

## 51. Yasuhiko Asahina, Tuneiti Sano und Tunematu Mayekawa: Über die Einwirkung von Schwefelsäure auf Camphen.

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

(Eingegangen am 11. Dezember 1937.)

P. Lipp und M. Holl<sup>1)</sup> haben durch Einwirkung von Schwefeltrioxyd in Eisessig auf aktives Camphen neben viel Isobornylacetat eine kleine Menge eines inaktiven Sulfo-lactons (Sulton) erhalten, dem sie die Konstitution des Lactons der 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure (I) zuschrieben. Da es ihnen nicht gelang, die zugehörige Oxysulfonsäure durch Oxydation in die Reychlersche Campher-sulfonsäure überzuführen, so reduzierten sie die Reychlersche Sulfonsäure in alkalischem Medium zu einem Gemisch von zwei stereoisomeren 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäuren und erhitzten dieses mit Salzsäure-Eisessig auf 70°, wobei sie das Sulton mit besserer Ausbeute erhielten. Hieraus schlossen sie, daß dabei die in der Hauptsache aus der „endo-Form“ bestehende 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure unter Umlagerung in die „exo-Form“ und Wasserabspaltung in das „Sulton“ übergegangen ist.

Gelegentlich der Untersuchung über die Konfiguration von Borneol und Isoborneol haben wir auch die Eigenschaften des „Sultons“ eingehender untersucht. Durch Behandlung des inaktiven Camphens mit Acetanhydrid-Schwefelsäure konnten wir die Darstellung des Sultons aus Camphen verbessern. Wir haben das Sulton auch nach Lipp und Holl aus der 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure dargestellt, wobei wir im Gegensatz zu Lipp viel schlechtere Ausbeuten erhielten. Beim Erhitzen mit Salzsäure-Eisessig im Rohr lieferte die von uns aus dem Natriumsalz vom  $[\alpha]_D^{19} - 5.5^\circ$  in Freiheit gesetzte 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure das Sulton nur teilweise. Der beim Verdampfen der Mutterlauge verbliebene Sirup lieferte ein gleich wie das Ausgangsmaterial zusammengesetztes, aber rechtsdrehendes ( $[\alpha]_D^{19} + 22.0^\circ$ ) Natriumsalz. Bei Wiederholung der Operation ergab dieses nur eine unbedeutende Menge Sulton, und die Drehung des Natriumsalzes des nicht umgewandelten Sirups blieb fast unverändert.

Ferner haben wir gefunden, daß dasselbe Sulton auch aus der 2-Oxy-camphan- $\pi$ -sulfonsäure entsteht, so daß es kein durch einfache Lactonisierung der 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure, sondern durch eine kompliziertere Umlagerung entstandener Stoff ist. Wie bei 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure lieferte auch das Reduktionsprodukt der Campher- $\pi$ -sulfonsäure nur teilweise Sulton, was darauf hinweist, daß die Sultonbildung sich in beiden Fällen durch das Auftreten einer nicht lactonisierbaren Substanz nicht zu Ende führen läßt.

Für die Aufklärung der Konstitution des Sultons ist die Tatsache sehr wichtig, daß der Unterschied zwischen dem Verseifungsprodukt des Sultons und dem Reduktionsprodukt der Reychlerschen Säure unverkennbar ist. Die letztere, die 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure, ist eine gesättigte Verbindung, liefert ein Kaliumsalz von der Zusammensetzung  $C_{10}H_{17}O_4SK$ , das beim Kochen mit Salzsäure nur eine Spur Sulton (schwache Trübung!) gibt. Dagegen ist das Verseifungsprodukt des Sultons eine ungesättigte Verbindung, es liefert ein Kaliumsalz  $C_{10}H_{15}O_3SK$ , das beim Kochen mit Salzsäure reichlich Sulton bildet. Also lag die Annahme nahe, daß das Hydroxyl der dem Sulton zugehörigen Sulfonsäure tertiär ist und beim Verseifen als Wasser abgespalten

<sup>1)</sup> B. 62, 499 [1929].

