

50.229.

Ueber den
Uebergang einiger Stoffe
in den Harn.

Inaugural-Dissertation,
welche
mit Bewilligung der Hochverordneten Medicinischen Facultät
der Kaiserlichen Universität zu Dorpat
zur Erlangung
des .

Doctorgrades

öffentlich vertheidigen wird

Theodor Pietkiewicz.

BIBLIOTHECA
ACADEMICA
DORPAT

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1864.



I m p r i m a t u r

haec dissertatio ea lego, ut, simulac typis fuerit excusa, numerus exemplorum
praescriptus tradatur collegio ad libros explorandos constituto.

Dorpati Livonorum, d. XXV. mens. Novembris a. MDCCCLXIV.

Dr. Rud. Buchheim,
med. ord. h. t. Decanus.

No. 304. (L. S.)

Seinem vielgeliebten Bruder

Apollinarius Pietkiewicz

Cand. phys.

widmet diese Schrift

der Verfasser.



V o r w o r t.

Mit dem Fortschritte der physiologischen Forschungen gewinnt die Untersuchung der im thierischen Organismus vor sich gehenden Veränderungen auch derjenigen Stoffe, die gar nicht, oder nur wenig zum Ersatz der täglichen Ausgaben desselben beitragen, mehr und mehr an Interesse, indem wir die in den Körper eingeführten fremdartigen Substanzen gleichsam als Reagentien benutzen, für die in demselben vor sich gehenden chemischen Prozesse.

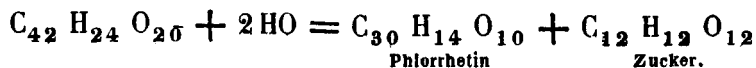
Der Zweck meiner Arbeit ist nur der, durch Versuche an einigen Körpern, die bisher in dieser Hinsicht wenig, oder gar nicht untersucht worden, zur Erweiterung dieses Gebietes der physiologisch-chemischen Kenntnisse etwas beizutragen.

Bei Veröffentlichung dieser meiner Arbeit benutze ich zugleich die Gelegenheit, um allen meinen hochverehrten Lehrern an dieser Hochschule, für ihre mir in so

reichlichem Maasse während meiner Studien zu Theil gewordene wissenschaftliche Unterstützung und insbesondere noch dem Herrn Professor Buchheim, unter dessen Leitung ich diese meine Untersuchung anstellte, meinen innigsten Dank öffentlich auszusprechen.

Phlorrhizin.

Das Phlorrhizin ($C_{42} H_{24} O_{20} + 4 HO$) ist ein 1835 von Konick¹⁾ in der Wurzelrinde der Aepfel-, Birnen-, Pflaumen- und Kirschbäume entdecktes und durch Auskochen derselben gewonnenes Glykosid, welches in reinem Zustande, weisse seidenartigglänzende, feine, bitter schmeckende Nadeln bildet, die wenig in kaltem, indessen leicht in kochendem Wasser und Alkohol, sehr wenig in Aether löslich sind. Aus der Lösung wird es durch basisches essigsaures Bleioxyd als $C_{42} H_{24} O_{20}$, $3 Pb_2 O_2$ gefällt und giebt mit Eisenoxydsalzen eine characteristisch dunkel weinrothe Färbung. Bei einer Temperatur von 100° verliert es das Krystallwasser, bei einer zwischen 106° und 109° schmilzt es, wird aber bei 130° wieder fest, bei 160° abermals flüssig und bei 200° zersetzt es sich und nimmt eine rothe Farbe an. Als ein Glykosid lässt es sich durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure in Phlorrhetin und Zucker zerlegen:



Die erste Anregung zu der Untersuchung des Phlor-

¹⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 15, 75 u. 258.

rhidzins, so wie auch anderer Glykoside gab mir die bis jetzt offene Frage, ob diese Körper im thierischen Organismus ebenso gespalten würden, wie durch manche chemische Agentien ausserhalb desselben?

Ich nahm wiederholt das Phlorrhidzin in derselben Menge (15 Grm.) und während derselben Zeit (24 Stunden) ein. Die physiologische Wirkung desselben war nicht bei jedem meiner Versuche dieselbe. Beim ersten nahm ich es in Oblatenform und bei den letzten Dosen desselben (ich nahm 4 Grm. p. d.) stellten sich Uebelkeit und Diarrhoe ein, Erscheinungen, die bei den zwei folgenden Versuchen, bei welchen ich dasselbe in Pillenform zu mir nahm, ausblieben, so dass der Gesundheitszustand vollkommen ungestört blieb.

Der während des Versuches ausgeschiedene Harn wich in keiner Beziehung von der Norm ab. Auf Zusatz von Eisenchlorid nahm er eine dunkel weinrothe Farbe an. Obgleich Lehmann²⁾ in seinem Lehrbuche der physiologischen Chemie erwähnt, dass ihm unmöglich gewesen sei, Phlorrhidzin unverändert im Harne wiederzufinden, so liesse sich doch nach diesem Verhalten des Harnes gegen Eisenchlorid erwarten, dass entweder das Phlorrhidzin, oder ein ihm nahe stehendes Umwandlungsproduct sich im Harne würde nachweisen lassen. Die Intensität der Reaction nahm mit der vermehrten Zufuhr des Phlorrhidzins zu, und liess sich noch 36 Stunden nach der letzten Dose erkennen.

