

XXII.

Aus dem pharmakolog. Institut der deutschen Universität zu Prag.

51. Ueber den oxydativen Abbau der Fettkörper im thierischen Organismus.

von

Prof. Dr. Julius Pohl, Assistent.

In der Behandlung von Oxydationsproblemen treten in den letzten Jahren vorwiegend 2 Richtungen hervor: die eine ist bestrebt, die Bedingungen kennen zu lernen, durch welche der inactive Blutsauerstoff zur oxydativen Leistung befähigt wird — sie hat durch den Nachweis eines von den Geweben trennbaren oxydativen Agens durch Jaquet und Schmiedeberg einen mächtigen Anstoss erhalten, die andere bemüht sich, einzelne in den Körper eingeführte Stoffe auf ihre Verbrennbarkeit zu prüfen, die Art des oxydativen Abbaues kennen zu lernen.

Untersuchungen letzterer Art sind vorwiegend an Stoffen der aromatischen Reihe durchgeführt worden. Bei dem geringen Gehalte der Nahrung und der Gewebe an aromatischen Gruppen können die an ihnen gemachten Erfahrungen nicht ohne weiteres als Paradigma für den im Thierkörper in so viel grösserem Umfange stattfindenden Zerfall der Fettkörper dienen.

Ziel nachfolgender Untersuchung war es, über Art und Möglichkeit des oxydativen Abbaues von Stoffen der Fettreihe Aufschluss zu erhalten, insbesondere jener einfachsten organischen Verbindungen, die der Theorie nach als letzte intermediäre Producte der Verbrennung zu erwarten sind. Der gerade Weg zu diesem Ziele, Verfütterung der Substanzen und Gewinnung der Zwischenproducte aus dem Thierkörper, konnte derzeit nicht eingeschlagen werden, da die entsprechenden Methoden nicht genügend ausgearbeitet sind. Ich bin daher indirect verfahren.

Entwirft man theoretisch diejenigen Körperreihen, die sich bei der Oxydation von hoch zusammengesetzten Fettkörpern, z. B. Fettsäuren und Kohlenhydraten bilden können [Zwischenvorgänge wie Synthese, Reduction, innere Anhydrirung ausser Betracht gelassen], so

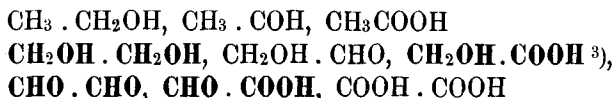
sieht man, dass der endgültigen CO_2 -Bildung bei den verschiedenartigsten Körpern gleiche, relativ einfach zusammengesetzte Zwischenproducte vorausgehen. Lässt es sich nun durch den Thierversuch nachweisen, dass einzelne von den nach Analogie sonstiger chemischer Vorgänge zu erwartenden Vorstufen der Kohlensäure, direct in den Thierkörper eingeführt, zerstörbar, andere aber nicht zerstörbar sind, so ist eine Vorstellung darüber möglich, ob sich auch bei der physiologischen Oxydation zusammengesetzter Fettkörper die betreffenden Zwischenproducte bilden oder nicht. So sind z. B. beim Uebergange von Formaldehyd zu Kohlensäure nachstehende Vorgänge theoretisch möglich:

1. $\text{CH}_2\text{O} + \text{O} = \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$; $\text{CO} + \text{O} = \text{CO}_2$ und
2. $\text{CH}_2\text{O} + \text{O} = \text{HCOOH}$; $\text{HCOOH} + \text{O} = \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

Nun ist Kohlenoxyd ein heftiges Gift, sein Auftreten im lebenden Thiere als Product physiologischer Oxydation des Aldehyds nie nachgewiesen, obwohl es unzerstörbar ist (Gaglio)¹⁾, somit kann die erste Annahme ohne Weiteres zurückgewiesen werden.

Die zweite Annahme ergibt als Vorstufe der Kohlensäure das Formiat. Wäre das Formiat schwer verbrennlich, so könnte sein Auftreten nach Zufuhr von Formaldehyd die Richtigkeit der Formel 2) bestätigen. Das Experiment²⁾ hat dies in der That gethan.

Für Aethan ergäbe sich bei Ausschluss von Doppelbindungen folgende Reihe von Derivaten.



oder bei Spaltung überdies CH_3OH , CH_2O und HCOOH .

Führt man mehrere ähnliche Deductionen durch, so gelangt man, falls man von einwertigen Alkoholen ausgeht, zunächst zu einbasischen, falls man von zwei- und mehrwerthigen Alkoholen ausgeht, zu zwei- und mehrbasischen Säuren. Je höher der Kohlenstoffgehalt der Ausgangsverbindung, desto grösser die Zahl der möglichen Zwischenproducte, die letzten Glieder der Oxydationsreihen aber sind in den meisten Fällen dieselben; so stösst man immer wieder auf Oxalsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Tartronsäure, Mesoxalsäure.

