

Ueber das Schicksal einiger cyclischer Terpene und Kampfer im Thierkörper.

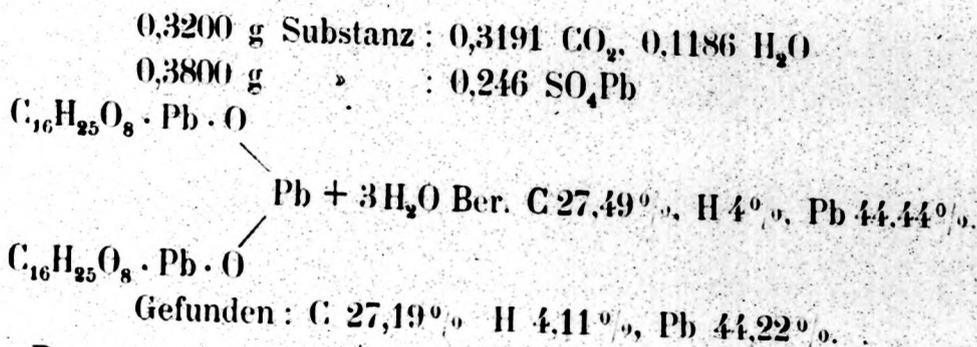
Von
Dr. med. **Herm. Hildebrandt.**

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

(Der Redaction zugegangen am 22. August 1902.)

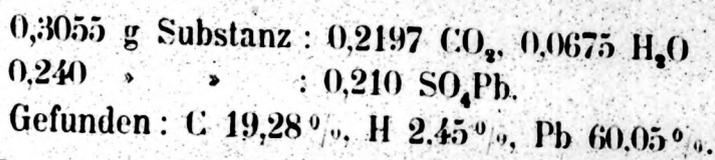
Bei den meisten Körpern der Terpenereihe führte das in der vorigen Abhandlung mitgetheilte Alkoholverfahren zu keinem Resultat, indem sich aus der alkoholischen Lösung die Kalisalze nur wenig, zum Theil als zähe Massen oder gar nicht abschieden. Auch hier enthielt aber der alkoholische Auszug reichliche Mengen der gepaarten Verbindung. Der nach dem Verjagen des Alkohols erhaltene Rückstand wurde in destillirtem Wasser gelöst: die Lösung gab mit neutralem Bleiacetat versetzt einen meist geringfügigen braun gefärbten Niederschlag. In dem Filtrate erzeugte basisches Bleiacetat hingegen eine reichliche Fällung, welche sich gut absetzte und wiederholt mit destillirtem Wasser ausgewaschen wurde. Ich habe auf diese Weise bei mehreren Körpern, deren gepaarte Verbindungen ich bisher vergeblich rein darzustellen bemüht war, Bleisalze gewonnen, deren Analyse Werthe ergab, aus denen sich gewisse Folgerungen hinsichtlich der Beziehung zwischen chemischem Bau und Verhalten im Thierkörper ziehen lassen. Ich habe die Ergebnisse um so mehr für mittheilenswerth erachtet, weil die Art der Darstellung der Salze dafür garantierte, dass das Entstehen von Kunstproducten ausgeschlossen ist, wie es häufig bei der Einwirkung von Mineralsäuren in der Wärme der Fall ist.

Zunächst war festzustellen, wie derart entstehende Bleisalze gepaarter Glycuronsäuren zusammengesetzt sind. Zu diesem Zwecke habe ich das bereits früher von mir dargestellte und als solches durch die Analyse charakterisirte thujonhydratglycuronsaure Kali ¹⁾ $C_{16}H_{25}O_8K$ in das Bleisalz übergeführt. Die Lösung in destillirtem Wasser wurde zunächst mit neutraler Bleiacetatlösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr kam. Der entstandene geringfügige Niederschlag — die neutrale Bleiverbindung — wurde abfiltrirt. Im Filtrate erzeugte Bleiessig einen voluminösen Niederschlag, der sich gut absetzte, gewaschen und durch Absaugen getrennt wurde. Das so erhaltene Bleisalz konnte im Trockenschrank bei 100° stundenlang getrocknet werden, ohne dass es seine Eigenschaften verlor.



