

# Ueber das Schicksal cyclischer Terpene und Campher im thierischen Organismus.

(Erste Mittheilung.)

Von

**Emil Fromm und Hermann Hildebrandt.**

(Aus der medicinischen Abtheilung des chemischen Universitäts-Laboratoriums zu  
Freiburg i. Br. und aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts  
zu Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 11. September 1901.)

Seitdem Schmiedeberg und Meyer<sup>1)</sup> gezeigt haben, dass der Campher im thierischen Organismus in Campherol verwandelt und mit Glycuronsäure gepaart ausgeschieden wird, haben sich einzelne Autoren mit dem Schicksal einzelner Campher im Organismus beschäftigt. So hat P. Pellacani<sup>2)</sup> gefunden, dass auch Menthol und Borneol als Glycuronsäureverbindungen ausgeschieden werden, so hat auch in neuerer Zeit Rimini<sup>3)</sup> gezeigt, dass Fenchon in analoger Weise als die Glycuronsäureverbindung eines Oxyfenchons im Harn erscheint. Ueber das Schicksal eines Terpenes im Thierkörper liegen ebenfalls Untersuchungen von Schmiedeberg<sup>4)</sup> vor, welcher Terpentinöl an Hunde verfütterte und auch hierbei das Auftreten von gepaarten Glycuronsäuren im Harn beobachtete. Aus diesen gepaarten Glycuronsäuren erhielt Schmiedeberg theils durch freiwillige, theils durch künstliche Spaltungen

1) Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3, S. 422.

2) Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 17, S. 376 (1883).

3) Rend. Ac. Linc. [5], Bd. 10 I, S. 244.

4) Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 14, S. 308 (1881).

Produkte, deren Analyse auf die Formel  $C_{10}H_{16}O$  zu weisen schien. Die Analysen dieser Produkte hat Schmiedeberg nicht mitgeteilt. Zu einem ähnlichen Resultate gelangte E. Külz,<sup>1)</sup> welcher das aus der Glycuronsäure gewonnene Spaltungsprodukt  $C_{10}H_{16}O$  Terpentinol nannte. Külz hat das vermeintliche Terpentinol analysirt und die Analysen auch mitgeteilt. Diese Analysen stimmen aber nur recht schlecht auf die Formel  $C_{10}H_{16}O$ . Die eingehende Beschreibung der Darstellung des Terpentins durch Külz lässt überdies erkennen, dass sowohl Schmiedeberg wie Külz ganz unzureichend gereinigte Materialien analysirt haben, was Anlass zu einem kleinen Irrthum gegeben hat. Unsere Untersuchungen<sup>2)</sup> über die Bestandtheile des Sadebaumöls, welche sich nicht nur mit der chemischen Zusammensetzung derselben, sondern auch mit ihrem Schicksale im Thierkörper befassen, haben uns darauf aufmerksam gemacht, dass seit jenen oben citirten Untersuchungen von Schmiedeberg, Pellacani und Külz wohl die Erkenntniss von der chemischen Constitution der Terpene und Campher grosse Fortschritte gemacht hat, dass aber die Untersuchungen über das Schicksal dieser Stoffe im Thierkörper keineswegs gleichen Schritt gehalten haben. Schmiedeberg und Külz haben <Terpentingöl> verfüttert; seither sind aber zahlreiche Terpene in chemisch reinem oder doch fast reinem Zustande hergestellt worden, über deren physiologisches Verhalten noch gar nichts bekannt ist. Seit den schönen Arbeiten von Schmiedeberg, Meyer und Pellacani über den Campher sind zahlreiche Isomere und Metamere desselben gefunden und in chemischer Hinsicht studirt worden, ohne dass dieser Umstand bisher zu physiologischen Studien dieser Substanzen eine Anregung gegeben hätte.

Um einen Anfang zu machen, diese grosse Lücke auszufüllen, haben wir das Schicksal einer kleinen Reihe von

1) Zeitschr. f. Biol., Bd. 27, S. 257.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 31, S. 2025 und Bd. 33 S. 1191; Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 45, S. 110.

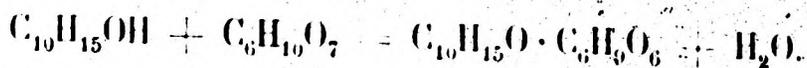
Terpenen (Pinen, Camphen, Phellandren, Sabinen) und von Campherisomeren (Sabinol, Thujon) im Thierkörper verfolgt. Wenn wir unsere Beobachtungen ergänzen durch diejenigen, welche Schmiedeberg und Meyer am Campher, Rimini am Ferchon und Pellacani am Menthol und Borneol gemacht haben, so treffen wir auf eine Analogie im Verhalten aller dieser Körper, welche wir in folgenden allgemeinen Sätzen ausdrücken können.

