

	Gefunden	Die Formel $C_9H_{10}N_2O_3$ verlangt
C	56.16	55.67 pCt.
H	5.76	5.15 »
N	14.04	14.44 »
O	—	24.74 »
		100.00 pCt.
$1\frac{1}{2} H_2O$	11.42 12.75	12.22 pCt.

Die *p*-Uramidophenylessigsäure $NH_2 \cdot CO \cdot NHC_6H_4 \cdot CH_2COOH$ bildet kleine, weisse Krystallwarzen, die in Alkohol und Aether leicht, in Wasser ziemlich leicht löslich sind. Die Säure schmilzt unter Zersetzung bei 174^0 . Mit Alkalien und alkalischen Erden verbindet sich die Säure zu leicht löslichen Salzen. Durch Kupfer-, Blei-, Zink- und Quecksilbersalze werden in der Lösung des Natriumsalzes weisse, amorphe Fällungen erzeugt, während Eisenchlorid einen charakteristisch schön rothgelb gefärbten Niederschlag hervorbringt.

Auf Tyrosin in einer Lösung von Salzsäure und Alkohol wirkt das Chloreyan nicht ein.

Beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung von Hippursäure mit Chloreyan unter Druck entsteht nur eine geringe Menge von Hippursäureäthyläther.

426. J. Traube: Zur Kenntniss der *m*-Uramidobenzoësäure und der Harnstoffdibenzoësäure.

[Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.]

(Eingegangen am 12. August.)

Eingehende Untersuchungen über die *m*-Uramidobenzoësäure und ihre Zersetzung beim Erhitzen sind von P. Griess einerseits, von Menschutkin andererseits angestellt worden.

Zu der Gewinnung der Säure waren von den beiden genannten Autoren verschiedene Wege befolgt worden, und diesem Umstande dürfte es vielleicht zuzuschreiben sein, dass auch ihre Angaben über die Eigenschaften der Uramidobenzoësäure nicht in allen Punkten übereinstimmen.

Griess gewann die Uramidobenzoësäure durch Erhitzen von *m*-Amidobenzoësäure mit Harnstoff¹⁾. Die Schmelze wurde in heissem Wasser gelöst und durch verdünnte Salzsäure die gebildete Uramidobenzoësäure aus dieser Lösung ausgeschieden.

¹⁾ Diese Berichte II, 47.

Menschutkin stellte seine Säure, die er Oxybenzuraminsäure nennt, dar durch Einwirkung von Kaliumcyanat auf eine wässrige Lösung von salzsaurer Amidobenzoësäure¹⁾. Durch weiteren Zusatz von Salzsäure wird die gebildete Uramidobenzoësäure vollständig und in reinem Zustande ausgeschieden; Nebenprodukte werden bei dieser Reaktion nicht gebildet.

Die Angaben beider Autoren über die Eigenschaften der Uramidobenzoësäure weichen nun wesentlich in folgenden Punkten von einander ab:

Griess hebt die leichte Löslichkeit der von ihm dargestellten Säure in Alkohol und Aether hervor und führt an, dass ihr Baryumsalz kleine, harte Krystalle bilde²⁾.

Dagegen findet Menschutkin, dass die Uramidobenzoësäure nur schwer in Alkohol und spurenweise in Aether löslich und dass ihr Baryumsalz nur amorph zu erhalten sei³⁾.

Die von mir aus der Cyanamidobenzoësäure dargestellte Uramidobenzoësäure verhielt sich in jeder Beziehung wie die von Menschutkin beschriebene Säure.

Zur weiteren Vergleichung wurde nun auch die Uramidobenzoësäure aus Harnstoff und Amidobenzoësäure dargestellt.

Es war aber nicht möglich, in gleicher Weise wie Griess⁴⁾ die Schmelze in Wasser zu lösen, weil sich stets eine grosse Quantität eines in Wasser völlig unlöslichen Produktes gebildet hatte. Da jedoch die Uramidobenzoësäure unter den entstandenen Produkten allein in Alkohol löslich ist, so wurde die Schmelze zur Reinigung zweckmässig mit Alkohol behandelt und aus der alkoholischen Lösung durch verdünnte Salzsäure die Uramidobenzoësäure in sehr reinem Zustande gefällt.

Die wie angegeben auf 3 verschiedenen Wegen dargestellten Uramidobenzoësäure enthielten stets, wie auch Griess⁵⁾ und Menschutkin⁶⁾ von ihrer Säure erwähnen, 1 Molekül Krystallwasser, welches bei 115° vollständig entweicht.

