

Ueber das Auftreten von Benzamid im Harn nach Darreichung von Benzaldehyd.

Von

Dr. Rudolf Cohn,

Assistent am Laboratorium für medicinische Chemie zu Königsberg i. Pr.

(Der Redaction zugegangen am 13. August 1889.)

Bei Gelegenheit einer Fütterung von Hunden und Kaninchen mit Benzaldehyd, die von andern Gesichtspunkten aus unternommen wurde, bemerkte ich das Auftreten einer Substanz im Urin, die bisher, soweit ich habe verfolgen können, der Beobachtung entgangen ist und über die ich in Folgendem berichten will:

Der in den Käfig entleerte, sorgfältig gesammelte Harn eines Hundes, welcher täglich 10 gr. reinen Benzaldehyd, auf 3 Portionen vertheilt, in Kapseln innerlich erhielt, wurde nach dem Eindampfen mit Alkohol extrahirt, die von einer Reihe von Tagen gesammelten alkoholischen Extracte abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und nach starkem Ansäuern mit verdünnter H_2SO_4 mit grossen Portionen Aether mehrmals ausgeschüttelt.

Die zunächst auf ein geringeres Volumen concentrirten Aetherauszüge wurden von der ausgeschiedenen Hippursäure abfiltrirt und dann bis auf einen geringen Rest, der frei an der Luft verdunstete, abdestillirt. Der nach 24 Stunden krystallinisch erstarrte Rückstand wurde in concentrirter Lösung von Na_2CO_3 gelöst und die stark alkalische Lösung mit Aether ausgeschüttelt. Schon beim Abdestilliren dieser

Aetherlösungen auf ein kleines Volumen schieden sich meistens Krystalle ab, beim Verdunsten des letzten Aethers an der Luft erstarrte der Rückstand krystallinisch, wo dies nicht geschah, konnte er leicht im Exsiccator über Paraffin zum Krystallisiren gebracht werden. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser, eventuell unter Zusatz von etwas Thierkohle, wurde die Substanz gereinigt und zeigte folgende Eigenschaften:

Sie löste sich schwer in kaltem, leicht in kochendem Wasser, aus dem sie sich beim Abkühlen zum grössten Theil wieder ausschied, aus concentrirten Lösungen als strahlig krystallinische Masse, die nach einigem Stehen in kleine rechtwinklige Tafeln zerfiel, die sich oft zu über die Fläche gekrümmten Blättchen an einander lagerten, aus verdünnteren Lösungen gleich in schönen, bis mehrere mm. grossen Tafeln.

Die wässrigen Lösungen reagirten neutral und liessen beim Abdampfen auf dem Wasserbade die Substanz unzeretzt zurück, wobei allerdings ein Theil der Substanz nach den Rändern des Schälchens sublimirte.

In reinem Zustande löst sie sich schwer in kaltem Aether, etwas leichter in kochendem, jedoch lässt sie sich den wässrigen Lösungen verhältnissmässig leicht durch Ausschütteln mit Aether entziehen. Die Substanz löst sich ferner leicht in Alkohol, auch in heissem Benzol, aus dem sie sich beim Abkühlen fast vollständig in besonders schönen rechtwinkligen Tafeln, oder in Nadeln, die sich allmählig zu Tafeln umlagern, ausscheidet. Schwer löst sie sich dagegen in Petroläther.

Im trocknen Reagensglas erhitzt schmilzt sie leicht und sublimirt unzeretzt. Ihr Schmelzpunkt wurde bei $127-128^{\circ}$ (uncorrigirt) gefunden. Sie ist N-haltig und enthält kein Krystallwasser.

Die wässrigen Lösungen der Verbindung gaben selbst in starker Verdünnung mit conc. KOH einen mikrokrySTALLINISCHEN Niederschlag, der aus Büscheln von langen Nadeln bestand, die sich nach kurzer Zeit zu kleinen rechtwinkligen Tafeln umsetzten. Diese Reaction erwies sich als sehr geeignet zum Nachweis der Substanz, die, wie es scheint, durch

Kali unverändert, nicht als Kaliumverbindung gefällt wird. Auf Zusatz von Wasser lösten sich die Krystalle dann leicht auf.

Eine verdünnte Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, wie sie zur Harnstofftitrirung benutzt wird, gab in wässrigen Lösungen einen sehr schwer löslichen Niederschlag, der aus langen, schmalen Täfelchen bestand, die sich oft rosettenförmig, nach Art der Harnsäurekrystalle, anordneten.

Um die Verbindung analysenrein zu erhalten, musste sie mehrmals aus heissem Wasser und dann noch 2—3mal aus heissem Benzol umkrystallisirt werden, da sie, obgleich ihr Schmelzpunkt bald constant wurde, doch noch geringe Verunreinigungen zurückzuhalten schien, die die Analyse störten. Die Analyse der ganz reinen Substanz ergab folgende, mit der Formel C_7H_7NO gut übereinstimmende Werthe:

0,2058 gr. Substanz, bei $100-105^\circ$ getrocknet, gaben 20,6 ccm. N bei $21,5^\circ C.$ und 767,5 mm. Ba.

$$N = 0,02362 \text{ gr.} = 11,47\%$$

0,2048 gr. Substanz gaben 0,1134 H_2O und 0,5198 CO_2 .

$$H = 0,0126 \text{ gr.} = 6,1\%$$

$$C = 0,14176 \text{ gr.} = 69,2\%$$

Gefunden:	C_7H_7NO verl.:
C = 69,2%	C = 69,4%
H = 6,1%	H = 5,78%
N = 11,47%	N = 11,57%

Um einen Einblick in die Constitution der Substanz zu gewinnen, kochte ich sie auf dem Sandbade am Rückflusskühler mit HCl , in der sich dieselbe in der Kälte leicht löst. Sie wird dabei leicht und quantitativ in äquivalente Mengen Benzoesäure und Ammoniak gespalten.

0,35—0,4 gr. lieferten nach $1\frac{1}{2}$ stündigem Kochen — beim Abkühlen schieden sich reichliche blättchenförmige Krystalle von Benzoesäure ab — durch Extraction mit Aether 0,3 gr. Krystalle, die N-frei sind, aus Wasser in farblosen Blättchen krystallisiren, bei $121-122^\circ$ schmelzen und unzeretzt sublimiren. Durch Fällung ihres NH_3 -Salzes mit $AgNO_3$

erhielt ich ein Silbersalz, das mikroskopische Nadeln und schmale Täfelchen bildet.

0,1893 gr., bei 105° getrocknet, gaben 0,0890 gr. Ag = 47,01%.

Benzoesaures Silber verl. 47,2%.

Die nach dem Kochen mit HCl und nach Extraction mit Aether hinterbliebene salzsaure Flüssigkeit wird 3mal mit Wasser auf dem Wasserbade abgedampft, das letzte Mal filtrirt und ganz zur Trockne verdampft. Es bleiben ca. 0,18 gr. gelblich gefärbte Krystalle zurück, die beim Kochen mit KOH ammoniakalische Dämpfe entwickeln und sich beim Verreiben mit Alkoh. absol. bis auf einen minimalen Rückstand darin lösen. Durch Fällung mit alkohol. Lösung von Platinchlorid erhält man 0,4 gr. eines gelben schwer löslichen Pt-Salzes.

0,2183 gr. gaben 0,0957 gr. Pt = 43,8%.

PtCl₄(NH₄Cl)₂ verl. Pt = 44,3%.

0,35—0,4 gr. der Substanz lieferten also 0,3 gr. Benzoesäure und 0,18 gr. Salmiak = 0,06 gr. NH₃. Die Formel C₆H₅.CO.NH₂ verl. auf 7 Theile Benzoesäure ca. 1 Theil NH₃, womit das Resultat der obigen Spaltung annähernd übereinstimmt.

Nach dem Ergebniss der Analysen und des Spaltungsversuches kann es keinem Zweifel unterliegen, dass wir es in dem nach Fütterung mit Benzaldehyd aus dem Hundeharn dargestellten Körper mit Benzamid zu thun haben, mit dessen Eigenschaften unsere Substanz in allen wesentlichen Punkten übereinstimmt (s. Beilstein, Organ. Chemie). Auch die Reaction mit conc. KOH, die ich nirgends erwähnt finde, theilt es mit dem künstlich dargestellten Benzamid.

Dass das Benzamid sich nicht erst nachträglich beim Eindampfen des gewöhnlich stark ammoniakalisch reagirenden Harns aus benzoesaurem Ammoniak gebildet haben kann, konnte ich dadurch beweisen, dass ich die 24stündige Urinmenge eines normalen Hundes mit 6 gr. in (NH₄)₂CO₃ gelöster Benzoesäure versetzt abdampfte; es liess sich in dem alkalischen Aetherextract keine Spur von Benzamid nachweisen. Andererseits gelang es, nach Verabreichung von 10 gr. Benzaldehyd,

aus der 24stündigen Urinmenge eines Hundes, die frisch vor dem Eindampfen 2mal mit Aether extrahirt wurde, Benzamid, wenn auch nur in der geringen Menge von 0,03 gr. nach einmaligem Umkrystallisiren, darzustellen.

Jedenfalls kann nach diesen Versuchen nicht bezweifelt werden, dass der Thierkörper im Stande ist, aus eingeführtem Benzaldehyd Benzamid zu bilden, wengleich diese Bildung nur in geringem Umfange statt hat, da man nach Einführung von 100 gr. Benzaldehyd nur ca. 4 gr. Benzamid aus dem Harn gewinnen kann.

Die Bildung von Benzamid aus Benzaldehyd kann wohl nur in der Weise erklärt werden, dass der Benzaldehyd zu Benzoesäure oxydirt wird, im Körper mit NH_3 zusammentrifft und unter Abspaltung von H_2O Benzamid bildet. Diese Anhydridbildung findet ein Analogon in der Entstehung von Harnstoff aus $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ unter Wasserabspaltung, eine Theorie, die in der von mir nachgewiesenen Bildung von Benzamid eine weitere erwünschte Stütze erhält.

Um einen ferneren Beweis für die Entstehung des Benzamids durch Anhydridbildung zu liefern, führte ich benzoesaures Ammoniak in Dosen von 10 gr. pro die in den Magen eines Hundes ein, in der Annahme, dass sich daraus noch leichter Benzamid bilden würde, als aus Benzaldehyd. Nach Fütterung mit 30 gr. benzoesauren Ammoniaks konnte ich in der That reines Benzamid nach obiger Methode aus dem Harn darstellen, allerdings nur in der geringen Quantität von 0,1 gr. Der bei weitem grösste Theil war als Hippursäure und Benzoesäure ausgeschieden worden. Wahrscheinlich verhindert die Leichtigkeit, mit der im Thierkörper Hippursäure entsteht, eine umfangreiche Bildung von Benzamid aus zu diesem Zwecke eingeführtem benzoesaurem Ammoniak. Wird ja selbst eingeführtes Benzamid nach den Angaben von L. v. Nencki¹⁾ vollständig in Hippursäure umgewandelt. Allerdings war bei der von ihm benutzten Untersuchungs-

¹⁾ L. v. Nencki, Ueber das Verhalten einiger aromat. Verbindungen im Thierkörper, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 1., S. 420.

methode die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass kleine Mengen von unverändertem Benzamid sich dem Nachweis entzogen haben.

Es scheint mir eine bemerkenswerthe Thatsache von vielleicht allgemeinerer Bedeutung zu sein, dass die aus dem Aldehyd hervorgehende Benzoessäure, im Entstehungsmomente auf Ammoniak einwirkend, die Anhydridbildung in höherem Maasse zur Geltung bringt, als die bereits vor dem Eintritt in den Organismus an NH_3 gebundene Säure.

Im Stoffwechsel des Kaninchens bildet sich kein Benzamid, denn weder konnte ich nach allmählicher subcutaner Injection von 50 gr. Benzaldehyd, noch nach subcutaner Verabreichung von 20 gr. benzoesaurem Ammoniak die geringsten Spuren von Benzamid in dem Urin auffinden. Wahrscheinlich wird bei diesen Thieren auch das mit dem benzoesauren Salz eingeführte Ammoniak vollständig für die Harnstoffsynthese verwerthet.