserdampf destilliert, ausgesalzen und mit Petroläther (30-50°) extrahiert. Erhalten wurden 1 g mit Sdp.₁₃ 55° (Kohlenwasserstoffe), 3 g mit Sdp.₁₃ 90° (Ketone), Retentionszeiten 29 und 31 Min. (Perkin Elmer 116, 8-m-Hyprose, 160°, 2.5 atü He). Aus dem Semicarbazon, Schmp. 190° (mehrmals aus Äthanol, [rein 210-212°⁴⁾], der Schmp. ist aber durch Umkristallisieren nicht höher zu treiben, erhält man nach Regenerierung mit Oxalsäure ein gaschromatographisch nicht weiter auftrennbares Produkt, das zwar erst bei tiefer Temperatur fest wird (Schmp. des reinen Ketons 109-110°⁷⁾), bei der Grignard-Reaktion aber u. a. α -Fenchenhydrat bildet³⁾. Destillation führt zu keiner Änderung.

Der Versuch, das isomere α -Fenchenhydrat (6) durch reduzierende Spaltung von ζ -Fenchenoxid (15) zu erhalten, bei dem es neben einem sekundären Alkohol hätte entstehen können, führte nicht zum Ziel.

1 g gaschromatographisch reines ζ -Fenchen (5) in 20 ccm Chloroform wurde bei 0° durch 1 g Perbenzoesäure in 85 ccm Chloroform während 10 Tagen oxydiert. Das mit Lauge und Eiswasser gewasene Reaktionsprodukt bestand zu 95% aus einem Keton, IR (CCl₄) 1740/cm, vermutlich α -Fenchanon-(3)⁸⁾ neben etwas ζ -Fenchen. Nach der Reduktion mit $LiAlH_4$ treten daneben 4 Peaks auf (50-m-R-Säule, 140°, 1 atü N₂, Perkin Elmer 116), Ret.-Zeiten 11.2; 15.8; 24.1; 27.8 Min., entspr. 4.7; 3.8; 53.4; 33.6%. Sie dürften den sekundären Alkoholen entsprechen, die sich von den beiden α -Fenchanonen-(3) mit *exo*- und *endo*-Stellung des Methyls ableiten, die gaschromatographisch nicht getrennt werden und von denen das eine stark überwiegt. Von den Alkoholen konnte aus einem Versuch mit einem etwa 12% α -Fenchen enthaltenden ζ -Fenchen ein Isomeres mit dem Schmp. 160-170° nahezu rein erhalten werden (IR (KBr): ν_{CO} 1020, 1045; ν_{OH} 3200-3500/cm).

Analyse eines nicht ganz so reinen Präparates (Schmp. 160°):

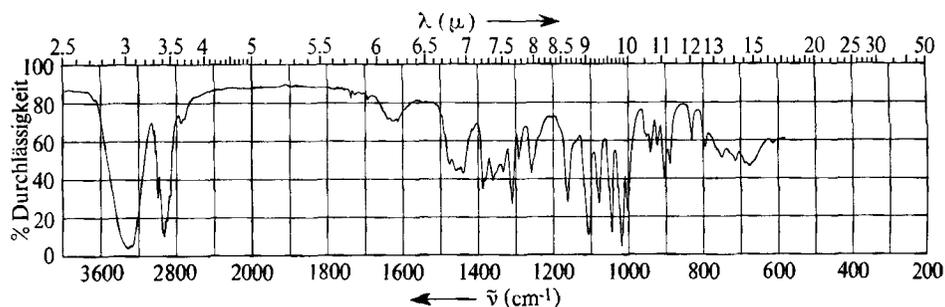
C₁₀H₁₈O (154.2) Ber. C 77.87 H 11.76 Gef. C 74.52 H 10.75

6) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 362, 174 (1908) u. zwar S. 184.

7) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 357, 49 (1907), und zwar S. 56.

8) α -Fenchan wird nach N. J. Toivonen, J. prakt. Chem. [2] 159, 70 (1941), und zwar S. 109, der durch Hydrierung von α -Fenchen entstehende Kohlenwasserstoff genannt; von ihm gibt es zwei Diastereomere mit *endo*- und *exo*-Stellung des 2-Methyls. S. Nametkin hat ihn Isobornylan genannt (Liebigs Ann. Chem. 440, 66 (1924)).

(Der zu geringe Gehalt an Kohlenstoff und entsprechend zu hohe Gehalt an Sauerstoff dürfte auf die Anwesenheit eines Diols zurückzuführen sein.)



IR-Spektrum des Alkohols aus der Epoxydierung des ζ -Fenchens (5) (KBr)

[33/67]