Bezüglich der Löslichkeitsverhältnisse der nach Griess dargestellten Säure wurde die von Menschutkin hierüber gemachte Angabe als zutreffend gefunden:

Es löste sich bei gewöhnlicher Temperatur 1 Theil krystallwasserfreier Uramidobenzoësäure in 139 Theilen 96procentigem Alkohol und

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 85.

²⁾ Zeitschr. f. Chem., N. F. 2, 35.

³⁾ Zeitschr. f. Chem., N. F. 5, 53.

⁴⁾ Diese Berichte II, 47.

⁵⁾ Zeitschr. f. Chem., N. F. 4, 389.

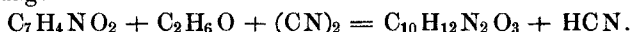
⁶⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 86.

in 786 Theilen Aether. Auch in heissem Alkohol ist die Säure schwer löslich.

Die Baryumsalze der 3 Säuren zeigten gleichfalls insofern vollkommene Uebereinstimmung, als sie bei der Concentration der Lösung niemals krystallisirt erhalten werden konnten. Die Bleisalze zeigten sämmtlich das eigenthümliche Verhalten, beim Erhitzen mit Wasser sich nur zum kleinen Theil zu lösen, zum grösseren Theil in eine plastische, amorphe Masse überzugehen, die völlig unlöslich bleibt (wahrscheinlich ein basisches Salz). Die Silbersalze wurden gleichfalls übereinstimmend bei allen 3 Säuren als amorphe, weisse Niederschläge erhalten, die in kurzer Zeit unter Braunfärbung krystallinisch wurden.

Die abweichenden Angaben von Griess über die Eigenschaften der Uramidobenzoësäure würden danach wohl nur auf die nicht völlige Reinheit seines Productes zurückzuführen sein.

Die Feststellung der Identität dieser 3 Säuren war insofern von Interesse, als die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dass isomere, substituirte Harnstoffe existiren, welche als Derivate eines Harnstoffs von der Formel $\text{NH}_2 \cdot \text{COH} \cdot \text{NH}$ aufzufassen sind. Eine solche der Uramidobenzoësäure isomere Verbindung würde die Constitution haben $\text{NH} \cdot \text{COH} \cdot \text{NHC}_6\text{H}_4\text{COOH}$. Schon seit längerer Zeit glaubt Griess¹⁾ in der Oxäthylcarbimidamidobenzoësäure $\text{NH} \cdot \text{COC}_2\text{H}_5 \cdot \text{NHC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ einen Abkömmling dieses Harnstoffs gewonnen zu haben. Diese Säure erhielt Griess neben anderen Produkten bei der Einwirkung von Cyan auf eine alkoholische Lösung von *m*-Amidobenzoësäure nach der Gleichung:



In allerneuester Zeit²⁾ gelangt Griess zu der Annahme, dass eine analoge Constitution nicht nur vielen der bis jetzt bekannten substituirten Harnstoffe, sondern auch dem gewöhnlichen Harnstoffe zukomme.

Menschutkin und Griess haben beide auch die Zersetzung der *m*-Uramidobenzoësäure bei höherer Temperatur studirt, aber ihre Angaben gehen in dieser Hinsicht noch viel weiter auseinander als bezüglich der Eigenschaften der Uramidobenzoësäure und stehen in einigen Punkten in direktem Widerspruche.

Nach den Beobachtungen von Menschutkin³⁾ entsteht beim Erhitzen der Uramidobenzoësäure auf 200° als hauptsächlichstes Reaktionsproduct ein Körper, welcher sich in seiner Zusammensetzung von der

¹⁾ Diese Berichte IX, 796.

²⁾ Diese Berichte XV, 452.

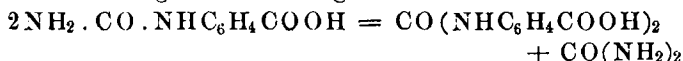
³⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 93.

Uramidobenzoësäure durch einen Mindergehalt von 1 Molekül Wasser unterscheidet. Diesem Körper schreibt Menschutkin eine hydantoin-ähnliche Constitution zu, $\begin{array}{c} \text{CO} \text{---} \text{---} \text{NH} \\ | \qquad | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \text{NHCO} \end{array}$, und bezeichnet ihn als Oxybenzoylharnstoff.

