

**235. Morizo Ishidate, Hidenobu Kawahata und Koiti Nakazawa: Über den Abbau des *p*-Diketo-camphans im tierischen Organismus und die Synthese der  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure.**

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

(Eingegangen am 16. September 1941.)

Im Anschluß an die Untersuchung der Veränderung des  $\beta$ -Cyclocamphans im Organismus haben Reinartz, Zanke und Faust<sup>1)</sup> auch über die Umwandlung des *p*-Diketo-camphans (*p*-Oxo-campher) (I) im Organismus berichtet. Bei der Oxydation des rohen Umwandlungsprodukts des *p*-Diketo-camphans haben sie eine Oxy-Verbindung isoliert, die sie auf Grund des Nitrobenzoats als 4-Oxy-diketo-camphan auffaßten. Daneben isolierten sie eine Säure  $C_{10}H_{12}O_3$ , die sie nach den äußeren Eigenschaften und den Analysenzahlen für  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure ( $\beta$ -Cyclocamphanon- $\pi$ -carbonsäure<sup>2)</sup>) hielten.

Wir haben erneut dem merkwürdigen Auftreten des  $\beta$ -Cyclocamphanon-Derivats, das aus dem *p*-Oxo-campher durch Reduktion am C-Atom 5 und darauf folgende Dehydratisierung an den C-Atomen 3 und 5 sowie gleichzeitige Oxydation an der  $\pi$ -Stellung entstehen müßte, unsere Aufmerksamkeit zugewendet. Denn weder beim Campher<sup>3)</sup> noch beim Epicampher<sup>4)</sup> wurde bisher die Cyclisierung im Organismus beobachtet. Die früher diskutierte Entstehung von Teresantalol<sup>5)</sup> nach demselben Mechanismus aus Campher wurde neuerdings durch den einen<sup>6)</sup> von uns unwahrscheinlich gemacht.

Wir haben nun mit einer größeren Menge von reinem aktiven *p*-Diketo-camphan die Untersuchungsergebnisse von Reinartz, Zanke und Faust nachgeprüft. Im Gegensatz zu diesen Autoren konnten wir weder die Bildung des  $\beta$ -Cyclocamphanon-Derivats noch der 4-Oxy-Verbindung bestätigen. Das Verseifungsprodukt der gepaarten Glucuronsäure hat sich als fast einheitlicher *p*-Oxy-campher (III) (Schmp. 225°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +40.87°) erwiesen, der in jeder Hinsicht mit dem aus Campherol über den Phthalsäureester isolierten *p*-Oxy-campher identisch ist. Bei der Chromsäure-Oxydation liefert es wieder das fast reine ursprüngliche *p*-Diketo-camphan. Danach können wir annehmen, daß *p*-Diketo-camphan im tierischen Körper hauptsächlich unter Reduktion am Kohlenstoff 5 als 5-Oxy-campher unter Paarung mit Glucuronsäure durch Harn ausgeschieden wird.

Nach den genannten Autoren schmilzt die  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure ( $\beta$ -Cycloapocamphanon-carbonsäure-(7)) (II) bei 250° und ergibt keine Schmelzpunktserniedrigung mit ihrem Dihydroderivat (Isoketopinsäure, Schmp. 250°). Um die in Frage stehende Säure näher kennenzulernen, haben wir sie nach dem angegebenen Schema (IV $\rightarrow$ V $\rightarrow$ VI $\rightarrow$ II) aus *d*-Isoketopinsäure (IV) synthetisch dargestellt.

Die durch die Selendioxyd-Oxydation der *d*-Isoketopinsäure erhaltene Chinoncarbonsäure V ist wie Campherchinon linksdrehend und liefert ein

<sup>1)</sup> B. **67**, 1536 [1934].

<sup>2)</sup> Diese Nomenklatur ist nicht glücklich gewählt; die Verbindung soll  $\beta$ -Cycloapocamphanon- $\pi$ -carbonsäure oder einfacher  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure genannt werden.