wird. Die Bildung des inaktiven Sultons aus der aktiven 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure ist nur verständlich, wenn man die Zwischenbildung der Tricyclen- $\omega$ -sulfonsäure (II) annimmt. Wird nun die Tricyclen- $\omega$ -sulfonsäure zwischen den 1.2- und 1.6-Bindungen derart hydrolytisch gespalten, daß die OH-Gruppen in 1- und die H-Atome in 2- und 6-Stellung kommen, und die so entstandenen Hydroxyl-Gruppen mit einem *gem*-Methyl einen Platzwechsel erfahren, so entstehen Camphenhydrato- $\pi$ -sulfonsäuren in optischen Antipoden (III und III'), die beim Lactonisieren das inaktive Sulton (IV + IV') geben, dessen Hydroxyl-Gruppe tertiärer Natur ist. Über die Konfiguration des Sultons läßt sich vorläufig nichts Bestimmtes aussagen.

Um die Bildung desselben Sultons aus der aktiven 2-Oxy-camphan- $\pi$ -sulfonsäure zu erklären, nehmen wir an, daß die letztere (V) entweder durch die Wagner-Nametkinsche Umlagerung über VI und VII in die 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure (VIII) oder durch die Zwischenbildung einer Tricyclen- $\pi$ -sulfonsäure (IX) direkt in die Camphen- $\pi$ -sulfonsäuren (X und X') übergeht. Im letzteren Falle ist das Sulton keine racemische Verbindung, sondern ein Gemisch von zwei diastereomeren Sultonen (Sulfolacton-Ring *exo* aus X, *endo* aus X'), was aber weniger wahrscheinlich ist. Jedenfalls bilden die 2-Oxy-camphan- $\omega$ - und - $\pi$ -sulfonsäuren wie die Campher- $\omega$ - und - $\pi$ -sulfonsäuren in saurer Lösung ein Gleichgewicht, welches je nach den Bedingungen verschoben wird.

In der Literatur findet man zwei Campher-Derivate, die wir auch als Sultone auffassen. Lapworth und Kipping<sup>2)</sup> haben früher durch Einwirkung von überschüssigem Phosphorpentachlorid auf Campher-sulfonsäure  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlorcamphen-sulfonsäurechlorid erhalten, von denen die  $\beta$ -Chlorcamphen-sulfonsäure beim Erhitzen mit Mineralsäuren ein Chlorcamphan-sulfolacton lieferte. Die genannten Forscher nahmen an, daß dabei als Zwischenprodukt das Dichlorid des Camphersulfonsäurechlorids entsteht, welches unter Verlust von Chlorwasserstoff in das Chlorcamphensulfonsäurechlorid übergeht. Daher darf man wohl annehmen, daß das Sulfolacton von Lapworth und Kipping ein Chlorcamphenhydrato-sulfolacton gewesen ist. Wie Frèrejacque<sup>3)</sup> in letzter Zeit feststellte, enthält die Mutterlauge bei der Darstellung der Reychlerschen Säure zwei isomere, neutrale Verbindungen  $C_{12}H_{18}O_5S$ , die er für Campher-acetylsulfat (gemischtes Säureanhydrid der Campher-enolschwefelsäure mit Essigsäure) hielt. Sie sind aber gegen Permanganat beständig, und ihre Sulfonsäure-Gruppe wird, wie Frèrejacque selbst angibt, durch heißes Alkali nicht abgespalten. Wir konnten dieselben auch isolieren und fanden, daß die optisch inaktive Verbindung von Frèrejacque bei weiterem Umlösen etwa um 11° höher schmilzt, während die aktive Verbindung, wie der Entdecker angab, keinen scharfen Schmelzpunkt aufweist. Auf Grund der folgenden Überlegung fassen wir diese beiden als stereoisomere Acetoxy-sultone (XVI) auf.

