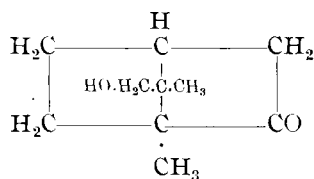
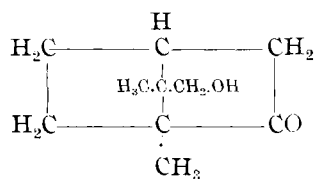
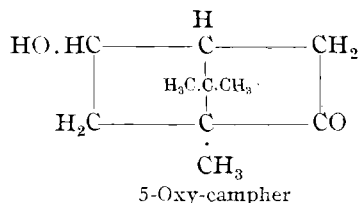
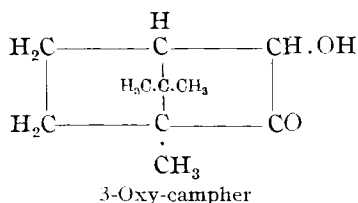


### 61. Fritz Reinartz, Werner Zanke und Maria Kürschgen: Der Abbau des Camphers und des Diketo-camphans im tierischen Organismus<sup>1)</sup>.

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

(Eingegangen am 4. Januar 1935.)

Aus dem Harn campher-vergifteter Hunde sind von Asahina und Ishidate<sup>2)</sup> folgende Oxy-campher isoliert worden:



*cis-* bzw. *trans*- $\pi$ -Oxy-campher<sup>3)</sup>.

Solchen Abbauprodukten des Camphers im Tierkörper bzw. ihren weiteren Oxydationsstufen kommt nach der Theorie von Tamura<sup>4)</sup> eine besondere pharmakologische Bedeutung zu. Wie Joachimoglu<sup>5)</sup> eingehend gezeigt hat, ist eine positiv-inotrope Wirkung am normalen, isolierten Frosch-Herzen nie sofort nach der Applikation, sondern erst nach einer längeren Berührung der Campher-Lösung mit dem Herzen zu beobachten. Diese Tatsache wird von dem japanischen Forscher mit der Bildung hochwirksamer Stoffwechselprodukte des Camphers erklärt. Letztere müßten demnach, rein hergestellt, sofort nach der Applikation und in weit größerer Verdünnung noch wirksam sein.

Die pharmakologische Untersuchung der oben erwähnten reinen Oxy-campher hat bis jetzt keine Stütze für die Theorie von Tamura ergeben. Dasselbe gilt für die höheren Oxydationsstufen (Aldehyde, Säuren, Ketone). Die Angaben von Tamura, daß der sog. Vita-Campher (ein Gemisch von 5-Oxo-campher und  $\pi$ -Oxo-campher) und in stärkerem Grade der reine  $\pi$ -Oxo-campher eine erhebliche cardiotonische Wirkung sofort nach der Dar-

<sup>1)</sup> Der Gesellschaft von Freunden der Aachener Hochschule danken wir auch an dieser Stelle herzlichst für ihre Unterstützung.

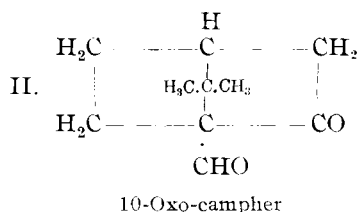
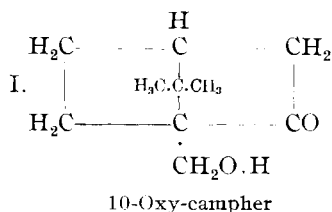
<sup>2)</sup> B. **61**, 533 [1928], **64**, 188 [1931], **66**, 1673 [1933], **67**, 71 [1934]; Proceed. Imp. Acad. Japan **9**, 596 [1933]; Journ. Pharmac. Soc. Japan **48**, 5 [1928], **53**, 1232 [1933], **54**, 86 [1934].

<sup>3)</sup> Das Vorkommen von sog. *cis*- $\pi$ -Oxy-campher im Harn ist noch umstritten. Shimamoto, Scientif. Papers Inst. physical chem. Research Japan Oct. **1934**, 52.

<sup>4)</sup> Proceed. Imp. Acad. Japan **3**, 567 [1927], **5**, 294 [1929], **6**, 175 [1930], **8**, 213 [1932], **10**, 161 [1934].

<sup>5)</sup> Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **80**, 259 [1917].

reichung besitzen, konnten weder von uns<sup>6)</sup> noch neuerdings von Takebe<sup>7)</sup> bestätigt werden. Eine geringe stimulierende Wirkung auf das Frosch-Herz kommt nach Takebe dem 10-Oxo-campher zu. Aber weder 10-Oxy- (I), noch 10-Oxo-campher (II) konnte bis jetzt im Harn nachgewiesen werden.



In einem wesentlichen Punkte stimmen jedoch unsere Versuche mit denen Tamuras völlig überein: Das rohe, nur mit KOH gereinigte und aus Ligroin umkrystallisierte Oxy-campher-Gemisch zeigt noch deutlich, und zwar in wesentlich größerer Verdünnung, den typischen Campher-Effekt. Bei 1:20000 tritt sehr oft nach kurzer Zeit eine beträchtliche Vergrößerung der Puls-Höhe ein, die erst allmählich wieder absinkt. Mit Hilfe von Bisulfit-Lauge von der Hauptmenge des  $\pi$ -Aldehyds befreiter Vita-Campher (im wesentlichen also aus biologischem 5-Oxo-campher bestehend) zeigt bisweilen schwache, aber immerhin deutliche, cardiotonische Wirkungen, die beim synthetischen Produkt fast ganz fehlen<sup>8)</sup>. Hierauf scheint auch eine Bemerkung von Asahina und Ishidate<sup>9)</sup> hinzuweisen. Diese pharmakologischen Ergebnisse haben uns veranlaßt, nach weiteren Abbauprodukten des Camphers im Harn zu suchen.

Um festzustellen, ob im rohen Oxy-campher-Gemisch Substanzen mit tertiärer Hydroxylgruppe vorhanden sind, haben wir das biologische *p*-Diketo-camphan, wie es bei der Oxydation des Oxy-campher-Gemisches mit  $\text{CrO}_3$  und anschließend mit Sauerstoff und Alkali abfällt, in Toluol mit *p*-Nitro-benzoylchlorid und Pyridin gekocht. Es gelang uns, geringe Mengen eines Nitro-benzoates vom Schmp. 120.5—122° zu fassen, dessen Analyse für ein Oxy-4(?) -campher-Nitro-benzoat spricht. Nahmen wir statt Sauerstoff  $\text{KMnO}_4$  zur Oxydation, so resultierte aus dem Nitro-benzoat-Ansatz eine stickstoff-freie Verbindung der Formel  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$  vom Schmp. 131—132.5°, die möglicherweise ein weiteres Abbauprodukt darstellt. Wenn auch wegen der geringen Menge des uns zur Verfügung stehenden Materials obige Angaben als vorläufige zu betrachten sind, so stellt doch fest, daß außer den bisher isolierten Oxy-camphern noch weitere Stoffwechselprodukte des Camphers sich im Harn vorfinden.

In unserer letzten Abhandlung<sup>10)</sup> beschrieben wir einen merkwürdigen Übergang des Campher-Rings zum Cyclo-camphanon-Ring im Tierkörper.

6) B. **67**, 553 [1934], Zur Pharmakologie der Oxy-campher vergl. auch: F. Reintartz, *Praktika de l'Académie d'Athènes* **7** [1932], Séance du 3 novembre 1932.

