

### 63. Yasuhiko Asahina, Morozo Ishidate und Tyotaro Tukamoto: Über die Oxydation von Bornylacetat.

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

(Eingegangen am 30. Dezember 1935.)

Nachdem es Miyake<sup>1)</sup> gelungen war, bei der direkten Oxydation von Campher den 6-Oxo-campher zu fassen, erschien es uns nicht unmöglich, durch Oxydation von *l*-Bornylacetat den 6-Oxy- bzw. 6-Oxo-campher zu gewinnen. Beim Oxydieren des Acetats mit Chromsäure im Eisessig-Acetanhydrid-Gemisch ließen sich als neutrale Oxydationsprodukte, neben unverändertem Ausgangs-Material (A), zwei Fraktionen B (Sdp.<sub>15</sub> 116—160°) und C (Sdp.<sub>15</sub> über 160°) abtrennen. Wird die Fraktion B mit heißer Kaliumcarbonat-Lösung digeriert, so wird eine Spur 1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-essigsäure-(4) (V)<sup>2)</sup> erhalten, die zweifellos aus dem 6-Oxo-campher (I) durch Hydrolyse entstanden ist. Der in Kaliumcarbonat unlösliche Hauptteil bildet, abgesehen von etwa vorhandenem Borneol, ein Oxy-campher-Gemisch, in welchem das schon bekannte *p*-Keto-borneol (6-Oxy-3-oxo-camphan) überwiegt. Bei weiterem Oxydieren dieses Gemisches mit Natriumbicarbonat und Schwefelsäure wurden *l*-*p*-Diketo-camphan (VI) und zwei Keto-säuren erhalten. Die eine der letzteren ist die 1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-essigsäure-(4) (V), die wohl vom 6-Oxy-campher, dem Verseifungsprodukt von II, herstammt. Die andere, eine bei 130° schmelzende Säure, die ein Semicarbazone vom Schmp. 218° gibt, erwies sich als identisch mit der Oxo-campholensäure (VII), die zuerst von Bredt und Pinten<sup>3)</sup> aus Brom-2.5-dioxy-camphan durch Bromwasserstoff-Abspaltung erhalten und dann von Asahina und Ishidate<sup>4)</sup> strukturell aufgeklärt wurde. Da das *p*-Diketo-camphan (VI) bei gleicher Behandlung die Oxo-campholensäure nicht liefert, dagegen *l*-*p*-Keto-borneol hierbei, neben 3.6-Diketo-camphan, die Oxo-campholensäure ergibt, so muß man annehmen, daß die letztere direkt aus dem Verseifungsprodukt von III gebildet wird. Merkwürdig ist die Tatsache, daß sowohl die aus aktivem *p*-Keto-borneol als auch die aus stark rechtsdrehendem Brom-diketo-camphan dargestellte Oxo-campholensäure stets optisch inaktiv ist. Ebenso wenig dreht ihr Hydrierungs-Produkt das polarisierte Licht. Wahrscheinlich ist dies auf die leichte Beweglichkeit des Wasserstoffatoms in 4-Stellung zurückzuführen.

Die Fraktion C, sowie der schwer destillierbare Rückstand im Kolben, der ziemlich stark gelb gefärbt ist, liefern beim Behandeln mit Wasserstoff-superoxyd und Alkalilauge eine Oxy-dicarbonsäure C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (Schmp. 166°). Deren Konstitution (VIII) wurde dadurch aufgeklärt, daß wir 6-Acetoxy-2-oxo-camphan (III) zunächst durch Erhitzen mit Selen-dioxyd nach Evans, Ridgion und Simonsen<sup>5)</sup> in 6-Acetoxy-camphen-chinon (IV) überführten und das letztere mit Wasserstoffsuperoxyd und Kalilauge behandelten. Die so erhaltene Oxy-camphersäure (VIII) erwies sich als vollkommen identisch mit der oben erhaltenen Oxy-dicarbonsäure

<sup>1)</sup> Proceed. Imp. Acad. Tokyo 11, 106, 322 [1935]; C. 1935 II, 700; Journ. Pharmaceut. Soc. Japan 55, 191 [1935].

