

Stoffwechselproducte des Acetanilids im menschlichen Körper.

Von

Prof. K. A. H. Mörner.

(Aus dem medic.-chem. Laboratorium des Karolinischen Instituts zu Stockholm.)
(Der Redaction zugegangen am 2. Juni 1888.)

Ueber die Umsetzung des Acetanilids im menschlichen Körper liegen nur wenige Untersuchungen vor. Bei Versuchen an Kranken fand Fr. Müller¹⁾ eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäuren des Harns, während die Menge der präformirten Schwefelsäure sehr verringert war. Der Harn gab nach dem Kochen mit Salzsäure bei Zusatz von Carbolsäure und Chromsäure eine rothe Farbe, welche durch Ammon in Blau übergeführt wurde (Indophenolreaction); ebenso verhielt sich das Aetherextract des mit Salzsäure gekochten Harns. Anilin und unverändertes Acetanilid fanden sich in dem Harne nicht vor. Grund dessen wird angenommen, dass der Haupttheil des eingeführten Acetanilids als Paraamidophenolätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Bestimmung der Menge der Aetherschwefelsäure macht es jedoch wahrscheinlich, dass ein bedeutender Theil des Acetanilids in anderer Weise umgesetzt wird, indem die Aetherschwefelsäure nur etwa der Hälfte des eingeführten Acetanilids entsprach.

Neuerlich haben Jaffé und Hilbert²⁾ das Verhalten des Acetanilids im Stoffwechsel des Hundes und des Kaninchens verfolgt. Nach dem Kochen des Harns mit Salzsäure

¹⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1887, Bd. 13, S. 27.

²⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, 1888, Bd. 12, S. 295.

wurden die Spaltungsproducte aus saurer und aus alkalischer Lösung mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Harn des Hundes und des Kaninchens wurden verschiedene Producte erhalten. Aus Hundeharn wurde hauptsächlich ein saurer Körper, o-Oxycarbanil ($C_6H_4 < \begin{smallmatrix} N \\ O \end{smallmatrix} > COH$), erhalten, welcher von Ortho-Amidophenol derivirt. Aus Kaninchenharn erhielten sie Paraamidophenol. Diese Verbindungen waren ursprünglich mit Schwefelsäure und mit Glykuronsäure gepaart im Harn vorhanden, und der Harn zeigte mehrmals eine bedeutende Linksdrehung. Unverändertes Acetanilid wurde nicht im Harn gefunden.

Nach Untersuchungen von Cahn und Hépp kann doch beim Hunde das Acetanilid bisweilen unverändert im Harn ausgeschieden werden.

Um die Stoffwechselproducte des Acetanilids zu studiren, habe ich den Harn von Personen, welche dieses Arzneimittel einnahmen, untersucht, und, obgleich die Untersuchung nur zum Theil abgeschlossen ist, scheinen mir die gewonnenen Resultate nicht ohne Interesse zu sein.

Der Harn ist, wie Fr. Müller bemerkt, nach Einnahme von Acetanilid gewöhnlich von gesättigter rothgelber Farbe und enthält reichliche Mengen von Urobilin. Da dies bei Gesunden, die Acetanilid einnehmen, auch der Fall ist, so ist es wahrscheinlich, dass diese Urobilinausscheidung mit der von Fr. Müller nachgewiesenen Methämoglobinbildung im Blute zusammenhängt.

Einige Versuche, unverändertes Acetanilid durch Ausschütteln mit Chloroform zu isoliren, gaben mir ein völlig negatives Resultat.

In zwei Fällen wurden die Mengen der Sulfat- und der Aetherschwefelsäure sowie des neutralen Schwefels bestimmt. In einem Falle wurde in 100 ccm. des Harns nach täglich 2 gr. Acetanilid gefunden:

Sulfatschwefelsäure	gleich	0,0789	gr.	SO ₃
Aetherschwefelsäure	>	0,0334	gr.	>
Neutraler Schwefel	>	0,0298	gr.	>

Das Verhältniss der Aetherschwefelsäure zur Gesamtschwefelsäure ist also wie 1 : 3,4. Die Aetherschwefelsäureausscheidung war also nicht besonders erhöht. Die Harnmenge betrug etwa 1 Liter in 24 Stunden. Die Aetherschwefelsäure entspricht also höchstens $\frac{1}{3}$ des eingeführten Acetanilids. Der neutrale Schwefel macht, wie normal, etwa $\frac{1}{5}$ des gesammten Schwefelgehaltes aus.

In einem anderen Falle wurden anlässlich einer Neuralgie täglich 4—5 gr. Acetanilid genommen. In 100 ccm. Harn waren enthalten:

Sulfatschwefelsäure gleich 0,0025 gr. SO_3
 Aetherschwefelsäure » 0,1056 gr. »

Die Menge der Sulfate war also eine minimale, und die Aetherschwefelsäureausscheidung zeigte sich bedeutend erhöht; sie entsprach doch lange nicht der ganzen Menge des Acetanilids, höchstens etwa der Hälfte derselben.

Sieben Wochen später, während welcher Zeit die Antifebrinmedication fortgesetzt worden war, führte ich noch eine Bestimmung aus. In 100 ccm. des Harns wurden gefunden:

Sulfatschwefelsäure gleich 0,0474 gr. SO_3
 Aetherschwefelsäure » 0,1056 gr. »
 Neutraler Schwefel » 0,0366 gr. »

Die Aetherschwefelsäureausscheidung war also zwar erhöht, aber nicht in demselben Grade, wie einige Wochen vorher. Die Menge des neutralen Schwefels war nicht auffallend gross. Der Harn war linksdrehend (etwa $0,5^\circ$ in einer Schicht von 10 cm.) und reducirte Kupferoxyd in alkalischer Lösung.

Nach dem Kochen mit Salzsäure wurde allemal Indophenolreaction erhalten (nach dem Erkalten Rothfärbung bei Zusatz von erst Phenol und dann verdünnter Chromsäure; Zusatz von Ammon ändert die Farbe in ein schönes Blau um). Ebenso, wie das nun Angeführte die Angaben Müller's bestätigt, fand ich ebensowenig wie er beim Kochen mit Natronlauge Anilin in das Destillat übergehend. Beim Destilliren des von Salzsäure stark sauern Harns gingen nur Spuren von Phenol in das Destillat über, welches eine deut-

liche Millon's Reaction aber keinen Niederschlag für Bromwasser gab. Im Destillate wurden nach dem Neutralisiren und Einengen starke Essigsäurereactionen erhalten.

Um die Aetherschwefelsäure aus dem Harn zu isoliren, erzielte ich das Kaliumsalz derselben darzustellen und dasselbe zusammen mit Kaliumäthyloxalat zu krystallisiren. Den Zusatz des Kaliumäthyloxalats fand ich sehr vorthellhaft; dadurch wurde die Menge der zu krystallisirenden Substanz grösser und eine leicht krystallisirende Verbindung erhalten. Ein Versuch, die Aetherschwefelsäure ohne diesen Kunstgriff darzustellen, misslang vollständig. Das Kaliumäthyloxalat, wenn ich es in krystallisirter Form zusetzte, wurde durch mehrstündiges Erwärmen von Oxalsäure mit Weingeist (97%), Neutralisiren durch Kaliumcarbonatlösung, Eintrocknen und Umkrystallisiren des Salzes aus 94—97% Weingeist dargestellt.

Die Bearbeitung des Harns wurde nach Umständen etwas modificirt. Bei der ersten Untersuchung verfuhr ich folgendermaassen. Der Harn wurde zu Syrup abgedampft, mit Weingeist von etwa 90—93% ausgezogen, mit $\frac{1}{2}$ Vol. Aether und mit einer während einer längeren Zeit erwärmten concentrirten, alkoholischen Oxalsäurelösung versetzt; die Lösung wurde von dem Niederschlage abgehoben, durch Kaliumcarbonatlösung neutralisirt und auf dem Dampfbade eingetrocknet; aus dem Rückstand wurden unter gelindem Erwärmen der rückständige Harnstoff und ein Theil des überschüssigen Kaliumäthyloxalats durch 99 $\frac{1}{2}$ % Weingeist extrahirt; aus dem Rückstande wurden das Kaliumsalz der Aetherschwefelsäure und das Kaliumäthyloxalat durch Kochen mit 96% Weingeist gelöst und siedend heiss filtrirt. Bei der Abkühlung schied eine molekulare Verbindung dieser Salze aus. Durch repetirtes Umkrystallisiren aus 96% Weingeist, wenn nöthig unter Anwendung von Thierkohle, wurde die Doppelverbindung gereinigt; das überschüssige Kaliumäthyloxalat blieb in der Mutterlauge.

Bei den weiteren Untersuchungen habe ich den Harnstoff etc. durch Zusatz einer concentrirten lauwarmen, wässerigen

Oxalsäurelösung aus dem Weingeistextracte gefällt und diesen wie angegeben bearbeitet. Das Kaliumäthylloxalat wurde dann vor dem Krystallisiren in die heisse, weingeistige Lösung eingetragen. In einem Falle, wo der Harn stärker gefärbt war, fand ich es vortheilhaft, die wässerige Lösung, welche nach dem Fälln mit Oxalsäure und Neutralisiren, sowie Abdampfen des Weingeistes erhalten wurde, durch neutrales und basisches Bleiacetat zu fällen und das Filtrat von diesen Niederschlägen nach Entfernung des überschüssigen Bleies durch Kaliumsulfat und schliesslich durch Schwefelwasserstoff auf die Doppelverbindung zu verarbeiten.

Die Verbindung des ätherschwefelsauren Kaliumsalzes mit dem Kaliumäthylloxalat wurde als langgezogene, dünne, weisse Krystallblättchen erhalten, welche oft zu Büscheln oder Reben vereinigt waren. Die Krystalle waren wasserfrei, und nach dem Trocknen über Schwefelsäure verloren sie bei 100—105° nur unbedeutend an Gewicht. Bei dieser Temperatur wurden sie nicht verändert. In Wasser waren sie leicht löslich. In Weingeist von 96% wurden sie in der Hitze ziemlich erheblich gelöst, krystallisirten aber bei Abkühlung zum grössten Theil wieder aus. Die wässerige Lösung war optisch inactiv. Nach dem Kochen mit Salzsäure gab Chlorbaryum einen reichlichen Niederschlag. Die mit Salzsäure gekochte Lösung gab eine prachtvolle Indophenolreaction.

Ich habe im Ganzen drei Aetherschwefelsäure-Präparate verschiedenen Ursprungs dargestellt und analysirt.

Präparat I.

Aus sechs Liter gemischten Harns nach Gebrauch von 1—2 gr. Acetanilid in 24 Stunden wurden 1,4 gr. der gereinigten Doppelverbindung erhalten. Das Präparat war rein weiss.

Analysen.

1. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. 0,3681 gr., bei 100° getrocknet, gaben 0,0119 gr. N, entsprechend 3,23% Stickstoff.

2. Die Bestimmung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs geschah durch Verbrennen mit Bleichromat, zuletzt in einem Sauerstoffstrome. Das condensirte Wasser reagirte völlig neutral. Aus 0,2765 gr. bei 100°

getrockneter Substanz wurden erhalten 0,0822 gr. H_2O , gleich 0,00913 gr. Wasserstoff, und 0,3414 gr. CO_2 , gleich 0,0991 gr. Kohlenstoff. Die Substanz enthielt also 3,30% H und 33,67% C.

3. Die Schwefelsäure wurde durch Kochen mit Salzsäure abgetrennt und mit Chlorbaryum gefällt. Es wurden aus 0,1819 gr. der Substanz (bei 105° getrocknet) 0,0945 gr. Baryumsulfat erhalten, was 0,0130 gr. und 7,15% S entspricht.

4. Das Kalium wurde nach K ä m m e r e r als Kaliumsulfat bestimmt. Aus 0,2111 gr. der bei 105° getrockneten Substanz wurden erhalten 0,0852 gr. Kaliumsulfat, gleich 0,0383 gr. und 18,15% K.

5. Oxalsäurebestimmung. Von der bei 100° getrockneten Substanz wurden 0,1621 gr. abgewogen, in Wasser gelöst, mit Salzsäure erwärmt und die Oxalsäure nach Zusatz von Ammon durch Chlorcalcium abgeschieden. Nach dem Zusatze von Ammon färbte sich die Lösung rasch braunviolett, auch das ausfallende Calciumoxalat war gefärbt; dasselbe wurde jedoch durch Waschen mit Weingeist farblos erhalten. Die Oxalsäure wurde in dem ausgewaschenen Niederschlag durch Titrieren mit Chamäleon bestimmt. Von der Chamäleonlösung (N/10) wurden 7,6 ccm. verbraucht, was 0,03412 gr. oder 21,05% $C_2H_2O_4$ entspricht.

Präparat II.

Aus 15 Liter gemischten Harns nach täglicher Einnahme von 1—2 gr. Acetanilid wurden 3 gr. des Doppelsalzes erhalten. Das Präparat hatte noch einen Stich in's Gelbliche.

Analysen.

1. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Von der bei 100—105° getrockneten Substanz wurden 0,3569 gr. abgewogen. Die Stickstoffmenge entsprach 8,3 ccm. N/10, was 0,0116 gr. oder 3,26% N giebt.

2. Kohlenstoff und Wasserstoff wurden durch Verbrennen mit Bleichromat zuletzt im Sauerstoffstrome bestimmt. Das condensirte Wasser reagirte völlig neutral. Von der bei 100° getrockneten Substanz wurden 0,3707 gr. zur Analyse verwendet. Das Wasser betrug 0,1103 gr., entsprechend 0,0123 gr. Wasserstoff. Die Kohlensäure wog 0,4609 gr., 0,1257 gr. Kohlenstoff entsprechend. Also wurden gefunden Wasserstoff gleich 3,32%, und Kohlenstoff, gleich 33,91%.

3. Die Schwefelsäure wurde durch Eintrocknen auf dem Dampfbade nach Zusatz von Salzsäure und Chlorbaryum abgeschieden. Der Rückstand war fast völlig farblos. Von der bei 100—105° getrockneten Substanz wurden 0,1029 gr. verwendet. Das Baryumsulfat betrug 0,0546 gr., entsprechend 0,0075 gr. oder 7,29% Schwefel.

4. Das Kalium und die Oxalsäure wurden in ein und derselben Portion bestimmt. 0,4367 gr. der bei 100° getrockneten Substanz wurden in Wasser gelöst, mit einer Auflösung von sorgfältig gewaschenem Calcium-

hydrat versetzt und auf dem Dampfbade 1 Stunde gewärmt. Der Niederschlag von Calciumoxalat wurde ausgewaschen und die Oxalsäure durch Chamäleonitrierung bestimmt. Von der Chamäleonlösung (1 cbem. gleich 1,0025 cbem. N/10) wurden 20,45 cbem. verbraucht, welche 0,0920 gr. oder 21,08% $C_2H_2O_4$ entsprechen.

Das Filtrat vom Calciumoxalat wurde durch Ammoniumoxalat gefällt, eingetrocknet und erhitzt, bis alles Ammon entwichen war. Hierauf wurde der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst, und Baryumhydrat bis zu alkalischer Reaction zugesetzt. Aus dem Filtrate wurde das Baryum durch Ammoniumcarbonat in der Siedehitze gefällt. Das Filtrat wurde eingetrocknet und gelinde geglüht. Aus der Lösung des Rückstandes wurde das Kalium in üblicher Weise als Kaliumplatinchlorid abgeschieden, bei 130° getrocknet und gewogen. Es wurden 0,5023 gr. Kaliumplatinchlorid erhalten. Die Kaliummenge betrug also (nach Fresenius berechnet) 0,0805 gr. oder 18,43% K. (Die Bestimmung wurde durch Glühen des Kaliumplatinchlorids in trockenem Wasserstoff und Wägung des rückständigen Platins controllirt. Die Platinmenge entsprach 18,66% K.)

Präparat III.

Aus 20 Liter Harn einer Patientin, welche unter der Zeit, wo ihr Urin gesammelt wurde, täglich 4 gr. Acetanilid einnahm, wurden nach der oben beschriebenen Methode mit Fällung durch Bleiacetat 14 gr. des Doppelsalzes erhalten. Das Präparat war weiss. Bei 105° verlor das über Schwefelsäure getrocknete Präparat 0,58%.

Analysen.

1. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. 0,7175 gr. des über Schwefelsäure getrockneten Präparates, 0,7133 gr. des bei 105° getrockneten Präparates entsprechend, enthielten 0,0235 gr. Stickstoff, gleich 3,29% N in der bei 105° getrockneten Substanz.

2. Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen.

a) 0,4121 gr. des über Schwefelsäure getrockneten Präparates, entsprechend 0,4097 gr. nach dem Trocknen bei 105°, wurden im Bajonetrohre mit Bleichromat, zuletzt im Sauerstoffstrome verbrannt. Das condensirte Wasser reagierte völlig neutral. Das Wasser betrug (nach Abrechnung von 2,4 mgr. Feuchtigkeit in der Substanz) 0,1227 gr., gleich 0,0136 gr. Wasserstoff. Die Kohlensäuremenge betrug 0,5097 gr., gleich 0,1390 gr. Kohlenstoff. Für trockene Substanz berechnet, wurden also 3,32% H und 33,93% C gefunden.

b) 0,2738 gr. (bei 105° getrocknet) wurden mit Bleichromat und Kaliumdichromat in einem Porzellanschiffchen gemischt, getrocknet, in

das in üblicher Weise vorher erwärmt und getrocknete Verbrennungsrohr eingeschoben und unter Zuleitung von Sauerstoff die Verbrennung vollführt. Das condensirte Wasser reagierte völlig neutral. Es wurden erhalten: 0,0797 gr. Wasser, gleich 0,00886 gr. Wasserstoff, und 0,3423 gr. Kohlensäure, gleich 0,09335 gr. Kohlenstoff. In der trockenen Substanz wurden also 3,23% H und 34,09% C. gefunden.

3. Der Schwefel wurde durch Abdampfen mit Salpetersäure etc. nach Hammarsten¹⁾ bestimmt. Aus 0,4925 gr. des bei 100—105° getrockneten Präparates wurden 0,2679 gr. Baryumsulfat erhalten, welches 0,0368 gr. oder 7,47% Schwefel entspricht.

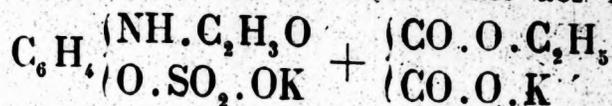
4. Das Kalium wurde nach Kämmerer bestimmt. Aus 0,6955 gr. der bei 100—105° getrockneten Substanz erhielt ich 0,2818 gr. Kaliumsulfat, gleich 0,1265 gr. oder 18,19% K.

5. Die Oxalsäure wurde, um eine Färbung zu vermeiden, wie im Präparat II durch Erwärmen mit Kalkwasser ausgefällt und titriert.

a) 0,1985 gr. Substanz, bei 100° getrocknet. Der Chamäleonverbrauch war 7,78 cbcm. (1 cbcm. = 1,194 cbcm. N/10), was 0,0417 gr. oder 21,01% C₂H₂O₄ entspricht.

b) 0,2681 gr. der bei 105° getrockneten Substanz. Der Chamäleonverbrauch (1 cbcm. = 1,194 cbcm. N/10) betrug 10,5 cbcm., 0,0563 gr. oder 21,00% C₂H₂O₄ entsprechend.

Die gefundenen Zahlen stimmen mit der Formel



so gut überein, dass man die Annahme, die Krystalle haben aus einem Moleküle acetylamidophenoleterschwefelsaures Kalium und einem Moleküle Kaliumäthylloxalat bestanden, welche Moleküle zusammen krystallisirt waren, als bewiesen betrachten kann.

	Berechnet:	Gefunden:		
		Präp. I.	Präp. II.	Präp. III.
Stickstoff	3,31%	3,23%	3,26%	3,29%
Kohlenstoff.	33,85 »	33,67 »	33,91 »	33,93 » 34,09 »
Wasserstoff	3,06 »	3,30 »	3,32 »	3,32 » 3,23 »
Schwefel	7,54 »	7,15 »	7,29 »	7,47 »
Kalium	18,40 »	18,15 »	18,43 »	18,19 »
Oxalsäure	21,16 »	21,05 »	21,08 »	21,01 » 21,00 »

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, S. 289.

Die Bestimmungen zeigen mit den berechneten Werthen eine so gute Uebereinstimmung, dass man den analysirten Präparaten unzweifelhaft die angeführte Formel zusprechen darf. Um dies aber noch sicherer zu begründen, habe ich einige weitere Untersuchungen ausgeführt.

Einige Gramm des Doppelsalzes wurden in Wasser gelöst und die Oxalsäure durch Kalkmilch ausgefällt. Durch Zusatz von Oxalsäure wurde neutrale Reaction hervorgerufen. Die klare, fast farblose Lösung wurde zum Trocknen eingedampft und mit Weingeist von 95% ausgekocht. Aus dieser Lösung schied sich das Kaliumsalz der Aetherschwefelsäure aus, welches durch Wiederauflösen in Weingeist und Behandlung mit Thierkohle gereinigt und dann umkrystallisirt wurde. Es wurden kleine, tafelförmige Krystalle erhalten, welche eine schwache gelbe Farbe zeigten. Bei dem Erhitzen des über Schwefelsäure getrockneten Salzes wurde dasselbe schon bei 100° schwach braun und nahm einen aromatischen Geruch an. Bei längerem Trocknen bei 100—105° nahm es an Gewicht zu und wurde stärker braun gefärbt.

Analysen.

1. 0,4434 gr. der bei 100—105° getrockneten Substanz gaben bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl 0,0221 gr. N, entsprechend 4,98% Stickstoff.

2. In 0,8075 gr. des bei 100—105° getrockneten Salzes wurde das Kalium nach Kämmerer bestimmt. Das Kaliumsulfat wog 0,2604 gr., was 0,1169 gr. oder 14,48% Kalium entspricht.

Die Formel $C_6H_4 \left(\begin{array}{l} NH.C_2H_3O \\ O.SO_2.OK \end{array} \right)$ verlangt 5,21% Stickstoff und 14,53% Kalium; gefunden wurden 4,98% N und 14,48% K, wodurch die angeführte Zusammensetzung der Aetherschwefelsäure noch weiter bestätigt wird. Da das isolirte ätherschwefelsaure Salz viel leichter zersetzt wird und schwieriger krystallisirt als die Verbindung mit Kaliumäthyloxalat, so habe ich diese Untersuchungen nicht weiter verfolgt.

Dass die Aetherschwefelsäure ein Acetylderivat und nicht eine Amidophenolätherschwefelsäure war, geht schon aus dem Angeführten hervor. Eine Verbindung dieser Säure mit Kalium-

äthyloxalat würde Zahlen verlangen, welche von den gefundenen weit differiren, ($C = 31,30\%$; $H = 2,88\%$; $N = 3,66\%$; $S = 8,36\%$; $K = 20,41\%$ und $C_2H_2O_4 = 23,46\%$), ebenso das Kaliumsalz der Aetherschwefelsäure ($N = 6,18\%$ und $K = 17,22\%$).

Um das Vorhandensein der Acetylgruppe sicher zu demonstrieren, habe ich unter den Spaltungsproducten nach Essigsäure gesucht. 1,014 gr. des getrockneten Doppelsalzes wurde in zugeschmolzenem Rohre mit Schwefelsäure von 10% während 7 Stunden auf 120° erhitzt; der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt, unter Zusatz des übergegangenen Wassers so lange destillirt, als das Destillat deutlich sauer reagirte. Das Destillat (500 cbcm.) wurde mit titrirtem Barytwasser neutralisirt. Der Verbrauch an Barytwasser (N/10) war 22,9 cbcm. entsprechend 0,1371 gr. oder $13,52\%$ $C_2H_3O_2$ (berechnet $14,11\%$). Die klare Lösung wurde eingeeengt und auf Essigsäure geprüft, wobei mit Eisenchlorid eine recht starke Reaction erhalten wurde; ebenso konnte mit Weingeist und concentrirter Schwefelsäure ein deutlicher Essigäthergeruch erhalten werden. Die Hauptmenge der Lösung wurde mit Silbernitrat versetzt und eingedampft, wobei eine nicht unbedeutende Schwärzung eintrat. Der Rückstand wurde, nach Entfernung des Silbernitrats durch Weingeist, mit heissem Wasser extrahirt. Die nach dem Concentriren und Erkalten erhaltenen fast völlig weissen Krystalle des Silbersalzes wurden über Schwefelsäure getrocknet. 0,0413 gr. liessen beim Glühen 0,0265 gr. Silber zurück, was $64,17\%$ Ag entspricht (berechnet für das Silberacetat $64,65\%$).

Bei einem ferneren Versuche wurden 1,1952 gr. des getrockneten Doppelsalzes mit Schwefelsäure von etwa 5% so lange destillirt, als das Destillat sauer reagirte. Das Destillat (600 cbcm.) erforderte zum Neutralisiren 28 cbcm. Barytwasser (N/10)¹⁾, was 0,1676 gr. oder $14,03\%$ $C_2H_3O_2$ entspricht (berechnet $14,11\%$). Ein Viertel der concentrirten

¹⁾ 1) Nach dem Abdampfen zu $\frac{1}{4}$ war die Reaction sauer; zum Neutralisiren waren 0,6 cbcm. Barytwasser nöthig, welche mitgerechnet sind.

Lösung wurde auf Ameisensäure geprüft. Quecksilberchlorid gab einen sehr geringen weissen Niederschlag, der in verdünnter Salzsäure nicht löslich war; auf das Filter gesammelt, gewaschen und mit Natronlauge betupft, nahm er eine schwache graue Färbung an. Es schien also eine Spur von Ameisensäure zugegen zu sein.

Der übrige Theil der Lösung wurde mit der berechneten Menge aufgelöstem Silbersulfat versetzt; das Filtrat eingeeengt, die erhaltenen fast völlig weissen Krystalle über Schwefelsäure getrocknet und dann analysirt. Aus 0,1157 gr. wurden durch Glühen 0,0744 gr. Ag erhalten, was 64,31% Ag entspricht (für das Silberacetat berechnet 64,69%).

Dem Angeführten zufolge scheint es mir keinem Zweifel zu unterliegen, dass die Aetherschwefelsäure, wie die Formel es ausdrückt, eine Acetylgruppe enthielt.

Dass sie ein Paraamidophenolderivat war, ist schon daraus ersichtlich, dass sie nach dem Kochen mit Salzsäure schöne Indophenolreaction gab, welche Reaction unter den Amidophenolen nur dem Paraamidophenol zukommt. Ich habe ausserdem auch Versuche ausgeführt, um das Paraamidophenol zu isoliren. Der Rückstand nach dem Abdestilliren der Essigsäure wurde mit Baryumcarbonat und zuletzt mit Barytwasser neutralisirt; das Filtrat wurde durch Natriumcarbonat alkalisch gemacht, wobei es sich stark färbte, und mit alkoholhaltigem Aether ausgeschüttelt, der Aether im Vacuum unter gelindem Erwärmen abdestillirt, der Rückstand in Alkohol gelöst und durch Thierkohle möglichst entfärbt; die Lösung wurde im Vacuum unter gelindem Erwärmen stark concentrirt, wobei sich eine geringe Menge fast farbloser Krystallblättchen absetzte. Die Krystalle wurden gesammelt und über Schwefelsäure getrocknet. Beim Erhitzen schmolzen sie unter Schwärzung bei 182° (das Paraamidophenol schmilzt nach Beilstein unter Zersetzung bei 184°). Einige wenige Krystalle waren hinreichend, um eine prachtvolle Indophenolreaction zu geben.

Auch bei der anderen Untersuchung auf Essigsäure wurde der Rückstand auf Paraamidophenol verarbeitet. Auch

diesmal wurde eine geringe Menge fast farbloscr Krystalle erhalten, welche ebenso unter Schwärzung bei 181—182° schmolzen.

Nach Einführen von Acetanilid in den menschlichen Körper wird also ein Theil des Mittels zu Acetylparaamidophenol oxydirt und als eine Aetherschwefelsäure ausgeschieden. Ob daneben auch eine andere Aetherschwefelsäure (etwa Paraamidophenolätherschwefelsäure) gebildet wird, kann ich natürlich nicht mit Bestimmtheit sagen, doch liegt bis jetzt für eine solche Annahme kein Grund vor.

Wie ich oben bemerkt habe, entspricht die Vermehrung der Aetherschwefelsäure des Harns lange nicht der eingeführten Menge des Acetanilids. Da der Harn, wie oben angeführt, eine Linksdrehung zeigen kann, liegt die Annahme nahe, dass ein der Aetherschwefelsäure entsprechendes Glyceronsäurederivat gebildet wird. Die Reindarstellung der linksdrehenden Substanz ist mir nicht gelungen, obgleich die Menge derselben wahrscheinlich grösser war, als die der Aetherschwefelsäure.

Das reinste Präparat der linksdrehenden Substanz, welches ich bisher unter den Händen gehabt habe, war ein aus gleichförmigen, in Wasser ziemlich schwerlöslichen Krystallblättchen bestehendes Zinksalz. Die Farbe desselben war schwach rosa. Die über Schwefelsäure getrocknete Substanz wurde bei 100° nicht verändert. Die Lösung derselben wirkte stark linksdrehend. Bei einem ersten Versuche wurde die spezifische Drehung zu $\alpha_D = -79^\circ$ bestimmt. Nach Umkrystallisiren, wobei zwei Drittel zurückerhalten wurden, war die Rotation $\alpha_D = -89^\circ$. Nach dem Kochen mit Salzsäure wurde alkalische Kupfer- und Wismuthlösung reducirt; die Lösung gab nach der Salzsäurebehandlung eine schöne Indophenolreaction.

Die Menge der Substanz betrug nur $\frac{1}{4}$ gr., weshalb ich auf weitere Reinigungsversuche verzichtete. Da die Substanz Schwefel enthielt, vermuthete ich zuerst, eine der Mercaptur-

säure (Baumann und Preusse) verwandte Verbindung vor mir zu haben. Eine Bestimmung des Schwefels (in 0,1040 gr.) gab aber einen Schwefelgehalt von nur 1,2%. Dieser Schwefelgehalt ist aber allzu gering, um die Annahme, dass es ein mercaptursäureähnlicher Körper war, zuzulassen. Freilich hatte ich einen kleinen Theil des Präparates auf Aetherschwefelsäure mit negativem Ergebniss geprüft; es scheint mir jedoch nicht unwahrscheinlich zu sein, dass die geringe Menge gebildetes Baryumsulfat in der Salzsäure gelöst erhalten wurde und der Schwefel von einem Gehalte an Aetherschwefelsäure herrührte. (Ich habe nämlich später ein aus gleichmässigen Krystallen bestehendes, rein weisses Kalisalz gesehen, das neben dem Glykuronsäurederivat auch beträchtliche Mengen von Aetherschwefelsäure enthielt.) Beim Kochen mit alkalischer Bleioxydlösung wurde kein Schwefelblei gebildet. Bei Erwärmen der Lösung in concentrirter Schwefelsäure wurde sie braun; eine charakteristische Färbung, wie sie Baumann und Preusse für die Bromphenylmercaptursäure und deren Spaltungsproduct, das Bromphenylcystin, beschreiben, trat nicht auf. Das Zink und der Schwefel wurden in ein und derselben Portion bestimmt. Es wurden erhalten 10,3% Zn. Eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergab (in 0,1364 gr.) 4,0% N.

Grund der starken Linksdrehung, welche die Substanz zeigte, und der reducirenden Eigenschaft nach dem Kochen mit Salzsäure, scheint mir die Annahme berechtigt, dass sie ein Glykuronsäurederivat darstellte. Die sehr starke Indophenolreaction lässt annehmen, dass die andere Componente Paraamidophenol war. Ob es, wie die Aetherschwefelsäure, ein Acetylderivat desselben war, kann man aus der Untersuchung nicht ersehen. Das Glykuronsäurederivat des Acetylamidophenols verlangt 3,92% N und 9,07% Zn; das Derivat des nicht acetyliretn Amidophenols verlangt 4,44% N und 10,33% Zn. (Wenn man als ätherschwefelsaures Salz eine dem Schwefelgehalte entsprechende Menge der Substanz, sowie Stickstoff und Zink abrechnete, würde sich der Stickstoff des Glykuronsäurederivates zu 3,85% und der Zinkgehalt des-

selben zu 10% abschätzen lassen.) Durch fortgesetzte Untersuchungen hoffe ich das Glykuronsäurederivat besser kennen zu lernen.

Von Interesse wäre es auch, die Stoffwechselproducte des Acetphenetidins näher zu verfolgen, weil es nach der bisherigen Kenntniss derselben wahrscheinlich ist, dass sie dieselben wie nach dem Gebrauche von Acetanilid sind.

Dem Herrn Professor P. J. Wising, durch dessen Vermittelung ich das Material erhalten habe, spreche ich hiermit meinen Dank aus.

Stockholm, im Mai 1888.