

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Techn. Hochschule
Finnlands

Über die Lage der Substituenten in der Reyhlerschen Sulfocamphersäure und dem sog. β -Bromcampher

Von **Gustav Komppa**

(Eingegangen am 12. Dezember 1942)

Als ich, zusammen mit meinen Schülern, mit diesen Arbeiten begann¹⁾, war noch die Lage der Sulfogruppe und des Broms in der Reyhlerschen Sulfocamphersäure und dem aus dieser dargestellten sog. β -Bromcampher gänzlich unbestimmt. Reyhler selbst glaubte, daß sich die Sulfogruppe in α - (=3)-Stellung befinde²⁾, wogegen Armstrong und Lowry³⁾ durch ihre gründlicheren Studien zu der Ansicht kamen, daß die Substituenten in der β - (=6)-Stellung stehen müßten. Später ist Wedekind⁴⁾ durch sein Studium der „Tertiärbasen-Reaktionen“ zu der Überzeugung gekommen, daß die Substituenten an dem ω - (=10)-Kohlenstoff haften müßten, da er aus seinem Reaktionsprodukt bei der Oxydation mit Salpetersäure mit schlechter Ausbeute Ketopinsäure bekam, deren Konstitution schon von Komppa⁵⁾ als die der ω -Camphercarbonsäure aufgeklärt worden war⁶⁾. Weiter haben später Lipp und Laus-

¹⁾ Die Diplomarbeiten an der Techn. Hochschule Finnlands der Dipl.-Ing. H. Gylander (1912), N. Kanto (1920), U. Andelin (1923) u. J. Westberg (1924). Sitzungsber. d. Finn. Akad. Wissenschaft 1928, 90.

²⁾ Bl. Unters. u. Forsch.-Inst. (3) 19, 122; C. 1898, I. 619.

³⁾ J. chem. Soc. (London) 81, 1464 (1902).

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 633 (1923).

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1536 (1911).

⁶⁾ Hierzu ist noch zu bemerken, daß man ja auch bei der Oxydation von Camphen und Pinhydrochlorid geringe Mengen von Ketopinsäure erhält, ohne hieraus Rückschlüsse auf die Konstitution des Camphens oder Pinens ziehen zu können.

berg¹⁾, auch mit geringer Ausbeute, aus ω -2-Dibromcampher die von Armstrong und Lowry aus ihrem „ β “-Bromcampher dargestellte „ β “-Bromcamphersäure erhalten, und betrachteten darum sowohl die Reychlersche Camphersulfosäure wie auch den „ β “-Bromcampher und die entsprechende „ β “-Bromcamphersäure als ω -(10)-Substitutionsprodukte des Camphers.

Wenn man nun auch der Ansicht wäre, daß die Lage der Sulfogruppe und des Broms in den obengenannten Campherderivaten schon sichergestellt wäre, wie mehrere Forscher²⁾ es jetzt auch tun, so haben wir doch durch unsere Arbeiten Resultate erhalten, die es sich meines Erachtens hier zu publizieren lohnt, und durch welche diesestellungsfrage endgültig entschieden werden soll.

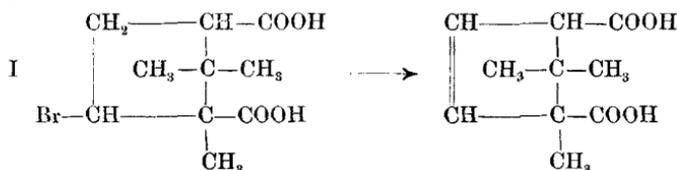
Zu Beginn unserer Arbeiten in dieser Richtung versuchten wir den β -Bromcampher der Grignardschen Reaktion zu unterwerfen, um auf diese Weise zu β -Oxycampher und der entsprechenden Carbonsäure zu gelangen. Es zeigte sich indessen, daß Brom in diesem Bromcampher sich ganz anders als im α -Bromcampher verhält³⁾. Es reagiert mit Magnesium überhaupt nicht, und wird auch von feuchtem Silberoxyd nicht angegriffen. Wir befaßten uns also darum mit der von Armstrong und Lowry dargestellten entsprechenden Bromcamphersäure, wo das Brom wieder, wie wir konstatieren konnten, sehr reaktionsfähig ist. Hier reagiert also die Gruppe $-\text{CH}_2\text{Br}$ ganz normal; ihre Reaktionsunfähigkeit im ω -Bromcampher beruht meiner Ansicht nach ausschließlich auf den sterischen Verhältnissen (vgl. Simonsen: *The Terpenes*, II, 321). Daß in dieser Bromsäure das Campherskelett wirklich noch unverändert ist, haben wir, durch Reduktion mit Zn-Staub und Eisessig zur gewöhnlichen Camphersäure bewiesen.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **436**, 274 (1924).

