

379. Oscar Jacobsen: Ueber das Verhalten des Cymols im Thierkörper.

[Mittheilung aus dem chem. Universitätslaboratorium zu Rostock.]
(Eingegangen am 25. Juli; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Nachdem wiederholt der aus Parabromtoluol und Normalpropyljodid entstehende Kohlenwasserstoff als mit dem Cymol durchaus identisch befunden ist, und ich andererseits nachgewiesen habe¹⁾, dass aus Parabromcumol und Methyljodid nicht Cymol, sondern ein leicht davon zu unterscheidender, isomerer Kohlenwasserstoff entsteht, würde ein Zweifel über die Constitution der Propylgruppe im Cymol nicht mehr möglich sein, wenn nicht zwei Beobachtungen vorlägen, die sich mit den durch alle anderen Untersuchungen gewonnenen Ansichten schwer vereinigen lassen.

Die erste betrifft die von Kraut²⁾ nachgewiesene Entstehung von Cymol beim Kochen von Cuminalkohol mit Zinkstaub.

Wie ich bereits mittheilte³⁾, habe ich durch Wiederholung der betreffenden Versuche die von Kraut erhaltenen Resultate nur auf's vollständigste zu bestätigen vermocht.

Eine zweite Schwierigkeit wird der Annahme der Normalpropylgruppe im Cymol durch die Untersuchungen bereitet, welche Nencki und Ziegler⁴⁾ über die Oxydation des Cymols im Thierkörper angestellt haben.

Diese erhielten aus dem nach Cymolgenuss gelassenen Harn von Menschen und Hunden eine bei 115° schmelzende, flüchtige Säure, welche in ihren Eigenschaften so vollständig mit der Cuminsäure übereinstimmte, dass ihre Identität mit dieser kaum zweifelhaft erschien.

Auch diese Versuche habe ich nunmehr wiederholt und mache die von mir erhaltenen Resultate zum Gegenstande dieser Mittheilung.

Das angewandte Cymol, aus der Kahlbaum'schen Fabrik bezogen und einmal rectificirt, zeigte einen fast ganz constanten Siedepunkt (173—175°) und liess bei der Verarbeitung zu cymolschwefelsaurem Barium keine Verunreinigung erkennen.

Auf die Benutzung des menschlichen Organismus musste verzichtet werden, da schon nach Genuss des ersten Gramm Cymol die üblichen Folgen, von denen Ziegler⁵⁾ berichtet, namentlich Uebelkeit und Schlaflosigkeit, sich in unerwartet hohem Grade einstellten.

Es wurde deshalb ein Hund als Versuchsthier gewählt und dieser zweimal im Laufe von je zwei Tagen mit je 5½ Gramm, im Ganzen also mit 11 Gramm Cymol gefüttert.

¹⁾ Diese Berichte XII, 429.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 192, 225.

³⁾ Diese Berichte XII, 434.

⁴⁾ Diese Berichte V, 749.

⁵⁾ Archiv f. experim. Pathologie I, S. 67 u. 70.

Eine weitere Cymolfütterung war auch hier wegen bald ein-tretender, krankhafter Erscheinungen nicht möglich.

Der Hundeharn wurde schwach alkalisch gemacht, auf ein Zehntel seines Volumens verdunstet, mit Salzsäure übersättigt und mit grossen Mengen Aether ausgeschüttelt, so lange dieser noch etwas aufnahm.

In dem so mit Aether behandelten Rückstand liessen sich ausser Spuren von Harnsäure und erheblichen Mengen Kynurensäure keine Säuren auffinden.

Von der ätherischen Flüssigkeit wurde der grösste Theil des Aethers abdestillirt, der Rest wiederholt mit Sodalösung ausgeschüttelt, von der alkalischen Flüssigkeit der Aether abgehoben, der letzte Rest desselben durch Erwärmung verjagt und die Flüssigkeit mit über-schüssiger Salzsäure versetzt.

Es schied sich sofort in sehr reichlicher Menge eine krystallinische, nur sehr wenig gefärbte Säure ab.

Von dieser wurde die Mutterlauge abgesogen, die Säure noch ein-mal unter Zusatz von sehr wenig Weingeist aus alkalischer Lösung durch Salzsäure abgeschieden und die Mutterlauge mit jener ersten vereinigt.