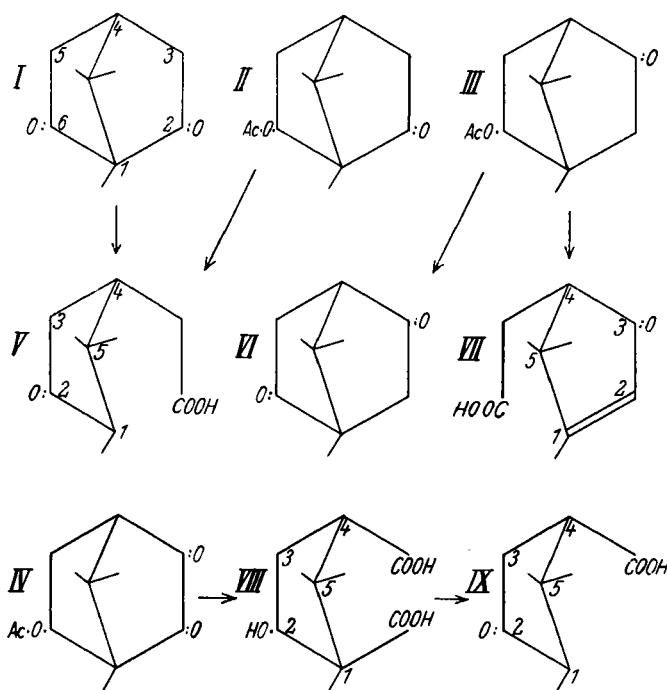
<sup>2)</sup> Nach Miyake 2.3.3-Trimethyl-cyclopentanon-(1)-essigsäure-(4).

<sup>3)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 119, 81 [1928].

<sup>4)</sup> B. 67, 440 [1934].

<sup>5)</sup> Journ. chem. Soc. London 1934, 137.

$C_{10}H_{16}O_5$ . Diese lieferte nun beim Oxydieren mit Chromsäure unter Abspaltung von Kohlensäure eine stark rechtsdrehende Keto-säure  $C_9H_{14}O_3$  (Schmp. 122°). Von *d*-Bornylacetat ausgehend, konnten wir den optischen Antipoden der Keto-säure  $C_9H_{14}O_3$  gewinnen. Durch Zusammenbringen der beiden Säuren entsteht die racemische Säure vom Schmp. 117°, die wohl mit der von N. J. Toivonen<sup>6)</sup> synthetisch dargestellten Trimethyl-cyclopentanon-carbonsäure (IX) identisch sein wird. Hiermit ist im Oxydationsprodukt des *l*-Bornylacetats das Vorhandensein von 6-Oxo-campher (I), 6-Acetoxy-campher (II), *p*-Keto-*l*-bornylacetat (III) und 6-Acetoxy-campherchinon (IV) nachgewiesen.



### Beschreibung der Versuche.

#### Oxydation von *l*-Bornylacetat.

50 g *l*-Bornylacetat ( $[\alpha]_D^{18} = -38.1^0$ ) werden in einem Gemisch von 200 ccm Eisessig und 100 ccm Acetanhydrid gelöst, auf etwa 60° erwärmt und mit 60 g Chromsäure und 100 ccm Acetanhydrid abwechselnd und in kleinen Portionen versetzt, wobei die Temperatur des Reaktions-Gemisches ungefähr bei 80° gehalten wird. Nach etwa 1 Stde. wird die Essigsäure größtenteils im Vakuum entfernt; dann wird mit Wasser verdünnt, mit Äther mehrmals extrahiert, der Äther-Auszug mit Sodalösung gewaschen und der Äther-Rückstand destilliert, wobei drei Fraktionen: (A) Sdp. 15

<sup>6)</sup> C. 1927 II, 1248.

100—115° (16 g), (B) Sdp.<sub>15</sub> 116—160° (25 g) und (C) Sdp.<sub>15</sub> über 160°, erhalten werden. Die Fraktion A besteht hauptsächlich aus dem Ausgangsmaterial (*l*-Bornylacetat).

Verseifung der Fraktion B: Isolierung von 1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-essigsäure-(4).

28 g Fraktion B werden mit 750 ccm 10-proz. Kaliumcarbonat-Lösung (K) 5 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt; nach dem Erkalten wird das neutrale Produkt mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein krystalliner Rückstand, der, durch kurz dauernde Destillation mit Wasserdampf vom beigemengten Borneol befreit, eine farblose Krystallmasse vom Schmp. 206—209° bildet (Oxo-borneol-Gemisch, s. u.). Ausbeute 10 g.

Die Kaliumcarbonat-Lösung (K) wird angesäuert, ausgeäthert und der Äther-Auszug verdampft. Der mit viel Essigsäure vermischt Rückstand liefert ein Semicarbazin (0.3 g), das beim Umlösen aus Alkohol in farblose Prismen vom Schmp. 240° übergeht und sich durch den Misch-Schmp. als identisch mit dem Semicarbazin der inaktiven 1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-essigsäure-(4)<sup>1), 2)</sup> erweist.

