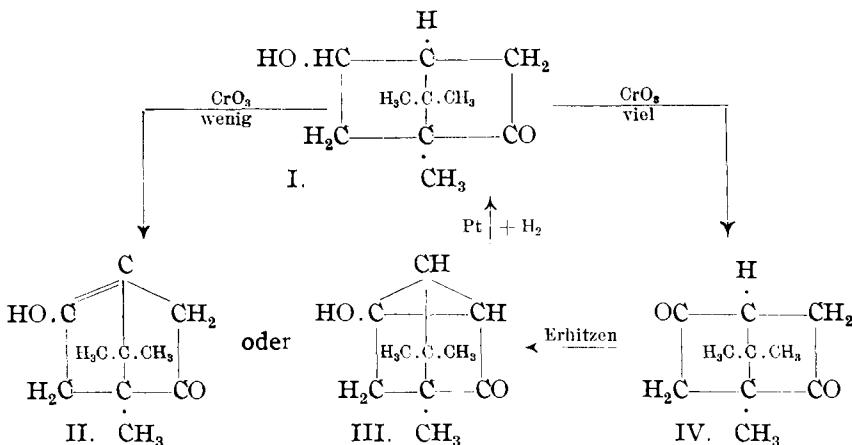


107. Fritz Reinartz und Werner Zanke: Über die Abbauprodukte des Camphers und Campherchinons im tierischen Organismus¹⁾.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule, Aachen.]

(Eingegangen am 21. Februar 1934.)

Durch die Arbeiten von Asahina und Ishidate²⁾ ist die Frage nach den Abbauprodukten des Camphers im Organismus erneut aufgerollt worden. Diesen Abbaustoffen kommt auch physiologisch eine besondere Bedeutung zu, weil nach Tamura³⁾ unter ihnen das wirksame Prinzip des Camphers zu suchen ist. Speziell auf das Haupt-stoffwechselprodukt, den 5-Oxy-campher (I), richteten die japanischen Forscher ihr Augenmerk. Durch vorsichtige Oxydation des 5-Oxy-camphers mit CrO₃ erhielten sie den sog. Vita-Campher, der hauptsächlich aus Diketo-camphan (IV), zum kleineren Teil aber aus einer Permanganat schon in der Kälte entfärbenden Substanz besteht. Die ursprünglich für diese Verbindung diskutierten Formeln:



waren beide unwahrscheinlich: Formel II von Asahina und Ishidate mit einer Doppelbindung zum Brückenkopf hin widerspricht der sog. Bredtschen Regel, Formel III von Takeuchi und Sahashi⁴⁾ steht nicht im Einklang mit den Erfahrungen, die P. Lipp und Padberg⁵⁾ beim Apo-tricyclol machten, dessen hydroxyl-beschwerter Trimethylenring sich leicht zum Camphenilon hin öffnet. Ganz unvereinbar hiermit ist die Behauptung von Takeuchi und Sahashi, daß Diketo-camphan beim bloßen Kochen in Hexan oder Ligroin sich in die Verbindung III umlagere und dann durch Hydrieren in den biologischen 5-Oxy-campher übergehe, während Diketo-camphan selbst sich nicht hydrieren lasse. Nicht Enolisierung unter Bildung

¹⁾ Der Gesellschaft von Freunden der Aachener Hochschule sei auch an dieser Stelle für ihre Unterstützung herzlichst gedankt.

²⁾ B. 64, 188 [1931], 66, 1673 [1933], 61, 533 [1928], 67, 71 [1934].

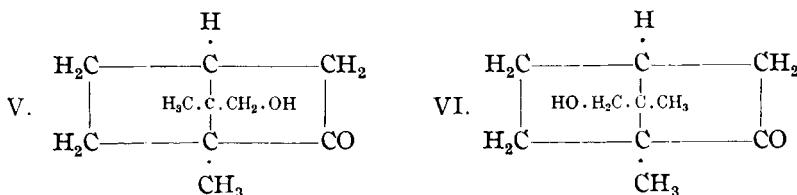
³⁾ Proceed. Imp. Acad. Japan 8, 567 [1927], 5, 294 [1929], 6, 175 [1930], 8, 213 [1932].

