

Ueber die Synthese von Aetherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Thierkörper

von **E. Baumann** und **E. Herter**.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institute zu Strassburg i. E.)

(Der Redaction zugegangen am 10. Oktober 1877.)

Durch die Entdeckung Wöhler's, ⁽¹⁾ dass aus Benzoësäure und Glycocoll im Thierkörper Hippursäure gebildet wird, war zum erstenmal der direkte und sichere Nachweis einer Synthese im Organismus geliefert. Seitdem haben wir kennen gelernt, dass die synthetischen Prozesse im Thierkörper überhaupt eine grosse Rolle spielen. Analogieen der Vereinigung von Benzoësäure und Glycocoll zu Hippursäure wurden festgestellt für Nitrobenzoësäure ⁽²⁾, Chlorbenzoësäure ⁽³⁾, Salicylsäure ⁽⁴⁾, Anissäure ⁽⁵⁾, Toluylsäure ⁽⁶⁾, Mesitylsäure ⁽⁷⁾, ebenso paaren sich die Gallensäuren mit Glycocoll und mit Taurin, andererseits vereinigt sich das Taurin im Thierkörper auch mit dem Reste der Carbaminsäure und bildet damit einen substituirten Harnstoff, die Taurocarbaminsäure ⁽⁸⁾. Ausserdem sind die Synthesen von Harnstoff aus

⁽¹⁾ Tiedemann's Untersuchungen über die Natur des Menschen. Bd. I., pag. 142. 1824. Berzelius, Lehrb. d. Chemie, 1831, Bd. IV., pag. 376.

⁽²⁾ Bertagnini, Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 78, pag. 100, 1851. Jaffé, Ber. d. d. chem. Ges., Bd. VII., pag. 1673, 1874.

⁽³⁾ O. Schultzen u. C. Graebe, Reichert's u. Du Bois Reymond's Arch. 1867, pag. 167.

⁽⁴⁾ Bertagnini, Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 97, pag. 248, 1856.

⁽⁵⁾ Schultzen u. Graebe, loc. cit. pag. 168.

⁽⁶⁾ Kraut, Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns. 6. Auflage. pag. 136.

⁽⁷⁾ L. v. Nencki, Arch. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. I. 1873, pag. 420.

⁽⁸⁾ E. Salkowski, Ber. d. d. chem. Ges., Bd. VI., pag. 744, 1312.

Kohlensäure und Ammoniak, von Eiweiss aus Pepton⁽¹⁾, von Blutfarbstoff aus Eiweiss und einem eisenhaltigen Paarling, von Glycogen aus Kohlehydraten, von Fett aus Glycerin und Fettsäuren mehr oder weniger erwiesen.

Eine neue Gruppe von Synthesen im Organismus wurde bekannt durch den Nachweis, dass nach Einführung gewisser aromatischer Substanzen in den Thierkörper Aetherschwefelsäuren gebildet werden, welche zum Theil auch normal im Harn der Säugethiere vorkommen.⁽²⁾ Um die Bedingungen der Bildung dieser Aetherschwefelsäuren, soweit dieselben in der chemischen Constitution der eingeführten Substanzen begründet sind, näher festzustellen, haben wir eine grössere Anzahl aromatischer Verbindungen auf ihr Verhalten im Thierkörper einer Prüfung unterzogen. Leider sind wir durch äussere Verhältnisse gezwungen, unsere Arbeit abzuschliessen, ehe unsere Untersuchungen in dem beabsichtigten Umfange beendet waren. Die von uns jetzt überschlagenen Versuche werden deshalb von dem einen von uns als Ergänzung nachgetragen werden.

Um zu unterscheiden, ob in den Thierkörper eingeführte Substanzen im Harn mit Schwefelsäuren gepaart auftraten, wurde in einer Reihe von Fällen die gepaarte Verbindung isolirt und ihre Spaltbarkeit in Schwefelsäure einerseits und eine betreffende aromatische Substanz andererseits nachgewiesen. In vielen Fällen war jedoch dieses direkte Verfahren nicht möglich; hier begnügten wir uns mit der Constatirung einer Verminderung der Schwefelsäure A⁽³⁾ und einer Zunahme der Aetherschwefelsäure B⁽⁴⁾. Das normale Verhältniss der in

⁽¹⁾ Könnten excrementitielle Stoffe wie die Harnsäure zum Aufbau von Eiweiss im Organismus dienen, was Rudzki (Petersburger med. Wochenschr. Nr. 29, 1876) behauptet hat, so wäre damit eine wichtige sociale Frage auf chemischem Wege gelöst; die Unrichtigkeit dieser Behauptung ist indessen von Oertmann experimentell nachgewiesen worden (Pflügers Archiv Bd. XV., pag. 369).

⁽²⁾ Baumann, Pflügers Arch. 13, 69 u. 13, pag. 291.

⁽³⁾ Fällbar durch Chlorbarium aus dem mit Essigsäure versetzten Harn.

⁽⁴⁾ Fällbar durch Chlorbarium aus dem Filtrate vom ersten Niederschlage nach dem Erwärmen mit Salzsäure. Diese Zeitschr. Heft 1, pag. 70.

beiden Formen ausgeschiedenen Schwefelsäuremengen ist ein in ziemlich weiten Grenzen schwankendes; als Faktoren, welche dasselbe beeinflussen, kennen wir bisher 1) die Nahrung und 2) den Zustand des Darmkanals; von ersterer scheint bedingt zu sein das Auftreten von Kresol- und Brenzcatechin- und zum Theil auch der Phenolschwefelsäure im Harn; auf der andern Seite variirt die Menge der Phenolschwefelsäure, des Indicans, einer Skatolschwefelsäure (?) ⁽¹⁾ je nach der Intensität der im Darm verlaufenden Fäulnisprozesse. Wir geben im Nachfolgenden eine Zusammenstellung der für normale Verhältnisse gefundenen Zahlen, denen wir der Uebersicht halber die von dem einen von uns bereits publicirten Werthe mit einordnen.

Für Pferdeharn stellte sich das Verhältniss $\frac{A}{B}$ folgendermassen:

0.3, 0.5, 0.6, 0.6, 0.7, 0.7;

Für Kaninchen fanden wir 24.9 (bei Fütterung mit Kohlblättern), 15.2 und 14.7 (mit Gelbrüben), 14.3 (mit frischem Klee).

Hundeharn gab nach reiner Fleischkost die Werthe: 37.4, 20.0, 12.2, 10.1, 6.5, nach Fütterung mit Brod, Fleisch und Milch: 53.5, 47.4, 42.2, 29.8, 24.4; ferner 43.7, 29.7, 20.9, 19.5, 16.0, 14.6, 13.3, 12.3, 10.9, 9.4, 6.7, 4.7.

Bei Menschen fanden wir $\frac{A}{B} = 27.0, 17.0, 12.9, 12.6, 11.0, 7.7, 7.0, 6.7, 4.4, 4.4, 4.2.$ ⁽²⁾

Unter solchen Verhältnissen halten wir es nicht für erlaubt, eine Mittelzahl als die normale anzusehen und auf kleine Abweichungen von derselben Werth zu legen. Die Bildung von Aetherschwefelsäure durch eine dem Thierkörper einverleibte Substanz konnte daher nur dann mit einiger Sicherheit erschlossen werden, wenn der darauf entleerte Harn bedeutend mehr gepaarte Schwefelsäure enthielt als

⁽¹⁾ L. Brieger, Ber. d. d. chem. Ges. 1877, 1027; M. Nencki a. a. O., 1033.

