

Ueber die flüchtigen Phenole, deren Aetherschwefelsäuren im menschlichen Urin vorkommen.

Von Dr. L. Brieger.

Assistenzarzt der medicinischen Universitätsklinik zu Berlin.

(Aus der chem. Abtheilung des physiolog. Instituts in Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 10. April.)

In den Destillationsprodukten des mit Schwefelsäure angesäuerten Kuhharns wies **Staedeler**¹⁾ neben dem Phenol einen diesem nahestehenden öligen Körper nach, den er Taurylsäure nannte und dem er die Formel $C_7 H_8 O$ zusprach. **Engelhardt** und **Latschinoff**²⁾ vermutheten die Identität dieser Säure mit dem von ihnen künstlich dargestellten α -Kresol, die später durch die Untersuchungen **Baumann's**³⁾ bestätigt wurde, dem es gelang, aus dem Pferdeharn phenolschwefelsaures und kresolschwefelsaures Kalium darzustellen. Später zeigte **Preusse**⁴⁾, dass neben dem Parakresol noch geringe Mengen von Orthokresolschwefelsäure und vielleicht auch von Metakresolschwefelsäure im Pferdeharn vorkommen.

Die Entstehung und das Vorkommen flüchtiger Phenole fand eine Erklärung in dem Auftreten derselben bei der Eiweissfäulniss⁵⁾ und durch den Nachweis derselben Substanzen im Darminhalte⁶⁾. Vor Kurzem haben **Baumann**

¹⁾ Annalen d. Chemie u. Pharmacie, 77, p. 17 ff.

²⁾ Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. 1869, p. 447.

³⁾ Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876, p. 1389 u. Pflüger's Archiv, Bd. XIII.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. II, p. 355.

⁵⁾ **Baumann**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellschaft, Band X, pag. 685.

⁶⁾ **Brieger**, Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. X. p. 1027, und Journal für prakt. Chemie [2] 17, p. 134, und Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. III, p. 147.

und ich¹⁾ dargethan, dass die bei der Eiweissfäulniss auftretenden flüchtigen Phenole im Wesentlichen identisch sind mit den bei der Destillation von Pferdeharn mit Salzsäure übergehenden flüchtigen Phenolen. Wir haben daraus geschlossen, dass die Entstehung derselben im Allgemeinen auf eine fermentative Zersetzung von Eiweiss, bezw. Tyrosin zurückzuführen sei. Von letzterem ist in der That durch Weyl²⁾ gezeigt worden, dass es bei der Fäulniss unter gewissen Umständen Parakresol bildet.

Für diese Auffassung der Entstehung der flüchtigen Phenole im Thierkörper war es noch erwünscht, auch die Zusammensetzung der im menschlichen Harne als Aetherschwefelsäuren erhaltenen flüchtigen Phenole kennen zu lernen, insbesondere mit Rücksicht auf die zeitliche Vermehrung bei gewissen Krankheiten³⁾ (Carcinoma ventriculi, septischen Zuständen, gewissen Infektionskrankheiten, wie Erysipelas, Scarlatina etc.) Ueber die Natur der im menschlichen Harne enthaltenen Aetherschwefelsäuren flüchtiger Phenole liegen bis jetzt Untersuchungen nicht vor. Es war nicht daran zu denken, aus normalem menschlichen Harn für die Untersuchung hinreichende Mengen zu gewinnen. Dieser Zweck konnte nur erreicht werden, durch Verarbeitung von Harn von Patienten, die an Krankheiten litten, welche mit Steigerung der Phenolausscheidung einhergehen. Selbstverständlich wurde darauf geachtet, dass derartigen Leuten während dieser Zeit ausser der gewöhnlichen Krankenkost keinerlei aromatischen Produkte, sondern nur indifferente Substanzen verabfolgt wurden.

Es wurden viele Hundert Liter Menschenharn auf dem Wasserbade eingedampft und dann mit concentrirter Salzsäure destillirt; das Destillat mit Aether ausgeschüttelt, der Aether verjagt und der Aetherrückstand mit Aetzkali destillirt bis keine öligen Tropfen mehr übergingen. Die Trennung der Phenole vom Aetzkali geschah durch Destillation mit

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, p. 149.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, p. 312.

³⁾ Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. II, p. 241.

verdünnter Schwefelsäure. Durch Aussalzen wurden dann die Phenole aus dem Wasser möglichst ausgeschieden, über Chlorcalcium getrocknet und rektificirt. Eine Fraktion wurde bei $194 - 195^{\circ}$ C., eine andere zwischen $195 - 200^{\circ}$ C. aufgefangen. Die bei $194 - 195^{\circ}$ C. siedende Portion, ca. 6 gr., wurde mit concentrirter Schwefelsäure versetzt, nach 24 Stunden mit Barytwasser neutralisirt, Kohlensäure hindurchgeleitet, um den überschüssigen Baryt zu entfernen, und vom kohlensauren Baryt abfiltrirt. Aus der Lösung wurde durch gesättigtes Barytwasser ein basisches Salz' in kleinen Krystallen ausgefällt. Die davon abfiltrirte Flüssigkeit wurde durch Einleiten von Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit und dann zur Trockene verdampft, wobei ein schlecht krystallisirendes, leicht lösliches Barytsalz zurückblieb. Die Lösung dieses Salzes gab mit Eisenchlorid eine röthliche Färbung wie phenolsulphosauren Baryt. Die Barytbestimmung gab etwas höheren Werth als dem phenolsulphosaurem Salze entspricht, während die C- und H-Bestimmung niedrigere Zahlen ergab. Es scheint demnach, dass dieses Salz aus einem Gemenge von phenolsulfosauren und phenoldisulfosauren Baryt bestand.

Der mit Barytwasser gewaschene, krystallinische Niederschlag des basischen Salzes wurde in Wasser vertheilt, mit Kohlensäure zerlegt, auf dem Wasserbade erhitzt, vom kohlensauren Baryt befreit und dann zur Krystallisation verdunstet. Das Krystallwasser entwich bei 110° C. Die Analyse ergab Werthe, die für kresolsulfosauren Baryt stimmten.

	gefunden			$C_6 H_4$ $\begin{matrix} CH_3 \\ (Ba)SO_4 \end{matrix}$
	I.	II.	III.	verlangt.
C	32,36	—	—	32,8
H	2,93	—	—	2,7
Ba	—	26,9	26,6	26,8

Mit Eisenchlorid färbte sich eine Lösung dieses kresolsulfosauren Baryts schön blau. Aus der Fällbarkeit des Barytsalzes durch überschüssiges Barytwasser und der Unlöslichkeit des basischen Salzes geht mit Sicherheit hervor, dass

diese Sulfosäure mit der von Engelhardt und Latschinoff entdeckten Parakresolsulfosäure identisch ist.

Um zu prüfen, ob ausser Parakresol noch isomere Phenole in dem Phenolgemisch enthalten sein würden, habe ich die 2. bei 195—200° C. gewonnene Fraktion, ca. 2 gr. mit 10 gr. Kali geschmolzen, mit verdünnter Schwefelsäure behandelt, filtrirt und mit Aether extrahirt.

Der Aetherrückstand wurde mit Chloroform behandelt, nach dessen Verdunsten Spuren einer Säure hinterblieben, die nicht krystallisirt erhalten werden konnte. Ihre Lösung zeigte die Reaction der Salicylsäure. Es ist damit nachgewiesen, dass Orthokresol jedenfalls nur in Spuren im Harn vorhanden war.

Der Aetherrückstand wurde in viel Wasser aufgenommen mit wenig Bleiacetat versetzt, wodurch alle fremden Beimengungen gefällt wurden, filtrirt, Schwefelwasserstoff durchgeleitet, dann erhitzt und das Filtrat verdunstet. Es krystallisirte eine Säure heraus, die bei 210° C. schmolz und ein Molekül Krystallwasser enthielt. Ihre Analyse ergab gut übereinstimmende Werthe für Paraoxybenzoësäure:

		$C_6 H_4 \begin{matrix} OH \\ COOH \end{matrix}$
	gefunden	verlangt
C	60,9	60,86
H	4,7	4,34

Auch das Verhalten dieser Säure gegen Eisenchlorid mit dem es einen gelben im Ueberschuss löslichen, sowie gegen Bromwasser mit dem es gleichfalls einen gelben, im Ueberschuss aber unlöslichen Niederschlag gab, bewiesen auf das Unzweideutigste, dass diese Säure Paraoxybenzoësäure war.

Es ist somit festgestellt, dass die Hauptmenge der flüchtigen Phenole des menschlichen Harns aus Parakresol besteht. Phenol kommt darin nur in geringer Menge und Orthokresol wahrscheinlich nur in Spuren vor.

Oben habe ich erwähnt, dass bei der Destillation des an die Phenole gebundenen Kali ölige Tropfen übergingen.

Schon Hoppe-Seyler¹⁾ gibt an, dass im Pferdeharn neben dem Phenol flüchtige kampherartige Körper sich vorfinden. Ich habe nun dieses aus Menschenharn gewonnene Oel, soweit der Vorrath reichte, etwas genauer studirt; dieses leicht flüchtige Oel ist von hellgelber Farbe und angenehm pfeffermünzähnlichem Geruche, erstarrt nicht und ist durch keines der bekannten Fällungsmittel in krystallinischer Form zu bringen. Es ist specifisch leichter als Wasser, auf dem es in Tropfen herumschwimmt. Einige mit einer feinen Pipette abgehobene Tropfen mit Natrium geschmolzen, geben mit Eisenvitriol und Salzsäure Berliner Blaufärbung. Dieser Körper ist also N-haltig. Er ist unlöslich in Alkalien, und lässt mit verdünnter und concentrirter Salpetersäure einen weissen, amorphen Niederschlag ausfallen, der sich im Ueberschuss der Säuren wieder löst. Mit rauchender Salpetersäure, concentrirter Schwefelsäure, Millon's Reagenz färbt er sich roth. Charakteristisch ist sein Verhalten gegen Salzsäure, die im Ueberschuss eine schöne rothe Färbung desselben erzeugt, die sich alsbald in ein schönes Blau umwandelt, das an die Farbenerscheinung erinnert, die beim Erhitzen von Eiweiss mit Schwefelsäure entsteht. Nach einiger Zeit schwindet dieser blaue Farbenton, um einem schmutzigen Violett zu weichen. Bromwasser ruft mit diesem Körper einen harzigen Niederschlag hervor. Essigsäure oder Eisenchlorid vermögen nicht diesen Körper sichtbar zu verändern.

Geringe Mengen davon einem Kaninchen unter die Haut injicirt, stören dessen Wohlbehagen nicht im Geringsten.

¹⁾ Handbuch der physiol.- und pathol.-chemischen Analyse 1875, pag. 109.