

Ueber Phenylglycin und Phenylglycin-o-carbonsäure und deren Verhalten im Thierkörper.

Von

Jörgen Eitzen Thesen,

Oberstabsarzt der königl. norwegischen Armee, Christiania.

(Der Redaction zugegangen am 2. Januar 1897.)

I. Die Phenylglycin-o-carbonsäure.

a) Synthese der Indoxylschwefelsäure.

Die Phenylglycin-o-carbonsäure wird bei der Indigo-fabrikation benutzt und ist mir von der Bad. Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen a. Rh. freundlichst zur Verfügung gestellt worden. Diese Säure ist ein unansehnliches, bräunliches Krystallpulver, das beim Schmelzen mit Kali Indoxylkali bildet. Bei Zutritt von Luft verändert es sich aber schnell unter Bildung von Indigo.

Aus der Indoxylkali enthaltenden Schmelze habe ich indoxylschwefelsaures Kalium auf folgende Weise erhalten:

Phenylglycin-o-carbonsäure (10 gr.) wird in einer silbernen Schale mit Kalihydrat (25 gr.) und einigen cem. Wasser geschmolzen und die Schmelze ca. 15 Minuten bei einer Temperatur von 260° bis 270° C. gehalten, bis die ganze Masse eine dunkelrothe Farbe angenommen hat. Dann wird die Schmelze schnell abgekühlt, in möglichst wenig siedendem Wasser aufgelöst und in einen geräumigen Kolben gebracht. Unter fleissigem Schütteln wird dann reines pyroschwefelsaures Kalium¹⁾ in kleinen Portionen langsam zugesetzt (im Ganzen 20 gr.).

¹⁾ Nach Baum., Berichte d. dtseh. chem. Ges. Bd. 20, 752 P., hergestellt.

während die Temperatur auf ca. 40° C. gehalten wird. Nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 stündigem Schütteln wird Alkohol hinzugefügt und das ziemlich reichlich gebildete Indigo abfiltrirt. In das Filtrat leitet man nun Kohlensäure bis zur schwach alkalischen Reaktion. Nachdem man der alkoholischen Lösung eine kleine Menge Thierkohle zugesetzt und auf dem Wasserbade eine Weile erhitzt hat, filtrirt man wiederum. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingedampft, worauf der Rückstand eine bräunliche syrupöse Masse bildet. Wird von dieser etwas in Wasser gelöst und Salzsäure und Eisenchlorid hinzugefügt, so entsteht reichlich Indigo. Salzsäure und Chlorbaryum geben in der kalten Lösung keinen Niederschlag; beim Kochen aber scheidet sich Baryumsulfat ab.

Um das indoxylschwefelsaure Kalium krystallinisch zu erhalten, wird der Rückstand in wenig siedendem Alkohol gelöst. Bei der Abkühlung der alkoholischen Lösung scheidet sich eine Menge kleiner, gelber Krystalle ab. Diese Krystalle lassen sich leicht aus Alkohol umkrystallisiren und als Amidobenzoensäure charakterisiren.

Die alkoholische Mutterlauge wird eingedampft und wieder in möglichst wenig siedendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten fallen reichliche Mengen von Amidobenzoensäure aus. Dieser Process: Lösung in concentrirtem siedenden Alkohol, Abkühlung und Eindampfen der Mutterlauge wird viermal in gleicher Weise wiederholt. Das indoxylschwefelsaure Kalium bleibt in Lösung. Der Rückstand derselben wird nach und nach schwerer löslich, zumal bei Anwendung von absolutem Alkohol. Endlich krystallisirt kaum mehr Amidobenzoensäure aus. Hingegen wird nach Zusatz von viel Aether die Lösung milchig getrübt, worauf man sie mehrere Tage in einer Kältemischung stehen lässt. Dann findet man neben etwas Amidobenzoensäure noch eine ziemlich grosse Menge weisser, perlmutterglänzender Krystalle ausgeschieden. Das Gefäss wird zerbrochen und die glänzenden Krystalle, soweit wie möglich, mechanisch herausgenommen. Diese Krystalle geben mit Salzsäure und Eisenchlorid reichlich Indigo, und, mit Salzsäure und Chlorbaryum gekocht, einen Bodensatz von Baryumsulfat.

Die Krystalle, nochmals aus siedendem, absolutem Alkohol umkrystallisirt, sind von Hrn. Prof. Baumann als indoxylschwefelsaures Kalium wieder erkannt worden.

Eine nothwendige Bedingung für das Gelingen dieser Synthese ist, dass das pyroschwefelsaure Kalium völlig rein ist und kein KHSO_4 oder K_2SO_4 enthält. Die Herstellung ist immerhin sehr von Zufälligkeiten abhängig, auch mit dem besten pyroschwefelsauren Kali. Viele Schmelzen sind mir völlig misslungen, ohne dass ich den Grund kenne; und die Ausbeute von indigogebender Substanz war immer so klein, dass es mir erst gelungen ist, genügende Mengen zur Krystallisation zu erhalten, wenn ich viele Schmelzen zusammen behandelte.

