

## Über eine Totalsynthese der Camphersäure resp. des Camphers

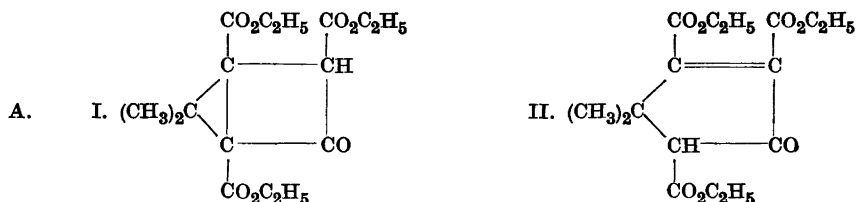
N. J. TOIVONEN, SALLI NIININEN (TOMMILA), SALLI ESKOLA,  
SYLVI LANG (LOUKAMO), ELLI TURUNEN und  
AARNE TUHKANEN

*Chemisches Institut der Universität Helsinki, Finnland*

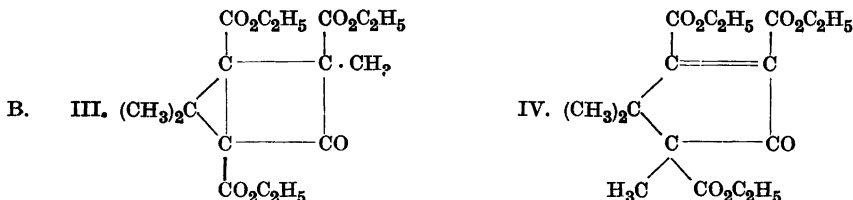
Über die hier zu beschreibende Camphersäuresynthese ist schon vor längerer Zeit in einem anderen Zusammenhang<sup>1</sup> ganz kurz mitgeteilt worden. Vor einer näheren Beschreibung war es aber verlockend, über die Konfiguration der in die Synthese eingehenden 5-Oxycamphersäuren auch in Bezug auf die sterische Stellung der Hydroxylgruppe ins Klare zu kommen. Dies erwies sich indessen als eine ziemlich komplizierte Aufgabe, weshalb das Veröffentlichen der Untersuchung aufgeschoben wurde. Da wir kürzlich<sup>2, 3</sup> einige von diesen Oxysäuren auf einem ganz anderen Wege dargestellt haben — und zwar mit der ausdrücklichen Absicht, ihre Konfigurationen sowie dadurch auch diejenigen des Borneols und Isorneols aufzuklären — soll diesmal nur der eigentlich synthetische Teil der früheren Untersuchungen wiedergegeben werden.

Um ein Bild über den ganzen Verlauf der Synthese zu geben, muss man zuerst die Darstellung und Konstitution einiger von Perkin jun., Thorpe und Walker<sup>4</sup> synthetisierten, von ihnen als Bicyclopentanderivate angesehenen Verbindungen kurz beschreiben.

Die genannten Forscher behandelten den  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom- $\beta, \beta$ -dimethylglutarsäurediäthylester mit überschüssigem Natriummalonsäureester und Natriumäthylat in Alkohollösung und erhielten in guter Ausbeute das gelbe Natriumsalz eines Ketotricarbonsäureesters (A), dem sie die Formel I gaben.

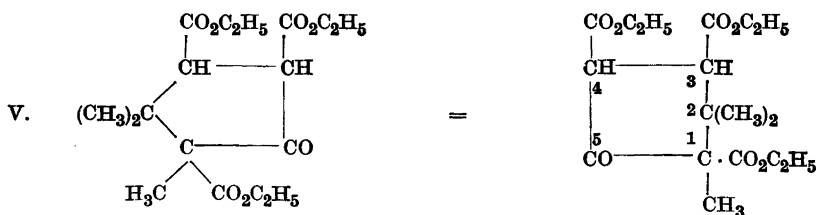


Durch Behandeln dieses Natriumsalzes mit Methyljodid erhielten dieselben Autoren ein Methylierungsprodukt (B), dem sie, sowie auch einige spätere Forscher<sup>5</sup>, die bicyclische Formel III zuschrieben.



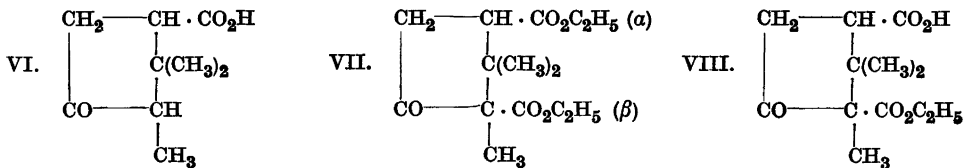
Dass dieses Methylierungsprodukt jedoch mindestens zum allergrössten Teil aus der monocyclisch gebauten Verbindung IV besteht — was seinerseits auch für die monocyclische Formel II des dem gelben Natriumsalz entsprechenden Esters spricht — wurde von uns in der schon oben erwähnten Abhandlung<sup>1</sup> auf mehrere Weisen bewiesen. Einer dieser Beweise bestand eben darin, dass man das Methylierungsprodukt durch die im folgenden näher zu beschreibenden Operationen in Camphersäure überführen kann.

Wie schon früher<sup>6</sup> gefunden worden war, werden alle Glieder der obigen Verbindungsreihe durch Zinkstaub und Eisessig glatt zu gesättigten Cyclopentanoncarbonsäuren bzw. deren Ester reduziert, so auch das Methylierungsprodukt B (IV) zur Verbindung V. Die nahe Beziehung dieser Verbindung zur Camphersäure tritt durch die anders (rechts) geschriebene Formel, wonach man sie als *4-Carbäthoxy-5-ketocamphersäurediäthylester* bezeichnen kann, klar zutage.