⁽²⁾ R. v. d. Velden fand für den gesunden Menschen Schwankungen von 6.9 bis 14.1 und als Mittel von 27 Bestimmungen an 7 Personen 9.6. (Virchow's Archiv, 5, pag. 70, 1877).

unter normalen Verhältnissen und die in Form von Sulfaten ausgeschiedene Schwefelsäure gleichzeitig erheblich vermindert war, beziehungsweise verschwand.

Unsere Versuche wurden meist an Hunden, einzelne an Menschen und einige an Kaninchen angestellt.

Wir besprechen zunächst das Verhalten der Phenole im Thierkörper.

Einatomige Phenole.

Phenol ($C_6 H_5 OH$) geht im Thierkörper in Phenolschwefelsäure über, und erscheint als solche im Harn; dieselbe ist neben Kresolschwefelsäure ein normaler Bestandtheil des Pferdeharns, und kommt sehr häufig im Hunde- und Menschenharn vor, im letzteren besonders reichlich bei gewissen Krankheiten.⁽¹⁾ Ihr Kaliumsalz kann krystallisirt gewonnen werden, aus dem Pferdeharn aber stets gemengt mit kresolschwefelsaurem Kali; chemisch rein erhält man dasselbe dagegen aus dem sogenannten «Carbolharn» von Menschen oder Hunden.

Bei genügender Menge des eingeführten Phenols verschwinden die schwefelsauren Salze aus dem Harn vollkommen; alsdann tritt ein Theil des Phenols auch noch in einer anderen noch nicht näher gekannten Verbindung in den Harn über.

Von den Homologen des Phenols haben wir die Kresole und das Thymol in Untersuchung genommen.

Kresol $C_6 H_4 \begin{matrix} C H_3 \\ O H \end{matrix}$. Das käufliche Kresol zeigt dasselbe Verhalten im Thierkörper wie das Phenol; nach Einführung desselben in den Organismus nimmt die Menge der Schwefelsäure ab und verschwindet eventuell ganz. Die aus dem käuflichen Kresol gebildeten kresolschwefelsauren Salze sind so leicht löslich, dass sie aus dem Harn nicht krystallisirt dargestellt werden konnten. Im Pferdeharn kommt ein kresolschwefelsaures Kali in reichlicher Menge vor, das sich aus dem eingedampften Harn krystallinisch abscheidet. Wird aus Pferdeharn gewonnenes Kresol Hunden auf die Haut gestrichen, so kann man aus dem Harn desselben ein kresol-

(¹) E. Salkowski, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. IX., pag. 1595.

schwefelsaures Kali rein gewinnen, welches sich in Nichts von dem aus Pferdeharn dargestellten Salze unterscheidet.

Das Thymol $C_6 H_3$ $\begin{matrix} C H_3 \\ C_3 H_7 \\ O H \end{matrix}$ bildet die entsprechende Aetherschwefelsäure.

Einem Kaninchen, dessen Harn bei Fütterung mit Kohlblättern in 100 Ccm. 0,896 Gramm $Ba SO_4$ aus Sulfaten und 0,036 Gramm aus gepaarten Verbindungen geliefert hatte ($\frac{A}{B} = 24,9$), wurden 2 Gramm Thymol in den Magen eingeführt. 100 Ccm. des darauf entleerten Harns gaben 0,458 Gr. $Ba SO_4$ aus Sulfaten, 0,442 Gramm aus gepaarten Schwefelsäuren ($\frac{A}{B} = 1,01$). Am folgenden Tage, nach weiteren 3 Gramm Thymol gaben 100 Ccm. Harn 0,283 Gr. $Ba SO_4$ aus schwefelsauren Salzen und 0,480 Gramm aus gepaarten Verbindungen ($\frac{A}{B} = 0,6$).

Zweiatomige Phenole.

Die Bihydroxybenzole und ihre Homologen bilden ebenfalls gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Dieselben können je 2 Aetherschwefelsäuren bilden $C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ O SO_2 OH \end{matrix}$ und $C_6 H_4 \begin{matrix} O SO_2 OH \\ O SO_2 OH \end{matrix}$. Ob nach Einführung von Bihydroxybenzolen in den Organismus nur monäther- oder nur diaetherschwefelsaure Salze oder beide Verbindungen neben einander gebildet werden, hat noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden können. Beiläufig sei hier erwähnt, dass bei der Einwirkung von überschüssigem Resorcinkalium auf pyroschwefelsaures Kalium immer die beiden ätherschwefelsauren Salze erhalten werden, die bei dieser Darstellung leicht von einander getrennt werden können.

Eine Brenzcatechinschwefelsäure ist ein constanter Bestandtheil des Pferdeharns und kommt häufig auch im Men-

schenharn vor⁽¹⁾. Nach Fütterung mit Brenzcatechin tritt dieselbe in grossen Mengen im Harn auf, unter entsprechender Abnahme der schwefelsauren Salze⁽²⁾.

Resorcin, in Dosen von 3—5 Gr. Hunden gegeben, bringt die schwefelsauren Salze des Harns zum Verschwinden.

Mit Hydrochinon haben wir keine Versuche gemacht; von Mering⁽³⁾ hat indessen bereits beobachtet, dass nach Eingabe von Arbutin das im Thierkörper bei der Spaltung desselben gebildete Hydrochinon mit Schwefelsäure gepaart im Harn auftritt. Dieselbe Beobachtung machte v. Mering bei dem anderen Spaltungsprodukte des Arbutins, dem Methylhydrochinon $C_6H_4 \begin{matrix} OCH_3 \\ OH \end{matrix}$ CH_3

Das mit dem letztgenannten isomere Orcin $C_6H_3 \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix}$ verhält sich ebenso. OH

Ein Hund erhielt 3 Gramm Orcin in den Magen; 100 Ccm. des in den nächsten 12 Stunden entleerten Harns gaben 0,244 Gramm A⁽⁴⁾ und 0,696 Gramm B⁽⁴⁾; $\frac{A}{B} = 0,35$.

Das Thier starb in Folge der Orcingabe; bei der Sektion fand sich der Magen hochgradig angeätzt.

Pyrogallol.

Ein dreiatomiges Phenol, das Pyrogallol $C_6H_3(OH)_3$ kann innerlich genommen unverändert im Harn nachgewiesen werden.⁽⁵⁾ Ausserdem findet sich in letzterem noch ein Umwandlungsprodukt desselben, das mit conc. Salpetersäure eine feuerrothe Färbung gibt.⁽⁶⁾ Im Blute bildet sich die braune humusartige Substanz, welche alkalische Lösungen

⁽¹⁾ Baumann, Pflüger's Arch. Bd. 12, pag. 69, 1875. Ebstein und Müller haben Brenzcatechin im Harn eines Kindes zuerst nachgewiesen. Tageblatt der 47. Naturforscherversammlung, pag. 214.

⁽²⁾ Ber. d. d. chem. Gesellschaft, Bd. IX, pag. 57, 1876.

⁽³⁾ Pflüger's Arch., Bd. 14, pag. 276, 1876.

⁽⁴⁾ Wir bezeichnen der Kürze halber mit A die aus den schwefelsauren Salzen erhaltene Menge $BaSO_4$, mit B die aus den Aetherschwefelsäuren erhaltene. Die Werthe beziehen sich immer auf 100 Ccm. Harn.

⁽⁵⁾ Cl. Bernard, Leçons sur les propriétés physiologiques etc. des liquides de l'organisme. T. II, pag. 144, 1859.

⁽⁶⁾ Jüdel, med. chem. Untersuchungen, Tübingen, Heft 3, 1868.

von Pyrogallol unter Sauerstoffaufnahme abscheiden; dieselbe verursacht wahrscheinlich die Thrombenbildung, die mitunter ganz plötzliche Todesfälle herbeiführt.⁽¹⁾ Das in den Thierkörper eingeführte Pyrogallol geht zu einem anderen Theile in ätherschwefelsaure Salze über und nach grösseren Dosen verschwinden die schwefelsauren Salze aus dem Harn fast vollständig.

