

Zur Kenntniss der synthetischen Vorgänge im Thierkörper.

von Prof. Dr. M. Jaffé, in Königsberg in Preussen.

(Der Redaktion zugegangen am 31. März.)

Vor mehreren Jahren hatte ich eine Untersuchung über das chemische Verhalten isomerer Verbindungen im Thierkörper begonnen und als erstes Beispiel das Nitrotoluol gewählt. Die in Betreff des Paranitrotoluols erhaltenen Resultate sind in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft (Jahrgang VII p. 1673) kurz mitgetheilt; sie entsprachen vollkommen den Erfahrungen, welche man über die Einwirkungen des Organismus auf andere aromatische Verbindungen mit C-haltigen, oxydationsfähigen Seitenketten gemacht hatte. Das Paranitrotoluol wird in normaler Weise zu Paranitrobenzoesäure oxydirt, welche zum Theil als solche, zum Theil aber als Paranitrohippursäure in einer schön krystallisirenden Verbindung mit Harnstoff in den Urin übergeht.

Die Untersuchung des Orthonitrotoluols, über welche auf den folgenden Blättern berichtet werden soll, stiess auf unerwartete Schwierigkeiten, welche den Abschluss der begonnenen Arbeit erheblich verzögerten und auch jetzt noch nicht vollkommen überwunden sind, wenn auch das Studium der erhaltenen Umwandlungsprodukte soweit gediehen ist, dass eine Publikation des Resultats wohl berechtigt sein dürfte, um so mehr, als dieselben über einen bisher wenig gekannten synthetischen Process, der sich im Thierkörper vollzieht, einigen Aufschluss zu geben geeignet sind.

Das Orthonitrotoluol wird nämlich nur zu einem geringen Theil in Nitrobenzoesäure übergeführt, zum grössten Theile bildet es, auf einer niedrigeren Oxydationsstufe angelangt, unter Paarung mit einem praeformirten Bestandtheil des Organismus eine Verbindung von sehr complicirter Zu-

sammensetzung und unterscheidet sich durch dies Verhalten in sehr charakteristischer Weise von seinen Isomeren aus der Para- und wahrscheinlich auch der Metareihe.

Das zu meinen Versuchen benützte flüssige Nitrotoluol war aus der Fabrik von Kahlbaum in Berlin bezogen und durch oft wiederholte fractionirte Destillation so weit gereinigt worden, dass es ausser Spuren der Paraverbindung, welche für die weitere Untersuchung ohne Bedeutung waren, keine nachweisbaren Beimengungen mehr enthielt.

Das Orthonitrotoluol erzeugt bei Thieren, welche noch nicht daran gewöhnt sind, Vergiftungserscheinungen, von denen bei einer anderen Gelegenheit die Rede sein soll. Sie bestehen in einer ziemlich heftigen Einwirkung auf das Centralnervensystem, welche intensiver wie die entsprechende der Paraverbindung, aber eben so schnell, in wenigen Stunden, vorübergeht, wenn die Dosis nicht zu hoch gegriffen war. Hunde, die einigemal die Vergiftungsscene durchgemacht, werden alsbald so tolerant gegen das Gift, dass sie späterhin tägliche oder einen Tag um den andern gereichte Gaben von 2 bis 4 Gramm wochenlang ertrugen, ohne dass ihr Befinden im geringsten beeinträchtigt wurde; der Appetit blieb vortrefflich und das Erbrechen, welches im Anfang gewöhnlich der Einführung der Substanz in den Magen folgte, wiederholte sich weiterhin nicht mehr. So war es möglich, einem Hunde im Laufe von 4 Wochen nahe an 100 Gramm beizubringen und für die Untersuchung der Umwandlungsproducte hinreichendes Material zu gewinnen.

Der Urin der Thiere wurde stets ganz frisch auf dem Wasserbade eingedampft und mit Alkohol extrahirt, der alkohol. Auszug verdunstet, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und wiederholt mit Aether geschüttelt. — Aus der stark concentrirten Aetherlösung krystallisirte die Orthonitrobenzoesäure alsbald in schönen, farblosen, sternförmig gruppirten Nadeln, welche durch Umkrystalisiren aus heissem Wasser rein erhalten wurden. Sie zeigte alle bekannten Eigenschaften der Orthonitrobenzoesäure, die Krystallform, die Löslichkeitsverhältnisse, den charakteristischen süs-

sen Geschmack, die Leichtlöslichkeit des Baryumsalzes u. s. w. Ihr Schmelzpunkt lag (bei Substanzen verschiedener Darstellung) zwischen 135 und 140°, also einige Grad zu niedrig, wie dies ja bei Substanzen, die aus dem Harn isolirt werden, nicht ungewöhnlich ist. Die Analyse gab mit der Formel gut übereinstimmende Zahlen:

- 1) 0,2755 Gr. gaben 0,5050 CO₂ und 0,0789 H₂O.
- 2) 0,3090 Gr. gaben 23 Cc. N bei 23° C. u. 752,8 Mm. Hg.

| Berechnet für | Gefunden |
|---|------------|
| C ₇ H ₅ NO ₄ | |
| C = 50,3 % | C = 50,0 % |
| H = 3,0 % | H = 3,18 % |
| N = 8,3 % | N = 8,3 % |

Die Menge der erhaltenen Nitrobenzoesäure betrug ca. 10 % des angewandten Nitrotoluols.

Eine Nitrohippursäure habe ich niemals auffinden können, weder in dem Aetherextract, noch in dem Rückstande des Harnes. Da ich bei dem Paranitrotoluol die Erfahrung gemacht hatte, dass die entstandene Hippursäure in einer Verbindung mit Harnstoff sich ausscheidet, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Aether sich leicht hätte der Beobachtung entziehen können, so habe ich auch hier mein Augenmerk auf das etwaige Vorhandensein einer analogen Harnstoffverbindung gerichtet, ohne indessen eine solche isoliren zu können. Die Orthonitrobenzoesäure scheint somit im Gegensatz zu der Para- und Metasäure der Paarung mit Glycocoll nicht fähig zu sein.

Das Hauptumwandlungsproduct nun des flüssigen Nitrotoluols geht in den Aetherextract nicht über; es scheidet sich vielmehr in dem syrupösen mit Aether erschöpften sauren Harnrückstand allmählig in Form eines aus Nadeln bestehenden Krystallbreies aus, und zwar um so schneller und vollständiger, je gründlicher die vorangegangene Behandlung mit Aether war und je niedriger die umgebende Temperatur. Die Krystalle werden durch Abfiltriren auf dem Pumpenfilter sorgfältig von der Mutterlauge befreit, erst mit wenig Wasser, dann mit Alkohol gewaschen, auf Thonplatten getrocknet

und schliesslich mehrmals aus heissem absoluten Alkohol umkrystallisirt. So gelingt es leicht, sie vollkommen rein zu gewinnen. Die Ausbeute beträgt etwa 25 % des verfütterten Nitrotoluols, wobei indess zu berücksichtigen ist, dass wahrscheinlich eine beträchtliche Menge der in Wasser sehr leicht löslichen Substanz mit den Mutterlaugen verloren geht.

Die Eigenschaften der Substanz sind folgende: Sie krystallisirt in langen, farblosen, seidenglänzenden, zu Büscheln vereinigten Nadeln, ist in Wasser äusserst leicht löslich, in kaltem Alkohol schwer, in heissem leichter löslich, in Aether unlöslich. Bei 148—149° C. schmilzt sie unter Gasentwicklung zu einer farblosen Flüssigkeit, welche bei weiterem Erhitzen ohne Auftreten charakteristischer Erscheinungen verkohlt. Der Luft und dem Licht ausgesetzt färbt sie sich bräunlich; ebenso wird sie beim Erhitzen an der Luft selbst unter 100° gebräunt, während sie in einer Atmosphäre von H₂ oder CO₂ bis über 120° ohne Farbenveränderung erhitzt werden kann. Sie enthält Krystallwasser, welches bei 100—110° vollständig entweicht. Die Substanz röthet Laemus. Ihre Lösung zeigt starke linksseitige Polarisation und reducirt alkalische CuO-Lösung in der Wärme zu Oxydul; ebenso wird alkalische Wismuth- und Silberlösung reducirt.

Mit Hefe versetzt, geht sie selbst bei tagelangem Digeriren bei 30° nicht in Gährung über.

Zum Zwecke der Analyse wurde die Substanz stets im CO₂-strom bei 110° getrocknet, die C- u. H-bestimmungen mit CuO u. O, die N-bestimmung nach der Dumas'schen Methode ausgeführt.

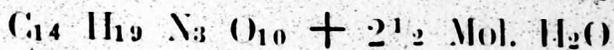
| | | | | | | | | | |
|----|--------|----------|-------|-------|--------|-----------------|----|--------|------------------|
| 1) | 0,2788 | bei 110° | getr. | gaben | 0,4433 | CO ₂ | u. | 0,1268 | H ₂ O |
| 2) | 0,2663 | .. | .. | .. | 0,4191 | .. | .. | 0,1221 | .. |
| 3) | 0,2602 | .. | .. | .. | 0,4091 | .. | .. | 0,1217 | .. |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------|----------|------------|-------|------|----|---|---------|----|----|-----|-------|----------------|
| 1) | 0,4095 | bei 110° | getrocknet | gaben | 37 | Cc | N | bei 10° | C. | u. | 767 | mm | N ₂ |
| 2) | 0,3146 | .. | .. | .. | 28 | Cc | N | .. | 8° | C. | .. | 759,7 | .. |
| 3) | 0,2546 | .. | .. | .. | 22,8 | Cc | N | .. | 7° | C. | .. | 761,9 | .. |

1) 0,8970 lufttrocken gab bei 110° 0,0921 H₂O

2) 0,6256 „ „ „ „ 0,0631 „

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Formel:



Krystallwasser:

| Berechnet | Gefunden | |
|-----------|----------|-------|
| | 1. | 2. |
| 10,3% | 10,26 | 10,08 |

C₁₄ H₁₉ N₃ O₁₀

| Verlangt | Gefunden | | |
|------------|----------|-------|-------|
| | 1. | 2. | 3. |
| C = 43,18% | 43,36 | 42,92 | 42,87 |
| H = 4,88 | 5,05 | 5,09 | 5,19 |
| N = 10,79 | 10,52 | 10,74 | 11,44 |

In der Voraussetzung, dass die Substanz eine Säure sei, versuchte ich, sie an Basen zu binden. Bei der Darstellung des Baryumsalzes — des einzigen, das ich genauer untersuchen konnte — stellte es sich indessen heraus, dass es sich nicht um eine Säure, sondern vielmehr um die Harnstoffverbindung einer solchen handelt. Die Analyse des Baryumsalzes gab nämlich für die in ihm enthaltene Säure Zahlen, welche genau auf obige Formel minus C O N₂ H₄ stimmten und in der That liess sich die Existenz des Harnstoffes in der Verbindung leicht nachweisen.

Das Basalz wird erhalten, wenn man die wässrige Lösung des neuen Products mit BaCO₃ kocht, das Filtrat concentrirt und mit absolutem Alkohol fällt: das Salz scheidet sich zunächst als gallertartige, amorphe Masse aus, wird aber beim Aufkochen mit dem Alkohol krystallinisch (mikroskopische Nadeln und dünne Prismen) und leicht filtrirbar. Nach dem Abfiltriren wird das Salz mit Alkohol gewaschen und zur weiteren Reinigung — da es sich nicht oder jedenfalls nur mit grossem Verlust umkrystallisiren lässt — abermals in Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt und dieses Verfahren eventuell noch einigemal wiederholt. Auf diese Weise dargestellt bildet die Verbindung ein schnee-

weisses, krystallinisches, luftbeständiges Pulver, welches in Wasser äusserst leicht löslich, in Alkohol unlöslich ist.

Die Analysen des bei 130° C getrockneten Salzes (Krystallwasser enthält es nicht) wurden mit chromsauren Blei, dem $\frac{1}{10}$ des Gewichtes Kaliumbichromat zugesetzt war, ausgeführt.

1) 0,3712 Gr. gaben 0,5289 CO₂ u. 0,1224 H₂O

2) 0,2895 „ „ 0,4161 „ „ 0,0984 „

1) 0,5694 „ „ 16,5 Cc. N bei 24° C u. 748,4 Mm Hg

2) 0,3105 „ „ 8,8 Cc. N „ 13,6° C „ 752,3 „

1) 0,3889 „ „ 0,1141 Ba SO₄ = 17,25 % Ba

2) 2,0155 „ „ 0,5956 dto. = 17,3 „ „

3) 1,4302 „ „ 0,4238 dto. = 17,4 „ „

4) 0,4199 „ „ 0,1231 dto. = 17,23 „ „

Hieraus berechnet sich die Formel (C₁₃ H₁₄ N O₉)₂ Ba

| | Berechnet | Gefunden | | | |
|----|-----------|----------|-------|------|-------|
| | | 1. | 2. | 3. | 4. |
| C | 39,34 % | 38,85 | 39,19 | | |
| H | 3,53 „ | 3,66 | 3,77 | | |
| N | 3,53 „ | 3,2 | 3,3 | | |
| Ba | 17,2 „ | 17,25 | 17,3 | 17,4 | 17,23 |

Aus dem alkoholischen Filtrat, welches bei der Darstellung des Baryumsalzes gewonnen wurde, konnte der Harnstoff durch Abdampfen und Fällen des Rückstandes mit Salpetersäure leicht isolirt werden. Die Krystallform der salpetersauren Verbindung und das Verhalten des aus derselben in bekannter Weise durch BaCO₃ abgeschiedenen Harnstoffes beim Erhitzen im trockenen Reagensglase (Schmelzen, Entwicklung von kohlensaurem Ammoniak, Nachweis von Biuret in dem festen Erstarrungsrückstande) schienen mir so vollkommen ausreichend zur Feststellung seiner Identität, dass ich glaubte, von einer Analyse desselben Abstand nehmen zu dürfen.

Das in Nadeln krystallisirende Hauptumwandlungsproduct des Nitrotolouls im Thierkörper ist demnach eine salzartige Verbindung von Harnstoff mit einer Säure C₁₄ H₁₅ NO₉.

für welche ich bis auf weiteres den allerdings nicht sehr wohlklingenden Namen Uronitrotoluolsäure¹⁾ vorschlagen möchte.



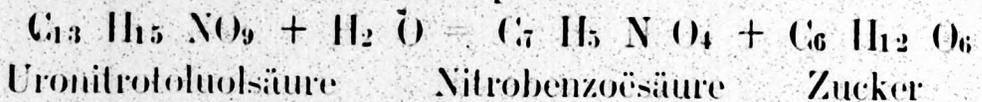
Also abermals eine neue Harnstoffverbindung, und ich möchte bei dieser Gelegenheit wiederholt darauf aufmerksam machen, dass man bei der Untersuchung des Harnes auf unbekannte organische Säuren, eine Untersuchung, welche sich bisher mit Vorliebe auf den aetherischen Auszug zu beschränken pflegte, an die Möglichkeit der Anwesenheit solcher in Aether unlöslicher Harnstoffverbindungen denken müsse, deren Vorkommen, wie es scheint, gar nicht selten ist.

Die Uronitrotoluolsäure $C_{13}H_{15}NO_9$ stellt man aus dem Ba salz dar, indem man die wässrige Lösung des letzteren vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Ausfällung des Baryt versetzt und das Filtrat auf dem Wasserbade eindampft. Der syrupartige Rückstand erstarrt unter dem Exsiccator zu einer farblosen, strahlig-krySTALLINISCHEN, ASBESTÄHNLICHEN Masse. Die Säure ist in Wasser und Alkohol äusserst zerfliesslich und liess sich bisher aus keinem Lösungsmittel umkrySTALLISIREN. Ich verzichtete deshalb auf ihre Analyse, um so mehr, als die Analyse des Baryumsalzes und der Harnstoffverbindung ihre Formel hinreichend sicher festgestellt hatten. Ihre Lösungen reagiren intensiv sauer, haben starksauren Geschmack, zeigen beträchtliche linksseitige Circumpolarisation und reduciren alkalische Calösungen schon bei schwachem Erwärmen zu Oxydul.

Es galt nun die Constitution dieser Säure zu ermitteln. Dass sie aus der Vereinigung eines Oxydationsproductes des Nitrotoluols mit einem Bestandtheil des Organismus hervorgegangen, war von vornherein sehr wahrscheinlich, und ein Blick auf die empirische Formel der Säure und ihre charakteristischen Eigenschaften, ihre Einwirkung auf die Polarisations ebene, ihr Reductionsvermögen u. s. w. konnte zu der

¹⁾ Nach Analogie der von v. Mering u. Musculus dargestellten Urochloralsäure, s. später.

Vermuthung führen, dass hier eine glucosidartige, aus Nitrobenzoesäure und Zucker unter Austritt von H_2O gepaarte Verbindung vorläge. Die Formel $\text{C}_{13} \text{H}_{15} \text{NO}_9$ würde einer solchen Annahme genau entsprechen.



Allein unter den Spaltungsproducten der Säure liess sich weder Nitrobenzoesäure noch Zucker nachweisen; vielmehr haben die Spaltungsversuche folgende Resultate ergeben: 1)

1) Spaltung mit Salzsäure.

Wenn man die Substanz mit reiner ClH (spr. Gew. 1,12) kurze Zeit auf dem Sandbade am aufsteigenden Kühler erwärmt, so beginnt alsbald eine stürmische Reaction; es entwickelt sich in reichlicher Menge ein Gas, welches nach dem Waschen mit Wasser in Barytlösung geleitet, sich als CO_2 erwies; die Flüssigkeit färbt sich braungrün, dann dunkelbraun und scheidet ein tiefschwarz gefärbtes amorphes Sediment aus.

Nach beendigter Gasentwicklung wurde die Masse noch kurze Zeit weiter erwärmt und nach dem Erkalten mit Aether extrahirt. Der stark gefärbte ätherische Auszug wurde mit einer Lösung von kohlensaurem Natron geschüttelt, welche sich hierbei braun färbte, beim Ansäuern aber nur einen geringen flockigen amorphen Niederschlag gab, — während die nunmehr farblos gewordene Aetherlösung beim Verdunsten einen krystallinischen Rückstand hinterliess. Letzterer ist ein Gemenge von 2 Substanzen, welche sich durch Destillation mit Wasserdämpfen trennen lassen. Das flüssige Product geht in ölartigen Tropfen über, welche alsbald krystallinisch erstarren, beim Erwärmen mit Wasser einen fürchterlich stechenden, heftig zu Thränen reizenden Geruch verbreiten und sich bei der Analyse als chlorhaltig erwiesen (2 Bestimmungen ergaben je 14,1 % und 14,3 % Cl).

1) Zu den Spaltungsversuchen wurde meistens die ursprüngliche Harnstoffverbindung einige Mal das Barymsalz oder die freie Säure angewendet. Die Resultate waren im Wesentlichen übereinstimmend.

Das mit den Wasserdämpfen nicht flüchtige Product krystallisirt in langen Nadeln. Die Menge beider Substanzen war zu einer genauen Untersuchung nicht ausreichend. Jenes schwarze kohlenähnliche Pulver, welches sich beim Kochen mit CHI ausscheidet, ist in Wasser, Alkohol und Aether, Chloroform etc. unlöslich, löst sich aber theilweise in Alkalium und gab bei einigen Analysen Zahlen, welche auf keine plausible Formel stimmten.

Ein weitergehendes Studium der höchst merkwürdlichen Substanz schien der Mühe nicht werth zu sein.

Jedenfalls war die Behandlung mit CHI nicht geeignet, einen Einblick in die Zusammensetzung der Uronitrotoluolsäure zu verschaffen. Die Componenten der Substanz gehen offenbar bei der tiefgreifenden Reaction durch secundäre Umwandlungen grösstentheils verloren.

Zu besseren Resultaten führte

2) Die Behandlung mit Schwefelsäure.

Da die Uronitrotoluolsäure durch sehr verdünnte Schwefelsäure (1 : 20), wie sie zur Spaltung der meisten Glycoside ausreicht, selbst bei stundenlangem Kochen nur wenig angegriffen wird, so bediente ich mich einer Concentration der Säure von 1 : 4—5. Beim Erhitzen mit derselben verläuft die Reaction viel ruhiger und mit viel geringerer Gasentwicklung, als es mit CHI der Fall war. Die Flüssigkeit färbt sich zwar auch, aber langsam dunkel und scheidet nur einer geringe Menge jenes schwarzen Bodensatzes aus. Nach 1—2stündigem Kochen wurde der Kolbeninhalt abgekühlt, mit Aether geschüttelt, der abgehobene Aether durch kohlen-saures Natron entfärbt und abdestillirt. Er hinterliess einen krystallinischen Rückstand, welcher meist deutlich nach bitteren Mandeln roch. Dieser Geruch rührt von einer geringfügigen flüchtigen Beimengung her, und verschwindet allmählig beim Stehen an der Luft, sowie nach dem Umkrystallisiren. Die Krystallmasse löst sich in heissem Wasser, in welchem sie schmilzt, ziemlich schwer; beim Abkühlen des Lösungsmittels scheidet sie sich zunächst als milchige Trübung aus, die sich dann zu Tropfen verdichtet und später-

hin krystallinisch erstarrt. Aus verdünnter Lösung schießt sie in langen, feinen, verfilzten Nadeln an. Die Krystalle sind ursprünglich farblos, färben sich aber am Licht bald röthlich: im Wasser sind sie, wie erwähnt, ziemlich schwer, in Alkohol und Aether aber leicht löslich. Die Lösungen reagiren neutral.

Ihr Schmelzpunkt liegt bei 74 °C. Sie sind unzersetzlich, bei schnellem Erhitzen aber tritt Verpuffung unter Feuererscheinung ein.

Die Analyse und das weiter zu beschreibende Verhalten der Substanz führte zu dem Resultate, dass sie aus Ortho-nitrobenzylalkohol besteht, einer Verbindung, welche, so viel ich weiss, bisher künstlich noch nicht dargestellt worden ist, während der Paranitrobenzylalkohol schon seit längerer Zeit bekannt ist.

| | |
|--|---------------------------------|
| 1) 0,2101 Gr. über H_2SO_4 getr. gaben | 0,4280 CO_2 u. 0,0990 H_2O |
| 2) 0,2095 „ „ „ „ „ „ | „ 0,4228 CO_2 „ 0,0945 H_2O |
| 3) 0,224 „ „ „ „ „ „ | „ 0,4517 CO_2 „ 0,1057 H_2O |
| 1) 0,1906 „ „ „ „ „ „ | „ 14CCNb. 13° Cu. 756 Mm Hg |
| 2) 0,2787 „ „ „ „ „ „ | „ 22CCNb. 14° Cu. 742,4 „ „ |
| 3) 0,2573 „ „ „ „ „ „ | „ 22,5CCNb 16° Cu 743,5 „ „ |

Die Formel $C_7H_7NO_3$ (Nitrobenzylalkohol)

Verlangt:

Gefunden:

| | 1. | 2. | 3. |
|----------|---------|-------|-------|
| C = 54,9 | C 55,55 | 55,03 | 54,99 |
| H = 4,57 | H 5,23 | 5,01 | 5,24 |
| N = 9,14 | N 9,06 | 9,06 | 9,96 |

Folgende Reactionen der Verbindung machen es unzweifelhaft, dass es sich in der That um einen Nitrobenzylalkohol handelt.

1) Durch vorsichtiges Erwärmen mit Kaliumbichromat (1 Substanz : 4 Kaliumbichromat) und Schwefelsäure (5,5 Th., mit dem doppelten Vol. Wasser verdünnt) wird sie zu Nitrobenzoesäure oxydirt, welche sich aus dem nach eingetretener Grünfärbung sofort abgekühlten Oxydationsgemisch reichlich in feinen Nadeln ausscheidet; der Rest wird durch Extraction mit Aether gewonnen. Wenn man die Einwir-

kung des Chromsäuregemisches nicht rechtzeitig unterbricht, so wird die gebildete Nitrobenzoesäure zum grössten Theile zerstört.

Nach einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser zeigte die Säure den richtigen Schmelzpunkt (145 ° C.) und alle Eigenschaften (süssen Geschmack u. s. w.) der Ortho-nitrobenzoesäure. Das Auftreten eines Nitrobenzaldehyds bei der Oxydation mit chrom. Kali und Schwefelsäure habe ich nicht beobachten können.

2) Beim Destilliren mit wässriger Kalilauge gehen mit den Wasserdämpfen ölige Tropfen über, welche nach Nitrotoluol riechen. Dieselben werden durch Behandlung mit Zinn und ClH in eine Amidoverbindung übergeführt, welche sich mit Chlorkalk in salzsaurer Lösung violett färbt (Orthotoluidin). Die Tropfen bestehen demnach höchst wahrscheinlich aus Orthonitrotoluol. Die Flüssigkeit in der Retorte hat sich während der Destillation braun gefärbt und gibt beim Ansäuern mit Salzsäure einen orangefarbenen, aus mikroskopischen kleinen Nadeln bestehenden Niederschlag. Mit Zinn und Salzsäure erhitzt geht letzterer in eine Amidoverbindung über, welche, mit Chlorkalk oder Eisenchloridlösung versetzt, prachtvolle blaue Flocken abscheidet, die durch Reductionsmittel (z. B. etwas Zinn) entfärbt, durch weitem Zusatz von Chlorkalk oder Eisenchlorid wieder hervorgerufen werden. ¹⁾

Die orangefarbenen Nadeln sind in Wasser und Alkohol unlöslich, werden aber durch Alkalien leicht gelöst.

Nach dem Ergebniss der Analyse und ihrem sonstigen Verhalten dürfte sie für Azoxybenzoesäure zu halten sein.



0,1746 Gr. bei 100 ° C. getrocknet gaben 0,3717 CO_2 und 0,0675 H_2O

¹⁾ In neuester Zeit hat Ladenburg (Ber. d. deutsch. chem. Ges. Jahrg. X, p. 1127) die Bildung eines blauen Farbstoffs aus Orthotoluidin durch Behandlung mit Eisenchlorid beschrieben und darauf aufmerksam gemacht, dass die Entstehung ähnlicher farbiger Producte durch Eisenchlorid eine ziemlich allgemeine Reaction des Orthoamidoderivate des Benzols zu sein scheint.

Die Formel $C_{14} H_{10} N_2 O_5$

Verlangt:

C = 58,7

H = 3,5

Gefunden:

C = 58,06

H = 4,3

Die Zerlegung des Orthonitrobenzylalkohols in Nitrotoluol und Azoxybenzoesäure, welche aus meinen Versuchen mit Wahrscheinlichkeit sich ergibt, ist ganz analog der Bildung von Toluol und Benzoesäure aus dem nicht substituirten Benzylalkohol bei der Behandlung mit Kali ¹⁾, nur dass dort ausserdem eine theilweise Reduction der NO_2 gruppe zur Azogruppe stattfindet.

Der Nitrobenzylalkohol wird bei der Spaltung der Uronitrotoluolsäure mit Schwefelsäure nahezu in der berechneten Menge erhalten; er entsteht auch aber in viel geringerer Menge bei der Einwirkung von ClH ; wenigstens zeigt der S. 58 erwähnte mit Wasserdampf nicht flüchtige Körper den Schmelzpunkt und alle Eigenschaften dieses Alkohols.

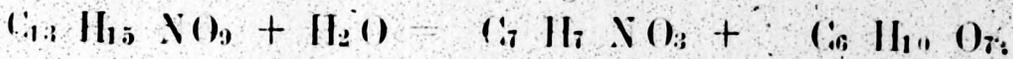
Bis hierher ist die Untersuchung der Uronitrotoluolsäure gediehen. In welcher Verbindung der Nitrobenzylalkohol in ihr enthalten, mit welchem Bestandtheil des Organismus er verbunden ist, darüber vermag ich für jetzt keine Auskunft zu geben, denn es ist mir trotz vieler Mühe noch nicht gelungen, den fraglichen Paarling rein darzustellen und näher zu untersuchen. Die Substanz scheint sehr unbeständig, sehr leicht zersetzlich zu sein; sie wird offenbar schon im Entstehungsmomente bei der Einwirkung des kochenden Schwefelsäuregemisches und mehr noch bei der Einwirkung der ClH theilweise zerstört, wofür unter Anderem die starke Braunfärbung der Flüssigkeit und die Abscheidung jenes schwarzen kohlenähnlichen Pulvers spricht; und es konnte diesem Uebelstande nicht durch Anwendung einer verdünnteren Mineralsäure begegnet werden, weil eine solche die Uronitrotoluolsäure überhaupt zu wenig angreift ²⁾.

¹⁾ Vgl. z. B. Richter: Lehrb. der org. Chemie, p. 530.

²⁾ Vor Kurzem fand ich, dass die Spaltung mit sehr verdünnter Schwefelsäure (1 : 20) leicht und vollkommen gelingt, wenn dieselbe im zugeschmolzenem Rohre bei ca. 130° ausgeführt wird. Der Röhreninhalt

Um die mit dem Nitrobenzylalkohol gepaarte Verbindung zu isoliren, habe ich nach beendigter Spaltung mit Schwefelsäure und nach Entfernung des Nitrobenzylalkohols durch Extraction mit Aether, die filtrirten und stark verdünnten schwefelsauren Lösungen vorsichtig mit Barytwasser neutralisirt (ein Ueberschuss von Baryt scheint den Körper schnell zu zerstören) und das Filtrat mit Bleiessig gefällt. Der Bleiniederschlag, welcher den grössten Theil der Substanz enthält, wird mit H_2S zerlegt und das Filtrat bei gelinder Wärme verdunstet. Es resultirt schliesslich ein mehr oder weniger gefärbter, sauer reagirender Syrup, aus welchem analysirbare Verbindungen bisher nicht darzustellen waren. Alles, was über die Natur des Paarlings, dessen Menge bei den Isolirungsversuchen auf ein Minimum zusammenschrumpft bis jetzt ausgesagt werden kann, beschränkt sich auf folgendes: 1) er hat wahrscheinlich der Character eine Säure, 2) er reducirt alkal. Kupfer, Wismuth- und Silberlösungen beim Erwärmen, 3) er dreht die Polarisationssebene nach links (allerdings zeigten die gewonnenen Lösungen der isolirten Substanz viel schwächere Linksdrehung, wie die Uronitrotoluolsäure selbst), 4) mit Hefe versetzt geht er keine Gährung ein. Das weitere Studium dieses interessanten Stoffes behalte ich mir vor.

Wenn es erlaubt ist, nach den mitgetheilten, noch nicht zum Abschluss gelangten Untersuchungen eine Vermuthung auszusprechen über die Constitution der Uronitrotoluolsäure, so würde mit Rücksicht auf die empirische Formel der letzteren die Annahme am nächsten liegen, dass sie eine ätherartige Verbindung des Nitrobenzylalkohols darstellt mit einer Säure von der Zusammensetzung $\text{C}_6 \text{H}_{10} \text{O}_7$.



Uronitrotoluolsäure Nitrobenzylalkohol hypothetische Säure.

färbt sich hierbei ebenfalls intensiv braun, zeigt ein mässig reichliches schwarzes Sediment und hat häufig einen deutlichen Geruch nach Caramel. An Aether gibt er fast die theoretische Menge Nitrobenzylalkohol ab. Beim Oeffnen der Röhre entweicht etwas Gas. Die Zersetzung verläuft also nicht anders, wie beim Kochen in offenen Gefässen mit stärkerer Säure.

Eine Säure von dieser Zusammensetzung würde offenbar in naher Beziehung zu den Kohlenhydraten stehen, vielleicht als eine Aldehydsäure aufzufassen sein, hervorgegangen aus der Oxydation eines Zuckers (durch Umwandlung der Gruppe CH_2, OH in COOH). Die Eigenschaften der Uronitrotoluolsäure würden sich durch eine solche Annahme sehr wohl erklären lassen.

Die Veränderungen des Nitrotoluols im Organismus sind auf den vorliegenden Blättern deshalb etwas ausführlich geschildert worden, weil ich die hier beobachteten wesentlichen Verschiedenheiten in dem Verhalten isomerer Verbindungen für sehr beachtenswerth halte und weil ich ferner die Aufmerksamkeit der Fachgenossen auf eine noch wenig untersuchte Kategorie synthetischer Verbindungen lenken wollte, welche, wie es scheint, nach Einführung zahlreicher Substanzen im Thierkörper entstehen und welche an Interesse erheblich gewinnen dürften, wenn die von mir ausgesprochene und wie ich glaube, nicht unbegründete Vermuthung sich bestätigen sollte, dass sie in naher Beziehung zu den Kohlenhydraten stehen, über deren Schicksale im thierischen Organismus sie dereinst vielleicht wichtige Aufschlüsse geben werden. Die Uronitrotoluolsäure ist keineswegs die erste Substanz, an welcher die charakteristischen Reactionen der in Rede stehenden Verbindungen entdeckt wurden, wenn auch meines Wissens die einzige, welche einer über die Elementarzusammensetzung hinausgehenden Untersuchung unterworfen worden ist.

Die Literatur der letzten Jahre hat wiederholte Mittheilungen gebracht über das Vorkommen linksdrehender und Kupferoxyd reducirender Producte im Harn. Zuerst zeigte v. Mering ¹⁾, dass die von Ewald im Kaninchenharn nach Nitrobenzolvergiftung gefundene und irrthümlich für Zucker gehaltene Substanz die beiden genannten Eigenschaften in hohem Grade besitzt. Ich kann die Angaben Ewalds und Mering's insoweit bestätigen, als ich in dem Urin mit

¹⁾ Centrallbl. f. d. med. Wissensch. 1875, Nr. 55.

Nitrobenzol vergifteter Kaninchen ebenfalls zu wiederholten Malen, keineswegs aber in allen Fällen Linksdrehung und CuOreduction zu constatiren vermochte; indessen scheint es mir noch einer besonderen Untersuchung zu bedürfen, ob die betreffende Substanz wirklich ein Derivat des Nitrobenzols ist, ob sie nicht vielmehr einer im käuflichen Nitrobenzol enthaltenen Beimischung von Nitrotoluol ihren Ursprung verdankt.

v. Mering macht in seiner kurzen Mittheilung über die Eigenschaften des von ihm benützten Präparates keine Angabe, während Ewald ¹⁾ nur erwähnt, dass sein Nitrobenzol als chemisch rein von Schering in Berlin bezogen war. Nun ist es hinlänglich bekannt, dass das sog. reine Nitrobenzol des Handels fast immer mit Nitrotoluol verunreinigt ist, und wie schwer es ist, die beiden in ihren physikalischen Eigenschaften sich so nahestehenden Verbindungen durch noch so oft wiederholte fractionirte Destillation vollständig zu trennen, das habe ich selbst oft genug erfahren.

Uebrigens scheint der thierische Organismus ein ziemlich feines Reagens für die Anwesenheit von Nitrotoluol im Nitrobenzol zu sein, insofern selbst geringe Mengen des ersteren durch das Auftreten von Nitrobenzoesäure im Harn sich zu erkennen geben, wenn anders man sich nicht der höchst unwahrscheinlichen Annahme von Hassenpflug ²⁾ anschliessen will, dass das Nitrobenzol selbst durch Oxydation in Nitrobenzoesäure übergehen könne. Bei Versuchen mit einem durch Nitrirung von angeblich reinem Benzol dargestellten Präparat, welches nach mehrmaligem Fractioniren bei 207 ° siedete, (der Siedepunct des reinen Nitrobenzol liegt bei 205 °), gelang es mir einigemal, aus dem Aetherextract des Kaninchenharns kleine Mengen von Nitrobenzoesäure zu isoliren, deren Schmelzpunkt ich leider nicht notirt habe.

Die Existenz eines linksdrehenden und CuOreducirenden Nitrobenzolderivats muss daher durch erneute Prüfung an

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1873, p. 819.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. VIII, p. 712.

einem unzweifelhaft chemischreinen Präparat erst noch mit Sicherheit nachgewiesen werden. ¹⁾

¹⁾ Anmerk. Vor etwa 6 Jahren bereits, bei Gelegenheit einer noch nicht veröffentlichten vergleichenden Untersuchung über die toxischen Wirkungen des Nitrobenzols und Anilins habe ich im Nitrobenzoharn ab und zu das Auftreten einer CaO reducirenden Substanz beobachtet und mich damals schon überzeugt, dass dieselbe mit Zucker nichts zu thun hat, im Gegensatz zu dem Anilinharn, welcher (bei Kaninchen) sehr häufig beträchtliche Mengen von ächtem gährungsfähigen und rechtsdrehenden Traubenzucker und ausserdem noch, wie es scheint, andere stark reducirende Bestandtheile enthält.

Ueber die Veränderungen des Harns nach Anilinvergiftung, die, so auffällig sie sind, bisher wenig beachtet worden sind, gedenke ich bei einer späteren Gelegenheit ausführlicher zu berichten; hier möchte ich nur noch hinzufügen, dass der Kaninchenharn nach subcutaner oder innerlicher Application von Anilin ausser den genannten Eigenschaften sich durch einen bedeutenden Gehalt von Hämogobin auszeichnet. Diese Haemoglobinurie rührt von der Fähigkeit des Anilins her, Blutkörperchen aufzulösen. Während das Anilin im Ueberschuss zugesetzt, Blut und Eiweiss bekanntlich augenblicklich coagulirt, vermag es bei vorsichtigem Zusatz weniger Tropfen, selbst grössere Mengen Blut in kurzer Zeit lackfarben zu machen.

Ueber die Schicksale des Nitrobenzols im Organismus habe ich mich vergeblich bemüht, ins Reine zu kommen, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass eine theilweise Umwandlung desselben in andere Produkte in der That stattfindet. Es lässt sich nämlich in Nitrobenzoharn unter Anderem eine farblose nicht flüchtige Substanz nachweisen, welche durch Chlorkalk roth, bei Anwesenheit einer Spur von Mineralsäure aber durch dasselbe Reagens prachtvoll purpurn gefärbt wird. Diese Substanz könnte leicht mit Anilin verwechselt werden, von dem sie sonst wesentlich verschieden ist. Eine genauere Untersuchung derselben war nicht möglich, weil die enorme Giftigkeit des Nitrobenzols es nicht erlaubt, hinreichendes Material darzustellen.

Da ich (s. o.) die Erfahrung gemacht hatte, dass Hunde durch lange Gewöhnung immun werden gegen das im Anfang auch giftige Nitrotoluol, so kam ich auf den Gedanken, ob nicht vielleicht lange fortgesetzte Nitrotoluolfütterung gleichzeitig eine Toleranz für das Nitrobenzol im Gefolge habe und ob es derart nicht möglich werden könnte, grössere Mengen Nitrobenzol darzureichen und seine Umwandlungen zu studiren. Allein dieser Gedanken erwies sich als irrig. Ein Hund, der 4 Wochen lang mit Nitrotoluol gefüttert worden war und circa 100 Gr. davon verarbeitet hatte, starb schon nach der ersten Dosis Nitrobenzol von circa 1½ Gr. unter den gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen.

Die nächste und wichtigste Beobachtung auf dem Gebiete der uns hier beschäftigenden Synthesen verdanken wir v. Mering und Musculus. ¹⁾ Diese Forscher isolirten aus dem Harn nach Einführung von Chloralhydrat eine Säure, welche starkes Linksdrehungsvermögen besitzt, alkal. CuO- und Wismuthlösung beim Erwärmen, Silberlösung schon in der Kälte reducirt.

Ueber die Constitution dieser interessanten von ihnen Urochloralsäure genannten Substanz, für welche aus der Analyse die empirische Formel $C_7 H_{12} Cl_2 O_6$ abgeleitet wird, sind bisher keine aufklärenden Versuche gemacht worden. Die Verfasser betrachten sie als das Product der Paarung eines Chloralabkömmlings mit einem unbekanntem Bestandtheil des Thierkörpers, über dessen Natur keine Vermuthung ausgesprochen wird. Die Annahme, dass in der Urochloralsäure derselbe hypothetische Paarling $C_6 H_{10} O_7$ enthalten sei, wie der in der Uronitrotoluolsäure vermuthet, würde sich mit der Formel $C_7 H_{12} Cl_2 O_6$ schwer vereinigen lassen; indessen bemerken die Verfasser ausdrücklich, dass ihre Formel noch nicht endgiltig festgestellt sei, da die analysirte Säure noch nicht völlig rein erhalten worden war. V. Mering und Musculus machen in ihrer Mittheilung ferner darauf aufmerksam, dass Linksdrehung und Cureduction im Harn auch nach dem Genusse anderer Stoffe, z. B. Crotonchloralhydrat und Morphinum vorkommen.

Vielleicht gehört in dieselbe Reihe von Verbindungen auch ein Product, welches neuerdings Wiedemann ²⁾ aus dem Harn von Hunden nach Fütterung mit Campher in grosser Menge dargestellt, aber nicht analysirt hat. Dieses Campherderivat ist eine syrupartige, nicht krystallisirende Nhaltige Säure, welche beim Kochen mit mässig verdünnter Mineralsäure in mehrere Bestandtheile zerfällt; eine Nfreie in Aether lösliche, schön krystallisirende, gegen Säuren und Alkalien indifferente Substanz (vielleicht ein Oxydationsproduct

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

²⁾ Arch. f. experiment. Patholog. Bd. VI p. 630.

des Campfers?) und einen in der wässerigen Lösung enthaltenen Körper, welcher CuO in alkalischer Lösung, ebenso Wismuthoxyd schon in der Kalte reducirt; die Gährungsversuche fielen negativ aus; ob die reducirende Substanz optisch activ ist und in welchem Sinne, wird leider nicht erwähnt. Wiedemann hält es nicht für unmöglich, dass das Umwandlungsproduct des Campfers bei fortgesetzter Untersuchung sich als eine Nhaltige Glycosidsäure herausstellen möchte.

Endlich sei noch erwähnt, dass kurz nach dem Erscheinen der v. Mering'schen Mittheilung über die Eigenschaften des Nitrobenzollharns eine vorläufige Notiz von Haas ¹⁾ über das Vorkommen einer linksdrehenden Substanz im normalen Harn veröffentlicht worden ist. Diese Substanz ist in Wasser und Alkohol löslich, durch Bleiessig nicht fällbar; dagegen wird sie durch Bleiessig und Ammoniak präcipitirt, aber, wie es scheint, gleichzeitig verändert, da sie nach Behandlung des Niederschlags mit H_2S dem Schwefelblei nicht mehr durch Wasser, wohl aber durch Alkohol entzogen werden kann, und diese Lösung nunmehr die Polarisationsebene nach rechts dreht. Alkalische Kupferlösungen werden durch das rechtsdrehende Product nicht reducirt.

Falls diese Angaben bei weiterer Untersuchung keine Modification erfahren sollten, so ist der Haas'sche Körper jedenfalls nicht identisch mit dem Paarling der Uronitrotolensäure, da letztere durch Bleiessig gefällt und aus dem Bleiniederschlage unverändert wieder gewonnen wird, vor allen Dingen aber durch seine stark reducirenden Eigenschaften sich von jenem unterscheidet.

¹⁾ Centralbl. f. d. medic. Wissenschaft. 1876 p. 149.