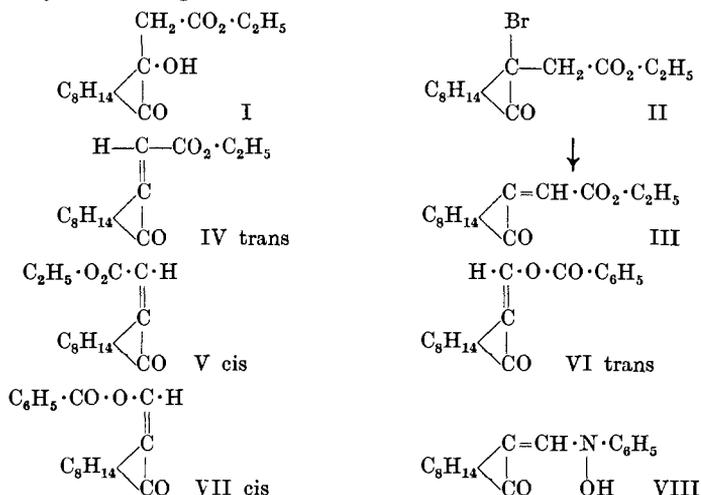


172. Stereoisomere Camphoryliden-essigsäuren

von H. Rupe und Otto Klemm.

(18. X. 38.)

Schon im Jahre 1894 stellten *Bishop, Claisen* und *Sinclair*¹⁾ Camphoryliden-essigsäure durch Verseifung des Cyanhydrins des Oxymethylen-camphers dar. Diese Methode wurde in neuerer Zeit verbessert durch *Rupe, Werder* und *Takagi*²⁾, dennoch konnten nur Ausbeuten bis zu 74% erzielt werden. Da die Säure in unserem Laboratorium seit neuester Zeit für das Studium der optischen Superposition wieder von Interesse ist³⁾, sollte versucht werden, sie rascher und auf einem bequemeren Wege als dem der umständlichen Blausäure-Anlagerung darzustellen. Dieser neue Weg fand sich in der Anlagerung von Bromessigester an Campherchinon (Campherchinon ist heute leichter zugänglich als Oxymethylen-campher). Die Synthese verlief nicht unter Verwendung von Zink, ging aber gut mit amalgamiertem Magnesium. Es entstand der Ester einer β -Oxysäure (Formel I), β -Oxy-camphoryl-essigsäure, die sich als sehr beständig erwies, indem sie sehr schwer Wasser abspaltete. Die Bildung der gewünschten ungesättigten Säure konnte, wenn auch nur unvollkommen, durch Destillation der Benzoylverbindung erreicht werden. Besser gelang das durch Einwirkung von Alkali auf den gebromten Ester (Formel II). Die so dargestellte Camphoryliden-essigsäure (Formel III) hatte denselben Siedepunkt



¹⁾ A. 281, 389 (1894).

²⁾ Helv. 1, 309 (1918).

³⁾ Rupe und Häfliger, noch unveröffentlichte Arbeit.

wie die Säure von *Claisen*, ebenso hatten ihr Chlorid und ihr Äthyl-ester die entsprechenden Siedepunkte. Ferner erwies sich das über das Chlorid gewonnene *p*-Toluidid als vollkommen identisch mit dem aus der *Claisen*'schen Säure erhaltenen. Aber diese letztere Säure ist fest und krystallisiert gut, während unsere neue Säure bis jetzt nie fest erhalten werden konnte. Auch unterscheidet sie sich von jener sehr deutlich durch ihre bedeutend kleinere optische Drehung. Worauf beruht diese Isomerie? Es sei noch erwähnt, dass die neue Säure bei der Oxydation mit Permanganat glatt und quantitativ Campherchinon lieferte.