Ein mittelgrosser Hund erhielt ca. 4 Gramm Pyrogallol; das Thier zeigte bald darauf grosse Mattigkeit und eine schmutzig-braune Verfärbung der sichtbaren Schleimhäute. Der schwarzbraune Urin gab die blau-schwarze Farbenreaktion mit oxydhaltigem Eisenoxydulsalz. Die Schwefelsäurebestimmungen in demselben (spec. Gew. 1.024) ergaben:

0,0078 Gramm A und 0.2756 Gramm B; $\frac{A}{B} = 0,03$.

An den folgenden Tagen wurde ein hellerer Urin entleert und nach 5 Tagen hatte sich der Hund vollständig erholt.

Ein anderer etwas kleinerer Hund erhielt 9 Uhr Vormittags 1 Gr. Pyrogallol. Nach einigen Stunden zeigte sich eine blass schmutzig braune Färbung der Schleimhäute und es stellte sich allmählig zunehmende Mattigkeit ein. Athemzüge langsam, tief. Um 12 Uhr Herzschlag 60 in der Minute. Temperatur 36.2° C. Ueber Nacht bildete sich ein tiefes Coma aus. Der Cornealreflex ist erhalten, aber durch sensible Hautreize keine Reaktion hervorzurufen. Das Thier liegt ohne willkürliche Bewegungen da, der gehobene Kopf sinkt langsam herab, die Muskeln zeigen eine gewisse Starrheit. Gegen 2 Uhr Nachmittags erfolgte der Tod, dem eine schnelle Todtenstarre folgte.⁽²⁾ Section: Lunge leicht ödematös, blass, bräunlich gefärbt, Herz contrahirt, beiderseits mit festen Gerinnseln, die sich in die grossen Gefässe fortsetzen. Leber dunkel gefärbt, Galle dunkel braungelb, zähe, Milz schwarzblau, ebenso die mit kleinen hämorrhagischen Herden durchsetzten Nieren. Muskeln normal gefärbt. Blut wässerig; das bräunlich verfärbte Serum zeigt nochmalige Gerinnung.

Der in der Blase enthaltene röthlich-braune Urin zeigt den Absorptionstreif des Methämoglobins. Hier wie in Jüdel's Fall war der trotz der relativ kleinen Dose eintretende Tod jedenfalls durch Thrombenbildung bedingt; unter günstigen Umständen werden wie in unserem ersten Versuch bedeutend grössere Dosen ohne bleibenden Schaden ertragen.

⁽¹⁾ Jüdel loc. cit. pag. 430.

⁽²⁾ Von Jüdel, loc. cit., auch bei Fröschen beobachtet.

Die bisher besprochenen Hydroxyderivate des Benzols zeigen also durchgehend ein Verhalten im Thierkörper wie das Phenol C_6H_5OH selbst, so dass man die Bildung von Aetherschwefelsäuren im Organismus als eine Eigenschaft aller einfachen Phenole und ihrer Homologen bezeichnen kann.

Substitutionsproducte der Phenole.

Von den Substitutionsprodukten der Phenole zeigen manche das Verhalten der Phenole selbst, andere werden zum grösseren oder kleineren Theil unverändert im Harn ausgeschieden, während gleichzeitig nur ein kleiner Theil der Substanz zur Bildung von Aetherschwefelsäuren im Organismus verwendet wird; es gibt endlich Substitutionsprodukte von Phenolen, welche nachweislich keine Paarung mit Schwefelsäure im Thierkörper eingehen und entweder ganz unverändert oder z. Th. in anderen Verbindungen im Harn wieder auftreten.

Von den Halogensubstitutionsprodukten des Phenols untersuchten wir das Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$. Dasselbe ist in Alkalien sehr leicht löslich; solche Lösungen haben noch in grosser Verdünnung einen äusserst scharfen unangenehmen, brennenden Geschmack, der auch bemerkbar wird, wenn man ein kleines Stückchen Tribromphenol einige Zeit lang kaut. Einem Hunde wurden 2 Gramm zerriebenes Tribromphenol auf Fleisch gereicht. Der Tags darauf entleerte Harn ergab eine beträchtliche Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure: 0,492 Gr. A und 0,374 Gr. B; $\frac{A}{B} = 1,4$.

Der schwach saure Harn gab bei der Destillation ein klares farbloses Destillat. Als derselbe aber nach Zusatz von Salzsäure destillirt wurde, ging ein milchig-trübes Destillat über und nach kurzer Zeit verstopfte sich der Kühler mit weissen flockigen Krystallmassen. Die abfiltrirten Krystallmassen zeigten den Schmelzpunkt und die übrigen Eigenschaften des Tribromphenols. Es war somit das in sauren Flüssigkeiten ganz unlösliche Tribromphenol vom alkalischen Darmsaft aufgenommen worden, hatte sich weiter mit Schwefelsäure vereinigt und wurde als tribromphenolschwefel-

saures Salz $C_6 H_2 \begin{matrix} O \\ SO_2 \\ Br_3 \end{matrix} O M$ ausgeschieden. Die nach der Tribromphenolgabe entleerten Fäcalmassen enthielten noch unauflöseliche Klümpchen von Tribromphenol, ausserdem eine grosse Menge von Ascariden, die ohne Zweifel durch das im Darm allmählig gelöste Tribromphenol ausgetrieben worden waren. Versuche, ob sich das Tribromphenol auch beim Menschen als ein «Wurmmittel» eignet, haben wir noch nicht angestellt.

Das Tribromphenol konnte indessen im Darm vielleicht noch eine andere Veränderung erfahren; es war möglich, dass ein Theil desselben durch die Reduktionsprocesse des Darmkanals zu Phenol reducirt würde, das dann natürlich auch eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Harn bewirkte. Es zeigte sich indessen, dass der nach der Tribromphenolgabe entleerte Harn ebenso wenig Phenol enthielt als der normale; das von dem Tribromphenol abfiltrirte Destillat des mit Salzsäure versetzten Harns gab auf Zusatz von Bromwasser eine kaum sichtbare Trübung.

Orthonitrophenol $C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ NO_2 \end{matrix}$ erscheint jedenfalls zum Theil in gepaarter Verbindung im Harn. Nach Eingabe von 2 Gramm von demselben lieferte der Harn eines Hundes:

$$0,300 \text{ Gr. A und } 0,160 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 1,9.$$

Der Urin war stark gelb gefärbt; das Destillat desselben war vollkommen klar aber gelb gefärbt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure ging bei der Destillation Nitrophenol über, welches in Form gelber glänzender Krystalle im Destillat sich abschied.

Nach Pikrinsäure $C_6 H_2 \begin{matrix} (NO_2)^3 \\ OH \end{matrix}$ hatte der Harn eine tief orangegelbe Färbung, und die Menge der gepaarten Schwefelsäure war etwas vermehrt. Die Bildung einer Pikrinsäureschwefelsäure konnte aber nicht constatirt werden, vielmehr schien sich die Pikrinsäure in complicirterer Weise verändert zu haben.

Paramidophenol $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ NH_2 \end{matrix}$ wirkt giftig; nach Eingabe desselben ist der Harn tief schwarz gefärbt und die gepaarten Schwefelsäuren sind erheblich vermehrt.

Paraphenolsulfosaures Kali $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ SO_3K \end{matrix}$ erscheint unverändert im Harn wieder, ohne (nach einem Versuch an Hunde) eine gleichzeitige Vermehrung der Aetherschwefelsäuren zu bewirken.

Aromatische Oxysäuren.

Dieselben können gleichfalls betrachtet werden als Substitutionsprodukte der Phenole.

