

### Beschreibung der Versuche.

Als man die Temperatur eines Gemisches von je  $\frac{1}{20}$ -mol. Mengen des Phenyl-hydrazins und seines Chlorhydrats mittels eines Ölbadess um etwa  $30^\circ$  pro Minute erhöhte, fing eine Gasentwicklung bei etwa  $120^\circ$  an, die sich bei Temperatur-Zunahme allmählich beschleunigte. Bei etwa  $165^\circ$  wurde sie sehr rasch: die Temperatur erhöhte sich innerhalb 4 Min. von selbst bis auf  $230^\circ$  (Ölbad  $180^\circ$ ), und sank nach weiteren 5 Min. auf  $193^\circ$ . Das aufgefangene Gasvolum betrug 565 ccm; das Benzol (3.8 g) wurde während der Zersetzung mittels eines gut wirkenden Fraktionieraufsatzes zurückgehalten, schließlich mittels einer kürzeren Kolonne isoliert und durch seinen Siedepunkt, sowie als Dinitroderivat, Schmp.  $90^\circ$ , charakterisiert. Nach Zugabe von Alkali zum Reaktionsgemisch ließen sich Ammoniak (0.84 g) und Anilin (4.7 g; Acetylderivat, Schmp.  $114^\circ$ ) im Wasserdampfstrom entfernen und bestimmen.

Ähnliche Resultate ergaben sich bei Versuchen mit *o*-, *m*- und *p*-Tolylhydrazin, sowie mit *p*-Bromphenylhydrazin; die betreffenden Temperaturen der raschen Gasentwicklung waren etwa  $100^\circ$ ,  $100^\circ$ ,  $115^\circ$  und  $120^\circ$ .

College of Technology, Manchester.

## 62. Yasuhiko Asahina, Morizo Ishidate und Taneiti Sano: Zur Borneol-Isoborneol-Frage.

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

(Eingegangen am 30. Dezember 1935.)

In einer früheren Arbeit haben Asahina und Ishidate<sup>1)</sup> über die Konfiguration von Borneol und Isoborneol berichtet. Sie zeigten, daß die aus der *d*-Keto-dihydro-teresantalsäure durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhaltene, sog. *d*-cis- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure (I) zur Lactonisierung unfähig ist, während die letztere sich durch Einwirkung von Phosphorpentabromid oder beim Erhitzen mit Eisessig-Chlorwasserstoff unter Konfigurations-Wechsel in den optischen Antipoden des Semmler-Barteltschen Lactons (II') anhydriert. Da das Semmler-Barteltsche Lacton auch aus Apo-camphen-carbonsäure<sup>2)</sup> durch Hydratisierung nach der originellen Methode von Bertram und Walbaum entsteht, und der scharfe Kontrast der durch Natrium und Alkohol erhaltenen Säure (I) gegenüber der dem Semmler-Barteltschen Lacton zugehörigen Oxy-säure (II) an der Einheitlichkeit der ersten kaum zweifeln ließ, so sprachen wir der ersten den Borneol- und der letzteren den Isoborneol-Typus zu. Aber wie Lipp<sup>3)</sup> unlängst richtig bemerkte, war unsere frühere Schlußfolgerung verfrüht, um aus den damals erhaltenen Resultaten die wirkliche Konfiguration von Borneol und Isoborneol zu entscheiden. Lipp ist der Ansicht,

<sup>1)</sup> B. 68, 555 [1935].

<sup>2)</sup> B. 68, 83 [1935].

<sup>3)</sup> B. 68, 1029 [1935].

daß es ihm überhaupt fraglich erscheint, ob auf rein chemischem Wege eine solche Entscheidung herbeigeführt werden kann.

Wenn man aber die sog. *d-cis- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure* (I) durch ein geeignetes Verfahren, während dessen kein Konfigurations-Wechsel zu befürchten ist, in das Borneol und die sog. *d-cis- $\pi$ -Apo-isoborneol-carbonsäure* (II) in gleicher Weise in das Isoborneol überführen könnte, so wäre die Frage entschieden. Um nun den Verlauf der geplanten Reaktion näher kennen zu lernen, haben wir zuerst versucht, mit der *trans*-Säure die Umwandlung zu bewerkstelligen.

