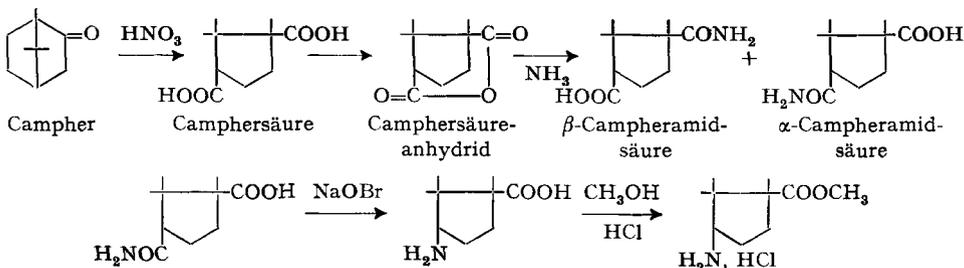


### 10. Über Reaktionsprodukte, die bei der Diazotierung des 1,2,2-Trimethyl-3-amino-*c*-pentan-1-carbonsäureesters entstehen

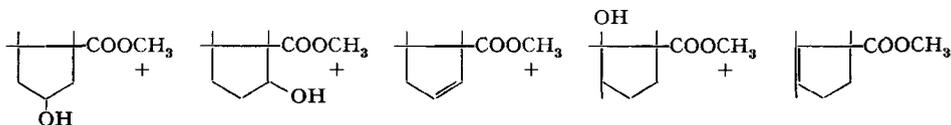
von H. Faigle und P. Karrer

(16. XI. 61)

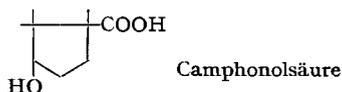
Der Zweck der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Struktur der von SKINNER<sup>1)</sup> beschriebenen *c*-Pentanolcarbonsäuren im Hinblick auf eine mögliche Identifizierung mit der von ENTSCHEL & KARRER<sup>2)</sup> aus Capsorubin erhaltenen *c*-Pentanolcarbonsäure zu überprüfen. SKINNER stellte die Säuren auf folgendem Weg her:



SKINNER gibt an, durch Diazotierung des 1,2,2-Trimethyl-3-amino-*c*-pentan-1-carbonsäure-methylesters ein Gemisch folgender Ester erhalten zu haben:



*cis*- und *trans*-Camphonolsäure (1,2,2-Trimethyl-3-hydroxy-*c*-pentan-1-carbonsäure) wurden vom genannten Autor nicht erhalten.



Es muss darauf hingewiesen werden, dass SKINNER das Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Campheramidsäure nicht zufriedenstellend trennen konnte und er daher keine reine  $\alpha$ -Amidsäure bei seinen Synthesen verwendete. DELÉPINE<sup>3)</sup> stellte im Jahre 1942 reine Präparate der beiden Isomeren her. Die verschiedenen Daten gehen aus folgender Tabelle hervor:

	$\alpha$ -Campheramidsäure		$\beta$ -Campheramidsäure	
	Drehung	Smp.	Drehung	Smp.
SKINNER:	$[\alpha]_D = +45^\circ$	176–177°	$[\alpha]_D = +60^\circ$	182–183°
DELÉPINE:	$[\alpha]_D = +25^\circ$	185–186°	$[\alpha]_D = +74^\circ$	–

Alle Drehungen gelten für  $c = 6\%$  in Äthanol.

<sup>1)</sup> G. S. SKINNER, J. Amer. chem. Soc. 45, 1498 (1923).

<sup>2)</sup> R. ENTSCHEL & P. KARRER, Helv. 43, 89 (1960).

