

genügen. Als Fazit der Explikationen von Hrn. Böttcher verbleibt also nur, daß sich möglicherweise Adrenalin bei der Umsetzung von Dioxypheylhalogenäthanolen mit Methylamin bildet, eine Tatsache, die nachdem durch Friedmann die eine der von mir zuerst vorgeschlagenen isomeren Formeln als dem Adrenalin endgültig zukommend nachgewiesen worden ist, so gut wie selbstverständlich ist. Solange also Hr. Böttcher nicht in der Lage ist, eindeutige Motive beizubringen, ist der Beweis, daß bei der erwähnten Umsetzung Adrenalin entsteht, nicht erbracht, und es verspricht der Titel seiner Mitteilung mehr als der Inhalt halten kann.

69. Ernst Beckmann:

Versuche zur Spaltung der racemischen Camphersäuren und der Isoborneole in die aktiven Komponenten.

[Mitteilung aus dem Laborator. für Angewandte Chemie der Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 18. Januar 1909.)

In einer im letzten Hefte dieser Berichte (41, 4470 [1908]) enthaltenen vorläufigen Mitteilung »Über die Totalsynthese des Camphers« weist Gust. Komppa auf seine zum Teil ausgeführten, zum Teil beabsichtigten Versuche hin, racemische *l*-Camphersäure in die aktiven Komponenten zu zerlegen. Mit Hilfe von Chinin gelang es bereits, die *l*-Camphersäure, nicht aber die *d*-Camphersäure, ganz rein zu erhalten.

Anmerungsweise macht Komppa darauf aufmerksam, daß nach Beilstein (Suppl. I, 343) und Semmler (Bd. III, 422) aus racemischer Camphersäure mit Hilfe des Cinchoninsalzes *d*-Camphersäure angeblich zu gewinnen sei, aber die Originalliteratur nicht aufzufinden war. Nunmehr beabsichtigt Komppa, Versuche auszuführen, den racemischen *l*-Campher selbst in *d*- und *l*-Campher über die entsprechenden Borneole zu spalten.

Im Folgenden mag deshalb über hierher gehörige Versuche berichtet werden, welche ich vom Isoborneol ausgehend bereits vor längerer Zeit¹⁾ mit cand. E. Saran ausgeführt habe.

Isoborneol.

Nach der Vorschrift von J. Bertram und H. Walbaum²⁾ in der Fabrik von Schimmel & Co. aus Camphen hergestelltes Isoborneol

¹⁾ Erlangen, Dissert. 1897; vergl. Journ. f. prakt. Chem. [2] 55, 39, 40 [1897].

²⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] 49, 1 [1894].

zeigte im zugeschmolzenen Capillarröhrchen den Schmelzpunkt 212° und in verschiedenen Lösungsmitteln die folgenden Drehungen¹⁾:

Lösungsmittel

Alkohol	1 Mol	$[\alpha]_D = +3.9^{\circ}$
Petroläther	»	» $= +3.0^{\circ}$
Benzol	»	» $= +2.4^{\circ}$
Toluol	»	» $= +1.2^{\circ}$

Wie diese Zahlen ergeben, ist das Drehungsvermögen gering und mit dem Lösungsmittel etwas veränderlich.

Eine kryoskopische Bestimmung in Benzol ergab die Molekulargewichte

142.5, 145.5, 148.7, im Mittel $= 145.6$;

ber. für $C_{10}H_{18}O = 154$.

Oxydation zu Campher.

Welcher Campher diesem Isoborneol zugrunde liegt, ließ sich leicht durch Oxydation mit Salpetersäure erfahren. Isoborneol löste sich leicht in konzentrierter Salpetersäure auf; unter Kühlen mit Eiswasser verlief die Reaktion rasch unter Entwicklung reichlicher Stickoxydgase. Zusatz von Wasser schied den Campher als krümelige Masse ab; nach Abpressen, Destillieren mit Wasserdampf und Krystallisieren aus Alkohol schmolz er bei 177° .