Wir fanden bei der Prüfung der drei isomeren Oxybenzoësäuren $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ COOH \end{matrix}$ eigenthümliche Unterschiede hinsichtlich ihres Verhaltens im Thierkörper und waren deshalb durch ein eingehenderes Studium desselben bemüht, Anhaltspunkte für eine Erklärung der beobachteten Verschiedenheiten aufzufinden.

Salicylsäure.

Die Salicylsäure geht im Thierkörper eine Paarung mit Glycocoll zu Salicylursäure ein, während ein grösserer oder kleinerer Theil derselben unverändert ausgeschieden wird.⁽¹⁾

Zur Prüfung, ob dieselbe auch mit Schwefelsäure sich zu paaren vermag, stellten wir folgende Versuche an:

1) Ein Hund erhielt 5 Gramm Salicylsäure als Natriumsalz; es erfolgte Erbrechen; darauf wurden demselben Thiere 3,5 Gramm desselben Salzes subcutan beigebracht. Der nach 20 Stunden entleerte Harn (spec. Gew. 1,038) gab:

0,410 Gr. A und 0,164 Gr. B; $\frac{A}{B} = 2,5$.

Die ungewöhnlich grosse Menge der gepaarten Schwefelsäure, lässt in diesem Falle auf die Bildung einer Salicylsäureschwefelsäure schliessen; wir bemühten uns aber vergeblich, das Vorhandensein einer solchen im Harn direkt nachzuweisen.

(¹) Bertagnini, Annal. d. Chem. u. Pharm. Heft 97, pag. 248, 1856.

2) Der Harn eines Kaninchens (Fütterung mit Gelbrüben) lieferte:

$$0,788 \text{ Gr. A und } 0,052 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 15.2$$

$$\text{und } 0,826 \text{ Gr. A und } 0,056 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 14.7.$$

Nach Eingabe von 1,5 Gr. Salicylsäure (als Natronsalz) wurde erhalten:

$$0,868 \text{ Gr. A und } 0,062 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 14.1.$$

Am folgenden Tage, nach weiteren 2 Gr. Salicylsäure enthielt der Harn: 0,970 Gr. A und 0,082 Gr. B; $\frac{A}{B} = 11.8.$

Einige Tage später erhielt dasselbe Thier 5 Gr. Salicylsäure, die dasselbe tödteten.

3) Der eine von uns nahm 5 Gr. Salicylsäure an Natrium gebunden um 9 Uhr 40 Min. Vormittags. Der um 11 Uhr 25 Min. entleerte Urin gab starke Salicylsäurereaction, die etwa 40 Stunden lang andauerte. Der bis 12 Uhr gelassene Urin (sp. Gew. 1,014) ergab:

$$0,126 \text{ Gr. A und } 0,022 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 5.8.$$

Der vor dem Versuch entleerte Harn (spec. Gew. 1,024) hatte geliefert:

$$0,376 \text{ Gr. A und } 0,034 \text{ B; } \frac{A}{B} = 11.0.$$

Der Versuch zeigte also zwar eine Zunahme der gepaarten Schwefelsäure nach der Salicylsäuregabe, allein der beobachtete Unterschied fällt innerhalb der normalen Schwankungen und kann darum nicht auf eine Bildung von Salicylsäureätherschwefelsäure bezogen werden.

4) Bei einem 2. Versuche an derselben Person wurde eine genau gleichmässige Zufuhr von Nahrung eingehalten und durch möglichst gleichmässige Lebensweise zufällige Aenderungen im Stoffwechsel vermieden. Für die Bestimmungen wurde eine Probe des vollständig aufgefangenen Tagesurins verwendet.

	Harnmenge.	Ba SO ₄ in 100 Cem.		H ₂ SO ₄ in 24 St.		Summa	$\frac{A}{B}$
		A	B	A	B		
1. Tag.	1161 Cem.	0,7176 Gr.	0,0570 Gr.	3,5028 Gr.	0,2782 Gr.	3,7810 Gr.	12,6
2. Tag.	974 Cem.	0,8512 Gr.	0,0658 Gr.	3,4857 Gr.	0,2695 Gr.	3,7552 Gr.	12,9
3. Tag.	1656 Cem.	0,5938 Gr.	0,0522 Gr.	4,1193 Gr.	0,3621 Gr.	4,4814 Gr.	11,4
Mittags gramm salicyls. abends weiter s. Gr.							
1. Tag.	840 Cem.	1,0050 Gr.	0,0902 Gr.	3,5494 Gr.	0,3186 Gr.	3,8680 Gr.	11,1

Das Verhältniss der in beiden Formen ausgeschiedenen Schwefelsäuremengen zeigt keine irgend erhebliche Aenderung; dieser Versuch spricht also gegen eine Bildung von gepaarten Schwefelsäuren⁽¹⁾ ebenso wie der Versuch am Kaninchen, während das Versuchsergebniss beim Hunde die Frage noch unentschieden lässt.

Ganz anders als die Salicylsäure selbst verhalten sich im Organismus einige der nächsten Derivate derselben, das Salicylamid und der Salicylsäure-Methyläther.

Fünf Gramm Salicylamid $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ | \\ CO NH_2 \end{matrix}$ wurden einem grossen Hunde mit dem Futter gegeben; der darauf entleerte Harn (spec. Gew. 1,035) lieferte:

$$0,070 \text{ Gr. A und } 0,488 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 0,1.$$

In diesem Falle liess sich auch der Nachweis liefern, dass Salicylamidschwefelsäure im Harn enthalten war; der eingedampfte Harn wurde mit absolutem Alkohol aufgenommen, der das Salz der gepaarten Schwefelsäure löste. Nach völligem Verdunsten des Alkohols schieden sich aus dem in wenig Wasser gelösten Rückstand keine Krystalle von Salicylamid aus. Die Flüssigkeit wurde nun mit überschüssiger verdünnter

(¹) Die Salicylsäure scheint eine Steigerung des Stoffwechsels zu bewirken, da die Menge der am 3. Versuchstage ausgeschiedenen Schwefelsäure vermehrt ist. Auf die bei genau gleicher Flüssigkeitszufuhr sicher konstatierte diuretische Wirkung sei beiläufig aufmerksam gemacht. Die Temperatur war während der Versuche nicht beeinflusst; im übrigen wurde Uebelkeit, Gefühl von Hitze im Magen, ziemlich starker Schweiss, Schwindel und Ohrensausen beobachtet.

Schwefelsäure zur Zerlegung der gepaarten Säuren erwärmt, hierauf mit kohlensaurem Baryt von der Schwefelsäure befreit; aus der nun abfiltrirten Lösung krystallisirten nach dem Eindampfen lange Nadeln, die durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser, Reaction mit Eisenchlorid und durch ihren Schmelzpunkt (gef. 141° statt 142°) leicht als Salicylamid erkannt wurden.

Ebenso leicht als das Salicylamid vereinigt sich das Gaultheriaöl $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ CO O (CH_3) \end{matrix}$ im Thierkörper mit Schwefelsäure. Ein Hund erhielt 3 Gr. Gaultheriaöl; der Harn desselben vom folgenden Tage lieferte:

$$0,330 \text{ Gr. A und } 0,212 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 1,5.$$

Es lag nahe zu vermuthen, dass das so ganz verschiedene Verhalten der Salicylsäure einerseits und des Salicylamids und Gaultheriaöls andererseits in irgend einer Beziehung stünde zu der Integrität der Carboxylgruppe der Salicylsäure oder der Eigenschaft derselben als Säure. In einer vorläufigen Mittheilung haben wir diese Vermuthung ausgesprochen; nach unseren weiteren Erfahrungen hat es sich indessen als unzulässig herausgestellt, den Umstand, dass die Salicylsäure selbst sich nicht mit Schwefelsäure im Thierkörper vereinigt, mit der Carboxylgruppe derselben in Beziehung zu bringen, denn die Isomeren der Salicylsäure, die Oxybenzoösäure und Paraoxybenzoösäure besitzen diese Eigenschaft, im Thierkörper Aetherschwefelsäure zu bilden, in ganz ausgesprochener Weise. Aber auch diese beiden Säuren zeigen in dieser Beziehung noch gewisse Verschiedenheiten.

