



# Ueber Synthesen im Organismus der Vögel.

## Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

**Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe**

vorgelegt und öffentlich verteidigt

Freitag den 23. Dezember, Vormittags 10 Uhr

von

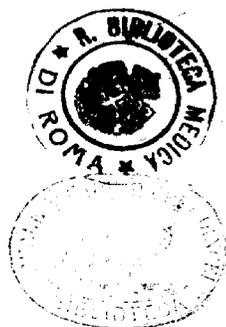
**Paul Bongers,**

prakt. Arzt.

Opponenten:

Herr **William Wolffram**, pract. Arzt.

Herr **Paul Hilbert**, cand. med.



Königsberg i. Pr.

Druck von M. Liedtke.

1887.



Seinem hochverehrten Lehrer  
**Herrn Prof. Dr. Jaffe**

in dankbarer Verehrung gewidmet

vom

*Verfasser.*



Im Jahre 1824 wurde durch Wöhler's<sup>1)</sup> glänzende Entdeckung die Aufmerksamkeit der Forscher auf eine ganz neue Art von chemischen Vorgängen gelenkt, die im thierischen Organismus stattfinden. Wöhler beobachtete nämlich<sup>2)</sup>, dass Säugethiere, denen man Benzoësäure verabreichte, Hippursäure im Harne ausschieden. Von Dessaignes<sup>3)</sup> war festgestellt worden, dass die Hippursäure durch Säuren in Benzoësäure und Glycocoll zerlegbar sei, und somit war das erste Beispiel einer im Organismus sich vollziehenden Synthese — die Vereinigung von Benzoësäure mit Glycocoll — geliefert. — Seitdem hat man eine grosse Zahl gepaarter Verbindungen kennen gelernt, welche im Körper der Säugethiere aus Produkten des eigenen Stoffwechsels mit eingeführten, meist der aromatischen Reihe angehörenden Substanzen entstehen. Die betreffenden Verbindungen gehören folgenden 4 Kategorien an:

1. Paarungen aromatischer Stoffe mit **Glycocoll**,

---

<sup>1)</sup> Berzelius Lehrb. d. Chem. 1831 übersetzt von Wöhler Bd. IV. S. 376. Anmerkung.

<sup>2)</sup> In der Schilderung der Synthesen im Organismus der Säugethiere folge ich im Wesentlichen der Darstellung in Hoppe-Seyler's „Physiologischer Chemie“ IV. Theil §§ 404—411 Berlin 1881. Hirschwald.

<sup>3)</sup> Compt. rend. Tom. XXI. p. 1224.

2. Paarungen aromatischer Stoffe mit **Schwefelsäure**,
3. Paarungen sowohl aromatischer als auch der Reihe der Fettkörper angehöriger Stoffe mit **Glycuronsäure**,
4. Paarungen aromatischer Stoffe mit einem schwefelhaltigen, dem Cystin angehörigen Atomencomplexe: der sogenannten **Mercaptursäure**.

1. Mit Glycocoll geht eine Menge aromatischer Säuren-Verbindungen ein, so ausser der Benzoësäure selbst; a) solche Körper, welche durch Oxydation oder Reduktion im Organismus in Benzoësäure übergeführt werden, wie Bittermandelöl, Phenylpropionsäure,<sup>4)</sup> Chinasäure,<sup>5)</sup> Aethyl- und Propylbenzol<sup>6)</sup>; b) substituierte Benzoësäuren und solche Substanzen, welche im Organismus in substituierte Benzoësäuren umgewandelt werden, wie Metachlorbenzoësäure,<sup>7)</sup> Parabromtoluol,<sup>8)</sup> Nitrobenzoësäure,<sup>9)</sup> Salicylsäure,<sup>10)</sup> Anissäure,<sup>11)</sup> Phenylessigsäure<sup>12)</sup> etc. Diese Stoffe geben substituierte Hippursäuren: Metachlorhippursäure, Parabromhippursäure, Meta- und Paranitrohippursäure etc. Es ist bemerkenswerth, dass von isomeren Verbindungen einige die

---

4) H. u. E. Salkowski. Journ. f. pract. Chem. Bd. XII. S. 653.

5) Ed. Lautemann, Ann. Chem. Pharm. Bd. CXXXV. S. 9.

6) Nencki und Giacossa Zeitschr. f. physiol. chem. Bd. IV. S. 327 und 329.

7) Graebe u. Schultzen, Ann. chem. Pharm. Bd. CXLII S. 345.

8) Preusse, Zeitschrift f. physiol. chem. Bd. IV. S. 65.

9) Bertagnini, Ann. chem. Pharm. Bd. LXXVIII S. 100. — Jaffe Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. VII. S. 1673.

10) Bertagnini, Ann. chem. Pharm. Bd. XCVII. S. 248.

11) Graebe u. Schultzen a. a. O.

12) H. u. E. Salkowski Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XII. S. 653.

die Fähigkeit haben, sich mit Glycocol zu paaren, andere nicht; so z. B. bilden von den drei isomeren Nitrobenzoësäuren die Meta- und die Paraverbindung die entsprechenden Hippursäuren, während die Ortho-nitrobenzoësäure (wie Jaffe nach Darreichung von Ortho-nitrotoluol, Sieber und Smirnow nach Fütterung mit Ortho-nitrobenzaldehyd fanden) ungepaart ausgeschieden wird. Manche substituierte Hippursäuren, wie z. B. die Paranitrohippursäure (Jaffe) finden sich im Harn in schön krystallisierenden Verbindungen mit Harnstoff.

Benzolderivate, die kein Carboxyl oder neben einer Carboxylgruppe mehrere Hydroxylgruppen enthalten, vereinigen sich beim Passieren des Organismus nicht mit Glycocol.

Der Ort, an dem die Synthese vor sich geht, ist die Niere, denn einmal hat man bei Thieren, die im Urin viel Hippursäure ausschieden, im Blut dieselbe nicht nachweisen können,<sup>13)</sup> sodann erhielt man, wenn benzoësaures Natron und Glycocol in defibriniertem Blute gelöst durch eine frische Niere getrieben wurden hippur-saures Salz.<sup>14)</sup> Allerdings sollen bei nephrotomierten Kaninchen auch Leber und Muskeln die Synthese zu bewerkstelligen im Stande sein.<sup>15)</sup>

2. Während Städeler<sup>16)</sup> entdeckte, dass im Urin Substanzen vorkämen, welche bei Destillation mit verdünnter Schwefelsäure Phenol und andere aromatische

---

<sup>13)</sup> G. Meissner u. Shepard. Untersuchungen über d. Entstehen d. Hippursäure im thier. Organism. Hannover 1866.

<sup>14)</sup> Schmiedeberg u. Bunge. Arch. f. exper. Pathol. Bd. VI S. 233.

