XVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

77. Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung der Salicylsäure und der Umwandlungsproducte des Benzylamins aus dem thierischen Organismus.

Von

Dr. Ugolino Mosso
aus Turin.

Die Frage, ob der Benzolkern in irgend einer seiner zahlreichen Verbindungen durch Oxydation oder durch andere chemische Vorgänge im Organismus zerstört werden könne, ist bisher noch eine offene, wie dies noch zuletzt in einer vor Kurzem unter Bunge's Leitung erschienen Arbeit von Juvalta¹⁾ ausdrücklich betont wird. Versuche in dieser Richtung bedürfen daher keiner besonderen Motivierung, so wenig, wie die Bedeutung dieser Frage eine nähere Auseinandersetzung erfordert.

Ueber die Ausscheidung der aromatischen Verbindungen aus dem Organismus, welche ein so beliebtes und viel behandeltes Thema bildet, liegen aber merkwürdigerweise nur wenige quantitative Untersuchungen vor. Die ersten hat meines Wissens W. v. Schröder²⁾ ausgeführt. Er gab einem Hammel nahezu 6 g Benzoëssäure und fand davon, grösstentheils in Form von Hippursäure, in dem einen Versuch 99,6 Proc., in einem anderen 94,2 Proc. im Harn wieder, so dass also eine Zerstörung dieser Säure ausgeschlossen ist.

Bevor die Thatsache bekannt war, dass das Phenol (Carbol) im

1) Ist der Benzolkern im Thierkörper zerstörbar? Zeitschr. f. phys. Chemie. XIII. Bd. S. 26. 1889.

2) Ebenda. III. Bd. S. 327. 1879.

Harn in Form einer gepaarten Verbindung auftritt, gelang es nicht immer, dasselbe nach der Einverleibung im Harn nachzuweisen, weil man den letzteren der Destillation unterwarf, ohne ihm vorher eine genügende Menge von Säure zugesetzt zu haben. Der Harn enthielt scheinbar nur geringe Mengen oder kein Carbol, und man nahm daher an, dass dasselbe im Organismus verbrannt wurde. Diesen Schluss ziehen namentlich W. Hoffmann¹⁾ und Salkowski²⁾ aus ihren Untersuchungen. Aber auch Tauber³⁾, der den Harn nach Zusatz von concentrirter Salzsäure so lange destillirte, bis das Destillat mit Bromwasser keine Trübung mehr gab, und das Phenol als Tribromphenol bestimmte, fand am Hunde nach dem Eingeben von 0,12 g Phenol im Durchschnitt nur 31,3 Proc. im Harn wieder und nahm an, dass der Rest von 68,7 Proc. im Organismus oxydirt sei. Auerbach⁴⁾ bestätigte dieses Resultat von Tauber. Er gab Hunden ausserdem phenolschwefelsaures Kalium und fand darnach im Harn viel weniger Phenol, als die zugeführte Menge jenes Salzes verlangte. Schaffer⁵⁾, der seine Untersuchungen unter v. Nencki's Leitung ausführte, bestimmte nach der Zufuhr des Phenols nicht nur das letztere im Harn, sondern auch die Menge der in gepaarter Form auftretenden Schwefelsäure und fand, dass an den Tagen, an denen ein Hund Phenol erhielt, reichlich doppelt so viel gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden wurde, als zur Deckung des im Harn ausgeschiedenen Phenols erforderlich war. Schaffer schliesst daraus, dass noch irgend eine andere aromatische Substanz als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden werde. Baumann und Preusse⁶⁾ zeigten dann, dass nach dem Eingeben von Phenol und phenolschwefelsaurem Kalium die gepaarten Schwefelsäuren des Hydrochinons und Brenzkatechins entstehen. Endlich wies Schmiedeberg⁷⁾ darauf hin, dass in den Versuchen von Schaffer die Zunahme der gepaarten Schwefelsäure genau der Menge des zugeführten Phenols entspricht, dass also der ganze Antheil des letzteren, der sich im Harn als solcher nicht wie-

1) Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen der Carbolsäure und des Kamphers. Diss. Dorpat 1866.