Drehung: $[\alpha]_D$ in Alkohol (1 Mol) $= -9.1^{\circ}$

» » Benzol » $= -5.5^{\circ}$

Die geringe Drehung deutet auf eine racemische Campher-mischung, denn gewöhnlicher Campher hat die Drehung $[\alpha]_D$ in Alkohol $= +44.2^{\circ}$.

Oxydation zu Camphersäure.

Um die Natur des Camphers weiter aufzuklären, wurde er nach der Vorschrift von W. A. Noyes²⁾ mit Salpetersäure durch 60-stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade oxydiert. Die erhaltene, in Prismen krystallisierte Camphersäure schmolz nach mehrfachem Umkrystallisieren aus heißem Wasser bei $200-202^{\circ}$. Sie ist schwerer löslich als die gewöhnliche *d*-Camphersäure.

Verschiedene Präparate zeigten in 1 Mol enthaltenden, alkoholischen Lösungen folgende Drehungen:

$[\alpha]_D = -7.7^{\circ}, -7.5^{\circ}, -5.3^{\circ}$.

¹⁾ Alle Beobachtungen des Drehungsvermögens wurden in einem Laurentschen Halbschattenapparat mit Natriumlicht bei 20° vorgenommen. Der für die Lösungen verwendete Alkohol war 99.6-prozentig. Bei den einzelnen Versuchen sind die Konzentrationen in Mol pro Liter Lösung angegeben.

²⁾ Amer. chem. Journ **16**, 500—511 [1895] und diese Berichte **28**, Ref. 466 [1895].

Gewöhnliche Camphersäure dreht in Alkohol $[\alpha]_D = +49.7^\circ$.¹⁾

$C_{10}H_{16}O_4$. Ber. C 60.00, H 8.00.

Gef. » 59.91, » 8.10.

Ebullioskopisches Molekulargewicht in Äther:

187.3, 208.2, 217.5, im Mittel = 204.3;

ber. 200.0

Ob neben Camphersäure auch Isocamphersäure entstanden war, ließ sich durch Anhydrierung mit Acetylchlorid nach O. Aschan²⁾ feststellen. Das aus Alkohol umkrystallisierte Anhydrid schmolz bei 219—220°. Die Anhydrierung erfolgte restlos, und die nicht anhydrierbare Isocamphersäure war demnach nicht vorhanden. Das erhaltene Anhydrid zeigte sich nicht merklich optisch aktiv.

Nach diesen Versuchen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß dem verwendeten Isoborneol zur Hauptsache ein racemisches Gemisch von gewöhnlichem *d*- und *l*-Campher zugrunde liegt.

Versuche zur Trennung des Campher-Gemisches.

Das aus dem Campher-Gemisch dargestellte Campheroxim erwies sich als zu schwach basisch, um es durch Bindung an Weinsäure trennen zu können; dagegen gelang dieses mit dem Camphersäure-Gemisch, von dem angenommen werden dürfte, daß in ihm *rac. i*-Säure mit wenig *l*-Säure vorlag. Als aktive Basen zur Trennung kamen Chinin, Strychnin und Cinchonidin zur Verwendung.

Nachdem die Versuche ergeben hatten, daß die neutralen Salze schwierig krystallisierten, wurden die sauren Salze hergestellt.

Saures Chinin-camphorat zeigte allerdings ebenfalls wenig Neigung zum Krystallisieren; saures Strychnin-camphorat gab zwar aus 50-prozentigem Alkohol warzenförmige Krystalle vom Schmp. 109°, stand aber in der Anwendbarkeit hinter dem sauren Cinchonidinsalz weit zurück.

Spaltung der *rac. i*-Camphersäure aus Isoborneol vermittels des sauren Cinchonidinsalzes.

