

20 4955
Серія магистерскихъ диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ 1902—
1903 учебномъ году.

И
№ 2.

О ГЛИКУРОНОВОЙ КИСЛОТѢ

И

о способахъ ея опредѣленія.

ТЕКА
Харківського Медич. Інституту

№ 4955

Шифр

ДИССЕРТАЦІЯ ЕРЕВІАНЦЮ 1936

НА СТЕПЕНЬ МАГИСТРА ФАРМАЦІИ

Д. И. НАЙДУСА.

Изъ фармакологической лабораторіи профессора Н. П. Крав-
кова.

64821
Цензорами диссертации, по порученію Конференціи, были про-
фессора: С. А. Пржибытекъ, Н. П. Кравковъ и привать-до-
центъ М. Д. Ильинъ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Штаба Отдѣльнаго Корпуса Жандармовъ, Спасскаѣ, № 17.

1903.

Серія магистерскихъ диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ 1902—
1903 учебномъ году.

7 - НОЯ 2012

№ 2.

615.3
H-20

О ГЛИКУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И

33

О СПОСОБАХЪ ЕЯ ОПРЕДЕЛЕНІЯ.

БІБЛИОТЕКА

Харківського Медич. Інституту

№ 4955

Шифр H-20

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ МАГИСТРА ФАРМАЦІИ

Д. И. НАЙДУСА.

ПЕРЕВІРЕНЕ 1936

Изъ фармакологической лабораторіи профессора Н. П. Кравкова.

Цензорами диссертация, по поручению Коллежценции, были профессора: С. А. Пржибытекъ, Н. П. Кравковъ и приват-доцентъ М. Д. Ильинъ.



С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Штаба Отдельнаго Корпуса Жандармовъ, Спасская, № 17.
1903.

1906 г.

3992

N 3992

1930

Перечет-60

7 - НОЯ 2012

БИБЛИОТЕКА
Императорского Военно-Медицинского Института

ПЕРЕВИДНОЕ 1936
ВВЕДЕНИЕ

Магистерскую диссертацию провизора Д. И. Найдуса, под заглавием: «О гликуроновой кислоте и о способах ее определения», печатая разрыхляясь с тем, чтобы по отпечатаніи было представлено въ Конференцію Императорской Военно-Медицинской Академіи 400 экземпляровъ диссертации (125 экземпляровъ диссертации и 300 отдельныхъ оттисковъ краткаго резюме (выводы)—въ Конференцію и 275 экземпляровъ—въ академическую бібліотеку). С.-Петербургъ, Января 11 дня 1903 г.

Ученый Секретарь, Ординарный Профессоръ А. Діанкинъ.

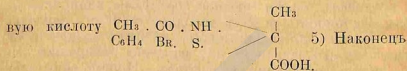
12819

Если ввести въ животный организм какое либо токсическое вещество, то онъ стремится парализовать его вредное дѣйствіе. Достигаетъ организмъ этой цѣли тѣмъ, что онъ измѣняетъ химическіи составъ этого вещества и превращаетъ его въ менѣе ядовитую и болѣе растворимую форму, въ видѣ каковой оно выдѣляется изъ организма. Способы такой самозащиты бываютъ самыя разнообразныя, начиная съ очень примитивныхъ и кончая подчасъ довольно сложными. Простейшимъ типомъ обезвреживанія органическихъ ядовъ является полное ихъ окисленіе до образованія конечныхъ продуктовъ CO_2 и H_2O .

Такъ окисляются въ организмѣ шавелевая, яблочная и другія органическія кислоты. Если же ввести въ организмъ болѣе прочное соединеніе напр. нафталинъ, состоящій изъ 2-хъ довольно стойкихъ бензольныхъ ядеръ, тогда организмъ, не имѣя возможности разрушить его, окисляетъ его частично, превращая его въ другое соединеніе — нафтолъ. Иногда окисленіе идетъ дальше до образованія карбоксильной группы. Такъ *p*-нитротолуолъ переходитъ въ *p*-нитробензойную кислоту. Бываетъ и наоборотъ, что вещество восстанавливается въ организмѣ напр. ядовитыя алдегиды и кетоны восстанавливаются въ спирты. Въ некоторыхъ случаяхъ происходитъ метилированіе вещества, такъ пиримидинъ переходитъ въ метиль-пиримидинъ аммоній — гидрокейдъ $HO \cdot CN_2 \cdot NC_2H_5$ 1). Метилированіе, по всей вѣроятности, происходитъ у болѣе ядовитыхъ ве-

щество. Такъ изъ 2-хъ изомерныхъ нафтоловъ болѣе ядовитый α -нафтолъ метилируется, а β -нафтолъ — нѣтъ.

Видоизмѣненное тѣмъ или инымъ путемъ вещество не остается въ организмѣ, а выдѣляется изъ него въ видѣ парныхъ соединенийъ съ различными кислотами. Неядовитыя вещества парныхъ соединенийъ вообще не образуютъ. Парныя соединения являются неядовитыми и легко растворимыми, вследствие чего легко выдѣляются изъ организма мочей. Такъ: 1) всѣ фенолы выдѣляются въ соединеніи съ H_2SO_4 въ видѣ эфиросѣрныхъ кислотъ. 2) бензойная кислота и всѣ соединенія, расщепляющіяся въ организмѣ съ образованіемъ ея, переходятъ въ гишуровую кислоту. 3) У птицъ, по изслѣдованіямъ Jaffé²⁻³⁾ бензойная кислота выдѣляется въ соединеніи съ орнитиномъ, въ видѣ орнитуровой кислоты $C_{10}H_{12}(N_2O_4)$. 4) Галоидозамѣненные продукты бензола напр. бромбензолъ выдѣляются въ видѣ бромфенилмеркаптуровой кислоты⁴⁻⁶⁾. Здѣсь происходитъ довольно сложный процессъ измѣненія вещества. Бромбензолъ сначала гидроксилуруется въ *p*-бромфенолъ, затѣмъ ацетилируется и, соединяясь съ цистеиномъ, переходитъ въ бромфенилацетилистеинъ или бромфенилмеркаптуро-



самая болѣшая часть всѣхъ соединенийъ, какъ мы дальше увидимъ, выдѣляется изъ организма въ видѣ парныхъ соединенийъ съ гликуроновой кислотой.

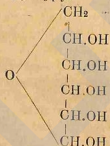
Заграницей вопросъ о такъ называемыхъ парныхъ гликуроновыхъ кислотахъ имѣеть ужъ давно за собой довольно обширную и тщательно разработанную литературу. У насъ, къ сожалѣнію, онъ является еще сплошнѣ новымъ. Между тѣмъ вопросъ этотъ заслуживаетъ гораздо большаго вниманія: онъ такъ тѣсно связанъ съ различными биологическими и патологическими

процессами, протекающими въ животномъ организмѣ, что незнакомство съ намъ, должно, по нашему глубокому убѣжденію, невыгодно отразиться на нашемъ вообще пониманіи многихъ жизненныхъ процессовъ вообще. Чтобы выяснитъ ту огромную роль, которую играетъ образованіе парныхъ гликуроновыхъ кислотъ въ организмѣ, достаточно указать на то, что цѣлый рядъ углеводородовъ, спиртовъ, алдегидовъ, кетонвъ, феноловъ, терпеновъ и др. болѣе сложныхъ соединенийъ, принятый организмомъ, выдѣляется обратно въ соединеніи съ гликуроновой кислотой. Списокъ этихъ веществъ довольно обширенъ и въ будущемъ, при улучшеніи нашихъ методовъ изслѣдованій, несомнѣнно еще болѣе расширится. Къ сожалѣнію, наши методы опредѣленія гликуроновой кислоты, въ особенности при совмѣстномъ ея нахожденіи съ пептозами, съ которыми она имѣеть очень много общаго, далеко не совершенны. И давно уже чувствуется потребность въ тщательной проверкѣ всѣхъ реактивовъ съ цѣлью выбрать изъ нихъ наиболее точные и характерные для гликуроновой кислоты. Эта именно цѣль и имѣлась въ виду при выполненіи этой работы. Затѣмъ въ виду новизны затрагиваемаго здѣсь вопроса, мы позволили себѣ привести нѣкоторые теоретическія данныя, на которыхъ мы будемъ останавливаться по столько, по сколько онѣ будутъ намъ необходимы для усненія себѣ характера и роли гликуроновой кислоты въ животномъ организмѣ.

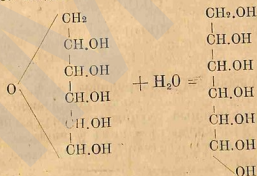
Литература.

1) Свойства, источник и место образования гликуроновой кислоты в организмѣ.

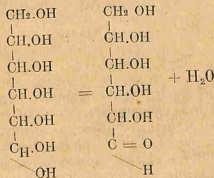
Гликуроновая кислота представляет собой сахаристое вещество, занимающее промежуточное место между глюкозой и сахарной кислотами. Эмпирическая ея формула — $C_6H_{10}O_7$. Рациональную ея формулу раньше писали такъ: $CO_2[CH(OH)]_4COOH$, т. е. она разсматривалась, какъ алдегидо-кислота. Эта формула находилась въ полномъ согласіи съ тогдашнимъ взглядомъ на углеводы вообще, какъ на алдегидо-или кетонно-спирты. Но такъ какъ углеводы не даютъ многихъ реакцій, свойственныхъ алдегидамъ, такъ они: 1) не окисляются O воздуха, 2) не даютъ съ пировиноградной кислотой и нафтиламиноу α -алкиль β -нафтоянхинониновой кислоты и 3) не даютъ соединенийъ, подобныхъ тиоалдегидамъ. Поэтому по новѣйшимъ воззрѣніямъ (Tollens) ⁷⁾ углеводы разсматриваются, какъ внутренніе ангидриды алдегидныхъ или кетонныхъ гидратовъ, т. е. они не содержатъ свободной алдегидной или кетонной группы, а у нихъ 1 атомъ O связанъ съ 2-мя различными атомами C . Глюкоза напр. имѣетъ слѣдующую структуру:



Эта формула намъ вполне объясняетъ отсутствіе у углеводовъ алдегидныхъ реакцій и вмѣстѣ съ тѣмъ достаточно объясняетъ, почему они возстановляютъ Фелинговую жидкость. При кипяченіи глюкозы напр. съ ѣдкой щелочью, поглощается 1 молекула воды и образуется слѣдующее соединеніе:



А такъ какъ 2 гидроксильныя группы не могутъ удержаться при одномъ атомѣ C , поэтому происходитъ отщепленіе 1 молекулы H_2O и образуется алдегидъ, который и реагируетъ съ Фелинговой жидкостью:

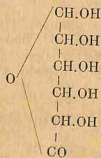


На основаніи всѣхъ этихъ соображеній и формула гликуроновой кислоты должна быть измѣнена согласно новѣйшимъ взглядамъ.

Blum 8), изучая характеръ гликуроновой кислоты въ парныхъ соединеніяхъ, говоритъ, что въ парныхъ соединеніяхъ гликуроновая кислота реагируетъ, какъ двуатомный спиртъ и имѣетъ слѣдующее строеніе:



Но для свободной гликуроновой кислоты подобная формула не годится, такъ какъ по основному закону химіи 2 гидроксильныя группы не могутъ находиться одновременно въ связи съ однимъ атомомъ С. Tollens поэтому предлагаетъ слѣдующую формулу для гликуроновой кислоты:



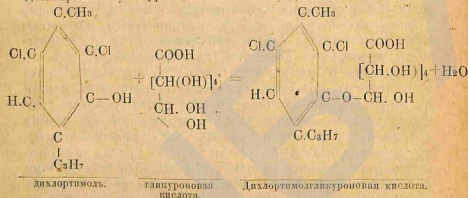
Вслѣдствіе своего двойственного характера, гликуроновая кислота реагируетъ въ одно и тоже время, какъ кислота и какъ углеводъ. Какъ одноосновная кислота, она даетъ одинъ рядъ солей и одинъ рядъ сложныхъ эфировъ. Какъ углеводъ, она даетъ всѣ реакціи, свойственныя углеводамъ вообще и пентозамъ въ частности, такъ она: 1) восстанавливаетъ Фелинговую жидкость. 2) Не бродитъ. 3) При кипяченіи съ HCl даетъ фурфуроль ^{9—10}. 4) Даетъ вполне реакціи Tollens'a ^{11—13} указанныя имъ впервые, какъ весьма

характерныя для пентозъ, а потомъ оказавшіяся по изслѣдованіямъ Salkowsk'aro ¹⁴) и Blumenthal'a ¹⁵) подходящими и для открытія гликуроновой кислоты. Эти реакціи состоятъ въ слѣдующемъ: Если нагрѣть равные объемы раствора гликуроновой кислоты и HCl уд. в. 1,19 съ небольшимъ количествомъ флороглюцина, то жидкость окрашивается въ розовый цвѣтъ. Если поставить жидкость передъ спектроскопомъ, то ясно видна темная полоса поглощенія между фраунгоферовыми линиями D и E т. е. въ началѣ зеленой части спектра. Если взять вмѣсто флороглюцина ординъ, то жидкость окрашивается въ зеленый цвѣтъ, а темная линия поглощенія является между C и D, слѣдовательно въ желтой, ближе къ красной части спектра. Кромѣ этихъ общихъ реакцій съ пентозами, гликуроновая кислота характеризуется еще своими оптическими свойствами. Въ 4% водномъ растврѣ, ангидридъ гликуроновой кислоты вращаетъ плоскость поляризаціи *вправо* + 19,4 *). Этимъ она отличается отъ *парныхъ* гликуроновыхъ кислотъ, которыя всегда вращаютъ плоскость поляризаціи *влево*.

Въ свободномъ видѣ гликуроновая кислота не найдена. Здѣсь считаемъ необходимымъ упомянуть про одну весьма любопытную работу, появившуюся нѣсколько лѣтъ тому назадъ, въ которой указывается на возможность нахождения свободной гликуроновой кислоты въ растеніяхъ. Widstoe и Tollens ¹⁶), опредѣляя характеръ пентозъ, полученныхъ ими изъ трагаканта, нашли въ сиропообразномъ остаткѣ еще одинъ углеводъ, который давалъ озононъ, вполне подходящий по своему вышнему виду къ типу озона гликуроновой кислоты, полученнаго Hirschlem ¹⁷). Но въ виду того, что вопросъ объ озонѣ гликуроновой кислоты вообще еще недостаточно выясненъ, поэтому авторы окончательное рѣшеніе вопроса о тождественности этого углевода съ

*) Величина угла вращенія, какъ это доказалъ Kütz (Zeitschr. f. Biologie Bd XXIII N F. V 1886. S. 475) зависитъ отъ концентрации раствора: чѣмъ растворъ слабѣе, тѣмъ уголъ вращенія больше.

гликуроновой кислотой оставили до получения ими озона съ *p*-бромфенилгидразином, рекомендуемым Neuberg'омъ для опредѣленія гликуроновой кислоты, но продолженія этой работы почему то не появилось. Итакъ гликуроновая кислота въ свободномъ видѣ, по крайней мѣрѣ до сихъ поръ, не найдена, а всегда находится въ соединеніи съ различными веществами. Образование парныхъ гликуроновыхъ кислотъ, какъ и эфиробразныхъ кислотъ имѣть своимъ послѣдствіемъ обезвреживаніе токсическихъ веществъ. То, что смыслъ этого процесса именно таковъ, видно изъ того, что феноль, который въ чистомъ видѣ представляетъ собой сильный ядъ для животнаго организма, въ видѣ фенилгликуроновой кислоты переносится кроликами наирбежь всякаго вреда даже въ такихъ большихъ дозахъ, какъ по 1,0; причеь все количество выдѣляется мочей въ неизмѣненномъ видѣ (Külz)¹⁸). Повидимому ядовитыя вещества соединяются съ гликуроновой кислотой лишь тогда, когда онѣ не находятъ себѣ достаточнаго количества H₂SO₄. Соединенія эти носятъ вполне эфирный характеръ, какъ видно изъ формулы парной дихлортимолгликуроновой кислоты, данной Blum'омъ:



Изъ этой формулы видно, что въ парныхъ соединеніяхъ освобожденіе алдегидной группы происходитъ только при полномъ расщепленіи этого соединенія и

поглощеніи 1 молекулы воды. Для того, чтобы вступить въ соединеніе съ гликуроновой кислотой, данное вещество должно имѣть свободную гидроксильную группу. Тѣ соединенія, которыя ея не имѣютъ, предварительно гидроксильруются, какъ это доказалъ Sund-wik¹⁹), въ самомъ животномъ организмѣ, причеь гидроксильрование можетъ произойти различнымъ образомъ. Такъ углеводороды и терпены гидроксильруются окисленіемъ, а алдегиды и кетоны — восстановленіемъ. Послѣ расщепленія парной кислоты на ея составныя части, мы, слѣдовательно, находимъ уже въ мочѣ не первоначальное вещество, а продуктъ его измѣненія въ организмѣ. Для изолированія этихъ продуктовъ сначала осаждаютъ парную кислоту основными уксуснокислымъ свинцомъ. Свинцовую соль разлагаютъ H₂S, фильтратъ нагреваютъ на водяной банѣ для удаленія H₂S и подвергаютъ расщепленію въ автоклавѣ, причеь парная гликуроновая кислота распадается на свои компоненты, изолированіе которыхъ не представляетъ уже никакого труда.

