

Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Thierkörper.

Von M. Nencki und P. Giacosa.

(Der Redaction zugegangen am 29. Juni 1880).

Die Ersten, welche das Verhalten der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Organismus untersuchten, waren Schultzen und Naunyn¹⁾. Ihre Versuche erstreckten sich allerdings nur auf die drei Anfangsglieder der Reihe, nämlich: Das Benzol, das Toluol und das Xylol. Sie fanden, dass diese Kohlenwasserstoffe im Thierkörper oxydirt werden und zwar wurde das Benzol zu Phenol, das Toluol zu Benzoësäure und das Xylol zu Toluylsäure umgewandelt. Während die beiden letzten Säuren, wie schon Schultzen und Naunyn fanden, in Form ihrer Glykocollpaarlinge im Harn auftreten, zeigte später Baumann²⁾, dass das durch Oxydation des Benzols im Organismus entstandene Phenol nicht als solches, sondern in Form einer Aetherschwefelsäure $C_6H_5O-SO_3H$ ausgeschieden wird. Ferner haben Baumann und Herter³⁾ gefunden, dass eine grosse Anzahl aromatischer Substanzen im Thierkörper zu ihren Hydroxyderivaten oxydirt und als Aetherschwefelsäure ausgeschieden werden.

Auch das dem Organismus zugeführte Phenol unterliegt zum Theil noch einer weiteren Oxydation, indem es in Hydrochinon und Brenzcatechin umgewandelt wird.

Weitere im hiesigen Laboratorium mit Camphercymol und Mesitylen angestellte Versuche zeigten, dass das Cymol

¹⁾ Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv v. J. 1867.

²⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 30, S. 285.

³⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 1, S. 244.

im Thierkörper zu Cuminsäure und das Mesitylen zu Mesitylensäure oxydirt werden. Die bisherigen Versuche ergeben demnach folgende Reihe:

Es wird im Thierkörper oxydirt:

$C_6 H_6$	Benzol	zu $C_6 H_5 OH$	Phenol.
$C_6 H_5 CH_3$	Toluol	» $C_6 H_5 CO_2 H$	Benzoësäure.
$C_6 H_4 \left\{ \begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \end{array} \right.$	Xylol	» $C_6 H_4 \left\{ \begin{array}{l} CH_3 \\ CO_2 H \end{array} \right.$	Toluylsäure.
$C_6 H_3 \left\{ \begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{array} \right.$	Mesitylen	» $C_6 H_3 \left\{ \begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \\ CO_2 H \end{array} \right.$	Mesitylensäure.
$C_6 H_4 \left\{ \begin{array}{l} CH_3 \\ C_3 H_7 \end{array} \right.$	Cymol	» $C_6 H_4 \left\{ \begin{array}{l} CO_2 H \\ C_3 H_7 \end{array} \right.$	Cuminsäure.

Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich wird im Organismus stets nur eine Seitenkette des Kohlenwasserstoffes zu Carboxyl oxydirt, und zwar nur das Methyl, wie aus dem Versuche mit Cymol hervorgeht. Da ferner bis jetzt nur Versuche mit solchen Kohlenwasserstoffen ausgeführt wurden, welche Methyl als Seitenkette enthalten, so war es wünschenswerth, das Verhalten aromatischer Kohlenwasserstoffe mit kohlenstoffreicheren Seitenketten kennen zu lernen. Die ersten hierauf bezüglichen Versuche mit Aethylbenzol hat Herr Dr. Genhart aus Sempach im hiesigen Laboratorium unternommen. Da er jedoch an der Vollendung seiner Arbeit verhindert war, so wurde sie von uns fortgesetzt. In Folgendem wollen wir über die von uns erhaltenen Resultate berichten.

