

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

72. Jahrg. Nr. 1.

— Abteilung B (Abhandlungen), S. 1–215 —

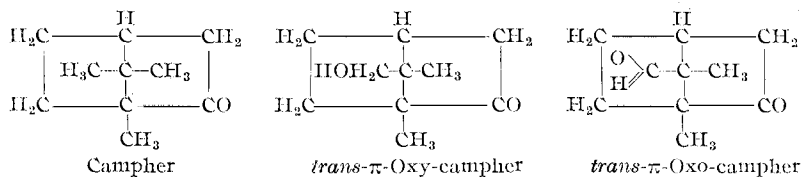
11. Januar

1. Fritz Reinartz und Karola Meessen: Über den Abbau des Dimethyl-camphers im tierischen Organismus. Ein Beitrag zur Frage der biologischen Oxydation von Methylgruppen in Terpenen.

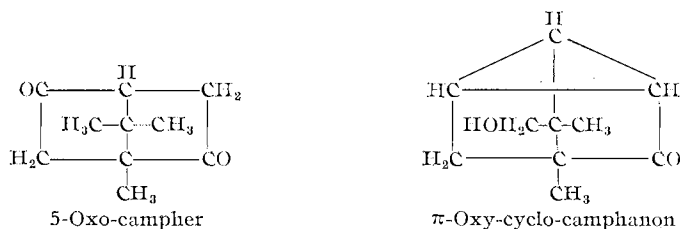
[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Aachen.]

(Eingegangen am 21. November 1938.)

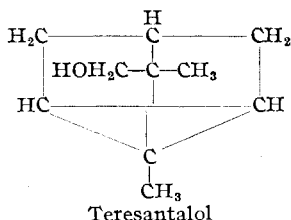
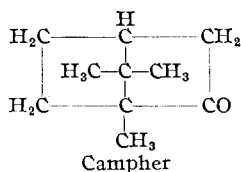
Die bisher erschienenen Arbeiten über den biologischen Abbau des Camphers und seiner Verwandten mit Camphan-Skelett haben ergeben, daß die Entgiftung im Tierkörper durchweg durch Oxydation, und zwar zunächst zu Oxy-ketonen erfolgt, die dann an Glucuronsäure gepaart im Harn ausgeschieden werden. Geringe Mengen dieser Oxy-ketone können sich der Paarung mit Glucose bzw. Glucuronsäure entziehen und werden dann durch weitere Oxydation in die pharmakologisch sehr interessanten Aldehydketone übergeführt, ferner können durch Einfügen einer neuen C—C-Bindung in 3.5- oder 2.6-Stellung tricyclische Verbindungen entstehen. Als Beispiel für den ersten Fall sei das Auftreten von *trans*- π -Oxy-campher bei der Verfütterung von Campher an Hunde erwähnt (Y. Asahina und M. Ishidate¹⁾):



Beispiele für den zweiten Fall sind die Bildung von π -Oxy-cyclo-camphanon aus 5-Oxo-campher (Reinartz und Mitarbb.²⁾):

¹⁾ B. **66**, 1673 [1933]; **68**, 947 [1935].²⁾ B. **67**, 1536 [1934].

Weiter die Bildung von Teresantalol aus Campher, das bei der Aufarbeitung der gepaarten Glucuronsäuren als Santenon nachgewiesen werden kann (Asahina und Ishidate³⁾):



Durch die Raumbeanspruchung der π -ständigen Hydroxylgruppe wird möglicherweise der Winkel des Camphan-Ringsystems verkleinert⁴⁾ und so eine Bindung zwischen C-Atom 3 und 5 bzw. 2 und 6 begünstigt. Sieht man von diesen Nebenreaktionen ab, so entstehen in der Hauptsache Oxy-ketone mit normalem Camphanring, und zwar kennen wir Oxy-ketone mit primärer und solche mit sekundärer oder tertiärer Hydroxylgruppe, je nachdem, ob die Oxydation an Methylgruppen oder aber an ringständigen Wasserstoffatomen erfolgt⁵⁾. Physiologisch und pharmakologisch weitaus am interessantesten sind nun bei den Terpenen die Oxydationen an Methylgruppen⁶⁾. Wir haben uns deshalb in vorliegender Arbeit zwei Fragen vorgelegt:

1) Welche Methylgruppen werden bevorzugt angegriffen? Die bisherigen Erfahrungen haben gezeigt, daß Methyl am Brückenkopf 1 nie angegriffen wird⁷⁾, jedenfalls dann nicht, wenn andere Methylgruppen vorhanden sind. Dies sind beim Campher die Methyle in 7-Stellung, bei Fenchon die Methyle in 3-Stellung, die demnach auch angegriffen werden⁸⁾. Welche Methylgruppen bevorzugt der Organismus, wenn C-Atom 1, 3 und 7 gleichzeitig Methyle tragen?

2) Können mehrere Methylgruppen gleichzeitig oxydiert werden? Reinartz und Mitarb.⁹⁾ haben bei der Aufarbeitung der Abbauprodukte des Camphers eine Verbindung der Formel $C_8H_{10}O_2$ gefunden, die nach unseren neueren Untersuchungen den Schmp. 137—138.5° (im „Kofler“) zeigt und ein Monosemicarbazon gibt. Ihr Auftreten kann nur durch eine gleichzeitige Oxydation der geminalen Methyle des Camphers erklärt werden. Da das zweite Sauerstoffatom als tertiäres Hydroxyl vorliegen muß, so möchten wir, zunächst als Arbeitshypothese, für die Entstehung einer solchen Verbindung folgenden Reaktionsverlauf annehmen:

³⁾ B. **68**, 947 [1935].

⁴⁾ P. Lipp, A. **480**, 303 [1936].

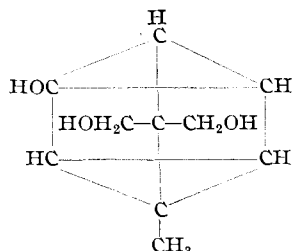
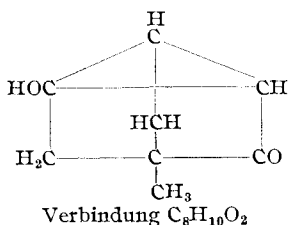
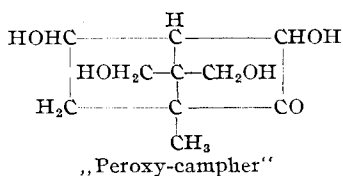
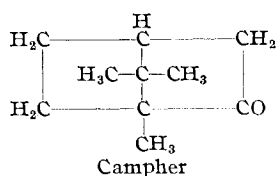
⁵⁾ B. **61**, 533 [1928]; **64**, 188 [1931]; **66**, 1673 [1933]; **67**, 71, 548, 589, 1536 [1934]; **68**, 310, 947 [1935]; **69**, 2259 [1936].

⁶⁾ K. Tamura, Lit. s. B. **67**, 1536 [1934]; R. Kuhn u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. **220**, 325 [1933]; **242**, 171 [1936].

⁷⁾ s. auch Scient. Pap. Inst. phys. chem. Res. Japan, Okt. **1934**, S. 48.

⁸⁾ B. **66**, 1673 [1933]; **69**, 2259 [1936].

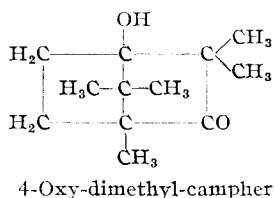
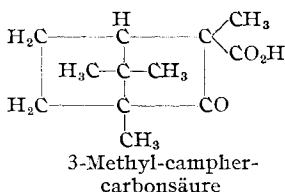
⁹⁾ B. **68**, 311 [1935]. Dissertat. Carl Faust, T. H. Aachen.



Im Campherol-glucuronsäure-Gemisch
als gepaarte Glucuronsäure vorhanden?

Campher wird danach spurenweise an allen vier bisher bekannten Stellen gleichzeitig hydroxyliert und gleichzeitig werden auch beide oben erwähnten Dreiringe eingebaut. Während der methylfreie Dreiring äußerst stabil ist, wie die Erfahrungen beim Pericyclo-camphanon gezeigt haben¹⁰⁾, geht der methylbeschwerte Dreiring bei der Behandlung mit verd. Schwefelsäure auf, und bei der nun folgenden Oxydation mit CrO_3 und KMnO_4 entsteht unter Abgabe von 2 Mol. Kohlensäure die Verbindung $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$, ganz analog dem Übergang von Teresantalol in Santenon. Da uns bisher nur wenige Milligramme dieser Verbindung zur Verfügung standen, läßt sich endgültiges noch nicht aussagen.

