

## Weitere Beiträge zur Kenntniss der aromatischen Substanzen des Thierkörpers.

Von **E. Baumann**.

(Der Redaktion zugegangen am 28. Juni 1880).

### 1) Aromatische Oxysäuren.

Im Thierkörper, bez. bei der Fäulniss von Eiweiss oder Tyrosin sind bis jetzt folgende aromatische Oxysäuren aufgefunden worden: 1) Hydroparacumarsäure,  $C_9H_{10}O_3$ ; 2) Paroxyphenylelessigsäure  $C_8H_8O_3$ ; 3) Oxymandelsäure  $C_8H_8O_4$ .

Die beiden ersten, welche der Parareihe angehören, stehen in näher Beziehung zum Tyrosin: Die Hydroparacumarsäure entsteht bei der Fäulniss von Tyrosin<sup>1)</sup>, die Paroxyphenylelessigsäure ist bis jetzt unter den Fäulnissprodukten von Eiweiss<sup>2)</sup> und als Bestandtheil des normalen menschlichen Harns nachgewiesen worden<sup>3)</sup>. Die Oxymandelsäure erhielten Schultzen und Ries<sup>3)</sup> aus menschlichem Harn bei acuter Leberatrophie neben Tyrosin; die Constitution der Oxymandelsäure ist nicht bekannt, indessen spricht schon ihr Vorkommen neben dem Tyrosin im Harn dafür, dass auch diese Säure der Parareihe angehört und wahrscheinlich ein weiteres Umwandlungsprodukt des Tyrosins ist.

Die Hydroparacumarsäure ist von Hlasiwetz<sup>4)</sup> zuerst durch Reduction der aus Aloë gewonnenen Paracumarsäure dargestellt worden.

<sup>1)</sup> Baumann, Ber. d. chem. Gesellsch. 12, 1452 und 13, 279.

<sup>2)</sup> E. und H. Salkowski, Ber. d. chem. Gesellsch. 12, 1438.

<sup>3)</sup> Schultzen und Ries, Ueber acute Phosphorvergiftung und Leberatrophie, Berlin 1869, S. 69.

<sup>4)</sup> Annalen d. Chemie und Pharmacie 142, 358.

Dieselbe Säure erhielten Tiemann und Herzfeld<sup>1)</sup> aus Paracumarsäure, welche durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf Paroxybenzaldehyd gewonnen war. Buchanan und Glaser<sup>2)</sup> gewannen die Hydroparacumarsäure bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Paramidohydrozimmtsäure.

Die aus dem Tyrosin dargestellte Hydroparacumarsäure schmilzt, in Uebereinstimmung mit den Angaben von Hlasiwetz, Buchanan und Glaser, Tiemann und Herzfeld bei 125°, zeigte aber gleichwohl einige Eigenschaften, die mit den Angaben von Hlasiwetz nicht völlig übereinstimmten. Hlasiwetz beschreibt die Salze der von ihm gewonnenen Säure mit Baryum, Calcium und Kupfer als leicht löslich, und gibt ferner an, dass die Säure selbst beim Kochen alkalische Kupferlösung reducire. Die letztere Eigenschaft bestätigten Glaser und Buchanan (l. c.) Die aus dem Tyrosin gewonnene Hydroparacumarsäure bildet mit Kupfer ein schwer lösliches Salz und reducirt auch bei längerem Kochen alkalische Kupferlösung nicht. Um diese Differenzen aufzuklären, habe ich aus Aloë nach den Angaben von Hlasiwetz Paracumarsäure dargestellt, und diese durch Erwärmen mit Natriumamalgam in Hydroparacumarsäure übergeführt. Die einmal aus Wasser umkrystallisirte Säure schmolz bei 125°. Sie reducirt beim Kochen alkalische Kupferlösung ebensowenig als die aus dem Tyrosin erhaltene Säure. Auch die Vergleichung der Salze beider auf verschiedene Weise bereiteter Säuren ergab eine völlige Uebereinstimmung.

Die Salze mit Alkalien, Baryum und Calcium sind in Wasser sehr leicht löslich. Die nicht allzu verdünnte Lösung des Ammoniumsalzes gibt mit schwefelsaurem Zink einen krystallinischen Niederschlag des Zinksalzes. Das Letztere wird durch Untkrystallisiren in perlmutterglänzenden Tafeln und Blättchen erhalten, die sich in 130 Theilen Wasser von

<sup>1)</sup> Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 10, p. 67.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. Chemie 1869, p. 193.

gewöhnlicher Temperatur, leichter in heissem Wasser lösen; es enthält 2 Molecüle Wasser das bei 120° entweicht.

Analyse:	Gef.	$(C_9 H_9 O_3)_2 Zn + 2 H_2 O$ verlangt:
H <sub>2</sub> O	8,24%	8,35%
Zn	15,1 »	15,3 »

Die verdünnte wässrige Lösung scheidet beim längeren Erhitzen einen flockigen Niederschlag von basischem Salze ab.

Wird eine nicht zu verdünnte Lösung eines Alkalisalzes der Hydroparacumarsäure mit Kupferchlorid gemischt, so krystallisiren nach einiger Zeit dunkelgrüne, glänzende, kurze Prismen des Kupfersalzes, die in Wasser schwer löslich sind; beim Kochen mit Wasser wird schwarzes Kupferoxyd abgeschieden. Das Kupfersalz enthält gleichfalls 2 Mol. Krystallwasser.

Analyse:	Gef.	$(C_9 H_9 O_3)_2 Cu + 2 H_2 O$ verlangt:
H <sub>2</sub> O	8,25%	8,38%
Wasserfr. Salz: Cu	16,39 »	16,14 »

Bleiacetat gibt mit der Lösung von hydroparacumarsaurem Ammonium einen weissen, krystallinischen Niederschlag der in überschüssigem Bleiacetat sich wieder löst, in Bleiessig ist er dagegen fast unlöslich.