Da sich aus diesen Mutterlaugen keine irgend erhebliche Menge derselben krystallinischen Säure mehr gewinnen liess, wurden dieselben direct einer Destillation im Wasserdampfstrom unterworfen. Es ver-flüchtigte sich dabei in sehr geringer Menge eine theilweise schon im Kühlrohr erstarrende Säure, welche, aus ihrem krystallisirten Barium-salz wieder abgeschieden, bei 163° schmolz.

Diese Säure erwies sich als Paraxylylsäure. Sie wurde als solche mit Sicherheit erkannt durch Vergleichung der Calciumsalze und durch weitere Oxydation mittelst Kaliumpermanganats zu Xylidinsäure, deren Zioksatz sich beim Erhitzen aus seiner Lösung abschied. Die Bildung dieser Paraxylylsäure liess auf eine Verunreinigung des angewandten Cymols mit Pseudocumol schliessen, und in der That gelang es, diese Verunreinigung nachzuweisen. Als nämlich eine grosse Menge des Cymols in Sulfonsäure verwandelt und die zuerst krystallisirenden Antheile der letzteren zweimal aus verdünnter Schwefelsäure um-krystallisiert wurden, traten zuerst die beständigeren, nicht zu ver-kennenden Pseudocumolsulfonsäurekrystalle von würfelartigem Habitus auf, welche ich früher beschrieben habe¹⁾.

Die in sehr reichlicher Menge aus dem Hundeharn erhaltene, krystallinische Säure wurde durch Kochen mit kohlensaurem Barium gelöst und aus der heissen Lösung nunmehr völlig farblos gefällt. Ihre Menge betrug jetzt 4.2 g.

¹⁾ Diese Krystalle der Pseudocumolsulfonsäure sind übrigens nicht Würfel oder stumpfe Rhomboeder, sondern gehören nach der von Bodewig ausgeführten Be-stimmung dem monoklinen System an. Vgl. Zeitschr. f. Krystallographie III, S. 381.

Die Säure schmolz in diesem noch nicht ganz reinen Zustande zwischen 155 und 160°. Sie war nicht ohne Zersetzung flüchtig.

Zu ihrer völligen Reinigung wurde sie in ihr Calciumsalz verwandelt und aus diesem, durch Umkristallisiren gereinigten, schwer löslichen Salz wieder abgeschieden.

Ihr Schmelzpunkt blieb dann constant bei 168°.

Die Säure erwies sich als stickstoffhaltig. Die Analyse führte zur Formel der Cuminursäure.

Es wurde gefunden in der bei 130° getrockneten Säure:

	Gefunden	Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_3$
C	65.22 pCt.	65.16 pCt.
H	7.45 -	6.79 - ,

in dem bei 130° getrockneten Bariumsalz:

	Gefunden	Berechnet für $(C_{12}H_{14}NO_3)_2Ba$
N	4.80 pCt.	4.85 pCt.
Ba	23.32 -	23.74 - .

Diese Cuminursäure ist in kaltem Wasser fast gar nicht, in heissem verhältnissnässig reichlich löslich. Aus den kalten Lösungen ihrer Salze wird sie durch Säuren in perlmutterglänzenden Schuppen gefällt. Beim langsamem Erkalten ihrer heissen, wässerigen Lösung krystallisiert sie sehr schön in grossen, irisirenden, rhombischen Blättern. Dieselben enthalten kein Krystallwasser. In Alkohol ist die Säure äusserst leicht, in absolutem Aether ziemlich schwer löslich. Die alkoholische Lösung hinterlässt sie beim Verdunsten als strahlig krystallinische Masse. Die Säure schmilzt ohne Zersetzung bei 168°. (Quecksilberfaden ganz eintauchend.)

Das Bariumsalz, $(C_{12}H_{14}NO_3)_2 + H_2O$, ist in der Kälte ziemlich schwer löslich. Es wird beim Erkalten seiner Lösung als eine weiche, lockere Krystallmasse erhalten, die aus länglichen, rechtwinkligen Blättchen oder fächerförmig vereinigten, flachen Nadeln besteht. 100 Theile Wasser lösen bei + 6° 0.45 Theile des wasserfreien Salzes.