Die Fütterungsversuche wurden zum kleineren Theile an Menschen, zum grössten Theil an einem und demselben Hunde angestellt. Die Nahrung dieses 14 kg wiegenden Hundes bestand aus einer täglichen Ration von 250 gr Fleisch, 500 gr Brod und beliebiger Menge Wasser. Der Hund war so dressirt, dass er regelmässig 2 mal täglich, Morgens und Abends seinen Harn in ein untergehaltenes Gefäss entleerte. Alle die Kohlenwasserstoffe, mit denen experimentirt wurde, wurden in Dosen bis zu 3—4 gr pro die von dem Hunde gut ertragen. Sie wurden in Gelatine kapseln eingegeben;

grössere Dosen — wir haben manchmal 6—10 gr pro die verabreicht — verursachten Erbrechen und Durchfälle. In Versuchen wo es uns auf quantitative Bestimmungen ankam, haben wir uns daher auf die Dose von 2,5 gr pro die beschränkt.

Aethylbenzol. Das von Kahlbaum in Berlin bezogene Aethylbenzol wurde durch fraktionirte Destillation gereinigt und der bei 134° siedende Kohlenwasserstoff dem Hunde in Dosen von 3—4 gr pro die eingegeben. Der darauf erhaltene Harn wurde auf dem Wasserbade verdunstet, der syrupige Rückstand in der Kälte mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Der abgossene ätherische Auszug hinterliess nach dem Abdestilliren des Aethers einen krystallinischen Rückstand, der unter dem Mikroscope die Krystallformen der Hippursäure zeigte. Die Krystalle wurden aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt und durch nochmalige Krystallisation aus wenig heissem Wasser schneeweiss erhalten. Die Elementaranalysen der über Schwefelsäure getrockneten Substanz zeigten, dass sie Hippursäure war.

0,2228 gr gaben:

0,4922 gr CO₂ entsprechend 0,1342 C oder 60,33% C und
0,1098 gr H₂O » 0,0122 H » 5,47% H.

0,2163 gr Substanz gaben ferner:

15 cc Ngas bei 10,5 C. Temp. und 724 mm Barom.
entsprechend 7,88% N; also:

Gefunden:	Berechnet aus Hippursäure:
C = 60,33	C = 60,32
H = 5,47	H = 5,04
N = 7,88	N = 7,84
O = 26,32	O = 26,80

Es ergibt sich hieraus, dass das an dem Benzol haftende Aethyl gänzlich zu Kohlensäure oxydirt wird, entsprechend der Gleichung:



Es ist ferner als sicher anzunehmen, dass der am Benzolkern haftende Kohlenstoff des Aethyl's zuerst angegriffen

wird; anderenfalls müsste als Zwischenstufe die Phenylessigsäure = $C_6H_5-CH_2-CO_2H$ entstehen.

Aus den Versuchen von Salkowski¹⁾ aber ist es bekannt, dass die dem Organismus zugeführte Phenylessigsäure nicht weiter oxydirt wird, sondern mit Glykocoll gepaart als die Phenacetursäure $C_6H_5-CH_2-CO-NH-CH_2-CO_2H$ im Harne erscheint. Wahrscheinlich wird im Organismus das Aethylbenzol in erster Instanz in Acetophenon und sodann unter Oxydation des Methyls in Benzoësäure und Kohlensäure umgewandelt.

Vor Kurzem zeigten Friedel und Balsohn²⁾, dass durch vorsichtige Oxydation des Aethylbenzols mit Chromsäure in der That Acetophenon entsteht. Dass Acetophenon im Thierkörper zu Benzoësäure oxydirt werde, wurde von einem von uns³⁾ durch direkten Versuch erwiesen.

Die Menge der im Harne nach Fütterung mit Aethylbenzol auftretenden Hippursäure war stets eine geringe. Bei Dosen von 4—5 gr pro die wurde höchstens etwa der sechste Theil der theoretisch zu erwartenden Menge der Hippursäure erhalten. Auch bei Menschen, wo ebenfalls Aethylbenzol zu Benzoësäure oxydirt wird, bleibt die Menge der aus dem Harne erhaltenen Hippursäure weit hinter der theoretischen Berechnung zurück. Die Versuche Baumann's zeigten, dass eine Reihe aromatischer Substanzen im Organismus zu ihren Hydroxyderivaten oxydirt werden, welche dann als Aetherschwefelsäure im Harne erscheinen; es wurde daher vor und nach der Fütterung mit Aethylbenzol die Schwefelsäure der Salze und die durch Kochen mit Mineralsäuren freier werdende Schwefelsäure bestimmt. Die Bestimmungen ergaben, dass nach Einnahme von Aethylbenzol die Menge der gepaarten Schwefelsäuren durchaus nicht zunimmt. So wurden in einem Versuche folgende Zahlen erhalten:

24stündige Harnmenge eines Mannes vor der Einnahme von Aethylbenzol = 2000 cc.