<sup>15)</sup> Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. III S. 365.

<sup>16)</sup> Ann. chem. Pharm. Bd. LXXVII S. 17. 1851.

Körper lieferten und Buliginski<sup>17)</sup> und Hoppe-Seyler<sup>18)</sup> nachwiesen, dass wesentliche Mengen freien Phenols im Urin nicht vorhanden sind, zeigte Baumann,<sup>19)</sup> dass Phenol, sowie verschiedene andere Hydroxylderivate des Benzols in ätherartiger Verbindung im Harne ausgeschieden werden.

Paarungen mit Schwefelsäure gehen ein: Benzol,<sup>20)</sup> welches zu Phenol oxydiert als Phenolschwefelsäure ausgeschieden wird, dann Phenol selbst und die Dihydroxylderivate des Benzols: Hydrochinon, Brenzkatechin, Resorcin,<sup>21)</sup> sodann die verschiedensten Substitutionsprodukte dieser Verbindungen wie: Orthonitrophenol, Tribromphenol, Methylhydrochinon, Salicylamid,<sup>22)</sup> Phenetol,<sup>23)</sup> Isopropyl-, Isobutylbenzol<sup>24)</sup> etc., ferner in geringer Menge Naphthalin,<sup>25)</sup> ebenso Indol<sup>26)</sup> und Skatol<sup>27)</sup> analog dem Benzol zu Indoxyl und Skatoxyl oxydiert. — Mit Bestimmtheit lässt sich hier nicht die Niere als Ort der Synthese angeben, da Experimente analog den Schmiedeberg-Bunge'schen mit Benzoësäure und Glycocoll

<sup>17)</sup> Med. chem. Untersuchungen, herausgeb. von Hoppe-Seyler 1866–70. S. 234.

<sup>18)</sup> Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. V. S. 470.

<sup>19)</sup> Ebendas. Bd. XII. S. 69 Bd. XIII S. 285. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876. S. 54.

<sup>20)</sup> Schultzen u. Naunyn. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867. S. 340.

<sup>21)</sup> Baumann u. Herter, Zeitschr. f. physiol. chem. Bd. I. S. 244 — Baumann ebendas. Bd. II. S. 335.

<sup>22)</sup> Baumann u. Herter a. a. O.

<sup>23)</sup> Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IV. S. 296.

<sup>24)</sup> Nencki u. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IV. S. 330.

<sup>25)</sup> Baumann u. Herter a. a. O.

<sup>26)</sup> Baumann, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XIII. S. 291, Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. I. S. 60.

<sup>27)</sup> Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IV. S. 414.

bisher nicht geglückt sind; doch fanden Baumann und Christiani,<sup>28)</sup> dass bei Hunden nach Unterbindung der Nierengefäße oder der Uretheren und Vergiftung mit Phenol das Blut nicht Phenolschwefelsäure-reicher wurde, als ohne diese Operation.

3. Schon lange hatte man in gewissen Urinen das Eintreten der Zuckerreaktionen beobachtet, in denen nachweislich kein Zucker enthalten war, ohne dass es gelang, die Substanzen, die diese Reaktionen veranlassten, zu isolieren. Erst v. Mering und Musculus<sup>29)</sup> konnten aus dem Urin von Personen, welche mit Chloral behandelt waren, eine wohlcharakterisierte, krystallinische Substanz darstellen, welche Kupferoxyd beim Kochen reduziert, die Polarisations ebene nach links dreht und von ihnen Urochloralsäure genannt wurde. Jaffe<sup>30)</sup> erhielt eine analoge Substanz nach Fütterung mit Orthonitrotoluol die Uronitrotoluolsäure. Er stellte ihre Constitution fest und fand, dass sie aus Orthonitrobenzylalkohol, einem Oxydationsprodukt des Nitrotoluol und einer Säure von der Zusammensetzung  $C_6 H_{10} O_7$  unter Austritt von Wasser bestand. Schmiedeberg und H. Meyer<sup>31)</sup> haben weiterhin die nach Fütterung mit Campher entstehenden links drehenden gepaarten Säuren genauer untersucht und die darin enthaltene Säure  $C_6 H_{10} O_7$  zuerst rein dargestellt und Glycuronsäure genannt. In den Camphoglycuronsäuren ist sie mit Campherol  $C_{10} H_{12} O_6$ , einem Oxydationsprodukt des Camphers, vereinigt. v. Mering und Musculus fanden später, dass ihre Urochloralsäure beim Kochen mit

<sup>28)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. II. S. 353.

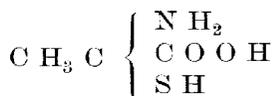
<sup>29)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. VIII. S. 622.

<sup>30)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. II. S. 47.

<sup>31)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. III. S. 422.

Säuren in Glycuronsäure und Trichloraethylalkohol zerfällt (aus dem Chloral durch Reduktion entstanden), dass sie also als Trichloraethylglycuronsäure aufzufassen ist. Weiterhin hat man gepaarte Glycuronsäuren nach Einführung zahlreicher anderer Substanzen entdeckt: nach Butylchloral,<sup>32)</sup> Nitroblenzol,<sup>33)</sup> Phenetol,<sup>34)</sup> wahrscheinlich auch noch Terpentinöl u. a. m.

4. Eine sehr merkwürdige Synthese wurde gleichzeitig von Baumann und Preusse<sup>35)</sup> und Jaffe<sup>36)</sup> entdeckt. Nah Fütterung mit Brom- und Chlorbenzol erschienen nämlich im Harn von Hunden schwefelhaltige Säuren, welche zunächst, wie es scheint, auch mit Glycuronsäure gepaart sind, aber aus dieser Verbindung schon in der Kälte auf Zusatz von verdünnten Mineralsäuren sich loslösen. Baumann nannte die S haltigen Verbindungen substituierte Mercaptursäuren, nämlich Bromphenylmercaptursäure etc. Sie zerfallen beim Erhitzen mit Mineralsäuren in Essigsäure und Brom- resp. Chlorphenylcystein. Der hierin enthaltene Atomencomplex des Cysteins  $C_3 H_7 NSO_2$  hat die Zusammensetzung:



er ist aufzufassen als eine Amidothiomilchsäure und steht in naher Beziehung zum Cystin:  $C_3 H_6 NSO_2$



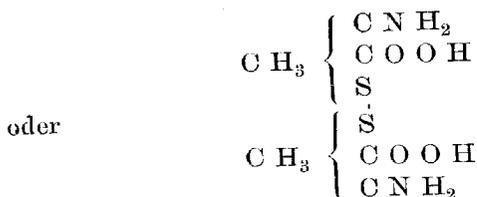
<sup>32)</sup> v. Mering und Musculus l. c.