Das Calciumsalz, $(C_{12}H_{14}NO_3)_2 Ca + 3H_2O$, ist in kaltem Wasser noch schwerer löslich, als das Bariumsalz und stimmt wie dieses in seinem Krystallwassergehalt mit dem entsprechenden Salz der Hippursäure überein. Seine in Siedehitze gesättigte Lösung erstarrt beim Erkalten zu einem aus langen, feinen Nadeln bestehenden Krystallbrei, der nach dem Trocknen eine lockere, asbestartige Masse bildet.

Das Ammonium- und das Kaliumsalz krystallisieren erst aus ihrer syrupdicken Lösung allmälig in langen, feinen Nadeln. Ihre Lösungen geben mit Metallsalzen die folgenden Reactionen:

Schwefelsaures Zink: Krystallinischer Niederschlag, in der Hitze ziemlich leicht löslich und beim Erkalten in kleinen, rhombischen Tafeln krystallisirend.

Schwefelsaures Mangan: Ebenso.

Schwefelsaures Cadmium: Krystallinischer Niederschlag, in viel heissem Wasser löslich und beim Erkalten eine aus feinen, büschelförmig vereinigten Nadeln bestehende, lockere Krystallmasse bildend.

Schwefelsaures Magnesium: Nur in sehr concentrirter Lösung krystallinische Fällung. Der Niederschlag krystallisirt aus heissem Wasser in langen, rhombischen Blättchen.

Schwefelsaures Eisenoxydul: Grünlich weisser, krystallinischer Niederschlag, der aus heissem Wasser in langen, flachen Nadeln oder Prismen krystallisirt.

Eisenchlorid: Hell rehbrauner Niederschlag, unlöslich in überschüssigem Eisenchlorid, beim Kochen in ein dunkleres, basisches Salz übergehend.

Schwefelsaures Kupfer: Blauweisser Niederschlag, in viel heissem Wasser löslich und beim Erkalten schöne, flache Nadeln oder Blättchen bildend. In Alkalien löst sich der Niederschlag mit dunkelblauer Farbe. Diese Lösung wird in Siedehitze nicht zersetzt.

Salpetersaures Blei: Weisse, flockige, erst in grossen Mengen heissen Wassers lösliche Fällung.

Salpetersaures Silber: Weisser, voluminöser Niederschlag, aus viel heissem Wasser in mikroskopischen, federförmig vereinigten Nadeln krystallisirend.

Quecksilberchlorid: Keine Fällung.

Salpetersaures Quecksilberoxyd: Flockiger, ganz unlöslicher Niederschlag.

Eine Cuminursäure hat bereits Cahours durch Einwirkung von Cumylchlorid auf Glycocollsilber dargestellt, aber weder einen Schmelzpunkt angegeben, noch seine Säure sonst näher charakterisiert, so dass die von mir erhaltene sich nicht mit derselben vergleichen lässt. Die kurze Angabe, dass Cahours Säure besonders in heissem Alkohol löslich sei und daraus in Prismen krystallisire, scheint nicht für die Identität unserer Säuren zu sprechen.

Ausgehend von der Annahme der normalen Propylgruppe im Cymol konnte man in der That von vornherein kaum erwarten, dass meine Cuminursäure sich von der eigentlichen Cuminsäure ableite, sondern vielmehr vermuthen, dass sie mit der zuerst von Paternò dargestellten Normalpropylbenzoësäure (Schmelzp. 138—139°) oder vielleicht mit der Paramethylhydrozimmtsäure v. Gerichten's (Schmelzpunkt 103°) zusammenhänge.

Um hierüber Aufschluss zu erhalten, erhielt ich die Cuminursäure, welche beim blossem Kochen mit Salzsäure nur äusserst langsam angegriffen wird, im zugeschmolzenen Rohr zwei Stunden lang mit concentrirter Salzsäure auf $120-125^{\circ}$, wodurch sich die Säure glatt und vollständig spalten liess.

Der Röhreninhalt wurde dann wiederholt mit Aether ausgeschüttelt.

Der wässerige Rückstand hinterliess beim Verdunsten salzsaures Glycocol, welches zur sicherer Erkennung in Glycocollkupfer übergeführt wurde.

Aus den Aetherauszügen wurde durch kohlensaures Natrium die entstandene, stickstofffreie Säure aufgenommen und durch Salzsäure gefällt. Sie schmolz bei 115° .

