

Ueber das Verhalten von Formanilid im thierischen Stoffwechsel.

Von

Dr. Friedrich Karl Kleine, Königl. Assistenzarzt.

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

(Der Redaction zugegangen am 19. August 1896.)

Herr Geheimrath Professor Dr. Jaffe veranlasste mich, im Anschluss an seine Arbeiten über Acetanilid und Acetoluid¹⁾, das Verhalten des Formanilids im thierischen Stoffwechsel zu prüfen.

Das Formanilid wurde abweichend von den bisherigen Angaben der Literatur auf folgende Weise hergestellt. Anilin und concentrirte Ameisensäure werden im theoretisch berechneten Verhältniss einige Stunden auf offenem Feuer in einer Kochflasche am Rückflusskühler gekocht. Dann wird die Masse im luftverdünnten Raum destillirt, wobei sie fast ganz bei 216° C. unter einem Druck von etwa 12 cm. Hg. übergeht. Das Destillat lässt man in einer offenen Schale unter dem Exsiccator erstarren. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Die weissen Krystalle schmelzen bei 46° C. Sie wurden jedoch vor der Verfütterung an Thiere zweimal aus Alkohol umkrystallisirt, um etwaige Spuren giftigen Anilins zu entfernen, das ihnen in Folge von Zersetzung hätte anhaften können.

Von der so gereinigten Substanz erhielt ein grosser Hund, dessen Nahrung aus Fleisch und Knochen bestand, täglich 1 $\frac{1}{2}$ gr. in Kapseln. Das Formanilid war, um die Magen-

¹⁾ Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XII, Seite 295.

schleimhaut nicht zu sehr zu reizen, in einigen Tropfen Alkohol gelöst. Im Ganzen bekam der Hund 20 gr. Der dunkel gefärbte Harn reagierte sauer, war frei von Gallenfarbstoff, Zucker und Eiweiss und zeigte 0,2% Linksdrehung (am Soleil-Ventzke'schen Saccharimeter gemessen). Dies deutet auf gepaarte Glucuronsäuren hin; von ihrer Isolirung wurde nach einigen vergeblichen Versuchen, sie darzustellen, abgesehen und der Harn in folgender Weise verarbeitet. Die tägliche Menge ward eingedampft und der Rückstand dreimal mit kochendem Alkohol extrahirt; zum Schluss wurde der Alkohol der Extracte abdestillirt. Da der Rückstand in keiner Weise zum Krystallisiren zu bringen war, wurde er, um etwaige krystallisirbare Spaltungsprodukte der complicirteren in ihm vorhandenen Verbindungen zu erhalten, mit Wasser und conc. Salzsäure aufgenommen und einige Stunden am aufsteigenden Kühler gekocht. Nach dem Abkühlen wurde zunächst die saure Lösung mit Aether extrahirt, später durch Zusatz von Kalilauge alkalisch gemacht und ebenfalls mehrmals mit Aether extrahirt. Die aus saurer und alkalischer Lösung erhaltenen Aetherextracte wurden, nachdem sie durch Zugabe von geschmolzenem Chlorcalcium getrocknet waren, gesondert untersucht. Der Aether wurde zum grössten Theil abdestillirt. Aus dem öligen Rückstand schieden sich bei beiden glänzende Krystalle aus, die mit blauer Flamme brannten, dabei nach schwefliger Säure rochen, sich in Schwefelkohlenstoff lösten, also aus Schwefel bestanden. Irgend welche Abkömmlinge des Formanilids zu isoliren, gelang trotz mannigfacher Manipulationen nicht.

Da es hiernach den Anschein hatte, als wenn das Formanilid in kleinen Mengen dem thierischen Stoffwechsel zugeführt fast völlig zerstört wird, so wurden grössere Dosen verfüttert. Ein sehr grosser Hund, dessen Nahrung in Fleisch und Knochen bestand, erhielt täglich 4 gr. Formanilid — im Ganzen 32 gr. —, das er vertrug, ohne krank zu werden. Der dunkel gefärbte Harn reagierte fast stets stark alkalisch und brauste auf Zusatz von Salzsäure auf. Mit einigen Tropfen Salzsäure, Carbolsäure und Chlorkalk versetzt, gab er eine

rothe Färbung, welche auf Ammoniakzusatz tief blau wurde (Indopheninreaction). Die Linksdrehung betrug 0,4%. Nachdem der Harn in oben beschriebener Weise verarbeitet war, wurde zu dem Rückstand des sauren Aetherextractes Wasser zugesetzt. Sofort schieden sich ca. 6 gr. gelbgefärbter Krystalle ab, die dreimal unter Zusatz von Thierkohle aus siedendem Wasser umkrystallisirt wurden, beim vierten Umkrystallisiren aus Wasser wurde die Thierkohle fortgelassen. Auf diesem Wege erhält man grosse, wasserhelle Krystalle, die ebenso wie ihre Mutterlauge an der Luft schnell eine röthliche Färbung annehmen. Nach zweimaligem Umkrystallisiren lag der Schmelzpunkt zwischen 137° und 139° C., nach viermaligem zwischen 138°—141° C. In kaltem Wasser ist die Substanz fast unlöslich, in heissem Wasser ziemlich leicht löslich, leicht löslich ferner in Alkohol und Aether und auch in Alkalien, aus denen sie auf Säurezusatz unverändert abgeschieden wird. Auf Lakmus reagirt sie nicht, bei vorsichtigem Erhitzen sublimirt sie ohne Zersetzung. Die Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

- I. 0,2030 gr. Substanz, bei 80° C. im luftverdünnten Raum getrocknet, gaben 0,4662 CO₂ und 0,0768 H₂O entsprechend 62,61% C und 4,17% H.
- II. 0,2476 gr. Substanz, bei 80° C. im luftverdünnten Raum getrocknet, gaben 23,00 cbcm. N bei 22° C. und 760 mm. Hg entsprechend 10,53% N.

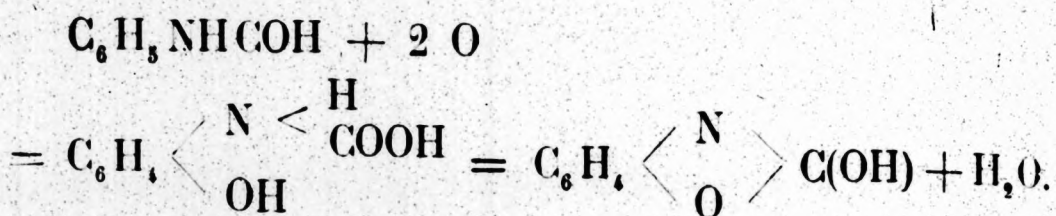
Die aus den gefundenen Werthen berechnete Formel ist C₇H₅NO₂.

C ₇ H ₅ NO ₂		
	verlangt:	Gefunden:
C	= 62,22 %	62,61 %
H	= 3,7 »	4,17 »
N	= 10,37 »	10,53 »

Die analytischen Zahlen wie die angegebenen Reactionen zeigen, dass wir dieselbe Substanz vor uns haben, die Jaffe nach Fütterung von Acetanilid im Hundeharn fand und die zuerst von E. Grönvik¹⁾ unter dem Namen o-Oxycarbanil

¹⁾ Sur l'action de l'éther chloroxycarbonique sur l'amidophénol. Referat darüber im Bull. de la soc. chimique. 1876. N. S. T. 25, p. 177 f.

beschrieben und durch Destillation von Oxyphenylurethan
 $\text{CO} \begin{array}{c} \text{NHC}_6\text{H}_4\text{OH} \\ \text{OC}_6\text{H}_5 \end{array}$ dargestellt ist. Man kann sich das Entstehen
 des o-Oxycarbanils aus dem Formanilid im thierischen Körper
 als eine einfache Oxydation mit nachfolgendem Wasseraustritt
 vorstellen.



Eine Reaction übrigens, die Jaffe anführt, konnte mit
 der Substanz nicht erhalten werden. Die Rothfärbung des in
 Wasser gelösten Körpers beim Kochen mit Millon's Reagens
 trat nicht ein; vielleicht war das Jaffe'sche Präparat nicht
 ganz so rein, wie das so vielfach von mir umkrystallisirte.

Der Rückstand des alkalischen Aetherextractes war
 dunkel gefärbt und von ölicher Beschaffenheit. Auf Wasser-
 zusatz schieden sich wenige glänzende Krystalle ab, die zu
 reinigen und umzukrystallisiren sich wegen ihrer geringen
 Menge als unmöglich erwies. Der Rückstand gab eine starke
 Indopheninreaction; er färbte sich mit Eisenchlorid hoch-
 violett; mit Chlorkalk violett, später rothgelb und weiss; mit
 Kaliumdichromat intensiv braun. Diese Reactionen deuten
 auf die Anwesenheit von Paraamidophenol hin.

Jaffe hatte nach der Fütterung mit Acetanilid ein an-
 deres Derivat desselben im Hundeharn gefunden als im Ka-
 ninchenharn. Es wurde desshalb auch an Kaninchen Form-
 anilid verfüttert, um zu prüfen, ob sich hier das analoge
 Resultat ergeben würde.

Zwei Kaninchen bekamen per Schlundsonde täglich $\frac{1}{2}$ gr.
 Formanilid, im Ganzen 17 gr. Der Harn enthielt Spuren von
 Eiweiss, reagierte schwach sauer und gab die Indophenin-
 reaction; er wurde in der beim Hundeharn angegebenen
 Weise verarbeitet. Aus dem Rückstand des sauren Aether-
 extractes wurde Benzoesäure isolirt; der des alkalischen war
 nicht zur Krystallisation zu bringen. Er gab eine ausser-
 ordentlich scharfe Indopheninreaction. Darauf erhielten 3 Ka-

ninchen innerhalb 10 Tagen 21 gr. Formanilid per Schlund-
 sonde. Schon während des Abdestillirens des alkalischen
 rothbraungefärbten Aetherextractes schieden sich in der Wärme
 glitzernde Krystallblättchen aus, die nach dem Erkalten des
 Aethers abfiltrirt ca. $2\frac{1}{2}$ gr. wogen. Sie waren grau gefärbt.
 Ihre Lösung wurde durch Kochen mit Thierkohle wohl leicht
 entfärbt, doch färbte sich das Filtrat schon bei kurzem Stehen
 an der Luft wieder dunkel. Dies Verhalten weist auf eine
 Amidoverbindung hin. Um die die Färbung bewirkende Oxy-
 dation möglichst auszuschliessen, wurde Schwefelwasserstoff-
 wasser zum Umkrystallisiren benutzt, aber auch dieses Mittel
 versagte in dem Falle, und die schwach braun gefärbten
 Krystalle wurden, nachdem sie im Exsiccator bis zur Ge-
 wichtsconstanz getrocknet waren, zur Analyse verwendet.
 Sie schmelzen bei 173° C., sind in Alkohol und Aether leicht,
 in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich. Sie lassen sich
 grossen Theils unzersetzt sublimiren. Ihre wässrige Lösung
 giebt die Indopheninreaction in ausgezeichneter Weise. Eine
 Stickstoffbestimmung nach Dumas ergab folgendes Resultat:

0.2120 gr. Substanz im Exsiccator getrocknet, etwas bräunlich, gaben
 24 cbem. N bei 23° C und 759 mm. Hg entsprechend 12,61 % N.

Das ganze Verhalten des Körpers, sowie die Stickstoff-
 bestimmung zeigen, dass wir es mit dem von Jaffe nach
 Fütterung von Acetanilid im Kaninchenharn gefundenen
 Amidophenol zu thun haben. Dieser Körper verlangt 12,8% N.

Die Aetherauszüge aus saurer Lösung hinterliessen nur
 einen geringen krystallinischen Rückstand, der nach dem
 Reinigen nicht einmal zur Schmelzpunktbestimmung ausreichte.
 Aus den mitgetheilten Resultaten folgt, dass Formanilid und
 Acetanilid zur gleichen Substanz im Thierkörper oxydirt wer-
 den. Es zeigt sich auch hier, dass seinem Einfluss nur der
 ringförmige Theil der Verbindung zu widerstehen vermag,
 während die am Ringe hängende offene Kohlenstoffkette in
 vorliegendem Fall der Formyl- und Acetylrest vollkommen
 wegoxydirt werden.

Untersuchungen, aus welchem Grunde das Acetanilid,
 das Formanilid und soviele andere Substanzen im Körper des

Hundes anders zerlegt werden als in dem des Kaninchen, mussten äusserer Umstände halber vorläufig unausgeführt bleiben. Die Arbeiten sollten sich besonders auf den Einfluss richten, welchen veränderte Alkalescentz der Nahrung und des Blutes auf die thierischen Oxydationsverhältnisse ausübt.

Gleichfalls unvollendet blieb die Untersuchung über die Stoffwechselproducte eines anderen Anilinderivates, des Phenacetins (Para-Acetphenetidins). In der Literatur¹⁾ finden sich zwar Angaben über das Verhalten des Harns nach innerer Darreichung dieser Substanz; doch hat bisher Niemand versucht, den hierbei sich bildenden Körper zu charakterisiren. Der Harn eines Hundes, der in sechs Tagen ohne Störung seines Wohlbefindens bei Fleischnahrung 30 gr. Phenacetin erhalten hatte, wurde eingedampft und mit Alkohol extrahirt. Der Rückstand des Alkoholextractes ward in der oben angegebenen Weise mit Salzsäure gespalten. Der ätherische Auszug der erhaltenen Flüssigkeit hinterliess nach dem Abdampfen des Aethers ein Oel, das bei niedriger Temperatur (ca. 8° C.) zu Krystallen erstarrte.

¹⁾ Maly, Jahresberichte über Thierchemie, Bd. 17, S. 60, Bd. 19, S. 80.