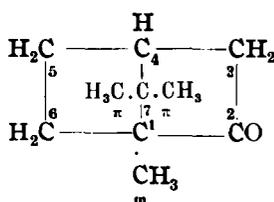


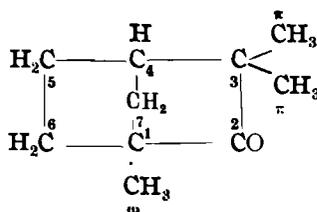
**410. Fritz Reinartz und Werner Zanke:
Der Abbau des Fenchons im tierischen Organismus.**

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Aachen*].
(Eingegangen am 3. September 1936.)

Im Verlaufe unserer Arbeiten über den Abbau des Camphers und seiner Verwandten im tierischen Organismus haben wir auch das Fenchon näher untersucht, das sich ja vom Campher nur durch die Stellung der geminalen Methylgruppen unterscheidet.

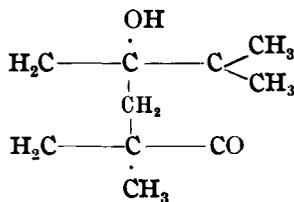


Campher (I).



Fenchon (II).

Rimini¹⁾ hat als erster das Verhalten des Fenchons im Tierkörper studiert und dabei gefunden, daß Fenchon in der tierischen Zelle zu einem tertiären Oxy-fenchon oxydiert und an Glucuronsäure gebunden im Harn ausgeschieden wird. Nach der von Ruzicka durch die Synthese erhärteten Konstitutionsformel des Fenchons von Semmler (II) muß diesem Oxy-fenchon folgende Formel zugeschrieben werden:



4-Oxy-fenchon von Rimini.

Die Erfahrungen beim Campher (Asahina und Ishidate²⁾) und bei den Campher-Derivaten (Reinartz und Mitarbeiter³⁾) ließen indes vermuten, daß die biologische Oxydation beim Fenchon nicht ausschließlich am C-Atom 4 erfolgt, sondern daß auch noch andere Oxy-Produkte, namentlich solche der π -Reihe, auftreten. Tatsächlich konnten wir in dem rohen Oxy-fenchon, das durch Spalten der gepaarten Glucuronsäure gewonnen wird, neben dem Riminishen 4-Oxy-fenchon auch noch 5-Oxy-fenchon und ein π -Oxy-fenchon nachweisen. Oxydiert man nämlich mit Chromsäure und anschließend mit Permanganat, so erhält man neben unverändertem 4-Oxy-fenchon das von Bredt⁴⁾ zuerst dargestellte 5-Oxo-fenchon und eine

*) Auszug aus der von der Techn. Hochschule zu Aachen angenommenen Dissertat. von Dipl.-Ing. W. Zanke.

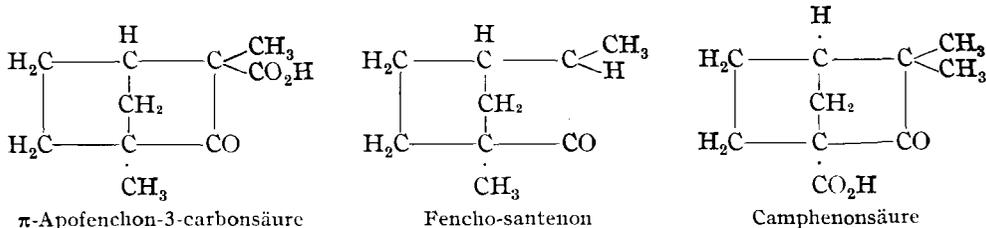
¹⁾ Atti R. Accad. Lincei Rend. [5] **10**, 244 [1901]; Gazz. chim. Ital. **39**, 186 [1909].

²⁾ B. **61**, 533 [1928]; **64**, 188 [1931]; **66**, 1673 [1933]; **67**, 71 [1934]; **68**, 947 [1935].