Die auf die eine oder andere Weise gewonnene Hydroparacumarsäure ist in Spuren mit den Wasserdämpfen flüchtig. Nach dem Mitgetheilten kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die aus dem Tyrosin entstandene Säure mit der von Hlasiwetz aus Aloë dargestellten Hydroparacumarsäure vollkommen identisch ist.

## 2) Vorkommen der Hydroparacumarsäure und Paroxyphenyllessigsäure im Organismus.

Da die Hydroparacumarsäure bei der Fäulniss des Tyrosins schon nach sehr kurzer Zeit auftritt, so war es von vorneherein wahrscheinlich, dass man derselben auch im Organismus dort begegnen würde, wo Fäulnissprozesse von Eiweiss, bez. Tyrosin statthaben. Die Untersuchung des Darminhaltes eines Hundes, kurz nach dem Tode, ergab dass

im unteren Theile des Dünndarmes und im Dickdarne eine oder mehrere aromatische Oxysäuren enthalten waren: die Menge derselben war aber äusserst gering, so dass sie nicht krystallisirt erhalten werden konnten.

Dagegen gelang es aus  $\frac{1}{2}$  Liter frischen Eiters von einer jauchigen Peritonitis, welchen Herr Dr. L. Brieger die Freundlichkeit hatte, mir zu überlassen, Hydroparacumarsäure in reinem Zustande darzustellen. Der sehr übelriechende Eiter enthielt keine flüchtigen Phenole; derselbe wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahirt; die Aetherauszüge wurden abdestillirt in wenig Wasser gelöst und mit Bleiacetat versetzt so lange ein Niederschlag entstand. Das Filtrat wurde mit Bleiessig von Neuem gefällt; dieser zweite Niederschlag wurde abfiltrirt, in Wasser zertheilt, mit Schwefelsäure angesäuert und wieder mit Aether geschüttelt. Der Rückstand dieses Aetherauszugs erstarrte krystallinisch und löste sich zum Theil in heissem Benzol. Beim Erkalten der abfiltrirten Benzollösung krystallisirten farblose Blättchen und Nadeln, die genau bei  $125^{\circ}$  schmolzen, und beim vorsichtigen Erhitzen unzersetzt sich verflüchtigten. Die wässerige Lösung gab mit Millon's Reagens noch bei grosser Verdünnung eine stark rothe Färbung. Die Menge der erhaltenen Krystalle betrug ca. 0,05 gr. Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass die aus dem Eiter gewonnene Säure Hydroparacumarsäure ist und es verdient bemerkt zu werden, dass dieselbe auch im Organismus in einer gefaulten Substanz angetroffen wird, bevor flüchtige Phenole gebildet waren.

Im Harn vom Menschen und vieler anderer Thiere finden sich stets aromatische Oxysäuren; aus dem normalen menschlichen Harn konnte eine solche Säure isolirt werden, die sich als identisch erwies mit der von E. und H. Salkowski aus gefaultem Eiweiss gewonnenen Paroxyphenyl-essigsäure, welche bei  $148^{\circ}$  schmilzt. Bei Darstellung dieser Säure aus dem Harn habe ich schon früher beobachtet, dass neben ihr noch eine niedriger schmelzende Säure auftritt. Um auch über die Natur dieser 2. Säure genaueren Auf-

schluss zu bekommen, habe ich von Neuem eine grössere Quantität menschlichen Harns zur Gewinnung der Oxysäuren (im Ganzen ca. 240 Liter) in der früher beschriebenen Weise verarbeitet. Des besseren Verständnisses halber gebe ich das benützte Verfahren noch einmal kurz an. Je ca. 30 Liter Harn wurden zum dünnen Syrup verdunstet, und nach dem Ansäuern mit Essigsäure, mit Aether wiederholt extrahirt; zur Trennung der Emulsion, die sich hierbei häufig bildet, muss wiederholt Alkohol zugesetzt werden. Die Aetherauszüge werden abdestillirt, zur Vertreibung der Essigsäure auf dem Wasserbade einige Zeit lang erwärmt, in Wasser gelöst, filtrirt und mit reinem Aether wieder extrahirt. Beim Abdestilliren dieser 2. Aetherauszüge hinterbleibt ein braunes Oel; dieses wird wiederholt mit wenig Wasser ausgezogen; die wässerigen Auszüge wurden mit überschüssigem Bleiacetat gefällt, filtrirt und mit basischem Bleiacetat versetzt. Dieser 2. Niederschlag enthält die Bleiverbindungen der aromatischen Oxysäuren; derselbe wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt; der vom Schwefelblei abfiltrirten Lösung werden die Oxysäuren durch Schütteln mit Aether entzogen und hinterbleiben nach dem Verdunsten des Aethers als bräunlich gefärbter Syrup, der bald krystallinisch erstarrt. Aus den verarbeiteten 240 Litern Harn wurden circa 4 gr. der unreinen Säuren gewonnen. Zur weiteren Reinigung und Trennung der Säuren wurde die zwischen Papier gut abgepresste Masse aus wenig Wasser umkrystallisirt; die abgesaugten und getrockneten Krystalle erwiesen sich nach einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Benzol als reine Paroxyphenylessigsäure, Schmelzpunkt  $148^{\circ}$ . Die von den Krystallen abgesaugte Lauge wurde zur Krystallisation über Schwefelsäure gestellt; die völlig erstarrte Masse wurde in einem Kolben mit ca. 50 Cc. reinem Benzol ausgekocht, in welchem nur ein Theil gelöst wurde; die beim Erkalten der Benzollösung ausgeschiedenen farblosen Krystalle begannen bei  $124^{\circ}$  zu schmelzen und waren bei  $128^{\circ}$  völlig geschmolzen. Ihre Analyse gab Werthe die nahe mit den von Hydroparamarsäure verlangten übereinstimmten:

Analyse:	Gef.	Ber.
C	64,02%	65,06%
H	5,9 »	6,02 »

Hiermit ist der Nachweis geführt, dass auch die Hydroparacumarsäure im normalen menschlichen Harn enthalten ist; wegen ihrer leichteren Löslichkeit in Wasser ist ihre Darstellung schwieriger als die der Paroxyphenyllessigsäure.