Die Verfütterung des Dimethyl-campfers hat uns in beiden Fragen einen Schritt weiter gebracht. Von allen Methylgruppen im Dimethyl-campher werden die Methyle am C-Atom 3 bei weitem am leichtesten hydroxyliert. Bei der Aufarbeitung konnten wir erhebliche Mengen 3-Methyl-campher-carbonsäure isolieren, die beim Schmelzen leicht Kohlensäure abgibt und in 3-Methyl-campher übergeht. Hauptbestandteil der Abbauprodukte bildet der 4-Oxy-dimethyl-campher.



Neben diesen Verbindungen fanden wir bei der Aufarbeitung in geringer Menge Camphersäure und Camphersäure-anhydrid. Ihre Bildung ist wohl so zu erklären, daß im Dimethyl-campher beide am C-Atom 3 haftenden Methyle angegriffen worden sind. Bei der Oxydation mit Chrom-

¹⁰⁾ B. 67, 1536 [1934].

säure und Permanganat kann dann aus dem Dioxy-dimethyl-campher über Campher-dicarbonsäure, Campher-monocarbonsäure und Campherchinon auch etwas Camphersäureanhydrid oder Camphersäure entstehen¹¹⁾. Die völlig befriedigende Antwort auf diese Frage steht allerdings noch aus, da es nicht ganz ausgeschlossen erscheint, daß der Dimethyl-campher trotz sorgfältigster zweimaliger Behandlung mit Hydroxylamin noch geringe Mengen Monomethyl-campher enthalten hat. Dieser könnte ja in analoger Weise über 3-Oxy-methyl-campher zur Camphersäure führen. Elementaranalysen besagen nicht viel, da der Unterschied im Kohlenstoff bestenfalls 0.5 % beträgt. Mit der Klärung dieser Frage sind wir noch beschäftigt. Zu erwähnen sei noch, daß J. W. Härmäläinen¹²⁾ in seiner Arbeit über das Verhalten der alicyclischen Verbindungen bei der Glucuronsäure-Paarung im Organismus die Vermutung ausspricht, daß Dimethyl-campher nicht oxydiert, sondern reduziert und als einfaches Carbinol gepaart würde. In diesem Falle hätten wir bei der Oxydation mit CrO_3 den Dimethyl-campher zurückerhalten müssen. Seine dort entwickelten Anschauungen haben sich demnach nicht bestätigt.

Beschreibung der Versuche.

1) Herstellung des 3-Dimethyl-camphers: Zur Darstellung des 3-Dimethyl-camphers folgten wir zunächst der Vorschrift von A. Haller und E. Bauer¹³⁾, die Campher in Benzol oder Äther mit Jodmethyl und Natriumamid zur Reaktion brachten. Die Ausbeute nach dieser Methode war aber sehr schlecht, da das entweichende Ammoniak trotz aller Vorsichtsmaßregeln beträchtliche Mengen von Jodmethyl mitriß. Man erhielt dann ein Gemisch von Mono- und Dimethyl-campher neben viel unverändertem Campher. Trotz Wiederholung der Methylierung gelang es uns in den meisten Ansätzen nicht, ein zumindest campherfreies, also flüssiges Reaktionsprodukt zu erhalten. Wir haben deshalb die Methode folgendermaßen abgeändert: In einem Witt-Kolben wird 1 Mol. Japancampher in trockenem Benzol mit 1 Mol. feinst zerriebenem Natriumamid unter kräftigem Rühren etwa 5 Stdn. erhitzt. Wenn die Hauptmenge des Ammoniaks entwichen ist, gibt man die gallertige Masse in eine Pfungstsche Röhre und erhitzt mit etwas mehr als 2 Mol. Jodmethyl mehrere Stunden auf etwa 150°. Die Aufarbeitung geschieht dann in üblicher Weise durch Aufgießen auf Eis. Meist genügt eine Methylierung, um ein flüssiges Produkt zu erhalten. Da Dimethyl-campher kein Oxim gibt, lassen sich Campher und Monomethyl-campher durch Oximieren abtrennen¹⁴⁾. Um sicher zu gehen, daß aller Methyl-campher entfernt wird, haben wir die Behandlung des Reaktionsproduktes mit Hydroxylamin noch einmal wiederholt. Die anschließende Wasserdampfdestillation liefert dann einen Dimethyl-campher, der noch durch Spuren des schwerer flüchtigen Oxims verunreinigt ist. Die Entfernung dieser Oximreste macht insofern Schwierigkeiten, als sie auch bei der nun folgenden Vakuumdestillation teilweise mit übergehen. Man muß deshalb die Destillation so oft wiederholen, bis die Lassaignesche Probe mit Kalium bei Destillat und Rückstand negativ

¹¹⁾ Vergl. O. Aschan, B. **27**, 1446 [1894].