Перейдемъ теперь къ вопросу, какимъ образомъ образуется въ организмѣ гликуроновая кислота, и гдѣ именно происходитъ этотъ синтезъ образованія парныхъ соединеній. По этому вопросу существуетъ нѣсколько теорій.

P. Mayer²⁰⁻²³), въ цѣломъ рядѣ работъ развиваетъ слѣдующую теорію: источникомъ образованія гликуроновой кислоты въ организмѣ является глюкоза. Это видно изъ той химической близости, которая существуетъ между глюкозой и гликуроновой кислотой. Эта химическая близость сказывается въ томъ, что оба эти вещества вращаютъ плоскость поляризаціи вправо, оба онѣ даютъ озонъ одинаковый по своимъ физическимъ и химическимъ свойствамъ, наконецъ самая возможность полученія гликуроновой кислоты изъ глюкозы указываетъ на то, что между ними существуетъ тѣсная связь. Процессъ по его мнѣнію, протекаетъ въ организмѣ приблизительно такъ: при правильномъ обменѣ

веществъ, глюкоза окисляется до конца. При всякомъ же разстройствѣ органовъ дыханія и кровообращенія, когда окислительные процессы значительно понижены, тогда окисленіе глюкозы не доходит до конца, а останавливается на гликуроновой кислотѣ; такъ что, по этой теоріи сначала происходитъ образованіе въ организмѣ гликуроновой кислоты, а ужъ потомъ соединеніе ея съ различными веществами. Въ подтвержденіе своей теоріи авторъ приводитъ факты нахожденія гликуроновой кислоты при диабетѣ, при отравленіи СО. Когда количества глюкозы въ организмѣ оказывается недостаточнымъ для образованія гликуроновой кислоты, тогда послѣдняя образуется изъ гликогена. Это видно изъ того, что даже у долго голодающихъ животныхъ найдены парный гликуроновый кислоты въ мочѣ послѣ введенія имъ хлорагидрата или амилового алкогоя^{24—25}; при чемъ количество образующихся парныхъ соединеній становится все меньше и меньше. По добавленіи же къ пищѣ глюкозы оно значительно повышается.

Fischer и Piloty²⁶), раздѣляя вполне этотъ взглядъ, справедливо однако замѣчаютъ, что при этой теоріи остается непонятнымъ фактъ окисленія организмомъ группы первичнаго спирта С_nН_{2n+1}ОН, а не алдегидной группы $\begin{matrix} \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ и что было бы гораздо легче для организма. Этотъ фактъ можно объяснить только тѣмъ, что алдегидная группа какимъ нибудь путемъ связана въ глюкозѣ и поэтому защищена отъ возможности окисленія. Fischer и Piloty поэтому дополняютъ теорію P. Mayer'a слѣдующими данными: вещество соединяется въ организмѣ не съ готовой гликуроновой кислотой, а съ глюкозой. Получается глюкозидное соединеніе, въ которомъ алдегидная группа связана, а потомъ уже это глюкозидное соединеніе окисляется въ парную гликуроновую кислоту. Но противъ этой теоріи говорить, и довольно краснорѣчиво, факты добытые Falck'омъ, Brahm'омъ и Loewi. Эти факты дока-

зываютъ, что процессъ протекаетъ въ организмѣ далеко не такъ, какъ полагають Fischer и Piloty.

Brahm²⁷) первый хотѣлъ экспериментально проверить справедливость теоріи Fischer'a о возможности окисленія глюкозидныхъ соединеній въ парныя кислоты.

Собакамъ и кроликамъ вводился желудочнымъ зондомъ α -метиль-глюкозидъ, приготовленный искусственно по Fischery²⁸), дѣйствіемъ газообразнаго HCl на растворъ глюкозы въ метиловомъ спиртѣ. Полученная жидкость возстановляла Фелинговую жидкость и вращала плоскость поляризаціи *справо*—доказательство, что глюкозидное соединеніе не окислилось въ парную гликуроновую кислоту, а разложилось, какъ всѣ глюкозиды, на свои компоненты. Чтобы сдѣлать этотъ опытъ еще яснѣе, авторъ въ слѣдующій разъ нагрѣвалъ мочу въ теченіе 3-хъ часовъ на водяной банѣ съ 5% растворомъ HCl. Удаливъ затѣмъ HCl, онъ добавилъ дрожжей. Жидкость сильно бродила. Когда броженіе было окончено, то жидкость показала такую же слабую редуцирующую способность, какъ это наблюдается и въ нормальной мочѣ кролика. Точно такіе же опыты, еще болѣе убѣдительные, сдѣланы въ текущемъ году Falck'омъ²⁹). Въ виду того, что многіе глюкозиды, искусственно приготовленные, расщепляясь въ организмѣ, могутъ дать сами по себѣ парныя гликуроновыя кислоты, напр., глюкозиды со спиртами жирнаго ряда, поэтому авторъ пользовался бензоиль-глюкозидомъ, приготовленнымъ изъ бензильнаго спирта и глюкозы, такъ какъ по изслѣдованіямъ Schmiedeberg'a бензильный спиртъ, окисляется въ организмѣ въ бензойную кислоту, а не переходитъ въ парную гликуроновую кислоту³⁰). Бензоиль-глюкозидомъ кормились собаки и кролики и въ мочѣ не было найдено и слѣдовъ гликуроновой кислоты. Наоборотъ, очень много гликуроновой кислоты было найдено послѣ фениль-глюкозида. Очевидно, что въ послѣднемъ случаѣ парная гликуроновая кислота образова-

лась благодаря фенолу, полученному при расщеплении этого глюкозида в организм. Еще более сильный возражения теории Р. Мауера сданы Loewi³¹⁾. Последний задавался целью выяснить, действительно ли гликуроновая кислота образуется из глюкозы. Къ разрѣшенію этого вопроса онъ приступилъ слѣдующимъ путемъ. Собакамъ, при одинаковой, ежедневной, количественной и качественной пищѣ, вводили подъ кожу флоридзинъ, который, какъ извѣстно, вызываетъ диабетъ. Флоридзинъ вводилось столько и до тѣхъ поръ, пока количество выдѣляемой мочей глюкозы не достигло своего maximum'a, выше котораго оно не поднималось даже при увеличеніи дозъ флоридзина. Когда между количествомъ глюкозы и N мочи установилось постоянное соотношеніе, тогда собакамъ давалось вещество, которое выдѣляется изъ организма въ соединеніи съ гликуроновой кислотой.

Если действительно гликуроновая кислота образуется изъ глюкозы, то при этомъ опытѣ, по мѣрѣ образованія гликуроновой кислоты, должно уменьшаться количество глюкозы въ мочѣ.

Для своихъ опытовъ авторъ пользовался камфорой, такъ какъ она легко резорбируется; притомъ собаки скоро къ ней привыкають.

Въ мочѣ ежедневно опредѣлялось процентное содержаніе глюкозы. Удаливъ глюкозу броженіемъ, опредѣлялось поляриметрически количество камфогликуроновой кислоты. Последнее сдѣлать не трудно. Зная уголъ вращенія камфогликуроновой кислоты и уголъ вращенія, наблюдаемый въ сахариметрѣ, легко высчитать количество находящейся въ мочѣ камфогликуроновой кислоты, а отсюда опредѣлялось общее количество образовавшейся гликуроновой кислоты.

Результаты его опытовъ представляются въ слѣдующемъ видѣ.

Въ первые нѣсколько дней послѣ приема камфоры замѣчалось уменьшеніе какъ количества глюкозы, такъ и N, при чемъ паденіе количества N шло гораздо бы-

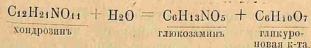
стрее глюкозы, такъ что отношеніе D : N даже увеличилось. Незначительное уменьшеніе количества глюкозы нельзя приписать образующейся на его счетъ гликуроновой кислотѣ, такъ какъ вопервыхъ то количество глюкозы, которое нужно было бы для образованія такого количества гликуроновой кислоты, какое найдено было въ мочѣ, превысило бы иногда чуть ли не въ 3 раза то количество глюкозы, которое исчезло послѣ приема камфоры.

Во-вторыхъ, уменьшенное выдѣленіе глюкозы наблюдалось даже послѣ полного прекращенія выдѣленія камфогликуроновой кислоты, что можно приписать дѣйствию камфоры на организмъ вообще.

Изъ этихъ опытовъ видно, что источникомъ образованія гликуроновой кислоты является не глюкоза.

Schmiedeberg сначала раздѣлялъ вполнѣ мнѣніе Р. Мауера. Но потомъ, въ виду полученныхъ имъ интересныхъ результатовъ съ хондритномъ, онъ измѣнилъ свой взглядъ по этому вопросу³²⁾. Какъ извѣстно, въ хрящѣ находится хондритинъ въ видѣ хондритинъ-сѣрной кислоты. Распространенность хондритинъ-сѣрной кислоты въ организмѣ оказалась по новѣйшимъ изслѣдованіямъ гораздо большею, чѣмъ полагали до сихъ поръ. Такъ она была найдена проф. Кравковымъ³⁴⁾ въ амилонномъ веществѣ, равно, какъ и въ нормальныхъ сосудахъ и вообще въ образованныхъ съ плотной соединительной и эластичной тканью.

Расщепленія хондритинъ съ HCl или H₂SO₄, Schmiedeberg получилъ новое тѣло хондрозинъ: C₁₂H₂₁NO₄. Хондрозинъ показывалъ слѣдующія реакціи: возстаивалъ Фелинговую жидкость, вращалъ плоскость поляризаціи вправо. Добавляя къ нему въ избыткѣ Ba(OH)₂, авторъ получалъ точно такой же желтый осадокъ, какой онъ обыкновенно получалъ дѣйствіемъ Ba(OH)₂ на гликуроновую кислоту. Schmiedeberg поэтому полагаетъ, что хондрозинъ распадается въ организмѣ на глюкозаминъ и гликуроновую кислоту съ поглощеніемъ 1 молекулы воды:



Въ подкрѣпленіе своей теоріи онъ приводитъ фактъ нахождения въ мочѣ частицъ хондронинъ-сѣрной кислоты.

Въ виду всего этого авторъ склоненъ считать хрящъ не только первоисточникомъ, но и мѣстомъ образования гликуроновой кислоты. Противъ этой теоріи были сдѣланы возраженія, именно выставилась на видъ невѣроятность образования такихъ сложныхъ синтетическихъ процессовъ въ такой малодѣятельной и маложизненной ткани, какъ хрящъ.

Hildebrandt³³⁾, ссылаясь на то, что онъ часто встрѣчалъ въ мочевыхъ каналахъ частицы парныхъ гликуровыхъ кислотъ, полагаетъ, что синтезъ образования парныхъ соединений происходитъ въ почкахъ. Но опыты, сдѣланные имъ, этого не доказали. Онъ вырѣзывалъ у кролика почки, разрѣзывалъ на части, превращалъ ихъ въ кашцеобразную массу, прибавлялъ тимотиниперидидъ — вещество, способное давать парныя соединения, и ставилъ въ термостатъ. Но парныхъ гликуровыхъ кислотъ не образовалось, даже при добавленіи глюкозы. Точно такіе же отрицательные результаты были получены авторомъ послѣ опытовъ съ печенью.

Къ совершенно инымъ результатамъ пришли Lépine и Bould³⁵⁾. Они часто находили гликуроновую кислоту въ печени собакъ и морскихъ свинокъ. Печень вынималась черезъ 20—24 часа послѣ смерти животного, разрѣзывалась, обрабатывалась горячей водой. Полученная водная жидкость вливалась въ трихлоруксусную кислоту. Фильтратъ всегда вращалъ плоскость поляризаціи влѣво и показывалъ слабую способность восстанавливать Фелинговую жидкость. При кипяченіи жидкости съ HCl, эта способность значительно возросла и уголъ вращенія влѣво уменьшился — доказательство нахождения въ жидкости парныхъ гликуровыхъ кислотъ.

Научная Библиотека
1-го Харьк. Мед. Института

Изъ 20 случаевъ удалось такимъ образомъ въ 12 доказать присутствіе парныхъ гликуровыхъ соединений. Затѣмъ этими же исследователями была найдена гликуроновая кислота вѣ крови собакъ³⁶⁾.

Кромѣ этихъ двухъ исследований, присутствіе гликуроновой кислоты въ крови констатировано еще Р. Мауегомъ³⁸⁾. Рядомъ съ обыкновенной глюкозой авторъ въ крови часто находилъ еще одно вещество, которое не было способно къ броженію, но возстановляло Фелинговую жидкость. Вещество это мало изучено, принималось до сихъ поръ за Jeconin, но авторъ доказалъ, что это парная гликуроновая кислота.

Въ заключеніе считаемъ необходимымъ обратить вниманіе еще на одну теорію образования гликуроновой кислоты въ организмѣ. Теорія эта имѣетъ много данныхъ для того, чтобы занять видное мѣсто въ наукѣ.

Loewi, основываясь на результатахъ своихъ опытовъ, показавшихъ ему, что источникомъ образования гликуроновой кислоты является не глюкоза, высказалъ ту мысль, что по всей вѣроятности, гликуроновая кислота образуется путемъ расщепленія бѣлковыхъ веществъ. На возможность такого процесса еще раньше указали Cremer и Ritter³⁷⁾.

Подвижнѣея вълѣ за тѣмъ работы Levin'a³⁹⁾ и Blumenthal'a⁴⁰⁾ въ сильной степени подтверждаютъ этотъ взглядъ. Если гликуроновая кислота действительно является продуктомъ расщепленія бѣлковой частицы, то при увеличенномъ распадѣ бѣлковъ, надо ожидать и пропорціональнаго увеличенія парныхъ гликуровыхъ кислотъ, что дѣйствительно и наблюдалось при опытахъ этихъ авторовъ. Опыты были поставлены надъ собаками и кроликами. Увеличенный распадъ бѣлковъ авторами достигнутъ подожнымъ впрыскиваніемъ флоридина. Рядомъ съ увеличеніемъ количества феноловъ въ мочѣ (подразумѣвая феноль, p-крезолъ, индосиль, скатоксилъ) всегда авторами констатировалось и увеличеніе парныхъ гликуровыхъ кислотъ. Разумѣется, для полнаго утвержденія этой теоріи, эти опыты по нашему мнѣ-

178/181

ПЕРЕВЕРЕНО 1936

Харьковское Медицинское Институту
№ 4955
11-20

нию недостаточно убедительны. Можно указать на то, что причина увеличенного образования парных гликуроновых кислот может лежать в увеличении количества фенолов в моче. Мы знаем, что при всяком увеличении количества фенолов, часть их за неизменяем достаточного количества H_2SO_4 соединяется с гликуроновой кислотой, причем сама гликуроновая кислота может образоваться и не из белковой частицы. Окончательно вопрос решится только тогда, когда удастся получить гликуроновую кислоту непосредственным отщеплением ее от белковой частицы, как это удалось, напр. Hammarstenу с пентозой. Итак, как видно из литературных данных, вопрос об источнике и месте образования гликуроновой кислоты до сих пор еще не решен и ждет своих исследователей.

Перейдем теперь к обзору веществ, дающих парные соединения с гликуроновой кислотой. Для более удобного обзора, мы будем разматривать все соединения по их естественным гомологическим рядам.

II. Обзор парных соединений жирного ряда.

Углеводороды. Из углеводородов жирного ряда найдены парные соединения у непредельных углеводородов: *амилена и октилена* (Neubauer⁴¹).

Спирты. Лучше всего дают парные соединения третичные спирты, как это доказали Thierfelder и Merin g⁴²) надь *третичным бутиловым, третичным амиловым спиртами и тинаколом*. Меньше переходят первичные и вторичные. По Neubauerу⁴¹) и Pohl G⁴³) в парные соединения переходят следующие спирты: *этиловый, пропильный, нормальный бутильный, изобутиловый, первичный амиловый, амиловый алкоголь оптически деятельный, его правая и левая модификация*. Самый низший член этого ряда — метильный и высшие — октиловый и цетиловый спирты не да-

ют. Из многоатомных спиртов найдены парные соединения после *a-пропилен-гликоля*, а не после глицерина⁴¹).

Альдеиды, вследствие своей летучести, в значительной степени выдыхаются легкими, поэтому мало дают парных гликуроновых кислот. Так, опыты Neubauer'a с изобутиловым, изовалериновым альдегидами и энантолом дали сомнительные результаты⁴¹). Гораздо лучших результатов достигнуто с галлодозамещенными продуктами альдегидов. Особенно хорошо изучено парное соединение гликуроновой кислоты с хлоралгидратом.

С этой именно кислотой и началось систематическое изучение вопроса о парных гликуроновых кислотах.

Хлоралгликуроновая или иначе урохлораловая кислота весьма удобна для изучения, так как она образуется в организм почти всех исследованных животных. Она найдена в моче людей, кроликов, собак, зайцев, в экскрементах курицы и петухов⁴⁴). Еще в 1875 году Merin g и Musculus⁴⁵) впервые обратили внимание на то, что моча человека, принявшего хлоралгидрат приобретает новую свойства; так она вращает плоскость поляризации влево, редуцирующая ее способность значительно возрастает после кипячения с минеральными кислотами. Глюкозы там не оказалось, что видно было по отсутствию брожения. Белковых веществ также не было найдено. Авторы тогда уже высказали ту мысль, что вбродно хлоралгидрат находится здесь в соединении с органической кислотой.

Точно такая же свойства найдены Kuhl'em⁴⁶⁻⁴⁷) и в моче после приема бутылхлоралгидрата (кратонхлоралгидрата). Для изолирования урохлораловой кислоты, моча обрабатывалась основным уксуснокислым свинцом. Свинцовая соль разлагалась H_2SO_4 , и фильтрат сушился на водяной бане.