Wir wendeten das Trennverfahren von DELÉPINE an und erhielten  $\alpha$ -Campheramidsäure mit den von ihm beschriebenen Eigenschaften. Die eigenen Versuche ergaben nach der Diazotierung des 1,2,2-Trimethyl-3-amino-*c*-pentan-1-carbonsäure-methylester-hydrochlorids ein Estergemisch, das zum überwiegenden Teil aus ungesättigten Verbindungen und zum kleineren Teil aus Hydroxyl-Verbindungen bestand. Ein Versuch, die beiden Verbindungstypen mittels Verteilung zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol zu trennen, schlug fehl. Die Trennung gelang schliesslich durch Veresterung der Hydroxy-Verbindungen mit *p*-Azobenzolcarbonsäurechlorid und wiederholte Chromatographie des Farbstoffester-Gemisches an Kieselgel. Als Hauptmengen erhielt man zwei Azobenzolcarbonsäureester (im folgenden als ABCS-Ester abgekürzt); durch Verseifung wurden daraus zwei Trimethyl-*c*-pentanolcarbonsäuren erhalten, die in ihren Eigenschaften und Reaktionen mit *cis*- bzw. *trans*-Camphonolsäure identisch waren.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

1. Die Darstellung von Camphersäure aus D-Campher und diejenige des Camphersäureanhydrids erfolgte nach bekannten Methoden<sup>4</sup>).

2.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Campheramidsäure<sup>3</sup>). 172 g Camphersäureanhydrid wurden mit 260 ml konz. Ammoniak versetzt und in einer Druckflasche 40 Min. bei Zimmertemperatur geschüttelt, wobei das durch die Umsetzung gebildete  $\text{NH}_4$ -Salz der  $\alpha$ -Campheramidsäure ausfiel, das Salz der  $\beta$ -Amidsäure jedoch in Lösung blieb. Die Fällung wurde durch Kühlung auf 0° vervollständigt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit 40 ml 10-proz.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und saugte gut trocken. Darauf wurde das Salz in ungefähr dem gleichen Gewicht siedenden Wassers gelöst, die Lösung filtriert, gekühlt und tropfenweise und unter kräftigem Rühren mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Es fiel ein kristallisierter Niederschlag von roher  $\alpha$ -Campheramidsäure aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann bei 100° getrocknet wurde. Die Reinigung erfolgte durch Rekrystallisation aus Aceton. Das Präparat wurde erneut bei 100° getrocknet. Ausbeute: 73 g  $\alpha$ -Campheramidsäure vom Smp. 184–186°. Optische Drehung:  $[\alpha]_D = +24,8^\circ$  (6-proz. Lösung in Äthanol).

3. HOFMANN-Abbau der  $\alpha$ -Campheramidsäure. Eine Lösung von 73 g  $\alpha$ -Campheramidsäure in 370 ml 10-proz. Natronlauge wurde unter Rühren bei Zimmertemperatur mit einer Hypobromitlösung aus 510 ml 10-proz.  $\text{NaOH}$ -Lösung und 59 g Brom versetzt. Anschliessend erhitzte man das Gemisch 30 Min. auf 75°, setzte nach dem Abkühlen 150 ml konz. Salzsäure und etwas  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  zu und dampfte – zuletzt im Hochvakuum – zur Trockne ein. Der kristalline Rückstand wurde mit 500 ml abs. Äthanol verrührt, die ungelöst gebliebenen anorganischen Salze wurden abgesaugt und mit weiteren 500 ml abs. Äthanol gewaschen. Als Abdampfrückstand des Filtrats hinterblieb das rohe Hydrochlorid der 1,2,2-Trimethyl-3-amino-*c*-pentan-1-carbonsäure.

4. Veresterung der Aminosäure. Das rohe Hydrochlorid aus 3. wurde in abs. Methanol gelöst. Man sättigte die Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff, erhitzte anschliessend 2 Std. unter Rückfluss und dampfte zur Trockne ein. Die Operation hat man noch zweimal wiederholt. Der letzte Abdampfrückstand wurde zur Trennung des Esters von der unveränderten Säure wie folgt behandelt: Man schüttelte den Rückstand unter Eiskühlung mit 250 ml abs. Chloroform, gab 400 ml mit  $\text{NH}_3$  gesättigtes (0°) abs. Chloroform zu, schüttelte 30 Min. bei 0° und saugte dann die Salze ab. Das Filtrat, im Vakuum abgedampft, hinterliess 19 g gelbes Öl (Aminosäureester). Der Salzurückstand wurde erneut der oben beschriebenen Veresterungsoperation unterworfen; man erhielt weitere 21 g an rohem 1,2,2-Trimethyl-3-amino-*c*-pentan-1-carbonsäure-methylester. Die

<sup>3</sup>) M. DELÉPINE & M. BADOCHÉ, Ann. Chim. [11] 17, 171, 183 (1942).

