

Ueber das Verhalten von Phenoläthern im Thierkörper.

Von Dr. **Albrecht Kossel**,

Assistent am physiologisch-chemischen Institut zu Strassburg.

(Der Redaktion übergeben den 15. Juni.)

Nach Einführung von Phenetol und Anisol in den Thierkörper treten im Harn — neben andern nicht näher untersuchten Producten — zwei Körper auf, die unter die Reihe der von Musculus und von Mering¹⁾, Jaffé²⁾, Schmiedeberg und Meyer³⁾ studirten Stoffwechselprodukte gehören.

In Folgendem sind die Resultate mitgetheilt, die bei der Untersuchung des nach Phenetolfütterung gelassenen Harns gewonnen wurden. Ich hoffe diese Mittheilung binnen Kurzem durch die Beschreibung eines ähnlichen aus dem Anisol entstehenden Körpers ergänzen zu können.

Das Phenetol⁴⁾ wurde Hunden von 6,5 und 9,3 Kilo Körpergewicht in Dosen von 8—10 Ccm. durch die Schlundsonde beigebracht und der in den nächsten 24 Stunden gelassene Harn gesammelt. Als Vergiftungserscheinung bemerkt man ein Zittern des ganzen Körpers, besonderes der Nackenmuskulatur, zuweilen stellen sich Durchfälle ein. Nach stärkeren Dosen (beim Anisol in einem Falle schon nach 8 Ccm.) treten langdauernde Krämpfe auf.

Der Harn färbt sich an der Luft bald dunkel und enthält die Schwefelsäure in gebundener Form. Derselbe lieferte

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. VIII, p. 622.

²⁾ Diese Zeitschrift II, p. 47.

³⁾ Diese Zeitschrift III, p. 422.

⁴⁾ Von C. A. F. Kahlbaum (Berlin) bezogen.

bei der Destillation mit Säuren kein Phenol, sondern andere der aromatischen Reihe angehörige, nicht näher untersuchte Körper.

Das Hauptprodukt der Umwandlung des Phenetols wird in folgender Weise erhalten. Der eingedämpfte Harn wird mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdestilliren des Aethers erstarrt unter günstigen Bedingungen das Extrakt im Laufe von 8 Tagen zu warzenförmigen Krystallen, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol in reinem Zustande erhalten werden. Auf diese Weise wird eine lockere, leicht pulverisirbare, weisse Masse gewonnen, die in Wasser und Alkohol leicht, in Aether schwer löslich ist. Dieser Körper ist eine stickstofffreie Säure, ich schlage für dieselbe den Namen Chinäthonsäure vor. Dieselbe dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach links, die Linksdrehung beträgt ungefähr 63° für das Natriumlicht. Fügt man zu einer alkalischen Lösung der Säure Kupfersulfat, so bleibt das Kupferoxyd in Lösung, wird indess beim Kochen nicht reducirt.

Die Elementaranalyse gab folgende Werthe, die mit der Formel $C_{14}H_{18}O_9$ übereinstimmen.

	gefunden	berechnet
C	50,91	50,91
H	5,62	5,54

Die Versuche ein für die Analyse geeignetes Salz dieser Säure darzustellen, stiessen auf bedeutende Schwierigkeiten.

Zur Gewinnung des Baryumsalzes wurde das alkoholisch-ätherische Extrakt des eingedampften und angesäuerten Harns in Wasser gelöst und dann mit einem Ueberschuss von Baryumcarbonat eingedampft (oder mit Barytwasser und dann mit Kohlensäure behandelt) vom überschüssigen kohlensauren Baryt durch Filtration befreit, das eingeengte Filtrat mit Alkohol versetzt. Es bildet sich ein Niederschlag, der beim Sieden der alkoholischen Lösung grösstentheils in Lösung geht. Die Flüssigkeit wird heiss filtrirt, beim Erkalten scheidet sich der chinäthonsaure Baryt als amorpher (selten und undeut-

lich krystallinischer) Niederschlag ab. Das Barytsalz wird durch abermaliges Lösen in heissem Spiritus und Wiederauscheiden beim Erkalten gereinigt. Aus wässriger Lösung krystallisirt dasselbe beim langsamen Verdunsten bisweilen in sternförmig gruppirtten Nadeln. Eine grössere Zahl von Barytbestimmungen und Elementaranalysen der so gereinigten Präparate zeigte, dass dies Salz mehr Baryt enthält als der Formel $(C_{14}H_{17}O_9)_2Ba$ entspricht. Fügt man zu einer wässrigen Lösung der Säure Barytwasser, so fällt ein flockiger Niederschlag aus, der sich durch Hindurchleiten von Kohlensäure in Lösung bringen lässt. Es scheint hiernach, als ob die Säure im Stande ist, zwei Reihen von Salzen zu bilden. Die durch Sättigung mit Baryumcarbonat erhaltene Verbindung ist höchst wahrscheinlich eine Mischung des sauren mit einer geringeren Menge des neutralen (oder eines basischen) Salzes. Die Analysen führten ferner zu dem Schluss, dass beim Erhitzen auf 150° ein Zusammentritt zweier Molecüle der Säure unter Elimination eines Molecüles Wasser stattfindet¹⁾.

Aus dem beschriebenen Barytsalz lässt sich durch Hinzufügen von Schwefelsäure unter Vermeidung eines Ueberschusses die freie Säure leicht darstellen, es gelang indess nie, dieselbe jetzt wiederum zur Krystallisation zu bringen.