Mit diesen Körpern und Homologen wurden die nachstehenden Versuche angestellt, wobei erstens insbesondere auf unveränderten Uebergang der betreffenden Substanz in den Harn, zweitens auf das

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 235.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 281.

3) Die durch den Druck hervorgehobenen Verbindungen sind Gegenstand mitzutheilender Versuche.

Auftreten von Oxydationsproducten Rücksicht genommen wurde. Eine derartige Studie kann uns nicht über alle Zwischenproducte, sondern nur über einzelne aufklären. Sie wird nur ausnahmsweise den Abbau direct kennen lehren, zumeist nur die Zahl der möglichen Vorstellungen vermindern. Aber ist wenigstens für eine Reihe von einfachen Atomgruppen ihr Verhalten im Thierkörper festgestellt, so wird es möglich sein, auch für zusammengesetztere die Einzelphasen ihrer Oxydation voraus zu sagen, es wird vielleicht erreicht werden, aus der Fülle der möglichen Oxydationsarten das Specifiche der thierischen Oxydation in ein Gesetz zusammen zu fassen.

I.

Zu den Versuchen wurden Hunde benutzt, die Stoffe wurden immer per Schlundsonde eingegossen. Findet man, nach Darreichung so leicht diffusibler Substanzen, wie die verwendeten, dieselben im Harn nicht wieder, so ist die complete oder überwiegende Verbrennung ihr wahrscheinlichstes Schicksal. Ueberführung in unlösliche Salze im Darne, Ablagerung solcher im Körper, sollte aber daneben durch Zwischenversuche widerlegt werden. Eine etwaige Bestimmung des respiratorischen Coëfficienten als Maass der Verbrennung ist bei den geringen Massen eingeführter Substanz, bei der Vertheilung ihrer Resorption und Oxydation auf die Zeit eines Tages aussichtslos. Von subcutaner Darreichung wurde abgesehen, um nicht durch den in solchem Falle fast unvermeidlichen Uebertritt unverbrannter Substanz in den Harn die Resultate zu trüben.

II. *Versuche mit Oxalsäure.*

In Bezug auf die Oxydationsfähigkeit dieser Säure im thierischen Organismus stehen sich zwei widersprechende Ansichten gegenüber. Gaglio¹⁾ erklärt sie für völlig unangreifbar, Marfori²⁾ hingegen schliesst aus seinen Versuchen, dass der grösste Theil von dem Menschen zugeführter freier Oxalsäure zerstört wird, noch vielmehr von oxalsaurem Natron; es sinke sogar die Harnacidität infolge der Carbonatbildung. Mit Rücksicht auf den Umstand, dass in der Vermeidung der Oxalatbildung geradezu etwas Charakteristisches der thierischen Oxydation gegenüber der pflanzlichen gegeben zu sein schien, und bei der Wichtigkeit für den anzunehmenden Oxydationstypus aller Fettkörper, scheint eine endgültige sichere Lösung in dieser Frage nothwendig.

Da Gaglio das Oxalat seinen Versuchsthiere subcutan, Mar-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 235.

2) Annali di chim. e. farmacol. XII. 1890.

fori per os reichte, so musste auch ich den Darm als Resorptionsweg benutzen.

Zu den Versuchen nahm ich eine Hündin mit Thiry-Vella'scher Fistel. Die betreffende isolirte Darmschlinge maass über 80 cm. Nachdem durch eigene Versuche festgestellt war, dass dieselbe resorptions- und secretionstüchtig war, wurde zu den Versuchen geschritten.

1. Versuch.

Der Vortag liefert 85 cem Harn mit 4 mg Oxalsäure.
In die Darmschlinge injicirt oxals. Natron entsprechend 11,2 mg Oxals.
Wiedergewonnen aus dem Tagesharn
am 1. Versuchstage 4 mg + 7,68 mg
2. = 4 mg + 2,24 mg
3. = 4 mg + 1,90 mg
statt 11,2 wiedergefundene Oxalsäure = 11,82 mg

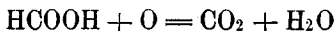
2. Versuch.