¹²⁾ Skand. Arch. Physiol. **27**, 224 [1912].

¹³⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **148**, 1644 [1909].

¹⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **93**, 1298 [1908].

bleibt (etwa 5-mal). Der Siedepunkt des so erhaltenen Dimethyl-camphers liegt dann bei 93—95°/9—10 mm.

0.1740, 0.1740 g Sbst.: 0.5091, 0.5087 g CO₂, 0.1724, 0.1718 g H₂O.

C₁₂H₂₀O (180.16). Ber. C 79.93, H 11.19. Gef. C 79.80, 79.73, H 11.09, 11.05.

Mol.-Refraktion: n_D^{25} : 1.46956, n_D^{25} : 1.46715, n_D^{25} : 1.47561, d_4^{25} : 0.9530.

M_D: Gef. 52.70. Ber. für C₁₂H₂₀O: 53.225.

M_a: Gef. 52.468. Ber. für C₁₂H₂₀O: 52.992.

M_β: Gef. 53.283.

M_β—M_a: Gef. 0.815. Ber. für C₁₂H₂₀O: 0.812.

Die Depression kann durch die Häufung der Methyle hervorgerufen sein¹⁵⁾, möglicherweise aber auch durch Spuren Monomethylcampher. Die Frage wird zurzeit noch geklärt.

2) Verfütterung und Aufarbeitung: Einem kräftigen Hunde wurden 3—4-mal täglich je 2 ccm Dimethyl-campher in Gelatinekapseln gegeben, im ganzen 80 g in 14 Tagen. Der filtrierte Harn (7½ l) wurde zuerst mit gesättigter Bleiacetatlösung (150 ccm pro l), dann mit Bleiessig versetzt, bis kein Niederschlag mehr auftrat, und der Bleiessig-Niederschlag des öfteren mit 15-proz. Schwefelsäure durchgeschüttelt. Die vereinigten sauren Lösungen kochte man etwa 10 Stdn. am Rückflußkühler und extrahierte erschöpfend im Extraktionsapparat mit Äther. Nach mehrfachem Schütteln mit Soda und Trocknen mit Sulfat wurde der Äther verjagt und die zurückgebliebene Flüssigkeit im Vak. destilliert.

Frakt. 1: Sdp. 83—120°/0.8—1.5 mm. Gelbliches, dickes Öl.

Frakt. 2: Sdp. 120—140°/0.8—1.2 mm. Grüngelbes, zähes Öl.

Aufarbeitung von Frakt. 2 (Gesamtmenge 25.47 g): 10 g wurden in 325 ccm Wasser suspendiert, unter Eiskühlung mit 12 g CrO₃ versetzt und 1 Stde. unter häufigem Schütteln bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach erhitze man 2 Stdn. auf dem Wasserbad und extrahierte erschöpfend im Extraktionsapparat. Der Ätherrückstand (8.1 g) wurde wieder in Wasser suspendiert und unter Eiskühlung mit Permanganat bis zur bleibenden Rotfärbung oxydiert. Durch Ausziehen der alkalischen Lösung mit Äther ließen sich 4.25 g wiedergewinnen, durch Extraktion der angesäuerten Lösung konnten 1.4 g einer stark nach Essigsäure riechenden Flüssigkeit gewonnen werden, die schon nach kurzer Zeit schöne weiße Krystalle abschied.

Neutraler Bestandteil: Der neutrale Bestandteil (4.25 g), der aus 4-Oxy-dimethylcampher bestand, gab nur schwer ein Nitrobenzoat (tertiäres Hydroxyl¹⁶⁾, zwei Methyle in Nachbarstellung). Die Behandlung mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin mußte daher mehrfach wiederholt werden. Man erhitze den 4-Oxy-dimethylcampher in Toluol mit einem Überschuß an *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin mehrere Stunden auf dem Wasserbad, nahm mit Äther auf und wusch die ätherische Lösung mit verd. Schwefelsäure, Natronlauge und zuletzt mit Wasser. Dann blies man den nicht veresterten 4-Oxy-dimethylcampher mit Wasserdampf ab und behandelte ihn nochmals mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation kam aus Ligroin in blaßgelben, rechteckigen Blätt-

¹⁵⁾ K. v. Auwers, B. 46, 494 [1913].

