



BEITRÄGE ZUR SPALTUNG DER SÄURE-ESTER IM DARM.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU FREIBURG I. B.

VORGELEGT VON

HERM. KARL LUDW. BAAS

APPROB. ARZT

AUS WORMS A. RH.



WORMS A. Rh.

DRUCK VON A. K. BOENINGER

1890.

Decan: Prof. Dr. P. Kraske.

Referent: Prof. Dr. E. Baumann.

Das Studium der Spaltungen der Säure-Ester im Darne hängt eng zusammen mit der Frage nach der Verdauung der Fette; sie war der Ausgangspunct sowohl für die Untersuchungen über die Spaltung der eigentlichen Nahrungsfette, wie über diejenige der ihnen ähnlich construirten Ester aromatischer Säuren, zu deren Erforschung man in letzter Zeit geschritten ist. Denn den Vorgang und die Grösse der Spaltung an den eigentlichen Fetten im lebenden Organismus zu verfolgen hat die Schwierigkeit, dass die Spaltungsproducte nur zum Theil unter den Ausscheidungen des Körpers aufzufinden sind, indem sie eben als Nahrungsstoffe im Körper selbst verbraucht werden; bei den aromatischen Verbindungen hingegen gelingt es leichter, einen oder auch beide Componenten in dem Durchgang durch den Organismus zu verfolgen.

Der Erste, der die Spaltungen der Säure-Ester, speciell der Fette, in Angriff nahm, war Cl. Bernard; seine frühesten Versuche und ihre Ergebnisse hat er in der im Jahre 1856 erschienenen Schrift: „Mém. ire sur le pancreas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestives, particulièrement dans la digestion des matières grasses neutres“ gesammelt und gegen die bald ihm gemachten Einwürfe vertheidigt.

Cl. Bernard wurde beim vergleichenden Studium der Verdauung bei Herbi- und Carnivoren durch das bei beiden Thierarten verschiedene Verhalten der Chylusgefässe gegenüber den neutralen Fetten zur Untersuchung der Bedeutung des Pancreas gefahrt. In der Folge fand er als spezifische Wirkung des pancreaticischen Gewebes und Secretes auf die Fette ausser der Bildung einer äusserst feinen Emulsion die Spaltung der neutralen Fette: le tissu et le suc pancréatique acidifient rapidement les graisses neutres, en les dédoublants en glycérine et acide gras.¹⁾ Eine Bestätigung fand dieser Satz durch Berthelot's bekannten Versuch²⁾, wo er einige Decigramme des von ihm künstlich dargestellten Monobutyryns mit 20 gr. Pancreassecerer 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 30–40° stehen liess und eine fast vollständige Spaltung in Battersäure und Glycerin beobachtete.

1) *loc cit* pag. 17 und 69.

2) *Annales de Chimie et de Physique, 3te série, tom. XLI, pag. 272–277.*

Betreffs der Grösse der Spaltung des Fettes im Darm des lebenden Organismus wies jedoch schon Bernard die Auffassung zurück, „que la graisse, pour être digérée, doit nécessairement être dissociée dans ses éléments“³⁾; vielmehr kam er zu dem Schluss, „que le dédoublement de la graisse, qui est un phénomène si caractéristique du suc pancréatique, quand on examine son action isolée en dehors de l'économie, semble devenir un fait très-secondaire ou même nul dans l'intestin“⁴⁾. Und weiterhin: „En résumé, l'action essentielle du suc pancréatique en ce qui concerne la digestion des matières grasses, semble se borner à rendre ces substances miscibles aux liquides intestinaux et capables de mouiller les villosités intestinales, afin qu'elles pussent pénétrer dans les voies de l'absorption.“

Die Bedeutung der geringen Spaltung der Fette im Darm liegt nach Bernard also nur darin, dass die Emulsionirung bei Gegenwart von Fettsäuren vollkommener vor sich geht, und hierdurch die Resorption des bei weitem zum grössten Theile ungespaltenen Fettes wesentlich begünstigt wird.

Dass die gebildeten Seifen ebenfalls resorbirt werden können, bewies dann Radziejewski⁵⁾, der bei Verfütterung von Seifen an Hunde Ansatz von Körperfett constatirte. Noch schlagender wurde in dieser Hinsicht der Nachweis der verfütterten Erucasäure im angesetzten Körperfett.⁶⁾

Nachdem nun eine Spaltung der Fette überhaupt, sowie die Möglichkeit der Resorption der gebildeten Producte sicher constatirt war, fiel die Bedeutung der Fettzerlegung wesentlich mit der Frage zusammen, in welchem Umfang die Spaltung, und wie weit etwa nur einfache Resorption stattfände; ferner, welche Verwerthung im Organismus die gebildeten Producte fänden.

