

## Ist der Benzolkern im Thierkörper zerstörbar?

Von

**Dr. N. Juvalta.**

(Aus dem Laboratorium des Professor Bunge in Basel.)  
(Der Redaction zugegangen am 10. Juni 1888.)

Die Frage, ob der Benzolkern bei den chemischen Vorgängen im Thierkörper zerstört werden könne, ist immer noch eine offene, obwohl schon viele aromatische Substanzen in dieser Hinsicht untersucht worden sind. Synthetische Prozesse schützen oft die eingeführten Körper vor weiter gehender Veränderung und andernteils erschweren sie auch eine möglichst quantitative Durchführung der Versuche.

Nach den Versuchen von Schotten<sup>1)</sup>, Baumann<sup>2)</sup> und Baas<sup>3)</sup> scheint es, dass nach Zufuhr von Tyrosin, Phenylamidopropionsäure und Amidozimmtsäure die aromatischen Substanzen im Harn überhaupt nicht vermehrt werden. Aber auch gegen diese Versuche lässt sich noch der Einwand erheben, dass die Fäces nicht untersucht worden sind. Es wäre denkbar, dass der grösste Theil nicht resorbirt worden ist.

Ich glaube ein besonders geeignetes Object zur Verfolgung der Frage nach der Zerstörbarkeit des Benzolkerns in der Phtalsäure gefunden zu haben. Diese geht nach meinen Untersuchungen im Organismus des Hundes keine

---

<sup>1)</sup> Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 7, S. 23, 1882; Bd. 8, S. 60, 1883.

<sup>2)</sup> Baumann, ebendasselbst, Bd. 10, S. 130, 1886.

<sup>3)</sup> Baas, ebendasselbst, Bd. 11, S. 485, 1887.

Synthesen ein, Phtalylamidoessigsäure liess sich nicht nachweisen, sowie überhaupt kein anderer Körper, der auf eine anderweitige Umwandlung der eingeführten Phtalsäure hingedeutet hätte. Ich stellte mir daher die Aufgabe, die Frage durch genaue quantitative Stoffwechselversuche zu entscheiden.

### I. Versuch.

Ein kräftiger Hund von 42 kgr. Körpergewicht wurde, behufs Abgrenzung des Kothes, einen Tag mit Knochen gefüttert; am folgenden Tage wurde er in einen Käfig aus Zinkblech gesperrt, um vor Verlusten gesichert zu sein, und erhielt nun während 2 Tagen, täglich in drei Portionen in Fleisch eingewickelt, im Ganzen 22,4 gr. Phtalsäure als neutrales Natriumsalz. Im Uebrigen genoss das Thier reichlich Fleisch und verhielt sich ganz normal. Nach der Phtalsäure-einnahme folgte wieder ein Tag mit Knochenfütterung, so dass der Fleischkoth sich scharf abtrennen liess. Der Harn wurde bis 36 Stunden nach der letzten Gabe gesammelt, nachdem der zweite Knochenkoth bereits zum Vorschein gekommen war. Harn und Fäces wurden getrennt verarbeitet.

Harn. Der gesammelte Harn betrug 1,7 Liter und zeigte normale Beschaffenheit. Es wurde die ganze Menge in Arbeit genommen, und um auf das Genaueste auf etwa vorhandene Umwandlungsproducte der Phtalsäure fahnden zu können, wurde das System der partiellen Fällung angewendet. Der Harn wurde zunächst mit neutralem essigsauren Blei versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand, dann unter öfterem Umrühren 12 Stunden stehen gelassen, dann filtrirt, der Niederschlag noch zweimal mit je 0,5 Liter Wasser gewaschen und das Waschwasser zum Filtrat (B) gegeben.

Der Bleiniederschlag wurde nun kalt mit Ammoniumcarbonat zerlegt, vom Bleicarbonat abfiltrirt, dieses einmal mit Wasser gewaschen, dann das ammoniakalische Filtrat auf dem Wasserbade bis zum Syrup eingedampft. Der beim Eindampfen sauer gewordene Rückstand wurde nun mit absolutem Alkohol erschöpft, um die schleimigen Massen abzuschneiden. Nach Verdampfung des Alkohols unter Zusatz von

etwas Wasser erfolgte beim Erkalten eine ziemlich reichliche Krystallisation von bräunlichen Tafeln, die sich als Ammoniumphthalat erwiesen. Die Krystalle wurden gesammelt, in möglichst wenig Wasser heiss gelöst, dann mit HCl angesäuert und zur Krystallisation hingestellt; die Lösung füllte sich mit langen prismatischen Krystallen, die nach dem Pressen zwischen Fliesspapier und Trocknen auf dem Wasserbade im Röhrchen unter Abgabe von  $H_2O$  zu einer gelblichen Flüssigkeit schmolzen, die wie Phtalsäureanhydrit sublimirte, unter Hinterlassung eines unbedeutenden schwarzen Ringes. Das Sublimat war stickstofffrei und schmolz bei  $127^\circ$ .

Die stark dunkel gefärbte Mutterlauge vom Ammoniumphthalat wurde kalt mit HCl angesäuert; es fiel dabei eine krystallinische gelbliche Masse aus, die beim Stehen über Nacht sich kaum vermehrte; die Substanz war etwas stickstoffhaltig und schied sich beim Versuch, sie durch Umkrystallisiren zu reinigen, immer in warzenförmigen, dunklen Aggregaten aus, ich löste sie darum wieder in etwas verdünntem Ammoniak und kochte die braune Lösung kurze Zeit mit gereinigter Thierkohle. Aus der nun fast farblosen Flüssigkeit krystallisirte nach dem Ansäuern reine Phtalsäure.

Die Gesammtmenge der aus diesem Niederschlag gewonnenen Phtalsäure betrug 2,4 gr.

Das Filtrat B wurde zunächst mit  $NH_3$  alkalisch gemacht, dann mit Bleiessig versetzt, so lange eine Fällung entstand, dann 12 Stunden stehen gelassen, hierauf abfiltrirt, der Niederschlag mit kaltem destillirten Wasser nachgewaschen, dann mit  $H_2S$  zerlegt. Nach der Filtration wurde das Schwefelblei noch dreimal mit Wasser ausgekocht, die Auszüge zur Syrupdicke eingedampft und ebenfalls mit absol. Alkohol von schleimigen Substanzen getrennt. Der Rückstand vom abdestillirten Alkohol war syrupartig und zeigte wenig Neigung zur Krystallisation, selbst nach dem Ansäuern mit HCl, er wurde darum mit Essigäther ausgeschüttelt, bis dieser nichts mehr löste. Nach dem Verdunsten des Esters blieb eine mit braunen Oeltröpfchen durchsetzte Krystallmasse zurück, die durch Umkrystallisiren aus wenig Wasser unter Zusatz von etwas

reiner Thierkohle sich als Phtalsäure erwies, die Menge betrug nur 0,5 gr.

Der mit Blei vollständig ausgefällte Harn wurde sammt dem Waschwasser mit  $H_2S$  entbleit, dann eingeeengt bis zum Syrup und dieser wieder in Alkohol gelöst, diesmal ohne Rückstand zu hinterlassen. Aus der alkoholischen Lösung krystallisirte beim Stehen ein Theil vom Harnstoff. Nach dem Abdestilliren vom Alkohol wurde etwas Wasser zugegeben, dann nach dem Erkalten mit  $HCl$  stark angesäuert und mit Essigäther wiederholt ausgeschüttelt. Der Rückstand vom abgedunsteten Essigäther stellte eine gelbliche, etwas weiche Masse dar, die zunächst durch Zusammenreiben mit wenig kaltem Wasser feste Consistenz annahm. Der entstandene Brei wurde auf Fliesspapier von der Flüssigkeit befreit, dann in heissem Wasser gelöst und von einigen harzigen Tropfen abfiltrirt, beim Erkalten füllte sich die Lösung mit langen dünnen Nadeln, die das Aussehen und überhaupt die Eigenschaften der Hippursäure hatten, auch das daraus dargestellte Silbersalz hatte die erwartete Zusammensetzung.

	Gefunden:	Berechnet:
Ag	37,92%	37,76%

Die Menge der erhaltenen Hippursäure betrug 0,37 gr., überstieg also noch nicht die Norm. Dass die gefundene Hippursäure übrigens nicht aus Phtalsäure entstanden ist, zeigte mir ein späterer Versuch, wo der Harn nach länger fortgesetzter ausschliesslicher Fleischnahrung bei Fütterung mit Phtalsäure keine Hippursäure mehr enthielt, wohl aber etwas Kynurensäure.

Fäces. Der gesammelte Koth wurde sammt dem Spülwasser des Käfigs auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft, dann durch Behandlung mit Benzol vom Fett befreit, hierauf wieder mit Wasser verrührt, mit Natriumcarbonat bis zur stark alkalischen Reaction versetzt, einige Zeit erwärmt, dann filtrirt durch ein möglichst grobes Filter. Der Rückstand wurde so lange ausgewaschen, bis das Filtrat neutral wurde. Die vereinigten Auszüge wurden auf etwa 1 Liter eingeeengt, mit  $HCl$  stark angesäuert, dann noch warm

von ausgeschiedenen Flocken abfiltrirt. Das braune Filtrat wurde nun nach dem Erkalten wiederholt mit Amylalkohol ausgeschüttelt, bis dieser sich nicht mehr färbte. Nach dem Abtreiben vom Amylalkohol mit Wasserdampf blieb eine bräunliche, durch kleine Oeltropfen getrübe wässerige Lösung zurück, die zunächst durch Filtriren durch ein nasses Filter möglichst vom Oel getrennt wurde. Das Filtrat wurde nun auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft, wobei sich wieder Oeltropfen ausschieden; der braune Rückstand wurde nun wieder in heissem Wasser gelöst, von rückständigen Schmierern abfiltrirt und wieder eingedampft, wobei eine schwach bräunlich gefärbte krystallinische Masse zurückblieb, die aus noch nicht ganz reiner Phtalsäure bestand. Um kleine Verluste zu vermeiden, wurde die Substanz nicht weiter gereinigt, ihre Menge betrug 6,62 gr.

Es wurden also folgende Zahlen gefunden:

Fäces . . . . .	6,62 gr. = 29,55 %	der Einnahme.
Harn . . . . .	2,9 » = 12,95 »	»
Verschwunden .	12,88 » = 57,50 »	»

## II. Versuch.

Derselbe Hund, der zum ersten Versuch gedient hatte, wurde nochmals in gleicher Weise mit der gleichen Menge Phtalsäure gefüttert. Der Harn wurde diesmal jedoch nur zur Hälfte (1,5 Liter von 3 Liter) in Arbeit genommen, auch wurde er, da es sich blos um die Abscheidung der Phtalsäure handelte, diesmal direct mit Bleiessig gefällt und der Bleiniederschlag mit  $H_2S$  zerlegt, da nach dem Resultate des ersten Versuches sich alle Phtalsäure im Bleiniederschlag finden musste. Das PbS wurde wiederholt mit Wasser ausgekocht. Auch wurde der mit Blei gefällte Harn nicht weiter berücksichtigt, im Uebrigen blieb sich das Verfahren gleich. Es wurden dabei folgende Zahlen erhalten:

Fäces . . . . .	5,2 gr. = 23,21 %
Harn . . . . .	1,8 » = 8,03 »
Verschwunden . . . . .	15,4 » = 68,76 »

Da sich im ersten Versuch ausser Phtalsäure kein anderer fremder Bestandtheil im Harn vorgefunden hatte und der

Gedanke an eine Zerstörung des sonst so beständigen Phtalsäuremoleküls nicht recht Platz greifen wollte — denn es war nicht undenkbar, dass sich vielleicht eine Oxyverbindung gebildet hätte, die als gepaarte Schwefelsäure oder als Glyceronsäureverbindung der Abscheidung entgangen wäre —, so habe ich den Phtalsäureharn mit einer vor Beginn dieses Versuches entnommenen Probe normalen Harnes verglichen, jedoch mit negativem Resultat.

Das Verhältniss der gepaarten Schwefelsäure zur Gesamtschwefelsäure, nach Salkowski<sup>1)</sup> bestimmt, stellt sich folgendermassen:

Im normalen Harn:	Im Phtalsäureharn <sup>2)</sup> :
1 : 5,8	1 : 9,7.

Auch verhielten sich beide Harnen nach dem Kochen mit verd.  $H_2SO_4$  gegen alkalische Kupferoxydlösung negativ.

Es bleibt mir nur noch zu erwähnen übrig, dass ich zur Controlle zu normalem Harn und Koth kleine Mengen Phtalsäure gegeben habe, um die Isolirungsmethode zu prüfen. So wurden aus einem Liter Harn von 0,56 gr. zugesetzter Phtalsäure 0,46 gr. = 82,14% und aus einer der in den Versuchen verarbeiteten annähernd gleichen Menge Koth von 0,56 gr. 0,47 gr. = 83,93% reiner Phtalsäure wieder gewonnen.

Es geht also aus diesen Versuchen mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass der Benzolkern der Phtalsäure im Organismus des Hundes zerstört wird.

1) Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 79, S. 551, 1880.

2) Die Abnahme der gepaarten Schwefelsäuren nach Aufnahme von Phtalsäure ist wahrscheinlich aus der antiseptischen Wirkung derselben auf den Darminhalt zu erklären.