2) Ueber die Wirkung und das chemische Verhalten des Phenols (Carbolsäure) im thierischen Organismus. Pflüger's Archiv d. Physiol. V. Bd. S. 351. 1872.

3) Das Verhalten der aromatischen Verbindungen im thierischen Organismus. Diss. Jena 1878.

4) Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 23. 1879.

5) Ueber die Ausscheidung des dem Thierkörper zugeführten Phenols. Journ. f. prakt. Chemie. XXI. Bd. S. 282. 1878.

6) Zeitschr. f. physiol. Chemie. III. Bd. S. 156. 1879.

7) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 309. 1881.

der fand, darin in Form der gepaarten Schwefelsäure jener Dioxymbenzole enthalten war. Juvalta konnte in seiner oben erwähnten Arbeit von der am Hunde verfütterten Phtalsäure nur 42,5 Proc. und 31,24 Proc. im Harn und Koth wieder finden, so dass sich also mehr als die Hälfte dem Nachweis entzogen hatte. Er schliesst daraus, dass der Benzolkern der Phtalsäure im Organismus des Hundes zerstört werde. Allein auch, wenn er die Phtalsäure dem Harn und Koth bloß zusetzte, konnte er davon nur 82—84 Proc. wiederfinden, so dass ein ansehnlicher Theil dieser Säure sich dem Nachweis entzogen hatte, ohne dass sie den Organismus passirt hatte. Man darf annehmen, dass die Phtalsäure schon durch die chemischen Vorgänge bei ihrem Nachweis eine Zersetzung erleidet.

Was nun die Salicylsäure betrifft, so haben zuerst Feser und Friedberger¹⁾ an Hunden die nach Zufuhr in den Magen durch den Harn ausgeschiedene Säure durch Ausziehen des Harnextractes mit Aether zu bestimmen versucht. Sie erhielten nur 63 Proc. der zugeführten Menge und schliessen daraus, dass der Rest, da er mit dem Koth nicht ausgeschieden wurde, im Organismus zerstört sei. Allein sie haben die Salicylsäure nicht genügend berücksichtigt, die sich durch Aether nicht vollständig ausziehen lässt.

Nachdem meine Untersuchungen bereits im vorigen Jahre fast abgeschlossen waren, und ich während dieses Sommers nur noch einen ergänzenden Versuch ausführte, erschien eine Arbeit von Fräulein G. Chopin²⁾, welche das gleiche Thema behandelt.

Fräulein Chopin dampfte den Harn auf $\frac{1}{5}$ des Volumens ein, säuerte ihn dann mit Phosphorsäure an und schüttelte die Säuren mit Aether aus. Die Bestimmung der Salicylsäure geschah durch Erhitzen des eingetrockneten Rückstandes der Aetherlösung auf 140°. In dem Rückstande wurde durch Titiren der Säuregrad bestimmt und von dem gefundenen Werthe jener abgezogen, der bei der gleichen Behandlung des normalen Harns gewonnen war. Die Differenz wurde auf Salicylsäure berechnet. Chopin fand von der letzteren im Harn durchschnittlich nur 75 Proc. wieder, allein das von ihr eingeschlagene Verfahren ist ein ungenügendes. Auf die Hippursäure, die sich im Harn finden konnte, ist gar keine Rücksicht genommen, und das Titiren muss ganz falsche Resultate ergeben, wenn beim Erhitzen des Rückstandes auf 140° auch nur geringe Mengen von

1) Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Thierheilkunde. Heft 2. 1875.

2) Elimination de l'acide salicylique suivant les divers états des reins
Brochure. Paris 1889.

Verunreinigungen vorhanden sind, die sich bei jener Temperatur unter Abspaltung von Ammoniak zersetzen. Die Frage, ob der Benzolkern im Organismus zerstört wird, blieb daher auch nach diesen Untersuchungen von Chopin eine offene.