Der während dieser ganzen Zeit sorgfältig gesammelte Harn wurde möglichst frisch im Wasserbade abgedampft

2) Lehmann's phys. Chem. Bd. II. S. 368.

und dann der feste Rückstand mit Alkohol extrahirt. Die alkoholische Lösung zeigte auch nach Zusatz von Eisenchlorid deutlich die erwähnte Reaction. Nachdem der alkoholische Auszug des Harnes durch Filtration gereinigt und durch Wärme hinreichend concentrirt war, wurde er mit Aether extrahirt. Das aetherische Harnextract liess aber ausser seinen gewöhnlichen Bestandtheilen nichts mehr nachweisen. Die nach Zusatz von etwas Salzsäure zum alkoholischen Extract gewonnene ätherische Lösung aber, zeigte nach dem Verdunsten des letzten Aethers, schon beim blossen Anblicke, eine Substanz, welche bei Zusatz von etwas Wasser als ein Niederschlag erschien. Dieser letztere löste sich in kochendem Wasser ziemlich leicht auf, und schied sich beim Erkalten der Lösung in Gestalt grosser Krystallnadeln aus, die an die der Hippursäure erinnerten und deren Menge mehrere Grm. betrug. In Alkohol lösten sie sich leicht auf, in Aether dagegen schwer. Beim Erhitzen schmolzen sie unter Annahme einer dunklen Farbe und unter Entwicklung eines Benzonnitrilgeruches. Aus diesem Verhalten konnte wohl der Schluss gezogen werden, dass sie in der That aus Hippursäure bestehen, was die gemachte Atomgewichtsbestimmung ausser allen Zweifel setzte. Die durch Kochen mit Kalkmilch, Thierkohle und nach wiederholtem Umkrystallisiren gereinigte Säure wurde an Kalk gebunden und die Atomgewichtsbestimmung dieses Salzes gemacht. Es hat sich ergeben, dass der Wassergehalt des krystallisirten Salzes 12,45% betrug, und die Kalkmenge des bei 110° getrockneten Salzes 14,16% ausmachte, was mit dem hippursäuren Kalk (11,99% Wasser; 14,14% Kalkmenge des wasserfreien Salzes) vollkommen übereinstimmt.

Da ich nun noch bei zwei folgenden Versuchen, die ich mit Phlorrhizin angestellt, dasselbe Resultat erhalten habe, so kann man daraus mit Bestimmtheit schliessen, dass das Phlorrhizin durch die Thätigkeit des thierischen Organismus in Hippursäure umgewandelt wird.

Die Umwandlung des Phlorrhizins in Hippursäure kann vielleicht die von Duchek³⁾ gemachte Erfahrung erklären. Er will nämlich beobachtet haben, dass nach dem Genuss von Reineclauden der Harn sehr reich an Hippursäure sei. Die nähere Untersuchung der Früchte hat wohl ergeben, dass in ihnen etwas Benzoësäure vorkommt, aber die Menge derselben war der Quantität der im Harne gefundenen Hippursäure durchaus nicht entsprechend. Man meinte deshalb, dass noch eine andere Benzoylverbindung darin enthalten wäre. Nach der von mir gemachten Erfahrung aber, lässt sich die Frage stellen, ob nicht etwa das Phlorrhizin, welches in der Wurzelrinde der Pflaumenbäume reichlich enthalten ist, auch in den Früchten vorkomme und die reichlichere Ausscheidung der Hippursäure nach dem Genusse derselben bedinge.

Eine andere Frage war nun die, was für ein Körper die Reaction im Harne bedinge. In Aether war er unlöslich und deshalb blieb er in seiner Totalität im alkoholischen Extracte. Da er durch Auskrystallisiren aus demselben nicht zu gewinnen war, so wurde der Versuch gemacht ihn durch Fällung von anderen Bestandtheilen des Extractes zu scheiden. Als Fällungsmittel hat sich das basisch essigsaure Bleioxyd bewährt, indem die vom entstandenen Niederschlage

3) Prag. Vierteljahrssch. 3. Bd. p. 25.

durch Filtration geschiedene Flüssigkeit nicht mehr gegen Eisenchlorid reagirte. Der Niederschlag wurde, nachdem er in etwas Wasser suspendirt worden war, mit Schwefelwasserstoff behandelt, um das Blei auszuscheiden. Die von Schwefelblei durch Filtration und von überschüssigem Schwefelwasserstoff durch Wärme befreite Flüssigkeit reagirte deutlich gegen Eisenchlorid. Sie wurde durch die Wärme des Wasserbades concentrirt und der Krystallbildung überlassen. Wenige Krystalle, die sich aus der Flüssigkeit ausgeschieden und in gereinigtem Zustande eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Phlorrhizin dargeboten hatten, ergaben mit Eisenchlorid geprüft, die dem Phlorrhizin charakteristische Reaction nicht. Die Menge derselben war zu gering, um sie einer näheren Prüfung unterwerfen zu können. Es ist aber wahrscheinlich, dass sie Benzoësäure, die im alkoholischen Extracte nachgeblieben sein konnte, darstellten. Das Uebrige bildete eine schwarze harzige Masse, die gegen Eisenchlorid mit dunkel weinrother Farbe reagirte, doch trotz wiederholter Versuche sie zur Krystallisation zu bringen, nicht in Krystallform zu erhalten war. Wenn wir aber das Verhalten dieser Masse gegen Eisenchlorid und Bleiessig in Betracht ziehen, so müssen wir dennoch die Möglichkeit zulassen, dass ein Theil des Phlorrhizins (oder wenigstens ein ihm nahe stehendes Umwandlungsproduct) unverändert in den Harn übergegangen, durch wiederholtes Abdampfen aber und andere Proceduren seine Krystallisationsfähigkeit verloren hat.

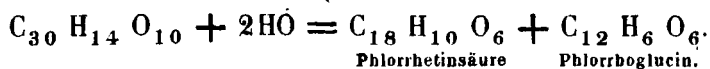
Phlorrhetin.

Die durch die Thätigkeit des Organismus bedingte Umwandlung des Phlorrhizins in Hippursäure rief nun eine

andere Frage hervor, ob nämlich die Spaltungsproducte desselben auch als Hippursäure ausgeschieden würden, und von welchem derselben die Bildung dieser Säure hauptsächlich abhängig wäre?

