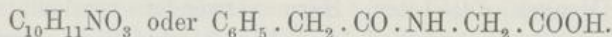


sublimiert unter Rotfärbung Benzoesäure und zuletzt tritt ein Geruch nach Blausäure auf.

3. Zur Erkennung sehr kleiner Mengen empfiehlt K. Spiro¹⁾ die Laktimidprobe.

Die, wie unter 1. angegeben, gewonnene möglichst reine Hippursäure (ein Molekül) wird mit drei Molekülen Essigsäureanhydrid gelöst und ein Molekül geschmolzenes essigsäures Natron dazugegeben. Setzt man nun ein Mol.-Gew. Benzaldehyd dazu und erwärmt eine halbe Stunde im Wasserbade, so färbt sich die Flüssigkeit gelblich bis dunkelgelb und erstarrt beim Abkühlen zu einem Kristallbrei aus netzartig durcheinander gelagerten oder wawellitähnlich angeordneten gelblichen Nadelchen, die durch Waschen mit Alkohol von Bittermandelöl befreit und durch Kristallisation aus heißem Alkohol und Benzol leicht gereinigt werden können. Schmelzpunkt 165—166°.

31. Phenacetursäure.



Ist regelmäßig im Pferdeharn vorhanden. Zeitweilig soll diese Säure im Harn des Menschen vorkommen von der bei der Fäulnis von Eiweis im Darm entstehenden Phenyl-essigsäure. Die Phenacetursäure ist schwer von der Hippursäure zu trennen; auch kommt sie wohl selten im Harn in einer solchen Menge vor, daß sie mit Sicherheit isoliert werden könnte.

Eigenschaften.

Bildet kleine, dicke, rhombische, bei 143° schmelzende Tafeln. Das Verhalten ist ähnlich der Hippursäure.

32. Gallensäuren (s. diese).

33. Aromatische Oxyssäuren.

Diese entstehen zum größten Teile bei der bakteriellen Zersetzung oder bei der Fäulnis von Eiweiß, Tyrosin im Darm oder in den Geweben (Gewebszerfall); diese aromatischen Oxyssäuren sind im allgemeinen entsprechend dem Phenol vermehrt. Sie werden gleich diesen entweder in der Leber durch

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1899. 28. 174.

ihre Verbindung mit Schwefelsäure entgiftet oder sie durchwandern als solche den Organismus. Im normalen Harn wurden die Paraoxyphenylelessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure gefunden, die ungefähr zu 0,001—0,002 % vorkommen; im phenolreichen pathologischen Harn (nach akuter Phosphorvergiftung) sind sie sehr vermehrt, ebenso nach F. Blumenthal im Fieber und bei starker Darmfäulnis.

Zu den aromatischen Oxysäuren gehören noch die Oxymandelsäure (bei der Zerstörung des Lebergewebes auftretend), die Oxyhydroparacumarsäure, die Gallussäure, die Uroleucinsäure und die Homogentisinsäure.

A	B	C	D
Paraoxyphenylelessigsäure	Paraoxyphenylpropionsäure. Hydroparacumarsäure	Paraoxyphenylglykolsäure. Oxymandelsäure	Oxyhydroparacumarsäure. Paraoxyphenylmilchsäure
$\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{COOH}$	$\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{CH}_2 \text{COOH}$	$\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}(\text{OH}) \end{smallmatrix} \text{COOH}$	$\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{C}_6\text{H}_5(\text{OH}) \end{smallmatrix} \text{COOH}$

Zur Darstellung dieser Oxysäuren (A—D) müssen große Mengen (50 Liter) Harn verwendet werden. Diese werden nach Baumann¹⁾ eingedampft, der Sirup wird mit Essigsäure stark angesäuert und einige Male mit Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge werden behufs Aufnahme der Oxysäuren mit Sodalösung ausgeschüttelt; die alkalische Lösung behandelt man nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure in der gleichen Weise mit Äther. Der abgehobene Äther wird verdunstet, der Rückstand wird auf dem Wasserbade zum möglichsten Entfernen der Essigsäure noch erwärmt, in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit neutralem Blei ausgefällt. Im Filtrate werden die vorhandenen Oxysäuren mit Bleiessig ausgeschieden. Die Fällung wird abfiltriert, ausgewaschen, dann in Wasser verteilt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Man schüttelt das Filtrat vom Schwefelblei wieder mit Äther aus; der Verdunstungsrückstand des Äthers ist gewöhnlich ein stark saurer, gelber Sirup, der meist nach einigen Tagen kristallinisch erstarrt. Noch besser kocht man den in Wasser gelösten Sirup mit Baryumkarbonat und scheidet aus der Lösung der Barytsalze die Säuren ab; man kristallisiert die mit Filtrier-

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1881. 6. 191.

