die Synthese von E. Fischer und Piloty¹⁾ auf eine sichere Basis gestellt worden. Diese Synthese geschah von der d-Zuckersäure aus, und es ergibt sich folgende einfache Beziehung, wie sie in Formeln auszudrücken ist.

Für die Kampferglykuronsäure hatten ihre Entdecker eine Formulierung vorgeschlagen, nach welcher eine Karbonylgruppe die Bindung von Glykuronsäure und Paarling besorgt:

Später hat Graebe²⁾ die Anschauung vertreten, daß die Euxanthon-Glykuronsäure (Euxanthinsäure) nach dem Typus der Aldehydalkoholate konstituiert sei:

Nach der jetzt allgemein angenommenen Hypothese von E. Fischer und Piloty³⁾ entstehen die gepaarten Glykuronsäuren im Organismus aus Glukosiden des Traubenzuckers, derart, daß die endständige Alkoholgruppe in den Karboxyl-Rest übergeht.

Nach den Ergebnissen einiger Autoren schien es fraglich, ob überhaupt die Glykuronsäure als Oxydationsprodukt des Traubenzuckers in dem Sinne aufzufassen sei, daß er sich als solcher an die zu paarende Substanz anlagere unter späterer Oxydation der Alkoholgruppe zu COOH. Die neueren Versuche, welche ausgeführt wurden, um zu entscheiden, ob die Glykuronsäure aus dem Traubenzucker stamme, scheinen mir nicht beweiskräftig zu sein, besonders die von O. Loewi⁴⁾, der durch Fütterung von maximal-phloridzinvergifteten Tieren mit Kampfer erhebliche Glykuronsäurepaarung erzielte, ohne daß die Ausscheidung des Traubenzuckers absank; ebenso wenig die v. Fenyvessys,⁵⁾ der in einigen Versuchen durch Verfütterung von Traubenzucker die Glykuronsäurebildung nicht zu erhöhen vermochte, da er zu seinen Versuchen Substanzen benutzte, die nur zum kleinen Teile die Paarung mit Glykuronsäure eingehen. Als beweiskräftig dürften dagegen die von mir⁶⁾ mitgeteilten Versuche anzusehen sein, nach denen es gelingt, durch Zufuhr von Traubenzucker die Giftigkeit der eingeführten Substanz — des p-Thymotin-Piperidid — herabzusetzen; in diesen Versuchen war die Dosis so gewählt, daß eben sicher eine giftige akute Wirkung am Kontrolltiere erzielt wurde, und zwar liegt diese nicht erheblich über derjenigen, welche noch, ohne schwere Symptome zu erzeugen, vertragen wird. Es ist also nur eine geringe Menge an die Substanz zu paarender Glykuronsäure nötig, um den die Giftwirkung bedingenden Anteil zu paralysieren. Ein Nachweis, daß durch die Zufuhr von Traubenzucker die Ausscheidung der gepaarten Verbindung in vermehrter Menge erfolge, wie v. Fenyvessy forderte, könnte somit nur das Ergebnis haben, daß eine ganz geringfügige Vermehrung der gepaarten Verbindung im Harn erfolgte.

Nachdem durch E. Fischer und seine Schüler die Konstitution der Glukoside aufgeklärt ist, liegt es nahe, den gepaarten Glykuronsäuren entsprechende Formeln zuzuerteilen:

Daß in der Tat gewisse gepaarte Glykuronsäuren nach dem Glykosidtypus gebaut sind, konnten C. Neuberg und W. Neimann⁷⁾ durch direkte Synthese nachweisen. Mit dem aus kristallisierten Glykuronsäurelaktone und Acetylbromid erhaltenen Diacetylbromglykuronsäurelaktone konnten sie die Phenolglykuronsäure, Euxanthinsäure und Isoeuxanthinsäure darstellen.

1) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 1891, Bd. 24, S. 522. — 2) Annalen der Chemie 1889, Bd. 254, S. 278. — 3) Annalen der Chemie 1901, Bd. 318, S. 347. — 4) Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 1902, Bd. 47, S. 56. — 5) Archives internat. de Pharmacologie 1904, Bd. 12. — 6) Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 1900, Bd. 44. — 7) Zeitschrift für physiologische Chemie 1905, Bd. 44, S. 114.