Благодаря дальнейшим работам Merin g'a⁴⁸⁻⁴⁹)

вполнѣ установленъ характеръ этой кислоты. Автору удалось расщепить эту кислоту на ея составныя части: на трихлорэтиловый алкоголь и гликуроновую кислоту.

Весьма удобный методъ опредѣленія въ мочѣ урохлораловой кислоты даетъ итальянскій ученый *Dioscoride Vitali* (63). Мочу кипятятъ въ колбѣ съ обратнымъ холодильникомъ съ H_2SO_4 и цинковой пылью. Урохлораловая кислота расщепляется при этомъ на гликуровую кислоту и трихлорэтиловый алкоголь, а послѣднй восстанавливается H въ обыкновенный этиловый алкоголь, который легко открявается по своимъ реакциямъ въ приемникѣ при перегонкѣ жидкости.

Весьма интересны опыты, поставленные *Külz'emъ* (50) надъ снотворнымъ дѣйствіемъ трихлорэтиловаго и трихлорбутиловаго алкогелей, полученныхъ имъ путемъ расщепленія урохлораловой и уробутилхлораловой кислотъ. Оказывается, что эти продукты дѣйствуютъ также снотворно. Такъ трихлорэтиловый алкоголь вызвалъ у кролика черезъ 6 минутъ сонъ, сонъ гораздо болѣе глубокой, чѣмъ при хлоралгидратѣ. Моча, которая сначала реагировала слегка щелочно, была оптически недѣйственной, и не восстанавливала Фелинговой жидкости, постепенно начинала принимать кислую реакцію, показывала вращеніе вълѣво и послѣ кипяченія съ кислотами, сильно восстанавливала Фелинговую жидкость. Все это указываетъ, что здѣсь произошелъ процессъ образования парной кислоты. Авторъ склоненъ думать, что снотворное дѣйствіе хлоралгидрата зависитъ больше отъ продукта ея измѣненія въ организмѣ—трихлорэтиловаго алкогеля, чѣмъ отъ дѣйствія самаго хлорала. Во всякомъ случаѣ теорія *Либрейха* о снотворномъ дѣйствіи хлоралгидрата благодаря образуемому изъ него хлороформу, абсолютно невѣрна. Авторъ не находилъ въ мочѣ и слѣдовъ хлороформа даже такой чувствительной реакціей, какъ ионитриловой. Опыты съ натриевыми солями урохлораловой и уробутилхлораловой к-тъ показали, что онѣ дѣйствуютъ не слабѣе хлорал- и бутилхлоралгидрата съ той только разницей,

что сонъ наступаетъ значительно позже и долѣе продолжается.

Кетоны. Прежде чѣмъ соединиться съ гликуроновой кислотой, кетоны восстанавливаются въ организмѣ во вторичные спирты. Хорошо изучены слѣдующіе кетоны: *метилэтилкетонъ*, *метилпропилкетонъ*, *метилизопропилкетонъ*, *диэтилкетонъ*, *метилизобутилкетонъ*, *метилбутилкетонъ* и *пинаколинъ*. Всѣ они даютъ парныя соединенія (4). Что касается ацетона, то онъ влѣдствие своей летучести не переходитъ въ парное соединеніе; менѣе летучій хлорацетонъ—очень легко.

Кислоты. Относительно кислотъ, способныхъ давать соединеніе съ гликуроновой кислотой, есть одно только указаніе у *Hörpe-Seyley'a* (51-52) объ *o*-нитрофенилпропиоловой кислотѣ. Какъ извѣстно, при восстановленіи *o*-нитрофенилпропиоловой кислоты въ щелочной средѣ образуется индиго. Тоже самое происходитъ и въ животномъ организмѣ кролика. Авторъ нашелъ въ мочѣ громадное количество индоксила, связаннаго съ гликуроновой кислотой. У собакъ также *o*-нитрофенилпропиоловая кислота вызывала только глюкозурію и поспурию. Желая выяснить, не зависитъ ли это различное отношеніе къ одному и тому же препарату отъ питанія, авторъ повторилъ этотъ опытъ при измѣненномъ питаніи. Такъ кролика кормилъ животной пищей, чѣмъ достигалась кислотность мочи, а собакъ выѣтилъ съ пищей ежедневно вводилось по 5,0 уксуснонатривей соли. Уксуснонатривейная соль сгорала въ организмѣ въ угленатривейную соль и этимъ сообщала мочѣ щелочной характеръ. Но оказалось, что и при такомъ измѣненномъ питаніи, гликуроновая кислота образовалась только у кролика, а не у собаки. Мы еще неоднократно будемъ встрѣчаться съ этимъ фактомъ различнаго отношенія различныхъ организмозъ къ одному и тому же веществу.

III. Обзор парных соединений ароматического ряда.

Углеводороды. До сих пор получены парные гликуроновые кислоты съ *нитробензоломъ*, *метилбензоломъ* ⁵³⁾ и *о-нитротолуоломъ* ⁵⁴⁾. Менѣ ядовитыя *m*- и *p*- соединения не дают парныхъ гликуроновыхъ кислотъ, а выделяются въ видѣ соответствующихъ нитрогликуроновыхъ кислотъ. Этотъ фактъ лишній разъ подтверждаетъ то, что образование парныхъ гликуроновыхъ кислотъ имѣетъ своей цѣлью обезвредить токсическія вещества; поэтому менѣ ядовитыя вещества не образуютъ парныхъ гликуроновыхъ соединений.

Фенолы. По изслѣдованіямъ Blum'a ⁸⁾, Neuberg'a и P. Mayer'a ⁵⁵⁾ Külz'a ⁵⁶⁾ и Levin'a ³⁹⁾ въ парныя соединенія переходятъ: *Феноль*, *p*-*кресоль*, *тимоль* ⁵⁷⁾, *шорхинонъ*, *резорцинъ*, *индоксилъ*, *скатоксилъ*, α - и β -*нафтолы* ⁵⁸⁾.

Изъ спиртовъ—*о-нитробензиловый спиртъ* ⁵⁹⁾.

Изъ алдеидовъ—*бензальдеидъ* ⁴⁸⁾.

Изъ кетонъ—*ацетофенонъ* частью переходитъ въ парную гликуроновую кислоту, а частью въ бензойную кислоту ¹⁹⁾.

Терпены и камфоры. Almen ⁶⁰⁾ первый обратилъ вниманіе на то, что послѣ приѣма *скипиара*, моча пріобрѣтаетъ оптическія свойства и усиливается ея способность возстановлять Феліингову жидкость. Точно такія же свойства пріобрѣтаетъ моча послѣ приѣма *камфоры*, какъ это замѣтилъ еще Wiedemann ⁶¹⁾. Только Schmieberg'у и Hans Meyer'у ⁶²⁾ удалось изолировать въ этой мочѣ 3 кислоты: 1) N не содержащую, кристаллическую, названную авторами α -камфогликуроновой кислотой 2) изомерную ей аморфную β -кислоту 3) аморфную содержащую N—ураидокамфогликуроновую кислоту. Расщепляя эти кислоты, ав-

торы получили во первыхъ камфероль—продуктъ измѣненія камфоры въ организмѣ, затѣмъ кислоту, которую они признали по своимъ физическимъ и химическимъ свойствамъ вполнѣ идентичной съ гликуроновой кислотой. Затѣмъ появились работы Pellacani ⁶⁴⁾ и Volappi ⁶⁵⁾ о переходѣ въ парныя соединенія *ментола*, *борнеола*, *бромкамфоры*, и работа Rimini ⁶⁶⁾ о *фенхонѣ*. Особенно тщательно изучены терпены и камфоры Fromm'омъ и Hildebrandt'омъ ⁶⁷⁾. Изъ терпеновъ переходить въ парныя соединенія: *пиненъ*, *камфенъ*, *фелландренъ*, и *сабиненъ*. Прежде чѣмъ вступить въ парное соединеніе съ гликуроновой кислотой, терпены переходятъ въ терпенолы. Образуются такимъ образомъ *пинеоль*, *камфеноль*, *фелландреноль* и *сабинеоль*. Послѣ расщепленія этихъ парныхъ кислотъ, получаютъ продукты неодинаковаго характера. Такъ камфеноль найденъ въ мочѣ неизмѣненнымъ. Пинеоль, фелландреноль и сабинеоль, вслѣдствіе своей неустойчивости по отношенію къ минеральнымъ кислотамъ, расщепляются сейчасъ-же на *p*-цимоль и воду: 1) $C_{10}H_{16} + O = C_{10}H_{16}O$



Изъ другихъ продуктовъ, относящихся къ этой группѣ, переходятъ *сабиноль*, *туїонъ* (*маначетонъ*) ⁶⁷⁾ *ментонъ*, *ментенъ* и *цитралъ* ⁴¹⁾. Сабиноль и туїонъ соединяются непосредственно съ гликуроновой кислотой, не перетерпывая въ организмѣ никакого измѣненія. Fromm и Hildebrandt долго считали, что туїонъ, прежде чѣмъ войти въ соединеніе съ гликуроновой кислотой, гидроксилуется глугратацией, т. е. присоединеніемъ молекулы воды, такъ какъ анализъ парной кислоты давалъ имъ числа соответствующія туїонгидратгликуроновой кислотѣ. Но Fromm и Clemens ⁶⁸⁾ доказали, что туїонъ соединяется непосредственно съ гликуроновой кислотой. Анализъ парной кислоты у прежнихъ авторовъ не былъ вѣренъ, такъ какъ предъ-

дущіе авторы подвергали анализу не совѣсь сухую кислоту.

Вообще слѣдуетъ замѣтить, что терпены и камфоры не переходятъ цѣлкомъ въ парныя гликуроновыя кислоты, такъ какъ вълѣдствіе своей летучести, часть ихъ выдѣляется легкими; затѣмъ часть переходитъ въ организмъ въ фенолы, такъ что рядомъ съ гликуроновыми парными кислотами терпеновъ и камфоръ находятъ и фенологликуроновыя кислоты.

Разсмотримъ теперь болѣе сложныя химическія соединенія, дающія парныя гликуроновыя кислоты.

Антипиринъ по изслѣдованіямъ Lawroffa (69/70) выдѣляется мочей въ видѣ оксиантипирингликуроновой кислоты въ соединеніи съ 1 молекулой воды

Каиринъ рядомъ съ каиринсѣрной кислотой даетъ и каирингликуроновую кислоту (71) (Mering).

Хинонисоль по изслѣдованіямъ Brahma (27) переходитъ въ оксизинолингликуроновую кислоту.

По изслѣдованіямъ Schulz'a (72) *хинонъ*, *толухинъ*, *трихлорхинонъ*, *тетрахлорхинонъ* переходятъ въ гидрхинонгликуроновую кислоту, *хлораниль* — въ тетрахлоргидрхинонгликуроновую, а *хлораниль* — въ тетрахлордиоксизинонъ — въ гликуроновую + гидрохлораниль кислоту.

Фенетоль. Послѣ фенетола Kossel (73—74) и Lehman (75) изолировали изъ мочи кислоту, названную ими хиэтоновой. Это, собственно говоря, оксифенетолгликуроновая кислота:



Карбостириль и *кинурилъ* переходятъ также въ оксизинолингликуроновыя кислоты (76).

Продукты конденсаціи. Нагрѣвая различныя кислоты съ фенолами въ присутствіи ZnCl_2 , Nencki (77) получалъ

слѣдующія оксикетоны, дающія парныя гликуроновыя кислоты: *Параоксипропиофенонъ* $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})(\text{COCH}_2\text{CH}_3)$, *резациетофенонъ* $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2(\text{OH})(\text{COCH}_3)$, наконецъ *ацетиетофенонъ* $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2(\text{OH})(\text{COCH}_3)$. Дальнѣйшіе продукты конденсаціи получены Lesnik'омъ (78). Нагрѣвая на песчаной банѣ салициловую кислоту съ различными фенолами: α - и β нафтоломъ, тимоломъ, гидрохинономъ, и, обрабатывая полученные продукты съ хлорокисью фосфора, Lesnik получилъ рядъ сложныхъ эфировъ, дававшихъ при его опытахъ надъ животными парныя гликуроновыя кислоты. Затѣмъ упомянемъ еще про продукты, полученные Hildebrand'омъ (33) изъ пиперидина, формальдегида (40%) и какого либо фенола напр. тимола, карвакрола, p -крезола, α - и β нафтола; резорцина, прокатехина и гидрохинона. Весь рядъ этихъ соединеній, носившій у автора названіе *пиперидидовъ* напр. тимотинпиперидидъ, карвакрилпиперидидъ и т. д. переходитъ въ организмъ въ парное соединеніе, причѣмъ болѣе ядовитое соединеніе съ α -нафтоломъ предварительно метилируется. Точно такіе же продукты конденсаціи получены авторомъ изъ пиперазина съ 2 молекулами тимола или карвакрола. Переходъ всѣхъ этихъ соединеній въ парныя кислоты объясняется тѣмъ, что онѣ въ организмѣ разлагаются, причѣмъ освобождается фенолы, которые и соединяются съ гликуроновой кислотой.

Мы такъ подробно остановились на этихъ соединеніяхъ потому, что онѣ имѣютъ для насъ не только теоретическій интересъ, но и практическій. Изъ обзора этихъ разнохарактерныхъ соединеній мы видимъ, что въ парныя гликуроновыя кислоты переходятъ самыя сложныя вещества, что можетъ намъ быть очень полезнымъ при разрѣшеніи вопроса о томъ, какъ расщепилось въ организмѣ данное сложное дѣкарственное вещество. На основаніи изученія продуктовъ, соединенныхъ съ гликуроновой кислотой, легко уже угадать,

въ какомъ именно направленіи и произошло расщепленіе вещества.

Въ заключеніе укажемъ на тѣ вещества, которые по различнымъ авторамъ хотя даютъ парные гликуроновые соединенія, но такъ какъ изолировать этихъ парныхъ кислотъ не удалось, поэтому мы должны пока причислить ихъ къ разряду гипотетическихъ вперёдъ до разъясненія этого вопроса.

Морфій. Mering ⁴⁵⁾ нашелъ, что моча человѣка, которому было введено подъ кожу 0,1 солянокислаго морфия, показала уголь вращенія влѣво гораздо больший того, каквмъ онъ долженъ былъ быть сравнительно съ введеннымъ количествомъ морфия, даже, если бы онъ весь перешелъ въ мочу въ неизмѣненномъ видѣ. P. Maueг ²⁰⁾ тоже замѣтилъ въ мочѣ морфиниста вращеніе плоскости поляризаціи влѣво и усиленіе способности восстанавливать Фелинговую жидкость послѣ кипяченія ея съ кислотами. Пентозъ тамъ не было. A r a k i ⁷⁹⁾ въ мочѣ собакъ, кроликовъ послѣ морфия находилъ только глюкозу и то при хорошемъ питаніи, при голоданіи глюкозы не было. Некоторые авторами найдена въ мочѣ морфинистовъ пентоза ⁸⁰⁻⁸¹⁾.

Хлороформъ. Kast ⁸²⁻⁸³⁾ нашелъ, что моча человѣка, находившагося долго подъ хлороформнымъ наркозомъ, восстанавливала Фелинговую жидкость и вращала плоскость поляризаціи влѣво. Количество хлоридовъ въ мочѣ увеличено. Параллельно поставленный опытъ съ эфирнымъ наркозомъ показалъ, что это увеличеніе хлоридовъ не находится въ зависимости отъ наркоза. Авторъ заключаетъ, что по аналогіи съ хлорагидратомъ образуется и здѣсь урохлораловая кислота. K u l z ⁵⁰⁾ получилъ у собаки, находившейся долго подъ наркозомъ мочу, которая давала всѣ реакціи, свойственныя урохлораловой мочѣ. Но какъ потомъ оказалось, причиной этому было образованіе небольшого количества фенилгликуроновой кислоты отъ фенола, употребленнаго для промыванія раны. Изолировать же урохлораловую кислоту ему не удалось даже у собаки, находившейся подъ хлороформи-

номъ наркозомъ 5 часовъ. Zweifel ⁸⁴⁾ находилъ только глюкозу. Bendix ⁸⁵⁾ нашелъ у своей жены, страдавшей диабетомъ и подвергнувшейся наркозу, кромѣ глюкозы еще одинъ углеводъ, который не былъ способенъ къ броженію. Такіе же неясные результаты получены Zeller'омъ при его опытахъ съ хлороформомъ, бромформомъ и іодоформомъ ⁸⁶⁾.

Послѣ дихлорбензола, ксилола, кумола ⁴⁷⁾, хлороформа, о-нитрофенола, р-нитрофенола, азобензола, индразобензола и анилина ¹⁸⁾ найдено, что моча вращаетъ плоскость поляризаціи влѣво. Больше подробныхъ работъ надъ этими соединеніями не появилось.

