

Über das Verhalten der Phenyllessigsäure im Organismus des Huhns.

Von
G. Totani.

(Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität zu Kyoto.)
(Der Redaktion zugegangen am 27. Juli 1910.)

Bei der Fütterung von Säugetieren mit den zahlreichen substituierten Benzoesäuren oder Körpern, die durch Oxydation in substituierte Benzoesäure übergeführt werden können, werden bekanntlich substituierte Hippursäuren im Harne ausgeschieden. Da nun die Benzoesäure im Organismus der Vögel nicht in die Hippursäure verwandelt wird, sondern in die zuerst von M. Jaffe entdeckte und näher untersuchte Ornithursäure, so scheint es mir von Interesse, das Verhalten der substituierten Benzoesäuren im Vogelkörper zu untersuchen, um so mehr, als über die Homologen der Ornithursäure bis jetzt nur äußerst dürftige Mitteilungen¹⁾ vorliegen. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, habe ich zunächst die Umsetzung der Phenyllessigsäure im Organismus des Huhns verfolgt, die bei Säugetieren an Glykokoll gekuppelt als Phenacetursäure²⁾ im Harne auftritt.

Die zu den Versuchen verwandte Phenyllessigsäure wurde nach der Methode von Mann³⁾ dargestellt und erwies sich durch die Krystallform, den Schmelzpunkt und die analytischen Daten als absolut rein. Dieses Präparat wurde den Hühnern, deren Mastdarm dicht oberhalb der Kloake unterbunden wurde, 2 Tage lang als Natriumsalz in Dosen von 2 g per Kopf in Wasser gelöst per os eingegeben. Die einzelnen nach der Eingabe von Phenyllessigsäure entleerten Harnportionen wurden

¹⁾ M. Jaffe und R. Cohn, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XXI, S. 3461.

²⁾ E. Salkowski und H. Salkowski, Diese Zeitschr., Bd. VII, S. 161.

³⁾ Mann, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. X, S. 1925.

vereinigt und auf die folgende Weise verarbeitet: Der Harn wurde mit dem 5fachen Volumen Alkohol versetzt, kurze Zeit erwärmt, unter zeitweisem Schütteln 24 Stunden lang stehen gelassen und dann abfiltriert. Die abfiltrierte alkoholische Lösung wurde unter stark vermindertem Druck bei 40° C. nicht übersteigender Temperatur eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, stark mit Salzsäure angesäuert und sofort mehrmals mit 3fachem Volumen Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde einige Tage an kühlem Orte stehen gelassen, es bildeten sich dabei allmählich an den Wänden des Gefäßes und am Boden Drusen von Krystallblättchen, die durch Filtration und Auswaschen mit reinem alkoholfreien Äther leicht gereinigt wurden.

Die Krystallmasse, die nach dem Behandeln mit Äther noch in der wässrigen Lösung zurückgeblieben war, wurde nach 24 Stunden abfiltriert, mit Wasser salzsäurefrei ausgewaschen, in heißem Alkohol gelöst, mit Tierkohle behandelt und nach dem Verdunsten des Alkohols bei niedriger Temperatur mit reinem alkoholfreien Äther übergossen; es schieden sich dann ebenso wie aus der erwähnten ätherischen Lösung, allmählich Krystallblättchen aus.

Die so gereinigten Krystallblättchen, die wir vorläufig als Phenacetornithursäure bezeichnen wollen, sind äußerst schwer löslich in Wasser und Äther, leicht löslich in Alkohol. Sie werden leicht von verdünnten Alkalien gelöst und sofort durch Säuren ausgeschieden. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 139—139,5° C. (unkorr.). Ihre alkoholische Lösung ist rechtsdrehend. Bei der Analyse und Molekulargewichtsbestimmung der im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Phenacetornithursäure wurden folgende Zahlen erhalten.

0,2248 g Substanz gaben 0,5656 g CO₂ = 68,61% C und 0,1340 g H₂O
= 6,62% H.

0,1852 g Substanz gaben 11,65 ccm Stickstoff bei 11° C. und 766 mm B,
entsprechend 7,62% N.

Die Molekulargewichtsbestimmung geschah nach der Siedemethode von Beckmann unter Anwendung von Alkohol als Lösungsmittel.

| | | | |
|---------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Alkohol | Substanz | Siedepunktserhöhung | Gefundenes Molekulargewicht |
| 9,88 g | 0,3315 g | 0,107° C. | 374. |
| | Berechnet für $C_{21}H_{24}N_2O_4$: | | Gefunden: |
| | C | 68,43% | 68,61% |
| | H | 6,57% | 6,62% |
| | N | 7,61% | 7,62% |
| | Molekulargewicht 368,2 | | 374. |

Das Calciumsalz der Phenacetornithursäure wurde in folgender Weise erhalten: 0,5 g Phenacetornithursäure wurden in 4 ccm ammoniakhaltigem Wasser gelöst, durch Kochen vom Überschuß der Base befreit und nach dem Erkalten mit 2 ccm einer 10%igen Chlorcalciumlösung versetzt, wobei die Mischung klar geblieben war. Beim Erhitzen der obigen Mischung trat sofort die krystallinische Abscheidung ein, welche nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade fast vollendet war. Dieses in Prismen krystallisierte Salz wurde durch Waschen mit Wasser gereinigt und dann bis zum Gewichtskonstanz an der Luft getrocknet. Das lufttrockne Salz zeigte nun keinen Gewichtsverlust selbst beim mehrstündigen Erhitzen auf 100° C. im Vakuum.

0,1850 g Substanz gaben 0,013 g CaO = 5,02% Ca.

| | |
|--|-----------|
| Berechnet für $(C_{21}H_{23}N_2O_4)_2Ca$: | Gefunden: |
| Ca 5,17% | 5,02% |

Die Spaltungsversuche mit der Phenacetornithursäure durch siedende Salzsäure sind 3mal mit gleichem Erfolge angestellt worden. Hier gebe ich den einen davon wieder: 3,0 g Substanz wurden mit 50 ccm 30%iger Salzsäure 3 Stunden auf dem Sandbade gekocht und nach dem Erkalten mit Äther extrahiert. Aus den Ätherauszügen bekam ich nach dem Verdunsten des Äthers 2,58 g krystallinischer Substanz, eine Menge, die 71,4% der angewandten Substanz betrug. Die Krystallform (rhombische Blätter), der Schmelzpunkt (76,5° C) und die Analysenwerte (70,55% C und 6,00% H) dieser Substanz stimmen völlig für Phenylessigsäure.

Die mit Äther erschöpfte Flüssigkeit wurden zur Austreibung der überschüssigen Salzsäure im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst, und der Lösung abwechselnd in kleinen Anteilen unter starkem Umschütteln und

Abkühlen 16 ccm 28%ige Natronlauge und 9,75 g Benzoylchlorid hinzugefügt, indem man die Reaktion der Flüssigkeit stets alkalisch bleiben ließ. Beim Ansäuern dieser Lösung mit Salzsäure schied sich eine dicke krystallinische Masse aus, welche nach 12 Stunden abfiltriert, mit Wasser chlorfrei gewaschen und zur Entfernung der beigemengten Benzoesäure wiederholt mit Äther geschüttelt wurde. Der in Äther unlösliche Rückstand wurde mit wenig Alkohol aufgenommen und stark abgekühlt; es schieden sich blättchenförmige Krystalle in reichlicher Menge aus, deren Schmelzpunkt bei 184° C. lag. Daß diese Krystalle aus der reinen Ornithursäure bestanden, geht auch aus den folgenden Analysenwerten hervor.

0,1250 g Substanz gaben 9,07 ccm Stickstoff bei 17° C. und 757 mm B, entsprechend 8,40% N.

0,1674 g Substanz gaben 0,1674 g CO₂ = 67,18% C und 0,0904 g H₂O = 6,00% H.

| Berechnet für C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ : | Gefunden: |
|---|-----------|
| C 67,02% | 67,18% |
| H 5,92% | 6,00% |
| N 8,23% | 8,40% |

Somit ist mit Sicherheit erwiesen, daß beim Kochen mit Salzsäure sich Phenacetornithursäure unter Bildung von Phenyllessigsäure und Ornithin zersetzt.

Zieht man nun die erwähnten Tatsachen in Betracht, so unterliegt es keinem Zweifel, daß die an Hühner verabreichte Phenyllessigsäure an Ornithin gekuppelt wird und dann als Phenacetornithursäure zur Ausscheidung gelangt, der höchst wahrscheinlich die folgende Konstitution zukommt:

