

**166. H. Thoms und P. Runze: Über Salze und Ester der *d*-Camphersäure.**

[Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Juli 1917; vorgetragen in der Sitzung am 18. Juni 1917 von H. Thoms.)

Löst man 5 g *d*-Camphersäure in 190 ccm heißem Wasser und versetzt diese Lösung nach und nach mit einer 3.58 g (=  $\frac{1}{2}$  Mol.  $\text{Na}_2\text{CO}_3 + 10\text{H}_2\text{O}$ ) haltenden wäßrigen Natriumcarbonatlösung, so lassen sich durch mehrmaliges Ausschütteln der erkalteten Lösung mit Äther 2.37 g Camphersäure, also ungefähr die Hälfte der verwendeten Säure gewinnen, während in wäßriger Lösung neutrales Natriumcamphorat verbleibt.

Auch wenn man umgekehrt verfährt, d. h. die Camphersäurelösung zu der Natriumcarbonatlösung hinzufügt, oder wenn man in der Kälte arbeitet und die Anreicherung der Camphersäure mit kaltem Wasser mit  $\frac{1}{2}$  Mol.  $\text{Na}_2\text{CO}_3 + 10\text{H}_2\text{O}$  auf der Schüttelmaschine bis zur Lösung schüttelt und dann ausäthert — in allen Fällen wird nahezu die Hälfte der verwendeten Camphersäuremenge durch Ausschütteln mit Äther wiedergewonnen.

Es war für uns nun von Interesse, festzustellen, wie sich die sauren Ester der Camphersäure hinsichtlich ihrer Salzbildung verhalten würden. Diese Feststellung war erforderlich, weil einige saure Phenolcamphersäureester in Form wasserlöslicher Verbindungen für die therapeutische Anwendung geprüft werden sollten.

Über die Ester der *d*-Camphersäure liegt bereits eine reiche Literatur vor. Was insbesondere die Phenolester betrifft, so hat über solche S. B. Schryver<sup>1)</sup> gearbeitet. Von ihm wurden u. a. dargestellt die sauren Camphersäureester des Phenols,  $\beta$ -Naphthols, Thymols, Guajacols, Eugenols, *m*-Nitrophenols, *p*-Bromphenols und 2.4-Dibromphenols. Nicht darstellbar waren der saure 2.6-Dibromphenolester und der saure 2.4.6-Tribromphenolester. Ebenso wenig konnten die sauren Nitrosophenolester und Nitrosothymolester erhalten werden.

Unser Interesse war aus den oben angegebenen Gründen den bisher nicht dargestellten Kresolestern zugewandt, von denen insbesondere die *o*-Verbindung hinsichtlich ihres Verhaltens bei der Salzbildung untersucht wurde.

<sup>1)</sup> Soc. 75, II, 661 [1899].

Mono-*o*-kresol-*d*-camphersäure-ester,  
 $C_8H_{14}(COOH)(CO.O.C_6H_4.CH_3[1.2])$ .

*o*-Kresol wurde in der 12-fachen Menge Xylol gelöst, dazu 1 Mol. gepulvertes Natriumhydroxyd gegeben, bis zur Bildung des *o*-Kresolnatriums geschüttelt und hierauf mit 1 Mol. *d*-Camphersäureanhydrid auf der Schüttelmaschine behandelt. Die sich abscheidende gelatinöse Masse löste man in Wasser, säuerte mit verdünnter Schwefelsäure an und schüttelte den sauren Ester mit Äther aus. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorcalcium wurde der Äther im Vakuum-Exsiccator abgesaugt und der Ester aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Glänzende Nadeln. Schmp. 127°.

0.3803 g Sbst.: 0.9797 g CO<sub>2</sub>, 0.2620 g H<sub>2</sub>O.

Ber. C 70.35, H 7.642.

Gef. » 70.26, » 7.655.

$[\alpha]_D^{20} = +66.18^\circ$  in 5.7-prozentiger alkoholischer Lösung.

Mono-*m*-kresol-*d*-camphersäure-ester,  
 $C_8H_{14}(COOH)(CO.O.C_6H_4.CH_3[1.3])$ .

Darstellung entsprechend der *o*-Verbindung.

Farblose, bei 98° schmelzende Krystalle.

0.2887 g Sbst.: 0.7421 g CO<sub>2</sub>, 0.1946 g H<sub>2</sub>O.

Gef. C 70.10, H 7.488 (siehe vorstehend).

Mono-*p*-kresol-*d*-camphersäure-ester,  
 $C_8H_{14}(COOH)(CO.O.C_6H_4.CH_3[1.4])$ .

Darstellung wie vorstehend.

Farblose, glänzende, bei 102—103° schmelzende Krystalle.

0.1907 g Sbst.: 0.4922 g CO<sub>2</sub>, 0.1308 g H<sub>2</sub>O.

Gef. C 70.399, H. 7.62 (siehe vorstehend).

Hinsichtlich seines Verhaltens bei der Salzbildung wurde der Mono-*o*-kresol-*d*-camphersäure-ester eingehender geprüft.

