

Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus.

Von

H. Thierfelder und J. v. Mering.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut zu Strassburg.)

(Der Redaktion zugegangen am 7. April 1885.)

Seitdem im Jahre 1875 von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Musculus aus dem Harn von Menschen, die Chloralhydrat bekommen hatten, eine linksdrehende und Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Säure, die Urochloralsäure, dargestellt wurde, sind eine ganze Reihe von Körpern bekannt geworden, die in den Organismus eingeführt, sich mit der zuerst von Schmiedeberg und Meyer isolirten Glykuronsäure verbinden und als gepaarte Säuren von den Eigenschaften der Urochloralsäure im Harn erscheinen. Ausser von dem Chloral- und Butylchloralhydrat ist ein solches Verhalten von Chloroform, Morphinum, Nitrobenzol, Campher, Orthonitrotoluol, Brombenzol, Phenol, Phenetol, Anisol, Dichlorbenzol, Xylol, Cumol, Terpentinöl, Benzol, Orthonitrophenylpropionssäure, Trichloräthylalkohol, Hydrochinon, Resorcin, Thymol, Chlorphenolen, Orthonitrophenol, Paranitrophenol, Kresol, Azobenzol, Hydrazobenzol, Amidobenzol, Indol, Kairin, Menthol und Borneol sicher nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht worden.

Im Folgenden soll über einige weitere Substanzen berichtet werden, als deren Stoffwechselproducte sich ebenfalls gepaarte Glykuronsäuren ergeben haben. Diese dürften ein besonderes Interesse desshalb in Anspruch nehmen, weil sie der Fettreihe und zwar speciell der Gruppe tertiärer Alkohole¹⁾ angehören.

1) Die tertiären Alkohole waren aus der chemischen Fabrik von C. A. F. Kahlbaum in Berlin bezogen.

Tertiärer Butylalkohol (Trimethylcarbinol) $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{OH})$.

Kaninchen. Eine Gabe von 3 ccm. grossen kräftigen Kaninchen mit der Schlundsonde in den Magen gebracht, verändert das Allgemeinbefinden der Thiere nicht; sie sind ebenso munter, wie vorher. Der Urin verhält sich alkalischer Kupferlösung in der Siedhitze gegenüber wie normaler, nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure reducirt er dieselbe bei gelindem Erwärmen in schönster Weise. Der Harn lenkt die Ebene des polarisirten Lichtes nach links ab und zwar zeigt die 36stündige Menge (ca. 140 ccm.) im 200 mm. langen Rohr des Soleil-Ventzke'schen Apparates eine Ablenkung von $-1,25$ Theilstrichen. (Eine 1% Lösung von wasserfreiem Traubenzucker zeigt in dem benutzten Polariometer eine Ablenkung von $+1$.)

6 ccm., in derselben Weise Kaninchen beigebracht, wirken schwach einschläfernd: die Thiere liegen nach kurzem Aufregungsstadium mehrere Stunden im Halbschlaf auf der Seite. Der Harn verhält sich ebenso, wie der nach der geringeren Gabe gelassene; auch die Stärke der Linksdrehung ist ungefähr dieselbe; niemals ging sie über $-1,5$ Theilstriche hinaus.

Hunde. Mittelgrosse Hunde erhielten bis zu 10 ccm. in einer Dosis, ohne dass der Harn irgend welche Veränderungen zeigte und ohne dass Schlaf eintrat.

Tertiärer Amylalkohol (Dimethylaethylcarbinol) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OH}$.

Dieser Alkohol zeigt eine viel intensivere Wirkung als der tertiäre Butylalkohol.

