

Chromoncarbonsäuren: Chromon- $\beta$ -carbonsäure<sup>1)</sup>,  
 2-Aethoxy-Chromon- $\beta$ -carbonsäure<sup>2)</sup>,  
 3-Aethoxy-Chromon- $\beta$ -carbonsäure<sup>3)</sup>,  
 1.3-Dimethoxy-Chromon- $\beta$ -carbonsäure<sup>4)</sup>,  
 $\alpha$ -Naphtochromon- $\beta$ -carbonsäure<sup>5)</sup>.

Die Ausarbeitung der Chromongruppe wurde unternommen, sowohl um die Zugehörigkeit des Brasilin-Oxydationsproductes von Schall und Dralle zu der Chromongruppe zu beweisen, als auch, um eine künftige Synthese des Brasilins anzubahnen.

Die hier zusammengestellten Arbeiten hängen mit den Studien über das Brasilin<sup>6)</sup> aufs engste zusammen.

Bern, Universitätslaboratorium.

#### 484. M. Jaffe: Antipyrylharnstoff, ein Stoffwechselederivat des Pyramidons.

(Eingegangen am 21. Juli 1902.)

Vor einiger Zeit berichtete ich<sup>7)</sup> über einen rothen Farbstoff, der nach Darreichung von Pyramidon theils präformirt, theils in einer Vorstufe im Harn von Menschen und Hunden auftritt und sich als identisch mit der von L. Knorr beschriebenen Rubazonsäure erwies. Die Darstellung dieser Verbindung, deren Menge etwa 3 pCt. des verfütterten Pyramidons entsprach, geschah einfach in der Art, dass der frisch entleerte Urin mit Salzsäure angesäuert und in weiten, offenen Gefässen sich selbst überlassen wurde. Hierbei schied sich der Farbstoff in rothen Flocken aus, welche gesammelt und in der a. a. O. beschriebenen Weise gereinigt wurden.

Die von der Rubazonsäure abfiltrirte saure Harnflüssigkeit giebt mit Eisenchlorid eine intensiv blaviolette Reaction und enthält die Hauptmenge der Umwandelungsproducte des Pyramidons. Es gelang mir, aus denselben zunächst eine Verbindung zu isoliren, über welche

<sup>1)</sup> Diese Mittheilung.

<sup>2)</sup> David und Kostanecki, diese Berichte **35**, 2547 [1902].

<sup>3)</sup> Kostanecki, Paul und Tambor, diese Berichte **34**, 2475 [1901].

<sup>4)</sup> Kostanecki und de Ruijter de Wildt, diese Berichte **35**, 861 [1902].

<sup>5)</sup> Kostanecki und Froemsdorff, diese Berichte **35**, 859 [1902].

<sup>6)</sup> Feuerstein und Kostanecki, diese Berichte **32**, 1024 [1899]; Kostanecki und Lampe, diese Berichte **35**, 1667 [1902]; Bollina, Kostanecki und Tambor, diese Berichte **35**, 1675 [1902]; Kostanecki und Paul, diese Berichte **35**, 2608 [1902].

<sup>7)</sup> Diese Berichte **34**, 2737 [1901].

ich bereits an einem anderen Orte<sup>1)</sup> eine kurze Mittheilung veröffentlicht habe, und welche ich mit grosser Wahrscheinlichkeit als Antipyrilharnstoff ansprechen konnte.

Eine erneute Untersuchung des Productes hat diese Annahme bestätigt und die Identität mit dem von L. Knorr auf synthetischem Wege erhaltenen Antipyrilharnstoff mit Sicherheit nachgewiesen.

Die Abscheidung aus dem Harn geschah nach folgendem Verfahren, welches zugleich für die Gewinnung der übrigen Stoffwechsel-derivate des Pyramidons geeignet schien.

Die in einer längeren Fütterungsperiode (ca. 100 g Pyramidon) gesammelten, von der Rubazonsäure getrennten, salzsauren Filtrate wurden mit Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht, bei gelinder Wärme auf dem Wasserbade bis zum dünnen Syrup eingedampft, von dem auskrystallisirten Kochsalz abgegossen, noch warm mit dem vierfachen Volumen einer Mischung gleicher Theile Alkohol und Aether vermengt und unter öfterem Umrühren mehrere Tage stehen gelassen. Nach dem Abgiessen der Lösung wird der Rückstand von Neuem mit dem 4—5-fachen Volumen der Alkohol-Aether-Mischung behandelt und dieses Verfahren noch einmal wiederholt. In dieser Weise erhält man einen dunkelbraun gefärbten, mit Krystallen durchsetzten, wässrigen Syrup (A) und eine ebenfalls noch stark gefärbte, alkoholisch-ätherische Lösung (B). Der Erstere zeigt nach Entfärbung durch Thierkohle intensive Linksdrehung der Polarisationssebene und enthält grössere Mengen einer gepaarten Glykuronsäure, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist.

Die Lösung B, in welche die mit Eisenchlorid sich violett färbenden Producte nahezu vollständig übergegangen sind, wurde folgendermaassen weiter verarbeitet: Nach dem Abdestilliren des Alkohol-Aethers wurde die rückständige, grösstentheils aus Harnstoff bestehende Krystallmasse in viel Wasser gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure bis zu einem Gehalt von 5 pCt. angesäuert und mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag mit 5-procentiger Schwefelsäure sorgfältig ausgewaschen, alsdann in der üblichen Weise durch schwaches Erwärmen mit Baryumhydrat zerlegt und aus dem Filtrat durch Einleiten von Kohlensäure der Baryumüberschuss entfernt. Die vom Baryumcarbonat abfiltrirte Lösung war nur noch schwach gefärbt und wurde im Vacuum bei 35—40° bis zum dünnen Syrup eingeengt, der im Vacuum alsbald zu einer farblosen Krystallmasse erstarrte. Die von den Krystallen abgesaugte Mutterlauge ergab bei weiterer Concentration noch eine zweite und dritte Krystallisation, und als sich spontan nichts mehr ausschied, auf Alkoholzusatz noch einen geringen, krystallinischen Niederschlag. Die von Letzterem getrennte, in Wasser und

<sup>1)</sup> Festschrift für E. v. Leyden, 1902.

Alkohol leicht lösliche Mutterlauge reagirte mit Eisenchlorid noch intensiv violett, wurde aber bisher nicht weiter verarbeitet.

Die farblose Krystallmasse erwies sich als ein Gemenge zweier Substanzen, von welchen die eine mit Eisenchlorid violette Reaction gab, die andere ungefärbt blieb. Eine Trennung der beiden Substanzen lässt sich durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Wasser, leichter und vollständiger aber dadurch erreichen, dass die wässrige Lösung mit einem Ueberschuss von Aceton versetzt wird. Hierdurch wird fast ausschliesslich die in Aceton äusserst schwer lösliche, mit Eisenchlorid nicht reagirende Verbindung gefällt, welche dann durch Umkrystallisiren aus Wasser rein erhalten werden kann. Aus dem aceton-wässrigen Filtrat krystallisirt nach dem Einengen auf dem Wasserbade die zweite, mit Eisenchlorid sich violett färbende Verbindung aus und wird ebenfalls durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt.

I. Die durch Aceton gefällte Substanz erwies sich als Kreatin. Sie steht selbstverständlich in keiner Beziehung zum Pyramidon und stammt aus dem Kreatinin des Harns, welches bekanntlich durch Phosphorwolframsäure gefällt wird und wahrscheinlich bei der Behandlung mit Baryt theilweise in Kreatin übergeht. Die Verbindung krystallisirt in rechtwinkligen Tafeln und Prismen und giebt nach kurzem Erhitzen mit Salzsäure alle für Kreatinin charakteristischen Reactionen (Weyl'sche Reaction, Jaffe'sche Pikrinsäureprobe u. s. w.), die vor der Säurebehandlung nicht eintraten.

0.4053 g Sbst. (lufttrocken) verloren bei 105° 0.0495 g H<sub>2</sub>O. — 0.0947 g Sbst. (bei 105° getrocknet): 26.8 ccm N (24°, 759.5 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 12.08. Gef. H<sub>2</sub>O 12.20.

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 32.06. Gef. N 31.68.

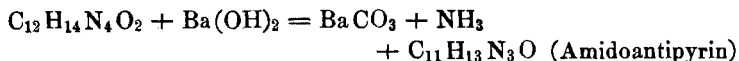
II. Die durch Aceton nicht gefällte, durch Umkrystallisiren aus Wasser von anhaftendem Kreatin befreite Substanz besitzt folgende Eigenschaften: Farblose mikroskopische Krystalle, die bei langsamer Ausscheidung aus wässriger oder alkoholischer Lösung gut ausgebildete Formen zeigen, theils langgezogene Octaëder, theils sargdeckelähnliche Prismen und verwandte Formen; bei schneller Ausscheidung mikroskopische Nadeln oder Blättchen. Sie ist in Alkohol ziemlich schwer, in Wasser leichter löslich, in Aether unlöslich. Die wässrige Lösung wird durch Eisenchlorid violett, durch Erhitzen mit Millons Reagens erst gelb, bei längerem Erhitzen roth gefärbt und setzt dann einen rothen Niederschlag ab. Der Schmelzpunkt wurde (nicht scharf) bei 247—248° gefunden. Die Substanz enthält kein Krystallwasser.

0.1626 g Sbst. (bei 105° getrocknet): 0.3459 g CO<sub>2</sub>, 0.0855 g H<sub>2</sub>O. — 0.2000 g Sbst.: 0.4305 g CO<sub>2</sub>, 0.1073 g H<sub>2</sub>O. — 0.1025 g Sbst.: 20.4 ccm N (25°, 762 mm). — 0.1454 g Sbst.: 27.4 ccm N (9°, 752 mm).

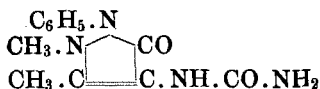
$C_{12}H_{14}N_4O_2$ . Ber. C 58.53, H 5.6, N 22.76.  
 Gef. » 58.00, 58.71, » 5.8, 5.69, » 22.26, 22.76.

Erhitzt man die Verbindung mit heiss gesättigtem Barytwasser im zugeschmolzenen Rohr auf 120—130°, so bleibt die Lösung fast völlig klar; bei 140—150° dagegen tritt Zersetzung ein; es bildet sich in der Flüssigkeit ein Niederschlag aus kohlen-saurem Baryum. Die Flüssigkeit riecht stark nach Ammoniak (identificirt durch Darstellung von Platinsalmiak), und enthält Amidoantipyryn, welches durch die von L. Knorr<sup>1)</sup> angegebene Reaction (Rothfärbung bei Zusatz von Chlorkalklösung und Natronlauge) und durch Ueberführung in das Benzylidenderivat<sup>2)</sup> nachgewiesen wurde. Zur Darstellung des Letzteren wurde das Amidoantipyryn der barythaltigen Lösung durch Schütteln mit Chloroform entzogen, nach Verdunsten des Chloroforms in Alkohol gelöst und mit einigen Tropfen Benzaldehyd versetzt. Nach Zusatz von etwas Wasser krystallisirt das Derivat in gelben, glänzenden Blättchen, welche abfiltrirt, mit 50-procentigem Alkohol, dann mit Aether gewaschen und getrocknet den Schmelzpunkt 170° (uncorr.) zeigten. (Benzylidenamidoantipyryn schmilzt nach Knorr bei 173°).

Die Verbindung zerfällt also beim Erhitzen mit Baryt in Kohlen-säure, Ammoniak und Amidoantipyryn nach folgender Gleichung:



und ist hiernach unzweifelhaft als Antipyrylharnstoff (Uramidoantipyryn) aufzufassen:



Der Antipyrylharnstoff ist zuerst von L. Knorr<sup>3)</sup> dargestellt worden. Er erhielt denselben durch Erhitzen einer wässrigen Lösung von salzsaurem Amidoantipyryn mit äquivalenten Mengen von cyansaurem Kalium und beschreibt ihn kurz als eine in Blättchen krystallisirende, in Wasser und Alkohol schwer lösliche, in Eisessig leicht lösliche Substanz vom Schmp. 245°.

Ein Vergleich des synthetischen Harnstoffes, den ich nach Knorr's Angaben darstellte, mit der aus dem Harn isolirten Verbindung ergab die völlige Identität der beiden Producte: bei langsamer Ausscheidung des Ersteren aus verdünnter Lösung erhielt ich dieselben wohlaus-

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 293.    <sup>2)</sup> L. Knorr, ibidem.

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 293.

gebildeten Krystallformen, die ich oben beschrieben habe. Die geringe Differenz unserer Angaben in Betreff des Schmelzpunktes dürfte um so weniger in's Gewicht fallen, als derselbe in beiden Fällen kein scharfer ist.

Die quantitativen Verhältnisse, welche bei der Entstehung des Antipyrylharnstoffes nach Pyramidonfütterung in Betracht kommen, lassen sich vor der Hand nicht mit Sicherheit beurtheilen. Ich erhielt aus den drei Alkohol-Aether-Auszügen des Harns im Ganzen etwa 6 g, also eine Ausbeute von ca. 6 pCt.; sehr wahrscheinlich sind indessen die thatsächlich entstehenden Mengen erheblich grösser; die von mir bisher benutzte Darstellungsmethode giebt sicher keine erschöpfende Ausbeute, da, abgesehen von anderweitigen Verlusten, die Fällung der Verbindung durch Phosphorwolframsäure keine vollständige ist.

Die Entstehung von Antipyrylharnstoff aus dem in den Organismus aufgenommenen Pyramidon setzt ebenso, wie es bei der Bildung der Rubazonsäure der Fall ist, einen Entmethylierungsvorgang voraus, der allerdings nicht so weit geht wie bei jener und nur die beiden am Amidostickstoff des Pyramidons befindlichen Methylgruppen betrifft, welche wohl durch Oxydation eliminirt werden; an die somit regenerirte Amidogruppe lagert sich dann der Atomcomplex CONH an. Der Antipyrylharnstoff stellt daher ein Analogon dar der längst bekannten Uramidosäuren, welche nach Darreichung von Sarkosin, Taurin und anderen Amidosäuren entstehen.

Ueber andere Umwandlungsproducte des Pyramidons, welche neben Rubazonsäure und Antipyrylharnstoff im Harn enthalten sind, namentlich über die oben erwähnte gepaarte Glykuronsäure, hoffe ich binnen Kurzem berichten zu können. Es erübrigt nur noch hinzuzufügen, dass es mir niemals gelungen ist, unverändertes Pyramidon im Urin nachzuweisen, obgleich ich die verschiedensten Ausschüttelungs- und Fällungs-Methoden in dieser Absicht versuchte.

Königsberg i. Pr. Universitätslaboratorium für medicin. Chemie.

---