

420. M. Jaffe: Ueber den nach Pyramidongebrauch im Harn auftretenden rothen Farbstoff.

(Eingegangen am 22. Juli 1901.)

Das Pyramidon (Dimethylamidoantipyrin), durch die Empfehlung Filehne's in die Therapie eingeführt, wird in neuerer Zeit als fieber- und schmerz-linderndes Mittel mit besonderer Vorliebe angewendet und gehört sicher zu den wirksamsten Arzneistoffen aus der Reihe der Pyrazolderivate. Von verschiedenen Seiten wurde darauf aufmerksam gemacht, dass der Harn nach dem Gebrauch dieses Mittels eigenthümlich rotb gefärbt ist; K. Gregor¹⁾), der die Erscheinung bei Kindern wie bei Erwachsenen fast regelmässig eintreten sah, hat bereits gefunden, dass der rothe Farbstoff dem Urin durch Essigester entzogen werden kann.

Die Untersuchung eines Harnes, der mir aus der hiesigen medicinischen Klinik zur Verfügung gestellt wurde, gab mir Veranlassung, mich näher mit dem Farbstoffe zu beschäftigen; der Harn, welcher von einer Patientin stammte, die Pyramidon erhielt, zeigte bei neutraler oder schwach alkalischer Reaction eine hell purpurrothe, an Hämato-porphyrin erinnernde Farbe und ein Sediment, welches aus zierlichen rothgefärbten Nadeln bestand; durch Schütteln mit Aether, Chloroform, am besten mit Essigester ging der Farbstoff, besonders nach dem An-säuern des Urins, in Lösung und wurde nach Verdunsten des Lösungsmittels und Zusatz eines Tropfens Wassers zu dem Rückstand in netzförmig verzweigten, feinen Nadeln wieder gewonnen. Die Farbe der neutralen oder schwach sauren Lösung ist je nach der Concentration roth, rothgelb oder gelb und geht auf Zusatz von verdünntem Ammoniak in ein prachtvolles Purpurroth über.

Um das erforderliche Material für eine eingehendere Untersuchung zu gewinnen, habe ich Hunde längere Zeit mit grossen Dosen (3—5 g pro Tag) Pyramidon gefüttert, die von den Thieren sehr gut vertragen wurden. Es stellte sich dabei heraus, dass der frisch entleerte Harn, obgleich er intensiv roth oder rothbraun gefärbt war, den charakteristischen Farbstoff nicht oder jedenfalls nur ausnahmsweise und dann nur in sehr geringer Menge präformirt enthielt. Er bildete sich vielmehr erst allmählich beim Stehen an der Luft, nachdem der Harn mit Salzsäure angesäuert war.

Hieraus geht hervor, dass er im Harn der Hunde in einer Vorstufe ist. Diese wird durch den atmosphärischen Sauerstoff zu dem Farbstoff oxydiert, welcher durch die intensive Purpurfarbe der ammoniakalischen Lösung noch in den geringsten Spuren nachgewiesen werden kann. Zur Isolirung des rothgefärbten Körpers habe ich mich anfangs sehr

¹⁾ Therapeut. Monatsh. 1900.

umständlicher Methoden bedient; schliesslich führte folgendes einfache Verfahren zum Ziele: Der frisch entleerte Urin wurde jedesmal mit Salzsäure angesäuert und in weiten offenen Gefässen sich selbst überlassen. Der Farbstoff scheidet sich dabei allmählich in rothen Flocken aus, die nach ca. 24 Stdn. keine weitere Vermehrung zeigen und nur sehr langsam sich absetzen.

Aus grösseren Harnquantitäten gesammelt, filtrirt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet erhält man den Farbstoff als rothe Masse, vermengt mit anderen Stoffen, welche sich aus dem ange-säuerten Hundeharn ausscheiden, vor allem Kynurensäure und Schwefel. Um ihn von diesen Verunreinigungen zu befreien, verfuhr ich folgendermaassen: Das Rohproduct wurde mit verdünntem Ammoniak über-gossen und wiederholt mit Essigester geschüttelt, so lange dieser sich noch roth färbte. Der Farbstoff geht als Ammoniakverbindung mit Purpurfarbe in den Essigester über, wird aber beim Abdestilliren des Lösungsmittels ammoniakfrei in prachtvollen, rothen Nadeln erhalten. Durch mehrfaches Umkristallisiren aus heissem Essigester oder Eis-essig gelingt es leicht, ihn völlig rein zu gewinnen. Die Ausbeute an dem reinen Product ist eine geringe; sie beträgt nicht mehr als 1— $1\frac{1}{2}$ pCt. des verfütterten Pyramidons.

Zieht man die unvermeidlichen Verluste bei der Darstellung und die immerhin beachtenswerthen Reste in Betracht, welche in den salzsauren Filtraten gelöst bleiben und auf deren Gewinnung verzichtet wird, so kann vielleicht die gesammte Ausbeute auf 3 pCt. des Pyramidons geschätzt werden.

Die Eigenschaften der reinen Substanz sind folgende: Sie ist in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich, in Alkohol, selbst in heissem sehr schwer löslich, leichter löslich in Essigester, Chloroform, Benzol, Aceton und Eisessig.

In verdünntem Ammoniak und Alkalien löst sie sich leicht mit Purpurfarbe. Durch reducirende Mittel, wie Schwefelammonium, Eis-essig und Zinkstaub etc., wird sie sehr leicht entfärbt; doch geht die entstandene Leukoverbindung an der Luft sehr bald wieder in den Farbstoff über. Der Schmelzpunkt liegt scharf bei 184° (uncorr.).

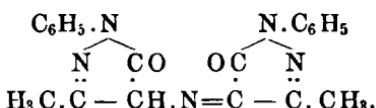
Die Elementaranalyse ergab Zahlen, welche gut mit der Formel $C_{20}H_{17}N_3O_2$ übereinstimmen. Diese Formel wird auch durch die Molekulargewichts-Bestimmung (nach der kryoskopischen Methode: Lösung in Phenol) bestätigt:

0.1821 g Sbst.: 0.4446 g CO_2 , 0.0756 g H_2O . — 0.1811 g Sbst.: 29.4 ccm N (11° , 757 mm). — 0.1640 g Sbst.: 0.4012 g CO_2 , 0.0688 g H_2O . — 0.1615 g Sbst.: 26.2 ccm N (13° , 763 mm). — 0.1801 g Sbst.: 0.4412 g CO_2 , 0.0761 g H_2O . — 0.1803 g Sbst.: 0.4421 g CO_2 , 0.0787 g H_2O . — 0.1691 g Sbst.: 27.4 ccm N (10.4° , 752 mm). — 0.1821 g Sbst.: 30.2 ccm N (19° , 766 mm). — 0.1832 g Sbst.: 0.4542 g CO_2 , 0.0756 g H_2O .

$C_{20}H_{17}O_2N_5$. Ber. C 66.9, H 4.7, N 19.5.
 Gef. C 66.58, 66.72, 66.81, 66.8, 67.6.
 » H 4.61, 4.66, 4.69, 4.84, 4.58.
 » N 19.28, 19.24, 19.2, 19.22.

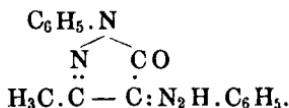
Molekulargewicht. Ber. 359. Gef. 383, 383.

In den Ann. d. Chem. Bd. 238 hat L. Knorr ein complicirtes Pyrazolderivat beschrieben, eine rothgefärbte Verbindung, die er Rubazonsäure nennt und als Purpursäure der Pyrazolreihe bezeichnet. Sie entsteht, abgesehen von anderen Darstellungsmethoden, mit besonderer Leichtigkeit bei der Oxydation des Phenylmethylamidopyrazolons, hat die Zusammensetzung $C_{20}H_{17}N_5O_2$ und schmilzt bei 181° . Ihre Constitution ist die folgende:



Mit der Rubazonsäure stimmt der rothe Pyramidonfarbstoff in der elementaren Zusammensetzung und allen beschriebenen Eigenschaften (die geringe Abweichung des Schmelzpunktes ist wohl belanglos) so vollkommen überein, dass die Annahme der Identität beider Verbindungen von vornherein berechtigt erschien. Ueber jeden Zweifel wird dieselbe erhoben durch die Uebereinstimmung in folgenden, von Knorr angegebenen Reactionen:

1. Beim Erhitzen äquivalenter Mengen Rubazonsäure und Phenylhydrazin entsteht ein bei 155° schmelzendes, in goldgelben Nadeln krystallisirendes Derivat von der Zusammensetzung $C_{16}H_{14}N_4O$ (Phenylhydrazinphenylmethyl-Ketopyrazolon):



Ich erhielt dieselbe Verbindung bei gleicher Behandlung des Pyramidonfarbstoffes als orangefarbenes Krystallpulver vom Schmp. 155° .

0.1500 g Sbst.: 25.9 ccm N (18° , 757 mm).

Ber. N 20.11. Gef. N 19.86.

2. Die Rubazonsäure wird beim Kochen der alkalischen Lösung zerlegt; die violette Farbe der Letzteren schlägt dabei in Gelb um. Durch Aufnahme von Wasser entsteht bei der Spaltung Phenylmethylamidopyrazolon und das Kaliumsalz der Phenylhydrazinacetyl-N₂H-C₆H₅glyoxylsäure, $H_3C \cdot C \cdots CO \cdot COOH$.

Letztere wird der mit Schwefelsäure angesäuerten alkalischen Lösung durch Aether entzogen und bleibt beim Verdunsten desselben als gelbe harzige Masse zurück, welche, in Eisessig gelöst und in eine

wässrige Lösung von essigsaurem Phenylhydrazin gegossen, sofort in eine, in gelben Nadelchen krystallisirende Phenylhydrazin-Verbindung vom Schmp. 212° und der Zusammensetzung $C_{16}H_{16}N_4O_2$ übergeht (Diphenylhydrazinacetylglyoxylsäure).

Die saure, von der Phenylhydrazinacetylglyoxylsäure befreite Lösung, welche das Phenylmethylamidopyrazolon enthält, lässt beim Stehen durch Oxydation des Letzteren an der Luft allmählich wieder Rubazonsäure fallen.

Der von mir aus dem Harn isolirte Farbstoff zeigte beim Kochen der alkalischen Lösung in allen Einzelheiten die von Knorr beschriebene Erscheinung. Die bei der Spaltung entstandene Phenylhydrazinacetylglyoxylsäure wurde in das Phenylhydrazinderivat verwandelt, welches den richtigen Schmp. (212°) zeigte. Von einer Analyse desselben glaubte ich Abstand nehmnen zu dürfen.

Die Rubazonsäure wird nach Pyramidongebrauch, wie bereits erwähnt, im Hundeharn nicht als solche, sondern in einer Vorstufe ausgeschieden, welche nach dem Ansäuern durch Oxydation an der Luft in den Farbstoff übergeht. Welcher Art diese Vorstufe ist, vermag ich mit Sicherheit noch nicht zu sagen. Man könnte, nach Analogie des Verhaltens anderer Farbstoffe im thierischen Organismus an die Leukoverbindung der Rubazonsäure denken, doch würde dieses leicht entstehende Reductionsproduct (s. o.) nach meinen Beobachtungen wahrscheinlich viel schneller als es im Harn der Fall ist und sowohl in saurer als in alkalischer Lösung oxydiert werden. Das langsame und allmählich fortschreitende Auftreten des Farbstoffes in dem angesäuerten Urin erinnert vielmehr an die Art wie die Rubazonsäure in einer sauren Lösung des Phenylmethylamidopyrazolons (s. o.) an der Luft sich bildet, und es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, dass letztere Verbindung in dem frisch entleerten Urin enthalten ist. In dem von mir untersuchten menschlichen Urin war die Rubazonsäure präformirt; ob sie beim Menschen regelmässig oder nur ausnahmsweise als solche zur Ausscheidung gelangt, muss durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Aus der Bildung der Rubazonsäure resp. ihrer Vorstufe geht hervor, dass das Pyramidon im thierischen Organismus, wenn auch nur zu einem geringen Bruchtheil, entmethylirt wird derart, dass ihm die drei an den beiden Stickstoffatomen befindlichen Methylgruppen entzogen werden, während die mit Kohlenstoff verbundene intact bleibt. Bei der Verschmelzung der Pyramidonmoleküle zu Rubazonsäure findet überdies eine Abspaltung von Ammoniak statt.

Mit der Untersuchung der anderweitigen, in grösseren Mengen gebildeten Stoffwechselprodukte des Pyramidons bin ich zur Zeit noch

beschäftigt und werde darüber später berichten. Es sei erwähnt, dass sich unter denselben eine gepaarte Glucuronsäure befindet, welche möglicherweise der von Lawrow nach Antipyrinfütterung beobachteten Oxyantipyringlucuronsäure analog zusammengesetzt ist.

Königsberg i/Pr., Universitäts-Labor. für medicin. Chemie.

421. O. Brück: Zur Constitution der Dibromphthalsäure.

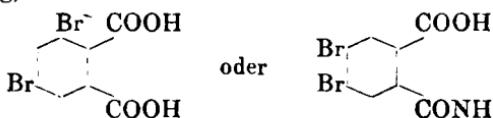
(Eingegangen am 30. Juli 1901.)

Nach dem D. R.-P. 50177, Kl. 22. 1889 ist von Juvalta aus Phtalsäureanhydrid und Brom bei Gegenwart von 50—60-prozentiger rauchender Schwefelsäure eine Dibromphthalsäure erhalten worden, die identisch ist mit der von Blümlein¹⁾ beschriebenen, durch Oxydation des Pentabrom- α -naphtols mit verdünnter Salpetersäure dargestellten. Das nach dem Juvalta'schen Patent erhaltene Product bildet, aus Wasser krystallisiert, lange, schöne Nadeln oder seideglänzende Blättchen und schmilzt zwischen 200—210°, indem es in das Anhydrid übergeht. Der Schmelzpunkt des Letzteren liegt, wie ich gefunden habe, bei 213—215°. Juvalta und Blümlein (l. c.) gaben denselben zu 208° an. Der Schmelzpunkt der Säure liegt nach Juvalta bei 200°, nach Blümlein bei 206°.

0.1718 g Sbst.: 0.2007 g AgBr.

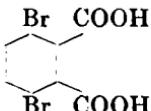
$C_8H_4O_4Br_2$. Ber. Br 49.36. Gef. Br 49.70.

Für gewisse Zwecke war es mir erwünscht, die Stellung der Bromatome in der Juvalta-Blümlein'schen Dibromphthalsäure genauer kennen zu lernen. Im Handbuch von Beilstein, Bd. II, S. 1820, ist dieselbe als *m*-Säure mit einem Fragezeichen angegeben, ohne dass in der Literatur ein Beweis dieser Annahme vorhanden wäre. Die Bezeichnung *m*-Säure ist überdies ohne nähere Erklärung nicht eindeutig, weil damit die Form



gemeint sein kann.

Von den verschiedenen Constitutionsmöglichkeiten ist von vornherein die Form



¹⁾ Blümlein, diese Berichte 17, 2485 [1884].