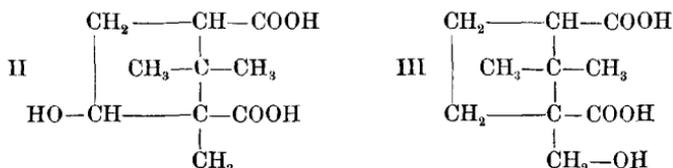
²⁾ J. D. London, J. chem. Soc. (London) 1933, 833; H. Burgess u. Th. Lowry, J. chem. Soc. (London) 127, 271; W. Quist, C. 1933, II, 540. Aber J. L. Simonsen sagt z. B. in seinem ausgezeichneten Werk: *The Terpenes*, II, 322 (1932): „The nature of this connection is not clear, but it would be shirking the facts not to recognize that there is still a problem to solve . . .“

³⁾ Brühl, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 668 (1903); S. Malmgren, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3910 (1902).

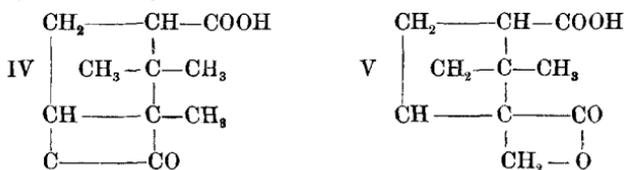
Wäre diese Bromcamphersäure nun wirklich eine 6-Bromcamphersäure (I), wie die englischen Forscher Armstrong und Lowry meinen und wie wir selbst anfangs auch glaubten, so sollte dieselbe beim Kochen mit KOH eine ungesättigte Dehydrocamphersäure geben, welche wohl identisch mit der Iso-Dehydrocamphersäure wäre:



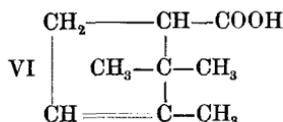
Statt dieser bekommen wir aber eine neue Oxycamphersäure (Schmp. 158—159), welche also die Formel II oder III haben müßte.



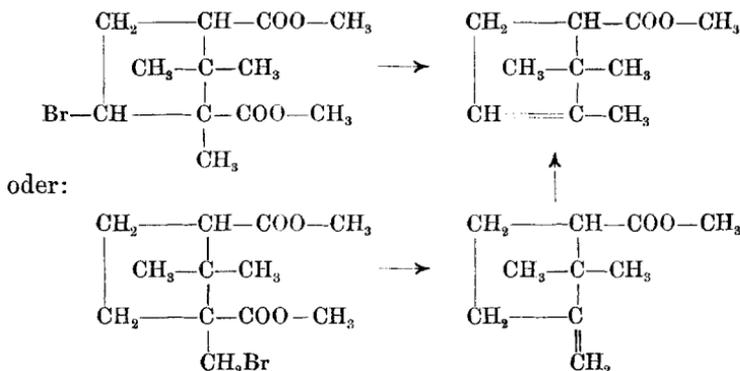
Dieselbe Säure entsteht auch beim Einwirken von feuchtem Silberoxyd auf die Bromsäure, nur geht sie in diesem Fall in die entsprechende β -Laktonsäure über, also IV oder V:



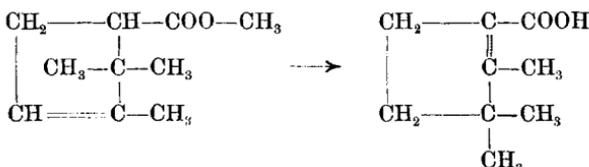
Destilliert man wieder diese Laktonsäure, so spaltet sie CO_2 ab und geht in eine ungesättigte Monocarbonsäure über die identisch ist mit der d,l- α -Campholytsäure (VI), wie ein aus ihr dargestelltes Dibromid vom Schmp. 114° und ihr charakteristisches Verhalten gegen verdünnte Säuren, durch deren Einwirkung sie in β -Campholytsäure (= Isolauronolsäure) (Schmp. 132—133°) übergeht, zeigte.