Aus dem Pharmakologischen Institute der Universität
in Halle a. S.

(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Harnack.)

Ueber das Verhalten von Glykosiden im Organismus und ihre Beziehungen zu gepaarten Glykuronsäuren.

Von Priv.-Doz. Dr. Hermann Hildebrandt.

Eine große Anzahl von Substanzen wird, dem Organismus einverleibt, in Form einer wasserlöslichen Verbindung wieder ausgeschieden, welche die Eigenschaft hat, beim Kochen mit Mineralsäuren in ihre Bestandteile, nämlich den eingeführten Paarling bzw. sein Oxydationsprodukt und eine Säure, zu zerfallen, welche ganz analog dem Traubenzucker (Glukose) Fehlingsche Lösung reduziert und rechtsdrehende Eigenschaften besitzt. Schon Schmiedeberg und Meyer haben die Natur dieser „Glykuronsäure“ erkannt, die in sich den Charakter einer Säure, eines Aldehyds und mehrwertigen Alkohols vereint. Die genannten Autoren sprechen sie auch bereits als Abkömmling des Traubenzuckers an, doch ist diese Auffassung erst durch die Untersuchungen von Thierfelder und

Ein Postulat war indessen immer noch zu erfüllen, nämlich die Ueberführung eines Glykosides in die entsprechende Glykuronsäure, wozu ja nur die Oxydation der CH_2OH -Gruppe zur COOH erforderlich war. Ob diese Versuche außerhalb des Organismus in Angriff genommen worden sind, habe ich nicht feststellen können. Jedenfalls sprachen manche schon bekannten Tatsachen dafür, daß pflanzliche Glykoside im tierischen Organismus leicht einer Spaltung anheimfallen. E. Gerard¹⁾ fand, daß wäßrige Auszüge von Nieren und Leber vom Pferd und Kaninchen nach Art des Emulsins das Salicin und Amygdalin zu zersetzen vermögen; die gekochten Auszüge tun das nicht mehr. Es erscheint mir freilich bedenklich, ein derartiges Ergebnis auf die Verhältnisse im Organismus zu übertragen, da ich gelegentlich festgestellt habe, daß die Thymotin-Piperidid-Glykuronsäure-Verbindung in vitro durch gewisse Organe des Kaninchens eine Spaltung erfährt, also desselben Tieres, welches die Synthese bewirkt. Auch die Fäulnis scheint gepaarte Glykuronsäuren in analoger Weise zu zerlegen wie Glykoside, wofür die Resultate von M. Bial²⁾ mit Menthoglykuronsäure sprechen. Es hat sich nun allerdings gezeigt, daß die meisten in den Organismus innerlich eingeführten Glykoside eine Spaltung erfahren, zum Teil, wie Phloridzin und Amygdalin, unter schwerer Stoffwechselstörung bzw. Zerfall in die giftige Komponente. Es spielen hierbei Spaltungsvorgänge im Magen-darmkanale sicher eine Rolle. Phloridzin wird zwar auch bei subkutaner Injektion gespalten, Amygdalin hingegen nicht, wie ich bereits vor 17 Jahren feststellte.³⁾