Das basische thujonhydratglycuronsaure Blei hat demnach eine dem basischen Bleiacetat $C_2H_3O_2 \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot C_2H_3O_2$ entsprechende Zusammensetzung.

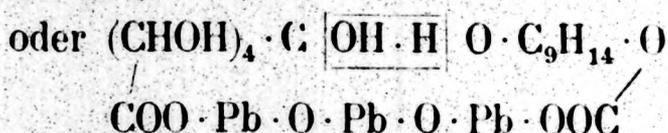
Das Material, welches mir zur Darstellung des thujonhydratglycuronsauren Kali ²⁾ gedient hatte und das nach dem Absaugen dieser Verbindung restirte, wurde vollständig getrocknet und sodann mit absolutem Alkohol ausgekocht. Das Filtrat trübte sich beim Erkalten. Der Verdampfungsrückstand wurde in der oben angegebenen Weise erst mit neutralem, dann mit basischem Bleiacetat gefällt. Das so erhaltene Bleisalz wurde analysirt.



1) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 45. Diese Zeitschr. Bd. XXXIII, S. 59 u. 594.

2) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 45. S. 120.

Wie diese Zahlen zeigen, liegt hier eine kohlenstoffärmere Verbindung vor. Die Zusammensetzung entspricht am besten der Formel $C_{16}H_{22}O_{10} \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb$



Man kann demnach annehmen, dass Thujon neben der Hydratation eine theilweise Oxydation eines CH_3 zu $COOH$ erfährt, wodurch eine zweibasische Säure entsteht, deren neutrales Bleisalz noch 2 $Pb \cdot O$ auf das Molekül aufnimmt, wobei es ins basische Salz übergeht. Dem nach der Abscheidung des thujonhydratglycuronsauren Kali verbliebenen Rückstande, der zweifellos noch einen Theil dieser Verbindung enthielt, war durch den siedenden Alkohol anscheinend nur das Kalisalz der zweibasischen Säure entzogen worden.

Ich habe sodann das camphenolglycuronsaure Kali, welches ich mittelst des Alkoholverfahrens gewonnen hatte (cf. vorige Abhandlung), über dessen Spaltungsproducte ich demnächst in Gemeinschaft mit E. Fromm berichten werde, in das basische Bleisalz übergeführt.

0,3545 g Substanz : 0,3448 CO_2 , 0,1015 H_2O

0,592 „ „ : 0,348 SO_4Pb .

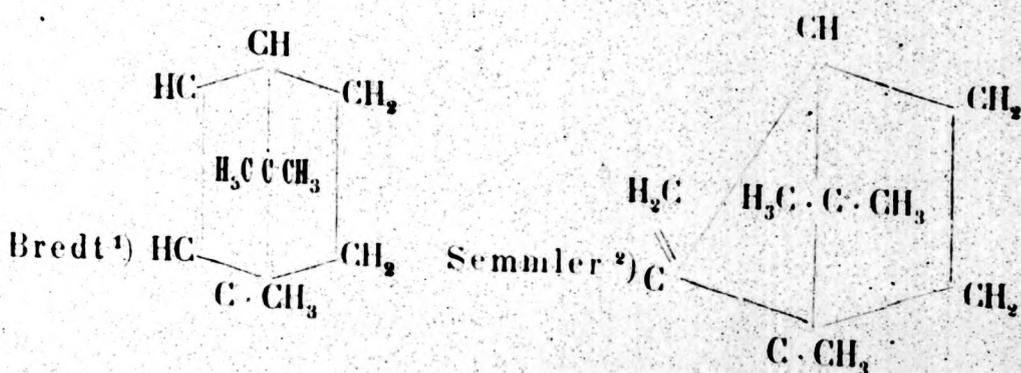
Gefunden: C 26,52%, H 3,18%, Pb 44,93%.

Das Bleisalz zeigt demnach die Zusammensetzung vom Typus $\begin{matrix} R \\ R \end{matrix} \rangle Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb$, entspricht also dem thujonhydratglycuronsauren Blei.