Hier griffen nun unter anderen wesentlich die Versuche von J. Munk ein⁷⁾, der nach seinen Fütterungsversuchen mit reinen Fettsäuren zum Schiuss gelangt, „dass kaum etwas dagegen anzuführen sein würde, wenn man annähme, dass auch in der Norm die Fette im Darmrohr durch das Pancreas- und Fäulniss-Ferment in Fettsäure und Glycerin zersetzt und diese Spaltungsproducte nach ihrem Uebertritt in die Resorptionswege wieder zu Fett regenerirt würden.“ Doch möchte er betonen, „dass sich aus dem Nachweis der Möglichkeit eines derartigen Vorganges für die Fettresorption noch kein bindender Schluss dahin ergäbe, dass in der Norm auch jedes Fetttheilchen dieser Spaltung im Darm thatsächlich unterliege.

Bestimmter als Munk sprach A. Will als Ergebniss seiner Versuche an Fröschen den Schluss aus, „dass die Fette nicht in Form von Emulsion als Fettkügelchen aufgenommen würden, sondern dass sie innerhalb des Darmrohres zuerst zersetzt und dabei in Fettsäure und Glycerin verwandelt würden, welche, in Wasser löslich, auf dem Wege der Diffusion in das Epithelprotoplasma eindringen, um daselbst aufs Neue als Fettregeneratoren zu dienen“⁸⁾

3) *loc. cit.* pag. 91.

4) *loc. cit.* pag. 93.

5) *Virchows Archiv Bd. 43. 1868.*

6) *Minkowski, Archiv für exper. Pathol. und Pharmacol. Bd. 21 pag. 373.*

7) *Virchows Archiv Bd. 80, 1880.*

8) *Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 20, 1879.*

Darnach nahm hauptsächlich Kühne an, dass alle Fette bei der Verdauung der Spaltung unterworfen seien; andererseits schrieb Maly⁹⁾: „Dass die Spaltung der Fette im Darm nicht von Belang ist, geht aus älteren und besonders aus den neueren Chylusuntersuchungen von Zawilski hervor, nach welchen in der Lymphe des Milchbrustganges vorzüglich unverseiftes Fett enthalten ist.“

Somit hatten die Versuche mit den Fetten die Spaltung an sich ausserhalb des Organismus und in gewissem Maasse auch innerhalb desselben unzweifelhaft nachgewiesen; den Vorgang im Organismus quantitativ zu verfolgen war aber noch nicht geglückt, und ein eindeutiger Schluss noch nicht ermöglicht.

Daher versuchte Nencki auf einem anderen Wege der Lösung der Frage näher zu kommen¹⁰⁾; aus dem eingangs angegebenen Grunde wählte er zu seinen Versuchen nicht die Fette, sondern anolige Verbindungen mit einem oder auch zwei aromatischen Componenten, die im Organismus nicht weiter oxydirt, daher verhältnissmässig leicht quantitativ nachgewiesen werden können folgende Tabelle veranschaulicht die Ergebnisse seiner Versuche:

	Grösse der Spaltung			
	ausserhalb des Organ.	beim Menschen.	beim Hund.	beim Kaninchen.
Tribenzoicin	60% u. 97%	97 %	61.6 u. 54 %	
Bernsteinsäure-Phenolester	56 %			84 %
Benzoësäure-Phenolester	9,2 u. 14,5 %			
Salicylsäure-Resorcinester	Nachweis der Spaltung nicht gelungen.			

Bei diesen Versuchen konnte also in verschiedenen Fällen eine vollständige oder nahezu vollständige Spaltung der Ester constatirt werden; „doch wäre es voreilig diese Spaltung als eine allgemeine hinzustellen.“¹¹⁾ Weitere Spaltungsversuche mit quantitativen Angaben habe ich in der Litteratur nicht finden können; dagegen wird angegeben¹²⁾, dass ebenfalls in ihre Componenten zerlegt werden:

- Salicylsaures α und β Naphthol,
 - „ Thymol,
 - „ α Dioxynaphthalin.
 - „ Hydrochinon,
 - „ Phenol [Salol].
- Kohlensaures Phenol zu 68,33 %.

Ferner gibt Schmiedeberg in seinem Lehrbuch der Arzneimittellehre. II. Auflage 1888 pag. 119 an, dass Benzoësäureglycerinäther im Darm gespalten werde, so zwar, dass in den Fäces noch freie Benzoësäure nachgewiesen werden konnte.

9) *Chemie der Verdauungssäfte u. d. Verdauung*, in Hermann's Handbuch der Physiol. V. Bd. II. Th. pag. 197 ff.

10) *Arch. f. experim. Pathol. u. d. Pharmacol.* Bd. 76, 1885, pag. 367 ff.

11) *loc. cit.* pag. 383.

12) *M. Lesnik, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. 24, pag. 167 179.

Von Versuchen über Körper ohne aromatischen Paarling sind nur solche von A. Heritsch veröffentlicht worden¹³⁾; doch „wagt derselbe nicht, eine Zersetzung anzunehmen“.

