

Darstellung und Reaktionen der 2.2.3-Trimethyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäure*

Von

Maria Lipp†, F. Dallacker und Ilse Scholl

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 15. Februar 1967)

Die durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Camphandion-(2.3) in der Kälte entstehenden Substanzen werden durch Derivate charakterisiert und ihre Entstehung diskutiert.

Trägt man Camphandion-(2.3) (Campherchinon) (**1**) in eisgekühlte konz. Schwefelsäure ein, so resultiert in guter Ausbeute die wasserhaltige Form der 2.2.3-Trimethyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäure (**2 a**) vom Schmp. 68°, die beim längeren Stehen im Exsikkator über konz. Schwefelsäure in die wasserfreie Form **2 b** vom Schmp. 98° übergeht.

Manasse¹⁻³, Simonsen^{4, 5}, Bredt-Savelsberg⁶, Chakravarti⁷ und Datta⁸ lieferten wesentliche Beiträge zur Struktur der Ketosäure **2 a, b**. Behandelt man die wasserfreie Ketosäure **2 b** mit Methanol/Chlorwasserstoff, so entsteht in guter Ausbeute der Methylester **3 a**, der durch Einwirkung von LiAlH₄ leicht in das 1-Hydroxymethyl-2.2.3-trimethyl-cyclohexanol-(4) übergeführt werden kann.

Versuche, die Carbonylfunktion zu ketalisieren, verliefen unterschiedlich. Wegen der hohen Protonenempfindlichkeit der Ketale war

* Herrn Professor Dr. Friedrich Asinger zum 60. Geburtstag gewidmet.

† Verstorben am 12. Dezember 1966.

¹ O. Manasse und E. Samuel, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 3157 (1897).

² O. Manasse und E. Samuel, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 3258 (1898).

³ O. Manasse und E. Samuel, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3829 (1902).

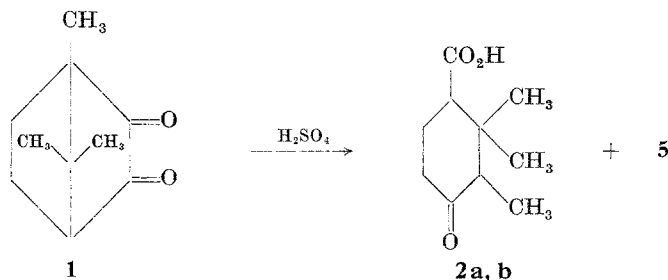
⁴ C. S. Gibson und J. L. Simonsen, J. chem. Soc. [London] **1925**, 127, 1294.

⁵ M. B. Bhagvat und J. L. Simonsen, J. chem. Soc. [London] **1927**, 77.

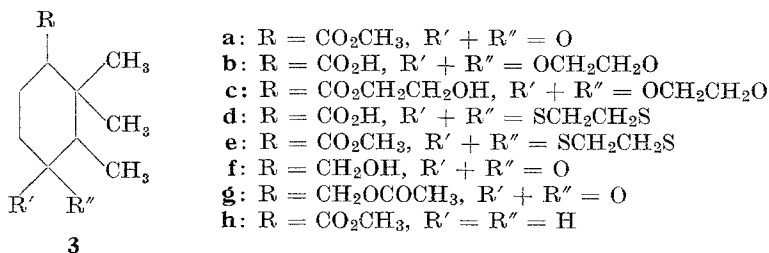
⁶ M. Bredt-Savelsberg, K. Zaunbrecher und L. Knieke, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1803 (1927).

⁷ R. N. Chakravarti, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1565.

⁸ B. B. Datta und J. C. Bardhan, J. chem. Soc. [London] **1963**, 62.



durch den gleichzeitig im Molekül vorhandenen Carboxylrest nicht mit hohen Ausbeuten an Ketalsäure zu rechnen. Läßt man auf die Ketosäure **2 b** Äthylenglykol in Gegenwart katalytischer Mengen Toluolsulfonsäure einwirken, so entsteht durch Abdestillieren des Reaktionswassers mittels Xylol die erwartete Ketalsäure **3 b** als farbloses Öl in 45proz. Ausbeute.