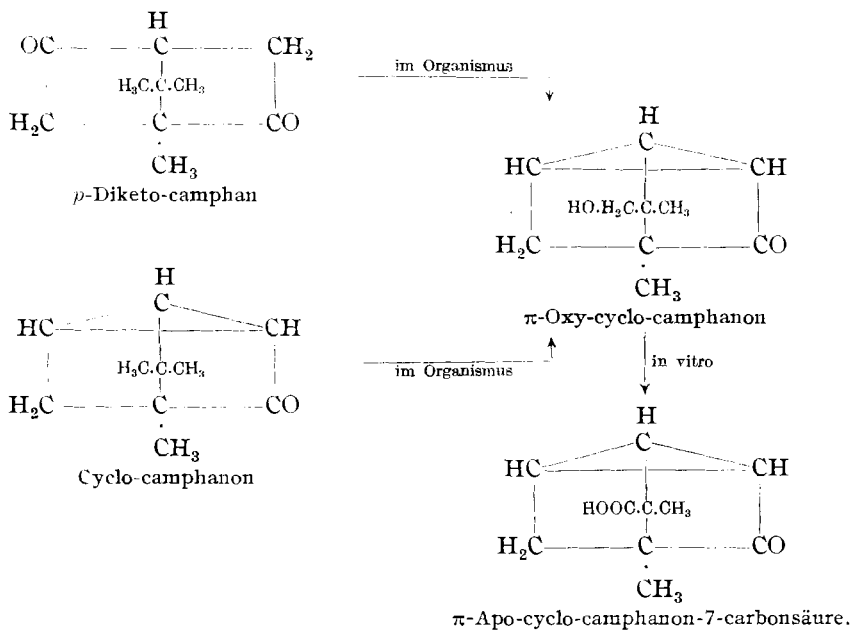
7) *Scientif. Papers Inst. physical chem. Research Japan* Oct. **1934**, 87.

8) Leo, *Dtsch. medizin. Wochenschr.* **48**, 377 [1922].

9) B. **66**, 1675 [1933]; *Proceed. Imp. Acad. Japan* **10**, 162 [1932].

10) B. **67**, 1536 [1934].

*p*-Diketo-camphan und Cyclo-camphanon führen teilweise zum gleichen Abbauprodukt im Organismus, nämlich dem  $\pi$ -Oxy-cyclo-camphanon:



Da die beiden Säuren  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  den gleichen Schmelzpunkt und die gleiche Acidität zeigen, in gleichen Trachten krystallisieren und dasselbe Semi-carbazon liefern, so ist an ihrer Identität nicht mehr zu zweifeln. Mit der weiteren Aufklärung dieser interessanten biologischen Reaktion sind wir noch beschäftigt.

### Beschreibung der Versuche.

#### A) Mit Campher.

1) Pharmakologische Untersuchung des biologischen *p*-Oxy-camphers: Sog. biologischer *p*-Oxy-campher, aus dem rohen Oxy-campher-Gemisch durch Kochen mit 10-proz. wäßriger Kalilauge und Umkrystallisieren aus Ligroin gewonnen (Schmp. 220—222°,  $[\alpha]_D = +43.48^\circ$  in absol. Alkohol), zeigte in einer Verdünnung 1:20000 eine deutliche stimulierende Wirkung auf das an der Straubschen Kanüle schlagende Esculenten-Herz. Die Wirkung setzte einige Minuten nach der Applikation allmählich ein, und die Puls-Höhe stieg schließlich bei einem Versuch um 9%, bei einem zweiten sogar um 26% der ursprünglichen an, ohne daß die Puls-Frequenz sich wesentlich änderte. In manchen Fällen war jedoch der Effekt weniger deutlich oder sogar eine Hemmung zu beobachten.

2) Reindarstellung und pharmakologische Untersuchung des  $\pi$ -Apo-campher-7-aldehyds: 15 g biologischer *p*-Oxy-campher, in möglichst wenig Wasser gelöst, wurden mit 14 g  $\text{CrO}_3$  2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, mit Äther aufgenommen und nach Verjagen der Hauptmenge des Äthers mit Bisulfit-Lauge unter öfterem Erneuern des Bisulfits geschüttelt.

Aus der mit Soda alkalisch gemachten Sulfit-Lösung ließen sich mit Äther 0.4 g des schwach gelben Aldehyds herausholen, der trotz des Aufbewahrens im Hochvakuum über Nacht ein sandiges Aussehen infolge oberflächlicher Oxydation annahm.

Gehalts-Bestimmung an Aldehyd: 1) Sbst.: 0.1010 g. Verbrauch an  $\frac{1}{10}$ -n. Permanganat: 19.39 ccm; gef. 95.7% Aldehyd. — 2) Sbst.: 0.0511 g. Verbrauch an  $\frac{1}{10}$ -n. Permanganat: 10.31 ccm; gef. 100.5% Aldehyd.

