

## Ueber Stoffwechselprodukte nach Campherfütterung.

Von Prof. O. Schmiedeberg und Dr. Hans Meyer.

(Der Redaktion zugegangen am 14. Oktober.)

Bald nach dem Erscheinen der Mittheilung von Wiedemann<sup>1)</sup> über das Auftreten einer eigenthümlichen Säure im Harn von Hunden nach Fütterung mit Campher, gelang es dem Einen von uns, den grössten Theil der im Folgenden beschriebenen Säuren, ihrer Salze und Spaltungsprodukte aus dem von Wiedemann gewonnenen Rohprodukte darzustellen. Aber trotz mehrjähriger zum Theil gemeinsamer Arbeit, ist es uns nicht möglich gewesen, die der Untersuchung sich entgegenstellenden Schwierigkeiten vollständig zu überwinden, so dass wir vorläufig auf einen nach allen Richtungen hin gerundeten Abschluss zu verzichten gezwungen sind.

Die Fütterung der Hunde mit Campher, sowie die Darstellung der rohen Säure aus dem Harn geschah in der von Wiedemann angegebenen Weise. Im Laufe der ganzen Untersuchung, mit Einschluss der Wiedemann'schen, wurden 1½—2 kg. Campher verfüttert.

Bei der Darstellung fällt man den Harn mit Bleiessig und Ammoniak, zersetzt den ausgewaschenen Niederschlag mit Ammoniumcarbonat, behandelt das Filtrat in der Wärme mit Baryumhydroxyd, bis alles Ammoniak entwichen ist, und entfernt den überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure. Aus der eingedampften Lösung wird durch Zusatz von Alkohol die Baryumverbindung der gesuchten Säuren gefällt.

<sup>1)</sup> Arbeiten aus dem Laboratorium f. experim. Pharmakologie in Strassburg, Nr. 14, (1876); im Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. VI. p. 230.

Auch folgendes Verfahren lässt sich mit Vortheil anwenden.

Der zur Syrupdicke eingedampfte Harn wird mit reichlichen Mengen von feuchtem Baryumhydroxyd versetzt, die Einwirkung des letzteren durch Erwärmen unterstützt und die Masse mit Alkohol behandelt. Neben vielen anderen Harnbestandtheilen bleibt eine basische Baryumverbindung der in Frage stehenden Säuren ungelöst.

Wenn man diesen Rückstand mit reichlichen Mengen von Wasser anrührt, die Flüssigkeit abfiltrirt und nach Zusatz neuer Mengen von Baryumhydroxyd auf dem Wasserbade einengt, so entsteht eine in Wasser schwer lösliche, amorphe, basische Baryumverbindung, die eine sehr lockere und poröse Beschaffenheit hat. Sie wird auf dem Filter ausgewaschen und zur Gewinnung der freien Säure mit Schwefelsäure zersetzt. Das Waschwasser liefert beim Eindampfen und weiteren Zusatz von Baryt neue Mengen dieses basischen Salzes.

Auch das nach dem Wiedemann'schen Verfahren dargestellte Baryumsalz wird zweckmässig in diese basische Verbindung übergeführt und auf dem Filter ausgewaschen, bevor man aus ihm die Säure frei macht.

Die letztere bildet nach dem Eindampfen einen bräunlichen oder gelben, nur schwer eintrocknenden Syrup, in welchem folgende Bestandtheile nachgewiesen werden konnten.

1) Eine stickstofffreie, gut krystallisirende Säure, für welche wir den Namen  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure vorschlagen.

2) Eine mit dieser isomere, amorphe Säure, die  $\beta$ -Camphoglykuronsäure.

3) Eine amorphe, stickstoffhaltige Säure, wahrscheinlich Uramido-Camphoglykuronsäure.

#### 1. Die $\alpha$ -Camphoglykuronsäure.

Die krystallisirende Camphoglykuronsäure erhält man entweder aus dem weiter unten beschriebenen Silbersalz oder unmittelbar aus dem rohen Säuregemenge. Letzteres bildet einen Syrup, welcher beim Stehen an der Luft zu einer



glasigen Masse eintrocknet. Wenn man diese unter eine Glasglocke bringt, deren Innenwände mit Wasser befeuchtet sind, so erstarrt sie im Laufe einiger Wochen zu einem Gemenge, welches aus äusserst kleinen Kryställchen und den beiden nicht krystallisirenden Camphoglykuronsäuren besteht.

Ist von den letzteren ein zu grosser Ueberschuss vorhanden, so gelingt es nicht, die syrupartige Masse zum Krystallisiren zu bringen. Auch muss dieselbe längere Zeit hindurch einen bestimmten Consistenzgrad beibehalten, was durch geeignete Feuchtigkeitsverhältnisse in der Glasglocke zu erreichen ist.

Der Krystallbrei wird schliesslich auf Fliesspapier ausgebreitet, unter eine feuchte Glocke gebracht, und die auf dem Papier zurückbleibende  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt.

Leichter erhält man diese Säure aus dem Silbersalz. Man neutralisirt das ursprüngliche Säuregemisch mit Silberoxyd und filtrirt die Lösung von den sich ausscheidenden schmierigen Massen ab. Aus dem Filtrat krystallisiren, wenn es nicht zu verdünnt ist, beim Stehen die Silbersalze der beiden stickstofffreien Camphoglykuronsäuren aus, während das Salz der stickstoffhaltigen Säure in der Mutterlauge bleibt. Die Gegenwart grösserer Mengen der letzteren Verbindung verzögert auch in diesem Falle die Krystallisation, die oft erst nach längerem Stehen der concentrirten Lösung eintritt, wobei dann stets eine theilweise Zersetzung unter Reduktion von Silber sich bemerkbar macht.

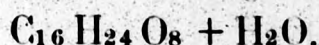
Das  $\alpha$ -camphoglykuronsaure Silber ist in Wasser etwas schwerer löslich, als das Salz der  $\beta$ -Modification, und scheidet sich daher zuerst aus. Dieser Antheil der Silbersalze liefert beim Zersetzen mit Salzsäure oder Schwefelwasserstoff vorzugsweise  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure, aber in sehr wechselnden Mengen. Zuweilen erfolgt die Krystallisation beim langsamen Eintrocknen der Lösungen ohne Weiteres, indem sich am Rande des Gefässes Haufen äusserst kleiner Krystalle ausscheiden oder am Boden in Form eines Schlammes ablagern. In anderen Fällen trocknet die Lösung zu einem Syrup ein,

der nur langsam unter der feuchten Glocke krystallinisch wird.

Die  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure bildet nach dem Umkrystallisiren eine schneeweisse, etwas wachsartig glänzende Masse, welche aus kleinen, dünnen, häufig drusenartig zusammenhängenden, eckigen Täfelchen besteht. Sie löst sich in etwa 16—20 Theilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, sehr leicht in Alkohol und warmem Wasser; in Aether ist sie unlöslich.

Kupferoxyd wird von ihr in Gegenwart von Alkalien in Lösung erhalten, aber selbst beim stärksten Kochen nicht reducirt.

Die bloss über Schwefelsäure getrocknete  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure hat die Zusammensetzung:



1. 0,2434 Substanz gaben 0,4735  $CO_2 = 0,1291 C = 53,04\%$  und 0,1579  $H_2O = 0,0175 H = 7,19\%$ .

2. 0,2474 Substanz gaben 0,4823  $CO_2 = 0,1315 C = 53,15\%$  und 0,1637  $H_2O = 0,0182 H = 7,35\%$ .

	I.	II.	Mittel.	verlangt.
C	53,04	53,15	53,10	53,04.
H	7,19	7,35	7,27	7,18.

Im Luftbad verliert die Substanz bei  $100^\circ$  nur sehr schwer ihr Krystallwasser. Längeres Erhitzen auf  $100-110^\circ$  bewirkt dagegen Bräunung. Es ist daher zweckmässig, das Trocknen im Vacuum bei  $90-100^\circ$  vorzunehmen.

