

Ueber das Verhalten von Carvon und Santalol im Thierkörper.

Von

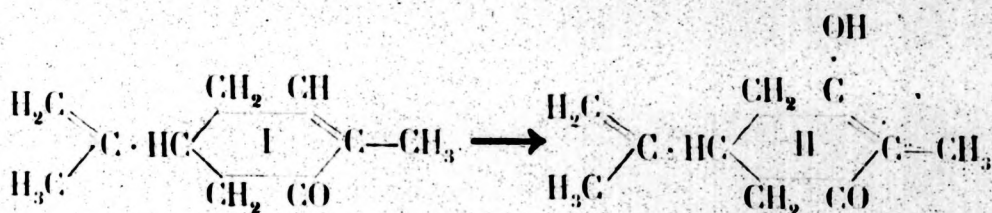
Dr. med. **Herm. Hildebrandt.**

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 22. August 1902.)

1. Carvon $C_{10}H_{14}O$.

Unlängst hat C. Harries¹⁾ die Beobachtung gemacht, dass Carvon I beim längeren Schütteln mit Barythydrat und wenig Methylalkohol in Gegenwart von Luft oder Sauerstoff in einen schön krystallisirenden Körper II vom Schmelzpunkt 185—187° übergeht, der durch Aufnahme von einem Atom Sauerstoff auf das Molekül des Carvons entstanden ist.



Während Carvon selbst in Folge seiner Keton-Natur einer directen Paarung mit Glycuronsäure nicht zugänglich ist, konnte das Oxydationsproduct vermöge seiner Hydroxylgruppe direct die Paarung eingehen und unter der Voraussetzung, dass es auch im Organismus nach Darreichung von Carvon entsteht, die entstandene gepaarte Verbindung in beiden Fällen die gleiche sein, d. h. es konnte die gleiche Verbindung entstehen, gleichviel ob man Carvon oder sein Oxydationsproduct verabreicht.

Die Darreichung grösserer Mengen von Carvon an Kaninchen wurde sehr erschwert durch die starke Giftigkeit. Schon 0,5 g pro Kilo waren tödtlich und zwar trat bei Vermeidung übermässig grosser Dosen die giftige Wirkung nicht unmittelbar

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges., 34, Nr. 10, S. 2105. (1901.)

nach der Eingabe ein, sondern äusserte sich erst am folgenden Tage. Die Art der Wirkung erinnerte entfernt an die des Thujons,¹⁾ unterschied sich aber ferner dadurch von ihr, dass das durch ununterbrochene Krämpfe charakterisirte Vergiftungsbild beherrscht wurde durch einen frühzeitig eintretenden Betäubungszustand, welcher meist Tage lang anhielt. Durch Zusatz von zwei Theilen Olivenöls war es möglich, die giftige Wirkung des Carvons etwas zu vermindern. Kochte man den nach Darreichung des Carvons gelassenen Harn mit Mineralsäure, so reducirte er Fehling'sche Lösung; ins Destillat gingen in spärlicher Menge ölige Antheile, welche in Alkali löslich, diesem nur zum Theil durch Aether entzogen werden konnten und demnach zum Theil als phenolartige Körper zu betrachten sind. Der grösste Theil des Spaltungsproductes aber ging nicht über und konnte dem Kolbeninhalte durch Aether entzogen werden. Auch dieser Antheil war in Alkali löslich; durch Aether konnten nur Spuren der alkalischen Lösung entzogen werden. Da die Phenole des Harnes durch die Destillation entfernt waren, so konnte in dem Spaltungsproducte das Oxydationsproduct von Harries vorliegen. Es gelang jedoch nicht, den Körper krystallinisch zu erhalten, vielmehr schied er sich stets ölig ab. Es deutete dies darauf hin, dass keine Identität mit dem Harries'schen Körper bestand, obschon mit der Möglichkeit zu rechnen war, dass das Kochen mit Schwefelsäure den Körper verändert habe. Indess hat sich mir das nach dem Verfahren von Harries hergestellte Oxydationsproduct als relativ widerstandsfähig beim Kochen mit Schwefelsäure erwiesen. Nach seiner Darreichung traten im Harn gepaarte Glycuronsäuren auf, und es gelang mir, durch Spaltung dieser das krystallinische Product unverändert wieder zu gewinnen.