Die alkoholische Mutterlauge, aus der sich das camphenolglycuronsaure Kali abgeschieden hatte, enthielt noch gepaarte Verbindung. Der Alkohol wurde verjagt und aus dem Rückstande weiteres basisches Bleisalz gewonnen. Dieses Bleisalz erwies sich als ebenso zusammengesetzt, wie das direct aus reinem camphenolglycuronsauren Kali gewonnene.

Es geht hieraus hervor, dass, soweit die alkohollöslichen Antheile der Stoffwechselproducte berücksichtigt werden, Camphen im Organismus nur die eine Oxydation erfährt, welche zur Paarung mit Glycuronsäure erforderlich ist.

Für das Camphen werden gewöhnlich folgende Formeln angenommen :



Das Verhalten des Camphen im Thierkörper entspricht dem des Sabinen (cf. weiter unten), mit welchem jenes nach Semmler's Auffassung die doppelte Bindung in der Seitenkette gemein hat: Pseudo-Klasse der Terpene.

Nach Darreichung von Carvon $C_{10}H_{14}O$ erhielt ich einen alkoholischen Auszug, aus dem sich nur wenig in Form einer schmierigen Masse ausschied; aus dem nach Verjagen des Alkohols erhaltenen Rückstand gewann ich ein basisches Bleisalz, dessen Analyse Folgendes ergab:

0.3115 g Substanz : 0.2057 CO_2 , 0.0602 H_2O

0.23 g Substanz : 0.199 SO_4Pb .

Gefunden: C 18%, H 2.14%, Pb 59.32%.

Berechnet: C 18.73%, H 1.95%, Pb 60.58%.

Berechnet: C 18.76%, H 1.76%, Pb 60.70%.

$C_{16}H_{20}O_{10} \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb$

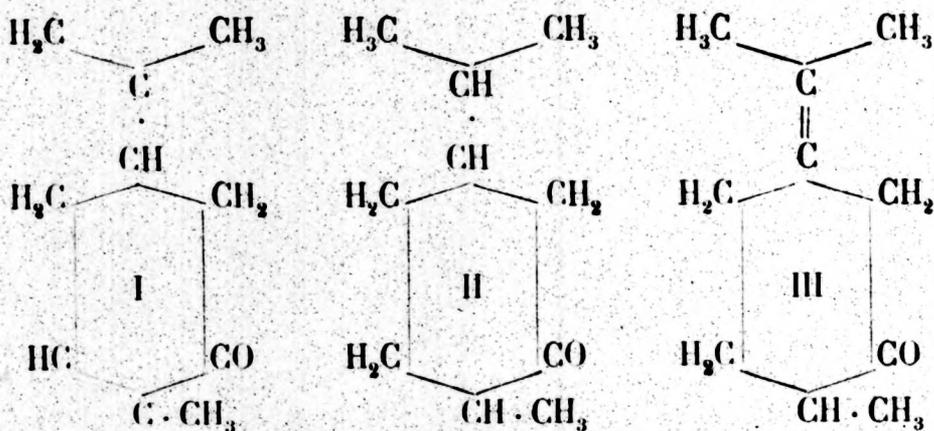
oder $C_{16}H_{18}O_{10} \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb$

d. h. je nachdem man eine Hydratation (wie bei Thujon) oder eine Oxydation des Carvon, in jedem Falle aber eine Oxydation von CH_3 zu $COOH$ annimmt.

Dem Carvon (I) (Ketodihydro-p-cymol) steht chemisch sehr nahe das Menthon (II) (Keto-hexahydro-p-cymol) $C_{10}H_{18}O$. Man kann es sich aus jenem entstanden denken, wenn man an Stelle der zwei doppelten Bindungen Anlagerung von je 2 Wasserstoffen annimmt.

1) Bredt, Ann. d. Chem. 310, 134.

2) Semmler, Ber. d. dtsh. ch. Ges. 33, 3423.