Der Vortag liefert an Oxalsäure als Normalausscheidung 6,4 mg
Injection von oxalsaurem Natron, entsprechend 25,6 mg Oxals.
Aus dem Harn wiedergewonnen Plus über die Normalaus-
scheidung am 1. Tag 2,4 mg
= 2. = 17,6 mg
= 3. = 6,8 mg
statt 25,6 wiedergefundene Oxalsäure = 26,8 mg

Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass ja die tägliche Oxalat-
ausscheidung kleinen Schwankungen unterworfen ist, wären die Ver-
suche auch noch beweisend, wenn sie beträchtlicher differiren würden.
Um so sicherer zeigen beide, dass selbst kleine Mengen Oxalsäure,
nach Resorption vom Darne aus unverändert ausgeschieden werden.
Diese Vorfrage ist somit im Sinne Gaglio's erledigt.

III. *Oxydation der Aethanderivate.*

Während das niedrigste Glied der Fettsäurereihe, die Ameisen-
säure im Thierkörper nur nach dem Schema



oxydirt werden kann, liegen bei dem nächsten Gliede homologer Säuren,
der Essigsäure, bereits mehrere Möglichkeiten vor. Wie wird die
mit dem Carboxyl verbundene Methylgruppe oxydirt? Abspaltung
derselben mit temporärem Uebergange im Formiat ist nicht anzunehmen,
denn es müsste bei den grossen verarbeitbaren Essigsäuremengen zur
Formiatausscheidung kommen, was eben nicht der Fall ist. Verwand-
lung derselben zur Oxalsäure findet ebenfalls nicht statt. Es wurden
daher die oben entwickelten, möglichen Zwischenproducte: Glykolsäure,

Glyoxylsäure und einige nahestehende Verbindungen auf ihr Verhalten im Thierkörper geprüft. Extra corpus führt die Oxydation dieser Stoffe zu Oxalsäure. Hier sei noch angeführt, dass nach Margulies¹⁾ Oxydation der Essigsäure in alkalischer Lösung zu Oxalsäure, in saurer zu $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ führt.

3. Versuch.

7½ Kilo-Hündin liefert am

27. Januar 140 ccm Harn mit 0,0048 g Oxalsäure. Sodann 5 g glykolsaures Natron; nach einer halben Stunde schwankt das Thier beim Stehen mit dem Vorderkörper, kauert sich dann schlafstüchtig zusammen.

28. Januar 300 ccm Harn mit 0,0043 g Oxalsäure.

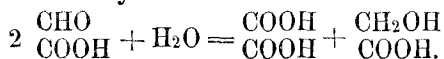
30. Januar 5 g Natrium glycolic. in Wasser gelöst.

31. Januar 340 ccm Harn mit 0,0048 g Oxalsäure.

Da die Bemühungen, aus einem aliquoten Theile des Harns durch Aetherextraction Glykolsäure oder ein Umwandlungsproduct derselben zu erhalten, vergeblich gewesen sind, so ergiebt sich aus diesem Versuche (da eine so lösliche Substanz sicher völlig aus dem Darne resorbirt wird, wie auch aus der leichten Schlafsucht des Versuchsthieres hervorgeht): Glykolsäure wird vom Organismus ohne Oxalsäure zu bilden oxydirt.

Die weiteren Versuche hatten das Verhalten der Glyoxylsäure festzustellen.

Von den Eigenschaften, die zur Beurtheilung der Befunde und zur Wiedererkennung unverändert durch den Körper gegangener Säure von Bedeutung sind, nenne ich folgende: die Glyoxylsäure ist unzersetzt destillirbar; durch Kochen der alkalischen Lösung entsteht Oxalsäure und Glykolsäure:



Diese Reaction tritt in einer von Natriumcarbonat alkalisch reagirenden Lösung auch bei 12stündigem Stehen und bei einer Temperatur von 38° nicht ein, selbst dann nicht, wenn stundenlange Belichtung durch die Sonne stattgefunden hat.

Aus glyoxylsaurem Kalke, den ich Herrn. Dr. Boettinger in Darmstadt verdanke, wurde das Natriumsalz dargestellt.

4. Versuch.

Ein 9,9 Kilo-Hund liefert am 29. Januar 720 ccm Harn mit 1,2 mg Oxalsäure. Am 30. Jan. Vorm. 10 h. erhält er 2,29 g glyoxylsaures Natron in 100 ccm. Am Nachm. 4 h. 1020 ccm Harn mit 0,11 mg Oxalsäure. 300 ccm dieses Harns werden nach Schwefelsäurezusatz destillirt, das gesammelte

1) Chem. Centralbl. 1894. I. Nr. 26. S. 1143.

Destillat wird eingeeengt, dann mit Natronlauge gekocht: Die Lösung giebt keine Oxalsäurereaction.

Unveränderte Glyoxylsäure geht nicht in den Harn über.

