

145. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

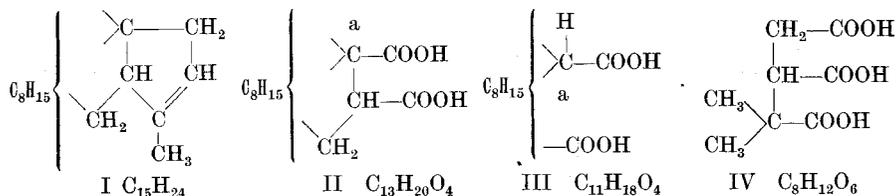
(60. Mitteilung¹⁾)

Über den oxydativen Abbau der Nor-cedren-dicarbonsäure mit Salpetersäure

von Pl. A. Plattner und H. Kläui.

(29. VI. 43.)

In der 55. Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde über einen stufenweisen und übersichtlichen oxydativen Abbau der bicyclischen Nor-cedren-dicarbonsäure (II) berichtet, der zu einer gesättigten monocyclischen Dicarbonsäure (III) führt. Auf Grund dieser Befunde konnte die Formel des Cedrens zu (I) aufgelöst werden.



Wie wir dort mitteilten, schienen uns aus verschiedenen Gründen „die Existenz und die Eigenschaften der Dicarbonsäure C₁₁H₁₈O₄ mit einem Befunde von W. Treibs, welcher bei der energischen Oxydation von Cedren die Entstehung von Camphoronsäure nachgewiesen zu haben glaubte, schwer in Einklang zu bringen³⁾“. Inzwischen hat nun W. Treibs⁴⁾ seinen Befund selbst berichtet. Die Tricarbonsäure aus Cedren erwies sich als das nächst niedere Homologe der Camphoronsäure, nämlich die α, α -Dimethyl-tricarballylsäure (IV).

Wir waren inzwischen unabhängig davon zur gleichen Schlussfolgerung gekommen. Da unsere Resultate in einigen wichtigen Punkten trotzdem von den von Treibs angegebenen abweichen, so geben wir sie im folgenden kurz bekannt.

Bei der Herstellung von Nor-cedren-dicarbonsäure (II) nach dem Treibs'schen Verfahren⁵⁾, d. h. durch Oxydation von Cedren (I) mit Selendioxyd und anschliessend mit Kaliumpermanganat, werden die rohen, sauren Reaktionsprodukte mit Salpetersäure nachoxydiert. Nach Abscheidung der ungelösten Nor-cedren-dicarbonsäure konnten wir, wie schon früher⁶⁾ beschrieben, aus der stark salpetersauren Lösung α, α -Dimethyl-bernsteinsäure isolieren. Daneben er-

¹⁾ 59. Mitt. Helv. **26**, 966 (1943).

²⁾ Pl. A. Plattner, G. W. Kusserow und H. Kläui, Helv. **25**, 1345 (1942).

³⁾ Helv. **25**, 1352 (1942).

⁵⁾ B. **70**, 2064 (1937).

⁴⁾ B. **76**, 160 (1943).

⁶⁾ Helv. **25**, 1354 (1942).

hielten wir eine kleine höher siedende Fraktion von Methylestern, deren n_D etwa mit dem von *Treibs* für seinen „Camphoronsäure-trimethylester“ angegebenen übereinstimmte. Da das neue Oxydationsprodukt in dieser Weise nur in geringer Menge erhalten wurde, so haben wir anschliessend die direkte Oxydation von reiner, krystallisierter Nor-cedren-dicarbonsäure (II) mit konz. Salpetersäure untersucht. Auch so konnte eine ähnliche Esterfraktion erhalten werden, deren Analyse zudem sehr gut auf Camphoronsäure-trimethylester stimmte. Nach der Verseifung wurde jedoch eine Säure erhalten, deren Schmelzpunkt zwar demjenigen der Camphoronsäure ungefähr entsprach, die aber mit einem aus (+)-Campher hergestellten Präparat von (–)-Camphoronsäure eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergab. Die Säure liess sich in Form ihres Anhydrides gut analysieren, entsprach der Formel $C_8H_{12}O_6$ und konnte als α, α -Dimethyl-tricarballylsäure (IV) identifiziert werden.