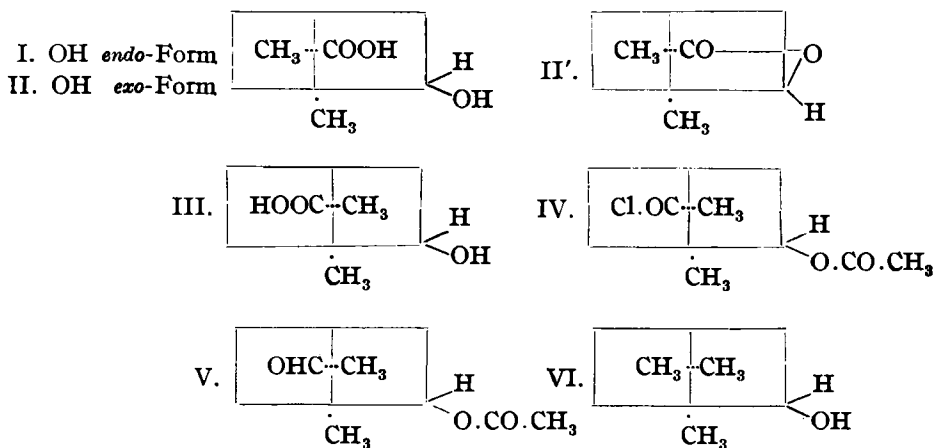
Zunächst wurde das Acetat der sog. *d-trans- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure* (III)<sup>2</sup>), die wir durch energische Reduktion von Iso-ketopinsäure mit Natrium und Alkohol darstellten, mit Hilfe von Thionylchlorid in das Säure-chlorid (IV) und das letztere nach Rosenmund katalytisch in den Aldehyd (V) übergeführt. Daß dabei die Alkohol-Gruppe am Kohlenstoffatom 2 keinen Konfigurations-Wechsel erlitten hat, geht daraus hervor, daß der Aldehyd beim Oxydieren das Ausgangsmaterial zurückliefert. Wird nun das Semicarbazon des Aldehyds mit Natriumäthylat auf 150° erhitzt (Wolffsche Reduktion), so wird ein Alkohol gebildet, der sich als vollkommen identisch mit *d*-Borneol erweist. Durch einen besonderen Versuch haben wir konstatiert, daß das fertig gebildete Isoborneol, unter denselben Bedingungen mit Natriumäthylat erhitzt, intakt bleibt.

Hiermit ist aber nicht gesagt, daß die Iso-ketopinsäure durch Natrium-Alkohol-Reduktion ausschließlich *d-trans- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure* liefert. Denn bei langsamem Natrium-Zusatz entsteht ein Präparat, dessen Drehwert kleiner ist; dies läßt darauf schließen, daß es mit gewissen Mengen einer linksdrehenden Verbindung vom Isoborneol-Typus verunreinigt ist. Um die Bildung des letzteren Stoffes möglichst zu unterbinden, muß man die Reduktion unter reichlichem Natrium-Zusatz energisch durchführen. Dann entsteht beim Umlösen aus Petroläther als Hauptprodukt die *trans- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure* vom Schmp. 273°, womit wir die oben erwähnte Umwandlung ausgeführt haben.

Später wurde dann die sog. *trans- $\pi$ -Apo-isobornylacetat-7-carbonsäure* (III'), die wir durch Hydratation von Apo-camphen-carbonsäure<sup>2</sup>) nach Bertram und Walbaum erhielten, zuerst in das Säure-chlorid (IV') und dann das letztere nach Rosenmund in den zugehörigen Aldehyd (V') übergeführt. Da hierbei die Acetylgruppe haften bleibt, braucht man keinen Konfigurations-Wechsel befürchten. Beim Erhitzen mit Natriumäthylat auf 150° lieferte das Semicarbazon des Aldehyds einen Alkohol, der, aus dem Phenyl-urethan regeneriert, sich auch im noch nicht umgelösten Zustande als vollkommen identisch mit dem *l*-Isoborneol erwies. Hiermit ist gezeigt, daß die *trans- $\pi$ -Apo-campher-7-carbonsäure*, ein substituierter Campher, wie Campher selbst bei energischer Reduktion mit Natrium und Alkohol vorwiegend das Borneol-Derivat und die Apocamphen-carbonsäure, ein substituiertes Camphen, bei der Hydratation nach der ursprünglichen Bertram-Walbaumschen Methode hauptsächlich das Isoborneol-Derivat liefert.