Wir bedienten uns für diesen Zweck eines besonderen Exsiccators, welcher aus einer etwa 30 Cm. langen und 2 Cm. weiten, an dem einen Ende zugeschmolzenen Glasröhre bestand, an deren offenes Ende ein kolbenförmiges Gefäss luftdicht angeschliffen war, welches beim Gebrauch des Apparats mit Schwefelsäure oder Phosphorsäureanhydrid versehen und durch einen Glasstopfen luftdicht verschlossen wurde. Dieses Gefäss trug seitlich an dem Tubulus, in welchen die Trockenröhre eingesetzt wurde, eine mit einem Glashalm versehene Röhre, die zum Auspumpen der Luft diente. Die Substanz wurde in ein gewöhnliches Porzellan-



oder ein grösseres Glasschiffchen gebracht und dieses bis in das geschlossene Ende der Röhre vorgeschoben. Dann wurden beide Theile des Apparats mittelst des Schiffes zusammengefügt, das Ganze luftleer gemacht und das Stück der Röhre, welches das Schiffchen enthielt, mit Hilfe eines durchbohrten Korks von Aussen her durch eine Oeffnung derartig in der Wand eines Wasserbades befestigt, dass die Substanz leicht erhitzt werden konnte, während die aussen befindlichen Schiffe und das Schwefelsäuregefäss vor der Einwirkung einer höheren Temperatur verschont blieben. Der Apparat war von Herrn Geissler Nachfolger in Bonn angefertigt worden.

Wir haben diesen Apparat in den verschiedensten Fällen mit Vortheil benutzt. Man erreicht mit demselben oft in wenigen Stunden ohne Gefährdung der zu trocknenden Substanz mehr, als bei Anwendung des Luftbades in mehreren Tagen.

Die Krystallwasserbestimmung und die Analysen der wasserfreien  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure ergaben für die letztere die Formel:



1. 1,0394 Substanz, 20 Stunden lang im Luftbade bei 100—108° bis zum constanten Gewicht getrocknet, wobei leichte Bräunung eingetreten war, verloren 0,0529 H<sub>2</sub>O = 5,09%.

2. 0,2726 Substanz, 12 Stunden im Vacuum neben Phosphorsäureanhydrid bei 90° bis zum constanten Gewicht getrocknet, verloren 0,0136 H<sub>2</sub>O = 4,98%.

	gefunden.			verlangt.
	I.	II.	Mittel.	
H <sub>2</sub> O	5,09	4,98	5,03	4,97.

1. 0,2563 der im Vacuum bei 90° getrockneten Substanz gaben 0,5230 CO<sub>2</sub> = 0,1426 C = 55,66% und 0,1599 H<sub>2</sub>O = 0,0178 H = 6,94%.

2. 0,2457 der im Luftbade getrockneten und leicht gebräunten Substanz gaben 0,5051 CO<sub>2</sub> = 0,1378 C = 56,08% und 0,1556 H<sub>2</sub>O = 0,0173 H = 7,04 H.

	gefunden.			verlangt.
	I.	II.	Mittel.	
C	55,66	56,08	55,87	55,81
H	6,94	7,04	6,99	6,98

Die wasserfreie  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure schmilzt bei 128–130°. Sie beginnt aber schon bei 100° zu erweichen, wie daraus geschlossen werden kann, dass die Oberfläche der Krystallmasse ein glänzenderes, gleichsam durchscheinendes Aussehen annimmt. Nach dem Erkalten behält die Säure die glasige Beschaffenheit bei. Erst auf Zusatz von Wasser tritt wieder Krystallisation ein.

Die Säure dreht die Ebene des polarisirten Lichts nach links.

Eine wässrige Lösung, welche bei 17° in 100 Ccm. 4,110 der über Schwefelsäure getrockneten, also krystallwasserhaltigen Substanz enthielt, ergab bei 200 mm. langer Röhre im Natriumlicht im Mittel aus einer Reihe von Ablesungen einen Drehungswinkel von  $-2,70^\circ$ ; es ist demnach

$$\alpha_D = -32,85^\circ.$$

Die Drehung zeigte bei einer Temperaturerhöhung der Flüssigkeit auf 55° keine merkliche Veränderung.

Das  $\alpha$ -camphoglykuronsäure Silber krystallisirt in feinen Nadeln, welche entweder isolirt oder concentrisch gruppirt sind. Sie lassen sich aus warmem Wasser unkrySTALLISIREN, ohne dass bei rascher Ausscheidung Reduktion von Silber eintritt. Das geschieht erst beim längeren Stehen der Lösungen, auch wenn diese vor der Einwirkung des Lichts geschützt bleiben.

Das Salz enthält Krystallwasser, welches über Schwefelsäure ziemlich leicht vollständig abgegeben wird. Es ist daher schwer, ein Präparat mit constantem Krystallwassergehalt zu erzielen.

Das wasserfreie Silbersalz hat die Zusammensetzung:



Die folgenden Analysen beziehen sich auf 3 verschiedene Präparate, welche über Schwefelsäure bis zum constanten Gewicht getrocknet waren.



1. 0,2466 Substanz gaben  $0,3822 \text{ CO}_2 = 0,1042 \text{ C} = 42,27\%$  und  $0,1201 \text{ H}_2\text{O} = 0,0133 \text{ H} = 5,40\%$ ; im Schiffchen hinterblieben  $0,0583 \text{ Ag} = 23,65\%$ .

2. 0,2363 Substanz gaben  $0,3646 \text{ CO}_2 = 0,0994 \text{ C} = 42,08\%$  und  $0,1119 \text{ H}_2\text{O} = 0,0124 \text{ H} = 5,27\%$ ; im Schiffchen hinterblieben  $0,0569 \text{ Ag} = 24,09\%$ .

3. 0,1638 Substanz gaben  $0,0390 \text{ Ag} = 23,81\%$ .

	gefunden.				verlangt.
	I.	II.	III.	Mittel.	
C	42,27	42,08	—	42,18	42,57
H	5,40	5,27	—	5,33	5,10
Ag	23,65	24,09	23,81	23,85	23,95

Die  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure ist demnach eine einbasische Säure, die sich indess den mehrwerthigen Metallen und namentlich auch dem Baryum gegenüber wie eine mehrbasische verhält.

Das durch Neutralisiren der freien Säure mit Baryumcarbonat erhaltene  $\alpha$ -glykuronsaure Baryum ist amorph. Die Lösung trocknet erst zur Syrupconsistenz, dann zu einer glasigen Masse ein, ohne eine Neigung zum Krystallisiren zu zeigen.

Krystallisirende Baryumverbindungen liessen sich willkürlich nicht darstellen. Doch entstand eine solche beim monatelangen Stehen eines rohen Gemenges von Baryumsalzen, die nach dem von Wiedemann angewandten Verfahren aus dem Harn gewonnen waren. Es hatten sich in einer syrupartigen Mutterlauge warzige und unregelmässig körnige, theilweise unter sich zu grösseren Platten vereinigte krystallinische Massen ausgeschieden, die auf einem Filter gesammelt und zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol gut abgewaschen wurden. — Die Krystalle sind leicht löslich in Wasser; die wässrige Lösung reagirt neutral.

Nachdem dieses Präparat 8 Tage lang über Schwefelsäure gestanden und anscheinend constant geworden war, ergab die Analyse  $25,91\%$  Ba.

Beim Trocknen im Luftbade fand eine Gewichtsabnahme

statt, doch konnte keine Constanz erzielt werden, weil Bräunung eintrat.

Nachdem die Substanz ein halbes Jahr über Schwefelsäure gestanden und dabei einen Gewichtsverlust erlitten hatte, traten im Laufe eines weiteren halben Jahres keine Veränderungen mehr ein.

Die Analysen, deren einzelne Daten wir weglassen, ergaben Zahlen, welche, bis auf die für den Wasserstoff, zu der Formel  $C_{16}H_{22}BaO_8 + 2H_2O$  stimmen, wie die nachfolgende Zusammenstellung zeigt.

	gefunden.					verlangt.
	I.	II.	III.	IV.	Mittel.	
C	—	—	37,25	37,36	37,30	37,28
H	—	—	4,60	4,57	4,59	5,05
Ba	26,80	26,82	—	—	26,81	26,60

Die Abweichung im Wasserstoffgehalt ist auf Verunreinigungen zurückzuführen, die durch Umkrystallisiren des Salzes leicht entfernt werden konnten.

Es ist in heissem wässrigem Alkohol ziemlich leicht löslich. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich lange, dünne, biegsame Nadeln aus, die, bei  $100^\circ$  getrocknet, der Formel  $C_{16}H_{22}BaO_8 + H_2O$  entsprechen.