<sup>33)</sup> v. Mering, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. No. 55.

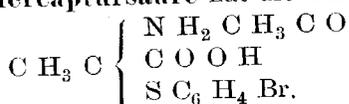
<sup>34)</sup> Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IV. S. 296.

<sup>35)</sup> Zeitschrift für physiol. Chem. Bd. III. S. 159. — Ber. d. deutsch.-chem. Gesellsch. Bd. XII. S. 806.

<sup>36)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XII. S. 1097.



Das Cystin ist hiernach das Disulfid des Cysteins. Die **Bromphenylmercaptursäure** hat die Zusammensetzung:



Ganz entsprechend ist die Formel der Chlor- und Jodphenylmercaptursäure.

Die Synthesen im Organismus der Vögel sind bisher noch wenig untersucht worden. Der erste der auf diesem Gebiete zu bestimmten Resultaten gelangte, war Herr Professor Jaffe,<sup>37)</sup> welcher im Jahre 1877 die merkwürdige Thatsache entdeckte, dass Benzoësäure im Organismus der Hühner in eine neue, von der Hippursäure gänzlich verschiedene, gepaarte Verbindung übergeht, die er Ornithursäure nannte. Sie hat die Zusammensetzung  $\text{C}_{19} \text{H}_{20} \text{N}_2 \text{O}_4$ , ist einbasisch, in Wasser sehr schwer löslich, schmilzt bei  $182^\circ \text{C}$ . und zerfällt beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in 2 Molecüle Benzoësäure und 1 Molecül einer starken Base, des Ornithins  $\text{C}_5 \text{H}_{12} \text{N}_2 \text{O}_2$ . Diese Base enthält zwei Amidogruppen und ist entweder Diamidovaleriansäure oder mit dieser isomer. Die Ornithursäure ist somit

<sup>37)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. X. S. 1925, Bd. XI. S 406.

Dibenzoylornithin. Herr Professor Jaffe hat mir die Aufgabe gestellt, die Synthesen im Organismus der Hühner, soweit sie nicht bereits bekannt sind, genauer zu untersuchen und mit denen der Säugethiere zu vergleichen. Auch hierbei wurde die Einteilung in die 4 Kategorien beibehalten, die schon bei Schilderung der Synthesen im Organismus der Säugethiere beobachtet wurde.

I. Angesichts der Thatsache, dass Benzoësäure sich im Vogelorganismus nicht mit Glycocoll sondern mit Ornithin paart, drängt sich uns die Frage auf: Sind Hühner im Stande, gepaarte Glycocollverbindungen zu produzieren oder nicht?

Zur Entscheidung dieser Frage war es zunächst wünschenswert, zu erfahren, ob die gefütterte Benzoësäure vollständig oder nur teilweise als Ornithursäure ausgeschieden wird; zur Entscheidung dieser Frage diente der

### I. Versuch

12. 5. 86. Abends wird einem Huhn der Darm dicht oberhalb der Kloake unterbunden und es erhält in einer wässerigen Lösung 0,5 gr. Natr. benzoïc, unter die Haut gespritzt. An den beiden folgenden Tagen erhält das Huhn je 1,0 Natr. benzoïc., am nächsten noch 0,5 gr., so dass ihm im Ganzen 3,0 gr. Natr. benzoïc. einverleibt sind. Der Urin des Thieres, welches in einem Käfig sass, der heftigere Bewegungen unmöglich machte, wurde aufgefangen, am Abend jedes Versuchstages zur Trockne eingedampft und bis zur Erschöpfung mit heissem Alkohol extrahiert. Das vereinigte Alkoholextrakt wird abgedampft, der Rückstand mit etwas Wasser aufgenommen, bis zur deutlich sauren Reaktion mit Schwefelsäure versetzt und drei Mal in einem Kolben mit verschiedenen Acther-

portionen ausgeschüttelt. Sowohl in der wässerigen Lösung, als in den Aetherauszügen hat sich eine weisse Masse ausgeschieden, die nach dem Umkrystallisieren als reine Ornithursäure erkannt wird. Beide Portionen werden durch gewogene Filter filtriert, getrocknet und gewogen:

- a) Ornithursäure 0,2052 aus Aether,
- b) Ornithursäure 0,663 aus der wässerigen Lösung.

Der Aether wird nun, nachdem die Ornithursäure sich grösstentheils ausgeschieden hat, fast vollständig abdestillirt: aus der stark concentrirten Lösung scheidet sich eine neue etwas braun gefärbte Krystallisation aus, welche nach dem Auswaschen und Trocknen

- c) 0,3454 wog.

Die restierende Aetherlösung wird nun vollständig verdunstet und zur Entfernung beigemengter Harze, Fette etc. folgendermassen behandelt; Der Rückstand wird unter Erwärmen so lange mit kohlen-saurem Natron versetzt, bis die Flüssigkeit alkalisch reagiert; dann lässt man die Flüssigkeit sich absetzen und da sie nach einigen Tagen nicht klar ist, wird sie filtriert und drei Mal mit Aether ausgeschüttelt. Alsdann wird die alkalische vom Aether abgehobene Flüssigkeit wieder angesäuert und abermals mit Aether extrahiert. Aus dem Aether scheiden sich beim Concentriren noch

- d) Ornithursäure 0,2296 ab

und nach weiterem Eindampfen eine reichliche Quantität von Krystallen, welche sich als Benzoësäure herausstellten; farblose Blättchen, die bei  $121^{\circ}$  C. schmolzen, vollständig sublimierten und N frei waren. Die Menge der Benzoësäure betrug 0,578.

Es liessen sich also aus dem Urin:

- a) 0,2052
- b) 0,663
- c) 0,3454
- d) 0,2296

1,4432 Ornithursäure entsprechend

1,036 Benzoësäure und

0,578 Benzoësäure, zusammen

1,61 Benzoësäure wiedergewinnen. Verfüttert

waren 3,0 Natr. benzoïc. entsprechend 2,54 Benzoësäure. Somit waren nur c. 63% Benzoësäure theils als solche, theils als Ornithursäure wiedergefunden; der Rest entzog sich der Beobachtung, doch konnte Hippursäure absolut nicht nachgewiesen werden. Es war nun naheliegend, das Ausbleiben der Hippursäurebildung auf einen Mangel an Glycocoll im Vogelkörper zu beziehen und zu untersuchen, ob bei Verabreichung einer Nahrung, die erfahrungsgemäss bei Säugethieren die Glycocollproduktion sehr steigert, und Einführung von Benzoësäure eine Hippursäurebildung sich würde erzwingen lassen. Demzufolge wurden beim