Das Dibromid der letztgenannten Säure schmolz bei 138—139°, wie auch in der Literatur angegeben. Kocht man dagegen den Ester der „ β “-Bromcamphersäure mit Diäthylanilin, um von ihr HBr abzuspalten, so findet eine unerwartete Reaktion statt: Es spaltet sich Äthylbromid und CO₂ ab und entsteht wieder der Alkylester der α -Campholytsäure:



und diese lagert sich, beim Verseifen mit HCl, in bekannter Weise in β -Campholytsäure (oder Isolauronolsäure) um:



Da diese Reaktion viel einfacher zu erklären wäre, nähme man an, daß Brom in β -Stellung steht, glaubten wir zuerst ein Argument für diese Auffassung gefunden zu haben, doch das Verhalten der „ β “-Oxysäure bei der Oxydation mit KMnO₄ gab uns ganz gegenteilige und sichere Beweise. Wo uns die Oxydation mit verd. HNO₃ keine sicheren Resultate gab, führte die Oxydation mit 1% KMnO₄-Lösung mit sehr guter Ausbeute zu Carboxyl-Apocamphersäure, wie auch zu erwarten war, falls die OH-Gruppe in ω -Stellung lag, und letztere gab uns, wie ebenfalls zu erwarten, beim Erhitzen Apocamphersäure bzw. deren Anhydrid. Auf diese Weise ist jetzt zumindest bewiesen worden, daß das Brom sowohl in der sogenannten „ β “-Bromcamphersäure wie auch im „ β “-Bromcampher in ω -Stellung steht wie wohl auch die Sulfogruppe der Reychlerschen

Camphersulfosäure, daß diese also alle wirklich ω -Substitutionsprodukte sind.

Diese Schlußfolgerung wird noch verstärkt durch die Befunde meines Landsmannes, Professor N. Toivonen, der die wirklichen β -Brom- und β -Oxycamphersäuren dargestellt hat¹⁾ und, wie er mir privat mitteilt, für sie ganz andere Schmelzpunkte gefunden hat als die der hier besprochenen, bisher als solche angesehenen „ β “-Verbindungen.

Experimenteller Teil

Voraus zu bemerken ist, daß wir hier ausschließlich mit racemischen Verbindungen arbeiteten, also vom synthetischen Campher ausgingen.

Bei der Darstellung der ω -Camphersulfosäure wurde die ursprüngliche Methode von Reychler²⁾ angewendet, wobei nach 3-tägigem Stehen des Reaktionsgemisches von d,l-Campher, Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid etwa 45% d. Th. an ω -Camphersulfosäure erhalten wurde und nach einem Monat des Stehens 50% d. Th. Die Überführung in das Sulfosäurebromid hinwieder geschah am besten über das Ammonsalz [nicht das K-Salz³⁾], der Sulfosäure nach Kipping und Pope⁴⁾, wobei eine Ausbeute von 70% d. Th. erhalten wurde. Die Überführung des Säurebromids in ω -Bromcamphersäure dagegen wurde nach der Methode von Armstrong und Lowry durchgeführt. Die Ausbeute bei der Darstellung des Bromcamphers war 90% und bei der Bromcamphersäure 70% d. Th.

Der d,l- ω -Bromcampher schmilzt bei 78°. Eine Einwage von 0,2052 g gab 0,1660 g AgBr. Berechnet für C₁₀H₁₆OBr, 34,63%; gefunden 34,58%. Die d,l- ω -Camphersäure schmilzt bei 207—208° (unter Zersetzung).

Zum Beweis, daß das Campherskelett auch in dieser Bromsäure noch unversehrt ist, wurde sie mit Zn-Staub und Eisessig reduziert und das Reduktionsprodukt mit Acetylchlorid behandelt, wobei wir, wie zu erwarten, d,l-Camphersäureanhydrid vom Schmp. 229° bekamen.

