

## SUR LES ACIDES DE L'URINE DE JUMENT GRAVIDE\*

par

E. LEDERER ET J. POLONSKY

*Institut de Biologie physico-chimique, Paris (France)*

Au cours de notre étude de la composition du castoréum (glandes à parfum du Castor canadien, *Castor fiber*) nous avons constaté que beaucoup de constituants de cette drogue animale avaient été auparavant isolés de l'urine des Vertébrés. Ceci nous a conduit à penser que le Castor dépose dans ses glandes à parfum<sup>14-17</sup> les nombreuses substances aromatiques et autres de sa nourriture, au lieu de les excréter dans l'urine, comme les autres Vertébrés.

Cette analogie biochimique entre les constituants du castoréum et ceux de l'urine des Vertébrés nous a souvent aidés à identifier des substances isolées du castoréum, et, inversement, nous a conduit à postuler la présence dans l'urine du *p*-éthyl-phénol qui est le phénol prépondérant du castoréum et qui n'avait pas encore été isolé d'une autre source naturelle. Nous avons ensuite effectivement pu isoler ce phénol de l'urine de jument gravide<sup>15</sup> et l'avons ainsi reconnu comme métabolite des bactéries intestinales, suivant le schéma de BAUMANN<sup>1\*\*</sup>.

Un raisonnement analogue nous a fait supposer que l'acide *m*-hydroxybenzoïque, que nous avons isolé en 1941 du castoréum<sup>14</sup> devait également se trouver dans l'urine. Ce corps mérite un certain intérêt étant donné la rareté des substances *m*-hydroxylées dans la nature vivante. C'est pourquoi nous nous sommes décidés à analyser les acides d'urine de Vertébrés. Nous espérons en même temps y trouver certains autres acides isolés en petite quantité du castoréum et non encore identifiés<sup>16</sup>.

Nous avons commencé par une étude des acides de l'urine de Lapins, mais le grand nombre de différents acides à séparer demandant une grande quantité de matière première, nous nous sommes finalement adressés à l'urine de Jument gravide dont la partie acide est obtenue industriellement au cours de la fabrication des hormones sexuelles<sup>\*\*\*</sup>.

Les résultats de notre analyse peuvent être résumés brièvement comme suit: Nous avons isolé à l'état pur 15 acides dont 4 seulement (les acides benzoïque, phénylacétique, *p*-hydroxybenzoïque et azélaïque) sont connus comme constituants normaux de l'urine des Vertébrés supérieurs. Deux autres acides (salicylique et vanillique) ne semblent pas encore avoir été considérés comme tels. Les neuf acides qui restent sont:

\* Le présent mémoire a fait l'objet d'une communication au Congrès international de chimie pure et appliquée, Londres, Juillet 1947.

\*\* Dégradation de la tyrosine par les bactéries intestinales: Tyrosine → acide *p*-hydroxyphényl-propionique → *p*-éthylphénol → acide *p*-hydroxyphényl-acétique → *p*-crésol → acide *p*-hydroxybenzoïque → phénol. Toutes ces substances avaient été déjà isolées de l'urine des Vertébrés, sauf le *p*-éthyl-phénol.

\*\*\* Nous remercions vivement Mr L. VELLUZ (Uclaf, Romainville) d'avoir mis à notre disposition une grande quantité d'acides d'urine. Voici d'après les indications de Mr L. VELLUZ la nourriture des juments: foin 6 kg, paille 5 kg, avoine 4 kg, son mélassé 1 kg par jour.

1. l'acide *m*-hydroxy-benzoïque que nous avons donc effectivement trouvé en vérifiant ainsi de nouveau l'analogie entre les constituants du castoréum et ceux de l'urine;
  2. trois acides qui sont à remarquer en tant que substances insaturées: *cinnamique*, *p*-coumarique et *férule* (3-méthoxy-4-hydroxy-cinnamique);
  3. trois autres qui n'ont pas encore été isolés d'une source naturelle: les acides *m*-méthoxy-benzoïque, *dihydroférule* et *décane-1,10-dicarboxylique*;
  4. et, finalement, deux acides phénoliques, F. 117° et F. 208°, qui restent à identifier.
- De par leur mode de préparation industrielle, nos acides bruts ne contiennent pas d'acides gras volatils ni d'acides hydrosolubles, insolubles dans le toluène.
- Nos essais ayant été faits avec des acides provenant d'un extrait d'urine hydrolysée, nous ne pouvons rien dire sur la façon dont ces acides sont conjugués dans l'urine.

#### DESCRIPTION DES EXPÉRIENCES

*Séparation des acides.* La matière première industrielle a été d'abord soumise à une purification préliminaire, pour en enlever les substances insolubles dans l'éther (4.5%) et non acides, puis estérifiée par ébullition dans de l'alcool éthylique contenant 2% d'acide sulfurique concentré. Les esters éthyliques, séparés des acides non estérifiés, ont été ensuite séparés en esters neutres et esters phénoliques par des lavages répétés de leur solution éthérée avec de la soude n. Ces lavages saponifient une partie des esters; il faut donc par un nouveau lavage au bicarbonate enlever de la partie phénolique passée dans la soude, les acides ainsi saponifiés. Dans cette fraction des esters facilement saponifiables nous avons isolé en particulier, les acides *m*-hydroxy-benzoïque et *dihydroférule*. Pour 1 kg d'acides bruts, correspondant à 300 l d'urine, nous avons obtenu 900 g d'esters neutres et 40 g d'esters phénoliques. Chacune de ces fractions a été ensuite soumise à une distillation fractionnée sous pression réduite, dans un ballon à colonne Vigreux. Chaque distillat a été soigneusement rectifié, puis saponifié. Les acides ainsi obtenus ont été distillés, puis recristallisés.

*Identification des acides.* L'identification avec des substances synthétiques a été effectuée par la préparation d'au moins deux dérivés cristallisés; les points de fusion des acides et de leurs dérivés, indiqués ci-dessous, ont été observés sur les substances isolées de l'urine, et sur leur mélange avec des substances synthétiques.

#### Acides aliphatiques dicarboxyliques

1. *Acide azélaïque*,  $C_9H_{10}O_4$ ,  $(HOOC-(CH_2)_7-COOH)$ , F. 107°, diamide F. 177°, bis-*p*-phényl-phénacyle F. 144°\*.
2. *Acide décane-1,10-dicarboxylique*,  $C_{19}H_{22}O_4$ ,  $(HOOC-(CH_2)_{10}-COOH)$ , F. 128°; ester monométhyle, F. 50°; bis-*p*-phényl-phénacyle F. 137°; poids moléculaire calculé: 230, trouvé 227. Il n'y avait pas de dépression avec des dérivés d'un acide synthétique que nous devons à l'amabilité de Messieurs M. STOLL ET A. ROUVÉ, Genève\*\*.

#### Acides aromatiques non phénoliques

3. *Acide benzoïque*,  $C_7H_6O_2$ , F. 122°; amide F. 128°; *p*-toluidide F. 157°.
4. *Acide phénylacétique*,  $C_8H_8O_2$ , F. 76°; amide F. 158°; *p*-toluidide F. 132°.

\* Tous les points de fusion de ce travail sont corrigés.

\*\* Nous tenons à remercier ici encore MM. STOLL ET ROUVÉ de leur envoi.

5. *Acide m-méthoxy-benzoïque*,  $C_8H_8O_3$ , F. 105°; amide F. 132°; poids moléculaire titré: 154; calculé 152;

$C_8H_8O_3$ calculé	C 63.16%	H 5.26%	$CH_3O$	20.4%
trouvé*	63.25	5.28		19.2

6. *Acide cinnamique*,  $C_9H_8O_2$ , F. 134°; poids moléculaire titré: 151; calculé 148; p-phényl-phénacyle F. 186°.

#### Acides phénoliques

1. *Acide salicylique*,  $C_7H_6O_3$ , F. 156°; amide F. 138°; p-toluidide F. 156°.

2. *Acide m-hydroxy-benzoïque*,  $C_7H_6O_3$ , F. 197°; ester méthylique F. 69°; ester éthylique F. 72°; acétate F. 127°.

3. *Acide p-hydroxy-benzoïque*,  $C_7H_6O_3$ , F. 214°; ester éthylique F. 115°; acétate F. 192°.

4. *Acide vanillique*,  $C_8H_8O_4$ , F. 205°; acétate F. 141°; éther méthylique (acide véra-trique) F. 179°.

5. *Acide p-coumarique*,  $C_9H_8O_3$  ( $HO-C_6H_4-CH=CH-COOH$ ), F. 210°; acétate F. 205°. Avec  $FeCl_3$  coloration or foncé en solution alcoolique.

6. *Acide dihydro-férulique*, (3-méthoxy-4-hydroxy-phényl- $\beta$ -propionique)  $C_{10}H_{12}O_4$ , F. 90°; acétate F. 95°; poids moléculaire de l'acétate par acidimétrie: trouvé 243, calculé 238; éther méthylique F. 97°; l'acide donne avec  $FeCl_3$  en solution aqueuse un précipité rouge-marron. L'acide libre ne cristallisant pas facilement, nous avons d'abord préparé son acétate, puis obtenu l'acide pur après saponification de celui-ci.

Acétate d'acide dihydro-férulique:

$C_{12}H_{14}O_5$	calculé	C 60.48%	H 5.92%
	trouvé*	60.32	5.76

7. *Acide férulique*, (3-méthoxy-4-hydroxy-cinnamique),  $C_{10}H_{10}O_4$ , F. 170°; acétate F. 197°; éther méthylique F. 181°.

$C_{10}H_{10}O_4$	calculé	C 61.82%	H 5.32%
	trouvé*	61.38	5.44

8. *Acide phénolique*, F. 118°; p-phényl-phénacyle F. 167°.

$C_{10}H_{10}O_3$	calculé	C 67.38%	H 5.67%
$C_{10}H_8O_3$		68.18	4.15
$C_9H_8O_3$		65.85	4.88
	trouvé*	67.74	66.94 5.10 5.0

Les résultats de ces analyses ne permettent pas de donner une formule brute à cet acide; par sa volatilité à la vapeur d'eau et la coloration violette avec le  $FeCl_3$  cet acide est caractérisé comme un dérivé de l'acide salicylique. Comme son groupe hydroxyle phénolique s'oppose à la méthylation et à l'acétylation, nous pensons qu'il s'agit d'un acide salicylique substitué en 3.

9. *Acide phénolique* F. 208° cet acide donne en solution alcoolique la même coloration brune que l'acide p-coumarique, dont il diffère cependant nettement par le fait qu'il fond sans décomposition.

\* G. WEILER ET F. B. STRAUSS, Oxford.

Le tableau suivant indique les quantités approximatives des divers acides en % des acides totaux et par litre d'urine (1 kg d'acides totaux correspond à environ 300 litres d'urine).

Acides	F.	% des acides totaux	mg par l d'urine
1. Benzoïque . . . . .	122°	74	2 460
2. Phénylacétique . . . . .	76°	14	460
3. p-Hydroxy-benzoïque . . . . .	214°	1.3	43
4. Salicylique . . . . .	156°	0.7	23
5. Azélaïque . . . . .	107°	0.4	13
6. Dihydrofêrulique . . . . .	90°	0.2	6.6
7. Décane-1.10-dicarboxylique . . . . .	128°	0.1	3.3
8. m-Hydroxy-benzoïque . . . . .	197°	0.1	3.3
9. Salicylique substitué non identifié . . . . .	118°	0.07	2.3
10. Fêrulique . . . . .	170°	0.04	1.3
11. Vanillique . . . . .	205°	0.03	0.9
12. m-Méthoxy-benzoïque . . . . .	105°	0.025	0.7
13. Cinnamique . . . . .	134°	0.02	0.6
14. Acide phénolique non identifié . . . . .	208°	0.01	0.3
15. p-Coumarique . . . . .	210°	0.002	0.06

#### DISCUSSION

Dans les lignes qui suivent nous tâcherons de dégager quelques notions sur l'origine des acides isolés.

La présence dans l'urine des Vertébrés des acides *benzoïque*, *phénylacétique* et *p-hydroxy-benzoïque* est trop connue pour mériter d'être discutée (voir SALKOWSKI, WAYNE, JAFFÉ, BAUMANN).

L'acide *salicylique* est très répandu dans le règne végétal, sa présence dans l'urine normale d'un Herbivore, que nous pensons signaler ici pour la première fois, n'a donc rien d'étonnant.

L'acide *vanillique* n'a pas encore été trouvé dans le règne animal; SCHMID ET KARRER l'ont récemment trouvé à l'état libre dans le pavot (*Papaver somniferum*); il se forme sans doute dans le Cheval par oxydation de petites quantités de vanilline présentes dans la nourriture, ainsi qu'à partir de dérivés de la lignine et par oxydation des acides fêrulique et dihydrofêrulique (voir ci-dessous). Dans un de nos essais préliminaires sur les acides de l'urine de lapins, nous avons également isolé de l'acide vanillique (F. 205°, pas de dépression avec l'acide vanillique authentique).

L'isolement de trois acides insaturés, *cinnamique*, *p-coumarique* et *fêrulique*, assez répandus dans le règne végétal montre que des acides insaturés peuvent, au moins partiellement échapper à l'oxydation et être excrétés inchangés.

L'acide *cinnamique* n'a pas encore été trouvé dans l'urine normale, il n'y apparaîtrait qu'après une forte surcharge de l'organisme. Après une dose quotidienne de 3 à 4 g, FISCHER ET BIELIG<sup>8</sup> ont observé une excrétion de 2 à 3 g d'acide cinnamique dans l'urine de Lapins. Chez l'homme, une dose de 6 g de cet acide ne provoque que l'excrétion de traces d'acide inchangé (SNAPPER, YÜ ET CHIANG<sup>22</sup>). L'acide cinnamique se trouve aussi dans les glandes à parfum du CASTOR<sup>16</sup>.

L'acide *p-coumarique* (p-hydroxy-cinnamique) a été trouvé par GULLOTTA dans l'urine de malades atteints de démence.

L'acide férulique (3-méthoxy-4-hydroxy-cinnamique) n'a pas encore été trouvé dans l'urine ou dans une autre source animale.

Des essais récents de SNAPPER ET GRÜNBAUM donnent peut-être une nouvelle explication de la présence de ces dérivés cinnamiques dans l'organisme animal. D'après ces auteurs, des reins de Chiens perfusés transforment en dérivés cinnamiques les acides phénylés ayant une chaîne latérale saturée à nombre impair de carbones (p. ex. acide phénylpropionique → acide cinnamique). Cette réaction, dont l'acide  $\beta$ -hydroxylé pourrait être l'intermédiaire, serait à considérer comme une " $\beta$ -oxydation incomplète"; une telle explication s'appliquerait particulièrement bien aux observations de GULLOTTA (voir ci-dessus).

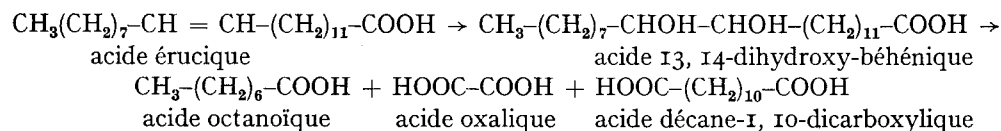
Les cinq acides qui suivent: azélaïque, décane-1,10-dicarboxylique, *m*-hydroxy-benzoïque, *m*-méthoxy-benzoïque et dihydroférulique ne semblent pas se trouver dans le règne végétal et sont le résultat d'une transformation opérée dans l'organisme animal. Nous les traiterons en trois groupes.

*Acides dicarboxyliques*: L'acide azélaïque a été isolé par MÜLLER en 1937, à partir de l'urine de Vache, à côté de l'acide pimélique; nous n'avons pas trouvé ce dernier dans l'urine de jument. HANSON considère l'acide azélaïque comme constituant normal de l'urine humaine. Il se forme certainement, en partie du moins, par oxydation des acides oléique, linoléique et linolénique qui possèdent tous le groupement  $R = CH(CH_2)_7-COOH$  pouvant fournir de l'acide azélaïque par oxydation au niveau de la double liaison. L'acide azélaïque se forme aussi par oxydation de certains acides considérés comme "diacidogènes" (VERKADE, VAN DER LEE ET VAN ALPHEN; BERNARD).

Dans un essai, nous avons eu en main une petite quantité d'un acide fondant à  $125^\circ$  et ne donnant pas de dépression de point de fusion avec de l'acide sébacique pur qui fond à  $132^\circ$ .

L'acide décane-1, 10-dicarboxylique n'a pas encore été trouvé dans la nature. EMM-RICH ET GLASER ont étudié son sort après administration à des chiens et à l'homme; 6 à 7% en sont excrétés inchangés dans l'urine. Sa formation par  $\omega$ -oxydation à partir d'acides gras à longue chaîne serait possible, d'après VERKADE et ses collaborateurs.

Nous pensons pouvoir expliquer sa présence dans l'urine par une réaction d'oxydation étudiée par LAPWORTH ET MOTTRAM, ainsi que par GREEN ET HILDITCH. Ces auteurs ont trouvé que les acides gras dihydroxylés dérivés des acides insaturés naturels (acides 9,10-dihydroxystéarique dérivé de l'acide oléique et 13,14-dihydroxy-béhénique dérivé de l'acide érucique p. ex.) sont oxydés par le permanganate, sous certaines conditions, par coupure de la chaîne carbonée en  $\alpha$ ,  $\alpha$  des hydroxyles (et non entre les 2 hydroxyles, comme on aurait pu le croire). L'acide 9,10-dihydroxystéarique donne ainsi les acides octanoïque, oxalique et subérique, tandis que l'acide 13,14-dihydroxybéhénique, dérivé de l'acide érucique, (ce dernier assez répandu dans le règne végétal), donne les acides octanoïque, oxalique et décane-1,10-dicarboxylique.



Les acides dihydroxylés postulés comme intermédiaires de cette réaction n'ont jamais été trouvés dans l'organisme animal; sans doute sont-ils trop oxydables pour s'accumuler. L'acide 9,10-dihydroxystéarique se trouve dans de nombreuses graisses végétales.

*Bibliographie p. 438.*

*Acides m-hydroxylés*: l'isolement de l'acide *m*-hydroxy-benzoïque présente comme nous l'avons déjà dit, un certain intérêt car il n'a pas encore été reconnu comme constituant normal de l'urine des Vertébrés et son origine est restée obscure. En 1940 BIELIG ET HAYASIDA ont obtenu cet acide à partir de l'urine de Lapins après administration de  $\beta$ -ionone, et nous-même l'avons isolé, en 1942 des glandes à parfum du CASTOR<sup>14</sup>.

Comme on ne connaît pas de substance naturelle ayant une chaîne latérale et un groupe hydroxyle en méta, dont l'oxydation pourrait donner l'acide *m*-hydroxy-benzoïque; comme d'autre part ce n'est certainement pas la  $\beta$ -ionone qui, dans les essais de BIELIG ET HAYASIDA a été transformée en acide *m*-hydroxy-benzoïque, ces auteurs pensent à une hydroxylation en méta de l'acide benzoïque *in vivo*. Cette possibilité nous a paru d'abord peu probable, car les exemples de *m*-hydroxylation cités par BIELIG ET HAYASIDA peuvent aussi bien être interprétés comme *o*-ou *p*-hydroxylation (formation de 3,4-dihydroxy-phényl-alanine à partir de la tyrosine et d'acide gentisique à partir de l'acide salicylique); ceci concerne aussi la formation de 3-hydroxy-sulfanilamide à partir de la sulfanilamide, observée récemment par WILLIAMS (voir aussi SAMMONS ET WILLIAMS). L'*o*-hydroxylation a été récemment étudiée par BRAY, RYMAN ET THORPE.

Une hydroxylation en méta paraît cependant possible à la lumière d'un mémoire déjà ancien de DAKIN ET HERTER (1907) qui montre bien que l'acide benzoïque, traité sous certaines conditions par l'eau oxygénée, donne un mélange d'acides *o*-*m*- et *p*-hydroxy-benzoïques; DAKIN ET HERTER considèrent cette hydroxylation comme physiologiquement possible et il nous semble plausible d'admettre que l'eau oxygénée effectue *in vivo* l'hydroxylation de l'acide benzoïque. Ainsi s'expliquerait d'emblée la présence des trois acides hydroxy-benzoïques dans l'urine\*.

BIELIG ET HAYASIDA ont trouvé dans l'urine de leurs Lapins, après administration de  $\beta$ -ionone 1 g d'acide *m*-hydroxybenzoïque pour 30 g d'acide benzoïque; dans le castoréum le rapport est de 1 à 40 et dans l'urine de jument gravide de 1 à 740. Il est probable cependant qu'une plus forte proportion de l'acide hydroxylé ait été perdue au cours de la préparation industrielle.

Depuis que BLASCHKO ET STANLEY ont montré tout récemment que la *m*-tyrosine peut servir de substrat pour la dopa-décarboxylase de foie de rat ou de reins de Cobaye ainsi que pour l'ophio-oxydase de venin de Cobra et la d'amino-acide oxydase de reins de Porc, nous envisageons la possibilité de la formation de l'acide *m*-hydroxybenzoïque à partir de la *m*-tyrosine. Des essais actuellement en cours (avec M. JUTISZ) montreront si la *m*-tyrosine peut exister normalement dans un organisme vivant.

Quant à l'acide *m*-méthoxy-benzoïque, qui n'a jamais encore été trouvé dans la nature, nous hésitons encore à considérer la possibilité d'une méthylation de l'acide *m*-hydroxybenzoïque, puisque des méthylations d'hydroxyles phénoliques ne semblent pas se produire dans l'organisme animal. Une méthylation analogue pourrait cependant expliquer aussi la présence, dans le castoréum, de la *p*-méthoxy-acétophénone à côté de la *p*-hydroxy-acétophénone, car la cétone méthoxylée n'a pas encore été trouvée dans la nature<sup>15</sup>.

*Acide dihydro-férulique*: Cet acide ne semble pas encore avoir été isolé d'une source naturelle; sa présence dans l'urine pourrait s'expliquer, soit par une transformation

\* Étant entendu que les acides salicylique et *p*-hydroxy-benzoïque proviennent surtout d'autres sources alimentaires.

de dérivés de la lignine, soit par hydrogénation de l'acide férulique. FISCHER ET BIELIG ont bien montré que des hydrogénations de ce genre peuvent se produire dans l'organisme animal; cette hydrogénation peut évidemment aussi être l'œuvre des Bactéries intestinales.

### RÉSUMÉ

Nous rapportons l'isolement des acides suivants à partir d'un extrait hydrolysé d'urine de Jument gravis:

1. *Acides aliphatiques dicarboxyliques: azélaïque et décano-1.10-dicarboxylique*: ce dernier acide pourrait se former à partir de l'acide érucique par un mécanisme d'oxydation étudié par LAPWORTH ET MOTTRAM, ainsi que par GREEN ET HILDITCH.

2. *Acides aromatiques: benzoïque, phénylacétique, cinnamique o-, m-, p-hydroxy-benzoïque, m-méthoxy-benzoïque, vanillique, p-coumarique, dihydroférulique et férulique*; deux acides phénoliques F. 117° et F. 208°, restent à identifier.

L'isolement de l'acide m-hydroxy-benzoïque nous conduit à discuter les possibilités d'une m-hydroxylation de l'acide benzoïque *in vivo*, d'après les essais de DAKIN ET HERTER *in vitro*.

La présence, dans l'urine, des acides cinnamique, p-coumarique et férulique est à remarquer, car jusqu'ici l'élimination par l'urine d'acides insaturés avait été observée seulement après une forte surcharge de l'organisme.

Les acides décano-1.10-dicarboxylique, m-méthoxy-benzoïque et dihydroférulique ([3-méthoxy, 4-hydroxy-phényl]- $\beta$  propionique]) n'avaient pas encore été isolés d'une source naturelle.

### SUMMARY

We report the isolation of the following acids from a hydrolysed extract of the urine of pregnant mares:

1. *Dicarboxylic aliphatic acids: azelaic and decane-1.10-dicarboxylic*: this latter acid could be formed from erucic acid by an oxidation mechanism studied by LAPWORTH AND MOTTRAM and by GREEN AND HILDITCH.

2. *Aromatic acids: benzoic, phenylacetic, cinnamic, o-, m-, and p-hydroxybenzoic, m-methoxybenzoic, vanillic, p-coumaric, dihydroferulic and ferulic*: two phenolic acids of m.p. 117° and 208° remain unidentified.

The isolation of m-hydroxybenzoic acid leads to a discussion of the possibilities of a m-hydroxylation of benzoic acid *in vivo*, on the basis of the experiments of DAKIN AND HERTER *in vitro*.

The presence in the urine of cinnamic, p-coumaric, and ferulic acids is noteworthy, since hitherto the elimination by urine of unsaturated acids has been observed only after strong overcharge of the organism.

The acids decane-1.10-dicarboxylic, m-methoxybenzoic, and dihydroferulic ([3-methoxy-4-hydroxyphenyl]- $\beta$ -propionic) have not previously been isolated from a natural source.

### ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über die Isolierung folgender Säuren aus einem Extrakt von hydrolysiertem Harn schwangerer Stuten:

1. Aliphatische Dikarbonsäuren: Azelainsäure und Dekan 1.10-dikarbonsäure: letztere Säure könnte aus Erucasäure durch einen Oxydationsmechanismus gebildet sein, der sowohl von LAPWORTH UND MOTTRAM, wie von GREEN UND HILDITCH untersucht wurde.

2. Aromatische Säuren: Benzoësäure, Phenylelessigsäure, Zimtsäure, o-, m-, p-Hydroxybenzoësäure, m-Methoxybenzoësäure, Vanillinsäure, p-Kumarsäure, Dihydroferula- und Ferulasäure; zwei Phenolsäuren mit Schmelzpunkt 117° und 208° müssen noch identifiziert werden.

Die Isolierung der m-Hydroxybenzoësäure bringt uns dazu, die Möglichkeit einer m-Hydroxylierung der Benzoësäure *in vivo* nach den Versuchen von DAKIN UND HERTER *in vitro* zu diskutieren.

Das Vorhandensein von Zimtsäure, p-Kumar- und Ferulasäure im Harn ist bemerkenswert, denn bisher war die Ausscheidung ungesättigter Säuren im Harn nur nach starker Überdosierung des Organismus beobachtet worden. Die Dekan-1.10-Dikarbonsäure, m-Methoxybenzoësäure und Dihydroferulasäure ([3-methoxy-4-hydroxyphenyl]- $\beta$ -propionsäure) waren noch nicht aus einem Naturprodukt isoliert worden.

*Bibliographie p. 438.*

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> E. BAUMANN, *Ber.*, 12 (1879) 1450; *Z. Physiol. Chem.*, 4 (1880) 304; 6 (1882) 191; 10 (1886) 125.
- <sup>2</sup> K. BERNHARD, *Helv. Chim. Acta*, 24 (1941) 1412.
- <sup>3</sup> H. J. BIELIG ET HAYASIDA, *Z. Physiol. Chem.*, 266 (1940) 99.
- <sup>4</sup> H. BLASCHKO ET G. H. S. STANLEY, *Biochem. J.*, 42 (1948) 111.
- <sup>5</sup> H. G. BRAY, B. E. RYMAN ET V. V. THORPE, *Biochem. J.*, 41 (1947) 212.
- <sup>6</sup> H. D. DAKIN ET M. D. HERTER, *J. Biol. Chem.*, 3 (1907) 419.
- <sup>7</sup> R. EMMRICH ET I. EMMRICH-GLASER, *Z. Physiol. Chem.*, 266 (1940) 183.
- <sup>8</sup> F. G. FISCHER ET H. J. BIELIG, *Z. Physiol. Chem.*, 266 (1940) 73.
- <sup>9</sup> T. G. GREEN ET T. P. HILDITCH, *J. Chem. Soc.*, (1937) 764.
- <sup>10</sup> S. GULLOTTA, *Biochem. Z.*, 218 (1930) 472.
- <sup>11</sup> H. HANSON, *Ernährung*, 6 (1941) 273; *Chem. Z.*, 1 (1942) 2153.
- <sup>12</sup> M. JAFFÉ, *Arch. exp. pathol. pharm. suppl.*, (1908) p. 302, note 2.
- <sup>13</sup> A. LAPWORTH ET E. N. MOTTRAM, *J. chem. Soc.*, 127 (1925) 987.
- <sup>14</sup> E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. Biol. (trav.)*, 23 (1941) 1457.
- <sup>15</sup> E. LEDERER, *idem*, 25 (1943) 1237.
- <sup>16</sup> E. LEDERER, *Nature*, 157 (1946) 231.
- <sup>17</sup> E. LEDERER ET POLONSKY, *J. Bull. Soc. Chim. Biol. (trav.)*, 24 (1942) 1386.
- <sup>18</sup> J. H. MUELLER, *J. Biol. Chem.*, 119 (1937) 121.
- <sup>19</sup> E. SALKOWSKI, *Ber.*, 17 (1884) 3010; *Z. Physiol. Chem.*, 9 (1885) 229; 34 (1901) 3884.
- <sup>20</sup> H. G. SAMMONS ET R. T. WILLIAMS, *Biochem. J.* 35 (1941) 1175.
- <sup>21</sup> I. SNAPPER ET A. GRÜNBAUM, *Chinese J. Physiol.*, 15 (1940) 301, (*Chem. Zentr.*, 1 (1941) 2137).
- <sup>22</sup> I. SNAPPER, T. F. YÜ ET Y. T. CHIANG, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 44 (1940) 30.
- <sup>23</sup> H. SCHMID ET P. KARRER, *Helv. Chim. Acta*, 28 (1945) 722.
- <sup>24</sup> P. E. VERKADE, J. VAN DER LEE ET A. J. S. VAN ALPHEN, *Z. Physiol. Chem.*, 250 (1937) 47.
- <sup>25</sup> E. J. WAYNE, *Biochem. J.*, 22 (1928) 183.
- <sup>26</sup> R. T. WILLIAMS, *Biochem. J.*, 40 (1946) 219; 41 (1947) 1.

Reçu le 27 mai 1948