Neben der Hydroparacumarsäure wurden im Ganzen ca. 2 gr. reine Paroxyphenyllessigsäure aus dem verarbeiteten Harn gewonnen. Die Analysen und die Eigenschaften der aus dem Menschenharn dargestellten Paroxyphenyllessigsäure sind bereits früher mitgetheilt worden<sup>1)</sup>.

Es lag nahe zu vermuthen, dass auch das letzte Glied der homologen Reihe, welcher die aus dem Harn dargestellten Oxysäuren angehören, die Paroxybenzoësäure im Harn vorkomme. Bei der Darstellung jener Säuren aus dem Harn hätte indessen vermöge ihrer Eigenschaften auch die Paroxybenzoësäure in dem Gemenge der Oxysäuren enthalten sein müssen; da sie in Wasser noch schwerer löslich ist als die Paroxyphenyllessigsäure und um 60° höher als diese schmilzt, hätte sie nicht leicht übersehen werden können. Ich habe schon früher, als es sich zeigte, dass dem Thierkörper zugeführtes Parakresol zum Theil in Paroxybenzoësäure übergeht<sup>2)</sup>, auch im normalen Pferdeharn Paroxybenzoësäure vergebens nachzuweisen versucht.

Zur Gewinnung der aromatischen Oxysäuren aus menschlichem Harn kann man auch in folgender Weise verfahren: Normaler Harn (4--5 Liter) wird mit überschüssigem Bleiacetat gefällt, vom Niederschlag abfiltrirt und mit basisch Bleiacetat versetzt, so lange noch eine Fällung entsteht. Dieser 2. Niederschlag, welcher die Bleiverbindungen der Oxysäuren enthält, wird abfiltrirt, mit Schwefelsäure oder Schwefelwasserstoff zerlegt, die vom Bleiniederschlage abfiltrirte Lösung wird mit Aether geschüttelt, nach dem Verdunsten des Aethers hinterbleibt ein brauner Rückstand der

<sup>1)</sup> Deutsche chemische Gesellschaft 13. 279.

<sup>2)</sup> Baumann. Diese Zeitschrift 3. 250.

bald krystallisirt erstarrt, und in der oben beschriebenen Weise weiter gereinigt werden kann. Indessen sind auch bei dieser Darstellungsweise grosse Verluste nicht zu vermeiden.

Die aromatischen Oxysäuren werden dem eingedampften Menschenharn nach Ansäuern mit Essigsäure nicht völlig entzogen; ein, allerdings sehr kleiner, Theil derselben bleibt in dem Harn zurück und kann erst nach dem der letztere einige Zeit mit Salzsäure erwärmt wurde, aus demselben durch Aether aufgenommen werden. Man erhält also bei der oben beschriebenen Darstellung der Oxysäuren aus dem Harn dieselben nicht vollständig; trotzdem ist es nicht zweckmässig vor der Extraction des Harns mit Aether, letzteren mit Salzsäure zu erwärmen, weil alsdann aus dem Harn auch noch andere Substanzen unbekannter Natur aufgenommen werden, welche späterhin von den Oxysäuren schwer getrennt werden können und deren Krystallisation hindern. Der bei weitem grösste Theil der Oxysäuren ist somit im Harn in Form von Salzen oder im freien Zustande enthalten, denn ein zweiter, viel kleinerer Theil derselben wird erst durch die Behandlung mit Salzsäure aus einer gepaarten Verbindung abgespalten. Nach dem bekannten Verhalten anderer aromatischer Oxysäuren im Organismus und bei der leichten Zersetzbarkeit der gepaarten Verbindung ist die Vermuthung nahe gelegt, dass die aromatischen Oxysäuren im normalen Harn zum Theil in Form von Aetherschwefelsäuren enthalten sind.

Die aromatischen Oxysäuren sind die Durchgangsprodukte bei der Entstehung flüchtiger Phenole aus Tyrosin. Lässt man menschlichen Harn unter geeigneten Umständen faulen, so erhält man sehr häufig mehr flüchtige Phenole als direct aus dem frischen Harn bei der Destillation desselben mit Salzsäure erhalten werden konnten. Der ätherische Auszug mit Essigsäure angesäuerten menschlichen Harns gibt nachdem er völlig verdunstet, in viel Wasser gelöst und mit kohlenurem Ammonium neutralisirt wurde, bei der Fäulniss mit Kloakenschlamm grössere Mengen flüchtiger Phenole als der ursprüngliche Harn in Form von Aetherschwefelsäuren

enthielt. Es war daher ohne Weiteres zu erwarten, dass in den Fällen, wo eine vermehrte Bildung flüchtiger Phenole im Thierkörper statt findet, die Ausscheidung der Oxysäuren vermindert sein würde und umgekehrt. Der Versuch lehrt nun aber, dass gerade das Gegentheil Statt hat; enthält ein Harn in Folge pathologischer Vorgänge im Organismus reichliche Menge von Phenolschwefelsäuren, so ist die Menge der aromatischen Oxysäuren im Harn nicht vermindert sondern gleichfalls vermehrt.

Zur Vergleichung oder annähernden Schätzung des Gehaltes verschiedener Lösungen an aromatischen Oxysäuren lässt sich in Ermangelung einer direkten Bestimmungsmethode die Farbenreaction gut benutzen, welche diese Körper mit Millon's Reagens zeigen. Zur Prüfung des Harns werden 20 Cc. mit verdünnter Salzsäure angesäuert einige Zeit im Wasserbade digerirt und nach dem Erkalten dreimal mit Aether extrahirt; die vereinigten Aetherauszüge werden mit einer schwachen Sodalösung geschüttelt, durch welche die Oxysäuren aufgenommen werden, während die Phenole im Aether bleiben. Die von den Phenolen befreite alkalische Lösung wird mit Schwefelsäure schwach angesäuert mit Aether extrahirt, der Rückstand des Aetherauszugs wird in 20 Cc. Wasser gelöst und mit 10—12 Tropfen Millon's Reagens schwach erwärmt. Die Unterschiede in der eintretenden Rothfärbung geben einen Massstab zur Vergleichung der vorhandenen Mengen aromatischer Oxysäuren. Herr Dr. Brieger hatte die Freundlichkeit, mir den Harn von verschiedenen Kranken, der sehr reich an Phenolschwefelsäure war, zur Verfügung zu stellen; in 6 Fällen, die zur Untersuchung kamen, übertraf der Gehalt des Harns an aromatischen Oxysäuren den eines normalen menschlichen Harns etwa um das 2—8fache.

Besonders stark trat die Reaction auf aromatische Oxysäuren im Harn von einer Phosphorvergiftung ein, welche ich 4 Tage nach der Vergiftung und 2 Tage vor dem Tode zur Untersuchung erhielt. Auch im Harn von Hunden, welche mit Phosphor vergiftet waren, wurde am 2—4ten Tage der Vergiftung eine Vermehrung der Oxysäuren im Harn auf

etwa das 3—4fache der normalen Ausscheidung beobachtet. Weder bei der Untersuchung des normalen Harns noch in dem Harn bei Phosphorvergiftung wurde die von Schultzen und Riess aus dem Harn bei acuter Leberatrophie dargestellte Oxymandelsäure aufgefunden.

### 3) Ueber die Fäulnissprodukte der Hydroparacumarsäure.

Die Paroxybenzoësäure zerfällt, wie ich früher gezeigt habe <sup>1)</sup> bei der Fäulniss sehr leicht in Phenol und Kohlensäure; die Paroxyphenylelessigsäure <sup>2)</sup> liefert bei der gleichen Zersetzung Parakresol und Kohlensäure. Die Vermuthung lag daher nicht ferne, dass auch die Hydroparacumarsäure bei der Fäulniss in ähnlicher Weise unter Bildung von p Aethylphenol und Kohlensäure zerfiel. War diess der Fall, so war ferner eine grosse Wahrscheinlichkeit dafür gegeben, dass auch das p Aethylphenol ein normaler Bestandtheil des Thierkörpers sei. Um hierüber, sowie über andere Produkte der Fäulniss der Hydroparacumarsäure und des Tyrosins, soweit sie nicht bereits bekannt waren, Aufschluss zu gewinnen, wurden 60 gr. reine Hydroparacumarsäure, die bei 125° schmolz, in das Ammoniumsalz verwandelt und in folgender Weise der Einwirkung der Fäulnissfermente ausgesetzt: Eine Lösung von je 12 gr. des Salzes in 6 Liter Brunnenwasser wurde mit faulem Pankreas in grosse Flaschen gebracht, die zu  $\frac{5}{6}$  von der Mischung angefüllt waren und in den Brutofen gesetzt. Nach 10tägiger Fäulniss wurden die Flüssigkeiten abdestillirt, so lange noch flüchtige Phenole übergingen; letztere wurden aus dem Destillate mit Aether ausgeschüttelt mit Chlorecalcium getrocknet und rectificirt. Es wurden auf diese Weise 23 gr. eines farblosen Oeles erhalten, das keinen constanten Siedepunkt zeigte: es begann bei 180° zu sieden, das Thermometer stieg von da an ganz allmählig; als etwa  $\frac{2}{3}$  des Oeles übergegangen waren zeigte das Thermometer 192° an; das letzte Drittel ging zwischen 192° und 196° über und

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift I, S. 65.

<sup>2)</sup> Deutsch. chem. Ges. 13, 381.

ganz zuletzt stieg das Thermometer auf über 200°; die letzten Tropfen erstarrten in der Destillationsröhre zu einer strahlig krystallinischen Masse. Die fractionirte Destillation bot somit keine Möglichkeit dar, die verschiedenen Phenole zu trennen. Um zu versuchen, Anhaltspunkte für eine solche Trennung auf anderem Wege zu gewinnen und etwas vorhandenes Paraethylphenol nachzuweisen, stellte ich eine Quantität reines Paraethylphenol durch Erhitzen von reinem paraethylsulfosaurem Baryum mit Aetzkali dar. Das so gewonnene Paraethylphenol ging zwischen 213° und 214° völlig über und schmolz bei 46–47°. Fittig fand den Siedepunkt bei 211°, den Schmelzpunkt bei 47°. Die durch Erwärmen von *p* Aethylphenol mit der äquivalenten Menge conc. Schwefelsäure gebildete Sulfosäure liefert ein in kaltem Wasser etwas schwer lösliches Barytsalz, das wasserfrei krystallisirt.

Analyse:	Gef.:	Ber.:
Ba.	25,7	25,5%

Dieses Barytsalz besitzt eine Eigenschaft, die auch dem Salze der Parakresolsulfosäure <sup>1)</sup> zukommt: es bildet mit überschüssigem Bariumhydroxyd ein in Barytwasser ganz unlösliches Salz; durch diese Reaktion kann die Paraethylphenolsulfosäure leicht von anderen Sulfosäuren von Phenolen, mit Ausnahme der aus dem Parakresol gebildeten getrennt werden. Durch Kohlensäure werden die basischen Barytsalze der Paraethyl- und Parakresolsulfosäure leicht zerlegt und in die neutralen Salze übergeführt.