Oxydation des Oxo-borneol-Gemisches.

10 g des oben erhaltenen Oxo-borneol-Gemisches werden in verd. Schwefelsäure (20 g konz. Schwefelsäure + 350 ccm Wasser) gelöst und unter Erwärmen auf dem Wasserbade mit 7.5 g Natriumbichromat versetzt. Nach etwa 1 Stde. wird die grüne Lösung ausgeäthert, der Äther-Auszug mit Bicarbonat-Lösung (S) geschüttelt und verdampft.

3.6-Diketo-camphan: Das so erhaltene neutrale Produkt (6.5 g) bildet nach dem Umlösen aus Benzin farblose Krystalle vom Schmp. 212° und  $[\alpha]_D^{18} = -105.5^\circ$ .

0.1573 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 18°):  $\alpha = -1.66^\circ$ .

3.712 mg Sbst.: 9.875 mg CO<sub>2</sub>, 2.915 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 72.29, H 8.43. Gef. C 72.55, H 8.78.

Disemicarbazin: Farbloses, krystallinisches Pulver vom Schmp. 295° (aus 70-proz. Essigsäure).

1.250 mg Sbst.: 0.314 ccm N (18°, 769 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub>. Ber. N 30.00. Gef. N 29.82.

1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-essigsäure-(4): Beim Ansäuern der Bicarbonat-Lösung (S) werden 1.9 g Roh-Säure erhalten, die zunächst in das Semicarbazin umgewandelt und dann aus Alkohol fraktioniert umgelöst werden. Das in Alkohol schwer lösliche Semicarbazin (1.2 g) schmilzt bei 240° und erweist sich als identisch mit dem der 1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-essigsäure-(4).

Oxo-campholensäure (VII): Das in Alkohol leichter lösliche Semicarbazin (0.3 g) wird durch Erwärmen mit 20-proz. Salzsäure zerlegt. Die so in Freiheit gesetzte Säure bildet farblose Blättchen vom Schmp. 130°. Sie ist optisch-inaktiv und reduziert Permanganat.

3.620 mg Sbst.: 8.710 mg CO<sub>2</sub>, 2.450 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 65.93, H 7.69. Gef. C 65.62, H 7.57.

Semicarbazin: Farblose Krystalle vom Schmp. 218° (aus Alkohol).

3.750 mg Sbst.: 7.525 mg CO<sub>2</sub>, 2.335 mg H<sub>2</sub>O. — 2.500 mg Sbst.: 0.394 ccm N (22.5°, 763 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 55.23, H 7.11, N 17.57. Gef. C 54.73, H 6.97, N 17.91.

### Oxo-campholensäure aus Brom-*p*-diketo-camphan.

Wird 6-Brom-2,5-diketo-camphan ( $[\alpha]_D^{25} = +148.2^\circ$ ; 0.1080 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 22°):  $\alpha = +1.6^\circ$ ), mit Kalilauge erwärmt, so wird es in die bei 130° (frühere Angabe: 125°) schmelzende Oxo-campholensäure übergeführt. Die letztere ist optisch-inaktiv und liefert ein Semicarbazone vom Schmp. 218°.

Um das 2-Brom-3,6-diketo-camphan darzustellen, haben wir 3,6-Diketo-camphan mit Brom in Chloroform behandelt und das so gebildete Brom-Derivat vom Schmp. 145° ( $[\alpha]_D^{20} = -152.7^\circ$ ; 0.1015 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 20°):  $\alpha = -1.55^\circ$ ) in gleicher Weise mit Kalilauge behandelt. Die so gebildete Oxo-campholensäure ist inaktiv, schmilzt bei 130° und liefert ein Semicarbazone vom Schmp. 218°.

### Oxydation von *l*-*p*-Keto-borneol: Bildung von 3,6-Diketo-camphan und Oxo-campholensäure.

3 g *l*-*p*-Keto-borneol vom Schmp. 245° (dargestellt durch Verseifen von *l*-*p*-Keto-bornylacetat<sup>1</sup>, s. u.) werden in verd. Schwefelsäure (7 g konz. Schwefelsäure + 150 ccm Wasser) gelöst und mit 2 g Natriumbichromat versetzt. Nach etwa 1-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wird ausgeäthert und der Äther-Auszug mit Bicarbonat-Lösung geschüttelt. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleiben 1.8 g neutrales Produkt, das sich mit *l*-*p*-Diketo-camphan identifizieren lässt.

Beim Ansäuern der Bicarbonat-Lösung werden 0.3 g saure Substanz erhalten, die ein Semicarbazone vom Schmp. 218° liefert, das mit dem Semicarbazone der Oxo-campholensäure identisch ist.