Kaninchen. Grosse Thiere verfallen nach Eingabe von 3 ccm. Dimethylaethylcarbinol schon nach 5—10 Minuten in tiefen Schlaf, aus dem sie in keiner Weise zu erwecken sind und der 12—24 Stunden anhält. Nach dem Aufwachen scheinen sie ganz munter und fangen alsbald wieder an zu fressen. Der Harn zeigt dasselbe Verhalten wie nach Zufuhr von Trimethylcarbinol, nur die Einwirkung auf die Polari-

sationsebene ist eine stärkere: die 36 stündige Menge zeigte häufig eine Ablenkung von -3 Theilstrichen.

Hunde. Eine mittelgrosse, gut genährte Hündin bekam 10 ccm., das Thier schlief bald ein, nach 24 Stunden taumelte es noch hin und her, nach 48 Stunden verhielt es sich wiederum ziemlich normal. Der Harn reducirte weder alkalische Kupferlösung direct noch nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure, im Polarimeter zeigte er keine Ablenkung. Ein anderer mittelgrosser Hund erhielt 20 ccm., wenige Minuten darauf trat nach einem kurzen Aufregungsstadium tiefe Narkose ein. Eine Urinprobe, die nach 8 Stunden mit dem Katheter entnommen wurde, reducirte beim Kochen alkalische Kupferlösung; zu einem Drehungsversuch reichte die Menge nicht aus. Nach 20 Stunden war das Thier todt, ohne vorher erwacht zu sein.

In der Blase fanden sich 100 ccm. hellen, klaren Urines: er reducirte beim Kochen sehr stark alkalische Kupferlösung, drehte $+3,75$ Theilstriche im Soleil-Ventzke und gährte nach Zusatz von Hefe stürmisch. Nach Beendigung der Gährung reducirte der Harn weder direct noch nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure, auch war der Harn jetzt optisch inactiv. Es handelte sich also hier um gährungsfähigen Zucker (Traubenzucker).

Menschen. Der Harn von einem mittelkräftigen Manne, der im Verlauf von 2 Tagen 12 ccm., sowie der Harn eines kräftigen Menschen, der an einem Tage 3 mal 3 ccm. genommen, unterschied sich nicht von normalem, er war optisch inactiv, reducirte weder vor noch nach dem Kochen mit Schwefelsäure alkalische Kupferlösung. Eine schlafmachende Wirkung wurde nicht beobachtet.

Pinakon (tertiäres Hexylenglycol $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5$).

3 gr. in wässriger Lösung grossen Kaninchen in den Magen gebracht, rufen keine besonderen Erscheinungen hervor; der Urin verhält sich normal. Nach Gaben von 10 gr. schlafen die Thiere 5—6 Stunden lang. Der Harn dreht die

Ebene des polarisirten Lichtes nach links, reducirt alkalische Kupferlösung erst bei längerem Kochen, während die Reduction nach vorangegangenem Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure schon bei gelindem Erwärmen eintritt; mit Hefe versetzt zeigt der Harn keine Gährung. Die Drehung betrug bei einer 24 stündigen Menge von 110 ccm. — 1 Theilstrich.

Darstellung der linksdrehenden Substanzen.

Da die linksdrehende Substanz durch Bleiessig nicht gefällt wurde und in Aether sehr schwer löslich war, bedienten wir uns folgender Darstellungsmethode: Der gesammte Harn (es waren ca. 30 ccm. verfüttert) wurde stark eingedampft, mit Schwefelsäure angesäuert, zur Entfernung der Hippursäure wiederholt mit grossen Mengen Aether geschüttelt und mit einer Mischung von Aether und Alkohol mehrmals extrahirt. Nachdem dann die aetherisch-alkoholische Lösung zum Theil abdestillirt war, neutralisirten wir mit Barytwasser, dampften ein, säuerten nochmals an und schüttelten noch mehrmals mit Aether aus. Auf diese Weise gelang es, alle Hippursäure zu entfernen. Jetzt wurde wiederum mit Barytwasser neutralisirt, filtrirt und das Filtrat vorsichtig mit einer Lösung von schwefelsaurem Kali versetzt, solange als noch Bariumsulfat ausfiel, und wiederum filtrirt. Der beim Eindampfen sich bildende hellgelbe Syrup wurde mehrmals mit kaltem absoluten Alkohol geknetet, um den Harnstoff zu entfernen, dann mit absolutem Alkohol ausgekocht und heiss filtrirt. Das Filtrat trübte sich sofort milchig und schied beim Erkalten weisse büschelförmig gruppirte Krystallnadeln aus, die zur Reinigung eventuell noch mehrmals aus Alkohol umkrystallirt wurden. Durch Fällen der alkoholischen Mutterlauge mit Aether erhielt man weitere Mengen. Die Analysen der zuerst über Schwefelsäure, dann im Luftbad bei 105° getrockneten Krystalle wurden mit chromsaurem Blei ausgeführt und ergaben Werthe, die gut für Trimethylcarbinol respective Dimethylaethylcarbinolglycuronsaures Kali stimmten.

I. Aus dem Trimethylcarbinol-Harn dargestelltes Kalisalz.

- 1) 0,1995 gr. Kalisalz geben 0,2885 gr. $\text{CO}_2 = 41,52\%$ C und 0,1014 gr. $\text{H}_2\text{O} = 5,64\%$ H.
 2) 0,2085 gr. Kalisalz geben 0,3003 gr. $\text{CO}_2 = 41,36\%$ C und 0,1065 gr. $\text{H}_2\text{O} = 5,67\%$ H.

Die Bestimmung des Kaligehaltes ergab $13,45\%$ K.

Die Formel $\text{C}_{10} \text{H}_{17} \text{KO}_7$.

	verlangt	gefunden	
C	41,66	41,52	41,36
H	5,91	5,64	5,67
K	13,56	13,45	

II. Aus dem Dimethylaethylcarbinol-Harn dargestelltes Kalisalz.

- 1) 0,2106 gr. Kalisalz geben 0,3175 $\text{CO}_2 = 43,10\%$ C und 0,1208 gr. $\text{H}_2\text{O} = 6,36\%$ H.
 2) 0,1925 gr. Kalisalz geben 0,2908 $\text{CO}_2 = 43,18\%$ C und 0,1095 gr. $\text{H}_2\text{O} = 6,32\%$ H.

Die Bestimmung des Kaligehaltes ergab $13,2\%$.

Die Formel $\text{C}_{11} \text{H}_{19} \text{KO}_7$

	verlangt	gefunden	
C	43,70	43,10	43,18
H	6,29	6,36	6,32
K	12,9	13,2	

Das Trimethyl- und Dimethylaethylcarbinol-glycuronsaure Kali sind leicht löslich in Wasser, schwer löslich in kaltem absolutem Alkohol, leichter in heissem absolutem Alkohol, sie reduciren alkalische Kupferlösung erst nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure und zeigen linksseitige Circumpolarisation. Eine $3,5\%$ Lösung von trimethylglycuronsaurem Kali drehte im 200 mm. langen Rohr des Soleil-Ventzkeschen Apparates — 2 Theilstriche und eine $3,5\%$ Lösung von dimethylaethylcarbinol-glycuronsaurem Kali — 2,25 Theilstriche.

Aus dem Pinakonharn wurde die linksdrehende Substanz nicht zu isoliren versucht; doch lässt das Verhalten des Harnes wohl keinen Zweifel darüber, dass es sich auch hier um eine gepaarte Glycuronsäure handelt. In Bezug auf

ihre Fähigkeit, ohne vorher mit Säure gekocht zu sein, beim Erhitzen alkalische Kupferlösung zu reduciren, schliesst sie sich der Urochloralsäure und Uronitrotoluolsäure an.

Spaltungsproducte.

Zur Darstellung der Spaltungsproducte der Trimethylcarbinol- resp. Dimethylaethylcarbinolglycuronsäure wurden ca. 12 gr. Kalisalz mit 5% Schwefelsäure erhitzt und destillirt. Das Destilliren wurde so lange fortgesetzt, bis die Flüssigkeit dunkelbraun gefärbt und reichlich Kohle abgeschieden war. Die dunkelbraune Flüssigkeit wurde mit Barytwasser alkalisch gemacht, filtrirt, der Niederschlag mit wenig Wasser versetzt, Kohlensäure eingeleitet und wiederum filtrirt. Das auf dem Wasserbade eingeeengte und von dem noch nachträglich ausgeschiedenen Baryumcarbonat befreite Filtrat reducirte sehr schön bei gelindem Erwärmen alkalische Kupferlösung, gab mit Schwefelsäure eine intensive Trübung und mit Barytwasser einen äusserst feinflockigen Niederschlag (basisch glycuronsaurer Baryt).

Das Destillat wurde im Le Bel-Henninger'schen Apparat der fractionirten Destillation unterworfen.

Bei der fractionirten Destillation des bei der Spaltung des trimethylcarbinolglycuronsauren Kali erhaltenen Destillates gingen zwischen 78—82° vier bis fünf cbcm. Flüssigkeit über; dann stieg das Thermometer schnell auf 100°. Bei nochmaliger Destillation in einem kleinen Kölbchen zeigte die Flüssigkeit wiederum einen Siedepunkt von 78—82°. Trimethylcarbinol siedet bei 83°, mit Wasser aber bildet es ein Hydrat $2(C_4H_{10}O) + H_2O$, welches bei 80° siedet; wir hatten es im vorliegenden Falle demnach offenbar mit dem Hydrat zu thun. Ausserdem liessen Geruch, Geschmack und Brennbarkeit keinen Zweifel, dass die bei 78—82° übergegangene Flüssigkeit Trimethylcarbinol war.

Bei der fractionirten Destillation der Flüssigkeit, welche bei der Spaltung des dimethylaethylglycuronsauren Kali erhalten war, ging bereits zwischen 70—80° ein geringer Theil einer Flüssigkeit über, die sich mit wenig Wasser nicht

mischte, deutlich wie Dimethylaethylcarbinol roch und schmeckte sowie brennbar war. Bei nochmaliger Destillation zeigte die Flüssigkeit einen constanten Siedepunkt bei 85—90°. Nach den Literaturangaben soll der tertiäre Amylalkohol bei 102° sieden, der von C. A. F. Kahlbaum in Berlin bezogene Alkohol ging aber zum grossen Theil schon bei 85—90° über.

Aus vorstehender Untersuchung ergibt sich, dass die Trimethylcarbinol- und Dimethylaethylcarbinolglycuronsäure beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure unter Wasseraufnahme in Trimethylcarbinol resp. Dimethylaethylcarbinol und in Glycuronsäure gespalten wird, während im Organismus unter Wasseraustritt eine Vereinigung stattfindet nach folgenden Gleichungen:



Wenn sich die vorliegende Untersuchung auch nur auf drei tertiäre Alkohole erstreckt, so darf in Anbetracht des übereinstimmenden Verhaltens dieser Substanzen wohl der Schluss gezogen werden, dass die Fähigkeit sich im Organismus mit Glycuronsäure zu verbinden, eine allen tertiären Alkoholen gemeinsame ist. Verschiedene primäre und secundäre ein- und zweiwerthige Alkohole, die wir am Thierkörper prüften, waren nicht im Stande die Paarung mit Glycuronsäure einzugehen.

Wir erwähnen noch, dass weder nach dem tertiären Butyl- noch Amylalkohol eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Harn stattfand.

Schliesslich sei es gestattet, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die untersuchten Alkohole ein weiteres Beispiel für die verschiedene Wirkung liefern, die manche Stoffe auf den Organismus des Hundes und des Kaninchens ausüben und sich in dieser Beziehung der Orthonitrophenylpropionsäure¹⁾ anreihen.

¹⁾ G. Hoppe-Seyler, diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 403.