

### 342. Yasuhiko Asahina und Morizo Ishidate: Über das Vorkommen der $\pi$ -Oxy-Derivate im Campherol.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 11. Oktober 1933.)

Vor einiger Zeit haben wir<sup>1)</sup> berichtet, daß der 5-Oxy-campher aus Campherol bei energischer Oxydation mit Bichromat-Schwefelsäure in der Hauptsache 5-Oxo-campher (Schmp. 210<sup>0</sup>) liefert. Unter milderen Bedingungen resultierte ein niedriger schmelzendes Produkt (labiler 5-Oxo-campher), das gegen Permanganat und Brom unbeständig und leicht autoxydabel war. Damals schrieben wir die ungesättigte Natur dieses Produktes dem Gehalt an einer Enolform des 5-Oxo-camphers zu; der aus der letzteren durch weitere Oxydation erhaltenen Säure gaben wir die Zusammensetzung  $C_{10}H_{14}O_4$  und die Konstitution der Trimethyl-(1.5.5)-cyclopentan-dion-(2.4)-essigsäure.

Als wir jedoch größere Mengen Ausgangsmaterial verarbeiteten, erkannten wir bald, daß der sog. labile 5-Oxo-campher ein ziemlich kompliziertes Gemisch von struktur-isomeren Verbindungen ist. Die für Trimethyl-(1.5.5)-cyclopentan-dion-(2.4)-essigsäure gehaltene Säure ist kein einheitliches Produkt und deshalb aus der Literatur zu streichen. Aus den durch Autoxydation des Oxo-campher-Gemisches erhaltenen, sauren Produkten konnten wir nunmehr zwei scharf definierte, isomere Verbindungen von der Formel  $C_{10}H_{14}O_3$  isolieren. Die beiden sind gesättigte Monoketo-carbonsäuren und lassen sich auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Wasser von einander trennen. Die schwerer lösliche Substanz (A-Säure) ist schwach rechts-drehend und schmilzt bei 249–250<sup>0</sup>, während die leichter lösliche (B-Säure) stärker rechts-drehend ist und bei 269–270<sup>0</sup> schmilzt. Bei der Wolffschen Reduktion der beiden Säuren wurden zwei Säuren von der Zusammensetzung  $C_{10}H_{16}O_2$  erhalten, die zueinander im Verhältnis optischer Antipoden standen.

Wie aus der Tabelle auf S. 1674 ersichtlich, darf man wohl schließen, daß unsere A-Säure mit der Iso-ketopinsäure von Wedekind<sup>2)</sup> und unsere B-Säure mit der Keto-dihydro-teresantalsäure (2-Keto- $\pi$ -apocamphan-7-carbonsäure) von Hasselström<sup>3)</sup> identisch ist. Ferner sind die beiden Säuren diastereomere Verbindungen, die beim Ersatz ihrer Ketogruppe durch Methylen enantiomorphe  $\pi$ -Apocamphan-7-carbonsäuren liefern. Bei weiterer Oxydation gibt die A-Säure *trans*(*d*)-Camphotricarbonsäure<sup>4)</sup>, so daß der Schluß berechtigt erscheint, daß die  $\pi$ -Carboxylgruppe derselben zum Cyclopentanon-Kern in *trans*-Stellung (III) steht. Obwohl wir aus den Oxydationsprodukten der B-Säure die *cis*(*d*)-Camphotricarbonsäure noch nicht isolieren konnten, nehmen wir doch wegen der Bildung der stereoisomeren  $\pi$ -Apocamphan-7-carbonsäure in ihr die *cis*-Stellung (IV) an.

Hiernach enthält das Campherol (Umwandlungsprodukt des Camphers im Tierkörper), außer den schon bekannten Bestandteilen: 3-Oxy-campher und 5-Oxy-campher<sup>5)</sup>, wenigstens noch zwei  $\pi$ -Oxy-campher (I und II).

1) Asahina u. Ishidate, B. **64**, 188 [1931].

2) B. **56**, 1557 [1923]; vergl. auch C. **1931**, II 1412.

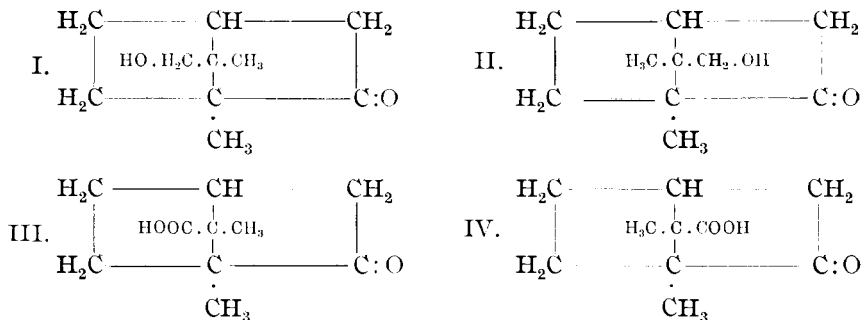
3) Journ. Amer. chem. Soc. London **53**, 1097 [1931].

4) Kipping, Journ. chem. Soc. London **69**, 952.

5) B. **61**, 533 [1928].

A-Säure	Iso-ketopinsäure	B-Säure	Keto-dihydro-teresantalsäure
Schmp. 249—250° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = +3.17°	Schmp. 249—250° (Hasselström), Schmp. 245° (Wedekind) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = ± 0°	Schmp. 269—270° (aus Wasser), 272° (aus Benzol) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> = +64.4°, +67.2°	Schmp. 269—270° (aus Wasser) (Hasselström) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> = —55.0°
Phenyl-hydraxon: Schmp. 205°	Phenyl-hydraxon: Schmp. 200° (Wedekind)	—	—
Semicarbazon: Schmp. 255°	Semicarbazon: Schmp. 253° (Hasselström)	Semicarbazon: Schmp. 204—205° (nach wiederholt. Umlösen 215—216°)	Semicarbazon: Schmp. 204—205°
Reduzierte Säure C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> : Schmp. 231° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>27</sup> = —18.16°	$\pi$ -Apocamphan-7-carbonsäure: Schmp. 226—227° (korr. 229—230°) [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = ± 0°	Reduzierte Säure C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> Schmp. 231° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +18.0°	$\pi$ -Apocamphan-7-carbonsäure: Schmp. 229—230° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = ± 0°

Bei milderer Oxydation des Campherols werden die letzteren zunächst in ein Aldehyd-Gemisch übergeführt, das sich dann rasch zu den beiden 2-Keto- $\pi$ -apocamphan-7-carbonsäuren autoxydiert. In der Tat läßt sich aus dem sog. labilen 5-Oxy-campher mittels Bisulfits eine Substanz herauslösen, die im freien Zustand schnell in ein Gemisch der Säuren A und B (s. o.) übergeht. Dieses Aldehyd-Gemisch liefert stufenweise Mono- und Disemicarbazone. Es gelang aber noch nicht, diese Semicarbazone in ihre beiden Komponenten zu zerlegen. Besonders zu betonen ist, daß der so leicht autoxydierbare Aldehyd, genau so wie manche aromatische Aldehyde, Fehling'sche Lösung, sowie ammoniakalische Silberlösung nicht reduziert.



### Beschreibung der Versuche.

#### Oxo-campher-Gemisch.

Als Ausgangsmaterial bedienten wir uns des Oxy-campher-Präparats vom Schmp. 220—222° und [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +42—44°, welches durch wiederholtes Umkrystallisieren des Campherols aus Ligroin vollständig von 3-Oxy-

campher<sup>6)</sup> befreit worden war. 10 Tle. dieser Substanz werden mit je 7 Tln. Schwefelsäure und Natriumbichromat in 300 Tln. Wasser suspendiert und bei 50–60° geschüttelt. Das daraus mit Äther extrahierte Oxydationsprodukt bildet nach dem Umlösen aus verd. Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 195–200° und dem  $[\alpha]_D^{24} = +70-71^\circ$  (in 5-proz. alkohol. Lösung). Es entfärbt Permanganat in der Kälte sofort, ist aber gegen Brom ziemlich beständig.

#### 7-Aldehyd- $\pi$ -apocampher-Gemisch.

Mono-semicarbazon: 50 g des oben erwähnten Oxo-camphers werden in der genügenden Menge Äther gelöst und mit 50 ccm 20-proz. Natriumbisulfit-Lösung heftig geschüttelt. Der Bisulfit-Auszug wird nach dem Waschen mit Äther mit einer wäßrigen Lösung von 10 g Semicarbazid-Hydrochlorid und 15 g Natriumacetat versetzt. Sofort entsteht ein weißer Niederschlag (7.5 g), welcher nach 2-maligem Umlösen aus heißem Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 202° (unt. Zers.) bildet.

4.83 mg Sbst.: 0.79 ccm N (28.5°, 761.5 mm).

$C_{11}H_{17}O_2N_3$ . Ber. N 18.83. Gef. N 18.53.

Beim Erhitzen mit verd. Mineralsäure wird der Semicarbazid-Rest wieder abgespalten, der dabei frei gewordene Aldehyd aber sofort zur Säure oxydiert.

Di-semicarbazon: Erwärmt man das obige Mono-semicarbazon mit weiteren Mengen Semicarbazid-Hydrochlorid und Natriumacetat in verd. Alkohol 30 Min. im Wasserbade, so erhält man ein in heißem Alkohol und Wasser sehr schwer lösliches Produkt. Zur Reinigung löst man es in Eisessig; auf Zusatz von Wasser fällt dann ein farbloses, krystallinisches Pulver aus, das sich gegen 300° verfärbt und gegen 360° unter Gasentwicklung zersetzt.

3.71 mg Sbst.: 0.96 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{12}H_{20}O_2N_6$ . Ber. N 30.00. Gef. N 30.65.

#### Autoxydationsprodukte des Oxo-campher-Gemisches.

Beim Aufbewahren an der Luft nimmt die Acidität des Oxo-campher-Gemisches anfänglich ziemlich rasch, später langsamer zu; die Menge der sauren Substanz beträgt schließlich bis zu 20% des Ausgangsmaterials. Das Produkt wird mit Bicarbonat ausgezogen, die Lösung angesäuert und ausgeäthert. Der in Bicarbonat unlösliche Bestandteil besteht aus dem fast reinen 5-Oxo-campher von Bredt und Goeb (Schmp. 209–210°;  $[\alpha]_D^{24} = +103-105^\circ$ ). Er scheint aber noch minimale Mengen einer fremden Substanz zu enthalten, denn er weist mehr oder weniger ausgesprochene, vom *p*-Diketo-camphan abweichende, physiologische Eigenschaften auf.

Um die Oxydation rasch zu Ende zu führen, löst man das Oxo-campher-Gemisch in 2-proz. Kalilauge und leitet 10 Stdn. lang einen lebhaften Luftstrom ein. Dann wird die Lösung mit Kohlensäure gesättigt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung des Oxydationsproduktes wird verdampft und der Rückstand aus heißem Wasser umgelöst. Die zunächst gebildeten Krystalle (A-Säure) werden entfernt und das Filtrat allmählich eingeeengt, wodurch

<sup>6)</sup> Ishidate, Journ. Pharmac. Soc. Japan 48, 77 [1928]; C. 1928, II 654.

sich noch kleine Mengen derselben Krystalle gewinnen lassen. Die letzte Mutterlauge wird mit Äther extrahiert und der Äther verdampft. Beim Umlösen aus wenig Wasser wird die B-Säure ebenfalls krystallinisch erhalten.

#### A-Säure (Iso-ketopinsäure).

Diese Substanz ist in Äther, Alkohol und Benzol leicht, in Essigester ziemlich schwer löslich. 100 Tle. Wasser lösen bei 26° 0.37 Tle. Aus heißem Wasser oder Essigester umkrystallisiert, bildet die Säure farblose, lange Prismen vom Schmp. 249—250°.

0.504 g Sbst. in 10 ccm absol. Alkohol, 1-dm-Rohr, 27°:  $\alpha = +0.16^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{27} = +3.17^{\circ}$ .

5.626 mg Sbst.: 13.598 mg CO<sub>2</sub>, 4.025 mg H<sub>2</sub>O. — 5.718 mg Sbst.: 13.849 mg CO<sub>2</sub>, 4.083 mg H<sub>2</sub>O. — 0.1050 g Sbst. neutralisiert. 5.71 ccm 0.1-n. KOH.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 65.93, H 7.69, Mol.-Gew. 182.  
Gef. „ 66.07, 65.93, „ 8.00, 7.99, „ 184.

Semicarbazon: Farblose Prismen aus Alkohol, Schmp. 255° (unt. Zers.); in Soda löslich.

7.226 mg Sbst.: 1.112 ccm N (28°, 764 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 17.57. Gef. N 17.54.

Phenyl-hydrazon: Gelbliche Prismen aus verd. Alkohol; Schmp. 205° (unt. Zers.).

5.374 mg Sbst.: 0.477 ccm N (27°, 759 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 10.29. Gef. N 10.09.

#### *trans-d*-Camphotricarbonsäure aus A-Säure.

12 g A-Säure werden in 200 ccm Natronlauge (10:100) gelöst und unter Erwärmen auf dem Wasserbade mit einer gesättigten Lösung von 22 g Kaliumpermanganat in kleinen Portionen versetzt. Nach der vollständigen Entfärbung des Permanganats wird das Filtrat auf etwa 100 ccm eingeeengt und schwach angesäuert, wobei sich ein Teil des Ausgangsmaterials krystallinisch ausscheidet. Das Filtrat wird stark angesäuert und mehrmals mit Äther extrahiert. Die beim Verdampfen des Äthers erhaltene Substanz bildet nach dem Umlösen aus Äther-Chloroform durchsichtige, derbe Tafeln, die an der Luft unter Abgabe von Äther (Geruch!) matt werden. Ausbeute 8 g. Die getrocknete Substanz schmilzt bei 197°. Im Wasser ist sie leicht löslich; aus der konz. Lösung scheidet sie sich auf Zusatz von Salz- oder Salpetersäure krystallinisch aus.

0.5 g getrocknet. Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 27°:  $\alpha = +1.84^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{27} = +36.8^{\circ}$ . — 0.5 g derselb. Sbst., gelöst in 10 ccm Wasser, 1-dm-Rohr, 26°:  $\alpha = +2.25^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{26} = +45.0^{\circ}$ .

0.0457 g Sbst. (wasser-frei): 0.0871 g CO<sub>2</sub>, 0.0248 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 52.17, H 6.09. Gef. C 52.00, H 6.07.

0.3103 g Ag-Salz: 0.2358 g AgCl.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>Ag<sub>3</sub>. Ber. Ag 58.7. Gef. Ag 57.2.

Beim Titrieren mit 0.1-n. KOH (Phenol-phthalein als Indicator) wurden nur 2 Carboxylgruppen abgesättigt<sup>7)</sup>: 0.986 g Sbst. neutralisiert. 9.0 ccm 0.1-n. KOH, ber. 12.9 ccm.

Bei der Oxydation der A-Säure durch längeres Kochen mit konz. Salpetersäure ( $d = 1.4$ ) wurde dieselbe Tricarbonsäure erhalten.

<sup>7)</sup> vergl. Kipping, loc. cit.

Anhydrid: 1 g Tricarbonsäure wird in Acetylchlorid unter Erwärmen gelöst, der Überschuß des Lösungsmittels abgedampft und der Rückstand aus Äther-Chloroform umkrystallisiert: Farblose Blättchen, Schmp. 254°.

5.378 mg Sbst.: 11.107 mg CO<sub>2</sub>, 2.718 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 56.60, H 5.66. Gef. C 56.36, H 5.65.

#### *l*- $\pi$ -Apocamphan-7-carbonsäure aus A-Säure.

0.8 g Semicarbazon der A-Säure werden mit Natriumäthylat-Lösung (1 g Natrium + 6 ccm absol. Alkohol) im zugeschmolzenen Rohr 20 Stdn. auf 170–180° erhitzt. Das Produkt wird in Wasser aufgenommen. Die beim Ansäuern ausgeschiedene Substanz krystallisiert aus verd. Alkohol in farblosen Nadeln; Schmp. 231°.

0.3193 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 27°;  $\alpha = -0.58^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{27} = -18.16^\circ$ .

4.937 mg Sbst.: 12.834 mg CO<sub>2</sub>, 4.273 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 71.42, H 9.52. Gef. C 70.92, H 9.67.

#### B-Säure (Keto-dihydro-teresantalsäure).

In Äther, Alkohol und Wasser leicht löslich; 100 Tle. Wasser lösen bei 26° 0.992 Tle. der Säure. Aus Wasser scheidet sie sich zunächst ölig aus, erstarrt aber allmählich zu einer Kruste, die bei 269–270° schmilzt. Farblose Blättchen aus Benzol, Schmp. 272°.

0.5 g Sbst. (Schmp. 269–270°), in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 24°;  $\alpha = +3.22^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{24} = +64.4^\circ$ . — 0.75 g Sbst. (Schmp. 272°), in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 24°,  $\alpha = +5.04^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{24} = +67.2^\circ$ .

0.0519 g Sbst.: 0.1259 g CO<sub>2</sub>, 0.0343 g H<sub>2</sub>O. — 0.0527 g Sbst.: 0.1280 g CO<sub>2</sub>, 0.0349 g H<sub>2</sub>O. — 0.961 g Sbst. neutralisiert. 5.27 ccm 0.1-n. KOH (Phenol-phthalein).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 65.93, H 7.69, M.-G. 182.

Gef. „ 66.18, 66.26, „ 7.40, 7.39, „ 182.

Semicarbazon: Einmal aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bildet es feine Nadeln vom Schmp. 204–205°; durch wiederholtes Umlösen läßt sich der Schmp. auf 215–216° erhöhen.

0.0447 g Sbst.: 6.7 ccm N (17°, 761 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 17.57. Gef. N 17.40.

#### *d*- $\pi$ -Apocamphan-7-carbonsäure aus B-Säure.

0.75 g Semicarbazon der B-Säure wurden wie das Semicarbazon der A-Säure behandelt. Die so erhaltene Substanz krystallisierte aus verd. Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 231°.

0.25 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 25°;  $\alpha = +0.45^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +18.0^\circ$ .

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 71.42, H 9.52. Gef. C 71.16, H 9.67.

Eine Mischprobe mit den linksdrehenden Isomeren aus der A-Säure zeigte keine Schmelzpunkts-Depression, was den Befund von Hasselström bestätigt.