5. Versuch.

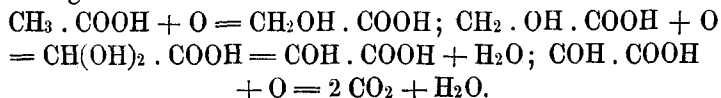
Ein 6,3 Kilo schwerer Hund liefert am 1. Versuchstag früh 240 ccm. Harn mit 4,3 mg Oxalsäure. Er erhält sodann 1,25 g glyoxylsaurer Natron.

2. Tag 262 ccm Harn mit einem Plus von 14,2 mg Oxalsäure

3. = 500 ccm = = = = 4,8 mg =

Die Bestimmung der Gesamttacidität der Destillate der Harne gab am 1. Tage 7 ccm $\frac{1}{10}$ N.-NaOH, am 2. Tage 5 ccm $\frac{1}{10}$ N.-NaOH, somit keine Aenderung.

Ich halte mich hiernach für berechtigt, auch die Glyoxylsäure bis zu Dosen von 2 g als für den Körper verbrennbar annehmen zu dürfen. Die Gleichung $C_2H_4O_2 + 4 O = 2 CO_2 + 2 H_2O$ löst sich somit in folgende Zwischenstadien auf:



Es muss somit, da es nach Essigsäureaufnahme niemals zur Formiat- und Oxalatausscheidung kommt, im Glyoxylsäurestadium zur Spaltung der Kohlenstoffkette kommen, und die Glyoxylsäure wäre danach die directe Vorstufe der Kohlensäure. Da Glykolsäure und noch mehr Glyoxylsäure bei der Oxydation im Reagensglas leicht in Oxalsäure übergeht, so ist in der hier beobachteten Verbrennbarkeit selbst so grosser Gaben von 5, resp. 2 g wieder ein die Eigenart thierischer Oxydation charakterisirender Fall gegeben.

Zur Vervollständigung der Kenntniss der Oxydirbarkeit einfach zusammengesetzter Gruppen wurden noch Versuche mit Glyoxal, Glyoxalbisulfit, Aethylenglycol angestellt. Das Glyoxal (von Schuchardt bezogen), $\begin{smallmatrix} CHO \\ = \\ CHO \end{smallmatrix}$ erwies sich als giftig. Zu 0,2 g subcutan gegeben, tödtete es einen 7 Kilo schweren Hund. Per os bewirkte es so heftiges Erbrechen, dass alle quantitativen Versuche missglückten. Selbst in der Bisulfitverbindung ist dieser Aldehyd giftig: 0,7 g davon tödteten ein Kaninchen von 1050 g Gewicht in 24 Stunden.

6. Versuch.

Fast 10 Kilo schweres Thier. Die zwei dem Versuchstage vorausgehenden Tage lieferten 1100 ccm Harn mit 0,0174 mg Oxalsäure.

Am Versuchstage 5 $\frac{1}{2}$ h. 2,5 g Glyoxalbisulfit.

Um 6 $\frac{1}{2}$ h. tritt minimales, einmaliges Erbrechen auf, das Thier frisst das Erbrochene wieder.

Am nächsten Tage enthält der Harn 0,0137 g Oxalsäure.

Am zweit- und drittnächsten Tage keine Oxalsäure.

7. Versuch.

3 Kilo-Hund. Harn vom 21. und 22. giebt 0,0019 mg Oxalsäure. Am 22. 6 h. Abends 1,5 g Glyoxal-Natriumbisulfit. 23. kein Harn. 24. 340 ccm Harn. Zur Untersuchung auf unverändertes Glyoxal werden 150 ccm eingedampft, mit Alkohol aufgenommen, der Rückstand der alkoholischen Lösung in Wasser gelöst mit essigsauerm Natron und Phenylhydrazin geprüft: Keine Reaction. Rothfärbung mit Cyankalium bleibt ebenfalls aus. Ferner werden 25 ccm mit Schwefelsäure destillirt. Das Destillat reagirt auf Lackmuspapier nicht sauer.

Unverändertes Glyoxal war also im Harne nicht nachweisbar, ebensowenig eine abnorme Oxalatausscheidung.

Ausserhalb des Körpers wird Glyoxal (s. Beilstein 3. Aufl. I. S. 965) von verdünnter HNO_3 zu Glyoxylsäure, von concentrirter zu Oxalsäure oxydirt.

Aethylenglycol $\text{C}_2\text{H}_4(\text{OH})_2$ giebt bei der Oxydation mit Salpetersäure Glykolsäure und Oxalsäure, daneben entsteht Glyoxal- und Glyoxylsäure. Da das Glyoxal als giftig befunden worden war, so war es interessant, die physiologischen Wirkungen des Glykols zu beobachten: es erwies sich aber selbst nach grossen Dosen als indifferent.

8. Versuch.

4500 g schweres Thier. Am 31. März 250 ccm Harn mit 6,7 mg Oxalsäure. Sodann 4 ccm (oxalsäurefreies) Glykol in Wasser gelöst.

1. April 160 ccm Harn mit 80 mg Oxalsäure.

2. = 100 ccm = = 51,6 mg Oxalsäure.

3. = 115 ccm = = 13,4 mg Oxalsäure.

Das giebt als Summe nach Abzug der dreitägigen normalen Oxalsäuremengen 0,1349 g Oxalsäure.

9. Versuch.

3900 g schweres Thier. Am 7. Februar 290 ccm Harn mit 5,4 mg Oxalsäure. Sodann 5 ccm Glykol.

8. Februar 440 ccm Harn mit 169 mg Oxalsäure.

9. = 120 ccm = = 18,2 mg Oxalsäure.

10. = 265 ccm = = 10,4 mg Oxalsäure.

Das giebt nach Abzug dreitägiger Normalzahl 0,1825 g Oxalsäure.

Das Aethylenglykol giebt somit zu einer erheblichen Oxalatausscheidung Anlass. Es lässt sich hieraus folgern, dass es ähnlich wie bei der Oxydation extra corpus in eine Reihe von Oxydationsproducten überführt wird. Die Oxalsäure als ein solches intermediäres Product gelangt zur Ausscheidung. Vielleicht verarbeiten nicht alle

Organe den Glykol gleichmässig, es wäre nicht unmöglich, durch Versuche mit Organbrei oder mit durchbluteten Organen gerade jenes ausfindig zu machen, welches diesen Stoff statt complet zu verbrennen, in Oxalsäure überführt.

Die Ursache der beträchtlichen Oxalsäurebildung nach Glykolaufnahme muss in der Symmetrie dieses Moleküls vermuthet werden: $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$.
 $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$. Setzt die Oxydation gleichzeitig an beiden CH_2 -Gruppen ein, so muss es zur Bildung der symmetrischen Oxalsäure kommen. Beginnt die Oxydation einseitig, dann ist durch das Glykolsäure- und Glyoxylsäurestadium hindurch die völlige Verbrennbarkeit ermöglicht. Der dem Aethylenglykol homologe α -Propylenglykol wird bei Besprechung der Schicksale zweibasischer Säuren besprochen werden.

IV. Stoffe der Propanreihe.

a) Malonsäure $\text{CH}_2 \cdot (\text{COOH})_2$.

Von den zur Erkennung dieser Säure und ihrer Unterscheidung von der Oxalsäure benutzbaren Eigenschaften sei das Verhalten einer 1 Proc. neutralen Lösung derselben angeführt.

Chlorcalcium ruft in der Kälte, selbst nach NH_3 -Zusatz keinen Niederschlag hervor, hingegen erzeugt es nach Alkoholzusatz sofort einen mächtigen Niederschlag. Bleiacetat bewirkt einen in der Wärme und Essigsäure löslichen Niederschlag. Chlorbaryum bewirkt erst nach Ammoniakzusatz in der Wärme unlöslichen Niederschlag. Concentrirtes Aluminiumsulfat ruft selbst in 0,05 proc. Lösung einen dichten, in der Wärme löslichen Niederschlag hervor. Zur Wiedergewinnung von Malonsäure aus Harn empfiehlt es sich, denselben bei neutraler Reaction einzudampfen, nach Ansäuern mit Schwefelsäure mit Aether auszuschütteln, den im Wasser aufgenommenen Rückstand mit Chlorcalcium zu versetzen [Trennung von Oxalsäure], das Filtrat mit Alkohol auszufällen. Nach neuerlichem Zersetzen des Kalksalzes mit Schwefelsäure und Aufnehmen mit Aether, Verdunstenlassen, krystallisirt die Säure in grossen Nadeln aus.

Die ersten Versuche gingen dahin, festzustellen, ob die Malonsäure unter Oxalatbildung verbrannt wird. Ohne die einförmigen Protocolle des näheren anzuführen, sei nur berichtet, dass bei einer $3\frac{1}{2}$ Kilo schweren Hündin nach 2 g Malonsäure die vorher 0,0009 g pro die betragende Oxalsäuremenge 0,0020 am nächsten, 0,0032 am zweitmächsten Tage, bei einer 20 Kilo schweren Hündin nach 3,3 g noch 0,00038 g, 0,0136, resp. 0,0003 betrug. Diese Zahlen beweisen, dass der thierische Organismus Malonsäure nur in verschwindender

Menge in Oxalsäure verwandelt, womit gewiss die Thatsache der physiologischen Indifferenz der Malonsäure ¹⁾ im Verhältnisse zu ihren niedrigeren Homologen in Beziehung steht.