1. Nach Darreichung aller der erwähnten cyklischen Terpene und Campher treten im Harn gepaarte Glycuronsäuren auf: es werden alle die untersuchten cyklischen Terpene und Campher wenigstens theilweise derart verändert, dass sie mit Glycuronsäure gepaart und ausgeschieden werden können.

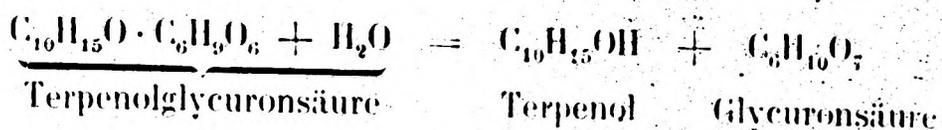
2. Die Terpene  $C_{10}H_{16}$  können sich als solche nicht wohl mit Glycuronsäure paaren. Alle untersuchten Terpene werden nach unseren Erfahrungen wenigstens theilweise im Thierkörper in Hydroxylderivate (Terpenole) verwandelt:



Diese Terpenole werden mit Glycuronsäure gepaart als Terpenolglycuronsäuren ausgeschieden:

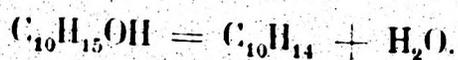


Der Harn, welcher nach Darreichung der Terpene gelassen wird, reducirt Fehling'sche Lösung nicht. Kocht man aber diesen Harn mit verdünnten Mineralsäuren, so zerfällt die Terpenolglycuronsäure



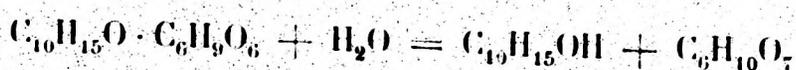
in Terpenol und freie rechtsdrehende Glycuronsäure. Die Gegenwart von freier Glycuronsäure im so behandelten Harn kann in allen Fällen ausser durch die Rechtsdrehung auch durch die Reduction der Fehling'schen Lösung nachgewiesen werden. Die bei dieser Spaltung abgeschiedenen Terpenole sind gegen verdünnte Mineralsäuren verschieden beständig. Eines derselben, das Camphenol, welches sich vom Camphen ableitet, wird von verdünnten Mineralsäuren nicht weiter verändert und kann als solches isolirt und analysirt werden. Die

übrigen Terpenole: Pinenol, Phellandrenol, Sabinenol sind aber gegen verdünnte Säuren unbeständig und verlieren durch dieselben Wasser:

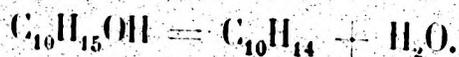


In diesen Fällen erhält man also bei der Spaltung der gepaarten Glycuronsäure statt der Terpenole deren Zersetzungsprodukte, nämlich Cymole oder deren Isomere.

3. Bei den Campherisomeren  $C_{10}H_{16}O$  lassen sich zwei principiell verschiedene Fälle unterscheiden, nämlich solche, in denen der Sauerstoff in einer Carbinolgruppe vorhanden ist (Sabinol), und solche, in denen der Sauerstoff einer Carbonylgruppe angehört (Campher, Fenchon, Thujon). Da im ersteren Falle, im Falle des Sabinols, eine Hydroxylgruppe bereits vorhanden ist, so kann eine Paarung mit Glycuronsäure im Thierkörper ohne Weiteres stattfinden. Dies ist auch thatsächlich der Fall: der «Sabinolharn» reducirt Fehling'sche Lösung nicht direkt, wohl aber nach dem Kochen mit Mineralsäuren: demnach wird also auch die Sabinolglycuronsäure gespalten:



und zerfällt bei dieser Spaltung in rechtsdrehende Glycuronsäure und Sabinol. Das zweite Spaltungsprodukt, sei es nun Sabinol oder ein Isomeres desselben, ist aber auch in diesem Falle unbeständig gegen kochende, verdünnte Säuren und zerfällt in Wasser und p-Cymol:



Da Sabinol selbst durch Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren sehr leicht in p-Cymol und Wasser zerfällt,<sup>1)</sup> so ist die nächstliegende Annahme natürlich, dass es unverändert und ohne jeden Bindungswechsel in die Paarung mit Glycuronsäure eingetreten ist. Wenn sich auch, wie wir später sehen werden, über diesen Punkt noch discutiren lässt, so ist doch eines klar, dass das Molekül des Sabinols vor der Paarung mit Glycuronsäure keine Vermehrung an Sauerstoff und keine Verminderung an Wasserstoff erlitten hat, da sonst das

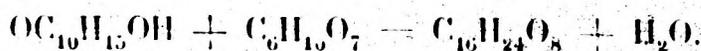
<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 33, S. 1208.

