

Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals.

Von

Dr. William J. Smith.

(Der Redaction zugegangen am 25. April 1892.)

Vor einigen Jahren habe ich gezeigt¹⁾, dass bei Eingabe von mässigen Dosen von Sulfonal die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn nicht beeinflusst wird²⁾. Auch die Ausscheidung der Schwefelsäure wird durch Darreichung von Sulfonal nicht verändert. Das Sulfonal selbst geht, wie Kast³⁾ in seiner ersten Publication angibt, zum weitaus grössten Theile nicht unverändert in den Harn über, sondern wird in Form einer leicht löslichen organischen Schwefelverbindung ausgeschieden. Von Letzterer wurde bisher nur festgestellt, dass sie eine starke Säure ist, deren Salze, wie die Säure selbst, in Wasser und in Weingeist so leicht löslich sind, dass sie bis jetzt nicht rein erhalten werden konnten.

Die Frage, ob bei Hunden merkbare Mengen von Sulfonal in den Harn übergehen, habe ich früher durch Reindarstellung des im Harn enthaltenen Sulfonals zu beantworten versucht und bin auf diesem Wege zu einem durchaus negativen Resultate gelangt⁴⁾. Bald nachher fand ich, dass nach Gaben von 3 gr. Sulfonal, wenn Letzteres völlig gelöst eingegeben wird, geringe Mengen von unverändertem Sulfonal in den Harn übergehen, und dass Spuren von Sulfonal auch schon nach kleineren Gaben des Mittels im Harn wieder erscheinen können. Diese Beobachtungen, welche meine früheren Angaben in einem Punkte berichtigen, sind schon von

1) Therapeut. Monatshefte, 1888, November.

2) s. Anmerkung am Schluss dieser Mittheilung.

3) Berl. klin. Wochenschr., 1888, No. 16.

4) L. c.

Baumann und Kast in ihrer Arbeit «über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen» erwähnt worden¹⁾. Seitdem sind von anderer Seite Beobachtungen über die Ausscheidung von unverändertem Sulfonal im Harn von Menschen gemacht worden. So fand Jaffé bei einem von Neisser²⁾ beschriebenen Vergiftungsfalle eines jungen Mannes, welcher ca. 100 gr. Sulfonal zum Zwecke des Selbstmordes eingenommen hatte, unverändertes Sulfonal in dem Harn. Trotz der enormen Menge des eingenommenen Sulfonals trat in diesem Falle völlige Genesung ein, welche wesentlich durch die zweckmässige Behandlung des Erkrankten, nämlich die Einführung grosser Wassermengen, welche aus dem Körper das resorbirte Sulfonal ausspülten, bedingt worden ist.

Neuerdings hat Jolles³⁾ Bestimmungen des im Harn ausgeschiedenen Sulfonals bei solchen Personen ausgeführt, bei welchen in Folge von übermässigem Gebrauch von Sulfonal, oder von besonderen, noch nicht genauer bekannten, Complicationen der Sulfonalwirkung Vergiftungserscheinungen eingetreten waren. Jolles berechnete die Mengen des Sulfonals im Harn aus den Bestimmungen des Schwefelgehaltes im ätherischen Auszuge des Harns, und fand, dass der Harn unter den genannten Umständen in 100 ccm. 0,003 bis 0,018 gr. Sulfonal enthielt.