Auf Anrathen von Herrn Professor E. Baumann entschloss ich mich, die Frage der Zerlegung einer erneuten Prüfung zu unterziehen; ich wählte hierzu einige Ester der Salicylsäure, (denen ich noch das Salicylamid anfügte), die nach zwei Seiten zu solchen Untersuchungen geeignet sind: trat eine Spaltung ein, so war es nicht schwer die Crystalle der Salicylsäure darzustellen und einer Wägung zu unterziehen; was hingegen der Spaltung nicht anheimfiel und unzersetzt resorbirt wurde, konnte, im Harn in Verbindung mit Schwefelsäure ausgeschieden, leicht quantitativ bestimmt werden. Dass auf die letztere Bestimmung die abgespaltene Salicylsäure nicht hinderlich einwirken konnte, da sie nicht als Aetherschwefelsäure im Harn ausgeschieden wird, war nach den Untersuchungen von Baumann und Herter bekannt¹⁴⁾.

Meine Versuche wurden meist an Hunden angestellt, die täglich 1 Pfund des sogen. Hundekuchens und 1 Liter Wasser erhielten und in einem mit Blech ausgeschlagenen Kasten gehalten wurden, der es ermöglichte den Harn ohne Verlust, sowie die Fäces aufzufangen. Die zur Untersuchung gelangenden Körper erhielt der Hund theils in Gelatinekapseln, theils als Pulver unter die Nahrung gemischt. Da auf die Saloleingabe hin nach ca. 6 Stunden Erbrechen eintrat, wobei ein grosser Theil des verfütterten Salols wieder entleert wurde, so entschloss ich mich diese Versuche an mir selbst anzustellen. Während der Versuchszeit war die Ernährung eine möglichst gleichmässige gemischte Kost.

Die Bestimmung der Schwefelsäure im Harn geschah nach der von Baumann angegebenen Methode:

Eine vom vereinigten, eiweissfreien Tagesharn abgemessene Menge wurde mit destillirtem Wasser auf das Doppelte verdünnt, mit Essigsäure leicht angesäuert und mit Chlorbaryum im Ueberschuss versetzt; der so erhaltene Niederschlag wurde nach dem Absetzen auf einem aschefreien Filter abfiltrirt, mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen, getrocknet, gegläht und gewogen. Die vereinigten Filtrate wurden mit concentrirter Salzsäure stark angesäuert, eine halbe Stunde gekocht, und der sich so bildende zweite Niederschlag der nun abgespaltenen Schwefelsäure in derselben Art wie der erste bestimmt. Die so erhaltenen Werthe sind in den Tabellen mit A (aus der ersten) und B (aus der zweiten Bestimmung) bezeichnet; der Quotient beider B:A bestimmt den Grad der Fäuhnis- und Spaltungs-Vorgänge im Darm. Die durch die Wägung gewonnenen Werthe wurden auf Schwefelsäure ungerechnet und daraus die Tagesmenge beider Auscheidungsgrössen bestimmt.

Die Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen Salicylsäure-Verbindungen geschah auf folgende Weise:

1) Da alle in Betracht kommenden Substanzen durch Aether leicht wässrigen Flüssigkeiten entzogen werden, so wurde zur Prüfung, ob ein Theil der verfütterten Substanz unverändert in den Harn übergang, der frische Harn mit

13) *Centralblatt f. d. med. Wissensch.* 1875 Nr. 28. *Ueber die zersetzende Einwirkung des pancreatischen Glycerinauszuges auf Essigsäureäther.*

14) *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* Bd. 1, 1878, pag. 253 ff.

Aether ausgeschüttelt; der Aetherauszug wurde mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht, ausgeschüttelt und der Aether im Scheidetrichter abgetrennt; dann wurde der Aether verdunstet, der Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen und mit Eisenchlorid geprüft.

2) Bestimmung der Salicyl- resp. Salicylursäure.

Wenn aus der an den Organismus verfütterten Salicylsäureverbindung Salicylsäure abgespalten wurde, so musste diese als Salicylursäure im Harn erscheinen. Zum Nachweis dieser Mengen wurde in folgender Weise verfahren:

Eine abgemessene Menge des Harnes wurde in der Kälte mit verdünnter Salzsäure angesäuert und sofort wiederholt mit Aether ausgeschüttelt; die Ausschüttelung wurde in wenigen Minuten vollendet. Hierdurch wird erreicht, wie ich mich auch durch besondere Versuche zuvor überzeugt hatte, dass man zwar die Salicylursäure vollständig in den Aetherextract überführt, ohne dass die im Harn enthaltenen Aetherschwefelsäuren der Salicylsäure-Ester und des Salicylamids eine Spaltung erfahren; die in letzterer Form im Harn enthaltene Menge der eingegebenen Substanz bleibt vielmehr vollständig in der wässrigen Flüssigkeit zurück (Siehe bei 3). Der oben erhaltene Aetherauszug wurde mit kohlensaurem Natron ausgeschüttelt, letzteres im Scheidetrichter abgetrennt, wieder mit Salzsäure angesäuert und darauf nochmals mit Aether extrahirt. Der Aether wurde abdestillirt, der Rückstand in heissem Wasser aufgenommen mit wenig Thierkohle digerirt und heiss filtrirt. Beim Erkalten schieden sich die Crystalle der Salicylursäure aus. Die Lösung wurde im Luftbad vollständig verdunstet, die Crystalle bis zum constanten Gewicht getrocknet, gewogen und das Gewicht auf die Tagesmenge berechnet.