Zur Herstellung des sauren Cinchonidin-camphorats wird die alkoholische Lösung von 1 Mol Cinchonidin ($C_{19}H_{22}N_2O$) in die alkoholische Lösung von 1 Mol der Säure ($C_{10}H_{16}O_4$) eingetragen und die Mischung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen scheiden sich mit der Zeit lange Krystallgebilde ab,

¹⁾ O. Aschan, Ann. d. Chem. **316**, 215.

²⁾ Diese Berichte **27**, 2003 [1894].

welche aus sternförmig gruppierten Blättchen bestehen. Schmp. 196—198°.

$C_{29}H_{39}N_2O_5$. Ber. N 5.65. Gef. N 5.82

Um aus den einzelnen Fraktionen die Säure zu regenerieren, habe ich sie mit heißem Wasser aufgenommen und mit Natronlauge gefällt. Aus der abgesaugten und eventuell eingeeengten Lösung des Natriumcamphorats wird die Camphersäure durch Salpetersäure freigemacht; sie scheidet sich als feines Krystallmehl ab und läßt sich aus heißem Wasser umkrystallisieren.

Nachdem Vorversuche ergeben hatten, daß die Cinchonidinsalze der inaktiven racemischen Säure als schwerer löslich zuerst ausfielen, wurden aus einigen Vorversuchen diese Abscheidungen gesammelt. Das so erhaltene Ausgangsmaterial an Säure schmolz bei 202°.

Beim weiteren Fraktionieren dieser Säure resultierte zunächst *rac. i*-Säure gemischt mit *d*-Säure. Alle darauf erhaltenen rechtsdrehenden Säuregemische wurden vereinigt; dasselbe geschah mit den nun folgenden linksdrehenden Gemischen. Aus den vereinigten rechtsdrehenden Säuren wurde beim Krystallisieren der Cinchonidinsalze aus heißem Wasser zunächst wieder *rac. i*-Säure erhalten, während sich rechtsdrehende Säure in der Mutterlauge anreicherte. Ein Gleiches geschah mit den linksdrehenden Anteilen.

Die nachfolgende Registrierung der Säuren aus einigen bei Wiederholung des beschriebenen Verfahrens erhaltenen Fraktionen zeigt, wie mit dem Verschwinden der *rac. i*-Säure und der Zunahme des Drehungsvermögens der Schmelzpunkt sinkt:

Rechtsdrehende Präparate in Alkohol ($\frac{1}{2}$ Mol):		Linksdrehende Präparate in Alkohol ($\frac{1}{2}$ Mol):	
1. Schmp. 200°	$[\alpha]_D = + 4.0^\circ$	1. Schmp. 199°	$[\alpha]_D = - 24.1^\circ$
2. » 198°	» $= + 12.1^\circ$	2. » 199°	» $= - 27.1^\circ$
3. » 197°	» $= + 28.8^\circ$	3. » 193°	» $= - 43.6^\circ$
4. » 183°	» $= + 44.4^\circ$	4. » 186—187°	» $= - 50.7^\circ$

Die höchsten Drehungen stimmen mit denjenigen der reinen Säuren (+ 49.7° bzw. — 49.5°)¹⁾ nahe überein. Bei der *d*-Säure wurde nur wegen Substanzverlust die Drehung der reinen Substanz nicht ganz erreicht. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß mit Cinchonidin eine Trennung der *rac. i*-Camphersäure gelingt. Der aus Isoborneol erhaltene Campher bestätigte sich hierdurch zur Hauptsache als ein racemisches Gemisch von normalem *d*- und *l*-Campher.

¹⁾ F. W. Semmler, Die ätherischen Öle, 1906, Bd. III, 421/22, Leipzig, Verlag Veit & Co.

Versuche zur Trennung der Isoborneole selbst.

Um das Isoborneol zur Trennung mit Cinchonidin kombinieren zu können, habe ich versucht, von ihm die sauren Bernsteinsäureäther darzustellen, um diese sodann in Form der Cinchonidinsalze der fraktionierten Krystallisation zu unterwerfen. Leider ist die Veresterung des Isoborneols nicht ohne Entstehen von reichlichen Nebenprodukten durchzuführen.