## II. Versuch (Fütterung mit Gelatine und Benzoësäure)

am 22. 6. 86 sowie an den beiden folgenden Tagen an ein Huhn 20,0 gr. in Wasser aufgeweichter Gelatine verfüttert; daneben erhielt das Huhn Hafer und Wasser. Am 25. 6. 86 und den beiden folgenden Tagen erhielt das Huhn neben 20,0 Gelatine täglich 1,0 gr. Natr. benzoïc. subcutan in wässriger Lösung; am nächsten Tage bekam es nur 16,0 Gelatine und 0,6 Natr. benzoïc. Somit erhielt das Huhn im Ganzen 136 gr. Gelatine und 3,6 gr. Natr. benzoïc. Urin und faeces wurden gesammelt, jeden Abend zur Trockne eingedampft und mit

heissem Alkohol extrahiert. Das gesammte Alkohol-extrakt wurde abgedampft, der Rückstand mit Schwefel-säure angesäuert und 4 Mal mit Essigäther ausgeschüttelt. Der Aether wird ein Mal mit wenig Wasser gewaschen und da er trübe bleibt, filtriert und grösstenteils abdestilliert. Der Rest wird der freiwilligen Verdunstung überlassen. Der Rückstand wird zur Entfernung der Benzoësäure vier Mal mit Petroleumäther erhitzt und der Aether klar abgegossen. Das vom Rückstand Uebrigbleibende wird mit Kalkmilch versetzt, gekocht, filtriert und eingedampft. Beim Eindampfen schied sich allmählich das so charakteristische, in heissem Wasser sehr schwer lösliche Kalksalz der Ornithursäure aus;<sup>38)</sup> die davon kochend abfiltrirte Lösung gab beim An-säuern mit Salzsäure nur ölige Tropfen, aus denen keine Spur von Hippursäure erhalten werden konnte.

Trotzdem also die Nahrung des Versuchsthieres sehr reich an einer Substanz war, die erfahrungsgemäss die Glycocollproduktion begünstigt, so trat doch keine Hippursäurebildung ein. Es war nun möglich, dass zwar Glycocoll als Zwischenprodukt entsteht, aber sofort weiter umgewandelt wird und in Folge dessen mit Benzoësäure sich nicht vereinigen kann. Es wurde zur Entscheidung dieser Frage im

### III. Versuch

den Thieren direkt Glycocoll neben Benzoë-säure einverleibt.

a)

12. 7. 86. Ein Huhn erhält subcutan 0,3 gr. Natr. benzoïc. und 0,15 gr. Glycocoll in Wasser gelöst.

<sup>38)</sup> Jaffé l. c.

13. 7. 86 erhält es 0,9 Natr. benzoïc. und 0,45 Glycocoll. Am nächsten Tage ist es tot.

b)

15. 7. 86. Ein Hahn erhält subcutan 0,3 Natr. benzoïc. und 0,15 Glycocoll; an den beiden folgenden Tagen bekam er je 0,9 gr. Natr. benzoïc. und 0,45 gr. Glycocoll.

Beide Hühner erhielten also zusammen 3,3 gr. Natr. benzoïc. und 1,65 gr. Glycocoll. Die gesammelten Excremente wurden genau wie im vorigen Versuch verarbeitet. Beim Einkochen der mit Kalk etc. behandelten Lösung schieden sich reichliche Mengen von ornithursäurem Kalk aus. Die kochend heiss davon abfiltrirte Lösung wurde weiter eingedampft und nach dem Erkalten mit HCl versetzt. Es fiel eine weisse krystallinische Masse aus. Diese wurde aufs Filter gebracht, ausgewaschen, in Ammoniak gelöst, die Flüssigkeit zur Verjagung des Ammoniaks gekocht und dann mit Calciumchlorid versetzt; beim Erhitzen schied sich abermals nur ornithursäurer Kalk aus. Also auch in diesem Falle waren die Excremente frei von Hippursäure. Glycocollmangel ist also nicht die Ursache des Ausbleibens der Hippursäurebildung. War es aber nicht möglich, dass uns die Hippursäurebildung nur deshalb entging, weil diese Säure vor ihrer Ausscheidung zersetzt oder in einen andern Körper umgewandelt wurde? Eine Antwort auf diese Frage giebt der folgende Versuch.

#### IV. Versuch.

9. 3. 87. Zwei Hühnern wird je 1,0 gr. hippursäures Natron in wässriger Lösung unter die Haut gespritzt. Das nämliche geschieht an den beiden folgenden Tagen. Am 4. und 5. Tage erhält jedes Huhn 1,5 gr. hippursäures Natron subcutan. Den Hühnern

wurden also im Ganzen 12,0 gr. hippursäures Natron einverloibt. Die Excremente wurden an jedem Abend zur Trockne eingedampft und mit heissem Alkohol extrahiert. Die alkoholischen Extrakte wurden vereinigt und abgedampft, der Rückstand in verdünnter Schwefelsäure aufgelöst und 4 Mal mit Aether geschüttelt. Aus dem Aether fällt eine weisse Substanz aus, die in heissem Wasser leicht löslich ist. Aus der mit Thierkohle entfärbten, erkalteten Lösung scheiden sich schnell farblose Prismen in grosser Menge aus, die ganz das Aussehen von Hippursäure hatten und sich schon durch ihre leichtere Löslichkeit in Wasser von Ornithursäure deutlich unterschieden. Die Krystalle wurden in das Kalksalz verwandelt, dasselbe nochmals umkrystallisiert und alsdann mit Salzsäure versetzt. Die ausgeschiedene Masse wurde dann noch einmal aus heissem Wasser umkrystallisiert und von Herrn Professor Jaffé der Elementaranalyse unterworfen:

1. 0,2312 Substanz gaben

0,5121 C O<sub>2</sub> und

0,1132 H<sub>2</sub> O entsprechend

C = 60,4%

H = 5,43%

2. 0,289 Substanz gaben

20,2 cem N bei 19° C. und

769 mm Hg (—104 mm H<sub>2</sub> O) entsprechend

8,0% N.

Hippursäure (C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> N O<sub>3</sub>) verlangt C = 60,3%, H = 5,02%, N = 7,82%. Die Substanz war somit reine Hippursäure.

Das daraus dargestellte Silbersalz enthielt 37,31% Ag (verlangt 37,76% Ag). Der Aether wird abdestilliert und hinterlässt einen braunen krystallinischen Rückstand,



der drei Mal mit heissem Petroleumäther ausgewaschen wird. Der Rückstand besteht wieder aus Hippursäure, die zusammen mit der vorigen Portion 6,0 gr wiegt. — Der Petroleumäther wird abdestilliert und es bleibt ein bräunlicher Syrup, der nach Zusatz von Wasser sofort krystallisiert. Die Krystalle wurden ausgewaschen, auf einer Thonplatte getrocknet, entfärbt und aus heissem Wasser umkrystallisiert. Sie bestanden, wie sich aus dem Schmelzpunkt, der Sublimierbarkeit, dem fehlenden Ngehalt ergab, aus Benzoësäure. Ornithursäure konnte in den Excrementen nicht gefunden werden.