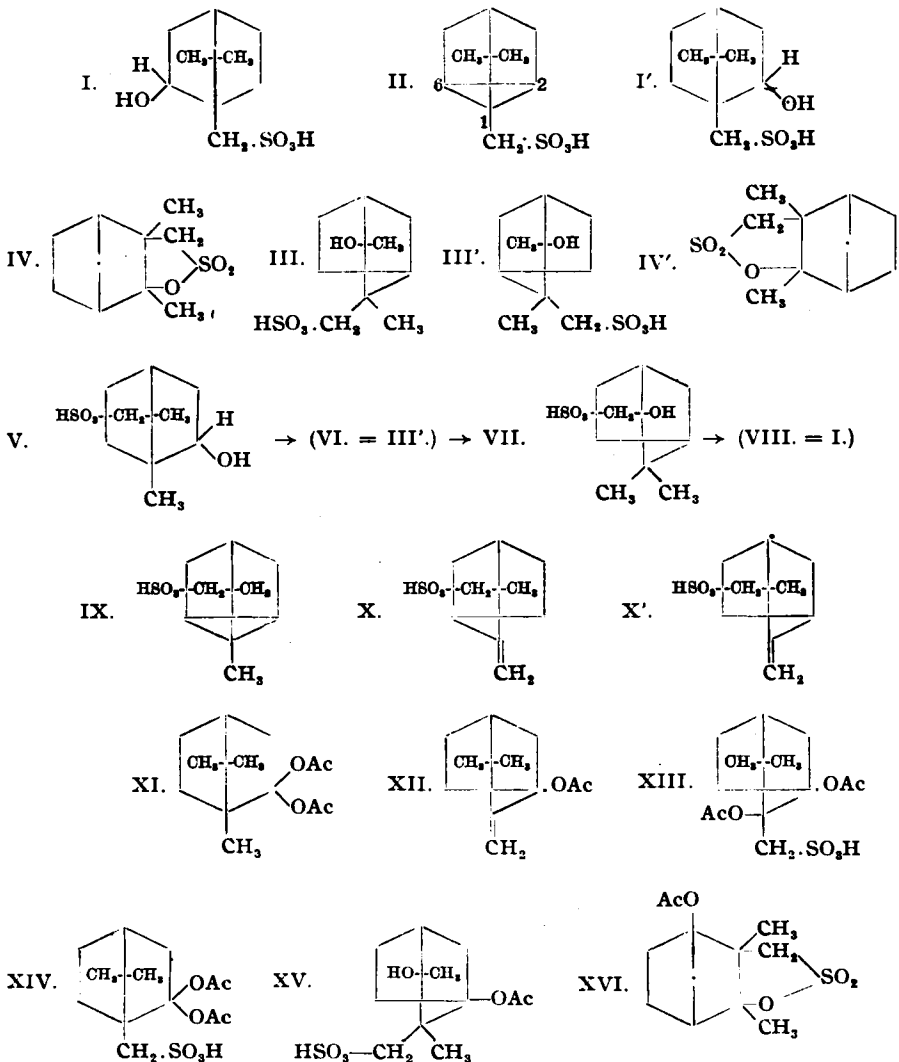
Vor kurzem hat der eine von uns (A.) eine Abhandlung<sup>4)</sup> über die Sulfurierung des Camphers veröffentlicht, in der er zeigte, daß dessen  $\omega$ -Sulfurierung keine einfache Substitution am  $\omega$ -Methyl darstellt, sondern durch Anlagerung von Schwefelsäure an die Doppelbindung des 1-Acetoxy-camphens (XII) — entstanden aus Campher-diacetat (XI) durch Wagnersche Um-

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London **69**, 1564 [1896].

<sup>3)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **196**, 1513 [1933] (C. **1933** II, 540).

<sup>4)</sup> Proceed. Imp. Acad. Tokyo XIII, 38 [1937].

lagerung — und darauffolgende Ringisomerisation zum Camphanskelett (XIII, XIV) erfolgt. Wenn dabei die 2-Acetoxy-Gruppe des Anlagerungsproduktes XIII einen Platzwechsel mit einem *gem*-Methyl erfährt, so wird das 4-Acetoxy-camphenhydrato- $\pi$ -sulfonsäure-lacton (XVI) (Acetoxy-sulton) entstehen. Aus dem Verseifungsprodukt des Sultons (Camphen- $\pi$ -sulfonsäure) gewinnt man mit fast quantitativer Ausbeute wieder das ursprüngliche Lacton zurück, während das Acetoxy-sulton, wenn einmal mit Alkali verseift, nicht mehr das Oxy-sulton gibt. Berücksichtigt man aber die Tatsache, daß bei der gleichzeitigen Bildung von Campher- $\omega$ -sulfonsäure und Acetoxy-sulton das Gleichgewicht stark zugunsten der ersteren verschoben wird, so ist es leicht verständlich, daß man mit kleineren Substanzmengen kein Oxy-lacton fassen kann.



### Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Sultons aus inaktivem Camphen.

Man setzt 10 g inakt. Camphen unter Umrühren allmählich einem eiskalten Gemisch von 15 g Acetanhydrid und 7.5 g konz. Schwefelsäure zu, wobei die Temperatur des Gemisches nicht über 15° steigen darf. Nach 2-tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur gießt man das dunkelbraune Gemisch in Eiswasser und extrahiert die milchig getrübbte Lösung mit Äther (A). Die dunkelbraune, klare, wäßrige Lösung wird mit Kalilauge alkalisch gemacht, auf dem Wasserbade bis zur Krystallhaut-Bildung eingedampft und stehengelassen. Die so erhaltenen Krystalle (etwa 10 g) werden in 20 ccm konz. Salzsäure eingetragen, auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und durch Wasser-Zusatz vom anorganischen Salz befreit. Das ungelöst verbleibende, wachsartige Roh-Sulton wiegt etwa 7 g. Beim Verdampfen des Äther-Auszugs (A) verbleibt ein dunkles Öl, das mit 30 ccm 10-proz. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen ausgeäthert wird. Der Äther-Extrakt erweist sich als *racem.* Isoborneol (Schmp. 212°, 3,5-Dinitrobenzoat Schmp. 130°), dessen Menge nicht über 1 g beträgt. Geht aber die Sulfurierung des Camphens bei höherer Temperatur vor sich, so entsteht auf Kosten des Sultons noch mehr Isoborneol. Die alkalisch-wäßrige Lösung wird wie oben eingeeengt, die ausgeschiedene Krystallmasse mit konz. Salzsäure abgedampft und mit Wasser gewaschen, wobei etwa 2.5 g Roh-Sulton ungelöst bleiben. Nach 1—2-maligem Umlösen aus Methanol bildet das Sulton farblose derbe Prismen vom Schmp. 133°. Gesamte Ausbeute etwa 50% d. Th. Die Acetonlösung ist gegen Permanganat beständig; die Eisessiglösung entfärbt Brom nicht.

3.595 mg Sbst.: 7.300 mg CO<sub>2</sub>, 2.360 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 55.63, H 7.46. Gef. C 55.38, H 7.34.

Verseifungsprodukt des Sultons: 5 g reines Sulton werden mit 20 ccm 10-proz. Kalilauge 30 Min. gekocht und die beim Abkühlen ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt. Aus wenig Wasser umgelöst, bildet das Kaliumsalz farblose, kleine Krystallschuppen; die wäßrige Lösung entfärbt Permanganat momentan.

3.400 mg Sbst.: 1.180 mg K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. — 0.1104 g Sbst.: 0.1024 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>SK. Ber. K 15.37, S 12.61. Gef. K 15.58, S 12.74.

Kocht man es kurz mit konz. Salzsäure, so erhält man beim Verdünnen mit Wasser und Ausäthern mindestens 60% an Sulton.

Hydrierung des Kaliumsalzes: 2 g des Verseifungsproduktes wurden in 40 ccm Wasser gelöst und unter Zusatz von 0.5 g Palladium-Kohle (Pd 5%) bei 20° in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach Verbrauch von 190 ccm Wasserstoff (ber. für eine Doppelbindung 189 ccm, 20°, 760 mm) steht die Absorption still, wobei die ersten 160 ccm schon innerhalb von 10 Min., der Rest erst im Laufe einer Stunde verbraucht werden. Beim Verdampfen der Lösung scheiden sich farblose Schuppen ab, die gegen Permanganat beständig sind und beim Erhitzen mit konz. Salzsäure kein Sulton mehr geben.