Die Krystallisation selbst ist eine Arbeit, die viele Wochen dauert und die mit vieler Sorgfalt gemacht werden muss.

Indoxylschwefelsaures Kalium ist wie bekannt von Baumann und Brieger¹⁾ aus dem Harn eines Hundes, dem Indol eingeführt war, hergestellt worden. Baumann hat nachgewiesen, dass diese Verbindung das „Harnindicar“ ist, und dass es in fast jedem Harn vorkommt.

A. v. Baeyer²⁾ hat bei der Reduktion von Isatogensäure die Indoxylsäure hergestellt, und aus dieser das freie Indoxyl. Bei der Behandlung des freien Indoxyls mit pyroschwefelsaurem Kalium erhielt er eine Lösung, welche die Reaktionen des indoxylschwefelsauren Kaliums gab. Diese Verbindung krystallinisch zu erhalten, ist ihm aber nicht gelungen.

b) Indoxyldibenzyl.

Wird, wie oben beschrieben, Phenylglycincarbonsäure mit Kalihydrat geschmolzen und die Schmelze mit Benzylchlorid behandelt, bildet sich eine in Wasser unlösliche Verbindung:

10 gr. Phenylglycincarbonsäure wird mit 40 gr. Kalihydrat geschmolzen, die Schmelze in möglichst wenig Wasser gelöst, dann 12 cem. Benzylchlorid zugesetzt und eine halbe

¹⁾ Diese Zeitschrift, Band III, S. 254.

²⁾ Ber. d. deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 14, S. 125 u. 1741.

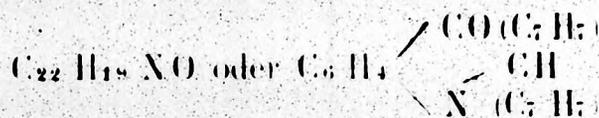
Stunde fleissig geschüttelt. Das überschüssige Benzylchlorid wird durch Einleiten von Wasserdampf entfernt, viel Wasser hinzugefügt und filtrirt. Das Filter wird mit Wasser gewaschen und der Filterrückstand in siedendem Alkohol gelöst. Die Indoxylverbindung geht in die Lösung über, während etwas Indigo abfiltrirt wird.

Beim Eindampfen des Alkohols bildet sich ein Rückstand von reichlichen Mengen bräunlich-gelber Krystalle. Diese werden leicht gereinigt durch Lösen in wenig Alkohol und Ausfällung mit Wasser. Nachdem sie einige Male in dieser Weise umkrystallisirt worden sind, bilden sie ein völlig reines, gelbes Krystallpulver, das im Wasser unlöslich, im Alkohol und Aether aber sehr leicht löslich ist. Die concentrirte alkoholische Lösung ist dunkelroth. Die verdünnte Lösung aber hat eine sehr schöne, starke, grüne Fluorescenz. Das Pulver schmilzt bei 166° C.

Bei der Verbrennung wurden folgende Werthe erhalten:

0.1950 gr. Substanz gibt 8.1 ccm. N (corr. 8.938 ccm. ¹) = 4.56% N.
 0.2091 gr. Substanz gibt 0.6434 gr. CO₂ = 83.94% C, und
 0.1188 gr. H₂O = 6.36% H.

Dies führt zu der Formel



Indoxylbibenzyl.

		Berechnet.	Gefunden.
C ₂₂	264	84.34	83.94
H ₁₉	19	6.07	6.36
N	14	4.37	4.56
O	16	5.11	5.14
	313	99.99	100.00

e) Versuche mit Thieren.

Baumann und Brieger¹⁾ haben, wie früher gesagt, gefunden, dass Indol, welches einem Hunde subcutan injicirt wird, als indoxylschwefelsaures Kalium durch den Harn aus-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 178.

geschieden wird: und G. Hoppe-Seyler¹⁾ hat gefunden, dass die Menge des Harnindikans bei einem Kaninchen sehr stark zunimmt, wenn das Thier mit Orthonitrophenylpropionsäure gefüttert wird. Die Sulfatschwefelsäure kann hierbei völlig zum Verschwinden gebracht werden. Aller Schwefel wird als Aetherschwefelsäure abgeschieden. Die Substanz wirkt auf Kaninchen gar nicht giftig. Die Thiere vertragen ohne irgend ein Symptom tägliche Dosen bis zu 2–3 gr. Der Harn enthält weder Albumin noch Zucker.

Ganz anders hat er die Verhältnisse bei den Hunden gefunden. Für diese Thiere ist die Nitrophenylpropionsäure ein starkes Gift. Ein mittelgrosser Hund verträgt nicht ein Drittel von der Dose, die einem Kaninchen gar nichts schadet. Bei ganz kleinen Dosen kommen reichliche Mengen Eiweiss und auch Zucker vor.

In einer späteren Arbeit²⁾ hat er Versuche mit Orthonitrozimtsäure und Orthoamidozimtsäure gemacht und hat gefunden, dass diese Verbindungen die Ausscheidung von Indikan oder Aetherschwefelsäure nicht vermehren. Dieselben Verhältnisse zeigt auch Orthonitrobenzaldehyd.