Aus diesem Versuch ergibt sich, dass die Hippursäure unverändert den Vogelorganismus passieren kann, dass aber allerdings ein gewisser Teil in Benzoësäure umgewandelt wird. — Somit ist erwiesen, dass nicht Glycocolmangel das Ausbleiben der Hippursäurebildung veranlasst und dass die Bildung von Hippursäure im Organismus uns nicht durch nachfolgende Zerstörung derselben verdeckt wird.

Die Benzoësäure und wahrscheinlich auch andere aromatische Säuren gehen nur die Synthese zur Ornithursäure ein.

II. Das Auftreten von Aetherschwefelsäuren im Urine von Hühnern wurde von Christiani<sup>39)</sup> beobachtet, doch konnte er sie nur nach Fleischfütterung konstatieren. Schary<sup>40)</sup> sah sowohl nach subcutaner Applikation von Phenol als auch nach Einverleibung desselben per os diesen Körper als Aetherschwefelsäure

---

<sup>39)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. II. S. 273.

<sup>40)</sup> Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Vögel. Diss. Königsberg, 1887.

im Urin wiedererscheinen, während freie Karbolsäure nie im Urin auftrat.

In Bezug auf die Indoxylbildung sind die bisherigen Versuchsergebnisse widersprechend; Christiani<sup>41)</sup> wies bei Hühnern, denen er Indol per os beigebracht hatte, Indoxylschwefelsäure im Urin nach, während Peurosch<sup>42)</sup> sowol nach Fleischfütterung als auch nach Darmunterbindung, selbst nach subcutanen Indolinjectionen Indican gar nicht oder nur in geringen Spuren im Urin beobachten konnte. Dagegen erscheint unter den genannten Bedingungen ein Stoff im Urin, welcher sich durch Salzsäure und Chlorkalk intensiv rubinroth färbt und vielleicht Skatoxylschwefelsäure ist. Angesichts dieser Versuchsergebnisse beim Indol schien es angebracht, das Verhalten des Benzols im Vogelorganismus zu prüfen, das ja wie Indol vor der Paarung zu einem Hydroxyderivat oxydiert werden musste, vorausgesetzt, dass der Vorgang sich analog dem Process im Säugethierkörper abspielte.

### V. Versuch

d. 3. 4. 86. Einem Huhn wird der Darm dicht oberhalb der Kloake unterbunden;

d. 4. 4. 86 erhält es 0,5 gr. Benzol in einer Gelatinekapsel;

d. 5. 4. 86. Die Urinmenge des betreffenden Tages wird mit Wasser bis auf 100 ccm. verdünnt, wovon 40 ccm. zur Untersuchung auf Karbolsäure mit 4 ccm. HCl versetzt und destilliert werden. Das Destillat beträgt mit Wasserzusatz 65 ccm. Hievon werden 5 ccm. mit Millons Reagens gekocht und geben sehr schwache

---

<sup>41)</sup> l. c.

<sup>42)</sup> Beiträge zur Lehre über die Entstehung des Indicans im Thierkörper. Diss. Königsberg 1878.

rötliche Färbung. In den übrigen 60 cem. zeigt sich auf Bromwasserzusatz ein sehr schwacher Niederschlag von Tribromphenol.

**d. 6. 4. 86.** Der Urin enthält sehr viel Schleim. Eine Probe auf Gallenfarbstoffgehalt fiel negativ aus. Die Indicanprobe war nur sehr schwach; jedoch färbte sich das Chloroform lebhaft rot, was auf die Anwesenheit von Skatol schliessen lässt

Der Rest des Urins wurde auf Phenol untersucht, also mit Salzsäure geschüttelt, filtriert und destilliert. Es geht viel Phenol über, dass mit Bromwasser gefällt und gewogen wird:

Tribromphenol 0,039.

Benzol wird also wie im Säugethierkörper zu Phenol oxydiert, letzteres mit  $H_2 SO_4$  gepaart

III. Versuche über Paarungen mit Glycuronsäure bei Hühnern sind bisher nicht veröffentlicht; ich habe mit Chloral und Kampher Versuche nach dieser Richtung hin angestellt.

## VI. Versuch.

**20. 3. 86.** Ein Huhn erhält 1,0 gr. Chloralhydrat in einer Gelatinekapsel; als es in Narkose versunken ist, wird ihm der Darm unterbunden. Der bis zum folgenden Tage entleerte Urin dreht nicht bemerkbar links, doch reduziert er Kupferoxyd. Da sich dies Verhalten nicht nur auf Urochloralsäure sondern auch auf Harnsäure und andere reduzierende Stoffe beziehen lässt, so wird der Urin abgedampft und mit heissem Alkohol extrahiert. Das Extrakt wird verdunstet und der Rückstand in Wasser aufgelöst. Im Polarisationsapparat untersucht zeigt die Lösung keine Ablenkung der Polarisationsebene. Der Urin des nächsten Tages wird

auch verdampft etc.; beide wässrige Lösungen vereinigt zeigen auch nicht die erwartete Linksdrehung, doch reduzieren sie sehr stark. — Die Flüssigkeit wird nun auf freies Chloral untersucht. Sie wird deshalb im Wasserbade auf 40° C. gebracht, stark alkalisch gemacht und das Ueberdestillierende in einer wenig Alkohol enthaltenden Vorlage aufgefangen. Durch das Ganze wird unter stetem Erwärmen eine halbe Stunde lang Luft geleitet, um die sich im Destillierkolben etwa entwickelnden Chloroformdämpfe in den Alkohol der Vorlage zu bekommen. Dann wird der Alkohol durch Zusatz von einem Tropfen Anilinöl und etwas Kalilauge auf Chloroform untersucht. Die erwärmte Flüssigkeit riecht nicht nach Isocyanphenyl.

## XII. Versuch.

**D. 30. 3. S6** wird einem Hahn der Darm unterbunden und das Thier erhält 0,3 gr. Chloralhydrat in einer Gelatine kapsel. Die gleiche Dosis wird ihm am **31. 3.** und **1. 4. S6** verabreicht. Am **2. und 3. 4. S6** erhält es 0,5 gr. Chloralhydrat. Im Ganzen sind ihm also 1,9 gr. der Substanz einverleibt. Jeden Abend wird der Urin abgedampft und mit Alkohol extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden verdunstet und der Rückstand in 32 cem. Wasser aufgelöst. Im Soleil-Ventzke'schen Apparat ergibt die durch Thierkohle entfärbte Lösung eine Linksdrehung von 2<sup>0</sup>/<sub>10</sub>. Mit Kali und Kupfersulfat erhält man sehr schöne Blaufärbung aber geringe Reduktion. Dagegen giebt die Flüssigkeit, nachdem sie einige Minuten mit Salzsäure erhitzt worden war, bei der Trommer'schen Probe eine intensive Reduktion.