Die Versuche betreffs der Giftigkeit des Carvons und seines Oxydationsproductes ergaben Folgendes: 3,8 cg Carvon in 0,5 Olivenöl gelöst, wurden einer weissen Maus subcutan injicirt und führten in kürzester Zeit unter heftigen Krämpfen

1) Arch. f. exp. Pharm. 45. (1901.)

und Betäubung den Tod herbei: 2,2 cg waren zunächst ohne ausgesprochene acute Wirkung, nach einigen Stunden aber trat ein Betäubungszustand ein, der noch am nächsten Tage andauerte, unter nebenher auftretenden Krampferscheinungen, in welchen das Thier zu Grunde ging. Das Oxydationsproduct von Harries war nur in warmem Olivenöl löslich, fiel aber beim Erkalten in feiner Vertheilung aus. Nach Injection der 3,8 cg Carvon entsprechenden Menge von 4,3 cg trat keine acute Wirkung auf, doch wurde das Thier am nächsten Tage todt gefunden. 2,5 cg — entsprechend 2,2 cg Carvon — mit kohlensaurem Natron gelöst, erwiesen sich hingegen als acut giftig. Im ersten Versuche war offenbar die Resorption gegenüber der Carvonlösung eine langsamere, im letzteren eine schnellere; im Ganzen dürfte hiernach die Giftigkeit beider Körper keine erheblich verschiedene sein. Demgegenüber zeichnete sich das von mir durch Spaltung der Glycuronsäureverbindung des Carvons erhaltene Product durch eine geringere Giftigkeit aus. Indes war die Ausbeute an Material zu gering, als dass eine nähere Untersuchung des Spaltungsproductes sich hätte ermöglichen lassen.

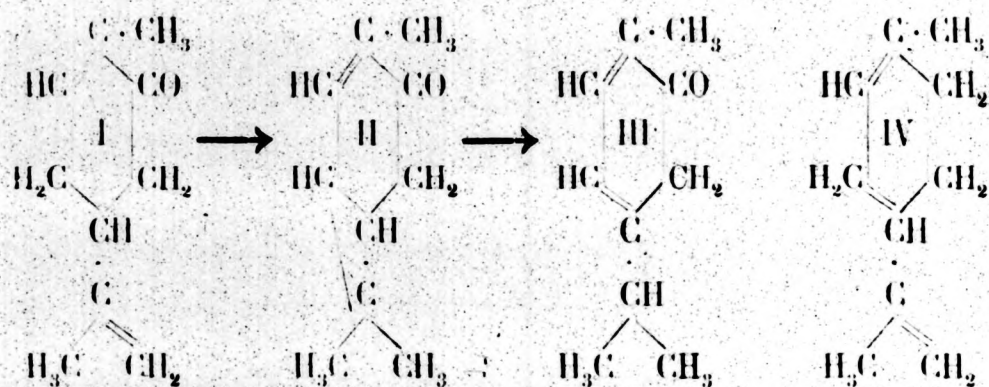
Immerhin war es mir von Interesse, zu ermitteln, ob in dem Spaltungsproducte der Glycuronsäureverbindung des Carvons etwa Körper ganz anderer Art vorliegen, die aber chemisch in naher Beziehung zu Carvon stehen, nämlich Carvacrol und Limonen bezw. ein Abkömmling des letzteren.