Eine zweite Versuchsreihe lehrte, dass nach Malonsäurefütterung ein kleiner Theil derselben unverändert in den Harn übergeht. Hierfür einen Beleg.

10. Versuch.

9,9 Kilo schweres Thier liefert am 12. Febr. 1020 ccm Harn. Aus 200 ccm desselben werden einige Milligramme einer krystallinischen Säure durch Aetherextraction gewonnen. Sodann 3,08 g Malonsäure. Aus dem Harne desselben Tages (280 ccm), und aus dem des nächsten (920 ccm) wird nach oben angeführtem Verfahren 0,293 einer krystallinischen weissen Säure gewonnen. Dieselbe zeigte, die oben angeführten Reactionen der Malonsäure, gab aber nicht die Reaction mit AgNO_3 auf Mesoxalsäure (s. Beilstein. Bd. I. S. 787).

Da Tartronsäure mit CaCl_2 eine Trübung giebt, die sich beim Erwärmen flockig abscheidet, ein Verhalten, das die gewonnene Säure vermissen liess, so muss ich das Product als unveränderte Malonsäure ansprechen. Berücksichtigt man den Umstand, dass das Thier auf einmal eine grosse Menge (über 3 g) der Säure erhalten hatte, so beweist der Versuch, dass der Körper ein beträchtliches Oxydationsvermögen für Malonsäure besitzt.

β) Tartronsäure CH.OH (COOH)_2 .

Die Tartronsäure ähnelt in ihren Eigenschaften sehr der Malonsäure und wird nach dem gleichen Verfahren wie jene aus dem Harne gewonnen. Ihr Verhalten zu Chlorbaryum (Ndschlg., löslich in viel kochendem Wasser), zu Bleiacetat (Ndschlg.) zu Chlorkalcium (Opalescenz, die beim Kochen dichter wird), dient zur Identificirung.

Ich reagirte in den Harnen auf unveränderte Tartronsäure, auf Mesoxalsäure, auf Oxalsäure und Ameisensäure. Es fand sich in 2 Versuchen, wo 1 g und 2,08 g Tartronsäure verfüttert wurde, in dem Harne Oxalsäure und Ameisensäure in normalen Mengen, aus den Calciumniederschlägen wurden nur 3—4 mg einer Säure gewonnen, die nicht Tartronsäure war.

γ) Mesoxalsäure.

Obwohl bei keinem der vorigen Versuche Mesoxalsäure im Harne als intermediäres Product ausgeschieden worden, somit ihre völlige Verbrennbarkeit wahrscheinlich war, so habe ich dennoch speciell mit dieser Substanz einige Versuche gemacht.

1) J. F. Heymans, Du Bois-Reymond's Archiv. 1892. p. 168.
Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. XXXVII. Bd.

Die Mesoxalsäure wurde nach Deichsel¹⁾ aus alloxansaurem Baryum dargestellt. Aus ihr wurde durch Versetzen mit einer concentrirten Lösung von essigsäurem Natron und Alkohol das Natronsalz gewonnen. In 2 Versuchen, in denen Mengen von 2,11 g, und 1,75 g mesoxalsaures Natron an Hunde von 5,6, resp. 5,1 Kilo verabreicht wurden, konnte aus dem Harne auch nicht eine Spur Mesoxalsäure (durch Ausschütteln mit Aether aus dem eingengten angesäuerten Harne) wieder erhalten werden. Eine Aenderung der Oxalsäureausscheidung im Vergleiche zur Norm war ebenfalls nicht eingetreten.

δ) Brenztraubensäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$.

Diese Säure wird durch Salpetersäure zu Kohlensäure und Oxalsäure oxydirt, durch Chromsäure zu Kohlensäure und Essigsäure. Zu ihrem Nachweis ist neben der Fällbarkeit mit Chlorcalcium und Chlorbaryum auf Alkoholzusatz noch das Verhalten zu salzsaurem Phenylhydrazin zu benutzen, mit dem sie einen krystallinischen Niederschlag bildet. Da es möglich wäre, dass diese Säure als Mesoxalsäure in den Harn übergeht, so sei angeführt, dass mesoxalsaures Silber beim Kochen mit Wasser in Kohlensäure, Oxalsäure und Silber zerfällt, und dass diese Säure ammoniakalische Silberlösung reducirt. In 2 Versuchen, bei denen 1 g und 2 g Brenztraubensäure verfüttert wurde, fand sich jedoch gar kein abnormes Product im Harne. Oxalsäure- und Ameisensäurewerthe blieben im Bereiche der Norm.

ε) Glycerinsäure.

