

122. F. P. Mazza und C. Migliardi: Katalytische Reduktion von Campherchinon in Gegenwart von Methylamin. Die 2-Oxy-3-methyl-amino-camphane und ihre pharmakodynamischen Eigenschaften.

[Aus d. Institut für Biolog. Chemie d. Kgl. Universität Turin.]

(Eingegangen am 18. Januar 1939.)

Die starke sympathicomimetische Wirksamkeit, durch die sich die Alkanolamine der Adrenalin-Gruppe auszeichnen, beruht auf der Anwesenheit der Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CH}_3)\cdot\text{R}$, die in β -Stellung zum Aminorest an ein cyclisches Radikal gebunden ist. R kann Wasserstoff sein, wie beim Adrenalin selbst, oder Methyl, wie beim Ephedrin; durch das Fehlen der OH-Gruppe in α -Stellung verschwindet die sympathicomimetische Wirkung nicht, sondern wird nur verringert; der Ring ist meist Benzol oder ein Oxybenzol; er kann aber auch hydroaromatisch oder heterocyclisch sein¹⁾. Methylierung des Aminorestes steigert die Wirksamkeit, während durch die Einführung eines Äthyls die Giftigkeit verstärkt wird. Der Aminorest in β -Stellung muß nicht unbedingt in einer Seitenkette stehen; er kann auch einem mit dem Grundkern kondensierten hydroaromatischen System angehören, wie dies beispielsweise beim *ac*-Tetrahydro- β -naphthylamin der Fall ist²⁾. Die stärkste Wirkung jedoch, besonders im Hinblick auf den Herz-sympathicus und die Gefäße, üben bis jetzt immer noch Adrenalin und Ephedrin aus.

Seit langem kennt man die Herz-Wirkung des Camphers; ihr Mechanismus ist aber alles andere als klar, zumal sich die Wirkung deutlicher und stärker beim kranken als beim gesunden Herz zeigt. Soviel scheint sicher zu sein, daß die Hauptwirkung sich auf das vasomotorische Zentrum erstreckt, während bei direkter Wirkung auf das Herz die periphere vagale Lähmung vorherrscht³⁾. Campher vermindert die Bildung nomotoper, begünstigt hingegen das Auftreten heterotoper Reize; er wirkt aber nicht auf das Leitungsvermögen⁴⁾. Außerdem verursacht er Erweiterung der Coronargefäße und wirkt auf das Herz spasmolytisch⁵⁾. Die allgemeine Wirkung der verschiedenen Campher-derivate, die in besonders großer Zahl pharmakologisch untersucht worden sind, ist im wesentlichen gleich; es ändert sich nur die Stärke der Wirkung; auch zeichnen sich einzelne Verbindungen durch besonders starke Wirksamkeit aus⁶⁾.

Daher erschien uns die chemische und pharmakodynamische Untersuchung der Oxy-methylamino-camphane mit den beiden Substituenten in 2 und 3, d. h. der Isomeren 3-Methylamino-borneol (oder -isoborneol) und 2-Methylamino-epiborneol (oder -iso-epiborneol) von besonderem Interesse zu sein.

¹⁾ vergl. Oswald, Chemische Konstitution und Pharmakologische Wirkung; Zunz, *Eléments de Pharmacodynamie*.

²⁾ Jonescu, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* **60**, 346 [1909].

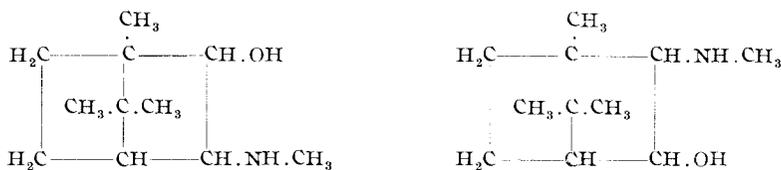
³⁾ Bijlsma, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* **115**, 263 [1926]; Stross, ebenda **95**, 304 [1922]; Junkmann, ebenda **105**, 169 [1925].

⁴⁾ Fröhlich u. Pollak, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* **86**, 104 [1920].

⁵⁾ Clerc u. Pezzi, *Arch. des maladies du coeur etc.* **16**, 1 [1923].

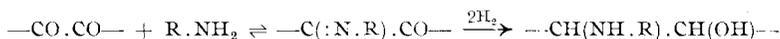
⁶⁾ vergl. dazu Heffter, *Handb. d. Pharmacol.*, Bd. I; Fränkel, *Arzneimittel-synthese*, 6. Auflage.