¹⁾ Berliner Berichte, 2. Jahrg., p. 654.

²⁾ Bulletin de la Soc. chim. T. 32, p. 615.

³⁾ Journal f. prakt. Chemie 1878, Bd. 18, S. 288.

SO₃ der Salze in 24 Stunden A = 2,026 gr

SO₃ gepaart in 24 Stunden B = 0,125 gr

$$\frac{A}{B} = 16,3.$$

24stündige Harnmenge des gleichen Mannes, nach dem Genuss von 4 gr Aethylbenzol = 3200 cc.

SO₃ der Salze = 3,568 gr in 24 Stunden

SO₃ gepaart = 0,239 gr in 24 Stunden

$$\frac{A}{B} = 15.$$

Das gleiche Resultat wurde auch mit Hunden erhalten.

Jedenfalls rührt die nach Verabreichung des Aethylbenzols im Harn auftretende Hippursäure von dem ersteren her. Der Harn des Versuchshundes enthielt, wie wir uns im Verlaufe der Versuche öfters überzeugen konnten, normalerweise keine wägbaren Mengen Hippursäure.

Normales Propylbenzol = C₆H₅-CH₂-CH₂-CH₃. Den zu den Fütterungsversuchen verwendeten Kohlenwasserstoff haben wir nach der Fittig'schen¹⁾ Vorschrift durch Einwirkung von Natrium auf Brombenzol und normales Propylbromid bereitet und in Dosen von 4 gr pro die dem Hunde verabreicht. Aus dem genau wie nach der Fütterung mit Aethylbenzol verarbeiteten Harn wurde Hippursäure und zwar in gleicher Menge wie nach Aethylbenzol erhalten. Die ähnlich wie im vorhergehenden Versuche gereinigte Säure ergab bei der Elementaranalyse folgende Zahlen:

0,2598 gr. Substanz gaben 0,5758 CO₂ und 0,1301 H₂O.

Gefunden:

C = 60,4%

H = 5,5 »

Berechnet:

C = 60,62

H = 5,04

0,1920 gr Substanz gaben 13,00 cc N bei 723 B und 11° C.

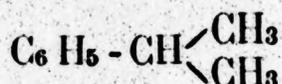
N gefunden 7,68, berechnet 7,84.

Entsprechend dem Aethylbenzol ist also das normale Propylbenzol im Organismus zunächst in Benzoësäure und Essigsäure durch Oxydation gespalten, was aus dem Umstande

¹⁾ Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 149, S. 324.

hervorgeht, dass ausser Benzoësäure keine höhere, ihr homologe Säure entstanden ist. Auch Fittig¹⁾ erhielt Benzoësäure durch Oxydation des normalen Propylbenzols mittelst saurem chromsaurem Kalium und verdünnter Schwefelsäure.

Isopropylbenzol (Cumol aus Cuminsäure)



Wir haben diesen Kohlenwasserstoff ähnlich wie Jacobsen²⁾ durch Erhitzen eines innigen Gemenges von je 15 gr reiner Cuminsäure mit 50 gr gebranntem Kalk und 50 gr Eisenfeile dargestellt. Das wiederholt über Natrium fractionirte Destillat lieferte uns ebenfalls eine sehr gute Ausbeute an reinem, bei 150--151° bei 720 Bst. siedendem Cumol. Obgleich Abel³⁾ durch Oxydation des Cumols Benzoësäure erhielt, so erwarteten wir doch, dass wegen der Structur der Seitenkette im Cumol vielleicht nicht Benzoësäure, sondern durch Oxydation eines Methyls der Seitenkette Hydroatropasäure $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} \begin{array}{l} \swarrow \text{COOH} \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$ entstehen werde.