IV. Къ вопросу о нахожденіи парныхъ гликуроновыхъ кислотъ въ нормальной мочѣ.

Существуетъ много данныхъ, какъ теоретическаго, такъ и практическаго характера, указывающихъ на то, что гликуроновая кислота находится весьма часто и въ нормальной мочѣ человѣка, кролика и собаки. Еще Bauman ⁸⁷⁾, занимаясь вопросомъ о нахожденіи въ нормальной мочѣ эфиробныхъ кислотъ, замѣтилъ, что не все количество феноловъ связано съ H_2SO_4 , и тогда уже имъ была высказана та мысль, что часть ихъ находится въ соединеніи съ другой, органической кислотой. Изъ дальнѣйшихъ работъ Bauman и Preussa ⁸⁸⁾ Schmiedeberga ³⁰⁾ и Gallipe ⁸⁹⁾ выяснилось, что нормальная человѣческая моча очень часто показываетъ вращеніе плоскости поляризаціи влѣво и усиленіе способности восстанавливать Фелинговую жидкость послѣ кипяченія ея съ минеральными кислотами Эти явленія можно объяснить только присутствіемъ въ мочѣ парныхъ гликуроновыхъ кислотъ, что и было высказано Moritz'емъ ³⁰⁾ и Flückiger'омъ ⁹¹⁾. Последній доказалъ это экспериментально на основаніи реакцій гликуроновой кислоты. Затѣмъ фактъ этотъ подтверждается

и изъясненными Р. Mayer'a и Neuberg'a⁵⁵). 50 литров мочи отъ абсолютно здоровыхъ людей дѣлилось на нѣсколько порцій, обрабатывалось такъ, какъ обыкновенно поступаютъ при находженіи парныхъ гликуроновыхъ кислотъ. Жидкость нагревалась въ автоклавъ, сгущалась на водяной банѣ, нейтрализовалась, и при нагреваніи на водяной банѣ съ солянокислымъ *p*-бромфенилгидразиномъ и уксуснонатріевою солью, получился озонъ, характерный для гликуроновой кислоты. Фактъ находженія въ нормальной мочѣ парныхъ гликуроновыхъ кислотъ, намъ станетъ вполне яснымъ изъ слѣдующихъ соображеній: Въ мочѣ всегда находятся въ меньшемъ или большемъ количествѣ фенолы. При увеличеніи количества этихъ феноловъ часть изъ нихъ, какъ мы раньше уже говорили, за неизмѣнимъ достаточнаго количества H_2SO_4 , связывается съ гликуроновой кислотой. Увеличеніе же количества феноловъ можетъ обуславливаться, какъ мы это видѣли изъ опытовъ Levin'a³⁹), Loevi³¹), затѣмъ Reale⁹²) не однимъ кишечнымъ броженіемъ, а обыкновеннымъ усиленнымъ расщепленіемъ бѣлковыхъ веществъ. (Это увеличеніе можетъ иногда доходить до 200%).

Разумѣется, количество находящихся въ нормальной мочѣ парныхъ гликуроновыхъ кислотъ вообще не особенно велико и для открытія ихъ въ мочѣ требуются очень чувствительные и характерные реактивы.

V. Обзоръ реакцій гликуроновой кислоты.

Самыми точными и чувствительными реакціями для гликуроновой кислоты являются вышеупомянутыя реакціи Tollens'a; онѣ годятся бы вполне для нашихъ цѣлей, если бы онѣ, какъ раньше нами было указано, не были бы въ одинаковой степени свойственны и пентозамъ. А находженіе пентозъ въ нормальной мочѣ человѣка, какъ это достаточно выяснилось изъ работъ

Salkowskaro, Blumenthala, Jakscha и др. представляеть обыкновенное явленіе. Причина находженія пентозъ въ нормальной мочѣ еще не вполне выяснена: являются ли онѣ слѣдствіемъ недостаточнаго окисленія углеводовъ въ организмѣ или обуславливаются расщепленіемъ бѣлковыхъ веществъ. Возможно, что часть пентозъ поглощается нами съ пищей, а такъ какъ пентозы, какъ все вообще углеводы съ нечетнымъ числомъ атомовъ С плохо ассимилируются, то этимъ въ достаточной степени объясняется находженіе ихъ въ мочѣ.

Въ появившейся только что работѣ, Salkowsky и Neuberg⁹³) на основаніи своихъ опытовъ указываютъ на то, что пентоза можетъ образоваться въ организмѣ изъ гликуроновой кислоты путемъ отщепленія отъ нея CO_2 . На возможность такого процесса въ организмѣ указалъ еще раньше проф. Кравковъ⁹⁴). Опыты этихъ авторовъ состояли въ слѣдующемъ. Къ гниющей мясной массѣ прибавлялась гликуроновая кислота. Черезъ нѣсколько дней масса обрабатывалась сначала среднимъ, потомъ основнымъ уксуснокислымъ свинцомъ для осажденія остаточнаго количества гликуроновой кислоты и въ фильтратѣ по удаленіи Pb, авторами констатировалось присутствіе пентозы, именно 1-килозы въ видѣ ея озона. Эти опыты намъ кажутся не совсемъ убѣдительными. Во-первыхъ количество полученной пентозы въ сравненіи съ употребленнымъ количествомъ гликуроновой кислоты очень незначительно. Такъ въ опытѣ I-мъ изъ 35,0 взятой гликуроновой кислоты получено всего 0,44 пентозазона, что равняется 0,18 килозы. Въ другихъ опытахъ изъ 25,0 гликуроновой кислоты получено 1,18 и изъ такого же количества кислоты 0,66 озона. Такой малый выходъ пентозы авторы объясняютъ тѣмъ, что образующаяся пентоза ассимилируется гниющими бактеріями. Съ одинаковой въѣрностью можно здѣсь допустить слѣдующее предположеніе, что пентоза при этихъ опытахъ получается изъ нуклеотридендовъ мяса, что вполне возможно при тѣхъ большихъ количествахъ мяса (500,0), которыми авторы пользовались для своихъ опытовъ.

Процентное содержание пентоз в нуклеопротеидах различных органов, как видно изъ исследованій Givind'a⁹⁵), довольно значительно. Такъ въ нуклеопротеидахъ поджелудочной железы заключается 6,25% — 15,45% пентозы. По отношенію къ цѣлымъ органамъ количество пентозъ выражается въ слѣдующихъ числахъ: поджелудочная железа 2,48%, печень и Thymus 0,56%, Glandulae tyroideae 0,50%, почка 0,49%, седезенка 0,46%, мускулы 0,11%, большой мозгъ 0,22%. Что касается гликуроновой кислоты, то часть ея осаждается основнымъ уксуснокислымъ свинцомъ, большая же часть, по всей вѣроятности, ассимилируется гнилостными бактеріями, что видно изъ опыта П. Взято было 10,0 гликуроновокислаго натрія. Въ фильтратѣ отъ Pb пентозы не оказалось, въ остаткѣ же свинцовой соли авторами найдено еще 11,2 гликуроновокислой соли. Очевидно, что остальные 29,8 ассимилировались гнилостными бактеріями.

Въ некоторыхъ случаяхъ нѣтъ никакой возможности опредѣлить, представляетъ ли данный углеводъ пентозу или гликуроновую кислоту. Такъ при диабетѣ нѣкоторыми авторами наблюдалось и присутствіе гликуроновой кислоты²¹⁾, а по даннымъ другихъ авторовъ — пентоза⁹⁶⁾. Принять же одно за другое, при отсутствіи болѣе характерныхъ реакцій для каждаго углевода въ отдѣльности, очень легко. Нѣкоторые авторы считаютъ эту мочу, какъ содержащую парную гликуроновую кислоту, которая вращаетъ плоскость поляризаціи *влѣво*, и которая послѣ кипяченія съ кислотами вращаетъ *вправо*. Но особенно полагаться на оптическія свойства нельзя, такъ какъ часто моча, содержащая хотя парныя гликуроновыя кислоты, можетъ однако, при одновременномъ присутствіи и глюкозы, быть оптически недѣльной, даже показывать вращеніе *вправо*. Дальше, послѣ расщепленія парныхъ соединеній, жидкость опять таки можетъ быть оптически недѣльной и вращать *влѣво*, вслѣдствіе освобожденія оптически дѣятельныхъ веществъ, вращающихъ плоскость поляризаціи *влѣво*,

терпеновъ напр. Необходимость точнаго дефинированія гликуроновой кислоты отъ пентозъ побудила многихъ авторовъ заняться вопросомъ объ озазонѣ гликуроновой кислоты, какъ болѣе характерномъ реактивѣ для всѣхъ углеводовъ. Къ сожалѣнію, въ то время, какъ пентозы имѣютъ давно уже своей типичный озазонъ, озазонъ гликуроновой кислоты до сихъ поръ не полученъ. Вѣрнѣе сказать, онъ полученъ у различныхъ авторовъ съ такими различными физическими и химическими свойствами, что эти работы нѣсколько не выясняютъ вопроса объ озазонѣ гликуроновой кислоты.

Первый, задавшійся цѣлью получить озазонъ, былъ Thierfelder⁹⁷⁾, которому мы вообще много обязаны первыми исследованіями о гликуроновой кислотѣ. При нагрѣваніи раствора гликуроновой кислоты съ солянокислымъ фенилгидразиномъ и уксусонатріевой солью на водяной банѣ, если на дно пробирки маслянистыя капли и образовалась вязкая темная смола. Лучшихъ результатовъ онъ достигъ, пользуясь не свободной гликуроновой кислотой, а калиевой ея солью. Послѣ 15 минутнаго нагрѣванія на водяной банѣ начали осѣдять желтыя, микроскопическія иголки. Выдѣленіе кристалловъ происходило довольно медленно, въ теченіе многихъ часовъ, причемъ цвѣтъ ихъ становился все темнѣе. Кристаллы, собранные въ теченіе первыхъ 5 часовъ, промытыя и высушенные показали т. п. 111 — 115°. Анализъ давалъ слѣдующую формулу: $C_{12}H_{18}N_{10}O_{10}$. Авторъ считаетъ это соединеніе за смѣсь равныхъ частей озазона и гидразиновой соли гликуроновой кислоты.

Goeyer⁹⁸⁾ получалъ озазонъ въ видѣ микроскопическихъ кристалловъ, совершенно похожихъ на глюкозазонъ какъ по внѣшнему виду и т. п., такъ и по отношенію къ растворителямъ. Условія полученія озазона авторомъ не указаны. Основываясь на полученномъ имъ озазонѣ, авторъ сдѣлалъ опыты съ нормальной мочей и находилъ въ большинствѣ случаевъ парныя гликуроновыя кислоты. Фактъ самъ по себѣ, какъ мы это

раньше видѣли, безусловно вѣрнѣе, но онъ не вытекаетъ изъ изслѣдованій автора. Авторъ получалъ озазонъ непосредственно изъ мочи, въ которой гликуроновая кислота находится только въ видѣ парныхъ соединений, а по нашимъ собственнымъ изслѣдованіямъ парная гликуроновая кислоты, вслѣдствіе отсутствія въ нихъ алдегидной группы, озазонъ не даютъ, въ особенности, парная соединенія съ феноламп, которыя являются довольно стойкими.

Hirschl¹⁷⁾ пришелъ къ совершенно инымъ результатамъ. Нагрѣвая 10 к. с. раствора (какого?) гликуроновой кислоты съ 2 ч. солянокислаго фенилгидридина и 3 ч. уксусно натріевой соли, имъ были получены свѣтло-желтыя иглы т. пл. 110—114°. Если продолжать нагрѣваніе до $\frac{1}{2}$ часа, то получаются аморфные желтые комки т. пл. 107—108°. Черезъ часъ — тотъ же осадокъ т. пл. 150°.

Особенно подробно остановился на вопросѣ объ озазонѣ гликуроновой кислоты P. Maueг⁹⁹⁾ по результатамъ, полученные имъ также неопредѣленны. Такъ, когда онъ бралъ фенилгидридина столько, что на 1) 1 молекулу гликуроновой кислоты, приходилась 1 мол. фенилгидридина, то моментально образовался на холоду темно-красный осадокъ, нерастворимый въ водѣ, т. пл. 105—110°. Фильтратъ нагрѣвался на водяной банѣ и по охлажденіи получились желтые кристаллы, совершенно сходные по виду съ глюкозазономъ, т. пл. 199—205°. Анализъ давалъ числа, подходящіе скорѣе къ глюкозазону, чѣмъ къ озазону гликуроновой кислоты. Авторъ самъ выражаетъ сомнѣніе, дѣйствительно ли полученные имъ кристаллы представляютъ собой озазонъ гликуроновой кислоты.

2) На 1 мол. гликуроновой кислоты взято 2 мол. фенилгидридина. Тотъ же красный осадокъ, на водяной банѣ получены кристаллы, отличавшіеся большою растворимостью въ водѣ. Форма кристалловъ разнообразная: друзы, розетки, иногда аморфная масса, т. пл. 159—164°, слѣдовательно подходитъ къ т. пл. пентозазоновъ. Анализъ опять не давалъ чиселъ, подходя-

щихъ къ озазону гликуроновой кислоты. Когда было взято на 1 мол. гликуроновой кислоты 3 и 4 мол. фенилгидридина то получались такіе же результаты съ той разницей, что краснаго осадка не было вовсе, а образовалась мажущаяся красная масса. На основаніи своихъ изслѣдованій авторъ приходитъ къ тому выводу, что фенилгидридинъ дѣйств. съ гликуроновой кислотой 2 озазона, одинъ похожій на глюкозазонъ, другой — на пентозазонъ. Онъ вообще считаетъ фенилгидридинъ нехарактернымъ для гликуроновой кислоты, такъ какъ гликуроновая кислота, вслѣдствіе одновременнаго присутствія въ ней алдегидной и карбоксильной группъ, даетъ не одно какое-либо соединеніе, а смѣсь ихъ какъ гидразонъ, озазонъ, гидразидъ, гидразиновую соль, гидразонъ—гидразидъ, озазонъ—гидразидъ, затѣмъ продукты ихъ конденсаціи. Въ виду этого, авторъ вмѣстѣ съ Neuberg^{омъ} рекомендуетъ *p*-бромфенилгидридинъ, какъ дающій болѣе характерный озазонъ съ гликуроновой кислотой. Наконецъ Giesma¹⁰⁰⁾ получилъ озазонъ гликуроновой кислоты въ видѣ слабо-желтыхъ иглъ т. пл. 160°. Анализъ давалъ формулу: $C_{12}N_4O_8$. Объясненіе этой формулы равно и условия полученія озазона авторомъ не указаны.

Итакъ, какъ видно изъ обзора довольно обширнаго литературнаго матеріала, вопросъ объ открытіи въ мочѣ гликуроновой кислоты, геср. парныхъ гликуроновыхъ кислотъ, не можетъ считаться удовлетворительно разрѣшеннымъ и всякая новая работа въ этомъ направленіи является вполне желательной.

Главная задача моей работы была — найти болѣе удобный способъ изолированія гликуроновой кислоты и отдѣлить ея отъ пентозъ при совмѣстномъ ихъ нахожденіи.

Экспериментальная часть.

Существует два метода получения гликуроновой кислоты:

1) *Старый*, состоящий в расщеплении эйксантиновой кислоты, полученной из красящего вещества Indischgelb.

2) *Сравнительно новый*, предложенный E. Fischer¹⁰¹ и Piloty, состоящий в восстановлении сахарной кислоты в гликуроновую амальгамой натрия. Собственно говоря, этот метод распадается на 2 отдѣла, на получение сахарной кислоты путем окисления углеводов HNO₃ и на восстановление полученной сахарной кислоты амальгамой натрия. Непосредственным окислением углеводов гликуроновая кислота не получается. О преимуществах и недостатках того и другого метода мы коснемся дальше. Здѣсь лишь отмѣтимъ, что оба эти метода привели насъ во многомъ выдвинуть, пока получились результаты, которые можно считать удовлетворительными.

VI. Получение гликуроновой кислоты изъ Indischgelb.

Indischgelb, Jaune Indien, представляет собой желтое красящее вещество, вывозимое изъ Ост-Индии въ Европу, какъ цѣнная художественная краска. Въ менѣе очищенномъ видѣ она носитъ названіе Rouge arabica или Rouge. Rouge получается изъ мочи слоновъ и верблюдовъ, питающихся растеніемъ *Garcinia Mangostana*. Путемъ

очистки его горячей водой, получается болѣе чистый продуктъ подъ названіемъ Indischgelb. Какъ показываетъ уже названіе, краска имѣетъ желтый цвѣтъ, при чемъ различныя нюансы этого цвѣта зависятъ отъ преобладанія кальціевыхъ или магніевыхъ солей. Въ первомъ случаѣ получаются куски лимонно-желтаго цвѣта, а во второмъ — оранжево-краснаго. Препарат, полученный нами отъ фирмы «Wilhelm Sattler», Schweinfurt a/M, имѣетъ видъ шестиугольных плоскихъ кусковъ, интенсивно желтаго цвѣта со слабымъ мочевымъ запахомъ. Химически, главную часть этой краски составляютъ кальціевая и магніевая соли эйксантиновой кислоты. Эйксантиновая кислота представляетъ собой парное соединеніе гликуроновой кислоты съ эйксантономъ, такъ что правильнѣе было бы ее назвать эйксантоногликуроновой кислотой. Какъ всякая парная гликуроновая кислота, она является продуктомъ жизнедѣятельности исключительно животнаго организма, а не находится въ готовомъ видѣ въ растеніяхъ. Это вполне доказали Kütz¹⁰¹ и Kostaneksky¹⁰². Kütz кормилъ кролика вытяжкой изъ стволовъ растенія *Mangosta* (*Garcinia Mangostana*) и не могъ констатировать въ мочѣ присутствія эйксантиновой кислоты. Затѣмъ оба автора вводили кроликамъ желудочнымъ зондомъ эйксантонъ, и всегда находили въ мочѣ значительное количество эйксантиновой кислоты.