Aus den beiden letzten Versuchen ergibt sich, dass Chloral nicht unverändert den Vogelkörper passiert,

sondern dass sich nach Einverleibung dieser Substanz im Urin ein Körper findet, der nach dem Erwärmen mit Salzsäure Kupferoxydin alkalischer Lösung reduziert und die Polarisationssebene nach Links ablekt, also höchst wahrscheinlich identisch ist mit der Urochloral-säure der Säugethiere.

### VIII. Versuch.

**D. 31. 5. 86.** Einem Huhn wird der Darm unterbunden und es erhält subcutan 0,3 gr. Campher in Form von oleum camphoratum.

**1. 6. 86.** Das Thier hat neben Urin viel faeces entleert; deshalb wird die Bauchwunde geöffnet und eine frische Ligatur um den Darm gelegt; ausserdem erhält es 0,6 gr. Campher. Am **2.. 3.. 4.. 5.. 7. und 8. 6. 86** erhält das Huhn je 1,2 gr. Campher im Ganzen also 8,1 gr. der Substanz. Der Urin wird wie gewöhnlich eingedampft, mit Alkohol extrahiert und die Extrakte vereinigt. Der Alkohol wird abgedampft und der zurückbleibende Syrup mit Wasser verdünnt. — Hievon wird eine Probe entnommen und mit Thierkohle entfärbt; die Flüssigkeit zeigt starke Linksdrehung circa 4<sup>0</sup>/<sub>10</sub>. Alkalisch gemacht löst sie Kupfersulfat und giebt beim Kochen geringe Reduktion. Wird die Flüssigkeit erst mit verdünnter Schwefelsäure und dann mit Kalilauge und schwefelsaurem Kupfer gekocht, so reduziert sie sehr stark.

Die Hauptmasse der wässrigen Lösung wird nach dem von Schmiedeberg und Meyer<sup>43)</sup> angegebenen Verfahren -- auf Camphoglycuronsäure (Glycuronsäureäther des Campherols C<sub>10</sub> H<sub>16</sub> O<sub>2</sub>) verarbeitet. Die Flüssig-

---

<sup>43)</sup> Zeitschr. f. physiol. chem. Bd. III. S. 422.

keit wird mit Bleiacetat und Ammoniak gefällt, der Niederschlag auf dem Filter gesammelt und mit etwas Wasser gewaschen. Hierauf wird der Niederschlag vom Filter in eine Schale gespritzt und mit kohlen-saurem Ammoniak so lange gekocht, bis ein weisser Niederschlag entsteht; dieser besteht aus kohlen-saurem Blei und wird abfiltriert. Das Filtrat wird dann lange unter Wasser-zusatz zur Verjagung des Ammoniak gekocht und all-mählich in längeren Zwischenräumen Baryumhydroxyd zugesetzt, bis befeuchtetes Lackmuspapier im Dampfe nicht mehr Ammoniak nachweist. Dann wird heiss fil-triert und durch das Filtrat ein Kohlensäurestrom bis zur neutralen Reaktion und, bis kein Niederschlag mehr entsteht, geleitet; dann wird filtriert, auf ein kleines Volumen eingedampft und hierzu Alkohol gegossen; da sich nichts ausscheidet, so wird noch ein Ueberschuss von Aether hinzugefügt. Es scheidet sich eine erst weisse, dann sich schnell zu einem bräunlichen Harz zusammenziehende Masse aus, die einige Tage unter Aether steht. Dann wird der Aether abgegossen und die Barytsalze in circa 40 ccm. Wasser gelöst; sie lösen sich schwer, etwas bleibt ungelöst. Ein Teil der Lö-sung wird mit Thierkohle entfärbt; es ergiebt sich eine --Drehung von  $6,6^{\circ}$ . Dann wird der Rest der Lösung (auf 70 ccm. verdünnt) mit 20 ccm. Salzsäure versetzt.

Eine hievon genommene Probe gekocht giebt sofort Kamphergeruch; es entsteht eine Trübung und eine Sub-stanz sublimiert am Reagenzglase empor. Niederschlag und Sublimat sind vollständig in Aether löslich. — Die Hauptmasse der Flüssigkeit wird nun am aufsteigenden Kühler gekocht. Nach zweistündigem Kochen ist die Flüssigkeit getrübt und dunkel gefärbt; sie enthält schwarze Massen. Sie wird mit Aether ausgeschüttelt,

der sich sehr stark färbt und abgegossen wird. Die wässrige Flüssigkeit wird weiter am aufsteigenden Kühler gekocht und abermals mit Aether ausgeschüttelt. Dies geschieht auch zum dritten Male. Dann werden die vereinigten Aetherauszüge mit Kalilauge geschüttelt, wodurch sie sehr stark entfärbt werden, später mit Wasser gewaschen und schliesslich der Aether abdestilliert; der letzte Rest wird in Bechergläse abdunsten gelassen. Es bleibt ein krystallinischer, gefärbter Rückstand von kampherähnlichem Geruch zurück. Derselbe wurde in heissem Wasser gelöst, von ausgeschiedenen gefärbten Flocken durch Filtrieren getrennt und nach dem Erkalten nochmals mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten desselben blieb ein farbloser Rückstand (circa 0,7 gr.), der beim Stehen im Exsiccator allmählich krystallisierte und mit dem von Schmiedeberg und Meyer beschriebenen Campherol in allen wesentlichen Eigenschaften übereinstimmte. Die Substanz hat einen schwach aromatischen Geruch, ist leicht sublimierbar, mit Wasserdämpfen flüchtig und in Wasser langsam löslich. Die wässrige Lösung dreht die Polarisationsebene nach rechts. Der Schmelzpunkt der wohl noch nicht ganz reinen Substanz lag bei  $183-185^{\circ}$  (ganz reines Campherol schmilzt nach Schmiedeberg und Meyer bei  $197-198^{\circ}$  C).

Die drei Mal am aufsteigenden Kühler gekochte Flüssigkeit, in der sich schwarze Massen ausgeschieden hatten, wird auf Glycuronsäure untersucht. Nachdem sie stark entfärbt ist, wird die Trommer'sche Probe angesetzt; sie ergiebt sehr starke Reduktion. Die Flüssigkeit dreht schwach rechts. Hiernach ist wohl der Schluss berechtigt, dass Campher im Organismus der Hühner ebenso wie bei Säugethieren zu Campherol oxydiert und

mit Glycuronsäure gepaart wird. — Auf die höchst schwierige Reindarstellung der Camphoglycuronsäuren selbst glaubten wir demnach verzichten zu dürfen.