Es ist zu berücksichtigen, daß im Stoffwechsel des Organismus gegenüber den fermentartig wirkenden, d. h. spaltenden Produkten, Antikörper eine Rolle spielen und in umgekehrtem Sinne den Zusammentritt der Spaltungsprodukte einzuleiten bzw. die Spaltung zu behindern vermögen. Als ich im Jahre 1892 auf Grund und im Anschluß an die Untersuchungen von E. Bering und P. Ehrlich über die Entstehung von Antitoxinen bzw. Anti-Ricin und Anti-Abrin die Möglichkeit der Immunisierung gegenüber den bei subkutaner Einfuhr höchst differenten Fermenten Invertin, Emulsin, Diastase feststellte⁴⁾ und fand, daß im Organismus ein Antikörper erzeugt wird, welcher ausgesprochen antidiastatische Eigenschaften besitzt, habe ich sofort den Versuch ausgeführt, einen gegen Emulsin immunisierten Hund auf sein Verhalten zu Phloridzin zu prüfen, und ermitteln können, daß letzteres in dem fermentfesten Organismus in nur geringem Maße gespalten wird, indem es zu einer verminderten Zuckerausscheidung kam. Später haben C. Neuberg und Beitzke⁵⁾ gefunden, daß das Blutserum der gegen Emulsin immunisierten Tiere die Eigenschaft hat, die Synthese von Glykosiden hervorzubringen, und ich konnte in besonderen Versuchen feststellen, daß bei einem durch Injektion von Emulsin immunisierten Tiere eine größere Menge innerlich verabreichten Thymotin-Piperidids ohne akute Vergiftungssymptome vertragen wird als vom nicht behandelten Kontrolltier, woraus ich den Schluß zog, daß auch die Synthese mit Glykuronsäure infolge der Anwesenheit des Anti-Emulsins beschleunigt ist.⁶⁾

Die neuerdings von Marcus⁷⁾ gemachte Beobachtung, daß durch Antitrypsin-Zufuhr der auch bei Diabetes herabgesetzte Antitrypsin-Gehalt im Organismus zum Steigen gebracht werden kann und daß damit auch eine Verminderung der Zuckerausscheidung stattfindet, dürfte so zu erklären sein, daß auch gegenüber den diastatischen Fermenten eine verstärkte Anti-Fermentbildung angeregt wird.

Der Versuch, ein Glykosid mittels Passage durch den tierischen Organismus in die entsprechende gepaarte Glykuronsäure überzuführen, ist wiederholt ausgeführt worden. C. Brahm⁸⁾ hat vor einigen Jahren das α -Methylglykosid an Kaninchen verfüttert und den Harn der Tiere nach dem Spalten mit Mineralsäure rechtsdrehend und stark reduzierend befunden; nach dem Vergären mit Hefe reduzierte die Flüssig-

keit nicht mehr. Er nimmt hiernach an, daß das α -Methylglykosid im Organismus nicht zur Methylalkohol-glykuronsäure oxydiert, sondern unverändert ausgeschieden werde. Obwohl mir der Umstand, daß die Flüssigkeit nach dem Vergären nicht mehr reduzierte, nicht sicher gegen das Vorliegen einer mit Glykuronsäure gepaarten Verbindung zu sprechen scheint, da nach meinen Versuchen freie Glykuronsäure selbst durch Hefe ihr Reduktionsvermögen¹⁾ verliert, ist doch zu berücksichtigen, daß das α -Methylglykosid zu dem Typus derjenigen Glykoside gehört, welche durch Invertin, nicht durch Emulsin wie die aromatischen Glukoside (Salicin, Coniferin, Phloridzin) und die gepaarten Glykuronsäuren gespalten werden. Daß übrigens die Entstehung einer Methylalkoholglykuronsäure (der β -Reihe) möglich ist, wird (nach den Untersuchungen von O. Neubauer²⁾) recht unwahrscheinlich, da gerade nach Darreichung von Methylalkohol auch nicht Spuren einer gepaarten Verbindung nachweisbar waren. Ein einziges Glykosid ist bekannt, welches auch durch Invertin eine — partielle — Spaltung erfährt, nämlich das Amygdalin, die Mandelsäurenitrilglukose; durch Hefe wird ein Molekül Glykose abgespalten, und es entsteht das Amygdonitrilglukosid, das durch Emulsin Bittermandelöl, Blausäure, Glykose gibt (E. Fischer³⁾); auch andere Polysaccharide, wie auch die Maltose, werden durch Invertin gespalten. Uebrigens hat A. Münch⁴⁾ festgestellt, daß β -Methylglykosid auffallend leicht im Organismus zerstört wird und sekundär zu einer Glykosurie Veranlassung gibt. Auf die Tatsache, daß gepaarte Glykuronsäuren durch Emulsin ebenso wie die nach dem Typus der β -Glykoside gebauten Körper gespalten werden, haben zuerst Neuberg und Wohlgemuth⁵⁾ hingewiesen. Ich habe das Gleiche für die nach Darreichung von Thymotin-piperidid entstehende gepaarte Verbindung⁶⁾ gezeigt, machte aber die Beobachtung, daß auch frische Hefe und „Zym“ imstande sind, diese Verbindung zu spalten. Somit könnte man allerdings annehmen, daß in der gepaarten Verbindung wechselnde Mengen zweier stereoisomeren Formen — entsprechend den α und β -Glykosiden — vorlagen, welche sich nur durch die Anordnung an dem asymmetrischen Kohlenstoff der Glykosidgruppe unterscheiden würden:

Es wird durch weitere Untersuchungen festzustellen sein, ob auch andere gepaarte Verbindungen das analoge Verhalten zeigen.⁷⁾

Auch andere Glykoside der β -Reihe sind bereits zur Lösung unserer Aufgabe verfüttert worden. A. Falck⁸⁾ hat das Phenolglykosid verfüttert; er fand in dem von den Tieren gelassenen Harn gepaarte Glykuronsäuren, die aber wohl nach einem vorhergehenden Zerfalle des Glykosides entstanden sind, da auch nach Darreichung von Phenol jene Derivate im Organismus auftreten können neben den Aetherschwefelsäuren. Da Falck fand, daß nach Einspritzung von 2 g Phenolglykosid unter die Haut im Harn Zucker nachweisbar ist, so erscheint eine Spaltung des Glykosides auch bei subkutaner Zufuhr sicher, wenn sie auch nicht schnell erfolgen kann, weil sonst die krampferregenden Wirkungen des Phenols hätten eintreten müssen. Nach Einfuhr des Benzylglykosides fand Falck keine gepaarten Glykuronsäuren, wohl aber Hippursäuren im Harn, wie sie nach den Untersuchungen von Schmiedeberg⁹⁾ nach Eingabe von Benzylalkohol auftreten. Beim Benzylglykosid ist also sicher die Spaltung vollkommen gewesen, beim Phenolglykosid vielleicht nicht ganz vollständig. Es schien mir hieraus hervorzugehen, daß es von der Konstitution des Paarlings in einem Glykoside in

1) Comptes rendus sociaux biologiques 1901, 99. — 2) Zeitschrift für physiologische Chemie 1905, Bd. 45, S. 262. — 3) Virchows Archiv 1892, Bd. 131. — 4) Ebenda 1890, Bd. 121, 1892, Bd. 131. — 5) Virchows Archiv 1906, Bd. 183, S. 169. — Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie 1909, Bd. 5. — 6) Virchows Archiv 1906, Bd. 184, S. 325 ff. — 7) Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 13. — 8) Zeitschrift für physiologische Chemie 1899, Bd. 28, S. 439.

1) Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie 1905, Bd. 7, S. 444. — J. Hämäläinen, Skandinavisches Archiv für Physiologie 1909, Bd. 23. — 2) Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie, 1901, Bd. 46, S. 141. — 3) Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft 1895, Bd. 28, S. 1508. — 4) Zeitschrift für physiologische Chemie 1900, Bd. 29, S. 493. — 5) Ebenda 1905, Bd. 44. — 6) Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie 1905, Bd. 7, S. 440. — 7) cf. Hämäläinen l. c. — 8) Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 36. — 9) Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 1881, Bd. 14, S. 291.

