

Untersuchungen über die quantitative Bestimmung der Phenolkörper des menschlichen Harns.

Von

Prof. Dr. Rumpf in Marburg.

(Der Redaction zugegangen am 23. November 1891.)

Untersuchungen über die flüchtigen Bestandtheile des Harns, welche ich im Laufe des letzten Jahres zum Theil mit meinem Assistenten Herrn Dr. Martini angestellt habe, liessen berechtigte Zweifel auftauchen, ob die seitherigen klinischen Methoden zum quantitativen Nachweis der Phenole im Harn richtig sind.

v. Jaksch gibt in seiner klinischen Diagnostik folgende Vorschriften:

«Die aus einer bestimmten Menge Harns nach Ansäuern desselben in das Destillat übergegangenen Phenole (Phenol und Parakresol) bestimmt man als Tribromphenol nach dem Landolt'schen Vorgehen¹⁾ unter den von Baumann und Brieger²⁾ angegebenen Cautelen.

Man versetzt $\frac{1}{4}$ der Tagesmenge Urin mit $\frac{1}{6}$ des Volumens Salzsäure, destillirt so lange, als Proben des Destillates noch mit Bromwasser eine Färbung zeigen, filtrirt dasselbe, fügt

¹⁾ H. Landolt, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 4, S. 770, 1871.

²⁾ Baumann und Brieger, Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 3, S. 149, 1879, und Berichte der deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 12, S. 804, 1879.

die Proben hinzu und versetzt mit Bromwasser bis zum Eintritt bleibender Gelbfärbung. Man lässt nun den Niederschlag 2—3 Tage stehen, filtrirt ihn durch ein gewogenes und über Schwefelsäure getrocknetes Filter, wäscht mit bromhaltigem Wasser nach und trocknet über Schwefelsäure im Dunkeln bis zur approximativen Gewichtsconstanz. Aus der Menge des erhaltenen Tribromphenols kann man dann die Menge des vorhandenen Carbols berechnen. Die Gewichts-differenz zwischen dem Niederschlage mit dem Filter und dem Filter ergibt die Menge des vorhandenen Tribromphenols.»

Die erwähnten von Baumann und Brieger¹⁾ angegebenen Cautelen fassen nun zunächst auf den grundlegenden Arbeiten der genannten Autoren, dass Phenol bei der Fäulniss der Eiweisskörper entsteht, und dass dasselbe auch im Darmkanal sich vorfindet, ferner auf dem Nachweis, dass neben dem Phenol auch Parakresol und Orthokresol in gleicher Weise entstehen und durch den Harn als Aetherschwefelsäure ausgeschieden werden. Das an Menge überwiegende Parakresol soll sich indessen gegen Bromwasser ähnlich wie die Paraoxybenzoesäure verhalten, d. h. unter Abspaltung von Kohlensäure Tribromphenol liefern.

In der oben schon citirten Arbeit besprechen Baumann und Brieger nochmals das Verhalten des Parakresols gegen Bromwasser und bestätigen ihre frühere Mittheilung, dass das Parakresol durch eine allmälige und nicht ganz glatt verlaufende Reaction in Tribromphenol übergeführt wird, vor Allem dann, wenn der Niederschlag 2—3 Tage bei einer Temperatur von 18—20° unter Bromwasser stehen bleibt.

Wenigstens zeigte der gereinigte Niederschlag einmal einen Schmelzpunkt von 89—90°, später einen solchen von 91°, während derjenige des Tribromphenols bei 92° liegt. Weiterhin zeigte die gereinigte Substanz 72,15% Bromgehalt, während derselbe, auf $C_6H_3Br_3O$ berechnet, 72,5% ergeben würde.

¹⁾ Zeitschrift für physiol. Chemie, 1879, Bd. III, S. 152.

Allerdings fand sich bei der Behandlung abgewogener Mengen von Parakresol mit Bromwasser nicht die ganze als Tribromphenol berechnete Menge wieder, so dass Baumann und Brieger eine genaue Bestimmung der Phenolkörper des Harns durch Wägung des Bromniederschlags nicht für möglich halten. Immerhin glauben sie, dass die Methode in Ermangelung einer besseren zu vergleichenden Bestimmungen benutzt werden kann, wenn bei der Ausführung derselben die gleichen Verhältnisse in Bezug auf Temperatur und Dauer der Einwirkung des Bromwassers eingehalten werden.

Für die Benutzung der Methode zur Bestimmung der Phenolkörper des Harns kommt allerdings noch in Betracht, dass in diesem neben dem Parakresol von Baumann und Brieger noch Orthokresol nachgewiesen ist. Indessen tritt dieses an Menge gegenüber dem Parakresol so zurück, dass neben dem Phenol nur dieses wesentlich in Frage kommt.

Von diesen Gesichtspunkten aus ist denn auch der Versuch gemacht worden, die Ausscheidung der Phenolkörper in der Norm und unter pathologischen Verhältnissen zu bestimmen.

So fand J. Munk¹⁾ bei rein animalischer Kost 0,006 gr. Tribromphenol, bei gemischter Kost 0,0165 gr. in der täglichen Harnmenge. Brieger²⁾ fand in der Norm im Mittel 0,015 gr., während er unter pathologischen Verhältnissen, so bei stärkerer Darmfäulnis, bei einzelnen Infectiouskrankheiten und ferner bei einem Kranken mit jauchigen Eiterungen eine beträchtliche Vermehrung der Phenole constatirte. Weiterhin konnte Salkowski³⁾ nach Unterbindung des Darms eine Vermehrung der Phenolausscheidung hervorrufen, nachdem er schon zuvor in einigen Ileusfällen ansehnliche, in der Norm nicht nachweisbare Mengen von Phenol gefunden hatte.

Alle diese Untersuchungen fussen also auf der Anschauung, dass die Phenolkörper des Harns nach ihrer Ab-

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. XII, S. 142.

²⁾ Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. II, S. 241.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 73, S. 409.

spaltung durch kochende Säure¹⁾ in dem Destillat in Tribromphenol übergeführt und als solches bestimmt werden.