<sup>4</sup>) W. A. NOYES, Amer. chem. J. 16, 500 (1894); W. KÖNIGS & J. HÖRLIN, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 817 (1893).

Gesamtausbeute betrug demnach 40 g. Zwecks Reinigung wurde der Ester im Vakuum destilliert: Sdp. 54–60°/0,05 Torr; Ausbeute 33,5 g farbloses Öl.

**Fällung des Hydrochlorids:** In die Lösung von 33,5 g Ester in abs. Äther leitete man einen Strom von trockenem Chlorwasserstoff ein, worauf das Hydrochlorid des Aminosäureesters in farblosen Kristallen ausfiel. Nach Beendigung der Fällung wurde der Niederschlag abgesaugt, mit abs. Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 39,6 g Hydrochlorid des 1,2,2-Trimethyl-3-amino-*c*-pentan-1-carbonsäure-methylesters (98% bezogen auf den freien Aminosäureester).

5. **Diazotierung des Aminosäureesters.** Zur Lösung von 39,6 g Hydrochlorid aus 4. in 150 ml Wasser tropfte man unter Rühren im Verlauf von einigen Stunden die äquivalente Menge NaNO<sub>2</sub> (12,3 g), gelöst in 45 ml Wasser, und liess den Ansatz 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Es schied sich ein grünes Öl ab. Nach Beendigung wurde das Gemisch mit Äther extrahiert und der Extrakt mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Als Abdampfrückstand erhielt man 22,7 g eines grüngelbten Öls (Gemisch der verschiedenen *c*-Pentanol- und *c*-Penten-carbonsäureester).

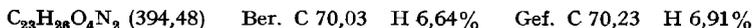
6. **Umsetzung mit *p*-Azobenzolcarbonsäurechlorid.** 22,7 g dieses Estergemisches und 26 g *p*-Azobenzolcarbonsäurechlorid wurden mit 400 ml abs. Pyridin versetzt (das Estergemisch bestand zu mindestens 60–70% aus *c*-Penten-Verbindungen, so dass die verwendete Menge ABCS-Chlorid einem ca. 50-proz. Überschuss – bezogen auf *c*-Pentanol-Verbindungen – entsprach). Man liess den Ansatz 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen, zerstörte danach den Säurechlorid-Überschuss durch Zugabe von 5 ml Wasser und dampfte die klare, rote Lösung im Vakuum (Badtemp. 40–50°) zur Trockne ein. Der Rückstand wurde 4mal mit je 100 ml Schwefelkohlenstoff bei Zimmertemperatur ausgezogen und jeweils von der Lösung abfiltriert. Die freie ABCS blieb zur Hauptsache ungelöst zurück, während die ABCS-Ester der *c*-Pentanolcarbonsäureester sowie die unveränderten *c*-Pentencarbonsäureester in Lösung gingen. Als Abdampfrückstand der Schwefelkohlenstoff-Lösung erhielt man eine rote, schmierige Kristallmasse.

7. **Chromatographische Trennung der ABCS-Ester** an einer Säule aus Kieselgel (6 × 45 cm; «fein gepulvert», MERCK) mit Benzol-Petroläther-(1:1) als Laufmittel. Die entwickelte Säule liess von oben nach unten folgende Zonen erkennen: Startzone (wenig Substanz); Zonen 5 und 4 (Spuren von Substanz); Zonen 3 und 2 (Hauptmengen); Zone 1 (geringe Substanzmenge). Eine farblose Fraktion, enthaltend Trimethyl-*c*-pentencarbonsäure-methylester, wurde durch die Säule hindurchgewaschen.

