

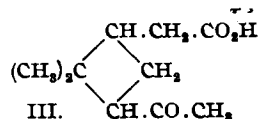
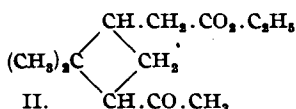
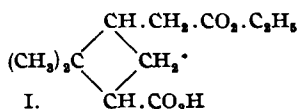
266. P. C. Guha und P. L. Narasimha Rao: Synthetische Versuche in der Pinan-Gruppe, IV. Mitteil.: Versuche zur Synthese von Pinonsäure. Synthese von *trans*-2.2-Dimethyl-3-acetyl-cyclobutan-carbonsäure-(1). Die Konstitution der Ketocarbonsäure $C_{10}H_{16}O_3$ von Fujita. Eine kurze Mitteilung über die Synthese von Nopinon und Verbenon.

[Aus d. Abteil. für organ. Chemie d. Indian Institute of Science, Bangalore.]

(Eingegangen am 20. Juni 1938.)

In drei Richtungen beabsichtigten wir die Totalsynthese in der Pinan-Reihe zu vervollständigen: durch die Synthese 1) von Verbanon aus der von uns synthetisch dargestellten Pinononsäure, 2) von Pinonsäure, was eine Totalsynthese von α - und δ -Pinen bedeuten würde¹⁾, und 3) von Nopinon; dies wäre ein Beitrag zur Totalsynthese von α - und β -Pinen²⁾. Die erste Versuchsreihe mußte in Anbetracht der Synthese von Verbanon aus Pinononsäure durch Komppa und Klami³⁾ unterbleiben.

In den vorangehenden Mitteilungen ist über die beiden, in unserem Laboratorium ohne Erfolg angewandten Methoden zur Synthese von Pinonsäure berichtet worden. Nach dem dritten nunmehr versuchten Verfahren wollten wir den sauren Pinsäureester I darstellen, welcher sich mit Hilfe der Blaiseschen Reaktion nach dem folgenden Schema in Pinonsäure (III) umwandeln lassen sollte.



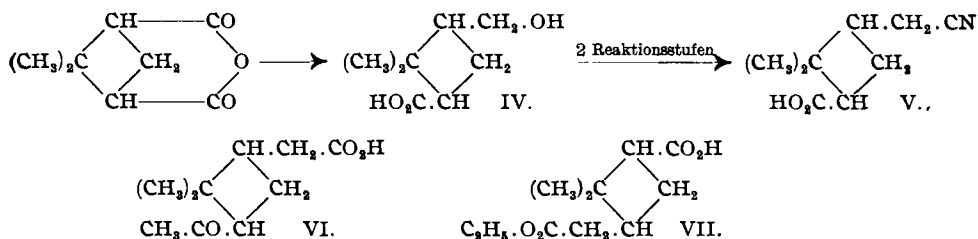
Wie in Mitteilung III dieser Reihe angegeben wurde⁴⁾, nahmen die Versuche zur Synthese von *cis*-Pinsäure aus *cis*-Norpinsäureanhydrid einen unerwarteten Verlauf, da die Reduktion des Anhydrids mit Natrium und Alkohol nicht das entsprechende Lacton, sondern nur die *trans*-Oxysäure IV ergab, welche über das Bromid und das Nitril in *trans*-Pinsäure übergeführt wurde. Wenn auch so die Synthese von *cis*-Pinonsäure nicht möglich war, so schien es doch wünschenswert, *trans*-Pinonsäure (VI) darzustellen, um die Befunde von Delépine⁵⁾ zu prüfen, wonach die flüssige, bei der Oxydation von Pinen entstehende Pinonsäure das *trans*-Isomere ist, welches auch beim Behandeln der festen *cis*-Form mit Alkali entsteht. Die Synthese von *trans*-Pinonsäure aus dem Nitril V durch Einwirkung von Methylzinkjodid auf das Säurechlorid und Hydrolyse des Ketonitrils konnte nicht durchgeführt werden, da nicht nur die Reduktion von *cis*-Norpinsäureanhydrid zur Oxysäure IV, sondern auch die folgenden Reaktionsstufen ungenügende Ausbeuten lieferten. Da gezeigt worden ist, daß synthetische Pinsäure identisch mit der durch Abbau von α -Pinen erhaltenen ist, haben wir sie als geeignetstes Ausgangsmaterial für die Synthese von *trans*-Pinonsäure über den Mono-ester VII gewählt, dessen Säurechlorid der Blaise-Mairschen Reaktion unterworfen werden soll.

¹⁾ vergl. Ruzicka u. Trebler, *Helv. chim. Acta* **3**, 756 [1920]; **4**, 666 [1921]; **7**, 489 [1924]. ²⁾ vergl. Wallach, *A.* **357**, 49 [1907]; **363**, 9 [1908].

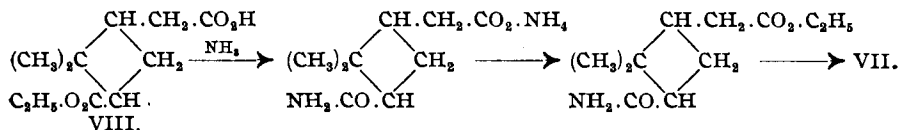
³⁾ *B.* **70**, 788 [1937].

⁴⁾ Guha, Ganapathi u. Subramanian, *B.* **70**, 1505 [1937].

⁵⁾ *Bull. Soc. chim. France* [5] **3**, 1369 [1936].

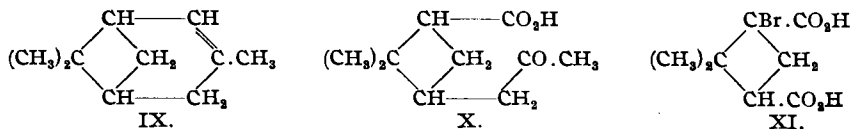


Bekanntlich wird eine an einem sekundären Kohlenstoffatom stehende Carboxylgruppe leichter verestert als eine an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundene⁶⁾; es wurde daher versucht, den sauren Ester VII durch teilweise Veresterung der Pinsäure darzustellen. Bei Zugabe von genau einem Mol. Alkohol zu Pinsäuredichlorid war die Ausbeute an saurem Ester VII sehr schlecht (etwa 5%); es entstanden hauptsächlich Pinsäure und der Di-ester. Dagegen ging die teilweise Hydrolyse von Pinsäurediäthylester äußerst leicht und immer mit einer Ausbeute von über 80% vonstatten. Diese auffällige Leichtigkeit, mit welcher die Estergruppe am sekundären Kohlenstoffatom hydrolysiert wird (diese ist möglicherweise z. Tl. die Ursache der geringen Ausbeute bei der Darstellung des sauren Esters VII durch teilweise Veresterung), geht auch daraus hervor, daß die Oxydation von Pinonester mit Alkalihypobromit, bei der die Bildung des sauren Esters VII erwartet wurde, nur Pinsäure ergab. Da der saure Ester VIII in guter Ausbeute erhalten wurde, wurde versucht, ihn, wie folgt, in den Mono-ester VII umzuwandeln:



Bei der Behandlung des sauren Esters VIII mit alkoholischem Ammoniak entstand nicht das erwartete Amid, sondern merkwürdigerweise hauptsächlich der Di-ester; mit starkem wäßr. Ammoniak trat Hydrolyse ein, und es entstand Pinsäure. Die Darstellung des Monoesters VII auf andere Weise in guter Ausbeute ist in Arbeit.

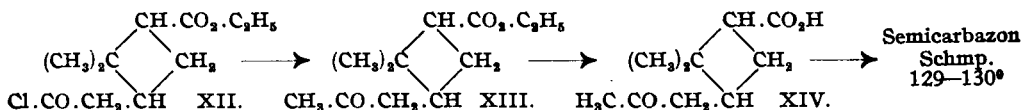
Kürzlich hat Fujita⁷⁾ aus dem Öl von *Orthodon lanceolatum* einen Kohlenwasserstoff „Orthoden“ isoliert, welcher bei der Oxydation mit Permanganat eine Ketocarbonsäure $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ gab; diese liefert nach diesem Autor mit Alkalihypobromit Bromnorpinsäure (XI). Auf Grund dieser Zusammenhänge kommt dem Kohlenwasserstoff Formel IX, der Ketosäure Formel X zu.



⁶⁾ Bone, Sudborough u. Sparkling, Journ. chem. Soc. London **85**, 536 [1904]; Blaise, Bull. Soc. chim. France [2] **21**, 647 [1899].

⁷⁾ Journ. chem. Soc. Japan **54**, 1811 [1933].

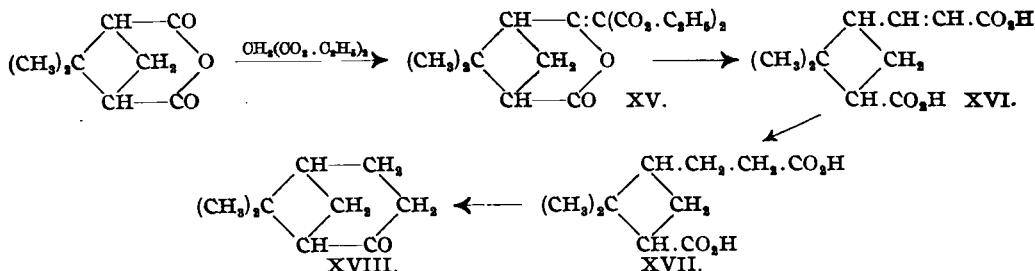
Wie man sieht, trägt dieser neue Kohlenwasserstoff, der das Norpinen-Skelett enthält, die Methylgruppe an einer für die übliche Atomgruppierung bei den Terpenen ungewöhnlichen Stelle. Da die Richtigkeit der Konstitution IX völlig von der Konstitution der Ketosäure X abhängt, haben wir die Synthese einer Verbindung der Konstitution X durch Anwendung der Blaise-Reaktion auf das Säurechlorid XII des sauren Esters VIII durchgeführt; hierbei wurde der Ketoester XIII gebildet, der bei der Hydrolyse die freie Säure XIV gibt. Die Verschiedenheit der so erhaltenen Säure von *trans*-Pinonsäure bestätigt die Konstitution XIV.



Die Eigenschaften der Säure XIV scheinen von denen der Ketosäure von Fujita (Schmp. 129—130°; Semicarbazon Schmp. 116—118°) verschieden zu sein, welcher die *cis*-Konfiguration zukommen dürfte, vorausgesetzt, daß die dem Kohlenwasserstoff zugesprochene Konstitution IX richtig ist.

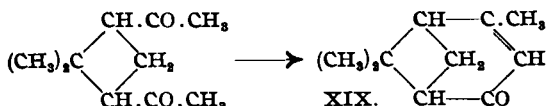
Die Synthese einer Verbindung der Struktur IX zwecks Prüfung ihrer Identität mit Orthoden ist im Gange.

Nopinon: Die Synthese von Nopinon (XVIII) wurde nach folgendem Schema versucht:



Da schon die Ausbeute an XV sehr gering war, mußte die Methode aufgegeben werden⁸⁾. Dann wurde die Synthese der Säure XVI, ausgehend von dem durch Abbau der in unserem Laboratorium dargestellten *trans*-Pinsäure erhaltenen Norpinsäure-Halbaldehyd, durchgeführt. Dieser kondensiert sich mit Malonsäure zur ungesättigten Säure XVI, die bei der katalytischen Reduktion eine gesättigte Säure, vermutlich XVII, gibt. Wir sind mit der Beschaffung genügender Mengen Norpinsäure-Halbaldehyd beschäftigt, um diese Synthese zu Ende zu führen.

Über die Synthese von Verbenon: Norpinsäure-dichlorid gab bei der Reaktion nach Blaise mit Methylzinkjodid bei genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen neben anderen Produkten ein Krystallisat vom Schmp. 103—105°, anscheinend ein Diketon. Dessen Umwandlung in Verbenon ist in Arbeit.



⁸⁾ vergl. Proc. Indian Sci. Cong. 1936, 190.

Beschreibung der Versuche.

Die für die Untersuchung benötigte Pinsäure wurde durch Behandeln von *cis*-Pinonsäure mit Alkalihypobromit⁹⁾ bereitet und durch wiederholte Fraktionierung ihres Äthylesters sorgfältig gereinigt; die bei 123° bis 125°/5 mm siedende Fraktion wurde aufgefangen.

trans-2.2-Dimethyl-cyclobutan-carbonsäure-(1)-[essigsäure-(3)-äthylester] (VII).

Zu einer Lösung von 20 g Pinsäuredichlorid in 50 ccm trockenem Petroläther wurden 3.9 g Alkohol, verdünnt mit 10 ccm Petroläther, gegeben. Nach 1/2 Stde. wurde der Petroläther abdestilliert, der Rückstand vorsichtig mit einer eiskalten verd. Natriumbicarbonatlösung behandelt und 1 Stde. stehengelassen. Das Produkt wurde dann durch Behandeln mit Äther von dem bei der Reaktion gebildeten Di-ester befreit und sorgfältig mit kalter 50-proz. Schwefelsäure angesäuert. Die in Freiheit gesetzte Säure wurde durch wiederholte Petrolätherbehandlung ausgezogen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels 2-mal fraktioniert. Ausb. 1 g. Das Öl siedete bei 161—162°/5 mm, 168—170°/7 mm, 210—215°/15 mm. Es enthielt nach der ersten Fraktionierung noch etwa 8% Pinsäure.

0.1967 g Sbst. verbr. 8.4 ccm 0.1095-n. Bariumhydroxyd.

$C_{11}H_{18}O_4$. Ber. Äquiv.-Gew. 214. Gef. Äquiv.-Gew. 214.

Das Öl ist eine sirupartige Flüssigkeit, die in allen üblichen Lösungsmitteln einschließlich Petroläther leicht löslich ist.

trans-2.2-Dimethyl-1-carbäthoxy-cyclobutan-essigsäure-(3) (VIII).

Eine Lösung von 242 g Pinsäurediäthylester in 250 ccm Alkohol wurde mit einer Lösung von 38 g Kaliumhydroxyd in 40 ccm Wasser und 250 ccm Alkohol im Verlauf einer Stde. tropfenweise unter gutem Schütteln und Kühlen in fließendem Wasser versetzt. Nach 1-stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde aus dem schwach lackmus-alkalischen Ansatz der überschüssige Alkohol im Vak. vollständig entfernt, der zurückgebliebene Di-ester (69 g) ausgezogen und der Kolbeninhalt mit eiskalter 50-proz. Schwefelsäure angesäuert. Der sich ausscheidende saure Ester wurde ausgezogen, mit wenig Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat gut getrocknet und fraktioniert. Die bei 158—160°/5 mm siedende Fraktion wurde aufgefangen. Ausb. 161 g. Im Destillierkolben blieb ein wenig Pinsäure zurück.

0.1427 g Sbst.: 0.3227 g CO_2 , 0.1090 g H_2O . — 0.0843 g Sbst. verbr. 3.6 ccm 0.1095-n. Bariumhydroxyd.

$C_{11}H_{18}O_4$. Ber. C 61.7, H 8.4, Äquiv.-Gew. 214.

Gef. „ 61.65, „ 8.48, „ 214.

Der saure Ester ist sehr dickflüssig (d_{20}^{20} 1.0693; n_D^{20} 1.4532; Mol.-Refr. 53.9; M_{LD} 54.15) und leicht löslich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln einschließlich Petroläther, jedoch wenig löslich in heißem Wasser. Bei langem Stehenlassen zeigt er Neigung, sich zu Pinsäure zu zersetzen.

trans-2.2-Dimethyl-1-carbäthoxy-cyclobutan-acetylchlorid-(3) (XII) wurde durch 1-stdg. Erwärmen von 32 g des sauren Esters, 15 ccm

⁹⁾ Baeyer, B. 29, 25 [1896].

Benzol und 11 ccm Thionylchlorid auf dem Wasserbade erhalten. Nach Entfernen des Benzols destilliert das Produkt glatt bei 118°/4.5 mm. Ausb. 31 g.

2.2-*trans*-Dimethyl-1-carbäthoxy-cyclobutan-acetamid-(3) wurde leicht erhalten beim Eingießen von 0.5 g des oben beschriebenen Säurechlorids in Ammoniakflüssigkeit und durch Krystallisieren aus verd. Alkohol rein in farblosen glänzenden Blättchen gewonnen. Schmp. 97°. Dicke Platten aus Benzol.

0.1787 g Sbst.: 11.8 ccm N₂ (24°, 687 mm).

C₁₁H₁₉O₃N. Ber. N 6.6. Gef. N 6.7.

Das Anilid des Mono-esters wurde durch Versetzen von 0.4 g Anilin in 1 ccm Benzol mit 0.25 g des Säurechlorids in 1 ccm Benzol erhalten. Nach Entfernen des Benzols und des Anilinüberschusses mit verd. Schwefelsäure siedete das Anilid bei 218—220°/3 mm und geringer Zersetzung. Es ist ein heller zäher Stoff, der leicht fest wird.

trans-2.2-Dimethyl-3-acetonyl-cyclobutan-carbonsäure-(1)-äthylester (XIII).

16.6 g Säurechlorid XII wurden in 20 ccm trockenem Benzol gelöst und bei 0° allmählich tropfenweise zu einer Lösung von Methyl-zinkjodid (aus 21 g Zink-Kupferpaar, 10 ccm Benzol, 5 ccm Methyljodid und 5 ccm Äthylacetat) gegeben. Nachdem 1 Stde. auf 0° gekühlt war, wurde 15 Min. bei Zimmertemperatur gehalten und dann durch verd. Schwefelsäure und Eis zersetzt. Die abgeschiedene Benzolschicht wurde mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels lieferte der Rückstand eine bei 120—124°/5 mm (6.1 g) und eine bei 180—210°/4 mm siedende Fraktion. Die erstgenannte wurde in der üblichen Weise in ein Semicarbazon übergeführt und nach Entfernen des Alkohols mit Wasserdampf destilliert. Es ging eine Flüssigkeit über, während das Semicarbazon im Rückstand blieb. Dieses krystallisierte aus verd. Alkohol in dünnen, glänzenden Platten vom Schmp. 133—134°.

0.1321 g Sbst.: 20.2 ccm N₂ (23°, 687 mm).

C₁₃H₂₃O₃N₃. Ber. N 15.61. Gef. N 15.64.

Das mit Wasserdampf flüchtige Öl schien Pinsäure-methyläthylester zu sein.

Der Keto-ester wurde aus dem Semicarbazon durch Behandeln mit Oxalsäure in der üblichen Weise erhalten. Er siedete bei 118—119°/5 mm.

0.1071 g Sbst.: 0.2666 g CO₂, 0.99 g H₂O.

C₁₂H₂₀O₃. Ber. C 67.9, H 9.4. Gef. C 67.89, H 10.2.

trans-2.2-Dimethyl-3-acetonyl-cyclobutan-carbonsäure-(1) (XIV) wurde aus dem Ester durch 1-stdg. Behandeln mit einer äquivalenten Menge kalter alkohol. Kalilauge erhalten. Blaßgelbes, dickes Öl.

0.2450 g Sbst.: 12.3 ccm 0.1095-n. Bariumhydroxyd.

C₁₀H₁₆O₃. Ber. Äquiv.-Gew. 184. Gef. Äquiv.-Gew. 186.

Die Verbindung bildet leicht ein aus Alkohol krystallisierendes Semicarbazon; Schmp. 186—187°. Der Misch-Schmelzpunkt mit Pinonsäure-semicarbazon (Schmp. 204°) zeigte eine Erniedrigung auf 153—168°.

0.1476 g Sbst.: 25 ccm N₂ (23°, 687 mm).

C₁₁H₁₉O₃N₃. Ber. N 17.43. Gef. N 17.32.

Hr. K. Ganapathi hat dem Jüngeren von uns (P. L. N.) seine reichen experimentellen Erfahrungen auf diesem Arbeitsgebiet bereitwillig zur Verfügung gestellt, wofür ihm herzlich gedankt sei.