Die Succinate der gewöhnlichen Borneole sind bereits von Haller¹⁾ dargestellt worden. Nachdem bei einer Wiederholung der Veresterung von *d*-Borneol mit der 2-fach molekularen Menge Bernsteinsäure durch 48-stündiges Erhitzen im Autoklaven auf 140° sich sehr viel dunkle ölige Produkte gebildet hatten und trotz des Überschusses von Bernsteinsäure außer dem primären auch der sekundäre Ester entstanden war, wurde für Isoborneol das Anhydrid der Bernsteinsäure verwendet. Um möglichst die Bildung des sekundären Esters auszuschließen, kam das 6—7-fache Molekulargewicht von Bernsteinsäureanhydrid zur Verwendung. 16-stündiges Erhitzen im Ölbad-Autoklaven auf 120—125° ergab noch freies Isoborneol, weshalb die Erhitzung auf 24 Stunden ausgedehnt wurde. Bei Behandlung mit Äther bleibt das überschüssige Anhydrid ungelöst, die Ester gehen in Lösung. Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Natronlauge bringt den primären Ester als Natriumsalz in die wäßrige Flüssigkeit, während der sekundäre im Äther verbleibt.

a) Sekundärer Ester. — Da der sekundäre Ester das Destillieren auch im Vakuum nicht vertrug, wurde mit Tierkohle soweit als möglich entfärbt. Nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterblieb er halbfest und zeigte campherartige Konsistenz. Der Schmelzpunkt lag bei 37°, aber auch wiederholte Behandlung mit Petroläther und Aufstreichen auf Ton lieferte keine deutlichen Krystalle.

$C_{24}H_{38}O_4$. Ber. C 73.85, H 9.74.

Gef. » 74.96, » 10.14.

$[\alpha]_D$ in Alkohol (1 Mol) = + 4.35°.

b) Primärer Ester. — Aus dem Natriumsalz des primären Esters geht dieser, nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure, in darauf geschichteten Äther über. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieb ein gelbes Öl, das sich beim Destillieren im Vakuum zersetzte und nur mit Tierkohle gereinigt werden konnte. Zum Krystallisieren war es nicht zu bringen. Es stellte ein wasserhelles Öl von saurem Geschmack dar, das im Geruch an Isoborneol erinnerte.

¹⁾ Diese Berichte **22**, Ref. 255 [1889].

$C_{14}H_{22}O_4$. Ber. C 66.14, H 8.60.

Gef. » 66.74, » 8.73.

Ebullioskopische Bestimmungen in Äther lieferten Mol.-Gew.: 263.6, 268.8, 273.7, im Mittel 268.7: ber. 254.

Verschiedene Präparate zeigten geringe Drehungen, welche in einem Falle nach links, in den 8 übrigen nach rechts lagen:

$[\alpha]_D$ in Alkohol ($1/2$ Mol) = -0.96° ,

» » » (1 Mol) = $+1.1^\circ$ bis $+5.0^\circ$.

Cinchonidinsalz des primären Esters. — Zur Überführung des Cinchonidinsalzes wurde die alkoholische Lösung des Esters mit der berechneten Menge Cinchonidin versetzt. Aus heißem wäßrigen Alkohol schied sich das Präparat in asbestartigen feinen Nadeln vom Schmp. 107° ab.

$C_{33}H_{14}N_2O_5$. Ber. N 5.11. Gef. N 5.31.

Spaltungsversuche. — Die Fraktionierung des Cinchonidinsalzes geschah durch Eindunsten der 40-prozentigen alkoholischen Lösung. Zur Bestimmung der Drehungen wurde aus den Abscheidungen der primäre Ester mit verdünnter Schwefelsäure freige-
macht und durch Ausschütteln mit Äther isoliert.

Drehung des primären Esters, welcher als Ausgangsmaterial diente:

$[\alpha]_D$ in Alkohol (1 Mol) = -1.9° .