Bei den *cis*-Säuren ist die stereochemische Beziehung sehr deutlich. Zwar entsteht bei der Natrium-Alkohol-Reduktion der *d*-Keto-dihydro-teresantalsäure hauptsächlich die sog. *cis- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure*<sup>1</sup>), da-

neben aber auch in Mengen von etwa 10% die isomere Verbindung. Die letztere, als *exo*-Form, erleidet leicht eine Lactonisierung und läßt sich von der *endo*-Form (*cis*- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure), die dazu unfähig ist, scharf trennen. Nun haben wir das Acetat der *cis*- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure zunächst in das Säure-chlorid und dann nach Rosenmund in den Aldehyd übergeführt. Das Semicarbazon des letzteren lieferte beim Erhitzen mit Natriumäthylat auf 150° tatsächlich *d*-Borneol. Obwohl wir die Umwandlung des Semmler-Barteltischen Lactons, zu der aber einstweilen keine Aussicht vorhanden ist, nicht ausgeführt haben, unterliegt es doch keinem Zweifel mehr, daß sich das Lacton, eine Verbindung mit der Hydroxyl-Gruppe in *exo*-Stellung, vom Isoborneol ableiten wird. Hiermit glauben wir, auf rein chemischem Wege die Frage im Sinne unserer früheren Schlußfolgerung entschieden zu haben.



(III', IV', V', VI' mit umgekehrter Stellung der OH-Gruppe.)

### Beschreibung der Versuche.

*d-trans*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-carbonsäure-chlorid (IV).

Früher haben wir<sup>1)</sup> die *d-trans*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-carbonsäure durch Einwirkung von Acetanhydrid auf die *d-trans*- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure dargestellt, wobei aber die Bildung des Säure-anhydrids nicht zu vermeiden ist. Durch Einwirkung von 1 Mol. Acetylchlorid in Pyridin-Lösung wird aber das Acetat (Schmp. 106—107°) quantitativ gebildet. Wird nun das letztere mit Thionylchlorid  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade digeriert und dann fraktioniert, so wird *d-trans*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-carbonsäure-chlorid in Form eines farblosen Öls (Sdp.<sub>6</sub> 124°) erhalten.

0.1511 g Subst.: 0.0854 g AgCl.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Cl. Ber. Cl 14.55. Gef. Cl 13.98.

*d-trans*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-aldehyd (V).

Man löst 7 g des Chlorids (IV) in 50 ccm Xylol und leitet unter Zusatz von 1.5 g Pd-Kohle (5% Pd) bei der Siedetemperatur des Xylols Wasser-

stoff ein. Nach etwa 5 Stdn., wenn die Chlorwasserstoff-Entwicklung fast aufgehört hat, destilliert man das Lösungsmittel ab, wobei der Aldehyd als Öl zurückbleibt. Um sicherzustellen, daß dabei kein Konfigurations-Wechsel stattgefunden hatte, wurde eine Probe (0.5 g) des Produktes in Aceton gelöst, mit Permanganat-Lösung bis zur bleibenden Rotfärbung versetzt und das Aceton abdestilliert. Aus dem Rückstand wurde beim Verseifen ein Stoff (0.4 g) erhalten, der beim Umlösen aus Essigester farblose Krystalle vom Schmp. 273° lieferte und sich als identisch mit dem Ausgangsmaterial erwies.

**Semicarbazon:** Wird dargestellt durch Zusammenbringen von 5 g Aldehyd, 3 g Semicarbazid-Hydrochlorid und 3.5 g Natriumacetat in verd. Alkohol. Aus Alkohol umgelöst, bildet das Semicarbazon farblose Prismen vom Schmp. 195°.

3.803 mg Sbst.: 8.120 mg CO<sub>2</sub>, 2.710 mg H<sub>2</sub>O. — 1.680 mg Sbst.: 0.224 ccm N (18°, 769 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 58.43, H 7.87, N 15.73. Gef. C 58.23, H 7.97, N 15.83.

**Wolffsche Reduktion des *d-trans*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-aldehyd-Semicarbazons:** Bildung von *d*-Borneol.