Spaltungsprodukt nicht p-Cymol sein könnte. Auch Menthol und Borneol ( $C_{10}H_{17}OH$ ) gehen, wie Pellacani (d. e.) gezeigt hat, im Thierkörper in Glycuronsäureverbindungen über und werden als solche ausgeschieden. Ueber die Spaltungsprodukte dieser Glycuronsäuren ist Näheres noch nicht bekannt.

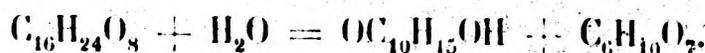
4. Die carbonylhaltigen Campherarten (Campher, Fenchon, Thujon oder Tanaceton) enthalten wieder, ähnlich den Terpenen, keine Hydroxylgruppe, mit welcher sie sich an die Glycuronsäure paaren könnten. Alle diese Campher werden beim Durchgang durch den Thierkörper hydroxyliert: die Hydroxylierung verläuft indessen beim Thujon etwas anders als bei Campher und Fenchon. Campher und Fenchon werden, wie Schmiedeberg und Meyer einerseits und Rimini andererseits gezeigt haben, im Thierkörper durch Oxydation in die Hydroxyprodukte Campherol und Oxyfenchon (Fenchonol) verwandelt:



Diese Hydroxyprodukte  $OC_{10}H_{15}OH$  paaren sich mit Glycuronsäure und werden in diesem Zustande ausgeschieden:

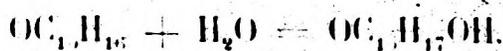


Durch verdünnte Mineralsäuren werden auch diese gepaarten Glycuronsäuren gespalten:



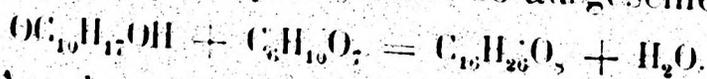
Nach dieser Gleichung entstehen neben Glycuronsäure in einem Falle Campherol, im anderen Fenchonol.

Auch Thujon wird im Thierkörper hydroxyliert und mit Glycuronsäure gepaart ausgeschieden. In diesem Falle gelang es uns, die gepaarte Glycuronsäure in Gestalt ihres schön krystallisirenden Kalisalzes zu isoliren. Sorgfältige Analysen dieses Salzes zeigten indessen, dass hier nicht ein Analogon der oben erwähnten Verbindungen  $C_{16}H_{24}O_8$ , sondern vielmehr eine wasserstoffreichere Verbindung  $C_{16}H_{26}O_8$  vorliegt. Es lag nahe, hieraus zu schliessen, dass Thujon ungleich dem Campher nicht durch Oxydation, sondern durch Hydratation hydroxyliert wird:

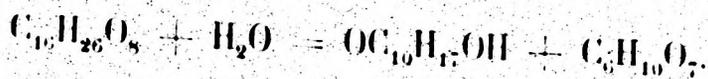


Das Hydroxylierungsprodukt, welches wir Thujonhydrat

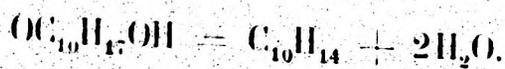
nennen wollen, würde sich nun mit Glycuronsäure zu Thujonhydratglycuronsäure paaren und so ausgeschieden werden:



Diese Anschauung hat durch das Studium der Spaltungsprodukte der gepaarten Glycuronsäure eine willkommene Unterstützung erfahren. Die Thujonhydratglycuronsäure im Harn wird nämlich durch verdünnte Mineralsäuren in Glycuronsäure und Thujonhydrat gespalten:



Es ist aber, wie in ähnlichen oben erwähnten Fällen, auch hier nicht gelungen, das Hydroxylprodukt selbst zu fassen, da dasselbe unter den Bedingungen der Spaltung gegen verdünnte Säuren nicht beständig ist. Thujonhydrat zerfällt nämlich bei dieser Reaction in zwei Moleküle Wasser und einen Kohlenwasserstoff  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$ :

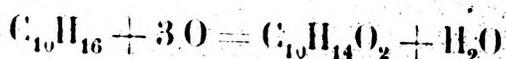


Wäre Thujon durch Oxydation im Thierkörper zu  $\text{OC}_{10}\text{H}_{15}\text{OH}$  hydroxylirt worden, so könnte das Spaltungsprodukt niemals  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$  sein, sondern es müsste sich entweder als  $\text{OC}_{10}\text{H}_{11}$  oder als  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}$  erweisen.

So ist also durch die Analysen der gepaarten Glycuronsäure und durch das Auftreten von Cymol bei deren Spaltung erwiesen, dass Thujon im Thierkörper nicht durch Oxydation, sondern durch Hydratation hydroxylirt wird.