Das neutrale paraethylsulfosaure Barium löst sich in 21,5 Th. Wasser von 17°, das parakresolsulfosaure Barium erfordert bei gleicher Temperatur 14 Theile Wasser zur Lösung. Es geht daraus hervor, dass aus einem Gemenge beider Salze das paraethylphenolsulfosaure Barium in dem zuerst krystallisirenden Salze zu suchen war.

Um mit Benützung des beschriebenen Verhaltens des Paraethylphenols einen Nachweis desselben zu versuchen in dem Phenolgemenge, welches bei der Fäulniss der Hydroparacumarsäure gewonnen worden war, wurden 5 gr. des Ge-

<sup>1)</sup> Engelhardt und Latschinoff, Zeitsch. Chem. 1869, S. 213.  
Zeitschrift f. physiolog. Chemie IV.

menges durch Erwärmen mit 6,5 gr. Schwefelsäure in Mono-sulfosäuren übergeführt; die Sulfosäuren wurden in Barytsalze verwandelt; die Menge der letzteren (bei 100° getrocknet) betrug 10,5 gr.; die wässrige Lösung dieser Salze wurde mit Barytwasser im Ueberschuss versetzt und mit Barytwasser ausgewaschen. Der krystallinische Niederschlag, welcher die ganze Menge des parakresol- und paraethylphenolsulfosauren Bariums enthalten musste, wurde abgepresst im Wasser zertheilt und mit Kohlensäure zerlegt. Beim Eindampfen des neutralen Barytsalzes wurden 4,47 gr. trockene Substanz erhalten, die im Folgenden als Salz I bezeichnet ist.

Die durch Barytwasser nicht fällbaren sulfosauren Salze wurden durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit, und gleichfalls zur Trockne gebracht; ihre Menge betrug 6,015 gr., dieselben sind im Folgenden als Barytsalz II bezeichnet.

Das Barytsalz I wurde im Wasser gelöst und eingedampft; beim Erkalten krystallisirte etwa der 4. Theil des aufgelösten Salzes in wasserfreien dicken Prismen. Nach den früher beschriebenen Eigenschaften des paraethylsulfosauren Bariums musste dieses, wenn es überhaupt vorhanden war, vorzugsweise in der ersten Krystallisation enthalten sein. Die Analyse des getrockneten Salzes ergab folgende Werthe:

	Gef.	Parakresolsulfosaures	Paraethylphenolsulfos.
		Barium:	Barium:
C	32,4	32,8	35,62%
H	2,6	2,7	3,34 »
S	12,6	12,52	11,87 »
Ba.	26,68	26,81	25,42 »

Das Barytsalz I war somit reines parakresolsulfosaures Barium, und Paraethylphenol wird bei der Fäulniss der Hydroparacumarsäure nicht in nachweisbarer Menge gebildet.

Eine Barytbestimmung des bei 125° getrockneten Barytsalzes II ergab:

	Gef.	Parakresolsulfosaures	Phenolsulfosaures
		Barium:	Barium:
Ba.	29,02	26,8	28,4%

Das Barytsalz II schien demnach nur Phenolsulfosäuren und keine isomeren Kresolsulfosäuren zu enthalten; die Lösung derselben färbte sich mit Eisenchlorid nicht mehr blau, sondern dunkelroth. Zur weiteren Trennung wurde der Rest von Barytsalz II in Kaliumsalz umgewandelt; beim Verdunsten der Lösung der Kalisalze krystallisirten zuerst wasserfreie, sechsseitige Tafeln, die durch einmaliges Umkrystallisiren rein erhalten wurden. In der Mutterlauge blieb ein in Nadeln krystallisirendes Salz, das Krystallwasser enthielt.

Das wasserfreie Kaliumsalz stimmte in seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung mit dem paraphenolsulfosauren Kalium überein.

Analyse:	Gef.	Ber.
C	33,72	33,96%
H	2,71	2,36 »
K	18,59	18,39 »

Der in der Mutterlauge gebliebene leichter lösliche Theil des Kaliumsalzes bestand nach der Löslichkeit, dem Krystallwassergehalte, der Barytbestimmung des Barytsalzes zu schliessen aus orthophenolsulfosaurem Kalium.

Um durch einen weiteren Versuch zu prüfen, ob vielleicht kleinere Mengen von isomeren Kresolen in dem aus der Hydroparacumarsäure gewonnenen Phenolmenge enthalten seien, die bei der Analyse der Sulfosäuren nicht entdeckt werden konnten, wurden 8 gr. des Phenolgemenges mit Aetzkali vorsichtig geschmolzen. Aus der Schmelze wurden 2 gr. reine Paroxybenzoësäure gewonnen; Salicylsäure oder Metoxybenzoësäure konnten in derselben nicht nachgewiesen werden.

Die Analyse der flüchtigen Phenole, welche bei der Fäulniss der Hydroparacumarsäure erhalten worden waren, ergab somit, dass dieselben aus ca. 40% Parakresol und 60% Phenol bestanden. Nach den im Früheren mitgetheilten Eigenschaften des Paraethylphenols, hätte dasselbe auch bei den Untersuchungen der flüchtigen Phenole, welche aus Pferdeharn<sup>1)</sup>, aus gefaultem Eiweiss<sup>2)</sup>, aus Tyrosin<sup>3)</sup> und aus

<sup>1)</sup> Baumann, Deutsch. chem. Ges. 9. 1390.

<sup>2)</sup> Baumann und Brieger. diese Zeitsch. III. 149.

<sup>3)</sup> Weyl, diese Zeitschr. III. 312.

Menschenharn<sup>1)</sup> gewonnen worden waren, nicht leicht übersehen werden können, wenn es in irgend wesentlichen Mengen vorhanden gewesen wäre.