Destilliert man dagegen das überschüssige Äthylenglykol unter vermindertem Druck ab, so bildet sich in etwa 35proz. Ausbeute der Ketal-ester **3 c**. Durch längeres Stehen der Ketosäure **2 b** mit einem Überschuß an Äthandithiol entsteht bei Raumtemperatur die Thioketalsäure **3 d** in Form farbloser, leicht aus Äthanol/Wasser umkristallisierbarer Kristalle vom Schmp. 180° . Die Umwandlung der Säure **3 d** in den Methylester **3 e** mit Hilfe einer ätherischen Diazomethanlösung erfolgt fast quantitativ. Unterwirft man die Ketalsäure **3 b** der Einwirkung eines großen Überschusses an LiAlH_4 , so erhält man nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit verd. Schwefelsäure das Ketol **3 f**, das wegen seiner choleretischen Wirkung⁹ ein gewisses Interesse beansprucht. Auch die Darstellung des Ketolacetats **3 g** mit Acetanhydrid/Natriumacetat ist leicht zu verwirklichen.

Die Entschwefelung des Thioketalesters **3 e** mit Raney-Nickel in Äthanol ergab den 2.2.3-Trimethyl-cyclohexan-carbonsäuremethylester (**3 h**). Behandelt man die von *Chakravarti*¹⁰ auf einem anderen Reaktions-

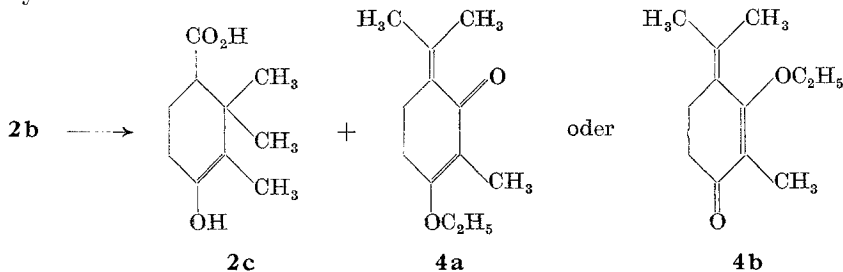
⁹ F. Dallacker, M. Pauling-Walther und M. Lipp, *Arzneim.-Forsch.* **12**, 652, 857 (1962).

¹⁰ R. N. Chakravarti, *J. Indian Chem. Soc.* **20**, 301 (1943); *Chem. Abstr.* **38**, 2027 (1944).

weg dargestellte 2.2.3-Trimethyl-cyclohexan-carbonsäure mit Diazomethan, so bildet sich ein Methylester, dessen Identität mit dem Ester **3 h** mit Hilfe der IR-Spektren eindeutig nachgewiesen werden konnte.

Versucht man, die Ketosäure **2 b** mit o-Ameisensäuretriäthylester in Gegenwart katalytischer Mengen Schwefelsäure in die Diäthylketalsäure überzuführen, so erhält man zwei Verbindungen. Behandelt man das in Äther aufgenommene Reaktionsgemisch mit wäßriger Na_2CO_3 -Lösung, so resultiert aus der ätherischen Phase nach Abdestillieren des Lösungsmittels eine farblose aus *n*-Pentan umkristallisierbare Verbindung vom Schmp. 78° , deren IR-Spektrum und Analyse die Struktur eines Enoläthers (**4 a**) erweist. Auch die Lage der Enoläthergruppe in Konjugation zur Isopropylidengruppe, also die Struktur **4 b**, ist denkbar. Die leichte Bildung von Enoläthyläthern beobachtete *Arbusow*¹¹ bei Ketalisierungsversuchen am Pulegon und Menthon.

Säuert man dagegen die wäßrige Natriumcarbonatlösung an, so entsteht ein Öl vom Sdp.₄ 170° , das zu farblosen Kristallen vom Schmp. 71° erstarrt. Die Summenformel spricht zwar für das Vorliegen der wasserfreien Ketosäure **2 b**, doch zeigen die Mischschmelzpunkte mit der wasserhaltigen und der wasserfreien Ketosäure eindeutige Depressionen. Auf Grund der positiven FeCl_3 -Reaktion, schwache Orangefärbung, nehmen wir das Vorliegen der Enolsäure **2 c** an. Diese Säure läßt sich, im Gegensatz zur Ketosäure **2 a, b**, nicht aus Wasser umkristallisieren und ist erst nach Zusatz von verd. Schwefelsäure zum bekannten Ketosäure-phenylhydrazon kondensierbar.