1.5 g Semicarbazon werden mit Natriumäthylat (3 g Na + 23 ccm absol. Alkohol) im Rohr 13 Stdn. auf 150—155° erhitzt. Dann wird das Produkt mit Essigsäure neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat liefert beim Extrahieren mit Äther farblose Krystalle vom Schmp. 204°. Ausbeute 0.45 g.

0.1500 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 21°):  $\alpha = +0.51^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{21} = +34.0^\circ$ .

**Dinitro-benzoat:** Dargestellt durch Lösen von 0.2 g Sbst. und 0.4 g *m*-Dinitrobenzoylchlorid in 2 ccm Toluol und 1-stdg. Erhitzen unter Zusatz von einigen Tropfen Pyridin. Farblose Blättchen vom Schmp. 154° (aus Ligroin).

***trans*- $\pi$ -Apo-isobornylacetat-7-aldehyd (V').**

Wird die aus Apo-camphen-carbonsäure durch Hydratation nach Bertram und Walbaum dargestellte sog. *trans*- $\pi$ -Apo-isobornylacetat-7-carbonsäure<sup>2)</sup> mit Thionylchlorid digeriert und dann fraktioniert, so wird das Säurechlorid (IV'), ein Öl vom Sdp.<sub>8</sub> 120°, erhalten. Zur Überführung in den Aldehyd werden 4 g Säure-chlorid genau unter denselben Bedingungen wie oben nach Rosenmund reduziert, wobei man etwa 3 g eines öligen Roh-Aldehyds erhält.

**Semicarbazon:** Winzige Krystalle vom Schmp. 197° (aus 20-proz. Alkohol).

2.240 mg Sbst.: 0.307 ccm N (20°, 760 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 15.73. Gef. N 15.97.

**Wolffsche Reduktion des *trans*- $\pi$ -Apo-isobornylacetat-7-aldehyd-Semicarbazons:** Bildung von Isoborneol.

1.5 g Semicarbazon werden mit Natriumäthylat (1.2 g Na + 10 ccm absol. Alkohol) im Rohr 13 Stdn. auf 140—150° erhitzt. Dann wird das Produkt mit Essigsäure neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das krystalline Destillat wird auf Ton getrocknet, in Petroläther gelöst und unter Zusatz

von Phenylisocyanat über Nacht stehen gelassen. Das so gebildete Phenyl-urethan (Schmp. 138°) wird durch Kochen mit alkohol. Kali verseift und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat ergibt ohne weiteres farblose Krystalle vom Schmp. 213—214°.

0.062 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 19°):  $\alpha = -0.19^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{19} = -30.6^\circ$ .

Das Dinitro-benzoat bildet farblose Tafeln vom Schmp. 138° und erweist sich als identisch mit dem des aktiven Isoborneols.

#### Reduktion der *d*-Keto-dihydro-teresantalsäure.

10 g Säure werden in 200 ccm absol. Alkohol gelöst und unter Zusatz von 20 g Natrium erhitzt. Nach Verschwinden des Natriums wird der Alkohol mit Wasserdampf verjagt, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Auszug wird mit Sodalösung geschüttelt und verdampft. Der neutrale Rückstand (etwa 1 g) bildet nach dem Umlösen aus Petroläther farblose Krystalle vom Schmp. 196° und erweist sich als identisch mit dem Antipoden des Semmler-Barteltschen Lactons. Beim Ansäuern der Sodalösung werden etwa 9 g *d*-*cis*- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure (Schmp. 278°) erhalten.

#### *d*-*cis*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-carbonsäure.

1 Tl. *d*-*cis*- $\pi$ -Apo-borneol-7-carbonsäure wird in 5 Tln. Pyridin gelöst, mit 0.5 Tln. (1 Mol.) Acetylchlorid versetzt und 2 Std. bei Raum-Temperatur geschüttelt. Dann wird die Lösung mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert und destilliert, wobei man die *d*-*cis*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-carbonsäure in Form eines farblosen, dicken Öles (Sdp.<sub>5</sub> 155—158°) erhält.

3.645 mg Sbst.: 8.540 mg CO<sub>2</sub>, 2.615 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 63.68, H 7.99. Gef. C 63.90, H 8.03.

Chlorid: Dargestellt durch Digerieren der Säure mit der doppelten Menge gereinigten Thionylchlorids und Fraktionieren. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>6</sub> 124°.