Das Anhydrid der d,l- ω -Bromcamphersäure wurde auf gewöhnliche Weise durch Kochen mit Acetylchlorid dargestellt. Aus heißem Aceton krystallisiert, schmilzt es bei 148—149°.

¹⁾ Ann. Akad. Scient. Fenn A. 29, N. 10 (1927). Hier sind die Schmelzpunkte für diese Säuren noch nicht angegeben.

²⁾ Vgl. Bull. III. 19, 20.

³⁾ Vgl. J. chem. Soc. 81, 1447.

⁴⁾ Vgl. J. chem. Soc. 67, 359.

d,l- ω -Bromcamphersäure-methylester

Der Ester wurde sowohl aus dem rohen Chlorid der Säure, erhalten durch Einwirkung von PCl_5 , als auch aus der Säure und abs. Methanol mit konz. Schwefelsäure (10%) dargestellt. Die Ausbeute war fast die theoretische. Der Ester krystallisiert in Nadeln und schmilzt bei 137° .

0,2000 g Ester forderten nach Stepanow 6,5 ccm n/10- AgNO_3 .
Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Br}$ 26,06% Brom; Gef. 26,00%.

Versuche zur Abspaltung von HBr aus ω -Bromcamphersäure-esterd,l- α -Campholytsäure-methylester

10 g d,l- ω -Bromcamphersäure-methylester wurden unter Rückfluß mit 15 g frisch destilliertem Diäthylanilin im Ölbad 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Man konnte dabei die Abspaltung von Methylbromid und CO_2 nachweisen. Nach dem Erkalten wurde der Kolbeninhalt mit Salzsäure schwach sauer gemacht und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet, und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wurde im Vakuum destilliert und siedete dabei zu $67\text{--}70^\circ$ bei einem Druck von 8 mm. Die Ausbeute war etwa 54% d. Th.

0,1470, 0,1458 g Subst.: 0,3847, 0,3818 g CO_2 , 0,1251, 0,1236 g H_2O .
 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Ber. C 71,44 H 9,52 Gef. C 71,30, 71,40 H 9,52, 9,49

Spez. Gew. $D_4^{20} = 0,9656$; $n_D = 1,45714$; $n_\alpha = 1,45447$.

$n_\beta = 1,46386$; $M_D = 47,448$; $M_\alpha = 47,209$; $M_{\beta-\alpha} = 0,840$.

Der Ester war also d,l- α -Campholytsäure-methylester.

d,l- β -Campholytsäure (d,l-Isolauronolsäure)

1 g des oben dargestellten α -Campholytsäure-methylesters wurde mit 10 g verd. HCl durch Kochen verseift. Durch Extraktion mit Äther und Verdunsten desselben erhielten wir eine feste Säure, welche nach der Krystallisation aus verd. Alkohol bei $132\text{--}133^\circ$ schmolz. Die Ausbeute war 65% d. Th.

0,1106 g Subst.: 0,2837 CO_2 , 0,0900 g H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ Ber. C 70,13 H 9,09 Gef. C 69,97 H 9,10

Dibromid der Isolauronolsäure

0,5 g trockener Isolauronolsäure wurden in Chloroformlösung unter guter Kühlung mit einer trockenen Lösung von Brom in Chloroform versetzt bis zum Bestehenbleiben der rotbraunen Farbe. Nach Abdunsten des Chloroforms und Umkrystallisation aus Ligroin schmolz das zurückbleibende Bromid bei 138—139° (Literatur Schmp. 138—140°).

d,l- ω -Bromcamphersäure-äthylester

Wurde ganz wie der entsprechende Methylester dargestellt. Ausbeute 85% d. Th. Schmp. 102—103°. Krystallisiert in 6 mm langen triklinischen Prismen.

0,2000 g des Esters gaben nach Stepanow 0,1109 g AgBr.

$C_{10}H_{20}O_4Br$ Ber. Br 23,85 Gef. 23,60

d,l- α -Campholytsäure-äthylester

Wurde aus dem ω -Bromcamphersäure-äthylester auf ganz ähnliche Weise wie die entsprechenden Methylester erhalten.