• Wenn schon a priori angenommen werden konnte, dass das Verhalten des Phlorrhetins im thierischen Organismus kaum einen Unterschied von dem des Phlorrhidzins darbieten werde, so habe ich doch, der Vollständigkeit wegen, mit dem Phlorrhetin die Erledigung der erwähnten Frage angefangen, zumal mir das Material reichlich zu Gebote stand.

Das Phlorrhetin ($C_{30} H_{14} O_{10}$) bildet kleine, weisse süßschmeckende Blättchen, die selbst in kochendem Wasser so wie auch in Aether schwer, indessen in Alkohol und heisser Essigsäure leicht löslich sind. Bei 180° schmelzen sie und werden bei höherer Temperatur zersetzt. In Alkalien ist Phlorrhetin leicht löslich und zerlegt sich beim Einkochen einer kalischen Lösung in Phlorrhetinsäure und Phlorrhoglucin:



Ich bereitete aus Phlorrhetin, und zwar ebenfalls aus 15 Grm. Pillen, konnte jedoch der eingetretenen Störungen wegen nicht alle verbrauchen. Es stellten sich nämlich etwa beim 12. Grm. Uebelkeit mit Brechneigung, Schwächegefühl und Diarrhoe ein, Erscheinungen, welche das weitere Einnehmen unmöglich machten. — Der Harn war spärlich und sedimentirte stark. Bei Zusatz von Eisenchlorid ergab er deutlich die oben erwähnte Reaction. Der Gang der Untersuchung war derselbe wie beim Phlorrhidzin. Das atherische Extract liess nach vollständigem Verdunsten des Ae-

thers, wie zu erwarten war, den Krystallen der Hippursäure ähnliche Nadeln, deren Menge bedeutender, als beim Phlorrhidzin war, erkennen. Die vorgenommene qualitative Untersuchung derselben, sowie das Resultat der Atomgewichtsbestimmung ergab, dass wir hier ebenfalls mit Hippursäure zu thun haben, denn der Wassergehalt des untersuchten Kalksalzes war 12,16%, die Kalkmenge des getrockneten Salzes 14,13%.

Das die Reaction bedingende Prinzip, zu dessen Ermittlung ich denselben Weg, wie beim Phlorrhidzin, eingeschlagen habe, liess sich nicht in Krystallform erhalten, sondern erschien auch hier als schwarze harzige Masse, welche auf Zusatz von Eisenchlorid reagirte.

Phlorrhëtinsäure.

Am nächsten lag nun die Vermuthung, dass die Phlorrhëtinsäure die Bildung der Hippursäure hauptsächlich bedinge.

Die Phlorrhëtinsäure ($C_{18} H_{10} O_6$) geht, wie schon erwähnt, aus einer Spaltung des Phlorrhëtins hervor. Sie bildet lange spröde Prismen, welche in kaltem Wasser weniger, als in heissem, löslich sind. In Weingeist und Aether lösen sie sich leicht. Eisenoxylösung färbt die Phlorrhëtinsäure grün. Alkalisalze dieser Säure, so wie auch das saure Barytsalz, sind leicht löslich; das neutrale Barytsalz dagegen und das Silbersalz sind unlöslich.

Ich habe binnen 2½ Stunden 12 Grm. Phlorrhëtinsäure in Lösung eingenommen. Die Wirkung derselben war verhältnissmässig gering. Es trat ein leichtes Ekelgefühl mit

allgemeiner Abspannung ein; der Schlaf war unruhig, der Stuhlgang frequenter, aber nicht diarrhoeisch; die Urinexcretion reichlich.

Der im Laufe von 48 Stunden gesammelte Harn wurde, wie bei den früheren Experimenten, untersucht. Im ätherischen Extract war, der Erwartung zuwider, weniger vom Endproduct, als beim Phlorrhetin zu finden. Nach näherer Untersuchung ergab sich, dass dasselbe auch aus Hippursäure bestand, welcher ziemlich viel Benzoësäure beigemengt war.

S y r i n g i n.

Das Syringin ($C_{38}H_{28}O_{20} + 2HO$) ist ein durch Auskochen der Rinde von *Syringa vulgaris* gewonnenes Glykosid. Die nähere Untersuchung desselben verdanken wir Kromayer⁴⁾. Es bildet lange, farblose, durchsichtige Krystalle, welche bei 105° 4,5 % Wasser verlieren, bei 212° schmelzen und sich bei etwas höherer Temperatur unter Entwicklung eines Caramelgeruches zersetzen. Es ist neutral. In kaltem Wasser löst es sich schwer auf, leicht indessen in heissem und in Alkohol. In Aether ist es unlöslich. Mit concentrirter Schwefelsäure giebt es eine blauviolette Farbe. Durch verdünnte Schwefel- oder Salzsäure und unter Mitwirkung der Wärme des Wasserbades wird es, nach Kromayer, in Zucker und Syringenin gespalten. Dieses letztere bildet eine amorphe hell rosenfarbige Masse. Es verliert bei 100° 7,05 % Wasser, schmilzt zwischen 170° — 180° , und verbrennt bei stärkerer Erwärmung mit

4) Chem. Centr. Bl. für 1862 n. 193.

leuchtender Flamme vollständig. In Wasser und Aether ist es unlöslich, in Weingeist löst es sich leicht auf. Gegen concentrirte Schwefelsäure verhält es sich wie Syringin.