⁴⁾ Scientif. Papers Inst. physic. chem. Research. Okt. 1933, 59.

⁵⁾ B. 54, 1316 [1921].

eines Dreirings, sondern umgekehrt Ketisierung zum Diketo-camphan unter Sprengung des Dreirings müßte der Fall sein.

Diese Widersprüche veranlaßten uns, uns ebenfalls mit dem Problem zu beschäftigen. Inzwischen ist nun von Asahina und Ishidate⁶⁾ die Konstitution des Vita-Camphers restlos geklärt worden. Die aus ihm mit Permanaganat entstehende Säure ist nicht die nach Formel II erwartete Diketo-säure der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}O_4$, sondern, wie wir gleichzeitig mit den japanischen Forschern fanden⁷⁾, eine Monoketo-säure $C_{10}H_{14}O_3$. Das Auftreten dieser Monoketo-säure kann aber weder Formel II, noch Formel III erklären. Unsere damals ausgesprochene Vermutung, daß es sich beim Vita-campher um einen Aldehyd und nicht um eine Substanz mit Doppelbindung handle, fand sich bestätigt. Allerdings leitet sich dieser Aldehyd nicht, wie wir annahmen, in anomaler Reaktion unter Ringverengung vom 5-Oxy-campher ab, sondern man muß nach den Arbeiten von Asahina und Ishidate schließen, daß der als einheitlich angenommene 5-Oxy-campher noch geringe Mengen der beiden, bis dahin unbekannten π -Oxy-campher (V und VI) enthält, die dann bei der Oxydation in die beiden isomeren Aldehyde bzw. Säuren übergehen.



Da die Frage geklärt ist, wollen wir die Versuche abbrechen und das bisherige experimentelle Material, das weitestgehend mit den japanischen Angaben übereinstimmt, veröffentlichen. Dagegen konnten wir die Befunde von Takeuchi und Sahashi nicht bestätigen. Diketo-camphan läßt sich, wenn auch nur schwer und unvollständig, hydrieren und gibt dann einen Oxy-campher, der mit dem biologischen 5-Oxy-campher nicht identisch (stereoisomer?) ist. In Ligroin erhitztes Diketo-camphan enthielt keine Hydroxylgruppe, war gegen Brom beständig und verhielt sich beim Hydrieren genau wie gewöhnliches Diketo-camphan. Eine Umlagerung war also nicht eingetreten. Auch die enorme cardiotonische Wirkung des Vita-campfers konnten wir nicht bestätigen, was aber vielleicht mit der Unheitlichkeit und der Labilität des Materials zu erklären ist.

Campherchinon wird als Diketon ganz anders vom Organismus verarbeitet als das Monoketon Campher. Hier findet keine Oxydation, sondern Reduktion statt, und zwar wieder bis zur Oxy-campher-Stufe. Das im Harn auftretende Oxy-campher-Gemisch läßt sich mit methylalkohol. Salzsäure nach Bredt und Ahrens⁸⁾ in seine Komponenten, 3-Oxy-campher und 2-Oxy-epi-campher, zerlegen. Während der im Organismus gebildete 2-Oxy-epi-campher mit dem auf chemischem Weg entstandenen auch hin-

⁶⁾ B. **66**, 1673 [1933], **67**, 71 [1934].

⁷⁾ Angew. Chem. **46**, 758 [1933]. Vortrag des einen von uns (Reinartz) auf der Herbst-Tagung der Nordwestdeutschen Chemie-Dozenten in Köln, 20.—22. Oktober 1933.

⁸⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **112**, 273 [1926].

sichtlich der räumlichen Stellung des Hydroxyls übereinstimmt — die Differenz von 25^0 in der spez. Drehung der Bis-acetale ist wohl auf partielle Racemisierung des letzteren zurückzuführen —, trifft dies für die 3-Oxy-campher nicht zu. Hier unterscheidet sich die spez. Drehung der Semicarbazone nicht allein dem absoluten Wert, sondern auch dem Vorzeichen nach. Die Reduktions-Fermente der lebenden Zelle bevorzugen demnach eine andere räumliche Stellung des Hydroxyls am C-Atom 3 als die chemische Reduktion mit Zink und Eisessig. Die Erklärung für das verschiedene Verhalten der beiden struktur-isomeren Oxy-campher ist vielleicht darin zu suchen, daß im 2-Oxy-epi-campher die benachbarte Methylgruppe einen richtenden Einfluß auf das entstehende Hydroxyl ausübt, so daß in der Zelle und in vitro sterisch identische Oxy-campher entstehen, während dagegen im 3-Oxy-campher dieser Einfluß fehlt. Bemerkt sei noch, daß Benzochinon und seine Derivate bis zur Hydrochinon-Stufe reduziert werden⁹⁾. Die Oxy-campher scheinen demnach die „harm-fähigsten“ Stoffe zu sein, die der Organismus zum Zweck seiner Entgiftung zu bilden vermag.

Beschreibung der Versuche.

(Mitbearbeitet von O. Schaefers¹⁰⁾ und K. Faust.)

Campherchinon.

70 g Campherchinon, aus Japan-Campher nach der üblichen Methode¹¹⁾ hergestellt, wurden in Portionen von 4×1 g täglich an einen kräftigen Hund verfüttert. Der während der letzten 24 Std. der Fütterung gelassene Harn war lackmus-alkalisch und zeigte eine Drehung $\alpha_D = -0.27^0$ im 1-dm-Rohr. Zu je 3 l des filtrierten Harns (gesamte Harnmenge 16.2 l) fügt man 400 g fein gepulvertes Bleiacetat D. A. B. 6 (die Reaktion muß lackmus-sauer sein, nötigenfalls Essigsäure zugeben!), schüttelt über Nacht und wäscht die ausgefallenen Bleisalze nach dem Abnutzen mit Wasser. Filtrat + Waschwasser versetzt man mit 800 ccm Bleiessig D. A. B. 6 (Reaktion muß alkalisch sein!), schüttelt wieder über Nacht, nutscht Bleisalz-Niederschlag II ab und wäscht ihn mit Wasser. Ausbeute an Bleisalz II: 705 g. Bleisalz II wird in Wasser suspendiert und in einem Witt-Kolben unter Rühren bei $15-20^0$ mit H_2S zerlegt. Diese Operation wird mit dem Bleisulfid-Niederschlag 4-5-mal wiederholt. Das gesammelte, völlig entbleite Filtrat (Probe mit H_2S) engt man im Vakuum bei höchstens 35^0 ein und stellt dann das Strychnin-Salz der gepaarten Glucuronsäure nach A. Magnus-Levy¹²⁾ her. Ausbeute an Strychnin-Salz: 56 g.

0.3989 g Sbst.: 13.95 ccm N (17^0 , 747 mm). — 0.3452 g Sbst.: 13.4 ccm N (17^0 , 746.5 mm).



Das Oxy-campher-Gemisch gewinnt man direkt aus dem Strychnin-Salz, das übrigens immer etwas Halogen enthält (Strychnin-Chlorhydrat), durch Zerlegen mit verd. Salzsäure und öfteres Ausziehen der salzauren Lösung mit Äther. Roh-Ausbeute an Oxy-campher: 8.12 g, aus Ligroin umkristallisiert: 1. Krystallisat 4.85 g, Schmp. $198-204^0$, 2. Krystallisat (auf Ton abgepreßt) 1.4 g.

⁹⁾ S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, 5. Aufl., S. 181.

¹⁰⁾ Diplomarbeit Techn. Hochschule Aachen, 1933.

¹¹⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **121**, 162 [1929].

¹²⁾ Biochem. Ztschr. **2**, 323 [1907].

Isolierung des 2-Oxy-epi-camphers: Durch etwa 14-tägliches Stehen mit 10-proz. methylalkohol. Salzsäure lässt sich der 2-Oxy-epi-campher nach dem Verfahren von Bredt und Ahrens¹³⁾ quantitativ als „Bis-acetal“ abscheiden. Ausbeute aus 4.85 g Oxy-campher-Gemisch: roh 0.57 g, aus Methanol umkristallisiert 0.38 g. Schmp. 149.5—151.5°. Misch-Schmp. mit synthetischem Material: 149.5—151.5°. $[\alpha]_D^{10} = +180.77^\circ$. Synthetisch gewonnenes Bis-acetal zeigt in absol. Alkohol eine Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +155.6^\circ$.

