

Ueber die Entstehung von Kresolen bei der Fäulniss.

Von E. Baumann und L. Brieger.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Institutes zu Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 8. Februar 1879.)

Die Abstammung der Phenolschwefelsäure im Thierkörper ist durch den Nachweis, dass Phenol bei der Fäulniss der Eiweisskörper gebildet wird¹⁾ und dass dasselbe im Darminhalte sich vorfindet²⁾, festgestellt worden. Die Entstehung der Kresolschwefelsäuren, welche im Pferdeharn in viel reichlicherer Menge als die Phenolschwefelsäure vorkommen, ist bis jetzt völlig unaufgeklärt geblieben. In beträchtlicher Menge enthält der Pferdeharn regelmässig das Kaliumsalz der Parakresolschwefelsäure, welches leicht in reinem Zustande daraus gewonnen werden kann³⁾. Von C. Preusse⁴⁾ ist der Nachweis geführt worden, dass neben derselben auch die Orthokresolschwefelsäure im Pferdeharn in geringerer Menge vorkommt. Ob auch Spuren der Metakresolverbindung sich in demselben finden, hat Preusse nicht mit Bestimmtheit entscheiden können.

Ueber die Natur der im Menschenharn mit Schwefelsäure gepaart enthaltenen Phenole, welche bei der Destillation mit Salzsäure übergehen und Fällungen mit Bromwasser geben, liegen noch keine Untersuchungen vor. Nur Salkowski⁵⁾ hat die Vermuthung ausgesprochen, dass auch im Menschenharn zuweilen Kresolverbindungen vorkommen dürften, weil die Fällungen des Destillates in manchen Fällen nicht reines Tribromphenol geliefert hatten.

¹⁾ Diese Zeitschrift, I, p. 60.

²⁾ L. Brieger, Ber. d. d. chem. Ges. 10, 1027.

³⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 9, 1389.

⁴⁾ Diese Zeitschrift, II, 355.

⁵⁾ Centralbl. d. med. Wissensch., 1876, p. 878.

Es schien uns nun zunächst von Interesse, festzustellen, ob die Kresole bei der Fäulniss von Eiweiss vielleicht gleichzeitig mit Phenol gebildet werden. Zu diesem Zwecke liessen wir mehrere Pferdelebern mit Schlamm und Wasser in der von dem einen von uns beschriebenen Weise ¹⁾ faulen, und destillirten die gefaulten Massen, so lange das saure Destillat mit Bromwasser sich trübte. Die Destillate wurden mit Aether ausgeschüttelt; der Rückstand nach Verdunsten des Aethers wurde mit Aetznatron so lange gekocht, als noch flüchtige Produkte, Indol, Skatol u. a. entwickelt wurden. Alsdann wurde das Natrium an Kohlensäure gebunden und die Lösung wieder mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abdestilliren des Aethers hinterblieb ein in Wasser schwerlösliches gelbes Oel, welches alle flüchtigen neutralen Phenole, getrennt von Säuren und Basen, enthalten musste.

Zur Prüfung auf einen Gehalt an Kresolen wurden 1—2 gr. dieses Oeles mit Kali geschmolzen. Die wässerige Lösung der Schmelze wurde mit Kohlensäure behandelt und mit Aether ausgeschüttelt, zur Entfernung von unzersetztem «Phenol». Die so gereinigte wässerige Lösung wurde nun mit Schwefelsäure angesäuert und wieder mit Aether geschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterblieben mehrere Decigramme krystallinischer, noch gelblich gefärbter Säure. Durch Extrahiren derselben mit warmem Chloroform wurden daraus Spuren einer Säure erhalten, die alle Eigenschaften der Salicylsäure zeigte.