Längere Zeit habe ich mich vergeblich bemüht, eine einfache und sichere Methode zur quantitativen Bestimmung sowohl der unverändert im Harn ausgeschiedenen Salicylsäure, als auch der im Organismus gebildeten Salicylursäure zu finden. Die Versuche, diese Säuren wie das Phenol in unlösliche Bromverbindungen überzuführen und in dieser Form aus dem Harn abzuscheiden, misslangen vollständig. Es blieb daher nichts übrig, als die Gewinnung der Säuren aus dem Harn durch Ausschütteln mit Aether und Essigäther zu bewerkstelligen. Dann kam es insbesondere darauf an, eine scharfe Trennung der beiden genannten Säuren von der Hippursäure herbeizuführen. Dies gelang in völlig genügender Weise durch Fällung der Salicyl- und Salicylursäure mit Bleiessig und Ammoniak.

Die Ausführung der Bestimmung nach diesen Grundzügen war in den einzelnen Versuchen eine verschiedene.

Der Harn wurde in dem einen Falle bei alkalischer Reaction eingedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, aus dem von Alkohol befreiten Extract die sämtlichen aromatischen Säuren durch Ausschütteln gewonnen und dann erst die Trennung der Hippursäure durch Füllen mit Bleiessig und Ammoniak vorgenommen.

In einem anderen Versuche wurde der Harn zur Klärung und Entfernung von Schwefelsäure, Schleim und anderen Substanzen zunächst mit neutralem Bleiacetat vollständig ausgefällt, der Niederschlag, welcher keine Spur von Salicyl- oder Salicylursäure enthielt, abfiltrirt und auf dem Filter so lange ausgewaschen, bis das Filtrat mit Eisenchlorid keine Salicylreaction mehr gab, und dann die Fällung mit Bleiessig und Ammoniak ausgeführt. Dies geschieht in der Weise, dass man den Harn mit einem grossen Ueberschuss von Bleiessig und Ammoniak versetzt und dann auf dem Wasserbade erhitzt. Der Niederschlag enthält den grössten Theil der beiden gesuchten Säuren. Doch giebt auch das Filtrat mit Eisenchlorid noch die Salicylreaction. Dasselbe wird daher auf dem Wasserbade stark eingengt und nochmals in derselben Weise unter Erwärmen ausgefällt, wobei besonders darauf zu achten ist, dass Blei und Ammoniak in reichlichen Mengen zur Anwendung kommen. In dem nach dem Erkalten abfiltrirten Niederschlag findet sich der Rest der beiden Säuren. Das Filtrat zeigt entweder keine oder nur spurenhafte Salicylreaction,

so dass sowohl die Salicyl-, als auch die Salicylursäure aus demselben entfernt sind. Dagegen bleibt in demselben die ganze Menge der im Harn vorkommenden Hippursäure zurück, welche durch Bleiessig und Ammoniak weder bei gewöhnlicher Temperatur, noch beim Erhitzen gefällt wird. Die gut ausgewaschenen vereinigten salicyl- und salicylursäurehaltigen Bleiniederschläge werden hierauf mit Schwefelsäure oder Ammoniumcarbonat zerlegt, die Lösung von dem Bleisulfat oder Bleicarbonat abfiltrirt und der betreffende Niederschlag so lange ausgewaschen, bis das Filtrat mit Eisenchlorid keine violette Färbung mehr giebt.

Aus der erhaltenen Lösung gewinnt man die Salicylsäure und Salicylursäure in der gewöhnlichen Weise durch Ausschütteln mit Aether und Essigäther oder mit letzterem allein.

Da die Salicylursäure auch in gewöhnlichem Aether nicht unlöslich ist, so lässt sich durch denselben eine Trennung der beiden Säuren nicht herbeiführen. Auch durch Ausschütteln mittelst Petroleumäthers gelingt dies nicht, weil derselbe die Salicylsäure aus wässrigen Flüssigkeiten nur sehr schwer aufnimmt. Es ist daher am zweckmässigsten und einfachsten, das Ausschütteln von vornherein mit Essigäther vorzunehmen und so lange zu wiederholen, bis derselbe durch Eisenchlorid nicht mehr violett gefärbt wird.

Man muss aber das Ausschütteln viele Male wiederholen, wenn man zum Ziele gelangen will.