Eine Trennung von Salicyl- und Salicylursäure wurde nicht versucht, vielmehr das Ganze als Salicylursäure in Rechnung gestellt, da ja die Salicylsäure zum grössten Theil in dieser Form ausgeschieden wird. Aus der so erhaltenen Zahl wurde wieder die abgespaltene Salicylsäure berechnet.

3) Der zur Prüfung 2) verwendete Harn wurde nach dem Ausschütteln mit Aether, um die Aetherschwefelsäuren zu spalten, mit 50 cbcm. starker Salzsäure versetzt und blieb dann 24 St. stehen. Dadurch wurde eine vollständige Spaltung der Salicylesterschwefelsäuren bewirkt. Darauf wurde mit Aether extrahirt, der Aetherauszug verdunstet [event. nach vorheriger Vereinigung mit dem bei 2) vom kohlensauren Natron abgetrennten Aetherextract], der Rückstand in wenig Alcohol aufgenommen und mit Eisenchlorid geprüft.

4) Auch die Fäces wurden nach vorherigem Abdestilliren des Phenols durch Extrahiren mit Aether etc. und Versetzen mit Eisenchlorid auf Salicylverbindungen untersucht.

Im Anschluss an die Versuche von Nencki bespreche ich zuerst die Untersuchungen über das Salol. Ueber diesen therapeutisch viel angewandten und besprochenen Körper war trotz der reichen Litteratur keine quantitative Angabe über die Grösse der Spaltung im Organismus zu finden, obwohl doch gerade hier die Verhältnisse zur Untersuchung möglichst günstige sind. Dass die Spaltung ausserhalb des Organismus eintritt, war hinlänglich constatirt¹⁵⁾; die Frage, ob sie im Organismus in demselben Umfange stattfände, wurde allgemein bejaht, war jedoch thatsächlich noch nicht bewiesen worden.

15) Nencki, *Beitr. f. exper. Pathol und Pharmacol.* Bd. 20. 1885, pag. 377.

Bei dem ersten Versuch nahm ich nach Ablauf dreier Normaltage am Morgen des vierten Tages 5 gr. Salol in Wasser aufgeschwemmt ein. Der darauf producirte Harn zeigte nach einiger Zeit des Stehenlassens die bekannte grünlliche Verfärbung, die am darauffolgenden Tage in der nicht zur Untersuchung verwandten Menge in eine dunkelgrünschwärzliche Farbe übergegangen war. Sonst war der Harn normal und enthielt kein Eiweis. Folgende Tabelle zeigt das Ergebniss der Untersuchungen:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Best. d. Schwefels.	A.	B.	B.: A.	Ges.-Schwefels.-Ausscheidung	
							durch A.	durch B.
I.	1980	1,017	30	0,1835	0,0115	1: 15,96	5,0939	0,3201
II.	1800	1,017	30	0,1250	0,0190	1: 6,58	3,1155	0,4795
III.	1840	1,019	30	0,1550	0,0130	1: 11,92	3,9985	0,3354
IV.	1980	1,018	30	0,0980	0,0625	1: 1,57	2,5788	1,7350
V.	1830	1,016	30	0,1235	0,0235	1: 5,26	3,1686	0,6029
VI.	1475	1,021	30	0,1820	0,0160	1: 11,38	3,7637	0,3452

Aus den Bestimmungen der Aetherschweifelsäuren der Normaltage I—III ergibt sich als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschweifelsäuren des Harns der Werth von 0,3783.

Die Summe der Aetherschweifelsäuren an den beiden Tagen IV. u. V., an denen eine vorläufige Untersuchung des Harns Eisenchloridreaction ergab, betrug 2,3379; also war die Vermehrung an den beiden Tagen zusammen 1,5813 gr.

Die Berechnung der theoretisch aus 5 gr. Salol abspaltbaren Menge von Phenol ergibt den Werth von 2,1963 gr.; es entspricht somit die Vermehrung der Aetherschweifelsäuren an den beiden Saloltagen 1,5168 gr. Phenol d. h. 69,06 % der theoretisch aus 5 gr. Salol berechneten Phenolmenge.

Die Spaltung war also zu 69,06 % eingetreten.

Das Verhältniss der Aetherschweifelsäuren zu der in anorganischer Bindung ausgeschiedenen Schwefelsäure stieg am IV. Tage auf 1: 1,57, war auch am zweiten Tage noch erhöht, um am dritten Tage nach der Eingabe die Norm wieder zu erreichen.

In den Fäces ergab die Eisenchloridprobe eine Färbung, die nicht mit Sicherheit als Salicylreaction gedeutet werden konnte.