³⁾ B. **67**, 548, 589, 1536 [1934]; **68**, 310 [1935].

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **106**, 344 [1923].

bisher unbekannte Säure der Formel $C_{10}H_{14}O_3$. Der Beweis, daß es sich tatsächlich um die erwartete π -Apofenchon-3-carbonsäure handelt, ist leicht zu erbringen: Durch Erhitzen über den Schmelzpunkt gibt die Säure (als β -Keto-säure) Kohlendioxyd ab und geht in das von Ruzicka⁵⁾ zuerst beschriebene Fenchon-santonen über.



Die isomere Camphenonsäure (ω -Apofenchon-1-carbonsäure) spaltet dagegen, analog wie Ketopinsäure, beim Erhitzen kein Kohlendioxyd ab, abgesehen davon, daß ihr Schmelzpunkt von dem unserer Säure wesentlich abweicht.

Beschreibung der Versuche.

210 ccm *d*-Fenchon wurden in Dosen von etwa 4 ccm täglich an einen Hund verfüttert. Die Herstellung des Bleisalzes der gepaarten Glucuronsäuren geschah nach der schon früher⁶⁾ beschriebenen Methode. Auch ihre Zerlegung kann man nach dem dort angegebenen Verfahren vornehmen; schneller kommt man jedoch zum Ziel, wenn man die Bleisalze in einer Pulverflasche mit 15-proz. Schwefelsäure kräftig schüttelt, am besten indem man die Säure öfters erneuert, dann vom Bleisulfat abfiltriert und die gesammelten Filtrate mehrere Stunden kocht. Ausbeute an Bleisalz 960 g. Ausbeute an rohem, flüssigem Oxy-fenchon 41.5 g, nach der Destillation im Hochvakuum: 35.2 g. Sdp._{0.4} 90—94°. Bei längerem Stehenlassen bilden sich in dem öligen Destillat bisweilen einige wenige Krystalle, eine vollständige Krystallisation ist jedoch selbst durch starkes Abkühlen nicht zu erzielen. Ebenso wenig gelingt es, die Oxy-fenchone durch fraktionierte Krystallisation ihrer Nitro-benzoate rein herzustellen, da das Gemisch der Nitro-benzoate nur allmählich erstarrt und beim Umkrystallisieren aus Ligroin wieder ölig herauskommt. Wir haben daher auf eine direkte Trennung der Oxy-fenchone verzichtet und sie der Oxydation mit Chromsäure und anschließend mit Permanganat unterworfen, wie früher⁷⁾ beim Cyclocamphanon beschrieben. Hierdurch werden die primären Alkohole in die entsprechenden Säuren und die sekundären in die zugehörigen Ketone übergeführt, während tertiäre unverändert bleiben. Allerdings sind die Verluste ziemlich groß, da die Oxydation teilweise bis zur Essigsäure weiter geht. Man erhält so einen neutralen und einen sauren Bestandteil.

A) Untersuchung des neutralen Bestandteils.

Durch mehrmaliges Fraktionieren im Vakuum erhält man ein farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 90—130°. Nur ein einziges Mal ist es uns gelungen, das Öl

⁵⁾ B. **50**, 1373 [1917]. ⁶⁾ B. **67**, 550, 551, 591 [1934] ⁷⁾ B. **67**, 1539 [1934].

durch Abkühlen mit Eis und Kochsalz vollständig zum Erstarren zu bringen. Beim Erwärmen auf Zimmertemperatur blieben jedoch nur einige wenige Krystalle zurück. Wir ließen daher das Öl in einem Reagensglas mit flachem Boden erstarren und dann langsam wieder auf Zimmertemperatur kommen, wobei wir dauernd die entstehende Flüssigkeit durch Absaugen mit einer Schottschen Platte entfernten. Diese Trennungsmethode hat sich ausgezeichnet bewährt. Man erhält schöne weiße Krystalle, die man durch Waschen mit kaltem Benzol von anhaftendem Öl befreit. Nach dem Sublimieren oder besser Destillieren im Diepolder⁸⁾ krystallisiert die Substanz beim Reiben oder Animpfen augenblicklich durch und zeigt dann den Schmp. 36°. Der Schmp. des Bredtschen 5-Oxo-fenchons und der Mischschmelzpunkt beider Stoffe liegen ebenfalls bei 36° (alle drei Schmelzpunkte wurden nebeneinander bestimmt). Auch ließ sich unser 5-Oxo-fenchon durch das Bredtsche Material zum Krystallisieren bringen und umgekehrt.