Die Versuche, durch Neutralisation des Esters mit Kali- oder Natronlauge zu dem Kalium- bzw. Natriumsalz zu gelangen, schlugen fehl. Auch gelang die Abscheidung des Natriumsalzes nicht, wenn eine alkoholische Lösung des Esters mit den berechneten Mengen von Natriummethylat bzw. -äthylat, in Alkohol gelöst, versetzt und hierzu eine größere Menge Äther hinzugefügt wurde. Es trat keine Fällung ein, sondern nur eine schmutziggüne Trübung, und beim Verdunsten der Lösung hinterblieb ein nach Kresol riechender, schmieriger Rückstand.

Daß bei der Hinzufügung von Alkali zum sauren Ester die freie Carboxylgruppe durch Alkali gesättigt wird, konnten wir durch Titra-

tion des Esters in alkoholischer Lösung mit  $\frac{1}{10}$ -alkoholischer Kalilösung feststellen. 0.3476 g Monoester wurden in Alkohol gelöst. Zur Neutralisation waren 11.86 ccm  $\frac{1}{10}$ -Kalilauge erforderlich, was 0.3441 g Monoester entspricht. Verdampften wir den Alkohol der Lösung, so trat Zersetzung ein, erkennbar an dem Kresol-Geruch. Den Rückstand lösten wir in Wasser und ließen Wasserdampf hindurchblasen. Das Destillat wurde ausgeäthert und der Äther verdunstet. Der Rückstand erwies sich als *o*-Kresol.

Der durch die Wasserdampf-Destillation vom Kresol befreite Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert; diese Operation wurde mehrmals wiederholt. Hierbei zeigte sich, daß einerseits Camphersäure, andererseits neutrales Kaliumsalz entstanden waren.

0.2565 g Kaliumsalz: 0.1609 g  $K_2SO_4$ .

$C_8H_{14}(COOK)_2$ . Ber. K 28.29. Gef. K 28.16.

Die ausgeschüttelte Säure erwies sich als unveränderte *d*-Camphersäure.

Einen ähnlichen Versuch führten wir mit alkoholischer Natriumhydroxydlösung aus und erhielten auch hier neutrales Camphorat neben abgespaltener Camphersäure und abgespaltenem *o*-Kresol.

0.1029 g Natriumsalz: 0.0574 g  $Na_2SO_4$ .

$C_8H_{14}(COONa)_2$ . Ber. Na 18.84. Gef. Na 18.10.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, daß bei der Sättigung des sauren *o*-Kresolesters der Camphersäure mit Kali- oder Natronlauge zufolge der großen Neigung der Camphersäure, Neutralsalze zu bilden, sich alsbald eine Zersetzung des Esters in der Weise vollzieht, daß zunächst der Phenolrest durch die Lauge abgespalten wird und sodann neben freier Camphersäure das neutrale Camphorat entsteht.

Mehr Aussicht auf Erfolg verbieth mit Rücksicht auf die schwache Basizität des Ammoniaks die Gewinnung eines Ammoniumsalzes des Esters.

Tatsächlich ließ sich ein solches darstellen. Während der Ester, mit wäßrigem Ammoniak gekocht, verseift wurde, wurde der Ester durch einfaches Übergießen mit 30-prozentigem Ammoniak sogleich in das Ammoniumsalz umgewandelt. Um dieses möglichst rein zu erhalten, lösten wir den sauren Ester in Alkohol und Äther und gaben vorsichtig alkoholisches Ammoniak hinzu; es fiel allmählich ein feinpulvriger Niederschlag aus, der abgenutscht und mit einem Alkohol-Äther-Gemisch gewaschen wurde. Die im Vakuum-Exsiccator getrockneten Krystalle ließen sich nicht umkrystallisieren. Beim Lösen in heißem Alkohol trat Ammoniak-Geruch auf.

Es wurden die durch Fällung gewonnenen Krystalle nach dem Austrocknen im Vakuum-Exsiccator zur Analyse benutzt.

0.1233 g Sbst.: 0.2995 g CO<sub>2</sub>, 0.0946 g H<sub>2</sub>O. — 0.3339 g Sbst.: 19.65 mg NH<sub>4</sub> = 5.88 % NH<sub>4</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>(COONH<sub>4</sub>)(COOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>3</sub>). Ber. C 66.41, H 8.21, NH<sub>4</sub> 5.87.  
Gef. » 66.25, » 8.52, » 5.88.

Cuprisalz des Mono-*o*-kresol-*d*-camphersäure-esters,  
[C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>(CO.O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>3</sub>)(COO)]<sub>2</sub>Cu.

1 Mol. Mono-*o*-kresolester wurde in einer Lösung von genau 1 Mol. Natriumhydroxyd in Wasser hinzugefügt und zu der Lösung alsbald eine verdünnte Kupfersulfatlösung gegeben. Das ausfallende Kupfersalz wurde abgenutscht, gewaschen, auf Ton getrocknet und im Exsiccator belassen, bis sich Gewichtskonstanz zeigte.

0.4041 g Sbst.: 0.0510 g CuO.

Ber. für obiges Salz: Cu 9.91. Gef. Cu 10.08.