¹⁶⁾ Hans Meyer, „Analyse und Konstitutionsermittlung organ. Verbindungen“, 6. Aufl., S. 418.

chen, verschmierte allerdings leicht wieder beim weiteren Umkrystallisieren. Nach 2-maligem Umkrystallisieren lag der Schmp. bei 178.4—180.4° (korr.).

4.884 mg Sbst.: 11.715 mg CO₂, 2.810 mg H₂O. — 3.223 mg Sbst.: 0.122 ccm N 27.5°, 750 mm).

C₁₃H₂₃O₅N (345.19). Ber. C 66.05, H 6.72, N 4.07. Gef. C 65.42, H 6.44, N 4.24.

Saurer Bestandteil: Die Säure (1.4 g) ist sehr leicht löslich in Essigester, schwer dagegen in Ligroin. Man reinigt sie am besten durch 2-maliges Umkrystallisieren aus Äther. Schmp. 98—100.5° unter lebhafter Zersetzung. Die Substanz schmilzt nach der CO₂-Abspaltung bei 30.5—31° (korr.). Es handelt sich also um 3-Methyl-camphercarbonsäure, die beim Erhitzen in 3-Methyl-campher und Kohlensäure zerfällt. Zur weiteren Identifizierung kann man mit Diazomethan den festen Methylester herstellen, der nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser bei 87° (korr.) schmilzt¹⁷⁾.

4.808 mg Sbst.: 12.230 mg CO₂, 3.820 mg H₂O.

C₁₃H₂₀O₃ (224.16). Ber. C 69.59, H 8.99. Gef. C 69.38, H 8.89.

Aufarbeitung von Fraktion 1 (Gesamtmenge 5.65 g): Fraktion 1 wurde in gleicher Weise wie Fraktion 2 behandelt. Ausbeute nach der CrO₃-Oxydation: 4.95 g. Nach der Permanganat-Oxydation: an Neutralprodukt 3 g, an Säure 1.4 g.

Das aus der alkalischen Lösung extrahierte gelbe (Campherchinon!) Produkt setzte nach einiger Zeit weiße Krystalle an. Man trennte sie mit Hilfe einer Schottischen Saugplatte vom flüssigen Anteil, wusch mit eiskühlem Äther und krystallisierte aus Gasolin-Methanol um. Lange, weiße Nadeln vom Schmp. 221.5°. Es handelte sich um Camphersäure-anhydrid.

4.740 mg Sbst.: 11.450 mg CO₂, 3.300 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₃ (182.11). Ber. C 65.89, H 7.75. Gef. C 65.88, H 7.79.

Der flüssige Anteil bestand noch aus 4-Oxy-dimethyl-campher. Auch die Säure erstarrte nach Wochen zu einem klebrigen Krystallbrei. Man preßte auf Ton und krystallisierte mehrmals aus Wasser um. Schmp. 186—187.5° bei schnellem Erhitzen. Daß Camphersäure vorlag, konnte durch Überführen ins Anhydrid (Schmp. 217—219° roh) mit Hilfe von Acetylchlorid bewiesen werden.

3) Darstellung der Verbindung C₈H₁₀O₂ aus Campherol: 14.55 g des CrO₃-Oxydationsproduktes von Campherol¹⁸⁾ wurden in 2-proz. Kalilauge gelöst und mit Sauerstoff, der durch eine Schottische Siebplatte eingeleitet wurde, oxydiert. Etwaigen flüchtigen Produkten wurde der Austritt durch eine Gasperlenfüllung im Rückflußkühler erschwert. Ausbeute nach Extrahieren der alkalischen Lösung mit Äther: 4.7 g. Mit diesem Neutralprodukt machte man, wie oben beschrieben, einen Nitrobenzoat-ansatz. Ausbeute nach der Wasserdampfdestillation: 0.55 g Rohprodukt. Beim Lösen dieser Substanz in Ligroin blieb ein auch in Äther unlöslicher Rückstand (Nitrobenzoesäure); das Nitrobenzoat scheint sich also außerordentlich leicht wieder zu verseifen (tertiärer Alkohol). Nach 5-maligem Umkrystallisieren aus Ligroin erhielt man eine schneeweiße, stickstofffreie Substanz vom Schmp. 137—138.5°, die ab 80° sublimiert (im „Kofler“).