Das Ergebniss der zweiten Versuchsreihe war folgendes:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Best. d. Schwefels.	A.	B.	B.: A.	Ges.-Schwefels.-Ausscheidung	
							durch A.	durch B.
I.	1475	1,021	30	0,1820	0,0160	1: 11,38	3,7637	0,3452
II.	2170	1,021	30	0,1405	0,0120	1: 11,71	4,2745	0,3651
III.	1675	1,018	30	0,1950	0,0195	1: 10,0	4,5793	0,4579
IV.	1920	1,020	30	0,1145	0,0675	1: 1,70	3,0822	1,8170
V.	1350	1,022	30	0,1225	0,0300	1: 4,08	2,3186	0,5778
VI.	1730	1,018	30	0,1825	0,0115	1: 15,87	4,4265	0,2789

8 gr. Salol.

Als Mittelwerth für die tägliche Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschweifelsäuren des Harns ergibt sich aus den Tagen I.—III. der Werth von 0,3894.

Die Vermehrung der Aetherschweifelsäuren an den Tagen IV. und V. betrug 1,6060, was einer Phenolmenge von 1,5445 entspricht, da aus 8 gr. Salol abspaltbar sind 3,5140 gr. Phenol, so ergibt die Vermehrung der Aetherschweifelsäuren eine **Spaltung von 43,95 % der eingegebenen Salolmenge.**

Die 8 gr. Salol wurden in 2 Theilen kurz nacheinander des Morgens eingenommen; der Harn gab an den Tagen IV. und V. Eisenchloridreaction, war übrigens frei von Eiweiss.

Bei beiden Versuchen stellte sich bald nach der Einnahme ein nicht sehr langdauerndes Hitzegefühl in der Magenegend ein; ferner, besonders bei der zweiten Gabe, nach einigen Stunden ein den Tag über anhaltender unangenehmer Geschmack im Munde und Unlust zum Essen; in den Ohren ein Gefühl von Vertaubung; geringes Verdampfungs- und Schwindelgefühl im Kopfe, die Haare fühlten sich eigenthümlich gequollen an und es bestand eine gewisse Hypästhesie der behaarten Kopfhaut. Die Erscheinungen überdauerten jedoch nicht die der Einnahme folgende Nacht.

Die beiden Versuche ergeben also eine Bestätigung der ausserhalb des Organismus über die Spaltung dieses Körpers gewonnenen Resultate; ein gleichwohl überraschendes Ergebniss bei den verhältnissmässig geringen Intoxicationserscheinungen trotz der die Maximaldosis um mehr als das dreifache überschreitenden abgespaltenen Phenolmenge. Man ist darnach wohl zu der Annahme gezwungen, dass die Spaltung nur langsam stattfindet, ebenso die Resorption nur allmählig erfolgt und dabei das zuerst aufgenommene Phenol bald wieder in Form der ungiftigen phenolschwefelsauren Salze zur Ausscheidung aus dem Blute gelangt.¹⁶⁾

Das aus dem Salol abgespaltene Phenol wurde nicht als solches im Harn bestimmt, weil Auerbach¹⁷⁾ und Tauber¹⁸⁾ gezeigt haben, dass nur ein Theil des dem Organismus zugeführten Phenoles im Harn zur Ausscheidung gelangt; die Ermittlung des abgespaltenen Phenols geschah vielmehr durch Bestimmung der Vermehrung der Aetherschweifelsäureausscheidung. Auch gegen diese Methode sind Einwürfe möglich; indessen wird hierbei nicht zu wenig, sondern wie Schaffer¹⁹⁾ gezeigt hat ein Plus von Aetherschweifelsäure gefunden. Denn ein Theil des angegebenen Phenols wird im Organismus zu Hydrochinon und Brenzcatechin oxydirt²⁰⁾, welcher Theil eine doppelt so grosse Menge Schwefelsäure bindet, als Phenol selbst; hier wird also nicht zu wenig, sondern eher zu viel Phenol gefunden. Ein solcher Fehler beeinflusst aber die aus den folgenden Versuchen zu ziehenden Schlüsse nicht.

16) Vergl. Sahli: *Therapeut. Monatshefte* 1888, pag. 358.

17) *Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin* 1879 Nr. 15 pag. 103—104.

18) *Zeitschr. f. physiol. Chemie* Bd. 2, pag. 366.

19) *Journal f. pract. Chemie*. Bd. 18. pag. 282 ff.

20) S. Baumann und Preusse. *Arch. f. Anat. und Physiol.* 1879, pag. 245—249.

2. Salicylsäure-Aethylester.

Ölige Flüssigkeit von charakteristischem Geruche.

Von diesem Körper konnte erwartet werden, dass er z. Th. gespalten, z. Th. als Aetherschweifelsäure ausgeschieden würde, letzteres nach Analogie der Versuche von Baumann und Herter.¹⁴⁾

Als Resultat des ersten Fütterungsversuchs mit 3 gr. erhielt ich folgende Tabelle:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Zur Best. der Schwefels.	B.	Gesamt-Schwefels. durch B.	
I.	990	1,015	50	0,0235	0,1957	
II.	800	1,017	50	0,0260	0,1750	
III.	380	1,030	50	0,0505	0,1614	
IV.	990	1,015	50	0,0210	0,1749	
V.	915	1,013	50	0,0211	0,1625	
VI.	628	1,031	50	0,0760	0,4015	3 gr. Salicyls.-Aethylest.
VII.	775	1,018	50	0,0325	0,2119	
VIII.	460	1,018	50	0,0325	0,1258	

Wie erwartet trat nach der Fütterung Vermehrung der Aetherschweifelsäuren im Harn auf.