Isolierung des 3-Oxy-camphers: Das salzaure Filtrat des Bis-acetal-Ansatzes wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand (4 g) in das Semicarbazon verwandelt. Ausbeute an Roh-semicarbazon: 2.91 g. Aus Alkohol und dann aus Methanol-Wasser umkristallisiert, zeigt es den Schmp. von 181—184°. Nach Ishidate¹⁴⁾ liegt der Schmelzpunkt des 3-Oxy-campher-Semicarbazons bei 183—184°; derselbe Schmelzpunkt wird von Bredt¹⁵⁾ auch für die synthetisch hergestellte Substanz angegeben. Drehung: $[\alpha]_D^{18} = -23.9^\circ$, für synthetisches Material $[\alpha]_D^{18} = +171.75^\circ$ (in absolut. Alkohol).

2.211 mg Sbst.: 0.353 ccm N (19°, 741 mm).

$C_{11}H_{19}O_2N_3$. Ber. N 18.66. Gef. N 18.20.

Der Misch-Schmp. zwischen biologisch und synthetisch gewonnenem 3-Oxy-campher-Semicarbazon ist der gleiche wie der Schmp. der beiden Komponenten.

Campher.

Verfüttert wurden im ganzen 168 g Japan-Campher in Portionen von 4×2 g täglich, die in Gelatine-Kapseln abgewogen und vom Hund ohne jede Beschwerde vertragen wurden. Die Aufarbeitung des Harns geschah nach der oben angegebenen Methode, jedoch wurde auf die Herstellung des Strychnin-Salzes der gepaarten Glucuronsäure verzichtet und der sirupöse Rückstand ohne weiteres zuerst mit 5-, dann mit 10-proz. HCl bei 100° gespalten, 8—10-mal ausgeäthert, der Äther mit Soda geschüttelt, getrocknet und abgedampft. Ausbeute an Bleisalz II: 800 g. Ausbeute an Roh-oxycampher: rund 20 g aus je 300 g Bleisalz. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin (Sdp. 65—95°), Kochen mit 10-proz. wässriger Kalilauge und nochmaligem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 220—222°. Ausbeute etwa 10 g aus 20 g Roh-oxycampher. Drehung: $[\alpha]_D = +43.48^\circ$ in absolut. Alkohol.

Säure $C_{10}H_{14}O_3$: 12.6 g 5-Oxy-campher wurden nach der Methode von Asahina und Ishidate zum „*p*-Allo-oxo-campher“ und weiter mit Permanganat zur Säure oxydiert. Dieser Säure kommt die Formel $C_{10}H_{14}O_3$ (nicht $C_{10}H_{14}O_4$!) zu. Ausbeute an *p*-Allo-oxo-campher: 9.4 g. Roh-ausbeute an Säure: 1.45 g. Umkristallisiert aus Wasser: 0.7 g, Schmp. 247—248°.

4.713 mg Sbst.: 11.390 mg CO₂, 3.290 mg H₂O. — 4.320 mg Sbst.: 10.445 mg CO₂, 3.020 mg H₂O. — 4.120 mg Sbst.: 9.940 mg CO₂, 2.820 mg H₂O.

$C_{10}H_{14}O_3$. Ber. C 65.89, H 7.75.

Gef., 65.91, 65.94, 65.80, , 7.81, 7.82, 7.66.

Titration der Säure und Herstellung ihres Silbersalzes: 0.0541 g Sbst. wurden in etwas mehr als 5 ccm absol. Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit $1/10\text{-}n$. NaOH und Phenol-phthalein titriert. Verbrauch an Lauge: 3.0 ccm; ber. 2.97 ccm. Nach Zugabe von 0.0505 g AgNO₃ in wenig Wasser wurde auf dem Wasserbade eingeengt, das auskristallisierte Silbersalz abgenutscht, gewaschen und bei 100° im Vakuum getrocknet.

3.9090 mg Sbst.: 1.4685 mg Ag. — 4.8435 mg Sbst.: 1.8185 mg Ag.

$C_{10}H_{13}O_3Ag$. Ber. Ag 37.33. Gef. Ag 37.57, 37.54.