Carvon geht beim Erhitzen mit Kalihydrat, Phosphorsäure oder Ameisensäure¹⁾ in das isomere Carvacrol über, weshalb man annimmt, dass in dem Carvon die CO-Gruppe, wie die OH-Gruppe im Carvacrol in Ortho-Stellung zur Methylgruppe sich befindet. Nun vermag Carvacrol direct die Paarung mit Glycuronsäure einzugehen, wie ich²⁾ früher beobachtete, und kann im Destillate des mit Mineralsäure gekochten Harnes durch die charakteristische Grünfärbung seiner alkoholischen Lösung mit Eisenchlorid erkannt werden. Dem Destillate des

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 32, S. 1517.

2) Arch. f. exper. Pharm. u. Path. 44. (1900.)

nach Carvoneingabe gewonnenen schwefelsäurehaltigen Harnes kann, wie ich bereits oben ausführte, ein Theil durch Aether aus alkalischer Lösung entzogen werden. Nach Jahns¹⁾ kommt gerade dem Carvacrol diese Eigenschaft zu; dennoch vermochte ich nicht den Nachweis von Carvacrol zu führen. Immerhin konnte es sich um ein Zwischenproduct zwischen Carvon und Carvacrol handeln. Nach Klages²⁾ vollzieht sich der Uebergang von Carvon (I) in Carvacrol in der Art, dass zunächst Eucarvon (II) entsteht, dessen Trimethylenring unter Herstellung einer zweiten Kernverbindung aufgespalten wird:



Die dritte Bindung würde dann durch Umlagerung der Keto- in die Oxy-Gruppe zu Stande kommen. Auch Eucarvon geht beim Kochen mit Ameisensäure in Carvacrol über. Keines der von mir nach Carvon-Darreichung erhaltenen Spaltungsproducte hatte die Eigenschaft, durch Kochen mit Ameisensäure Carvacrol zu liefern. — Tschugaeff³⁾ hat neuerdings den Uebergang von Carvon in Limonen (IV) bewirkt, indem er vom Dihydrocarveol, einem Reductionsproducte des Carvons, ausging. Die Bildung von Limonen im Thierkörper möchte ich jedoch aus dem Grunde ausschliessen, weil es mir gelang, nach Eingabe von Limonen aus den mittelst Wasserdampf erhaltenen Destillationsproducten des mit Mineralsäure versetzten Harnes ein krystallisirtes Phenol vom Schmelzpunkt 115° zu gewinnen, welches dem von E. Fromm und mir¹⁾ nach Darreichung von Phellandren aufgefundenen entsprechen dürfte.

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 15, S. 816.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 32, S. 1520.

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 32, S. 3332; 33, S. 735.

4) Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 591. (1901.)

das jedoch nach Carvondarreicherung nicht entsteht. Ob es zur Bildung des von Genvresse¹⁾ beschriebenen Alkohols Limonenol $C_{10}H_{16}O$ kommt, muss ich dahin gestellt sein lassen, da die nach Fütterung von Limonen erhaltenen Destillationsproducte zu gering sind,²⁾ um das zu einer näheren Untersuchung erforderliche Material zu gewinnen.

Nach alledem möchte ich es als wahrscheinlich bezeichnen, dass Carvon im Thierkörper in ein alkalilösliches Oxydationsproduct übergeht, das, ebenso wie das durch Autoxydation nach Harries erhältliche, einer Paarung im Thierkörper mit Glycuronsäure fähig ist, aber nicht krystallinische, sondern ölige Beschaffenheit zeigt und nach seinem Verhalten zu Brom als eine ungesättigte Verbindung sich charakterisirt. Die Oxydation mag hier an einer anderen Stelle des Ringes erfolgt sein.

Meine Bemühungen, die gepaarten Verbindungen des Carvons und seines Oxydationsproductes rein darzustellen, sind ohne Erfolg geblieben. (Vergl. die folgende Abhandlung.)

Auch durch das Oxydationsverfahren mit Kaliumpermanganat³⁾ gelang es mir nicht, zu fassbaren Oxydationsproducten zu kommen. Es war mir im Besonderen nicht möglich, zur Oxyterpenylsäure⁴⁾ $C_8H_{12}O_5$ zu gelangen, welche durch Oxydation von Carvon erhalten wird. Auch hier wird nicht der ganze Glycuronsäurerest durch Kaliumpermanganat wégoxydirt.