Diese Verbindungen enthalten außer dem Molekülgerüst des Camphers die für die sympathicomimetische Adrenalin-Wirkung nötige Alkanolmethylamin-gruppe in einem hydroaromatischen Kern.



I. 2-Oxy-3-methylamino-camphan. II. 3-Oxy-2-methylamino-camphan.

Zu ihrer Darstellung versuchten wir eine elegante, zur Gewinnung von Verbindungen mit der Gruppe CH(OH).CH.NH.CH_3 geeignete Methode anzuwenden, die zum erstenmal gleichzeitig von Skita und Keil⁷⁾ und von Manske und Johnson⁸⁾ beschrieben wurde, und zwar die katalytische Reduktion des entsprechenden Diketons in Gegenwart von Methylamin. Diese Reaktion, die man auch auf β, γ -Diketone usw. anwenden kann, beruht wahrscheinlich auf der intermediären Bildung eines Iminoderivates:



Als Ausgangsmaterial wählten wir Campherchinon, das man durch Oxydation von Campher mit SeO_2 in Acetanhydrid⁹⁾ leicht und in fast theoretischer Ausbeute erhalten kann. Eine äquimolekulare Mischung von Campherchinon und Methylamin wurde mit molekularem Wasserstoff und PtO_2 in absol. Alkohol reduziert. Das nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff erhaltene Reaktionsprodukt bestand aus einem ätherlöslichen und einem ätherunlöslichen Stoff. Der erstere konnte in ein Hydrochlorid übergeführt werden, das in länglichen farblosen Tafeln krystallisiert; der ätherunlösliche Stoff bildet ein Hydrochlorid in farblosen Nadeln, das sich von dem ersten auch im Schmelzpunkt und bemerkenswerterweise durch den Geschmack unterscheidet: während das erste sehr süß schmeckt, ist der Geschmack des zweiten scharf und bitter, jedoch nicht unangenehm. Die Gesamtausbeute betrug 80–85% der Theorie. Bei Einwirkung von Alkalien lieferte das Hydrochlorid der in Äther löslichen Fraktion eine gelbliche ölige Base A, das der in Äther unlöslichen Fraktion eine weiße krystalline Base B. Bei den zahlreichen von uns ausgeführten Reduktionen verhielten sich die Ausbeuten der Basen A und B mit bemerkenswerter Konstanz etwa wie 5 zu 1. Beide Basen unterscheiden sich deutlich durch die Eigenschaften ihrer Salze: wir stellten die Chloroplatinate, Flavianate, Pikrolonate, Pikrate und Reineckate dar; alle besitzen charakteristische Krystallformen (s. die Abbildungen) und scharfe, charakteristische Schmelzpunkte.

Auf Grund der Analysen der Hydrochloride und Chloroplatinate und der Molekulargewichtsbestimmungen kommt beiden Basen die gleiche Formel

⁷⁾ B. **62**, 1142 [1929].

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 580 [1929].

⁹⁾ W. C. Evans, J. M. Ridgeon u. J. L. Simonsen, Journ. chem. Soc. London **1934**, 137.

$C_{11}H_{21}ON$ zu. Sie enthalten eine Methylaminogruppe, was durch *N*-Methylbestimmung nach der Mikromethode von Friedrich erwiesen wurde. Beide Hydrochloride lieferten beim Behandeln mit der berechneten Menge $NaNO_2$ und HCl in wäßriger Lösung ölige gelbliche Nitrosamine. Damit war die Anwesenheit einer sekundären Aminogruppe sichergestellt.

Bei der Behandlung der Basen mit Diazomethan in Äther erhielt man zwei ölige Basen, deren Hydrochloride gut krystallisieren und die, wie sich aus der Mikrobestimmung nach Vieböck und Brecher ergab, eine *O*-Methylgruppe enthalten.

Alle diese Ergebnisse stimmten gut mit Formel I oder II überein. Nun blieb noch festzustellen, ob es sich bei den Basen A und B um Isomere im Sinne obiger Strukturformeln oder um Stereoisomere einer dieser Formen handelte, von denen ja jede die Existenz von vier Enantiomeren-Paaren voraussehen ließ.