In 24 Stunden habe ich 15 Grm. Syringin eingenommen, wobei das Befinden vollkommen ungestört blieb. Der Harn wurde während des Versuches sehr reichlich abgesondert und zeigte eine helle Farbe. Auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure kam die blaue Färbung deutlich zum Vorschein. Ebenso verhielt sich das alkoholische Extract des Harnes; das ätherische hingegen ergab diese Reaction nicht, und liess ausser den gewöhnlichen Bestandtheilen nichts weiter nachweisen. Ich habe darnach durch Füllung mit basisch-essigsauerm Bleioxyd den, die Reaction bedingenden Körper aus dem alkoholischen Harnextract zu gewinnen versucht, aber es war mir nicht möglich, da er gegen das angewandte Fällungsmittel sich indifferent verhielt. Von gleichem Resultate war auch der Versuch, den Harnstoff durch Auskrystallisation zu entfernen. Das alkoholische Extract nämlich, wurde über ein mit concentrirter Schwefelsäure gefülltes Gefäss gestellt und mit einer Glasglocke bedeckt, um es so allmählig weiter zu concentriren. Anfangs schieden sich wol Harnstoffkrystalle, die leicht zu entfernen waren, aus, dann aber bildete sich eine honigdicke Masse, aus welcher nichts mehr krystallisirte. Der Versuch, den Harnstoff durch Einleitung von salpetrigen Dämpfen zu zersetzen, ergab sich auch als nicht zweckmässig, denn mit dem Harnstoff wurde auch die zu gewinnende Substanz angegriffen und reagirte nicht mehr gegen Schwefelsäure.

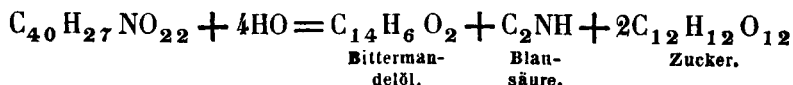
Wenn es mir auch nicht gelungen ist, den die Reac-

tion bedingenden Körper in Substanz zu gewinnen, so lässt sich doch aus dem Verhalten desselben gegen concentrirte Schwefelsäure und aus der indifferenten Beschaffenheit desselben der Schluss ziehen, dass er das unveränderte Syringin sei. Da nun die von mir genommene Menge desselben ziemlich bedeutend war (15 Grm.), so hätte es, wenn es in seiner Totalität unverändert in den Harn übergegangen wäre, wenigstens zum Theil aus dem alkoholischen Harnextract auskrystallisiren müssen. Da das aber nicht der Fall war, so müssen wir schliessen, dass es zum grössten Theil im Organismus zersetzt worden war, und die Zersetzungsproducte sich der Beobachtung entzogen hatten, zum kleineren Theil aber es unverändert in den Harn übergegangen war, und als solches die Reaction bedingte, jedoch der geringen Quantität wegen nicht in Krystallform erhalten werden konnte.

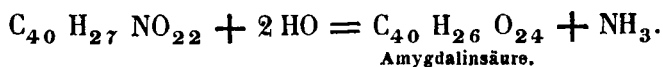
A m y g d a l i n.

Amygdalin ($C_{40} H_{27} NO_{22} + 6 HO$) wurde 1830 von Robiquet und Boutron Charland in den bitteren Mandeln entdeckt, findet sich aber auch in anderen Pflanzen, besonders in denen, die bei der Destillation mit Wasser Blausäure liefern, z. B. den Kirschlorbeerblättern, den jungen Trieben mehrerer Prunus- und Sorbusarten. Es krystallisirt aus der wässrigen Lösung in durchsichtigen, ziemlich grossen Krystallen, die 6 HO enthalten, welches erst zwischen 100° — 120° entweicht; das aus Weingeist auskrystallisirte Amygdalin enthält nur 4 HO. Entwässertes Amygdalin verliert bis 180° erhitzt, nichts an Gewicht. In

Wasser und kochendem Alkohol ist es leicht, in kaltem absolutem Alkohol indessen wenig, in Aether gar nicht löslich. Bei Behandlung mit verdünnten Säuren oder bei Berührung mit Wasser und Emulsin zerlegt es sich in Bittermandelöl, Blausäure und Zucker:



Mit Braunstein und Schwefelsäure, oder verdünnter Salpetersäure treten dieselben Producte, und ausserdem Benzoë-, Ameisen-, Kohlensäure und Ammoniak auf. Beim Kochen mit wässrigen Alkalien entsteht unter Ammoniakentwicklung Amygdalinsäure:



Die Ausscheidungsform des Amygdalins ist von verschiedenen Beobachtern verschieden angegeben. Nach Wöhler und Frerichs soll das Amygdalin nicht in den Harn übergehen, während Ranke angiebt, dass es als Ameisensäure ausgeschieden würde. Kölliker und H. Müller wollen unverändertes Amygdalin in dem Harne gefunden haben. Es kann aber a priori auch die Frage zugelassen werden, ob nicht etwa das Amygdalin in Hippursäure übergehen könne, da es ja, wie oben erwähnt, durch manche chemische Einwirkungen ausserhalb des Körpers Producte liefert, die der Benzoylreihe angehören.

Die betreffenden Versuche wurden an einem Hunde angestellt, der einem meiner Kollegen lange Zeit zu seinen Versuchen gedient, und während dieser ganzen Zeit eine dem Gewichte nach bestimmte Quantität Brod und Milch als Nahrung erhalten hatte. Dieselbe Diät habe ich bei meinem

Versuche an diesem Thiere beibehalten, um desto besser jegliche Veränderungen des Harnes controliren zu können.

Ehe ich den Versuch mit Amygdalin machte, prüfte ich den normalen Harn des von mir benutzten Hundes auf Hippursäure, um zu sehen, ob das Thier nicht etwa bei dieser Nahrung (Brod) Hippursäure normal ausscheide. Es liessen sich dabei nur einige Krystalle der Hippursäure im normalen Harne finden.

Nachdem diese Erfahrung gemacht war, wurde dem Thiere zwei mal eine wässrige Amygdalinlösung — worin 15 Grm. der Substanz enthalten waren — in den Magen injicirt und nach jeder Injection der Harn 24 Stunden gesammelt und weiter, wie bei den vorher beschriebenen Experimenten, untersucht. Er wurde daneben auf unverändertes Amygdalin mittelst Mandelemulsion geprüft. Der Geruch nach Bittermandelöl liess sich, wenn auch schwach, doch erkennen, so dass die Möglichkeit, dass ein Theil des Amygdalins unverändert in den Harn übergehe, sich nach diesem Befunde durchaus nicht in Abrede stellen lässt.