<sup>3)</sup> Asahina u. Ishidate, B. **66**, 1673 [1933]; **67**, 71 [1934].

<sup>4)</sup> Reinartz u. Zanke, B. **67**, 589 [1934].

<sup>5)</sup> Asahina u. Ishidate, B. **68**, 947 [1935].

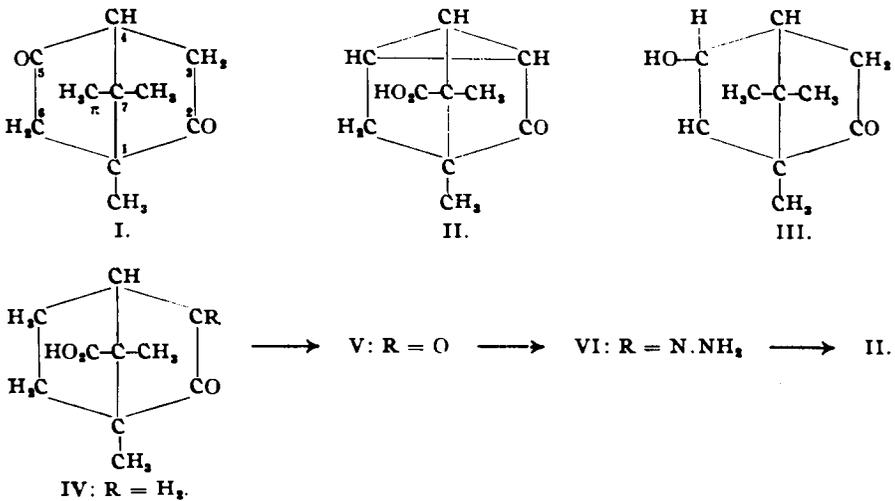
<sup>6)</sup> Ishidate u. Sano, B. **74**, 1189 [1941].

<sup>7)</sup> Das von Reinartz u. Mitarbb. angewandte *p*-Diketo-camphan war schwach optisch aktiv.

Monohydrason. Da das Hydrason durch die Kishner-Wolffsche Reduktion wieder Isoketopinsäure bzw.  $\pi$ -Apoborneol-carbonsäure-(7) liefert, so erfolgt die Hydrason-Bildung am C-Atom 3. Beim Oxydieren des Hydrasons in alkohol. Kalilauge mit Quecksilberoxyd entsteht unter Stickstoff-Entwicklung unmittelbar die erwartete Säure II.

Sie krystallisiert aus Ligroin in feinen Nadeln und aus Wasser in Platten, schmilzt aber bei 258°, also beträchtlich höher als die deutschen Autoren angeben, und dreht das polarisierte Licht stark nach links ( $[\alpha]_D^{20}$ :  $-90.0^\circ$ ). Die Säure zeigte, gemischt mit der *d*-Isoketopinsäure, keine deutliche Schmelzpunkts-Erniedrigung, jedoch konnten wir durch die Debye-Scherrersche Röntgen-Aufnahme (Abbild.)<sup>8)</sup> die beiden Stoffe gut unterscheiden.

Im Gegensatz zu dem fast unlöslichen *p*-Diketo-camphan-disemicarbazon ist das Semicarbazon der  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure in Alkohol ziemlich leicht löslich. Reinartz, Zanke und Faust glauben jedoch, die  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure aus dem in Alkohol fast unlöslichen Semicarbazon-Gemisch isoliert zu haben. Nach den vorliegenden Untersuchungen kann die Bildung der  $\beta$ -Cycloisoketopinsäure aus *p*-Diketocamphan im Organismus nicht als streng bewiesen betrachtet werden.