900 mg Sbst.: 1.640 mg K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. — 0.1224 g Sbst.: 0.1112 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>SK. Ber. K 15.26, S 12.51. Gef. K 15.02, S 12.48.

### 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure.

Man löst 10 g Reychlersche Campher-sulfonsäure in 100 ccm absol. Alkohol und trägt unter Erwärmen auf dem Wasserbade 20 g Natrium

möglichst rasch ein. Um den Natrium-Verbrauch zu beschleunigen, setzt man weitere 200 ccm Alkohol in 2 Portionen hinzu und erhitzt bis zum Verschwinden des Natriums. Dann verjagt man den Alkohol durch Dampfdestillation und saugt den beim Erkalten ausgeschiedenen Niederschlag ab (Glasfilter). Beim Einengen des Filtrats erhält man noch etwas Natriumsalz. Ausb. 7 g. Aus wenig Wasser umgelöst, bildet es farblose Blättchen; die wäßrige Lösung ist gegen Permanganat beständig; beim Kochen mit wenig konz. Salzsäure trübt sich die Lösung nur (keine Fällung vom Sulton).

5.250 mg Sbst.: 8.905 mg CO<sub>2</sub>, 3.085 mg H<sub>2</sub>O. — 4.125 mg Sbst.: 1.105 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>SNa. Ber. C 46.84, H 6.69, Na 8.97. Gef. C 46.26, H 6.57, Na 8.67.

0.2000 g Natriumsalz, in Wasser zu 10 ccm gelöst:  $\alpha$ :  $-0.11^\circ$  (19°, 1 dm.). Mithin  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-5.55^\circ$ .

#### Sulton aus der 2-Oxy-camphan- $\omega$ -sulfonsäure.

Man suspendiert 20 g Natriumsalz in 400 ccm trockenem Chloroform, leitet Chlorwasserstoff ein, filtriert die so erhaltene milchig getrübe Chloroform-Emulsion unter Kohle-Zusatz und verdampft das Chloroform im Vakuum. Man erhitzt den bräunlichen Sirup (15 g) mit der 4-fachen Menge Salzsäure-Eisessig (1:1) im Rohr etwa 10 Stdn. auf 70°. Dann wird der Röhren-Inhalt im Vak. verdampft und der Rückstand mit Wasser umgerührt. Das unlösliche Produkt bildet beim Umlösen aus 90-proz. Methanol farblose, derbe Prismen vom Schmp. 133°. Das vom Roh-Sulton befreite wäßrige Filtrat wird eingeeengt, von etwa ausgeschiedenem Sulton befreit und der Rückstand mit Wasser umgerührt. Das so ausgeschiedene Produkt bildet beim Umlösen aus 90-proz. Methanol farblose, derbe Prismen vom Schmp. 133° (Sulton). Gesamte Ausbeute etwa 5 g. Beim Einengen der braungefärbten, stark sauren Mutterlauge des Roh-Sultons wird noch eine kleine Menge Sulton erhalten. Das Filtrat des letzteren liefert beim Neutralisieren mit Natronlauge und Einengen ein krystallinisches, körniges Natriumsalz, dessen wäßr. Lösung gegen Permanganat ziemlich beständig ist.

0.2000 g Na-Salz, gelöst im Wasser zu 10 ccm,  $\alpha$ :  $+0.46^\circ$  (24°, 1 dm.). Mithin  $[\alpha]_D^{24}$ :  $+23.0^\circ$ . — 4.532 mg Na-Salz: 1.255 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>SNa. Ber. Na 8.97. Gef. Na 8.97.

Bei weiterem Erhitzen mit Salzsäure-Eisessig nach Lipp lieferte die aus dem Natriumsalz in Freiheit gesetzte Säure eine minimale Menge Sulton. Der Rest bildet wieder ein Natriumsalz mit fast gleichem Drehungsvermögen wie das letztere.