Weil sich diese nahe verwandten Verbindungen im Organismus so verschieden verhalten, lag es nahe, auch die Wirkungen der Phenylglycincarbonsäure zu untersuchen: speciell der Leichtigkeit wegen, mit welcher man im Laboratorium daraus Indoxyl machen kann.

Meine Versuche zeigen aber mit Bestimmtheit, dass diese Umsetzung im Organismus nicht vor sich geht, weder bei den Hunden noch bei den Kaninchen. Ein Kaninchen habe ich längere Zeit mit täglichen Dosen von 2–4 gr. Phenylglycincarbonsäure, in kohlensaurem Natrium gelöst, gefüttert. Das Thier war die ganze Zeit völlig wohl und der Harn enthält weder Albumin noch Zucker. Jaffé's Reaktion trat nicht stärker ein, ebensowenig war die Menge der Aetherschwefelsäure vermehrt. Die Sulfatschwefelsäure und Aetherschwefelsäure

¹⁾ l. c.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VIII, S. 79.

wurden täglich durch mehr als eine Woche bestimmt. Der eingedampfte Harn aber, mit Kalilauge geschmolzen, gab bei einem Wasserzusatz reichliche Mengen von Indigo. Und wenn man den eingedampften Harn mit Alkohol extrahirte, den Alkohol verdampfte, mit Schwefelsäure ansäuerte und mit Aether extrahirte, bekam man Krystalle, die nach einigem Umkrystallisiren aus reiner Phenylglycincarbonsäure bestanden.

Ganz ähnlich sind die Wirkungen beim Hund. Ein kleiner Hund vertrug ohne irgend ein Symptom mehrere Dosen von 4 gr. Der Harn zeigte auch ganz dieselben Verhältnisse wie beim Kaninchen. Der Harn enthält weder Eiweiss noch Zucker, wohl aber unveränderte Phenylglycincarbonsäure.

II. Phenylglycin.

Phenylglycin wird am leichtesten nach der Methode Hausdörfer's¹⁾ hergestellt, d. h. durch Einwirkung von Chlor-essigsäure und Natriumacetat auf Anilin. Es ist ein mannliches, schwach gelbliches Krystallpulver, das bei 126 bis 127° C. schmilzt. Beim Aufbewahren wird es braun und nach einigen Monaten hat es sich in eine bräunlichschwarze amorphe Masse umgewandelt, die dann gar nichts mehr von der ursprünglichen Substanz enthält. Wird Phenylglycin mit Kalihydrat geschmolzen, so bildet sich etwas Indoxyl und bei Wasserzusatz Indigo.

Die Indoxylbildung aber geht hier nicht so leicht vor sich, und es bilden sich nicht so grosse Mengen wie aus der Phenylglycincarbonsäure.

In dem thierischen Organismus verhält sich Phenylglycin ganz anders als die Phenylglycincarbonsäure. Phenylglycin ist nämlich stark giftig, sowohl für den Hund als für das Kaninchen. An einer Dosis von $\frac{1}{2}$ gr. stirbt gewöhnlich ein grosses kräftiges Kaninchen nach einigen Stunden, und die grösste Dose, die mehrere Tage nach einander von einem Kaninchen vertragen wird, ist 0,1 gr. Ein Hund von mittlerer

¹⁾ Berichte der deutschen chem. Ges. Bd. 22, S. 1795.

Grösse wird von 1 gr. krank, verliert den Appetit, hat Erbrechen und liegt ruhig da.

Weder bei dem Hunde noch bei dem Kaninchen kommt Eiweiss oder Zucker im Harn vor. Jaffé's Reaktion tritt nicht stärker auf und die relative Menge der Aetherschwefelsäuren wird nicht vergrössert. Wie das Phenylglycin ausgeschieden wird, war nicht nachzuweisen wegen der kleinen Dosen, die die Thiere vertrugen, und wegen der wenig charakteristischen Eigenschaften dieses Körpers. Für Frösche ist Phenylglycin nicht nachweisbar giftig. 0,1 gr. wurde in den Rückensack dieser Thiere ohne irgend eine Wirkung eingespritzt. —

Die meisten der oben mitgetheilten Versuche sind im Sommersemester dieses Jahres im Institute des Hofraths Professor Baumann in Freiburg ausgeführt worden, und es ist mir eine angenehme Pflicht, diesem meinem theuersten Lehrer hier meine Hochachtung und tiefste Bewunderung auszusprechen. Von ganzem Herzen bedauere ich, dass er selbst nicht mehr meinen Dank für seine hülfreiche Liebenswürdigkeit empfangen kann.

Einige abschliessende Versuche sind theils in dem pharmakologischen Laboratorium der Universität in Christiania für die Erlaubniss dazu sage ich dem Herrn Professor Poulsson meinen besten Dank — theils in einem Militärspital am Gardemoen bei Christiania gemacht worden.

Christiania, 28. December 1896.