Hippursäure liess sich zwar im Harne finden, doch verhältnissmässig wenig (etwa $\frac{3}{4}$ Grm.) und aus diesem Grunde ist die Frage, ob das Amygdalin im thierischen Organismus in Hippursäure übergehe, vorläufig noch als unentschieden zu betrachten.

Mandelsäure.

Es liess sich erwarten, dass die Mandelsäure, welche nichts anderes, als die mit Bittermandelöl gepaarte Ameisensäure ($C_{14}H_6O_2 + C_2H_2O_4 = \text{Mandelsäure}$) ist, auch als Hippursäure den thierischen Organismus verlassen werde.

Sie bildet eine schuppig krystallinische Masse oder Nadeln und Tafeln, die sich leicht in Wasser, Weingeist und Aether lösen. Beim Erhitzen schmilzt sie zunächst unter Wasserverlust zu einem gelben Oel, verbreitet dann einen angenehmen Geruch, und liefert in einer Retorte erhitzt, Bittermandelöl und eine dunkelbraune harzige Masse. Beim Kochen mit Salpetersäure entsteht Benzoësäure; beim Kochen mit Braunstein und Wasser, Kohlensäure und Bittermandelöl; beim Einleiten von Chlor in die kalische Lösung, Kohlensäure und Benzoësäure.

Um die Ausscheidungsform der Mandelsäure kennen zu lernen, nahm ich 10 Grm. mandelsaures Natron in Pillenform zu mir, welche Quantität ich, ohne irgend eine Gesundheitsstörung zu erleiden, in 24 Stunden verbrauchte. — Der während 48 Stunden gesammelte Harn liess wider Erwarten nur wenig Hippursäure (etwa 1,5 Grm.) in sich finden, so dass ich die Frage ob die Mandelsäure in Hippursäure übergehe beiläufig offen lassen will, obgleich nach den Beobachtungen von Thudichum⁵⁾, welcher bei einem gesunden erwachsenen Menschen bei guter gemischter Nahrung während 24 Stunden die Menge der Hippursäure von 0,169 Grm. bis 0,315 Grm. gefunden hat, und nach meiner eigenen Erfahrung, diese Quantität nicht als eine normale und constante zu betrachten ist.

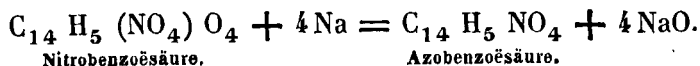
Azobenzoësäure.

In der neuesten Zeit hat Strecker⁶⁾ die Frage, ob die Nitroverbindungen auch durch Natrium in derselben

5) Journ. of the Chem. soc. (2) vol. II, p. 54.

6) Ann. d. Chem. u. Pharm. — Febr. 1864, S. 3.

Weise, wie durch andere Reductionsmittel reducirt werden zu erledigen gesucht, was ihn zur Entdeckung einer neuen Klasse organischer Stickstoffverbindungen geführt hat, indem das Natrium ein anderes Resultat, als die übrigen Reductionsmittel ergab. — Zu den von Strecker neu entdeckten Stickstoffverbindungen gehört die von ihm sogenannte Azobenzoësäure ($C_{14} H_5 NO_4$). Dieselbe entsteht durch Reduction der Nitrobenzoësäure in wässriger Lösung vermittelt des Natriumamalgams:



Diese Säure leitet sich, wie man aus der Gleichung ersehen kann, von der Benzoësäure dadurch ab, dass 4 Aequiv. H in dem Radical durch 4 Aequiv. N vertreten wird.

Was nun die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Säure anbetrifft, so beschreibt sie Strecker als ein, im trockenen Zustande, hellgelbes, feines, unkrystallinisches Pulver, welches bis 170° erwärmt nichts an Gewicht verliert, in höherer Temperatur aber schmilzt und unter Entwicklung eines gelben Rauches und Hinterlassung von vieler Kohle sich zersetzt. — Sie gehört zu den schwachen Säuren und ist in Wasser, Weingeist und Aether wenig löslich. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich mit gelber Farbe und wird durch Zusatz von Wasser unverändert wieder gefällt. Beim Erwärmen mit mässig verdünnter Schwefelsäure und Braunstein wird sie nur langsam unter Entwicklung eines chinonartigen Geruches angegriffen. In Ammoniak, caustischen und kohlensauren Alkalien löst sich die Säure mit citrongelber Farbe auf. Die ammoniakalische Lösung verliert beim Eindampfen einen Theil des Ammoniaks,

und hinterlässt ein gelbes, nicht mehr in Wasser lösliches, saures Ammoniaksalz. — Die Alkalisalze der Azobenzoëssäure sind in concentrirter Kalilauge und in concentrirter Lösung von kohlensaurem Natron nicht löslich. Die übrigen azobenzoësauren Salze, von denen nur azobenzoësaurer Baryt, kalk- und azobenzoësaures Silberoxyd näher untersucht worden sind, haben auch eine citrongelbe Farbe und sind in Wasser und Alkohol kaum löslich.

Die Frage, welche ich mir in Betreff der Azobenzoëssäure und der darauf folgenden Körper vorgelegt habe, ist nun die, wie sich diese Säure im thierischen Organismus verhalte; welche Veränderung sie im Organismus hervorbringen im Stande sei; hauptsächlich aber welchen Veränderungen sie selbst unterliege und zwar ob sie, ebenso wie Benzoë- und Nitrobenzoëssäure als gepaarte Verbindung denselben verlasse, ohne selbst verändert zu sein, oder ob sie eine Umwandlung in Benzoëssäure erleide, um dann als Hippursäure ausgeschieden zu werden.