Dieselbe liefert jedoch ein schön krystallisirendes Kaliumsalz, wenn man ihre wässrige Lösung mit kohlen-saurem Kali bis zur Trockne eingedampft und mit absolutem Alkohol auskocht. Das alkoholische Extract wird heiss filtrirt, aus dem Filtrat scheidet sich beim Erkalten das Salz in langen, dünnen, sternförmig gruppirtten, rein weissen Nadeln aus. Weitere Quantitäten werden nach dem Abdestilliren des Alkohols erhalten. Das Salz ist sehr leicht in Wasser löslich

¹⁾ $2 C_{14} H_{17} O_9 = C_{28} H_{34} O_{17} + H_2 O$. Setzt man bei der Berechnung der Analysen statt des Baryts die äquivalente Menge Wasserstoff ein, so ergibt sich im Mittel von 4 gut übereinstimmenden Analysen:

	gefunden	berechnet für $C_{28} H_{34} O_{17}$
C	52,42	52,33
H	5,25	5,3

und stark hygroskopisch. Da dasselbe trotz dreimaligen Umkrystallisirens aus Alkohol noch immer einen zu hohen Werth für das Kalium lieferte (gefunden 11,77; 12,04; berechnet für $C_{14}H_{17}O_9K$: 10,6), so war auch hier eine geringe Beimengung des neutralen Salzes vorzusetzen.

Es gelang diese Verunreinigung bei der Darstellung des Silbersalzes herauszuschaffen. Wird eine ziemlich concentrirte Lösung des Kaliumsalzes mit einem Ueberschuss einer wässerigen Silbernitratlösung versetzt, so entsteht sofort ein weisser Niederschlag, der die geringere Menge des entstandenen Silbersalzes enthält. Derselbe wird schnell abfiltrirt: aus dem Filtrate scheidet sich im Vacuum unter Lichtabschluss im Laufe der nächsten 24 Stunden die Hauptmenge des Silbersalzes in kleinen, weissen Nadeln aus, welche die der Formel $C_{14}H_{17}O_9Ag$ entsprechende Zusammensetzung haben. Dieselben lieferten bei der Analyse folgende Zahlen:

	Gefunden		Berechnet für $C_{14}H_{17}O_9Ag$
C	38,1	38,66	38,4
H	4,03	4,13	3,9
Ag	25,06	25,50	24,7

Durch Eintragen von Silberoxyd in die wässerige Lösung der Säure wurden nur Oxydationsprodukte erhalten.

Die Untersuchung der Spaltungsprodukte dieser Säure ist noch nicht zum Abschluss gebracht, da die Analyse der bei der Zersetzung zunächst resultirenden Körper noch keine hinreichend übereinstimmenden Werthe ergab. Trotzdem glaube ich, aus ihnen einige Schlüsse auf die Constitution dieser Säure ziehen zu dürfen.

Wird die aus dem Baryumsalz dargestellte Chinäthonsäure mit Salzsäure oder Schwefelsäure längere Zeit gekocht, so zerfällt sie in zwei Spaltungsproducte, deren eines durch Ausschütteln mit Aether aus der Lösung entfernt werden kann, während das andere in der wässerigen Lösung zurückbleibt. Letzteres scheint mit der Glykuronsäure, die von

Schmiedeberg und Meyer¹⁾ als Spaltungsproduct eines nach Campherfütterung im Harn resultirenden Körpers erhalten wurde, nahe verwandt zu sein. Eine Identität beider wage ich nicht zu behaupten, da meine Analysen noch nicht ausreichende sind. Der Körper ist eine im freien Zustand durch Alkohol fällbare Säure und reducirt alkalische Kupferlösung beim Sieden.

Der in Aether lösliche Theil enthält den aromatischen Atomcomplex und ist eine Paraverbindung, wie aus Folgendem hervorgeht.

Aus dem Rohproduct der gepaarten Säure wurde Chinon in reichlicher Menge und in schön krystallisirtem Zustande durch Destillation mit Braunstein und Schwefelsäure erhalten und an seinen auffallenden Eigenschaften leicht erkannt.

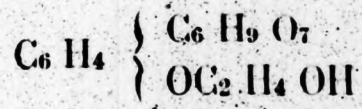
Aus dem Chinon konnte Hydrochinon und das charakteristische Chinonanilid dargestellt werden. Wurde das aromatische Spaltungsproduct mit Eisenchlorid gekocht, so trat ein intensiver Chinongeruch auf.

Durch Einwirkung einer wenig verdünnten Jodwasserstoffsäure bei 140° im verschlossenen Rohr wurde aus der rohen ursprünglichen Säure neben einer schmierigen, braunen Masse Hydrochinon abgespalten und durch Ausschütteln mit Aether und mehrmaliges Umkrystallisiren vollkommen rein dargestellt. Dasselbe bildete eine graue Krystallmasse, deren Schmelzpunkt genau bei 169° lag.

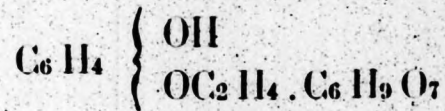
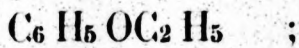
Aus dem Mitgetheilten ist ersichtlich, dass das Phenetol bei seinem Durchgang durch den Thierkörper eine Substitution oder Oxydation in der Parastellung erlitten hat, dass es ferner an einen Atomcomplex mit 6 Atomen Kohlenstoff angekettet ist.

Nach der Entstehung, der procentischen Zusammensetzung und den Spaltungsprodukten der Chinäthonsäure ist es wahrscheinlich, dass das Phenetol beim Durchgang durch den Thierkörper folgende Umwandlung erleidet:

¹⁾ Loc. cit.



oder:



Eingeführt

Ausgeschieden.

Hoffentlich gelingt es, die Formel der gepaarten Verbindung durch das weitere Studium der Spaltungsprodukte sicher zu stellen.