

Ueber das Verhalten der aus dem Eiweiss durch Fäulniss entstehenden aromatischen Säuren im Thierkörper.

Von

Prof. **E. Salkowski** in Berlin und Prof. **H. Salkowski** in Münster i. W.

(Der Redaktion zugegangen am 8. Dezember 1882).

Es sind bis jetzt bekanntlich vier aromatische Säuren als Produkte der Fäulniss aus dem Eiweiss erhalten worden: zwei der Benzoësäure homologe, die Phenylelessigsäure und Phenylpropionsäure oder Hydrozimmtsäure und zwei der p-Oxybenzoësäure homologe, die p-Oxyphenylelessigsäure und p-Oxyphenylpropionsäure oder Hydroparacumarsäure. Da sich diese Säuren theils regelmässig im Darmkanal bilden, theils unter besonderen pathologischen Verhältnissen bilden können, so ist es nicht ohne Interesse, zu untersuchen, in welcher Weise dieselben sich nach der Resorption im Körper verhalten. Wir haben hierüber schon vor längerer Zeit Versuche angestellt, einen Theil der Resultate auch bereits kurz publicirt¹⁾, der Abschluss der Versuche ist indessen durch äussere Umstände verhindert worden. Auch jetzt ist derselbe noch nicht ganz erreicht, wir sehen uns indessen zur Mittheilung unserer Beobachtungen veranlasst durch die im vorigen Heft dieser Zeitschrift²⁾ enthaltene Arbeit von Schotten: «über das Verhalten des Tyrosins und der aromatischen Oxyssäuren im Organismus». Zum Theil bilden unsere Versuche eine vielleicht nicht unwillkommene Ergänzung der erwähnten von Schotten,

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XII, S. 653.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 23.

da Schotten ausschliesslich am Menschen, wir an Hunden und Kaninchen experimentirt haben.

1. Phenyllessigsäure.

Die Phenyllessigsäure geht, wenn man sie Hunden in der Quantität von etwa 2 bis 3 gr. pro die als Salz verabreicht, eine Verbindung mit Glycocoll ein von der Formel $C_{10}H_{11}NO_3$ und erscheint als solche im Harn wie wir bereits loc. cit. angegeben haben. Wir haben diese Säure Phenacetursäure genannt. Dasselbe gilt auch für Kaninchen, welche etwa $1\frac{1}{2}$ gr. Phenyllessigsäure pro Tag erhielten.

Zur Darstellung der Phenacetursäure wird der Harn eingedampft, mit Alkohol ausgezogen, der alkoholische Auszug verdunstet, mit Schwefelsäure stark angesäuert und wiederholt mit alkoholhaltigem Aether geschüttelt, der ätherische Auszug abdestillirt. Der dabei bleibende Rückstand wird mit Kalkmilch erwärmt, der überschüssige Kalk durch Kohlensäure entfernt, das Filtrat mit Kohle entfärbt und zur Krystallisation eingedampft. Aus dem Calciumsalz wurde die Säure durch Salzsäure abgeschieden, alsdann durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt.

Die so dargestellte Phenacetursäure krystallisirt aus heissem Wasser in dünnen, dicht auf einander liegenden Blättern, bei langsamer Ausscheidung in dicken, anscheinend rechtwinkeligen Prismen mit 2-flächiger Zuspitzung. Sie ist in Wasser schwer löslich, in heissem Wasser leichter als in kaltem, aber auch in kaltem Wasser erheblich leichter, als nach den vorliegenden Angaben die Hippursäure.

- 1) 39,941 gr. kaltgesättigte Lösung von $11,2^{\circ}$ hinterliessen beim Verdampfen 0,2912 gr. Säure, also 1 Theil löslich in 136,2 Theilen Wasser von $11,2^{\circ}$.
- 2) 18,535 gr. Lösung von $12,5^{\circ}$ hinterliessen 0,1350 gr. Säure, also 1 Theil löslich in 136,3 Theilen Wasser.

Die Hippursäure löst sich nach Liebig in 600 Theilen Wasser von 0° . Die Säure löst sich leicht in Alkohol, sehr schwer in reinem Aether; ihr Schmelzpunkt liegt bei 143° .— Die Alkalisalze sind in Wasser leicht löslich. Die neutrale

Lösung derselben gibt keine Niederschläge mit den Salzen der Erdmetalle wenn sie nicht sehr concentrirt ist, dagegen mit den Salzen der schweren Metalle.

Die Analyse der Säure ergab:

- 1) 0,1823 gr. bei 100° getrocknet, gab 0,4133 CO₂ und 0,0936 H₂O.
- 2) 0,2796 gr. gaben 17,05 cem. N bei 11,5° und 756,5 mm B.

Berechnet:		Gefunden:	
		1.	2.
C	60,87	60,86	—
H	4,35	4,33	—
N	7,25	—	7,23

Das Calciumsalz (C₁₀H₁₀NO₃)₂Ca + 2H₂O durch Sättigen der Säure in heisser Lösung mit Calciumcarbonat erhalten, scheidet sich beim Erkalten der heissen Lösung in feinen Nadeln aus, erscheint aber nach dem Filtriren und Trocknen in Form glänzend weisser Blättchen. Es schmilzt beim Erhitzen und zersetzt sich in höherer Temperatur unter Bildung eines krystallinisch erstarrenden Destillats.

- 1) 0,6836 gr. verloren bei 140° 0,0527 gr. Wasser = 7,71%.
- 2) 0,611 gr. verloren bei 140 – 150° 0,0485 gr. Wasser = 7,94%.
- 3) 0,1792 gr. gaben 0,0224 CaO = 8,93% Ca.

Berechnet		Gefunden:		
für (C ₁₀ H ₁₀ NO ₃) ₂ Ca + 2H ₂ O		1.	2.	3.
Ca	8,70	—	—	8,93
H ₂ O	7,83	7,71	7,94	—

- 4) 0,1381 gr. bei 140° getrocknet gaben 0,2710 CO₂ und 0,0608 H₂O. Der Rückstand im Schiffchen verlor beim Glühen noch 0,0141 CO₂, im Ganzen also 0,2851 CO₂.

Berechnet		Gefunden:	
für (C ₁₀ H ₁₀ NO ₃) ₂ Ca			
C	56,60		56,30
H	4,72		4,89

23,020 gr. bei 11,2° gesättigte Lösung hinterliessen beim Abdampfen, etc. 0,7070 gr. wasserfreies Salz.

1 Theil des wasserfreien Salzes löst sich also in 31,56 Theilen Wasser von 11,2°.

Das Kupfersalz $(C_{10}H_{10}NO_3)_2Cu + H_2O$ durch Kochen der wässrigen Säurelösung mit gefälltem Kupferhydroxyd erhalten, scheidet sich beim Erkalten der heissen Lösung in grünlich-blauen Blättchen aus, die bei 105° wasserfrei werden und sich dabei etwas mehr grünlich färben.

1) 0,4890 gr. verloren bei 105° 0,0192 gr. Wasser = 3,93%.

2) 0,1593 gr. gaben 0,0271 CuO = 13,58% Cu.

Berechnet		Gefunden:	
für $(C_{10}H_{10}NO_3)_2Cu + 2H_2O$		1.	2.
Cu	13,62	—	13,58
H ₂ O	3,87	3,93	—

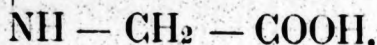
3) 0,1263 gr. bei 105° getrocknet gaben 0,2472 CO₂ und 0,0560 H₂O.

Berechnet:		Gefunden:
für $(C_{10}H_{10}NO_3)_2Cu$		
C	53,64	53,38
H	4,47	4,92

Das Silbersalz $C_{10}H_{10}NO_3Ag$ durch Fällung des neutralen Ammonsalzes mit Silbernitrat erhalten, bildet einen fast unlöslichen amorphen Niederschlag.

0,1448 gr. bei 100° getrocknet gaben 0,0519 gr. Ag = 35,82% (berechnet 36,00%).

Beim Kochen mit Salzsäure spaltet sich die Säure leicht in Phenylessigsäure und Glycocoll, ihre Formel ist demnach:



Die Verbindung mit Glycocoll ist die einzige nachweisbare Veränderung, welche die Phenylessigsäure im Organismus erfährt. Folgende Möglichkeiten haben wir dabei in Betracht gezogen:

1) Unveränderte Ausscheidung. Bei den Versuchen an Kaninchen fanden sich in den Mutterlaugen der Phenacetursäure Spuren unveränderter Phenylessigsäure, bei Hunden nicht. Dieser Unterschied erklärt sich leicht, durch die im Verhältniss zum Körpergewicht weit grössere Menge, welche die Kaninchen erhielten.

2) Oxydation zu Benzoësäure und Bildung von Hippursäure liess sich nicht nachweisen. Der Harn von Hunden enthält stets, auch bei ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch sehr kleine Mengen von Hippursäure. Deimentsprechend fanden sich auch in dem nach Eingeben von Phenyllessigsäure entleerten Harn Spuren von Hippursäure und zwar in der Mutterlauge von der Phenacetursäure. Ob ihre Menge geringer war, wie in der Norm, können wir nicht bestimmt sagen, jedenfalls war sie nicht grösser.

Der Harn von Kaninchen ist bei Fütterung mit Kartoffeln so arm an Hippursäure, dass sie sich in der Quantität eines Tages nicht bestimmt nachweisen lässt. Auch in dem nach Eingeben von Phenyllessigsäure entleerten Harn fand sich keine Hippursäure.