Die Flüssigkeiten, aus welchen die bei der Fäulniss der Hydroparacumarsäure gebildeten Phenole abdestillirt worden waren, enthielten noch einen Theil unzersetzter Oxysäure. Dieselbe wurde der angesäuerten Lösung mit Aether entzogen; nach dem Verdunsten des Aethers erstarrte der Rückstand krystallinisch; die Säure wurde zwischen Papier abgepresst und aus viel siedendem Benzol umkrystallisirt; die so gereinigte Säure fing erst über 130° an zu schmelzen und war erst bei 142° völlig geschmolzen; durch 2maliges Umkrystallisiren aus wenig Wasser wurde dieselbe weiter gereinigt; der Schmelzpunkt der aus Wasser zuerst krystallisirten Säure lag bei 146—148°. Die so gereinigte Säure erwies sich als identisch mit Paroxyphenylelessigsäure

Analyse:	Gef.:	Ber.:
C	62,9	63,15%
H	5,6	5,26 »

Die Produkte der Fäulniss der Hydroparacumarsäure sind somit: Paroxyphenylelessigsäure, Parakresol, und Phenol. Dieselben Substanzen inclusive der Hydroparacumarsäure können naturgemäss auch bei der Fäulniss des Tyrosins gebildet werden: von denselben ist das Parakresol als Fäulnissprodukt des Tyrosins schon früher von Weyl (l.c.) nachgewiesen worden.

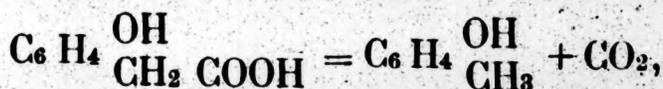
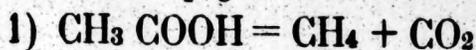
Aus den beschriebenen Versuchen ergibt sich eine bemerkenswerthe Analogie zwischen der fermentativen Zersetzung aromatischer Säuren und der niederen Glieder der normalen Fettsäuren.

Die Ameisensäure zerfällt bei der Fäulniss in wässriger neutraler Lösung sehr leicht in Wasserstoff und Kohlensäure; etwas schwieriger zersetzt sich die Essigsäure in Sumpfgas und Kohlensäure, während die Propionsäure eine analoge Zersetzung nicht mehr erfährt. Es ist daher nie Aethan unter

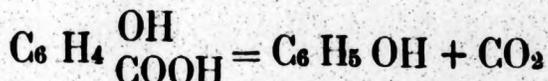
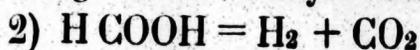
<sup>1)</sup> Brieger, diese Zeitschr. IV. 404.

den Fäulnisprodukten aufgefunden worden; in den letzteren ist Ameisensäure nie, Essigsäure nur vorübergehend enthalten. (Hoppe-Seyler<sup>1)</sup>).

Ganz ähnliche Erscheinungen finden wir wiederkehrend bei der Fäulnis aromatischer Oxysäuren der Parareihe: die Hydroparacumarsäure wird durch Fäulnisfermente nur unter gleichzeitiger Oxydation gespalten; sie zerfällt nicht in p Aethylphenol und Kohlensäure. Dagegen erfährt die Paroxyphenylessigsäure bei der Fäulnis Spaltung in Parakresol- und Kohlensäure; dieser Vorgang ist analog der Zersetzung der Essigsäure in Sumpfgas und Kohlensäure:



Dieselbe Analogie besteht zwischen der fermentativen Zersetzung der Paroxybenzoësäure und der Ameisensäure:



Die Zersetzung der Paroxybenzoësäure durch die Fäulnis findet so leicht statt, dass man diese Säure nie in gefaulten Lösungen von Eiweiss oder Tyrosin findet, auch wenn in denselben eine reichliche Phenolbildung stattfindet.

4) Ueber die Fäulnis des Tyrosins und die Zersetzung derselben beim Erhitzen mit Kaliumhydroxyd.

Die Produkte, welche bei der Fäulnis aus dem Tyrosin gebildet werden, stehen nicht alle in ähnlicher Beziehung zu dem Tyrosin, d. h. sie entstehen aus dem Tyrosin nicht durch ein und dieselbe Reaktion. Die Hydroparacumarsäure kann aus dem Tyrosin nur durch eine kräftige Reduktion<sup>2)</sup> erhalten werden, während die übrigen Umwandlungsprodukte: Paroxyphenylessigsäure, Parakresol und Phenol aus dem Tyrosin

<sup>1)</sup> Hoppe-Seyler, physiolog. Chem. Berl. 1877. I. S. 125.

<sup>2)</sup> Durch Einwirkung von Natriumamalgam auf Tyrosin erhält man nur Spuren einer in Aether löslichen Säure, die mit Millon's Reagens eine rothe Färbung gibt.

oder der Hydroparacumarsäure durch Oxydation und Spaltung gebildet werden müssen.

Die Zersetzung des Tyrosins durch Fäulnissfermente kann nun in der That so geleitet werden, dass sie nach der einen oder der anderen Richtung verläuft. Die Spaltung in Ammoniak und Hydroparacumarsäure erfolgt ziemlich glatt, wenn man Tyrosin mit frischem Pankreas (12 gr. Tyrosin, 100 gr. Pankreas auf 5 Liter Wasser) in einer offenen Flasche, die beinahe von der Mischung angefüllt ist, faulen lässt. Das Tyrosin ist nach 2—3 Tagen aus der Lösung meist völlig verschwunden. Bei gutem Verlaufe der Fäulniss wurden an 60% Hydroparacumarsäure erhalten.