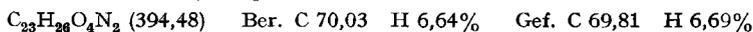
8. **Isolierung der ABCS-Ester aus den einzelnen Zonen.** – **Zone 1:** Der Abdampfrückstand des Eluats wurde zweimal aus Petroläther (60–70°) rekrystallisiert. Die Verbindung konnte mit ABCS-Methylester identifiziert werden; die Verbindung entstand offenbar durch Umesterungsreaktionen im Verlauf der Herstellung und Aufarbeitung des ABCS-Ester-Gemisches. Smp. 127–128°; Smp. des synth. Präparates und Misch-Smp. 127–128°. Das IR.-Spektrum war mit dem des authentischen Präparates völlig gleich.



**Zone 2:** Die Zonen 2 und 3 waren nicht vollständig getrennt, so dass jede der beiden Zonen nochmals chromatographiert werden musste. Die einander entsprechenden Fraktionen hat man vereinigt. Da jedoch die Trennung immer noch nicht vollständig war, wurde sowohl Zone 2 als auch Zone 3 ein drittes Mal chromatographiert. – Aus der Zone 2 erhielt man 614 mg eines kristallisierten, orangen Produktes, das nach mehrmaliger Rekrystallisation aus Benzol-Petroläther bei 150–151° schmolz. Die Analyse stimmte auf die Formel des ABCS-Esters eines Trimethyl-*c*-pentanolcarbonsäure-methylesters (Kurzbezeichnung: ABCS-Ester I).



**Zone 3:** Die Reinigung ist bei Zone 2 beschrieben. Man erhielt 1587 mg Farbstoffester (Kurzbezeichnung: ABCS-Ester II). Smp. des mehrmals umkrystallisierten Produktes 105–107°.



**Zonen 4 und 5** nicht untersucht, da nur wenige mg von ABCS-Verbindungen enthaltend.

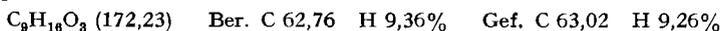
9. **Verseifung der ABCS-Ester I und II.** Die ABCS-Ester enthalten zwei Esterbindungen pro Molekel. Die Methylester-Gruppierung ist an ein quartäres C-Atom gebunden und lässt sich daher nur sehr schwer verseifen. Dadurch war eine selektive Abspaltung des ABCS-Restes möglich.

Die Arbeitsweise wird am Beispiel des ABCS-Esters II erläutert: 1580 mg ABCS-Ester II wurden in 50 ml abs. Äther gelöst und mit 5,5 ml einer methanolischen Lauge versetzt, die 2,0 g Natrium und 1,56 g Wasser pro 100 ml enthielt. Dies entsprach einem 20-proz. Überschuss der zur Spaltung einer Esterbindung theoretisch erforderlichen Wasser- und Basen-Menge. Man erhitzte die Lösung 6 Std. unter Rückfluss. Dabei fiel das Natriumsalz der ABCS aus und die überstehende Lösung wurde farblos. Nach Beendigung dampfte man zur Trockne ein, nahm in Wasser und Äther auf und wusch die Ätherphase zweimal mit wenig Wasser. In der Ätherphase blieb der *c*-Pentanolcarbonsäure-methylester, während die ABCS und eventuell eine geringe Menge *c*-Pentanolcarbonsäure als Natriumsalze in der wässrigen Lösung vorlagen. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit Salzsäure angesäuert, worauf die ABCS quantitativ ausfiel. Man saugte ab und extrahierte das Filtrat mit Äther, um eventuell vorhandene *c*-Pentanolcarbonsäure zu gewinnen. Die Ätherlösung wurde mit der oben erhaltenen Ätherphase vereinigt. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man ein farbloses Öl, das einer zweiten, diesmal energischeren Verseifung unterzogen wurde.