2. Santalol $C_{15}H_{26}O$ bzw. $C_{15}H_{24}O$.

Unter Santalol⁵⁾ versteht man die über 300° siedenden sesquiterpenalkoholischen Bestandtheile des ostindischen Sandelholzöles. Zu den Versuchen bezüglich des Schicksals des Santalols im Thierkörper diente ein mir von der Firma Heine & Co. in Leipzig überlassenes reines Santalol. Wegen seiner Zähflüssigkeit wurde es mit dem dritten Theil Olivenöl

1) Cp. rend. de l'Acad. d. sc. 132.

2) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 45. (1900.)

3) Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 591. (1901.)

4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, S. 3333; 28, S. 2148.

5) v. Soden, Arch. d. Pharm. 238, 353.

versetzt, was das Abfliessen durch die Schlundsonde erleichterte. Eine tägliche Gabe von 2 g wurde von grossen Kaninchen wochenlang vertragen. Bei Anwendung grösserer Dosen machte sich keine acute Wirkung geltend, wohl aber kam es zu einer durch verminderte Nahrungsaufnahme und zunehmende Schwäche der Thiere charakterisirten Intoxication: bei der Section fanden sich ähnliche Veränderungen, wie ich sie mehrfach bei Körpern der Terpenreihe beobachtet und beschrieben habe.

Der von den Thieren gelassene Harn wurde erst mit neutralem, dann mit basischem Bleiacetat gefällt; im zweiten Bleiniederschlag konnte ich eine gepaarte Glycuronsäure nachweisen, ohne dass es zunächst gelang, sie zu isoliren, bis ich in der Löslichkeit des Kalisalzes der gepaarten Verbindung in siedendem absoluten Alkohol ein Mittel fand, um die Verbindung von den ihr anhaftenden Harnbestandtheilen zu befreien.

Der eingeschlagene Weg war folgender: Der mit destillirtem Wasser fleissig ausgewaschene zweite Bleiniederschlag des Harnes wurde in die Kaliverbindung übergeführt und zwar entweder durch Behandeln mit H_2S und Neutralisiren mit Kalihydrat oder über das Barytsalz durch Umsetzung dieses mit Kaliumsulfat. Die erhaltene Lösung wurde eingedampft, im Vacuum völlig getrocknet und nunmehr mit siedendem absoluten Alkohol extrahirt. Der erste Auszug liess beim Abkühlen eine Substanz sich ausscheiden, die noch stark braun gefärbt war und deshalb verworfen wurde. Die Extraction mit neuen Mengen Alkohol wurde so lange fortgesetzt, bis keine Aufnahme von Substanz mehr erfolgte, d. h. der Alkohol beim Erkalten klar blieb. Die heiss filtrirten alkoholischen Extracte schieden beim Abkühlen einen weisslichen Niederschlag aus, der sich nach einigen Stunden am Boden des Gefässes gut absetzte. Die decantirte überstehende Flüssigkeit wurde durch Abdestilliren eingeengt und auf diese Weise neue Mengen zur Ausscheidung gebracht. Die vereinigten Abscheidungen wurden schnell abgesaugt, mit Aether gewaschen und ins Vacuum über Schwefelsäure gebracht. Bei langsamem Operiren beginnt die Substanz sich braun zu färben in Folge ihrer beträchtlichen,

wasseranziehenden Eigenschaften. Beim Stehen an der Luft, auch im Trockenschrank bei 100°, zerfliesst sie bald gänzlich. Bringt man den in Alkohol suspendirten Niederschlag auf einem Objectträger unter schwache Vergrößerung, so sieht man gleichmässige, gruppenförmig angeordnete Gebilde, die beim Verdunsten des Alkohols stark quellen und zusammenfliessen. Auch bei starker Vergrößerung ist eine deutliche krystallinische Structur nicht zu erkennen. Immerhin erhält man den Eindruck, dass es sich um eine einheitliche Substanz handelt. Ich bin vergeblich bemüht gewesen, andere krystallinische Salze der Säure darzustellen. Behandelt man normalen Harn in der angegebenen Weise, so erhält man keinen derartigen Körper. Bei Harnen, die ich nach Fütterung von Camphen ebenso verarbeitete, erhielt ich ein Salz, das sich als die Glycuronsäureverbindung des Camphenols erwies, über die ich demnächst im Verein mit E. Fromm Näheres mittheilen werde.