Die pharmakologische Prüfung des Aldehyds am isolierten Esculenten- Herzen, die wegen der Veränderlichkeit des Materials schon am nächsten Tage vorgenommen wurde, ergab folgendes:

Konzentration: 1:4000: Das Herz setzt teilweise in Diastole aus. — 1:10000: Die Puls-Höhe nimmt langsam ab. — 1:40000: Wie bei 1:10000, jedoch weniger deutlich. — 1:80000 und 1:400000: Kaum eine Wirkung. Geringe Tendenz zur Steigerung der Puls-Höhe (4—5%).

Die Puls-Frequenz wurde nicht wesentlich beeinflußt. Der in den hohen Verdünnungen beobachtete Anstieg der Puls-Höhe ist, wenn überhaupt durch den Aldehyd hervorgerufen und nicht durch unvermeidliche Versuchs-Fehler bedingt, so minimal, daß er als Erklärung für die cardiotonische Wirkung des Camphers und des biologischen Oxy-camphers nicht in Betracht kommt<sup>11)</sup>.

3) Chemische und pharmakologische Untersuchung des biologischen 5-Oxo-camphers: Die mit der Sulfit-Lauge geschüttelte Äther-Lösung wurde getrocknet, der Äther verjagt und der Rückstand (13.2 g) zur Entfernung von Spuren Essigsäure längere Zeit im Vakuum-Exsiccator über KOH stehen gelassen. Bei der pharmakologischen Untersuchung am isolierten Esculenten- Herzen zeigte dieser rohe biologische *p*-Oxo-campher bisweilen in Verdünnungen von 1:10000 bis 1:80000 deutliche cardiotonische Wirkungen. Die Vergrößerung der Puls-Höhe betrug im Durchschnitt 8—9% der normalen, in einem Falle sogar 15%. Ungefähr die Hälfte aller Versuche waren deutlich positiv, bei den übrigen sank die Puls-Höhe vorübergehend um ein geringes ab, um dann meist wieder normal zu werden. Wesentlich ist, daß dieses Ansteigen der Puls-Höhe erst nach einiger Zeit eintrat und die Frequenz der Herzschläge sich nicht merklich änderte, also genau wie beim biologischen rohen *p*-Oxy-campher. Zum Vergleich herangezogener synthetischer *p*-Oxo-campher besaß in gleicher Verdünnung eine stimulierende Wirkung auf das Frosch-Herz entweder überhaupt nicht oder nur in ganz verschwindendem Grade. Von 11 Versuchen waren 8 völlig negativ, 2 andeutungsweise positiv (Steigerung von 2—3%), und nur ein Versuch zeigte einzelne unregelmäßige Herzschläge mit Steigerungen bis 6%.

Der Rückstand (13.2 g) wurde nach Asahina und Ishidate<sup>12)</sup> in 2-proz. Kalilauge gelöst und durch die Lösung mehrere Tage Luft hindurchgesaugt. Auf diese Weise wurde der nicht mit Bisulfit entfernte  $\pi$ -Apo-campher-7-aldehyd zur Säure oxydiert. Durch Extraktion der alkalischen und der angesäuerten Lösung mit Äther ließen sich so 4.4 g neutraler Bestandteile (in der Hauptsache *p*-Oxo-campher) und 1 g  $\pi$ -Apo-campher-7-carbonsäure vom Schmp. 251—252° gewinnen. Der große Substanz-Verlust ist durch die enorme Flüchtigkeit des *p*-Oxo-camphers mit Luft bedingt. Die

<sup>11)</sup> vergl. Takebe, Scientif. Papers Inst. physical chem. Research Japan Oct. 1934, 92.

<sup>12)</sup> B. 66, 1675 [1933].