Als wir nun nach dem oben angegebenen Verfahren Tagesmengen der überdestillirten Phenole zu untersuchen und zu bestimmen begannen, zeigte der mit Bromwasser gefällte und weiterhin krystallinisch gewordene Niederschlag bezüglich der Krystallform und dem Schmelzpunkt so wesentliche Abweichungen vom Tribromphenol (der Schmelzpunkt unserer Substanz lag bei 108–110° C., während derjenige des Tribromphenols nach Post 92°, nach Körner und Sintenis 95° beträgt), dass selbst die Annahme geringer Verunreinigung der Substanz nicht als genügende Erklärung betrachtet werden konnte. Wir gingen deshalb dazu über, etwas grössere Mengen der Phenolkörper durch Destillation zu gewinnen.

Zu diesem Zweck wurde mehrfach die gesammelte Harnmenge von 20 Tagen nach Eindampfen auf ein geringeres Volumen mit der entsprechenden Menge H_2SO_4 destillirt.

Die bei diesem Verfahren ebenfalls in das Destillat übergehenden flüchtigen Säuren wurden auf verschiedene Weise von den Phenolen getrennt.

Zunächst wurden dieselben an Kalk gebunden und das neutralisirte Destillat mit Aether ausgeschüttelt. Es gelang auf diese Weise, aus dem Aether etwa $\frac{1}{4}$ gr. einer bräunlich gefärbten öligen Substanz zu gewinnen, welche nur schwer in Wasser löslich war, deren Lösungen aber mit Bromwasser denselben typischen Niederschlag lieferten, wie das einfache Destillat.

Die rothe ölige Substanz war in Natronlauge nicht völlig löslich, das Gelöste wurde durch HCl alsbald wieder in öligen Tropfen ausgeschieden, löste sich dagegen leicht in Essigsäure, Alkohol und Aether. Sie gab bei Zusatz von Ferrichlorid kaum eine Spur von Rothfärbung.

Mit Bromwasser, das in grösserer Menge erfordert wurde, gab die Lösung der öligen Substanz eine milchige Trübung. Diese Trübung verwandelte sich unter der Einwirkung über-

¹⁾ Vergl. Hoppe-Seyler und Buliginisky, Tübinger med.-chem. Untersuchungen, S. 234.

schüssigen Bromwassers im Laufe von 48 Stunden in farblose Nadelchen, während am Boden des Reagensglases einige compactere gefärbte Partikel sich abschieden.

Ein weiteres Verfahren zur möglichsten Reingewinnung der Phenole bestand darin, dass nach Bindung der flüchtigen Säuren durch Kalk oder Baryt das Destillat einer zweiten Destillation unterworfen wurde. Dieses säurefreie Destillat wurde nun theils auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen eingedampft, wodurch wiederum die oben erwähnte ölige Substanz gewonnen wurde¹⁾, theils wurden die Phenolkörper direct durch Bromwasser gefällt.

Der Bromniederschlag, welcher bei den verschiedenen Arten der Darstellung entstand, zeigte stets dieselben Eigenschaften. Er wurde nach 48stündigem Stehen im warmen Zimmer abfiltrirt und über H_2SO_4 getrocknet.

Diese seither wesentlich als Tribromphenol betrachtete Substanz liess sich leicht aus Alkohol umkrystallisiren, zeigte aber bei Wiederholung der Schmelzpunktbestimmung constant $108-110^\circ$ und einen schon oben erwähnten Unterschied der Krystallform gegenüber dem Tribromphenol.

Es musste deshalb der Gedanke nahe liegen, dass es sich um keine einheitliche Substanz, sondern um ein Gemisch handele. Mit freundlicher Unterstützung meines verehrten Collegen Herrn Prof. Zincke versuchten wir das Gemisch zu trennen. Nach mannigfachen Versuchen fanden wir in dem kohlen sauren Natron ein Mittel, welches uns das Vorhandensein von mindestens drei Substanzen zeigte.

Behandelt man nämlich den Niederschlag mit einer 10% Lösung von kohlen saurem Natron, so geht ein kleiner Theil in Lösung, der grössere Theil bleibt ungelöst.

Der in kohlen saurem Natron lösliche Theil liess sich durch Salzsäure allerdings nicht immer direct ausfällen und aus Alkohol umkrystallisiren. Er hatte eine gewisse Aehnlichkeit mit Tribromphenol, unterschied sich von diesem jedoch durch einen Schmelzpunkt von 80° ; die Brombestimmung

¹⁾ Dieser Versuch wurde natürlich nur zur Orientirung, nicht zur Darstellung des Phenols selbst gemacht.

durch Glühen mit kohlen-saurem Natron und nachfolgende Silberbehandlung misslang.

Der in kohlen-saurem Natron unlösliche Theil liess sich aus Benzin in kleinen glänzenden gelben Nadelchen umkrystallisiren. Der Schmelzpunkt dieser Substanz lag bei 118° .

Damit war eine gewisse Aehnlichkeit mit Tribromphenolbrom vorhanden. Aber die Untersuchung des Bromgehaltes ergab, nachdem wir später eine grössere Menge krystallinisch in nunmehr silberglänzenden Nadeln erhalten hatten, ein überraschendes Resultat.

0,1676 der über H_2SO_4 getrockneten Substanz ergaben 0,2322 Ag Br. Daraus berechnet sich ein Bromgehalt von 58,94%. Dieser Bromgehalt der Substanz stimmt weder mit dem Gehalt eines der seither bekannten Bromphenolkörper, noch demjenigen des von Baumann und Brieger dargestellten gebromten Kresols überein.

Am meisten Aehnlichkeit hat derselbe mit einem Dibromkresol, dessen Bromgehalt sich zu 60,15% berechnet, einem Körper, welcher durch Einwirkung von Brom auf Parakresolnatrium von Schall-Dralle¹⁾ dargestellt ist. Der Schmelzpunkt unserer umkrystallisirten Substanz betrug allerdings jetzt nicht mehr 118° , sondern war beträchtlich niedriger, wenn auch nicht ganz scharf. Bei 48° traten die ersten Erscheinungen des Einschmelzens auf. Doch war dieses erst bei 58° beendet.