Zur vollständigen Reinigung wurde sie in ihr ziemlich schwer lösliches, sehr gut in seideglänzenden Nadeln krystallisirendes Calciumsalz verwandelt, dieses umkrystallisiert und wieder durch Salzsäure zersetzt.

Der Schmelzpunkt der nunmehr ganz reinen Säure lag bei 116.5° .

Mit Wasserdämpfen liess sich die Säure leicht verflüchtigen. Die so destillirte Säure zeigte genau denselben Schmelzpunkt.

Bei der Analyse wurden gefunden: 73.04 pCt. C und 7.62 pCt. H, während die Formel der Cuminsäure 73.17 und 7.31 pCt. verlangt.

Ihrem Schmelzpunkt nach konnte die Säure mit keinem der bekannten Isomeren der Cuminsäure, sondern nur mit dieser selbst identisch sein. Der Schmelzpunkt der Cuminsäure wird freilich zu $114-115^{\circ}$ angegeben; wie ich mich aber überzeugte, schmilzt die Cuminsäure, wenn sie durch Destillation mit Wasserdämpfen und Umkrystallisiren ihres Calciumsalzes völlig gereinigt ist, ganz wie die aus meiner Cuminursäure abgeschiedene Säure, erst zwischen 116 und 117° .

Mit der Cuminsäure stimmte die letztere auch in ihrer Krystallisationsweise durchaus überein, schied sich namentlich aus ihrer heissen, schwach weingeistigen Lösung in schönen, langen Nadeln aus.

Von den Salzen wurden das Calcium- und das Bariumsalz genauer mit den Cuminsäuresalzen verglichen und ebenfalls völlig übereinstimmend gefunden. Das Bariumsalz bildete grosse, dünne, rhombische Blätter mit einem spitzen Winkel von ungefähr 68° . Es enthielt 2 Mol. Krystallwasser. 100 Thle. Wasser lösten bei $20-23^{\circ}$ 1.014 Thle. des wasserfreien Bariumsalzes. (Nach Beilstein und Kupffer wurden von 100 Theilen Wasser bei 20.5° im Mittel 0.996 Theile gelöst.)

Hier nach konnte nicht mehr daran gezweifelt werden, dass die nach Genuss von Cymol im Harn auftretende Cuminursäure sich wirklich von der Cuminsäure ableite.

Immerhin habe ich nicht unterlassen wollen, dies auffallende Resultat auch durch Vergleichung der Cuminursäure selbst mit der aus Cumylchlorid und Glycocollsilber entstehenden zu bestätigen.

Durch Zusammenreiben reiner Cuminsäure mit Phosphorpentachlorid und zweimalige Destillation wurde das Cumylchlorid als eine gelbliche, bei 255—260° siedende Flüssigkeit erhalten.

Ein Gemisch dieses Cumylchlorids mit seinem gleichen Gewicht trocknen, gepulverten Glycocollsilbers erhitzt sich nach kurzer Zeit von selber so stark, dass bei Anwendung von je 15—20 g Substanz ein Theil der Masse aus dem Gefäss herausgeschleudert werden kann.

Am zweckmässigsten ist es, nur je 4—5 g Substanz auf einmal zusammenzureiben und durch ganz gelindes Erwärmen das Eintreten der Reaction zu beschleunigen. In wenigen Minuten ist dieselbe beendet. Die ursprünglich flüssige Mischung wird sehr zähe und erhärtet beim Erkalten fast vollständig. Sie wird mit warmem Alkohol ausgezogen, die Lösung vom Chlorsilber abfiltrirt und verdunstet. Es bleibt eine etwas bräunlich gefärbte Krystallmasse zurück. Diese wird in Siedehitze mit kohlensaurem Barium und viel Wasser behandelt und die farblose Lösung der Bariumsalze von einer als Nebenprodukt entstandenen, bräunlichen, weichen, harzartigen Masse abfiltrirt. Diese letztere scheint Cumonitril zu enthalten, wenigstens liefert sie beim Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge Ammoniak und Cuminsäure.

Die Lösung der Bariumsalze wird schwach mit Salzsäure ange säuert und im Wasserdampfstrom destillirt, bis die in erheblicher Menge regenerirte Cuminsäure übergegangen ist.