5. Die Ausbeuten der aus den Harnen gewonnenen Glycuronsäure sowohl, als auch der aus den Harnen gewonnenen Spaltungsprodukte entsprechen keineswegs den Mengen der dargereichten Ausgangsmaterialien: sie sind im Allgemeinen schlecht. Es muss also ausser der oben skizzirten Art der Ausscheidung noch eine oder mehrere Arten geben, auf welche sich der Organismus dieser Produkte entledigt. Dies kann wohl geschehen durch Ausathmung oder durch völlige Verbrennung, kann auch geschehen, indem Terpene und Campher in Phenole verwandelt werden. Dass letztere Umwandlung in der That eintritt, dafür sprechen einige Beobachtungen. Alle oben erwähnten Spaltungsprodukte, Cymole, Terpenole, Cam-

pherole, sind begleitet von erheblichen Mengen von Phenolen, welche wohl nicht alle schon im normalen Harn vorkommen. insbesondere ist es gelungen, nach Darreichung von Phellandren  $C_{10}H_{16}$ , neben dem oben erwähnten Kohlenwasserstoff  $C_{10}H_{14}$  ein schön krystallisirtes Phenol  $C_{10}H_{14}O_2$  zu gewinnen. Vielleicht ist dieses Phenol aus Phellandren nach der folgenden Gleichung entstanden:



Aus allen im Vorstehenden angeführten Thatsachen ergibt sich für die untersuchten cyclischen Terpene und Campherarten eine allgemeine Regel:

Der Thierkörper verwandelt die cyclischen Terpene und Campher durch Oxydation oder Hydratation in Monohydroxyderivate, falls das dargereichte Produkt nicht bereits eine Hydroxylgruppe enthält, wie Sabinol. Die so dargereichten oder entstandenen Hydroxylverbindungen werden an Glycuronsäure gepaart und so ausgeschieden.

Augenscheinlich bedeutet ein Theil oder die Summe der in obigen Sätzen skizzirten Vorgänge die Wehr des Thierkörpers gegen die eingeführten Gifte. Man könnte hier die Frage erheben, ob schon die Hydroxylierung der eingeführten Substanzen oder erst ihre Paarung mit Glycuronsäure das Mittel zur Unschädlichmachung der Gifte ist. Diese Frage ist bereits von Pellacani<sup>1)</sup> durch die Untersuchung der Giftwirkungen des Campherols angeschnitten worden. Dieser Frage sind auch wir durch Untersuchungen der Giftwirkungen unserer Spaltungsprodukte, sowie der gepaarten Verbindungen näher getreten und werden seiner Zeit darüber berichten.

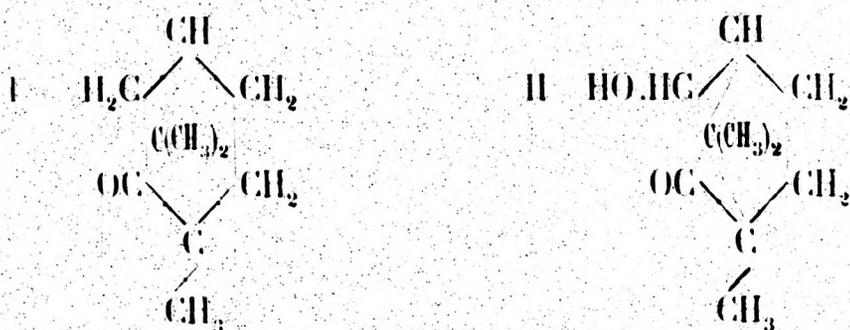
Das Schicksal der Terpene und Campher bei ihrem Durchgang durch den Thierkörper ist im Obigen nur insoweit charakterisirt, als sich dasselbe durch chemische Summenformeln ausdrücken lässt. Ueber die Constitutionsformeln der Ausscheidungsprodukte nach Darreichung von Terpenen und Camphern ist damit noch so gut wie nichts gesagt.

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pharm., Bd. 17, S. 373, (1883)

Es sind wohl hauptsächlich zwei Fragen, deren Lösung in diesen Fällen von Interesse wäre, nämlich erstens die Frage, an welcher Stelle des Moleküls die oben erwähnten Hydroxylierungen stattgefunden haben, und zweitens die Frage, ob die Moleküle der Terpene und Campher den Thierkörper ohne innere Veränderung (Bindungswechsel) passiren.

Für den Campher selbst lassen sich diese Fragen aus den Angaben von Schmiedeberg und Meyer bereits mit einiger Sicherheit lösen, da diese Forscher gefunden haben, dass bei der Oxydation der Camphoglycuronsäure neben anderen Produkten dieselbe Camphersäure entsteht, welche man bei der Oxydation des Camphers erhält.

Hieraus geht hervor, dass der Thierkörper das Campher-molekül ohne wesentliche Veränderung desselben genau an derselben Stelle angreift, an welcher es bei der Oxydation zu Camphersäure angegriffen wird. Man darf demnach wohl unter Zugrundelegung der Bredt'schen Campherformel I dem Campherol die Formel II zuweisen.



Solche Constitutionsbestimmungen werden sich ohne besondere Schwierigkeiten meist dort führen lassen, wo es gelingt, die gepaarte Glycuronsäure oder die aus derselben abgespaltene Hydroxyverbindung in chemisch reinem Zustande zu fassen. Solche Fälle liegen vor im Fenchonol und dessen Glycuronsäureverbindung, in der Thujonhydratglycuronsäure und im Camphenol.

Bei Darreichung von Pinen, Sabinen, Phellandren und Sabinol gelingt es aber, weder die gepaarten Glycuronsäuren, oder deren Salze in krystallisirtem Zustande zu erhalten, noch die betreffenden Hydroxyverbindungen zu isoliren, da ja dieselben bei der Spaltung in Cymole und Wasser zerfallen. Hier bieten die Bestimmungen der Constitution der Ausscheidungsprodukte schon grössere Schwierigkeiten und man wird zu

solchen nur gelangen können, wenn man die rohen, ungespaltenen, gepaarten Verbindungen in neutralen oder alkalischen Lösungen verarbeitet, da dieselben ja in sauren Lösungen, wie oben erwähnt, gespalten werden. Diesen Bedingungen haben wir zu entsprechen versucht, indem wir die Sabinol- und Sabinenolglycuronsäuren in rohem Zustande mit Permanganat oxydirt haben.

Von allen oben besprochenen Substanzen passirt allein Sabinol gepaart an Glycuronsäure den Thierkörper ohne äussere Veränderung des Moleküls: denn während Terpene in Terpenole, Ketocampher in Campherole oder Hydrate verwandelt werden, bleibt Sabinol eine Monohydroxyverbindung. Dass auch keine innere Veränderung des Moleküls bei diesem Durchgang durch den Thierkörper stattgehabt, könnte man am sichersten beweisen, wenn es gelänge, Sabinol als solches aus der Sabinolglycuronsäure abzuspalten. Dies gelingt aber keineswegs, auch nicht unter Verwendung weitgehend gereinigten Materials: denn Sabinol selbst ist gegen verdünnte Säuren unbeständig unter denjenigen Bedingungen, unter denen es aus der Glycuronsäureverbindung abgespalten wird. Um uns nun darüber zu vergewissern, ob Sabinol als solches in die Paarung mit Glycuronsäure eintritt oder etwa in einer isomeren Form, haben wir das folgende Verfahren angewendet: Wir haben nämlich die Flüssigkeiten, welche die gepaarten Glycuronsäureverbindungen enthielten, einer Oxydation mit Permanganat in der Kälte unterworfen. Wir gingen dabei von der Ansicht aus, dass bei einer solchen Oxydation der ganze Glycuronsäurerest weggebrannt werden würde. In diesem Falle müsste aus Sabinolglycuronsäure dasselbe Oxydationsprodukt entstehen, welches Fromm bei der Oxydation des Sabinols selbst mit Permanganat erhalten hat, nämlich  $\alpha$ -Tanacetogendicarbonsäure. Dies ist aber keineswegs der Fall. Man bekommt nämlich bei diesem Verfahren aus der vermeintlichen Sabinolglycuronsäure neben grossen Quantitäten von Benzoesäure, welche wohl aus beigemengter Hippursäure stammen, geringe Mengen einer schön krystallisirenden, schwer löslichen neuen Säure. Die neue Säure schmilzt um

ca. 60° höher als die Tanacetogendicarbonsäure und liefert bei den Analysen Werthe, welche auf die Formeln  $C_{11}H_{10}O_4$  oder besser auf  $C_{11}H_{14}O_5$  stimmen. Es scheint demnach, dass entgegen der Erwartung hier nicht der ganze Glycuronsäurerest weggebraunt worden ist, sondern Stücke desselben am Sabinolrest hängen geblieben sind. Die Mengen dieser neuen Säure sind bisher leider zu kleine, als dass eingehendere Constitutionsbestimmungen mit derselben hätten vorgenommen werden können.

Als dasselbe Oxydationsverfahren auf Harne angewendet wurde, welche Sabinenolglycuronsäure enthielten, wurde auch hier neben geringen Mengen einer bei 220° schmelzenden Säure eine neue Säure, die bei 320° noch nicht schmilzt, erhalten, deren Formel  $C_9H_6O_4$  oder  $C_9H_8O_4$  sein dürfte, und deren weiteres Studium vermuthlich Anhaltspunkte für die Constitution des Sabinenols liefern wird.

### Beschreibung der Versuche.

Das Ausgangsmaterial wurde in den meisten Fällen von der Firma Schimmel & Co. in Leipzig in den bekannten vorzüglichen Qualitäten bezogen. Als Versuchsthiere dienten durchweg Kaninchen, weil bei Hunden, welche sonst in Betracht gekommen wären, die Gefahr des Erbrechen eine zu grosse ist. Als Futter erhielten die Kaninchen theils Hafer, theils frisches Grün, je nachdem man für die Versuche lieber einen concentrirteren oder einen verdünnten Harn wünschte. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in allen Fällen mittels Schlundsonde in den Magen eingeführt. Als relativ am ungiftigsten erwiesen sich die Terpene (Pinen, Camphen, Phellandren, Sabinen), weit giftiger wirkt Sabinol, am giftigsten Thujon. Unter gleichen Ernährungsbedingungen (Grünfütterung) vertragen mittelgrosse Kaninchen 2—3 ccm. Terpene p. d. wochenlang ohne wesentlichen Schaden; Sabinol führt in diesen Dosen bereits in kurzer Zeit erhebliche Ernährungsstörungen herbei, welche zu starker Abmagerung führen:<sup>1)</sup> Thujon endlich

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 45, 111 und 119.

zeigt bereits in einer Menge von 2 ccm. p. d. eine acute Wirkung auf das Nervensystem ähnlich dem Campher, die unter heftigen Krampferscheinungen zum Tode führt.

Wenn es auf die Gewinnung der gepaarten Glycuronsäuren selbst ankam, wurden die Kaninchen mit Hafer gefüttert, weil in diesem Falle ein ziemlich concentrirter, natürlich saurer Harn gewonnen wird. Neutralisirt man diesen Harn mit Aetzbaryt, filtrirt und setzt zu dem Filtrat neutrales Bleiacetat, so enthält die geringe Fällung kaum die gesuchten Verbindungen. Wird indes das Filtrat nunmehr mit basischem Bleiacetat versetzt, so enthält die jetzt entstehende Fällung die Hauptmenge der gepaarten Glycuronsäure. Der mit destillirtem Wasser gut ausgewaschene Niederschlag wird in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Man filtrirt vom Bleisulfid ab und engt das Filtrat bei höchstens 40° ein. Keine der so dargestellten freien, gepaarten Glycuronsäuren zeigt Neigung zum Krystallisiren. Versuche, krystallisirte Salze dieser Verbindungen darzustellen, haben nur bei der Thujonhydratglycuronsäure Erfolg gehabt, von der ein gut krystallisirtes Kalisalz gewonnen wurde.

Wenn beabsichtigt wurde, nicht die gepaarten Glycuronsäuren selbst, sondern deren Spaltungsprodukte zu gewinnen, wurden die Kaninchen mit frischen Kohlblättern gefüttert, weil sie in diesem Falle grössere Mengen der dargereichten Substanzen vertragen. Der so erzielte Harn wird bis zur deutlich sauren Reaction mit starker Salzsäure versetzt und entweder direkt oder mit gespanntem Dampf destillirt. Auf dem wässrigen Destillat sammeln sich in allen Fällen ölige Schichten, welche die Spaltungsprodukte darstellen.

Jedes dieser Spaltungsprodukte wird abgehoben und zunächst mit Alkali geschüttelt, um so die Phenole zu entfernen. Durch Ansäuern der alkalischen Lösung können diese Phenole gewonnen werden. Der in Alkali unlösliche Theil eines jeden Spaltungsproduktes wird nun zunächst direkt fractionirt. Hierbei zeigt sich alsbald schon durch den Siedepunkt der Hauptmenge, ob im Wesentlichen ein Kohlenwasserstoff — Cymol — oder ein Isomeres des Camphers, z. B. Camphenol, vorliegt, da die Ver-

bindungen  $C_{10}H_{14}$  ungefähr von  $170-180^{\circ}$ , die Verbindungen  $C_{10}H_{16}O$  ungefähr von  $200-220^{\circ}$  sieden. Man muss natürlich jedes dieser Produkte wiederholt, die Kohlenwasserstoffe zuletzt über Natrium destilliren, um sie frei von harzigen Produkten und Farbstoffen, welche stets zugegen sind, zu erhalten.