Oxybenzoösäure.

1) Ein Hund entleerte nach Einnahme von 5 Grammen Oxybenzoösäure (Natronsalz) einen Harn von 1,013 spec. Gew.

$$0,050 \text{ Gr. A und } 0,154 \text{ Gr. B; } \frac{A}{B} = 0,3.$$

2) Der eine von uns, dessen Urin vor Beginn des Versuches ergeben hatte:

0,6436 Gr. A und 0,0918 Gr. B; $\frac{A}{B} = 7,0$

nahm 5 Gr. Oxybenzoësäure als Natronsalz; der Harn der nächsten 5 Stunden (spec. Gew. 1,029) lieferte:

0,334 Gr. A und 0,222 Gr. B; $\frac{A}{B} = 1,5$.

Nach ferneren 26 Stunden zeigte der Harn (spec. Gew. 1,025) wieder das Verhältniss:

0,4936 Gr. A und 0,0566 Gr. B; $\frac{A}{B} = 8,7$.

3) Der andere von uns nahm die gleiche Dosis Oxybenzoësäure in derselben Weise:

Normalharn (1,015 spec. Gew.):

0,220 Gr. A und 0,052 Gr. B; $\frac{A}{B} = 4,2$.

Oxybenzoësäureharn (1,024 spec. Gew.):

0,210 Gr. A und 0,232 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,9$.

In allen Versuchen bewirkte also die Oxybenzoësäure eine reichliche Bildung von Oxybenzoësäure — Schwefelsäure.

Paraoxybenzoësäure.

Die Paraoxybenzoësäure paart sich in einzelnen Fällen im Thierkörper ebenso reichlich mit Schwefelsäure wie die Oxybenzoësäure, in anderen Fällen, namentlich beim Menschen erreicht man nach Eingabe derselben keine entschiedene Vermehrung der Aetherschwefelsäure im Harn.

1) Ein Hund, dessen Harn vor dem Versuch $\frac{A}{B} = 13,3$ gezeigt hatte, entleerte 8 Stunden nach der Einnahme von 2 Gr. Paraoxybenzoësäure (als Natronsalz) einen Urin, der 0,888 Gr. A und 0,186 Gr. B, $\frac{A}{B} = 4,8$ lieferte.

2) Ein junger Hund gab nach 5 Gr. Paraoxybenzoësäure (Natronsalz) einen Harn (1,030 spec. Gew.) der 0,134 Gr. A und 0,146 Gr. B, $\frac{A}{B} = 0,9$ lieferte.

3) Derselbe Hund erhielt nach einiger Zeit eine gleiche Dosis paraoxybenzoësaures Natron. Zwei Stunden darauf gab der Harn desselben (1,029 spec. Gew.)

0,122 Gr. A und 0,142 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,9$
 nach 7½ Stunden (1,022 spec. Gew.):

0,046 Gr. A und 0,120 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,4$.

4) Das oben erwähnte Kaninchen (pag. 254) lieferte nach Eingabe von 5 Gr. Paraoxybenzoësäure (als Natronsalz):

0,204 Gr. A und 0,246 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,8$.

In allen genannten Fällen wurde immer ein grösserer oder kleinerer Theil der Paraoxybenzoësäure unverändert ausgeschieden; aus dem Kaninchenharn wurden durch Ausschütteln des mit Essigsäure versetzten Harns mit Aether gegen 2,5 Gr. einmal umkrystallisirter Paraoxybenzoësäure wieder gewonnen; dieselbe war in absolutem Aether vollkommen löslich.

Im menschlichen Organismus scheint die Paarung der Paraoxybenzoësäure mit Schwefelsäure schwieriger zu erfolgen.

5) Normaler Harn (spec. Gew. 1,027)

0,516 Gr. A und 0,068 Gr. B; $\frac{A}{B} = 7,7$.

Vier Stunden nach Einnahme von 5 Gr. Paraoxybenzoësäure (als Natronsalz) enthielt der Harn (spec. Gew. 1,030):

0,438 Gr. A und 0,052 Gr. B; $\frac{A}{B} = 8,5$.

6) Harn vor dem Versuch (spec. Gew. 1,008):

0,086 Gr. A und 0,020 Gr. B; $\frac{A}{B} = 4,4$

nach 5 Gramm Paraoxybenzoësäure;

0,434 Gr. A und 0,064 Gr. B; $\frac{A}{B} = 6,7$.

7) Versuch an einer zweiten Person:

Der 5 Stunden nach Einnahme von 6 Gramm Paraoxybenzoësäure (als Natronsalz) entleerte Harn lieferte:

0,394 Gr. A und 0,088 Gr. B; $\frac{A}{B} = 4,4$.

Danach ist eine Aetherschwefelsäurebildung durch Paraoxybenzoësäure beim Menschen nicht erwiesen, während dieselbe beim Hunde und Kaninchen constatirt wurde.

Wir haben bisher bei den 3 Oxybenzoësäuren (1) nur deren Beziehungen zur Aetherschwefelsäurebildung im Thierkörper besprochen. Dieselben erfahren indessen im Organismus noch andere Veränderungen, die zum Theil bekannt sind und vielleicht deren Vermögen Aetherschwefelsäure zu bilden, beeinflussen. Zunächst kam in Betracht die Bildung der mit Glycocoll gepaarten Verbindungen.

Mit Sicherheit ist eine solche Verbindung bis jetzt nur bekannt von der Salicylsäure, die von Bertagnini entdeckte Salicylursäure $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ | \\ CO NH CH_2 CO OH \end{matrix}$.

Das Verhalten der Oxy- und Paraoxybenzoësäure nach dieser Richtung im menschlichen Körper haben Maly und Löbisch (2) untersucht. Dieselben erhielten nach Einnahme der beiden Säuren aus dem Aetherextrakt des eingedampften und mit Salzsäure versetzten Harns feine weisse stark glänzende Nadeln, die auch nach dem Umkrystallisiren aus Weingeist und Wasser einen für die Oxybenzursäure resp. Paraoxybenzursäure (C 55,37%, H 4,61%) zu hohen Kohlenstoff und Wasserstoffgehalt hatten, (C 59,6% H 5,2—5,6% resp. C 58,1%, H 5,2%). Maly glaubte deshalb die Paarung der als Spaltungsprodukte nachgewiesenen Oxybenzoësäuren mit einem substituirtten (Methyl- oder Aethyl-) Glycocoll annehmen zu sollen.

Um Verunreinigungen der zu erwartenden Oxy- und Paraoxybenzursäure mit Hippursäure möglichst zu vermeiden, haben wir die Fütterungen nicht beim Menschen sondern bei Hunden, die ausserdem reine Fleischkost erhielten, ausgeführt. Der nach Eingabe der Oxysäuren erhaltene Harn wurde etwas eingedampft, mit Salzsäure versetzt und mit gew.

(1) Beiläufig sei erwähnt, dass die giftigen Eigenschaften der Salicylsäure der Oxy- und Paraoxybenzoësäure nicht zukommen; letztere werden von kleinen Hunden in Dosen von 5—6 Gr. mit Leichtigkeit ertragen, während die Salicylsäure in jeder Form der Darreichung heftiges Brechen erregte. Ein Kaninchen, das 5 Gr. Paraoxybenzoësäure ohne jede Spur einer Giftwirkung ertragen hatte, wurde einige Tage später durch 5 Gramm Salicylsäure innerhalb einiger Stunden getödtet. Vergl. Fr. Walter, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., VII, pag. 148, 1877.