Wird *l*-*p*-Diketo-camphan unter genau denselben Bedingungen oxydiert, so bleibt es größtenteils unverändert und gibt keine nennenswerten Mengen saurer Produkte.

### Katalytische Hydrierung der Oxo-campholensäure: Bildung der 1,5,5-Trimethyl-cyclopentanon-(3)-essigsäure-(4).

1 g Oxo-campholensäure wird in 50 ccm Eisessig gelöst und unter Zusatz von Palladium-Kohle (5% Pd) in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei rasch 120 ccm Wasserstoff (für 1 Mol. ber. 123 ccm) absorbiert werden. Beim Umlösen aus Ligroin-Benzol (8:2) liefert das Reduktionsprodukt farblose Nadeln vom Schmp. 90°. Ausbeute 1 g. Die Substanz ist in Alkohol, Äther und Benzol leicht, in Petroläther schwer löslich. In warmem Wasser ist sie ziemlich gut löslich; die Lösung ist gegen Permanganat beständig. Die Säure ist optisch-inaktiv.

3.420 mg Sbst.: 8.140 mg CO<sub>2</sub>, 2.625 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 65.17, H 8.76. Gef. C 64.91, H 8.59.

Das Semicarbazone bildet farblose Nadeln vom Schmp. 229° (aus Alkohol).

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 17.42. Gef. N 17.01.

### Nachweis von 6-Acetoxy-campherchinon in der (C)-Fraktion.

5 g rötlichgelb gefärbte Fraktion (C) werden in Alkohol gelöst, durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht und mit Wasserstoffsperoxyd bis zur Entfärbung versetzt. Dann wird die eventuell durch weiteren Zusatz von Natronlauge stark alkalisch gemachte Lösung 1 Stde. auf dem

Wasserbade erhitzt, der Alkohol abdestilliert und der Rest ausgeäthert. Beim Verdampfen des Äthers hinterbleiben etwa 2 g *l*-*p*-Keto-borneol. Die vom letzteren befreite alkalische Lösung liefert beim Ansäuern 2 g einer Säure vom Schmp. 165° (aus Wasser), die mit der unten beschriebenen *d*-5-Oxy-camphersäure (VIII) identisch ist.

### 6-Acetoxy-3-oxo-camphan (*l*-*p*-Keto-bornylacetat) (III).

Wird *l*-Bornylacetat ( $[\alpha]_D^{18} = -38.10$ ) nach Bredt und Goeb<sup>7)</sup> in Eisessig mit Chromsäure oxydiert, so wird *l*-*p*-Keto-bornylacetat vom Schmp. 78° (aus 50-proz. Alkohol) erhalten.

0.3079 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 24°):  $\alpha = -2.70$ ;  $[\alpha]_D^{24} = -87.9$ .

3.825 mg Sbst.: 9.620 mg CO<sub>2</sub>, 3.067 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{12}H_{18}O_3$ . Ber. C 68.57, H 8.57. Gef. C 68.59, H 8.97.

### 6-Acetoxy-campherchinon-(2.3) (IV).

20 g 6-Acetoxy-3-oxo-camphan werden mit je 25 g Selendioxyd und Acetanhydrid vermischt und 8 Stdn. auf 130—140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Selen abfiltriert, das Filtrat im Vakuum verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Lösung nach dem Entsäuern durch Schütteln mit Bicarbonat-Lösung verdampft. Der Rückstand ergibt beim Umlösen aus Alkohol oder Ligroin schön gelbe, derbe Prismen vom Schmp. 109°. Ausbeute etwa 12 g.

0.2200 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 23°):  $\alpha = -4.21$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -191.4$ .

5.330 mg Sbst.: 12.530 mg CO<sub>2</sub>, 3.490 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{12}H_{18}O_4$ . Ber. C 64.28, H 7.14. Gef. C 64.13, H 7.33.

### 2-Acetoxy-campherchinon-(5.6).

Das 2-Acetoxy-5-oxo-camphan (*d*-*p*-Keto-borneol) von Bredt und Goeb<sup>5)</sup> liefert beim Behandeln mit Selendioxyd wie oben das 2-Acetoxy-campherchinon-(5.6) vom Schmp. 109°.

0.2200 g Sbst., in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 23°):  $\alpha = +4.16$ ;  $[\alpha]_D^{23} = +188.5$ .

5.190 mg Sbst.: 12.220 mg CO<sub>2</sub>, 3.330 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{12}H_{18}O_4$ . Ber. C 64.28, H 7.14. Gef. C 64.23, H 7.18.