3.671 mg Sbst.: 9.275 mg CO₂, 2.470 mg H₂O.

C₈H₁₀O₂ (138.08). Ber. C 69.53, H 7.30. Gef. C 69.25, H 7.57.

¹⁷⁾ Richter-Anschütz, 12. Aufl., 2. Bd., 1. Hälfte, S. 300. ¹⁸⁾ B. 68, 310 [1935].

8 mg der Verbindung wurden mit 0.3 ccm fertiger KCl-freier Semicarbazidlösung versetzt, d. h. mehr, als zur Bildung eines Disemicarbazons erforderlich war, und in der Kälte mehrere Monate stehengelassen. Man ließ die Lösung langsam eindunsten, kochte die aufgetretenen rosettenförmigen Krystalle mit Wasser aus und löste sie in Alkohol. Die nach dem Verdunsten des Alkohols erhaltenen Krystalle zeigten stimmende N-Werte für ein Mono-semicarbazon.

2.191 mg Sbst.: 0.421 ccm N (23°, 757 mm).

Ber. N 21.54. Gef. N 22.07.

Der Gesellschaft von Freunden der Aachener Hochschule danken wir herzlichst für ihre finanzielle Unterstützung.

2. Wilhelm Treibs: Über die durch Pervanadinsäure katalysierte Oxydation ungesättigter Kohlenwasserstoffe mittels Wasserstoffperoxyds, I. Mitteil.: Allgemeiner Reaktionsverlauf und primäre Oxydationsprodukte.

[Aus Freiburg i. Br. eingegangen am 23. November 1938.]

Mit Ozon teilt Wasserstoffperoxyd die präparativ vorteilhafte Eigenschaft, bei Oxydationen keinerlei eigenen Rückstand zu geben, der die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erschwert. Jedoch ist es bisher lediglich auf einigen Sondergebieten zu allgemeinerer Anwendung gelangt. Insbesondere liegen nur wenige Arbeiten über die H_2O_2 -Oxydation der ungesättigten Kohlenwasserstoffe vor. Aus verschiedenen Gründen gestatten deren Ergebnisse keine Verallgemeinerung und insbesondere keine Rückschlüsse auf den primären Oxydationsvorgang. G. G. Henderson und Mitarbeiter¹⁾ ließen viele Tage lang 30-proz. H_2O_2 auf einige Terpene in Eisessig bei etwa 60° einwirken. Diese Versuchsanordnung ist in mehrfacher Beziehung unvorteilhaft: Bei der 8—14-tägigen Einwirkung des warmen Eisessigs treten nachgewiesenermaßen Hydrationen, möglicherweise Dehydrationen, Racemisierungen und Umlagerungen ein, die das Versuchsbild verwirren. Eisessig ist ein verhältnismäßig schlechtes Lösungsmittel für Kohlenwasserstoffe. Durch das zugeführte Verdünnungswasser des H_2O_2 und durch das Reaktionswasser der Umsetzung wird sein Lösungsvermögen zudem noch sehr stark vermindert. Die Oxydation findet also nicht im homogenen, sondern im heterogenen Medium statt, wodurch einerseits bereits gebildete, leichter lösliche Oxydationsprodukte weitgehend verändert werden, andererseits ein großer Teil des Kohlenwasserstoffs unangegriffen bleibt. Auch sind die von G. G. Henderson und Mitarbeitern¹⁾ bearbeiteten Terpene zur Festlegung der Angriffsstellen des Wasserstoffsuperoxyds wenig geeignet: Sowohl Pinen wie Sabinen enthalten einen Vier- bzw. Dreiring in

¹⁾ G. G. Henderson u. J. W. Agnew, Journ. chem. Soc. London **95**, 289 [1910]; G. G. Henderson u. M. M. J. Sutherland, ebenda **99**, 1539 [1910]; **101**, 2288 [1912]; G. G. Henderson u. W. Caw, ebenda **103**, 154 [1912]; G. G. Henderson u. A. Robertson, ebenda **123**, 1849 [1923]; G. G. Henderson u. D. Chisholm, ebenda **125**, 107 [1925]; **1926**, 276; J. Bell, ebenda **1930**, 1908.