¹³⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 112, 273 [1926].

¹⁴⁾ C. 1928, II 654.

¹⁵⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 112, 297 [1926].

Bestimmung der Acidität der Säure mit Hilfe des Potentiometers nach Thrun.
 1) Mit Wasserstoff-Elektrode: $c = 0.005$, $t = 17-18^\circ$, $MV = 440.42$, $pH = 3.292$, $K = 5.21 \times 10^{-5}$, 2) Mit Chinhydrion-Elektrode: $c = 0.005$, $t = 17-18^\circ$, $MV = 262.75$, $pH = 3.314$, $K = 4.71 \times 10^{-5}$. c bedeutet die molare Konzentration, MV die Millivolt, K die Dissoziationskonstante (in Wasser).

Semicarbazone der Säure: 0.1 g Säure wurde in 10 ccm Wasser mit 0.14 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 0.12 g Kaliumacetat (2 Äquiv.) längere Zeit im Wasserbade erhitzt. Das trockne Semicarbazone (0.1226 g) wurde in Methanol mit $\frac{1}{10}\text{-}n$. NaOH und Phenol-phthalein titriert (Verbrauch: 4.9 ccm), das unlösliche Hydrazodicarbonamid abfiltriert und das Filtrat nach Zusatz von 4.9 ccm $\frac{1}{10}\text{-}n$. HCl auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt. Ausbeute: 0.05 g Semicarbazone; Zers.-Pkt. 245-247 $^\circ$. Durch bloßes Umkristallisieren aus Wasser lässt sich das Hydrazodicarbonamid nicht entfernen.

Säure $C_{10}H_{14}O_6$: 1 g der Säure $C_{10}H_{14}O_3$ wurde mit 7 ccm konz. Salpetersäure 48 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, die HNO_3 durch Abdampfen mit Wasser entfernt und der getrocknete Rückstand aus Essigester-Chloroform umkristallisiert. Schmp. 191-192.5 $^\circ$.

4.198 mg Sbst.: 8.050 mg CO_2 , 2.370 mg H_2O .

$C_{10}H_{14}O_6$. Ber. C 52.15, H 6.13. Gef. C 52.30, H 6.32.

Titration der Säure und Herstellung ihres Silbersalzes: 0.0614 g Säure wurden in 8 ccm absol. Methanol bei 0 $^\circ$ mit $\frac{1}{10}\text{-}n$. NaOH und Phenol-phthalein titriert (Verbrauch 5.9 ccm Lauge, ber. 8.0 ccm), durch Zugabe von 0.136 g $AgNO_3$ in wenig Wasser das Silbersalz ausgefällt und im Vakuum bei 100 $^\circ$ getrocknet.

6.014 mg Sbst.: 3.342 mg Ag. — 4.264 mg Sbst.: 2.373 mg Ag.

$C_{10}H_{11}O_6Ag_3$. Ber. Ag 58.77. Gef. Ag 55.57, 55.65.

Der niedrige Silberwert und der wenig scharfe Umschlag beim Titrieren weisen auf eine Substanz vom Camphoronsäure-Typ hin (mehrere schwache, tertiär stehende Carboxylgruppen).

Sublimation der Säure: Im Apparat von Diepolder sublimiert die Substanz bei 3-5 mm und 175-185 $^\circ$ in schönen, derben, stark lichtbrechenden Plättchen. Schmp. 193-193.5 $^\circ$. Die Substanz sublimiert unzersetzt und ist daher nicht vom Malonsäure-Typus.

4.551 mg Sbst.: 8.710 mg CO_2 , 2.510 mg H_2O .

$C_{10}H_{14}O_6$. Ber. C 52.15, H 6.13. Gef. C 52.16, H 6.17.

Hydrierung von Diketo-camphan.

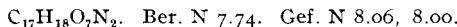
Diketo-camphan lässt sich mit Platinmohr in Eisessig nur sehr schwer hydrieren. Durch gleichzeitiges Mithydrieren von Camphen kann man aber einen Teil des Diketo-camphans in einen Oxy-campher überführen.

Angewandte Platinmenge: 3 g. Lösungsmittel: 30 ccm Eisessig.