Drehung der Fraktionen:

1. $[\alpha]_D$ in Alkohol ($1/4$ Mol) = $+11.3^\circ$	6. $[\alpha]_D$ in Alkohol (1 Mol) = $+3.3^\circ$
2. » » » (1 Mol) = $+5.5^\circ$	7. » » » ($1/2$ Mol) = $+2.8^\circ$
3. » » » (1 Mol) = $+5.1^\circ$	8. » » » ($1/2$ Mol) = $+1.3^\circ$
4. » » » (1 Mol) = $+4.9^\circ$	9. » » » ($1/2$ Mol) = -2.5°
5. » » » (1 Mol) = $+4.3^\circ$	

Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, daß die Fortsetzung des Fraktionierens Erfolg versprechen würde. Der rechtsdrehende Ester erscheint als der schwerer lösliche.

Zur Verseifung der primären Ester mußte mit alkoholischem Kali $1\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erwärmt werden; das regenerierte Isoborneol gab im Vergleich mit den verwendeten primären Estern die folgenden Drehungen in Alkohol:

Saure Isobornylbernstein-
säureester.

1. $[\alpha]_D$ (1 Mol) = $+11.07^\circ$
2. » (1 Mol) = $+5.45^\circ$
3. » (1 Mol) = $+5.92^\circ$
4. » (1 Mol) = $+4.31^\circ$

Isoborneole.

1. $[\alpha]_D$ ($1/2$ Mol) = $+6.42^\circ$
2. » ($1/2$ Mol) = $+3.75^\circ$
3. » (1 Mol) = $+1.87^\circ$
4. » (1 Mol) = $+1.31^\circ$

Die Borneole drehen also in demselben Sinne wie die Ester und verringern mit diesen ihr Drehungsvermögen.

Neuerdings haben R. H. Pickard und W. O. Littlebury¹⁾ die völlige Trennung des Isoborneols nach demselben Prinzip ausgeführt, indem sie mit Phthalsäureanhydrid die primären Ester darstellten, diese als Menthylamin- oder Chinchoninsalze auseinander krystallisierten und nun durch Verseifung die Isoborneole regenerierten.

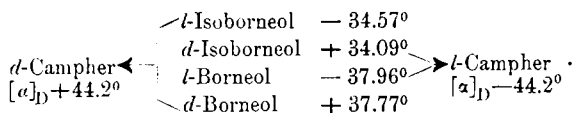
Zusammenfassung.

Das nach Bertram und Walbaum hergestellte Isoborneol ist schwach links drehend und besteht zur Hauptsache aus racemischer Mischung von *d*- und *l*-Isoborneol.

Bei der Oxydation entsteht daraus normaler *d*- und *l*-Campher. Weiter oxydiert, liefert dieser hauptsächlich rac. *d,l*-Orthocampher-säure, die sich mit Hilfe von Cinchonidin in die Komponenten spalten läßt.

Eine direkte Trennung des Isoborneol-Gemisches nach Überführung in die primären Succinate vermittels Cinchonidin ist nur partiell durchgeführt worden. Pickard und Littlebury erreichten nach analoger Methode neuerdings eine völlige Trennung der Isoborneole aus Camphen. Diese sind identisch mit den Isoborneolen, welche aus *d*- und *l*-Campher durch die Reduktion mit Natrium, zugleich mit den normalen Borneolen, entstehen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch die von Isoborneolen leicht zu befreienden normalen Borneole aus rac. *l*-Campher sich auf gleichem Wege trennen lassen.

Die Campher und Borneole stehen in folgenden genetischen Beziehungen:



Vermutlich beziehen sich die von Komppa vergeblich gesuchten Literaturangaben auf meine oben beschriebenen Versuche, die bisher nur in der Dissertation von E. Saran niedergelegt waren.

¹⁾ Chem. Zentralbl. **1908**, I, 640; Journ. Chem. Soc. Trans **91**, II, 1973 [1907].