

Die Umwandlung von Tetrahydronaphthalin (Tetralin) im Tierkörper.

Von

G. Schroeter und K. Thomas.

(Aus dem chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Berlin und dem Kaiser Wilhelm-Institut für Arbeitsphysiologie.)

(Der Redaktion zugegangen am 22. Februar 1918.)

Über das Schicksal von Kohlenwasserstoffen im tierischen Organismus ist nur wenig bekannt. Die Paraffine gelten als unangreifbar, bei Ringkörpern hängt der Abbau in erster Linie von dem Bau der Seitenkette ab. Die Oxydation des unsubstituierten aromatischen Ringes ist am Benzol und Naphthalin, die Umwandlung hydroaromatischer Ringe an Terpenkörpern untersucht worden. Während der Tierkörper bei den Terpenen sich mit dem Einbau einer Hydroxylgruppe im allgemeinen begnügt¹⁾ und den Alkohol dann als gepaarte Glukuronsäure ausscheidet, findet beim Benzol und Naphthalin eine Oxydation an verschiedenen Stellen des Ringes statt. Das Benzol wird in erster Linie in Ortho- und Para-Stellung oxydiert, Brenzkatechin²⁾ und Muconsäure³⁾, sowie Hydrochinon²⁾ sind als Abbauprodukte gefaßt worden. Aber auch die Oxydation in Meta-Stellung⁴⁾ ist nicht ausgeschlossen. Naphthalin wird zum Teil unverändert⁵⁾ ausgeschieden, zum Teil in α -Stellung⁶⁾ oxydiert,

¹⁾ J. Hämäläinen, Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 27, S. 141 (1912).

²⁾ Nencki und Giacosa, Diese Zeitschr., Bd. 4, S. 336 (1880).

³⁾ Jaffé, Diese Zeitschr., Bd. 62, S. 58 (1909).

⁴⁾ Fromherz und Hermanns, Diese Zeitschr., Bd. 89, S. 113. (1914), und Böhm, Diese Zeitschr., Bd. 89, S. 101 (1914).

⁵⁾ Baumann und Herter, Diese Zeitschr., Bd. 1, S. 267 (1878).

⁶⁾ Nencki und Lesnik, Arch. f. exper. Pathol. u. Physiol., Bd. 22, S. 171 (1886).

vielleicht in geringerem Umfange auch in β -Stellung. Doch stützt sich Edlefsen¹⁾ hier nur auf Farbenreaktionen. Baumann, sowie Nencki²⁾ vermuten auch beim Naphthalin eine weitere Oxydation zu einem Dioxynaphthalin, weil der Harn ebenso wie diese beim Stehen, d. h. bei alkalischer Reaktion sehr stark nachdunkelt. Da aber solche Dioxynaphthaline bisher aus dem Harn noch nicht herausgeholt worden sind, läßt sich über die gegenseitige Stellung der OH-Gruppen zueinander nichts aussagen. Daß der Naphthalinkern nicht unangreifbar ist, hat in neuerer Zeit Kikkoji³⁾ in E. Friedmanns Laboratorium durch Verfütterung von α - und β -Naphthyl-alanin, sowie von β -Naphthylbrenztraubensäure bewiesen. Bei der β -Verbindung konnte er feststellen, daß derjenige Ring gesprengt wird, der die Seitenkette trägt.

Das Schicksal hydrierter Benzolabkömmlinge ist ebenfalls von E. Friedmann⁴⁾ studiert worden. Er fand nach subcutaner Darreichung von Hexahydrobenzoesäure und Hexahydroanthranilsäure eine geringe Steigerung der Hippursäureausscheidung, vermißte aber nach Zufuhr von Cyklohexanessigsäure und Cyklohexanol-(1,1)essigsäure die Phenacetursäure, die auf ähnliche Weise hieraus hätte entstehen müssen.

Wir hofften weiteres Material in dieser Frage beibringen zu können, indem wir das durch Schroeters Arbeiten technisch zugänglich gewordene Tetrahydronaphthalin (Tetralin) verfütterten. Veranlaßt hierzu wurden wir durch die Beobachtung, daß der Harn von Menschen, die gelegentlich größere Mengen von Tetralindampf eingeatmet hatten, auffallend dunkelgefärbt worden war.

In der vorliegenden Abhandlung gehen wir noch nicht auf solche Abbauprodukte ein, die vielleicht einen Einblick in den Mechanismus der Ringsprengung gestatten.

Jedoch möchten wir schon jetzt eine bemerkenswerte Beobachtung mitteilen, nämlich das Auffinden eines Harnstoffderivates des Tetralins, von dem sich durch synthetischen

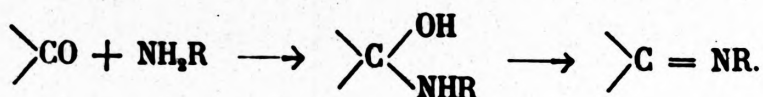
¹⁾ Edlefsen, Arch. f. exper. Pathol. u. Physiol., Bd. 52, S. 457 (1905).

²⁾ Ber., Bd. 19, S. 1534 (1886).

³⁾ Biochemische Zeitschr., Bd. 35, S. 57 (1911).

⁴⁾ Biochemische Zeitschr., Bd. 35, S. 49 (1911).

Aufbau herausstellte, daß es der optisch-inaktive α - α -Tetraalylharnstoff war. Hier war also eine neue C—N-Bindung entstanden, an einem sauerstofffreien Kohlenstoffatom. Aminierung von Kohlenstoff, der bereits mit Sauerstoff verbunden ist, tritt leicht ein. So ist die Aminierung von Carboxyl eine Reaktion, die in vitro leicht ausführbar ist und der sich auch der Organismus in weitestem Umfang bedient; die natürlichen Aminosäuren werden säureamidartig aneinander zum Eiweiß gekettet, körperfremde Säuren werden mit der Aminogruppe des Glykokolls, des Ornithins¹⁾ und des Glutamins²⁾ gekuppelt: bekannte Entgiftungsreaktionen des Organismus. Die Aminierung von Carbonyl erfolgt ebenfalls leicht in vitro; Aldehyde und Ketone treten mit Ammoniak, Aminen und Säureamiden zu neuen Verbindungen zusammen. Als Typus seien Aldehydammoniak und die durch ihre antiseptische Wirkung ausgezeichneten N-Methylolderivate³⁾ der Säureamide angeführt. Die Reaktion geht meist weiter, unter Wasserabspaltung bildet sich die beständigere Azomethingruppe:



Im Organismus ist diese Reaktion in ihrer einfachsten Form noch nicht beobachtet worden. Auch zwei Aminogruppen treten in vitro mit einem Carbonyl zusammen.⁴⁾ Eine solche Reaktion glaubte Eppinger⁵⁾ im Tierkörper gefunden zu haben: Unter Austritt von Wasser sollte die Aldehydgruppe der Glyoxylsäure mit zwei Harnstoffmolekülen zu Allantoin zusammentreten; doch konnte Dakin⁶⁾ diesen Befund nicht bestätigen. Dagegen machte Knoop⁷⁾ den physiologisch überaus wichtigen

¹⁾ Jaffé, Ber., Bd. 10, S. 1926 (1876); Bd. 11, S. 406 (1878).

²⁾ Thierfelder und Sherwin, Ber., Bd. 47, S. 2630 (1914); Diese Zeitschr., Bd. 94, S. 1 (1915); Thierfelder und Schempp, Pflügers Archiv, Bd. 167, S. 280 (1917).

³⁾ Einhorn, Liebig's Ann., Bd. 343, S. 207 (1905).

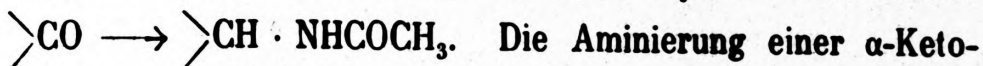
⁴⁾ Meyer-Jacobsen, 2. Aufl., Bd. 2, Teil 2, S. 243 (1905).

⁵⁾ Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, S. 493 (1903).

⁶⁾ Journ. biol. Chem., Bd. 3, S. 65 (1907).

⁷⁾ Diese Zeitschr., Bd. 67, S. 489 (1910); Bd. 71, S. 252 (1911).

Befund, daß Carbonyl und Ammoniakrest doch im Tierkörper miteinander reagieren, allerdings nur im Zusammenhang mit einer Reduktion, unter Umständen auch noch mit einer Acetylierung. Knoop verfütterte die γ -Phenyl- α -ketobuttersäure und fand im Harn die rechtsdrehende acetylierte Aminosäure:



Die Aminierung einer α -Ketosäure unter gleichzeitiger Reduktion kommt nach Beobachtungen in Embdens Laboratorium¹⁾ auch bei der Durchblutung der glykogenhaltigen Leber zustande. Aus den entsprechenden Ketosäuren entstehen hier die natürlich-vorkommenden optisch aktiven nichtacetylierten Aminosäuren. Es kommt der Reaktion also anscheinend eine allgemeine biologische Bedeutung zu. Sie ist umkehrbar;²⁾ Aminosäuren baut der Organismus (Tier, Hefe) zu den entsprechenden Ketosäuren ab (oxydative Desaminierung). Knoop weist bereits darauf hin, daß in der von ihm beobachteten Form drei Reaktionen miteinander verbunden sind, die Aminierung, d. h. die Bildung eines Ammoniaklagerungsproduktes an die Ketosäure,³⁾ dessen Reduktion zur Aminosäure und deren Acetylierung,⁴⁾ welche letztere Reaktion vielleicht durch Abbau von Brenztraubensäure zustande kommt. In dieser Kombination führt die Reaktion auch in vitro zu beständigen Produkten. De Jong⁵⁾ neutralisierte zwei Moleküle Brenztraubensäure bei Zimmertemperatur mit Ammoniumcarbonat und erhielt unter Wärmeentwicklung Acetylalanin. Die Reaktion ist schon vorher von Erlenmeyer⁶⁾ bei der Phenylbrenztraubensäure beobachtet und ihr Mechanismus an anderen α -Ketonsäuren eingehend studiert worden.

¹⁾ Embden und Schmitz, Biochem. Zeitschr., Bd. 29, S. 423 (1910); Bd. 38, S. 393 (1912); Kondo, Biochem. Zeitschr., Bd. 38, S. 407 (1912); Fellner, Biochem. Zeitschr., Bd. 38, S. 414 (1912).

²⁾ Neubauer, Arch. f. klin. Med., Bd. 95, S. 211 (1909).

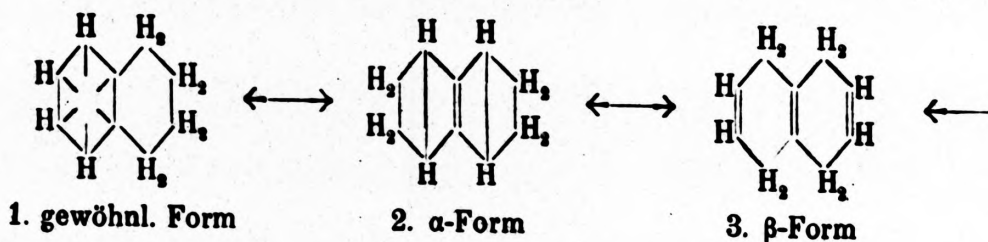
³⁾ α -Iminosäuren sind sehr unbeständig. Böttlinger, Ann. d. Chem., Bd. 208, S. 122 (1881).

⁴⁾ Ellinger und Hensel, Diese Zeitschr., Bd. 91, S. 21 (1914).

⁵⁾ Recueil des Traveaux, Bd. 19, S. 259 (1900).

⁶⁾ Erlenmeyer und Kunlin, Ann. d. Chem., Bd. 307, S. 163 (1899); Erlenmayer, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 36, S. 2525 (1903).

Der Ersatz von alkoholischem Hydroxyl durch die Aminogruppe scheint *in vitro* nicht möglich zu sein, der von phenolischem Hydroxyl im allgemeinen auch nicht. Nur drei Sonderfälle sind hier bekannt. Die Überführung der Oxy-nitrile (Cyanhydrine) durch Ammoniak in Aminonitrile,¹⁾ durch deren Verseifung dann Aminosäuren entstehen, die Bildung des β -Aminocrotonsäureesters²⁾ aus Acetessigester und Ammoniak, und die Überführung von β -Naphthol in β -Naphthylamin, die technisch angewandt wird und nur bei hoher Temperatur vor sich geht.³⁾ Aber bei allen drei Fällen liegen solche Bindungsverhältnisse vor, daß vorübergehend auch die Bildung von Umwandlungsformen mit doppelt gebundenem Sauerstoff denkbar sind. Vom Tierkörper ist es bisher nicht bekannt gewesen, daß er alkoholisches Hydroxyl aminieren kann. Auf solche Weise könnte unser Tetralylharnstoff entstanden sein. Das als Zwischenprodukt in Betracht kommende Oxydationsprodukt, das α -Tetrahydronaphthol, ist in der chemischen Literatur noch nicht bekannt, es entsteht aber bei der katalytischen Reduktion von α -Naphthol.⁴⁾ Seine Bildung im Organismus ist nicht unwahrscheinlich. Tetralin neigt zur Autoxydation. Diese von Weger⁵⁾ u. a. gemachte Beobachtung hat der eine von uns (Schroeter) durch seine technischen Erfahrungen bestätigt gefunden. Vielleicht beruht sie darauf, daß das Tetrahydronaphthalin zu den Desmotropiekörpern gehört entsprechend folgenden Formulierungen:



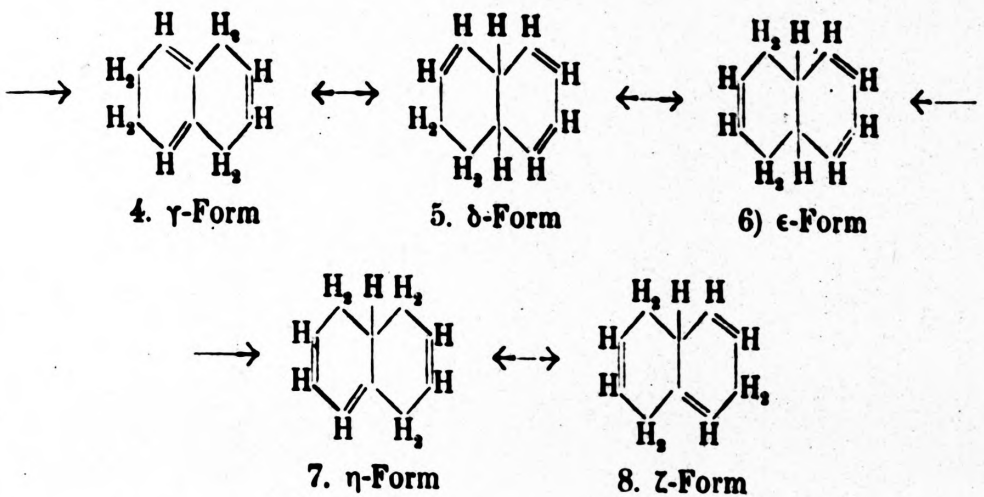
¹⁾ Meyer und Jacobsen, 2. Aufl., I, Bd. 2, S. 732 (1913).

²⁾ Meyer-Jacobsen, 2. Aufl., I, Bd. 2, S. 774 (1913).

³⁾ Badische Anilin- und Soda-Fabrik, D. R. P. Nr. 117, S. 471; vgl. auch Bucherersche Reaktion, z. B. H. Franzen und Kempf, Ber. d. chem. Ges., Bd. 50, S. 101 (1917).

⁴⁾ Privatmitteilung von G. Schroeter.

⁵⁾ Ber., Bd. 36, S. 309 (1913).



Wahrscheinlich sind die Formen Nr. 2—8 sehr labil und gleiten leicht wieder in die stabile, rein aromatische Form 1 hinüber. Dem würde entsprechen, daß die Autoxydation, die nur aus der α - bis ζ -Form heraus leicht erklärbar ist, auch nur in geringem Grade vor sich geht. Ferner würde damit im Einklang stehen, daß der im Tierkörper gebildete α -Tetrahylnharnstoff optisch inaktiv ist. Ebenso wie der Kohlenwasserstoff könnte das α -Hydroxyl- und das α -Harnstoffderivat in desmotropen Formen auftreten; solche Bindungsverschiebungen beim Übergang in die stabile Form würden die leichte Racemisierung erklären. Möglich ist aber auch, daß die aktiven Harnstoffe an und für sich sehr leicht racemisiert werden. Das ihnen zugrunde liegende α -Tetrahydronaphthylamin ist bisher noch nicht in seine optischen Komponenten zu spalten versucht worden. Wir werden es nachholen, so wie uns größere Mengen zur Verfügung stehen. Das α -Tetrahydronaphthylamin haben Cloetta und Waser¹⁾ in seine optischen Komponenten gespalten und sie, sowie verschiedene N-Acyl- und N-Alkylderivate der pharmakologischen Prüfung unterworfen. Auffallenderweise zeigten die d- und l-Formen sowohl untereinander als auch im Vergleich mit der dl-Form völlig gleiche Wirkung. Daß im Tierkörper eine racemische Verbindung entsteht, ist bisher allein von der Harnpentose bekannt, die Neuberg²⁾ als dl-Arabinose identifiziert hat.

¹⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Physiol., Bd. 73, S. 398, 481 (1913).

²⁾ Chem. Ber., Bd. 33, S. 2243 (1900).

Während bei der Knoop'schen Reaktion im Organismus substituierte Acetamide entstehen, haben wir einen substituierten Harnstoff gebildet gefunden. Nach Alkylharnstoffen ist vor vielen Jahren vergeblich gefahndet worden¹⁾ in der Hoffnung, die Beteiligung der Cyansäure bei der Bildung des Harnstoffs zu beweisen; nach Zufuhr von Alkylaminen sollten die entsprechenden Alkylharnstoffe entstehen; das war aber nicht der Fall. Heute wissen wir, daß die Amine in der Regel in die Säure mit gleicher Kohlenstoffzahl übergehen.²⁾ Eine Überführung der Amino- in die Ureidogruppe ist bis heute einwandfrei nur von Dakin³⁾ und Weiland⁴⁾ beobachtet worden. Ersterer fand, daß nach intravenöser Injektion von dl-Phenylalanin an Katzen die Ureidosäure aus dem Harn spontan auskristallisierte, letzterer erhielt die Ureidosäure des Tyrosins. Diejenigen Reaktionen, durch die Harnstoff aus Arginin,⁵⁾ Methylhydantoin bei der Fäulnis von Kreatin⁶⁾ und die ϵ -Ureidocaprinsäure aus der entsprechenden ϵ -Guanidosäure⁷⁾ entstehen, gehören nicht hierher, denn bei ihnen ist der Harnstoffrest aus dem Guanidinkern durch hydrolytische Desaminierung entstanden.

Man könnte sich die Bildung unseres racemischen Tetralylharnstoffs auch so zustande kommen denken, daß sich Harnstoff an die Doppelbindung des natürlich inaktiven 1,2-Dihydronaphthalins anlagert. Wir haben daher dieses verfüttert, aber keine Spur Tetralylharnstoff, dagegen eine Reihe anderer Produkte erhalten. Wir werden den Versuch wiederholen, halten jedoch schon heute diesen Kohlenwasserstoff nicht für ein wahrscheinliches Zwischenprodukt bei der Entstehung des Tetralylharnstoffs. Weitere Versuche, die den Mechanismus der Reaktion aufklären sollen, sind im Gange.

¹⁾ Schiff, Schmiedeberg, Salkowski zit. nach Röhmann, *Biochemie*, S. 341.

²⁾ Dakin, *Oxydations and reductions*, London 1912, S. 106.

³⁾ *Journ. biol. Chem.*, Bd. 6, S. 235 (1909).

⁴⁾ *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 30, S. 385 (1912).

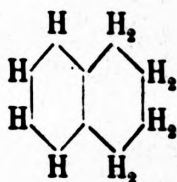
⁵⁾ Kossel und Dakin, *Diese Zeitschr.*, Bd. 41, S. 321 (1904); Bd. 42, S. 181 (1904).

⁶⁾ Ackermann, *Zeitschr. f. Biol.*, Bd. 63, S. 81 (1913).

⁷⁾ Thomas und Goerne, *Diese Zeitschr.*, Bd. 92, S. 163 (1914).

In dem besonderen Fall des Naphthalinrings ist übrigens *in vitro* die direkte Einführung der Aminogruppe Sachs¹⁾ mit Natriumamid gelungen. Er verschmolz Naphthole und Naphthylamine damit, unter Wasserstoffentwicklung trat die Aminogruppe in den Ring, mit Vorliebe in die α -Stellung. Bei Verschmelzen von Naphthalin mit Natriumamid bei Gegenwart von Phenol erhielt Sachs α -Naphthylamin und 1,5-Naphthylendiamin, hier unter gleichzeitiger Reduktion des Phenols zum Benzol.

Experimenteller Teil.



Tetralin wurde neben reichlich Fleisch in Gelatine kapseln Hunden 8 Tage lang gereicht, im Tag auf 1 kg 0,1—0,26 g. Insgesamt wurden so im ersten Versuch 72 g, in einem weiteren Versuch 85 g verfüttert. Da die Tiere gegen Schluß an starkem Durchfall litten, ist der Urin nicht ganz frei von Kot zu erhalten gewesen, er roch deutlich nach unverändertem Tetralin (aus dem beigemengten Kot?) und war so dunkel wie ein Carbolharn. Der gesammelte gemischte unverdünnte Harn je einer Versuchsreihe (80 Lit.) wurde mit Phosphorsäure schwach angesäuert und in Portionen je 2 Tage lang mit Essigester extrahiert (Lindscher Apparat). Die vereinigten Essigesterextrakte (2¹/₂ Lit.) wurden durch Filtration vom auskrystallisierten Harnstoff befreit, im Vakuum bis zum Sirup eingedunstet, dieser dreimal mit Chloroform ausgekocht und die Auszüge von dem beim Erkalten wiederum auskrystallisierenden Harnstoff abgetrennt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden dann nacheinander mit Sodalösung zur Entfernung der Säuren,²⁾ mit Kalilauge zur Entfernung der Phenole²⁾ und mit Wasser gewaschen, bis dieses wieder neutral reagierte,

¹⁾ Ber. d. chem. Gesellsch., Bd. 39, S. 3013 (1906).

²⁾ Die Aufarbeitung dieser Fraktionen ist noch im Gange.

mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und mit reichlich Petroläther versetzt, wobei ein Niederschlag (0,76 g) entstand. Schmelzpunkt 190—196°. Aus wässrigem Alkohol mit Tierkohle umkrystallisiert wurden erhalten:

1. Fraktion 0,37 g Schmelzpunkt 210° weiß
2. „ 0,13 g „ 205° gelblich.

Der Harn der ersten Fütterungsreihe war in ähnlicher Weise aufgearbeitet worden mit dem Unterschied, daß bereits der Essigesterextrakt mit Soda und Lauge gewaschen worden war und erst aus dem so gereinigten Essigesterextrakt der Chloroformauszug bereitet wurde. Die rohe Ausbeute an dergleichen Substanz betrug 4,45 g, woraus durch Umkrystallisation aus 96%igem, darauf aus mit Wasser verdünntem Alkohol erhalten wurden:

1. Fraktion 2,37 g Schmelzpunkt 210,5° rein weiß
2. „ 1,30 g „ 210,5° gelblich
3. „ 0,47 g „ 208° „

Zur Analyse¹⁾ diente obige 1. Fraktion vom Schmelzpunkt 210,5°, getrocknet bei 80° im Vakuum über P₂O₅; 39,70 mg gaben 101,7 mg CO₂ und 26,6 mg H₂O; 41,49 mg gaben 106,0 mg CO₂ und 26,9 mg H₂O; 5,490 mg gaben 0,76 ccm N 20° 719 mm; 38,21 mg gaben 5,25 ccm N 21° 721 mm

gef.:	69,85 C	7,50 H	14,88 N
	69,68 C	7,26 H	14,75 N

für C₁₁H₁₄ON₂ ber.: 69,44 C 7,42 H 14,74 N.

Die Harnsubstanz war ziemlich löslich in Essigester, Chloroform und kaltem Alkohol, leicht in heißem, wenig in Aceton, unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol und Wasser. Aus wässrigem Alkohol krystallisiert sie in derben glänzenden Nadeln.

Sie ist unlöslich in wässrigen Alkalien; von ²/₁ n-Baryt in methylalkoholischer Lösung wird sie während 7stündigen Kochens nicht verändert. In kalter konzentrierter Essigsäure und Salzsäure löst sie sich auf und kann daraus mit Natronlauge unverändert wieder ausgefällt werden. Beim Erwärmen der sauren Lösung zersetzt sie sich sofort unter Abscheidung

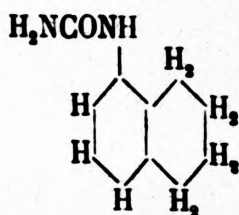
¹⁾ Die Mikro-Analysen verdanken wir Herrn Dr. Weil-München.

eines nach Tetralin riechenden, Brom verbrauchenden Öls. Die aus dem Harn isolierte Substanz war optisch-inaktiv.¹⁾

Obige Elementarformel paßt auf ein Harnstoffderivat des Tetralins; vier sind theoretisch möglich.

Zur Aufklärung der Konstitution kam bei den geringen Mengen Substanz nur ein Vergleich mit den synthetisch herzustellenden Harnstoffderivaten in Frage, da weder diese, noch zugängliche Abbauprodukte in der Literatur beschrieben sind. Die ar- α -, ar- β und ac- β substituierten Harnstoffe, die bisher noch nicht beschrieben und eigens dafür hergestellt worden sind, erwiesen sich, durch Verhalten, Schmelzpunkt und die Mischprobe, als nicht identisch mit dem Harnkörper.

ar- α -Tetrahydronaphthylharnstoff.



3,7 g des salzsauren Amin wurden in 25 ccm Wasser warm gelöst, das klare abgekühlte Filtrat mit einer Lösung von 1,8 g Kaliumcyanat in 5 ccm Wasser vermischt. Unter Erwärmung scheidet sich sofort ein Öl aus, das rasch erstarrt. Nach zweistündigem Stehen wird abgesaugt, mit 100 ccm Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 4,35 g, während die Theorie nur 3,8 g zuläßt. Das Produkt wird aus 125 ccm 99%igem Alkohol umkrystallisiert; beim Erkalten scheiden sich 2,0 g farbloser quadratischer Blättchen aus.

Zur Analyse wurde bei 80° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. 0,1514 g geben 0,3866 g CO_2 und 0,0975 g H_2O ; 0,1002 g verbrauchen 10,40 ccm $\frac{1}{10}$ n-Säure.

Gef.: 69,68% C 7,21% H 14,53% N

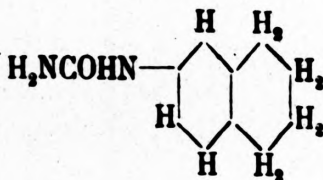
Für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_2$. Ber: 69,44% C 7,42% H 14,74% N.

Der Harnstoff erweicht bei 198° und schmilzt unscharf bei ungefähr 206° (rasch erhitzt bei 212°). Nochmaliges Um-

¹⁾ Sie war nicht mit Lauge gekocht worden, sodaß Racemisierung bei der Isolierung unwahrscheinlich.

krystallisieren aus Alkohol ändert den Schmelzpunkt nicht. Er löst sich in konzentrierter Salzsäure, diese Lösung kann zum Kochen erhitzt werden, ohne daß eine ölige Abscheidung stattfindet. Die Mischung mit dem bei $210,5^{\circ}$ schmelzenden Harnstoff aus dem Harn schmilzt schon bei $198-200^{\circ}$.

ar- β -Tetrahydro-naphthylharnstoff.



3,7 g des salzsauren Amins¹⁾ werden warm in 25 ccm Wasser gelöst, filtriert und mit einer Lösung von 1,8 g Kaliumcyanat in 5 ccm Wasser versetzt. Die sofort auftretende ölige Abscheidung ist nach einstündigem Stehen noch nicht erstarrt, auch nicht, nachdem das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde im kochenden Wasserbad erhitzt worden war; das Öl wird durch 20 ccm 94%igen Alkohol in Lösung gebracht und darauf das Gemisch weitere 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich wieder ein farbloses Öl aus, das aber nun in der Kälte allmählich erstarrt. Nach 14 stündigem Stehen im Eisschrank wird abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (3,1 g) wird aus 100 ccm 94%igen Alkohol umkrystallisiert, worin es sich in der Siedehitze klar löste. Beim Erkalten fielen 0,27 g haarfeine weiße Nadelchen aus, die das Filtrieren sehr erschwerten. Sie sind bei 245° noch unverändert, verbrennen mit rußender Flamme ohne Aschenrückstand und enthalten 9,24% N. Der Bitetraalylharnstoff (C₁₀H₁₂N)₂CO verlangt 8,75% N.

Das alkoholische Filtrat wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol auf dem Wasserbad verjagt und die auf 100 ccm gebrachte Lösung der Krystallisation im Eisschrank überlassen; der aus feinen Nadeln bestehende Niederschlag wurde abgesaugt und aus 700 ccm kochendem Wasser umkrystallisiert.

Zur Analyse wurde bei 100° im Vakuum über P₂O₅ ge-

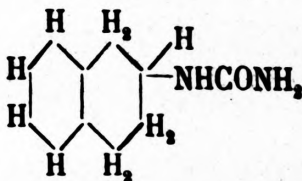
¹⁾ Durch Reduktion von Nitrotetralin erhalten (G. Schroeter).

trocknet; 0,1503 g gaben 0,3829 g CO_2 und 0,1004 g H_2O ; 0,0767 g verbrauchen 7,95 ccm $\frac{1}{10}$ -n-Säure.

Gef.: 69,52% C 7,47% H 14,51% N
Für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_2$. Ber.: 69,44% C 7,42% H 14,74% N.

Der Harnstoff schmilzt bei 134° unter Zersetzung; er verschmiert beim Einrühren in kalte konzentrierte Salzsäure, löst sich beim Erwärmen mit viel Säure, beim Erkalten krystallisieren weiße Nadeln.

ac- β -Tetrahydronaphthylharnstoff.



3,7 g des salzsauren Amins werden in 25 ccm Wasser warm gelöst, filtriert und mit einer Lösung von 1,8 g Kaliumcyanat in 5 ccm Wasser vermischt, beim Abkühlen und Reiben entsteht ein in kurzen Nadeln krystallisierender Niederschlag, von dem nach 4 Stunden abgesaugt wird. Da die Ausbeute an diesem unscharf bei 170° schmelzenden Produkt nur 0,8 g betrug, wurde das Filtrat noch eine Stunde im kochenden Wasserbad gehalten, wobei sich reichlich weiße Nadeln abschieden. Nach kurzem Stehen in der Kälte wurde abgesaugt und bei 100° getrocknet. Ausbeute 2,6 g, Schmelzpunkt 180 bis 182° . Nach einmaligem Umkrystallisieren aus 50 ccm 99%igen Alkohols, in dem das Produkt in der Wärme sehr leicht, in der Kälte wenig löslich ist, schmilzt es scharf bei 183° .

Zur Analyse wurde bei 80° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. 0,1619 g gaben 0,4140 g CO_2 und 0,1095 g H_2O ; 0,1200 g verbrauchen 12,60 ccm $\frac{1}{10}$ -n-Säure.

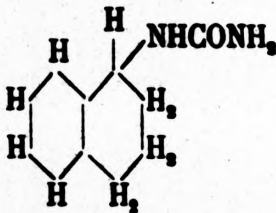
Gef.: 69,79% C 7,57% H 14,70% N
Für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_2$. Ber.: 69,44% C 7,42% H 14,74% N.

Der Harnstoff löst sich in kalter konzentrierter Salzsäure unter anfänglicher öliger Verschmierung, dann fällt eine Gallerte; beim Erwärmen tritt klare Lösung ein, beim Abkühlen erfolgt darauf die Abscheidung feiner weißer Nadelchen.

Die Mischung mit dem im Verfütterungsversuch erhaltenen Harnstoff sintert schon bei 160° und schmilzt ganz unscharf bei 185—190°.

Mit diesen drei verhältnismäßig leicht zugänglichen Tetralylharnstoffen hat sich also unsere Substanz als nicht identisch erwiesen, sie konnte daher nur der ac- α -Tetralylharnstoff sein; da dieser ebenfalls noch nicht in der Literatur beschrieben ist, stellten wir ihn durch Synthese her und verglichen ihn mit unserem Harnprodukt.

ac- α -Tetrahydronaphthylharnstoff.



Das Amin ist etwas umständlich nach Bamberger¹⁾ zugänglich. 1,5 Naphthylendiamin wird mit Natrium in siedendem Amylalkohol zu 1,5 ar-, ac-Tetrahydronaphthylendiamin reduziert, die aromatische Aminogruppe diazotiert, dann reduziert und in dem so entstandenen Hydrazinderivat der Hydrazinrest durch Verkochen mit Kupfersulfat gegen Wasserstoff vertauscht. Zur Darstellung des Harnstoffs wurden in gleicher Weise Aminchlorhydrat und Kaliumcyanat in wässriger Lösung umgesetzt. Das sofort krystallinisch ausfallende Rohprodukt schmolz bei 208°, gemischt mit unserem Harnkörper bei 207°. Zur Reinigung wurde es aus 1½ Teilen gewöhnlichem Alkohol umkrystallisiert; es zeigte jetzt den Schmelzpunkt von 210,5° (korr.), die Mischung mit der Substanz aus Harn schmolz ebenfalls scharf bei 210,5°.

Der synthetische Harnstoff war rein, wie die Analyse zeigte. 0,1750 g : 22,7 ccm N, 19°, 753°.

Gef.: 14,80% N Ber.: 14,74% N.

Er zeigte gleiche Krystallform, Löslichkeitsverhältnisse und gleiches Verhalten gegen Säuren wie der Harnkörper. Das

¹⁾ Bamberger und Abrahall, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 22, S. 944 (1889); Bamberger und Lodter, ebenda, S. 958.

synthetische Produkt krystallisierte in gut ausgebildeten Prismen, war leicht löslich in heißem Alkohol; es löste sich in der Kälte in wässriger Salzsäure, beim Erwärmen fiel ein Öl, das wie Tetralin roch; mit Chloroform ausgeschüttelt Brom sofort verbrauchte.

Damit ist bewiesen, daß das Tetralin zu einem kleinen Teil in dl-ac- α -Tetrahydronaphthalinharnstoff übergeführt wird. In welchem Umfange diese Umwandlung vor sich geht, darüber sagen die beiden Fütterungsversuche nichts aus, da der Harn zur Extraktion angesäuert wurde, der Harnstoff aber bereits gegen Säuren recht empfindlich ist, wie uns erst später bekannt wurde.