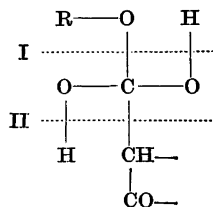
Um zur Camphersäure zu gelangen, galt es zunächst, aus der Verbindung V die 4-ständige Carbäthoxygruppe zu beseitigen.

Wenn man den Ester V mit Säuren oder Alkalien verseift, so wird auch das 1-ständige Carboxyl abgespalten, und man gelangt zu der Ketomonocarbonsäure VI, die in erster Stelle zu der Konstitutionsbestimmung dieser Verbindungen, insbesondere zum Ermitteln der Stellung der eingeführten Methylgruppe, benutzt wurde<sup>1</sup>.



Dagegen gelang die alleinige Abspaltung der 4-ständigen Carbonestergruppe und damit die Bildung des *5-Ketocamphersäurediäthylesters (VII)* durch Erhitzen der Verbindung V in wasserhaltigem Glycerin. Diese Methode zur Abspaltung von Carboxalkyl aus  $\beta$ -Keto- und  $\beta$ -Dicarbonsäureestern sowie auch ihre Anwendung zu reaktionskinetischen Zwecken wurde vor kurzem näher beschrieben<sup>7</sup>. Dort ist auch die Darstellung der Verbindung VII aus der Verbindung V näher beschrieben worden.

Der Umstand (vgl. den experimentellen Teil, S. 602), dass der  $\beta$ -Ketosäureester (hier V) sich gerade im Beginn der Reaktion in dem wasserhaltigen Glycerin löst, deutet darauf hin, dass er dabei ein leicht lösliches Hydrat, etwa

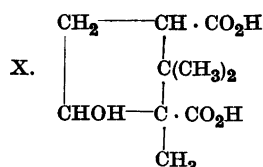
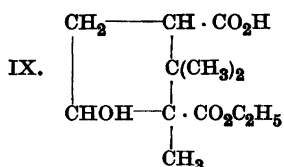


bildet. Dieses Hydrat könnte sich zersetzen entweder nach I: Verseifung, danach Abspaltung des Carboxyls unter Bildung des Ketons (hier VII), oder nach II: Spaltung zu Keton (hier VII) und Kohlensäuremonoester, der sofort in Kohlendioxyd und Alkohol zerfällt. — Weitere Versuche über diesen Gegenstand sind im Gange.

Die direkte Reduktion des Ketocamphersäureesters (VII) zum Camphersäureester nach den Methoden von Clemmensen und Wolff-Kishner gelang nicht. Um die Reduktion der Oxo- in die Oxygruppe z. B. durch Behandlung mit Natriumamalgam in wässriger, alkalischer Lösung zu ermöglichen, dabei aber die Abspaltung des 1-ständigen Carboxyls zu verhüten, wurde der Diäthylester VII partiell verseift. Dies gelang in sehr glatter Weise sowohl mit sauren als auch mit alkalischen Mitteln. So wurden zwei verschiedene *5-Ketocamphersäure- $\beta$ -äthylester (VIII)* erhalten, von denen sich durch weiter unten zu beschreibende Versuche die eine, schwerer lösliche und höher (bei 150°) schmelzende als die *trans*-, die andere, leichter lösliche und niedriger (bei 106°) schmelzende als die *cis*-Form erwies. Über die relativen Mengen beider Formen und deren Bedingtheit s. S. 603. Dass sie beide die Formel VIII

besitzen und dass in ihnen also das 1-ständige Carboxyl noch esterifiziert ist, war schon von vornherein, wegen der sehr geschützten Lage dieses Carboxyls zu erwarten. Ausserdem sind beide als solche beständig; erst nach Verseifung der noch vorhandenen Estergruppe wird aus beiden auch das zugehörige Carboxyl leicht abgespalten und die Ketomonocarbonsäure VI gebildet.

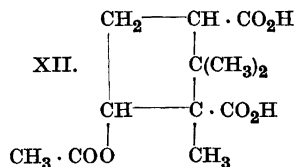
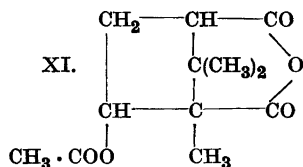
Die Reduktion dieser Estersäuren (VIII) mit Natriumamalgam findet aber äusserst langsam statt, was wohl auf die Nachbarschaft eines quartären Kohlenstoffatoms zur Ketogruppe zurückzuführen ist. Zur Reduktion der Estersäuren wurde deshalb die von Bredt<sup>8</sup> zur Reduktion der Camphononsäure ausgearbeitete elektrolytische Reduktion benutzt. Bei Anwendung von Kaliumamalgam als Kathode werden die beiden Ketocamphersäuremonoester in Kaliumcarbonatlösung ziemlich schnell und vollständig zu den entsprechenden 5-Oxycamphersäure- $\beta$ -äthylestern (IX) reduziert.



Hierbei reagiert die niedriger schmelzende (*cis*-) Ketoestersäure bedeutend schneller. Die aus ihr gebildete Oxyestersäure wurde nur zum Teil (bis nahe zur Hälfte) in kristallisierter, der Rest in flüssiger Form erhalten, während die aus der höher schmelzenden (*trans*-) Ketoestersäure gebildete Oxyestersäure, obwohl nicht ganz einheitlich, vollständig kristallisiert war.