Eine Antwort auf die Frage nach der Konstitution der neuen Säure gab das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung. Sie liess sich nämlich unter keinen Umständen auf solche Weise zu einer gesättigten Camphoryl-essigsäure reduzieren, weder mit Nickel noch mit Palladium, wobei Drucke bis 90 Atmosphären angewendet wurden, während die feste isomere Camphoryliden-essigsäure sich leicht und vollständig mit Nickel ohne Überdruck hydrieren lässt¹). Das ist der Grund, weshalb wir die neue isomere Säure für eine *trans*-Verbindung auffassen, während die *Claisen*'sche Säure die *cis*-Verbindung ist (Formeln IV und V). Die ungesättigten *cis*-Verbindungen mit ihrem höheren Energieinhalt werden viel leichter reduziert, wie das schon lange bekannt ist, als ihre *trans*-Isomeren. Wir hatten vor kurzem Gelegenheit, dies bei einem ganz analogen prägnanten Fall zu zeigen: die Benzoylverbindung des *trans*-(α)-Oxymethylen-camphers kann überhaupt nicht reduziert werden; sie wird verseift oder zur *cis*-Verbindung umgelagert, während das *cis*-(β)-Oxymethylen-derivat leicht zum neuen β -Camphoryl-carbinol hydriert werden konnte²). (Formeln VI und VII.) Wir haben kürzlich gefunden³), dass Methylencampher-phenylhydroxylamin⁴) (Formel VIII) weder mit Nickel noch mit Palladium auch unter sehr hohen Drucken reduziert werden konnte. Es entstand nur Anilido-methylencampher. Offenbar ist dieses Phenylhydroxylamin-derivat eine *trans*-Verbindung. Strukturell und konfigurativ gehören also die Verbindungen I, IV, VI und VIII zusammen. Aus der kleinen Tabelle der optischen Drehungen ergibt es sich, dass in diesem Falle die *cis*-Verbindungen alle beträchtlich stärker drehen (in Benzollösung) als die *trans*-Isomeren. Es ist bekannt, dass bestimmte Regeln über den Zusammenhang von Drehungsvermögen und Konfiguration geometrischer Isomeren noch nicht aufgestellt werden können.

¹) *Rupe, Werder und Tagaki*, Helv. **1**, 325 (1918).

²) *Rupe und Lenzlinger*, Helv. **18**, 255 (1935).

³) Noch unveröffentlichte Arbeit.

⁴) *Rupe und Diehl*, Helv. **4**, 388 (1924).

Alle in 10% Benzollösung ¹⁾	$[\alpha]_{656,3}$	$[\alpha]_{589,3}$	$[\alpha]_{546,07}$	$[\alpha]_{486,1}$
cis-Camphoryliden-essigsäure, Formel V . . .	138,10°	182,29°	223,83°	314,81°
trans-Camphoryliden-essigsäure, Formel IV . . .	80,36°	105,68°	143,73°	182,55°
cis-Camphoryliden-essigsäure-äthylester . . .	121,80°	160,39°	197,06°	277,70°
trans-Camphoryliden-essigsäure-äthylester . . .	35,31°	46,73°	64,32°	82,60°
β -Oxy-camphoryl-essigsäure-äthylester, Formel I.	26,85°	30,81°	45,21°	61,34°

Neben der neuen trans-Camphoryliden-essigsäure entsteht bei der Einwirkung von Bromessigester auf Campherchinon noch eine zweite feste krystallisierende Substanz; ihre Konstitution konnte wegen der kleinen zur Verfügung stehenden Menge nicht aufgeklärt werden. Sie besitzt wahrscheinlich die Zusammensetzung $C_{18}H_{22}O_4$, hat ganz neutralen Charakter, enthält zwei Hydroxylgruppen und gibt bei der Oxydation mit Permanganat Camphersäure.

Experimenteller Teil.

Kondensation von Campherchinon mit Bromessigester.

50 g Campherchinon werden in 140 cm³ Benzol und 50 cm³ Äther gelöst, dazu gibt man 51 g Bromessigsäure-äthylester, 5 g Magnesiumspäne und 2 g trockenes Quecksilber(II)-chlorid. Man erhitzt auf dem Wasserbade; sobald das Benzol kocht, setzt eine starke spontane Reaktion ein, die durch Kühlen des Kolbens mit Wasser gemässigt werden kann. Lässt das Sieden nach, so werden weitere 6 g Magnesiumspäne zugegeben und nach dem Abflauen der Reaktion nochmals 6 g, im ganzen also 17 g. Man erwärmt noch eine Stunde und lässt über Nacht stehen; beim Eingiessen in Wasser fällt eine Magnesiumverbindung als weisser käsiger Niederschlag aus. Man zersetzt mit verdünnter Essigsäure, äthert aus, wäscht den Äther mit verdünnter Sodalösung und trocknet. Bei der Destillation unter 13 mm Druck geht zuerst ein Vorlauf über von 120—164° (14,5 g), der teilweise fest wird, dann folgt von 166—185° die Hauptfraktion (48 g), welche bei nochmaliger Destillation bei 172° konstant übergeht.