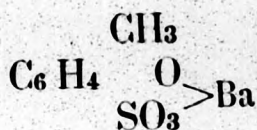
Der in Chloroform unlösliche grössere Theil wurde mit wenig Wasser umkrystallisirt. Die so erhaltene Säure zeigte alle Eigenschaften der Paroxybenzoësäure. 0,136 gr. der so erhaltenen lufttrockenen Säure verloren beim Erhitzen auf 110° 0,0152 gr. Wasser = 11,2 %. Die krystallisirte Paroxybenzoësäure $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{COOH} \end{matrix} + H_2O$ verlangt 11,6 % Wasser. Der Schmelzpunkt wurde bei 208—209° beobachtet, der der reinen Säure liegt bei 210°. — Die Ausbeute an Salicylsäure betrug

¹⁾ Dieses Heft, p. 00.

weniger als den zehnten Theil von der zugleich gewonnenen Paroxybenzoësäure. Metoxybenzoësäure konnte in der Schmelze nicht aufgefunden werden. Es ist somit nachgewiesen, dass bei der Fäulniss von Eiweiss Ortho- und Parakresol, und zwar vorwiegend das letztere, gebildet werden.

Nach der Ausbeute an Oxybenzoësäuren zu schliessen, war der Gehalt des aus den gefaulten Massen gewonnenen Oeles an Kresolen so erheblich, dass sich uns die Frage aufdrängte, ob in demselben das eigentliche Phenol überhaupt enthalten sei. Wir konnten diese Frage auf folgende Weise beantworten:

Eine grössere Menge (ca. 3 gr.) des Phenolgemenges wurde mit dem gleichen Volumen concentrirter Schwefelsäure eine Stunde lang im Wasserbade erwärmt. Aus den beiden Kresolen entsteht dabei je eine Sulfosäure, aus Phenol die Parasulfosäure desselben. Diese 3 Säuren liessen sich von einander trennen; die Barytsalze derselben wurden in concentrirter Lösung mit gesättigtem Barytwasser im Ueberschuss versetzt, dadurch wird die Parakresolsulfosäure in einer basischen Verbindung, welche von Engelhardt und Latschinoff ¹⁾ beschrieben ist,



fast vollkommen ausgefällt, während die Barytsalze von Orthokresol- und Paraphenol-Sulfosäure in Lösung bleiben.

Der Niederschlag wurde mit Barytwasser gewaschen, in Wasser zertheilt und mit Kohlensäure zerlegt. Die vom kohlen-sauren Baryt abfiltrirte Lösung gab beim Verdunsten wasserfreie Krystalle von vollkommen reinem parakresolsulfosaurem Baryum.

0,4777 gr. des Salzes gaben 0,2156 gr. $\text{Ba SO}_4 = 26,6\%$ Ba. Die Rechnung verlangt $26,8\%$ Ba.

Die von der basischen Barytverbindung abfiltrirten, in Lösung gebliebenen Salze wurden in die Kaliumverbindungen übergeführt. Beim Verdunsten der neutralen Lösung der-

¹⁾ Jahresber. ges. Chem., 1869, p. 447.

selben krystallisirte zuerst ein Salz in verlängerten sechsseitigen Tafeln, das durch Waschen mit verdünntem Alkohol von der Mutterlauge befreit wurde. Dasselbe war wasserfrei und zeigte die Eigenschaften des paraphenolsulfosauren Kaliums. Die Lösung desselben gab mit Eisenchlorid eine rothviolette Färbung, während die kresolsulfosauren Salze eine rein blaue Färbung mit Eisenchlorid zeigen. Die Schwefelbestimmung ergab:

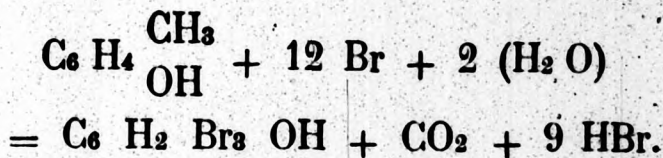
gef.	ber.
S 15,4 %.	15,1 %.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass bei der Fäulniss der Eiweisskörper neben Parakresol und Orthokresol auch Phenol gebildet wird. Es ist damit ein Verständniss gegeben auch für das Vorkommen von kresolschwefelsauren Salzen im Pferdeharn, und es ist danach wahrscheinlich, dass Kresolschwefelsäuren auch im Menschenharn vorkommen.