Durch Kochen in überschüssiger Natriumhydroxydlösung oder auch in verdünnter Salzsäure werden die Oxyestersäuren (IX) zu den entsprechenden 5-Oxycamphersäuren (X) verseift.

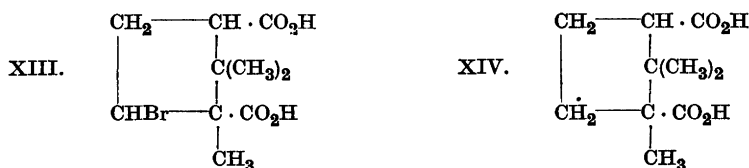
Diese Oxysäuren verhalten sich zu Acetylchlorid verschieden, je nachdem, ob sie der niedriger oder der höher schmelzenden 5-Ketocampherestersäure (VIII) entstammen. Die ersteren reagieren mit dem Acetylchlorid ziemlich schnell und werden dabei in neutrale 5-Acetoxycamphersäureanhydride (XI) überführt.



Die aus der höher schmelzenden Ketocampherestersäure gebildeten Oxy-säuren reagieren dagegen mit Acetylchlorid nur sehr langsam und bilden dabei nur *5-Acetoxycamphersäuren* (XII). Die niedriger schmelzende 5-Ketocampherestersäure und die aus ihr durch Reduktion und Hydrolyse gebildeten Verbindungen müssen also, in bezug auf die sterische Stellung der Carboxyle, der *cis*-Camphersäurereihe, die höher schmelzende Ketocampherestersäure bzw. die aus ihr gebildeten Verbindungen der *trans*-Camphersäurereihe angehören.

Die 5-Oxyderivate beider Reihen sollten wieder, wie ersichtlich, in bezug auf die sterische Stellung der Hydroxylgruppe, zweierlei Art sein können. In der Tat haben wir *zwei verschiedene 5-Oxy-cis-camphersäuren* (X) isoliert. Die eine, höher (207—208°, Zers.) schmelzende Form wurde durch Verseifung des auskristallisierten, schwerer löslichen Teils der Oxy-*cis*-campherestersäure (vgl. oben) gewonnen. Aus dem leichter löslichen, ölig ausfallenden Teil der Oxy-*cis*-estersäure wurde dagegen durch Verseifung und nach mehreren Umkristallisationen eine etwas niedriger (194°, Zers.) schmelzende Oxysäure erhalten. — Auf Grund des etwas variierenden Schmelzpunktes der jeweils erhaltenen 5-Oxy-*trans*-camphersäure ist auch hier das Vorkommen zweier Diastereomeren wahrscheinlich; bisher ist hier nur die eine Form isoliert worden.

Um diese 5-Oxycamphersäuren zu Camphersäure zu reduzieren, wurden sie zuerst, durch Behandlung mit Bromwasserstoff-Eisessig bei etwa 115°, in *5-Bromcamphersäuren* (XIII) übergeführt.



Aus diesen Bromcamphersäuren, die natürlich, ganz wie die 5-Oxycamphersäuren, im ganzen in vier verschiedenen diastereomeren Formen auftreten können, wurde bisher nur eine einzige, vermutlich die am schwersten lösliche, in reinem Zustande isoliert. Die leicht erfolgende Anhydridbildung zeigt, dass sie zu der *cis*-Camphersäurereihe gehört.

Das erhaltene Gemisch von Bromcamphersäuren wurde mit Zinkstaub in Eisessiglösung behandelt. Dabei entstand endlich die *Camphersäure* (XIV).

Aus der 5-Oxy-*cis*-camphersäure werden durch den obigen Prozess sowohl *cis*- wie *trans*-Camphersäure gebildet; ganz gleich verhält sich die 5-Oxy-*trans*-camphersäure. Mit Bromwasserstoff-Eisessig findet also bei 110—120°

dieselbe sterische Umlagerung der *cis*- und *trans*-Formen statt, die gewöhnlich mit Salzsäure-Eisessiggemisch bei 180° bewirkt wird<sup>9</sup>. — Bezüglich der Isolierung und Identification der durch die Synthese gebildeten *cis*- und *trans*-Camphersäuren vgl. den experimentellen Teil.

### EXPERIMENTELLER TEIL

#### Verbindungen A, B und V (S. 597, 598)

Die Darstellung und einige Eigenschaften dieser Verbindungen sind schon früher<sup>4,6,5,1</sup> beschrieben worden. Vorteilhafter als in Äthylalkohol wird die Methylierung der Verbindung A aber in kochender Aceton- oder am besten in kochender Benzollösung ausgeführt; ihr Natriumsalz ist nämlich auch in heissem Benzol ziemlich leicht löslich.

#### 5-Ketocampfersäurediäthylester (VII)

Die Darstellung dieser Verbindung durch Erhitzen der Verbindung V mit wasserhaltigem Glycerin ist im Zusammenhang mit der Beschreibung dieser Ketonspaltungsmethode<sup>7</sup> schon geschildert worden.