Bedingungen unter welchen die Zersetzung des Tyrosins durch Fäulnissfermente in der Weise verläuft, dass vorzugsweise flüssige Phenole gebildet werden, hat Weyl<sup>1)</sup> mitgetheilt. Diese Umwandlung des Tyrosins findet am günstigsten statt, wenn Tyrosin mit Cloakenschlamm und Wasser bei sehr beschränktem Luftzutritt der Fäulniss überlassen wird.

Es zeigt sich nun, dass in allen Flüssigkeiten, in welchen Tyrosin durch faules Pankreas in Hydroparacumarsäure umgewandelt worden war, nach 3—5 Tagen eine weitere Zersetzung unter Bildung flüchtiger Phenole eintrat. Die Menge der flüchtigen Phenole, welche unter diesen Umständen in der gefaulten Flüssigkeit angetroffen werden, war aber zu keiner Zeit eine bedeutende, wenn die atmosphärische Luft ungehinderten Zutritt zu der faulenden Flüssigkeit hatte. Sie wuchs dagegen sehr bedeutend an, wie in den von Weyl beschriebenen Fällen bei der Fäulniss des Tyrosins mit Cloakenschlamm, wenn der Luftzutritt beschränkt wurde. Aus diesem Grunde habe ich bei früheren Versuchen über die Fäulniss des Tyrosins mit Pankreas eine Bildung flüchtiger Phenole aus demselben nicht beobachten können.

In faulenden Flüssigkeiten, welche viel Eiweiss enthalten, kann der Sauerstoff nicht eindringen, weil er, wie Hoppe-Seyler wiederholt gezeigt hat, schon an der Oberfläche völlig verzehrt wird. Hierdurch unterscheiden sich diese

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift III, 312.

Flüssigkeiten wesentlich von denen, in welchen der Cloakenschlamm nur mit Wasser und Tyrosin in Berührung ist, und der Oxydation durch den aktiven Sauerstoff das Tyrosin und die daraus gebildeten Phenole preisgegeben sind.

Bei absolutem Abschluss des Sauerstoffs werden weder aus Eiweiss noch aus Tyrosin bei der Fäulniss flüchtige Phenole gebildet.

Aus diesen Thatsachen erklärt sich auch ein scheinbarer Widerspruch, der zwischen den Angaben von L. Brieger, welche E. und H. Salkowski<sup>1)</sup> bestätigen, und den Beobachtungen von Weyl (l. c.) besteht: Brieger fand, dass in faulenden Eiweissmassen die Bildung von Phenolen eine reichlichere war, als bei Luftabschluss, während Weyl eine reichliche Bildung von Phenolen bei der Fäulniss von Tyrosin mit Cloakenschlamm nur bei sehr beschränktem Luftzutritt beobachtete.

In Wasser zertheilter Cloakenschlamm wirkt sehr kräftig oxydirend sowohl bei gewöhnlicher als bei Brutofen-Temperatur. 0,6 gr. hydroparacumarsaures Ammonium wurden mit ca. 25 gr. feuchtem Schlamm und 1 Liter Wasser in einer Flasche zusammengebracht, die zur Hälfte gefüllt war. Nach einem Tage enthielt die Flüssigkeit Spuren von flüchtigem Phenol, das durch Millon's Reagens im Destillate nachgewiesen wurde; nach 3 Wochen war sowohl die Hydroparacumarsäure als auch die daraus gebildeten Phenole aus der Flüssigkeit vollkommen verschwunden.

Bei der Fäulniss von Tyrosin mit Cloakenschlamm lässt sich zu keiner Zeit die Bildung von mehr als Spuren von Hydroparacumarsäure nachweisen, die Zersetzung des Tyrosins wird unter diesen Umständen wie es scheint nur durch Oxydationen und Spaltungen bewirkt. Lässt man Cloakenschlamm und Pankreas zugleich auf Tyrosin einwirken, so erhält man schon nach einem Tage Phenole und relativ wenig Hydroparacumarsäure. Dieselbe Art der Zersetzung erfährt das

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. III, S. 145.

<sup>2)</sup> Ber. deutsch. chem. Gesellschaft XIII, 190.

Tyrosin, wenn man es mit einer Eiweisslösung oder mit Pankreas die schon einige Zeit lang gefault haben, zusammenbringt.

Der Gehalt der flüchtigen Phenole an Parakresol ist um so bedeutender, je geringer der Luftzutritt bei der Fäulniss war, deshalb haben Brieger und ich <sup>1)</sup> bei der Fäulniss von Eiweiss vorzugsweise Parakresol neben kleineren Mengen von Phenol erhalten, während dieses Verhältniss umgekehrt sich zeigte bei dem Phenolgemisch, welches ich bei der Fäulniss der Hydroparacumarsäure erhielt (s. o.), wobei der Luftzutritt nicht sehr beschränkt war.

Hoppe-Seyler hat an einer Reihe von Beispielen gezeigt, wie fermentative Zersetzungen in manchen Fällen dieselben Produkte liefern, wie die Einwirkung von Alkalien bei höherer Temperatur. Die Zersetzung von Tyrosin beim Erhitzen mit Aetznatron hat bereits Barth untersucht und als Zersetzungsprodukte Paroxybenzoësäure und Essigsäure erhalten. In der Hoffnung dabei auch Säuren von höherem Kohlenstoffgehalt als die Paroxybenzoësäure zu gewinnen, habe ich die Versuche von Barth <sup>2)</sup> wiederholt; das Tyrosin beginnt beim Erhitzen mit Kalihydrat fast genau bei 250° sich zu zersetzen; die Zersetzung verläuft vollständig zwischen 250 und 260°. Die geschmolzene Masse bleibt vollkommen weiss. Als Produkte dieser Zersetzung werden nur Paroxybenzoësäure, (keine Salicylsäure) Ammoniak und Spuren von Phenol erhalten; Paroxyphenylelessigsäure, Hydroparacumarsäure oder Oxymandelsäure werden hierbei nicht gebildet, obwohl die Hydroparacumarsäure <sup>3)</sup> beim Erhitzen mit Aetzkali erst bei 340° anfängt, sich zu zersetzen. Auch Paroxyphenylelessigsäure kann mit Aetzkali auf über 300° erhitzt werden ohne Zersetzung zu erleiden. Hierbei möchte ich noch einer gelegentlichen Beobachtung über das Verhalten des Tyrosins gegen Ammoniak Erwähnung thun. Nach älteren Angaben krystallisirt das Tyrosin beim Verdunsten einer ammoniakalischen Lösung unverändert heraus. Diess ist nicht

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift III, S. 149.