Menthon hat bei Weitem nicht mehr die giftige Wirkung des Carvon. Das erhaltene Bleisalz gab folgende Werthe :

0,3025 g Substanz : 0,2298 CO_2 , 0,0777 H_2O

0,1690 » » : 0,1350 PbSO_4

Gefunden : C 22,79%, H 2,85%, Pb 54,57%.

Für die Formel $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Pb} \cdot \text{O} \cdot \text{Pb} \cdot \text{O} \cdot \text{Pb}$ berechnen sich C 18,65% , H 2,33% , Pb 60,35%.

Hier weichen die gefundenen Werthe erheblich von der vermutheten Formel ab.

Für das nach Pulegon (III)-Darreichung gewonnene Bleisalz resultirten ebenfalls höhere Kohlenstoffwerthe.

0,3011 g Substanz : 0,2470 CO_2 , 0,0745 H_2O

0,6380 » » : 0,485 SO_4Pb .

Gefunden : C 22,37%, H 2,74%, Pb 51,92%.

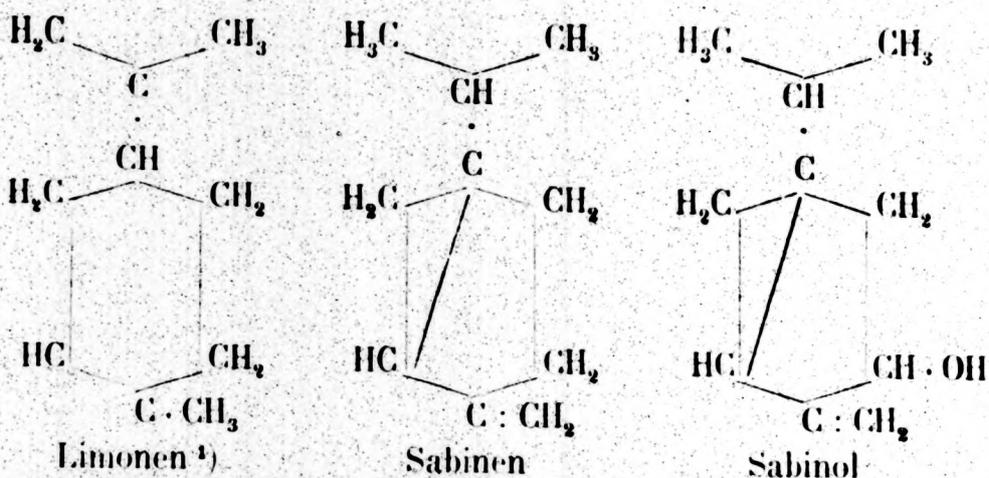
Nach Darreichung von Fenchon gewonnenes Bleisalz :

0,3055 g Substanz : 0,2388 CO_2 , 0,0695 H_2O

0,3140 » » : 0,244 SO_4Pb .

Gefunden : C 21,32%, H 2,52%, Pb 53,08%.

Bemerkenswerth ist, dass die procentische Zusammensetzung der Bleisalze dieser drei karbonylhaltigen Kampherarten so nahe übereinstimmende Werthe zeigt. Mit Rücksicht auf das beim Thujon — ebenfalls einer karbonylhaltigen Kampherart — Ermittelte (cf. oben) erscheint es mindestens wahrscheinlich, dass den hier besprochenen Bleisalzen noch die Verbindung vom Typus $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{Pb} \cdot \text{O} \cdot \text{Pb} \cdot \text{O} \cdot \text{Pb} \end{array}$ anhaftet, wie sie durch Umsetzung des reinen thujonhydratglycuronsauren Kali erhalten wurde, um so mehr als das Material bei Menthon, Pulegon, Fenchon beide Arten Säuren enthalten musste, falls deren Bildung statthatte. Für das Fenchon ist jedenfalls



Nach den Untersuchungen von Semmler²⁾ haben wir im Sabinen einen Sechsring, in p-Stellung eine Isopropyl- und Methylene-Gruppe vor uns, während Limonen mit einer doppelten Bindung im Kern in p-Stellung zur Isopropylgruppe eine Methylgruppe trägt, welche, wie es scheint, im Organismus zum grössten Theil zu COOH oxydirt wird unter gleichzeitigem Angriff der Oxydation an einer anderen Stelle des Moleküls, wodurch die Paarung mit Glycuronsäure ermöglicht wird, während Sabinen im Wesentlichen nur die letztere Veränderung erfährt.

Nach Semmler³⁾ ist dem hier besprochenen Ortho-Limonen ein recht grosser Theil Pseudo-Limonen mit der doppelten Bindung in der Seitenkette beigemischt.

Da sich dieses im Organismus analog dem Sabinen verhalten dürfte, so würde sich die etwas zu hohe Zahl für C und die zu niedrige für Pb unschwer erklären. Andererseits könnten dem Sabinen, welches mir vorlag, andere Terpene von der Orthoform (doppelte Bindung im Kern) beigemischt gewesen sein,⁴⁾ womit sich auch hier die nicht völlige Uebereinstimmung erklären würde.

Nach Darreichung von Sabinol, welches nach Semmler eine dem Sabinen analoge Structur zeigt — es ist ein Hydroxylderivat des Sabinen — gewann ich ein Bleisalz von folgender Zusammensetzung :

1) Tiemann u. Semmler. Ber. d. deutsch. ch. Ges. Bd. 28, S. 2145

2) Semmler. Ber. d. deutsch. ch. Ges. Bd. 35, S. 2045.

3) Semmler. Ber. d. deutsch. ch. Ges. Bd. 33, S. 1457.

4) Semmler l. c. S. 1462.

0,303 g Substanz : 0,2810 CO₂, 0,0830 H₂O

0,338 „ „ : 0,243 SO₄Pb.

Gefunden : C 25,29%, H 3,04%, Pb 48,81%.

Die Werthe stimmen sehr nahe mit den nach Darreichung von Sabinen erhaltenen überein (cf. oben). Gleichwohl wäre es nicht zulässig, anzunehmen, dass im Organismus das Terpen in denselben Alkohol durch Oxydation übergegangen sein müsse; es kann vielmehr die Oxydation an einer anderen Stelle des Moleküls erfolgt sein. Für die Verschiedenheit im gedachten Sinne spricht auch der Umstand, dass nach den Untersuchungen von E. Fromm und mir¹⁾ durch Oxydation der Sabinolglycuronsäure und der Sabinolglycuronsäure mittelst Kaliumpermanganat ganz verschiedenartige Säuren erhalten wurden.

Schliesslich habe ich noch das Material verarbeitet, aus dem sich das Kalisalz der nach Darreichung vom Santalol gewonnenen gepaarten Verbindung (cf. vorige Mittheilung) abgeschieden hatte. Ich gewann ein Bleisalz, dessen Zusammensetzung folgende war :

0,3420 g Substanz : 0,2969 CO₂, 0,0851 H₂O

0,556 „ „ : 0,336 SO₄Pb.

Gefunden : C 23,64%, H 2,76%, Pb 41,28%.

Die erhaltenen Zahlen weichen ganz erheblich ab von denen, welche die Zusammensetzung des basischen santalolglycuronsauren Bleies erfordert (ca. 34% C), was dem entspricht, was bei der Untersuchung des Kalisalzes der nach Santaloldarreichung auftretenden gepaarten Verbindung ermittelt wurde (cf. vorige Mittheilung).

In Berücksichtigung des Umstandes, dass mehrere Verbindungen der Terpenreihe sich nicht vom p-, sondern vom m-Methylisopropylbenzol ableiten, wollte ich es nicht unterlassen, auch das Schicksal dieses Körpers im Organismus zu untersuchen, nachdem festgestellt ist, dass das p-Cymol im Organismus durch Oxydation der CH₃ zu COOH in Cuminsäure übergeht. Man kann diese entweder durch Destillation des mit Mineralsäure angesäuerten Harnes²⁾ in der Vorlage

1) l. c. S. 592 ff.

2) Arch. f. exp. Pharm. Bd. 45.

gewinnen oder mittelst des Bleiverfahrens. Wenn man den gut gewaschenen Bleiniederschlag des Harns in der Wärme mit H_2S zerlegt und filtrirt, so scheidet sich nach einiger Zeit die Cuminsäure im Filtrate aus.