Dass sowohl *Treibs* als auch wir zuerst Esterfraktionen erhielten, deren Analysen viel besser auf den homologen Camphoronsäure-trimethylester stimmten, zeigt nur, wie vorsichtig man bei Konstitutionsaufklärungen Analysen von Präparaten bewerten muss, die nicht über krystallisierte Derivate gereinigt werden konnten. Warum *Treibs* früher der Schmelzpunktserniedrigung, die ihm „angebliche Camphoronsäure aus Cedren im Gemisch mit *l*-Camphoronsäure“ gab¹⁾, so wenig Beweiskraft beimass, ist uns nicht ganz verständlich.

Die Dimethyl-tricarballylsäure (IV) ist mithin als Abbauprodukt des Cedrens von zwei Seiten unabhängig voneinander mit Sicherheit identifiziert worden. Im Gegensatz zu unserem Befund konnte aber nach *Treibs* diese Säure „nur aus Cedren (I) und Cedren-dicarbonsäure erhalten werden, niemals aber aus Norcedren-dicarbonsäure (II) bzw. aus deren Derivaten²⁾“. Es ist nicht ganz klar, ob *Treibs* hier auf eigene Versuche Bezug nimmt. Auf jeden Fall werden von ihm anschliessend an diese Feststellung verschiedene, recht hypothetische Betrachtungen über die Oxydation des Cedrens und die Konstitution des Cedrens und der Nor-cedren-dicarbonsäure entwickelt, die nun hinfällig werden, nachdem es uns gelungen ist, die Dimethyl-tricarballylsäure direkt aus Nor-cedren-dicarbonsäure zu gewinnen.

In diesem Zusammenhang möchten wir noch auf folgendes hinweisen. Die Beobachtung von *Treibs*, dass Dimethyl-tricarballylsäure (IV) aus der ungesättigten Mono-carbonsäure $C_{12}H_{18}O_2$, einem Umwandlungsprodukt der Nor-cedren-dicarbonsäure (II) nicht entstehen soll³⁾, liesse sich sehr gut mit unserer schon früher ausge-

¹⁾ W. *Treibs*, B. **76**, 161 (1943).

²⁾ W. *Treibs*, B. **76**, 163 (1943).

³⁾ W. *Treibs*, B. **76**, 164 (1943).

sprochenen Ansicht erklären, dass beim Übergang von (II) in die Mono-carbonsäure $C_{12}H_{18}O_2$ eine Umlagerung des C-Skelettes erfolgt¹⁾. Andererseits sind wir jedoch der Ansicht, dass man derartigen negativen Befunden keine allzugrosse Beweiskraft zumessen darf.

Wir möchten noch über eine zweite Beobachtung berichten, der im Zusammenhang mit den neuen Versuchen von *Treibs* eine gewisse Bedeutung zukommt. Während wir früher vergeblich versucht hatten, die Nor-cedren-dicarbonsäure (II) durch Behandlung mit Salzsäure in ein Isomeres umzulagern²⁾, gelang uns neuerdings die Isolierung einer isomeren Nor-cedren-dicarbonsäure ($C_{13}H_{20}O_4$) die aus Brom-nor-cedren-dicarbonsäure ($C_{13}H_{19}O_4Br$) bei Versuchen zur Herstellung der Dehydro-nor-cedren-dicarbonsäure ($C_{13}H_{18}O_4$) wahrscheinlich durch reduktive Entbromung entstanden sein dürfte. Das neue Isomere schmilzt bei 223° und gibt bei der Behandlung mit Acetanhydrid das Anhydrid vom Smp. 127° der bekannten Nor-cedren-dicarbonsäure (II). Es muss sich also um eine der zwei möglichen trans-Formen der Nor-cedren-dicarbonsäure handeln, während die lange bekannte Säure als eine der beiden denkbaren cis-Verbindungen zu betrachten ist. Andererseits beschreibt *Treibs*³⁾ eine isomere Nor-cedren-dicarbonsäure vom Smp. 130° , die allerdings auf ganz anderem Wege erhalten wurde. Sollte diese tatsächlich das Skelett der Nor-cedren-dicarbonsäure besitzen und sich in die bekannte Säure umlagern lassen, so wäre damit gezeigt, dass beide Carboxyle der Nor-cedren-dicarbonsäure sekundär gebunden wären. Bis anhin schien die Annahme wahrscheinlicher, dass das eine der beiden Carboxyle, das schwer verseifbare, am C-Atom a (Formel II) stehende, tertiärer Natur sei. In dieser Weise könnte also eine weitere Einzelheit der Konstitution des Cedrens klargelegt werden.