<sup>2)</sup> Annalen d. Chemie u. Pharmacie 136, p. 110.

<sup>3)</sup> Barth u. Schreder, Deutsche chem. Gesellsch. 12, p. 1259.

der Fall, sondern das aus Ammoniak krystallisirte Tyrosin hält auch nach nochmaligem Umkrystallisiren aus Wasser und nach dem Trocknen Ammoniak fest zurück, das erst durch Kochen mit Alkalien ausgetrieben wird.

Aus dem Verhalten des Tyrosins gegen Aetzkali geht mit Bestimmtheit hervor, wie bereits Barth (l. c.) vor einer Reihe von Jahren nachwies, dass das aus Harn gewonnene Tyrosin nur aus der Paraverbindung besteht.

In keinem Falle habe ich aus reinem Tyrosin bei der Fäulniss oder beim Schmelzen mit Aetzkali auch nur Spuren von Indol oder Skatol erhalten. Die Behauptung des Herrn Ossikovszky<sup>1)</sup>, dass Ortho- und Metatyrosine neben dem bekannten Tyrosin im Eiweiss enthalten seien und dass aus diesen Substanzen bei der Fäulniss Indol und Skatol gebildet würden, entbehrt bis jetzt einer experimentellen Grundlage, und braucht deshalb nicht diskutirt zu werden.

Ich schliesse hiermit eine Reihe von Untersuchungen ab, die ich vor mehreren Jahren begonnen habe, ausgehend von der Beobachtung, dass der Harn von Hunden<sup>2)</sup>, welche ausschliesslich mit Fleisch gefüttert wurden, bei der Destillation mit Salzsäure geringe Mengen von Phenol lieferte, und dass bei der Fäulniss von Eiweiss Phenol gebildet wird<sup>3)</sup>.

Die genaue Untersuchung der aus dem Eiweiss, bez. aus dem Tyrosin bei der Fäulniss gebildeten Produkte hat ergeben, dass dieselben Substanzen normale Bestandtheile des Harns der höheren Thiere sind, und es erscheint daher der Schluss berechtigt, dass diese Verbindungen auch im Thierkörper durch fermentative Zersetzungen von Tyrosin, bez. Eiweiss gebildet werden. Ausser dem Eiweiss sind bis jetzt keine anderen chemischen Stoffe bekannt, welche regelmässig mit der Nahrung aufgenommen, im Thierkörper in flüchtige Phenole oder aromatische Oxysäuren der Parareihe umgewandelt würden. Die Unterschiede in dem Gehalte des Harns

<sup>1)</sup> Deutsche chemische Gesellsch. 13, p. 528.

<sup>2)</sup> Baumann, Pflüger's Archiv, 12, S. 67, 1875.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschr. I. S. 60.

von Menschen und Thieren an Aetherschwefelsäuren flüchtiger Phenole und an aromatischen Oxysäuren ist daher nicht sowohl abhängig von der Art der Nahrung als von der Intensität der Fäulnissvorgänge im Organismus selbst.

### Titelübersicht

der in den neuesten Zeitschriften veröffentlichten Aufsätze, welche auf physiologische Chemie Bezug haben.

#### Archiv für experimentelle Pathologie.

Bd. 10, H. 3. — Bd. 11, H. 6.

- Högyes, Andreas.** Physiologische Wirkung des Jodoform und seine Umwandlung im Organismus, Bd. 10, p. 228.
- Annuschat, Albert.** Zur Bleiausscheidung durch den Urin bei Bleivergiftung I, p. 261.
- Jaarsveld, J. G. u. Stokvis, B. J.** Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure, p. 268.
- Stadelmann, Ernst.** Ueber die Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure im Organismus der Säugethiere, p. 317.
- Runge, Max.** Ueber den Einfluss einiger Veränderungen des mütterlichen Blutes und Kreislaufes auf den foetalen Organismus, p. 324.
- Fillehne, Wilhelm.** Einwirkung des Morphins auf die Athmung, Bd. 10, p. 442, 11, p. 45.
- v. Jarmersted, E.** Ueber das Scillain, Bd. 11, p. 22.
- Valentin, G.** Eudiometrisch-toxikologische Untersuchungen. Morphin und Opium p. 65, Apomorphin, p. 399.
- Schulz, Hugo.** Untersuchungen über Arsenverbindungen I. Dimethylarsinsäure, p. 131.
- Görges, Th.** Die unter physiologischen Bedingungen eintretende Alkalescenz des Harns, p. 156.
- Binz, C. u. Schulz H.** Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet, p. 200.
- v. Podwysotszki.** Beiträge zur Kenntniss des Emetins, p. 231.
- Wiener, M.** Wesen und Schicksal der Fettembolie, p. 275.
- Vossius, Adolph.** Bestimmungen des Gallenfarbstoffs in der Galle, p. 427.

#### Archiv für pathologische Anatomie.

Bd. 75, 76.

- Adamkiewicz, Albert.** Ist die Resorption des verdauten Albumins von seiner Diffusibilität abhängig? Bd. 75, p. 144.
- Guttman, Paul.** Zur physiologischen Wirkung des Wasserstoff-superoxyds. p. 255.