Erhitzt man eine Spur der so gewonnenen Substanz auf dem Platinbleche, so bläht sie sich zunächst stark auf unter Braunfärbung und verbrennt fast vollständig. Ausser Kali konnten keine anorganischen Bestandtheile nachgewiesen werden. Kocht man die Substanz mit Schwefelsäure, so bräunt sich alsbald die Lösung, und es entwickelt sich ein aromatischer Geruch. In das Destillat gehen ölige Massen über, die zum grössten Theile in Alkali löslich sind und diesem nach dem Ansäuern mit Aether entzogen werden können. Es gelang nicht, ein krystallinisches Product zu erhalten; doch konnte ich aus dem Verhalten zu Brom feststellen, dass es sich um eine ungesättigte Verbindung handelt. Mit dem ursprünglichen Santalol war die Substanz, wie aus dem Angeführten erhellt, nicht identisch. Ich habe darauf verzichtet, grössere Mengen des Spaltungsproductes darzustellen, da es nach den Untersuchungen von E. Fromm und mir¹⁾ wahrscheinlich ist, dass das nicht zu umgehende Kochen mit Schwefelsäure die Spaltungsproducte verändert. Die nach dem Abdestilliren des Spaltungsproductes verbleibende Lösung reducirte Fehling'sche Lösung,

1) Diese Zeitschrift, Bd. XXXIII, S. 5.

drehte rechts und gab auch die sonstigen Reactionen der Glycuronsäure.

Zur Verbrennung der Verbindung bediente ich mich zunächst eines Präparates, welches mehrere Tage im Vacuum über Schwefelsäure aufbewahrt worden war.

Es ergaben sich Werthe, welche am besten auf $C_{16}H_{26}K_2O_{10}$ oder $C_{16}H_{24}K_2O_{10}$ stimmen.

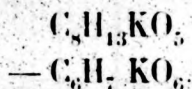
| Berechnet für: | C | H | K |
|-------------------------|--------|-------|--------|
| $C_{16}H_{26}K_2O_{10}$ | 42,02% | 5,70% | 17,10% |
| $C_{16}H_{24}K_2O_{10}$ | 42,29% | 5,28% | 17,18% |
| Gefunden: | 41,87% | 5,47% | 17,31% |

Weitere Verbrennungen wurden ausgeführt mit Substanz, welche nach mehrtägigem Stehen im Vacuum ausserdem im Trockenschrank bei 100° bis zur Gewichtconstanz getrocknet war. Ich erhielt jetzt für C und K, dem Verluste von Wasser entsprechend, höhere Werthe, welche auf $C_{16}H_{24}K_2O_9$ oder $C_{16}H_{22}K_2O_9$ stimmen.

| Berechnet für: | C | H | K |
|----------------------|--------|-------|--------|
| $C_{16}H_{24}K_2O_9$ | 43,83% | 5,47% | 17,80% |
| $C_{16}H_{22}K_2O_9$ | 44,03% | 5,04% | 17,88% |
| Gefunden: | 43,74% | 5,93% | 17,48% |
| | 43,75% | 5,63% | 17,63% |

Das Kalium wurde als SO_4K_2 besonders bestimmt: die Verbrennung mit Bleichromat ausgeführt, wobei die gesammte CO_2 übergeht.