Ausser diesen beiden Körpern fand sich bei der Behandlung mit kohlen-saurem Natron ein Farbstoff, welcher bei alkalischer Reaction roth, bei saurer Reaction gelb war.

Wir haben somit bei Behandlung der aus dem Harndestillat dargestellten phenolartigen Substanz mit Bromwasser zum Mindesten drei chemisch differente Körper erhalten.

Von diesen können wir den in geringer Menge vorhandenen Farbstoff wohl unberücksichtigt lassen. Von den beiden anderen Körpern dürfte der in kohlen-saurem Natron

¹⁾ Berichte, Bd. XVII, S. 2532.

lösliche wohl als ein Gemisch verschiedener Substanzen zu betrachten sein, während der in kohlensaurem Natron unlösliche eine grosse Aehnlichkeit mit Dibromparakresol hat.

Jedenfalls ergibt sich aus diesen Befunden, dass die phenolartigen Körper des Harns durch Behandeln mit Bromwasser keineswegs in eine einheitliche Verbindung übergehen. Dadurch erwachsen für die genaue quantitative Bestimmung auf dem geschilderten Wege ausserordentliche Schwierigkeiten, zumal die einzelnen phenolartigen Körper des Harns in ihren Verbindungen mit Brom keineswegs genügend bekannt sind.

Es musste deshalb nahe liegen, an Stelle der aus dem Harn dargestellten Phenolkörper die einzelnen gereinigten Körper einer genaueren Untersuchung zu unterziehen.

Wir beschäftigten uns deshalb zunächst mit der Einwirkung von Bromwasser auf reines, durch Destillation rectificirtes Phenol.

Bekanntlich hat Landolt¹⁾ zuerst die Entstehung von Tribromphenol aus beiden Substanzen nachgewiesen und diese Reaction zur quantitativen Bestimmung benutzt. In der Folge zeigte dann Benedict²⁾, dass bei Einwirkung von überschüssigem Bromwasser sich auch bei gewöhnlicher Temperatur ein bromreicheres Phenolderivat bildet, das bei 118° schmolz und als Tribromphenolbrom charakterisirt wurde. Da nun zur vollständigen Ausfällung des Phenols immer Brom in einem wenn auch geringen Ueberschuss verwendet werden muss, so wird sich bei der gewichtsanalytischen Bestimmung des Phenols neben Tribromphenol immer eine gewisse Menge Tribromphenolbrom bilden, worauf schon Seubert³⁾ aufmerksam gemacht hat.

Auch Beckurts⁴⁾ kommt zu demselben Resultat und führt diese Thatsache als Grund für die von ihm und seinen Schülern gemachte Beobachtung an, dass bei der quantitativen

1) Berichte der chem. Gesellschaft, Bd. IV, S. 770,

2) Annalen der Chemie, Bd. 199, S. 127.

3) Archiv der Pharmacie, Bd. 15, Heft 5, 1881.

4) Archiv d. Pharmacie, 1886, 65. Jahrgang, S. 561.

Bestimmung der Phenole als Tribromphenol erheblich grössere Mengen Phenol gefunden wurden, als abgewogen waren. Doch waren die Resultate bei den gleichen Mengen Phenol und den gleichen Bromlösungen sehr wechselnd.

Diesen Befunden stehen allerdings die Beobachtungen von Landolt gegenüber, welcher aus 94 Theilen Carbonsäure 326,5 und 328,1 Theile der Bromverbindung erhielt an Stelle von 331 Theilen, welche die Bildung von Tribromphenol verlangt.

Um nun zunächst selbst die Grösse der Fehler bei dieser Bestimmung kennen zu lernen, veranlasste ich meinen Assistenzarzt Herrn Dr. Martini, bekannte Mengen Phenol nach Landolt mit Bromwasser zu behandeln und dieselben gewichtsanalytisch zu bestimmen.

Zu dieser Analyse dienten zwei Lösungen von Phenol, von welchen die erste 1,7625 gr. im Liter enthielt. Der Gehalt der Lösung an Phenol wurde nach der später zu erwähnenden Methode von Koppeschaar-Beekurts bestimmt. Die zweite Lösung wurde so hergestellt, dass 50 ccm. der ersten Lösung genau auf ein Volumen von 500 ccm. gebracht wurden; letztere enthielt somit 0,17625% Phenol.

Diesen Lösungen wurden 5, 10, 25 und 50 ccm. entnommen; die einzelnen Proben wurden noch durch Zugabe von Wasser auf etwa 100 ccm. verdünnt, so dass daraus also ein sehr verschiedener Concentrationsgrad resultirte. Nach der Ausfällung mit Bromwasser im Ueberschuss blieben die Proben zwei Tage lang an dunklem Orte stehen und wurden dann filtrirt. Die Filter waren zuvor über Schwefelsäure in einem Exsiccator, der bis auf 400 mm. Quecksilberdruck evacuirt war, zwei Tage lang getrocknet und darauf gewogen. In gleicher Weise wurden nachher die Bromniederschläge, nachdem sie einen Tag lang im Dunkeln an der Luft getrocknet waren, behandelt und gewogen.

Die folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über die erhaltenen und andererseits über die berechneten Werthe.