Zur Gewinnung der Oxydationsprodukte der gepaarten Glyceronsäuren wurde zuerst das nach dem oben erwähnten Bleiverfahren gereinigte Material verwendet. Später zeigte sich, dass man von diesem umständlichen Verfahren Abstand nehmen und den glyceronsäurehaltigen Harn direkt verwenden kann. Ein solcher Harn wird unter Wasserkühlung mit etwa 5%iger Permanganatlösung so lange versetzt, bis die Rothfärbung über Nacht bestehen bleibt. Man entfärbt, filtrirt vom Manganschlamm ab, wäscht diesen mit sodahaltigem Wasser nach und concentrirt die alkalischen Filtrate auf dem Wasserbade. Die klare, concentrirte Lösung wird mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether erschöpft. Der Aether hinterlässt die sauren Oxydationsprodukte in Form eines Oeles, aus welchem sich Krystalle abscheiden, welche durch Absaugen gewonnen werden. Nimmt man den öligen Antheil der Säuren in Alkali auf, so entfärbt die alkalische Lösung abermals Permanganat. Durch eine Wiederholung des oben beschriebenen Oxydationsverfahrens an der alkalischen Lösung der öligen Säuren kann man die Ausbeute an krystallisirten Säuren um ein Beträchtliches erhöhen; die öligen Säuren sind augenscheinlich Zwischenprodukte, welche bei weiterer Oxydation fast quantitativ in die krystallisirten Oxydationsprodukte übergeführt werden. Die durch diese Oxydation gewonnenen krystallisirten Säuren sind Gemenge je zweier Säuren. Die neuen Säuren sind schwerer löslich in Wasser und Alkohol und müssen durch oft wiederholte Krystallisation aus diesen Mitteln von einander getrennt werden.

### 1. Verfütterung von Pinen.

Pinenolglyceronsäure und ihre Salze krystallisiren nicht. Bei der Spaltung derselben erhält man ein Oel, welches beim

Schütteln mit Alkali an dasselbe Phenol abgibt. Der in Alkali unlösliche Theil geht bei der direkten Destillation unter  $190^{\circ}$  über und zeigt bei wiederholten Destillationen zuletzt über Natrium den Siedepunkt  $175-176^{\circ}$ . Molekulargewichtsbestimmungen und Analysen weisen auf einen Kohlenwasserstoff  $C_{10}H_{14}$ , obwohl es mangels Materials nicht gelungen ist, ganz analysenreine Substanz zu erhalten. Die Analysen I und II, sowie die Molekulargewichtsbestimmung sind mit direkt destillirten Substanzen, die Analysen III und IV mit solchen, welche über Natrium destillirt sind, angestellt.

		Berechnet für	$C_{10}$	$H_{14}$	M.
			89.55%	10.45%	134
Gefunden	I Siedepunkt $183-185^{\circ}$ :		82.5	10.3	
	II „ „ $183-185^{\circ}$ :		84.08	9.59	
	III „ „ $176-178^{\circ}$ :		85.39	9.4	
	IV „ „ $175-176^{\circ}$ :		85.66	10.23	
Molekulargewicht in Naphtalin . . . . .					Gefunden 141

## 2. Verfütterung von Phellandren.

Phellandrenölglycuronsäure und deren Salze krystallisiren nicht. Bei der Spaltung derselben entsteht ein Oel, welches an Alkali Phenole abgibt. Die aus dem Alkali in Freiheit gesetzten Phenole krystallisiren zum Theil. Befreit man die so erhaltenen Krystalle durch Absaugen von anhaftenden Oelen und reinigt dieselben durch mehrfaches Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol, so erhält man ansehnliche Krystalle vom Schmelzpunkt  $142^{\circ}$ , welche ein Phenol  $C_{10}H_{14}O_2$  darstellen.

Berechnet für $C_{10}H_{14}O_2 : C_{10}$	= 72.3%	$H_{14}$	= 8.43%
Gefunden	72.59		8.93

Der in Alkali unlösliche Theil des Spaltungsprodukts geht bei direkter Destillation zwischen  $174-176^{\circ}$  über (Analyse I) und destillirt über Natrium scharf bei  $175^{\circ}$  (Analyse II). Die Analyse der sorgfältig gereinigten Substanz stimmt genau auf  $C_{10}H_{14}$ ; es liegt also ein Kohlenwasserstoff vor, über dessen Constitution noch nichts Näheres ausgesagt werden kann.

	Berechnet für $C_{10}$	$H_{14}$
	89,55 %	10,45 %
Gefunden I	85,16 %	10,04 %
II	89,27 %	10,2 %

### 3. Verfütterung von Camphen.

Auch die Camphenolglycuronsäure krystallisirt nicht. Ihr Spaltungsprodukt ist gleichfalls ein Oel, von welchem aber unter  $200^{\circ}$  nichts übergeht. Das Spaltungsprodukt siedet vielmehr von  $202—204^{\circ}$  und zeigt nach wiederholten Destillationen Werthe, welche auf Camphenol  $C_{10}H_{15}OH$  genau stimmen. Von den hier unten gegebenen Analysen entspricht I einem etwas roheren und II einem häufiger destillirten Produkte.

	Berechnet für $C_{10}H_{15}O$	$C_{10} = 78,9$ %	$H_{15} = 10,5$ %
Gefunden I		77,73 %	10,71 %
II		78,93 %	10,71 %

Versuche zur Aufklärung der Constitution dieser Substanz werden die Aufgabe einer folgenden Arbeit sein.