Base A ließ sich durch Chlorwasser leicht zum bekannten 3-Methylamino-campher oxydieren; Base B widerstand der Einwirkung von Chlor; bei der Oxydation mit CrO_3 in essigsaurer Lösung lieferte sie den gleichen 3-Methylamino-campher wie Base A. Dadurch war der Beweis erbracht, daß beide Basen stereoisomere Formen des 2-Oxy-3-methylaminocamphans sind. Die Tatsache, daß die Base A durch Chlor oxydiert wird, macht für die sekundäre Alkoholgruppe eine dem Isoborneol analoge Konfiguration wahrscheinlich; Isoborneol wird nämlich unter analogen Bedingungen in Campher umgewandelt; die Base B müßte dann dem Borneol entsprechen, das gegen Oxydation beständiger ist. A stellt daher eines der möglichen 3-Methylamino-isoborneole dar und B eines der 3-Methylamino-borneole.

Die Bildung dieser Verbindungen zeigt, daß die Reaktion von Skita sich auch leicht und mit guten Ausbeuten auf cyclische Diketone anwenden läßt. Interessanterweise reagiert dabei, wie bei asymmetrischen Diketonen mit offener Kette, nur ein bestimmtes Carbonyl mit dem Amin, sodaß man nur einen der beiden theoretisch möglichen stellungsisomeren Aminoalkohole erhält. Skita und Keil (l. c.) haben beobachtet, daß das mit dem einfachsten Radikal verbundene Carbonyl mit dem Amin reagiert; dies entspricht auch der von Otte und Pechmann beobachteten Einwirkung von Phenylhydrazin auf Diketone. Unser Fall scheint die Regel zu bestätigen: das in $CH.NH.CH_3$ umgewandelte CO ist dem Kohlenstoffatom 4 benachbart, das kein Methyl trägt; dieses sitzt in 1.

Das Vorherrschen des Isoborneol-Derivates unter den Reaktionsprodukten entspricht der alten Ostwaldschen Stufenregel; bekanntlich besitzt Isoborneol einen höheren Energieinhalt als Borneol, in welches es sich leicht unter günstigen Bedingungen umwandelt.

Über die biologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften beider Verbindungen werden wir später berichten; heute sei nur auf die außerordentliche physiologische Wirksamkeit beider Basen hingewiesen. Das Hydrochlorid des 3-Methylamino-isoborneols wirkt in einer Dosis von 0.03 g pro kg Körpergewicht auf Kaninchen tödlich; Dosen von 0.001 g/kg intravenös injiziert bewirken Erregung der respiratorischen Zentren: die Respirationsvorgänge werden verstärkt und zeigen eine leichte Rhythmus-

beschleunigung. Bei stärkeren Dosen bietet sich in den ersten Minuten nach der Injektion ein analoges Bild, dann werden die Atembewegungen schwächer, unregelmäßig und flacher; zuletzt stirbt das Tier an Atemlähmung, indem ein Stillstand des Herzens in der Diastole eintritt. Puls und Blutdruck werden durch die Verbindung praktisch nicht beeinflusst; sie wirkt aber schwächend auf den Tonus des Darms, der sich post mortem stark erweitert zeigt. Interessant ist die intensive Wirkung des 3-Methylamino-isoborneols auf die Uterusmuskulatur, deren Tonus verstärkt wird und die schon bei Konzentrationen von 10^{-5} zu Kontraktionen angeregt wird.

Das Hydrochlorid des 3-Methylamino-borneols ist eines der stärksten bekannten Atemgifte; schon Dosen von 0.003 g/kg bewirken beim Kaninchen anfangs eine starke Anregung der Atmung, Erhöhung des Blutdrucks und Verminderung der Zahl der Herzschläge; nach etwa 20 Min. wird der Atem unregelmäßig und das Tier stirbt an Atemlähmung. Gegen Darm und Uterus zeigt sich ein dem Stereoisomeren analoges Verhalten.

Für den Einfluß der stereochemischen Konfiguration auf die pharmakodynamische Wirksamkeit haben wir hier ein neues und besonders demonstratives Beispiel: die Giftigkeit des 3-Methylamino-borneols ist 10-mal größer als die des 3-Methylamino-isoborneols, von dem es sich auch durch den Geschmack unterscheidet.

Über eine mögliche medizinische Verwendung dieser Verbindungen kann man noch nichts voraussagen; ihre ausgeprägte Wirksamkeit läßt jedoch eine fruchtbringende Anwendung erhoffen.

Beschreibung der Versuche.