Der Versuch zeigte, dass weder die eine noch die andere Säure aus Cumol im Organismus gebildet wird. Wir haben auch nach Verabreichung grösserer Mengen des Harnes, nachdem der Hund innerhalb 4 Tagen 15 gr Cumol erhielt, keine wägbare Menge Hippursäure oder einer anderen aromatischen Säure erhalten können. Als wir dagegen den Harn mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure einige Minuten zum Sieden erhitzen, wurde beim Schütteln desselben mit Aether von dem Letzteren eine Substanz aufgenommen, welche nach Verdunsten des Aethers als eine harzige, in Wasser wenig lösliche Materie hinterblieb. Es gelang uns aber nicht diesen harzigen Körper krystallinisch zu erhalten, oder in irgend eine analysirbare Form zu bringen. Dieses unerwartete Resultat brachte uns auf die Vermuthung, dass das Isopropylbenzol nicht zu einer Carbonsäure, sondern ähnlich wie das Benzol

¹⁾ Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 149, S. 325.

²⁾ Berliner Berichte 1879, S. 429.

³⁾ Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 63, S. 308.

zu einem Phenol im Organismus oxydirt werde. Nach der Analogie des Phenols war ferner zu erwarten, dass auch das Oxycumol als Aetherschwefelsäure im Harn auftreten werde. Wir haben daher den Fütterungsversuch mit Cumol wiederholt und durch die bedeutend vermehrte Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäure unsere Vermuthung bestätigt gefunden. Die folgende Tabelle enthält die erhaltenen Zahlen:

1. Tag. Harnmenge = 240 cc.

$$\begin{array}{l|l|l|l}
 A = \text{SO}_4 \text{ H}_2 \text{ der Salze} & B = \text{SO}_4 \text{ H}_2 \text{ gepaart} & A + B = & A : B = 8,1 \text{ g.} \\
 0,766 \text{ gr.} & 0,0936 \text{ gr.} & 0,8596 \text{ gr.} &
 \end{array}$$

2. Tag. Harnmenge = 218 cc.

$$\begin{array}{l|l|l|l}
 A = \text{SO}_4 \text{ H}_2 \text{ der Salze} & B = \text{SO}_4 \text{ H}_2 \text{ gepaart} & A + B = & A : B = 2,28 \text{ g.} \\
 0,5014 \text{ gr.} & 0,2191 \text{ gr.} & 0,7205 \text{ gr.} & (\text{Eing. v. 3 gr Cumol})
 \end{array}$$

3. Tag. Harnmenge = 270 cc.

$$\begin{array}{l|l|l|l}
 A = 0,5686 \text{ gr.} & B = 0,1836 \text{ gr.} & A + B = & A : B = 3,1 \text{ g.} \\
 & & 0,7522 \text{ gr.} &
 \end{array}$$

4. Tag. Harnmenge = 284 cc.

$$\begin{array}{l|l|l|l}
 A = 0,7446 \text{ gr.} & B = 0,0943 \text{ gr.} & A + B = & A : B = 7,89 \text{ g.} \\
 & & 0,8389 \text{ gr.} &
 \end{array}$$

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, dass nur ein geringer Theil des Isopropylbenzols in die Oxyverbindung übergeführt werde; obgleich bei der gleichmässigen Ernährung des Hundes die Zunahme der gepaarten Schwefelsäure zweifellos die Folge des verabreichten Cumols ist. Das entstandene Oxycumol scheint mit Wasserdämpfen nicht flüchtig zu sein, denn wir erhielten bei der Destillation des Harnes mit verdünnter Schwefelsäure und Neutralisation des Destillates mit einigen Tropfen Kalilauge nach dem Eindampfen desselben keinen wägbaren Rückstand. Hingegen hinterblieb eine harzige Masse, wie wir sie sonst bei der gleichen Behandlung des Hundeharns nicht beobachtet haben. Eine auffallende Erscheinung, die jedoch, wie wir später bei der Fütterung des Hundes mit anderen Kohlenwasserstoffen und namentlich mit Benzol gesehen haben, constant blieb, ist die lang dauernde — bis zum dritten Tage — Ausscheidung der vermehrten gepaarten Schwefelsäure.