Zu diesem Zwecke nahm ich 5 Grm. der Säure als Natronsalz in Lösung ein, und habe die ganze Quantität im Laufe von 24 Stunden in immer steigenden Dosen verbraucht. Die letzte von mir genommene Portion der Lösung enthielt etwa 4 Grm. der Substanz. Trotz der verhältnissmässig grossen Dosen haben sich in keiner Richtung auch selbst die geringsten Veränderungen bemerkbar gemacht.

Der binnen 48 Stunden gesammelte Harn zeigte in jeder Beziehung normale Beschaffenheit und wurde wie bei obigen Versuchen weiter untersucht. Da aber die Azobenzoëssäure und ihre Alkalisalze in Alkohol fast unlöslich sind, so lag es nahe, auch den in Alkohol unlöslichen Theil des

festen Harnrückstandes zu untersuchen, um zu sehen, ob nicht etwa die Azobenzoesäure in unverändertem Zustande den thierischen Organismus verlasse.

Untersuchung des in Alkohol unlöslichen Harntheiles. — Der nach der Alkohol extraction zurückgebliebene Theil des festen Harnrückstandes wurde mit einer mässigen Menge kochenden Wassers behandelt, von den unaufgelösten Salzen abfiltrirt und mit Salzsäure versetzt. Nach einiger Zeit bildete sich ein Niederschlag, welcher in kochendem Wasser sowohl, als auch in Alkohol fast ganz unlöslich, in Alkalien hingegen mit gelber Farbe löslich war. Nach näherer Untersuchung desselben ergab sich, dass er die unveränderte Azobenzoesäure darstellt. Da nun die auf diese Weise gewonnene unveränderte Azobenzoesäure bedeutend weniger als die von mir eingenommene an Menge betrug, so liess sich schon hieraus schliessen, dass nur ein Theil der eingenommenen Azobenzoesäure unverändert, als ein Alkalisalz (NaO) in den Harn übergegangen war.

Untersuchung des in Alkohol löslichen, festen Harntheiles. — Die alkoholische Lösung wurde, nachdem sie im Wasserbade hinreichend eingedampft war mit Salzsäure versetzt und mit Aether so lange extrahirt, bis derselbe farblos erschien. Bei der Destillation der ätherischen Lösung setzte sich an den Wänden der Retorte ein Niederschlag ab, welcher in Wasser unlöslich war, indessen in Kalilauge mit gelber Farbe sich auflöste. Die nähere Untersuchung desselben ergab, dass er aus unveränderter Azobenzoesäure bestand. Das ätherische Extract liess schon beim blossen Anblicke zwei verschiedene Substanzen erkennen. Die eine krystallinische nahm die Wände der Abdampfschale ein, die

andere mehr amorphe die Mitte derselben. Diese beiden Substanzen liessen sich durch Behandlung mit heissem Wasser von einander trennen, indem die krystallinische sich in Wasser auflöste, die amorphe indessen nur darin suspendirt war. Nach näherer Untersuchung ergab sich, dass diese letztere unveränderte Azobenzoesäure war. Der im Wasser aufgelöste Theil des ätherischen Extractes lieferte, nachdem er durch die Wärme des Wasserbades hinlänglich concentrirt und dann der gewöhnlichen Temperatur ausgesetzt war, beim Abkühlen Krystalle, die dem Aussehen nach denen der Hippursäure ähnlich erschienen und die Eigenschaften einer Säure darboten. Es war nun zu entscheiden, ob diese Krystalle wirklich Hippursäure oder mit Glycocoll gepaarte Azobenzoesäure wären, was nach Analogie mit der Nitrobenzoesäure wohl vermuthet werden durfte.

Diese Frage suchte ich zunächst durch eine Atomgewichtsbestimmung des Kalksalzes zu beantworten. Das Resultat derselben sprach zu Gunsten der Hippursäure, denn es ergab sich, dass der Wassergehalt dieses Salzes 14,18% ausmachte (das untersuchte Salz war wahrscheinlich nicht hinreichend getrocknet), die gefundene Kalkmenge des wasserfreien Salzes 14,31% gleich war. — Diese Frage wurde ebenso durch die Spaltung der fraglichen Säure entschieden. Sie wurde nämlich durch etwa dreistündiges Kochen mit Salzsäure in Glycocoll und Benzoessäure, welche Producte sich nachweisen liessen, zerlegt. Ein Theil der Säure blieb noch unzersetzt, welcher durch Behandlung mit Aether von der Benzoessäure getrennt wurde.

Aus meinem Versuche geht demnach hervor, dass die

Azobenzoësäure zum Theil unverändert, zum Theil aber als Hippursäure den thierischen Organismus verlässt.

Wenn man nun die quantitativen Verhältnisse der ausgeschiedenen Säuren berücksichtigt, so lässt sich vermuthen, dass nur ein Theil der Azobenzoësäure in's Blut übergegangen war und das Uebrige durch den Darmkanal entleert wurde, indem die im Harne gefundene Quantität bedeutend kleiner war, als die eingenommene Menge. Hippursäure war noch weniger als der unveränderten Säure im Harne zu finden, doch die Quantität der ersteren konnte durchaus nicht als die normal im Harne vorkommende betrachtet werden, und deshalb wird die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Azobenzoësäure im thierischen Organismus in Benzoësäure umgewandelt werde, diese Umwandlung aber verhältnissmässig schwer erfolge.

Benzaminsäure.

