

**148. L. Balbiano: Ueber die Constitution der Camphersäure.**

(Eingegangen am 8. April; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. P. Jacobson.)

In einer früheren Abhandlung desselben Titels<sup>1)</sup> kam ich zum Schluss, dass die durch gelinde Oxydation der Camphersäure (vermittelt Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung) entstehenden Abbauproducte sich nur dann einfach und rationell, ohne dass man zu hypothetischen Molekulartranspositionen Zuflucht nehmen muss, erklären lassen, wenn man für die Säure die von Bredt vorgeschlagene Formel annimmt. Das Hauptproduct dieser Oxydation ist die Säure  $C_8H_{12}O_5$ , deren Constitution ich auf sichere Weise feststellte: nachdem es nämlich thatsächlich festgestellt war, dass das fünfte Sauerstoffatom weder als Keton-, noch als Lacton-, noch als Hydroxyl-Sauerstoff in der Molekel enthalten sein konnte, blieb nur die Annahme übrig, dass es sich um ein Alkylenoxyd handele, und diese Annahme wurde durch das Verhalten der Säure gegen *p*-Bromphenylhydrazin gerechtfertigt. Die Reduction der Säure  $C_8H_{12}O_5$  vermittelt Jodwasserstoffsäure lieferte mir die  $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ -Trimethylglutarsäure, deren Constitution durch die bei der Oxydation entstehende asymmetrische Dimethylbernsteinsäure und durch die vermittelt einer Reihe einfacher Transformationen geschehende Ueberführung der Säure  $C_8H_{12}O_5$  in Trimethylbernsteinsäure bewiesen wurde. Die auf analytischem Wege von mir erzielten Schlussfolgerungen über die Verkettung der acht Kohlenstoffatome der Säure  $C_8H_{12}O_5$  wurden vor einigen Wochen durch die von Perkin jr.<sup>2)</sup> ausgeführte Synthese der  $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ -Trimethylglutarsäure vollständig gerechtfertigt.

Nach dem Erscheinen meiner Abhandlung schlugen die HHrn. L. Bouveault<sup>3)</sup> und W. H. Perkin jr.<sup>4)</sup> noch zwei andere Formeln für die Camphersäure vor, indem sie sich zum Theil auf die von mir entdeckten, den Abbau dieser Säure betreffenden Thatsachen stützten, dieselben jedoch auf verschiedene Weise auffassten und so zu einer mehr oder minder tiefgehenden Umwandlung der Bredt'schen Formel geführt wurden. Es sei mir nun gestattet, in dieser Abhandlung meine Schlüsse im Einklange mit der Formel von Bredt weiter zu begründen, indem ich über zwei, den Mechanismus der Oxydation der Camphersäure näher beleuchtende Thatsachen berichte.

Schon im Jahre 1882 fand Tauber<sup>5)</sup>, dass unter den Substanzen, welche entstehen, wenn man die Camphersäure in der Wärme mit

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 1901.    <sup>2)</sup> Trans. Chem. Soc. 1899.

<sup>3)</sup> Bull. Soc. chim. de Paris 17, série III, 990.

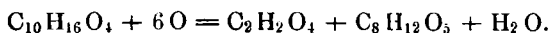
<sup>4)</sup> Siehe oben.

<sup>5)</sup> Inaug.-Dissert.: Ueber die Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Japancampher. — Breslau 1882.

Kaliumpermanganat oxydirt, die Oxalsäure nicht vorhanden ist. Jener Forscher drückte sich wörtlich in folgender Weise aus: »Von Oxalsäure lassen sich merkwürdiger Weise nicht einmal Spuren nachweisen.«

Bamberger<sup>1)</sup>, welcher diese Oxydation ebenfalls in der Wärme untersuchte, sagt: »In dem von Manganoxyd getrennten Filtrate wird nur unveränderte Camphersäure gefunden; in Folge dessen wird der kleine, von der Oxydation angegriffene Theil der Camphersäure in Kohlensäure verwandelt.« Zu demselben Schlusse gelangt Brühl<sup>2)</sup>: er schreibt, dass bei der Oxydation in der Wärme keine andere Substanz, als unveränderte Camphersäure aufzufinden war. Es scheint, dass auch unter Anwendung anderer Oxydationsmittel die Oxalsäure nie unter den Oxydationsproducten der Camphersäure auftritt, da Königs<sup>3)</sup> mit schwefelsaurer Chromsäurelösung ausser Camphorsäure, Essigsäure und Kohlensäure noch die Dimethylbernsteinsäure erhielt: die Entstehung von Oxalsäure erwähnt er jedoch nicht.

Meine Oxydationsmethode der Camphersäure weicht also wesentlich, was die Resultate betrifft, von den anderen ab: es bilden sich Oxalsäure und die Säure  $C_8H_{12}O_5$ , beide in den der folgenden Gleichung entsprechenden Quantitäten:



Schon im Jahre 1893, am Anfange dieser Reihe von Untersuchungen, bestimmte ich die Mengen der entstehenden Oxalsäure und  $C_8H_{12}O_5$ -Säure: die damals angestellten Versuche leiteten mich zum Schlusse, dass von 587 g der Oxydation unterworfenen Camphersäure 273 g unverändert bleiben, während die übrigen 314 g 37 g Oxalsäure und 78 g der Säure  $C_8H_{12}O_5$  ergaben. Diese Zahlen stehen nun aber im Verhältnisse der Molekulargewichte beider Säuren; dies beweist, dass für jede Molekel der Säure  $C_8H_{12}O_5$ , die gebildet wird, eine Molekel Oxalsäure entsteht; es wird also genau obige Gleichung befriedigt.

In Folge der Wichtigkeit dieser Thatsache wiederholte ich im vorigen Sommer den Versuch und erhielt nachstehendes Resultat:

Der Oxydation unterworfenen Camphersäure	50	g
Von der Oxydation angegriffen	»	20 »
Erhaltenes oxalsaures Calcium, $C_2O_4Ca \cdot H_2O$ ,	2,24	»
» Calciumsalz, $C_8H_{10}O_5Ca \cdot 2H_2O$ ,	3,627	»

Letztere beiden Salze wurden mittelst Krystallwasserbestimmung auf ihre Reinheit geprüft.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 23, 218.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 24, 3406.

<sup>3)</sup> Königs, diese Berichte 26, 2337.

2.24 g bei 100° getrocknetes Calciumoxalat verloren bei 210° 0.2765 g Wasser.

H<sub>2</sub>O. Gef. 12.34. Ber. 12.32.

3.627 g Calciumsalz, C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Ca.2H<sub>2</sub>O, verloren bei 160° 0.510 g Wasser.

H<sub>2</sub>O. Gef. 14.06. Ber. 13.74.

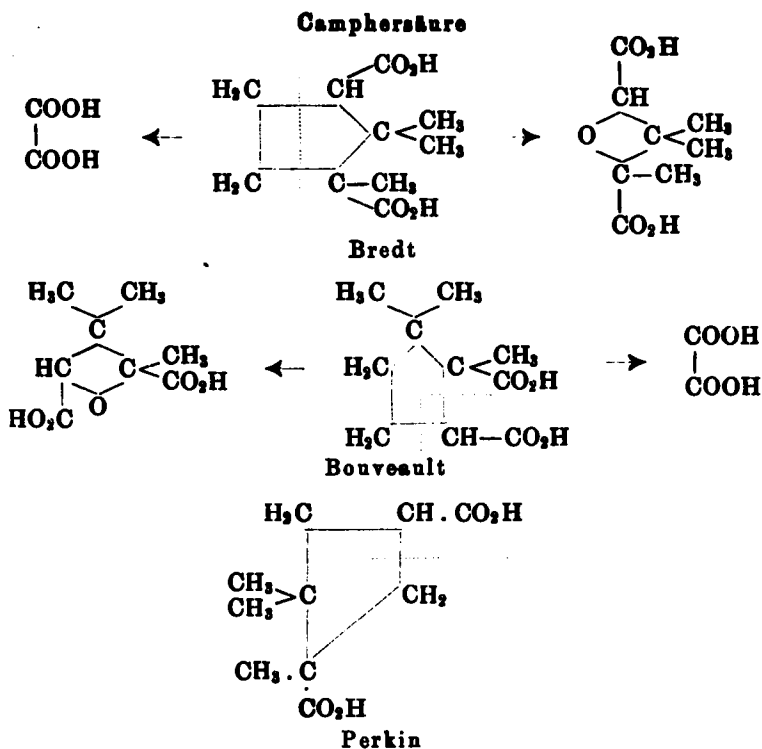
Den 3.627 g Calciumsalz, C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Ca.2H<sub>2</sub>O, würden 2.02 g C<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Ca.H<sub>2</sub>O entsprechen, während 2.24 g gefunden wurden.