3) Nachdem Schultzen und Naunyn zuerst die Oxydation von Benzol zu Phenol im Körper constatirt und die directe Aufnahme von Sauerstoff in den aromatischen Kern zahlreiche Bestätigungen erfahren hat, war die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, dass eine gewisse Menge Phenyllessigsäure zu Oxyphenyllessigsäure oxydirt werde. Diese selbst konnte dann weiterhin noch Phenol abspalten. Die Mengen der Oxysäuren waren in dem nach Aufnahme von Phenyllessigsäure entleerten Harn jedenfalls nicht vermehrt, wie man sich durch einfache Proben in dem Aetherextrakt des mit Salzsäure erwärmten Harns mit Millon'schem Reagens nach dem von Baumann¹⁾ angegebenen Verfahren leicht überzeugen konnte. Was die Bildung von Phenol betrifft, so sind die Resultate in diesem Punkt nicht ganz unzweideutige gewesen. An einer grossen Zahl von Tagen erwies sich der Harn von mit Phenyllessigsäure gefütterten Hunden frei von Phenol, d. h. destillirte man etwa $\frac{1}{3}$ der Tagesquantität mit Säure, so blieb das Destillat mit Bromwasser versetzt, klar. Nur in einer Versuchsreihe trat Phenol auf.

Der Harn des betreffenden Hundes war bei Fütterung mit 400 gr. Fleisch und 50 gr. Speck frei von Phenol. Am

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XII S 1450.

15. und 16./12. 1878 erhielt der Hund je 2 gr. Phenyllessigsäure als Na-Salz, am 17., 18. und 19. je 3 gr. Die Hälfte der Tagesquantität des Harns wurde mit Salzsäure destillirt. Das Destillat vom 15., 16. und 17. gab mit Bromwasser geringe Trübung und einzelne flockige Krystallblättchen, am 18. und 19. nichts. Derselbe Hund erhielt vom 13. bis 18./1 1879 je 2 gr. Phenyllessigsäure als Na-Salz. Der Harn vom 17. und 18. erwies sich, ebenso untersucht, frei von Phenol.

Kaninchenharn enthielt nach der Fütterung kein Phenol.

Es fragt sich, welchen Werth man vereinzelt positiven Beobachtungen beilegen soll gegenüber zahlreichen negativen. Die Inconstanz des Auftretens an sich würde uns nicht bedenklich machen, da sie auch bei anderen Substanzen zur Beobachtung kommt, nach deren Verfütterung unzweifelhaft Phenol im Harn beobachtet ist. So geben Baumann und Herter¹⁾ an, dass sich im Hundeharn nach Eingeben von p-Oxybenzoësäure Phenol, allerdings in kleinen Mengen findet. Wir konnten dasselbe in dem Harn eines Hundes, welcher 2,5, resp. 4 gr. p-Oxybenzoësäure z. Th. an Natron gebunden, an drei auf einander folgenden Tagen erhalten hatte, nicht constatiren: das Harndestillat blieb auf Zusatz von Bromwasser absolut klar. Dass die p-Oxybenzoësäure zur Resorption gelangt war, bewies die Zunahme der gebundenen Schwefelsäure im Harn und der Uebergang unveränderter p-Oxybenzoësäure in denselben. Ebenso erhielt Baumann²⁾ nach dem Eingeben von p-Oxyphenylpropionsäure beim Menschen eine nicht ganz unbedeutliche Menge Phenol im Harn, Schotten fand es dagegen, trotz einer weit beträchtlicheren Dosis nicht (loc. cit., S. 28). Die Inconstanz des Auftretens würde uns also in der Deutung nicht zweifelhaft machen, wohl aber thut dieses die minimale Menge, welche die Möglichkeit offen lässt, dass es sich hier um aus dem Eiweiss der Nahrung abgespaltenes Phenol handelt. Freilich haben wir sonst im Harn von mit frischem Fleisch

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. I, S. 261.

²⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XIII, S. 283.

und Fett ernährten Thieren bei der gewöhnlichen Methode der Untersuchung nie Phenol gefunden¹⁾, auch J. Munk²⁾ dasselbe trotz vorherigem Concentriren des Harns bei alkalischer Reaction vermisst, es liegen indessen positive Angaben in dieser Richtung von Baumann vor. Ausserdem erhält man häufig auch im Hundeharn Phenolreaction, wenn man die Quantität eines Tages mit Salzsäure erwärmt, dann mit Aether ausschüttelt, den Aetherauszug vorsichtig bei gelinder Temperatur verdunstet, und den Rückstand mit Wasserdampf destillirt. Das Destillat gibt oft die Reaction mit Bromwasser. Es ist nun ja sehr wohl denkbar, dass unter besonderen Umständen, die wir nicht genauer kennen, die Menge des Phenols so weit ansteigen kann, dass es durch die gewöhnliche Methode der Untersuchung nachweisbar wird.

In der Phenylelessigsäure selbst liegt allerdings ein Moment, welches eher auf eine Beschränkung der Bildung von Phenol aus Eiweiss hinwirkt. Die Phenylelessigsäure wirkt ziemlich stark antiseptisch³⁾ und wird diese Wirkung ohne Zweifel auch im Darmkanal ausüben. Dass eine solche antiseptische Wirkung im Darmkanal stattfinden und die Menge der Fäulnisprodukte verringern kann, geht aus verschiedenen Beobachtungen hervor. De Jonge⁴⁾ hat schon bemerkt, dass nach Fütterung des antiseptisch wirkenden Phenols die Indicanmenge im Harn abnahm; die gleiche Erfahrung hat der Eine von uns (E. S.) gelegentlich an mit Benzoësäure gefütterten Hunden gemacht. Auch Schotten führt (l. c., S. 29) an, dass die Hippursäure in dem nach dem Einnehmen von p-Oxybenzoësäure entleerten Harn «wahrscheinlich in Folge der antifermentativen Wirkung der grossen Menge

¹⁾ Zweimal wurde es (bei der gewöhnlichen Methode der Untersuchung) an von aussen frisch eingebrachten Hunden beobachtet, über deren Ernährung nichts bekannt war; es verschwand, sobald die Hunde regelmässig einmal am Tage mit Fleisch und Fett oder Brod und Milch gefüttert wurden.

²⁾ Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiologische Abtheilung 1880. Supplement, S. 22.

³⁾ Wernich; Virchow's Archiv, Bd. 78. S. 51.

⁴⁾ Diese Zeitschrift, Bd. III, S. 177.

von paraoxybenzoësaurem Natron auf den Darminhalt» vollständig verschwunden war.

Eine Bildung von Phenol aus Phenyllessigsäure ist also im Thierkörper nicht nachweisbar.

Da die Phenyllessigsäure ein sehr häufiges, wenn auch nicht regelmässiges Produkt der Eiweissfäulniss ist, so liegt die Frage nahe, ob dieselbe auch im Darm normaler Weise entsteht. Die Säure im Darminhalt direct aufzusuchen, erscheint von vorn herein nach analogen Erfahrungen mit anderen Fäulnissprodukten ziemlich aussichtslos. Wir haben diesen Weg daher nicht betreten, sondern die Phenyllessigsäure, res. Phenacetursäure im Harn gesucht, indessen ohne Erfolg, es fand sich nur Benzoësäure, resp. Hippursäure.

Zur Untersuchung wurden zunächst zwei Liter bei Kartoffelfütterung entleerten, durch Erhitzen conservirten Kaninchenharn eingedampft, mit Salzsäure erwärmt, dann mit Aether ausgeschüttelt, der Verdampfungsrückstand in Wasser unter Neutralisirung mit kohlensaurem Natron gelöst, zur Reinigung mit Aether geschüttelt, dann die wässrige Lösung wieder angesäuert und auf's Neue mit Aether geschüttelt. Der beim Verdunsten des Aethers bleibende Rückstand wurde der Destillation im Wasserdampfstrom unterworfen, das trübe Destillat mit Aether ausgeschüttelt. Der beim Verdunsten des Aethers bleibende geringe Rückstand zeigte nach der Sublimation den Schmelzpunkt der Benzoësäure. Dasselbe Resultat wurde bei Verarbeitung von mehreren Litern bei Fleischfütterung entleerten Hundeharn erhalten. Phenyllessigsäure scheint sich also im Darmkanal nicht zu bilden.

2. Phenylpropionsäure.

Nach dem Eingeben von je 2 gr. der Säure als Natriumsalz pro Tag enthält der Harn von Hunden reichlich Hippursäure. Ausser derselben wurde bei der Verarbeitung der Mutterlaugen bis auf die letzten Reste, deren Einzelheiten hier wohl übergangen werden können, nur noch eine kleine Menge von Benzoësäure gefunden, dagegen keine Spur von Hydrozimmtsäure; ebenso wenig eine etwaige Glycocollver-

bindung der Hydrozimmtsäure. Auch beim Kaninchen sind nur nach Verabreichung relativ sehr grosser Mengen Spuren unveränderter Hydrozimmtsäure nachweisbar. Der Harn eines Kaninchens, das im Lauf von sechs Tagen 7,5 gr. Hydrozimmtsäure als Natriumsalz erhalten hatte, erstarrte nach dem Eindampfen bei Zusatz verdünnter Schwefelsäure sofort zu einem Brei von schwach gelblich gefärbter Hippursäure. Die Menge derselben betrug nach dem Waschen etc. und Trocknen 7,1 gr. — Filtrat + Waschwasser wurden mit Aether ausgeschüttelt, der Aetherauszug verdunstet, der Rückstand mit Wasser und kohlensaurem Kalk gekocht, nach dem Erkalten filtrirt, dann mit Salzsäure angesäuert. Dabei fiel ein Oel aus, das nicht krystallisirte, und offenbar noch etwas unveränderte Hydrozimmtsäure enthielt. Aus der abgossenen sauren wässerigen Flüssigkeit schieden sich allmählich noch 0,238 gr. gut krystallisirte Hippursäure ab. Im Ganzen wurden also 7,338 gr. Hippursäure erhalten, während die theoretische Menge 8,95 gr. betragen haben würde. Berücksichtigt man, dass die Aufsammlung des Harns nicht mit der Genauigkeit geschehen ist, wie sie bei quantitativen Stoffwechseluntersuchungen erreichbar ist, und dass bei der Darstellung selbst Verluste unvermeidlich sind, so geht aus den Zahlen jedenfalls hervor, dass die Phenylpropionsäure bis auf unbedeutende Reste in Hippursäure übergegangen ist.

Zieht man in Betracht, dass auch die Mandelsäure, welche sich von der Phenyllessigsäure nur durch ein OH an Stelle von H in der Seitenkette unterscheidet, zu Benzoësäure oxydirt wird, ebenso das Acetophenon nach M. Nencki¹⁾ im Körper nicht Benzoylcarbonsäure bildet, sondern Benzoësäure, so kann man wohl folgenden Satz aufstellen: die der Benzoësäure homologen Säuren werden zu Benzoësäure oxydirt, wenn die Seitenkette mehr als zwei C-Atome enthält, oder ihre Stabilität durch Ersetzung eines H-Atom durch OH, oder zweier Atome H durch O, wie in der Benzoylcarbonsäure, geschwächt ist.

¹⁾ Journal für praktische Chemie. N. F., Bd. 18, S. 288.

Da die Hydrozimmtsäure sehr frühzeitig unter den Produkten der Pankreasfäulniss auftritt, so kommt sie sicher als Quelle der normalen Hippursäure des Harns in Betracht. Diese Folgerung erscheint uns so selbstverständlich, dass wir sie in unserer früheren Publication¹⁾ ziehen zu dürfen glaubten, ohne den Versuch gemacht zu haben, die Säure im Darminhalt nachzuweisen, ein Versuch der deshalb wenig Aussicht auf Erfolg bietet, weil kleine Mengen von Hydrozimmtsäure aus einem so complicirten Gemisch schwer zu isoliren sind und die Säure schlecht characterisirt ist.

Hoppe-Seyler²⁾ hat sich dieser Anschauung über die Entstehung der Hippursäure nicht angeschlossen. Er sagt hierüber: «Da die Eiweissstoffe bei der Oxydation mit übermangansaurem Kali etwas Benzoësäure geben, ist zu vermuthen, dass die bei Fleischnahrung neuerdings gefundene von Lücke bei reiner Fleischnahrung beim Menschen völlig vermiste Hippursäure sich unter gewissen noch unbekanntem Verhältnissen aus diesem Zersetzungsprodukt des Eiweiss, je nachdem dies sich bildet oder nicht entsteht, in einem Falle hervorgeht, im anderen Falle fehlt.»

Wenn wir den Satz richtig verstehen, so besagt er u. A., dass die Benzoësäure, welche der Hippursäure zu Grunde liegt, direct aus dem Eiweiss durch Oxydation entsteht, (abgesehen von den Fällen, in denen der Benzoësäure nahestehende Substanzen mit der Nahrung eingeführt sind). Dieser Vorgang ist für die Entstehung der Benzoësäure im Hungerzustand nicht unwahrscheinlich, wenn man die Annahme nicht zulassen will, dass auch die Gewebe der Sitzfäulnissartiger Prozesse sein können. Warum man aber unter normalen Verhältnissen nicht auf die Darmfäulniss als Quelle der Hydrozimmtsäure recurriren soll, ist uns nicht einleuchtend. Von besonderem Werthe für unsere Anschauung ist die schon oben citirte Beobachtung von Schotten über das völlige Verschwinden der Hippursäure aus dem Harn nach Einführung grosser Mengen von p-oxybenzoësaurem

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XI, S. 654.

²⁾ Physiologische Chemie, S. 833.

Natron, welches als Antisepticum wirkt. Es dürfte in der That schwer sein, eine andere irgend plausible Erklärung für diese Erscheinung zu finden.

Wir bleiben also bei unserer Ansicht, dass die im Darmkanal durch Fäulniss des Eiweiss entstehende Hydrozinnitsäure beim Fleischfresser und auch beim Menschen die Quelle der Hippursäure ist. Auch für die Pflanzenfresser, welche hippursäurereichen Harn entleeren, kommt bei dem grossen Umfang der Fäulnissprozesse in ihrem Darmkanal, diese Quelle der Hippursäure sicher ganz wesentlich in Betracht.

3. p-Oxyphenylelessigsäure.

Die p-Oxyphenylelessigsäure ist von uns zuerst als Spaltungsprodukt der Hornsubstanz¹⁾, dann auch des Eiweiss²⁾ durch Fäulniss erhalten. Gleichzeitig mit dem letzteren Befund publicirte E. Baumann³⁾ die Bildung der Oxyphenylpropionsäure aus Tyrosin durch Fäulniss. Die p-Oxyphenylelessigsäure war zur Zeit unserer Publikation noch unbekannt: der Eine von uns (H. S.⁴⁾ stellte sie zum Zweck der Vergleichung mit der aus dem Eiweiss erhaltenen Säure aus p-Amidophenylelessigsäure durch Behandlung mit salpetriger Säure dar und erwies ihre Identität mit dieser.

Wir sind zu dieser kurzen Excursion genöthigt durch die historische Darstellung in zwei kürzlich erschienenen Publicationen, welche, wie es uns scheint, diesen Thatbestand nicht mit der nöthigen Klarheit hervortreten lassen.

In einer Arbeit von R. Blendermann⁵⁾ befindet sich, abgesehen von anderen Ungenauigkeiten der Darstellung, welche nur den Einen von uns berühren und deren Besprechung nicht nothwendig hierher gehört, folgender Passus, der sich auf die aromatischen Oxysäuren bezieht (l. c., S. 239):
Die Hydroparacumarsäure und Paroxyphenylelessigsäure erhielt

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XII, S. 653.

²⁾ Ebendasselbst, Bd. XII, S. 1441 und Bd. XIII, S. 189.

³⁾ Ebendasselbst, Bd. XII, S. 1450.

⁴⁾ Ebendasselbst, Bd. XII, S. 1438.

⁵⁾ Diese Zeitschrift. Bd. VI, S. 234.

Baumann bei der Fäulniss von reinem Tyrosin, während die letztgenannte Säure von E. und H. Salkowski zuerst aus gefaultem Eiweiss dargestellt wurde.»

Schotten sagt in seiner öfters citirten Arbeit (S. 23):

«Hydroparacumarsäure erhielt Baumann in reichlicher Menge bei der Fäulniss des Tyrosins durch frisches Pankreas; derselbe Autor fand sie im Eiter einer jauchigen Peritonitis; E. und H. Salkowski in gefaultem Fleisch. Paraoxyphenyl-essigsäure stellten E. und H. Salkowski aus gefaultem Eiweiss dar, Brieger fand sie in jauchigem Eiter.»

Diese Darstellungen erwecken den Anschein, als ob unsere Beobachtungen über die Bildung von aromatischen Oxysäuren aus Eiweiss lediglich eine Bestätigung der Angaben Baumann's vom Tyrosin seien, während thatsächlich die ersten Angaben von Baumann erst etwa ein halbes Jahr später erfolgten, als die unserigen über die Hornsubstanz. Es liegt uns selbstverständlich fern, anzunehmen, die genannten Autoren hätten diesen Anschein absichtlich durch ihre Darstellung hervorrufen wollen, wir sehen uns aber doch, um einer Festsetzung irriger Meinungen vorzubeugen, veranlasst, an dieser Stelle nachdrücklich zu betonen, dass wir es sind, welche die Bildung aromatischer Oxysäuren aus Eiweiss aufgefunden haben — ob wir dabei zuerst auf Oxyphenyllessigsäure stiessen oder auf Oxyphenylpropionsäure ist natürlich ganz gleichgültig, — ohne, dass irgendwelche analoge Angaben hierfür vorlagen.

Nach dieser nothwendigen Abschweifung kehren wir zu unserem Gegenstande zurück.

In einem ersten Versuch erhielt ein mit 500 gr. Fleisch und 50 gr. Speck gefütterter Hund, nachdem sein Harn vier Tage hinter einander auf Phenol untersucht und frei davon gefunden war, an zwei Tagen je 2,5 gr. der Säure als Natronsalz. Der Harn dieser Tage erwies sich frei von Phenol, resp. phenolbildender Substanz: das Destillat blieb mit Bromwasser absolut klar. Der grössere Theil des Harns wurde direct mit Schwefelsäure angesäuert und zuerst mit Aether geschüttelt, so lange dieser noch etwas aufnahm, dann mit

Essigäther. Die weitere Bearbeitung geht wohl am besten aus dem nachfolgenden Schema hervor.

A. Aetherauszug.

Aether abdestillirt, Rückstand in heissem Wasser gelöst, filtrirt, mit kohlensaurem Natron neutralisirt, mit Aether geschüttelt.

- | | |
|--|--|
| a) Aetherauszug hinterlässt beim Verdunsten sehr geringen Rückstand. | b) Wässerige Lösung, mit Schwefelsäure angesäuert, zuerst mit Aether, dann mit Essigäther geschüttelt. |
|--|--|

- | | |
|--|---------------------------------------|
| α) Aetherauszug hinterlässt beim Verdunsten krystallinische Masse, die sich leicht in Wasser löst, vom Schmelzpunkt 146°: Oxyphenylessigsäure. | β) Essigätherauszug mit B. vereinigt. |
|--|---------------------------------------|

B. Essigätherauszug.

Der beim Abdestilliren bleibende Rückstand unter Zusatz von kohlensaurem Natron in Wasser gelöst, von braunen Flocken abfiltrirt, mit Aether geschüttelt.

- | | |
|---|--|
| a) Aetherauszug gibt sehr geringen Rückstand. | b) Wässerige Lösung, mit Schwefelsäure angesäuert, mit Aether geschüttelt. |
|---|--|

- | | |
|--|---|
| α) Aetherauszug gibt noch etwas stark verunreinigte Oxyphenylessigsäure. | β) Wässriger schwefelsäurehaltiger Rückstand. |
|--|---|

In der wässerigen, schwefelsäurehaltigen Lösung Bb β bildeten sich allmählich weisse, flache Krystallwarzen von etwa 1/2 cm Durchmesser, die durch Abpressen und Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt wurden. Der Schmelzpunkt der weissen, ziemlich leicht in heissem Wasser, schwer

in Aether löslichen Krystalle lag bei 153°. Beim Kochen mit Salzsäure wurde die Säure in Glycocoll und die sehr leicht erkennbare aus der Aetherlösung in grossen Strahlenbüscheln krystallisirende p-Oxyphenylessigsäure vom Schmelzpunkt 148° gespalten. Es lag also Oxyphenacetursäure vor. Zur Analyse reichte der Rest der Substanz nicht aus.

Die Versuche, die Säure in etwas grösserer Menge zu erlangen, schlugen fehl. In einem zweiten Versuch an demselben Hund wurde nach Eingabe von 6 gr. p-Oxyphenylessigsäure nur die unveränderte Säure wiedererhalten. Ebenso negativ verlief ein Versuch am Kaninchen. Die Menge der wiederauftretenden Säure ist in diesem Falle bestimmt. Von 2 gr. im Lauf von zwei Tagen als Natriumsalz eingegebenen Säure wurde nicht weniger als 1¼ gr. bei 146° schmelzende Säure wiedergewonnen.

4. Oxyphenylpropionsäure.

Die zu den Versuchen benutzte Säure war aus der p-Amidophenylpropionsäure durch Behandlung mit salpetrigsaurem Kali und Schwefelsäure dargestellt.

Es wurde zunächst ein Versuch am Hund bei Fütterung mit ½ l Milch und 400—500 gr. Brod angestellt.

Von dem Tagesharn wurden jedesmal 100 ccm. mit 20 ccm. Salzsäure zur Prüfung auf Phenol destillirt.

Die erhaltenen Harnmengen waren:

		Spec. Gew.	
7. November 1880	200 cc.	1044	Nicht alles.
8. "	350 "	1042	—
9. "	570 "	1027	—
10. "	420 "	1035	Je 2 gr. Parahydrocumarsäure als Na-Salz.
11. "	415 "	1034	
12. "	350 "	1036	—

Der Harn sämtlicher Tage vom 7. bis 12. erwies sich nach der Prüfung mit Bromwasser als absolut frei von Phenol. Aus dem Rest des Harns wurde im Aetherauszug eine an Menge geringe Quantität einer völlig weissen, nicht N-haltigen krystallisirten Oxysäure vom Schmelzpunkt 210° erhalten, offenbar p-Oxybenzoësäure. Die Oxydation war

also wie erwartet eingetreten, nicht aber die Verbindung mit Glycocoll.

Auch in dem Harn eines Kaninchens, das 3 gr. Parahydrocumarsäure an Natron gebunden im Laufe von drei Tagen erhalten hatte, fand sich nur p-Oxybenzoësäure vom Schmelzpunkt 208°.

Ein zweiter Versuch an demselben Kaninchen bei Kartoffelfütterung sollte hauptsächlich dazu dienen, die etwaige Abspaltung von Phenol und die Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure darzuthun. Die erhaltenen Zahlen sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Periode.	Datum. November 1881.	a) Ba SO ₄ aus prä- formirter Schwefel- säure.	b) Ba SO ₄ aus ge- bundener Schwefel- säure.	$\frac{a}{b}$	Bemerkungen.
I.	12. + 13.	0,496	0,051	9,7	Normalperiode.
II.	14. + 15.	0,466	0,040	11,6	Normal.
III.	16. + 17.	0,472	0,119	4,0	2 gr. p-Oxyphenylpropion- säure.
IV.	18. + 19.	0,486	0,101	4,8	do.
V.	20. + 21.	0,377	0,039	9,6	Kein Zusatz.
VII.	22. + 23.	0,892	0,067	13,3	2 gr. Phenyllessigsäure.
VIII.	24 + 25.	1,528	0,064	23,9	do.

An allen Tagen erwies sich der Harn frei von Phenol¹⁾.

Was die gebundene Schwefelsäure betrifft, so zeigt sie an den der Fütterung mit der Oxysäure entsprechenden Tagen eine ansehnliche Steigerung, wie Baumann durch einen Versuch am Menschen schon nachgewiesen hat²⁾. Eine Steigerung des Eiweisszerfalls im Körper ist durch die Oxyphenylpropionsäure nicht oder nur in sehr unbedeutendem Grade bewirkt. Dagegen sprechen für eine solche und zwar

¹⁾ Das Thier erschien am Ende der Reihe schwer krank, erholte sich jedoch bei guter Fütterung wieder vollständig.

²⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. XII, S. 283

für eine sehr bedeutende Steigerung die Zahlen für die Schwefelsäure bei der Fütterung mit Phenyllessigsäure, welche sich an die Fütterung mit Oxysäure anschloss. Es ist sehr bemerkenswerth, dass die gebundene Schwefelsäure dabei nur eine relativ geringe Steigerung erfuhr, in Folge dessen also das Verhältniss zwischen präformirter und gebundener Schwefelsäure sich wesentlich änderte. Wir begnügen uns damit, einstweilen dieses Factum zu constatiren; zu einer weiteren Erörterung über die Ursachen dieser Erscheinung würde ein grösseres Beobachtungsmaterial nothwendig und namentlich auch erforderlich sein, den Einfluss solcher den Eiweisszerfall steigernden Substanzen zu untersuchen, welche nicht antiseptisch wirken, ferner die Phenyllessigsäure auf einem anderen Wege den Körper zuzuführen, als durch den Darmkanal etc.

Die von den Bestimmungen noch übrig gebliebenen Reste des Harns vom 16., 17., 18. und 19./11 wurden auf aromatische Säure verarbeitet und im Ganzen 0,61 gr. Oxysäure vom Schmelzpunkt 208° , also unzweifelhaft p-Oxybenzoësäure daraus erhalten

Endlich wurde noch ein dritter Versuch am Kaninchen angestellt, und dabei namentlich auf Oxybenzursäure geachtet, aber wiederum nur p-Oxybenzoësäure erhalten.

Die von den verschiedenen Versuchen herrührenden Quantitäten von p-Oxybenzoësäure wurden schliesslich vereinigt, durch Behandlung mit Thierkohle und wiederholtes Umkrystallisiren gereinigt und analysirt.

0,614 gr. verloren bei 100° 0,0730 gr. $H_2O = 11,89\%$ (berechnet $11,54\%$). Die entwässerte Säure schmolz bei 212° .

0,2050 gr. wasserfreie Säure gaben 0,4575 gr. CO_2 und 0,0798 gr. H_2O .

	Berechnet:	Gefunden:
C	60,87	60,86
H	4,35	4,33

Das Verhalten der Oxysäure schliesst sich danach dem der nicht hydroxylierten Homologen der Benzoësäure an. Das

erste Homologe bleibt unangegriffen, das zweite wird zu p-Oxybenzoësäure oxydirt, ein Verhältniss, auf welches auch Schotten hinweist. In Uebereinstimmung mit der Phenyl-essigsäure liefert auch die p-Oxyphenylessigsäure eine Glycocoll-Verbindung, jedoch nicht constant. Abspaltung von Phenol aus der Oxysäure haben wir nicht constatiren können.

Vergleichen wir nun damit die von Schotten für den Menschen betreffs der Oxysäuren erhaltenen Resultate, so sind die unserigen im Wesentlichen bestätigend. Phenol-Abspaltung fand auch Schotten bei keiner der beiden Säuren im Gegensatz zu Baumann, welcher dieselbe beim Menschen nachgewiesen hat. Das Verhalten ist also inconstant.

Von der p-Oxyphenylessigsäure fand Schotten 79% im Harn wieder, wir nicht ganz so viel, jedoch constatirten auch wir im Wesentlichen unveränderte Ausscheidung. Oxyphenacetursäure wurde von uns nur einmal, von Schotten nicht beobachtet.

Von der eingenommenen Oxyphenylpropionsäure erschienen bei Schotten 13,7% unverändert wieder, wir konnten keine unveränderte Säure auffinden: 13,2% wurden bei Schotten als p-Oxybenzoësäure ausgeschieden, die von uns erhaltene Menge war jedenfalls grösser, wenn wir auch genaue Bestimmungen nicht ausgeführt haben: in dem zweiten Versuch am Kaninchen erhielten wir von 4 gr. eingegebener Parahydrocumarsäure 0,61 Oxybenzoësäure, also etwa 15%, wiewohl nur ein Theil des Harns darauf verarbeitet war. Die p-Oxybenzoësäure wurde in unseren Versuchen als solche ausgeschieden, bei Schotten in Verbindung mit Glycocoll.

Münster, Chemisches Laboratorium der Akademie.

Berlin. Chemisches Laboratorium des pathologischen Instituts.