No. des Versuchs.	Procent-Gehalt der Lösung.	Anzahl der angewandten ccbm.	Gewonnen wurden an Bromniederschlag.	Berechnet war		Als Tribromphenol betrachtet wurde gefunden an Phenol.	Differenz	
				Tribromphenol.	Phenol.		Phenol.	auf 100 berechnet.
1.	0,17625	5	0,0290	0,0310	0,0088	0,0082	- 0,0006	- 6,82
2.	»	»	0,0340	»	»	0,0097	+ 0,0009	+ 10,23
3.	»	»	0,0316	»	»	0,0090	+ 0,0002	+ 2,27
4.	»	10	0,0696	0,0621	0,0176	0,0198	+ 0,0022	+ 12,50
5.	»	»	0,0704	»	»	0,0200	+ 0,0024	+ 13,64
6.	»	»	0,0712	»	»	0,0202	+ 0,0026	+ 14,77
7.	»	25	0,1658	0,1552	0,0441	0,0471	+ 0,0030	+ 6,80
8.	»	»	0,1618	»	»	0,0460	+ 0,0019	+ 4,31
9.	»	50	0,3324	0,3103	0,0881	0,0944	+ 0,0063	+ 7,15
10.	»	»	0,3214	»	»	0,0913	+ 0,0032	+ 3,63
11.	»	»	0,3236	»	»	0,0919	+ 0,0038	+ 4,31
12.	»	»	0,3314	»	»	0,0941	+ 0,0060	+ 6,81
13.	1,7625	5	0,3588	»	»	0,1019	+ 0,0138	+ 15,66
14.	»	»	0,3658	»	»	0,1039	+ 0,0158	+ 17,95
15.	»	10	0,6846	0,6206	0,1763	0,1944	+ 0,0181	+ 10,27
16.	»	»	0,6762	»	»	0,1920	+ 0,0157	+ 8,91

Diese Versuche von Herrn Dr. Martini zeigen, dass die gefundenen Phenolwerthe im Allgemeinen viel zu hoch sind. Nur der erste Versuch macht in dieser Beziehung eine Ausnahme; die sich vielleicht in der Folge durch weitere Beobachtungen erklärt.

Weiterhin zeigen aber die Versuche, dass die gefundenen Werthe selbst bei der gleichen Menge und der gleichen Versuchsanordnung wesentlich differiren und dass diese Differenz bis zu 17% bei den einzelnen Versuchen (Vers. 1 und 2) betragen kann.

Worin liegen nun diese Differenzen begründet? Dass dieselben wenigstens zum Theil in der Bildung von Tribromphenolbrom neben dem Tribromphenol beruhen, dürfte keinem Zweifel unterliegen. Die Bildung von Tribromphenolbrom ist aber zweifellos um so beträchtlicher, je grösser der Ueberschuss von Bromwasser ist, ja wenn man nach v. Jaksch's Vorschriften mit bromhaltigem Wasser den Bromphenolniederschlag wäscht, findet noch auf dem Filter ein Uebergang des Tribromphenol in Tribromphenolbrom statt.

Ein genauerer Einblick in diese Vorgänge eröffnete sich uns, als wir in dem kohlsauren Natron ein Mittel gefunden hatten, welches die Bromphenolverbindungen in gleicher Weise trennt, wie einen Theil der gebromten Phenol-Kresolgemische des Harns.

Ein Theil der Bromphenolverbindungen löst sich nämlich in kohlsaurem Natron (10% Lösung) auf, während ein anderer Theil ungelöst bleibt.

Filtrirt man die in kohlsaurem Natron ungelösten gebromten Phenole ab, so lässt sich der in Lösung gegangene Theil durch Salzsäure wieder zur Ausfällung bringen. Diese in kohlsaurem Natron lösliche Substanz liess sich als Tribromphenol charakterisiren. Wenigstens zeigte dieselbe einen Schmelzpunkt von 92—93° und ergab einen Bromgehalt von 72,12%, während der berechnete Bromgehalt von Tribromphenol 72,50% betragen würde.

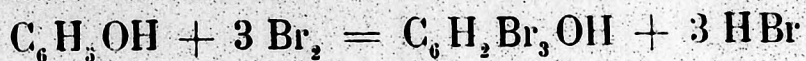
Wir können somit das kohlsaure Natron in Anwendung ziehen, um das Tribromphenol von den übrigen gebromten

Phenolen zu trennen. Es musste aber auch der Gedanke nahe liegen, das Phenol in kohlensaurem Natron zu lösen und diese Lösung mit Bromwasser zu behandeln in der Erwartung, dass das gebildete Tribromphenol alsbald in Lösung gehen und das Entstehen anderer Bromphenolverbindungen sich durch eine Trübung kenntlich machen werde.

Wenn man nun in dieser Weise verfährt, so zeigt die Beobachtung, dass ausser dem zweifellos in Lösung gehenden Tribromphenol noch andere gebromte Phenole schon vom Beginn der Bromeinwirkung an entstehen. Die Natur dieser Körper liess sich allerdings nur durch Darstellung in grösserer Menge feststellen, indem man unter Vermeidung eines Ueberschusses von Brom Phenollösungen fällte und das Tribromphenol durch Behandeln mit kohlensaurem Natron entfernte.

Ich habe deshalb mit Herrn Apotheker Kleine eine Anzahl dahin gehender Versuche gemacht.

Wir wählten 10 gr. Phenol. Das Phenol war durch Destillation rectificirt worden. Zu deren völliger Bindung würden nach der Formel



51,06 gr. Brom nothwendig sein.

Wir wählten deshalb 20, 30, 40 und 50 gr. Brom.

Zu diesem Behuf wurde eine Lösung von 72 gr. Brom in 10,000 Wasser hergestellt. Die Richtigkeit der Lösung wurde auf jodometrischem Wege bestimmt.

Von dieser Lösung erforderten:

20 gr. Brom	=	1162 ccm.
30 » »	=	1743 »
40 » »	=	2324 »
50 » »	=	2905 »

Zu dem Versuch I wurden nunmehr 250 ccm. einer 4% Phenollösung zu 5000 ccm. mit Wasser verdünnt und in diese Lösung unter fleissigem Umschwenken 1162 ccm. der Bromlösung = 20 gr. Brom gegossen. Ein besonderer Werth wurde dabei auf das Umschwenken, sowie auf langsames Einfliessenlassen der Bromlösung gelegt.

Der gut ausgewaschene Niederschlag wurde dann mit 150 gr. einer 10% Sodalösung behandelt, der ungelöste braune Niederschlag abfiltrirt, ausgewaschen, getrocknet und im Soxhlet'schen Apparat mit Chloroform vier Stunden extrahirt. Durch freiwilliges Verdunsten des Chloroforms und nachheriges Trocknen des Rückstandes über H_2SO_4 resultirten 0,0560 gr. einer braunschwarzen Masse.