Die Bestimmung der beiden Salze führt man folgendermaassen aus. Die von Manganoxyd durch Filtration und Auswaschen mit Wasser getrennte alkalische Flüssigkeit wird auf ein kleines Volum eingedampft, mit einem geringen Ueberschuss Chlorwasserstoffsäure versetzt und sich selbst überlassen, wobei der grösste Theil der unveränderten Camphersäure auskrystallisirt. Das wässrige Filtrat wird dreimal mit dem fünffachen Volum Aether extrahirt, die wässrige Flüssigkeit mit Ammoniak gesättigt, wenn nöthig filtrirt und wieder mit Essigsäure angesäuert; das Oxalat wird dann mit 30-procentiger Calciumchloridlösung ausgefällt. Dem Oxalate fügt man das kleine, von der in Aether gelöst gebliebenen Oxalsäure abstammende Quantum desselben Salzes hinzu. Zu diesem Zwecke wird der syrupartige, saure Rückstand der Destillation des Aethers genau mit Aetzkali gesättigt, mit einigen Tropfen 30-procentiger Calciumchloridlösung versetzt, der kleine, so erhaltene Niederschlag auf einem Filter gesammelt, drei- oder vier-mal mit wenig heissem Wasser gewaschen, endlich in Salzsäure aufgelöst: die Lösung sättigt man mit Ammoniak, säuert sie mit Essigsäure an und fällt mit Calciumchlorid. Die ursprüngliche Lösung und die Waschwässer werden mit einem kleinen Ueberschuss von Calciumchlorid versetzt und erwärmt: binnen 24 Stunden scheidet sich das krystallinische Salz C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Ca.2H<sub>2</sub>O aus, welches sich entweder durch Auskrystallisiren aus kochendem Wasser oder durch Auflösen in Essigsäure und Ausfällen mit der nöthigen Menge Natriumcarbonat reinigen lässt. Da das Salz in kaltem Wasser äusserst wenig löslich ist und die freie Säure aus der wässrigen Lösung vollständig durch Aether extrahirt wird, sind die Verluste unbedeutend.

Die gleichzeitige Bildung der gleichen Anzahl Molekeln Oxalsäure und C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>-Säure lässt sich durch Annahme der Bredt'schen Formel für die Camphersäure leicht erklären: in einem gewissen Sinne gilt dies auch für die von Bouveault vorgeschlagene Formel: unerklärlich wäre jedoch jene Bildung, wenn man die 1896<sup>1)</sup> von Perkin jun. aufgestellte und in einer letzthin erschienenen<sup>2)</sup> Arbeit desselben ausschliesslich benutzte Constitution der Camphersäure annehmen wollte; folgende Schemata mögen dies klar machen:

<sup>1)</sup> Proc. 1896, 191.

<sup>2)</sup> Chem. Soc. Trans. 1898, 796.



Die Stellen, an welchen sich Perkin's Pentamethylenkern, um Oxalsäure zu bilden, öffnen sollte, sind die bezeichneten, es lässt sich aber auf diese Weise die Entstehung der Säure  $C_8H_{12}O_5$  nicht erklären.

Der schwache Punkt der Annahme von Bouveault liegt darin, dass er ohne experimentelle Beweise behauptet, dass der Bildung der Säure  $C_8H_{12}O_5$  diejenige der  $\alpha$ - $\beta$ -Trimethylglutarsäure vorangehe, und dass die Oxydation dieser die Entstehung ersterer veranlasse.

Da mir unter den Oxydationsproducten der Camphersäure die Trimethylglutarsäure nie vorgekommen war, habe ich Bouveault's Behauptung einer experimentellen Prüfung unterziehen wollen.