Als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschweifelsäuren im Harn an den Tagen I.—V. ergibt sich der Werth von 0,1739 gr.

Die Vermehrung an den Tagen VI und VII um 0,2656 entspricht 0,4499 gr. = 15% des eingegebenen Esters.

Die Salicylursäure konnte nicht rein dargestellt werden, wesshalb auch die Wägung nicht ausgeführt wurde.

Dagegen gelang es nach der pag. 7 unter 3) angegebenen Methode den Nachweis einer Salicylsäureäthylester-Schwefelsäure zu führen. Der Harn am VIII. Tage war wieder vollständig normal.

Die Fäces der Tage VI und VII ergaben deutliche Eisenchloridreaction.

Zum zweiten Male wurden 5 gr. des Esters eingegeben; auch hier ergab sich die Vermehrung der Aetherschweifelsäuren nach der Eingabe. Diesmal wurde die Salicylursäure rein erhalten und konnte zur Wägung verwerteth werden. Folgende Tabelle gibt über die Resultate Aufschluss:

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Z. Best. d. Schwefels.	B.	Gesamt-Schwefels. Ausscheidung durch B.	
I.	460	1,018	50	0,0325	0,1258	
II.	370	1,026	50	0,0530	0,1650	
III.	315	1,020	50	0,0335	0,0916	
IV.	55	1,018	50	0,0140	0,0065	5 gr. Salicyls.-Aethylester.
V.	255	1,047	50	0,1775	0,3807	
VI.	230	1,036	50	0,0940	0,1905	
VII.	290	1,024	50	0,0405	0,0988	
VIII.	165	1,027	50	0,0450	0,0625	
IX.	240	1,030	50	0,0315	0,0636	

Als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäureausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren im Harn ergibt sich hier aus den Tagen I—IV der Werth von 0,0972 gr.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäure an den Tagen V, VI und VII von 0,3784 gr. entspricht 0,6308 gr. = 12,6 % des eingegebenen Esters.

Salicylursäure wurde gefunden aus dem

Harn der Tage V zu 0,920 gr.,

VI „ 0,243 „

VII „ 0,083 „

In Summa 1,246 gr.

was entspricht 0,882 Salicylsäure und 1,061 gr. = 21,21 % des eingegebenen Esters, **welch' letztere Zahl also auch die Grösse der Spaltung ausdrückt.**

Die Fäces gaben deutliche Eisenchloridreaction.

3. Salicylsäure-Methylester.

Von dem Gaultheria-Oel war bisher nur bekannt, dass es im Organismus eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren bedingt¹⁴⁾; den directen Beweis der Aetherschwefelsäure desselben hatten Baumann und Herter bei den Versuchen damit noch nicht erbracht.

Es wurden zwei Versuche an dem Hunde angestellt; zuerst mit 5 gr., und da dieselben gut vertragen wurden, dann mit 10 gr. Der Harn enthielt kein Eiweiss. Folgende Tabelle entspricht dem ersten Versuch:

Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Z. Best. der Schwefels.	A.			B.			Ges. Ausscheidung der Schwefels.	
			A.	B.	B : A	A.	B.	B : A	d. A.	d. B.
I.	85	1,063	30	0,3400	0,0525	1 : 6,48	0,4052	0,0628		
II.	105	1,065	30	0,3090	0,0545	1 : 5,67	0,4548	0,0802		
III.	1170	1,006	50	0,0230	0,0040	1 : 5,75	0,2264	0,0394		
IV.	57	1,078	25	0,1255	0,0235	1 : 4,92	0,1204	0,0245	5gr. Sal.-Meth.-Est.	
V.	750	1,024	50	0,1300	0,0665	1 : 1,95	0,8202	0,4195		
VI.	112	1,048	25	0,1850	0,0540	1 : 3,43	0,3468	0,1017		
VII.	40	1,061	20	0,2145	0,0345	1 : 6,22	0,1804	0,0290		

Nach der Eingabe sind die Aetherschwefelsäuren bedeutend vermehrt.

Aus den Tagen I—IV erhält man als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren des Harns den Werth von 0,0513 gr.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren an den Tagen V und VI beträgt 0,4185 gr. und entspricht 0,6491 gr. d. h. 12,98 % des eingegebenen Esters.

Die auf die Tagesmenge berechnete Salicylursäure-Ausscheidung betrug am V. Tage 1,072 gr.,

„ VI. „ 0,383 „

„ VII. „ 0,062 „

in Summa 1,517 gr.; diese Menge entspricht

1,074 gr. abgespaltener Salicylsäure und 1,183 gr. d. h. **einer Spaltung von 23,66 % des eingegebenen Esters.**

Die Fäces gaben Eisenchloridreaction.