Для получения изъ Indischgelb чистой эйксантиновой кислоты поступлено было слѣдующимъ образомъ. 50,0 краски, предварительно превращенной въ порошокъ, растиралось съ небольшимъ количествомъ воды въ кашцеобразную массу, къ которой приливалось постепенно 250,0—20% раствора HCl уд. в. 1,12. Жидкость при этомъ пѣнится и цвѣтъ ея изъ желтаго переходитъ въ грязно-желтый съ зеленоватымъ отблѣнкомъ. Переливъ жидкость въ банку съ притертой пробкой она оставлялась на 1 часъ при частомъ взбалтываніи. Черезъ часъ она фильтровалась при умеренномъ давленіи, остатки на фильтрѣ промывалась водой до полнаго освобожденія отъ HCl и обрабатывалась горячо насыщеннымъ раство-

ром углеаммонийной соли. Жидкость фильтровалась. Остаток на фильтр обрабатывался еще 2 раза точно таким же образом. Соединенные фильтраты, содержащие в себя эйксантиновую кислоту в виде аммонийной ее соли, охлаждались и, не обращая внимания на образующийся осадок кислот углеаммонийной соли, вливались тонкой струей в водный 20% раствор HCl уд. в. 1,12, причем наблюдалось, чтобы кислоты было в избытке. Выдвлившаяся эйксантиновая кислота собиралась на фильтр, промывалась водой до тех пор, пока промывная вода больше не давала реакций на HCl , перекристаллизовывалась из горячего 80% спирта и высушивалась при 38° . Получаются ивжные шелковистые кристаллы, вполне годные для расщепления. В виду того, что этот сравнительно дорогой препарат при расщеплении с водой не весь распадается на гликуроновую кислоту и эйксантон, некоторые исследователи: Kütz¹⁰¹⁾, Spiegel¹⁰³⁾ и Neuberger¹⁰⁴⁾ пользовались для расщепления 1% раствором H_2SO_4 . Сначала расщепление велось нами также с H_2SO_4 , но результаты получились неудовлетворительные. Красноватый цвет жидкости и запах карамели указывали на то, что здесь происходит частичное разложение образовавшейся гликуроновой кислоты.

Лучших результатов было достигнуто нами при расщеплении эйксантиновой кислоты без H_2SO_4 . 1 часть эйксантиновой кислоты взбалтывалась с 100 ч. воды в колбе. Колба помещалась в автоклав, снабженный термометром. Температура сначала поднималась до 125° , затем огонь уменьшался и t° держалась в течение одного часа на одном уровне. Через час тушился огонь под автоклавом, и колба оставалась в нем еще на 12 часов для более полного выдвливания эйксантона. Получается прозрачная, желтоватая жидкость, по которой плавают кристаллы эйксантона и нерасщепившейся эйксантиновой кислоты. Жидкость фильтровалась, остаток на фильтр обрабатывался вторично таким же образом. Собранные фильтраты процежи-

вались один раз через животный уголь. Слѣдует вообще замѣтить, что при работахъ съ гликуроновой кислотой надо по мѣрѣ возможности меньше пользоваться животнымъ углемъ для обезцвѣчиванія, такъ какъ гликуроновая кислота въ значительной степени задерживается имъ. Полученная безцвѣтная или слегка желтоватая жидкость сгущалась на водяной банѣ при температурѣ не выше 40° до малаго объема, отфильтровывалась отъ выдвливаемаго эйксантона и эйксантиновой кислоты, удержанныхъ въ растворѣ въ незначительномъ количествѣ и по полномъ охлажденіи нейтрализовалась $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

Жидкость очень часто при этомъ окрашивалась въ желтоватый цвѣтъ. По всей вѣроятности, это происходитъ въслѣдствіе образования бариева соединенія съ эйксантономъ. По изслѣдованіямъ Манча и Толленса¹⁰⁵⁾, эйксантонъ, какъ феноль, соединяется съ очень многими тяжелыми металлами, въ томъ числѣ съ баріемъ, образуя соединеніе краснаго цвѣта. Необходимо принять къ свѣдѣнію, что баріева соль гликуроновой кислоты не образуется сразу, а постепенно⁹⁷⁾. Если нейтрализовать гликуроновую кислоту $\text{Ba}(\text{OH})_2$, то черезъ нѣкоторое время жидкость опять принимаетъ кислую реакцію; тогда ее вторично нейтрализуютъ и т. д. до получения постоянной нейтральной реакціи. Растворъ средней баріевой соли гликуроновой кислоты сгущался на водяной банѣ до консистенціи сиропа и вливался въ 5-и кратное количество абсолютнаго горячаго алкоголя.

Выдвлившаяся средняя баріева соль въ видѣ блѣдой плотной массы, промывалась еще одинъ разъ горячимъ спиртомъ, потомъ эфиромъ. Остатокъ растворялся въ водѣ; Ba осаждался H_2SO_4 . Мы настоячиво рекомендуемъ для изолированія гликуроновой кислоты пользоваться ею *средней* баріевой солью, нерастворимой въ спиртѣ, но растворимой въ водѣ, а не въ видѣ основной соли, въ водѣ нерастворимой, какъ поступали прежніе исследователи. Последнее оказалось очень неудоб-

нымъ. Такъ для получения основной соли, жидкость нагрѣвалась на водяной банѣ съ избыткомъ $Ba(OH)_2$, затѣмъ сгущалась до консистенціи сиропа и осаждалась горячимъ абсолютнымъ спиртомъ. Въсѣтъ съ основной бариевой солью гликуроновой кислоты осѣдаетъ также избытокъ $Ba(OH)_2$, вслѣдствіе повышенія температуры и нерастворимости въ спиртѣ. Собранная на фильтрѣ основная соль получалась въ видѣ маркой массы, трудно промываемой и трудно снимаемой съ фильтра. Соль, разбѣшенная въ водѣ, осаждалась H_2SO_4 , при чемъ вслѣдствіе нерастворимости ея въ водѣ, нельзя было уловить момента конца реакціи.

Кромѣ этихъ чисто физическихъ неудобствъ, этотъ способъ имѣетъ еще другія отрицательныя стороны, оказавшіяся далеко не безразличными при дальнѣйшихъ нашихъ работахъ съ полученіемъ озона гликуроновой кислоты. При продолжительномъ нагрѣваніи гликуроновой кислоты съ избыткомъ щелочи, по изслѣдованіямъ Thierfeldera⁹⁷⁾, образуется тѣло, извлекаемое эфиромъ и дающее съ $FeCl_3$ зеленое окрашиваніе. Здѣсь, по всей вѣроятности, какъ и у другихъ углеводовъ, происходитъ процессъ образования пирокатехина¹⁰⁶⁾.

VII. Полученіе сахарной кислоты изъ крахмала по Sohst и Tollens'y¹⁰⁷⁾.

100,0 картофельнаго крахмала обливалось въ фарфоровую чашѣ 100,0 воды и при непрерывномъ помѣшиваніи стеклянной палочкой, прибавлялось 500 к. с. HNO_3 уд. в. 1,15. Застывшую студенистую массу переноситъ на водяную баню, причемъ при дальнѣйшемъ нагрѣваніи она разжижается (образуется растворимый крахмаль). Жидкость сначала нагрѣвають при 70° . За ходомъ реакціи можно слѣдить съ растворомъ іода въ іодистомъ калиѣ. Сначала капли этого реактива даютъ съ каплей жидкости синее окрашиваніе (амилдекстринъ). Черезъ нѣкоторое время тотъ же реактивъ даетъ кра-

сно-фіолетовое окрашиваніе (эритродекстринъ), наконецъ никакого окрашиванія не появляется. (ахродекстринъ, мальтодекстринъ и глюкоза ?). Тогда, собственно говоря, и начинается процессъ окисленія углевода. Температуру понижаютъ до 50° , такъ какъ она сама по-томъ поднимается до 70° . Жидкость постепенно окрашивается въ зеленый цвѣтъ и наконецъ начинаютъ выдѣляться окислы азота. При частомъ помѣшиваніи жидкость сгущаютъ до сиропа; при осторожной работѣ, можно выпарить ее до суха, причемъ получается бѣлая ломкая масса — лактонъ сахарной кислоты $C_6H_7O_8$. Для нашихъ цѣлей мы пользовались въ большинствѣ случаевъ сиропобразной жидкостью, которая разбавлялась водой и по охлажденіи нейтрализовалась насыщеннымъ растворомъ K_2CO_3 , избѣгая избытка щелочи. Нейтрализація кислоты *въ теплѣ* сухой растертой солью, какъ это дѣлали прежніе авторы, давала нехорошіе результаты. Жидкость была всегда темно окрашенной и издавала запахъ жженога сахара. Кристаллы, выдѣлившіеся изъ такой жидкости, всегда выходили темно окрашенными, не смотря на продолжительное промываніе водой. Къ полученному такимъ образомъ раствору средней каліевой соли сахарной кислоты прибавлялось столько концентрированной уксусной кислоты, что жидкость сильно пахла ею, и оставлялось въ покое на 3 дня. По истеченіи этого времени на днѣ колбы осаждалась бѣлая, твердая кора кислой каліевой соли сахарной кислоты. Жидкость сливалась, кристаллы промывались водой, подкисленной уксусной кислотой, до тѣхъ поръ, пока вода не окрашивалась больше въ желтый цвѣтъ. Полученные кристаллы, имѣющіе подъ микроскопомъ видъ блестящихъ иголъ, растворялись въ водѣ и при сильномъ охлажденіи сѣтгомъ, нейтрализовались амміакомъ. Чтобы не вводить сразу большихъ количествъ щелочи, мы поступали слѣдующимъ образомъ: Жидкость нейтрализовалась амміакомъ, образовавшаяся средняя соль растворялась и черезъ нѣкоторое время жидкость опять показывала кислую реакцію. Тогда она опять нейтра-

лизовалась и так продолжалось до тѣхъ поръ, пока соль не растворялась. Если къ концу реакціи жидкость реагировала щелочно, то она обратно нейтрализовалась каплей уксусной кислоты. Изъ полученной двойной соли сахарной кислоты калия и аммонія обмыльнымъ разложениемъ съ азотно-серебрянной солью, хлористымъ кадміемъ или основнымъ уксусно-кадміемъ свинцомъ получались соответствующія соли сахарной кислоты. Азотно-серебрянная соль оказалась менѣе удобной вслѣдствіе своей разлагаемости на фильтрѣ при продолжительномъ промываніи водой. Чаще всего мы пользовались кадміевою солью. По добавленіи раствора хлористаго кадмія осаждалась кадміевая соль бѣлаго цвѣта. Последняя промывалась водой до тѣхъ поръ, пока промывная вода больше не давала мути съ азотно-серебрянной солью при подкисленіи HNO_3 , затѣмъ разбухивалась въ водѣ, осаждалась H_2S . CdS_3 отфильтровывался, фильтръ нагревался на водяной банѣ до освобожденія отъ H_2S и пробухивался одинъ разъ черезъ животный уголь.

VIII. Полученіе сахарной кислоты изъ тростниковаго сахара ¹⁰⁸⁾.

200,0 тростниковаго сахара растворялось въ 700,0 HNO_3 уд. в. 1,27 въ фарфоровой чашкѣ. Затѣмъ жидкость нагревалась на водяной банѣ при $t^\circ 40^\circ$ (не выше). Какъ только жидкость принимала буро-зеленый цвѣтъ, она свисивалась съ водяной бани, такъ какъ черезъ въкоторое время t° сама поднимается, часто доходя до $70 - 80^\circ$. Жидкость скоро начинаетъ кипѣть, при чемъ происходитъ бурное выдѣленіе окисловъ азота. Реакція здѣсь протекаетъ гораздо скорѣе и бурнѣе, чѣмъ при крахмалѣ. По прекращеніи выдѣленія окисловъ азота, получается свѣтло-желтая, прозрачная жидкость. Она выпаривалась до консистенціи сиропа, разбухивалась двойнымъ объемомъ воды и фильтровалась. Въ дальнѣйшемъ

она подвергалась такой же обработкѣ, какъ при крахмалѣ. Сравнивая продукты, полученные нами изъ сахара и крахмала, мы нашли, что преимущество лежитъ на сторонѣ тростниковаго сахара, какъ болѣе чистаго матеріала и дающаго болѣе чистые выходы сахарной кислоты. Полученная тѣмъ или инымъ путемъ сахарная кислота выпаривалась на водяной банѣ въ теченіе 5—6 часовъ для того, чтобы превратить наибольшее количество кислоты въ лактонъ.

По наблюденіямъ Fischer'a ¹¹⁹⁾ сахарная кислота гораздо легче возстановляется амальгамой натрія, когда она находится въ видѣ лактоннаго соединенія.

IX. Возстановленіе сахарной кислоты въ гликуроновую амальгамой натрія ²⁶⁾.

20,0 сиропообразнаго лактона растворялось въ 150,0 воды, охлаждалось смѣсомъ до 0° , приливалось 3 к. с. 10% раствора H_2SO_4 , а затѣмъ вносились туда 250,0—2½% амальгамы натрія. Последняя готовилась нами по Дгарег ¹⁰⁹⁾ слѣдующимъ образомъ: въ фарфоровой чашкѣ растапливался парафинъ, въ который вносились отвѣшенное количество металлическаго Na, предварительно очищеннаго отъ покрывающаго его наружнаго слоя Na_2CO_3 . Когда Na расплавился подъ парафиномъ, тогда приливалась къ нему при постоянномъ помѣшаніи падоющей ртуть, которая соединялась подъ парафиномъ съ Na. Парафинъ сливался, твердющая масса обмывалась нефтянымъ эфиромъ для растворенія приставшаго къ ней парафина, и готовая амальгама высушивалась между листами фильтровальной бумаги. Амальгама вносилась въ жидкость частями: сначала было взято 100,0; когда это количество было уничтожено, тогда прибавлялось еще 100,0, и наконецъ остальные 50,0, причемъ наблюдалось, чтобы жидкость была бы всегда кислой реакціи, для чего въ случаѣ надобности приливался 10% растворъ H_2SO_4 . Амальгама натрія должна

быть взята въ указанномъ количествѣ, такъ какъ избытокъ ея ведетъ къ дальнѣйшему восстановленію гликуроновой кислоты въ гулоновую ¹¹⁰⁾.

Для ускоренія процесса жидкость часто взбалтывалась ¹¹¹⁾.

Выдѣляющийся водородъ моментально фиксируется въ жидкость, которая скоро начинаетъ восстанавливать Фелинговую жидкость (указанная въ нѣкоторыхъ учебникахъ и способность сахарной кислоты къ восстановленію Фелинговой жидкости, невѣрна).

Когда вся амальгама была уничтожена, тогда жидкость отдѣжливалась отъ выдѣлившейся ртути, точно нейтрализовалась NaOH и спущалась на водяной банѣ до выдѣленія значительной части Na₂SO₄. Для получения свободной гликуроновой кислоты прибавлялось къ жидкости 10,0 концентрированной H₂SO₄ и жидкость вливалась въ восьмикратное количество горячаго абсолютнаго алкоголя. Выдѣлившая Na₂OS₄ отфильтровывалась, а фильтратъ спущался до половины своего объема, разбавлялся водой, выпаривался до полного удаленія спирта, затѣмъ охлаждался и нейтрализовался Ba(OH)₂. Фильтратъ отъ BaSO₄ осаждался H₂SO₄, BaSO₄ удалялся фильтрованіемъ, а фильтратъ концентрировался на водяной банѣ и нейтрализовался въ темлѣ свѣжеосажденной углесишчювою солью. Это дѣлалось для того, чтобы выдѣлить въ видѣ нерастворимой свинцовой соли ту часть сахарной кислоты, которая не перешла въ гликуроновую. Переходъ сахарной кислоты въ гликуроновую ограниченъ по Thierfelderу только 20%.

Жидкость опять фильтровалась, Pb удалялся при помощи H₂SO₄, растворъ чистой гликуроновой кислоты спущался на водяной банѣ до констененціи сиропа и оставался для кристаллизаціи. Но полученіе кристалловъ ангидрида гликуроновой кислоты сопряжено съ большими трудностями. Въ ангидридъ переходитъ только незначительная часть гликуроновой кислоты. Для дальнѣйшаго полученія кристалловъ, маточный растворъ нужно опять обрабатывать водой и такъ поступать до тѣхъ

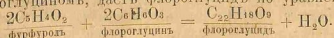
поръ, пока все количество не перейдетъ въ ангидридъ. Для нашихъ цѣлей мы пользовались воднымъ растворомъ, который можетъ держаться долгое время, не разлагаясь. Количество заключающагося въ растворѣ чистаго ангидрида гликуроновой кислоты опредѣлялось поляриметрически, сахариметромъ U l t z m a n n ' a по слѣдующей формулѣ:

$$P = 52,50 \alpha$$

19,4
 $+ \alpha =$ наблюденный уголъ вращенія
 $+ 52,50 =$ уголъ вращенія d-глюкозы
 $+ 19,4 =$ „ „ ангидрида гликуроновой кислоты.

X. Свойства и реакціи гликуроновой кислоты.

Полученная нами гликуроновая кислота показывала слѣдующія реакціи: 1) Восстанавливала Фелинговую жидкость. 2) Вращала плоскость поляризаціи вправо. 3) Давала реакціи Tollens'a. Къ раствору гликуроновой кислоты добавлялся равный объемъ HCl уд. в. 1,19 и немного флороглущина. При кипяченіи жидкость окрашивалась въ розовый цвѣтъ. Тогда она охлаждалась водой и полутеплая жидкость взбалтывалась съ амилловымъ алкоголемъ, который извлекаетъ красящее вещество. При спектроскопическомъ наблюденіи ясно видна была темная полоса поглощенія въ началѣ зеленой части спектра между Фраунгоферовыми линиями D и E. Если жидкость слишкомъ темно окрашена тогда надо ее разбавить амилловымъ алкоголемъ. Очень часто слой амилловаго алкоголя бываетъ мутнѣе отъ воды, тогда егоить лишь отпустить пробирку на 1 минуту въ теплую воду и жидкость становится опять прозрачной, годной для спектроскопическихъ наблюдений. Реакція здѣсь протекающая, выражается въ слѣдующемъ: При кипяченіи гликуроновой кислоты съ HCl образуется фурфуроль, а фурфуроль, соединяясь съ флороглущиномъ, даетъ флороглущидъ по уравненію:



Если при тех же условиях, как раньше, взять вместо флороглюцина—орцин, то при кипячении жидкость окрашивалась в зеленый цветъ съ линіей поглощения между *C* и *D*, т. е. ближе къ красной части спектра. Эти полосы поглощения держатся по различнымъ авторамъ 12—23 часа. Въ присутствіи глюкозы, реакція съ орциномъ не удаётся, поэтому она должна быть предварительно удалена броженіемъ. Бѣлка реакція не вредятъ. Надо замѣтить, что чистые цвѣтвые эффекты наблюдаются только при чистыхъ водныхъ растворахъ гликуроновой кислоты или пентозъ. Въ присутствіи же мочи могутъ быть разнообразныя отбѣлки поэтому надо держаться правила никогда не полагаться на одно только появленіе того или другаго окрашиванія, а непременно изслѣдовать спектроскопически. Только присутствіе характерныхъ полосъ поглощенія имѣетъ рѣшающее значеніе.

М. Віал¹²⁾ недавно предложилъ при пользованіи орциновой реакціей Tollens'a прибавить къ реактиву немного $FeCl_3$, что не только повышаетъ чувствительность самаго реактива, но и можетъ служить для открытій и парныхъ гликуроновыхъ кислотъ. Обыкновенно парныхъ гликуроновыхъ кислотъ орциновой реакціи не даютъ. Въ присутствіи же $FeCl_3$, по даннымъ этого автора, парная кислота перетериваетъ частичное разложеніе, и сдѣлывшаяся свободной гликуроновая кислота реагируетъ съ орциномъ. Предлагаемый авторомъ реактивъ былъ нами изготовленъ по его даннымъ слѣдующимъ образомъ: 1,0 орцина растворялся въ 500,0 HCl уд. в. 1,19 и къ раствору добавлялось 25 капель 10% раствора $FeCl_3$. Съ полученнымъ реактивомъ были сдѣланы опыты съ гликуроновой кислотой и съ пентозой. Подтверждая вполне данныя этого автора относительно болѣе скорого появленія зеленого окрашиванія (окраска часто появлялась даже при самомъ легкомъ нагреваніи), мы, однако, не можемъ не указать на замѣченныя нами 2 особенности. Лишающія этотъ реактивъ всякаго преимуществъ передъ обыкновеннымъ орциномъ. Во-первыхъ, зеленое окрашиваніе наступало только при чисто вод-

ныхъ растворахъ гликуроновой кислоты или пентозъ. При добавленіи же къ жидкости нормальной мочи человека или кролика, получалось всегда коричнево-красное окрашиваніе, происшедшее вѣроятно вслѣдствіе дѣйствія $FeCl_3$ на различные фенолы, находящіеся въ мочѣ. Только при разбавленіи водой выступаетъ зеленое окрашиваніе. Вторая особенность та, что при спектроскопическихъ наблюденіяхъ (авторомъ не сдѣланныхъ) вмѣсто одной полосы поглощенія видны двѣ полосы. Кромѣ характерной для этихъ соединений полосы, лежащей между *C* и *D*, появляется еще одна полоса, болѣе широкая, лежащая правѣе и обнаруживается она гораздо раньше второй, что можетъ повести иногда къ ошибкамъ. Итакъ реакція разсмотрѣнная до сихъ поръ не можетъ считаться специфическими для гликуроновой кислоты, такъ какъ онѣ въ одинаковой степени свойственны и пентозамъ.

Sal k o w s k y¹⁴⁾, обращаетъ вниманіе на то, что такъ какъ парная гликуроновая кислота въ отличіе отъ пентозъ, не даютъ орциновой реакціи, то можно было бы пользоваться этимъ для отличія ихъ другъ отъ друга. Но подобное опредѣленіе, какъ неоднократно указывалось уже различными изслѣдователями, не будетъ вполне точнымъ, такъ какъ при болѣе или менѣе продолжительномъ кипяченіи съ HCl , можетъ наступить частичное расщепленіе парной кислоты, что, при чрезвычайной чувствительности этого реактива, будетъ вполне достаточно для того, чтобы получилась орциновая реакція. Восстановленіе Фелинговой жидкости, возвращеніе плоскости поляризаціи, затѣмъ реакціи Tollens'a могутъ служить намъ вспомогательными реакціями лишь тогда, когда будутъ найдены болѣе характерныя, болѣе опредѣленные реактивы. Самое характерное для всѣхъ углеводовъ—это образованіе озона съ фенилгидразиномъ. Къ сожалѣнію, съ гликуроновой кислотой, какъ мы это видѣли изъ литературной части нашей работы, достигнуто очень мало. Неудача всѣхъ попытокъ по полученіи озонатовъ съ

обыкновенным фенилгидразином побудила Neuberger'a¹¹³⁻¹¹⁴) сдѣлать опыты съ галодозамѣщенными продуктами фенилгидразина и остановился на солянокисломъ *p*-бромфенилгидразинѣ, какъ дающемъ съ гликуроновой кислотой озазонъ т. пл. 210—236° и вращающій въ растворѣ пиридина и спирта плоскость поляризации влѣво на уголъ, равный — 7°75', чѣмъ можно пользоваться для отличія гликуроновой кислоты отъ другихъ углеводовъ, озазоны которыхъ показываютъ весьма слабое вращеніе плоскости поляризации влѣво или даже вращаютъ вправо.

XI. Озазонъ гликуроновой кислоты съ солянокислымъ *p*-бромфенилгидразиномъ.

Приготовленіе *p*-бромфенилгидразина представляетъ собой нѣкоторыя особенности. Непосредственно bromировать фенилгидразинъ нельзя, такъ какъ онъ очень неустойчивъ по отношенію къ окислителямъ, въ томъ числѣ къ брому. Поэтому раньше (Neufeld)¹¹⁵) получали его изъ *p*-броманилина, diaзотированіемъ его и дальнѣйшимъ восстановленіемъ diaзосоединенія.

Только въ 1900 году Fischer'y удалось доказать, что присутствіе дымящейся HCl предохраняетъ фенилгидразинъ отъ окисленія и это дало возможность Michaelis'y приготовить *p*-бромфенилгидразинъ непосредственнымъ bromированіемъ фенилгидразина. Получается *p*-бромфенилгидразинъ по Michaelis'y¹¹⁶) слѣдующимъ образомъ: 20,0 фенилгидразина вливается въ 200,0 HCl уд. в. 1,19. Выдѣлившуюся соль сильно взбалтываютъ въ бутылкѣ съ притертой пробкой, охлаждаютъ смѣсмью до 0° и приливаютъ къ ней каплями 22,5 брома въ теченіе 10—15 минутъ при частомъ и сильномъ взбалтываніи. Бромъ быстро исчезаетъ съ жидкости, которая должна оставаться совершенно бѣлой и не пахнуть бромомъ. Капшицеобразную массу оставляютъ въ холодномъ мѣстѣ на 24 часа, затѣмъ кристаллы отдѣживаются на стекляннй ватѣ при

уменьшенномъ давленіи, промываются на воронкѣ нѣсколько разъ холодной дымящейся HCl и высушиваются на тарелкѣ изъ пористой глины.

Обыкновенно рядомъ съ *p*-бромфенилгидразиномъ образуется еще бромдiazобензолъ, который переходитъ въ растворъ. Восстановленіемъ его съ SnCl₂ можно и его превратить въ *p*-бромфенилгидразинъ. Высушенные кристаллы растворялись въ горячей водѣ, пропѣживались черезъ животный уголь и къ охлажденной жидкости прибавлялся крѣпкій водный растворъ KOH. Черезъ нѣкоторое время выдѣлилось основаніе въ видѣ шелковистыхъ иголь желтовато-бѣлаго цвѣта. Кристаллы отдѣлялись стекляннй ватой и высушивались. Основаніе плавилось при 107°, что указываетъ на чистоту препарата. Для переведенія основанія въ соль, оно растворялось въ эфирѣ и эфирный растворъ вливался тонкой струей въ *холодную*, дымящуюся HCl. Выдѣлившаяся соль промывалась эфиромъ, перекристаллизовывалась изъ горячей воды и окончательно высушивалась при обыкновенной т° на тарелкѣ изъ пористой глины. Прежде чѣмъ приступить къ полученію озазона съ гликуроновой кислотой, нами, въ виду гѣнности матерьяла, сначала были сдѣланы опыты полученія озазона изъ *p*-бромфенилгидразина и глюкозы. Но полученный озазонъ оказался гораздо менѣе характернымъ, чѣмъ озазонъ съ обыкновеннымъ фенилгидразиномъ. 1% растворъ глюкозы нагревался на водяной банѣ съ солянокислымъ *p*-бромфенилгидразиномъ и уксусонатрйевой солью, взятыми въ пропорціи 5:6.

Черезъ 15—20 минутнаго нагреванія на водяной банѣ получалась лентообразная мягкая масса желтаго цвѣта, тянущаяся по всю длину пробирки. Подъ микроскопомъ она имѣла видъ длинныхъ волоконъ, заостренныхъ на концахъ. Для очистки кристалловъ, а также для воляриметрическихъ наблюденій авторъ¹¹⁴) рекомендуетъ пользоваться пиридиномъ какъ растворителемъ, не дѣйствующимъ химически на озазонъ и не дающимъ мультиротации. Промытые и высушенные кристаллы растворялись легко въ пиридинѣ, но при

прибавленіи воды они выпадали обратно въ видѣ нехарактерной, студенистой массы. Промываніе ея было крайне затруднительно. Для опредѣленія т. пл. кристаллы промывались на фильтрѣ водой, эфиромъ, и высушивались при 38° Т. пл. кристалловъ была 188—190°. (По даннымъ самого автора т. пл. 222°).

Съ гликуроновой кислотой т. пл. получили еще менѣе удовлетворительные результаты: 5 ч. солянокислаго *p*-бромфенилгидразина, 6 ч. уксусонатрїевой соли и 250 ч. 1% раствора гликуроновой кислоты нагрѣвалось на водяной банѣ. Никакого выдѣленія кристалловъ на водяной банѣ не было. Только при продолжительномъ нагрѣваніи и при охлажденіи получено было незначительное количество темнокрасныхъ кристалловъ, неопредѣленной формы. Промытыя и высушенныя кристаллы показали т. пл. 196—200° (у автора т. пл. кристалловъ 210—236°). Поляриметрически они не были изслѣдованы, впервые въ слѣдствіе необходимости пользоваться при наблюденіяхъ пиридиномъ, обладающимъ отвратительнымъ запахомъ и развѣдающимъ каучуковыя части аппарата, во вторыхъ уголъ вращенія въ—7° 75' не можетъ считаться константнымъ при такихъ большихъ колебаніяхъ въ т. пл. какъ 210—236°, данныхъ самимъ авторомъ и 242° по Giemsa¹⁰⁰). Если сопоставить эти т. пл. съ т. пл. найденной нами, то колебаніе получается еще большее. Причина такихъ большихъ колебаній въ т. пл. кроется, какъ въ невозможности тщательно промывать кристаллы въ слѣдствіе ихъ мягкости, нехарактерности, такъ и въ слѣдствіе присутствія въ нихъ небольшого количества смолы. Волѣе или менѣе продолжительное нагрѣваніе жидкости при доступѣ воздуха ведетъ къ осмоленію кристалловъ. Это нами твердо установлено на основаніи многочисленныхъ опытовъ. Чтобы защитить препаратъ отъ разложенія Р. Мауер и Neuberger предлагаютъ прикрывать стаканчикъ стекляннѣй пластинкой такъ, чтобы онъ весь былъ бы наполненъ парами воды. Но это нисколько не улучшило дѣла. Наши собственныя попытки защи-

тить жидкость отъ О воздуха слоемъ масла или парафина, не давали никакихъ существенныхъ результатовъ. Притомъ самъ *p*-бромфенилгидразинъ оказался очень неустойчивымъ къ свѣту и воздуху. Даже при лучшихъ условіяхъ храненія онъ всегда бывалъ окрашеннымъ въ желто-розовыя цвѣты. Это окрашивание легко переходило въ эфиръ, при промываніи кристалловъ эфиромъ. Въ особенности неустойчивымъ оказалось само основаніе, которое можно употреблять только свѣжесожженнымъ. Принимая во вниманіе всѣ отрицательныя стороны этого препарата, мы не можемъ считать *p*-бромфенилгидразинъ, удобнымъ и характернымъ реактивомъ для гликуроновой кислоты. Неудовлетворительность результатовъ, достигнутыхъ съ *p*-бромфенилгидразиномъ, заставила насъ обратиться къ обыкновенному солянокислому фенилгидразину.

XII. Озозонъ гликуроновой кислоты съ солянокислымъ фенилгидразиномъ.

Нагрѣвая въ теченіе $\frac{1}{4}$ часа 1% растворъ чистой гликуроновой кислоты, предварительно нейтрализованной Na_2CO_3 съ солянокислымъ фенилгидразиномъ и уксусонатрїевой соли (5 : 6), мы по охлажденіи получили желтые характерные кристаллы озозона, имѣвшіе подъ микроскопомъ видъ шариковъ затемненныхъ въ центрѣ, изъ котораго расходятся во всѣ стороны радиальными линіями густо расположенныя иглы. Эта форма кристалловъ повторялась всегда съ замѣчательнымъ постоянствомъ. Другихъ формъ не наблюдалось, такъ что на основаніи многихъ опытовъ можно считать эту форму характерной для гликуроновой кислоты. Кристаллы выдѣлялись только при охлажденіи, и никогда на водяной банѣ, такъ что и въ этомъ фактѣ сказывается близость гликуроновой кислоты къ пентозамъ. Причину выдѣленія кристалловъ на водяной банѣ у Thieffelder'a можно объяснить тѣмъ, что онъ работалъ

очень концентрированным раствором. Так на 20 ч. жидкости мы брали 1 ч. гликуроновокислого калия, 2 ч. солинокислого фенилгидразина и 3 ч. уксусонатривевой соли. Работая с раствором неизвѣстной концентрации, мы предлагаемъ слѣдующій, испытанный нами методъ. Нагрѣваютъ жидкость на водяной банѣ до тѣхъ поръ, пока при быстромъ охлажденіи водой, жидкость не приметъ молочно-желтаго цвѣта или не выйдутся кристаллы. Тогда ставятъ обратно колбу на водяную баню, причемъ кристаллы растворяются, жидкость профильтровываютъ черезъ нагрѣтую воронку и колбу оставляютъ стоять на ночь въ водяной банѣ, подъ которой гасятъ огонь. Только тогда получаютъ хорошіе кристаллы, удобные для микроскопическихъ изслѣдованій. При быстромъ охлажденіи кристаллы не такъ ясно выражены. Если жидкость отъ продолжительнаго нагрѣванія становится коричневой, то можно профильтровать ее черезъ животный уголь. Свежеосажденные кристаллы легко растворимы въ горячей водѣ, немного — въ холодной водѣ, въ спиртѣ и эфирѣ. Высушенные они не растворяются ни въ водѣ, ни въ спиртѣ, ни въ эфирѣ. Растворяются въ горячемъ 50% спиртѣ и въ пиридинѣ, изъ котораго прибавленіемъ воды или эфира не осаждаются. Кристаллы промывались на фильтрѣ водой, содержащей эфиръ (1 ч. эфира на 12 ч. воды) до тѣхъ поръ, пока промывная вода, подкисленная HNO_3 не давала мути съ азотносеребряной соли и высушивались при 38° . Т. пл. полученныхъ нами кристалловъ $190-192^\circ$. При $180-183^\circ$ кристаллы начинаютъ темнѣть.

Для провѣрки добытыхъ данныхъ нами былъ поставленъ опытъ получения озаона гликуроновой кислоты, полученной путемъ расщепленія парной кислоты.

Кроликъ, вѣсомъ въ 1920,0 было введено зондомъ въ теченіе 7 дней 3,0 хлоралгидрата. Собранная моча, въ количествѣ 300,0, фильтровалась, осаждалась сначала ерднимъ уксуснокислымъ свинцомъ для осажде-

нія сульфатовъ, фосфатовъ и бѣлковъ. Осадокъ отфильтровывался, а фильтратъ опять осаждался основнымъ уксуснокислымъ свинцомъ. Чтобы не вводить лишннихъ количествъ свинцовыхъ солей, мы какъ въ первомъ, такъ и во второмъ случаѣ, соль добавляли частями, пока образовался еще осадокъ. Первый осадокъ, какъ не содержащій парной кислоты, отбрасывался, а второй, содержащій въ себѣ осадокъ свиновой соли урохлораловой кислоты, собирался на фильтрѣ, промывался водой, размѣшивался въ 150,0 воды и осаждался H_2S . Фильтратъ отъ PbS нагрѣвался на водяной банѣ до удаленія H_2S и фильтровался черезъ животный уголь. Полученный такимъ образомъ растворъ чистой урохлораловой кислоты вращалъ плоскость поляризации *влево* на 0,6% по сахариметру Ullmann'a, давалъ флороглюциновую, но не орциновую реакціи. Растворъ урохлораловой кислоты, подкисленный 2,0 концентрированной H_2SO_4 , подвергался расщепленію въ автоклавѣ при 125° въ теченіе 1 часа точно такимъ же образомъ, какъ при расщепленіи йксантиновой кислоты. Получилась красноватая жидкость, которая по обезцвѣчиваніи животнымъ углемъ, показала уголь вращенія *влево*, равный 0,2% по отношенію къ глюкозѣ. Такъ какъ здѣсь не вся урохлораловая кислота расщепилась, поэтому расщепленіе продолжалось въ автоклавѣ еще въ теченіе $3/4$ часа, послѣ чего жидкость показала уже вращеніе *вправо* на 0,3%. Она сильно восстанавливала Фелинговую жидкость, показывала флороглюциновую и орциновую реакціи. Для удаленія второго продукта расщепленія — трихлорэтилового алкоголя, жидкость взбалтывалась съ эфиромъ. Водный слой отдѣлялся отъ эфирнаго, нагрѣвался на водяной банѣ для удаленія эфира, профильтровывался черезъ животный уголь и нейтрализовался свѣжеосажденной углебариевой солью. Фильтратъ отъ BaSO_4 осаждался на водяной банѣ до концентрации сиропа, осаждался 5-и кратнымъ количествомъ горячаго, абсолютнаго алкоголя. Выдѣлившаяся средняя бариевая соль гликуроновой кислоты растворялась въ 20,0 воды, Ва

ждался H_2SO_4 . Фильтрат нагревался на водяной бане с 0,5 солянокислого фенилгидразина и 0,6 уксуснонатриевой соли. После получасового нагревания и охлаждения получены были кристаллы, микроскопически совершенно тождественные с раньше полученными. Т. пл. этих кристаллов 193° . Потемнение при 183° . Если для получения озона пользуются гликуроновой кислотой, полученной путем восстановления сахарной кислоты, то надо обратить внимание на полное удаление сахарной кислоты. Как доказал Макиенне (17) сахарная кислота при нагревании с фенилгидразинем и уксусонатриевой солью дает дифенилгидразид $(C_6H_5)_2N_2$ (ОН)₄ (ОН.N₂H₂.C₆H₅)₂ желтовато-белого цвета, который может выделиться вместе с озоном гликуроновой кислоты.

Для определения формулы полученного озона кристаллы тщательно промывались водой, эфиром, и высушивались при 38° .

Анализ давал следующие числа:

1) Навьска 0,2004.

Получено:

$CO_2 = 0,4055$ $C = 55,1850\%$
 $H_2O = 0,0998$ $H = 5,5333\%$

2) Навьска 0,1335.

Получено:

$CO_2 = 0,2729$ $C = 55,7507\%$
 $H_2O = 0,0620$ $H = 5,1602\%$

3) Навьска 0,1731.

Получено:

$CO_2 = 0,2891$ $C = 55,0981\%$
 $H_2O = 0,0715$ $H = 5,5516\%$

4) Навьска 0,1228.

Получено:

$CO_2 = 0,2659$ $C = 59,0538\%$
 $H_2O = 0,0680$ $H = 6,1527\%$

5) Навьска 0,1711

Получено:

$CO_2 = 0,3704$ $C = 59,0404\%$
 $H_2O = 0,0848$ $H = 5,5068\%$

6) Навьска 0,1412.

Получено:

$CO_2 = 0,2974$ $C = 57,4426\%$
 $H_2O = 0,0730$ $H = 5,7444\%$

7) Навьска 0,1787.

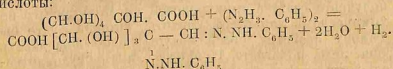
Получено:

$CO_2 = 0,3710$ $C = 56,6263\%$
 $H_2O = 0,0964$ $H = 5,9939\%$

N определенный по Дюма.

1) Навьска 0,2000 $N = 15,2100\%$
 2) » 0,1000 $N = 15,2520\%$
 3) » 0,0910 $N = 15,0260\%$
 4) » 0,1500 $N = 15,2200\%$

Из различных формул возможных для озона гликуроновой кислоты, полученные числа ближе всего подходят к формуле полного озона гликуроновой кислоты:



По этой формуле требуется:

$N = 15,0537\%$
 $C = 58,0645\%$
 $H = 5,3763\%$
 $O = 21,5055\%$

Сравнивая числа, найденные нами с числами, требуемыми вышеприведенной формулой озона, мы видим незначительное колебание в числах C и H.

Полагая, что препарат был недостаточно высу-

шент, кристаллы вторично промывались водой, затѣмъ эфиромъ и высушивались при болѣе высокой температурѣ именно при 45° до постоянного вѣса.

Анализъ давалъ тогда точныя, требуемая формулой числа:

8) Навѣска 0,1712.

Получено:

CO₂ = 0,3636 C = 57,9226 %

H₂O = 0,0808 H = 5,2440 %

9) Навѣска 0,1806.

Получено:

CO₂ = 0,3834 C = 57,8979 %

H₂O = 0,0908 H = 5,5863 %

Если взять среднее изъ послѣднихъ двухъ производенныхъ анализовъ и среднее изъ опредѣленія N, то получаютъ слѣдующія числа.

Найдено:

C = 57,9102

H = 5,4115

N = 15,1770

Остается для O = 21,5013

100 ч.

Требуется:

C = 58,0645

H = 5,3763

N = 15,0537

O = 21,5055

100 ч.

Итакъ, причина неудачъ прежнихъ изслѣдователей въ полученіи озона гликуронової кислоты кроется не въ химическомъ характерѣ кислоты, которая будто бы по самому свойству своей природы неспособна давать озона, какъ полагаетъ P. Maueг, а въ неудовлетворительности самаго препарата. Что это именно такъ, доказываетъ то обстоятельство, что съ той гликуронової кислотой, которая добывалась нами по точнымъ даннымъ прежнихъ авторовъ, получались тѣже результаты, къ которымъ приходили эти авторы. Такъ при нагреваніи этой гликуронової кислоты съ фенилгидразиномъ образовался моментально красный осадокъ даже на холоду. Послѣ отфильтровыванія этого осадка и нагреванія на водяной банѣ, эта красная смола вторично осѣдала. Только послѣ многократныхъ фильтро-

ваній и продолжительнаго нагреванія осѣдали при охлажденіи темно-коричневые кристаллы, которые не годились для анализа. Нѣтъ сомнѣнія, что немаловажную роль въ этомъ осмоленіи играютъ тѣ продукты разложенія, которые являются слѣдствіемъ продолжительнаго нагреванія гликуронової кислоты съ избыткомъ щелочи. Въ пользу этого говоритъ еще то обстоятельство, что гликуронової кислоты, полученная нами по Fischer'y и Pilot'y, которая слѣдовательно не подвергалась дѣйствию щелочи, давала всегда чисто-желтые кристаллы безъ всякаго осмоленія, что и побудило насъ обратить болѣе тщательное вниманіе на методы полученія гликуронової кислоты, которые подверглись въ деталяхъ значительнымъ видоизмѣненіямъ. Условия полученія озона, его своеобразная форма, опредѣленная т. пл., различающаяся какъ отъ т. пл. *илокозона* — 205 — 206° такъ и отъ т. пл. *пентозона* — 159 — 164°, могутъ служить намъ надежнымъ орудіемъ въ цѣляхъ открытія гликуронової кислоты въ мочѣ. Хотя условия полученія озона гликуронової кислоты совершенно сходны съ условиями полученія пентозона, но вспомнимъ, что въ мочѣ гликуронової кислоты въ свободномъ видѣ не находится, а только въ видѣ парныхъ соединеній. Парныя же соединенія, какъ носящія глюкозидный характеръ, не имѣютъ свободной алдегидной группы. Отсюда можно уже а priori предсказать, что парныя соединенія не должны давать озона гликуронової кислоты. Если это теоретическое разсужденіе подтвердится фактами, то этимъ свойствомъ можно пользоваться для опредѣленія гликуронової кислоты при совмѣстномъ ея нахожденіи съ пентозами. Нагреваемъ мочу съ солинокислымъ фенилгидразиномъ и уксуснонатріевой солью на водяной банѣ. Въ присутствіи пентозы, озонъ ея выдѣлится при охлажденіи жидкости. Что касается озона гликуронової кислоты, то его можно будетъ получать только послѣ расщепленія парнаго ея соединенія.

XIII. Даютъ ли парныя соединенія озазонъ гликуроновой кислоты?

Для разрѣшенія этого вопроса, мы пользовались какъ ментолгликуроновой, такъ и урохлораловой кислотой.

Ментолгликуроновая кислота нами выбрана потому, что по даннымъ различныхъ авторовъ она является наименѣе устойчивой среди парныхъ кислотъ.

Опытъ I. Кролику вѣсомъ въ 1200,0 было введено желудочнымъ зондомъ въ теченіе 5 дней 5,0 ментола, раствореннаго въ прованскомъ маслѣ. Полученная моча показывала кислую реакцію, издавала слабый запахъ ментола, Фелинговой жидкости не восстанавливала, показывала флороглуциновую, но не орциновой реакціи.

Моча осаждалась сначала среднимъ уксуснокислымъ свинцомъ, потомъ основнымъ. Второй осадокъ, промытый водой, разлагался H_2S , PbS отфильтровывался, а фильтратъ, по удаленіи H_2S нагреваніемъ, проѣживался черезъ животный уголь. Все количество жидкости дѣлилось на 2 равныя части. Одна часть сгущалась на водяной банѣ до остатка 15,0, прибавлялось 0,5 солянокислаго фенилгидразина и 0,6 уксусонатріевой соли и все нагревалось на водяной банѣ. Выдѣленія кристалловъ не было ни на водяной банѣ, ни по охлажденіи. При болѣе продолжительномъ нагреваніи и охлажденіи жидкость приняла мутножелтый цвѣтъ безъ выдѣленія характерныхъ кристалловъ. Вторая часть ментолгликуроновой мочи расщеплялась въ автоклавѣ съ H_2SO_4 въ теченіе одного часа. По охлажденіи получилась красноватая жидкость, сильно пахнувшая ментоломъ и легко восстанавливавшая Фелингову жидкость. Ментоль извлекался эфиромъ, отдѣленный водный слой нагревался для удаленія эфира, обезвѣчивался животнымъ углемъ, нейтрализовался свѣжеосажденной углекисбариевой солью. Фильтратъ отъ $BaSO_4$ сгущался на водяной банѣ, осаждался абсолютнымъ горячимъ спиртомъ. Осѣвшая средняя соль гликуроновой кислоты растворялась въ водѣ. Ва осаждался

H_2SO_4 . Къ фильтрату отъ $BaSO_4$ добавлялось 0,5 солянокислаго фенилгидразина и 0,6 уксусонатріевой соли и все нагревалось на водяной банѣ. Черезъ 20-ти минутнаго нагреванія и охлажденія выдѣлились кристаллы, соответствующіе вполнѣ типу озазона, найденному нами для гликуроновой кислоты. Въ виду неясности результатовъ этого опыта, нами былъ этотъ опытъ повторенъ съ большимъ количествомъ ментола.

Опытъ II. Кролику вѣсомъ въ 1900,0 было введено 10,0 ментола въ теченіе 4 дней. Моча обрабатывалась по предыдущему. По нагреваніи воднаго раствора ментолгликуроновой кислоты съ фенилгидразиномъ и уксусонатріевой соли въ теченіе $\frac{1}{2}$ часа и охлажденіи, жидкость оставилась черезъ ночь въ покоѣ. Получилась въ незначительномъ количествѣ грязная зеленоватожелтая масса, подъ микроскопомъ совершенно аморфная по виду. Кристалловъ озазона гликуроновой кислоты не видно было.

Опытъ III. Кроликъ вѣсомъ въ 1800,0. Давалось въ теченіе 3-хъ дней 3,0 хлоралидрата по 1,0 grо die. Обработка по предыдущему. Результаты получены такіе же, какъ при ментолѣ. При охлажденіи темная зеленоватая аморфная масса. Полное отсутствіе кристалловъ. Изъ части урохлораловой мочи, расщепленной въ автоклавѣ, наоборотъ получены въ значительномъ количествѣ кристаллы озазона гликуроновой кислоты. Характеръ этой аморфной массы, которая получалась при нагреваніи парныхъ соединеній съ фенилгидразиномъ нами не выясненъ. Есть ли это продуктъ осмосленія фенилгидразина, или соединеніе фенилгидразина съ этими парными соединеніями. Интересно отмѣтить, что ментоль и хлоралидратъ, по нашимъ, правда немногочисленнымъ опытамъ тамъ, въ организмѣ собаки мало переходятъ въ парныя гликуроновыя кислоты. Такъ 1) собакъ вѣсомъ въ 11860,0 вводилось зондомъ въ теченіе 5 дней 5,0 ментола. Моча никакого запаха не имѣла, давала флороглуциновую реакцію, но не орциновой. После расщепленія съ 1% растворомъ H_2SO_4 въ теченіе 2-хъ часовъ

получилась темная жидкость съ слабым запахом ментола, Фелинговой жидкости не восстанавливала, озазона получить не удалось. Думая, что здѣсь можетъ быть произошло разложение гликуроновой кислоты, вълѣдствіе продолжительности нагрѣванія, нами этотъ опытъ былъ повторенъ еще разъ. Расщепленіе велось въ теченіе одного часа съ $\frac{1}{2}$ 1% растворомъ H_2SO_4 . Не смотря на то, что собакъ было введено 20,0 ментола, результатъ получился такой же отрицательный. 2) Собака приняла 15,0 хлоралгидрата въ теченіе 1-хъ дней и въ мочѣ гликуроновой кислоты не было найдено.

Результаты нашихъ работъ надъ парными соединениями не согласуются съ результатами P. Mayer'a¹²⁰⁾ который получалъ изъ ментоловой мочи озазонъ т. пл. 205°, по виду похожий на глюкозозонъ, но который однако авторомъ считается за озазонъ гликуроновой кислоты. То, что въ мочѣ не было глюкозы, авторъ заключаетъ по отсутствію броженія. Но въ данномъ случаѣ отсутствіе броженія еще не доказываетъ отсутствія глюкозы, такъ какъ вълѣдствіе частичнаго расщепленія ментолгликуроновой кислоты и освобожденія ментола, броженія можетъ и не наступить, какъ видно изъ слѣдующаго постановленнаго нами опыта.

Къ ментоловой мочѣ добавлялось столько глюкозы, чтобы получился 1% растворъ.

Для контроля употреблялся чисто-водный 1% растворъ глюкозы. Оба прибора ставились въ термостатъ при одинаковой т°. Черезъ 12 часовъ количество глюкозы въ ментоловой жидкости по показаніямъ прибора равнялось 0,1% между тѣмъ, какъ въ чисто водномъ растворѣ глюкозы оно равнялось 0,75%. Относительно расщепляемости ментолгликуроновой кислоты мы можемъ замѣтить на основаніи нашихъ наблюденій, что при непродолжительномъ кипяченіи она не разлагается, легче послѣ долгаго стоянія. Такъ при одномъ опытѣ въ ментолгликуроновой мочѣ послѣ 10-ти дневнаго стоянія, образовались длинныя иглы ментола, плававшія въ жидкости и осаждавшіяся по стѣнкамъ колбочки.

Въ заключеніе разсмотримъ еще нѣсколько реакцій, рекомендуемыхъ различными авторами для опредѣленія гликуроновой кислоты. 2 изъ нихъ принадлежатъ Neuberg'у¹⁰⁴⁾ который предлагаетъ пользоваться ими для *изолчрованія* гликуроновой кислоты. Одна реакція состоитъ въ томъ, что гликуроновая кислота даетъ нерастворимое соединеніе съ тосемикарбазидомъ. Эта реакція для нашихъ цѣлей никакого значенія не имѣетъ, такъ какъ это соединеніе образуется только съ сухимъ ангидридомъ гликуроновой кислоты. Второй способъ изолчрованія состоитъ въ томъ, что гликуроновая кислота даетъ хорошо кристаллизующіяся соли съ различными органическими основаніями, какъ цинхиномъ, бруциномъ, хининомъ. Для провѣрки этого реактива 1% растворъ гликуроновой кислоты нагрѣвался на водяной банѣ. Къ нему добавлялся частями сухой цинхонинъ до тѣхъ поръ, пока жидкость начала реагировать слегка щелочно. Тогда жидкость охладилась, избытокъ цинхонина извлекался хлороформомъ и жидкость сушилась на водяной банѣ. Только тогда, когда жидкость была сгущена до консистенціи сиропа, замѣчалась склонность къ кристаллизаціи. Этотъ методъ можетъ имѣть нѣкоторое значеніе тогда, когда въ мочѣ находится значительное количество гликуроновой кислоты, что вообще рѣдко бываетъ. Alfthan¹¹⁸⁾ предложилъ недавно, ужъ послѣ окончанія нашей работы, слѣдующій способъ опредѣленія пентозъ въ присутствіи гликуроновой кислоты. Какъ извѣстно, всѣ углеводы, образуютъ съ хлористымъ бензоиломъ и NaOH бензоаты. Къ мочѣ добавляють хлористый бензоилъ и NaOH, причемъ осаждаются пентозы и парныя гликуроновыя кислоты въ видѣ бензойныхъ эфировъ. Осадокъ омыляется этилатомъ натрія, причемъ пентоза остается въ растворѣ, а натриевыя соли парныхъ соединеній, какъ нерастворимыя въ спиртѣ, осаждаются. Слѣдовательно если реакціи Tollens'a полу-
чаются съ фильтратомъ, то это указываетъ на присутствіе пентозъ. Если съ осадкомъ то это — гликуроновая кислота.