Die Verbrennung wurde in einem eigens zu diesem Zweck hergerichteten Glasschiffchen ausgeführt, und die im rückständigen Baryt enthaltene  $CO_2$  besonders bestimmt.

1. 0,3450 Substanz gaben  $0,4849 CO_2 = 0,1322 C = 38,32\%$  und  $0,1481 H_2O = 0,0164 H = 4,76\%$ . Der Rückstand im Schiffchen gab  $0,096 Ba = 27,82\%$ .

2. 0,2400 Substanz gaben  $0,3373 CO_2 = 0,0920 C = 38,33\%$  und  $0,1023 H_2O = 0,0114 H = 4,73\%$ ; der Rückstand im Schiffchen gab  $0,0651 Ba = 27,12\%$ .

	gefunden.			verlangt.
	I.	II.	Mittel.	
C	38,32	38,33	38,33	38,63
H	4,76	4,73	4,74	4,82
Ba	27,82	27,12	27,47	27,56



Es gelang nicht, dieses Salz durch weiteres Trocknen wasserfrei zu erhalten. Es musste aber noch festgestellt werden, welcher der beiden Modificationen der Camphoglykuronsäure diese krystallisirende Baryumverbindung angehört. Aus der letzteren wurde zu diesem Zweck die Säure mit Schwefelsäure frei gemacht und ihre Lösung im Exsiccator eingetrocknet. Zunächst hinterblieb ein dicker Syrup, welcher dann ziemlich plötzlich sich in eine krystallinische Masse umwandelte. Diese wurde mit Wasser abgespült und über Schwefelsäure getrocknet. Erhitzen im Vacuum auf  $90^{\circ}$  bewirkte einen Wasserverlust von 4,98% (verlangt 4,97%; vergl. p. 426). Der Schmelzpunkt lag bei  $127-129^{\circ}$ , (vergl. p. 427). Wir haben es also in der That mit dem krystallisirenden Baryumsalz der  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure zu thun. Die letztere geht ziemlich leicht, theilweise schon beim Freimachen aus ihren Salzen in die amorphe Modification über. So erklärt sich die Thatsache, dass die Säure zur Syrupconsistenz eintrocknete, bevor sie krystallinisch wurde. Denn oben ist bereits hervorgehoben, dass die Gegenwart der amorphen Säuren die Krystallisation im hohen Grade verzögert oder ganz hindert.

Eine in Wasser schwer lösliche basische Baryumverbindung entsteht beim Erwärmen der  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure mit Baryumhydroxyd. Wenn das Erwärmen längere Zeit fortgesetzt wird, so geht die Säure in die amorphe oder  $\beta$ -Modification über. Ob umgekehrt die letztere beim längeren Stehen im feuchten Zustande und beim Erwärmen mit Säuren in die krystallisirbare Form zurückverwandelt wird, wie aus einzelnen Umständen vermuthet werden durfte, haben wir nicht feststellen können. Denn es ist nicht möglich gewesen, die amorphe Säure völlig frei von der krystallisirbaren zu erhalten, wenigstens lässt sich für die Reinheit in diesem Sinne keinerlei Kennzeichen angeben. Selbst wenn sie nach längerem Stehen unter der feuchten Glasglocke nicht zum Krystallisiren gebracht werden kann, so schliesst das die Anwesenheit kleiner Mengen der krystallisirbaren Säure nicht aus, weil unter diesen Umständen die Krystallbildung ver-

hindert wird. Wenn aber die letztere nach vielen Wochen sich endlich zeigt, so kann das ebensogut von einer sehr allmöglichen Ausscheidung der bereits vorhandenen Säure, wie von einer Bildung aus der amorphen abhängen.

Ebensowenig lässt es sich entscheiden, ob beide Säuren von vorne herein im Harn neben einander enthalten sind, oder die eine aus der anderen erst bei den verschiedenen zur Isolirung erforderlichen Vornahmen entsteht. Es liegt die Vermuthung nahe, dass nur die  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure im Harn vorgebildet sich findet und erst bei der Darstellung, insbesondere in Folge der Einwirkung des Baryumhydroxyds in die andere Modification umgewandelt wird.

## 2. Die $\beta$ -Camphoglykuronsäure.

Sie besitzt bis auf die Krystallisationsfähigkeit alle Eigenschaften der  $\alpha$ -Glykuronsäure. Ob ihr optisches Drehungsvermögen von dem der letzteren quantitativ verschieden ist, haben wir nicht untersucht. Es kam vor allen Dingen darauf an, die Isomerie beider Modificationen festzustellen.

Zur Darstellung der freien Säure diente der im Wasser etwas leichter lösliche Antheil der Silbersalze, die durch Neutralisation des rohen Säuregemenges mit Silberoxyd gewonnen waren. Dieses Salz wurde durch Umkrystallisiren gereinigt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom letzteren durch Einleiten eines Luftstromes sorgfältig befreite und dann vom Schwefelsilber abfiltrirte Lösung wurde im Exsiccator eingedampft. Man erhält dabei zunächst einen schwach gelblich gefärbten Syrup, der im Laufe vieler Wochen zu einer erst zähen, dann spröden und leicht zerreibbaren Masse austrocknet, die beim Erhitzen auf  $100^{\circ}$  im Luftbade schmilzt, ohne dabei einen nennenswerthen Gewichtsverlust zu erleiden. An der Luft wird sie glasartig durchsichtig, ohne zu zerfließen.

0,2385 dieser bei  $100^{\circ}$  geschmolzenen Substanz gaben  
 0,4868  $\text{CO}_2 = 0,1327 \text{ C} = 55,66\%$  und 0,1555  $\text{H}_2\text{O} =$   
 0,0173  $\text{H} = 7,24\%$ .

	gefunden.	Die Formel $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$ verlangt:
C	55,55	55,81
H	7,24	6,98



Ein anderes Präparat wurde direct aus dem rohen Säuregemisch durch fractionirte Fällung der alkoholischen Lösung mit Aether gewonnen. Auf Zusatz des letzteren bildet sich ein bräunlicher Niederschlag, während die alkoholisch-ätherische Flüssigkeit eine hellgelbe Färbung annimmt. Sie wird noch heller, wenn man sie mit ein wenig Wasser schüttelt, so dass sich davon in der Ruhe eine kleine Schicht am Boden des Glases ansammelt. Die ätherische, vom Wasser abgossene Lösung enthält jetzt fast nur  $\beta$ -Camphoglykuronsäure, die nach dem Zusatz einer grösseren Menge von Wasser beim Schütteln in dieses übergeht. Diese wässrige Lösung wurde vom Aether getrennt und über Schwefelsäure verdunstet. Die Ausbeute ist eine geringe, da die Säure in reinem Aether fast unlöslich ist. In diesem Falle erhöht die Gegenwart des Alkohols die Löslichkeit.

Die in dieser Weise gewonnene Säure enthielt nur noch Spuren von Stickstoff, krystallisirte nicht und nahm beim Liegen über Schwefelsäure allmählig dieselbe spröde Beschaffenheit an, wie das vorige Präparat.

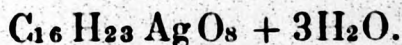
0,2618 dieser im Vacuum bei  $100^{\circ}$  getrockneten Substanz gaben  $0,5315 \text{ CO}_2 = 0,1450 \text{ C} = 55,38\%$  und  $0,1666 \text{ H}_2\text{O} = 0,0185 \text{ H} = 7,07\%$ .

	gefunden	verlangt.
C	55,38	55,81
H	7,07	6,98

Die C- und H-Zahlen stimmen bei dem ersten Präparat vollkommen, bei diesem zweiten, in so primitiver Weise gereinigten, wenigstens bis zu dem Grade mit den für die Formel  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$  berechneten überein, dass über die Isomerie beider Camphoglykuronsäuren kein Zweifel obwalten kann.

Eine vielleicht vorhandene Beimengung der  $\alpha$ -Modification in den analysirten Präparaten hat auf diese Schlussfolgerung selbstverständlich keinen Einfluss.