Dazu löste man den öligen Rückstand in 20 ml Methanol, gab 20 ml 10-proz. methanolische Natronlauge und 5 ml Wasser hinzu und erhitzte das Gemisch in einem Bombenrohr 18 Std. auf 80°. Danach wurde der Ansatz auf ca. 10 ml eingengt, mit wenig Wasser versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die alkalisch wässrige Phase enthielt das Natriumsalz der *c*-Pentanolcarbonsäure, die Ätherphase den unverseift gebliebenen Anteil des Methylesters. Der Esteranteil wurde nochmals in gleicher Weise verseift (Erhitzungsdauer 4 Tage). Die vereinigten alkalisch-wässrigen Lösungen wurden mit Salzsäure angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Als Rückstand der Ätherlösung erhielt man 610 mg ölbehaftetes Kristallisat. Ein Papierchromatogramm der rohen Säure (als Äthylamin-Salz aufgetragen, Laufmittel wassergesättigtes *n*-Butanol) zeigte einen Hauptfleck ( $R_f = 0,40$ ) und einen kleineren Fleck ( $R_f = 0,05$ ). Reinigungsversuche durch Kristallisation verliefen nicht zufriedenstellend. Das Säuregemisch wurde mit einer 10-proz. Lösung von Äthylamin in *n*-Butanol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum zum Grossteil entfernt. Man chromatographierte den Rückstand an einer Cellulosepulver-Säule (4 × 40 cm) mit wassergesättigtem *n*-Butanol, das 0,025*N* an Äthylamin war, als Laufmittel. Die Hauptfraktion (entsprechend der Säure mit  $R_f = 0,40$ ) ergab nach der üblichen Aufarbeitung 434 mg (63% bezogen auf ABCS-Ester II) kristallisierte *c*-Pentanolcarbonsäure II. Auf die Isolierung der Säure mit  $R_f = 0,05$  (Nebenmenge) wurde verzichtet.

Die Verseifung des ABCS-Esters I erfolgte völlig analog, nur war am Schluss keine chromatographische Reinigung erforderlich. Aus 517 mg ABCS-Ester I erhielt man 152 mg (67%) *c*-Pentanolcarbonsäure I.

10. Identifizierung der *c*-Pentanolcarbonsäuren I und II. — *c*-Pentanolcarbonsäure I: Man kristallisierte die Säure mehrmals aus Benzol-Petroläther um und erhielt ein Produkt, das einen weiten Schmelzbereich aufwies (130–150°). Vermutlich war die Hydroxysäure durch ihr Lacton verunreinigt; man erhitzte das Gemisch mit überschüssigem wässrigem Bariumhydroxid 4 Std. auf 100°, säuerte dann mit Salzsäure auf pH 4–5 an und extrahierte die Lösung erschöpfend mit Äther. Als Abdampfrückstand des Extraktes fiel ein weisses Kristallisat an, das aus Benzol-Petroläther zweimal rekristallisiert wurde. Die Hydroxysäure stimmte in ihren Eigenschaften mit *cis*-Camphonolsäure überein.



Smp. 185–187°; Literaturangabe<sup>5)</sup>: 189°. Optische Aktivität:  $[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ$ ,  $c = 3,09\%$ , in Methanol; Literaturangabe<sup>5)</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = +29,2^\circ$ ,  $c = 10,0\%$ , in Äthanol bzw.:  $[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$ ,  $c = 10,4\%$ , in Äthanol. Beim Erhitzen auf 250° bildet sich das Camphonololacton  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ <sup>6)</sup>.

Oxydation der *c*-Pentanolcarbonsäure I zu Camphoronsäure: 50 mg *c*-Pentanolcarbonsäure I wurden mit einer Lösung von 350 mg  $\text{CrO}_3$  und 0,35 ml konz. Schwefelsäure in 2,5 ml Wasser versetzt und 35 Std. auf 100° erwärmt. Man zerstörte danach den Chromsäure-Überschuss mit Schwefeldioxid und extrahierte die saure Lösung 6 Std. kontinuierlich mit Äther. Nach der üblichen Aufarbeitung des Extraktes erhielt man 35 mg eines kristallisierten Rohproduktes. Die

<sup>5)</sup> J. BREDT, J. prakt. Chem. [2] 84, 796 (1911); W. A. NOYES, E. E. GORSLINE & R. S. POTTER, J. Amer. chem. Soc. 34, 62 (1912).