6.3 g Trimethylglutarsäure wurden genau mit Natriumcarbonat gesättigt, die Lösung auf 630 ccm verdünnt, 8 g Kaliumpermanganat (2 Atomen Sauerstoff entsprechende Menge) hinzugefügt und das ganze mit 5 ccm 50-procentigem Aetzkali basisch gemacht. Das vom 20. Juli bis zum 20. October bei Zimmertemperatur sich selbst überlassene Gemisch blieb nach wie vor stark gefärbt: es liess sich nur ein minimaler Manganoxydniederschlag bemerken. Die Färbung wurde auch durch 5-stündiges Erhitzen auf dem in vollem Kochen erhaltenen Wasserbade nicht geschwächt. Man entfärbte nun mit

Schwefeldioxyd, dampfte ab, säuerte mit Schwefelsäure an und extrahirte mit Aether. Die so ausgezogene Säure wurde als feste, krystallinische Masse, 6 g schwer, erhalten. Sie wurde mit Aetznatron gesättigt und die Lösung mit einem leichten Ueberschuss von 30-procentiger Calciumchloridlösung versetzt. Beim Erwärmen krystallisirte der grösste Theil des Calciumsalzes aus, dessen Analyse folgende Resultate lieferte:

0.3869 g Sbst. verloren bei 160°: 0.069 g Wasser und ergaben 0.0847 g CaO.

$C_8H_{12}O_4Ca \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ . Ber.  $H_2O$  17.50, Ca 18.86.  
Gef. » 17.83, » 19.03.

Aus der concentrirten Mutterlauge erhielt ich noch eine kleine Menge Salz, dessen Analyse ergab:

$H_2O$  14.9.  $CaO$  19.7.

Dieses Quantum Salz enthielt noch sehr wahrscheinlich ein wenig dimethylbernsteinsaures Calcium, dessen für die Formel  $C_6H_8O_4Ca \cdot H_2O$  berechnete Zusammensetzung zu

$H_2O$  8.9,  $Ca$  21.93,

führen würde.

Die aus der ersten Portion Calciumsalz dargestellte Säure krystallisirt aus Wasser in kleinen, an einander gruppirten Prismen, schmilzt bei 88—89° und weist sämmtliche Eigenschaften der  $\alpha$ - $\beta$ -Trimethylglutarsäure auf.

Bouveault's Annahme findet also keine experimentelle Begründung.

In meiner, am Anfange dieser Mittheilung erwähnten Abhandlung drückte ich mich wie folgt aus:

Einer der besonders zu Gunsten der Annahme der Bredt'schen Camphersäureformel sprechenden Gründe ist die optische Inactivität der Säure  $C_8H_{12}O_5$ : diese Inactivität ist der gleichzeitigen Bildung zweier entgegengesetzter Modificationen zuzuschreiben, welche durch die Einwirkung des Sauerstoffes auf die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome der Camphersäure und durch das Verbleiben dieser Atome in der Molekel des neuen Körpers entstehen.

Es lässt sich in der That experimentell beweisen, dass, wenn nur eins der asymmetrischen Kohlenstoffatome der Camphersäure an der Reaction theilnimmt, das entstehende Product noch Drehungsvermögen hat. Ich will z. B. an die Bildung der Camphersäure, deren specifisches Drehungsvermögen nach Aschan's<sup>1)</sup> Messungen  $(\alpha)_D = -26.9^\circ$  beträgt, erinnern.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 16.

Ein experimenteller Beweis, dass die Säure  $C_8H_{12}O_5$  eine racemische Form sei, war also zur Stütze meiner Behauptung von wesentlicher Bedeutung.

Ich versuchte zunächst eine active Modification durch Züchtung des *Penicillium glaucum* zu erzielen: leider erfolglos, da sich dieser Pilz sowohl in 4–5-procentigen, als in sehr verdünnten, 2–3-procentigen Lösungen nicht gut entwickelt.

Ich nahm deshalb zu der Scheidung mittelst der Alkaloidsalze Zuflucht: unter Benutzung des Chininsalzes ist es mir gelungen, eine rechts- und eine links-drehende Säure darzustellen, letztere allerdings nicht ganz frei von der rechtsdrehenden Modification.

34.8 g der Säure  $C_8H_{12}O_5$  wurden in 25 ccm heissem Wasser gelöst und mit 70 g, in 225 g 99-procentigen Alkohol gelöstem Chinin gesättigt; damit Alles in der Wärme in Lösung ging, wurden noch 50 ccm Wasser hinzugefügt.