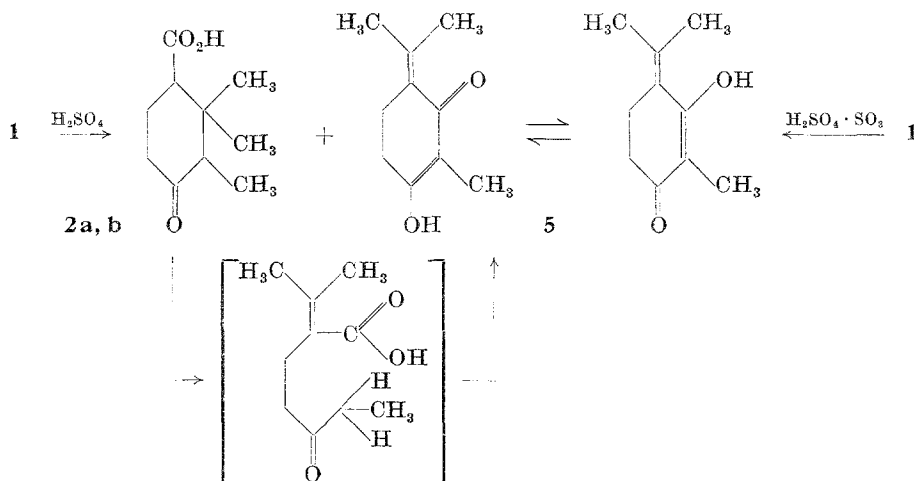
Löst man den Enoläther **4 a, b** in wenig Äthanol und säuert an, so resultiert nach vorsichtigem Eindampfen und Waschen des Rückstands mit Wasser die Substanz **5**, Schmp. 112° , die bereits bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Camphandion-(2.3) (**1**) von *Manasse*^{1, 2} isoliert und als Isomeres des Campherchinons, also als „Isocampherchinon“ bezeichnet worden war. Die richtige Struktur des Diketons **5** wurde 1960 von *Levine* aufgestellt¹² und 1962 von *Spencer* durch Synthese bewiesen¹³.

¹¹ A. E. *Arbusow*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3303 (1907).

¹² S. G. *Levine*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2556 (1960).

¹³ T. A. *Spencer* und M. D. *Newton*, Tetrahedron Letters **22**, 1019 (1962).

Durch unsere Versuche konnte die bisher bestehende Auffassung, daß durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Camphandion-(2.3) gleichzeitig die Ketosäure **2** und das „Isocampherchinon“ (**5**) entstehen, dahingehend revidiert werden, daß die Ketosäure **2** die Zwischenstufe und das Diketon **5** das thermodynamisch stabilste Produkt darstellt:



Über die Triebkraft dieser Reaktion kann jedoch noch keine Aussage gemacht werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Unterstützung dieser Arbeit vielmals gedankt.

Experimenteller Teil

Von sämtlichen Verbindungen wurden IR-Spektren aufgenommen. Die gefundenen Absorptionsbanden stimmen mit den erwarteten weitgehend überein. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

D-Camphandion-(2.3) (Campherchinon) (1): Unter intensivem Rühren versetzt man eine Lösung von 200 g D-Campher und 200 cm³ Ac_2O mit 240 g pulv. SeO_2 , erhitzt 8 Stdn. auf 140–150° (Badtemp.) und filtriert noch heiß vom Selen ab. Beim Erkalten scheidet sich bereits ein großer Teil des Diketons kristallin ab. Restliche Mengen erhält man durch Einrühren der Mutterlauge in 5 l Wasser. Man saugt ab und kristallisiert aus Benzin (Sdp. 80–100°) um. Goldgelbe Kristalle, Schmp. 198–199°, werden in 85proz. Ausbeute (185 g) erhalten.

2.2.3-Trimethylcyclohexanon-(4)-carbonsäure (2a, b): Unter Rühren gibt man im Verlaufe von 30 Min. 40 g pulv. Camphandion-(2.3) (**1**) in 400 cm³ auf 0° abgekühlte konz. H_2SO_4 , gießt die leicht braun gefärbte Lösung nach kurzer Zeit auf Eis; dabei scheidet sich ein Teil der Säure als klebrige Masse ab, die

nach einiger Zeit erstarrt. Aus der Mutterlauge kristallisieren vor allen Dingen nach Aussalzen mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ weitere Mengen der Ketosäure aus.

2 a: Farbl. Substanz vom Schmp. $68-69^\circ$; Sdp.₃ 150° . Ausb. 50% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 59,38, H 8,97. Gef. C 59,31, H 9,08.

2 b: Durch Umkristallisieren aus Ligroin oder durch längeres Trocknen im Exsikk. über konz. H_2SO_4 erhält man die wasserfr. Säure in Form farbloser Nadeln und Spieße vom Schmp. 98° .