In einer neuen Operation wurden 120 g der Verbindung V mit soviel (390 g) bei 161° siedendem (5 % Wasser enthaltendem) Glycerin erhitzt, dass die Menge des Wassers 3 Mol (statt früher 1,5 Mol) auf 1 Mol Ester betrug. Jetzt begann eine kräftige Reaktion schon bei 151° (statt früher bei 170°) und die bis dahin ungelöst gebliebene obere Schicht (Verb. V) löste sich schnell und vollkommen im Glycerin. (In wasserfreiem Glycerin löst sich der Ester V erst bei etwa 240° und trennt sich daraus beim Erkalten nahezu unverändert wieder ab.) Die Temperatur sank bis 146°, offenbar zufolge der gewaltigen Kohlendioxydentwicklung und des Abdestillierens des Äthanols. Nach einigen Minuten trennten sich die Schichten wieder und die Reaktion lief nur sehr träge fort, obwohl die Temperatur gesteigert wurde. Bei 174° war Kohlendioxydentwicklung nicht mehr wahrnehmbar und die durch zugesetzte Ferrichloridspuren ursprünglich kräftig rot gefärbte Esterschicht (V) ganz farblos (VII) geworden. Die Erhitzung wurde eingestellt, das Reaktionsprodukt wie früher weiter behandelt und i. V. destilliert. Es war sehr einheitlich:

Frakt.	g	Siedep. 6 mm	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	M <sub>D</sub> ber.	M <sub>D</sub> gef.	Ber.		Gef.	
							C	H	C	H
I	23,7	162—164°	1,0945	1,46235	68,01	67,91	62,17	8,21	62,25	7,86
II	64,4	164—166°	1,0962	1,46275	68,01	67,85	62,17	8,21	62,07	8,00
III	8,5	166—169°	1,0979	1,46325	68,01	67,81	62,17	8,21	60,69	7,90

Durch mehrtägige Einwirkung von Semicarbazidhydrochlorid und Kaliumacetat in Alkohollösung bei Zimmertemperatur wurde aus dem Ester ein Gemisch von *Semicarbazonen* gebildet. Das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester und Ligroin erhaltene Produkt — kleine flache Nadeln — schmolz bei 147—150°.

$C_{15}H_{25}O_5N_3(327,2)$	Ber. C 55,01	H 7,70	N 12,84
	Gef. » 55,19	» 7,49	» 13,04

Durch Kochen in Eisessig-Salzsäure (vgl. unten) wurde das obige Semicarbazon in ein Gemisch der höher und der niedriger schmelzenden 5-Ketocamphersäure- $\beta$ -äthylester (VIII) hydrolysiert.

### Partielle Verseifung des 5-Ketocamphersäure-di-äthylesters (VII): Die $\beta$ -Äthylester (VIII) der *cis*- und *trans*-5-Ketocamphersäuren

A. Saure Verseifung. 100 g Ester (VII) und je 250 ml Eisessig und 20 %iger Salzsäure wurden eine Stunde unter Rückfluss gekocht und die Lösung auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde mit Sodalösung alkalisch gemacht und der neutrale Ester (7 g) mit Äther entfernt. Aus der wässrigen, gut umgerührten Lösung (ca. 300 ml) wurden die Estersäuren durch Zutropfen von 20 %iger Salzsäure fraktioniert ausgefällt, wobei die Kristallform der ausgeschiedenen Kristalle mikroskopisch verfolgt wurde. So wurden folgende Kristallfraktionen erhalten: I, hauptsächlich spulförmige Kristalle, Schmp. 140—142°, 18,1 g; II, hauptsächlich undeutliche Prismen, Schmp. 81—84°, 19,2 g; III, fast ausschliesslich Prismen, Schmp. 85—88°, 20,8 g; IV, undeutliche Prismen, Schmp. 85—87°, 10,7 g. Der Rest fiel ölig aus und wurde in Äther aufgenommen.

B. Alkalische Verseifung. I. *Mit 2 N Natriumhydroxyd* (1,5 Mol NaOH) bei *Zimmertemperatur* geschüttelt (zur Einleitung der Reaktion wurde ein wenig Alkohol zugesetzt) ging der Ester während einiger Stunden fast völlig in Lösung. Nach Entfernung des neutralen Esters mit Äther wurden die Estersäuren wie oben ausgefällt.

II. *In wässrig-alkoholischer Kaliumhydroxydlösung bei Zimmertemperatur*. Die klare Lösung (450 ml) enthielt: 81,05 g (0,3 Mol) Ketocamphersäureester, 16,83 g (0,3 Mol) Kaliumhydroxyd, 150 ml Wasser und ca. 220 ml Alkohol. Das Fortschreiten der Hydrolyse wurde titrimetrisch verfolgt. Schon nach 10 Minuten waren von dem Alkali ca. 15 %, nach 4 Stunden ca. 80 %, nach 21 Stunden ca. 94 % verbraucht worden. Nach Abdestillieren des Alkohols i. V. wurde der neutrale Ester und, nach Zusatz von verd. Schwefelsäure, das Hydrolysat in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Eindampfen der Ätherlösungen wurden 8,3 g des neutralen und 63,8 g des sauren Esters gewonnen. Der letztere wurde durch Kristallisieren in verschiedene Kristallfraktionen aufgeteilt.

Die ersten dieser Fraktionen wurden aus stark alkoholhaltigem, die späteren aus essigsäurehaltigem Wasser durch allmähliches Abdunsten des Lösungsmittel erhalten. Die Fraktionen I—III, zusammen 11,2 g, bestanden hauptsächlich aus rhombischen Blättern und schmolzen alle zwischen 147 und 149,5°, die Fraktionen IV—VIII, zusammen 50,4 g, hauptsächlich Prismen, schmolzen zwischen 92 und 100°.

Wie ersichtlich, bilden die durch partielle Verseifung erhaltenen Kristallfraktionen deutlich zwei Gruppen, die höher bzw. niedriger schmelzen. Durch weitere Reinigung werden aus ihnen zwei verschiedene Ketoestersäuren gewonnen (s. unten). Wie aus den weiter unten zu beschreibenden Versuchen erhellt (vgl. auch schon S. 599), stehen die Carboxyle der höher schmelzenden Estersäure in *trans*-, die der niedriger schmelzenden in *cis*-Stellung zu einander. Das Verhältnis zwischen den Mengen beider Formen, das wohl in der Hauptsache schon bei der Reduktion der Verbindung IV mit Zinkstaub und Eis-

essig bestimmt wird, dazu aber auch durch die Verseifungsbedingungen der Verbindung VII beeinflusst werden kann, ist etwas wechselnd, liegt aber entschieden zugunsten der *cis*-Form.