In gleicher Weise wurden bei den folgenden Versuchen 10 gr. Phenol mit 30,0, 40,0 und 50,0 gr. Brom behandelt, der Niederschlag aus 40,0 gr. Brom und 10,0 gr. Phenol wurde mit 300 ccm., der aus 50,0 gr. Brom und 10 gr. Phenol wurde mit 400 ccm. 10% Sodalösung behandelt.

Bei allen Versuchen ging ein grosser Theil des Niederschlages in Lösung, während ein kleiner Theil ungelöst blieb. Dieser braune Niederschlag wurde in gleicher Weise wie oben geschildert behandelt und mit Chloroform extrahirt.

Dabei ergaben sich bei:

20 gr. Brom	=	0,0560 gr. (siehe oben).
30 » »	=	0,1024 »
40 » »	=	0,1554 »
50 » »	=	0,2123 »

Diese braunschwarze Masse wurde von uns zunächst als ein höher gebromtes Phenol betrachtet, welches von Beginn der Bromeinwirkung auf Phenol neben Tribromphenol entsteht. Indessen hätte man dann erwarten müssen, dass dasselbe die Reaction der höher gebromten Phenole (wie des Tribromphenolbrom) gibt, d. h. bei Zusatz von Jodkali Jod frei macht. Allein die Jodreaction mit Stärkekleister blieb aus. Es dürfte somit nicht gestattet sein, diesen Körper als ein höher gebromtes Phenol anzusprechen.

Die in der Sodalösung gelöste Substanz, welche schon früher als Tribromphenol sich charakterisiren liess, wurde nun durch Uebersättigen mit Salzsäure ausgefällt, gut ausgewaschen und zwischen Fliesspapier und zuletzt über Schwefelsäure getrocknet.

Die Ausbeute betrug bei 20 gr. Brom nur 8,0 gr. Tribromphenol, während der Rechnung nach 13,7 erwartet werden

mussten. Ein nicht unbeträchtlicher Theil der Substanz war somit verloren gegangen.

Das Gleiche war auch bei den weiteren Bestimmungen der Fall.

Aus 30 gr. Brom wurden erhalten	14 gr.,	berechnet	20,5,
» 40 »	»	»	27,4,
» 50 »	»	»	34,2.

Dieser Verlust ist wohl mit Sicherheit darin zu suchen, dass das Tribromphenol in Wasser nicht völlig unlöslich ist.

Die gewonnene Substanz liess sich aus verdünntem Alkohol gut umkrystallisiren und wurde in schönen weissen glänzenden Nadeln erhalten.

Der Schmelzpunkt der Substanz betrug 92° .

Zur Brombestimmung wurden 0,3099 gr. des als Tribromphenol betrachteten Körpers 3 Stunden bei 130° nach Carius behandelt.

Es fand sich nach der Silberbehandlung 0,5254 Ag Br = 0,2235 Brom. Daraus berechnet sich ein Bromgehalt von 72,12%, während derselbe auf 72,5% der Rechnung nach sich stellen würde.

Dass diese Substanz Tribromphenol ist, dürfte nicht zweifelhaft sein.

Die neben dem Tribromphenol in geringen Mengen gebildete Substanz wurde von uns zunächst für Tribromphenolbrom gehalten. Sie unterscheidet sich von diesem aber durch den negativen Ausfall der Jodreaction bei Zusatz von Jodkalium und Stärkelösung, welche für Tetrabromphenol nach Beckurts und nach eigenen Untersuchungen als charakteristisch bezeichnet werden muss. Wir können deshalb nur annehmen, dass diese bei der Einwirkung von Brom auf Phenol neben dem Tribromphenol direct entstehenden Körper unbekannte gebromte Phenole oder auch Oxydationsstufen des Phenols sind, welche ihre Entstehung dem bei der Bildung von Bromwasserstoff entstehenden Sauerstoff verdanken.

Weiterhin dürfte aus diesen Versuchen folgen, dass bei sorgfältigem Umschütteln der Bromphenolmischung Tribromphenolbrom erst bei überschüssigem Bromgehalt der Flüssig-

keit als Dauerform entsteht. Dass dieses vorübergehend bei dem Einfließen der Bromlösung geschieht, ist zweifellos, indessen wird das überschüssige Bromatom bei sorgfältigem Umschütteln von dem noch ungebundenen Phenol aufgenommen.

In grosser Menge lässt sich dagegen Tribromphenolbrom erhalten, wenn man eine Phenollösung mit überschüssigem Bromwasser behandelt oder Tribromphenol auf dem Filter mit Bromwasser wäscht. Durch Behandeln der auf diese Weise gewonnenen Substanz mit kohlensaurem Natron lässt sich das Tribromphenol in Lösung bringen und es bleibt dann ein im Gegensatz zum Tribromphenol rothgelber Körper auf dem Filter, welchen man zum grössten Theil als Tribromphenolbrom ansprechen kann.

Auf Thonplatten und zuletzt über H_2SO_4 getrocknet gaben 0,2355 dieser Substanz nach Carius 0,4097 AgBr = 0,1743 Br. Daraus berechnet sich ein Gehalt von 74,01 Brom. Bei einer weiteren Bestimmung dieses Körpers fanden sich 76,81% Brom, während reines Tribromphenolbrom einen Gehalt von 78,04% Brom ergeben müsste. Aus diesen Versuchen muss indessen erwähnt werden, dass der als Tribromphenolbrom angesprochene rothgelbe Körper ausserordentlich rasch sowohl beim Trocknen als beim Umkrystallisiren Veränderungen einging. Diese bestanden darin, dass der ursprünglich rothgelbe Körper sich mit glänzend weissen Nadeln überzog, welche den Charakter von Tribromphenol hatten. Diese Veränderung machte sich um so mehr bemerkbar, je länger die Substanz der Luft und dem Licht ausgesetzt war.