Butylbenzole. Herr Prof. Radziszewski in Lemberg, der Entdecker der isomeren Butylbenzole, hatte die

Freundlichkeit uns seine Präparate in analytisch reinem Zustande zur Verfügung zu stellen. Wir konnten daher unsere Versuche anstellen:

1) Mit normalem Butylbenzol, erhalten durch Einwirkung von Natrium auf ein Gemisch von $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-Br}$ und normalem $\text{C}_3\text{H}_7\text{ Br}$. 2) mit dem α -Isobutylbenzol = $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, erhalten durch Einwirkung von Natrium auf $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Br}$ und $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH-CH}_2\text{ Br}$ und 3) mit dem β -Isobutylbenzol = $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH} \begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$, erhalten durch Einwirkung von $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} > \text{Zn}$ auf $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHBr-CH}_3$. Wir können hier vorausschicken, dass keiner von diesen drei Kohlenwasserstoffen im Organismus zu Hippursäure oxydirt wird; dagegen haben wir gefunden, dass die beiden Isobutylbenzole vermehrte Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren bewirken; dass sie also mit ziemlicher Sicherheit als Oxybutylbenzole ausgeschieden werden. Wir haben den Versuch mit normalem Butylbenzol gleich nach den Fütterungsversuchen mit Aethyl- und normalem Propylbenzol angestellt. In der Erwartung, dass das normale Butylbenzol ebenfalls Hippursäure geben werde, haben wir leider die Bestimmung der Schwefelsäure im Harne nach Phenylbutyl unterlassen. Erst nachdem wir bei wiederholter Fütterung des Hundes mit (3 gr pro die) normalem Butylbenzol weder Hippursäure, noch irgend eine aromatische Säure aus dem Harne erhielten, wurde es uns wahrscheinlich, dass dieser Kohlenwasserstoff nicht gleich wie dessen kohlenstoffärmere Homologe zu Benzoësäure, sondern zu einem Oxybutylbenzol oxydirt werde. Leider reichte unser Vorrath an normalem Butylbenzol nicht mehr aus, um den Fütterungsversuch zu wiederholen und auch die gepaarten Schwefelsäuren im Harne zu bestimmen. Nachdem wir aber gesehen, dass auch nach Fütterung mit α - und β -Butylbenzol keine Hippursäure im Harne auftritt, haben wir die Fütterungsversuche mit den beiden letzten Kohlenwasserstoffen wiederholt und gleichzeitig die Schwefelsäure der Salze, sowie auch in gepaarter Form bestimmt. Die erhaltenen Zahlen sind nun folgende:

Versuch mit α -Isobutylbenzol = $C_6H_5-CH_2-CH=(CH_3)_2$.

1. Tag vor der Fütterung, Harnmenge = 220 cc.

A = 0,857 gr. | B = 0,117 | A + B = 0,974 | A : B = 7,3

2. Tag, Eingabe von 2,5 gr. α -Isobutylbenzol, Harnmenge = 204 cc.

A = 0,543 gr. | B = 0,1106 | A + B = 0,6536 | A : B = 4,9

Durch Destillation dieses Harnes wurden in geringer Menge farblose Oeltropfen erhalten, die durch Zusatz von Bromwasser sich gelb färbten und am Boden des Reagenzgläschens sich absetzten. Auch nach mehrtägigem Stehen krystallisirten diese gelben Oeltröpfchen nicht.

3. Tag. Harnmenge = 178 cc.

A = 0,4047 gr. | B = 0,0858 | A + B = 0,4905 | A : B = 4,7

4. Tag. Harnmenge = 265 cc.

A = 0,9235 gr. | B = 0,1134 | A + B = 1,0369 | A : B = 7,1

Versuch mit β -Isobutylbenzol = $C_6H_5-CH \begin{cases} CH_3 \\ C_2H_5 \end{cases}$

