

Über das Verhalten des p-Dimethylaminobenzaldehyds im tierischen Stoffwechsel.

Von

M. Jaffé.

(Aus dem Universitätslaboratorium für medizin. Chemie und experimentelle Pharmakologie
zu Königsberg i. Pr.)

(Der Redaktion zugegangen am 4. Dezember 1904.)

Normaler Harn gibt nach Ehrlich¹⁾ mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in salzsaurer Lösung eine Rotfärbung, die sich in Chloroform und andere Lösungsmittel überführen läßt. Die Intensität der Reaktion ist individuell sehr verschieden und, wie Clemens²⁾ und v. Koczikowsky³⁾ an einem großen Krankenmaterial konstatierten, in vielen pathologischen Fällen außerordentlich verstärkt, ohne daß sich bisher gesetzmäßige Beziehungen zu bestimmten Krankheitsprozessen feststellen ließen. Immerhin scheinen sich gewisse Krankheitsgruppen, wie Typhus abdominalis, Phthisis pulmon., chronische Enteritis (Pröscher), auch Gastrointestinalaffektionen, Appendicitis u. a. (Clemens) durch häufigeres Vorkommen einer intensiven Reaktion auszuzeichnen. Bemerkenswert ist dagegen ihr negativer Ausfall bei Diabetes und Glykosurien (Clemens, Pröscher). In prognostischer Hinsicht glaubt v. Koczikowsky dem neuen Reagens eine gewisse Bedeutung zuschreiben zu müssen, insofern bei Infektionskrankheiten die Intensität der Reaktion der Schwere der Infektion parallel geht, mit der Verschlimmerung oder Besserung im Krankheitsverlauf zu- oder abnimmt.

Die Verbindung, von welcher die fragliche Reaktion herührt, konnte noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

¹⁾ Die medicin. Woche, 1901.

²⁾ Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 71 (1901), S. 168.

³⁾ Berliner klin. Wochenschrift, 1902, Nr. 43 u. 44.

sie gehört jedenfalls nicht zu den bisher bekannten Harnbestandteilen; die Ansicht von Pappenheim,¹⁾ daß das Urobilin die Ursache der neuen Ehrlichschen Reaktion ist, wurde von Pröscher²⁾ auf das gründlichste widerlegt. Pröscher,³⁾ der den roten Farbstoff aus pathologischen Urinen isoliert hat, berechnete für das mit dem Aldehyd in Reaktion tretende Produkt die empirische Formel $C_7H_{15}O_6N$, welche sich von der des Glukosamins $C_6H_{13}O_5N$ durch ein Plus von CH_2O unterscheidet, und hält es für wahrscheinlich, daß es sich um ein Derivat des Glukosamins handelt, eine Annahme, die darin eine Stütze findet, daß gewisse Acetylderivate, welche bei der Einwirkung von Essigsäure auf Glukosamin entstehen (Mono- und Diacetylglukosamin), die Ehrlichsche Reaktion in typischer Weise geben, wie sowohl Pröscher⁴⁾ als F. Müller⁵⁾ gefunden, während dieselbe bei dem Hauptprodukt der Synthese, dem kristallisierten Pentacetylglukosamin, nach dem übereinstimmenden Befunde beider Autoren nicht eintritt.

Auch für die qualitative und quantitative Untersuchung der Faeces ist die Ehrlichsche Aldehydreaktion verwertet worden. Der alkoholische Auszug gibt mit dem Reagens und einigen Tropfen CaH versetzt eine intensive Rotfärbung und ein charakteristisches Absorptionsspektrum. Diese Reaktion ist auf das Indol zu beziehen und wird durch gleichzeitig (in geringer Menge) vorhandenes Skatol nicht gestört. Letzteres ruft für sich allein unter gleichen Bedingungen eine Blaufärbung hervor. Die Versuche von A. Schmidt und Baumstark,⁶⁾ auf diese Reaktionen eine kolorimetrische resp. spektrophotometrische Methode der quantitativen Bestimmung des Indols in den Faeces zu begründen, haben bis jetzt noch zu keinem Resultate geführt, welches strengeren Anforderungen genügt. Auch scheint

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1903, Nr. 2.

²⁾ Deutsche medicin. Wochenschrift, 1903, S. 927.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, S. 520.

⁴⁾ Deutsche medicin. Wochenschrift, 1903, S. 927.

⁵⁾ Zeitschrift für Biologie, 1902.

⁶⁾ Münchener medicin. Wochenschrift, 1903.

Archiv für Verdauungskrankheiten, 1903.

mir die Behauptung, daß an der Reaktion außer Indol kein anderer Bestandteil der Exkremente beteiligt ist, noch nicht hinreichend erwiesen zu sein. Ich will indes auf diesen Gegenstand hier um so weniger eingehen, als jüngst von Ury¹⁾ gegen die von Baumstark (vermittelt seiner Methode) erhobenen Befunde Bedenken ausgesprochen worden sind, denen ich mich anschließe.

Es schien nun von Interesse, zu untersuchen, wie die Aldehydreaktion im intermediären Stoffwechsel verläuft, ob ihre chromogene Wirkung, welche durch die Dimethylaminogruppe wesentlich beeinflusst wird,²⁾ auch hier zur Geltung kommt und zur Entstehung farbiger Ausscheidungsprodukte Veranlassung gibt, in ähnlicher Weise, wie es nach Darreichung einer dieselbe Gruppe enthaltenden Verbindung, des kürzlich von mir untersuchten Dimethylaminoantipyrins (Pyramidon) der Fall ist.³⁾ Das letztere geht bei Hunden und Menschen unter Eliminierung der am N befindlichen CH_3 -Gruppen und Abspaltung von NH_3 zum Teil in einen prachtvoll kristallisierenden roten Farbstoff über, die Rubazonsäure, welche neben einer Reihe anderer Produkte, Antipyrylharnstoff, einer gepaarten Glukuronsäure usw. im Harn ausgeschieden wird.

Zu den Fütterungsversuchen mit Dimethylaminobenzaldehyd erwiesen sich Hunde wenig geeignet, da die in Wasser äußerst schwerlösliche Verbindung in ihrem Darmkanal, wie es scheint, nur sehr unvollkommen zur Resorption gelangt. Demgemäß konnten aus ihrem Harn nur in spärlicher Ausbeute Derivate des Aldehyds dargestellt werden, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist. Die im Kaninchenorganismus sehr reichlich entstehende Glukuronsäureverbindung ist im Hundeharn nicht nachgewiesen worden.

Von Kaninchen wird der Dimethylaminobenzaldehyd im tractus intestinalis reichlich resorbiert und in Mengen von 1 g pro Tag (in 2 Dosen verteilt) selbst in längeren Fütterungsperioden ohne bemerkenswerte Vergiftungserscheinungen ver-

¹⁾ Deutsche medicin. Wochenschrift, 1904, Nr. 19.

²⁾ Siehe Ehrlich, a. a. O.

³⁾ Berichte d. dtsh. chem. Ges., Bd. 34, S. 2737.

tragen. Die Substanz wurde, in Wasser aufgeschwemmt, mittels des Schlundrohrs in den Magen eingeführt. In mehreren Versuchen wurde der Aufschwemmung zur Beförderung der Lösung etwas Alkohol hinzugefügt: die Tiere verfielen dann nach jeder Fütterung in eine bald vorübergehende Narkose, verloren die Freßlust und gingen unter starker Abmagerung viel früher zugrunde, als es ohne Alkoholzusatz der Fall war.

Als Hauptprodukt der Umwandlung erhielt ich aus dem Harn der Versuchstiere eine gepaarte Glukuronsäure, welche in ihrem optischen und sonstigen Verhalten wie in ihrer Zusammensetzung von allen bisher bekannten gepaarten Glukuronsäuren sich so wesentlich unterscheidet, daß eine ausführlichere Beschreibung derselben gerechtfertigt erscheint. Ihre Reindarstellung erforderte eine kleine, aber nicht unwesentliche Modifikation der gebräuchlichen Bleifällungsmethode, welche sich aus der Schwerlöslichkeit der Substanz ergab und bei Benutzung dieser Methode zur Isolierung unbekannter Stoffwechselprodukte nie unterlassen werden sollte.¹⁾

Die Untersuchung des Harnes geschah zunächst in der üblichen Weise: die gesammelten Portionen wurden sukzessive mit neutralem, dann mit basischem Bleiacetat, schließlich mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Die in Rede stehende Verbindung findet sich fast vollständig im Bleiessigniederschlag, während durch Bleiessig und Ammoniak vorwiegend eine zweite, in Wasser leicht lösliche, linksdrehende Glukuronsäureverbindung gefällt wird, deren Zusammensetzung noch nicht aufgeklärt ist und deren Beschreibung einer späteren Mitteilung vorbehalten bleibt. Die gesammelten Bleiessigpräzipitate wurden nach sorgfältigem Auswaschen mit Schwefelwasserstoff zerlegt, filtriert und auf das gründlichste mit kaltem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden vorläufig nicht weiter berücksichtigt.²⁾

¹⁾ Obgleich die Substanz äußerst schwerlöslich in Wasser, konnte sie weder direkt aus dem Harn, noch aus dem in Wasser gelösten Alkohol-extrakt desselben durch Essigsäure gefällt werden. Die Behandlung mit Blei kann nicht umgangen werden.

²⁾ Aus ihnen wurde später hauptsächlich die Monomethylamino-benzoensäure isoliert; s. u. S. 390.

Es fiel auf, daß der Schwefelbleirückstand auf dem Filter bei noch so langer Dauer des Auswaschens sehr voluminös blieb. Er wurde deshalb mehrmals mit großen Mengen Wasser ausgekocht¹⁾ und heiß filtriert. Das meistens schön himbeerrot gefärbte Filtrat erstarrte beim Erkalten zu einem Kristallbrei, der, von der roten Mutterlauge durch Filtration getrennt, eine farblose, silberglänzende Masse darstellte.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus kochendem Wasser oder Alkohol²⁾ war die Verbindung, welche ich vorläufig als

Dimethylaminbenzoeglukuronsäure

bezeichne, analysenrein. Sie kristallisiert aus heißem Wasser in farblosen, zarten, zu einem dichten seidenglänzenden Filz vereinigten Nadeln, aus heißem Alkohol in feinen Nadeln und dünnen Prismen. Sie ist in neutralen Lösungsmitteln (Wasser, Alkohol) selbst in der Siedetemperatur sehr wenig löslich, etwas leichter in Methylalkohol und Aceton; in Chloroform, Äther, Essigäther, Benzol fast unlöslich. Dagegen wird sie durch verdünnte Mineralsäuren, namentlich Salzsäure, andererseits durch verdünnte Alkalien, besonders Ammoniak, sehr leicht gelöst, aus der salzsauren Lösung durch essigsaures Natron unverändert gefällt. Sie zeigt hiernach den Charakter einer Aminosäure. Zur quantitativen Bestimmung der Löslichkeit wurde entweder die bei Zimmertemperatur unter öfterem Umschütteln gesättigte Lösung, oder es wurde die kochend bereitete, nach 24stündigem Stehen von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltrierte Lösung verwendet.

Wasser:	20 ccm Lösung (kalt bereitet)	enthalten	0,019	=	0,095%
	20	(heiß	0,024	=	0,12%
	25	"	0,026	=	0,104%
Alkohol (96 ^o / ₁₀₀):	70	"	0,0733	=	0,104%
Aceton:	32	(kalt	0,100	=	0,312%
Methylalkohol:	30	"	0,194	=	0,64%
	25	"	0,166	=	0,664%
	23,5	(heiß	0,222	=	0,945%

¹⁾ Hierin besteht die oben erwähnte Modifikation.

²⁾ Tierkohle darf beim Umkristallisieren nicht verwendet werden, da dieselbe die Säure fast vollständig zurückbehält.

Durch geringfügige Verunreinigungen kann die Löslichkeit beträchtlich vermehrt werden. Besonders scheint dies für Aceton und Alkohol der Fall zu sein.

So erhielt ich einmal eine (heiß bereitete) Acetonlösung, welche nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur noch 1,35% Substanz enthielt.

Die wässerigen, alkoholischen etc. Lösungen reagieren auf Lackmus intensiv sauer. Die Verbindung schmilzt (nicht scharf) unter Gasentwicklung bei 205—206° (bei 198° beginnende Zersetzung); bei stärkerem Erhitzen verkohlt sie unter Auftreten eines karamelartigen und zugleich sauren Geruchs.

Kupferoxyd in alkalischer Lösung wird durch die Substanz beim Erwärmen reduziert. Desgleichen gibt sie mit Phloroglucin- resp. Orcinsalzsäure die typischen Reaktionen der gepaarten Glukuronsäuren. Auf fuchsinschwellige Säure ist sie ohne Einwirkung.

Optisches Verhalten:

1. Die Lösungen der Säure in neutralen Solventien (Wasser, Alkohol, Aceton, Methylalkohol) zeigen eine deutliche, wenn auch schwache Rechtsdrehung. An einem Halbschattenapparat mit Saccharimeterskala (für Traubenzucker) bestimmt, beträgt dieselbe für gesättigte (0,1—0,15% ige), wässerige oder alkoholische Lösungen ca. $+ 0,2—0,3\%$.¹⁾

Die Drehung ist indessen nicht proportional dem Gehalt an wirksamer Substanz, denn auch bei zufällig erhaltenen Lösungen von stärkerer Konzentration (s. o.) wurde keine entsprechende Zunahme des Wertes beobachtet. So zeigte eine Lösung, welche in 100 ccm 96% igem Alkohol 1,5 g Substanz enthielt, eine Rechtsdrehung von $+ 0,3\%$, eine Acetonlösung von 1,35 Vol.-Prozent eine solche von $+ 0,2—0,25$.

Aus diesem Grunde bin ich der Meinung, daß die beobachtete Rotation nicht auf die gepaarte Verbindung, sondern auf freie Glukuronsäure zu beziehen ist, welche bei der Herstellung der Lösungen zumal in der Siedehitze abgespalten wird.

¹⁾ Hier wie in den folgenden Zahlenangaben auf Traubenzucker bezogen.

In der Tat genügt kurzes Erhitzen der Verbindung mit Wasser, um die hydrolytische Spaltung einzuleiten, welche, wie ich später zeigen werde, bei mehrstündigem Kochen am aufsteigenden Kühler quantitativ verläuft. Auch bei gewöhnlicher Temperatur läßt sie sich wohl nicht gänzlich ausschließen, doch ist sie hier auf ein Minimum reduziert. Dem entsprechend konnte ich an kalt bereiteten Lösungen völlig reiner Substanz keine deutliche oder nur eine ganz minimale Rechtsdrehung (höchstens $+ 0,1$) wahrnehmen. Das gleiche war bei heiß bereiteten Lösungen in wasserfreiem Alkohol (ca. 0,58, resp. 0,658% Gehalt an Substanz) der Fall.

Ich behalte mir vor, das polarimetrische Verhalten der gepaarten Verbindung mit empfindlicheren Apparaten als den mir gegenwärtig zu Gebote stehenden noch genauer zu kontrollieren. Die Möglichkeit, daß sie ein eigenes Drehungsvermögen, wenn auch nur in geringem Grade besitzt, läßt sich zwar noch nicht mit voller Sicherheit ausschließen, doch halte ich es nach den bisherigen Beobachtungen für wahrscheinlicher, daß sie optisch inaktiv ist.

2. Für die neutralen Salze gilt dasselbe, wie für die freie Säure. Ihre bald schwächere, bald stärkere Rechtsdrehung ist gänzlich unabhängig von der Konzentration der Lösung, wird aber durch die Art der Herstellung der letzteren wesentlich beeinflusst. Ein Ammoniaksalz, bereitet durch vorsichtige Neutralisation der in Wasser aufgeschwemmten Säure mit NH_3 -Flüssigkeit, zeigt frisch untersucht eine schwache Rechtsdrehung, welche bei längerem Stehen erheblich zunimmt und durch Zusatz weniger Tropfen NH_3 noch weiter vermehrt wird. Ebenso verhält sich das Na-Salz:

4%ige Lösung des NH_3 -Salzes:	Drehung	$+ 0,2$	$- 0,3\%$
	nach 24 Stunden	$+ 1,2$	$- 1,4\%$
2,5 %ige „ „ „		$+ 0,2$	$- 0,3\%$
3,42%ige „ „ „		$+ 0,2$	$- 0,3\%$
Zusatz einiger Tropfen NH_3 :	24 „	$+ 2,8\%$	
3%ige Lösung des Natr.-Salzes:	Drehung	$+ 0,2$	$- 0,3\%$
	nach 1 Tag	$+ 1,8$	$- 2,0\%$
	„ 2 Tagen	$+ 2,4\%$	
	„ 3 „	$+ 2,5\%$	

Es handelt sich hier offenbar um eine bei dem tropfenweisen Zusatz des Alkali sofort beginnende Spaltung der Verbindung. Bei der außerordentlichen Empfindlichkeit derselben gegen Alkalien ist ein völliger Ausschluß der Hydrolyse schwer zu erreichen, doch ließ sich dieselbe auf ein sehr geringes Maß beschränken, wenn ich das NH_3 -Salz durch Schütteln der Verbindung mit einer zur vollständigen Lösung ungenügenden Menge von äußerst verdünntem NH_3 -Wasser und schnelles Abfiltrieren des ungelösten Restes herstellte. Eine so gewonnene Lösung, welche 3,5% Substanz enthielt, drehte kaum $+ 0,1\%$. Ein anscheinend völlig neutrales Salz erhielt ich aus derselben durch Fällung mit NH_4Cl und sorgfältiges Absaugen des Niederschlags, der vorher mit wenig Wasser gewaschen wurde. Die Lösung dieses Niederschlags, deren Konzentration nicht bestimmt wurde, jedenfalls aber nicht mehr wie ca. 2% betrug, ließ eine deutliche Circumpolarisation nicht erkennen.

Ich glaube hiernach zu der Annahme berechtigt zu sein, daß auch die neutralen Salze der Dimethylaminbenzoeglukuronsäure keine optische Aktivität besitzen.

3. Dagegen drehen die Lösungen in verdünnten Mineralsäuren (ClH) die Ebene des polarisierten Lichts nach links. Der Rotationswert bleibt bei mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur konstant und nimmt auch beim Erwärmen auf $30-40^\circ$ nur sehr langsam ab. Konzentrierte Salzsäure vermindert ihn in hohem Grade.

2%ige Lösung in sehr verdünnter ClH:	Drehung	$- 0,6\%$
2,6%ige	"	$- 0,8\%$
Idem 3 Tage bei Zimmertemperatur	"	$- 0,8\%$
2%ige Lösung	"	$- 0,6\%$
Idem 1 Tag 40°C.	"	$- 0,4 - 0,5\%$
2,86%ige Lösung in 20%iger ClH:	"	$- 0,4 - 0,5\%$
Idem 8 Stunden später	"	$- 0,2 - 0,3\%$

Einige Bestimmungen des Drehungswinkels (bei Na-Licht im 2-Dezimeterrohr) ergaben folgende Werte:

Mittel aus mehreren
Ableesungen:

Lösung in sehr verdünnter ClH: 4,32% Substanz:	Drehung:	$- 1^\circ 4'$
" " " 2,2 % " "	"	$- 0^\circ 31,5'$
" " " 4,5 % " "	"	$- 1^\circ 4'$

Hieraus berechnet sich die spezifische Drehung:

$$[\alpha]D = 11,77^\circ \text{ für konzentrierte Lösungen}$$

$$= 12,15^\circ \text{ „ verdünnte „}$$

Die erhaltenen Zahlen machen auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch, da namentlich die konzentrierten Lösungen ziemlich viel Licht absorbierten und eine ganz scharfe Einstellung des Apparates unmöglich machten. Die Bestimmungen müssen daher wiederholt werden.

Im Gegensatz zu ihrer großen Empfindlichkeit gegen Alkalien wird die gepaarte Verbindung, wie obige Beispiele lehren, durch verdünnte Salzsäure in der Kälte kaum angegriffen. Nach mehrtägigem Stehen kann aus der Lösung die unveränderte Substanz durch essigsaures Natron zum größten Teile wieder gewonnen werden (in einem Versuche nahe an 90%). Durch siedende Mineralsäuren wird sie allmählich unter tiefgreifender Zersetzung und Schwarzfärbung gespalten.

Zusammensetzung der Dimethylaminobenzoeglukuronsäure.

Die Elementaranalyse der bei 105°C. getrockneten Substanz ergab folgende Zahlen:

$$1. 0,2062 \text{ g gaben } 0,4005 \text{ g CO}_2 \text{ und } 0,1018 \text{ g H}_2\text{O}$$

$$= 52,9\% \text{ C und } 5,48\% \text{ H.}$$

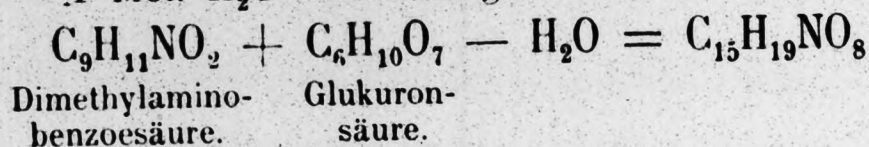
$$2. 0,2270 \text{ g gaben } 8,4 \text{ ccm N; Ba} = 760,5 \text{ mm; T.} = 22^\circ \text{ C.}$$

$$= 4,19\%$$

Hieraus berechnet sich die Formel $C_{15}H_{19}NO_8$, welche durch die Analyse mehrerer Salze (s. u.) bestätigt wird.

Berechnet:	Gefunden:
C = 52,7%	52,9%
H = 5,5%	5,48%
N = 4,1%	4,19%

Die empirische Formel weist auf eine Verbindung hin, welche aus 1 Mol. Dimethylaminobenzoensäure + 1 Mol. Glukuronsäure — 1 Mol. H_2O zusammengesetzt ist:



Dieser Zusammensetzung entspricht das beschriebene Verhalten der Verbindung, die sich durch ihre Reaktionen als

gepaarte Glukuronsäure, durch ihre Löslichkeit in Säuren und Alkalien als Aminosäure charakterisiert.

Durch das Resultat der Hydrolyse wird ihre Konstitution sichergestellt.

Die Spaltung läßt sich entweder durch Behandlung mit Alkalien in der Kälte oder, wie ich mich erst nachträglich überzeugte, durch anhaltendes Sieden mit Wasser bewirken:

2,3 g völlig reiner Substanz wurden 4 Stunden mit 120 ccm H_2O am aufsteigenden Kühler gekocht. Schon während des Erhitzens schied sich die abgespaltene p-Dimethylaminobenzoensäure¹⁾ als schweres sandiges Kristallpulver nahezu vollständig aus: der Rest wurde nach völligem Erkalten der Flüssigkeit gewonnen. Ihre Gesamtmenge betrug nach dem Trocknen 0,993, d. i. 43% (verl. 48,4%), entsprechend ca. 90% der berechneten Menge. Berücksichtigt man den allerdings geringen in Lösung gebliebenen Anteil, so dürfte die Spaltung fast quantitativ erfolgt sein. Das ganz farblose Filtrat, welches die freie Glukuronsäure — so weit sich aus der polarimetrischen Bestimmung schätzen ließ — annähernd in der berechneten Menge enthält, blieb auch während des Einengens im Vacuum farblos und schied dabei noch einige Zentigramm ungespaltener Säure aus. Auf die Isolierung der Glukuronsäure in Form ihres Laktons habe ich verzichtet und mich mit der Darstellung ihres Cinchoninsalzes begnügt, welches ich nach den Angaben von Neuberg²⁾ in farblosen Nadeln erhielt, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 202° unter Zersetzung schmolzen. (Neuberg gibt den Schmelzpunkt zu 204° an).³⁾

Für die Spaltung in alkalischer Lösung, welche bei Zimmertemperatur sehr glatt und ohne Verfärbung vor sich geht, wählte ich folgendes Verfahren, welches nur die Isolierung der Dimethylaminbenzoensäure bezweckte:

¹⁾ Sie zeigte den richtigen Schmelzpunkt: 235°, wurde aber nicht näher untersucht, weil vorher bereits das entsprechende Produkt der Alkalisplaltung analysiert worden war. S. Seite 384.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 33, S. 3315.

³⁾ Das hier beschriebene Verfahren würde sich mehr wie jedes andere zur Gewinnung reiner Glukuronsäure eignen, wenn die Erlangung des Ausgangsmaterials nicht so kostspielig und zeitraubend wäre.

Die Verbindung wird zunächst in verdünntem NH_3 gelöst und dann mit dem gleichen Volumen kalt gesättigten Barytwassers versetzt: Es entsteht ein voluminöser farbloser Niederschlag (ein basisches Ba-Salz der gepaarten Säure), der allmählich körnig wird und sich gelb färbt (basisches Baryumglukuronat). Nach 24 stündigem Stehen wird filtriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert, wodurch sofort in reichlicher Menge Kristalle ausgeschieden werden, welche nach dem Umkristallisieren aus kochendem Wasser oder besser aus verdünntem Alkohol sich als p-Dimethylaminobenzoesäure erwiesen: Farblose Nadeln oder kurze, dicke Prismen, äußerst schwer löslich in kaltem Wasser, etwas leichter in heißem. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 235° , bei weiterem Erhitzen sublimieren sie unzersetzt.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

1. 0,1148 g (bei 105° getrocknet) gaben 0,2778 g CO_2 und 0,0698 g H_2O
= 65,9% C und 6,7% H.
2. 0,2140 g (bei 105° getrocknet) gaben 16,8 ccm N bei 20° C. und
760 mm Hg = 8,98% N.

Dimethylaminobenzoesäure ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$)

Verlangt	Gefunden
C = 65,48%	65,9%
H = 6,6%	6,7%
N = 8,48%	8,98%

Salze der Dimethylaminbenzoesäureglukuronsäure.

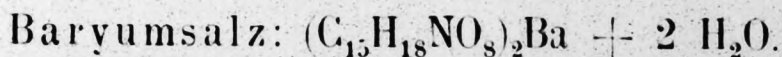
Die Lösung des neutralen Ammoniaksalzes gibt mit neutralen Salzen der Alkalien und alkalischen Erden, ferner mit Ag-Nitrat, Cu-Sulfat etc. kristallinische Niederschläge, welche im Überschuß des Fällungsmittels schwer, in reinem Wasser dagegen leicht löslich sind, beim Auswaschen deshalb zu einem erheblichen Anteil in Lösung gehen, wodurch ihre Reindarstellung erschwert wird. Mit NH_4Cl versetzt, erstarrt die Lösung des Ammoniaksalzes zu einer gelatinösen Masse, die aus äußerst feinen, verfilzten Nadeln besteht, bei schwachem Erwärmen sich auflöst und beim Erkalten sich wieder als Gallerte ausscheidet.

In gleicher Weise wird das in Wasser sehr leicht lösliche Natriumsalz durch ClNa ausgesalzen, während die Ammo-

niakverbindung mit Kochsalz nur einen sehr geringen amorphen Niederschlag gibt.

Die leichte Aussalzbarkeit ist für die Salze der gepaarten Säure sehr charakteristisch.

Genauer untersucht wurden bisher die folgenden Verbindungen:

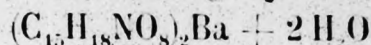


Dasselbe fällt auf Zusatz von $BaCl_2$ zu der Lösung des Ammoniaksalzes allmählich in schönen, farblosen Kristallwarzen (feine Nadeln von mehreren Millimetern Länge). Der geringste Überschuß von freiem NH_3 verhindert die Fällung.

Die Kristalle werden, um die unvermeidlichen Verluste einzuschränken, durch ein möglichst kleines Filter abgesaugt und mit geringen Mengen Wasser bis zur Chlorfreiheit gewaschen, zunächst an der Luft, dann im Exsikkator getrocknet. Das Salz enthält 2 Mol. Kristallwasser, welches bei 105° entweicht.

1. 0.1985 g (exsikkatortrocken) verloren bei $105-110^\circ$ 0.0075 g H_2O
= 3,7%

2. 0.2015 g (im Exsikkator getrocknet) verloren bei $105-110^\circ$ (leichte Gelbfärbung) 0.008 g H_2O = 3,97%.



Verlangt

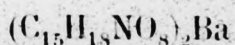
Gefunden

H_2O = 4,2%

3,7% 3,97%

3. 0.1910 g (bei 105° trocken) gaben 0,0535 g $BaSO_4$ = 16,44% Ba.

4. 0.1935 g „ 105° „ 0,0545 „ = 16,55%.

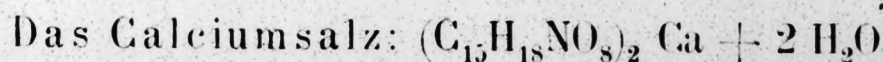


Verlangt

Gefunden

Ba = 16,77%

16,44% 16,55%



wird durch Fällung des neutralen NH_3 -Salzes mit $CaCl_2$ in denselben Formen erhalten wie das Ba-Salz. Das Auswaschen des Niederschlags geschieht anfangs mit Wasser, weiterhin bis zur Chlorfreiheit mit Alkohol, worin das Salz unlöslich ist. Auf diese Weise gelingt es, größere Verluste beim Auswaschen zu vermeiden. Das im Exsikkator getrocknete Salz verliert beim Erhitzen auf $105-110^\circ$ 2 Mol. Kristallwasser.

1. 0,234 g (exsikkatortrocken) verloren bei 105° 0,0108 g H₂O = 4,6%
(verlangt 4,76%).
2. 0,234 g (im Exsikkator getrocknet) gaben 0,0415 g CaSO₄ = 5,21% Ca
(verlangt 5,29%).
3. 0,2232 g (bei 105° getrocknet) gaben 0,0415 g CaSO₄ = 5,47% Ca
(verlangt 5,55%).

Silbersalz (C₁₅H₁₈NO₈ · Ag).

Aus dem genau neutralisierten Ammoniaksalz durch Zusatz von AgNO₃ in farblosen mikroskopischen Nadeln ausgeschieden. Der geringste Überschuß von freiem NH₃ verhindert die Fällung, die dann erst nach vorsichtiger Entfernung des NH₃ durch Erwärmen auf dem Wasserbade unvollständig und in unreinem Zustande erfolgt. Aus konzentrierter Lösung scheidet sich das Salz zunächst als flockiger Niederschlag aus, der nach kurzer Zeit körnig kristallinisch wird (kugelförmige Aggregate feiner Nadeln). Es wird zunächst mit Wasser, worin es etwas löslich, dann mit Alkohol, schließlich mit Äther gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Das Salz ist frei von Kristallwasser und ziemlich lichtbeständig.

1. 0,354 g (im Exsikkator getrocknet) gaben 0,0845 g Ag = 23,87%
2. 0,1753 g (im Exsikkator getrocknet) gaben 0,0425 g Ag = 24,2%

C ₁₅ H ₁₈ NO ₈ Ag	
Verlangt	Gefunden
Ag = 24,1%	23,87% 24,2%

Von anderen Metallverbindungen der gepaarten Glukuronsäure, die ich nicht analysiert habe, sei noch auf das Kupferzalz hingewiesen, welches aus dem NH₃-Salz durch CuSO₄ in hellblauen Nadeln ausgeschieden wird, in Natronlauge sich mit blauer Farbe löst und schon bei schwachem Erwärmen zu Oxydul reduziert wird.

Die Dimethylaminbenzoesglukuronsäure wurde aus dem Kaninchenharn meist in ziemlich beträchtlicher Ausbeute erhalten. Nach Verfütterung von 40 g des Aldehyds konnten in einer Versuchsreihe ca. 25 g reiner Substanz isoliert werden, denen noch mindestens 4—5 g hinzuzurechnen sind, welche in den Filtraten der zersetzten Bleiniederschläge und in den

Waschwassern gelöst blieben, und sich beim Eindampfen derselben zum Teil ausschieden. Die Gesamtausbeute kann daher auf 75% des Ausgangsmaterials, d. i. ca. 32% der berechneten Menge an gepaarter Glukuronsäure geschätzt werden. In anderen Fütterungsperioden wurde allerdings eine so hohe Ziffer nicht erreicht.

Die im vorstehenden beschriebene Kombination von Glukuronsäure mit p-Dimethylaminobenzoessäure repräsentiert einen neuen Typus von Verbindungen. Ihre wesentlichen Eigenschaften, nochmals kurz zusammengefaßt, sind folgende: Sie ist sehr schwer löslich, reduziert die Fehlingsche Flüssigkeit und wird durch längeres Kochen mit Wasser, leichter noch durch Alkalien bei gewöhnlicher Temperatur gespalten. Gegen Säuren ist sie viel beständiger. Die freie Säure, wie ihre neutralen Salze, lassen optisches Drehungsvermögen nicht mit Sicherheit erkennen; die Lösung in Mineralsäuren (ClH) lenkt das polarisierte Licht nach links ab. Durch ihre Zusammensetzung, ihre ungewöhnliche Empfindlichkeit gegen Alkalien, ganz besonders aber durch ihr abweichendes optisches Verhalten unterscheidet sie sich auffallend von den durchweg linksdrehenden Verbindungen der Glukuronsäure mit Phenolen und Alkoholen, soweit dieselben bisher bekannt sind.

Es fragt sich nun, an welcher Stelle des Glukuronsäuremoleküls die Dimethylaminobenzoessäure eingetreten, ob sie von der Carboxylgruppe, von der Aldehyd- oder von einer der alkoholischen Gruppen fixiert ist. Im ersteren Falle würde die Verbindung als ein gemischtes Anhydrid aufzufassen sein, ähnlich dem von Askenazy und V. Meyer¹⁾ beschriebenen Acetyl-

derivat der p-Dimethylaminobenzoessäure: $C_6H_4 \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ | \\ COO - CH_3CO \end{matrix}$.

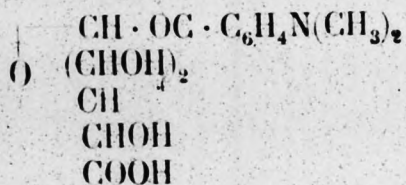
Diese Auffassung wird indessen durch die Zusammensetzung der Salze ausgeschlossen, in welchem die Verbindung mit Sicherheit als eine einbasische Säure charakterisiert ist.

Da für die bisher dargestellten gepaarten Glukuronsäuren eine glukosidartige Bindung durch E. Fischer und Piloty²⁾

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 26, S. 1365.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 24, S. 522.

wahrscheinlich gemacht und neuerdings — wenigstens für einen Teil derselben — durch die schönen Synthesen von Neuberg und Neimann¹⁾ bestätigt worden ist, so liegt auch in vorliegendem Falle die Annahme am nächsten, daß die beiden Komponenten an der Aldehydgruppe vereinigt sind. Das Reduktionsvermögen der Verbindung, welche in alkalischer Lösung so leicht Glukuronsäure abspaltet, kann nicht als Beweis gegen diese Auffassung gelten, welche freilich noch durch weiteres tatsächliches Material begründet werden muß. Wenn somit die Zusammensetzung der Dimethylaminbenzoeglukuronsäure noch nicht als endgültig festgestellt betrachtet werden kann, so findet sie doch ihren wahrscheinlichsten Ausdruck in der Formel:



Säureverbindungen der Glukuronsäure, analog der von mir gefundenen, sind vielleicht keine seltenen Stoffwechselprodukte: es ist anzunehmen, daß sie im tierischen Organismus nach Einführung zahlreicher Stoffe entstehen, wenn sie auch bisher nicht isoliert werden konnten. Daß sie sich der Beobachtung entzogen, mag einerseits an ihrer Unbeständigkeit liegen; andererseits vielleicht durch den Umstand erklärt werden, daß auf das Vorhandensein sehr schwer löslicher Produkte bei der Untersuchung des Harns nicht immer genügend geachtet worden ist. Wenn die letztere in der üblichen Weise vermittelt der Bleifällungen geschieht, so dürfte es sich in allen Fällen empfehlen, die mit H_2S zerlegten Bleiniederschläge nach gründlichem Auswaschen mit kaltem Wasser oder Alkohol noch mit kochenden Lösungsmitteln zu extrahieren.

In der Voraussetzung, daß namentlich in der Reihe der Aldehyde sich Verbindungen finden werden, welche im tierischen Stoffumsatz ähnliche Kombinationen ergeben wie der Dimethylaminobenzaldehyd, habe ich mein Augenmerk zunächst auf den Benzaldehyd gerichtet, dessen Verhalten im Organismus bereits vor einigen Jahren in meinem Laboratorium untersucht und in

¹⁾ Zentralblatt f. d. med. Wissensch., 1902, Nr. 32.

der Dissertation von C. Siebert¹⁾ beschrieben worden ist. Siebert fand, daß die nach Fütterung mit Bittermandelöl im Harn auftretende linksdrehende Glukuronsäureverbindung, die in fester Form nicht isoliert werden konnte, bei der hydrolytischen Spaltung Benzylalkohol liefert, demnach als Benzylglukuronsäure aufzufassen ist. Ich habe nun die Untersuchung — nach dem modifizierten Verfahren — wiederholt, doch ist es mir nicht gelungen, neben der linksdrehenden Säure eine dem Dimethylderivat entsprechende Benzoesäure — Glukuronsäure — aufzufinden. Damit ist indessen die Existenz eines solchen nicht ausgeschlossen: sie ist um so wahrscheinlicher, als auch nach Darreichung von Benzoesäure selbst oder benzoesauren Salzen im Harn von Kaninchen und Hunden eine gepaarte Säure auftritt, die nach Sieberts Untersuchung wahrscheinlich nicht identisch ist mit der Benzylglukuronsäure. Wenigstens konnte aus ihr kein Benzylalkohol gewonnen werden. Eine so weitgehende Reduktion der Benzoesäure dürfte auch im Organismus schwer möglich sein.

Von Thierfelder²⁾ ist auf synthetischem Wege durch Benzoylierung nach dem Baumannschen Verfahren eine in Wasser unlösliche Dibenzoylglukuronsäure dargestellt worden, welche gegen Alkalien in der Kälte sehr beständig ist und Fehlingsche Lösung reduziert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Säure, welche höchst wahrscheinlich eine freie Aldehydgruppe enthält, einem anderen Typus von Verbindungen angehört, als dem hier in Rede stehenden. Ich behalte mir vor, die Untersuchungen in der angedeuteten Richtung fortzusetzen.

Bei der weiteren Verarbeitung des Harns der mit Dimethylaminobenzaldehyd gefütterten Tiere wurden bisher noch folgende Verbindungen isoliert:

Freie p-Dimethylaminobenzoesäure.

Dieselbe findet sich in beträchtlicher Menge in dem Bleiacetatniederschlag und wird demselben nach der Zersetzung

¹⁾ C. Siebert, Inauguraldissertation Königsberg.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XIII, S. 275.

durch H_2S , durch Auswaschen und wiederholtes Auskochen des Schwefelbleis mit Wasser und Alkohol entzogen. Die Ausbeute an der rohen, noch stark gefärbten Säure betrug ca. 4,5—5,0 (nach Verfütterung von 50 g Aldehyd) i. e. 9 bis 10%. Zum Zwecke der Reinigung wurde sie in das Baryumsalz übergeführt, durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und mit Essigsäure gefällt. So erhielt man sie als farblose kristallinische Masse, welche durch ihre außerordentliche Schwerlöslichkeit in Wasser und ihren Schmelzpunkt (235°) mit hinreichender Sicherheit als p-Dimethylaminbenzoesäure charakterisiert werden konnte.

Aus dem Bleiessigpräzipitat wurden noch ca. 2 g roher Dimethylsäure gewonnen, die wahrscheinlich nicht präformiert vorhanden war, sondern durch Zersetzung der Glukuronverbindung frei geworden ist.

Von größerem Interesse war der Nachweis einer Monomethylsäure unter den Stoffwechselprodukten des Aldehyds:

Monomethyl-p-Amidobenzoesäure.

Diese Säure fand ich zu einem geringen Anteil in dem Bleizucker-, zu einem größeren in dem Bleiessigniederschlage, in beiden sowohl in freiem Zustande als in einer gepaarten Verbindung (wahrscheinlich mit Glukuronsäure), aus welcher sie durch Erhitzen mit Baryumhydrat in Freiheit gesetzt wurde. Ihre Isolierung, die auf große Schwierigkeiten stieß, gelang in folgender Weise:

Die Bleiniederschläge wurden durch H_2S zersetzt, Filtrat und Waschwasser nach Verjagung des H_2S durch einen Luftstrom mit Baryt neutralisiert und im Vacuum konzentriert, alsdann mit Essigsäure stark angesäuert. Es schied sich zunächst etwas Dimethylsäure aus, die nach 24 Stunden abfiltriert wurde.

Das Filtrat wurde dann mit Essigäther in der Schüttelmaschine auf das gründlichste extrahiert, die Auszüge mit wenig Wasser gewaschen und destilliert. Es hinterblieb ein schwarzbrauner, etwas harziger Rückstand, dessen Reinigung nur unter großen Verlusten an Substanz möglich war. Ich fand es zweckmäßig, denselben, um den Einfluß des Luftsauerstoffs

möglichst auszuschließen, zunächst mit kochendem Schwefelwasserstoffwasser, worin er sich bis auf einen geringen harzigen Rückstand leicht löste, zu extrahieren. Die heiß filtrierte Flüssigkeit erstarrte beim Erkalten zu einem noch stark gefärbten Kristallbrei, der abfiltriert, im Exsikkator getrocknet und wiederholt aus heißem Benzol unter Zusatz einer geringen Menge bester Tierkohle umkristallisiert wurde. Aus der Mutterlauge ließ sich der gelöste Anteil durch Fällung mit Petroläther gewinnen. Schließlich wurde das Produkt noch zweimal mit heißem Wasser kristallisiert. Es zeigte sich, daß dasselbe noch Reste von Dimethylsäure enthielt, deren Trennung von dem Hauptprodukt am besten durch fraktionierte Behandlung mit heißem Benzol bewirkt wurde, in welchem sie viel schwerer löslich ist wie die Monosäure. Durch nochmalige Kristallisation aus Benzol unter Zusatz von etwas Tierkohle, dann aus heißem Wasser wird die letztere schließlich farblos und rein erhalten. Auf eine Spur noch anhaftender Dimethylsäure ist vielleicht der bei der Analyse gefundene, etwas zu hohe C-Gehalt zu beziehen.

Nachdem die in den Bleiniederschlägen präformiert enthaltene Säure in der eben geschilderten Weise entfernt worden ist, wurden die mit Essigäther erschöpften Filtrate zur Gewinnung der in gepaarter Verbindung enthaltenen Säure mit einem Überschuß von Ätzbaryt mehrere Stunden am aufsteigenden Kühler erhitzt, nach dem Erkalten filtriert, vom gelösten Baryt durch Einleiten von CO_2 befreit und im Vacuum stark konzentriert. Nach Zusatz von Essigsäure und Trennung von ausgeschiedener Dimethylsäure wurde dann das Filtrat abermals mit oft erneuerten Portionen Essigäther ausgeschüttelt. Die weitere Verarbeitung der Essigätherauszüge geschah in derselben Weise wie oben.

Die gesamte Ausbeute an roher Säure aus den beiden Bleiniederschlägen betrug ca. 4 g, d. i. 8% des verfütterten Aldehyds (wovon etwa der 4. Teil für beigemengte Dimethylsäure in Abzug zu bringen ist). Davon entfallen 0,7 g freier Monosäure auf den Bleizucker-, 1,5 g freier und 1,7 g gebundener Säure auf den Bleiessigniederschlag.

Die Eigenschaften der Verbindung sind folgende: sie ist farblos, wird aber an der Luft leicht gelblich: sie kristallisiert sehr charakteristisch in zierlichen, gewundenen und verzweigten Nadeln, die bei langsamer Ausscheidung aus verdünnter Lösung eine Länge von mehreren Millimetern erreichen. Sie löst sich leicht in heißem, schwerer in kaltem Wasser: das gleiche Verhalten zeigt sie gegen Benzol; in Alkohol, Äther, Essigäther usw. ist sie leicht löslich. Die Lösungen reagieren intensiv sauer. Ihr Schmelzpunkt liegt bei $154-156^{\circ}$ (unkorr.); doch fand ich ihn bei einigen Darstellungen etwas höher ($158-160^{\circ}$).

Charakteristisch ist folgende Reaktion: Setzt man zu einer wässerigen oder mit ClH oder Essigsäure schwach angesäuerten Lösung einige Tropfen H_2O_2 , so bleibt sie zunächst farblos: auf Zusatz eines Körnchens FeSO_4 tritt dann eine prachtvoll violette Farbe und alsbald ein rotvioletter Niederschlag auf.¹⁾

Die Elementaranalyse der im Vacuumexsikkator getrockneten Verbindung ergab folgende Zahlen:

1. 0.1233 g (Schmelzpunkt $154-156^{\circ}$) gaben: 0,2863 g $\text{CO}_2 = 63,2\%$ C
0,0681 g $\text{H}_2\text{O} = 6,2\%$ H
2. 0.1432 g (Schmelzpunkt 160°) gaben: 0,3372 g $\text{CO}_2 = 64,2\%$ C
0,0798 g $\text{H}_2\text{O} = 6,2\%$ H
3. 0.0989 g gaben 7,8 ccm N, 16° , 757 Hg = $9,07\%$ N.
4. 0.1332 g gaben 10,8 ccm N, T. = 22° , Ba = 763 mm = $9,2\%$ N.

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Formel einer Methylamino-benzoesäure $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$, welche

Verlangt:	Gefunden:	
C = $63,57\%$	$63,2\%$	$64,2\%$
H = $5,96\%$	$6,2\%$	$6,2\%$
N = $9,27\%$	$9,08\%$	$9,2\%$

Der etwas zu hohe C-Gehalt in Analyse 2 erklärt sich, wie oben bereits bemerkt, wahrscheinlich aus einer geringen Beimengung der Dimethylsäure, deren letzte Spuren sehr schwer zu entfernen sind. Hierfür spricht auch der in diesem Falle einige Grade höher liegende Schmelzpunkt. Im übrigen machte

¹⁾ Eine ähnliche Reaktion mit mehr schmutzig violetter Farbnuance gibt die p-Aminobenzoesäure.

die schön und gleichmäßig in makroskopischen Nadeln kristallisierte Substanz den Eindruck einer einheitlichen Verbindung.

Ein für die Analyse geeignetes kristallisiertes Salz habe ich bisher nicht darstellen können. Die Silberverbindung erhält man auf Zusatz von AgNO_3 zu der Lösung des neutralen NH_3 -Salzes als farblosen, in mikroskopischen Nadeln kristallisierenden Niederschlag, der sich aber in wenigen Sekunden, auch bei Lichtabschluß, unter Schwarzfärbung zersetzt. Ein Ba-Salz gewann ich, allerdings in sehr geringer Ausbeute und nicht völlig rein, indem ich die Lösung der freien Säure mit Ba-Wasser neutralisierte, nach Entfernung des Ba-Überschusses durch CO_2 auf dem Wasserbade konzentrierte, mit dem mehrfachen Volumen Alkohol und einem großen Überschuß von Äther versetzte. Es scheidet sich als amorpher, flockiger, sehr hygroskopischer Niederschlag aus, der nach dem Abfiltrieren und Auswaschen mit Äther sofort im Exsikkator getrocknet werden muß. Im trockenen Zustande ist das Salz luftbeständig; es löst sich sehr leicht in Wasser wie auch in Alkohol.

Zur Darstellung anderer Metallverbindungen war das mir zu Gebote stehende Material nicht ausreichend.

p-methylaminobenzoesaures Baryum $(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2\text{Ba}$.

0,094 g Substanz (bei 105° getrocknet, wobei leichte Gelbfärbung eintrat) gaben 0,0525 g BaSO_4 , entsprechend 32,7% Ba; verlangt 31,35% Ba.

Es fragt sich nun, welche der 3 isomeren Methylaminobenzoensäuren hier vorliegt.

Mit den bis jetzt bekannten Ortho- und Metaverbindungen stimmt die gefundene Säure in ihren Eigenschaften nicht überein. Die erstere schmilzt bei 179° und kristallisiert in Blättchen. Die Metasäure kristallisiert ebenfalls in warzenförmig vereinigten Blättchen (s. Beilstein: ihr Schmelzpunkt ist nicht angegeben), während die aus dem Harn isolierte Säure nadelförmige Kristalle bildet und bei ca. $154\text{--}156^\circ$ schmilzt. Es blieb somit nur die Möglichkeit, daß es sich um die bisher noch nicht dargestellte Paramethylaminobenzoensäure handelt. Obgleich der niedrige Schmelzpunkt gegen diese Annahme zu sprechen schien — da sowohl die p-Aminobenzoensäure selbst wie ihr Dimethylderivat

erheblich höher schmilzt, wie die entsprechenden Isomeren — so habe ich sie doch einer direkten Prüfung unterworfen, indem ich die p-Methylaminbenzoesäure auf synthetischem Wege darzustellen versuchte.

Es ist mir in der Tat gelungen, sie durch Methylierung der p-Aminbenzoesäure zu erhalten und den Nachweis zu führen, daß sie mit der in Rede stehenden Säure des Harns identisch ist.

Ich erhitzte zunächst p-Aminbenzoesäure mit dem gleichen Molekül Jodmethyl und 2 Mol. KHO unter Zusatz von Methylalkohol und erhielt dabei, allerdings nur in Spuren, eine Säure, die bei c. 154° schmolz. Der größte Teil der p-Aminbenzoesäure war unangegriffen geblieben. Befriedigender war das Resultat, als ich die Menge des Jodmethyls und des Alkalis verdoppelte: 4,5 g p-Aminbenzoesäure wurden mit 9 g Jodmethyl, 9 g KHO und 50 ccm Methylalkohol 3 Stunden lang auf dem Wasserbade am aufsteigenden Kühler gekocht. Nach dem Verdunsten des Methylalkohols, Zusatz von Wasser und Neutralisation mit Salzsäure schied sich eine Kristallmasse aus (ca. 2 g), welche zum größten Teil aus unveränderter p-Aminbenzoesäure bestand und nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser den richtigen Schmelzpunkt desselben (185°) zeigte. In der Mutterlauge war die Monomethylsäure enthalten, deren Trennung von der gelösten p-Aminbenzoesäure auf dem Wege der Kristallisation nicht möglich war, da die Löslichkeit der beiden Säuren in Wasser, Benzol etc. nahezu die gleiche ist.

Ich habe deshalb die wässrige Lösung des Gemenges mit neutralem Bleiacetat versetzt, wodurch — nach einer Angabe von Liebermann — die p-Aminbenzoesäure fast vollständig in Form einer kristallinischen, äußerst schwerlöslichen Doppelverbindung von essigsauerm und aminbenzoesauerm Blei gefällt wird.

Nach beendigter Ausscheidung desselben wurde das Filtrat durch H₂S entbleit und auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft: beim Erkalten schied sich eine reichliche Menge nadelförmiger Kristalle aus, welche unter dem Mikroskop die sehr charakteristisch gewundenen und verzweigten Formen der aus dem Harn isolierten Säure zeigten. Nach 1—2maligem Umkristallisieren aus heißem Wasser erhielt ich die Substanz

in Nadeln von mehreren Millimetern Länge, die bei 151—153° schmolzen. Der Schmelzpunkt der synthetischen Säure liegt also einige Grade niedriger, als der der Harnverbindung, mit welcher sie sonst in allen Eigenschaften, in den Löslichkeitsverhältnissen und in der Reaktion mit H_2O_2 und $FeSO_4$ durchaus übereinstimmt. Die unerhebliche Differenz des Schmelzpunktes rührt wohl von geringfügigen Beimengungen her, von denen weder die Säure des Harns (s. o. S. 391) noch das synthetische Produkt völlig befreit werden konnten. Das letztere scheint, wie aus dem etwas zu niedrigeren C-Gehalt zu schließen ist, durch Spuren von p-Aminobenzoesäure verunreinigt zu sein.

Die für beide Säuren angegebenen Schmelzpunkte bedürfen noch genauerer Feststellung, die erst möglich sein wird, wenn das schwer zu gewinnende Material mir in größeren Quantitäten zur Verfügung steht, welche oft wiederholtes Umkristallisieren gestatten.

Analyse.

0,1300 g gaben 0,2995 g CO_2 und 0,0650 g H_2O
entsprechend 62,8% C und 6,3% H.

Die Formel $C_9H_9NO_2$

Verlangt	Gefunden
C = 63,6 %	62,8%
H = 5,95 %	6,3%

Es kann trotz der geringen Differenz des C-Gehalts und des Schmelzpunktes nicht zweifelhaft sein, daß die synthetische Verbindung mit der im Harn ausgeschiedenen identisch ist und daß in beiden Fällen die p-Methylaminobenzoesäure vorliegt. Sehr auffällig und sonstigen Erfahrungen widersprechend ist der niedrige Schmelzpunkt derselben, der ca. 20° unter dem der Orthoverbindung liegt, während im allgemeinen die Paraverbindungen in der Benzolreihe beträchtlich höher zu schmelzen pflegen als ihre Isomeren. Auffällig ist ferner, daß bei der Methylierung der p-Aminobenzoesäure nach obigem Verfahren keine Spur der Dimethylsäure erhalten wurde.

Die Ausbeute an der Monomethylsäure war übrigens eine sehr schlechte, nicht mehr wie ca. 5% des Ausgangsmaterials betragend. Sie wird sich vermutlich durch Abänderung der Versuchsbedingungen verbessern lassen.

Die Entstehung einer Monomethylverbindung im tierischen Stoffwechsel durch partiellen Abbau des Dimethylaldehyds ist bekanntlich nicht ohne Analogie; ähnliche Entmethylierungsvorgänge sind in einer Reihe von andern Fällen beobachtet worden; ich erinnere beispielsweise an den Abbau des Coffeins, der bis zum Methylxanthin, selbst zum Xanthin fortschreitet.

Auch bei der Umwandlung des Dimethylamidoantipyrins (Pyramidon) im Organismus des Hundes werden die am N befindlichen Methylgruppen eliminiert, während die mit C verbundene intakt bleibt.¹⁾

Die bisher dargestellten Stoffwechselprodukte des Dimethylaminobenzaldehyds sind also die folgenden:

1. Dimethylaminobenzoeglukuronsäure
2. p-Dimethylaminbenzoesäure
3. p-Monomethylaminbenzoesäure.

In dem Bleiessigniederschlag des Harns ist außerdem eine andere interessante Verbindung enthalten, welche sich durch eine schöne Farbenreaktion auszeichnet: allmählich eintretende Blaufärbung und Bildung eines blauen Niederschlags bei Zusatz von Silbernitrat. Der dieser Reaktion zugrunde liegende Körper färbt sich an der Luft schnell dunkel, ist aber im übrigen recht beständig: er scheint im Harn, wenigstens zum größeren Teil, an Glukuronsäure gebunden zu sein, von der er durch Erhitzen mit Baryt getrennt werden kann. Aus essigsaurer Lösung wird er durch Essigäther leicht ausgeschüttelt. Seine Reindarstellung ist mir aber bis jetzt nicht gelungen. Ich hoffe über ihn, wie über die eingangs (S. 377) erwähnte linksdrehende Glukuronsäureverbindung, welche hauptsächlich durch Bleiessigammoniak gefällt wird, in einer folgenden Mitteilung näheren Aufschluß geben zu können.

¹⁾ Ich habe mich durch besondere Versuche überzeugt, daß der käuflich bezogene Dimethylaminobenzaldehyd hinreichend rein war und daß er namentlich keine Beimengung von Monomethylaldehyd enthielt, von der etwa die Entstehung der Methylaminbenzoesäure abgeleitet werden konnte.