Der Schmelzpunkt der Substanz betrug 115.

Aus diesen Befunden dürfen wir wohl schliessen, dass im Augenblick der Brombestimmung der Körper nur zum Theil aus Tribromphenolbrom bestand. Doch dürfte die theilweise Abgabe eines Bromatoms erst im Verlauf des Trockenprocesses und des Umkrystallisirens erfolgt sein.

Wir hätten somit das Tribromphenolbrom als einen Körper von grosser Unbeständigkeit zu betrachten, welcher sein viertes Bromatom ausserordentlich leicht abgibt. Damit

stimmt die auch von uns constatirte Thatsache überein, dass das vierte Bromatom des Tribromphenolbrom sich gegenüber Jodkali wie freies Brom verhält.

Ueberraschend ist aber in den obigen Versuchen weiterhin, dass wir bei unseren Versuchen mit unterschiedlichen Mengen Bromwasser niemals die benutzte Menge Phenol wiederfanden, sondern immer ein beträchtliches Deficit vorhanden war. Es liegt das daran, dass Tribromphenol in Wasser keineswegs unlöslich ist und dass bei fleissigem Auswaschen des Filters noch auf diesem ein Verlust von Tribromphenol statt hat.

Um so überraschender ist es, dass in der Regel bei der Landolt'schen Bestimmung grössere Mengen Phenol gefunden wurden, als verwendet waren. Es kann das nur daran liegen, dass in der Regel überschüssige Mengen Brom, sei es direct, sei es beim Auswaschen, ihre Wirkung entfalten und dass dadurch der Verlust durch in Lösung gegangenes Tribromphenol meist mehr als gedeckt wird, wobei wir von den nebensächlichen Producten ganz absehen. Denn die oben erwähnten geringen Mengen eines unbekanntes Körpers, sowie Spuren von Farbstoff, welcher bei der Einwirkung von Brom auf Phenol entsteht und in alkalischer Lösung burgunderroth, in saurer gelb aussieht, dürften eine wesentliche Bedeutung nicht haben.

Jedenfalls sind aber die Fehlerquellen der Landolt'schen Methode so gross und so mannigfach, dass sie schon für reine Phenollösungen nur so lange Bedeutung beanspruchen kann, als eine bessere Methode fehlt.

Somit dürfte die Methode auch für den Harn nur mit grossen Bedenken anwendbar sein.

Diese Bedenken werden nun um so grösser, je weniger genau das Verhalten der anderen Phenolkörper des Harns, der Kresole, gegenüber Brom bekannt ist.

Für die Bestimmung des reinen Phenols ist ja auch eine andere Methode schon vielfach benutzt worden, die

von Koppeschaar¹⁾ zuerst angegebene und später von Beckurts²⁾ begründete maassanalytische Titrimethode mit Jodkali. Dieselbe beruht auf der schon oben erwähnten Beobachtung, dass das vierte Atom des Tribromphenolbroms sich gegenüber Jodkali wie freies Brom verhält.

Hat man nun eine bekannte, aber überschüssige Menge Brom auf Phenol einwirken lassen, so lässt sich das gebundene Brom als Tribromphenol in Rechnung setzen.

Die bekannte Brommenge kann man nun entweder als Bromwasser von bestimmtem Gehalt oder, was sich mehr empfiehlt, aus einer Mischung von Kaliumbromat und Kaliumbromid unter Zusatz von Schwefelsäure einwirken lassen. Da der Gedanke nahe liegen konnte, diese Methode auch bei den Phenolkörpern des Harns zu benutzen, wurden einige Versuche mit reinem ebenfalls durch Destillation rectificirtem Phenol von mir unter freundlicher Beihülfe von Herrn Dr. Partheil gemacht.

Versuch 1.

15 cbcm. einer Lösung von 2,4228 Phenol (über H_2SO_4 getrocknet) in 1000 cbcm. H_2O werden zur Bestimmung benutzt.

Diese 15 cbcm. enthalten **0,036342** Phenol.

Zu dieser Phenolmenge werden 50 cbcm. einer $\frac{1}{100}$ -Normal-Kaliumbromatlösung und 50 cbcm. einer Kaliumbromidlösung, welche 6 gr. KBr im Liter enthält, hinzugefügt und weiterhin 5 cbcm. concentrirte Schwefelsäure zur Entwicklung des Broms.

Die Entwicklung des Broms erfolgt nach der Formel:
 $KBrO_3 + 5 KBr + 6 H_2SO_4 = 6 Br + 6 KHSO_4 + 3 H_2O$.

Da nun ein Liter Normal-Kaliumbromatlösung mit 167 Kaliumbromat und der entsprechenden Menge Kaliumbromid 480 Theile Brom entwickeln, so enthält unsere Mischung

¹⁾ Zeitschrift f. analyt. Chemie, Bd. XV, S. 233.

²⁾ Vergleiche oben.

0,24 gr. Brom. Nach einigem Umschütteln und circa 5 Minuten Pause ist die Ausfällung der Phenolbromverbindung beendet.

Es wurden nun circa 2 gr. Jodkali zugesetzt und die Umsetzung abgewartet.

Das frei gewordene Jod wird alsdann mit Natriumthiosulfat ($\frac{1}{10}$ -Normallösung) in bekannter Weise titriert:



Da ein Liter der $\frac{1}{10}$ -Normalnatriumthiosulfatlösung 12,2 Jod entsprechend 8,0 Brom titriert, so entspricht 1 cbcm. der Lösung 0,008 Brom.

Unser Versuch ergibt nun einen Verbrauch von 6,5 Thio-sulfat. Daraus ergibt sich folgende Rechnung:

Brom entwickelt	0,24 gr.
Brom zurücktitriert	0,0520 »
	<hr/>
Bromverbrauch	0,1880 gr.
Daraus berechnet sich die Phenolmenge .	= 0,03681 »

Die Abweichung betrifft somit erst die dritte Stelle.

Versuch 2.