Trocken auf 100° erhitzt, beginnt sich das Kupfersalz des Esters zu zersetzen. Ebenso findet Zersetzung statt beim Erhitzen mit Wasser. Um eine völlige Zersetzung zu bewirken, kochten wir das Salz längere Zeit mit Wasser unter dauerndem Rühren, wobei Kresolgeruch auftrat. Dann leiteten wir mehrere Stunden Wasserdampf hindurch, bis kein Kresolgeruch mehr wahrnehmbar war. Der abgenutschte und getrocknete Rückstand wurde analysiert.

0.1159 g Sbst.: 0.0365 g CuO.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub> <  $\begin{matrix} \text{COO} \\ \text{COO} \end{matrix}$  > Cu. Ber. Cu 24.4. Gef. Cu 25.1.

Im Filtrat ließ sich freie Camphersäure nachweisen.

Es war also unter Abspaltung von Kresol und Camphersäure die Bildung des Neutralsalzes erfolgt.

Die gleichen Erscheinungen konnten beim Zink-, Eisen-, Calcium- und Bleisalz beobachtet werden.

Methylamin-Salz des sauren *o*-Kresol-*d*-camphersäure-esters, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>(CO.O.NH<sub>3</sub>.CH<sub>3</sub>)(CO.O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>3</sub>).

Wir lösten 0.6 g Mono-*o*-kresolester in Äther und gaben dazu eine ätherische Lösung von Methylamin. Es fielen weiße, prismatische Krystalle aus, die abgenutscht und mit Äther gewaschen wurden. Die Substanz ist leicht zersetzlich, besonders beim Kochen mit Alkohol, besitzt keinen Schmelzpunkt und ist nicht umkrystallisierbar.

0.2343 g Sbst.: 9.0 ccm N (22°, 758 mm).

Ber. für obiges Salz: N 4.37. Gef. N 4.34.

Diäthylamin-Salz des sauren *o*-Kresol-*d*-camphersäure-esters, C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>[CO.O.NH<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>][CO.O.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH<sub>3</sub>].

0.2 g Mono-*o*-kresolester wurden in Äther gelöst und dazu eine ätherische Diäthylaminlösung hinzugefügt. Mittels Petroläthers konnte das Salz gefällt

werden. Die weißen Krystalle wurden abgenutzt und getrocknet. Ihr Schmelzpunkt war 109—110°.

Ber. für obiges Salz: N 3.99. Gef. N 3.66.

Weitere Versuche, Salze des Mono-*o*-kresolesters mit Chinin, Pyridin, Piperidin, Chinolin oder Hydrazinhydrat herzustellen, waren erfolglos. Dasselbe negative Resultat hatten die Versuche, das Anilid des Mono-*o*-kresolesters darzustellen.

Beim Kochen des Esters mit Anilin wurde der Kresolrest abgespalten und Campheranilsäure (Schmp. 204°) gebildet:

0.1120 g Sbst.: 0.2858 g CO<sub>2</sub>, 0.0765 g H<sub>2</sub>O. — 0.1499 g Sbst.: 6.85 ccm N (25°, 759 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>(COOH)(CO.NH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Ber. C 69.77, H 7.71, N 5.10.

Gef. » 69.59, » 7.60, » 5.07.

### 167. H. Thoms und G. K. W. Zehrfeld: Die Ermittlung von Spaltungen organisch-saurer Salze in wäßrigen Lösungen mit Hilfe von Leitfähigkeitsbestimmungen.

[Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Juli 1917; vorgetragen in der Sitzung am 18. Juni 1917 von H. Thoms.)

Die spezifische Leitfähigkeit von Säuren und Salzen wurde zuerst in größerem Umfange durch Kohlrausch<sup>1)</sup> untersucht. Hierbei, wie auch bei den weiteren Forschungen durch Ostwald<sup>2)</sup> und D. Berthelot<sup>3)</sup>, zeigte sich, daß bei allmählich steigendem Zusatz einer Base zu einer starken einwertigen Säure (z. B. Salzsäure) sich die Leitfähigkeit bis zur vollkommenen Absättigung fortgesetzt vermindert, da die leicht beweglichen Ionen H und (OH) infolge Zusammentritts zu fast undissoziiertem Wasser verschwinden, während an ihre Stelle die weniger beweglichen Säure- und Metallionen treten. Ein Überschuß der Base wird dann infolge Auftretens von neuen, stark dissoziierten (OH)-Ionen die Leitfähigkeit wieder steigen lassen, so daß bei einwertigen, starken Säuren der Neutralisationspunkt durch ein Leitfähigkeitsminimum scharf markiert ist. Besonders anschaulich tritt dies bei einer graphischen Darstellung durch die Bildung eines Knickpunktes in der Leitfähigkeitskurve hervor. Neutralisiert man dagegen eine einwertige, schwache, also wenig dissoziierte Säure, so kann das entstehende Salz stärker dissoziiert

<sup>1)</sup> W. 26, 225 [1885].

<sup>2)</sup> Ostwalds Lehrbuch 2 (Teil 1), 726

<sup>3)</sup> A. ch. [6] 24, 19 [1891].