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Hydrierung: 3 g Camphen | H_2 -Aufnahme: theoretisch |
| 2. Hydrierung: 3 g Diketo-camphan .. | H_2 -Aufnahme: 82 ccm |
| 3. Hydrierung: 2 g Camphen-Zusatz . | H_2 -Aufnahme: 84 ccm mehr als ber. auf Camphen |
| 4. Hydrierung: 2 g Camphen-Zusatz . | H_2 -Aufnahme: 36 ccm mehr als auf Camphen berechnet; nach 40-stdg. Lüften des Platins wurden noch 55 ccm aufgenommen |
| 5. Hydrierung: 2 g Camphen | H_2 -Aufnahme: theoretisch (berechnet auf Camphen) |

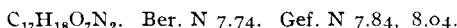
3 g Diketo-camphan nahmen also 200—250 ccm Wasserstoff auf (ber. 439 ccm). Die Charge wurde in eis-gekühlte Sodalösung gegossen, ausgeäthert und der Äther-Rückstand in das Dinitro-benzoat übergeführt. Ausbeute: 0.6 g, Schmp. nach 3-maligem Umkristallisieren aus Ligroin: 165—171°.

6.341 mg Sbst.: 0.431 ccm N (11.5°, 751 mm). — 7.250 mg Sbst.: 0.486 ccm N (9.5°, 750.1 mm).



Zum Vergleich wurde das Dinitro-benzoat des aus Hunde-Harn gewonnenen *p*-Oxy-camphers hergestellt. Schmp. 96—97°.

5.166 mg Sbst.: 0.355 ccm N (21°, 747.4 mm). — 4.819 mg Sbst.: 0.336 ccm N (15°, 739.7 mm).



Die beiden Substanzen sind also nicht identisch, höchstens stereoisomer.

5 g Diketo-camphan wurden in 100 ccm Ligroin (Sdp. 65—95°) 1 Woche gekocht. Die nach dem Eindampfen auskristallisierende Substanz vom Schmp. 207.5—209.5° war gegen Brom in Chloroform beständig, gab kein Dinitro-benzoat und verhielt sich beim Hydrieren genau wie Diketo-camphan vom Schmp. 208.5—210.5°.

Physiologische Untersuchung des Vita-Camphers.

Der untersuchte „Vita-Campher“ zeigte einen Schmp. von 197—202° direkt nach dem Abdampfen des Äthers. Zur völligen Entfernung des Äthers wurde die Substanz 2 Tage in das Vakuum gesetzt und dann in „Frosch-Ringer“ gelöst (Schmp. am 3. Tage 201—205°). In Konzentrationen von 1:4000 bis 1:40000 veränderte der Vita-Campher weder die Pulshöhe, noch die Frequenz eines an der Straubschen Kanüle schlagenden Esculenten-Herzens. Erst höhere Konzentrationen bewirkten Stillstand des Herzens in Diastole. Dieser Widerspruch mit den Angaben von Tamura bedarf noch der Aufklärung.

Anhang.

Im Verlaufe unserer Stoffwechsel-Studien in der Campher-Reihe haben wir auch, analog wie beim Campher, die Abbauprodukte des Epi-camphers im tierischen Organismus untersucht. Auch hier entstehen in der Haupt-sache wieder Oxy-campher. Bei der Oxydation mit CrO₃ und anschließend mit KMnO₄ konnten wir geringe Mengen einer Säure isolieren, die den Schmp. 240—242° und die Summenformel C₁₀H₁₄O₃ besitzt. Diese Säure kann nur von einem *n*-Oxy-epi-campher herrühren. In dem alkali-unlöslichen Rückstand der Permanganat-Oxydation findet sich ein Oxy-campher, dessen Hydroxylgruppe durch wäßrige Chromsäure-Lösung selbst bei 100° nicht angegriffen wird, und den wir mit Vorbehalt als den bisher unbekannten 4-Oxy-epi-campher ansprechen möchten. Dinitro-benzoat: Schmp. 117—119°. Naphthylamin-Additionsverbindung des Dinitro-benzoats: Schmp. 196.5—200°. Die Untersuchung dieses interessanten Oxy-camphers wird fortgesetzt.