5-Keto-*cis*-camphersäure- $\beta$ -äthylester (VIII). Diese niedriger schmelzende Ketoestersäure (vgl. oben) erhält man ziemlich rein durch Umkristallisieren der später abgeschiedenen, leichter löslichen Kristallfraktionen aus verdünntem Alkohol oder Eisessig. Die so erhaltenen Kristalle (Prismen) sehen sehr rein und wohlgebildet aus, Schmp. 98—100°. Den höchsten Schmelzpunkt erreicht man, allerdings unter bedeutendem Verlust an Substanz, wenn man die Estersäure einige Zeit in kalter, konzentrierter methylalkoholischer Kalilauge stehen lässt und dann mit Mineralsäure allmählich ausfällt. Schöne, flächenreiche Prismen mit stumpfen Enden, Schmp. 105—106°.

0,1766 g Sbst. verbrauchten 7,30 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{12}H_{18}O_5$	Ber.	C 59,48	H 7,49	Äquiv.-Gew.	242,1
	Gef.	» 59,52	» 7,34	» »	242,0

*Semicarbazon der Estersäure.* Das Natriumsalz der Estersäure in konzentrierter wässriger Lösung wurde mit einer konzentrierten Lösung von Semicarbazidhydrochlorid und Kaliumacetat (je 1,5 Mol pro 1 Mol Estersäure) versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das durch Zusatz von verdünnter Salzsäure ausgeschiedene Semicarbazon wurde aus verdünntem Methanol umgelöst. Nadelchen, Schmp. 228° (Zers.). Leicht löslich in Natriumbicarbonatlösung; wird durch Zusatz von Salzsäure unverändert ausgefällt.

$C_{13}H_{21}O_5N_3(299,2)$	Ber.	C 52,14	H 7,08	N 14,05	
	Gef.	» 51,46	» 6,95	» 14,27,	13,96

5-Keto-*trans*-camphersäure- $\beta$ -äthylester (VIII). Die höher schmelzenden Ketoestersäurefraktionen (vgl. oben) wurden aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Rhombische Blätter, Schmp. 150°.

0,1369 g Sbst. verbrauchten 5,62 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{12}H_{18}O_5$	Ber.	C 59,48	H 7,49	Äquiv.-Gew.	242,1
	Gef.	» 59,55	» 7,36	» »	243,6

Das *Semicarbazon* wurde wie oben dargestellt; nur wird es viel langsamer gebildet. Kristallisiert aus verdünntem Methanol in kleinen Blättern, Schmp. 226° (Zers.). Mischschmelzpunkt mit dem Semicarbazon der niedriger schmelzenden Ketoestersäure: starke Depression.

$C_{13}H_{21}O_5N_3(299,2)$	Ber.	N 14,05	Gef.	N 14,12
-----------------------------	------	---------	------	---------



### Elektroreduktion der $\beta$ -Äthylester (VIII) der 5-Keto-*cis*- und *trans*-camphersäuren

Je 10 bis 35 g der Ketoestersäuren wurden unter Zusatz von etwas Kaliumcarbonat in etwa 600 bis 1000 ml Wasser gelöst und diese Lösung in den Kathodenraum des in der Hauptsache nach Bredt<sup>8</sup> konstruierten Apparats gebracht. Als Kathode diente festes, körniges Kaliumamalgam, das aus 1 kg reinem Quecksilber durch Elektrolyse einer konzentrierten Kaliumcarbonatlösung hergestellt worden war. Die Anode, ein Platinblech von etwa 10 × 20 cm, befand sich in einer mit konzentrierter Kaliumcarbonatlösung gefüllten porösen Tonzelle. Kühlen der Lösungen, Einleiten von Kohlendioxyd in die Kathodenflüssigkeit und Rühren derselben geschah wie bei Bredt.

Während der Reduktion wurde durch die Lösung ein Strom von 4—5 Amp. und 10—18 Volt geleitet. Bei Anwendung stärkerer Stromdichte scheint auch die Carbäthoxylgruppe teilweise reduziert zu werden, ebenso, wenn die Elektrolyse zu lange dauert.

Bei den angegebenen Stromstärken und Substanzmengen sind etwa 2 bis 6 Stunden genügend.

Bei der Reduktion der *cis*-Modifikation wird Wasserstoffentwicklung an der Kathode erst nach etwa 30—40 Minuten bemerkbar, während sie bei der Reduktion der *trans*-Modifikation schon von Anfang an wahrzunehmen ist. Die *cis*-Modifikation wird auch bedeutend schneller als die *trans*-Modifikation reduziert; sie wird sogar durch längeres Einwirken des elektrolytisch hergestellten Kaliumamalgams ohne den elektrischen Strom reduziert.

Nach der Reduktion wurde die vom Kaliumamalgam abgetrennte Kathodenflüssigkeit mit Salzsäure mineralsauer gemacht, die aus beiden Ketoestersäureformen gebildete, sofort ausfallende Menge einer sehr schwer löslichen, hochschmelzenden Verbindung nach ein paar Stunden abfiltriert und das Filtrat in den Abzug gestellt, um die leichter löslichen Oxyestersäuren allmählich auskristallisieren zu lassen.