Im Vorlauf sind noch grössere Mengen des Oxy-esters enthalten; zu ihrer Abtrennung verseift man durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge und trennt die alkalische Lösung durch Ausäthern von neutralen Nebenprodukten. Man kann auf diese Weise noch 6,5 g

¹⁾ Frl. Dr. M. Schaerer danken wir bestens für die Ausführung der Polarisationen.

der Oxy-säure gewinnen; die Ausbeute steigt dadurch auf 72,5%. Der Rest des Vorlaufes besteht aus einem Gemisch eines festen Körpers mit ungesättigten Ölen; diese lassen sich durch Destillation mit Wasserdampf abtrennen. Der feste zurückbleibende Körper wird dann auf Ton gestrichen und kann aus viel heissem Wasser umkrystallisiert werden. Auch durch Sublimation lässt er sich sehr gut reinigen. Smp. 178—179°. Die Substanz ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich und beständig gegen Säuren und Alkalien.

3,757; 4,238 mg Subst. gaben 9,625; 10,83 mg CO₂ und 3,20; 3,615 mg H₂O

C₁₈H₂₉O₄ Ber. C 69,85 H 9,45%
Gef. „ 69,87; 69,70 „ 9,53; 9,54%

Molekulargewicht bestimmt nach der Siedepunktmethode im Apparat von *Rupe* und *Wassilieff*¹⁾.

C₁₈H₂₉O₄ Ber. Mol.-Gew. 309,2
Gef. 278, Mittelwert aus 3 Bestimmungen

Die Verbindung besitzt 2 Hydroxylgruppen.

0,1600 g Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 27,7 cm³ CH₄ (17°, 738 mm)

C₁₈H₂₉O₄ Ber. für 2 akt. H 23,2 cm³ CH₄
Gef. „ 2 „ „ 24,1 cm³ CH₄

p-Nitrobenzoylderivat.

4 g Substanz, gelöst in 50 cm³ trockenem Pyridin und 6 g p-Nitrobenzoylchlorid, werden auf dem Wasserbade bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung blieb ein fester Körper zurück, vermischt mit einem zähen Harz. Nach dem Abpressen auf Ton wurde aus Alkohol umkrystallisiert; weisse, glänzende Blättchen vom Smp. 147°.

3,470; 3,257 mg Subst. gaben 8,225; 7,70 mg CO₂ und 1,80; 1,82 mg H₂O
3,527; 5,620 mg Subst. gaben 0,139; 0,229 cm³ N₂ (18,5°, 741 mm; 20,5°, 733 mm)

C₃₂H₃₆O₉N₂ Ber. C 64,83 H 6,12 N 4,73%
Gef. „ 64,64; 64,56 „ 6,06; 6,25 „ 4,5; 4,57%

Man sieht, dass diese Analysen zu einer Bruttoformel C₁₈H₃₀O₃ führen.

Oxydation des Körpers mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung bei 40° lieferte ausschliesslich Camphersäure, die noch zum Überfluss analysiert wurde. Smp. 186°.

3,342 mg Subst. gaben 7,335 mg CO₂ und 2,425 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₄ Ber. C 59,96 H 8,06%
Gef. „ 59,87 „ 8,12%

β-Oxy-iso-camphoryl-essigsäure-äthylester.

Das Hauptprodukt bei der Synthese erwies sich als eine sehr beständige Verbindung; sie lässt sich im Vakuum beliebig oft destillieren, Sdp. 13 mm 172°, schwach gelbe, ölige Flüssigkeit.

3,942 mg Subst. gaben 9,535 mg CO₂ und 3,105 mg H₂O
0,1937 g Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 18,7 cm³ CH₄ (21°, 742 mm)

C₁₄H₂₂O₄ Ber. C 66,10 H 8,72% 1 akt. H 17,4 cm³ CH₄
Gef. „ 65,98 „ 8,81% 1 „ „ 16,5 cm³ CH₄

¹⁾ Helv. 11, 713 (1928).

Benzoylderivat.

Bei der üblichen Darstellung des Benzoylestere mit Pyridin und Benzoylchlorid wurde ein Öl erhalten, das zwar bei 13 mm von 197° bis 201° sich destillieren liess, aber dabei immer etwas Benzoesäure abgab, wobei der Siedepunkt immer mehr herunterging; auch bei der Destillation im Hochvakuum spaltete sich Benzoesäure ab. Es wurde nun versucht, durch Erhitzen des Benzoylderivates unter Atmosphärendruck den gesuchten ungesättigten Ester in reiner Form zu erhalten. In der Tat konnte man nach 1½-stündigem Kochen unter Atmosphärendruck beim Aufarbeiten ein ungesättigtes Öl gewinnen, welches unter 13 mm bei 152—157° destillierte, das ist der Siedepunkt des Camphoryliden-essigsäure-äthylesters. Daneben wurden aus 10 g des Benzoylderivates 2,8 g Benzoesäure erhalten. Indessen zeigte es sich, dass auf diese Weise ein reiner ungesättigter Ester nicht erhalten werden konnte.