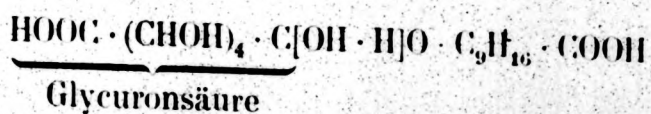
Die gefundenen Werthe gestatten an sich die Annahme der Hälfte des oben zu Grunde gelegten Moleküls: da aber Glycuronsäure in der Substanz enthalten ist, so würde die Rechnung führen zu:



Hätte Santalol direct sich mit Glycuronsäure gepaart, so würde sich für das Paarungsproduct ergeben: $C_{21}H_{33}O_7K$ mit 57,79% C. Nimmt man an, dass ausserdem eine CH_3 -Gruppe des Santalols zu $COOH$ oxydirt worden sei — vergl. das Verhalten des Citral im Thierkörper —, so würde sich ergeben: $C_{21}H_{30}O_9K_2$, welche Formel 50% C erfordern würde. Die gefundenen Werthe für das Kalisalz der gepaarten Verbindung

zeigen vielmehr, dass Santalol eine erhebliche Verkleinerung seines Moleküls erfahren hat. Hierzu führt folgende Berechnung:

Die wasserfreie gepaarte Säure hat die Zusammensetzung $C_{16}H_{26}O_9$. Unter der Annahme, dass der zweite Säurerest durch Oxydation von CH_3 zu $COOH$ entstanden ist, lässt sie sich folgendermaassen schreiben:



Die bei der Spaltung mit Mineralsäure entstehende Verbindung $HO \cdot C_9H_{16} \cdot COOH$, deren $COOH$ -Gruppe die Alkalilöslichkeit (cf. oben) bedingen dürfte, würde durch Oxydation entstanden sein aus $HO \cdot C_9H_{16} \cdot CH_3$ und dieses aus dem Sesquiterpenalkohol $C_{15}H_{25}OH$ durch Abspaltung des Complexes C_5H_6 .

Legt man vorstehender Rechnung die Zusammensetzung $C_{16}H_{24}O_9$ für die gepaarte Säure zu Grunde, so würde aus der Formel $C_{15}H_{23}OH$ für den Sesquiterpenalkohol Santalol ebenfalls unter Abspaltung von C_5H_6 ein Terpenalkohol $HO \cdot C_9H_{11} \cdot CH_3$ sich ableiten lassen.

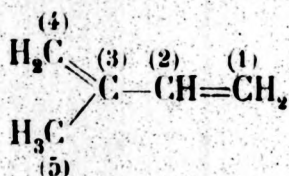
Welche der beiden Formeln für Santalol die richtige ist, ist zur Zeit noch unentschieden. Gegen die Annahme, dass etwa Santalol ein Gemisch mit Kohlenwasserstoffen, wie etwa $C_{10}H_{20}O$ und C_5H_8 sei, wobei nur das grössere Molekül im Organismus die besprochene Veränderung durchmache, spricht, abgesehen vom Siedepunkte, auch der Umstand, dass Santalol sich quantitativ acetyliren lässt und ein auf $C_{15}H_{25}COOCH_3$ oder $C_{15}H_{25}COOCH_3$ stimmendes Acetat gibt. Wird Santalol mit Permanganat oxydirt, so entsteht eine Säure: $C_{13}H_{19}O_2$. Ich verdanke diese Mittheilung der Firma Heine & Co. in Leipzig.

Ueber die Constitution der Sesquiterpene weiss man so gut wie nichts. Nach Schreiner und Kremers¹⁾ sind mehrere Gruppen möglich, je nachdem die Structur kettenförmig ist, oder einen oder mehrere Ringe aufweist. O. Wallach²⁾ wies