### Beschreibung der Versuche.

#### A. Verfütterung von *p*-Diketo-camphan.

*p*-Diketo-camphan wird aus dem Oxydationsprodukt von Campherol durch vollständige Entfernung von *o*- und  $\pi$ -Oxo-campher dargestellt. Schmp. des *p*-Oxo-camphers: 210°.  $[\alpha]_D^{20}$ : + 111.5° (2-proz. alkohol. Lösung). Verfüttert wurden täglich 5 g, im ganzen 330 g, an 5 Hunde. Die Aufarbeitung des Harns und die Spaltung der gepaarten Glucuronsäuren wurden wie bei den Versuchen mit Campher<sup>9)</sup> durchgeführt. Ausbeute an rohem Oxy-Produkt 54 g. Es wurde in Wasser gelöst, mit Kohle entfärbt und aus-

<sup>8)</sup> Für die Aufnahme danken wir Hrn. A. Watanabe, Ch. Takeda u. Co., Ltd., Osaka.

<sup>9)</sup> Asahina u. Ishidate, B. 61, 533 [1928].

geäthert. Der Äther-Rückstand schmolz bei 219—220°, nach dem Umlösen aus Ligroin bei 225°.

$\alpha$ : + 0.55° (11.55 mg Sbst. in Alkohol zu 1 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 20°);  $[\alpha]_D^{20}$ : + 40.9°.

3.725 mg Sbst.: 9.655 mg CO<sub>2</sub>, 3.220 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 71.43, H 9.53. Gef. C 70.76, H 9.67.

Semicarbazon: Farblose Prismen aus verd. Alkohol, Schmp. 230° (unter Zers.). Schmp. der Mischprobe mit dem aus Campherol über den Phthalsäureester<sup>10)</sup> isolierten *p*-Oxy-campher-semicarbazon 230°.

3.760 mg Sbst.: 8.015 mg CO<sub>2</sub>, 2.885 mg H<sub>2</sub>O. — 2.400 mg Sbst.: 0.390 ccm N (18°, 759 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 58.62, H 8.51, N 18.67. Gef. C 58.14, H 8.58, N 18.66.

*p*-Nitro-benzoat: Dargestellt durch Einwirkung von *p*-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin-Benzol. Aus heißem Alkohol Plättchen vom Schmp. 158° bis 159°.

3.930 mg Sbst.: 9.260 mg CO<sub>2</sub>, 2.100 mg H<sub>2</sub>O. — 3.185 mg Sbst.: 0.127 ccm N (22°, 760 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 64.47, H 6.00, N 4.41. Gef. C 64.26, H 5.98, N 4.64.

#### Chromsäure-Oxydation.

1) 30 g des Oxyproduktes (Schmp. 225°) werden in 1 l Wasser gelöst und mit 30 g Chromsäureanhydrid 5 Stdn. auf 70° erwärmt. Das neutrale, farblose Oxydationsprodukt (20 g) wurde aus Ligroin umkrystallisiert. Plättchen vom Schmp. 211—212°, vollkommen beständig gegen Permanganat in der Kälte.

$\alpha$ : + 1.19° (10.40 mg Sbst. in absol. Alkohol zu 1 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 18°);  $[\alpha]_D^{18}$ : + 114.4°.

Disemicarbazon: Schmp. 290—295° (unter Zers.); identisch mit *p*-Oxo-campher-disemicarbazon.

2) 20 g des rohen Oxyproduktes (Schmp. 220°) werden, wie oben, mit Chromsäure oxydiert. Das Oxydationsprodukt (12 g) wird in Wasser gelöst und unter Kühlung so lange mit kalter gesättigter KMnO<sub>4</sub>-Lösung versetzt, bis die Rotfärbung 1 Stde. bestehen bleibt. Dazu braucht man nur einige Tropfen der KMnO<sub>4</sub>-Lösung. Nach der Entfärbung mit Sulfit-Lösung wird die Lösung zunächst alkalisch und dann sauer mit Äther extrahiert. Aus dem sauren Extrakt erhält man keinen nennenswerten Rückstand. Der aus der alkalischen Lösung extrahierte Stoff (10 g) wurde nach der Vorschrift von Reinartz u. Mitarbb.<sup>1)</sup> mit *p*-Nitro-benzoylchlorid (6 g) und Pyridin in Toluol versetzt. Nach dem Auswaschen mit Schwefelsäure und dann mit Natronlauge wurde das Reaktionsprodukt der Wasserdampfdestillation unterworfen. Der Destillations-Rückstand wurde ausgeäthert und der Äther-Rückstand (0.5 g) aus Ligroin gereinigt. Umkrystallisiert aus Alkohol, schmilzt er bei 158—159°. Nach Analyse und Mischprobe ist er identisch mit *p*-Oxy-campher-nitrobenzoat.