3.529 mg Sbst.: 9.335 mg CO₂, 2.640 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₂ (166.11). Ber. C 72.24, H 8.49. Gef. C 72.14, H 8.37.

Wenn das Oxydationsgemisch beim Abkühlen nicht erstarrt, eine Abtrennung des 5-Oxo-fenchons also nicht möglich ist, geht man zweckmäßig so vor, daß man zuerst das Riminische 4-Oxy-fenchon als Dinitro-benzoat herausholt, mit Wasserdampf das 5-Oxo-fenchon abbläst und letzteres als Disemicarbazon isoliert.

a) Isolierung des Riminischen 4-Oxy-fenchons: Man versetzt das Öl in Toluol mit einem kleinen Überschuß von 3.5-Dinitro-benzoylchlorid⁹⁾ und Pyridin, kocht mehrere Stdn. am Rückflußkühler, wäscht mit Wasser, verd. Schwefelsäure und Natronlauge bis zur völligen Entfernung des überschüssigen Dinitro-benzoylchlorids und des Pyridins durch und bläst dann mit Wasserdampf das Toluol und das nicht in Reaktion getretene Öl ab. Den Blasenrückstand nimmt man in Äther auf, schüttelt nochmals mit Natronlauge durch und krystallisiert nach dem Abdampfen des Äthers aus Ligroin (Sdp. 75—95°) um, wobei man von den zuerst auftretenden roten Schmierern dekantiert. Man erhält schließlich ein nur noch ganz schwach gelb gefärbtes Dinitro-benzoat vom Schmp. 144—146.5°.

5.258, 5.254 mg Sbst.: 10.865, 10.825 mg CO₂, 2.380, 2.390 mg H₂O. — 4.5695 mg Sbst.: 0.323 ccm N (19°, 749.9 mm); 4.277 mg Sbst.: 0.304 ccm N (18.5°, 734.85 mm).

C₁₇H₁₈O₇N₂ (362.16). Ber. C 56.33, H 5.01, N 7.74.

Gef. „ 56.36, 56.19, „ 5.06, 5.09, „ 8.15, 8.05.

Zur Verseifung kocht man das Dinitro-benzoat mit methylalkohol. Kali mehrere Stdn. unter Rückfluß, säuert an und treibt das 4-Oxy-fenchon mit Wasserdampf über. Durch Ausziehen mit Äther erhält man eine feste, noch etwas gelbe Substanz, die durch Umkrystallisieren aus Ligroin (Sdp. 30—70°) und Sublimation im Diepolder (12 mm, 70° Badtemperatur) gereinigt werden kann. Sehr schöne weiße Krystalle vom Schmp. 79—80°. Rimini gibt 89° an, ein Unterschied, der wohl auf die verschiedene Aktivität des benutzten Fenchons zurückzuführen ist.

3.077 mg Sbst.: 8.080 mg CO₂, 2.680 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₂ (168.13). Ber. C 71.37, H 9.59. Gef. C 71.62, H 9.74.

⁸⁾ S. H. Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 5. Auflage, S. 33.

⁹⁾ s. T. Reichstein, C. 1926 II, 2988.

b) Isolierung des 5-Oxo-fenchons als Disemicarbazon: Das toluolhaltige Destillat der Wasserdampfdestillation von a) wird ausgeäthert, Äther und Toluol an der Kolonne zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand wie üblich ins Disemicarbazon verwandelt. Da die ursprüngliche Carbonylgruppe wesentlich langsamer reagiert als die in der *epi*-Stellung, haben wir den Semicarbazonansatz mehrere Wochen bei Zimmertemperatur stehen lassen, dann das Disemicarbazon abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 243.5°.