### 5-Oxy-*cis*-camphersäure- $\beta$ -äthylester (IX)

35,0 g 5-Keto-*cis*-camphersäure- $\beta$ -äthylester (VIII) gaben nach dem obigen Reduktionsverfahren:

- |                                       |            |            |          |
|---------------------------------------|------------|------------|----------|
| A. Schwerlösliches Reduktionsprodukt, | Schmp. ca. | 260°,      | 1,65 g   |
| B. Kristallisierte Oxyestersäure      | »          | » 96—102°, | 13,6 »   |
| C. Grösstenteils ölige                | »          |            | ca. 18 » |

Die Fraktion B wurde aus 50 %iger Essigsäure umkristallisiert. Flache Nadelchen und Prismen mit spitzen Enden, Schmp. 111—112°.

0,1432 g Sbst. verbrauchten 5,93 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{12}H_{20}O_5$	Ber.	C 58,98	H 8,25	Äquiv.-Gew.	244,2
	Gef.	» 58,74, 58,72	» 8,36, 8,27	»	» 241,5

Über die Behandlung der Fraktion C s. weiter unten (S. 606). — Die Fraktion A ist nicht genügend genau untersucht worden.

5-Oxy-*cis*-camphersäuren (X)

Höher schmelzende 5-Oxy-*cis*-camphersäure. 10 g der obigen Oxyestersäure wurden durch vierstündiges Kochen in 100 ml 10 %iger Natriumhydroxyd-lösung verseift. Die Lösung wurde mit Salzsäure mineralsauer gemacht und in den Abzug gestellt. Die allmählich gebildeten Kristalle, zusammen 7,5 g, wurden aus etwa 10 %iger Essigsäure umgelöst. Schöne Prismen mit spitzen Enden, Schmp. 207—208° (Zers.).

0,0519 g	Sbst. verbrauchten	4,75 ml	0,1000 N	NaOH.	
$C_{10}H_{16}O_5$	Ber.	C 55,53	H 7,46	Äquiv.-Gew.	108,1
	Gef.	» 55,37	» 7,74	»	» 109,3

*Acetoxy-anhydrid (XI) der höher schmelzenden 5-Oxy-cis-camphersäure.* Die Oxysäure wurde mit einem grossen Überschuss von Acetylchlorid übergossen, wobei die Säure allmählich in Lösung ging. Nach zweitägiger Einwirkung bei Zimmertemperatur wurde das Acetylchlorid abdunsten gelassen, der neutral reagierende Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Soda gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Aus Benzol schöne Nadeln und Prismen mit stumpfen Enden, Schmp. 115—116°.

$C_{12}H_{16}O_5(240,1)$	Ber.	C 59,97	H 6,72	
	Gef.	» 59,48, 59,91	» 6,85, 6,46	

Durch Verseifung wird aus dem Acetoxyanhydrid die ursprüngliche Oxysäure wiedergewonnen.

Niedriger schmelzende 5-Oxy-*cis*-camphersäure. Die flüssige Oxyestersäure (Frakt. C, S. 605) wurde in Äther aufgenommen und die nach dem Abdestillieren des Äthers sehr langsam kristallisierende Substanz wie oben mit Natriumhydroxyd verseift. Die allmählich kristallisierte Säure wurde mehrere Male aus verdünnter Essigsäure umgelöst. Zuletzt schöne Rhomboide, meistens als Zwillinge, Schmp. 194° (Zers.). — Mischschmp. mit der höher schmelzenden *cis*-Oxy-camphersäure: starke Depression des Schmelzpunktes.

0,0460 g Subst. verbrauchten 4,29 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{10}H_{16}O_5$	Ber.	C 55,53	H 7,46	Äquiv.-Gew.	108,1
	Gef.	» 55,44	» 7,23	»	» 107,2

Das *Acetoxy-anhydrid (XI) der niedriger schmelzenden 5-Oxy-cis-camphersäure* wurde ganz wie das der höher schmelzenden Oxysäure (vgl. oben) hergestellt. Aus Benzol glänzende, dünne, leicht zerbrechliche Blätter, Schmp. 124°.

$C_{12}H_{16}O_5(240,1)$	Ber.	C 59,97	H 6,72	
	Gef.	» 59,80	» 6,46	

 $\beta$ -Äthylester (IX) der 5-Oxy-*trans*-camphersäure

20 g des  $\beta$ -Äthylesters (VIII) der 5-Keto-*trans*-camphersäure, Schmp. 148—149°, wurden in obenbeschriebener Weise (s. S. 605) elektrolytisch reduziert. Einwirkungs-dauer 4 Stunden bei 4 Amp. und 18 Volt Elektrodenspannung.

Die nach dem Ansäuern der Kathodenlösung erhaltenen Produkte (vgl. S. 605) waren:

A. Schwerlösliches Reduktionsprodukt, Schmp. etwa 200° (Zers.),	0,36 g
B. Kristallisierte Oxyestersäure,	» 115—115,5° 8,3 »
C. » » »	» 102—109° 7,5 »

Die Fraktionen B und C wurden aus verdünnter Essigsäure umgelöst. Lange, blättrige Nadeln, Schmp. 116°.

0,1002 g Sbst. verbrauchten 4,15 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{12}H_{20}O_5$	Ber. C 58,98	H 8,25	Äquiv.-Gew. 244,2
	Gef. » 59,11	» 8,25	» » 241,4

### 5-Oxy-*trans*-camphersäure (X)

Diese Säure wurde durch die Verseifung der obenbeschriebenen 5-Oxy-*trans*-camphersäure- $\beta$ -äthylester in Natriumhydroxydlösung erhalten. Nach Umlösen aus 10 %iger Essigsäure dicke Prismen, Schmp. 240° (Zers.).