Die Mengen, in welchen diese Substanzen bei der Fäulniss gebildet werden, entsprechen ungefähr den Verhältnissen, in welchen sie bei der Destillation von angesäuertem Pferdeharn gewonnen werden.

Zum Nachweis und zur Bestimmung des «Phenols», das durch Fäulniss von Eiweiss erhalten war, ist bisher meist die Fällung mit Bromwasser benutzt worden. Der eine von uns hat aus solchen Fällungen reines Tribromphenol gewonnen ¹⁾. Schon früher hatte Hoppe-Seyler aus dem Destillate von angesäuertem Pferdeharn durch Fällen mit Bromwasser einen krystallinischen Niederschlag von den Eigenschaften des Tribromphenols erhalten. Diese Angaben stehen scheinbar in Widerspruch mit der Thatsache, dass in beiden Fällen vorwiegend Parakresol vorgelegen hatte. Gleichwohl sind sie vollkommen richtig. Das Parakresol verhält sich nämlich gegen Bromwasser in ganz ähnlicher Weise wie die Paroxybenzoësäure: es liefert unter Abspaltung von Kohlensäure Tribromphenol. Der Vorgang kann durch folgende Gleichung ausgedrückt werden:

¹⁾ Diese Zeitschrift, I, p. 60.



Wir verdanken der Freundlichkeit des Herrn F. Tiemann eine kleine Quantität reinen Parakresols (Schm. p. 39^o), mit welchem wir folgenden Versuch anstellten: Eine gesättigte wässerige Lösung desselben wurde mit Bromwasser bis zur starken Gelbfärbung in einen Kolben versetzt, der dadurch annähernd gefüllt war. Als der Niederschlag krystallinisch zu werden begann, wurde durch den auf 40^o erwärmten Kolben kohlensäurefreie Luft geleitet, die dann durch ein vorgelegtes Gefäss mit Barytwasser treten musste. In kurzer Zeit bildete sich in letzterem ein reichlicher Niederschlag von kohlensaurem Baryt. Die aus dem Parakresol gewonnene Bromverbindung wurde in Ammoniak gelöst, filtrirt und mit Salzsäure wieder abgeschieden. Die so gereinigte Substanz schmolz bei 90^o. — 0,1853 gr. Substanz gaben 0,307 gr. Ag Br = 72,15 % Br. Tribromphenol verlangt 72,5 % Br.

Bei den Phenolbestimmungen im Destillate von angesäuertem Menschenharn bemerkt man nach Zusatz von Bromwasser fast immer eine schwache Gasentwicklung; dieselbe kann zum Theil bedingt sein von vorhandenem Parakresol, zum Theil ist sie aber auch durch andere flüchtige Verbindungen verursacht.

Das Orthokresol gibt mit überschüssigem Bromwasser eine Trübung, aus der sich bald eine bräunliche halbflüssige Bromverbindung abscheidet. Bei Fällungen von Destillaten angesäuerten Harns mit Bromwasser hat das erwartete Tribromphenol häufig eine etwas schmierige Beschaffenheit und einen viel zu niederen Schmelzpunkt; es ist möglich, dass in solchen Fällen ein grösserer Gehalt des Destillats an Orthokresol vorliegt; es können aber auch andere Substanzen, fette Säuren oder Bildung von Bromoform eine Verunreinigung des Tribromphenols bewirken.

Die Auffindung des Phenols unter den Produkten von gefaultem Eiweiss hatte direkt zu der Vermuthung geführt,

dass seine Bildung in irgend einer Beziehung zu einem früher auftretenden Zersetzungsprodukte von Eiweiss, dem Tyrosin, stehen müsste. Die Versuche aus Tyrosin durch geringe Mengen von faulendem Pancreas Phenol zu erzeugen, hatten damals zu keinem Resultate geführt.¹⁾ Dagegen hatten Fütterungsversuche mit Tyrosin beim Menschen eine erhebliche Zunahme der Phenolschwefelsäure im Harn ergeben²⁾, wodurch jedenfalls die Möglichkeit der Entstehung von «Phenol» aus Tyrosin im Thierkörper erwiesen war.

Auf Veranlassung des einen von uns hat Hr. Th. Weyl die Fäulnissversuche mit Tyrosin wieder aufgenommen und es ist ihm geglückt, unter Anwendung bestimmter Verhältnisse durch Fäulniss (bei gehindertem Luftzutritt), eine Abspaltung von «Phenol» aus Tyrosin zu erzielen. Dieses Phenol gibt mit Bromwasser eine krystallinische Verbindung die erst über 93° schmilzt und mit Schwefelsäure eine Sulfosäure, deren Barytsalz in Wasser ziemlich schwer löslich ist. Seine Lösung gibt mit Eisenchlorid eine tiefblaue Färbung. Dieses Phenol ist also nicht C_6H_5OH und wie es scheint auch nicht Parakresol, sondern vielleicht ein Homologes desselben, aus welchem Kresol und Phenol erst in zweiter Linie gebildet werden.

Wenn sich danach einfache Beziehungen zwischen dem Auftreten von Parakresol und Phenol zum Tyrosin ergeben, so bleibt das Vorkommen von Orthokresol unter den Fäulnissprodukten immer noch unaufgeklärt.

Wir glauben aber aus den bisherigen Erfahrungen über die Bildung von Phenolen bei der Fäulniss der Eiweisskörper schliessen zu dürfen, dass alles Phenol und Kresol, welches im Harne mancher Pflanzenfresser in so reichlicher Menge als Aetherschwefelsäure sich vorfindet, normal aus den im Darm faulenden Eiweisskörpern gebildet wird, und dass die Art der Nahrung nur insoferne einen Einfluss auf die Bildung derselben hat, als durch sie mehr oder weniger

¹⁾ Diese Zeitschrift. I, 60.

²⁾ L. Brieger, id., II, 241.

günstige Verhältnisse für die Fäulnis im Darne geschaffen werden.

Frühere Versuche des einen von uns, in der Pflanzennahrung von Thieren ausser dem Eiweisse Stoffe zu finden, welche mit dem Auftreten von Kresolschwefelsäure in dem Harn derselben in Beziehung zu bringen wären, wie dieses für den Nachweis der Abstammung der Brenzcatechins im Thierkörper Preusse¹⁾ gelungen ist, haben stets ein negatives Resultat ergeben. Auf der anderen Seite sind die grossen Mengen von «Phenol», welche Odermatt²⁾ und der eine von uns³⁾ aus Eiweiss gewonnen haben, ausreichend auch für die Erklärung des reichlichen Vorkommens der Phenol- und Kresolschwefelsäuren im Pferdeharn.

¹⁾ Diese Zeitschrift II. p. 355.

²⁾ Zur Kenntniss der Phenolbildung, Inauguraldissert. Bern 1878. Odermatt sagt in seiner Arbeit, meine Angaben über das reichliche Vorkommen von Phenol in Flüssigkeiten, welche viel Indol enthalten hatten, seien unrichtig. Dieselben sind vollkommen richtig, und Odermatt führt in einer Tabelle selbst solche Fälle auf. Den Schluss, dass immer viel Phenol neben viel Indol gebildet werden müsste, den mir Odermatt offenbar zuschreibt, habe ich aus meinen damaligen Untersuchungen nicht gezogen.

Baumann.

³⁾ Brieger, 1. dieses Heft.