1. Tag. Harn vor der Fütterung = 268 cc.

A = 0,793 gr. | B = 0,0938 | A + B = 0,8868 | A : B = 8,45

2. Tag. Harnmenge = 289 cc. (Eingabe von 2 $\frac{1}{2}$ gr. β -Isobutylbenzol).

A = 1,0323 gr. | B = 0,180 | A + B = 1,2123 | A : B = 5,7

3. Tag. Harnmenge = 250 cc.

A = 0,9123 gr. | B = 0,204 | A + B = 1,1163 | A : B = 4,47

4. Tag. Harnmenge = 272 cc.

A = 1,104 gr. | B = 0,0883 | A + B = 1,1923 | A : B = 12,5

Auch an den auf die Fütterung mit β -Isobutylbenzol folgenden Tagen wurde durch Destillation des mit Schwefelsäure angesäuerten Harnes in minimalen Mengen ein in Wasser untersinkendes Oel erhalten, das jedoch nicht krystallisirte und wegen der geringen Menge zu keiner weiteren Untersuchung verwendet werden konnte. Auffallend war uns die Verminderung der Gesamtschwefelsäuren nach der Fütterung mit α -Isobutylbenzol. Die durch die Eingabe der beiden Isobutylbenzole verursachte Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren im Harne ist wie man sieht so gering, dass sie fast innerhalb der täglichen Schwankungen zu liegen kommt. Wir müssen aber hervorheben, dass der Hund, welcher zur Zeit unserer, über mehrere Monate dauernden Versuche,

sehr gleichmässig gehalten wurde, auch äusserst gleichmässige Mengen der Schwefelsäure, sowohl in Form der Salze, als auch in Form der Aetherschwefelsäuren ausschied. Da bei den minimalen Mengen der aus Butylbenzolen entstandenen Oxydationsprodukte an deren Charakterisirung nicht zu denken war, so wollten wir sehen wie bei Fütterung mit Benzol, welches nach den Versuchen von Schultzen und Naunyn zweifellos im Organismus zu Phenol oxydirt wird, die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren sich gestaltet.

Der mit Benzol angestellte Fütterungsversuch ergab uns in mancher Hinsicht bemerkenswerthe Zahlen:

1. Tag vor der Eingabe von Benzol, Harnmenge = 228 cc.

A = 0,9955 gr. | B = 0,082 | A + B = 1,0037 | A : B = 12,1
(aus dem Harn bei der Destillation mit SO_4H_2 kein Phenol).

2. Tag, Eingabe von 2,5 gr. Benzol, Harnmenge = 300 cc.

A = 1,011 gr. | B = 0,1434 | A + B = 1,1544 | A : B = 7,0
(Phenol in 24 Stunden 0,0156 gr.)

3. Tag. Harnmenge = 252 cc.

A = 0,756 gr. | B = 0,247 | A + B = 1,003 | A : B = 3,0
(Phenol in 24 Stunden 0,0463 gr.)

4. Tag. Harnmenge = 265 cc.

A = 0,8677 gr. | B = 0,1883 | A + B = 1,0553 | A : B = 4,6
(Phenol in 24 Stunden 0,0209 gr.)

5. Tag. Harnmenge = 265 cc.

A = 0,9284 gr. | B = 0,1622 | A + B = 0,9906 | A : B = 5,7
(Phenol in 24 Stunden 0,0061 gr.)

6. Tag. Harnmenge = 272 cc.

A = 1,023 gr. | B = 0,135 | A + B = 1,158 | A : B = 7,6
(Kein Phenol mehr im Harne).

Die Tabelle zeigt folgende Eigenthümlichkeiten:

1) Die Menge der gepaarten Schwefelsäuren ist um ein wenig grösser als nach der Fütterung mit Butylbenzolen. Das relative Verhältniss von A : B ist aber ziemlich das Gleiche wie nach der Fütterung mit Isopropylbenzol.

2) Die Ausscheidung des nach Einnahme von Benzol entstehenden Phenols ist eine äusserst langsame. Sie erstreckt

sich über vier Tage und zwar wird die grösste Menge Phenol erst am 2. und 3. Tage ausgeschieden. Dass dies nicht ein Zufall ist, davon haben wir uns durch Wiederholung des Versuches, wobei der Hund 3 gr. Benzol erhielt, überzeugt. Auch hier wurde die Hauptmenge des Phenols erst am 2. und 3. Tage ausgeschieden.