Menschutkin hat Verbindungen seines Oxybenzoylharnstoffs mit Baryum und Silber dargestellt¹⁾ und bei der Analyse Werthe für Baryum und Silber gefunden, die allerdings mit den entsprechenden Werthen der von ihm diesem Körper zugeschriebenen Formel ziemlich genau übereinstimmen. Zur weiteren Begründung für obige Constitution führt Menschutkin an, dass sein Körper beim Kochen mit concentrirter Kalilauge reichliche Mengen von Ammoniak geliefert hätte²⁾.

Griess hat beim Schmelzen von Harnstoff mit Amidobenzoësäure das Auftreten eines zweiten Körpers beobachtet, von welchem er glaubt, dass er durch weitere Zersetzung der erst gebildeten Uramidobenzoësäure entstehe. Dieser Körper ist nach Griess identisch mit dem von Menschutkin untersuchten Produkte, ist aber keineswegs der Formel Menschutkin's entsprechend, ein nahezu indifferenten Körper, sondern diese Substanz ist nach Griess eine starke Säure, welche Kohlensäure aus ihren Verbindungen austreibt und mit Metallen wohlcharakterisirte Salze liefert³⁾. Griess bezeichnet die Säure als Carboxamidobenzoësäure und fasst sie auf als zweifach substituirtes Harnstoff, in welchem je eines der beiden Amidwasserstoffatome durch einen Rest der Benzoësäure ersetzt ist (Harnstoffdibenzoësäure $\text{CO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{COOH})_2$).

Es verläuft somit die Zersetzung der Uramidobenzoësäure bei 200° nach Griess in der Weise, dass dabei 2 Moleküle Uramidobenzoësäure zusammentreten unter Abspaltung der Elemente von 1 Molekül Harnstoff nach folgender Gleichung:



Ein Blick auf die beiden in Frage stehenden Formeln genügt, um zu zeigen, dass die Analyse der Substanzen so enorme Unterschiede, im besonderen des Stickstoffgehaltes, geben muss, dass, wofern man reine Substanzen in Händen hat, eine einzige Analyse genügt, um die bezüglich der Zusammensetzung dieser Substanz schwebende Frage zu entscheiden. Dagegen fallen die Werthe für den Gehalt an Baryum und Silber in den Verbindungen beider Körper mit diesen Metallen so nahe zusammen, dass gerade die Bestimmung dieser Werthe, welche

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 95.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 101.

³⁾ Zeitschr. f. Chem., N. F. 4, 389 u. 650.

von Menschutkin allerdings ausgeführt wurde, die Frage über die Zusammensetzung der Substanz weniger sicher entscheiden kann.

Zum Vergleiche sind im folgenden die procentischen Werthe der einzelnen Bestandtheile der fraglichen Körper und die von Menschutkin bei der Analyse gefundenen Werthe nebeneinander gestellt.

Die Formel des Oxybenzoylharnstoffs $C_8H_6N_2O_2$ verlangt		Die Formel der Harnstoffdibenzoëssäure $C_{15}H_{12}N_2O_2$ verlangt	
C	59.25	60.00	pCt.
H	4.94	4.00	»
N	17.28	9.33	»
O	18.53	26.67	»
	100.00	100.00	pCt.
	Für den Oxybenzoylharnstoff berechnet	Für die Harnstoffdibenzoëssäure berechnet	Von Menschutkin gefunden
Baryumverbindung Ba	29.84	31.50	30.91 pCt.
Silberverbindung Ag	40.14	42.02	40.48 »

Griess hat eine Stickstoffbestimmung seines Körpers ausgeführt¹⁾, und gerade diese veranlasste ihn zu der Annahme obiger Formel. Er führt leider das Resultat dieser Analyse nicht an und erwähnt auch nicht wie die dazu verwandte Substanz gereinigt worden ist.

Menschutkin bestreitet dagegen die Richtigkeit der von Griess aus seinen Versuchen gezogenen Schlüsse²⁾ und erklärt insbesondere das direkt beim Erhitzen der Uramidobenzoëssäure erhaltene Produkt für untauglich zur Analyse³⁾; er beschränkt sich selbst aber auf die erwähnten Baryum- und Silberbestimmungen und führt keine Analyse des reinen Körpers an.

Die Eigenschaften der Baryumverbindung ihrer Körper beschreiben Griess⁴⁾ und Menschutkin⁵⁾ gleichlautend. Dieselbe ist in kaltem Wasser wenig löslich, bildet nadelförmige Krystalle, welche 3 Moleküle Krystallwasser enthalten. Das krystallisirte Salz verliert das Krystallwasser zum Theil schon über Schwefelsäure; wasserfrei nimmt es an feuchter Luft begierig Wasser wieder auf.

Aus dieser Baryumverbindung wird die Substanz durch Salzsäure leicht in völlig reinem Zustande abgeschieden.

Da weder von Griess noch von Menschutkin eine solche Reinigung angegeben ist, so schien es unter den obwaltenden Um-

¹⁾ Zeitschr. f. Chem., N. F. 4, 650.

²⁾ Zeitschr. f. Chem., N. F. 5, 52.

³⁾ Ann. Chem. Pharm., 153, 93.

⁴⁾ Ann. Chem. Pharm. 172, 170.

⁵⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 95.

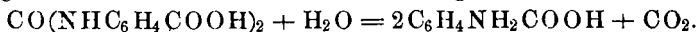
ständen angezeigt, dieselbe vorzunehmen, und das so gereinigte Produkt einer entscheidenden Stickstoffbestimmung zu unterwerfen.

Analyse:

	Gefunden	Die Formel des Oxybenzoylharnstoffs verlangt	Die Formel der Harnstoffdibenzoësäure verlangt
N	9.50	17.28	9.33 pCt.

Es geht hieraus unzweifelhaft hervor, dass der aus der Baryumverbindung abgeschiedenen Substanz die Zusammensetzung zukommt, welche Griess ihr zuschreibt.

Dass Menschutkin beim Erhitzen seines rohen Produktes mit Kalilauge eine Ammoniakentwicklung beobachtete¹⁾, kann nicht auffällig erscheinen; wohl aber darf die reine Harnstoffdibenzoësäure bei gleicher Behandlung diese Entwicklung nicht zeigen, denn der Vorgang kann nur verlaufen nach der Gleichung:



In der That war bei einem nach dieser Richtung hin ausgeführten Versuche keine Ammoniakentwicklung nachweisbar.

Da ursprünglich die Bildung eines Hydantoins, der Annahme Menschutkin's-gemäss, ebensowohl möglich erschien, wie die Bildung der Harnstoffdibenzoësäure, um so mehr als ein analoges Verhalten der Uramidosäuren der fetten Reihe vorliegt, so müsste es jetzt darauf ankommen, festzustellen, ob nicht beide Substanzen neben einander gebildet wurden.

Aber bei verschiedenen Darstellungen gelang es nicht, das Auftreten eines derartigen Körpers nachzuweisen, sondern in allen Fällen war das fast ausschliessliche Produkt, nur mit geringen Mengen anderer Substanzen verunreinigt, die Harnstoffdibenzoësäure und die Zersetzung der Uramidobenzoësäure beim Erhitzen verläuft demnach ganz analog der Zersetzung des Phenylharnstoffs²⁾.

Die Existenz des Oxybenzoylharnstoffs von Menschutkin ist demnach als nicht erwiesen zu betrachten. Es erschien angezeigt, die hierauf bezüglichen Versuche, die zum Theil allerdings nur eine Bestätigung und Ergänzung der Untersuchungen von P. Griess ergeben haben, etwas ausführlicher zu beschreiben, weil die Angaben Menschutkin's bezüglich seines Oxybenzoylharnstoffs trotz der widersprechenden Mittheilungen von Griess in verschiedene Lehrbücher aufgenommen sind³⁾.

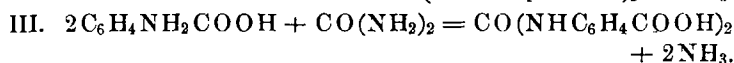
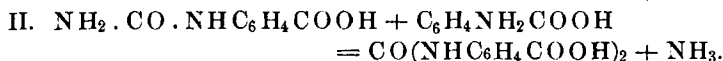
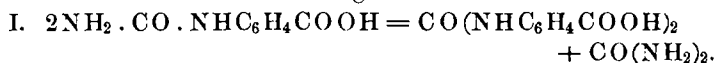
¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 153, 101.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 1863.

³⁾ Vergl. Gorup-Besanez, Lehrb. d. org. Chemie 5. Aufl., S. 535 und Fittig, Grundriss d. org. Chemie 7. Aufl., S. 453.

Es wurde bereits erwähnt, dass Griess die Bildung der Harnstoffdibenzoösäure, welche er als Nebenprodukt beim Schmelzen von Harnstoff mit Amidobenzoösäure beobachtet hatte, durch die Annahme erklärt, dass 2 Moleküle Uramidobenzoösäure bei 200° sich unter Austritt der Elemente von 1 Molekül Harnstoff zu 1 Molekül Harnstoffdibenzoösäure vereinigen¹⁾.

Es war jedoch ebensowohl denkbar, dass jene Harnstoffdibenzoösäure entweder aus der Verbindung von 1 Molekül Amidobenzoösäure mit 1 Molekül Uramidobenzoösäure unter Abspaltung von 1 Molekül Ammoniak hervorgehe, oder aber, dass sie direkt aus der Reaktion von 1 Molekül Harnstoff und 2 Molekülen Amidobenzoösäure unter Abspaltung zweier Moleküle Ammoniak entstehe. Diese Vorgänge würden bezeichnet sein durch die Gleichungen:



In der That lehrte der Versuch, dass die Bildung der Harnstoffdibenzoösäure auch im Sinne der Gleichungen II. und III. erfolgen kann, und dass sie erfolgt bei Temperaturen, die weit unterhalb derjenigen liegen, bei welcher die Uramidobenzoösäure sich zu zersetzen beginnt.

Uramidobenzoösäure und Amidobenzoösäure wurden zu gleichen Molekülen mehrere Stunden bei einer Temperatur von 175° erhalten. Während die Amidobenzoösäure für sich allein erhitzt bei 175° schmilzt, war hier kein Schmelzen bemerkbar. Wohl aber entwichen bedeutende Mengen Ammoniak. Das feste Reaktionsprodukt erwies sich durch Löslichkeitsverhältnisse und durch sein ausserordentlich charakteristisches Baryumsalz als Harnstoffdibenzoösäure. Da an Ausbeute dieser Säure mehr erhalten wurde als Uramidobenzoösäure zur Verwendung kam, so geht hieraus hervor, dass die Amidobenzoösäure direkt mit der Uramidobenzoösäure unter Ammoniakabspaltung zusammengetreten ist.

Ein weiterer Versuch wurde in der Weise angestellt, dass ein Gemisch von Harnstoff und Amidobenzoösäure im Molekularverhältniss 1:2 mehrere Stunden auf 130° erwärmt wurde.

Anfangs schmolz das Produkt, verwandelte sich aber nach wenigen Augenblicken in eine feste, hellbraun gefärbte Masse. Auch hier machte sich die Reaktion durch Entwicklung bedeutender Mengen

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 172, 169.

von Ammoniak bemerkbar. Das feste Reaktionsprodukt wurde durch Behandlung mit Wasser und Alkohol gereinigt; der grösste Theil blieb ungelöst und bildete ein rein weisses Pulver, welches in ammoniakalischer Lösung mit Baryumchlorid versetzt, jenes für die Harnstoffdibenzoësäure charakteristische Baryumsalz liefert. Eine Baryum- und Stickstoffbestimmung des bei 130° getrockneten Salzes ergab:

Gefunden		Die Formel
I.	II.	$C_{15}H_{10}N_2O_5Ba$
N	6.39	verlangt
Ba	—	6.44 pCt.
	31.56	31.50 »

Eine Stickstoffbestimmung der aus dem Salze durch Salzsäure abgeschiedenen Säure ergab:

Gefunden		Die Formel der
		Harnstoffdibenzoësäure $C_{16}H_{12}N_2O_5$
N	9.31	verlangt
		9.33 pCt.

Auch bei einer Destillation dieser Säure mit starker Kalilauge entwich kein Ammoniak.

Die Ausbeute bei dieser eben beschriebenen Reaktion ist fast quantitativ und es eignet sich diese Methode unzweifelhaft am besten von den bis jetzt bekannten Reaktionen zur Gewinnung der Harnstoffdibenzoësäure. In einem Versuche lieferten 1.311 g Amidobenzoësäure und 0.26 g Harnstoff, 5 Stunden auf 130° erwärmt, 1.466 g (nicht gereinigte) Harnstoffdibenzoësäure und 0.171 g Uramidobenzoësäure.

Die so erhaltene Harnstoffdibenzoësäure ist zwar reiner als die bei höheren Temperaturen gewonnene, aber sie muss gleichfalls zur weiteren Reinigung noch in das Baryumsalz übergeführt werden.

Der obige Versuch erklärt nun auch ferner, weshalb man bei der Darstellung der Uramidobenzoësäure nach Griess durch Zusammenschmelzen gleicher Moleküle Harnstoff mit Amidobenzoësäure oft eine nur sehr geringe Ausbeute an Uramidobenzoësäure erhält. Zur Darstellung dieser Säure ist daher das von Menschutkin angegebene Verfahren vorzuziehen. Es liefert eine absolut reine Säure, eine fast quantitative Ausbeute und ist einfacher in der Ausführung.