#### B. Synthese der $\beta$ -Cycloisoketopinsäure (II). *o*-Oxo-isoketopinsäure (V).

30 g Isoketopinsäure (Schmp. 250°) werden in 250 ccm Eisessig mit 60 g Selendioxyd  $\frac{1}{2}$  Stde. auf 120—130° erhitzt. Aus der heiß abfiltrierten

<sup>10)</sup> Unveröffentlicht.

Lösung scheiden sich in der Kälte gelbe Krystalle aus, die beim Umlösen zunächst aus Eisessig und dann aus Alkohol gelbe Prismen vom Schmp. 230° bilden.

$\alpha$ : — 1.58° (0.3179 g Sbst. in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 20°);  
 $[\alpha]_D^{20}$ : — 49.6°.

0.3815 mg Sbst.: 8.640 mg CO<sub>2</sub>, 2.035 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 61.22, H 6.12. Gef. C 61.77, H 5.97.

*trans-d*-Camphotricarbonsäure: *o*-Oxo-isoketopinsäure wird in Sodalösung mit 10-proz. Wasserstoffperoxyd bis zur Entfärbung oxydiert. Der daraus erhaltene saure Stoff bildet beim Umlösen aus Äther Prismen vom Schmp. 197°, die sich mit unserer bekannten *d-trans*-Camphotricarbonsäure<sup>11)</sup> als identisch erweisen (Mischschmelzpunkt).

#### *o*-Oxo-isoketopinsäure-3-hydrazon (VI).

12 g Oxo-isoketopinsäure werden in 50 ccm Alkohol gelöst und in kleinen Anteilen 3 g Hydrazinhydrat zugesetzt. Nach 3 Stdn. Erhitzen wird die abfiltrierte Lösung auf die Hälfte eingedampft und tropfenweise mit Salzsäure versetzt. Die so abgeschiedene Verbindung liefert beim Umkrystallisieren aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 206—207° (unter Zers.). Ausb. 2.5 g.

4.260 mg Sbst.: 8.860 mg CO<sub>2</sub>, 2.640 mg H<sub>2</sub>O. — 2.390 mg Sbst.: 0.272 ccm N (22°, 760 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 57.14, H 6.67, N 13.33. Gef. C 56.72, H 6.93, N 13.36.

1) 1 g des Hydrazons wird mit 1 ccm Alkohol und 0.4 g gepulvertem Kali der Reduktion nach Kishner-Wolff unterworfen. Die so erhaltene Säure bildet beim Umlösen aus Wasser Prismen vom Schmp. 249°; sie ist mit der Isoketopinsäure identisch.

2) 2 g des Hydrazons werden mit Natriumalkoholat (2 g Na und 20 ccm Alkohol) im Bombenrohr 8½ Stdn. auf 170° erhitzt. Der so erhaltene saure Stoff (1 g) bildet rhombische Krystalle vom Schmp. 273°, die sich als *trans*- $\pi$ -Apoborneolcarbonsäure-(7)<sup>12)</sup> erweisen.

#### *d*- $\beta$ -Cycloisoketopinsäure.

3 g des Hydrazons werden in 10 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge gelöst und unter Eis-Kühlung mit 3 g Quecksilberoxyd teilweise versetzt. Nach Beendigung der Gas-Entwicklung (Stehenlassen über Nacht) wird die Lösung filtriert, mit Essigsäure angesäuert, mit Wasserdampf vom Alkohol befreit und ausgeäthert. Der Ätherauszug hinterläßt beim Abdampfen einen krystallinischen Rückstand, der beim Umlösen aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 258° bildet. Er krystallisiert aus Wasser in Prismen oder Platten, aus Ligroin in feinen Nadeln.