Doch hat es auf das schliessliche Resultat keinen merklichen Einfluss, wenn man mit dem Ausschütteln aufhört, während der Essigäther auf Zusatz von Eisenchlorid noch eine ganz geringe Violett-färbung giebt. Die Menge von Salicylursäure, welche hierbei zurückbleibt, ist so gering, dass sie nicht mehr ins Gewicht fällt. Der abgegossene, die Salicylsäure und ihre Derivate enthaltende Essigäther wird durch Schütteln mit Wasser gut gewaschen und in Glasschalen bei gelinder Temperatur verdunstet. Der Rückstand besteht aus einem Gemenge von Krystallen und einer bräunlichen, syrupartigen Masse. Er wurde über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Nach dem Wägen löst man die Substanz in Wasser und verdunstet die Lösung auf dem Wasserbade, wobei die mit Wasserdämpfen leicht flüchtige Salicylsäure entfernt wird, während die Salicylursäure zurückbleibt, die man dann nach dem Trocknen wägt. Das Auflösen in Wasser, Eindampfen, Trocknen und Wägen wird so lange fortgesetzt, bis keine nennenswerthe Gewichtsabnahme mehr eintritt.

Die Differenz zwischen dem ursprünglichen und dem zuletzt ge-

fundenen Gewicht ergibt die Menge der unverändert in den Harn übergegangenen Salicylsäure; der nicht flüchtige Antheil wurde als Salicylursäure in Rechnung gebracht. Erschien derselbe noch zu stark verunreinigt, so wurde er in Barytwasser gelöst, die Lösung zuweilen mit Kohle entfärbt und das Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure von Neuem mit Essigäther ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterbleibt eine hellbräunliche, syrupartige Masse, die in den Versuchen am Menschen in der Regel sehr bald vollständig krystallinisch erstarrte, während der aus dem Hundeharn gewonnenen Salicylursäure auch nach längerem Stehen ein Rest einer syrupartigen Substanz anhaftet. Ob diese Masse aus einem Gemenge von gewöhnlichen Harnbestandtheilen und Salicylursäure besteht, oder ausserdem ein besonderes Salicylsäurederivat, z. B. eine Uramidosalicylsäure und eine daraus sich abspaltende Amidosalicylsäure enthalte, konnte der geringen Menge wegen nicht festgestellt werden. Jedenfalls giebt die kleinste Menge der Substanz mit Eisenchlorid eine intensive Violett-färbung. Sie durfte deshalb unbedenklich als Salicylursäure in Rechnung gebracht werden, auch fand sie sich, wie erwähnt, nur im Hundeharn in merklicher Menge, während in den Versuchen, in denen ich selbst die Salicylsäure einnahm, aus dem Harn fast nur Salicylsäure und Salicylursäure erhalten wurden. Nencki und Lesnik¹⁾ haben nach Fütterung von salicylsaurem B-Naphtol im Harn neben Salicylursäure eine Verbindung gefunden, welcher wahrscheinlich die doppelte Formel der Salicylursäure + C_6H_4O zukommt. Auch diese Substanz dürfte, falls sie überhaupt zugegen war, ohne das Resultat zu beeinträchtigen, als Salicylsäure berechnet werden.

Vor allen Dingen aber sprechen die Resultate der von mir ausgeführten und nachstehend mitgetheilten Versuche dafür, dass es sich nicht um zufällige Werthe handeln kann.

1. Versuch. Ich nahm im Verlauf eines Tages im 2 Portionen 1,9140 g Salicylsäure in Form des Natriumsalzes. Der Harn von jedem der beiden ersten Tage wurde gesondert gesammelt und auf Salicyl- und Salicylursäure untersucht. Am 3. Tage gab der Harn keine Reaction mit Eisenchlorid mehr.

Aus dem 5. Theil des Harns vom 1. Tage wurden nach dem Eindampfen und Behandeln mit Alkohol, durch Ausschütteln mit Petroleumäther erst 0,0225 g Salicylsäure und dann mit Aether und Essigäther 0,9000 g weiteren Ausschüttelungsrückstandes erhalten. Dieser wird unter Zusatz von Baryumcarbonat in Wasser gelöst und das Filtrat in der angegebenen Weise mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Die aus dem

1) Dieses Archiv. XXIV. Bd. S. 175. 1887.