Aehnliche Verhältnisse, jedoch nicht in so hohem Grade zeigen die Versuchstabellen mit Cumol und den Butylbenzolen.

Es folgt hieraus, dass die aromatischen Kohlenwasserstoffe und namentlich das Benzol, lange Zeit im Organismus verbleiben und nur langsam oxydirt werden.

3) Vergleicht man die, nach der Eingabe von Benzol ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren mit den am gleichen Tage ausgeschiedenen Phenolmengen, so ergibt sich, nach Abzug der dem Phenol äquivalenten Mengen, sowie der normalerweise ausgeschiedenen gepaarten Schwefelsäuren, ein bedeutender, mehr wie die Hälfte betragender Ueberschuss an Schwefelsäuren. Aehnliche Verhältnisse beobachtete zuerst F. Schaffer¹⁾ nach der Fütterung eines Hundes mit Phenol, wonach Baumann und Preusse²⁾ zeigten, dass die überschüssige Aetherschwefelsäure in Folge des durch weitere Oxydation des Phenols entstandenen Brenzcatechins und Hydrochinons auftritt. Wir haben desshalb in einer neuen Versuchsreihe dem Hunde grössere Quantitäten Benzol = 5 gr. pro die eingegeben. Gleichzeitig wurde der Hund mit einem Gemisch von gleichen Theilen Olivenöl und Benzol, nachdem ihm vorher das Haar abgeschoren war, in einer Ausdehnung von etwa 1 □ dec. täglich mit einem Pinsel am Rücken bestrichen. Der hierauf von 5 Tagen gesammelte Harn wurde auf etwa $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft, filtrirt, das Filtrat einige Minuten mit überschüssiger H_2SO_4 gekocht und mit Aether extrahirt. Die ätherischen Extrakte wurden nach dem Abdestilliren des Aethers mit kohlensaurem Barium gekocht und von Neuem mit Aether extrahirt. Die nunmehr erhaltenen

¹⁾ Journal f. prakt. Chemie, Bd. 19, S. 282, Jahrgang 1878.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, S. 15, 1879.

ätherischen Auszüge sollten das durch weitere Oxydation des Benzols entstandene Brenzcatechin und Hydrochinon enthalten. Der abdestillirte Aether hinterliess einen geringen harzigen Rückstand, der sich z. Th. in wenig kaltem Wasser auflöste. Die von dem ungelöst gebliebenen Harze filtrirte Flüssigkeit zeigte alle Reactionen des Brenzcatechins. Sie wurde mit Bleizuckerlösung so lange versetzt als noch ein Niederschlag entstand, der Bleiniederschlag mit Wasser gewaschen, getrocknet, sodann mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether geschüttelt. Der abgegossene und verdunstete Aether hinterliess einen geringen Rückstand, der beim Stehen im Exsiccator in kurzen quadratischen Prismen auskrystallisirte, in glänzenden Blättern sublimirte und in wenig Wasser gelöst mit Eisenchlorid sich dunkelgrün färbte, also alle Eigenschaften des Brenzcatechins besass. Hydrochinon konnten wir, in dem von dem ursprünglichen Bleiniederschlage erhaltenen Filtrate, nicht auffinden.

In der Erwartung, dass vielleicht im menschlichen Organismus grössere Mengen Benzol oxydirt werden, benutzten wir den Umstand, dass gleichzeitig in der hiesigen medicinischen Klinik Versuche über die therapeutische Verwendung des Benzols angestellt wurden und verarbeiteten etwa 10 Liter Harn von Patienten, die täglich 6 gr. Benzol erhielten. Der Harn wurde genau wie oben angegeben, verarbeitet. Wir haben daraus Brenzcatechin dargestellt und obgleich es uns nicht gelang, Hydrochinon in reinem Zustande darzustellen, so glauben wir doch, gestützt auf die von Baumann und Preusse für Hydrochinon gefundene, sehr empfindliche Reaction, dessen Anwesenheit in den verarbeiteten Harnextracten constatirt zu haben. Als wir nämlich den nach der Behandlung der Harnextracte mit kohlensaurem Barium erhaltenen ätherischen Auszug verdunsteten, hinterblieben neben harziger Materie auch braun gefärbte Krystallnadeln, welche trocken erhitzt, unter Bildung violetter Dämpfe sublimirten.