Restlos geklärt werden aber kann die Konstitution des Cedrens wohl nur durch einen systematischen weiteren Abbau der Dicarbonsäure (III). Wir sind mit derartigen Versuchen beschäftigt und konnten vorerst feststellen, dass die in unserer letzten Abhandlung⁴⁾ erwähnte Säure $C_{11}H_{16}O_4$, die durch Bromierung und Bromwasserstoffabspaltung aus der Dicarbonsäure (III) entsteht, wohl eine α, β -ungesättigte Dicarbonsäure ist. Damit ist ein für den weiteren Abbau geeignetes Ausgangsmaterial gewonnen, dessen Herstellung in etwas grösseren Mengen allerdings recht mühsam ist. Es war deshalb ein glücklicher Umstand, dass es uns gelang, durch Anwendung der von *K. Ziegler*⁵⁾ ausgearbeiteten Methode der Bromierung mit Brom-succinimid auf Cedren ein Verfahren zu finden, das erlaubt, die Nor-cedren-dicarbonsäure bedeutend bequemer

¹⁾ Helv. **25**, 1348 (1942).

⁴⁾ Helv. **25**, 1345 (1942).

²⁾ Helv. **25**, 1355 (1942).

⁵⁾ A. **551**, 80 (1942).

³⁾ B. **76**, 164 (1943).

herzustellen, als es nach dem früher von uns verwendeten *Treibs*'schen Verfahren möglich war.

Bisher konnte aus Nor-cedren-dicarbonensäure (II) demnach einerseits α, α -Dimethyl-tricarballylsäure $C_8H_{12}O_6$ (IV), anderseits eine monocyclische Dicarbonensäure $C_{11}H_{18}O_4$ (III) gewonnen werden. Versucht man diese Befunde miteinander zu verknüpfen, so lässt sich zwar die Zahl der für Cedren bzw. für die Dicarbonensäure (III) möglichen Konstitutionsformeln wesentlich einschränken, für eine sichere Entscheidung sind jedoch die experimentellen Tatsachen immer noch ungenügend. Es ist ferner auch nicht vollständig auszuschliessen, dass bei der Entstehung der Dimethyl-tricarballylsäure aus Nor-cedren-dicarbonensäure irgendeine Umlagerung des C-Skelettes stattgefunden haben könnte. Wir möchten deshalb vorläufig auf die Aufstellung einer neuen Cedrenformel verzichten, nachdem bereits eine ganze Reihe solcher Formeln bekannt sind, die alle unseren experimentellen Befunden nicht standhielten.

Experimenteller Teil¹⁾.

Herstellung der Nor-cedren-dicarbonensäure.

259 g Cedren (aus 315 g kryst. Cedrol, Smp. 78—80°) wurden in 2 Portionen mit je 120 g Brom-succinimid²⁾ in 400 cm³ Tetrachlorkohlenstoff 10 Minuten gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Succinimids wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden so 360 g Rohprodukt erhalten.

Die Destillation dieses bromierten Cedrens im Vakuum verläuft unter heftiger Bromwasserstoff-Entwicklung und führt zu starker Verharzung. Das Rohprodukt wurde deshalb ohne weitere Reinigung direkt oxydiert.

Oxydation des bromierten Cedrens mit Kaliumpermanaganat. 360 g rohes Bromierungsprodukt wurden in 5 Ansätzen mit je 160 bis 170 g Kaliumpermanganat in 250 cm³ Aceton und 50 cm³ Wasser unter sehr energischem Rühren bei Siedetemperatur oxydiert. Dauer: ca. 1½ Stunden. Nach Verdünnen mit Wasser und Lösen des Braunsteins durch Einleiten von Schwefeldioxyd wurde das Oxydationsprodukt mit Äther extrahiert und in neutrale (114 g) und saure Anteile (175 g) zerlegt.

Die 175 g obiger Säuren erfuhren eine Nachoxydation mit 450 cm³ Salpetersäure ($d = 1,4$) und 175 cm³ Wasser. Nach einstündigem Kochen schied sich die Nor-cedren-dicarbonensäure körnig ab. Sie wurde nach Auskochen mit Wasser aus 200 cm³ 100-proz. Ameisensäure umkrystallisiert. Erhalten: 107,6 g, Smp. 205 bis

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ A. 551, 80 (1942).