4.700 mg Sbst.: 8.840 mg CO₂, 3.010 mg H₂O. — 2.9395 mg Sbst.: 0.779 ccm N (23°, 747.7 mm); 2.625 mg Sbst.: 0.696 ccm N (22°, 746.75 mm).

C₁₂H₂₀O₂N₆ (280.20). Ber. C 51.39, H 7.19, N 30.00.

Gef. „, 51.30, „, 7.17, „, 30.07, 30.15.

Nach Bredt¹⁰⁾ erhält man das Monosemicarbazon durch 2-stdg. Erhitzen und 24-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur. Ein Versuch, statt des Disemicarbazons das Monophenyl-hydrason des 5-Oxo-fenchons herzustellen, scheiterte, da das Phenylhydrason nicht zum Krystallisieren zu bringen war.

B) Untersuchung des sauren Bestandteils. Eine orientierende Analyse des sauren Produktes, das ebenfalls meist nur teilweise krystallisierte, sprach für eine Säure der Formel C₁₀H₁₄O₃: 0.3 g verbraucht. 15.85 ccm ¹/₁₀-n. KOH (ber. 16.47 ccm) und lieferten ein Silbersalz mit 39—40% Ag (ber. 37.33% Ag). Die Reinigung kann man so vornehmen, daß man die Krystalle durch Absaugen vom größten Teil des Öls befreit und dann so oft aus Wasser umkrystallisiert, bis sie nicht mehr unter Wasser schmelzen und sofort wieder krystallin herauskommen. Man erreicht so nach etwa 6-maligem Umkrystallisieren einen Schmp. von 120—121°. Schneller kommt man zum Ziel, wenn man die Krystalle bei 12 mm und 75° Badtemperatur im Diepolder sublimiert und anschließend aus Ligroin-Essigester umkrystallisiert. Schmp. 120.5—122°.

4.284, 4.800, 4.757 mg Sbst.: 10.325, 11.630, 11.540 mg CO₂, 2.940, 3.380, 3.350 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₃ (182.11). Ber. C 65.89, H 7.75.

Gef. „, 65.73, 66.08, 66.16, „, 7.68, 7.88, 7.88.

Titration der Säure und Herstellung ihres Silbersalzes: 0.0546 g Sbst. wurden in Methanol gelöst und mit ⁿ/₁₀-NaOH und Phenolphthalein titriert. Verbrauch an Lauge: 3.1 ccm; ber. 3.0 ccm. Nach Zugabe von 0.0510 g AgNO₃ fällt das Silbersalz der Säure aus, das abgenutscht, gewaschen und aus Wasser umkrystallisiert wird.

4.2975, 4.094 mg Sbst.: 1.611, 1.535 mg Ag.

C₁₀H₁₃O₃Ag (288.98). Ber. Ag 37.33. Gef. Ag 37.49, 37.49.

Überführung der Säure in das Fencho-santenon von Ruzicka: Beim Erhitzen über den Schmp. spaltet die Säure CO₂ ab und geht in eine fenchon-artig riechende Flüssigkeit über. Das Semicarbazon dieser Substanz, 2-mal aus Methanol umkrystallisiert, schmilzt bei 208—209° (Fencho-santenon-semicarbazon schmilzt nach Ruzicka ebenfalls bei 208—209°).

2.8705 mg Sbst.: 0.552 ccm N (21°, 754.35 mm), 2.8635 mg Sbst.: 0.552 ccm N (22°, 753.8 mm).

C₁₀H₁₇ON₃ (195.16). Ber. N 21.53. Gef. N 22.16, 22.12.

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

¹⁰⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 106, 347 [1923].