Die Benzaminsäure ($C_{14}H_5O_4 \cdot NH_2$) wurde von Zinnin⁷⁾ bei Behandlung der Nitrobenzoësäure mit Schwefelammonium entdeckt. Sie bildet durchsichtige Nadeln oder warzenförmige Krystalle, die beim Erhitzen schmelzen, weisse Nebel ausstossen und theilweise unzersetzt sublimiren. Beim Erhitzen mit Platinschwamm oder Alkalien zerlegen sie sich in Kohlensäure und Anilin. Sie ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, indessen in heissem Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich. In wässriger Lösung aufbewahrt, zerlegt sie sich in eine braune-harzige Substanz. Beim Kochen

7) Journ. f. prakt. Chem. 1845. Bd. 36, p. 103.

mit Wasser und Braunstein oder übermangansaurem Kali, oder bei Behandlung der heissen wässerigen Lösung mit Chlor entsteht Benzoëssäure. Sowohl mit Basen, als auch mit Säuren geht sie krystallisirende Verbindungen ein.

Ohne irgend welche Gesundheitsstörung zu empfinden, habe ich 10 Grm. dieser Säure in Pillenform während 24 Stunden verbraucht. Der im Laufe von 48 Stunden gesammelte Harn wurde ebenso wie bei früheren Experimenten untersucht. Das ätherische Extract liess eine grosse Menge von Krystallen erkennen, die dem Aussehen nach, denen der Hippursäure analog erschienen. Sie wurden gereinigt und an Kalk gebunden, um die Atomgewichtsbestimmung des Salzes machen zu können. Das Resultat derselben ergab eine für die Hippursäure zu grosse Kalkmenge (16, 80 %, das Salz war wasserfrei). Es lag demnach die Vermuthung nahe, ob man nicht etwa mit einem Gemisch dieser Säure mit der Benzoëssäure zu thun hätte, und aus diesem Grunde wurde der fragliche Körper mit Aether behandelt. Ein Theil desselben löste sich in Aether vollkommen auf, ein anderer hingegen blieb unaufgelöst. Der erste dieser Theile erwies sich nach näherer Untersuchung als Benzoëssäure, der letzte als Hippursäure. Die durch Kochen mit Salzsäure bewirkte Spaltung dieser Säure führte zu demselben Resultate. Es liess sich viel Benzoëssäure, aber verhältnissmässig wenig Glycocoll nachweisen.

Das Verhalten des thierischen Organismus gegen die Benzaminsäure ist demnach wesentlich verschieden, von dem gegen die Benzoë- und Nitrobenzoëssäure. Während man an den beiden letzteren nur das Gesetz der Paarung erkennt, unterliegt die Benzaminsäure zuerst einer Umwand-

lung in Benzoëssäure, um dann dem Gesetze der Paarung zu unterliegen.

Interessant ist hiebei das reichliche Auftreten der Benzoëssäure neben der Hippursäure im Harne. Nach Körner jun.⁸⁾ und Duchek⁹⁾, welche gefunden haben wollen, dass der menschliche Organismus im Laufe von 24 Stunden nur eine bestimmte Quantität der Benzoëssäure (etwa 2—3 Grm.), in Hippursäure umzuwandeln fähig sei, während das Uebrige als Benzoëssäure ausgeschieden werde, müssten wir annehmen, dass die Menge der aus Benzaminsäure entstandenen Benzoëssäure zu gross war, um in ihrer ganzen Quantität in Hippursäure umgewandelt werden zu können. Ich kann aber Körner's und Duchek's Meinung nicht beistimmen, indem ich in 24 Stunden etwa 40 Grm. der Benzoëssäure verbraucht habe, und nur einen kleinen Bruchtheil dieser Quantität, im Harne als Benzoëssäure finden konnte, während alles Uebrige in Hippursäure umgewandelt war. Es ist vielmehr anzunehmen, dass ein Theil der Benzaminsäure unverändert in den Harn übergegangen, dann aber in Folge ihrer leichten Zersetzbarkeit, etwa durch die Wärme des Wasserbades in Benzoëssäure umgewandelt sei.

B e n z a m i d.

Aehnlich wie gegen die Benzaminsäure, verhält sich der thierische Organismus gegen das Benzamid ($C_{14}H_5O_2 \cdot NH_2$). Es krystallisirt aus der heissen wässerigen Lösung

8) Arch. zur Förd. d. wiss. Heilk., 1858, Bd. 3, p. 616.

9) Prag. Vierteljahrsschrift, 1854, 3. Bd., p. 25.

bei schnellem Erkalten in Blättchen, bei langsamem in Nadeln, welche sich leicht in Alkohol, Aether und heissem Wasser, weniger in kaltem Wasser lösen, bei 115° schmelzen und sich bei etwas höherer Temperatur unverändert destilliren lassen.

Ich habe binnen 24 Stunden 10 Grm. Benzamid eingenommen, und ausser einem leichten Gefühl von Kratzen im Schlunde, keine weitere Wirkung desselben beobachten können. Der Harn, der durchaus normale Beschaffenheit in Bezug der Qualität sowohl, als auch der Quantität zeigte, wurde 48 Stunden gesammelt, und, wie bei den bisherigen Versuchen, weiter untersucht. Im atherischen Extract liess sich hier ebenso, wie bei der Benzaminsäure, eine grosse Menge Krystallnadeln und Krystallblättchen erkennen. Die nähere qualitative Untersuchung derselben, so wie auch die gemachte Atomgewichtsbestimmung des Kalksalzes, zeigte, dass dieses Endproduct ebenfalls ein Gemisch der Hippursäure mit einer grossen Menge von Benzoësäure darstellt.

Salicylsäure.

Die Salicylsäure ($C_{14} H_4 O_4 + 2 HO$) nähert sich in ihren Eigenschaften am meisten der Benzoësäure. Sie krystallisirt in vierseitigen Prismen, hat einen süsslichen Geschmack, schmilzt bei 159° und lässt sich bei vorsichtigem Erhitzen unzersetzt sublimiren, zerfällt aber bei raschem Erhitzen in Phenylalkohol und Kohlensäure. Sie löst sich ferner leicht in Weingeist, Aether und kochendem Wasser, schwer aber in kaltem Wasser. Eisenoxydsalze färben sie intensiv violett.