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Ber. C 65,19, H 8,75. Gef. C 65,11, H 8,91.

2.2.3-Trimethyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäuremethylester (3 a): Unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Kühlung leitet man in eine Lösung der wasserfr. Säure **2 b** und der 10fachen Menge absol. Methanol bis zur Sättigung HCl ein, erhitzt 6—8 Stdn. unter Rückfluß und gießt den Kolbeninhalt in eine 30proz. Na_2CO_3 -Lösung. Man saugt sofort(!) ab, wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und kristallisiert aus heißem Wasser um. Farbl. Kristalle vom Schmp. $82-83^\circ$ werden in 45proz. Ausb. erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Ber. C 66,64, H 9,15. Gef. C 66,51, H 9,28.

1-Hydroxymethyl-2.2.3-trimethyl-cyclohexanol-(4): Unter Feuchtigkeitsausschluß läßt man zu einer intensiv gerührten Suspension von 0,1 Mol LiAlH_4 und 500 cm^3 absol. Äther eine Lösung von 19,8 g Methylester **3 a** und 300 cm^3 absol. Äther tropfen, erhitzt nach erfolgter Zugabe noch 4 Stdn. unter Rückfluß und zersetzt das mit Eis gekühlte Reaktionsgemisch zunächst durch tropfenweise Zugabe von Essigester, dann von 50proz. Äthanol. Man gießt in Eis/Wasser, löst die ausgefallenen Hydroxide durch Zugabe von verd. H_2SO_4 , trennt die äther. Schicht ab, äthert die wäßrige Phase aus, wäscht die vereinigten äther. Extrakte mit Wasser neutral, trocknet über MgSO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Destillation des Rückstands gibt in 56proz. Ausbeute ein Öl vom Sdp.₃ 143° , das zu farblosen Kristallen, Schmp. 78° , erstarrt.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Ber. C 69,72, H 11,70. Gef. C 69,50, H 11,53.

Äthylenketsäure 3 b: Man erhitzt eine Lösung von 15 g Ketosäure **2 b**, 6 g Äthylenglykol, 0,5 g p-Toluolsulfonsäure und 100 cm^3 Xylol 5—6 Stdn. am Wasserabscheider und reinigt den Rückstand durch Vakuumdestillation. Dabei wird in 45proz. Ausb. ein farbloses Öl vom Sdp.₂ 120° erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Ber. C 63,13, H 8,83. Gef. C 62,72, H 8,67.

Äthylenketsäure 3 c: Im Verlaufe von 4—5 Stdn. destilliert man bei 1—2 Torr ein Gemisch von 10 g Ketosäure **2 b**, 210 cm^3 Äthylenglykol und 300 mg p-Toluolsulfonsäure. Der Ketaleser destilliert bei 2 Torr und 163° als leicht grün gefärbtes Öl ab; Ausb. 35% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Ber. C 61,74, H 8,88. Gef. C 61,58, H 8,89.

Äthylendithioketsäure 3 d: Man läßt unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eine Lösung von 10 g Ketosäure **2 b**, 15 g Äthandithiol und 300 mg p-Toluolsulfonsäure 14 Tage bei Raumtemp. stehen, saugt das farblose Kristallgemisch scharf ab und kristallisiert aus 50proz. Äthanol um. Schmp. 180° , Ausbeute 36%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$. Ber. C 55,37, H 7,75. Gef. C 55,34, H 8,01.

Äthylendithioketalsäuremethylester 3 e: Man versetzt eine überschüssige äther. Diazomethanolösung bei 0° unter Rühren portionsweise mit dem Thio-ketal **3 d**, gelöst in Äther, setzt das Rühren 12 Std. bei Raumtemp. fort, filtriert und engt das Filtrat zur Trockene ein. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (2:1) entstehen in 91proz. Ausbeute farblose Nadeln vom Schmp. 80°.

$C_{13}H_{22}O_2S_2$. Ber. C 56,92, H 8,08. Gef. C 56,54, H 7,86.

1-Hydroxymethyl-2.2.3-trimethyl-cyclohexanon-(4) (3 f): Darstellung analog 1-Hydroxymethyl-2.2.3-trimethylcyclohexanol-(4) aus der Äthylenketalsäure **3 b** und $LiAlH_4$ in Äther. Farbloses Öl, Sdp.₂ 125° (67% Ausb.).