0,2667 g Sbst. verbrauchten 24,48 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{10}H_{16}O_5$	Ber. C 55,53	H 7,46	Äquiv.-Gew. 108,1
	Gef. » 55,55	» 7,46	» » 108,9

*Acetoxyverbindung (XII) der obigen 5-Oxy-trans-camphersäure.* Die Oxyssäure löste sich in einem grossen Ueberschuss von Acetylchlorid bei Zimmertemperatur nur sehr langsam, in etwa 2 Wochen. Der beim Abdunstenlassen des Acetylchlorids gebildete kristalline Rückstand war völlig löslich in Natriumbicarbonatlösung. Aus heissem Essigester schöne, scharfkantige Prismen, Schmp. 233°.

0,0492 g Sbst. verbrauchten 3,845 ml 0,1000 N NaOH

$C_{12}H_{18}O_6$	Ber. C 55,80	H 7,03	Äquiv.-Gew. 129,1
	Gef. » 55,64	» 7,00	» » 128,0

Bei alkalischer Verseifung wird die Acetoxyverbindung in die ursprüngliche 5-Oxy-*trans*-camphersäure zurückverwandelt.

### 5-Brom-*cis*-camphersäure (XIII)

2 g 5-Oxy-*cis*-camphersäure (hauptsächlich der höher schmelzenden Form) wurden im Einschmelzrohr mit 15 ml Bromwasserstoff-Eisessig (bei 0° gesättigt) 12 Stunden bei 115° erhitzt. Der Bromwasserstoff und zuletzt auch der Eisessig wurden i. V. bei möglichst niedriger Temperatur verjagt. Der aus zwei solchen Versuchen gewonnene, dunkle, zum grössten Teil kristallisierte Rückstand wurde auf dem Tonteller getrocknet, in

ätherischer Lösung mit Aktivkohle entfärbt und aus Äther umkristallisiert. So wurden folgende Kristallfraktionen erhalten: I. 0,20 g, Schmp. 225—229°, II. 0,32 g, Schmp. 224—228°, III. 0,65 g, Schmp. 216—222°, IV. 0,40 g, Schmp. 210—216°. Die höchstschmelzenden Fraktionen aus mehreren Operationen wurden noch aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 238—239° (Zers.).

0,1085 g Subst. verbrauchten in der Kälte 7,70 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{10}H_{15}BrO_4$	Ber. C 43,00	H 5,42	Br 28,64	Äquiv.-Gew. 139,5
	Gef. » 42,78	» 5,46	» 28,53	» » 140,9

Bei der Aufbewahrung wird diese Bromcamphersäure unter Bromwasserstoffabspaltung allmählich zersetzt.

Das Anhydrid der obigen 5-Bromcamphersäure wurde durch Auflösen von 1,75 g derselben in 50 ml Acetylchlorid und Stehenlassen über Nacht dargestellt. Nach Abdunstenlassen des Acetylchlorids wurde der kristalline Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Rückstand 0,83 g. Dreimal aus Äther umkristallisiert schmolz das Anhydrid bei 199—201°. Grosse, monokline, dicke Blätter. Leicht löslich in Essigester, Benzol und Dioxan, schwerer in Äther.

$C_{10}H_{13}BrO_3$ (261,0)	Ber. Br 30,63	Gef. Br 30,85
-----------------------------	---------------	---------------

### Reduktion der 5-Bromcamphersäuren (XIII) zu Camphersäure

Die auf obenbeschriebene Weise aus den 5-Oxysäuren sowohl der *cis*-(A) wie der *trans*-Camphersäurereihe (B) dargestellten Bromcamphersäuren wurden zur Reduktion zu Camphersäure benutzt, ohne sie durch Umkristallisation zu einheitlichen Verbindungen wie oben zu reinigen. Die eingeeengten, dunkelgefärbten Eisessiglösungen wurden unter Rühren zuerst in Eiskälte, dann bei Zimmertemperatur und zuletzt auf dem Wasserbad allmählich mit Zinkstaub (fünffmal die berechnete Menge) versetzt. Der Zinkstaub wurde abgesaugt und mit heissem Wasser und Alkohol gewaschen. Das Filtrat mit den Waschflüssigkeiten wurde mit einer kleinen, nach der verbrauchten Menge des Zinkstaubs berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt und, um die Essigsäure zu verjagen, mehrere Male unter wiederholtem Zusatz von Wasser auf dem Wasserbad eingedampft. Nach Zusatz von Wasser und verdünnter Schwefelsäure wurde die Lösung mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit Aktivkohle entfärbt. Die aus dem Äther in Sodalösung aufgenommenen Säuren wurden hierin mit Kaliumpermanganat behandelt, die von Braunstein befreite Lösung nach dem Einengen mit Schwefelsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde in Acetylchlorid gelöst, das Acetylchlorid am folgenden Tage i. V. verjagt und der kristalline Rückstand in Äther gelöst. Zur Isolierung der *trans*-Camphersäure (»Isocamphersäure») wurde die Ätherlösung mit verdünnter Sodalösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und so nach Abdestillieren des Äthers das Anhydrid der *cis*-Camphersäure erhalten. Aus der Sodalösung wurde ihrerseits die Isocamphersäure abgeschieden.

A. Aus der 5-Oxy-*cis*-camphersäure (höher schmelzende Form) wurden auf die obenbeschriebene Weise die folgenden Verbindungen erhalten:

I. *Anhydrid der cis-r-Camphersäure*. Rohprodukt 1,41 g aus 4 g 5-Oxy-*cis*-camphersäure. Aus Alkohol umkristallisiert schmolz das Anhydrid bei 225°\*. Mit dem aus Naturprodukten dargestellten *cis-d,l*-Camphersäureanhydrid (Schmp. 226°) gemischt war keine Depression des Schmelzpunktes wahrzunehmen. Auch die Kristalle des durch die hier beschriebene Synthese gebildeten Camphersäureanhydrids (Rhomboeder) zeigen gerade die sehr charakteristischen Merkmale (»Briefkuvert« form) des gewöhnlichen *r*-Camphersäureanhydrids.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182,1)	Ber.	C 65,89	H 7,75
	Gef.	» 65,61	» 7,66

II. Die *r*-Camphersäure wurde aus dem Anhydrid durch Erwärmen desselben in Natriumhydroxyldlösung und Ansäuern mit Salzsäure gewonnen. Nach Umkristallisieren aus essigsäurehaltigem Wasser flache Prismen, die denen der gewöhnlichen *r*-Camphersäure völlig glichen; Schmp. 202—203°. Mischschmp. mit der letztgenannten Säure (Schmp. 203—204°): keine Depression.

0,2180 g Sbst. verbrauchten 21,70 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{10}H_{16}O_4$	Ber.	C 59,97	H 8,06	Äquiv.-Gew. 100,1
	Gef.	» 60,07, 60,22	» 7,67, 7,95	» » 100,5

III. Die *trans-r*-Camphersäure wurde aus der zum Waschen des Camphersäureanhydrids (vgl. S. 608) benutzten Sodalösung durch Zusatz von Salzsäure und Extrahieren mit Äther in geringer Menge isoliert. Aus essigsäurehaltigem Wasser umkristallisiert bildet sie mikroskopische flache Prismen, Schmp. 192—192,5°. Mit der gewöhnlichen *r*-Isocamphersäure, Schmp. 193—194°, gemischt keine Depression des Schmelzpunktes.

0,0351 g Sbst. verbrauchten 3,48 ml 0,1000 N NaOH.

$C_{10}H_{16}O_4$	Ber.	C 59,97	H 8,06	Äquiv.-Gew. 100,1
	Gef.	» 60,01	» 8,04	» » 100,9

B. Aus der 5-Oxy-*trans*-camphersäure wurden auf die schon beschriebene Weise dieselben Verbindungen gewonnen.

I. *Anhydrid der r-Camphersäure*. Rohprodukt 1,0 g aus 2 g 5-Oxy-*trans*-camphersäure. Aus Alkohol umkristallisiert Schmp. 226°. Kristallform und Mischschmp. mit dem gewöhnlichen *r*-Camphersäureanhydrid ganz wie oben (A.I.).

$C_{10}H_{14}O_3$ (182,1)	Ber.	C 65,89	H 7,75
	Gef.	» 65,92	» 7,50

\* Roths Apparat wie immer in dieser Arbeit.

II. *r*-Camphersäure aus dem obigen Anhydrid. Darstellung und Identitätsnachweis ganz wie bei A.II.

III. *r*-Isocamphersäure. Auch diese Säure wurde hier in vorzüglicher Reinheit wie bei A.III. erhalten.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Eine Totalsynthese der Camphersäure resp. des Camphers, deren Hauptzüge schon früher<sup>1</sup> kurz mitgeteilt worden sind, wird ausführlich beschrieben. Den Ausgangspunkt bilden einige von Perkin jun., Thorpe und Walker<sup>4</sup> schon vor etwa 50 Jahren synthetisierte Verbindungen, die lange Zeit als Abkömmlinge des Bicyclopentansystems angesehen wurden. Ausser den vorherigen Untersuchungsergebnissen zeigt auch die Bildung der Camphersäure aus diesen sowohl synthetisch wie auch valenztheoretisch wichtigen Verbindungen, dass ihnen nicht der Bicyclopentan- sondern der Cyclopentenkern zugrunde liegt. Eine von den Hauptstufen der Synthese besteht in einer neuen, bequemen Methode zur Abspaltung der Carbonestergruppe aus  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern, wodurch man zu 5-Ketosäureestern und daraus weiter über 5-Oxy- und 5-Bromcamphersäuren zu *cis*- und *trans*-Camphersäuren gelangt.

#### LITERATUR

1. Toivonen, N. J., mit Nieminen, S., und Eskola, S. *Ann. Acad. Sci. Fennicae* A29, No. 20 (1927) 8.
2. Toivonen, N. J., und Halonen, A. *Suomen Kemistilehti* B 19 (1946) 1.
3. Toivonen, N. J. *Berättelse och föredrag 6. Nordiska Kemistmöte* Lund (1947) S. 276.
4. Perkin, W. H. (jun.), Thorpe, J. F., und Walker, C. *J. Chem. Soc.* 79 (1901) 729.
5. Grimwood, R. Ch., Ingold, Ch. K., und Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* 123 (1923) 3303.
6. Toivonen, N. J. *Soc. Sci. Fennica, Commentationes Phys.-Math.* I. 26 (1922) 1.
7. Toivonen, N. J., mit Niininen (Tommila) S., Eskola, S., Laakso, P. V., und Laukkanen, P. *Acta Chem. Scand.* 1 (1947) 133.
8. Bredt, J. *J. prakt. Chem. N. F.* 84 (1911) 786.
9. Vgl. Aschan, O. *Chemie der alicyclischen Verbindungen* Braunschweig (1905) S. 384.

Eingegangen am 16. Juli 1948.