Reduktion von Campherchinon: Eine Lösung von 5 g Campherchinon, dargestellt durch Oxydation von Campher mit Selendioxyd in Acetanhydrid und umkrystallisiert aus Ligroin, in 25 ccm absol. Alkohol versetzte man mit 3.4 ccm 10-proz. Methylamin-Lösung in absol. Alkohol und 0.1 g nach Adams dargestelltem Platinoxid und hydrierte unter ständigem Rühren. Die anfänglich goldgelbe Lösung entfärbte sich, und der charakteristische Amingeruch verschwand. Die Wasserstoffaufnahme war zu Beginn sehr langsam, wurde dann schneller und verlangsamte sich zum Schluß wieder. Ihr Stillstand konnte durch Belüftung des Katalysators verhindert werden. Nachdem etwa 1300 ccm aufgenommen worden waren, was 24 bis 48 Stdn. erforderte, verdampfte man die vom Katalysator abfiltrierte Lösung unter 70 mm auf dem Wasserbad zur Trockne. Der Rückstand, eine weiße halb feste Masse von wachsähnlichem Aussehen, wurde mit 50 ccm Äther digeriert; ein leichtes weißes Pulver blieb dabei zurück, das mit wenig Äther gewaschen wurde.

Hydrochlorid der Base A: In die ätherische, über Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde ein schwacher Chlorwasserstoffstrom unter Kühlung eingeleitet. Die sofort sich ausscheidende weiße krystalline Substanz wurde mit trockenem Äther gewaschen und durch Zufügen von Äther zu der Lösung in 95-proz. Alkohol umkrystallisiert. Man erhielt so Tafeln, die im geschlossenen Röhrchen bei 247° (korr.) schmelzen und bei langsamem Erhitzen sublimieren. Das Hydrochlorid der Base A ist weiß, sehr leicht löslich in

Wasser und Alkohol, wenig löslich in Benzol und unlöslich in Äther; es schmeckt sehr süß und ist geruchlos.

Zur Analyse wurde im Vak. über P_2O_5 getrocknet.

4.235 mg Sbst.: 9.415 mg CO_2 , 3.465 mg H_2O . — 3.900 mg Sbst.: 0.2342 ccm N (27°, 726 mm). — 6.885 mg Sbst.: 4.500 mg AgCl.

$C_{11}H_{21}ON, HCl$. Ber. C 60.13, H 9.56, N 6.38, Cl 16.17.

Gef. „ 60.63, „ 9.15, „ 6.52, „ 16.17.

N-Methyl-Bestimmung nach Friedrich: 5.800 mg Sbst.: 1.30 ccm 0.02-n. $Na_2S_2O_3$.

$C_{10}H_{17}O.NH.CH_3, HCl$. Ber. CH_3 6.83. Gef. CH_3 6.73.

Hydrochlorid der Base B: Die ätherunlösliche Substanz nahm man in 20—25 ccm trockenem reinen Chloroform auf, sättigte das Filtrat mit trockenem Chlorwasserstoff und goß es dann in etwa 100 ccm wasserfreies Ligroin; man erhielt so feine, weiche, weiße Nadeln, die aus Alkohol-Äther umkrystallisiert wurden. Bei etwa 253° zersetzt sich die Substanz, ohne zu schmelzen; sie ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Ligroin, schmeckt bitter und ist geruchlos.

Zur Analyse wurde im Vak. über P_2O_5 getrocknet.

4.235 mg Sbst.: 9.335 mg CO_2 , 3.725 mg H_2O . — 4.215 mg Sbst.: 0.2548 ccm N (28°, 726 mm). — 7.100 mg Sbst.: 4.625 mg AgCl.

$C_{11}H_{21}ON, HCl$. Ber. C 60.13, H 9.56, N 6.38, Cl 16.17.

Gef. „ 60.12, „ 9.84, „ 6.54, „ 16.17.

N-Methyl-Bestimmung: 5.300 mg Sbst.: 1.21 ccm 0.02-n. $Na_2S_2O_3$.

$C_{10}H_{17}O.NH.CH_3, HCl$. Ber. CH_3 6.83. Gef. CH_3 6.86.

Darstellung der beiden Basen: Die Hydrochloride wurden in wenig Wasser gelöst und die Basen durch Zusatz von Natronlauge im Überschuß in Freiheit gesetzt. Die ölige Base A wurde durch Äther ausgezogen; B fiel mikrokrySTALLIN aus, wurde filtriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. A ist ein gelbliches Öl von intensiv basischem Geruch, raucht in Gegenwart von Säuredämpfen, zeigt stark alkalische Reaktion und besitzt einen anfangs süßen, dann beißenden Geschmack; die Base ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Äther und geht im Mikrokolben nach Houben mit Widmer-Kolonnen bei 135°/700 mm über. Die Mikromolekulargewichtsbestimmung nach Rast in Cyclopentadecanon (Exalton) lieferte als Mittelwert aus drei Bestimmungen 172; für $C_{11}H_{21}ON$ berechnet sich 183.