IV. Versuche über die Entstehung von Mercaptursäure bei Hühnern.

### IX. Versuch.

Vier Hühner erhielten bei Fleischnahrung Brombenzol in Gelatine kapseln in täglichen Gaben von 1,0 gr. Im Ganzen wurden etwa 20 gr. Brombenzol verfüttert. Die Fütterung wurde von den meisten Thieren nur wenige Tage vertragen; es stellten sich diarrhoische Entleerungen ein, denen bald der Tod folgte.

Die Excremente wurden frisch mit Alkohol extrahiert, die gesammelten Extrakte von der ganzen Fütterungsreihe verdunstet und weiterhin nach demselben Verfahren verarbeitet, dessen sich Herr Professor Jaffe<sup>44)</sup> zur Darstellung der schwefelhaltigen Brombenzolderivate aus Hundeharn bediente. Der Rückstand der alkoholischen Lösungen wurden mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Aether extrahiert.

Nach Verdunsten des Aethers blieb eine braune ölige Substanz zurück, die mit Wasserdämpfen sich theilweise verflüchtigte und einen eigenthümlichen Geruch zeigte (vielleicht Bromphenol?). Aus der wässrigen Lösung, welche nach der Destillation mit Wasserdämpfen in der Retorte zurückblieb, gelang es in keiner Weise, — Krystalle zu gewinnen. Nach theilweiser Entfärbung mit Thierkohle entschied sich beim Erkalten der Lösung nichts aus. Es war somit sicher keine Bromphenylmercaptursäure vorhanden.

---

<sup>44)</sup> L. c

## X. Versuch.

Vier Hühner wurden bei Hafernahrung mit Brombenzol in täglichen Dosen von 1,0 gr. gefüttert. Im ganzen wurden 20,0 gr. Brombenzol gereicht. Die Excremente wurden in derselben Weise wie im vorigen Versuch verarbeitet. Das Resultat war das Gleiche. Eine Mercaptursäure liess sich aus dem Aetherextract nicht darstellen. —

Obgleich diese Fütterungsversuche noch öfter wiederholt werden müssen, so scheint doch jetzt schon mit grosser Wahrscheinlichkeit dargethan zu sein, dass die so merkwürdige Synthese des Brombenzols mit schwefelhaltigen Stoffwechselprodukten im Organismus der Hühner nicht zu Stande kommt.

Die Resultate vorstehender Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Eine Paarung von Benzoësäure und Glycocoll findet im Organismus der Hühner unter keiner Bedingung statt, auch nicht bei reichlich Glycocollbildender Nahrung: wie Lein, oder bei gleichzeitiger Darreichung von Glycocoll selbst.

2. Eingeführte Hippursäure wird grösstentheils unverändert, zum Theil als Benzoësäure ausgeschieden, aber nicht in Ornithursäure umgewandelt.

3. Paarungen mit Schwefelsäure, sowie mit Glycuronsäure finden bei Hühnern ebenso wie bei Säugethieren statt.

Dagegen scheint:

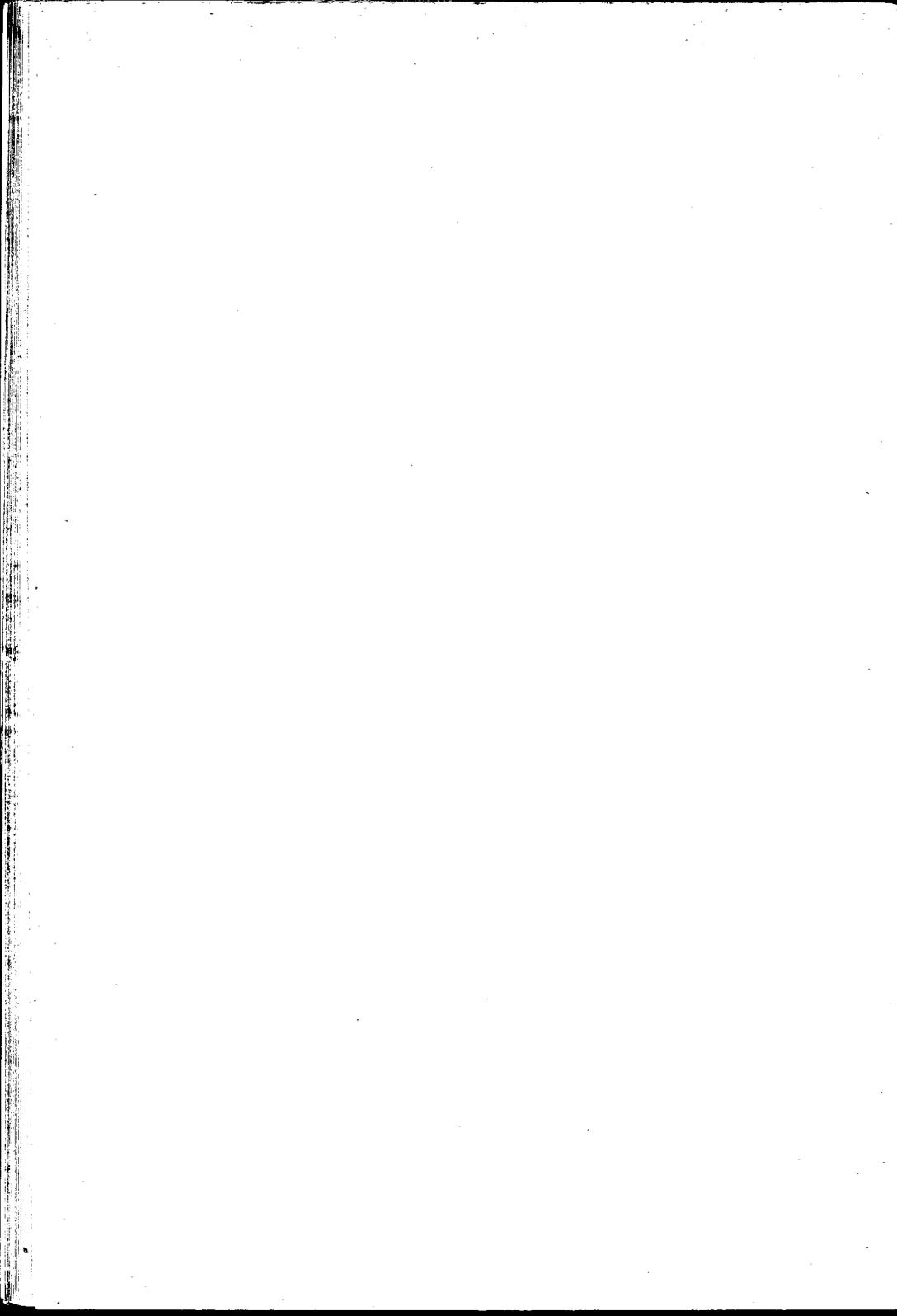
4. Die merkwürdige Synthese einzelner Benzolderivate mit schwefelhaltigen, dem Cystin verwandten Stoff-

wechselprodukten im Körper der Hühner niemals sich zu vollziehen.