(2) Sitzungsber. der K. Akademie der Wissensch. Bd. 65, II. Abth. Heft 2, pag. 39; Wien, 1872.

alkoholhaltigem Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der so erhaltenen Extrakte wurde mit absolutem Aether aufgenommen, der die unveränderten Oxybenzoësäuren löst, die Glycocollverbindungen zurücklässt.⁽¹⁾ Letztere wurden aus Wasser umkrystallisirt und analysirt. Die nach Paraoxybenzoësäurefütterung so gewonnene N-haltige Säure krystallisirte wasserfrei in kurzen Prismen; die Analyse derselben ergab:

	Gef.	Ber.
C	55,1 %	55,4 %
H	4,9 %	4,62 %

Die Säure ist in Wasser leichter löslich als Hippursäure, leicht löslich in Alkohol, unlöslich in (reinem) Aether. Ihre wässrige Lösung gibt auf Zusatz von Bromwasser keinen Niederschlag, allmählig bildet sich aber ein solcher wahrscheinlich unter Zersetzung der Paraoxybenzoësäure. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure wird die Säure nicht gespalten; $\frac{1}{2}$ stündiges Kochen mit concentrirter Salzsäure zersetzt sie vollständig in Paraoxybenzoësäure und Glycocoll; die erstere kann alsdann durch Aether aufgenommen und im Aetherrückstand durch ihre Flüchtigkeit (unter Zersetzung) und ihr Verhalten gegen Bromwasser (Bildung von Tribromphenol) erkannt werden. Die Identität unserer Säure mit Paroxybenzursäure ist demnach nicht zu bezweifeln.

Nach Fütterung mit Oxybenzoësäure wurde gleichfalls eine N-haltige Säure gewonnen, die wasserfrei in glänzenden Nadeln krystallisirte; dieselben wurden durch Umkrystallisiren nicht farblos erhalten.

0,205 Gr. Subst. gaben 0,4345 Gr. $\text{CO}_2 = 0,1185 \text{ C} = 57,8 \% \text{ C}$
 „ „ „ 0,0940 Gr. $\text{H}_2\text{O} = 0,0105 \text{ H} = 5,1 \% \text{ H}$

Trotz der auch von uns in diesem Falle erhaltenen zu hohen Werthe möchten wir doch Bedenken tragen, die von uns gewonnene Säure für etwas anderes als noch verunreinigte Oxybenzursäure zu halten.

Die Ausbeute an den mit Glycocoll gepaarten Säuren betrug immer viel weniger als die Menge der aus dem Harn

• ⁽¹⁾ Dieselbe Methode ist von v. Nencki zur Trennung der Salicylsäure und Salicylursäure angewandt worden, Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv 1870, pag. 407.

wiedergewonnen Oxysäure; bei letzterer ist mit eingerechnet die Menge der im Harn mit Schwefelsäure gepaarten Oxy-säuren, da diese bei der Behandlung mit Salzsäure zersetzt wurden. Letztere machte aber auch wiederum nur einen kleineren Theil von der wiedergewonnenen Säure aus.

Die unverändert durch den Organismus hindurchgegangene Paraoxybenzoësäure wurde getrennt dargestellt von der als Aetherschwefelsäure ausgeschiedenen in folgender Weise: Der frische Hundeharn wurde mit Essigsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt, so lange als der in Wasser gelöste Aetherrückstand mit Bromwasser noch eine Trübung gab. Die aus dem Aether erhaltene Säure wurde durch einmaliges Umkrystallisiren aus Wasser rein erhalten. (Krystallwasser bei 100° gef. 11,4%, Theorie 11,54%). Der mit Aether erschöpfte Harn wurde eingedampft und mit verdünnter Salzsäure erwärmt; derselbe gab nun beim Schütteln mit Aether wieder eine kleinere als die zuerst erhaltene Quantität Paraoxybenzoësäure ab, die im ursprünglichen Harn als Paraoxybenzoësäure Schwefelsäure enthalten war.

Für die Paraoxybenzoësäure kam nun endlich noch eine andere Art der Veränderung in Betracht. Der eine von uns⁽¹⁾ hat gezeigt, dass diese Säure in Berührung mit faulenden Substanzen zerlegt wird in Phenol und Kohlensäure; trat eine solche auch im Thierkörper in erheblicher Menge ein, so war natürlich darin schon ein genügender Grund für die Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn nach Eingabe von Paraoxybenzoësäure zu finden.

100 Ccm. von dem normalen Harn eines Hundes gaben bei der Destillation mit Salzsäure ein Destillat, das sich auf Zusatz von Bromwasser kaum trübte, also keine wägbaren Mengen Phenol enthielt; nach Eingabe von 6 Gr. paraoxybenzoësauren Natrons waren die schwefelsauren Salze im Harn desselben Thieres beinahe verschwunden. 100 Ccm. von diesem Harn gaben nun bei der Destillation mit Salzsäure ein Destillat, welches mit Bromwasser einen deutlichen, bald krystallinisch werdenden Niederschlag lieferte, der nur auf

(¹) Baumann, diese Zeitschr. I. pag. 65.

Phenol bezogen werden konnte, da die Paraoxybenzoësäure mit den Wasserdämpfen nicht flüchtig ist.

Die Vermehrung der Phenolschwefelsäure im Harn ist damit sicher konstatirt, dieselbe ist aber nicht so beträchtlich, dass sie irgend einen bemerkbaren Einfluss auf die Abnahme der schwefelsauren Salze im Harn haben konnte; das von der Gesamtmenge des Harns gewonnene Tribromphenol betrug jedenfalls nicht mehr als 0,06—0,07 Gr., was nicht zu verwundern ist, da die Hauptmenge der Paraoxybenzoësäure den Organismus immer schon nach wenigen Stunden verlässt.

Nach Eingabe von Oxybenzoësäure oder Salicylsäure wurde nie eine Vermehrung der Phenolschwefelsäure im Harn beobachtet.

Wir haben nun im Vorstehenden nachgewiesen, dass von den drei Oxybenzoësäuren die Para- und die Meta-Oxybenzoësäure im Thierkörper zum Theil in Aetherschwefelsäuren, zum Theil in Verbindungen übergehen, welche der Hippursäure analog sind, dass stets ein Theil der Säuren den Organismus unverändert passirt, und dass die Paraoxybenzoësäure zu einem ganz kleinen Theil im Thierkörper (Darm) unter Bildung von Phenol resp. Phenolschwefelsäure zerfällt.

Da von der Salicylsäure nur die Paarung mit Glycocoll nachgewiesen werden konnte, und bei den beiden anderen Säuren in manchen Fällen neben einer kleinen Menge der mit Glycocoll gepaarten Verbindungen eine grössere von Aetherschwefelsäuren gefunden worden war, so lag es nahe daran zu denken, dass eine Paarung der Säuren mit Glycocoll der Paarung derselben mit Schwefelsäure hinderlich wäre: es würden dann die Mengen der Aetherschwefelsäuren in einem umgekehrten Verhältnisse zu der Menge der gebildeten Glycocollverbindungen stehen. Der Versuch zeigte indessen, dass eine künstliche Vermehrung des im Körper vorhandenen Glycocolls die Bildung der mit Glycocoll gepaarten Säure zwar begünstigte, aber die Bildung der Aetherschwefelsäuren nicht beeinträchtigte.

Ein Hund erhielt 5 Gr. Oxybenzoësäure und 8 Gr. Glycocoll; der darauf entleerte Harn (1,022 spec. Gew.) lieferte:

0,0476 Gr. A. und 0,2636 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,2$.