Base B schmilzt im geschlossenen Rohr bei 81—82° und sublimiert beim Erhitzen im offenen Röhrchen in langen weißen Nadeln, die in Alkohol löslich und in Wasser unlöslich sind. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab 179 (Mittel aus drei Bestimmungen); berechnet ist 183.

Wie bereits im theoretischen Teil gesagt ist, war A 3-Methylamino-isoborneol und B 3-Methylamino-borneol.

Charakteristische Salze beider Basen: Das Chloroplatinat der Base A war wenig löslich in Wasser und schied sich beim Versetzen auch verdünnter Lösungen des Hydrochlorids mit Platinchlorwasserstoffsäure in langen Krystallen vom Schmp. 197° ab (Abbild. 1).

0.1267 g Sbst. (gewichtskonstant): 0.0413 g Pt.

$C_{11}H_{21}ON, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 33.05. Gef. Pt 32.59.

Das Chloroplatinat der Base B war leichter löslich und schied sich nur aus ziemlich konzentrierten Lösungen in fächerförmig vereinigten Nadeln (Abbild. 2) vom Schmp. 209° ab.

0.0735 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.0241 g Pt.

$C_{11}H_{21}ON, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 33.05. Gef. Pt 32.78.

Außerordentlich empfindlich waren die Fällungsreaktionen mit Flaviansäure, Pikrolonsäure, Pikrinsäure und Reinecke-Säure. Die Eigenschaften dieser Salze zeigt die folgende Tafel.

	Base A	Base B
Pikrat	Abbild. 3; bräunt sich bei 195°; Schmp. 217° (Zers.)	Abbild. 4; Schmp. 189°
Pikrolonat	Schmp. 228°	Zers.-Pkt. 215°
Flavianat	Schmp. 192°	Zers.-Pkt. 199°
Reineckat	Schmp. 190°	Schmp. 210°

Einwirkung von Diazomethan auf beide Basen: Wir ließen in der Kälte auf 1 g der Base A, gelöst in 5–10 ccm Äther, eine Lösung von 0.4 g Diazomethan in 10 ccm Äther einwirken. Nach 24 Stdn. war die Lösung fast farblos; zur völligen Entfärbung wurden einige Tropfen Eisessig zugefügt und der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert; es blieb ein gelblicher ölgiger Rückstand, der beim Behandeln mit Chlorwasserstoff in ätherischer Lösung sich in ein weißes krystallines Hydrochlorid vom Schmp. 212° umwandelte.

5.00 mg Sbst.: 1.26 ccm 0.02-n. $Na_2S_2O_3$ (nach Vieböck und Brecher).

$C_{11}H_{20}N.OCH_3$. Ber. OCH_3 15.74. Gef. OCH_3 15.61.

Entsprechend, jedoch in Chloroform statt in Äther, wurde der Methyläther der Base B dargestellt.

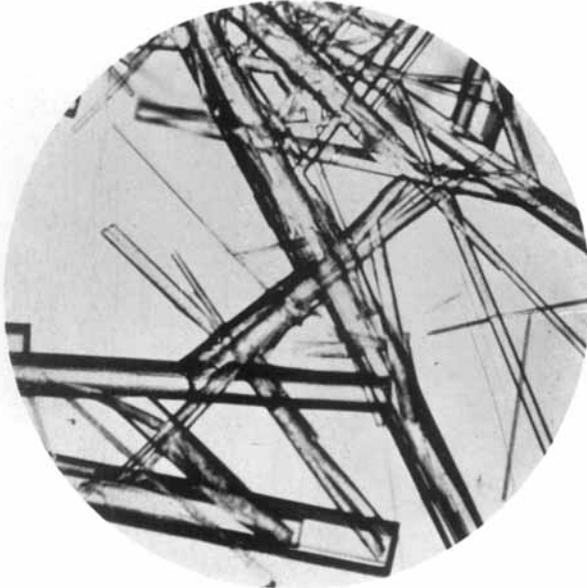
6.13 mg Sbst.: 1.53 ccm 0.02-n. $Na_2S_2O_3$.

$C_{11}H_{20}N.OCH_3$. Ber. OCH_3 15.74. Gef. OCH_3 15.58.