207°. Ausbeute (bezogen auf das angewandte Cedren) = 35,3% der Theorie.

Dieses Verfahren ist bequemer und verläuft mit besserer Ausbeute als das von *Treibs*¹⁾ angegebene, mit welchem wir in verschiedenen Versuchen aus 100 g Cedren nur 8—10 g reinste Nor-cedren-dicarbonensäure erhalten konnten.

Isolierung der α, α -Dimethyl-tricarballylsäure.

Die stark salpetersauren Mutterlaugen, die bei der Herstellung der Nor-cedren-dicarbonensäure anfallen, geben neben der früher²⁾ isolierten α, α -Dimethyl-bernsteinsäure eine zweite höher siedende Säurefraktion. Aus dieser wurde zuerst das auskrystallisierende Nor-cedren-dicarbonensäure-anhydrid abgeschieden. Der flüssig verbleibende Anteil wurde dann mit Diazomethan verestert und im Hochvakuum destilliert. Der Siedepunkt und die Brechung stimmten ungefähr mit den von *Treibs*³⁾ für seinen „Camphoronsäure-trimethylester“ angegebenen Konstanten überein. Das Produkt wurde nicht näher untersucht, da wir es vorzogen, die direkte Oxydation von reiner Nor-cedren-dicarbonensäure durchzuführen.

Energische Oxydation von Nor-cedren-dicarbonensäure mit Salpetersäure. 5,0 g reine Nor-cedren-dicarbonensäure wurden mit 50 cm³ Salpetersäure (d = 1,4) 95 Stunden lang am Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 100—115°), wobei alles in Lösung ging. Nach dem Verdünnen mit Wasser auf 80 cm³ wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und hierauf mit wenig verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht. Es schieden sich einige Flocken ab (ca. 0,2 g), die abfiltriert wurden und nach der Reinigung durch Umkrystallisieren und Sublimieren als Nor-cedren-dicarbonensäure identifiziert werden konnten. Die Lösung wurde nun 2½ Tage im *Kutscher-Steudel*-Apparat mit Äther extrahiert und der erhaltene Auszug am Wasserstrahlvakuum über Nacht getrocknet (3,27 g). Die mit Diazomethan veresterten Säuren ergaben nach der Destillation im *Vigreux*-Kolben neben wenig Vorlauf mit buttersäureähnlichem Geruch eine Mittelfraktion (540 mg) (Sdp. 0,5 mm 105—114°, $n_D^{20} = 1,4478$) und einen Nachlauf (1,4 g, $n_D^{20} = 1,456$ bis 1,478), der wohl noch viel Nor-cedren-dicarbonensäure-ester enthält. Die mittlere Fraktion wurde nochmals destilliert und analysiert.

Sdp. 0,06 mm 97°, $n_D^{20} = 1,4474$

3,723 mg Subst. gaben 7,385 mg CO₂ und 2,451 mg H₂O

C ₁₁ H ₁₈ O ₆	Ber. C 53,65	H 7,37%
Gef. „	54,13	„ 7,37%

¹⁾ B. 70, 2064 (1937).

²⁾ Helv. 25, 1354 (1942).

³⁾ B. 68, 1046 (1935).

Nach einer weiteren Destillation betragen die Konstanten: Sdp._{0,01 mm} 93°;
 $n_D^{20} = 1,4461$; $d_4^{23,4} = 1,1373$

$$[\alpha]_D = -20,1^\circ \quad (c = 1,06 \text{ in Methanol})$$

3,606 mg Subst. gaben 7,307 mg CO₂ und 2,478 mg H₂O

3,307 mg Subst. verbrauchten 11,384 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C ₁₂ H ₂₀ O ₆	Ber. C 55,37	H 7,75	3 OCH ₃ 35,76%
	Gef. „ 55,30	„ 7,69	„ 35,60%

Die Analyse stimmte also gut für einen Camphoronsäure-trimethylester, die Verseifung zeigte jedoch, dass in der Hauptsache der Trimethylester einer Säure C₈H₁₂O₆ vorliegen muss.