Eine tabellarische Uebersicht der Synthesen im Vogelorganismus im Vergleich zu denen im Körper der Säugethiere stellt sich folgendermassen dar:

Gruppe	geht Synthesen ein	
	bei Säugethiere:	bei Vögeln:
I Benzoësäure etc.	mit Glycoëoll	mit Ornithin
II Benzol etc.	mit Schwefelsäure	mit Schwefelsäure
III Chloral etc.	mit Glycuronsäure	mit Glycuronsäure
IV Brombenzol etc.	mit einem Cystinderivat.	garnicht.

Die sich hier bietende Gelegenheit benutze ich gerne, um Herrn Professor Jaffe meinen wärmsten Dank auszusprechen für die Erlaubnis, die Hilfsmittel des hiesigen Laboratoriums für medizinische Chemie benutzen zu dürfen, sowie für die freundliche Unterstützung, die er mir während meiner Arbeit hat angedeihen lassen.



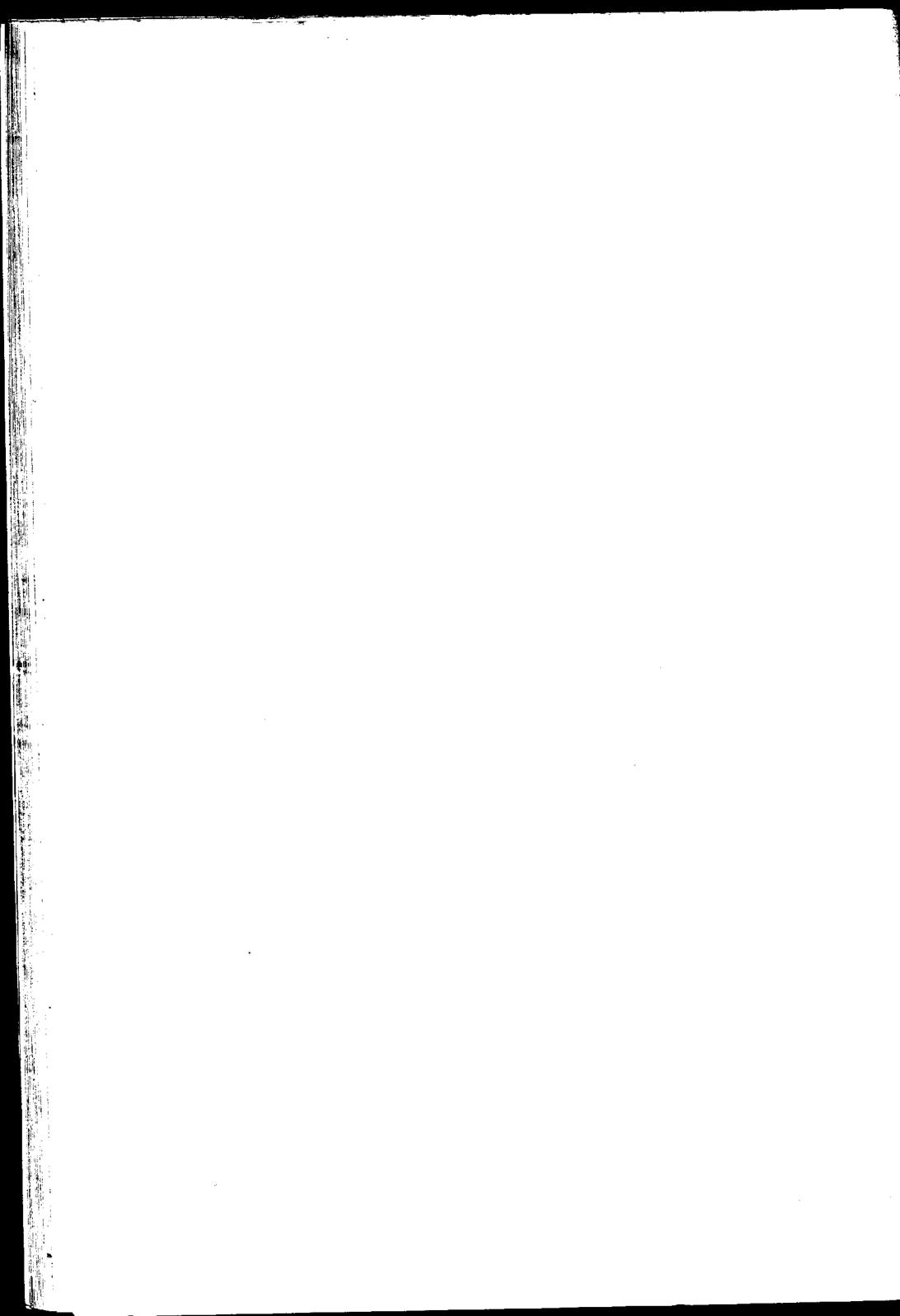
## Vita.

Ich, Immanuel, August, Paul Bongers wurde am 28. Juli 1862 zu Königsberg in Preussen geboren. Von Ostern 1869 bis Ostern 1871 besuchte ich die Vorschule, bis Ostern 1882 das Gymnasium des Königl. Friedrichs-Collegiums zu Königsberg. Hierselbst habe ich sodann von October 1882 bis Michaelis 1886 an der Königl. Albertus-Universität Medicin studiert. Ostern 1884 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im März 1887 die ärztliche Staatsprüfung, das Examen rigorosum am 20. December 1887. Während meiner Studienzzeit habe ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privatdocenten besucht:

**Albrecht, Baumgarten, Blochmann, Burow (†), Dohrn, Falkson, Hertwig, Jacobson, Jaffe, Langendorff, Laudien, Lossen, Merkel, Münster, Naunyn, Neumann, Pape, Petruschky, Schneider, Schönborn, Schreiber, Schwalbe, Stetter, Treitel, Vossius, v. Wittich (†).**

Allen diesen verehrten Herren Lehrern, ganz besonders Herrn Geheimrath v. Wittich (†), Herrn Professor Langendorff und Herrn Professor Jaffe sage ich meinen besten Dank.

---



## Thesen.

---

1. Es giebt nur eine myelogene Leukhaemie.
  2. Nephritikern die Eiweisskost zu verkürzen, ist irrationell.
-

1533



15332

1533