Niederschlag durch Zersetzen mit Ammoniumcarbonat erhaltene Lösung liefert nach dem Ansäuern mit Salzsäure beim Ausschütteln 0,3465 g Salicyl- und Salicylursäure. Davon verflüchtigen sich beim Eindampfen der wässrigen Lösung auf dem Wasserbade 0,0243 g Salicylsäure und es hinterbleiben 0,3222 g Salicylursäure, welchen 0,2278 g Salicylsäure entsprechen. Aus dem Harn des 1. Tages wurden daher erhalten:

$$\begin{aligned}(0,0225 + 0,0243) \times 5 &= 0,2340 \text{ g Salicylsäure und} \\ 0,2278 \times 5 &= 1,1390 \text{ g Salicylsäure}\end{aligned}$$

demnach im Harn des 1. Tages wiedergefunden 1,3730 g Salicylsäure.

Von dem Harn des 2. Tages wurde ebenfalls $\frac{1}{5}$ in Arbeit genommen. Nach dem Eindampfen und Behandeln mit Alkohol wurde die wässrige Lösung des Alkoholextracts zuerst mit Bleiessig und Ammoniak ausgefällt und aus dem Filtrat der mit Schwefelsäure zerlegten Niederschläge die beiden Säuren durch Ausschütteln gewonnen. Die Gesamtmenge derselben beträgt 0,1902 g, davon 0,0287 g Salicyl- und 0,1488 g Salicylursäure, entsprechend 0,1052 g Salicylsäure. Der Gesamtharn des 2. Tages gab daher:

$$\begin{aligned}0,0287 \times 5 &= 0,1435 \text{ und} \\ 0,1052 \times 5 &= 0,5260 \text{ g Salicylsäure.}\end{aligned}$$

Im Harn des 2. Tages wiedergefunden 0,6695 g Salicylsäure.

Demnach wurden von 1,9140 g im Ganzen wiedergefunden:

$$1,3730 + 0,6695 = 2,0425 \text{ g oder } 106,7 \text{ Proc.}$$

2. Versuch. Ich nahm am Abend um 7 Uhr 1 g, am anderen Morgen um 8 Uhr wurde 1 g und um 1 Uhr noch 1 g, also zusammen 3 g Salicylsäure als Natriumsalz genommen. Der Harn wird so lange gesammelt, bis beim Ausschütteln einer Probe mit Aether der letztere beim Schütteln mit eisenchloridhaltigem Wasser keine Violettfärbung giebt, was 28 Stunden nach dem letzten Einnehmen der Salicylsäure eintrat.

Von dem gesammelten Harn werden 2 Portionen von je $\frac{1}{5}$ der gesammten Harnmenge eingedampft, mit Alkohol behandelt und der alkoholische Rückstand in der gewöhnlichen Weise mit Aether und Essigäther ausgeschüttelt. Es werden erhalten aus der

1. Portion 0,8730 g und aus der
2. Portion 0,8630 g Rückstand.

Dieses Säuregemenge wird dann in der angegebenen Weise durch Fällen mit Bleiessig und Ammoniak, Zersetzen des ausgewaschenen Niederschlages mit verdünnter Schwefelsäure und Ausschütteln des Filtrats mit Aether und zuletzt mit Essigäther gereinigt. Es werden erhalten aus der 1. Portion

$$\begin{aligned}&0,6250 \text{ g Salicylursäure, entsprechend } 0,4418 \text{ g Salicylsäure und} \\ &0,0530 \text{ g Salicylsäure und} \\ &\hline &\text{zusammen } 0,4948 \text{ g Salicylsäure.}\end{aligned}$$

In der ganzen Harnmenge:

$$0,4948 \times 5 = 2,4740 \text{ g Salicylsäure.}$$

Es stellte sich aber heraus, dass durch Bleiessig und Ammoniak nicht alle Salicyl- und Salicylursäure ausgefällt war. Die 2. Portion ergab: Durch Verflüchtigung

$$\begin{array}{r} 0,7130 \text{ g Salicylursäure, entsprechend } 0,0770 \text{ g Salicylsäure} \\ 0,5041 = = \\ \hline \text{zusammen } 0,5811 \text{ g Salicylsäure.} \end{array}$$

Wiedergefunden wurden demnach:

$$0,5811 \times 5 = 2,9055 \text{ g Salicylsäure}$$

statt der genommenen 3 g oder 96,8 Proc.

3. Versuch. Ich nahm auf einmal 3,0 g Salicylsäure in Form des Natriumsalzes. Nach 36 Stunden gab der Harn keine Violettfärbung mit Eisenchlorid mehr. Es wird die ganze gesammelte Menge des Harns von 1700 ccm untersucht. Nach dem Eindampfen und Behandeln mit Alkohol wurde die wässrige Lösung des alkoholischen Extracts mit Bleiessig und Ammoniak gefällt und das Filtrat von diesem Niederschlage nach dem Einengen nochmals in derselben Weise gefällt, und dieses Verfahren noch zum 3. Mal wiederholt. Die vereinigten Bleiniederschläge werden mit Ammoniumcarbonat zerlegt, die Lösung eingeeengt, mit Salzsäure angesäuert und mit Aether und Essigäther ausgeschüttelt. Es werden im Ganzen 4,0 g Aetherrückstand erhalten; davon verflüchtigen sich mit Wasserdämpfen 0,5280 g Salicylsäure. Die rückständige Salicylsäure wird in Wasser gelöst, die Lösung mit etwas Thierkohle behandelt, filtrirt und gut ausgewaschen.

Das Filtrat hinterlässt nach dem Eindampfen und Trocknen 3,4320 g Salicylursäure, entsprechend 2,4264 g Salicylsäure.

Von 3,0 g eingenommener Salicylsäure wurden daher:

$$0,5280 + 2,464 = 2,9544 \text{ g}$$

oder 98,5 Proc. im Harn wiedergefunden.

4. Versuch. Ein Hund von 16 kg Körpergewicht erhält im Verlauf von 42 Stunden in Gaben von 1 g im Ganzen 4,0 g Salicylsäure in Form des Natriumsalzes. Der Harn wird so lange gesammelt, bis in demselben durch Schütteln mit Aether die Salicylsäurereaction nicht mehr nachgewiesen werden kann. Die Säuren werden durch Bleiessig und Ammoniak aus dem concentrirten Harn ausgefällt und dann aus dem Niederschlag frei gemacht und durch Ausschütteln mit Aether und Essigäther gewonnen.

Die Gesamtmenge des Aetherrückstandes beträgt 5,4566 g; davon verflüchtigen sich bei wiederholtem Eindampfen der wässrigen Lösung 2,7750 g Salicylsäure. Der nicht flüchtige Rückstand wird zur Entfernung von Verunreinigungen in Barytwasser gelöst, der überflüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt und aus dem angesäuerten Filtrat die Salicylursäure durch Ausschütteln mit Essigäther gewonnen. Es werden er-

halten 1,8520 g Salicylursäure, entsprechend 1,3093 g Salicylsäure. Es sind daher im Ganzen von 4 g wiedergefunden worden:

$$2,7750 + 1,3093 = 4,0843 \text{ g Salicylsäure oder } 102,1 \text{ Proc.}$$

In einem weiteren Versuche an mir selbst glaubte ich 3,3579 g Salicylsäure ebenfalls in Form des Natriumsalzes genommen zu haben. Ich erhielt aber aus dem Harn 1,9895 g Salicylsäure und 2,7478 g Salicylursäure, entsprechend 1,9426 g Salicylsäure. Eine colorimetrische Bestimmung dieser Salicylursäure mittelst Eisenchlorid ergab 1,8080 g Salicylsäure, fast die berechnete Menge von 1,1926 g. Es wurden also im Ganzen wiedergefunden $1,9895 + 1,9426 = 3,9321$ g Salicylsäure, statt 3,3574 oder 0,5747 g zu viel. Es muss hier wohl ein Versehen in der Bestimmung der Menge der eingenommenen Salicylsäure, wahrscheinlich um 0,5 g vorgekommen sein.