Durch Verseifen von 320 mg des Tricarbonsäure-trimethylesters konnten 285 mg einer leicht wasserlöslichen Säure erhalten werden, die sich gut aus Essigester-Petroläther und aus Wasser umkrystallisieren liess und dann einen Smp. von 145—145,5° zeigte.

$$[\alpha]_D = -8^\circ \quad (c = 0,40 \text{ in Wasser})$$

Mit reiner Camphoronsäure (aus Campher) gemischt, gibt sie eine Schmelzpunktserniedrigung von 15°. Bei der Sublimation bei 110° im Hochvakuum bildet sich ein Anhydrid vom Smp. 142° bis 143°.

4,078 mg Subst. gaben 7,688 mg CO₂ und 2,004 mg H₂O

C₈H₁₀O₅ Ber. C 51,61 H 5,41%

Gef. „ 51,45 „ 5,50%

Das Produkt gibt mit dem Anhydrid der Camphoronsäure (Smp. 135°) eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

Die Tricarbonsäure erwies sich dagegen als identisch mit α, α -Dimethyl-tricarballylsäure, was durch Vergleich mit einem aus Pinonyl-ameisensäure nach *Baeyer*¹⁾ hergestellten Präparat bestätigt wurde.

Die Herstellung des Vergleichspräparates von Camphoronsäure erfolgte nach den Angaben von *Bredt*²⁾. Die Säure zeigte folgende Konstanten: Smp. 152°; $[\alpha]_D = -27,9^\circ$ (c = 0,58 in Wasser).

Durch Sublimation bei 130° im Hochvakuum wurde das Camphoronsäure-anhydrid erhalten. Smp. 135°.

3,780 mg Subst. gaben 7,420 mg CO₂ und 2,098 mg H₂O

C₉H₁₂O₅ Ber. C 53,99 H 6,04%

Gef. „ 53,57 „ 6,21%

Der Trimethylester wurde auf übliche Weise mit Diazomethan hergestellt.

Sdp._{0,02 mm} 108°; $n_D^{20} = 1,4535$; $d_4^{23,8} = 1,1365$;

M_D Ber. 62,57 Gef. 61,78

$$[\alpha]_D = -26,45^\circ \quad (c = 1,06 \text{ in Methanol})$$

3,605 mg Subst. gaben 7,330 mg CO₂ und 2,514 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₆ Ber. C 55,37 H 7,75%

Gef. „ 55,49 „ 7,80%

¹⁾ B. 29, 2775, 2792 (1896).

²⁾ A. 292, 73 (1896).

trans-Nor-cedren-dicarbonssäure.

Ein Versuch zur Bromwasserstoff-Abspaltung aus Brom-nor-cedren-dicarbonester, der nicht wie üblich im Einschlussrohr, sondern in einem Autoklaven durchgeführt wurde, ergab neben relativ wenig Dehydro-nor-cedren-dicarbonssäure eine grössere Menge öli-ger Mutterlaugen.

Wurden diese letzteren mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung oxydiert, so schied sich nach der Reduktion mit Schwefeldioxyd aus der wässrigen Lösung eine neue Säure in weissen Flocken aus. Durch Umkrystallisieren aus 100-proz. Ameisensäure stieg der Smp. auf 222° und eine Mischprobe mit reiner Nor-cedren-dicarbonssäure zeigte eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Durch Sublimieren, Umkrystallisieren aus Äther-Benzin und nochmaliges Sublimieren bei 140° im Hochvakuum erreichte der Schmelzpunkt der Säure den konstanten Wert von 222,5—223°. Zum Unterschied von der Nor-cedren-dicarbonssäure krystallisiert die neue Säure in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadelchen.

$$[\alpha]_D^{22,5} = -53,3^{\circ} \quad (c = 0,182 \text{ in Chloroform})$$

3,693 mg Subst.	gaben 8,799 mg CO ₂ und 2,816 mg H ₂ O		
7,458 mg Subst.	verbrauchten 6,155 cm ³ 0,01-n. KOH		
C ₁₃ H ₂₀ O ₄	Ber. C 64,98	H 8,39%	Äqu.-Gew. 120,2
	Gef. „ 65,03	„ 8,53%	„ 121,2

Nor-cedren-dicarbonssäure-anhydrid. 10 mg dieses Analysenproduktes wurden mit 1 cm³ Acetanhydrid während 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Acetanhydrid wurde dann abdestilliert und der Rückstand zweimal bei 90° im Hochvakuum sublimiert. Das Produkt schmolz bei 126—127° und gab mit reinem Nor-cedren-dicarbonssäure-anhydrid keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. Hs. Gubser und W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.