IR-Spektrum: $\nu_{CH_2OH} = 2,95 \mu$ (3390 cm^{-1}); $\nu_{CO} = 5,99 \mu$ (1669 cm^{-1})

$C_{10}H_{18}O_2$. Ber. C 70,54, H 10,66. Gef. C 70,49, H 10,55.

1-Acetoxyethyl-2.2.3-trimethylcyclohexanon-(4) (3 g): Man erhitzt 1 g Ketol **3 f**, 10 cm³ Ac_2O und 2 g frisch geschmolzenes Natriumacetat 1 Stde. unter Rückfluß, setzt bei Raumtemp. 100 cm³ Wasser zu, äthert aus, wäscht den äther. Extrakt mit verd. $NaHCO_3$ -Lösung und anschließend mit Wasser neutral, trocknet über $MgSO_4$, filtriert und dampft ein. **3 g** hat den Sdp.₂ 90°; Ausb. 70% d. Th.

IR-Spektrum: $\nu_{Ester-CO} = 5,75 \mu$ (1739 cm^{-1}); $\nu_{Keton-CO} = 5,82 \mu$ (1718 cm^{-1}).

$C_{12}H_{20}O_3$. Ber. C 67,89, H 9,50. Gef. C 67,42, H 9,51.

2.2.3-Trimethylcyclohexancarbonsäuremethylester (3 h): Eine intensiv gerührte Lösung von 10 g Äthylendithioketalester **3 e** und 950 cm³ Äthanol versetzt man mit 100 g Raney-Nickel, erhitzt 10 Std. unter Rückfluß, filtriert ab, wäscht mit Äthanol nach, vereinigt die äthanol. Lösungen und dampft ein. Das farblose Öl, Sdp.₁₅ 97°, bildet sich in 42proz. Ausbeute.

$C_{11}H_{20}O_2$. Ber. C 71,69, H 10,94. Gef. C 71,51, H 10,68.

Enolsäure 2 c und *2-Methyl-3-oxo-4-isopropyliden-cyclohexen-(1)-äthyl-äther (4 a)* bzw. *2-Methyl-3-äthoxy-4-isopropyliden-cyclohexen-(2)-on (4 b)*: Unter Feuchtigkeitsausschluß läßt man eine Lösung von 10 g Ketosäure **2 b**, 9 g o-Ameisensäuretriäthylester, 13 g absol. Äthanol und 1 Tropfen konz. H_2SO_4 7 Tage bei Raumtemp. stehen, nimmt in Äther auf, wäscht mit verd. Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser neutral.

2 c: Man vereinigt die wäßrigen Phasen, säuert mit verd. H_2SO_4 und reinigt das anfallende dunkle Öl durch Destillation unter vermindertem Druck. Farbloses Öl vom Sdp.₄ 170°, das zu farblosen Kristallen vom Schmp. 71° erstarrt. $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol: orange.

$C_{10}H_{16}O_3$. Ber. C 65,19, H 8,75. Gef. C 65,09, H 8,64.

4: Die neutrale äther. Lösung trocknet man über $MgSO_4$ und destilliert das Lösungsmittel ab. Den Rückstand kristallisiert man aus *n*-Pentan um. Farblose Kristalle vom Schmp. 78°. Ausb. 40% d. Th.

$C_{12}H_{18}O_2$. Ber. C 74,19, H 9,34. Gef. C 74,22, H 9,27.

„Isocampherchinon“ (5)

a) Unter intensivem Rühren versetzt man 400 g 5% SO_3 enthaltende auf -3° abgekühlte konz. H_2SO_4 portionsweise mit 40 g pulv. Camphandion-(2.3), das schnell in Lösung geht. Etwa 30 Min. nach beendeter Zugabe gießt man auf ca. 2 kg Eis. Durch Anreiben kristallisiert die zunächst vorliegende zähflüssige Substanz im Verlaufe einer Stunde. Man saugt ab wäscht mit Wasser nach und trocknet im Exsikkator. Ausb. 27 g (68% d. Th.).

b) Man löst 1 g Enoläther **4 a** oder **4 b** in wenig Äthanol und säuert mit verd. H_2SO_4 an. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Waschen mit Wasser hinterbleiben perlmutterartig glänzende Blättchen vom Schmp. 112° . Ausb. 62% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Ber. C 72,26. H 8,49. Gef. C 71,82 H 8,37.

„Isocampherchinon“-phenylhydrazon: Man erwärmt äquimolare Mengen des Isocampherchinons (5) und frisch dest. Phenylhydrazin in 50proz. Essigsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Farblose Kristalle vom Schmp. $169\text{--}170^\circ$.