### 4. Verfütterung von Sabinen.

Das Spaltungsprodukt, welches aus der nicht krystallisirenden Sabinenolglycuronsäure gewonnen wurde, geht von  $173—175^{\circ}$  über und ist ohne Zweifel Cymol, obwohl die Analyse der über Natrium gereinigten Substanz nicht ganz 100% (C + H) ergibt.

	Berechnet für $C_{10}$	$H_{14}$
	89,55 %	10,45 %
Gefunden	85,24 %	9,44 %

Die Oxydation der Sabinenolglycuronsäure mit Permanganat in der Kälte ergibt neben geringen Mengen einer Säure vom Schmelzpunkt  $220^{\circ}$ , welche sich leichter in Wasser löst, eine neue Säure, welche sich sehr schwer in Wasser, leichter in Alkohol löst und durch Krystallisationen aus verdünntem Alkohol gereinigt wurde. In reinem Zustande schmilzt die neue Säure bei  $320^{\circ}$  noch nicht und entspricht entweder einer der zweibasischen Säuren  $C_9H_6O_4$  und  $C_9H_8O_4$  oder einer der dreibasischen Säuren  $C_{13}H_8O_6$  und  $C_{13}H_{12}O_6$ . Bei einer Titration wurden 0,297 g der neuen Säure von 33,6 ccm.

n 10 NaOH neutralisirt, was einem Aequivalentgewicht von 88 entspricht.

Berechnet für	C	H	M
$C_9H_8O_4$	69.7	3.3	178
$C_9H_8O_4$	60.0	4.4	180
$C_{15}H_{12}O_6$	60.0	3.1	260
$C_{17}H_{12}O_6$	60.9	4.3	276
Gefunden	60.42	3.52	176 = 2.88
	59.4	4.16	264 = 3.88

### 5. Verfütterung von Sabinol.

Das Spaltungsprodukt der nicht krystallisirenden Sabinolglyceuronsäure ist p-Cymol. Dies ist zwar a. a. O. bereits früher gezeigt worden, die betreffenden Daten mögen aber hier abermals Platz finden.

Berechnet für $C_{11}$	= 89.55%	$H_{14}$	= 10.45%
Gefunden	89.07		10.26

Dass dieser Kohlenwasserstoff gerade p-Cymol ist, wurde dadurch erwiesen, dass derselbe durch Oxydation mit Permanganat nach Wallach in p-Oxyisopropylbenzoesäure vom Schmelzpunkt 155—156° übergeführt werden kann und ferner dadurch, dass derselbe beim Verfüttern an Kaninchen durch den Thierkörper in p-Cuminsäure übergeführt wird. Bei der Oxydation der Sabinolglyceuronsäure mit Permanganat in der Kälte entsteht ein Gemenge zweier Säuren, deren eine — Benzoesäure — in Wasser leichter, deren andere in Wasser schwer löslich ist. Die erstere wird als Benzoesäure durch ihren Schmelzpunkt 121—122° und durch die Analyse erkannt.

Berechnet für $C_7H_6O_2$	: $C_7$ = 68.8%	$H_6$	= 4.99%
Gefunden	68.93		5.06

Die schwerer lösliche Säure schmilzt bei 198° und liefert Werthe, welche am besten auf  $C_{11}H_{10}O_4$  oder  $C_{14}H_{14}O_5$  stimmen.

Berechnet für	C	H
$C_{11}H_{10}O_4$	64.1	4.8
$C_{14}H_{14}O_5$	64.1	5.3
Gefunden	64.18	4.94
	64.4	5.47

## 6. Verfütterung von Thujon.

Die Thujonhydratglycuronsäure krystallisirt zwar nicht selbst, wohl aber ihr Kalisalz, welchem die Zusammensetzung  $C_{16}H_{25}O_8K$  zukommt.<sup>1)</sup>

Berechnet für $C_{16}H_{25}O_8K$ :	C = 50,0 %	H = 6,5 %	K = 10,2 %
Gefunden I	50,42 %	7,22 %	9,69 %
II	50,28 %	7,09 %	9,89 %

Die Spaltung der Thujonhydratglycuronsäure mit Salzsäure ergibt neben Glycuronsäure ein Oel, welches bei direkter Destillation zum grössten Theil unter  $180^\circ$  übergeht und bei der Destillation über Natrium sich als bei  $170\text{--}180^\circ$  siedendes Cymol erweist.

Berechnet für $C_{10}$ =	89,55 %	$H_{14}$ =	10,45 %
	85,56 %		11,28 %

<sup>1)</sup> Diese Verbindung ist bereits im Arch. für exper. Path. und Pharm. Bd. 45, S. 120 beschrieben, dort aber noch als thujonoxydglycuronsäures Kali  $C_{16}H_{23}O_8K$  angesprochen, obwohl auch dort schon ein höherer Wasserstoffgehalt angegeben ist. †