Diese Säure $\text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot \text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{COOH}$ bildet beim Kochen mit conc. Kalilauge Oxalsäure und Milchsäure, ein Verhalten, das neben der Unlöslichkeit in Aether zur Identificirung benutzt werden kann. Obwohl nun in 2 Versuchen Mengen von 3, resp. 4 g den Versuchsthiere gegeben wurde, trat keine unveränderte Glycerinsäure in den Harn über. Ebenso negativ war die Verarbeitung der Aetherextracte des Harns auf Mesoxalsäure. Hingegen erhielt man mit Chlorbaryum, allerdings erst nach Alkoholzusatz, eine deutliche flockige Fällung. Die geringen Mengen verhinderten die Feststellung der Natur dieser Substanz.

ζ. 1. 2. Propylenglykol $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{CH}_2 \text{OH}$.

Da diese Substanz von Platin zu Milchsäure, von Salpetersäure zu Oxalsäure und Glykolsäure, von Chromsäure zu Essigsäure oxydirt wird, so wurde beim Versuche auf unverändertes Glykol, sowie

1) Journal f. prakt. Chemie. 1864. Nr. 17. S. 293.

noch auf die genannten Verbindungen reagirt. Die Oxalsäureausscheidung war vor und nach dem Versuche (2 g Glykol per os) dieselbe.

Hingegen fand sich im Aetherextracte der Harn etwa 0,1 g einer Säure deren Bleisalz dem Bleilactat ähnliche Löslichkeitsverhältnisse bot. Der Bleigehalt von 74,8 Proc. Pb entsprach jedoch nicht dem milchsäuren Blei (70,16 Proc. Pb).

Es erwiesen sich somit alle untersuchten Propanderivate (drei verkettete Kohlenstoffgruppen mit einfacher Bindung) selbst grammweise als völlig verbrennbar.

V. *Derivate der Butanreihe.*

Versuche mit Weinsäure ($C_4H_6O_6$), und zwar Rechtsweinsäure oder gewöhnlicher Weinsäure.

11. Versuch.

7,2 Kilo schwerer Hund liefert am 28. December 275 ccm Harn, wovon 100 ccm bei der Formiatbestimmung 1,1 mg Ameisensäure lieferten. 100 ccm enthielten keine Oxalsäure. 12 h. 3 g Weinsäure als Natronsalz.

29. 500 ccm Harn, davon liefern 100 ccm 2,5 mg Ameisensäure. Bei der Oxalatbestimmung scheiden sich statt oxalsaures Calcium grosse Krystalle in beträchtlicher Menge aus, die, umkrystallisirt, die Casselmänn'sche Silberreaction geben, sich in kalter Natronlauge lösen, beim Erwärmen als gallertartiger Niederschlag ausfielen, mit Kaliumcarbonat zerlegt als Kalisalz mit Essigsäure und Alkohol krystallinisch ausfielen.

Die Weinsäure war theilweise unverändert durch den Organismus gegangen.

12. Versuch.

6 Kilo schweres Thier. 2. December 410 ccm Harn; in 100 ccm keine Oxalsäure. 11 h. 4 g Weinsäure, neutralisirt, per os.

3. December 640 ccm Harn; 200 ccm derselben geben nach derselben Methode 0,7298 g bei 100° getrockneten Calciumsalzes, somit auf die Tagesmenge 2,3353 g des Salzes (entsprechend 1,8 g Weinsäure). Da dieses Calciumtartrat mit Calciumoxalat verunreinigt sein musste, so wurde im nächsten Versuche die quantitative Bestimmung der unverändert durchgegangenen Weinsäure nach der Methode von Weigert¹⁾ (Titration des aus dem Kalksalze erhaltenen Kalitartrats) durchgeführt.

13. Versuch.

4250 g schweres Thier. 2 tägige Harnmenge = 570 ccm. In 100 ccm derselben ist keine wägbare Menge Oxalat nachweisbar. 2 g Weinsäure, neutralisirt, subcutan.

Am anderen Tage 150 ccm Harn, aus dem 0,69 g unveränderte Weinsäure gewonnen wurde.

1) Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. XXIII. S. 357.

14. Versuch.

6,4 Kilo schwere Hündin erhält am 8. früh 3,16 g weinsaures Natron per os. Abends 220 ccm Harn. Die Bestimmung wird diesmal so vorgenommen, dass der Harn eingeeengt mit Kaliacetat und Alkohol und Essigsäure versetzt wird. Der aufs Filter gebrachte und mit Alkohol säurefrei gewaschene Niederschlag wird in Wasser gelöst, mit Chlorcalcium und Essigsäure versetzt. Am nächsten Tage werden die grossen, durchsichtigen Krystalle abfiltrirt, getrocknet gewogen. Aus 100 ccm Harn wurden 0,9385 g Calciumtartrat, somit in der Tagesmenge 1,71 g unveränderte Weinsäure gefunden. Oxydirt wurden 1,45 g.