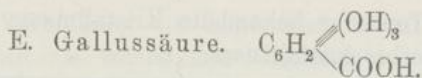
papier oder auf dem Tonteller behandelte Kristallmasse aus wenig Wasser um. Hierbei kristallisiert:

A	B	C	D
zuerst Paraoxyphenyllessigsäure in langen, durchsichtigen Prismen aus, die durch Umkristallisieren aus Benzol rein erhalten werden können. Schmelzpunkt 148°. Mit Eisenchlorid grau-violett. Gibt die Millonsche Reaktion. Aus der Mutterlauge von der Paraoxyphenyllessigsäure	gewinnt man die Hydroparacumarsäure, indem man die Mutterlauge zur Trockne verdampft und den Rückstand mit Benzol auskocht; beim Erkalten scheidet sich die Hydroparacumarsäure aus. Gibt die Millonsche Reaktion. Prismen. Schmelzpunkt 125°.	Oxymandelsäure ist in dem in viel heißem Benzol unlöslichen Anteil der Oxysäuren vorhanden. Aus dem in Wasser löslichen Teil scheiden sich nadelförmige Kristalle aus. Geben die Millonsche Reaktion. Seidenglänzende, lange Nadeln. Schmelzpunkt 162°.	Oxyhydroparacumarsäure. Seidenglänzende Nadeln.

Man kann auch in der getrockneten Kristallmasse die Säuren durch fraktionierte Kristallisation mit Benzol trennen; A kristallisiert beim Abkühlen der heißen Benzollösung, B beim Abdunsten des Benzols aus, C ist in Benzol unlöslich.

Nachweis im Harn.

100 ccm Harn werden nach dem Ansäuern mit Salzsäure in einem mit Kühler verbundenen Kolben zur Entfernung der Phenole gekocht, bis sich im Destillate keine Phenole mehr durch Millons Reagens nachweisen lassen. Den erkalteten Rückstand im Kolben schüttelt man mit Äther mehrere Male aus; aus der Ätherlösung werden durch Schütteln mit einer schwachen Sodalösung die vorhandenen Oxysäuren aufgenommen. Die alkalische Lösung — noch allenfalls vorhandene Phenole bleiben im Äther — wird nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure mit Äther ausgeschüttelt und dieser auf dem Wasserbade verdunstet. Mit dem Rückstand stellt man die Millonsche Reaktion an; man kann die eintretende Färbung — stärker oder schwächer — zur annähernden Schätzung der vorhandenen Menge von Oxysäuren benutzen, wenn man sich verschiedene Lösungen von Oxysäuren von bekanntem Gehalte zum Vergleiche hergestellt hat.



Ihr Vorkommen im Harn ist durch die mit der Nahrung aufgenommene Gerbsäure bedingt.

S. Arzneien.

F. Alkaptonsäuren.

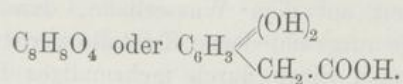
Mit diesem Namen hat man 2 Säuren, die Homogentisinsäure und die Uroleucinsäure bezeichnet, welche allerdings sehr selten im Harn vorkommen und diesem die dem Zuckerharn zukommende Eigenschaft, Metallsalze (Fehling und ammoniakalische Silberlösung) zu reduzieren, erteilen. Die Ablenkung des polarisierten Lichtes, die Fähigkeit, mit Hefe zu gären, besitzen sie jedoch nicht, so daß sie mit Zuckerharnen nicht gut verwechselt werden können; sie sind aber anderseits Harnen, die Brenzkatechin, Hydrochinon oder Gallussäure enthalten, sehr ähnlich, um so mehr, da sie auch die Eigenschaft dieser teilen, nach Zusatz von Alkalien oder beim Alkalisichwerden des Harnes an der Luft von obenher allmählich sich zu bräunen und sogar intensiv zu schwärzen, sowie auch auf der Wäsche dunkelrote bis braune Flecke zu hinterlassen. Aus diesem Grunde ist die Reindarstellung der Säuren notwendig.

Die Menge der Säuren kann in solchen Harnen, die bei Kindern, wie Erwachsenen, bei Gesunden und Kranken beobachtet wurden, manchmal sogar 3—6 g in der täglichen Harnmenge betragen.

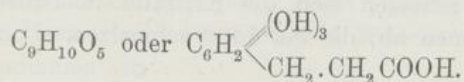
Allgemeine Eigenschaften von Alkaptonharnen sind also:

1. Dunkelwerden an der Luft, besonders nach Alkalizusatz.
2. Reduktion von Fehling in der Kälte schon, ebenso von neutraler und ammoniakalischer Silberlösung; Wismutoxyd wird bei Alkaligenwart nur in konzentrierter Lösung der Säuren und da nur schwach reduziert.
3. Optisch inaktiv; gären nicht mit Hefe.
4. Mit Eisenchlorid Dunkelfärbung; blau bei Homogentisinsäure, grün bei Uroleucinsäure.
5. Mit Millons Reagens bildet sich ein zitronengelber, beim Erwärmen ziegelrot werdender Niederschlag.