Die letztere wird ausserdem durch die Resultate der Analysen des oben erwähnten Silbersalzes gestützt. Dasselbe enthält 3 Mol. Krystallwasser und hat dem entsprechend die Zusammensetzung:



	gefunden.				verlangt.
C	37,79	—	—	—	38,02
H	5,83	—	—	—	5,74
Ag	21,47	21,66	21,80	21,71	21,38

Die vorstehenden Analysen beziehen sich auf vier verschiedene Präparate. Die Salze wurden auf einem Filter zuerst mit Wasser dann mit absolutem Alkohol gewaschen und nur so lange über Schwefelsäure getrocknet, bis das Gewicht während kurzer Zeit constant blieb. Dennoch haben die Präparate II. III. und IV. bereits etwas Krystallwasser verloren, welches sehr leicht fortgeht, bis auf einen Rest, der etwa  $\frac{1}{2}$  Mol. entspricht. Kurzes Erhitzen auf  $100^\circ$  genügt indess, um das Salz wasserfrei zu machen. Das Präparat II. gab, in dieser Weise getrocknet, 23,81% Ag, während die Formel  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{AgO}_8$  23,95% Ag verlangt.

Andere krystallisirte Salze der beiden Camphoglykuronsäuren, z. B. mit Alkalien, Kalk, schweren Metallen konnten nicht erhalten werden.

### 3. Darstellung der Spaltungsprodukte der Camphoglykuronsäure.

Die Spaltung der rohen Camphoglykuronsäuren durch die Einwirkung von verdünnter Schwefel- oder Salzsäure in der Wärme ist schon von Wiedemann angegeben. Er erwähnt unter den Spaltungsprodukten einen in Aether löslichen, gegen Alkalien indifferenten stickstofffreien Körper und eine Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Substanz, die indess damals nicht isolirt werden konnte. Uns hat es ungemein viel Zeit und Mühe gekostet, bis es gelang, diese reducirende Substanz, die eine Säure ist, zu gewinnen.

Dagegen machte es keine Schwierigkeiten, das in Aether lösliche Produkt für die Analyse geeignet herzustellen. Aus den im Folgenden mitgetheilten Thatsachen geht hervor, dass man es mit einem Campherderivat zu thun hat, dem wir den Namen Campherol geben wollen, während die reducirende Säure als ein Abkömmling der Glykose angesehen werden muss. Wir nennen sie daher in willkürlicher Wortbildung Glykuronsäure.



Wenn man die Camphoglykuronsäure in einer wässrigen Lösung kocht, welche 4–6% Schwefel- oder Salzsäure enthält, so beginnt die Spaltung sehr bald, aber sie schreitet so langsam fort, dass selbst nach tagelangem Erhitzen noch unveränderte Camphoglykuronsäure vorhanden ist. In dem Maasse als die Spaltung vor sich geht, findet aber eine Zersetzung der Glykuronsäure unter Entwicklung von Kohlensäure statt, wobei die Flüssigkeit, zuletzt unter Abscheidung einer schwarzen flockigen Masse, eine dunkelbraune Färbung annimmt.

Auch bei der weiteren Verarbeitung zum Zweck der Isolirung der Glykuronsäure findet im hohen Grade die Umwandlung und Zersetzung der letzteren statt und führt weitere erhebliche Verluste herbei, so dass die Gewinnung grösserer Mengen mehr dem Zufall als der willkürlichen Beherrschung der Umstände anheimgelassen ist.

Wird dagegen das Kochen der sauren Flüssigkeit zu einer Zeit unterbrochen, in der noch bedeutende Mengen von Camphoglykuronsäure unverändert sind, so ist es sehr schwer oder fast unmöglich die Glykuronsäure von jener vollständig zu trennen, was durchaus geschehen muss, wenn man sie zur Krystallisation bringen will.

Am sichersten gelangt man zum Ziele, wenn man ganz reine, aus dem Silbersalz dargestellte Camphoglykuronsäure in verdünnter (5–8%) Lösung, mit einem Gehalt von 5% Salzsäure 1½–2 Stunden lang am aufsteigenden Kühler im Sieden erhält, dann erkalten lässt und das Campherol durch Ausschütteln mit Aether entfernt. Sodann wird das Kochen und Ausschütteln so lange wiederholt, bis keine nennenswerthen Mengen von Campherol mehr gebildet werden. Man neutralisirt jetzt die Flüssigkeit mit Bleicarbonat, filtrirt, engt das Filtrat bei sehr gelinder Wärme oder besser im Vacuum über Schwefelsäure ein und fällt mit Alkohol. Der Niederschlag besteht aus glykuronsaurem Blei, während das vorhandene camphoglykuronsaure Blei in Lösung bleibt.

Das erstere wird in Wasser gelöst, die Lösung filtrirt und über Schwefelsäure verdunstet. War die angewendete Camphoglykuronsäure sehr rein und die Zersetzung gut ver-

laufen, so krystallisirt das glykuronsaure Blei in Form kleiner farbloser Säulen. In den meisten Fällen bleibt es amorph, und die Lösung trocknet zu einem Syrup ein.

In ähnlicher Weise kann man auch die Baryumverbindung, die stets amorph ist, gewinnen, aber nur dann mit Vortheil, wenn zur Spaltung Schwefelsäure in Anwendung gekommen war.

Aus einem dieser Salze erhält man in der weiter unten angegebenen Weise die freie Glykuronsäure.

Wir haben auch andere Spaltungsmittel versucht, z. B. Chlorzink, aber ohne besonderen Vortheil. Fermente, wie Emulsin, sind wirkungslos.

#### 4. Das Campherol.

Die Reinigung des rohen Campherols geschieht am Einfachsten in der Weise, dass man die ätherische Lösung desselben mit Kalilauge schüttelt, den Aether abgiesst, mit Wasser wäscht und abdestillirt. Das rückständige, meist noch gelblich gefärbte Campherol wird sodann mit viel Wasser behandelt, in welchem es sich in ziemlich reichlicher Menge, aber etwas langsam löst.

Die filtrirte Lösung, welche meist völlig farblos ist, wird der langsamen Verdunstung überlassen, wobei sich ein Theil des Campherols in verschieden grossen, meist unregelmässig geformten, sehr dünnen und weichen, übereinandergeschobenen Tafeln ausscheidet, während ein anderer Theil am Rande des Glases in Form feinkörniger krystallinischer Massen zurückbleibt.

Geschieht das Eindampfen der wässerigen Lösung auf dem Wasserbade, so hinterbleibt das Campherol in Gestalt öliger Tropfen, welche beim Erkalten krystallinisch erstarren.

Man kann das Campherol auch genügend rein erhalten, wenn man es jener filtrirten wässerigen Lösung mit Aether entzieht, den letzteren verdunstet und das Campherol, nachdem es krystallinisch geworden, mit Wasser abspült und über Schwefelsäure trocknet. Es bildet dann eine blendend weisse, ziemlich harte, schwach aromatisch riechende Masse, welche flüchtig ist und schon vor dem Schmelzen zu subli-



miren anfängt. Auch mit den Wasserdämpfen geht eine nicht unbedeutende Menge beim Destilliren der Lösungen über.

Das Campherol dreht die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts. Es krystallisirt wasserfrei und hat die Zusammensetzung:



Die folgenden Analysen sind mit Präparaten von verschiedener Darstellung ausgeführt.

1. 0,3065 Substanz gaben 0,7993  $CO_2$  = 0,2180 C = 71,12% und 0,2654  $H_2O$  = 0,0295 H = 9,62%.

2. 0,3131 Substanz gaben 0,8176  $CO_2$  = 0,2230 C = 71,21% und 0,2750  $H_2O$  = 0,0306 H = 9,76%.

3. 0,2305 Substanz gaben 0,6035  $CO_2$  = 0,1646 C = 71,41% und 0,2022  $H_2O$  = 0,0225 H = 9,75%.

	Gefunden.				Verlangt.
	I.	II.	III.	Mittel.	
C	71,12	71,21	71,41	71,24	71,42
H	9,62	9,76	9,75	9,71	9,52

Das Campherol ist demnach isomer mit dem aus Monochlorcampher durch alkoholische Kalilauge darstellbaren Oxycampher. Der letztere ist im Wasser unlöslich und schmilzt bei 137°, während der Schmelzpunkt des Campherols bei 197—198° liegt. Dieses liefert bei der Oxydation mit Salpetersäure Camphersäure, welche in dieser Weise auch direct aus der Camphoglykuronsäure erhalten werden kann.

Die aus heissem Wasser umkrystallisirte und im Vacuum bei 100° oder nur einfach über Schwefelsäure getrocknete Säure schmolz bei 172—174° und gab bei der Verbrennung folgende C- und H- zahlen.

a) Camphersäure aus Campherol.

1. 0,1739 im Vacuum bei 100° getrockneter Substanz gaben 0,3841  $CO_2$  = 0,1048 C = 60,23% und 0,1243  $H_2O$  = 0,0138 H = 7,94%.

b) Aus Camphoglykuronsäure.

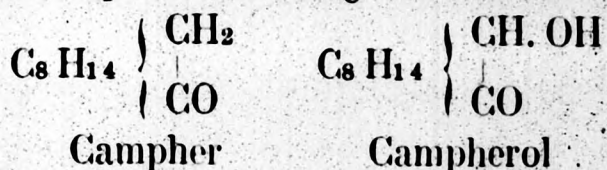
2. 0,1960 über Schwefelsäure getrockneter Substanz gaben 0,4302  $CO_2$  = 0,1173 C = 59,85% und 0,1426  $H_2O$  = 0,0158 H = 8,08%.

	Gefunden.			Camphersäure verlangt.
	I.	II.	Mittel.	
C	60,23	59,85	60,05	60,00
H	7,94	8,08	8,01	8,00

Von dem Präparat No. I war vermuthlich ein kleiner Theil beim Erhitzen im Vacuum auf 100° in das Anhydrid übergegangen; daher der etwas zu hohe C-gehalt.

Mit Säuren bildet das Campherol leicht Aether, die wir noch nicht näher untersucht haben. Mit Alkalien geht es keine Verbindungen ein.

Aus den im Vorstehenden mitgetheilten Thatsachen kann geschlossen werden, dass das Campherol ähnlich wie das Borneol ein secundärer Alkohol ist und im Vergleich mit der Kekulé'schen Campherformel folgendermassen constituirt ist:



Ein eingehenderes Studium dieses Körpers wird auch für die weitere Erkenntniss der Constitution des Camphers von Interesse sein. Es wird vielleicht unter anderem gelingen, aus ihm einen zweisäurigen Alkohol darzustellen. Auf seine Bildung im Organismus kommt wir weiter unten zurück.

### 5. Die Glykuronsäure.

Die freie Glykuronsäure wird durch Behandeln der oben erwähnten Blei- oder Baryumverbindung mit Schwefelwasserstoff oder Schwefelsäure gewonnen. Beim Eindampfen der Lösung im Vacuum über Schwefelsäure, hinterbleibt ein Syrup, der zuweilen, besonders nach Zusatz von ein wenig Alkohol, in kurzer Zeit grosse, glänzende Krystallmassen liefert, die durch Waschen mit verdünntem Alkohol leicht von der Mutterlauge befreit werden können. In vielen Fällen behält dagegen die Säure wochenlang ihre syrupartige Beschaffenheit bei, bis sie schliesslich doch noch krystallinisch wird. Häufig bleibt letzteres aus, und die sich allmählich bräunende Masse erleidet beim Stehen eine tiefer greifende Zersetzung.



Auch das Umkrystallisiren erfordert einige Aufmerksamkeit und Uebung. Die wässerige Lösung der Krystalle hinterlässt beim Eindampfen häufig nur eine syrupartige Masse, die in Alkohol leicht löslich ist und selbst nach längerem Stehen keine Krystallbildung aufweist. In diesem Falle gelangt man nicht selten rasch zum Ziele, wenn man den Syrup mit etwas Alkohol vermischt und vor Verdunstung geschützt, ruhig stehen lässt. Es scheiden sich dann unregelmässig eckige, farblose Krystalle aus, die bereits völlig rein sind.

Wenn es gelingt, die wässerige Lösung ohne Zusatz von Alkohol zum Krystallisiren zu bringen, was in einzelnen Fällen sehr leicht geschieht, in anderen kaum zu erreichen ist, so erhält man bis 5 mm. lange, gut ausgebildete, glänzende Krystalle des monoklinischen Systems, die an der Luft oder über Schwefelsäure keine Spur von Verwitterung zeigen und auch beim Erhitzen im Vacuum auf 100° keinen Gewichtsverlust erleiden.

Die Krystalle halten sich im trockenen Zustande völlig unverändert. Die Gegenwart von Feuchtigkeit, insbesondere aber geringer Mengen von Mineralsäuren, bewirkt beim Stehen an der Luft Bräunung, wobei die Krystalle sehr allmählig zu einer braunen Masse zerfliessen.

Diese krystallisirte Glykuronsäure löst sich sehr leicht in Wasser, während sie in Alkohol völlig unlöslich ist. Ihre syrupartige Lösung wird dagegen, wie erwähnt, durch Alkohol nicht unmittelbar gefällt. Es gelingt nicht einmal regelmässig durch Zusatz von Alkohol Krystallbildung herbeizuführen.

Die wässerige Lösung der Glykuronsäure dreht die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts. Eine quantitative Bestimmung der Drehung haben wir aus Mangel an genügendem Material bisher nicht ausgeführt. Doch dürfte die spezifische Drehung etwa die Hälfte von der des Traubenzuckers betragen.

Die Säure hält in Gegenwart von Alkalien Kupferoxyd in Lösung und reducirt dasselbe beim Erwärmen in der schönsten Weise zu Oxydul.

Die Analyse der beschriebenen Krystalle führte zu der Formel:



1. Präparat.

I. 0,1913 im Luftbad bei 95° getrockneter Substanz gaben 0,2855 CO<sub>2</sub> = 0,0779 C = 40,71% und 0,0807 H<sub>2</sub>O = 0,0090 H = 4,69%.

II. 0,2324 über Schwefelsäure getrockneter Substanz gaben 0,3454 CO<sub>2</sub> = 0,0942 C = 40,53% und 0,0973 H<sub>2</sub>O = 0,0108 H = 4,65%.

2. Präparat.

Bei 80—100° im Vacuum getrocknet; hat sich dabei ein wenig gefärbt.

III. 0,2045 Substanz gaben 0,3081 CO<sub>2</sub> = 0,0840 C = 41,09% und 0,0894 H<sub>2</sub>O = 0,0099 H = 4,85%.

	gefunden.				verlangt.
	I.	II.	III.	Mittel.	
C	40,71	40,53	41,09	40,78	40,90
H	4,69	4,65	4,85	4,73	4,54

Für die Gewinnung dieser Krystalle war stets ein Gemenge der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Camphoglykuronsäure, zuweilen auch das stickstoffhaltige rohe Säuregemisch verwendet worden. In einem Falle war das Gemenge der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Modification aus einem reinen Silbersalz dargestellt und die Spaltung in der angegebenen Weise mit Salzsäure herbeigeführt worden.

Die Flüssigkeit wurde dann mit Bleicarbonat neutralisiert, das glykuronsaure Blei aus dem eingeeengten Filtrat mit Alkohol gefällt und die wässrige Lösung des Niederschlages im Vacuum verdunstet. Es bildeten sich dabei die erwähnten Krystalle der Bleiverbindung, die nach dem Zersetzen mit Schwefelwasserstoff eine Lösung lieferten, aus der sich nach dem Eindampfen und nach Zusatz von ein wenig Alkohol die beschriebenen grossen Krystalle der Glykuronsäure abschieden.

In der Mutterlauge bildeten sich nach längerem Stehen dünne Nadeln welche nicht isolirt werden konnten, da sie in Alkohol leicht löslich waren.



Bei der Spaltung der reinen  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure mit Salzsäure wurde ebenfalls ein krystallisirendes Bleisalz der Glykuronsäure erhalten, welches nach dem Zersetzen mit Schwefelwasserstoff die freie Säure in Form eines Syrups lieferte, in dem sich erst nach längerer Zeit nadelförmige Krystalle bildeten. Die Ausbeute war aber eine sehr geringe. Das Umkrystallisiren gelang nicht. Die wässerigen und alkoholischen Lösungen hinterliessen nach dem Verdunsten eine syrupartige Masse, die nicht wieder krystallinisch wurde. Auch ein krystallisirtes Bleisalz konnte aus dieser Säure nicht wieder dargestellt werden.

Das geschilderte Verhalten der Glykuronsäure legte die Vermuthung nahe, dass die Säure nicht oder nur sehr schwer in Form der erwähnten Nadeln krystallisirt, und dass jene schön ausgebildeten Krystalle das Anhydrid derselben seien, welches sich nur gelegentlich, unter besonderen, noch nicht ermittelten Bedingungen bildet. Denn es gelang nicht, die amorphe syrupartige Säure willkürlich durch Erwärmen oder Eintrocknen im Vacuum zum Krystallisiren zu bringen. Für diese Anschauung sprach vor allen Dingen die Zusammensetzung jener Krystalle nach der Formel  $C_6 H_8 O_6$ , welche eine Spaltung der Camphoglykuronsäure in ihre beiden Componenten ohne Wasseraufnahme vorausgesetzt hätte. Das erschien, nach Analogie mit anderen Vorgängen dieser Art, von vorne herein nicht sehr wahrscheinlich. Auch die Thatsache, dass ein und dieselbe Lösung der reinen Substanz das eine Mal beim Eintrocknen mit Leichtigkeit Krystalle liefert, ein anderes Mal unter anscheinend den gleichen Bedingungen zu einem Syrup eintrocknet, der sich oft längere Zeit unverändert erhält, fand in der Annahme einer abwechselnden Anhydrid- und Hydratbildung eine befriedigende Erklärung.

Diese Frage konnte, nach der geschilderten Sachlage, nur durch die Analyse der glykuronsauren Salze entschieden werden. Jedoch bereitete die Darstellung eines für diesen Zweck geeigneten Präparates grosse Schwierigkeiten.

Die erwähnten krystallisirten Bleisalze gaben bei der

Analyse keine brauchbaren Zahlen, da sie trotz mehrfachen Umkrystallisirens reichliche Mengen von Chlorblei enthielten.

In der Regel wurden in den zahlreichen Spaltungsversuchen, die wir ausgeführt haben, keine krystallisirenden Bleisalze der Glykuronsäure erhalten, namentlich nicht, wenn bei der Anwendung von unreiner Camphoglykuronsäure oder von Schwefel- statt Salzsäure zur Spaltung derselben grössere Mengen von dunkel gefärbten Zersetzungsprodukten aufgetreten waren. Die in solchen Fällen gewonnenen amorphen unreinen Bleiverbindungen gaben nach der Zersetzung mit Schwefelwasserstoff einen bräunlichen Syrup, der häufig selbst nach monatelangem Stehen nicht krystallisirte. Derselbe enthält, wenn er aus den rohen Camphoglykuronsäuren dargestellt ist, eine durch Alkohol in Form von Flocken fällbare, Kupferoxyd reducirende Masse, welche beim Verbrennen reichliche Mengen von Asche hinterlässt, die aus Erdalkalien besteht. Es gelingt nicht diese Substanz aschenfrei zu machen und in reine Glykuronsäure überzuführen.

Die letztere sowie die Camphoglykuronsäure scheinen in bedeutendem Grade die Eigenschaft zu besitzen, in Wasser unlösliche unorganische Stoffe in Lösung zu erhalten.

Auch beim Neutralisiren der Lösung jener Krystalle mit Bleicarbonat entsteht kein krystallisirendes Bleisalz. Das gebildete Produkt ist in Wasser löslich, zersetzt sich dabei aber unter Abscheidung einer basischen Verbindung, die sich auch direkt beim Behandeln der Säure mit Bleioxyd bildet. Dem entsprechend wird die Glykuronsäure aus ihrer wässrigen Lösung durch Bleiessig besonders in Gegenwart von Ammoniak gefällt.

Die neutrale Baryumverbindung, die durch Neutralisiren der reinen Glykuronsäurelösung mit Baryumcarbonat erhalten wird, ist amorph, in Wasser leicht löslich und durch Alkohol in Flocken fällbar. Wir analysirten derartige Präparate, welche aus einer unreinen syrupsförmigen Glykuronsäure dargestellt und durch fractionirte Fällung mit Alkohol gereinigt waren, erhielten aber keine constanten und brauchbaren Zahlen.



Dagegen führte folgendes Verfahren zum Ziele. Durch Barytwasser wird die Glykuronsäure aus ihren concentrirten wässerigen Lösungen in Form einer flockigen, im unreinen Zustande gelben basischen Verbindung gefällt, die sich auf dem Filter, am zweckmässigsten mit Barytwasser, gut auswaschen lässt. Durch Behandeln mit Kohlensäure kann sie zwar löslich gemacht, nicht aber in das neutrale Salz übergeführt werden, denn die Flüssigkeit reagirt nach dem Austreiben der überschüssigen Kohlensäure stets stark alkalisch. Diese Lösung wurde mit Schwefelsäure sorgfältig neutralisirt, vom Baryumsulfat abfiltrirt, im Vacuum eingeengt und mit Alkohol gefällt. Das auf dem Filter gesammelte und über Schwefelsäure getrocknete glykuronsaure Baryum bildet ein ausserordentlich lockeres, weisses oder gelbliches Pulver.

Ein derartiges, aus unreiner nicht krystallisirender Glykuronsäure gewonnenes und bei 100° im Vacuum bis zum constanten Gewicht getrocknetes Präparat führte bei der Analyse zu der Formel:

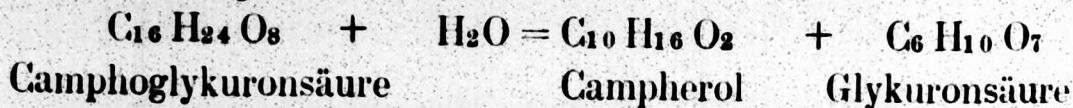


0,4680 Substanz gaben 0,4685 CO<sub>2</sub> = 0,1278 C = 27,31% und 0,1505 H<sub>2</sub>O = 0,0167 H = 3,57%; der Rückstand im Schiffchen gab 0,2060 BaSO<sub>4</sub> = 0,1211 Ba = 25,89%.

	gefunden	verlangt
C	27,31	27,53
H	3,57	3,44
Ba	25,89	26,19

Die Glykuronsäure ist demnach eine einbasische Säure, welche nach der Formel C<sub>6</sub> H<sub>10</sub> O<sub>7</sub> zusammengesetzt ist.

Ihr krystallisirendes Anhydrid entsteht in ähnlicher Weise wie das Lactid aus der Milchsäure durch Verlust von H<sub>2</sub>O innerhalb eines Molecüls Säure. Die Spaltung der Camphoglykuronsäure erfolgt unter Wasseraufnahme nach der Gleichung:



Um Anhaltspunkte für die Beurtheilung der Constitution

der Glykuronsäure zu gewinnen, haben wir die im Folgenden mitgetheilten Oxydationsversuche ausgeführt, für welche, wegen der grossen Schwierigkeit grössere Mengen von reiner Glykuronsäure zu beschaffen, vorzugsweise die unveränderte Camphoglykuronsäure Verwendung fand.

#### 6. Die Oxydationsprodukte der Camphoglykuronsäure.

Die Oxydation wurde mit Chromsäure oder Salpetersäure vorgenommen, und dazu sowohl die  $\alpha$ - als die  $\beta$ -Camphoglykuronsäure verwendet. In allen Fällen entstanden die gleichen Oxydations- und Spaltungsprodukte, und zwar: Kohlensäure, Ameisensäure, Camphersäure, Campherol, etwas unveränderte Glykuronsäure und geringe Mengen von Nebenprodukten. Es konnten weder Oxalsäure noch flüchtige Säuren, ausser der Ameisensäure, nachgewiesen werden. Bei der Oxydation mit Chromsäure wurde dieselbe der erwärmten Camphoglykuronsäurelösung, die etwas Schwefelsäure enthielt, allmählig in kleinen Antheilen zugesetzt, und die Operation unterbrochen, bevor der letzte Rest der gebildeten Glykuronsäure, deren Gegenwart leicht durch die Kupferreaction zu erkennen ist, weiter umgewandelt war. Durch das letztere Verfahren, welches auch bei den Oxydationen mit Salpetersäure eingehalten wurde, sollten die zunächst gebildeten Oxydationsprodukte vor einer möglichen weiteren Umwandlung geschützt werden.

Die Kohlensäureentwicklung beginnt erst beim Erwärmen der Mischung, aber dann sofort bei den ersten Anzeichen der stattgehabten Reduction der Chromsäure und geht während der Einwirkung der letzteren lebhaft vor sich.

Die Ameisensäure wurde durch Destillation gewonnen und in das Bleisalz übergeführt. Das letztere gab bei der Analyse 69,45% Pb, während die Rechnung 69,70% erfordert. In anderen Fällen begnügten wir uns damit, diese Säure durch ihre Eigenschaften, insbesondere ihr Verhalten gegen Silberlösungen und Eisenchlorid nachzuweisen.

Bei sehr energischer Einwirkung von überschüssiger Chromsäure auf Camphoglykuronsäure erhielten wir neben



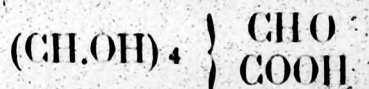
Kohlensäure und Ameisensäure eine der Camphersäure ganz ähnliche Säure, deren Schmelzpunkt indess bei 158—162° lag. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Gemenge von Camphersäure mit einem anderen aus dem Campheröl entstandenen sauren Produkt.

Salpetersäure wirkt auf die Camphoglykuronsäure in der Kälte nur schwer ein. Sie wurde in ziemlich verdünntem Zustande angewendet, und das Gemisch mit aufsteigendem Kühler erwärmt, wobei reichliche Kohlensäureentwicklung stattfand. Dann wurde die Flüssigkeit, nachdem der grössere Theil der überschüssigen Salpetersäure neutralisirt war, unter wiederholtem Zusatz von Wasser der Destillation unterworfen, das Destillat mit Kalk neutralisirt, die geringen Mengen des übergegangenen Campherols durch Ausschütteln mit Aether entfernt, die in der Lösung enthaltene Salpetersäure durch Erwärmen mit Kali und Zinkstaub zu Ammoniak reducirt, endlich die Ameisensäure durch Destillation der abfiltrirten und mit Schwefelsäure übersäuerten Flüssigkeit gewonnen und in das Bleisalz übergeführt. Von den beiden Oxydationsmitteln greift die Chromsäure, wie wir uns durch wiederholte Versuche überzeugt haben, in erster Linie die Glykuronsäure, die Salpetersäure leichter das Campherol an. Eine directe Oxydation der Camphoglykuronsäure ohne vorherige Spaltung in ihre Componenten scheint, wenigstens in saurer Lösung, nicht möglich zu sein.

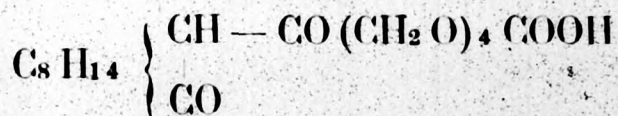
Obgleich uns nur geringe Mengen Glykuronsäure zu Gebote standen, so konnten wir uns doch mit genügender Sicherheit davon überzeugen, dass diese Säure im vorgebildeten Zustande bei der Oxydation ebenfalls nur Kohlensäure und Ameisensäure liefert. Ob es gelingen wird, unter geeigneten Bedingungen, namentlich bei niederer Temperatur, noch andere Oxydationsprodukte zu erhalten, muss vorläufig unentschieden bleiben.

Ueber die Constitution der Glykuronsäure kann man auf Grund der bisher ermittelten Thatsachen zwar zu keiner sicheren Ansicht gelangen, indessen lassen sich schon jetzt einige in dieser Richtung wichtige Gesichtspunkte hervorheben.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass diese Säure ein direkter Abkömmling der Dextrose ist. Dafür sprechen die Formel, das Verhalten gegen alkalische Kupferlösung, die rechtsseitige Drehung der Polarisationssebene und die Resultate der Oxydationsversuche, welche die Betheiligung eines aromatischen Kerns bei ihrer Bildung ausschliessen. Ihrer Zusammensetzung nach nimmt sie eine intermediäre Stellung zwischen der Gluconsäure und Zuckersäure ein. Vielleicht verhält sie sich zu diesen wie die Glyoxylsäure zur Glycolsäure und Oxalsäure. In diesem Falle hätten wir es mit einer Aldehydsäure zu thun. Einer solchen Annahme widersprechen auch ihre allgemeinen Eigenschaften nicht, und im Anschluss an die Fittig'sche Anschauung über die Struktur des Traubenzuckers lässt sich dann ihre Constitution durch die folgende Formel veranschaulichen:



Sollte die letztere durch weitere Untersuchungen eine Bestätigung finden, so entsteht folgerichtig die Frage, ob auch die Camphoglykuronsäure die Aldehydgruppe enthält, oder ob die letztere erst bei der Spaltung entsteht. Das Auftreten von Kohlensäure beim Kochen der Camphoglykuronsäure mit Salz- oder Schwefelsäure lässt eher die Vermuthung zu, dass die Säure eine Ketonsäure ist von der Zusammensetzung:



Dieser Constitution entsprechend zersetzt sich bei den Spaltungsversuchen ein grosser Theil des betreffenden Paarlings unter Bildung von Kohlensäure, während ein anderer kleinerer Theil unter Betheiligung von Wasser als Aldehydsäure auftritt, aber ebenfalls leicht weiter umgewandelt wird. Daher die ausserordentlich geringe Ausbeute bei der Darstellung.

Wir haben versucht durch Einwirkung von Salzsäuregas auf die alkoholische Lösung der Camphoglykuronsäure



die sich abspaltende Glykuronsäure als Aether zu fixiren. Das ist uns auch in der That gelungen. Doch war auch hier die Ausbeute bisher eine geringe.

### 7. Die muthmassliche Uramidocamphoglykuronsäure.

Es ist uns nicht möglich gewesen, den sicheren Nachweis zu führen, dass die stickstoffhaltige Säure in der That Uramidocamphoglykuronsäure ist. Doch lassen die im Folgenden mitgetheilten Thatsachen eine solche Annahme nicht ungerechtfertigt erscheinen.

Die Säure tritt nach Campherfütterung im Harn in sehr reichlichen Mengen auf. Ihr Silbersalz findet sich, wie erwähnt, in der Mutterlauge, die bei der Darstellung des camphoglykuronsauren Silbers aus dem rohen Säuregemenge als dunkel gefärbter Syrup erhalten wird. Der letztere erstarrt zuweilen nach längerem Stehen zu einem Brei feiner Krystallnadeln, welche ein Gemenge von uramido- und einfach camphoglykuronsaurem Silber bilden und schwer von der eingedickten Mutterlauge zu befreien sind. Beim Umkrystallisiren bleibt der stickstoffhaltige Antheil hauptsächlich in der Mutterlauge, so dass schliesslich als reines Präparat nur camphoglykuronsaures Silber erhalten wird. Aus der wässerigen Lösung wird das stickstoffhaltige Salz durch Alkohol nur im amorphen Zustande gefällt. Auch gelingt es durchaus nicht immer jene Mutterlauge zum Krystallisiren zu bringen.

Die neutrale Baryumverbindung ist amorph, in Wasser in allen Verhältnissen und auch in heissem wässerigen Alkohol ziemlich leicht löslich. Aus letzterem scheidet sie sich beim Erkalten in Form regelmässiger Kügelchen ab.

Durch Erwärmen mit einem Ueberschuss von Baryumhydroxyd wird eine basische Verbindung gebildet, die sich in Bezug auf ihre äussere Beschaffenheit und ihre Löslichkeit in Wasser ganz wie das entsprechende Salz der Camphoglykuronsäure verhält. Darauf beruht das oben angegebene Verfahren zur Darstellung dieser Säuren aus dem Harn. Kocht man die stickstoffhaltige Säure mit Baryumhydroxyd,

so entweicht Ammoniak, während sich Baryumcarbonat ausscheidet. Nach mehrtägigem Erhitzen hört die Ammoniakentwicklung auf, bevor die Säure stickstofffrei geworden ist.

Beim Erhitzen einer Ammoniak und Chlorbaryum haltigen Lösung des neutralen Baryumsalzes im zugeschmolzenen Rohr auf  $170^{\circ}$  entsteht Baryumcarbonat ohne Bildung von schmierigen Zersetzungsprodukten. Indessen gelingt es auch in dieser Weise nicht, die Säure stickstofffrei zu machen. Das durch Einwirkung von Baryumhydroxyd erhaltene secundäre Produkt verhält sich im Wesentlichen wie die ursprüngliche Säure: es bildet im freien Zustande eine syrupartige Masse, liefert beim Erhitzen mit Salzsäure Campherol und Glykuronsäure, giebt aber kein krystallisirendes Silbersalz. Letzteres wird aus der wässerigen Lösung durch Alkohol in Flocken gefällt, die sich bald zu einer zähen knetbaren Masse zusammenballen. Bei der Einwirkung von Schwefel- oder Salzsäure in der Wärme, sowie von Oxydationsmitteln, namentlich auch von Silberoxyd tritt der N in Form von  $\text{NH}_3$  aus.

Die erwähnten Silber- und Baryumsalze sowohl der primären als auch der secundären stickstoffhaltigen Säure hatten keine constante Zusammensetzung, so dass die wiederholten Analysen derselben zu keinem sicheren Ergebniss führten. Das Auftreten von Campherol und einer Kupferoxyd reducirenden Substanz bei der Spaltung der Säure, welche in den amorphen Silbersalzen enthalten ist, und vor allen Dingen die charakteristische Bildung der basischen Baryumverbindung, rechtfertigen den Schluss, dass man es mit einer stickstoffhaltigen Camphoglykuronsäure zu thun hat. Die übrigen genannten Eigenschaften sprechen für eine Uramidosäure.

Betrachten wir zum Schluss die Resultate der vorstehenden Untersuchung in Bezug auf die Entstehung der Camphoglykuronsäuren im thierischen Organismus, so begehen wir allenthalben bekannten Vorgängen, wie Oxydationen und Synthesen, durch welche aber in diesem Falle ganz eigenthümliche Produkte gebildet werden, weil hier ein in dieser



Richtung noch nicht als thätig bekannter Körperbestandtheil, die Glykose, eine besondere Rolle spielt.

Wir haben zunächst die Entstehung des Campherols aus dem Campher durch Bildung der Gruppe OH zu erwähnen. Der erste Fall dieser Art von Oxydation aromatischer Substanzen im thierischen Organismus ist von Schultzen und Naunyn<sup>1)</sup> entdeckt worden, welche nach Fütterung von Benzol an Menschen und Hunden das Auftreten von Phenol im Harn beobachteten. Auch ein substituirtes Benzol, das Anilin, erleidet im Organismus eine ähnliche Veränderung, indem es im Harn als gepaarte Schwefelsäure erscheint, die bei der Zersetzung Paramidophenol liefert.<sup>2)</sup>

Ein weiterer Fall von Hydroxylierung, die aber zur Bildung eines Alkohols führt, ist von Jaffé<sup>3)</sup> in einer Untersuchung constatirt, welche für uns das grösste Interesse bietet.

Jaffé fand nach Fütterung von Hunden mit Ortho-nitrotoluol im Harn die Harnstoffverbindung einer Säure von der Zusammensetzung  $C_{13}H_{15}NO_9$ , welche linksdrehend ist und Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirt. Beim Erhitzen mit Säuren spaltet sich Nitrobenzylalkohol ab, während der andere Paarling unter Gasentwicklung, Dunkelfärbung der Flüssigkeit, und Auftreten eines schwarzen Bodensatzes bis auf ein Minimum zersetzt wird. Jaffé vermuthet, dass dieser zweite Paarling eine Säure von der Zusammensetzung  $C_6H_{10}O_7$  ist, welche alkalische Kupfer-, Wismuth- und Silberlösung beim Erwärmen reducirt und Linksdrehung bewirkt.

Schliesslich weist er auf die unverkennbare Analogie dieser Thatsachen mit den von Wiedemann mitgetheilten Ergebnissen der Campheruntersuchung hin.

Beide Fälle haben auch in der That eine grosse Aehnlichkeit mit einander, so dass mit Recht die Frage aufgeworfen werden kann, ob es sich nicht um identische Vorgänge handelt, durch welche analoge Produkte erzeugt werden; vor

<sup>1)</sup> Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv, Jahrg. 1867 p. 349.

<sup>2)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol., Bd. VIII, p. 12.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. II, p. 47.

allen Dingen, ob die hypothetische Säure von Jaffé vielleicht nichts anderes als Glykuronsäure ist, die mit dem Nitrobenzylalkohol die Jaffé'sche Uronitrotoluolsäure bildet, welche in diesem Falle Nitrotoluglykuronsäure heissen könnte.

Für die Identität der beiden Paarlinge sprechen verschiedene Umstände. Zunächst das Verhalten bei der Spaltung, die auch bei dem Campherderivat eine so bedeutende Zersetzung der Glykuronsäure unter den gleichen Erscheinungen herbeiführt, wie sie Jaffé beschreibt, dass es uns nur mit dem grössten Aufwand von Zeit und Mühe gelungen ist, die für unsere Untersuchungen verwendete Menge zu gewinnen.

Auch die von Jaffé vermuthete Zusammensetzung des Nitrotoluolpaarlings nach der Formel  $C_8 H_{10} H_7$  spricht für die Identität; denn diese Zusammensetzung besitzt auch die Glykuronsäure.

Endlich weist auch Jaffé auf die nahe Beziehung einer solchen Säure zu den Kohlehydraten hin und ist geneigt, sie als Aldehydsäure aufzufassen.

Gegen die Identität scheint die Linksdrehung der Ebene des polarisirten Lichts zu sprechen, die Jaffé an der kleinen Menge des gefärbten Syrups beobachtete, welche ihm für die Untersuchung zu Gebote stand. Die Glykuronsäure ist, wie angegeben, rechtsdrehend. Es ist eine sehr bemerkenswerthe, fast ohne Analogie dastehende Thatsache, dass die beiden Spaltungsprodukte der linksdrehenden Camphoglykuronsäure rechtsdrehend sind. Auch die Uronitrotoluolsäure besitzt linksseitige Circumpolarisation, und die gleichseitige Drehung der geringen Menge des syrupartigen Spaltungsprodukts, welches Jaffé untersuchte, konnte recht wohl von einer Verunreinigung mit der Muttersubstanz abhängen, zumal Jaffé angiebt, dass die Lösung der isolirten Substanz viel schwächere Linksdrehung zeigt, als die Uronitrotoluolsäure selbst.

Wenn es demnach wahrscheinlich ist, dass die letztere Säure bei der Spaltung ebenfalls Glykuronsäure liefert, so unterscheidet sie sich doch dadurch sehr wesentlich von der



Camphoglykuronsäure, dass sie direct, ohne vorheriges Kochen mit Säuren, alkalische Kupferoxydlösung reducirt, während jene auch beim stärksten Kochen die letztere unverändert lässt.

Dieser Unterschied entzieht sich gegenwärtig jeder Beurtheilung. Wir unterlassen es auch, die Frage zu erörtern, ob die in anderen Fällen <sup>1)</sup> im Harn auftretenden, linksdrehenden und Kupferoxyd reducirenden Substanzen gepaarte Glykuronsäuren sind oder nicht.

Ein besonderes Interesse beansprucht die Entstehung der Glykuronsäure im Organismus. Es sind oben die Gründe angegeben, welche für ihre Abstammung von der Dextrose sprechen. Geht man von dieser Grundlage aus, so kann diese Säure als ein Zwischenprodukt der Verbrennung des Zuckers aufgefasst werden, welches durch die Paarung mit dem Campherabkömmling der weiteren Zersetzung entgangen ist. Es erscheint daher dieser Fall geeignet, uns einen Einblick in die Art und Weise zu gewähren, in der die Verbrennung des Zuckers im Organismus verläuft. Man hält im Allgemeinen an der Annahme fest, dass dabei zunächst Säuren entstehen, die dann weiter zerfallen. Diese Anschauung findet hier ihre Bestätigung; nur führt die Oxydation nicht unmittelbar zur Spaltung des Zuckermolecüls. Erst die entstandene Säure besitzt Eigenschaften, welche unter den verschiedensten Bedingungen zur vollständigen Zerstörung der ganzen Atomgruppe führen. Weitere Untersuchungen werden uns hoffentlich einen näheren Einblick in diese Vorgänge gestatten.

<sup>1)</sup> Vergl. diese Fälle bei Jaffé a. a. O. Baumann u. Preusse beobachteten neuerdings das Auftreten einer stark linksdrehenden Verbindung im Harn von Hunden nach Fütterung mit Brombenzol (Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. III. p. 157.)