Acetylderivat.

10 g des Oxyssäure-esters wurden mit 4,5 g Essigsäure-anhydrid und etwas Jod 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert und das Jod durch Schütteln mit Bisulfit entfernt. Man erhielt ein dünnflüssiges, angenehm riechendes Öl, das ohne nennenswerten Vorlauf unter 13 mm von 182—184° destillierte.

3,267 mg Subst. gaben 7,755 mg CO₂ und 1,925 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₄ O ₅	Ber. C 64,82	H 8,16%
Gef. „	64,74	„ 8,31%

β-Oxy-iso-camphoryl-essigsäure.

10 g des Estere werden durch 1½-stündiges Kochen auf dem Wasserbade mit einer Lösung von 2 g Natriumhydroxyd in einem Gemisch von 40 cm³ Äthanol und 30 cm³ Wasser verseift. Die dunkelrote Lösung wurde in Wasser gegossen, zur Entfernung neutraler Bestandteile ausgeäthert und dann mit Salzsäure angesäuert, worauf die in gelben Öltropfen ausgefallene Säure in Äther aufgenommen wurde. Erhalten wurde ein gelbes, zähflüssiges Öl, das unter 13 mm unter leichter Zersetzung zwischen 212 und 225° überdestillierte. Auch im Hochvakuum zeigte die Säure beim Destillieren dieselben Zersetzungserscheinungen; wir haben sie deshalb nie in ganz reiner Form erhalten.

Analyse einer Probe, welche im Vakuum von 0,08 mm destilliert worden war:

4,326 mg Subst. gaben 10,19 mg CO₂ und 2,865 mg H₂O

0,1361 g Subst. gaben nach *Zerewitinoff* 26,2 cm³ CH₄ (20,5°, 738 mm)

C ₁₂ H ₁₈ O ₄	Ber. C 63,68	H 8,02%	2 akt. H 27	cm ³ CH ₄
Gef. „	64,25	„ 8,02%	2 „ „	23,9 cm ³ CH ₄

Iso-camphoryliden-essigsäure.

Zu einer Lösung von 14 g der rohen Oxyssäure in 20 cm³ abs. Benzol fügte man in kleinen Portionen und unter kräftigem Schütteln 17 g Phosphortribromid. Unter schwacher Selbsterwärmung setzte bald eine kräftige Entwicklung von Bromwasserstoff ein. Man liess über Nacht unter Calciumchloridverschluss stehen und erwärmte dann noch so lange auf 60—70°, bis kein Bromwasserstoff mehr sich entwickelte, was erst nach 14-stündigem Erwärmen der Fall war.

Der halb feste Kolbeninhalt wurde mit Eiswasser versetzt und ausgeäthert, der Äther mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schon beim Abdestillieren des Äthers trat wieder starke Bromwasserstoffentwicklung ein, da die primär gebildete β -Bromverbindung leicht schon beim schwachen Erwärmen sich zersetzt. Zur Vervollständigung dieser Reaktion kochte man noch während 2 Stunden mit einer Lösung von 8 g Kaliumhydroxyd in 25 cm³ Methylalkohol, goss dann in Wasser und entfernte neutrale Nebenprodukte durch Ausschütteln mit Äther. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und wiederum ausgeäthert. Die Camphoryliden-essigsäure destillierte fast ohne Vorlauf unter 13 mm von 182—186°. Ausbeute 43%. (*Claisen* fand seinerzeit den Sdp. 185—187° unter 11,5 mm.) Enthielt die Substanz noch Spuren von Halogen, so konnte sie davon durch Destillation über etwas Zinkstaub befreit werden. Die Säure ist ein geruchloses, schwach gelb gefärbtes Öl, das durch starke Abkühlung niemals fest erhalten werden konnte, auch nicht nach dem Anpfeifen mit der festen Camphoryliden-essigsäure.

3,981 mg Subst. gaben 9,93 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O
 $C_{12}H_{16}O_3$ Ber. C 69,19 H 7,81%
 Gef. „ 68,93 „ 7,75%

Chlorid der Säure.