<sup>6)</sup> H. FAIGLE & P. KARRER, Helv. 44, 1257 (1961).

Säure wurde über ihr Bariumsalz gereinigt<sup>7)</sup> und zweimal aus Aceton-Chloroform-Petroläther-Gemisch umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung liess sich mit (-)-Camphoronsäure identifizieren: Smp. 162–163°,  $[\alpha]_D^{25} = -33,7^\circ$ ,  $c = 1,263\%$ , in Methanol. Das IR.-Spektrum war mit dem der (-)-Camphoronsäure völlig gleich.

*c*-Pentanolcarbonsäure II: Die Säure wurde mehrmals aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; sie stimmte in ihren Eigenschaften mit *trans*-Camphoronsäure überein.

$C_9H_{16}O_3$  (172,23) Ber. C 62,76 H 9,36% Gef. C 62,78 H 9,35%

Smp. 248–250°; Literaturangabe<sup>5)</sup>: 249–250°. Optische Aktivität:  $[\alpha]_D^{25} = -11,5^\circ$ ,  $c = 1,483\%$ , in Methanol (keine Literaturangabe).

Eine Oxydation mit Chromsäure lieferte – ausgehend von 100 mg *c*-Pentanolcarbonsäure II – 74 mg rohe Camphoronsäure, die über das Bariumsalz gereinigt und aus Aceton-Chloroform-Petroläther kristallisiert wurde. Smp. 162–163°;  $[\alpha]_D^{25} = -32,5^\circ$ ,  $c = 2,74\%$ , in Methanol. Das IR.-Spektrum war mit dem der (-)-Camphoronsäure völlig gleich.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Diazotierung der  $\alpha$ -Campheramidsäure wurde (neben ungesättigten Säuren) ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Camphoronsäure erhalten, das nach besonderer Methode in die beiden reinen Komponenten getrennt worden ist.

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

<sup>7)</sup> H. FAIGLE & P. KARRER, Helv. 44, 1904 (1961).

## 11. Etude des composés d'addition des acides de LEWIS XVIII<sup>1)</sup>. Préparation d'esters à partir de composés d'addition des chlorures de benzoyle et de mésoityle avec des acides de LEWIS; spectre infrarouge des composés formés par $TiCl_4$ avec les esters méthyliques d'acides méthylbenzoïques

par B. Mori, J. Göhring, D. Cassimatis et B. P. Susz

(17 XI 61)

### I. Introduction

Il a été depuis longtemps reconnu qu'il est difficile d'estérifier certains acides benzoïques substitués en les traitant par un alcool en présence d'un acide minéral. Ainsi V. MEYER<sup>2)</sup> n'obtint que des traces d'ester en chauffant à reflux pendant 3 heures l'acide mésoïtique, le méthanol et HCl; HUFFORD & NOYES<sup>3)</sup> n'estérifièrent l'acide diméthyl-2,6-benzoïque qu'avec un rendement de 3% après 4 heures d'ébullition à reflux avec le méthanol et HCl, et avec un rendement de 5,5% après 64 heures d'ébullition à reflux avec l'alcool isoamylique et  $H_2SO_4$ .

Désigné sous le terme d'empêchement stérique, ce phénomène se présente essentiellement pour les acides benzoïques di-*ortho*-substitués. Les chlorures de ces acides manifestent une tendance analogue: de nombreux auteurs ont montré qu'ils résistent

<sup>1)</sup> XVII<sup>e</sup> communication: G. OULEVEY & B. P. Susz, Helv. 44, 1425 (1961).

<sup>2)</sup> BEILSTEIN, 4<sup>e</sup> éd., IX, 553.

<sup>3)</sup> R. HUFFORD & W. NOYES, J. Amer. chem. Soc. 43, 993 (1921).