

### 379. Carl Neuberg: Ueber eine Verbindung der Glucuronsäure mit *p*-Bromphenylhydrazin.

[Aus dem chem. Labor. des pathol. Instituts zu Berlin.]

(Eingegangen am 12. August.)

Der sichere Nachweis der Glucuronsäure lässt sich bisher nur durch die mühevoll Reindarstellung ihres Anhydrids, des Glucurons, und Bestimmung ihrer physikalischen Constanten führen<sup>1)</sup>. Die Verbindungen der Säure mit Phenylhydrazin sind nicht zur Erkennung geeignet, da es nicht gelungen ist, von den verschiedenen möglichen Verbindungsformen, wie Hydrazon, Osazon, Hydrazid, Hydrazonhydrazid, Osazonhydrazid, Hydrazinsalzen und inneren Condensationsproducten etc., eine unter allen Umständen und in reinem Zustand zu gewinnen.

Nach Thierfelder<sup>2)</sup> erhält man aus Alkalisalzen der Glucuronsäure langsam in ungefähr 25 pCt. Ausbeute eine nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol amorphe Verbindung vom Schmp. 114—115° und der Zusammensetzung  $C_{21}H_{24}O_5N_3$ , die einer Verbindung oder einem Gemisch von Osazon ( $C_{18}H_{20}O_5N_4$ ) und Hydrazinsalz desselben ( $C_{24}H_{26}O_5N_6$ ) zu gleichen Theilen zukommt, während das Glucuronsäureanhydrid keine greifbaren Producte liefert.

Hirschl<sup>3)</sup> und Geyer<sup>4)</sup> gewannen aus Lösungen der Säure durch Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin Krystalle vom Habitus und den Löslichkeitsverhältnissen des *d*-Glucosazons, die den Schmp. 150° besaßen, und P. Mayer<sup>5)</sup> beobachtete solche vom Schmp 135° und 200—205°.

Auf Veranlassung von Hrn. Prof. E. Salkowski untersuchte ich nun, ob bei Anwendung eines anderen substituirten Hydrazins eine der möglichen Verbindungsformen besonders begünstigt und leicht isolirbar sei. Dieses ist nun in der That bei Benutzung des *p*-Bromphenylhydrazins unter folgenden Bedingungen der Fall.

Fügt man zu 250 ccm wässriger Glucuronsäurelösung<sup>6)</sup> mit einem (polarimetrisch bestimmten) Gehalt von etwa 2 g Glucuron eine zuvor

<sup>1)</sup> Nach P. Mayer (Berl. klin. Wochenschr. 1899, No. 27 und 28) kann man die Anwesenheit »gepaarter Glucuronsäuren« im Harn daran erkennen, dass seine anfängliche optische Linksdrehung nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in Folge der Spaltung in den betreffenden Alkohol und rechtsdrehende freie Glucuronsäure in eine Rechtsdrehung übergeht.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 395.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 24, 579 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 381.

<sup>4)</sup> Wiener med. Presse 1889, 1686.

<sup>5)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1899, No. 27 und 28.

<sup>6)</sup> Erhalten nach Tollens und Mann aus Euxanthinsäure, Ann. d. Chem. 290, 155.

zum Sieden erhitzte Lösung von 5 g salzsaurem *p*-Bromphenylhydrazin und 6 g Natriumacetat, so trübt sich die Flüssigkeit, wird aber beim Erwärmen im Wasserbad wieder klar. Nach 5–10 Minuten beginnt die Ausscheidung hellgelber Nadeln. Man entfernt das Wasserbad und erhält beim Abkühlen eine reichliche Krystallmenge. Man saugt dieselbe ab, erhitzt das klare Filtrat von Neuem im Wasserbad bis zur Krystallabscheidung, lässt erkalten, saugt ab u. s. w. Durch 4–5-malige Wiederholung dieser Operation gelingt es in 2–3 Stunden, fast die gesamte Glucuronsäuremenge als Hydrazinverbindung zu fällen.

Obleich *p*-Bromphenylhydrazin in ziemlicher Reinheit im Handel erhältlich ist, empfiehlt es sich doch, auf die alte Fischer'sche Vorschrift der Osazonbereitung aus Hydrazinchlorhydrat und Natriumacetat zurückzugehen. Denn so vermeidet man fast vollständig die bei dem käuflichen Präparat und Verwendung freier Essigsäure stets unter gleichzeitiger Rothfärbung der Flüssigkeit eintretende Verharzung, welche die Reinigung der Hydrazinverbindung ausserordentlich erschwert und verlustreich macht.

Die verschiedenen, auf einem Filter gesammelten Niederschläge der Hydrazinverbindung wäscht man an der Saugpumpe (am besten auf einer Porzellannutsche mit grosser Oberfläche) gründlich mit warmem Wasser und dann mit absolutem Alkohol, bis dieser ganz schwach gelbgefärbt abläuft. Hierdurch entfernt man eine anhaftende dunkle Substanz und erhält die Verbindung als leuchtend hellgelbe Krystallmasse, die lichter als Phenylglucosazon ist, aber mit ihm im Aussehen Aehnlichkeit besitzt. Das Rohproduct schmilzt zwischen 200 und 216°, nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus 60-proc. Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 236°. Die Verbindung ist wenig löslich in heissem Wasser, Benzol, Aether, Essigester, absolutem Alkohol und Amylalkohol, unlöslich in Chloroform und in den erwähnten Solventien in der Kälte, ziemlich leicht in heissem Eisessig, aus dem sie durch Wasser als Gallerte gefällt wird, und in 60-proc. Alkohol. Ihre Lösung in Alkohol dreht stark links.

Unter den angegebenen Bedingungen erhält man die beschriebene Verbindung leicht zu 80–85 pCt. der Theorie, selbst bei grösseren Schwankungen in der Concentration der Glucuronsäurelösung. Die abgeschiedenen, hellgelben, langgestreckten Krystallnadeln haben die empirische Zusammensetzung  $C_{12}H_{17}O_7N_2Br$ .

Ber. C 37.80, H 4.46, N 7.35, Br 21.00.

Gefunden:

- |             |         |             |         |        |         |
|-------------|---------|-------------|---------|--------|---------|
| 1. Substanz | 0.1984. | Gef. $CO_2$ | 0.2741, | $H_2O$ | 0.0768. |
| 2.        " | 0.1440. | $CO_2$      | 0.1991, | $H_2O$ | 0.0583. |
| 1. Substanz | 0.1948. | Gef. AgBr   | 0.0956. |        |         |
| 2.        " | 0.1496. | "       "   | 0.0741. |        |         |

1. Substanz 0.1840 g, N 12.1 ccm (20°, 764 mm).
2. • 0.2002 g, N 13.5 ccm (23°, 762 mm).

Hieraus folgt:

1. C 37.68, H 4.30, N 7.55, Br 20.89 pCt.
2. • 37.71, • 4.50, » 7.64, » 21.06 »

Für obige Formel kommen die 3 Verbindungen



d. i. glucuronsaures *p*-Bromphenylhydrazin,



d. i. Glucuronsäure-*p*-bromphenylhydrazon und 1 Mol. Wasser, oder  $\text{OHC} \cdot (\text{CH} \cdot \text{OH})_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{HN} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{Br} + \text{H}_2\text{O}$ , d. i. Glucuronsäure-*p*-bromphenylhydrazid und 1 Mol. Wasser in Betracht. Welche von diesen dreien vorliegt, hat sich nicht mit Sicherheit entscheiden lassen.

Die Verbindung wird durch Kochen mit Ammoniak oder Baryt wenig verändert, mit concentrirter Schwefelsäure und Ferrichlorid oder Kaliumnitrit giebt sie nicht die Bülow'sche Reaction<sup>1)</sup> der Säurehydrazide (Roth- bis Violet-Färbung). Die Integrität der Aldehydgruppe ist nicht unwahrscheinlich. Denn die mit Alkohol befeuchteten Krystalle röthen Fuchsin-schweifige Säure, die nach der Vorschrift von Fayolle und Villiens<sup>2)</sup> bereitet ist, stark in kurzer Zeit<sup>3)</sup>. Das Reduktionsvermögen einer alkoholischen Lösung der Hydrazinverbindung gegen Fehling'sche Lösung ist nach 1½-stündigem Kochen mit 1-proc. Salzsäure gesunken, was auf eine Acetalbildung deuten könnte. Bei längerem Kochen der Verbindung mit salzsaurem Hydroxylamin und der äquivalenten Menge Natriumbicarbonat lässt sich durch Titration mit Jod eine Abnahme des Hydroxylamins<sup>4)</sup> constatiren, doch gelang es nicht, ein Oxim zu isoliren. Ebenso wenig war es möglich, durch Erwärmen der festen Verbindung mit weiteren

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 236, 195.

<sup>2)</sup> Bull. soc. chim. [3] 11, 691.

<sup>3)</sup> Weder Phenylglucosazon noch Glucuronsäure-*p*-bromphenylhydrazid zeigen diese Reaction; man darf daher die Röthung der entfärbten Fuchsinlösung nicht auf Kosten des eingeführten Hydrazinrestes setzen.

<sup>4)</sup> Ein Austausch des Hydrazinrestes gegen die Oximgruppe ist hierbei kaum zu befürchten, da gewöhnlich die umgekehrte Reaction eintritt. So wird nach v. Pechmann (diese Berichte 20, 3543) Isonitroso-

acetone,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO}$   
 $\text{HC} : \text{N} \cdot \text{OH}$ , durch Kochen mit essigsäurem Phenylhydrazin in  
 das Osazon des Methylglyoxals oder Acetylcarbinols,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C} : \text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$   
 $\text{HC} : \text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ,  
 verwandelt, ebenso geht *l*-Arabinoseoxim in *l*-Arabinosazon über.

Mengen einer Lösung von essigsauerm *p*-Bromphenylhydrazin ein zweites oder drittes Molekül des Hydrazins einzuführen, da Verharzung eintrat.

Es soll untersucht werden, ob sich allgemein auf die Gewinnung der beschriebenen Verbindung der Nachweis von Glucuronsäureverbindungen im Harn gründen lässt; bemerkt sei, dass Urochloralsäure nach vorausgegangener Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure im Harn die beschriebene Hydrazinverbindung liefert.

**380. A. Michaelis und R. Pasternack:**

**Ueber das 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol und dessen Derivate.**

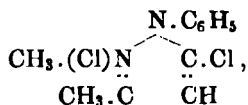
[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen am 11. August.)

Vor einiger Zeit veröffentlichten A. Michaelis und H. Röhmer<sup>1)</sup> eine vorläufige Mittheilung über die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Antipyrin. Sie zeigten, dass als Hauptproduct bei dieser Reaction ein fester, in Wasser leicht löslicher, gut krystallisirender Körper entsteht, neben geringeren Mengen eines Oeles, dem, einer Chlorbestimmung zu Folge, die Formel eines Phenylmethylchlorpyrazols zuzukommen schien.

Wir haben diese Reaction jetzt eingehend studirt und sind dabei zu folgenden Resultaten gelangt.

Der feste, als Hauptproduct sich bildende Körper erwies sich als das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols von der Formel



das daneben entstandene Oel als das diesem Chlormethylat zu Grunde liegende Chlorpyrazol, welches aus ersterem unter Abspaltung des gleichfalls nachweisbaren Chlormethyls entstanden war. Die vollständige Analyse dieses Chlorpyrazols ergab, dass in demselben nicht ein Phenylmethylchlorpyrazol (von demselben Kohlenstoffgehalt wie das Antipyrin), sondern ein Phenylmonomethylchlorpyrazol vorlag, völlig identisch mit dem aus 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid gebildeten Chlorpyrazol.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 3193.