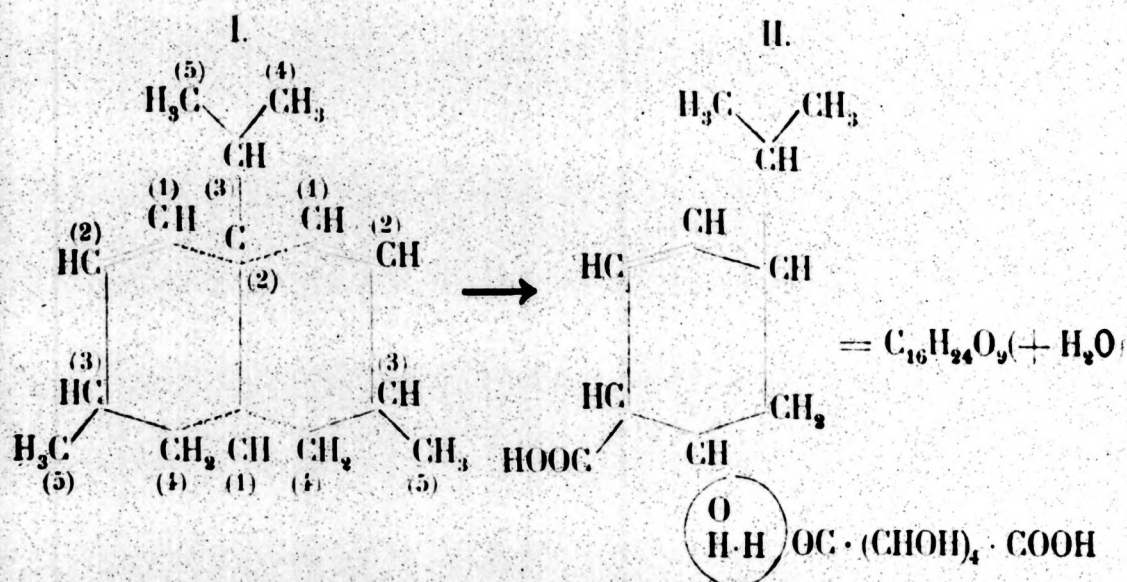
1) Pharm. Archives 4. 141 u. 161. (1901.)

2) Ann. d. Ch. 239. S. 48 At.

darauf hin, dass die Polyterpene ebenso wie die Terpene sich aus dem Penten C_5H_8 aufbauen können. Das bekannteste Penten, das Isopren, zeigt nach Wallach eine den Isoamylverbindungen entsprechende Kohlenstoffverkettung:



Ein solcher Bau des Isoprens lässt eine Polymerisation auch zu Sesquiterpenen verständlich erscheinen. Es sei hier die von Wallach für ein Sesquiterpen beispielsweise aufgestellte Constitutionsformel (I) beigefügt, in welcher die aus den verschiedenen Isoprenmolekülen stammenden C-Atome durch die Numerirung und ausserdem die Componenten durch Punktirung kenntlich gemacht sind:



Von dieser Formel gelangt man leicht zu einem um C_5H_6 ärmeren Körper, wenn man den einen der beiden Ringe sich abgespalten denkt und an den Stellen der Abspaltung Anlagerung von je einem H-Atome, wie es die Formel II veranschaulicht, in der auch den übrigen Veränderungen Rechnung getragen ist, nämlich der Oxydation von CH_3 zu $COOH$ und der Anlagerung der Glycuronsäure an das alkoholische Hydroxyl.

Durch Annahme von weiteren zwei H in der Wallach'schen Formel würde sich leicht die um 2 H reichere Formel für die Säure construiren lassen.

Das neuerdings von v. Soden und Rojahn¹⁾ aus dem westindischen Sandelholzöle gewonnene Amyrol — auch ein Sesquiterpenalkohol — habe ich ebenfalls untersucht; doch gelang es mir nicht, zu einem analogen Stoffwechselproducte zu gelangen.

Ueber die nach Darreichung von Sandelöl im Harne auftretenden Substanzen liegen Untersuchungen von W. Caro²⁾ vor, welcher das Vorhandensein gepaarter Glycuronsäuren erkannte und vermuthet, dass die Sesquiterpenalkohole des Sandelöles den Paarling bilden.

1) Pharm. Ztg. 45. S. 878. (1900.)

2) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 46. (1901.)