1. Die Homogentisinsäure, Dioxyphenylelessigsäure



2. Die Uroleucinsäure, Trioxyphenylpropionsäure



Als Ursache der Entstehung der ersteren wurde das Tyrosin angenommen, Baumann und Wolkow glauben aber, daß im Darne vorhandene Bakterien die Ursache zur Bildung dieser Säure sind. Die Uroleucinsäure ist der Gallussäure homolog; während man die erstere häufig gefunden hat, ist die letztere wohl infolge ihrer schwierigeren Darstellung nur einmal (von Kirk) aufgefunden worden.

Darstellung.

Zu ihrer Darstellung wird der Harn am zweckmäßigsten nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure (75 ccm verdünnter Schwefelsäure 1:12 auf 1 Liter Harn) auf dem Wasserbade konzentriert (ungefähr auf den 10. Teil) und dann mehreremal (3—4 mal) mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge werden vom Äther durch Abdestillieren desselben befreit und der sirupartige Rückstand in der 50 bis 60 fachen Menge Wassers gelöst. Das Filtrat wird erhitzt, mit Bleiessig versetzt und heiß durch ein Faltenfilter filtriert. Beim Erkalten des Filtrates scheidet sich das Bleisalz der Homogentisinsäure in Nadeln und Prismen, zum Teil in großen Kristallen aus, die man nach 24stündigem Stehen abfiltriert und mit etwas kaltem Wasser auswäscht. Dieses Bleisalz schmilzt bei 214—215° und enthält 9,08 % Kristallwasser, das es bei 100° abgibt.

Um aus dem Bleisalz die freie Säure herzustellen, verreibt man dasselbe, verteilt es in Wasser und zersetzt es durch Schwefelwasserstoff. Nach dem Entfernen desselben durch Kochen dampft man auf dem Wasserbade ein und konzentriert schließlich im Vakuum. Die freie Säure scheidet sich in großen Kristallen (Schmelzpunkt 146—147°) aus. Das Filtrat von dem ausgeschiedenen Bleisalz der Homogentisinsäure wird zur Gewinnung der Uroleucinsäure nach

Huppert¹⁾ nach dem Entfernen des Bleies durch Schwefelwasserstoff zuerst auf dem Wasserbade, dann im Vakuum konzentriert; die ausgeschiedenen Kristalle werden von dem anhängenden braunen Sirup durch mehrmaliges Behandeln mit Äther, der die Säure leicht aufnimmt, rein erhalten. Aus der Ätherlösung scheiden sich die Kristalle in Drusen oder in Nadeln, Prismen ab, die bei 130° schmelzen.

Quantitative Bestimmung.

Zur annähernden Bestimmung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn werden nach E. Baumann²⁾ 10 ccm Alkaptonharn mit 10 ccm 3% Ammoniak und einigen Kubikzentimetern $\frac{1}{10}$ -Normalsilbernitratlösung versetzt; ferner setzt man, um das fein verteilte Silber abzuscheiden, fünf Tropfen Chlorcalcium- und zehn Tropfen Ammoniumkarbonatlösung hinzu; das hierbei sich bildende Calciumkarbonat reißt das Silber mit nieder. Man filtriert und prüft, ob das Filtrat noch reduzierend auf Silberlösung einwirkt und setzt im letzteren Falle zu einer neuen Harnmenge eine größere Menge Silberlösung hinzu u. s. f. Als Endreaktion wird angesehen, wenn das Filtrat auf Zusatz von Salzsäure im Überschuß eine eben sichtbare Trübung von Chlorsilber gibt. Bei Mehrverbrauch von Silberlösung, als 8 ccm für 10 ccm Harn sind von vornherein anstatt 10 ccm 20 ccm Ammoniak zu verwenden. 1 ccm $\frac{1}{10}$ -Silberlösung = 0,0041 g Homogentisinsäure.

Eigenschaften

der Homogentisinsäure	der Uroleucinsäure
Prismen mit 1 Mol. Wasser, werden an der Luft undurchsichtig. Unlöslich in Chloroform, Benzol; die Säure gibt beim Erhitzen im Röhrchen ein schön blaugefärbtes Sublimat. Charakteristisch ist das Bleisalz.	Löst sich in Äther, Alkohol, nicht in Chloroform, Petroläther. Verdünnte Lösungen (0,5%) werden durch Bleiessig nicht gefällt, deswegen muß bei der Darstellung und Trennung der Harn stark verdünnt werden.

Im übrigen gelten die für den Nachweis der Alkaptonsäuren im Harn oben angegebenen weiteren Eigenschaften.

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chemie. 1897. 23. 412.

²⁾ Zentralbl. med. Wissensch. 1892. 542.