Verwendete Phenolmenge	0,036342 gr.
Entwickelte Brommenge	0,24 gr.
Zurücktitrierte Brommenge	0,0448 »
	<hr/>
Bromverbrauch	0,1912 gr.
Daraus berechnet sich die Phenolmenge =	0,0370 »

Versuch 3.

Verwendete Phenolmenge	0,04 gr.
Entwickelte Brommenge	0,24 »
Zurücktitrierte Brommenge	0,0352 »
	<hr/>
Verbrauchte Brommenge	0,2048 gr.
Daraus berechnet sich die Phenolmenge .	= 0,0401 »

Versuch 4.

Verwendete Phenolmenge	0,04 gr.
Entwickelte Brommenge	0,24 »
Zurücktitrierte Brommenge	0,0356 »
	<hr/>
Verbrauchte Brommenge.	0,2044 gr.
Daraus berechnet sich die Phenolmenge .	= 0,0400 »

Versuch 5.

Verwendete Phenolmenge	0,025 gr.
Entwickelte Brommenge	0,24 »
Zurücktitrirte Brommenge	0,1104 »
Verbrauchte Brommenge.	0,1296 gr.
Daraus berechnet sich die Phenolmenge . =	0,0253 »

Versuch 6.

Verwendete Phenolmenge	0,02428 gr.
Entwickelte Brommenge	0,24 »
Zurücktitrirte Brommenge	0,1160 »
Verbrauchte Brommenge.	0,124 gr.
Daraus berechnet sich die Phenolmenge . =	0,024283 »

Nach den Ergebnissen dieser Versuche kann man die quantitative Bestimmung des Phenols auf maassanalytischem Wege nach Koppeschaar-Beckurts wohl als eine äusserst genaue bezeichnen.

Es musste sich nun zunächst die Frage aufdrängen, ob die Kresole in ähnlicher Weise der Bestimmung zugänglich sind. Vor Allem kam hier das nach Baumann und Brieger vorwiegend im Harn vorhandene Parakresol in Betracht. Man konnte zunächst daran denken, dass das Parakresol unter überschüssigem Bromwasser innerhalb einiger Tage in Tribromphenol übergeführt wird.

Wir liessen deshalb auf bekannte Mengen von Parakresol überschüssiges Brom mehrere Tage einwirken und versuchten dann den Ueberschuss zurückzutitrieren. Aber das Resultat dieser Versuche war ein wenig erfreuliches; die Resultate stimmten weder mit der angewandten Menge, noch zeigten sie gleichmässige Abweichungen, welche in Rechnung gesetzt werden konnten. Auch Gemische von bekannten Mengen Phenol und Parakresol ergaben keine verwerthbaren Resultate. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Parakresol sich gegenüber Bromwasser keineswegs wie das Phenol verhält, wie das auch Beckurts bereits erwähnt hat.

Nach dem negativen Resultat dieser Untersuchungen behandelten wir abgewogene Mengen Parakresol mit über-

schüssigem Bromwasser, indem wir die Mischung 8 und 10 Tage in warmem Zimmer stehen liessen. Wir hofften dadurch eine grössere Menge des Parakresols nach Baumann und Brieger in Tribromphenol überzuführen, zumal sich bei diesem Vorgang die von Baumann und Brieger beschriebene Bildung von Gasperlen in reicher Menge beobachten liess. Dann wurde der Niederschlag auf das Filter gebracht und nach dem Auswaschen mit 10% Sodalösung behandelt, wobei sich ähnlich dem Befund bei der gleichen Behandlung reinen Phenols auch hier ein in alkalischer Lösung burgunderrother, in saurer Lösung gelber Farbstoff zeigte.

Nach den Ergebnissen der Phenoluntersuchung musste man nun erwarten, dass das aus dem Parakresol etwa entstandene Tribromphenol in Soda sich lösen und nach Zusatz von Salzsäure wieder ausscheiden werde. Es liess sich auch auf diese Weise ein in weissen glänzenden Nadeln krystallisirender Körper gewinnen, welcher eine gewisse Aehnlichkeit mit Tribromphenol hatte, aber etwas schwerer als dieses durch HCl ausgeschieden wurde.

Aus Alkohol und Benzin liess sich dieser Körper leicht umkrystallisiren. Aber der Schmelzpunkt desselben betrug nicht 92—93° wie derjenige des Tribromphenols, sondern 48—49°. Zur Brombestimmung wurden 0,1702 gr. verwendet, nachdem das Gewicht über H_2SO_4 constant geworden war. Es fanden sich 0,2383 gr. AgBr. Dieser Gehalt entspricht 59,57% Brom. Nach diesen Untersuchungsergebnissen können wir die in kohlen-saurem Natron lösliche Bromparakresolverbindung nur als ein Dibromparakresol betrachten.

Die in kohlen-saurem Natron unlösliche Bromparakresolverbindung unterschied sich von dem Dibromparakresol zunächst durch ihre gelbe Farbe, die auch bei mikroskopischer Untersuchung in Form von gelben Plättchen und Schollen deutlich hervortrat. Indessen machte diese Substanz den Eindruck grosser Unbeständigkeit, indem sich insbesondere an der Berührungsfläche mit Luft aus den gelben Schollen weiss glänzende Nadeln entwickelten.

Zur genaueren Untersuchung wurde die Substanz in Alkohol und Benzin gelöst. Die Lösung zeigte eine rothbraune Farbe, welche im Verlaufe des Verdunstungsprocesses nachdunkelte. Dann bedeckte sich der innere Rand und Boden des Gefässes mit silberglänzenden Krystallen, während unter den Krystallen eine dunkelbraune amorphe Masse zurückblieb.

Ganz überraschend war die grosse Aehnlichkeit, welche diese in kohlensaurem Natron unlösliche Bromparakresol-Verbindung mit dem aus dem Harn dargestellten, ebenfalls in Na_2CO_3 unlöslichen Bromkörper hatte.