gleicher Weise abhängt, ob das ganze Molekül im Organismus intakt bleiben kann, wie die Entstehung einer gepaarten Glykuronsäure zweifellos abhängig ist von der Konstitution der eingeführten Substanz. Eine vollständige Spaltung erfährt im Organismus das Salicin, das Glykosid des der Salizylsäure entsprechenden Oxyalkohols Saligenin, unter gleichzeitiger Oxydation der Alkoholgruppe; anderseits erfährt die Salizylsäure nach meinen Versuchen¹⁾ im Organismus des Kaninchens keine Paarung mit Glykuronsäure. Dagegen geht die p-Oxybenzoesäure eine solche Paarung ein. Ich suchte nun nach solchen natürlich vorkommenden Glykosiden, in welchen die Bedingung erfüllt ist, daß in p-Stellung zu dem an die Glykose gebundenen Phenolhydroxyl ein Atomkomplex sich befindet, dessen Oxydation im Tierkörper zu COOH möglich ist. Von derartigen Glykosiden sind bekannt das Syringin und das Coniferin; das erstere leitet sich ab von dem aromatischen Alkohol Syringenin (I),²⁾ das letztere vom Coniferylalkohol (II), einem in der Allylseitenkette oxydierten Eugenol³⁾.

Nach subkutaner Injektion dieser Glykoside konnte ich das Auftreten von Syringa- und Vanillinglykuronsäure nachweisen, indem in beiden Fällen neben der Oxydation der Seitenketten eine Oxydation der Alkoholgruppe des Traubenzuckers stattfindet.⁴⁾ Der Nachweis letzteren Vorganges gelang mir neuerdings in einem weiteren Falle.

Durch die Untersuchungen von E. Fischer und K. Raske⁵⁾ sind unlängst die wesentlich einfacher zusammengesetzten Glykoside des Menthols und des Borneols bekannt geworden und verdienen besondere Beachtung, weil sie die ersten künstlichen Glukoside der Terpen-Gruppe sind, welche nach den vorliegenden Erfahrungen in besonderem Maße die Eigenschaft hat, im Tierkörper sich mit Glykuronsäure zu paaren. Durch die Liebesswürdigkeit der Entdecker standen mir 0,5 g des in Wasser besser löslichen Borneol-Glykosids zur Verfügung. Aus dem Harn eines Kaninchens, dem ich 0,4 g subkutan injizierte, konnte ich Borneolglykuronsäure⁶⁾ gewinnen, wie sie auch entsteht nach Eingabe von Borneol⁷⁾. Borneolglykosid und Borneolglykuronsäure zeigen beim Kaltblüter das gleiche Verhalten; als ich 0,05 g Fröschen subkutan einspritzte, entwickelte sich sehr bald der Geruch nach Borneol unter der Glasglocke. Es entspricht das dem gänzlichen Unvermögen des Frosches, aus zugeführtem Borneol die Borneolglykuronsäure zu bilden, und der von mir bereits früher festgestellten Tatsache, daß der Kaltblüter gegenüber derjenigen gepaarten Verbindung⁸⁾ empfindlich ist, zu deren Synthese er nicht befähigt ist.

Zusammenfassung: 1. Die Fähigkeit von Glykosiden, im Organismus zu zerfallen, hängt ab von ihrer chemischen Struktur und von der Art der Einverleibung — innerlich oder subkutan.

2. Die Fähigkeit von gepaarten Glykuronsäuren, als solche in den Organismus eingeführt, unverändert wieder ausgeschieden zu werden oder zu zerfallen, hängt ab von der benutzten Tierart und ferner von der Art der Einverleibung.

3. Die Fähigkeit von Glykosiden, im Organismus durch Oxydation der Alkoholgruppe in die entsprechende gepaarte Glykuronsäure überzugehen, hängt ab von ihrer chemischen Struktur und von der benutzten Tierart.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie 1904, Bd. 43, S. 266. — 2) S. Gadamer, Archiv der Pharmakologie 1897, Bd. 23, S. 577. — 3) F. Tiemann, Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft 1876, Bd. 9, S. 418. — 4) Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie 1905, Bd. 7, S. 450 ff. — 5) Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft 1909, Bd. 42, S. 1465. — 6) Biochemische Zeitschrift 1909, Bd. 21. — 7) P. Pellacani, Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 1883, Bd. 17, S. 376. — 8) A. Bonanni, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie 1901, Bd. 1, S. 304. — E. Fromm und P. Clemens, Zeitschrift für physiologische Chemie 1902, Bd. 34, S. 385 ff. — Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie 1900, Bd. 44, S. 303.