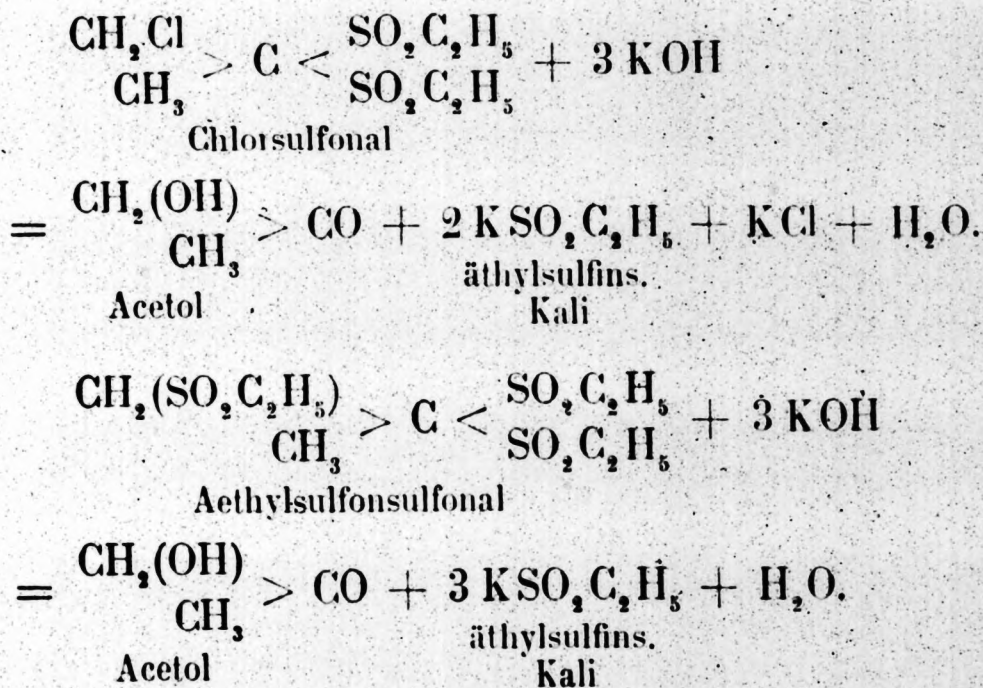
Während die Erfahrungen von Jolles über den Uebergang unveränderten Sulfonals in den Harn nicht im Widerspruche mit den hier gemachten Beobachtungen sich befinden, stehen seine Angaben, dass beim Menschen nach Sulfonalgebrauch eine erhebliche Zunahme in der Ausscheidung der gebundenen sowohl als der präformirten Schwefelsäure erfolge, in directem Gegensatz zu dem von mir gemachten Beobachtungen, nach welchen selbst grosse Gaben von Sulfonal beim Hunde ohne jeden Einfluss auf die Ausscheidung der Schwefelsäure im Harn sind.

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. 14, S. 62 (1889).

²⁾ Deutsche med. Wochenschr., 1891, No. 21.

³⁾ Pharmac. Post, 1891, No. 52.

Tritt man der Frage näher, welche schwefelhaltige Producte bei der Spaltung des Sulfonals im Organismus gebildet werden können, so ergeben sich von vornherein eigentlich nur zwei Möglichkeiten. Die Spaltung des Sulfonals kann einmal in ähnlicher Art, wie sie bei manchen Substitutionsproducten des Sulfonals sehr leicht eintritt, durch die Stoffwechselprocesse bewirkt werden; in diesem Falle wäre das Umwandlungsproduct des Sulfonals, welches in den Harn übergeht, ohne Zweifel die Aethylsulfosäure. Die Spaltung des Chlorsulfonals und des Aethylsulfonsulfonals erfolgt, wie Stuffer¹⁾ und Antenrieth²⁾ gezeigt haben, wenn diese Körper mit wässerigen Alkalien schwach erwärmt werden, in folgender Weise:



Bei der Verseifung der Substitutionsproducte des Sulfonals wird also immer die Aethylsulfongruppe abgespalten, und zwar als Aethylsulfinsäure. Wenn eine solche Spaltung auch im Organismus eintritt, so ist jedenfalls ohne Weiteres gegeben, dass dabei die leicht oxydable Sulfinsäure in die Sulfosäure alsbald verwandelt wird.

Die zweite in Betracht zu ziehende Möglichkeit ist die, dass bei der Abspaltung der Aethylsulfongruppe zugleich eine Oxydation in der Aethylgruppe erfolge; das Product einer

1) D. Chem. Ges., Bd. 23, S. 3238.

2) Ebend., Bd. 24 S. 171.

solchen oxydativen Spaltung des Sulfonyls würde die sehr beständige Sulfoessigsäure, $\text{CH}_2 < \begin{matrix} \text{SO}_2\text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$, sein müssen.