Oxydation der Base A mit Chlorwasser: 2.2 g Hydrochlorid der Base A wurden mit einer 0.7–0.8 g Chlor enthaltenden Menge Chlorwasser unter Rühren behandelt. Nach mehreren Stunden war die Lösung allmählich farblos geworden; sie hinterließ nach dem Verdampfen zur Trockne auf dem Wasserbad einen weißen Rückstand. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther erhielt man schöne, glänzende, farblose Nadeln vom Schmp. 228° (Zers.), die sich auf Grund ihrer Eigenschaften als das bekannte Hydrochlorid des 3-Methylamino-camphers erwiesen¹⁰⁾. Zum weiteren Beweis behandelten wir das Hydrochlorid mit Alkali und erhielten nach Extraktion mit Äther ein gelbliches, stark basisches Öl; dieses lieferte beim Behandeln mit Pikrinsäure in alkoholischer Lösung lange gelbe Nadeln (aus Wasser) vom Schmp. 187°, deren Mischschmelzpunkt mit einem zu diesem Zweck dargestellten Pikrat des 3-Methylamino-camphers nicht erniedrigt war.

¹⁰⁾ P. Auden u. W. Pritzkov, B. **32**, 1538 [1899].

Oxydation der Base B: Das in 10 Tln. Eisessig gelöste Hydrochlorid wurde auf dem Wasserbad nach und nach mit der berechneten, in möglichst



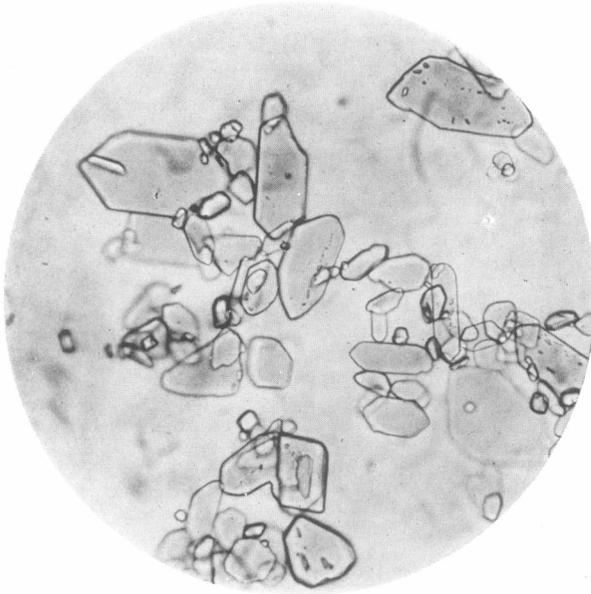
Abbild. 1. Chloroplatinat der Base A.



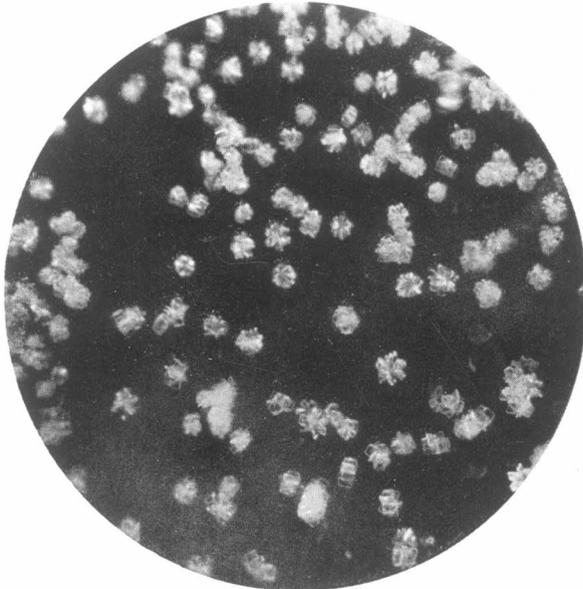
Abbild. 2. Chloroplatinat der Base B.

wenig Eisessig gelösten Menge Chromtrioxyd behandelt. Die grün gewordene Lösung wurde in Wasser eingetragen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der mit Wasser gewaschene und über

Natriumsulfat getrocknete Äther-Auszug schied bei Einwirkung von Chlorwasserstoff farblose Krystalle ab, die mit dem durch Oxydation der Base A



Abbild. 3. Pikrat der Base A.



Abbild. 4. Pikrat der Base B.

erhaltenen Hydrochlorid des 3-Methylamino-camphers identisch waren. Das daraus dargestellte Pikrat zeigte keine Erniedrigung des Mischschmelzpunkts mit dem Pikrat des 3-Methylamino-camphers.