Die aus dem Rückstand krystallinisch sich abscheidende Cuminursäure, welche bei jener Destillation durchaus nicht angegriffen wird, ist schliesslich in ihr schwer lösliches Calciumsalz zu verwandeln und aus diesem in nunmehr völlig reinem Zustande wieder abzuscheiden.

Die so dargestellte Cuminursäure glich durchaus der aus dem Hundeharn gewonnenen. Ihr Schmelzpunkt lag genau bei 168°. Die Calcium- und Bariumsalze zeigten ebenfalls die vollständigste Ueber einstimmung, und schliesslich wurden die sämmtlichen oben erwähnten Fällungsreactionen verglichen, ohne dass sich die geringste Abweichung ergeben hätte.

Hält man an der nach meiner Ansicht unabweisbaren Annahme fest, dass im Cymol die Normalpropyl-, in der Cuminsäure aber die Isopropylgruppe vorhanden ist, so ist jetzt in der Bildung des Cymols beim Kochen von Cuminalkohol mit Zinkstaub ein Vorgang bekannt, bei welchem das Isopropyl sich in Normalpropyl verwandelt, und andererseits in der Bildung der Cuminsäure aus Cymol eine kaum weniger auffallende Umlagerung, bei welcher umgekehrt aus Normalpropyl Isopropyl entsteht.

War nun hinsichtlich dieser Entscheidung, welche ich vorzugsweise im Auge hatte, mein Resultat nicht verschieden von demjenigen, welches Nencki und Ziegler erhielten, so besteht eine auffallende Verschiedenheit darin, dass in meinem Falle der nach Cymolfütterung gelassene Hundeharn die Glycocolverbinding der Cuminsäure, in dem von jenen Chemikern untersuchten aber die Cuminsäure selbst enthielt.

Das letztere Ergebniss konnte im Voraus als das wahrscheinlichere gelten, nachdem sowohl Hofmann¹⁾ wie Kraut²⁾ gefunden hatten, dass nach Genuss fertiger Cuminsäure diese unverändert durch den Harn ausgeschieden werde. Jene Abweichung giebt indess einen neuen Beweis dafür, dass eine und dieselbe aromatische Säure je nach Umständen bald als Glycocolverbinding, bald unverbunden im Harn auftreten kann.

Nencki und Ziegler heben ausdrücklich hervor, dass es ihnen trotz aller Sorgfalt nicht gelungen sei, neben der Cuminsäure eine stickstoffhaltige Säure nachzuweisen.

Ich hatte umgekehrt zu versuchen, die etwaige Anwesenheit kleiner Mengen Cuminsäure neben der Cuminursäure zu constatiren, und dieser Versuch hatte allerdings ein positives Resultat.

Bei dem Umkrystallisiren nämlich des aus der rohen Cuminursäure dargestellten Calciumsalzes erhielt ich aus den letzten Mutterlaugen eine krystallinische Masse, in welcher augenscheinlich dem cuminursauren Salz ein anderes, leichter lösliches beigemengt war. Nachdem durch nochmaliges Krystallisiren das erstere möglichst entfernt war, wurde die Mutterlauge mit Salzsäure schwach angesäuert und im Dampfstrom destillirt. Aus dem Destillat liess sich dann eine geringe Menge einer ohne weitere Reinigung bei 114° schmelzenden Säure gewinnen, die alle Eigenschaften der Cuminsäure zeigte.

Da ein Parallelversuch die Gewissheit gab, dass die Cuminursäure sich bei solcher Destillation durchaus nicht zersetze, so war damit erwiesen, dass neben der Cuminursäure eine allerdings fast verschwindend kleine Menge Cuminsäure in dem Harn vorhanden war.

380. P. Latschinoff: Ueber ein bemerkenswerthes Oxydationsprodukt der Cholsäure.

(Eingegangen am 25. Juli; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Als Oxydationsmittel diente mir Kaliumpermanganat oder Salpetersäure. Ich habe mehrere Oxydationsprodukte erhalten, wobei es mir jedoch bisher nicht gelungen ist der Cholesterinsäure von Tappeiner³⁾, $C_{12}H_{16}O_7$, habhaft zu werden. Ebenso war ich nicht im Stande,

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 74, 842.

²⁾ Ebendaselbst 98, 860.

³⁾ Ebendaselbst 194, 216.