$\alpha$ : + 1.27° (14.1 mg Sbst. in absol. Alkohol zu 1 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 21°);  
 $[\alpha]_D^{20}$ : + 90.0°.

4.445 mg Sbst.: 10.820 mg CO<sub>2</sub>, 2.710 mg H<sub>2</sub>O.

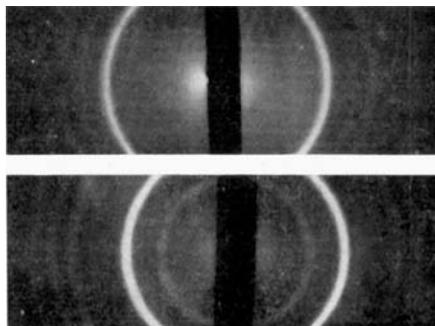
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 66.63, H 6.72. Gef. C 66.75, H 6.82.

<sup>11)</sup> Asahina u. Ishidate, B. **66**, 1673 [1933].

<sup>12)</sup> Asahina, Ishidate u. Momose, B. **68**, 87 [1935].

Die Mischprobe mit *d*-Isoketopinsäure (Schmp. 250°) zeigt den Schmp. 255° (unter Zers.).

Die Debye-Scherrer-Diagramme<sup>13)</sup> der beiden Säuren sind in der Abbild. wiedergegeben.



Semicarbazon: Farblose Plättchen aus Alkohol, Schmp. 252—253° (unter Zers.). Die Mischprobe mit dem Isoketopinsäure-semicarbazon (Schmp. 255°) schmilzt bei 249—250° (kleine Erniedrigung).

2.990 mg Sbst.: 0.441 ccm N (14°, 760 mm).

$C_{11}H_{13}O_3N_3$ . Ber. N 17.72. Gef. N 17.49.

### 236. Deodata Krüger und Fridel Oberlies: Katalytische Oxydation aromatischer Amine an der Oberfläche negativer Adsorbentien, II. Mitteil.: Verwirklichung eines verschiedenen Reaktionsverlaufes bei der Oxydation von Dimethylanilin und einigen seiner Homologen an Bentonit und an anderen Oberflächen.

(Aus Berlin eingegangen am 2. September 1941.)

In der I. Mitteilung<sup>1)</sup> wurde über den Übergang von Mono- und Dimethylanilin in Triphenylmethanfarbstoffe an der Oberfläche von Cellulosefasern mit freien  $CO_2H$ -Gruppen berichtet und erwähnt, daß dieselbe Reaktion — und zwar noch wesentlich rascher als bei Cellulose — bei verschiedenen Silicaten eintritt. Sie ist demnach keineswegs für eine bestimmte Atomgruppierung charakteristisch, also auch nicht, wie Eisenack<sup>2)</sup> annahm, für Silicatkomplexe. Voraussetzung scheint lediglich eine Oberfläche mit negativ polaren freien Affinitäten zu sein, die die Adsorption des aromatischen Amins und seiner weiteren basischen Oxydations- und Kondensationsprodukte unter Bildung salzartiger oder salzähnlicher Komplexe ermöglicht. Titandioxyd verfärbt sich nicht in einer Dimethylanilin-Atmosphäre. Daß bei negativen Adsorbentien die Reaktion auf feinere Unterschiede im Gitterbau wenig anspricht, geht auch daraus hervor, daß

<sup>13)</sup> Sie wurden mit Cu-K $\alpha$ -Strahlung ausgeführt.

<sup>1)</sup> B. 74, 663 [1941].

<sup>2)</sup> Zbl. Mineral., Geol., Paläont. Abt. A. 1938, 305.