Man liess 5 g Säure in 5 g Thionylchlorid stehen; nach 24 Stunden wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad bei 40° erhitzt; das Chlorid destillierte in guter Ausbeute unter 12 mm bei 142°. (*Claisen* gibt Sdp. 140—141° unter 13 mm an.)

p-Toluidid.

6 g des Säurechlorides gab man, in Äther gelöst, zu einer ätherischen Lösung von 3 g p-Toluidin; es fiel sofort ein weisser Niederschlag aus, aus welchem nach dem Stehen über Nacht das Toluidinchlorhydrat mit Wasser herausgewaschen wurde. Dann wurde der Äther mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt; nach dem Abdestillieren krystallisierte man den Rückstand aus Alkohol um und erhielt feine weisse Krystallnadeln vom Smp. 214°. Der Körper war vollkommen identisch mit dem p-Toluidinderivat der festen Camphoryliden-essigsäure (die nach *Claisen* dargestellt worden war) und ergab mit diesem keine Schmelzpunktsdepression.

6,605 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N₂ (19,5°, 736 mm)
 $C_{19}H_{23}O_2N$ Ber. N 4,71 Gef. N 4,92%

Äthylester.

Der Ester wurde in quantitativer Ausbeute aus dem Chlorid durch 8-stündiges Kochen mit absolutem Alkohol dargestellt. Schwach gelb gefärbtes Öl, Sdp. 13 mm 150—152°¹⁾.

¹⁾ *Rupe, Werder und Takagi*, Helv. 1, 324 (1918), fanden seinerzeit den Sdp. 12 mm 149,5—150° für den Ester der *Claisen*'schen Säure.

3,613 mg Subst. gaben 9,414 mg CO₂ und 2,771 mg H₂O

C ₁₄ H ₂₀ O ₃	Ber. C 71,14	H 8,53%
	Gef. „ 71,06	„ 8,58%

Oxydation mit Kaliumpermanganat.

Die Säure wurde unter Kühlung in Sodalösung mit Kaliumpermanganat bis zur bleibenden Rotfärbung geschüttelt. Dann wurde mit Bisulfit versetzt, die klare Lösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine gelbe Masse zurück, welche aus Alkohol umkrystallisiert lange gelbe Nadeln vom Smp. 198^o gaben und sich leicht als reines Campherchinon identifizieren liessen.

Katalytische Hydrierung der Camphoryliden-essigsäure.

Die ganz reine, über Zinkstaub destillierte Säure wurde in wässriger Lösung als Natriumsalz oder in alkoholischer Lösung mit Nickelkatalysator, ferner mit Palladium unter 90 Atmosphären Druck und bei 65^o zu hydrieren versucht, aber immer ohne Erfolg. Unter solchen Bedingungen wird die *Claisen'sche* Säure mit grosser Leichtigkeit vollständig zur gesättigten Säure reduziert.

Es sei zum Schlusse noch erwähnt, dass bei der Einwirkung von 2 Mol Bromessigester auf Campherchinon ausschliesslich der oben beschriebene Oxy-ester entsteht.

Basel, Anstalt für organische Chemie.

173. Die katalytische Hydrierung des Oxymethylen-cyclo-hexanons

von H. Rupe und Otto Klemm.

(18. X. 38.)

Seit vor längerer Zeit die katalytische Hydrierung des Oxymethylen-camphers mit Nickel zum primären Keto-alkohol, zum Camphoryl-carbinol, gelungen war, sind verschiedene andere Oxymethylenketone auf diese Weise in unserm Laboratorium hydriert worden. Diese Hydrierungen verliefen nicht jedesmal in dem Sinne, dass nur der primäre Alkohol entstand, wie z. B. mit Oxymethylenhydrindon¹⁾ oder mit Oxymethylen-menthon²⁾, sondern es kann auch ein Glykol entstehen unter Reduktion der Ketogruppe, wie mit Oxymethylen-acetophenon³⁾ oder mit Oxymethylen-tetrahydro-carvon⁴⁾. Deshalb interessierte es uns, wie die bisher noch nicht ausge-

¹⁾ Rupe und Wieland, *Helv.* **9**, 1001 (1926).

²⁾ Rupe und Gubler, *Helv.* **9**, 582 (1926).

³⁾ Rupe und Müller, *Helv.* **5**, 841 (1922).

⁴⁾ Rupe und Schäfer, *Helv.* **11**, 470 (1928).