Es ist indessen noch zu beachten, dass auch die Möglichkeit einer Aetherschwefelsäurebildung durch die schon mit Glycocoll gepaarten Säuren nicht ausgeschlossen ist; die so gebildeten Aethersäuren wären durch verdünnte Salzsäure spaltbar in Schwefelsäure und Oxy- ev. Paraoxybenzursäure, die erst bei Erwärmen mit concentrirter Salzsäure weiter zerfielen in Oxysäuren und Glycocoll. Ein direkter Nachweis derselben im Harn der mit den Oxybenzoësäuren gefütterten Thiere ist indessen noch nicht möglich gewesen.

Ob ähnliche Verschiedenheiten, wie wir sie beim Verhalten der 3 Oxybenzoësäuren im Organismus beobachtet haben, sich auch bei anderen Ortho-, Meta- und Paraverbindungen zeigen, müssen weitere Versuche lehren.

OH.

Protocatechusäure $C_6 H_3$

COOH.

Ein Hund, dessen normaler Harn (1,025 Spec, Gew.) $\frac{A}{B} = 19,5$ gezeigt hatte, erhielt 3 Gr. Protocatechusäure; der darauf entleerte Harn ergab nun 0,382 Gr. A und 0,482 Gr. B., $\frac{A}{B} = 0,8$. Ein Theil der Protocatechusäure war unverändert in den Harn übergegangen; ob die Aetherschwefelsäuren vorzugsweise

$SO_4 H$

$SO_4 K$

aus $C_6 H_3 SO_4 H$ oder $C_6 H_3 O H$ oder aus beiden bestanden, hat nicht nachgewiesen werden können.

COOH

COOH

$(OH)_3$

$(OH)_2$

Tannin $C_6 H_2 CO - O - C_6 H_2 COOH$.

Ein Versuch mit Tannin bestätigte den Uebergang desselben in Gallussäure, $C_6 H_2$ $\frac{(OH)_3}{COOH}$, welche wir aus dem

Harn krystallisirt darstellen konnten. Eine Paarung mit Schwefelsäure fand nicht statt.

Der Harn eines kleinen Hundes ergab nach 1,5 Gr. Tannin 0,572 Gr. A und 0,026 Gr. B, $\frac{A}{B} = 22,0$.

Salicin $C_{13}H_{18}O_7$.

Der Harn eines Hundes, welcher 2 Gr. Salicin erhalten, lieferte (1,045 Spec. Gew.)

0,808 Gr. A. und 0,300 Gr. B, $\frac{A}{B} = 2,7$.

Der hohe Gehalt an Aetherschwefelsäure deutet auf eine Paarung von Schwefelsäure, wahrscheinlich mit Saligenin $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ | \\ CH_2OH \end{matrix}$, welches bei der Fermentation des Salicins neben Zucker entsteht. Nach v. Nencki⁽¹⁾ geht eingeführter Saligenin in Salicylsäure über; dieser Uebergang scheint aber nicht quantitativ zu sein.

Aromatische Kohlenwasserstoffe.

Benzol C_6H_6 .

Nach Einführung von Benzol in den Thierkörper haben Schultzen und Naunyn²⁾ Phenol aus dem Harn gewonnen. Munk³⁾ bestätigte diese Angaben und wies nach, dass das Phenol auch in diesem Falle im Harn nicht in freiem Zustande enthalten war.⁴⁾ Es schien uns daher nothwendig zu constatiren, ob auch hier das Phenol in Form von Aetherschwefelsäure zur Ausscheidung gelangte.

Der Versuch wurde an einem Hunde angestellt, der nur mit Fleisch gefüttert war.

(¹) Reichert's und Du-Bois Reymond's Arch. 1870, 406.

(²) Reichert's und Du-Bois Reymond's Arch. 1867, 340.

(³) Pflüger's Arch. 12, 148; 1876.

(⁴) Buligin'sky hat zuerst nachgewiesen, dass das aus dem Harn der Pflanzenfresser darstellbare Phenol nicht in freiem Zustande im Harn enthalten ist; Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuch., Heft II., pag. 231.

	Harnmenge. Ba SO ₄ in 100 Cem.		H ₂ SO ₄ in 24 St.		A	
	A	B	A	B	B	
1. Tag.	640	0,5780 Gr.	0,0894 Gr.	1,5553 Gr.	0,2406 Gr.	6,5
2. Tag.	208	0,9684	0,0962	0,8468	0,0841	10,1
3. Tag. 6 Cem. Benzol						
4. Tag. 12	430	0,5336	0,5702	0,9647	1,0309	0,9
5. Tag.	380	0,6024	0,6212	0,9624	0,9925	0,97

Das nach Ansäuern mit Salzsäure erhaltene Destillat des Harns der 2 letzten Tage enthielt reichlich Phenol; es gab mit Bromwasser einen reichlichen Niederschlag von Tribromphenol und mit Eisenchlorid eine starke Violetfärbung.

Toluol C₆ H₅ CH₃.

Dasselbe verhält sich im Thierkörper nicht analog dem Benzol; es gibt keine Spur von Kresolschwefelsäure sondern nur Benzoësäure und Hippursäure, welche schon Schultzen und Naunyn⁽¹⁾ nach Toluol nachgewiesen haben. Das Toluol ist weniger giftig als das Benzol; wir haben mittelgrossen Hunden bis zu 25 Cem. ohne Nachtheil geben können, während bei gleich grossen Thieren 6—8 Cem. Benzol schon deutliche Vergiftungssymptome hervorriefen. Der nach so grossen Toluolgaben entleerte Harn war so reich an Hippursäure, dass auf Zusatz von einigen Tropfen concentrirter Salzsäure direkt eine Abscheidung von Hippursäure erfolgte, die durch einmaliges Umkrystallisiren aus Wasser in zolllangen Nadeln erhalten wurde.

Die Benzoësäure direkt eingeführt gibt, wie nach dem Vorhergehenden zu erwarten war, keine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren.

Versuche mit Benzamid C₆ H₅ CO NH₂ ergaben eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren, die aber nicht erheblich genug war, um einen bestimmten Schluss daraus ziehen zu lassen.

Ein Hund, dessen Harn vor dem Versuch $\frac{A}{B} = 10,9$ gezeigt hatte, erhielt 7 Gr. Benzamid, von dem ein Theil erbrochen wurde. Der Harn (spec. Gew. 1,053) zeigte jetzt:

⁽¹⁾ Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv 1867, pag. 353. Munk bestätigte diese Angaben. Pflüger's Archiv, p. 12, 142. 1876.

0,702 Gr. A, 0,178 Gr. B; $\frac{A}{B} = 3,9$.

Ein zweites Thier erhielt nach und nach 10 Gr. Benzamid.
Der Harn desselben (spec. Gew. 1,047) ergab:

✓ 0,570 Gr. A, 0,180 Gr. B; $\frac{A}{B} = 3,2$.

Weitaus der grösste Theil des gegebenen Benzamids wurde unverändert wieder ausgeschieden, während nach L. v. Nencki⁽¹⁾ und Salkowski⁽²⁾ dasselbe im Thierkörper in Benzoësäure und Hippursäure übergeht.

Mit anderen Derivaten des Benzols, die kein Phenolhydroxyl enthalten, haben wir einige Versuche angestellt, die ergaben, dass gewisse Substitutionsprodukte des Benzols wie dieses selbst in Aetherschwefelsäuren im Thierkörper übergehen, während andere diese Eigenschaft nicht besitzen.