Es wurden nach diesen Versuchen von der in den Magen in Form des Natriumsalzes eingeführten Salicylsäure wiedergefunden:

im 1. Versuch am Menschen	von 1,9140 g	= 2,0425 g	oder 106,7 Proc.
= 2. " " "	" " " " "	= 3,0 " = 2,9055 "	" = 96,8 "
= 3. " " "	" " " " "	= 3,0 " = 2,9544 "	" = 98,5 "
= 4. " " Hund	" " " " "	= 4,0 " = 4,0843 "	" = 102,1 "

Aus den Resultaten dieser Versuche lässt sich mit Sicherheit schliessen, dass die Salicylsäure im Organismus des Menschen und des Hundes nicht zerstört wird, möge sie dabei in unverändertem Zustande oder in Form von Salicylursäure ausgeschieden werden.

Es ist oben erwähnt, dass nach den Versuchen v. Schröder's die Benzoëssäure im Organismus eines Hammels nicht zerstört wird. Es ist aber von Wichtigkeit, zu untersuchen, ob der Benzolkern auch dann unverändert bleibt, wenn nicht directe Benzoëssäure zugeführt wird, sondern eine aromatische Verbindung, aus welcher diese Säure im Organismus leicht entsteht. Am geeignetsten ist für diesen Zweck das Benzylamin. Nach der Fütterung mit demselben tritt, wie Schmiedeberg¹⁾ nachgewiesen hat, im Harn Hippursäure auf. Diese Umwandlung erfordert zunächst eine Spaltung des Benzylamins in Ammoniak und Benzylalkohol²⁾, dann eine Oxydation des letzteren zu Benzoëssäure und schliesslich die Synthese der Hippursäure. Es sind dabei also alle im Organismus thätigen Vorgänge des Stoffumsatzes betheiligt: Spaltung, Oxydation und Synthese.

Es fragte sich, ob der Benzolkern auch diesen verschiedenen Einwirkungen gegenüber seine Unzerstörbarkeit bewahrt.

1) Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 12. 1877.

2) Vgl. Schmiedeberg, Ueber Spaltungen und Synthese im Thierkörper. Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 391. 1881.

Ich habe bisher nur einen Versuch dieser Art ausführen können, dessen Resultat mir aber zur Beantwortung jener Frage ausreichend zu sein scheint. Ich wandte das salzsaure Benzylamin an, welches ich aus der käuflichen freien Base dargestellt und durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt hatte. Eine Chlorbestimmung ergab 0,4974 Chlorsilber statt der berechneten 0,4982. Von diesem Salz wurden einem Hunde von 16 kg Körpergewicht in Verlauf von zwei Tagen in kleinen Gaben zusammen 3,0240 g subcutan injicirt. Vorher war an 2 Tagen die Menge der im normalen Harn des Hundes bei reiner Fleischfütterung erhaltenen Hippursäure bestimmt. Es wurden gefunden:

am 1. Tage		0,0560 g Hippursäure	
= 2. =		0,0495 =	=

im Mittel 0,0527 Hippursäure täglich. Die Bestimmung der Hippursäure geschah im Wesentlichen nach dem von Bunge und Schmiedeberg angegebenen Verfahren.

Der Harn wurde mit Kalkmilch versetzt, filtrirt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und die alkoholische Lösung verdunstet. Aus der wässrigen Lösung des Rückstandes wurde die Hippursäure mit Essigäther gewonnen. Die Reinigung geschah durch Umkrystallisiren aus Wasser. Die Mutterlaugen wurden dann weiter eingeengt, und wenn die sich ausscheidende Hippursäure schliesslich stark verunreinigt war, das Ausschütteln wiederholt, und zwar erst mit Aether und dann mit Essigäther. In dem Aether fanden sich die Verunreinigungen und nur wenig Hippursäure. In diesem Aetherrückstand wurde dann die darin noch enthaltene Hippursäure indirect bestimmt, indem derselbe nach den Angaben von Jaarweld und Stokvis¹⁾ mit Kalilauge erhitzt und die abgespaltene Benzoësäure mit Hilfe von Petroleumäther isolirt wurde. Ich erhielt in dieser Weise nach der Injection von salzsaurem Benzylamin

aus dem Harn des 1. und 2. Tages	. .	3,4239 g Hippursäure	
= = = =	3. = . .	0,0851 =	=
= = = =	4. = . .	0,1444 =	=
		zusammen	3,6534 g Hippursäure.