$D_4^{20} - 0,9542$; $n_D - 1,45289$; $n_\alpha - 1,45027$; $n_\beta - 1,45926$; $n_\gamma - 1,46484$; $M_D - 52,09$ (ber. 51,98); ($M_\gamma - M_\alpha$) - 1,445 (ber. 1,437).

d,l- ω -Oxycamphersäure

10 g ω -Bromcamphersäure wurden mit 12 g KOH in 20%-iger Lösung in einem Kupfergefäß etwa 10 Stunden lang gekocht. Nach dem Erkalten wurde die erhaltene Oxysäure mit HCl freigemacht und mit Äther mehrmals extrahiert. Die nach Abdunsten des Äthers zurückbleibende rohe Oxysäure wurde in heißem Wasser gelöst, die Lösung von unlöslichen bromhaltigen Produkten abfiltriert und bis zur Krystallisation eingengt. Aus Aceton-Benzol oder Essigäther umkrystallisiert hat die Säure den Schmp. 158—159°. Die Ausbeute betrug 80% d. Th.

0,1060, 0,1671 g Subst.: 0,2146, 0,3388 g CO_2 , 0,0676, 0,1120 g H_2O .
 $C_{10}H_{16}O_5$ Ber. C 55,55 H 7,40 Gef. C 55,00, 55,30 H 7,18, 7,49
 0,0860 g Oxysäure verbrauchten 7,9 ccm n/10-NaOH; ber. 7,7 ccm.

Die Säure ist leicht löslich in Äther, Alkohol und ziemlich leicht löslich in Wasser. In Benzol und Petroleumäther ist sie schwer löslich. Die K-, Na-, NH_4 -, Mg- und Zn-Salze der Oxysäure sind in Wasser löslich; die Fe-, Cu-Salze sind gallertige, das Pb-Salz eine körnige, und das Ag-Salz eine amorphe, sowohl in kaltem als auch in warmem Wasser unlösliche Fällungen.

d,l- ω -Oxycamphersäure-acetylanhydrid

2 g ω -Oxycamphersäure wurden mit der gleichen Menge an Acetylchlorid versetzt, und nach dem Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch eine kurze Zeit auf etwa 30—40° erwärmt (nicht gekocht) bis die HCl-Entwicklung aufhörte. Der Überschuß an Acetylchlorid bzw. Essigsäure wurde im Vakuum-exsiccator über Kalk abgedunstet. Aus Ligroin krystallisierte das Produkt in großen, schönen Krystallgruppen und besaß den Schmp. 123—124°.

0,1030 g Subst.: 0,2270 g CO₂, 0,0638 g H₂O.

C₁₂H₁₆O₅ Ber. C 60,00 H 6,62 Gef. C 60,11 H 6,83

p-Tolylsäure aus d,l- ω -Acetyl-oxycamphersäure

0,5 g obigen Acetylanhydrids wurden in Benzollösung mit ungefähr der gleichen Menge p-Toluidin etwa 5 Stunden gekocht. Das Benzol wurde abgedampft, der Rückstand mit Salzsäure verrieben und aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert: Schmp. 124°.

0,1065 g Subst.: 4,00 ccm N bei 759 mm Hg und 15°.

C₁₉H₂₅O₅N Ber. N 4,04 Gef. N 4,34

d,l- ω -Camphansäure

6 g d,l- ω -Bromcamphersäure wurden in alkoholisch-wäßriger Lösung mit dem aus 7,5 g Silbernitrat dargestellten und gut ausgewaschenen, feuchten Silberoxyd bei 30° geschüttelt, bis die Mischung ganz weiß geworden war. Die entstandene Lactonsäure wurde mit 44 ccm n/2-HCl unter Eiskühlung freigemacht und das ausgefallene AgBr und AgCl aus der Lösung abfiltriert. Die Fällung wurde mit Äther gewaschen und das Filtrat mit diesem Äther extrahiert. Es hinterblieb nach Abdunsten des Äthers die entstandene Lactonsäure (65% d. Th.) in fester Form und konnte nach der Krystallisation aus Äther-Benzol in großen, bis 8 mm breiten Tafeln erhalten werden, die bei 151—152° schmolzen.

0,1442 g Subst.: 0,3198 g CO₂, 0,0904 g H₂O.

C₁₀H₁₄O₄ Ber. C 60,61 H 7,07 Gef. C 60,50 H 7,02

0,1100 g Lactonsäure verbrauchten in der Kälte 5,6 ccm und in der Wärme 11,0 ccm 1/16 n-Natronlauge. Ber.: 5,5 und 11,0 ccm.

Beim Kochen mit Wasser geht die Säure nur teilweise in die Oxyssäure über, aber beim Erwärmen mit Alkali regeneriert sie natürlich ω -Oxycamphersäure. In diesem Fall ist also der β -Lactonring sehr beständig.

Destillation der d,l- ω -Camphansäure

5 g ω -Camphansäure wurden in einem möglichst kleinen Kolben im CO_2 -Strom mittels eines Mikrobrenners sehr langsam destilliert. Es entwich mit CO_2 Campholytsäure, wahrscheinlich mit etwas Campholacton und Kohlenwasserstoffen, die nicht genauer untersucht wurden. Das Destillat wurde in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Sodalösung geschüttelt, aus der Sodalösung vorsichtig die Säure freigemacht und wieder in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb die erhaltene α -Campholytsäure in fester Form und mit bester Ausbeute zurück, fing aber sogleich an, unter der Einwirkung der in die Ätherlösung übergegangenen kleinen HCl-Mengen in die Isolauronolsäure überzugehen. Um dies zu verhindern, wurde der größte Teil der Ausbeute auf ganz ähnliche Weise wie bei der Isolauronolsäure in das Dibromid übergeführt. Aus Ligroin umkrystallisiert, schmolz letzteres bei 114° (in der Literatur 110 — 116°). Der übrige Teil der Ausbeute wurde als Isolauronolsäure isoliert, deren Schmelzpunkt nach Umkrystallisation aus alkoholhaltigem Wasser 132 — 133° war, wie im vorgehenden schon einmal gefunden.

Die Oxydation der ω -Oxycamphersäure mit KMnO_4

1,6 g Oxyssäure, in verd. Sodalösung gelöst, wurden nach und nach mit 240 ccm 1 $\frac{0}{0}$ -iger Kaliumpermanganatlösung versetzt und die Mischung allmählich auf 60 — 70° erwärmt. Nach etwa 3-stündigem Stehen bei dieser Temperatur wurde mit Natriumbisulfid entfärbt, der Braunstein abfiltriert und das etwas eingeeengte Filtrat mit Salzsäure angesäuert und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert, wobei der Rückstand erstarrte, widrigenfalls reibt man ihn paarmals mit Benzol an. Das Produkt, das in sehr guter Ausbeute erhalten wurde, besaß aus Wasser umkrystallisiert, den Schmp. 195 — 196° .

0,1806 g Subst.: 0,3440 g CO₂, 0,0968 g H₂O.

C₁₀H₁₄O₆ Ber. C 52,22 H 6,09 Gef. C 51,99 H 6,03

0,1592 g der Substanz verbrauchten 21,0 ccm n/10-NaOH; ber. für eine dreibasische Säure: 20,8 ccm.

Das Oxydationsprodukt bestand also aus Carboxyl-apocamphersäure. Entsprechend spaltete es beim Erhitzen auf etwas über den Schmelzpunkt CO₂ ab und es entstand eine Mischung aus *cis*- und *trans*-Apocamphersäuren. Aus dieser Mischung wurde die *cis*-Säure, wie üblich mittels Acetylchlorid und Sodalösung, in Form ihres Anhydrids in reinem Zustand isoliert (Schmp. 174—175°; keine Schmelzpunktsdepression mit Apocamphersäureanhydrid) und durch Kochen mit Natronlauge wurde dieses in *cis*-Säure übergeführt, die bei 203,5—204,5° schmolz und mit *cis*-Apocamphersäure keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

0,1032 g Subst.: 0,2197 g CO₂, 0,0728 g H₂O.

C₉H₁₄O₄ Ber. C 58,06 H 7,53 Gef. C 58,06 H 7,80

Um die jetzt synthetisierte Säure noch sicherer als *cis*-Apocamphersäure zu charakterisieren, wurde davon die entsprechende Anilsäure dargestellt. Diese zeigte den auch in der Literatur angegebenen¹⁾ Schmp. 211°.

Die Menge der in der Sodalösung verbleibenden *trans*-Säure war so gering, daß auf ihre Reindarstellung verzichtet wurde.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

¹⁾ G. Komppa, Liebigs Ann. Chem. **368**, 154 (1909).