Um die vorliegende Frage zur Entscheidung zu bringen, war es in erster Linie von Wichtigkeit, zu ermitteln, ob die Aethylsulfoessigsäure und die Sulfoessigsäure selbst durch den Stoffwechsel verändert werden. Ueber das Verhalten der ersteren Säure liegt eine Beobachtung von Salkowski¹⁾ vor, welcher fand, dass die eingegebene Aethylsulfoessigsäure im Harn zum grössten Theile wieder erscheint und die Schwefelsäure des Harns nur unbedeutend vermehrt.

Ein von mir ausgeführter Versuch ergab, dass nach Eingabe von 6 gr. äthylsulfoessigsaurem Kalium bei einem 12,5 Kilo schweren Hunde überhaupt keine wahrnehmbare Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung erfolgt. Der Hund erhielt täglich $\frac{1}{2}$ Kilo Hundezwieback und 1 Liter Wasser; am zweiten Tage der Beobachtung (7. Juni) bekam er mit dem Futter 6 gr. äthylsulfoessigsaures Kalium.

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden. cbem.	Spec. Gew.	Ba SO ₄ aus 50 cbem. Harn. gr.	Schwefel- ausscheidung in 24 Stunden in Form von Schwefelsäure ²⁾ . gr.
6. Juni	414	1,029	0,1696	0,1928
7. »	404,5	1,025	0,1626	0,1808
8. »	268	1,032	0,1911	0,1408
9. »	584	1,025	0,1579	0,2536
10. »	375	1,025	0,1786	0,1340
				Mittel: 0,188 0,176

Da das Kalium- und das Natriumsalz der Aethylsulfoessigsäure in Weingeist von 60–70% sich leicht lösen, während beide Salze in kaltem absolutem Alkohol fast unlöslich sind, wurde versucht, aus dem weingeistigen Auszuge des eingedampften Harns das äthylsulfoessigsaure Salz durch Behandlung mit absolutem Alkohol wieder abzuscheiden. Es gelang indessen nicht, Krystalle des Salzes aus dem Harn wiederzugewinnen;

¹⁾ Virchow's Arch., Bd. 66, S. 315 ff.

²⁾ Sulfatschwefelsäure plus Aetherschwefelsäure.

die Krystallisation des Salzes wird offenbar durch die gleichzeitig vorhandenen Extractivstoffe völlig verhindert. Bei allen diesen Versuchen wurden gelb gefärbte syrupöse Substanzen erhalten, welche zwar reich an der schwefelhaltigen Verbindung waren, aber nicht so weit gereinigt werden konnten, dass sie krystallisirten.

Auch als 300 ccm. Harn vom Menschen, welchem 6 gr. äthylsulfosaures Kalium zugesetzt waren, in gleicher Weise verarbeitet wurden, konnte das äthylsulfosaure Salz nicht wieder in reinem Zustande abgeschieden werden.

In dieser Hinsicht führten zu einem anderen Ergebnisse die mit der Sulfoessigsäure, $\text{CH}_2 < \begin{matrix} \text{SO}_2\text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$, ausgeführten Versuche. Diese Säure wurde nach dem Verfahren von Franchimont¹⁾ durch Erhitzen von Essigsäureanhydrid mit conc. Schwefelsäure auf 130° dargestellt. Aus dem in Wasser schwer löslichen Bariumsalz der Säure wurde das leicht lösliche Natriumsalz gebildet. Ein, wie oben angegeben, gleichmässig gefütterter kleiner Hund erhielt am 2. Juli 6 gr. des reinen Natriumsalzes mit dem Futter. Folgende Zusammenstellung der Schwefelsäureausscheidung im Harn vor und nach der Eingabe der Substanz zeigt, dass die Sulfoessigsäure im Organismus ebenso wenig gespalten wird, als die Aethylsulfosäure.

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden. ccm.	Spec. Gew.	BaSO ₄ aus 50 ccm. Harn. gr.	Schwefel- ausscheidung in 24 Stunden in Form von Schwefelsäure ¹⁾ . gr.
30. Juni	317	1,005	0,0645	0,0562
1. Juli	192	1,025	0,2045	0,1079
2. »	110	—	0,2698	0,0816
3. »	217	1,017	0,1113	0,0664
4. »	80	1,025	0,2278	0,0501
5. »	199	1,030	0,2680	0,0916

Mittel:

0,0819

0,0694

¹⁾ Compt. rend., Bd. 92, S. 1054.

Die Sulfoessigsäure bewirkte also keine Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung. Um mich zu überzeugen, dass das eingegebene Salz wirklich resorbiert worden ist, habe ich die Gesamtschwefelausscheidung in dem Harn vom 2. und 3. Juli ermittelt, welche an dem Tage nach Eingabe des Salzes mehr als verdoppelt war:

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden. chem.	Gesamtschwefelausscheidung in 24 Stunden	
		gr.	in Form von Schwefelsäure. gr.
2. Juli (Nach Eingabe von 6 gr. sulfoessigs. Natron)	110	0,1564	0,0816
3. Juli	217	0,3361	0,0664

Dieser Beweis wurde noch sicherer geführt durch die Isolirung der Sulfoessigsäure in Form ihres Bariumsalzes aus dem Harn. Zu diesem Zwecke erhielt der Hund von Neuem 6 gr. sulfoessigsäures Natrium. Der an den drei folgenden Tagen entleerte Harn wurde auf $\frac{1}{4}$ seines Volums eingedampft, mit Alkohol gemischt und filtrirt. Dem weingeistigen Filtrat wurden ca. 10 chem. Chlorbariumlösung hinzugesetzt. Nach 4tägigem Stehen in der Kälte wurde der gebildete krystallinische Niederschlag abfiltrirt und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Es wurden so 0,2063 gr. von dem in kaltem Wasser schwer löslichen sulfoessigsäuren Barium, $\text{CH}_2 < \begin{matrix} \text{SO}_2\text{O} \\ \text{COO} \end{matrix} \text{Ba} + \text{H}_2\text{O}$, gewonnen.

0,1756 gr. des Salzes verloren bei 185° 0,0109 gr. = 6,21% Wasser, und lieferten 0,140 gr. Bariumsulfat = 46,29% Ba.

Berechnet für		
Gefunden:	$\text{CH}_2 < \begin{matrix} \text{SO}_3 \\ \text{CO}_2 \end{matrix} > \text{Ba} + \text{H}_2\text{O}$:	
Wasser	6,21%	6,14%
Barium	46,29%	46,75%

¹⁾ Sulfat- plus Aether-Schwefelsäure.

Die Wiedergewinnung der Sulfoessigsäure aus dem Harn ist somit — wenn auch mit Verlust an Substanz — nicht mit Schwierigkeiten verknüpft. Daraus geht aber auch hervor, dass die Sulfoessigsäure, wenn sie in den Harn als das Umwandlungsproduct des Sulfonals übergehen würde, dem Nachweise sich nicht wohl entziehen könnte.

Indessen ergab die Verarbeitung grösserer Mengen von Sulfonalharn nach dem oben geschilderten Verfahren keine Spur von Krystallen eines schwer löslichen Bariumsalzes. Jedenfalls kann die Sulfoessigsäure nicht das Hauptumwandlungsproduct des Sulfonals im Organismus sein.

Meine Versuche sprechen vielmehr dafür — wenn auch nur auf indirectem Wege —, dass bei der Spaltung des Sulfonals im Organismus Aethylsulfoessigsäure entsteht, welche im Harn ausgeschieden wird.

Anmerkung. Martin Hahn (Virchow's Arch., Bd. 125, S. 182) glaubt, dass die von mir ausgeführten Versuchsreihen nicht beweiskräftig seien, weil an den einzelnen Tagen der einen Reihe erhebliche Schwankungen in der Stickstoffausscheidung auftreten. Diese Differenzen wurden dadurch bedingt, dass das Versuchsthier, welches den Harn von 24 Stunden nicht gleichmässig absonderte, nicht kathetrisirt wurde. Diese Differenzen haben sich aber in den auf je 8 Tage sich erstreckenden Beobachtungsreihen beinahe vollständig ausgeglichen. Aus seinen eigenen Versuchen, welche im Wesentlichen meine Resultate bestätigen, glaubte Hahn keinen bestimmten Schluss ziehen zu können. Ich schliesse auch aus diesem Umstande, dass meine Versuche nicht zu einem unrichtigen Ergebnisse geführt haben.

Laboratorium des Prof. Baumann, Freiburg i. B.