### *d*-2-Oxy-camphersäure (VIII).

2 g 6-Acetoxy-campherchinon-(2.3) werden in wenig Alkohol gelöst und unter Zusatz von Natronlauge 2 ccm 15-proz. Wasserstoffsuperoxyd tropfenweise hinzugefügt. Die so entfärbte Lösung wird unter weiterem Zusatz von 20 ccm 10-proz. Natronlauge auf dem Wasserbade 1 Stde. erhitzt, vom Alkohol befreit, angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand bildet, aus Wasser umgelöst, farblose Blättchen vom Schmp. 165°; eine Mischprobe mit der aus Fraktion (C) gewonnenen Säure (Schmp. 165°) zeigt keine Schmp.-Depression.

<sup>7)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 101, 273 [1921].

0.5002 g Sbst., in absolut. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 21°):  $\alpha = +0.39^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{21} = +7.8^\circ$ .

4.800 mg Sbst.: 9.810 mg CO<sub>2</sub>, 3.380 mg H<sub>2</sub>O. — 0.0425 g Sbst. neutralisieren 3.86 ccm 0.1-n. KOH (Phenol-phthalein).

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 55.56, H 7.41, Mol.-Gew. (Dicarbonsäure) 216.

Gef. „, 55.76, „, 7.88, „, „, 220.

**Dimethylester:** Dargestellt mit Hilfe von Diazo-methan in Äther-Lösung. Farblose Krystalle vom Schmp. 46° und Sdp.<sub>11</sub> 150—151°.

4.070 mg Sbst.: 8.795 mg CO<sub>2</sub>, 2.990 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 59.02, H 8.19. Gef. C 58.94, H 8.22.

### *l*-2-Oxy-camphersäure.

2-Acetoxy-campherchinon-(5.6) liefert beim Oxydieren mit Wasserstoffsuperoxyd und Alkali farblose Blättchen vom Schmp. 165°.

0.2250 g Sbst., in absolut. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 23°):  $\alpha = -0.18^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -8.0^\circ$ .

4.660 mg Sbst.: 9.480 mg CO<sub>2</sub>, 3.240 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 55.56, H 7.41. Gef. C 55.50, H 7.78.

### *d*-1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(4) (IX).

7 g *d*-5-Oxy-camphersäure werden mit 5 g konz. Schwefelsäure in 100 ccm Wasser gelöst und unter Zusatz von 4 g Natriumbichromat zunächst stark geschüttelt und dann auf dem Wasserbade  $\frac{1}{4}$  Stde. erwärmt, wobei Kohlensäure-Entwicklung beobachtet wird. Nach dem Erkalten wird das Reaktions-Produkt mit Äther extrahiert und der ölige Äther-Rückstand in das Semicarbazon (Schmp. 215°) übergeführt. Beim Zerlegen des Semicarbazons mittels einer Mineralsäure werden farblose Prismen vom Schmp. 122° (aus Wasser) erhalten.

0.4330 g Sbst., in absolut. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 20°):  $\alpha = +7.09^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +163.74^\circ$ .

4.870 mg Sbst.: 11.25 mg CO<sub>2</sub>, 3.72 mg H<sub>2</sub>O. — 0.0545 g Sbst. neutralisieren 3.18 ccm 0.1-n. KOH (Phenol-phthalein).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 63.53, H 8.24, Mol.-Gew. 170. Gef. C 63.02, H 8.55, Mol.-Gew. 172.

**Methylester:** Dargestellt durch Einwirkung von Diazo-methan in Äther-Lösung. Farblose Nadeln vom Schmp. 41° (aus Wasser).

3.785 mg Sbst.: 9.035 mg CO<sub>2</sub>, 2.855 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 65.22, H 8.69. Gef. C 65.10, H 8.44.

### *l*-1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(4).

*l*-5-Oxy-camphersäure wird wie oben mit Chromsäure oxydiert und über das Semicarbazon (Schmp. 215°) gereinigt. Das so erhaltene Oxydations-Produkt bildet farblose Prismen vom Schmp. 122° (aus Wasser).

0.1109 g Sbst., in absolut. Alkohol zu 10 ccm gelöst (1-dm-Rohr, 26°):  $\alpha = -1.85^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{26} = -166.8^\circ$ .

4.400 mg Sbst.: 10.170 mg CO<sub>2</sub>, 3.23 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 63.53, H 8.24. Gef. C 63.06, H 8.22.

Beim Umlösen eines Gemisches gleicher Teile *d*- und *l*-1.5.5-Trimethyl-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(4) aus Wasser entsteht die racemische Säure, die bei 117° schmilzt.