Beim Abkühlen erstarrte die Masse zu einer weissen, krystallinischen, aus kleinen, an einander gruppirten Prismen zusammengesetzten Substanz. Das Gewicht der so erhaltenen und im Wasserbade getrockneten Krystalle betrug 66 g. Der Körper schmilzt unter Zersetzung bei  $202-204^\circ$ . Er wurde achtmal aus 80-procentigem, kochendem Alkohol umkrystallisirt, sodass endlich 45 g Substanz erhalten wurden. 34.8 g Säure sollten 95 g Chininsalz liefern. Der Schmelzpunkt jener letzten Parthie war ein wenig gestiegen: dieselbe schmolz bei  $205-206^\circ$ , indem sie sich zersetzte. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

$C_8H_{12}O_5 \cdot C_{20}H_{24}N_2O_2$ . Ber. C 65.62, H 7.03, N 5.46.  
Gef. » 65.66, » 6.95, » 5.26.

Das Chininsalz wurde mit einem kleinen Ueberschusse von Aetzkali zersetzt, das so erhaltene Kaliumsalz vom Chinin abfiltrirt, mit Salzsäure in geringem Ueberschusse zersetzt und mit Aether die freie Säure  $C_8H_{12}O_5$  ausgezogen. Die Analyse derselben ergab:

$C_8H_{12}O_5$ . Ber. C 51.06, H 6.38.  
Gef. » 50.78, » 6.36.

Diese Säure ist rechtsdrehend. In einem 50 ccm langen Rohren lenkte eine 13.116-procentige wässrige Lösung um  $3.6^\circ$  nach rechts ab: es ist also

$$(\alpha)_D = +5.48^\circ.$$

Die ersten alkoholischen Mutterlaugen wurden bis zur Hälfte ihres Volumens abdestillirt: nach zweiwöchentlichem Stehenlassen bei Zimmertemperatur krystallisirte aus denselben keine Substanz mehr aus. Die Lösung wurde mit Aetzkali in geringem Ueberschusse zersetzt, der Alkohol auf dem Wasserbade entfernt, und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Die concentrirte wässrige Lösung lieferte,

mit einem kleinen Ueberschuss von Salzsäure zersetzt und mit Aether extrahirt, die freie Säure  $C_8H_{12}O_5$ , welche aber, da sie nicht farblos war, durch Ueberführen in das Calciumsalz und Zersetzen des letzteren noch gereinigt wurde. Die Farbe konnte jedoch auch auf diesem Wege nicht völlig entfernt werden: die Lösung spielte leicht in's Gelbliche.

Die Analyse der Säure ergab folgende Resultate:

$C_8H_{12}O_5$ . Ber. C 51.06, H 6.38.

Gef. » 50.80, » 6.34.

Die Säure ist linksdrehend. Eine 11.9334-procentige wässrige Lösung lenkte im 50 ccm langen Rohre um  $2^\circ$  nach links ab: es ist also

$$(\alpha)_D = -3.35^\circ.$$

Die geringe, mir zur Verfügung stehende Menge Material, dessen Kostspieligkeit sowie Darstellungsschwierigkeit verhinderten mich daran, die Reinigung bis zur Darstellung einer Modification zu treiben, welche bis zu demselben Grade wie die rechtsdrehende Modification ablenkt.

Der Schmelzpunkt der beiden Säuren ist ungefähr derselbe. Die mit einem Anschütz'schen Thermometer ausgeführte vergleichende Bestimmung ergab:

für die rechtsdrehende Säure  $119^\circ$ ,

» » linksdrehende »  $117-119^\circ$ .

Die rechtsdrehende Säure krystallisirt leichter als die linksdrehende, da letztere mehrere Tage lang syrupartig bleibt und dann endlich zu einer krystallinischen Masse erstarrt.

Aus den beschriebenen Versuchen geht klar hervor, dass einzig die Bredt'sche Formel die in dieser Mittheilung besprochenen Thatsachen, nämlich die gleichzeitige Entstehung gleicher Anzahl Molekeln Oxalsäure und der Säure  $C_8H_{12}O_5$ , zu erklären vermag; zugleich beweist jene Formel, dass die optische Inaktivität letzterer Säure der gleichzeitigen Bildung zweier, optisch entgegengesetzt wirkender Modificationen zuzuschreiben ist.

Rom, Institut für pharmaceutische Chemie der Königlichen Universität.