4.4 g Neutralbestandteile wurden sodann in Toluol mit *p*-Nitro-benzoylchlorid und Pyridin gekocht, mit Wasser, Schwefelsäure und Natronlauge gewaschen und der Wasserdampf-Destillation unterworfen. Hierbei blieben geringe Mengen einer schwach gelben Substanz vom Schmp. 120.5—122° (nach 5-maligem Umkrystallisieren aus Ligroin) zurück, deren Analyse für ein Oxy-campher-Nitro-benzoat spricht.

4.249 mg Sbst.: 10.010 mg CO<sub>2</sub>, 2.340 mg H<sub>2</sub>O. — 3.932 mg Sbst.: 9.280 mg CO<sub>2</sub>, 2.140 mg H<sub>2</sub>O. — 6.429 mg Sbst.: 0.279 ccm N (21°, 722.75 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N (317.16). Ber. C 64.32, H 6.04, N 4.42.  
Gef. „ 64.25, 64.37, „ 6.16, 6.09, „ 4.79.

Um mehr Material zu erhalten, haben wir den Versuch mit 13 g biologischem *p*-Oxy-campher wiederholt, nur verwandten wir zur Oxydation des eventuell vorhandenen  $\pi$ -Aldehyds nicht Luft, sondern wie früher eisgekühlte Kaliumpermanganat-Lösung. Ausbeute nach der CrO<sub>3</sub>-Oxydation: 8.3 g (wieder teilweise Bildung von Essigsäure!). Ausbeute nach der Permanganat-Oxydation: Neutralbestandteile: 7 g,  $\pi$ -Apo-campher-7-carbonsäure: nichts. Kaliumpermanganat war demnach entfärbt worden, obwohl kein Aldehyd zugegen war. Beim Nitro-benzoat-Ansatz blieb diesmal nach dem Abblasen des Toluols und des *p*-Diketo-camphans mit Wasserdampf eine rein weiße, stickstoff-freie Substanz zurück, die, 2-mal aus Ligroin umkrystallisiert, den Schmp. 131—132.5° zeigte.

4.278 mg Sbst.: 10.895 mg CO<sub>2</sub>, 2.920 mg H<sub>2</sub>O. — 1.542 mg Sbst.: 3.950 mg CO<sub>2</sub>, 1.060 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (138.08). Ber. C 69.53, H 7.30.  
Gef. „ 69.46, 69.86, „ 7.64, 7.69.

Vor der zweiten Analyse war die Substanz noch ein weiteres Mal aus Ligroin umkrystallisiert worden. Die Analyse paßt am besten auf die Summenformel C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>; da uns jedoch nur wenige Milligramme zur Verfügung standen, so läßt sich Endgültiges erst nach Beschaffung größerer Mengen aussagen. Die Versuche werden fortgesetzt.

## B) Mit *p*-Diketo-camphan.

1) Messung der Acidität der aus Cyclo-camphanon und aus Diketo-camphan stammenden Säuren C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> mit Hilfe des Potentiometers nach Thrun.

A) Säure aus *p*-Diketo-camphan:  $c = 0.01$ ,  $t = 16.4^\circ$ , MV mit Wasserstoff-Elektrode: 420,  $p_{\text{H}} = 2.94$ ,  $K = 1.32 \times 10^{-4}$ .

B) Säure aus Cyclo-camphanon:  $c = 0.01$ ,  $t = 16.2^\circ$ , MV mit Wasserstoff-Elektrode: 418.75,  $p_{\text{H}} = 2.92$ ,  $K = 1.45 \times 10^{-4}$ .

Zum Vergleich wurde die aus der Campher-Fütterung stammende  $\pi$ -Apo-campher-7-carbonsäure vom Schmp. 247—248° ebenfalls gemessen:  $c = 0.01$ ,  $t = 16.6^\circ$ , MV mit Wasserstoff-Elektrode: 429.75,  $p_{\text{H}} = 3.11$ ,  $K = 6.03 \times 10^{-5}$ .

Eine neu auftretende C—C-Bindung zwischen Kohlenstoffatom 3 und 5 verstärkt demnach die Acidität ganz erheblich.