Das Resumé unserer Versuche ist, dass die von uns verfütterten Kohlenwasserstoffe nur zum geringsten Theil im

Organismus oxydirt werden. Der grössere Theil entzieht sich der Oxydation zum Theil wohl dadurch, dass die gefütterten Kohlenwasserstoffe nicht vollkommen resorbirt werden, zum grösseren Theil aber wohl dadurch, dass sie unverändert durch die Lungen den Organismus verlassen. Wir vermuthen dieses deshalb, weil bei den kleineren Dosen = $2\frac{1}{2}$ —4 gr. pro die der Hund nur jeden 3. oder 4. Tag seinen Koth entleerte; andererseits, wie das namentlich aus den Versuchen mit Benzol hervorgeht, verbleibt der einmal eingeführte Kohlenwasserstoff tagelang in den Geweben, ehe er vollkommen ausgeschieden wird. Eine vollständige Oxydation der verfütterten Kohlenwasserstoffe zu Kohlensäure und Wasser ist übrigens auch nicht ausgeschlossen. Als ein allgemeines Gesetz, die Oxydation der Kohlenwasserstoffe im Organismus betreffend, können wir constatiren, dass der Angriff des oxydirenden Sauerstoffes stets entweder den Benzolkern oder das mit dem Kern verbundene Kohlenstoffatom trifft.

Im Anschluss hieran wollen wir noch über einen, mit der Phenolglycolsäure $C_6H_5-O-CH_2-COOH$ an Menschen angestellten Versuch berichten. Wir haben nämlich gesehen, wie dies auch schon vor uns Fritsche fand, dass die Phenolglycolsäure antiseptische Eigenschaften besitzt und haben daher erwartet, dass sie sich vielleicht therapeutisch werde verwenden lassen. Professor Lichtheim hatte die Freundlichkeit Phenolglycolsäure in Dosen bis zu 5—7 gr. pro die in einigen Fällen von acuten, fieberhaften Krankheiten zu verabreichen. Die Phenolglycolsäure zeigte aber keine, die Temperatur merklich herabsetzende Wirkung. Der nach Genuss von Phenolglycolsäure zum Syrup eingedampfte Menschenharn wurde zunächst mit Alkohol extrahirt, der alkoholische Auszug verdunstet, der Rückstand nach dem Erkalten mit H_2SO_4 angesäuert und mit Aether geschüttelt. Die abdestillirten, ätherischen Auszüge hinterliessen in reichlichen Mengen einen öligen Rückstand, der nach Wasserzusatz krystallinisch erstarrte und durch mehrfache Krystallisation aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle gereinigt wurde. Die

in farblosen Nadeln krystallisierende Substanz hatte den Schmelzpunkt der Phenolglycolsäure (96°), war stickstofffrei und ergab bei der Elementaranalyse mit der Formel $C_8 H_8 O_3$ übereinstimmende Zahlen.

0,2278 gr. der über $SO_4 H_2$ getrockneten Substanz gaben 0,5280 gr. CO_2 und 0,1165 gr. H_2O oder 63,21 % O und 5,68 gr. H_2O . Die Formel $C_8 H_8 O_3$ verlangt 63,16 % C und 5,26 % H.

Die Phenolglycolsäure, welche in nahezu theoretischer Menge im Harn wieder erscheint, paart sich demnach im menschlichen Organismus mit Glykocoll nicht. Durch einen besonderen Versuch haben wir uns noch überzeugt, dass sie im Organismus nicht in Phenol und Glykolsäure gespalten wird. So enthielt der 24stündige Harn eines an acutem Gelenkrheumatismus leidenden Mannes am Tage vor der Eingabe der Phenolglycolsäure 0,013 gr. Phenol. Nach der Eingabe von 5 gr. Phenolglycolsäure enthielt die 24 stündige Harnmenge nur 0,016 gr. Phenol.