In einem anderen Versuche oxydirte eine 4,5 Kilo schwere Hündin 1,6 g von 2,0 g Weinsäure.

Die Methodik der Weinsäurebestimmung im Harne bedarf noch der Verbesserung, ich habe jedenfalls eher etwas zu wenig als zu viel wiedergefunden, so dass ein noch grösserer Theil des Tartrats, als meine Zahlen anzeigen, den Körper unverändert passirt.

Diese Versuche zeigen das unerwartete Resultat, dass die Weinsäure für den thierischen Körper nur in beschränktem Umfange angreifbar ist. Was für den Hund erwiesen, gilt auch für das Kaninchen, wie mich eigene Versuche belehrten. Einer Erklärung der Ausscheidung als Folge gesteigerter Diurese stehen die täglichen Harnvolumina entgegen; hingegen tritt beim Menschen nach Aufnahme von 4 und 8 g weinsaurem Natron keine nachweisbare Menge desselben im Harne auf.

Ich verfütterte nunmehr Substanzen, von denen nach der chemischen Constitution zu vermuthen war, dass sie bei der Oxydation Weinsäure geben müssen:

2 $\frac{1}{2}$ g Erythrit ($\text{CH}_2\text{OH}.\text{CH}.\text{OH}.\text{CH}.\text{OH}.\text{CH}_2.\text{OH}$)
per os einem Hunde gereicht, führten jedoch zu keiner Tartratausscheidung durch den Harn.

Auch Bernsteinsäure ($\text{COOH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{COOH}$) und
Äpfelsäure ($\text{COOH}.\text{CH}_2.\text{CH}.\text{OH}.\text{COOH}$)
liessen, wenn sie auch in grossen Dosen (3 g oder 10 g) gereicht wurden, keine Weinsäure oder ein anderartiges Zwischenproduct der Oxydation in den Harn übertreten.

Auch von der Zuckersäure wäre eine intermediäre Weinsäurebildung zu erwarten gewesen, sowohl nach der Constitution, als auch nach dem Verlaufe der Oxydation ausserhalb des Körpers, denn E. Fischer und Crossley¹⁾ haben durch Oxydation dieser Säure bei 0° thatsächlich Weinsäure erhalten.

1) Ber. d. Deutschen chem. Ges. Bd. XXVII. S. 394.

Allein der Thierversuch verlief wieder negativ. 5 g zuckersaures Natron an einen $4\frac{1}{2}$ Kilo schweren Hund verfüttert, liessen weder Zuckersäure und Weinsäure, noch Oxalsäure in abnormer Menge in den Harn übertreten.

Die im Vorstehenden gemachte Erfahrung, dass die Weinsäure für den thierischen Organismus wenig angreifbar, Erythrit, Aepfel- und Bernsteinsäure hingegen völlig verbrennbar sind, beweisen, dass bei ihrer Oxydation Weinsäure nicht gebildet wird. Diese Thatsache ist für die Vorstellungen über den oxydativen Abbau des Zuckers von Wichtigkeit. Intermediäre Stadien die zur Weinsäurebildung führen, sind ebenso auszuschliessen wie Bildung von Aethylenglykol oder Oxalsäure bei Oxydation von anderen Kohlenstoffketten. Auch ist diese Thatsache ein neuerlicher Beweis, dass es nicht gestattet ist, Einzelheiten des thierischen Verbrennungsprocesses nach Analogien beurtheilen zu wollen. Es muss für jeden Einzelfall der Versuch gemacht werden.

Die Resultate vorstehender Untersuchung sind folgende:

1. Die Oxalsäure ist im Thierkörper auch nach Aufnahme per os unzerstörbar. (Gegen Marfori im Sinne Gaglio's entschieden.)

2. Die bei der Oxydation der Aetherderivate als auftretend angenommenen Säuren, Glykolsäure, Glyoxylsäure, sind in relativ grossen Mengen im Körper zerstörbar, ohne, wie bei der Oxydation, extra corpus Oxalsäure zu bilden.

3. Die höchst oxydirte Säure dieser Reihe, die im Körper verbrennbar ist, die Glyoxylsäure, ist als nächste Vorstufe der Kohlen-säure zu betrachten.

4. Glykol ist für den Körper nur theilweise ohne Oxalsäurebildung verbrennbar.

5. Malonsäure, Tartronsäure, Mesoxalsäure, Glycerinsäure sind verbrennbar, somit ihre intermediäre Bildung bei der thierischen Verbrennung möglich.

6. Weinsäure vermag der Hunde- und Kaninchenorganismus nur in geringem Umfange zu verbrennen.

März 1896.