Nach Verabreichung des im leichten Harzöle natürlich vorkommenden m-Cymols lieferte die Destillation des mit Mineralsäure versetzten Harnes lediglich ein öliges Product, das ich nicht krystallinisch erhalten konnte. Bei Anwendung des Bleiverfahrens schied sich ebenfalls keine der Cuminsäure analoge Säure aus. Vielmehr lag eine gepaarte Glycuronsäure vor, deren Isolirung mir bisher nicht gelang. Ich habe daher das bei den oben behandelten Körpern mit Erfolg angewandte Verfahren auch beim Stoffwechselproducte des m-Cymol benutzt.

0,316 g Substanz : 0,2500 CO_2 , 0,0693 H_2O

0,338 » » : 0,263 SO_4Pb

0,265 » » : 0,203 SO_4Pb

Gefunden : C 21,57%, H 2,43%, Pb 52,80%

Berechnet : C 19,06%, H 1,78%, Pb 61,66%

für $C_{10}H_{18}O_9 \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb$

oder $(CHOH)_4 \cdot C \cdot OH \cdot HO \cdot C_9H_{10} \cdot O$

\cdot
COO $\cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot O \cdot Pb \cdot OOC \cdot$
 \cdot

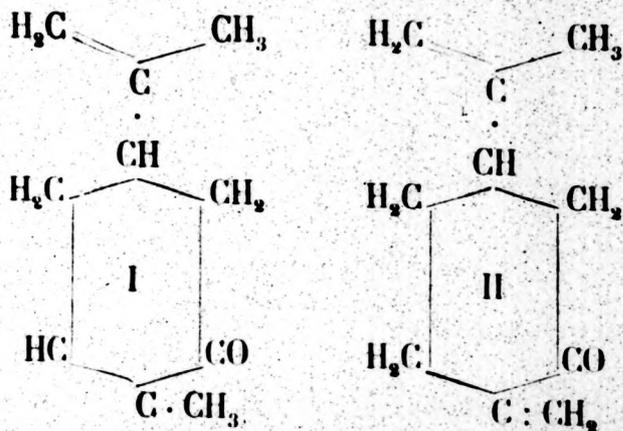
Von dieser Formel, welche eine Oxydation zum Zwecke der Paarung und eine Oxydation von CH_3 zu $COOH$ voraussetzt, weichen die erhaltenen Werthe nicht unbeträchtlich ab. Es dürfte dies damit zusammenhängen, dass auch hier eine Verbindung der anderen Art — ohne gleichzeitige Oxydation des Methyls — beigemischt ist.

Das grundverschiedene Verhalten der beiden Cymole im Organismus kann von Wichtigkeit sein zur Entscheidung, ob in einem gegebenen Falle die meta- oder p-Verbindung vorliegt.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Carvon mit einer doppelten Bindung im Kern erfährt im Organismus ebenso wie die karbonylhaltigen Kampferarten eine Oxydation zum Zweck der Paarung mit Glycuron-

säure, Ausserdem wird ein CH_3 zu COOH oxydirt. Das Carvon entspricht der Formel I, nicht dem Pseudocarvon (II).



2. Das der Orthoklasse der Terpene angehörige Limonen erfährt im Organismus neben der Hydroxylierung ebenfalls eine Oxydation von CH_3 zu COOH .

3. Auch die carbonylhaltigen Campherarten mit nur einfacher Bindung im Kern zeigen zum Theil dieses Verhalten.

4. Diejenigen Terpene, welche eine doppelte Bindung vom Kern aus nach der Methylengruppe hin in der Seitenkette enthalten (Pseudoklasse der Terpene: Sabinen, Camphen: Semmler) erfahren lediglich eine Hydroxylierung.

5. m-Methylisopropylbenzol geht abweichend vom p-Cymol im Organismus eine Glycuronsaurepaarung ein, zum grössten Theil wohl unter gleichzeitiger Oxydation der CH_3 -Gruppe.