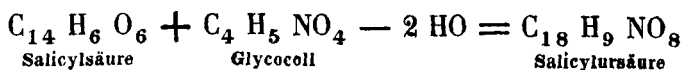
Die Frage, wie sich die Salicylsäure im thierischen Organismus verhalte, ist, wenn auch nicht neu, so doch wenig erörtert. Nur die von Bertagnini¹⁰⁾ in dieser Hinsicht mit obiger Säure angestellten Beobachtungen sind bis jetzt veröffentlicht worden. Er hat im Verlauf von zwei Tagen etwa 6 Grm. der Säure eingenommen, und am zweiten anhaltendes Ohrensausen und ein Gefühl von Betäubung empfunden. Ich habe in derselben Zeit 15 Grm. der Säure verbraucht, und ähnliche Erscheinungen, und zwar in noch höherem Grade, an mir beobachtet. Bei den ersten Dosen (ich nahm 1 Grm. p. d.) stellte sich schon das Gefühl der Betäubung und anhaltendes Ohrensausen ein, welche Erscheinungen bei fortgesetzter Zufuhr der Säure zunahmen — insbesondere das Ohrensausen, welches in eine starke, vier Tage dauernde Schwerhörigkeit überging. Dazu traten Uebelkeit mit Brechneigung und Diarrhoe ein. Der während dieser Zeit gelassene Harn war spärlich, aber klar, und nahm auf Zusatz von Eisenchlorid eine dunkelviolette Farbe an, eine Reaction, welche sich auch nach 48 Stunden, wenn nur schwach, doch nachweisen liess.

Was die Ausscheidungsform der Salicylsäure anbetrifft, so meint Ranke¹¹⁾, dass diese Säure eine weitere Veränderung im Organismus zu erleiden unfähig sei, indem er nach dem Einnehmen des Salicins, neben anderen Ausscheidungsproducten auch unveränderte Salicylsäure im Harn gefunden haben will. Bertagnini aber, der seine Untersuchung direct mit dieser Säure anstellte, hat gefunden, dass

10) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 21, p. 249.

11) Journ. f. prakt. Chem. Bd. 56, p. 3.

sie nur zum Theil unverändert bleibt, zum Theil aber sich mit Glycocoll paart und als die, von ihm sogenannte Salicylursäure:



im Urin erscheint. Diese beiden Säuren lassen sich, nach Bertagnini, bis auf etwa 140°—150° in einem Luftstrome erhitzt vollständig von einander trennen, indem die Salicylsäure bei dieser Temperatur sublimirt, die Salicylursäure indessen bloß schmilzt.

Den von Bertagnini eingeschlagenen Weg habe ich beibehalten, bin aber in Folge eines, bei der Destillation der ätherischen Lösung passirten Unfalls nicht zu einem Endresultate gekommen. Aber die Untersuchung des Oeles der *Gaultheria procumbens*, welche ich darnach folgen liess, gab mir die Möglichkeit, Bertagnini's Beobachtung weiter zu verfolgen.

Das Oel der *Gaultheria procumbens*.

Das Oel der *Gaultheria procumbens*, im Handel unter dem Namen Wintergrünöl (oil of wintergreen) bekannt, ist seiner chemischen Constitution nach nichts anderes, als Salicylsäuremethyläther ($\text{C}_2 \text{H}_3 \text{O}$, $\text{C}_{14} \text{H}_4 \text{O}_4 + \text{HO}$). — In gereinigtem Zustande ist es fast farblos, siedet bei 122° und besitzt die Eigenschaft einer Säure, indem es mit Basen (KO, NaO und BaO) krystallisirbare und lösliche Salze bildet.

Es war bis jetzt noch fraglich, ob die zusammengesetzten Aetherarten im thierischen Organismus gespalten werden. Am zweckmässigsten erschien es, das Gaultheriaöl in dieser Hinsicht zu untersuchen.

In 24 Stunden habe ich 8,5 Grm. des Oeles eingenommen, wobei den Wirkungen anderer ätherischer Oele ähnliche Erscheinungen: brennende Empfindung im Munde; Wärmegefühl in der Magengend; gesteigerter Appetit; beschleunigter Pulsschlag; mässiger Kopfschmerz mit Ohrensausen, eintraten.

Der Harn wurde etwas reichlicher abgesondert und gab auf Zusatz von Eisenchlorid deutlich die für die Salicylsäure charakteristische Reaction. Aus dem ätherischen Extract desselben liess sich eine bedeutende Menge von Krystallen, welche alle Eigenschaften der Salicylsäure darboten, gewinnen. Die durch Erhitzen und Unterhalten eines beständigen Luftstromes vorgenommene Trennung, führte zum von Bertagnini angegebenen Resultate, indem ein Theil des Endproductes sich verflüchtigte, ein anderer indessen als geschmolzene Masse in der Retorte zurückblieb. Iener erwiess sich als Salicylsäure, dieser als Salicylursäure.

Es ist nach diesem Resultate anzunehmen, dass die zusammengesetzten Aetherarten im thierischen Organismus wohl gespalten werden.

THESES.

1. Chininum, qua est remedium roborans, nonnunquam etiam aliis compensari potest medicamentis.
 2. Tempore progrediente, disquisitionibus continuatis, per multae invenientur substantiae, quae forma acidi hippurici e corpore excernantur.
 3. Febrim essentialem statuere, justa ratione caret.
 4. Typhi senilis qualitates non a morbi, sed ab aegroti natura pendent.
 5. Quod aetate recentiore suidiorum numerus tantopere auctus innotuit, ejus rei causam non tam in aucta populorum eruditione repositam esse verisimile est, quam in censuum statisticorum progressu.
 6. Ultimus matrimonii ineundi terminus non ab aetatis annorum numero, sed a valetudine pendeat oportet.
-