Das dem Thierkörper einverleibte Anilin $C_6 H_5 NH_2$ tritt nach Beobachtungen, welche Herr Prof. Schmiedeberg gemacht hat und die Freundlichkeit hatte uns mitzuthellen, wahrscheinlich als Amidophenolschwefelsäure $C_6 H_5 \begin{matrix} NH_2 \\ | \\ O \\ | \\ SO_2 \\ | \\ OH \end{matrix}$ im Harn auf.

Das Dimethylanilin verhält sich entsprechend den von Schmiedeberg beim Anilin gemachten Erfahrungen:

Einem kräftigen Hunde wurde der Rücken mit Dimethylanilin $C_6 H_5 (CH_3)_2 N$ bestrichen; der danach entleerte Urin (spec. Gew. 1,050) lieferte:

0,258 Gr. A und 0,352 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,7$.

Nach Amidotoluol $C_6 H_4 \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ NH_2 \end{matrix}$ (Paratoluidin) fand dagegen keine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren des Harns statt.⁽³⁾

Nitrobenzol ($C_6 H_5 NO_2$) konnte nur in geringen Dosen wegen seiner Giftigkeit den Thieren gegeben werden; der

⁽¹⁾ Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1, pag. 420. 1873.

⁽²⁾ Bericht d. d. chem. Ges. 8, 117; 1875 und diese Zeitschr. 1. 45; 1877.

⁽³⁾ Graebe und Schultzen haben nach Toluidineingabe die Bildung von Amidobenzoësäure u. Amidhippursäure nicht mit Sicherheit konstatiren können; Reichert's u. Du Bois-Reymond's Arch. 1867, p. 169.

Harn eines Thieres, das in Folge der Dose (ca. 1 Gr.) starb, ergab $\frac{A}{B} = 4,6$.

Nach Eingabe von Azobenzol wurde beim Hunde die Entleerung blutigen Urins beobachtet. Eine deutliche Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren war nicht zu konstaliren; ebenso wenig gelang dies nach Eingabe von 2 Gramm Rosanilin.

Vom Indol $C_8 H_7 N$ hat bereits der eine von uns nachgewiesen, dass es im Thierkörper in eine Aetherschwefelsäure, das Indican, übergeht:

Nach Eingabe von 0,9 Gr. Indol zeigte der Harn eines kleinen Hundes, der normal $\frac{A}{B} = 37,4$ geliefert hatte, $\frac{A}{B} = 1,9$.

In dem Verhalten des Anilins und Dimethylanilins im Thierkörper liegt eine sehr nahe Analogie für die Bildung des Indicans aus Indol vor; diese Analogie gewinnt an Bedeutung durch die nahen Beziehungen mancher Anilinderivate zum Indol selbst, welches Baeyer und Caro⁽¹⁾ vor kurzem aus ersteren darstellen lehrten. Dass das Indican des Harns selbst eine Oxindolschwefelsäure sei, erscheint danach auch nicht mehr als eine blosse Vermuthung.

Naphtalin $C_{10} H_8$.

Ein Hund erhielt 5 Gr. reines Naphtalin in Form einer Emulsion per os. Der am folgenden Tage entleerte Harn (spec. Gew. 1,034) war schwarzbraun gefärbt und gab:

0,038 Gr. A und 0,134 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,3$.

Ein zweites Thier gab nach 5 Gr. Naphtalin einen etwas helleren Harn (spec. Gew. 1,021), welcher

0,034 Gr. A und 0,130 Gr. B; $\frac{A}{B} = 0,3$ lieferte.

Bemerkenswerth ist in den beiden Fällen der niedrige Gehalt des Harns an oxydirtem Schwefel (A + B) im Vergleich zum spec. Gewicht des Harns.

(¹) Ber. d. d. chem. Gesellsch., X, pag. 692, 1262; 1877.

Die Bestimmung der Gesamtmenge des Schwefels in 100 Ccm. Harn (nach Veraschen mit Soda und Salpeter) ergab im letzten Falle 0,304 Gr. Ba SO₄; es war also fast die Hälfte des Schwefels in nicht vollständig oxydierter Form ausgeschieden worden, was um so auffällender erscheint, als wir nach Eingabe von Benzol eine vermehrte Schwefelsäureausfuhr beobachtet hatten. (pag. 265).

Durch Destillation des mit Salzsäure versetzten Harns konnte kein Naphtol gewonnen werden, wie nach der Analogie mit dem Verhalten des Benzols im Organismus hätte erwartet werden dürfen. Es ging vielmehr mit den Wasserdämpfen nur unverändertes Naphtalin über, welches im Kühler zu einer weissen in Natronlauge unlöslichen Krystallmasse erstarrte. In welcher Verbindung hier die gepaarte Schwefelsäure im Harn enthalten war, bleibt noch unerklärt.

Die Aetherschwefelsäurebildung aus Benzol, Indol, Anilin im Thierkörper kann man vielleicht in der Weise auffassen, dass der Aetherbildung eine Oxydation der betreffenden Substanzen im Thierkörper zu Phenolen vorausgeht. Die Aetherschwefelsäurebildung selbst wäre dann in diesen Fällen ein secundärer Process. Eine Erklärung der Bildung von Phenolschwefelsäure aus Benzol wäre damit aber erst dann gegeben, wenn es gelänge, auch ausserhalb des Organismus durch eine einfache Oxydation aus Benzol Phenol zu gewinnen, was bis jetzt noch Niemand möglich gewesen ist.

Auch die Möglichkeit, dass das Benzol sich direkt mit der Schwefelsäure paart und erst bei der Spaltung der Aetherschwefelsäure unter Aufnahme von Wasser Phenol gebildet wird nach der Gleichung:

$C_6 H_5 SO_4 H + H_2O = C_6 H_5 OH + H_2 SO_4$ ist nicht ausgeschlossen.

Die Aetherbildung aus Phenolen und Schwefelsäure ist ohne Zweifel analog der Entstehung der Hippursäure und anderen Eingangs unserer Arbeit erwähnten Synthesen

im Thierkörper. Der Process, durch welchen diese Substanzen gebildet werden, ist von Baeyer (1) und Nencki (2) als bewirkt durch eine Wasserentziehung aufgefasst worden. Diese Interpretation erklärt manche der Bildungsweisen dieser Substanzen ausserhalb des Thierkörpers, kann aber nicht als Ursache der genannten Synthesen betrachtet werden.

Denn abgesehen davon, dass wir keinen chemischen Körper kennen, der in den verdünnten wässrigen Lösungen der thierischen Säfte eine Wasserabspaltung bewirken könnte (3), haben Bunge und Schmiedeberg (4) und A. Hoffmann (5) gezeigt, dass beim Durchleiten von Benzoesäure und Glycocoll haltigem Blut durch ausgeschnittene Nieren Hippursäure gebildet wird, aber nur so lange das Blut sauerstoffhaltig und das Nierengewebe lebend ist.

Diese wichtige Entdeckung deutet direkt darauf hin, dass die Anhydritbildung im Thierkörper nicht auf einer primären Wasserabspaltung beruht, durch welche die Vereinigung der «Moleculreste» bewirkt wird, sondern auf andere freilich bis jetzt nicht näher gekannte ursächliche Momente bezogen werden muss. Es ist ja bis jetzt auch noch nie gelungen, auch nur eine der Aethersynthesen, die sich im Thierkörper vollziehen, unter Bedingungen und Temperaturen, über welche der Thierkörper verfügt, auszuführen.

Wir beabsichtigen, namentlich über die physiologischen Bedingungen der Aetherschwefelsäurebildung im Thierkörper, weitere Versuche anzustellen.

(1) Ber. d. d. chem. Gesellschaft, III., pag. 63, 1870.

(2) Ber. d. d. chem. Gesellschaft, IV., pag. 890, 1871.

(3) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie I., pag. 112.

(4) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. VI., pag. 233.

(5) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. VII., pag. 233.