0.1556 g Sbst.: 0.0865 g AgCl.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Cl. Ber. Cl 14.55. Gef. Cl 13.75.

#### *d*-*cis*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-aldehyd-Semicarbazon.

4 g des oben erhaltenen Säure-chlorids werden in 40 ccm Xylol gelöst, mit 1 g Pd-Kohle (5% Pd) versetzt und bei der Siedetemperatur des Xylols unter Durchleiten von Wasserstoff reduziert. Nach Verjagen des Xylols bleibt der Roh-Aldehyd (etwa 3 g) als Öl zurück, welches ohne weiteres mit Semicarbazid kondensiert wird. Aus Alkohol umgelöst, bildet das Semicarbazon farblose Prismen vom Schmp. 224°.

3.945 mg Sbst.: 8.480 mg CO<sub>2</sub>, 2.705 mg H<sub>2</sub>O. — 2.250 mg Sbst.: 0.304 ccm N (15.5°, 758 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 58.43, H 7.87, N 15.73. Gef. C 58.62, H 7.67, N 15.94.

Um festzustellen, ob bei der Rosenmundschen Reduktion ein Konfigurations-Wechsel stattgefunden hatte, wurden 0.5 g Roh-Aldehyd mit Permanganat-Lösung in Aceton oxydiert, das Aceton abdestilliert, durch

Erwärmen mit Kalilauge die Acetylgruppe verseift und angesäuert. Das so erhaltene Produkt (0.4 g) ergab beim Umlösen aus Essigester farblose Krystalle vom Schmp. 278° und erwies sich als identisch mit dem Ausgangs-Material.

Wolffsche Reduktion des *d-cis*- $\pi$ -Apo-bornylacetat-7-aldehyd-Semicarbazons: Bildung von *d*-Borneol.

1.4 g des oben erhaltenen Semicarbazons werden mit Natriumäthylat (2.8 g Na + 20 ccm absol. Alkohol) im Rohr 20 Stdn. auf 150—155° erhitzt. Dann wird das Produkt mit Essigsäure neutralisiert, mit Wasserdampf destilliert und das gesamte Destillat mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers verbleibt ein krystalliner Rückstand, der, auf Ton abgepreßt, bei 203° schmilzt; Ausbeute 0.4 g.

0.1080 g Subst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 17°):  $\alpha = +0.35^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{17} = +31.3^\circ$ .

Das daraus dargestellte Dinitro-benzoat schmilzt bei 155° und erweist sich als identisch mit dem des *d*-Borneols.

Verhalten des Isoborneols gegen Natriumäthylat bei höherer Temperatur.

In der Literatur ist angegeben, daß das Isoborneol beim Erhitzen mit Alkali-Alkoholaten auf etwa 250—270° in Borneol umgewandelt wird<sup>4)</sup>. Um die Grenze der Beständigkeit des Isoborneols gegen Natriumäthylat festzustellen, haben wir folgende Versuche angestellt, wobei es sich gezeigt hat, daß Isoborneol unter den Bedingungen, die wir bei der Wolffschen Reduktion angewendet haben, keine Veränderung erleidet.

1) 1 g *racem.* Isoborneol (dargestellt aus Camphen mittels der Bertram-Walbaumschen Hydratation) wurde mit Natriumäthylat (2 g Na + 20 ccm absol. Alkohol) im Rohr 23 Stdn. auf 155° erhitzt. Dann wurde das Produkt mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure neutralisiert und der Dampf-Destillation unterworfen. Das auf Ton getrocknete, krystalline Destillat schmolz bei 213—214°; es lieferte ein Phenyl-urethan vom Schmp. 139° und ein Dinitro-benzoat vom Schmp. 131°. Das Isoborneol war also intakt geblieben.

2) 1 g *racem.* Isoborneol wurde wie bei 1) mit Natriumäthylat im Rohr 10 Stdn. auf 170—180° erhitzt. Die aus dem Reaktions-Produkt isolierte Substanz schmolz bei 207—208°; es lieferte ein Phenyl-urethan vom Schmp. 139° und ein Dinitro-benzoat vom Schmp. 151—152°. In diesem Fall wurde also das Isoborneol in Borneol umgewandelt.

<sup>4)</sup> C. 1909 II, 1392.