2) Die beiden Säuren C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> wurden wie üblich<sup>13)</sup> in ihr Semicarbazon verwandelt, die Säure-Semicarbazone mit  $\frac{1}{10}$ -*n*. KOH und Phenol-phthalein

<sup>13)</sup> B. 67, 552 [1934].

titriert, vom Hydrazodicarbonamid abfiltriert und mit der äquivalenten Menge  $\frac{1}{10}$ -n.  $H_2SO_4$  wieder in Freiheit gesetzt. Zweimal aus verd. Methanol umkrystallisiert, schmolzen die beiden Semicarbazone bei schnellem Erhitzen bei  $244.5^{\circ}$  (Säure aus Cyclo-camphanon) und bei  $244^{\circ}$  (Säure aus Diketo-camphan). Die Identität der beiden Säuren ist somit bewiesen.

2.943 mg Sbst.: 0.456 ccm N ( $16.5^{\circ}$ , 745.3 mm). — 2.740 mg Sbst.: 0.432 ccm N ( $18^{\circ}$ , 737.2 mm).

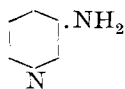
$C_{11}H_{15}O_3N_3$  (237.14). Ber. N 17,72. Gef. N 17,92, 17,94.

## 62. A. Binz und O. v. Schickh: Zur Kenntnis des 3-Amino-pyridins und seiner Derivate<sup>1)</sup>.

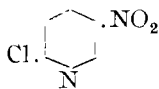
[Aus d. Chem. Institut d. landwirtschaftl. Abteil. d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 22. Dezember 1934; vorgetragen in der Sitzung am 14. Januar 1935 von Hrn. A. Binz.)

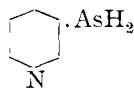
Unter den Amino-pyridinen ist bekanntlich nur dasjenige dem Anilin in seinen Reaktionen zwar nicht gleich, aber doch vergleichbar, das die Aminogruppe in *meta*-Stellung zum Ring-Stickstoff enthält. Infolgedessen ist die Darstellung von 3-Amino-pyridin (I) von besonderem Interesse.



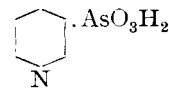
I.



II.



III.



IV.

Die früheren Bemühungen<sup>2)</sup>, 3-Amino-pyridin in einfacher Weise und mit guter Ausbeute zu erhalten, scheiterten an der Schwierigkeit der Nitrierung von Pyridin. Von anderen Verfahren<sup>3)</sup> bedeuten nur zwei, im Rahmen der Binz-Räth-Arbeiten gefundene, einen entschiedenen Fortschritt: erstens das Verfahren von Räth, das, von 2-Amino-pyridin ausgehend, über 3-Nitro-6-chlor-pyridin (II) zum 3-Nitro-6-hydrazino-pyridin, durch Oxydation des letzteren zum 3-Nitro-pyridin und so zu I führt<sup>4)</sup>; da die Technik 2-Amino-pyridin liefert, ist dieses Verfahren zwar glatt durchführbar, indessen erfordert es viele Operationen und ist nicht billig. Zweitens das Verfahren von Maier-Bode, bestehend in der Umsetzung von 3-Brom-pyridin mit Ammoniak in Gegenwart eines Katalysators<sup>5)</sup>. Auch dieses Verfahren ist nicht einfach zu handhaben.

Wir sind nun im Anschluß an Versuche<sup>6)</sup> über Pyridin-arsine zu einer Darstellungsweise von 3-Amino-pyridin gelangt, die endgültig befriedigen dürfte.

<sup>1)</sup> 18. Mitteil. zur Kenntnis des Pyridins von A. Binz u. C. Räth (17. Mitteil.: Angew. Chem. **46**, 349 [1933]).

<sup>2)</sup> Friedl, Monatsh. Chem. **34**, 759 [1913]; Kirpal u. Reiter, B. **58**, 699 [1925].

<sup>3)</sup> vergl. die Literatur bei Maier-Bode u. Altpeter, Das Pyridin u. seine Derivate (Halle, 1934), S. 98.

<sup>4)</sup> Räth, A. **486**, 95 [1931].

<sup>5)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 586879; C. **1934**, I 129.

<sup>6)</sup> Ausgeführt unter Mitwirkung von Dr. W. Burmeister.