

Zur Frage über die Constitution des Carbonyl-*o*- Amidophenols

von

O. Gressly und M. Nencki.

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1890.)

Dieser Körper, auch Oxycarbamidophenol,¹ Oxymethenylamidophenol² genannt, wurde zuerst von E. Grönvik³ durch

Destillation von Oxyphenylurethan $\text{CO} \begin{cases} \text{NHC}_6\text{H}_4\text{OH} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{cases}$ dargestellt

und unter dem Namen *o*-Oxycarbanil beschrieben. Man kann ihn leicht erhalten durch Zusammenschmelzen von salzsauerm *o*-Amidophenol mit Harnstoff bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung und Umkrystallisiren der Schmelze aus angesäuertem Wasser oder noch besser nach der Vorschrift von R. Schmitt durch Einwirkung von Phosgen gas auf trockenes, in Benzol oder Chloroform gelöstes Amidophenol.

Wird das Carbonyl-*o*-Amidophenol mit der äquivalenten Menge Kali in alkoholischer Lösung mit Jodäthyl einige Zeit am Rückflusskühler gekocht, so fällt durch Wasserzusatz der Äthyl-

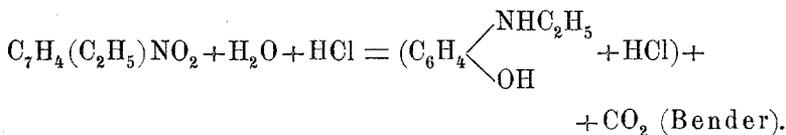
ester von der Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{NC}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \end{cases} \text{CO}$ anfangs als Öl,

das in der Kälte krystallinisch erstarrt, aus. Schmelzpunkt 29°. Bei 100° im Rohr mit concentrirter Salzsäure erhitzt, bleibt dieser Ester unverändert, bei 180° dagegen geht er unter Aufnahme von Wasser glatt in Kohlensäure und das Chlorhydrat des Äthyl-*o*-Amidophenols über, entsprechend der Gleichung:

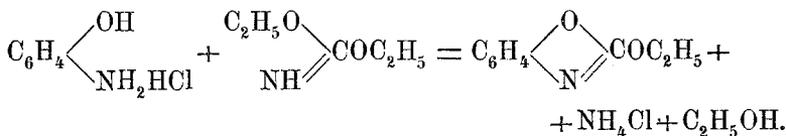
¹ Kalkhoff, Berl. chem. Ber. 1883, S. 1828.

² Sandmeyer, Berl. chem. Ber. 1886, S. 2655.

³ Bull. soc. chim. 1876, T. 25, p. 177.



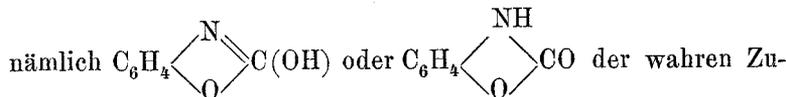
Durch Einwirkung von Imidokohlensäureester auf salzsaures *o*-Amidophenol erhielt Sandmeyer einen dem oben beschriebenen isomeren Ester nach der Gleichung:



Der Ester $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{COC}_2\text{H}_5 \\ \text{COC}_2\text{H}_5 \end{array}$ ist ein eigenthümlich riechendes, bei 225—230° siedendes Öl. Übergießt man es mit etwa dem gleichen Volumen concentrirter Salzsäure, so entweichen bei geringem Erwärmen Ströme von Chloräthyl und nach dem Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einem Brei von Krystallnadeln des Carbonyl-*o*-Amidophenols, Schmelzpunkt 137°.

Das Carbonyl-*o*-Amidophenol bildet also zwei isomere Äther analog dem Carbostyryl und dem Isatin, von welchen auch zwei isomere Äther existiren, in denen das Äthyl einmal am Stickstoff, das andere Mal am Sauerstoff sitzt.

Welche von den beiden möglichen Constitutionsformeln,

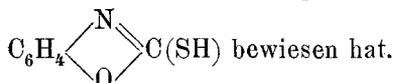


Die von Kalckhoff aufgestellte Lactimformel wurde von Sandmeyer bevorzugt. Für die Lactamformel von Bender trat neuerdings ein Schüler R. Schmitt's, St. v. Chełmicki² auf,

¹ Berl. chem. Ber. 1886. S. 2951.

² Berl. chem. Ber. 1887, S. 177.

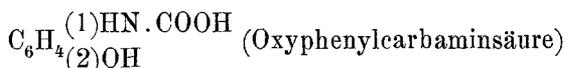
welcher, beiläufig gesagt, für das dem Carbonylamidophenol analoge Thiocarbamidophenol die mercaptanartige Formel



Bei den vielfachen Anregungen, welche die medicinische Chemie von der reinen erfährt, hielten wir es für wünschenswerth, die nicht gerade häufige Gelegenheit zu benutzen, einmal der reinen Chemie einen Freundschaftsdienst zu erweisen und auf physiologischem Wege einen Beweis zu Gunsten der einen oder der anderen Formel zu bringen.

Durch die schönen Untersuchungen von Jaffé und Hilbert,¹ sowie Mörner² über das Verhalten des Acetanilids (Antifebrin) im Organismus wissen wir darüber Folgendes:

Die Umwandlung des Acetanilids ist bei Herbivoren und Carnivoren verschieden. *a)* Bei Kaninchen wird es unter vollständiger Eliminirung der Acetylgruppe zu Paraamidophenol oxydirt. *b)* Bei Hunden dagegen geht nur ein kleiner Theil in Paraamidophenol über. Der Hauptsache nach geschieht die Umsetzung derart, dass unter gleichzeitiger Oxydation des Anilinrestes zu Orthoamidophenol und der Acetylgruppe zu COOH, zunächst eine Verbindung entsteht von der Zusammensetzung:



welche allerdings in freiem Zustande aus dem Harne nicht isolirt worden ist, da sie höchst wahrscheinlich in freiem Zustande nicht beständig, unter Abspaltung von Wasser sofort in ihr Anhydrid — das Carbonylamidophenol (Orthoxycarbanil) — übergeht. Das Letztere lässt sich aus den mit Salzsäure erhitzten Harnextracten in grossen Mengen isoliren. Das Paraamidophenol und die Oxyphenylcarbaminsäure werden bei Kaninchen und Hunden in Form ihrer Ätherschwefelsäuren: $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ und $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ oder mit Glycuronsäure gepaart, ausgeschieden

¹ Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 295.

² Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 13, S. 12.

(Jaffé und Hilbert). *c*) Nach Einführen von Acetanilid in den menschlichen Körper wird ein Theil des Mittels zu Acetylparaamidophenol $C_6H_4 \cdot NH \cdot COCH_3$ oxydirt und ebenfalls als Ätherschwefelsäure ausgeschieden (Mörner).

Bekanntlich werden aromatische Substanzen, wenn sie eine Carboxylgruppe enthalten, aus dem Thierkörper entweder unverändert, oder mit Glykocoll gepaart ausgeschieden. Die Homologen des Benzols, aromatische Alkohole, Aldehyde und Säuren werden in der Seitenkette oxydirt und ebenfalls als Carbonsäuren ausgeschieden. Hydroxylierte Verbindungen, zumal wenn sie kein Carboxyl enthalten, also namentlich Phenole, verlassen den Organismus, sei es als Ätherschwefelsäuren oder Paarlinge der Glykouronsäure. Enthält ein Körper weder Carboxyl noch Hydroxyl und findet keine Oxydation der Seitenkette statt, so wird ein Wasserstoff im Benzolkern hydroxyliert, z. B. Benzol wird im Organismus zu Phenol, Indol zu Indoxyl ($C_8H_6N(OH)$), Campher $C_{16}H_{16}O$ zu Campherol $C_{16}H_{15}O(OH)$ oxydirt. Es war daher zu erwarten, dass wenn dem Carbonyl-*o*.

Amidophenol die Formel $C_6H_4 \begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{array} C(OH)$ zukommt, dasselbe,

weil ein Hydroxyl vorhanden, im Organismus nicht weiter oxydirt, sondern mit Schwefelsäure oder Glykouronsäure gepaart ausgeschieden werde. Ist dagegen die Formel von Bender und

Chelmicki $\left(C_6H_4 \begin{array}{c} NH \\ \diagdown O \diagup \end{array} CO \right)$ die richtige, so muss ein Wasser-

stoff im Benzolkern hydroxyliert werden, und es war zu erwarten, dass nach Eingabe des Carbonyl-*o*-Amidophenols eine Ver-

bindung von der Zusammensetzung $C_6(OH)H_3 \begin{array}{c} NH \\ \diagdown O \diagup \end{array} CO$ im Orga-

nismus entstehen wird.

Die an Kaninchen und Hunden angestellten Versuche haben zu Gunsten der Formel von Bender und Chelmicki entschieden.

Carbonyl-*o*-Amidophenol hat eine starke toxische Wirkung. Es sollen an einem andern Orte unsere Versuche hierüber aus-

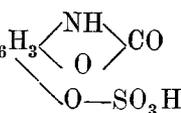
fürlich beschrieben werden. Bei Kaninchen durften tägliche Dosen von 1 g, die wir ihnen in Portionen von 0·2—0·3 g im Laufe des Tages in den Magen injicirten, nicht überschritten werden. Ein mittelgrosser Hund von 12 kg Körpergewicht vertrug 2—3 g pro die, ebenfalls in refracta dosi. Nachdem wir etwa 6 g des reinen, bei 137° schmelzenden Carbonyl-*o*-Amidophenols¹ an Kaninchen und eine ebensolche Menge an den Hund verfüttert hatten, wurde der jedesmal frisch zum Syrup eingedampfte Harn vereint, mit soviel reiner Salzsäure versetzt, dass die Flüssigkeit 10% HCl enthielt und etwa eine Stunde am Rückflusskühler auf dem Sandbade gekocht. Dieses Verfahren bezweckte nach dem Vorgange von Jaffé und Hilbert die Spaltung der Ätherschwefelsäure, respective Glykouronsäureverbindung des Carbonylamidophenols oder des etwa entstandenen Oxydationsproductes. Nach dem Erkalten wurde die salzsaure Lösung mit Äther ausgeschüttelt, der Rückstand nach Trennung der Ätherschicht mit Alkali übersättigt und von Neuem mit Äther extrahirt. Wir erhielten so zwei Ätherauszüge aus saurem und alkalischem Harn. Beide Extracte hinterliessen nach Abdestilliren des Äthers eine und dieselbe Substanz mit dem Unterschiede, dass aus der alkalischen Lösung durch Äther nur noch wenig davon aufgenommen wurde. Der Körper hatte folgende Eigenschaften:

Nach Abdestilliren des Äthers hinterbleibt er in gelblichen, an der Wand haftenden Krystallkrusten. In kaltem Wasser ist er kaum löslich, leichter in kochendem und wird zweckmässig durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt, wobei er sich beim Erkalten als feines Krystallpulver absetzt, das unter dem Mikroskope aus Aggregaten kleiner, spitzer, rhombischer Prismen besteht. In Alkohol und wässrigen Alkalien ist er leicht löslich, aus letzterer Lösung wird er durch Säuren gefällt. In Äther ist er weniger löslich. In concentrirter Schwefelsäure löst er sich ohne Veränderung und wird durch Wasserzusatz daraus gefällt. Im Capillarröhrchen erhitzt, schmilzt er nicht, beginnt aber bei 250° sich zu bräunen und ist bei etwa 265° unter Schwärzung

¹ Ich verdanke dieses Präparat, sowie auch das Meta- und Paracarbonylamidophenol der Liebenswürdigkeit meines Freundes Dr. C. Kolbe, Inhaber der Salicylsäurefabrik in Radebeul bei Dresden. N.

völlig zersetzt. Sehr charakteristisch ist das Verhalten dieser Substanz gegen wässrige Chlorkalklösung oder Millonsches Reagens. Neutrale wässrige oder alkoholische Lösungen des Körpers geben mit Chlorkalk eine schöne rothe, mit Millonschem Reagens eine purpurrothe Färbung, wobei nach kurzer Zeit sich ein rother Niederschlag bildet. Beide Reactionen sind sehr empfindlich und treten schon in der Kälte ein, wesshalb auch Harn nach Eingabe von Carbonyl-*o*-Amidophenol diese Farbenreaction ebenfalls zeigt. Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung der Substanz anfangs grünlich. Die Farbe wird aber bald schmutzigbraun und nach kurzer Zeit setzt sich ein brauner Niederschlag ab. Alle diese Farbenreactionen bleiben aus bei Gegenwart von Mineralsäuren.

Wie die Elementaranalysen ergaben, ist der Körper nach der Formel $C_7H_5NO_3$ zusammengesetzt und durch Hydroxylierung des verfütterten Carbonyl-*o*-Amidophenols entstanden, wesshalb wir ihn Carbonylorthooxyamidophenol nennen wollen. Es ist auch leicht einzusehen, warum wir, von den vielen Bezeichnungen für den verfütterten Körper den Namen Carbonyl-*o*-Amidophenol vorgezogen haben.

Das Carbonyl-*o*-Oxyamidophenol wird vom Thierkörper hauptsächlich als Ätherschwefelsäure = C_6H_3  CO
 $O-SO_3H$

ausgeschieden. So enthielt der Kaninchenharn nach Eingabe des Carbonyl-*o*-Amidophenols in 100 cm^3 nur 0.0018 g SO_4H_2 der Salze und 0.1940 g Ätherschwefelsäure. Ein geringer Theil geht vielleicht als Glykouronsäurepaarling über, da der Harn, wenn auch wenig, so doch deutlich nach Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirte. Unverändertes Carbonyl-*o*-Amidophenol haben wir weder im Hunde- noch im Kaninchenharn auffinden können, auch dann nicht, als wir versuchsweise den eingedampften Harn in der Kälte mit etwas HCl ansäuerten und mit Äther extrahirten. Der abdestillirte Äther hinterliess nur minimale Mengen eines harzigen Rückstandes.

Nachdem der Körper durch qualitative Proben als schwefel- und chlorfrei sich erwies, wurde behufs der Elementaranalyse das aus Äther abgeschiedene und mit kaltem Wasser gut ausge-

waschene Product zweimal aus heissem Wasser, das erste Mal unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt. Der Körper krystallisirt wasserfrei. Die lufttrockene Substanz verliert über SO_4H_2 oder bei 110° nichts mehr an Gewicht.

0.189 g der so aus Kaninchenharn erhaltenen Substanz gaben 0.3826 g CO_2 und 0.0624 g H_2O oder 55.20% C und 3.66% H.

0.1969 g des gleichen Präparates gaben bei der volumetrischen Stickstoffbestimmung im Zulkowski'schen Apparate 17.3 cm^3 Ngas bei 18.2° T und 714 mm Bst, entsprechend 9.55% N.

0.2318 g der auf gleiche Weise aus Hundeharn dargestellten Substanz gaben 0.4698 g CO_2 und 0.0776 g H_2O oder 55.27% C und 3.71% H.

Versuch	Die Formel $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$ verlangt
C 55.20% und 55.27%	C 55.62%
H 3.66 " 3.71	H 3.31
N 9.55 " "	N 9.27

Zu bemerken wäre noch, dass die Ausbeute an Carbonyl-*o*-Oxyamidophenol aus dem Kaninchenharn relativ eine grössere war. Der Grund hievon liegt vielleicht darin, dass von den Kaninchen dieser Körper fast nur als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird, während im Hundeorganismus mehr die Glykouronsäureverbindung gebildet wird. Wenigstens reducirte der Hundeharn stärker alkalische Kupferlösung als wie der des Kaninchens und es ist bekannt, dass die Paarlinge der Glykouronsäure durch Mineralsäuren schwieriger zerlegt werden als wie die Ätherschwefelsäuren. Nach Fütterung von Thieren mit Meta- und Paracarbonylamidophenol, die bei Weitem nicht so giftig wie die Orthoverbindung sind, haben wir bei gleicher Behandlung des Harns aus den Ätherextracten neben wenig Harz nur Spuren von Krystallen erhalten. Die Versuche hieüber sind jedoch nicht abgeschlossen, und wir werden auch auf chemischem Wege die Constitution der beiden Isomeren zu ermitteln suchen.