Aus dem zweiten Versuch erhaltene Tabelle :

	Tägliche Harmenge.	Spec. Gew	Z. Rest. d. Schwefels	A.	B.	B : A	Gesamt- Schwefels- Ausscheidung durch	
							A.	B.
I.	196	1,060	30	0,3040	0,0600	1 : 5,07	0,8125	0,1649
II.	146	1,050	30	0,2245	0,0675	1 : 3,33	0,4595	0,1382
III.	135	1,056	30	0,2196	0,0760	1 : 2,88	0,4147	0,1438
IV.	52	1,060	30	0,2460	0,0715	1 : 3,44	0,1793	0,0521
V.	295	1,049	30	0,1210	0,1110	1 : 1,09	0,5005	0,4448
VI.	870	1,015	30	0,0835	0,0235	1 : 1,43	0,4086	0,2866
VII.	875	1,013	30	0,0455	0,0145	1 : 3,14	0,5582	0,1779

Als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren des Harns ergibt sich der Werth von 0,1247 gr.

Die Vermehrung an den Tagen V, VI und VII von 0,5350 gr. entspricht 0,8299 gr. d. h. 8,3 % des eingegebenen Esters.

Die Salicylsäure-Ausscheidung im Tagesharn betrug

am V. Tage 0,386 gr.,

„ VI. „ 1,780 „

„ VII. „ 1,010 „

in Summa 3,176 gr.,

was entspricht 2,248 gr. abgespaltener Salicylsäure und 2,476 gr. d. h. **einer Zerlegung von 24,75 % des eingegebenen Gaultheria-Oeles.**

Nach Extraction der Salicylsäure und folgender Behandlung des hierzu verwandten Harnes nach 3) pag. 7 trat deutlicher Geruch nach Gaultheria-Oel und Eisenchloridreaction auf, was keine andere Deutung zulässt, als dass dies der aus der Aetherschwefelsäure abgespaltene Salicylsäure-Methylester ist, da, was ich nachträglich noch bemerken muss, der nach 1) pag. 6 geprüfte, frische Harn kein freies Gaultheria-Oel, wie auch bei den Versuchen mit Salicylsäure-äthylester keinen solchen in freiem Zustand enthielt.

Die Fäces gaben Eisenchloridreaction.

An diese Versuche füge ich noch einige mit dem Salicylamid an, das nach den Untersuchungen von Baumann und Herter⁽⁴⁾ ebenfalls eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn zur Folge hat; von denselben Untersuchern wurde auch der Nachweis der Salicylamid-Schwefelsäure erbracht.

Erste Versuchsreihe :

	Tägliche Harnmenge	Spec. Gew.	Z. Best. d. Schwefels.				Gesamt-Ausscheidung d. Schwefels. durch		
				A.	B.	B : A.	A.	B.	
I.	890	1,020	50	0,1380	0,0205	1 : 6,59	1,0331	0,1535	
II.	225	1,063	50	0,5480	0,1285	1 : 4,26	1,0371	0,2432	
III.	133	1,060	50	0 5015	0,1095	1 : 4,58	0,9829	0,1225	
IV.	1200	1,017	50	0,1030	0,0245	1 : 4,20	1,0397	0,2473	
V.	685	1,017	50	0,1090	0,0225	1 : 4,84	0,6281	0,1297	
VI.	170	1,027	50	0,2390	0,0305	1 : 7,84	0,3418	0,0436	
VII.	350	1,035	50	0,2300	0,0340	1 : 6,77	0,6772	0,1001	
VIII.	600	1,022	50	0,0835	0,0120	1 : 1,99	0,4214	0,2120	
IX.	100	1,022	50	0,0430	0,0210	1 : 2,05	0,0361	0,0177	5 gr. Sal.-Amid.
X.	88	1,016	25	0,0160	0,1400	1 : 0,19	0,0237	0,2199	
XI.	330	1,034	50	0,0080	0,2360	1 : 0,034	0,0222	0,6551	
XII.	94	1,056	20	0,1495	0,0365	1 : 4,10	0,2955	0,0722	

Die Tabelle bestätigt zunächst die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach der Eingabe.

Aus den Tagen I—IX ergibt sich als Mittelwerth der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch den Harn der Werth von 0,1411 gr.

Die Vermehrung am X. und XI. Tage von 0,5929 gr. entspricht 0,8288 gr. = 16,58 % des eingegebenen Amides.

Die Salicylursäure-Ausscheidung im Tagesharn betrug

am X. Tage 0,538 gr.

„ XI. „ 0,178 „

„ XII. „ 0,103 „

in Summa 0,819 gr.,

die entsprechen 0,579 gr. abgespaltener Salicylsäure und 0,575 gr., d. h. einer Zerlegung von 11,51 % des eingegebenen Amides.

Der frische Harn wurde nach 1) pag. 6 behandelt; der Rückstand gab schwache Eisenchloridreaction; nahm man ihn in heissem Wasser auf und liess dann erkalten, so schieden sich aus der Lösung die Crystalle des Salicylamides aus. Es war also eine geringe Menge freien Salicylamides in den Harn übergegangen.

Ergebniss des zweiten Versuchs :

	Tägliche Harnmenge	Spec. Gew.	Z. Best. d. Schwefels.				Gesamt-Schwefels-Ausscheidung durch		
				A.	B.	B : A.	A.	B.	
I.	140	1,051	30	0,3630	0,0395	1 : 9,19	0,7125	0,075	
II.	195	1,040	30	0,1860	0,0400	1 : 4,65	0,5085	0,1094	
III.	130	1,054	30	0,2160	0,0620	1 : 3,48	0,3937	0,1130	
IV.	212	1,041	30	0,1695	0,0890	1 : 1,90	0,4800	0,2521	
V.	226	1,049	30	0,1875	0,0580	1 : 3,23	0,3996	0,1838	
VI.	152	1,053	30	0,1865	0,0645	1 : 2,89	0,2544	0,1375	
VII.	495	1,063	30	0,0180	0,2095	1 : 0,09	0,1249	1,4539	10 gr. Sal.-Amid.
VIII.	62	1,053	30	0,1380	0,0700	1 : 1,97	0,1200	0,0608	

Als Mittel der täglichen Schwefelsäure-Ausscheidung durch die Aetherschwefelsäuren im Harn ergibt sich aus den Tagen I—VI der Werth von 0,1455 gr.

Die Vermehrung von 1,3083 am VII. Tage entspricht 1,8290 gr. = 18,29 % des eingegebenen Salicylamides

Der Harn zeigte wieder Spuren freien Salicylamides.

Salicylsäure wurde nur aus dem Harn des VII. Tages in der Menge von 0,2681 gr. erhalten. Umgerechnet entspricht dies 0,1911 gr. abgespaltener Salicylsäure aus 0,1897 gr. Salicylamid. Die Spaltung betrug also 1,9 % der eingegebenen Menge.

Nach der Extraction der Salicylsäure wurde eine quantitative Bestimmung des als Aetherschwefelsäure im Harn enthaltenen Salicylamides vorgenommen, wobei sich hierfür der Werth von 2,5173 gr. 25,17 % der eingegebenen Menge ergab, d. h. 6,88 % mehr als nach der Aetherschwefelsäurebestimmung gefunden worden war.

Dieses Mehr des dargestellten Salicylamides gegenüber der aus der Aetherschwefelsäure berechneten Menge gepaarten Salicylamides weist darauf hin, dass an diesem Tage der Antheil des Salicylamides an der Aetherschwefelsäurebildung die Bethheiligung der Phenole herabgesetzt hat. Diese Beobachtung lässt auch für die früheren Versuche, wo eine solche quantitative Bestimmung der gepaarten Verbindung nicht ausgeführt wurde, die Vermuthung zu, dass auch dort der Antheil der Ester an der Aetherschwefelsäurebildung ein grösserer war; mit anderen Worten, dass ein grösserer Theil der eingegebenen Mengen, als durch Aetherschwefelsäurebestimmungen gefunden wurde, durch den Organismus hindurchgegangen ist, ohne der Spaltung zu unterliegen.

Bei beiden Salicylamid-Versuchen gaben die Fäces deutliche Eisenchlorid-reaction.

Durch die Güte von Herrn Prof. Päumler war es mir möglich auch einige therapeutische Versuche mit dem Salicylamid anzustellen. Das Präparat wurde an einen Phthisiker mit abendlichen Temperatursteigerungen, sowie in einer Menge von 17 gr. während dreier Tage an einen an acutem Gelenkrheumatismus erkrankten Mann gegeben. Es zeigte sich jedoch weder eine antipyretische Wirkung, noch auch ein Einfluss auf die schmerzhaften Gelenkschwellungen, wogegen in letzterem Falle salicylsaures Natron sofort wirkte. Es lässt sich dieser Befund mit der geringen Spaltung des Amids erklären, wie er auch im Einklang steht mit der Wirksamkeit des Salols, die ja auch von verschiedenen Seiten als der des salicylsauren Natrons nachstehend angegeben wird.

Fasse ich nun alle hier besprochenen Versuche über die Spaltung der Ester im Organismus zusammen, so lässt sich darüber folgende Tabelle aufstellen:

Spaltung im Organismus.

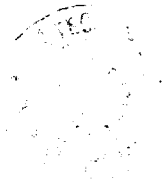
Benzoësäure-Glycerin-Ester	54 ; 61,6 u. 97 %	} nach Schmiedeberg zum Theil unverändert durch die Excremente ausgeschieden. 10)
Bernsteinsäure-Phenol-Ester	84 %	
Benzoësäure-Phenol-Ester	vollständig	
Salicylsäure-Resorcin-Ester	Nachweis nicht gelungen.	

man sich am besten überzeugen, wenn man Benzoësäure-Ester mit kräftigen Oxydationsmitteln behandelt.

Freiburg i. B.

Chemisches Laboratorium von Prof. Baumann.

Herrn Prof. E. Baumann, der meiner Arbeit stets das wärmste Interesse entgegenbrachte, sage ich hierfür meinen herzlichsten Dank.



13210

11.2.26