Die Untersuchung des Bromgehaltes der auskrystallisirten und über H_2SO_4 getrockneten Substanz ergab nun Folgendes:

0,2316 gr. ergaben nach Carius 0,3251 gr. Bromsilber. Daraus berechnet sich ein Bromgehalt von 59,80% Brom. Nach diesem Befund müssen wir den Körper ebenfalls als Dibromparakresol ansprechen. Indessen stimmte der Schmelzpunkt damit nicht völlig überein. Es trat bei 50° ein Zusammensintern ein, doch war ein völliges Schmelzen auch bei 68° noch nicht eingetreten.

Von der dunkelbraunen amorphen Masse konnte nur der Schmelzpunkt untersucht werden. Nach dem Umkrystallisiren aus Ligroin schmolz die Substanz etwa bei 118° ; doch trat schon vorher eine theilweise Zersetzung mit Entwicklung von Bromdämpfen auf.

Das Ueberraschendste dürfte wohl sein, dass sowohl der in Na_2CO_3 lösliche, wie der unlösliche Bromparakresolkörper die gleiche chemische Zusammensetzung ergaben.

Es kann möglicher Weise eine verschiedene chemische Structur der beiden Bromkresole die Veranlassung zu diesem Verhalten sein — es kann aber der Grund auch darin liegen, dass der in kohlensaurem Natron unlösliche Körper ursprünglich höher gebromt war und später sehr rasch sein Brom abgegeben hat. Es lässt daran vor Allem der Befund von Baumann und Brieger denken, welche bei

Behandlung von Parakresol mit überschüssigem Bromwasser eine vierfach gebromte Verbindung fanden, die allerdings beim Aufbewahren sehr bald einen Verlust an Brom erlitt.

In ganz gleicher Weise zeigte auch die von uns gewonnene in kohlen saurem Natron unlösliche Bromparakresol-Verbindung eine Abspaltung von Brom und die Bildung von silberglänzenden Nadeln aus gelben Plättchen. Damit näherte sich der ursprünglich hohe Schmelzpunkt demjenigen des Dibromparakresols und nur der amorphe, gegenüber Luft und Licht geschützte Rest zeigte einen Schmelzpunkt von etwa 118° .

Dass der Schmelzpunkt nicht völlig demjenigen des Dibromparakresols gleich geworden war, dürfte an geringen Verunreinigungen liegen, welche den Krystallen anhafteten.

Es ist uns somit nicht gelungen, durch Behandeln von reinem Parakresol mit Bromwasser Tribromphenol zu erhalten; wir erhielten vielmehr zwei Körper, von welchen der eine reines Dibromparakresol ist, während der zweite ursprünglich als ein höher gebromtes Parakresol zu betrachten ist, welches aber nach einiger Zeit unter Abspalten von Brom ebenfalls in Dibromparakresol übergeht.

Versuchen wir zum Schluss eine kurze Uebersicht über die gewonnenen Resultate zu geben, so lässt sich Folgendes sagen:

Die quantitative gewichtsanalytische Bestimmung von reinem durch Destillation gewonnenen Phenol als Tribromphenol kann in keiner Weise als eine genaue und wissenschaftlichen Anforderungen entsprechende bezeichnet werden, während die Bestimmung nach Koppeschaar-Beckurts durch Titration mit Jodkali ausserordentlich scharf ist.

Der Versuch, Parakresol in Tribromphenol überzuführen und als solches zu bestimmen, erwies sich als unausführbar. Auch eine maassanalytische Bestimmung des Parakresols erwies sich einstweilen als nicht ausführbar.

Unter solchen Verhältnissen ist eine genaue quantitative Bestimmung der Phenolkörper des Harns auf dem seitherigen Wege unmöglich.

Damit will ich indessen keineswegs die seitherigen Bestimmungen von Munk, Brieger, Salkowski für werthlos erklären. Die Differenzen, welche in der Norm und in pathologischen Fällen von sorgfältigen Forschern bei Befolgung der gleichen Methode gefunden sind, dürften sich keineswegs durch die Fehlerquellen der Methode erklären. Immerhin müssen wir für die Zukunft darnach trachten, eine bessere Methode an die Stelle der jetzt geübten zu setzen.

Vielleicht bietet die von Baumann zu anderem Zweck unternommene Ueberführung der Phenole und Kresole in ihre Sulfosäuren bessere Aussichten.

Haben somit unsere eigenen Untersuchungen der Bromphenol- und Bromparakresolverbindungen eine bessere Methode der quantitativen Bestimmung der Phenolkörper des Harns nicht ergeben, so dürfte doch ein Rückblick auf die aus dem Harn dargestellten Bromverbindungen am Platze sein.

Ausser einem Farbstoff fanden wir zwei Körper, von welchen der in kohlensaurem Natron unlösliche sich als Dibromkresol charakterisiren liess. Die Aehnlichkeit mit der später dargestellten, in Na_2CO_3 unlöslichen Bromparakresolverbindung bezüglich des anfangs hohen, später tiefer werdenden Schmelzpunktes, bezüglich der Bromabgabe, der Bildung von silberglänzenden, absolut gleichen Krystallen, des Bromgehaltes dieser ist so gross, dass wir die gewonnene Bromverbindung des Harndestillates wohl ohne Bedenken als Dibromparakresol ansprechen können. Da dieser Körper an Menge die übrigen übertraf, so dürfte das Parakresol wohl den Hauptbestandtheil der Phenolkörper des Harns ausmachen, wie dieses auch sowohl Baumann als Brieger schon angegeben haben. Die weitere aus dem Harndestillat dargestellte Bromverbindung charakterisirt sich durch ihren Schmelzpunkt keineswegs als Tribromphenol. Eine genauere Untersuchung dieses Körpers steht noch aus. Doch lässt sich schon jetzt ver-

muthen, dass es sich um ein Gemisch von niedrig gebromten Kresolen eventuell mit Phenolen handelt.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinen verehrten Collegen Herren Professor E. Schmidt und Professor Th. Zincke, sowie Herrn Dr. Partheil, Assistent am pharmazeutisch-chemischen Institut dahier, für ihren mannigfachen freundlichen Rath und ihre lebenswürdige Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen.