

Ueber Acetanilid und Acettoluid und ihr Verhalten im thierischen Stoffwechsel.

Von

Prof. M. Jaffe und Dr. med. Paul Hilbert.

(Aus dem Laboratorium für medicinische Chemie und experimentelle Pharmakologie zu Königsberg i. Pr.)

(Der Redaction zugegangen am 20. Februar 1888.)

In seiner Arbeit über «das Verhältniss des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung»¹⁾ machte Schmiedeberg die Mittheilung, dass das Anilin im Organismus der Hunde wahrscheinlich zu Paraamidophenol oxydirt und in gepaarter Verbindung mit Schwefelsäure ausgeschieden wird. Seitdem ist über die chemischen Umwandlungen, welche die Amidoderivate des Benzols im Thierkörper erfahren, nichts Weiteres bekannt geworden. Ein genaueres Studium derselben hielten wir aber um so mehr für geboten, als die NH_2 -Gruppe unter Umständen die Schicksale aromatischer Atomcomplexe im thierischen Stoffwechsel in merkwürdiger Weise zu beeinflussen scheint. Während der Benzolkern für gewöhnlich im Organismus äusserst beständig und in den Producten, die nach Einführung der verschiedensten Benzolderivate im Harn auftreten, unverändert enthalten ist, zeigen einzelne aromatische Amidosäuren ein von dieser Regel abweichendes Verhalten. Es ist bekannt, dass Tyrosin (Oxyphenylamidopropionsäure) im Organismus nahezu vollständig zerstört wird; das Gleiche gilt für die Phenylamidopropion-

1) Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmakologie, Bd. VIII.

säure¹⁾ und, wie Baumann²⁾ gefunden hat, für die α -Amidozimmtsäure ($C_6H_5CH : CNH_2CO_2H$). Ob diese Art der Zersetzung, wie Schotten³⁾ vermuthet, nur denjenigen Amidosäuren der aromatischen Reihe zukommt, welche eine Seitenkette von 3 Kohlenstoffatomen enthalten, ob sie überhaupt nur bei Amidosäuren zu beobachten, oder auch bei Amidoderivaten von stärker ausgesprochenem, basischem Character möglich ist, muss durch weitere Untersuchungen noch entschieden werden.

Da die Amidobenzole Anilin, Toluidin etc. ziemlich giftig sind und in grösseren Quantitäten an Thiere nicht verfüttert werden können, so suchten wir das Studium dieser Verbindungen dadurch zu erleichtern, dass wir uns zunächst ihrer viel weniger giftigen, zum Theil ganz ungiftigen Acetylderivate bedienten. Durch die Einführung des Säurerestes wird freilich der Character der NH_2 -Gruppe wesentlich verändert und ihr Einfluss auf das Verhalten der mit ihr verbundenen Atomen-complexe wahrscheinlich abgeschwächt; wir werden daher späterhin auf die Untersuchung der nicht substituirten Amidobenzole zurückkommen müssen.

Das Acetylderivat des Anilin (Antifebrin) hat in neuester Zeit eine grosse practische Wichtigkeit erlangt, seit es von Cahn und Hepp als fieberherabsetzendes Mittel in die Therapie eingeführt und sehr bald von anderer Seite als vortreffliches Nervinum gerühmt worden ist. In der That besitzt das Acetanilid in sehr bemerkenswerthem Grade die Fähigkeit, die Körpertemperatur herabzusetzen, und diese Wirkung tritt schon bei Dosen ein, welche die Functionen des Organismus sonst nicht nachweisbar stören.

Von den 3 isomeren Acetylderivaten des Toluidins ($C_6H_4 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ NH_2 \end{smallmatrix}$) ist das Paraacettoluid ohne jede Einwirkung, das Orthoacettoluid von sehr geringem und schnell vorübergehen-

1) Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 10, S. 130.

2) Ibidem, Bd. 8, S. 60 ff.

3) L. c., S. 65.

dem Einfluss auf die Körpertemperatur, während das Metaacettoluid, bei Kaninchen wenigstens, ebenso stark antipyretisch wirkt als das Antifebrin. Ob die Verschiedenheit des physiologischen Verhaltens der 3 Isomeren mit der Verschiedenheit ihrer chemischen Umwandlungen im Körper in Zusammenhang steht, wird sich aus den nachfolgend mitgetheilten Untersuchungen ergeben.

Acetanilid. $C_6H_5NHCH_2CO$.

Ueber die Umwandlungen, welche das Acetanilid im Thierkörper erleidet, liegen bis jetzt folgende Angaben vor:

Wendringer¹⁾ hat eine Vermehrung der Phenolausscheidung bei drei Phthisikern, welche täglich ca. 1 gr. Antifebrin erhielten, gefunden und auf 5,5%, 11,3% und 13,3% des pro Tag aufgenommenen Antifebrins berechnet.

Wir gaben, um diese Angaben zu prüfen, einem Kaninchen, dessen Harn sich vor dem Versuche frei von Phenol erwies, 1 gr. Acetanilid, worauf sich deutliche Vergiftungserscheinungen mit Temperaturerniedrigung bis 33° einstellten und am nächsten Tage der Tod erfolgte. Der im Laufe des Tages gesammelte Urin wurde nach Versetzen mit Salzsäure destillirt, das Destillat gab keine Spur eines Niederschlages mit Bromwasser, enthielt also kein Phenol. Im Thierkörper findet demnach keine vermehrte Phenolausscheidung nach Acetanilid statt. Nach Anilinfütterung ist, wie Schmiedberg (l. c.) nachgewiesen, die Phenolausscheidung ebenfalls nicht gesteigert.

Weitere Untersuchungen über die Ausscheidung des Acetanilid sind von Cahn und Hepp²⁾ mitgetheilt. Dieselben behaupten, dass diese Substanz zum Theil unverändert den Organismus verlässt. Nach Fütterung eines Hundes mit 4 gr. Acetanilid haben sie den Urin auf dem Wasserbade eingeengt, mit Aether geschüttelt, die Aetherauszüge mit verdünnter Natronlauge, dann mit Schwefelsäure gewaschen und den Aether verdunstet. Sie erhielten Krystalle, die gereinigt einen

1) Allgemeine medicinische Central-Zeitung, 1887, No. 1.

2) Berliner klinische Wochenschrift, 1887, No. 1 und 2.

Schmelzpunkt von 113° hatten und mit Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohre erhitzt in Essigsäure und schwefelsaures Anilin zerfielen.

Wir haben den Urin eines Hundes nach Fütterung mit 4 gr. Acetanilid genau nach der Methode von Cahn und Hepp verarbeitet, aber keine Spur von Krystallen aus dem Aetherextract darstellen können. Desgleichen konnten wir in einem zweiten Falle nach Darreichung von 6 gr. kein unverändertes Acetanilid aus dem Harn wieder gewinnen. Dasselbe negative Resultat ergab die Harnuntersuchung bei einem andern Hunde, der an $4\frac{1}{2}$ auf einander folgenden Tagen je 4 gr., im Ganzen 18 gr. Acetanilid erhalten hatte. Ohne die positiven Angaben von Cahn und Hepp in Zweifel ziehen zu wollen, glauben wir doch aus unseren Untersuchungen schliessen zu dürfen, dass unverändertes Acetanilid jedenfalls nur ausnahmsweise in den Harn übergeht.

Cahn und Hepp haben ferner das Verhalten der freien und gebundenen Schwefelsäure im Urin geprüft und eine geringe Vermehrung der letzteren gefunden. Müller¹⁾ constatirte nach Darreichung von Acetanilid ebenfalls eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren. Wenn es demnach nicht bezweifelt werden kann, dass ein Theil des Acetanilids resp. seines Derivates an Schwefelsäure gebunden den Organismus verlässt, so ist es doch sicher, dass daneben noch eine andere Art der Ausscheidung stattfindet. Wir fanden constant nach Acetanilidfütterung eine linksdrehende Substanz im Urin, welche bei Kaninchen schon nach kleinen Dosen (0,3—0,4 gr.) auftritt und bei fortschreitender Fütterung dauernd zunimmt. Der Urin eines Hundes, welcher am ersten Tage 4,0 gr. Acetanilid erhielt, zeigte 0,7% Linksdrehung (am Soleil-Ventzkeschen Saccharimeter gemessen), am zweiten Tage nach weiteren 6 gr. 1,5%, am dritten nach 9 gr. 2,3% Linksdrehung. Ein anderer Hund zeigte bei Fütterung mit täglich 6 gr. (im Ganzen 21 gr.) nach einander 0,9% — 1,6% — 1,7% Linksdrehung. Bei Kaninchen tritt dieselbe, wie gesagt, schon

¹⁾ Ueber Anilinvergiftung. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1887. No. 2.

nach viel geringeren Gaben auf und steigt nach 2 bis 3 gr. über 2%. Zugleich zeigte der Kaninchenurin beim Kochen mit Kali und Kupfersulfat eine sehr deutliche Reduction des Kupferoxyds, welche beim Hunde nicht zu beobachten ist.

Die mit steigender Dosis zunehmende Linksdrehung im Urin weist darauf hin, dass ein erheblicher Antheil des Acetanilids bei Kaninchen und Hunden in Form einer gepaarten Glycuronsäure ausgeschieden wird.

Unsere Versuche, dieselbe aus dem Harn rein darzustellen, sind bis jetzt trotz vieler Bemühungen erfolglos geblieben. Da es uns indess wesentlich darauf ankam, die an Glycuronsäure resp. Schwefelsäure gebundenen Stoffwechselproducte des Acetanilids kennen zu lernen, so glaubten wir von der Isolirung der gepaarten Säuren selbst vor der Hand Abstand nehmen und uns mit der Untersuchung ihrer Spaltungsproducte begnügen zu dürfen. Wir behalten uns indess vor, das Studium der Glycuron- und Schwefelsäureverbindungen demnächst wieder aufzunehmen.

Zur Darstellung der Spaltungsproducte der gepaarten Säuren wurden die einer längeren Fütterungsreihe entsprechenden Urine abgedampft, mit Alkohol extrahirt, die Alkohol-extracte verdampft, der Rückstand mit Wasser und concentr. Salzsäure aufgenommen und am aufsteigenden Kühler einige Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurde zunächst die saure Lösung dreimal mit Aether extrahirt, später dieselbe durch Zusatz von Kalilauge alkalisch gemacht und ebenfalls mehrmals mit Aether extrahirt. Die aus saurer und alkalischer Lösung gewonnenen Aetherextracte wurden gesondert untersucht und ergaben bei Hunden und Kaninchen wesentlich verschiedene Producte:

A. Ausscheidung bei Hunden.

I. Die aus saurer Lösung erhaltenen Aetherauszüge werden grösstentheils abdestillirt, der Rest des Aethers im Becherglas bei Zimmertemperatur verdunstet. Der Rückstand erstarrt auf Zusatz von Wasser zu einem Brei von Krystallen. Dieselben werden durch wiederholtes Umkrystallisiren aus

heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle gereinigt. Aus concentrirter Lösung scheidet sich die Substanz in Büscheln von feinen, kurzen Nadeln aus, bei langsamem Erkalten verdünnterer Lösungen krystallisirt sie in zolllangen, wasserhellen, dünnen Prismen und Nadeln, die beim Trocknen schon an der Luft ihren Glanz verlieren und zerfallen. Im Exsiccator getrocknet, giebt die Substanz bei 100—105° kein Krystallwasser ab.

Die Substanz ist in heissem Wasser leicht, in kaltem sehr schwer löslich, leicht löslich in Alkohol und Aether, desgleichen wird sie durch Alkalien in der Kälte gelöst und aus dieser Lösung durch Säuren unverändert abgeschieden. Sie hat hiernach die Eigenschaften einer schwachen Säure. Ihre Lösung reagirt indess nicht auf Lakmus und giebt mit Eisenchlorid und Chlorkalk keine Färbung, dagegen beim Kochen mit Millon'schem Reagens schwache Rothfärbung. Sie schmilzt bei 138—139° C. und sublimirt bei vorsichtigem Erhitzen ohne Zersetzung.

Die Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

- I. 0,2116 gr. Substanz, bei 105° getrocknet, gaben: 0,4845 CO₂ und 0,0801 H₂O, entsprechend 62,44% C und 4,2% H.
 II. 0,2257 gr. (über Schwefelsäure getrocknet) gaben: 19,8 cbcm. N bei 12° C. und 783 mm. Hg, entsprechend 10,72% N.

Die aus den gefundenen Werthen berechnete Molekularformel ist C₇H₅NO₂, für welche die procentische Zusammensetzung folgende ist: C 62,22%, H 3,7%, N 10,37%, womit die Ergebnisse der Analysen ziemlich nahe übereinstimmen:

C ₇ H ₅ NO ₂		
	Verlangt:	Gefunden:
C =	62,22%	62,44%
H =	3,7%	4,2%
N =	10,37%	10,72%

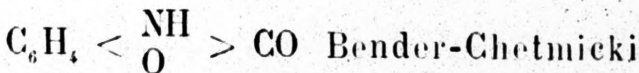
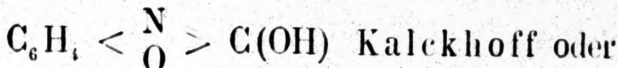
Nach der Zusammensetzung und in allen ihren Eigenschaften stimmt unsere Substanz vollkommen mit einer Verbindung C₇H₅NO₂ überein, welche unter dem Namen o-Oxycarbanil zuerst von E. Grönvik¹⁾ beschrieben und durch

1) Sur l'action de l'éther chloroxy-carbonique sur l'amidophenol. Referat darüber im Bull. de la soc. chimique. 1876. N. S. T. 25. p. 177 f.

Destillation von Oxyphenylurethan $\text{CO} \begin{matrix} \text{NHC}_6\text{H}_4\text{OH} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ dargestellt worden ist.

Kalckhoff¹⁾ erhielt dieselbe Verbindung durch Erhitzen von Oxyphenylharnstoff und schrieb ihr die Constitution eines Oxy-carbamidophenols $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{matrix} \text{N} \\ \text{O} \end{matrix} > \text{C}(\text{OH})$ zu. Sandmeyer²⁾, welcher auf anderem Wege zu der gleichen Substanz gelangte, die er als Oxymethenylorthoamidophenol bezeichnete, entschied sich für die Kalckhoff'sche Formel, während Bender³⁾ und nach ihm Chetmicki⁴⁾ auf Grund ihrer Untersuchungen zu einer anderen Auffassung der Zusammensetzung gelangten. Nach diesen Autoren ist die Formel $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{O} \end{matrix} > \text{CO}$ vorzuziehen, wonach die fragliche Verbindung den Character eines Ketons besäße. Bender nannte sie Anhydroamidophenylkohlen säure, Chetmicki wählt die Bezeichnung Carbonylorthoamidophenol.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die unter so verschiedenen Namen beschriebenen, auf so verschiedenen Wegen erhaltenen Substanzen unter sich und, wie wir beweisen werden, mit derjenigen Verbindung identisch sind, welche wir nach Fütterung mit Acetanilid aus dem Hundeharn isolirten. Ob die Formel



die richtige ist, wagen wir natürlich nicht zu entscheiden, doch glauben wir, dass die von uns gefundene Entstehung der Verbindung durch Oxydation des Acetanilids im Thierkörper sich ungezwungen im Sinne der Kalckhoff'schen Formel erklären lässt.

Das o-Oxy-carbanil (dieser Bezeichnung wollen wir uns im Folgenden als der ältesten und kürzesten unter den zahl-

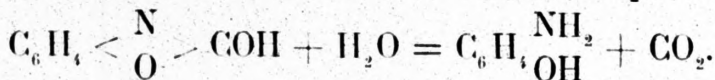
1) Chemische Berichte, Bd. 16, S. 1835.

2) Ibid., Bd. 19, S. 2656.

3) Ibid., Bd. 19, S. 2269, 2951.

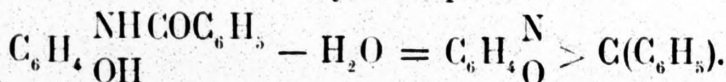
4) Ibid., Bd. 20, S. 177.

reichen Synonymen bedienen) ist ein Derivat des Orthoamidophenols, denn es zerfällt beim Erhitzen mit NH_3 , wie Kalckhoff gefunden, in Kohlensäure und Orthoamidophenol:



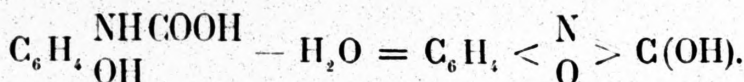
Die Amidophenole der Orthoreihe¹⁾, welche ein Säureradical in der Amidogruppe enthalten, haben bekanntlich die Eigenthümlichkeit, dass sie sehr leicht Wasser abspalten, um zu sog. Anhydroverbindungen zu werden. Dabei wird der Wasserstoff aus der Amid- und Hydroxylgruppe des Phenols, der Sauerstoff aus dem Säureradical entnommen.

So entsteht z. B. aus Benzoylorthoamidophenol durch Austritt von Wasser Benzenylamidophenol:



Ganz analog diesem Vorgang denken wir uns die Entstehung des Oxycarbanils im Thierkörper: Das Acetanilid $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3\text{CO}$ geht durch Oxydation der Acetylgruppe zu COOH , des Anilinrestes zu Orthoamidooxyphenyl zunächst in eine Verbindung über von der Zusammensetzung

$\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{c} \text{NHCOOH} \\ \text{OH} \end{array} \right\rangle$ (Oxyphenylcarbaminsäure?), welche dann unter Austritt von Wasser sich sofort in Orthooxycarbanil umwandelt:



Um die Identität der aus dem Harn extrahirten Verbindung $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$ mit o-Oxycarbanil sicher zu stellen, musste vor Allem bewiesen werden, dass sie beim Erhitzen mit NH_3 entsprechend der Kalckhoff'schen Reaction o-Amidophenol abspaltet. Wir haben deshalb ca. 1 gr. unserer Substanz mit 15 cbem. Ammoniakflüssigkeit im geschlossenen Rohre mehrere Stunden einer Temperatur von $140\text{--}150^\circ$ ausgesetzt. Nach dem Oeffnen des Rohres würde die braungefärbte ammoniakalische Lösung mehrmals mit Aether extrahirt, die

1) Vergl. Fehling's Handwörterbuch der Chemie, Bd. 5, S. 56.

Aetherauszüge verdunstet und der Rückstand in folgender Weise gereinigt¹⁾: Er wurde in heissem Schwefelwasserstoffwasser gelöst, mit Thierkohle entfärbt, das Filtrat sofort durch Schnee abgekühlt, das ausgeschiedene farblose Krystallpulver schnell filtrirt, mit etwas eiskaltem Wasser gewaschen und über H_2SO_4 im Exsiccator getrocknet. Die Anwesenheit des Schwefelwasserstoffs verhindert die sonst beim Umkrystallisiren des Amidophenols aus heissem Wasser schnell auftretende Braunfärbung und Zersetzung.

Die Krystalle, welche, wie wir uns überzeugten, schwefelfrei waren, liessen sich, einmal getrocknet, unverändert aufbewahren. Sie zeigten unter dem Mikroskop wohl ausgebildete Formen rhombischer Tafeln und flacher Prismen. Die Substanz sublimirt in farblosen Blättchen, im Capillarröhrchen erhitzt beginnt sie bei $150-155^\circ$ sich zu bräunen und schmilzt bei $171-173^\circ$.

Die mit einem Tropfen Salzsäure versetzte Lösung der Krystalle giebt mit:

Eisenchlorid²⁾: zunächst violette, dann braune Färbung;

Chlorkalk: rothe, dann braune Färbung und braunen Niederschlag;

Kaliumbichromat: braune Färbung, etwas ins Grünliche spielend.

1) Dieselbe Methode wurde in allen folgenden Versuchen zum Umkrystallisiren der Amidophenole benutzt.

2) F. A. Kalkhoff, Zur Kenntniss der Amidophenole, Chemische Berichte, Bd. 16, S. 1833, giebt folgende Reactionen der salzsauren Amidophenole in sehr verdünnten Lösungen an:

	Ortho-	Para-	Meta-
Eisenchlorid.	Im ersten Augenblick violette, dann braune Lösung.	Hochviolette Lösung.	Braungelbe Lösung.
Kaliumbichromat.	Braune Lösung.	Dunkler, flockiger Niederschlag; braunviolette Lösung.	Dunkelbraune Lösung.
Chlorkalk.	Lös. durch violett u. roth in braun übergehend. dunkler flockig. Niederschlag.	Lös. durch grün in gelb übergehend. Chinongeruch.	Rothbraune Lösung.
Ammoniak und Silbernitrat.	Braunschwarzer, flockig. Niederschlag.	Grauer, pulveriger Niederschlag: violette Lösung.	Grauer, pulveriger Niederschlag: grüne Lösung.

Die Indophenolreaction, welche von den 3 isomeren Amidophenolen nur Paraamidphenol giebt, zeigte die Substanz nicht.

Die Elementaranalyse der über H_2SO_4 getrockneten Substanz gab folgende, mit der Formel des Amidophenols C_6H_7NO übereinstimmende Zahlen:

- 0.2100 gaben: 0.5072 CO_2 und 0.1306 H_2O , entsprechend 65,87% C und 6,9% $\frac{1}{2}H$.
- 0.2326 gaben: 24,2 chem. N bei 19° C. und 767,5 mm. Hg. entsprechend 12,1% N.

Amidophenol C_6H_7NO		
	verlangt:	gefunden:
C =	66,05 %	65,87 %
H =	6,4 %	6,9 %
N =	12,8 %	12,1 %

Die angeführten Reactionen stimmen mit den von Kalkhoff angegebenen Eigenschaften des Orthoamidophenols überein, dessen Schmelzpunkt (170°) dem unserer Verbindung (171—173°) sehr nahe liegt. Es unterliegt hiernach keinem Zweifel, dass das oben beschriebene Derivat des Acetanilid beim Erhitzen mit NH_3 in Orthoamidophenol übergeht und mit Oxycarbanil identisch ist.

Um noch einen weiteren Beweis für diese Identität zu liefern, haben wir die Substanz durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in ein Acetylderivat verwandelt, welches in farblosen, in Wasser schwer löslichen Blättchen krystallisirte, deren Schmelzpunkt bei 92—93° C. lag. (Das Acetyloxycarbanil schmilzt nach Kalkhoff bei 95° und krystallisirt ebenfalls in Blättchen.)

II. Die Aetherauszüge aus der alkalisch gemachten Lösung des mit Salzsäure gekochten Harnextractes (cf. S. 299) hinterliessen nach Abdestilliren des Aethers nur einen geringen Rückstand, aus welchem sich bei Wasserzusatz Krystalle in geringer Menge ausschieden. Dieselben wurden in verdünnter Salzsäure gelöst, von den harzigen Rückständen abfiltrirt, die Lösung auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand

mit destillirtem Wasser aufgenommen. Die gelblich gefärbte Lösung gab folgende Farbenreactionen: mit

Eisenchlord: hochviolett;

Chlorkalk: violett, später roth;

Kaliumdichromat: intensiv braun, dann braunviolett mit braunem Niederschlag.

Mit einigen Tropfen Salzsäure, Carbolsäure und Chlorkalk versetzt, gab die Lösung eine rothe Färbung, welche auf Ammoniakzusatz tief blau wurde (Indophenolreaction).

Die aus der alkalischen Lösung gewonnene Substanz ist mithin wahrscheinlich Paraamidophenol, vielleicht gemischt mit etwas Orthoamidophenol. Zu einer Elementaranalyse war die Menge nicht ausreichend.

Das Acetanilid wird also von Hunden ausgeschieden zum grössten Theil als o-Oxycarbanil, zum kleineren als Paraamidophenol, beide an Glycuronsäure resp. Schwefelsäure gebunden. Wie wir uns den Vorgang der Oxycarbanilbildung erklären, wurde bereits oben S. 302 auseinandergesetzt.

Es muss vorläufig unentschieden bleiben, ob das Oxycarbanil als solches oder sein Hydrat, die Oxyphenylcarbaminsäure, in der Verbindung mit Glycuron- oder Schwefelsäure enthalten ist. Das letztere ist, entsprechend der Constitution anderer gepaarter Phenolderivate, wahrscheinlicher; die Synthese würde hiernach in der gewöhnlichen Weise an der Hydroxylgruppe des Phenols stattgefunden haben. Bei der Zersetzung mit Salzsäure geht dann die abgespaltene Oxyphenylcarbaminsäure, die in freiem Zustande nicht existiren kann, sofort in ihr Anhydrid, das Oxycarbanil, über.

B. Ausscheidung bei Kaninchen.

Der nach Fütterung von 3 Kaninchen mit zusammen 15 gr. Acetanilid gesammelte Urin wurde in derselben Weise behandelt wie der Hundeharn. Die Aetherauszüge aus saurer Lösung hinterliessen einen nur geringen krystallinischen Rückstand, dessen Menge nach dem Umkrystallisiren so abnahm, dass nicht einmal eine Schmelzpunktbestimmung gemacht werden konnte.

Die Aetherauszüge aus der alkalisch gemachten Lösung waren stark braun gefärbt und schieden schon während des Abdestillirens eine grosse Menge glänzender Krystallblättchen (ca. 1 gr.) aus. Eine gleiche Menge wurde durch Verdunsten des abfiltrirten Aethers bei Zimmertemperatur gewonnen. Die Krystallmasse war braun gefärbt.

Durch Kochen mit Thierkohle wird sie entfärbt, das Filtrat färbt sich jedoch an der Luft sehr bald wieder braun. Erst durch Umkrystallisiren aus heissem Schwefelwasserstoffwasser nach der oben (S. 303) beschriebenen Methode konnte die Verbindung, freilich unter sehr bedeutenden Verlusten, schliesslich farblos erhalten werden.

Die reine Substanz krystallisirt in farblosen Blättchen, welche in Alkohol und Aether leicht, in kaltem Wasser schwer löslich sind. Sie sublimirt grösstentheils unzersetzt und schmilzt bei 171—172°, beginnt aber bereits bei 140—150° sich unter Braunfärbung zu zersetzen.

Die salzsaure Lösung der Krystalle gab folgende Farbenreactionen: mit

Eisenchlorid: hochviolett;

Chlorkalk: 1 Tropfen violett, dann braun; mehr Chlorkalk: hellgrün;

Kaliumdichromat: braunviolett, dann braun mit flockigem Niederschlag;

Ammoniak: prachtvoll violett;

Kalilauge: violett, dann braun.

Die Substanz zeigt ferner eine ausgezeichnete Indophenolreaction.

Die Elementaranalyse ergab für unsere Verbindung die Zusammensetzung eines Amidophenols:

- I. 0.164 gr. im Exsiccator getrocknet, etwas bräunlich, gaben: 0,3991 CO₂ und 0,1098 H₂O, entsprechend 66,37% C und 7,4% H.
- II. 0,0993 gr. im Exsiccator getrocknet, farblos, gaben: 11,4 chem. N bei 21,5° C. und 765 mm. Hg, entsprechend 13,12% N.

Amidophenol C_6H_7NO		
	verlangt:	gefunden:
C	66,05 %	66,37 %
H	6,4 %	7,3 %
N	12,8 %	13,12 %

Nach den oben angeführten Reactionen (vergl. Kalckhoff a. a. O.) ist die Verbindung Paraamidophenol.

Kaninchen scheiden also das Acetanilid zum grössten Theile als Paraamidophenol mit Glycuron- resp. Schwefelsäuregepaart aus. Die Acetylgruppe wird dabei vollständig zerstört und losgelöst. Eine der Oxycarbanilbildung bei Hunden analoge Umwandlung findet hier nicht statt.

Welche Zersetzungen Acetanilid im menschlichen Organismus erleidet, haben wir nicht untersucht. Müller, welcher in einem Falle von Anilinvergiftung im Urin Anilin¹⁾ und Paraamidophenol fand, untersuchte im Anschluss daran den Harn mit Antifebrin behandelter Patienten und constatirte in demselben Paraamidophenol, dessen Nachweis freilich nur auf die Indophenolreaction gestützt wurde.

Die Acetylderivate des Toluidins.

I. Paraacettoluid, $C_6H_4 \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ NHCH_2CO. \end{matrix}$ Schmelzpunkt 147°; Siedepunkt 307°.

Diese Verbindung ist absolut ungiftig. Kaninchen vertragen 2 gr., Hunde 6 gr. mehrere Tage hinter einander, ohne irgend welche Veränderungen zu zeigen. Auf die Körpertemperatur übt sie keinen Einfluss; zuweilen traten geringe Schwankungen derselben ein, welche jedoch nach ein bis zwei Stunden vollkommen ausgeglichen waren. Der Urin enthielt nach Fütterung mit Paraacettoluid weder Eiweiss noch Zucker, noch zeigte er eine Drehung der Ebene des polarisirten Lichtes.

1) Thiere scheiden kein unverändertes Anilin aus! cf. Schmiedeberg, l. c.

Paraacetylolid wird von Kaninchen wie Hunden nahezu vollständig als Paraacetylamidbenzoesäure $C_6H_4 \begin{matrix} COOH \\ | \\ NHCH_3CO \end{matrix}$ ausgeschieden. Dieselbe bildet im Urin keine gepaarte Verbindung, sondern ist als Salz in ihm enthalten. Aus Kaninchenurin fällt sie nach Zusatz concentrirter Salzsäure sofort oder nach kurzer Zeit vollständig aus. Aus Hundeurin gewinnt man sie erst, wenn man die mit verdünnter Schwefelsäure aufgenommenen Alkoholextrakte mit Aether schüttelt, wobei ein kleiner Theil in den Aether übergeht, der grössere sich in der wässrig-sauren Lösung krystallinisch ausscheidet.

Die Paraacetylamidbenzoesäure ist in Wasser sehr wenig, in Aether schwer, in Alkohol leichter löslich. Sie krystallisirt aus heissem Wasser in farblosen feinen Nadeln, welche bei $248-250^\circ$ unter theilweiser Zersetzung schmelzen.

Analysen.

Substanz aus Alkohol umkrystallisirt.

1. 0,2849 gr. bei 110° getrocknet, gaben 0,6282 CO_2 und 0,1322 H_2O , entsprechend 60,13% C und 5,14% H.
2. 0,297 gr. bei 110° getrocknet, gaben 19,8 ccm. N bei $13,7^\circ C$. und 755 mm. Hg minus 56 mm. H_2O , entsprechend 7,75% N.

Acetylamidbenzoesäure $C_9H_9NO_3$

	verlangt:	gefunden:
C =	60,33%	60,13%
H =	5,05%	5,14%
N =	7,82%	7,75%

Acetylamidbenzoesaures Silber $C_6H_4 \begin{matrix} COO Ag \\ | \\ NHC_2H_5O \end{matrix}$, aus dem Ammoniaksalz durch Silbernitrat gefällt, lange seidenglänzende Nadeln.

0,2286 gr. gaben 0,0863 Ag = 37,75%,
berechnet: 37,76%.

Durch Erhitzen mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr auf ca. $140^\circ C$. zerfiel die Acetylamidbenzoesäure in Essigsäure und Paraamidbenzoesäure. Letztere schied sich als Salzsäureverbindung beim Erkalten des Rohres in schönen

blättrigen Krystallen aus, welche durch eine Chlorbestimmung identificirt wurden.

0,454 gr. bei 110° getrocknet, gaben 0,3783 AgCl.
entsprechend 20,61% Cl.
berechnet: 20,46% Cl.

Die Säure ist vollkommen identisch mit der Paraacetylamidobenzoesäure, welche A. W. Hoffmann¹⁾ durch Oxydation des Paraacettoluid mit übermangansaurem Kali erhalten hat.

Um annähernd quantitativ zu bestimmen, wieviel Paraacetylamidobenzoesäure Kaninchen ausscheiden, filtrirten wir einen gemessenen Theil des nach der Fütterung gesammelten Urins, versetzten das Filtrat mit concentr. Salzsäure und liessen es ca. 24 Stunden stehen. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden auf ein gewogenes Filter gebracht, gut ausgewaschen, bei 105° getrocknet und gewogen. Wir fanden, dass ein Kaninchen nach 1 gr. Paraacettoluid 0,8 gr., ein anderes nach 2 gr. Paraacettoluid 1,65 gr. Acetylamidobenzoesäure ausgeschieden hatte. In beiden Fällen wurden also ca. $\frac{2}{3}$ der berechneten Menge gewonnen. Doch ist die Umwandlung thatsächlich wohl eine grössere, da unsere Bestimmungsmethode Verluste nicht ausschliesst und überdies das äusserst schwer lösliche Acettoluid im Darmcanal wahrscheinlich nicht vollständig zur Resorption gelangt.

II. Orthoacettoluid, $C_6H_4 \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ NHCH_3CO \end{matrix}$, Schmelzpunkt 107°, Siedepunkt 296°, wurde durch Kochen gleicher Mengen Orthotoluidin und concentr. Essigsäure am aufsteigenden Kühler dargestellt und durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol gereinigt. Es bildet lange nadelförmige Krystalle.

Während das isomere Paraacettoluid ganz ungiftig ist, erwies das Orthoacettoluid sich als höchst giftig. Auf die Temperatur, welcher wir zunächst unsere Aufmerksamkeit schenkten, übte es keinen Einguss; nur zuweilen fiel dieselbe bald nach Verabreichung des Orthoacettoluid um 0,5° bis 1,5°

¹⁾ Chemische Berichte, Bd. IX, S. 1302.

um jedoch in kurzer Zeit zur Norm zurückzukehren. Dagegen äusserte es erhebliche Wirkung auf die Function der Nieren. Kaninchen, welche mit 1 gr. pro die gefüttert wurden, zeigten bereits am 2. bis 3. Tage viel Blut und Eiweiss im Urin, am 4. Tage reichliche hyaline und Bluteylinder, bei fortgesetzter Fütterung trat bald der Tod ein. Von 3 anderen Kaninchen, welchen täglich 0,5 gr. Orthoacettoluid mittelst Schlundsonde beigebracht wurde, enthielt der Urin am 3. Tage Eiweiss, am 5. Blutkörperchen und Bluteylinder; am 7. bis 8. Tage starben die Thiere. Die Section ergab in allen Fällen das nämliche Resultat: Die Blasenschleimhaut war intact; die Nieren beträchtlich vergrössert, von blassgelblicher Farbe. Frisch untersucht zeigten sie starke Verfettung der Epithelien, die gewundenen Harneanälchen in grosser Ausdehnung ausgefüllt mit frischen hyalinen und Bluteylindern. In Picrocarmin gefärbte Schnitte des in Alkohol erhärteten Organs zeigten den grössten Theil der Harneanälchen ausgefüllt mit Epithelial- und hyalinen Cylindern. Das Epithel der Harneanälchen war grösstentheils in nekrotischem Zerfall begriffen. An einigen Stellen war das interstitielle Gewebe von weissen Blutkörperchen durchsetzt.

Der Process in der Niere ist demnach als *Nephritis acuta desquamativa* zu bezeichnen.

Bei Hunden waren intra vitam dieselben Erscheinungen zu beobachten. Ein grosser Jagdhund, welcher täglich 3 gr. Orthoacettoluid in Gelatinekapseln erhielt, hatte am vierten Tage viel Eiweiss und Gallenfarbstoff im Urin, am fünften Tage eine grosse Menge von Bluteylindern, worauf die Fütterung ausgesetzt wurde.

Orthoacettoluid erzeugt also bei Hunden und Kaninchen nach verhältnissmässig geringen Gaben acute Nephritis.

Die Umwandlung, welche das Orthoacettoluid im Thierkörper erleidet, ist wesentlich verschieden von der des Paracettoluid. Aus den Aetherauszügen des Harns liess sich keine Spur einer Acetylamidobenzoesäure isoliren. Bei Kaninchen trat schon nach 0,5 gr. eine Linksdrehung der Ebene des polarisirten Lichtes um 0,5% (am Soleil-Ventzke'schen

Saccharimeter gemessen) ein, welche sich bei fortgesetzter Fütterung auf 0,8% bis 1,1% steigerte; zugleich zeigte sich eine sehr kräftige und schon nach gelindem Erwärmen eintretende Reduction von Kupferoxyd. Dabei ergab die mehrfach angestellte Gährungsprobe stets ein negatives Resultat. Hunde zeigten ebenfalls eine bei fortgesetzter Fütterung zunehmende Linksdrehung im Harn, aber eine nur geringe Reduction. Es ist hiernach wahrscheinlich, dass Orthoacetyloluid ebenso wie Acetanilid in Form einer gepaarten Glyceronsäure den Körper verkräst (ob auch als gepaarte Schwefelsäure, wurde nicht untersucht). Dieselbe geht zu einem kleinen Theil in den Aetherauszug, zu einem grösseren in den Essigätherauszug über, doch gelang ihre Isolirung nicht. Es wurden daher in gleicher Weise wie früher bei Acetanilid die Spaltungsproducte der gepaarten Verbindung untersucht; zu diesem Zwecke wurden die der Orthoacetyloluid-Fütterung entsprechenden Urine abgedampft, mit Alkohol extrahirt, die Alkoholextracte verdampft, der Rückstand mit Wasser und concentr. Salzsäure aufgenommen und am aufsteigenden Kühler 4 Stunden lang erhitzt; nach dem Abkühlen mit Aether mehrmals ausgeschüttelt, sodann durch Zusatz von Kalilauge alkalisch gemacht und die alkalische Lösung ebenfalls mit Aether extrahirt. Die Untersuchung beschränkte sich auf Hunde, weil Kaninchen zu empfindlich waren gegen die Giftwirkung des Orthoacetyloluids und keine für die Darstellung der Stoffwechselproducte ausreichenden Quantitäten vertrugen.

Der aus der alkalischen Lösung gewonnene Auszug hinterliess nach dem Verdunsten einen geringen öligen Rückstand, welcher nicht zur Krystallisation zu bringen war und keine charakteristischen Reactionen gab.

Der Rückstand des mit der salzsauren Lösung geschüttelten Aethers erstarrte auf Wasserzusatz zu einem Brei von Krystallen, welche abfiltrirt und aus heissem Wasser unter Anwendung von Thierkohle umkrystallisirt wurden.

Aus dem Urin eines Hundes, welcher 12 gr. Orthoacetyloluid in täglichen Dosen von 2—3 gr. erhalten hatte, gewannen wir 2,6 gr. reiner Substanz, was unter Berücksich-

tigung der unvermeidlichen Verluste beim Umkrystallisiren etc. einer Ausbeute von mindestens 4 gr., also ca. $33\frac{1}{3}\%$ der verfütterten Substanz entsprechen dürfte.

Die reine Verbindung krystallisirt in bis 1 cm. langen, sehr zarten weissen Nadeln. In kaltem Wasser ist sie schwer, in heissem Wasser, sowie in Alkohol und Aether leicht löslich. Im trocknen Reagensglase erhitzt, schmilzt sie und sublimirt vollständig. In verdünnten Alkalien ist sie leicht löslich und wird aus dieser Lösung durch Säuren unverändert abgeschieden. Die heisse wässerige Lösung reagirt nicht auf Lakmuspapier, mit Millon'schem Reagens giebt dieselbe einen farblosen Niederschlag, welcher beim Kochen seine Farbe nicht verändert. Schmelzpunkt der im Exsiccator getrockneten Substanz 158—159°.

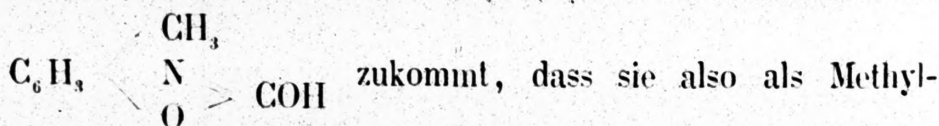
Analysen.

1. 0,188 gr. (im Exsiccator getrocknet) gaben 0,4461 CO₂ und 0,0928 H₂O = 64,71% C und 5,48% H.
2. 0,2558 gr. (im Exsiccator getrocknet) gaben 0,6035 CO₂ und 0,1246 H₂O = 64,34% C und 5,41% H.
3. 0,2017 gr. (im Exsiccator getrocknet) gaben 0,4760 CO₂ und 0,1024 H₂O = 64,36% C und 5,64% H.
4. 0,2190 gr. (bei 105° getrocknet) gaben 19,3 chem. N bei 23° C. und 773 mm. Hg = 10,1% N.
5. 0,2050 gr. (im Exsiccator getrocknet) gaben 16,8 chem. N bei 15,3° C. und 758 mm. Hg = 9,55% N.

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Formel C₆H₇NO₂.

	Verlangt:	Gefunden:
C	= 64,42%	64,71; 64,34; 64,36
H	= 4,7%	5,48; 5,41; 5,64
N	= 9,4%	10,1; 9,55

Das Verhalten der Verbindung ist dem des o-Oxycarbanil (s. o.) in jeder Beziehung analog; es war daher von vornherein wahrscheinlich, dass ihr die Structurformel



oxycarbanil (s. Oxycarbanidokresol) aufzufassen ist. Das weitere Studium der Substanz machte diese Vermuthung zur

Gewissheit. Erhitzt man sie nämlich mit Ammoniak im zugeschmolzenen Rohr mehrere Stunden auf 130—140°, so wird sie unter Aufnahme von H₂O in CO₂ und Amidomethylphenol (Amidokresol) gespalten. Letzteres schied sich in unserem Versuche beim Erkalten des Röhreninhaltes zum Theil in Krystallblättchen aus, zum Theil wurde es dem ammoniakalischen Filtrat durch Ausschütteln mit Aether entzogen. Beide Antheile wurden vereinigt und aus heissem Schwefelwasserstoffwasser unter Anwendung von Thierkohle umkrystallisirt. In dieser Weise erhielten wir die Substanz in farblosen, mikroskopischen Krystallen, die sich in trockenem Zustande unverändert aufbewahren liessen.

Ihr Schmelzpunkt liegt bei 148—150°, vorsichtig erhitzt sublimirt sie in farblosen glänzenden Blättchen; die mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuerte Lösung der Krystalle wird durch Eisenchlorid rothviolett, durch Chlorkalk roth, und durch Kaliumbichromat braünviolett gefärbt.

Die Elementaranalyse der über H₂SO₄ bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Verbindung ergab Zahlen, welche mit der Formel eines Amidokresols gut übereinstimmten.

1. 0.1973 Substanz gaben 0,4976 CO₂ und 0,1371 H₂O, entsprechend 68,78% C und 7,74% H.
2. 0.1954 Substanz gaben 18,9 chem. N bei 13,8° C. und 761,5 mm. Hg, entsprechend 11,4% N.

Die Formel C₇H₉NO

	verlangt:	gefunden:
C =	68,29%	68,78%
H =	7,3%	7,74%
N =	11,38%	11,4%

Bisher sind unseres Wissens in der Literatur folgende isomere Amidokresole beschrieben worden:

1. Amidokresol von Wallach¹⁾, dem die Formel

$$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \quad 1 \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{OH} \quad 2 \\ \text{NH}_2 \quad 4 \end{array}$$
zugeschrieben wird. Schmelzpunkt 159—161°.

1) Ann. Chem. Pharm., Bd. 215, S. 91.

Mit diesem identisch ist das von Nölting und Collin¹⁾ durch Reduction von Nitroorthokresol erhaltene Amidokresol.

2. Amidokresol von Knecht²⁾. Formel $C_6H_3NH_2$.
 CH_3 1
 OH 4
 Schmelzpunkt 144,5°. ³⁾

3. Amidokresol von Nölting und Cohn⁴⁾: $C_6H_3CH_3$.
 OH 1
 NH_2 2
 Schmelzpunkt 135°.

4. Amidokresol: $C_6H_3NH_2$.
 OH 1
 CH_3 2
 Schmelzpunkt 172—173°,
 von Nölting und Cohn⁵⁾ aus Azoorthokresolverbindungen
 und durch Reduction von Nitrosoorthokresol erhalten.

5. Amidometakresol: $C_6H_3CH_3$.
 OH 1
 NH_2 4
 Schmelzpunkt 151°,
 von Nölting und Cohn⁶⁾ aus Azometakresol erhalten.

6. Amidokresol von Ullmann⁷⁾: $C_6H_3NH_2$.
 CH_3 1
 OH 6
 Schmelzpunkt 124—128°.

7. Paraamidoorthokresol von R. Hirsch⁸⁾. Schmelzpunkt 175°.

Das Amidokresol, welches wir durch Einwirkung von NH_3 auf das Stoffwechselproduct des Orthoacetyluid erhalten haben, stimmt nach seinem Schmelzpunkt (148—150°) am meisten mit dem bei 151° schmelzenden Amidometakresol

1) Chem. Berichte, Bd. XVII, S. 268.

2) Ibid., Bd. XV, S. 2831.

3) Nach Maassen. Ber., Bd. XVIII, S. 1511.

4) Chem. Berichte, Bd. XVII, S. 360.

5) L. c.

6) L. c.

7) Chem. Berichte, Bd. 17, S. 1957.

8) Ibid., Bd. 18, S. 1511.

von Nöltling und Cohn überein, welches sich vom Orthotoluidin ableitet; doch ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass es mit dem bei 144,5° schmelzenden Amidokresol von Knecht identisch ist, welches die CH_3 - und NH_2 -Gruppe gleichfalls in der Orthostellung besitzt.

Jedenfalls ist es sicher, dass das im Thierkörper entstehende Umwandlungsproduct des Orthoacettoluid beim Erhitzen mit NH_3 ein Amidokresol liefert, welches sich vom Orthotoluidin ableitet, und dass es somit als Methyloxy-carbanil

oder Oxy-carbamidokresol C_6H_3 $\left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{COH}$ aufzufassen ist.

Eine Verbindung von dieser Zusammensetzung ist bisher, soviel uns bekannt, nicht beschrieben worden.

Das Methyloxy-carbanil findet sich im Hundeharn offenbar in ganz analoger Verbindung mit Glycuronsäure wie das Oxy-carbanil nach Fütterung mit Acetanilid.

Es ist somit die Umwandlung, welche das Orthoacettoluid im Organismus erfährt, ganz entsprechend der des Acetanilids, aber gänzlich abweichend von der Umwandlung des Paraacettoluids.

III. Metaacettoluid. Schmelzpunkt 65,5° C.; Siedepunkt 303°.

Diese Verbindung erhielten wir in der gewöhnlichen Weise aus Metatoluidin, welches von Schuchardt in Görlitz bezogen war. Da sie eine grosse Neigung besitzt, sich aus ihren Lösungen als Oel abzuscheiden, so gelang ihre Reindarstellung nur schwer. Am besten wird sie aus einem Gemische von Alkohol und Benzol (1 : 3—4) umkrystallisirt, aus welchem sie sich allmählich in farblosen, silberglänzenden Blättchen absetzt. Der Schmelzpunkt unseres Präparates lag bei 66—67°.

Das Metaacettoluid, mit welchem wir übrigens wegen der Kostbarkeit des Materials nur wenige Versuche anstellen konnten, ist bei Kaninchen in täglichen Dosen von 1 gr., bei Hunden in Dosen von 3 gr. pro die völlig ungiftig. Die

Körpertemperatur wird bei Kaninchen schon durch Gaben von 0,5 gr. in bemerkenswerther Weise und ohne jede Störung des Befindens herabgesetzt.

I. Versuch.

Grosses Kaninchen. Temp. 39,8° C.

1 Uhr 45 Min.	0,5 gr. Metaacettoluid.
1 » 53 »	Temp. 38,1°.
2 » 5 »	» 37,0°.
3 » 45 »	» 35,4°.
5 » 20 »	» 36,2°.
6 » 45 »	» 38,0°.
	0,5 gr. Metaacettoluid.
7 » 30 »	» 36,8°.
8 » 30 »	» 36,0°.

II. Versuch.

Grosses Kaninchen. Temp. 40,1°.

1 Uhr 40 Min.	0,5 gr. Metaacettoluid.
1 » 45 »	Temp. 39,2°.
2 » — »	» 38,3°.
3 » 50 »	» 38,3°.
6 » 50 »	0,5 gr. » 39,9°.
7 » 36 »	» 38,8°.
8 » 26 »	» 38,5°.

Der Urin zeigte nach Fütterung mit Metaacettoluid starke Linksdrehung, war aber frei von Eiweiss und sonstigen pathologischen Bestandtheilen. Die Isolirung der die Linksdrehung bedingenden gepaarten Verbindungen haben wir nicht versucht; die Untersuchung der beim Erhitzen mit Salzsäure auftretenden Spaltungsproducte ergab leider keine analysirbaren Substanzen. Aus der sauren Lösung extrahirte Aether ein Oel, welches auch nach wochenlangem Stehen unter Wasser nicht krystallisirte, und die alkalisch gemachte Lösung gab an Aether eine Substanz ab, welche nach Verdunsten des Lösungsmittels als schwarze, amorphe, in Alkohol mit schön rother Farbe lösliche Masse zurückblieb. Die letztere ist vielleicht ein Zersetzungsproduct eines Amidokresols, welches zu näheren Untersuchungen nicht einladend war.

Wenn somit ein Theil des verfütterten Metaacetyloluids, wie es scheint, analog dem Orthoacetyloluid in eine gepaarte Verbindung übergeht, so wird andererseits ein erheblicher Antheil ebenso wie Paraacetyloluid zu Acetylamidobenzoessäure oxydirt. Wenn man die gesammelten alkoholischen Extracte der frisch abgedampften Harnen mit verdünnter Schwefelsäure ansäuert und mehrmals mit Aether ausschüttelt, so scheiden sich beim Verdunsten des letzteren reichliche farblose Krystalle aus, die durch wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem verdünnten Alkohol rein erhalten werden: Blendend weisse, sehr kurze Nadeln, welche bei 240° bis 241° schmelzen und beim weiteren Erhitzen unter theilweiser Zersetzung und Auftreten des Geruches nach Essigsäure sublimiren. Die Verbindung ist in Wasser, selbst in heissem, ausserordentlich schwer, in Alkohol leicht, in Aether ziemlich schwer löslich; die wässrige Lösung reagirt sauer. Mit Alkalien giebt sie leicht lösliche Salze.

Bei der Elementaranalyse der bei 110° getrockneten Substanz wurden folgende Zahlen erhalten:

1. 0,2258 gaben 0,4993 CO₂ und 0,1116 H₂O, entsprechend 60,3% C und 5,4% H.
2. 0,2310 gaben 15,7 chem. N bei 11,0° C. und 760 mm Hg, entsprechend 8,1% N.

Acetylamidobenzoessäure C ₉ H ₉ NO ₃		
	verlangt:	gefunden:
C	60,34%	60,3%
H	5,03%	5,4%
N	7,82%	8,1%

Metaacetylamidobenzoesaures Silber C₉H₈NO₃Ag: aus der Lösung des Ammoniaksalzes durch Fällung mit AgNO₃ in farblosen, in Wasser ziemlich leicht löslichen Krystallwarzen erhalten:

0,1754 Substanz bei 105° getrocknet, gaben 0,0658 gr. Ag,
entsprechend: 37,51% Ag,
verlangt: 37,76%.

Metaacetylamidobenzoesaures Calcium (C₉H₈NO₃)₂Ca + 3 H₂O, erhalten durch Zusatz von Kalkmilch zur heissen wässrigen Lösung der Säure, Entfernung

des Kalküberschusses durch CO_2 und starkes Eindampfen der filtrirten Lösung. Beim Erkalten der letzteren krystallisirte das Salz in Gruppen von farblosen Nadeln und dünnen Prismen, die in Wasser ziemlich leicht löslich waren:

1. 0,4300 lufttrockne Substanz verloren bei $110-120^\circ$ getrocknet $0,0520 \text{ H}_2\text{O} = 12,09\% \text{ H}_2\text{O}$.
2. 0,378 Substanz bei 120° getrocknet, gaben $0,1283 \text{ CaSO}_4$, entsprechend $9,98\% \text{ Ca}$.

$$(\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3)_2\text{Ca} + 3 \text{H}_2\text{O}$$

verlangt:	gefunden:
$12,0\% \text{ H}_2\text{O}$	$12,09\% \text{ H}_2\text{O}$.

$$(\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3)_2\text{Ca}$$

verlangt:	gefunden:
$\text{Ca} = 10,1\%$	$9,98\%$.

In einigen Punkten weicht die von uns aus dem Harz isolirte Säure von der Metaacetylamidbenzoesäure ab, welche zuerst von Foster¹⁾ im Jahre 1861 dargestellt und näher untersucht worden ist. Foster giebt an, dass sie bei $220-230^\circ$ schmilzt und ein in kaltem Wasser sehr schwer lösliches Calciumsalz von der Formel $(\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3)_2\text{Ca} + 3 \text{H}_2\text{O}$ giebt, welches sich beim Erkalten der heissen Lösung in dünnen rhombischen Tafeln ausscheidet.

Wir fanden dagegen den Schmelzpunkt der anscheinend vollkommen reinen Verbindung bei $240-241^\circ$; derselbe änderte sich auch bei wiederholtem Umkrystallisiren aus 50% Alkohol nicht.

Ausserdem zeigte das von uns dargestellte Calciumsalz andere Eigenschaften wie die von Foster beschriebenen: Es krystallisirt nicht in rhombischen Tafeln, sondern in dünnen Prismen und Nadeln; es war nicht schwer löslich in Wasser, sondern leicht löslich. Den Krystallwassergehalt fanden wir dagegen ebenso wie Foster entsprechend 3 Molekülen H_2O .

Gegen den naheliegenden Einwand, dass wir vielleicht ein Gemenge der Meta- und Paraverbindung (welche letztere vielleicht von einer Verunreinigung des Metaacettoluid durch

1) Liebig u. Wöhler's Annal. Bd. 117.

Paraacetylloid herrühren könnte) unter Händen gehabt, sprach das völlig homogene Aussehen unserer Substanz und ihrer Salze. Um jedem Zweifel zu begegnen, verwandelten wir sie in die entsprechende Amidobenzoensäure, indem wir die Verbindung mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr auf 130—140° erhitzen, das beim Erkalten krystallinisch ausgeschiedene salzsaure Salz abfiltrirten, in Wasser lösten und mit NH_3 und Essigsäure versetzten.

Die Amidobenzoensäure schied sich alsbald in sehr kleinen Warzen gruppirten, in Wasser schwer löslichen Nadeln aus, welche bei 172—173° schmolzen. Ihre Lösung besass einen deutlich süßen Geschmack. Diese Eigenschaften entsprechen vollkommen der Metaamidobenzoensäure, deren Schmelzpunkt zu 173—174° angegeben wird, während die Paraamidobenzoensäure bei 186—187° schmilzt und in sehr langen, spröden, in Wasser leicht löslichen Nadeln krystallisirt. Wir glauben deshalb, dass unsere Metaacetylamidobenzoensäure vollkommen rein war und die Angaben Foster's einer Correction bedürfen.

Quantitative Bestimmungen ergaben, dass bei Kaninchen ca. 50% des verfütterten Metaacetylloids, bei Hunden dagegen nur ca. 20% desselben als Metaacetylamidobenzoensäure ausgeschieden werden.

Aus vorstehenden Untersuchungen, die noch in mancher Beziehung lückenhaft sind und der Vervollständigung bedürfen, ergaben sich folgende Resultate:

1. Die Umwandlung des Acetanilids ist bei Herbivoren und Carnivoren verschieden:

a) bei Kaninchen wird es unter vollständiger Eliminirung der Acetylgruppe zu Paraamidophenol oxydirt;

b) bei Hunden dagegen geht nur ein kleiner Theil in Paraamidophenol über. Der Hauptsache nach geschieht die Umsetzung derart, dass unter gleichzeitiger Oxydation des Anilinrestes zu Orthoamidophenol, der Acetylgruppe zu COOH zunächst eine Verbindung entsteht von der Zusammensetzung

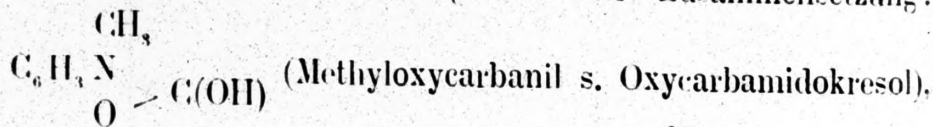
C_6H_4 (1) NH.COOH (Oxyphenylcarbaminsäure), welche in
(2) OH
freiem Zustande nicht beständig ist und durch Abspaltung von Wasser sofort sich in ihr Anhydrid, Orthoxycarbanil ($C_6H_4 \begin{matrix} N \\ O \end{matrix} > C(OH)$) umwandelt. Das letztere lässt sich aus den mit Salzsäure erhitzten Harnextracten in grossen Mengen isoliren.

Die Stoffwechselproducte des Acetanilids werden bei Kaninchen sowohl als bei Hunden in gepaarten Verbindungen mit Schwefelsäure resp. Glycuronsäure ausgeschieden.

2. Die 3 isomeren Acetyltoluidine unterscheiden sich in Betreff ihres chemischen Verhaltens im Thierkörper wie folgt:

a) das Paraacettoluid wird, indem die Oxydation ausschliesslich an der CH_3 -Gruppe stattfindet, vollständig in Paraacetylamidobenzoessäure ($C_6H_4 \begin{matrix} NH \cdot CH_3 \cdot CO \\ COOH \end{matrix}$) umgewandelt;

b) das Orthoacettoluid erfährt (bei Hunden) eine Umsetzung, welche der des Acetanilids vollkommen analog ist. Während die Methylgruppe intact bleibt, wird durch Eintritt von OH ein Phenol gebildet, welches mit dem Oxydationsrest der Acetylgruppe in Zusammenhang bleibt; es entsteht als Endproduct eine Verbindung von der Zusammensetzung:



welche als das Anhydrid einer Säure $C_6H_3 \begin{matrix} CH_3 \\ NH \cdot COOH \\ OH \end{matrix}$ (Oxy-

kresylcarbaminsäure) aufgefasst werden muss. Dieses Product findet sich im Harn in einer, die Polarisationsenebene nach links drehenden gepaarten Verbindung;

c) das Metaacettoluid wird bei Hunden und Kaninchen einerseits zu Metaacetylamidobenzoessäure oxydirt, andererseits in nicht näher erforschte linksdrehende gepaarte Verbindungen verwandelt.

3. Von den 3 isomeren Acetyltoluidinen besitzt nur das Orthoacettoluid giftige Eigenschaften, während die Para- und, wie es scheint, auch die Metaverbindung völlig ungiftig sind.

4. Eine temperaturherabsetzende Wirkung kommt nur dem Metaacettoluid zu; die Para- und Orthoverbindung sind ohne bemerkenswerthen Einfluss auf die Körperwärme.

5. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der temperaturvermindernden Wirkung und der Art der chemischen Umsetzung im Organismus lässt sich nicht nachweisen; denn existirte ein solcher, so müsste das Orthoacettoluid, dessen chemisches Verhalten im Thierkörper dem des Antifebrins vollkommen analog ist, dem letzteren auch in Bezug auf den antipyretischen Esprit am nächsten stehen, was nicht der Fall ist.