Davon gehen ab als tägliche normale Hippursäuremenge $0,0527 \times 4 = 0,2108$ g. Es stammen daher aus dem Benzylamin 3,4526 g Hippursäure; die Rechnung erfordert aus dem injicirten Benzylaminchlorhy-

1) Ueber den Einfluss von Nierenaffectationen auf die Bildung von Hippursäure. Dieses Archiv. X. Bd. S. 268. 1879.

drat 3,7722 Hippursäure, gefunden sind daher 91,2 Proc. der berechneten Menge.

Dieser Verlust ist nicht auf eine Zersetzung des Benzolkerns zurückzuführen, denn dazu ist er zu gering, sondern dadurch zu erklären, dass das Benzylamin, wie Schmiedeberg¹⁾ gefunden hat, in geringen Mengen sich der Zersetzung im Organismus entzieht und unverändert in den Harn übergeht. Man kann daher mit genügender Sicherheit annehmen, dass der Benzolkern auch bei der Umwandlung von Benzylamin in Hippursäure im Organismus nicht zerstört wird.

Es müssen selbstverständlich noch weitere Untersuchungen über die quantitative Ausscheidung anderer aromatischer Verbindungen ausgeführt werden, um die Frage endgültig zu entscheiden, ob der Benzolkern im Organismus zerstört wird. Dabei handelt es sich aber um die Zerstörung durch die vitalen Vorgänge, sei es Oxydation oder Spaltung. Wir wissen, dass sehr viele Substanzen im Organismus verhältnissmässig leicht der Oxydation unterliegen, die ausserhalb desselben von Oxydationsmitteln nur sehr schwer angegriffen werden, wie z. B. das Benzol, aus welchem im Organismus durch die vitale Oxydation Phenol entsteht, das dann im Harn im gepaarten Zustande als Phenolschwefelsäure und Phenolglykuronsäure auftritt. Es giebt aber Benzolderivate, die in alkalischen Lösungen bei gewöhnlicher Temperatur schon durch den Luftsauerstoff leicht oxydirt werden. Dahin gehört vor allen Dingen das Pyrogallol, aber auch das Brenzkatechin und andere Di- und Trioxybenzole; z. B. Hydrochinon, Oxyhydrochinon, Phloroglycin verhalten sich in ähnlicher Weise. Diese müssen natürlich auch im Organismus zerstört werden, wenn sie dort mit Alkalien oder Sauerstoff zusammentreffen. Daher finden sich nach dem Eingeben von Pyrogallol schon im Blute humusartige Substanzen²⁾, welche den sichtbaren Schleimhäuten eine schmutzigbraune und dem Harn nach ihrem Uebergang in denselben eine schwarzbraune Färbung ertheilen.

Nur die im Organismus entstandenen gepaarten Verbindungen solcher Di- und Trioxyphenole scheinen auch dieser Zersetzung zu entgehen und treten unverändert im Harn auf. Doch fehlen darüber noch endgültig entscheidende Untersuchungen. Es fragt sich z. B., ob die von Baumann³⁾ synthetisch dargestellten Salze der Aether-

1) Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 13. 1877.

2) Vgl. Jüdel, Med.-chem. Untersuchungen. Herausgegeben von Hoppe-Seyler. Tübingen 1868. Heft 3. — Baumann u. Preusse, Zeitschr. f. phys. Chem. I. Bd. S. 244. 1877.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. II. Bd. S. 341. 1878.

schwefelsäuren, des Brenzkatechins und Pyrogallols in ihrer ganzen Menge in den Harn übergehen oder nicht.

Trotz der Spärlichkeit der betreffenden Thatsachen erscheint aber schon jetzt die Annahme nicht ungerechtfertigt, dass der Benzolkern im Organismus durch die rein vitale Oxydation nicht zerstört wird.