#### Sulton aus der 2-Oxy-camphan- $\pi$ -sulfonsäure.

15 g Ammoniumsalz<sup>5)</sup> der Campher- $\pi$ -sulfonsäure werden in 150 ccm absol. Alkohol eingetragen und unter Zusatz von 20 g Natrium auf dem Wasserbade erhitzt. Dann fügt man zum Gemisch, um die Umsetzung des Natriums zu beschleunigen, noch 100 ccm absol. Alkohol in 2 Portionen hinzu. Nachdem alles Natrium verschwunden ist, destilliert

<sup>5)</sup> Da wir bei dessen Darstellung eine Ammoniaklösung von reiner 2-Brom-campher- $\pi$ -sulfonsäure mit Zink reduzierten und die Lösung nach Entfernung des Zinks durch Schwefelwasserstoff verdampften, so stellt es ein äquimolekulares Gemisch von Ammoniumsalz der Campher- $\pi$ -sulfonsäure und Ammoniumbromid dar.

man den Alkohol aus dem Reaktionsgemisch mit Wasserdampf ab und läßt die wäbr. Lösung erkalten, wobei sich das Natriumsalz des Reduktionsproduktes krystallinisch ausscheidet. Zur Analyse wurde es aus Wasser umkrystallisiert.

0.5 g, gelöst im Wasser zu 10 ccm,  $\alpha$ : +0.47° (20°, 1 dm). Mithin  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.4°. — 4.900 mg Sbst.: 1.320 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>SNa. Ber. Na 8.97. Gef. Na 8.72.

Man suspendiert 10 g des oben erhaltenen Natriumsalzes in trockenem Chloroform, leitet Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein und verdampft nach Entfärbung durch Kohle. Man mischt den sirupösen Rückstand mit der 4-fachen Menge Eisessig-Salzsäure (1:1) und erhitzt im Rohr 10 Stdn. bei 70°. Dann entfernt man die Essigsäure durch Destillation im Vak. und verdünnt mit Wasser, wobei sich etwas unlösliche Substanz ausscheidet. Aus Methanol umgelöst, bildet letztere farblose Prismen, die für sich, wie auch gemischt mit dem Lippischen Sulton, bei 133° schmelzen.

Nebenprodukte bei der Darstellung der Reyhlerschen Sulfonsäure: Acetoxy-sultone.

(Bearbeitet mit H. Kawahata.)

Wir verdünnten die etwa 3 Mon. stehengelassene Lösung von Campher in Acetanhydrid-Schwefelsäure, aus der die sich allmählich abscheidende Campher- $\omega$ -Säure mehrmals entfernt worden war, mit so viel Wasser, bis der unangegriffen gebliebene Campher nicht mehr gefällt wurde. Das Filtrat schied beim Aufbewahren wiederum einen flockigen Niederschlag ab, der beim Umlösen aus Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 178° bildete. Die Substanz ist optisch inaktiv und gegen Permanganat beständig.

Wäscht man die oben erhaltene Campher-Masse mit Petroläther, so erhält man etwas unlösliche Substanz, die beim Umlösen aus Alkohol farblose, körnige Krystalle vom Schmp. 156—158° bildet.

0.1000 g Sbst., gelöst in Alkohol zu 10 ccm,  $\alpha$ : -0.25° (19°, 1 dm). Mithin  $[\alpha]_D^{19}$ : -25.0°.

Benutzt man als Ausgangsmaterial noch frischere Mutterlauge der Campher- $\omega$ -sulfonsäure, so erhält man ein inaktives Produkt, das, wie Frèrejacque angab, gegen 167° schmilzt. Bei wiederholtem Umlösen aus Alkohol kann man aber den Schmp. bis auf 178° steigern.

3.670 mg Sbst. (Schmp. 178°): 7.070 mg CO<sub>2</sub>, 2.135 mg H<sub>2</sub>O. — 0.2300 g Sbst. (Schmp. 178°): 0.2124 g BaSO<sub>4</sub>. — 0.5214 g Sbst. (Schmp. 178°): 18.96 ccm 0.1-n. KOH (Acetylbestimmung).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. C 52.52, H 6.62, S 11.69, CH<sub>3</sub>CO 15.69.

Gef. „ 52.54, „ 6.51, „ 12.52, „ 15.65.

4.348 mg Sbst. (Schmp. 156—158°): 8.385 mg CO<sub>2</sub>, 2.490 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. C 52.52, H 6.62. Gef. C 52.59, H 6.41.