Библ. № 1
Харьковский Медин. Институтъ
№
Индиф.

та. О точности и удобствѣ этого способа трудно сказать пока кое-что опредѣленное. Дальнѣйшія работы должны выяснитъ, натрѣвныя соли веѣхъ-ли парныхъ гликуроновыхъ кислотъ не растворяются въ спиртѣ. (Наблюдения автора ограничиваются эйксантиновой и урохлораловой кислотами). Если это подтвердится, то мы этимы приобрѣтемъ однимъ реактивомъ больше.

Изъ нашей работы можно сдѣлать слѣдующіе выводы:

1) При изолированіи сахарной кислоты въ видѣ кислой калиевой соли удобнѣе нейтрализовать ее *на холоду* насыщеннымъ растворомъ K_2CO_3 .

2) Для очистки сахарной кислоты удобнѣе выдѣлать ее въ видѣ кадміевой или свинцовой соли. Серебряная соль менѣе годится для этихъ цѣлей.

3) Изолированіе гликуроновой кислоты цѣлесообразнѣе сдѣлать въ видѣ средней баріевой соли, а не основной.

4) Прибавленіе къ орцину $FeCl_3$ не улучшаетъ реактива Tollen's'a.

5) *p*-бромфенилгидразинъ не можетъ считаться удобнымъ и точнымъ реактивомъ для гликуроновой кислоты.

6) Солянокислый фенилгидразинъ даетъ съ гликуроновой кислотой озазонъ, своеобразной формы, т. пл. $190-192^\circ$. Формула его по анализу:



7) Парныя гликуроновыя соединенія озазона не даютъ.

8) Присутствіе гликуроновой кислоты въ мочѣ опредѣляется полученіемъ ея типическаго озазона послѣ расщепленія ея парныхъ соединеній съ минеральными кислотами. Веѣ остальные реакціи могутъ служить лишь, какъ вспомогательныя. Рѣшающаго значенія онѣ имѣть не могутъ.

Въ заключеніе считаю своимъ приятнымъ долгомъ выразить глубокоуважаемому Профессору Николаю

Павловичу Кравкову свою искреннюю благодарность какъ за интересную тему, предложенную для работы, такъ и за тѣ драгоценныя указанія и совѣты, которыми я широко пользовался при выполненіи этой работы. Приношу также свою глубокую благодарность ассистенту Д-ру Н. И. Бочарову за его помощь и предупредительность къ моей работѣ.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.

- 1) Hammarsten. Lehrbuch der physiol. Chem. Wiesbaden, 1899, p. 494.
- 2) Jaffé. Ueber das Verhalten der Benzoësäure im Organismus der Vögel. Ber. d. d. chem. Ges. X 1877, p. 1925.
- 3) Jaffé. Weitere Mittheilungen ueber die Ornithursäure und ihre Derivate. Ber. der deutsch. ch. Ges. XI 1878, p. 406.
- 4) Bauman und Preusse. Ueber Bromphenylmercaptursäure. Ber. d. deutsch. chem. Ges. XII 1879, p. 806.
- 5) Bauman und Preusse. Zur Kenntniss der synthetischen Prozesse im Thierkörper. Z. f. phys. Chem. V 1881, p. 309.
- 6) Jaffé. Ueber die nach Einfuhr von Brombenzol und Chlorbenzol im Organismus entstehenden schwefelhaltigen Säuren. Ber. d. d. chem. Ges. XII 1879, p. 1092.
- 7) Tollens. Handbuch der Kohlenhydrate. Breslau. 1888—1895.
- 8) Blum. Ueber Thymolglucuronsäure. Z. f. phys. Chem. XVI 1892, p. 514.
- 9) Günther, Schalmot und Tollens. Ueber die Bildung von Furfurol aus Glucuronsäure u. s. w. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. XXV 1892, p. 2569.
- 10) Mann und Tollens. Ueber die Bildung von Furfurol aus Kohlensäure aus Glucuronsäure. Liebig's Annalen Bd. 290. 1896 r.
- 11) Allen und Tollens. Ueber Holzzucker (Xylose) und Holzgummi (Xylan). Liebig's Annalen Bd. 260. 1890. p. 305.
- 12) Wehler und Tollens. Ueber die Xylose oder den Holzzucker, eine Zweite Pentaglucose. Liebig's Annalen Bd. 254. 1889.
- 13) Tollens. Ueber den Nachweis der Pentosen mittels der Phloroglucin-Salzsäureabsatzmethode. Ber. d. d. ch. Ges. XXIX 1896, p. 1202.

- 14) Salkowski. Ueber das Vorkommen von Pentosen im Harn. Z. f. phys. Chem. XXVII 1899, p. 507.
- 15) Blumenthal. Ueber die Reactionen auf Pentosen. Z. f. klinisch. Medic. XXXVII 1899, p. 415.
- 16) Widstoe und Tollens. Ueber Arabinose. Xylose und Fucose aus Tragacanth. Ber. d. deut. ch. Ges XXXIII 1900, p. 132.
- 17) Hirschl. Ueber den Werth der Phenylhydrazinzuckerprobe. Z. f. phys. Chemie XIV 1890, p. 377.
- 18) Külz. Zur Kenntniss der synthetischen Vorgänge im Thierkörper. Pfl. Archiv. XXX 1883, p. 484.
- 19) Sundwik. Om parnings processerna i adjuorganismen, sörski glukuronsy reparningarua, Akadem. afhandl. Helsingfors. Helt. no Maly's Jahrbuch. 1886, p. 76.
- 20) P. Mayer. Ueber die Ausscheidung und Nachweis der Glucuronsäure im Harn. Berlin klin. Wochenschr. 1899, № 27/28.
- 21) P. Mayer. Ueber unvollkommene. Zuckeroxydation im Organismus. Berlin. klin. Wochens. 1901, № 8.
- 22) P. Mayer. Ueber unvollkommene. Zuckeroxydation im Organismus. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1901, № 16/17.
- 23) P. Mayer. Experimentelle Untersuchungen ueber Kohlenhydratsäuren. Z. f. klinisch. Medic. 47. 1902, Heft. 1/2 p. 68.
- 24) Thierfelder. Ueber die Bildung von Glucuronsäure beim Hungerthier. Z. f. phys. Chem. X 1886, p. 163.
- 25) Nebelthau. Zur Kenntniss der Glykuronsäurebildung während der Carenz. Z. f. Biologie XXVIII n. F. X 1891.
- 26) Fischer und Piloty. Reduction der Zuckersäure. Ber. d. d. chem. Ges. XXIV 1891, p. 521.
- 27) Brahm. Ueber Chinosol, sein Verhalten im Thierkörper und über die Bildung gepaarter Glucuronsäuren. Z. f. phys. Chem. XXVIII 1899, 5/6, p. 439.
- 28) Fischer. Ueber die Glucoside der Alkohole. Ber. d. d. ch. Ges. XXVI 1893, p. 2401.
- 29) Falck. Ueber das Verhalten einiger Glucoside sowie über das Entstehen gepaarter Glucuronsäuren im Thierkörper. Münch. med. Woch. 1902, № 36.
- 30) Schmiedeberg. Ueber Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Arch. f. exper. Pathol. und. Pharmak. XIV 1881, p. 28g.

31) Loewi. Ueber den Einfluss des Camphers auf die Grösse der Zuckerauscheidung im Phloridzind diabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, № XXXVII, p. 56.

32) Schmiedeberg. Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XXVIII, 1890.

33) Hildebrandt. Ueber einige Synthesen im Thierkörper. Arch. f. experiment. Path. und Pharm. XXXIV 1900, p. 278.

34) Кравковъ. Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung. Arch. f. experim. Path. und Pharm. XXX 1898, p. 195.

35) Lépine et Boulud. Sur la présence de l'acide glucuronique dans la foie post mortem. Compt. rend. société de biologie LIII № 37.

36) Lépine et Boulud. Sur le sucre du sang. Comptes rendus de l'académie des sciences 1901, 15 Juillet et 4 November.

37) Cremer und Ritter. Phloridzinversuche am Karenzkaninchen. Z. f. Biolog. XXVIII n. F. X 1891, p. 459 u. XI 1892, p. 256.

38) P. Mayer. Ueber eine bisher unbekannt reduzierende Substanz des Blutes. Z. f. phys. Ch. XXXII 1901. Heft. IV.

39) Lévin. Ueber die Bildung von Phenol und Jndoxyl im intermediären Stoffwechsel u. s. w. Beiträge zur chem. Phys. und Pathol. I 1902, p. 472.

40) Blumenthal. Ueber Glucuronsäureausscheidung. Arch. f. Anatom. und Phys. 1901, p. 275.

41) Neubauer. Ueber Glukuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe. Arch. f. experiment Pathol. und Pharm. XXXVI 1901.

42) Thierfelder und Mering. Das Verhalten tierärer Alkohole im Organismus. Z. f. phys. Chem. IX 1885 p. 511.

43) Pohl. Ueber die Oxydation des Athyl- und Methylalkohol's im Organismus. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. XXXI 1893, p. 281.

44) Bongers. Ueber Synthesen im Organismus der Vögel. Dissert. Königsberg 1887.

45) Mering und Musculus. Ueber einen neuen Körper im Chloralhydrat. Ber. d. deut. chem. Gesell. VIII 1875 p. 662.

46) Külz. Ueber die Schicksale des Chloralhydrates und Butylchloralhydrates (Crotonchloralhydrates). Pfl. Arch. XXVIII 1882 p. 506.

47) Külz. Ueber Urochloralsäure und Urobutylchloralsäure. Centralblatt f. med. Wiss. 1881, № 19 p. 377.

48) Mering. Ueber das Verhalten des Chloralhydrates und Butylchloralhydrates im Organismus. Z. f. phys. Chem. VI 1882 p. 480.

49) Mering. Zur Kenntnis der Reduktionsprocesse im Thierkörper. Ber. d. deutsch. chem. Ges. XV 1882.

50) Külz. Ueber Wirkung und Schicksal des Trichloroätyl und Trichlorbutylalkohol's im Thierkörper. Z. f. Biologie XX n. F. II 1884, p. 157.

51) Hoppe Seyler. Ueber das physiologische Verhalten der Orthonitrophenylpropionsäure. Z. f. phys. Chem. VII 1882 — 1883, p. 173.

52) Hoppe Seyler. Beiträge zur Kenntniss des Indigo-bildenden Substanz im Harn und des künstlichen Diabetes Mellitus. L. c. p. 401.

53) Mering. Nitrobenzolvergiftung bewirkt keine Zuckerauscheidung im Harn. Centralblatt f. medic. Wissensch. 1875. № 55.

54) Jaffé. Zur Kenntniss der Synthesischen Vorgänge im Thierkörper. Z. f. phys. Chem II 1878 — 1879.

55) P. Mayer und Neuberger. Ueber den Nachweis gepaarter Glucuronsäuren und ihr Vorkommen im normalen Harn. Z. f. phys. Ch. XXIX, p. 251.

56) Külz. Ueber einige gepaarte Glucuronsäuren. Z. f. Biologie XXVII, n. F. IX p. 247.

57) Katsuyama und Hata. Ueber die Dichlorthymolglucuronsäure. Ber. d. deut. chem. Ges. XXXI 1899, p. 2583.

58) Lesnik und Nencki. Ueber das Verhalten des α - und β -Naphthols im Organismus. Ber. d. d. chem. Ges. XIX, 1886, p. 1534.

59) Mering. Zur Kenntniss der synthetischen Vorgänge im Thierkörper. Z. f. phys. Chem II 1878, p. 47.

60) Almen. Melliturie nach dem Gebrauch von Terpentin. Neues Jahrb. der Pharmacie XXXIV. nrr. no Z. f. analyt. Chemie X, 1871, p. 125.

61) Wiedeman. Beiträge zur Pharmakologie des Camphers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. VI.

62) Schmiedeberg und Hans Meyer. Ueber Stoffwechselproducte nach Campherfütterung. Z. f. phys. Chem III, 1879, p. 422.

63) Vitali. Ueber den Nachweis der Urochloralsäure im Harn bei Vergiftung mit Chloral. (Boll. chim. farm. 1899, V, nur. no Jahr. der Thierchemie. 1900. p. 300.

64) Pellacani. Zu Pharmakologie der Camphergruppe. Arch. für exper. Path. und Pharm. X XVII, 1883, p. 379.

65) Bonnani. Ueber die Menthol und Borneolglucuronsäure. Beiträge zur chemisch. Physiol. und Pathol. 1902, I, p. 302.

66) Rimini. Ossidazione biologica del fencone rendiconti della r. accademia dei Lincei 10, I sem., ser. V 1901. (Irr. no Bonnani cit. X 65.

67) Fromm und Hildebrandt. Ueber das Schicksal cyclischer Terpene und Campher in thierischen Organismus. Z. f. phys. Chem. 1901. X XXXIII^e p. 579.

68) Fromm und Clemens. Ueber das Schicksal cyclischer Terpene und Campher im thierisch. Organismus. Z. f. phys. Chem. 1901—1902. Heft. 3—4, p. 385.

69) Lawroff. Die Ausscheidung des Antipyrins aus dem Thierkörper. Ber. d. d. chem. Gesellsch. XXXIII, 1900 p. 2344.

70) Lawroff. Ueber die Ausscheidung des Antipyrins aus dem thierischen Organismus. Z. f. phys. Chem. XXXII, 1901, p. III.

71) Mering. Ueber das Schicksal des Kairin's im menschlichen Organismus. Z. f. klinisch. Medicin 1884, Supplementband zum 7 Bd.

72) Schulz. Untersuchungen über die Wirkung des Chinon und einiger Derivate. Inaug. Dissert. Rostock 1892. (Irr. no Jahr. der Thierchemie 1892, p. 771.

73) Kossel. Ueber das Verhalten von Phenolaethern im Thierkörper. Z. f. phys. Ch. X IV, p. 296.

74) Kossel. Zur Kenntniss der gepaarten Glucuronsäuren. Z. f. phys. Chem. X VII, 1882—1883, p. 292.

75) Lehman. Ueber die Chinäthonsäure. Z. f. phys. Chemie X XIII, 1889, p. 181.

76) Fenyvessy. Ueber das Schicksal einiger isomeren Oxychinolinen (Carbostyryl und Kynurin) im Thierkörper. Z. f. phys. Chem. X XXX, 1900, p. 552

77) Nencki. Ueber das Verhalten der aromatischen Oxyketone im Thierkörper. Ber. d. d. chem. Gesell. X XXVII, 1894, p. 273.

78) Lesnik. Ueber einige Ester der Salicylsäure und ihr Verhalten im Organismus. Arch. f. experim. Path. und Pharmokologie X XXIV, 1887, p. 167.

79) Araki. Ueber die Bildung von Milchsäure und Glycose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Z. f. phys. Chem. XV 1891 p. 335.

80) Salkowski und Lastrowitz—Ueber eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harn. Centralblatt. f. die med. Wissen. 1892. X 19.

81) Reale. Secondo caso di pentaglycosuria o pentosuria in un morfiomano. Centralblatt f. innere Medic. 1894 X 29.

82) Kast. Zur Kenntniss der reducirenden Substanzen im menschlichen Harn nach Chloroformnarkose. Berlin. klin. Wochenschr. 1888. X 19.

83) Kast. Ueber die Schicksale einiger organischen Chlorverbindungen im Organismus. Z. f. phys. Chem. XI, 1887, p. 277.

84) Zweifel. Uebergang von Chloroform und Salicylsäure in die Placenta. Archiv f. Gynäkologie 1877 p. 235.

85) Bendix. Ueber die alimentäre Glucosurie bei Narcosen. nur. no Fortschritte der Medicin 1902 X 20 p. 758.

86) Zeller. Ueber die Schicksale des Iodoforms und chloroforms im Organismus. Z. f. phys. Chem. X VIII 1883—1884 p. 70.

87) Bauman. Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Pflüg. Archiv XIII 1876. p. 285.

88) Bauman und Preusse. Zur Kenntniss der Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Z. f. phys. Chem X III 1879 p. 156.

89) Gallipe. Gazette medic. de Paris 1880 p. 259.

90) Moritz. Ueber die kupferoxyreducirenden Substanzen. u. s. v. Deutsch. Arch. f. klinisch. Medicin 1902 p. 217.

91) Flückiger. Untersuchungen über die kupferoxyreducirenden Substanzen des normalen Harn. Z. f. phys. Chem. X IX 1885 p. 321.

92) Reale. Beitrag zur Chemie der Glucuronsäure und des Iudicans im Harne. Wien. med. Wochenschr. 1901 X 34—35.

93) Salkowski und Neuberg. Die Verwandlung von

D—Glucuronsäure in L—Xylose. Z. f. phys. Chem. 1902. Heft 4, p. I.

94) Кравковъ. О пентозахъ въ животномъ организмѣ и о происхожденіи пентозурии. Врачъ. 1901. 30—31.

95) Grund. Ueber das Gehalt des Organismus an gebundenen Pentosen. Z. f. phys. Chem. XXXV Bd II p. III.

96) Kälz und Vogel. Ueber das Vorkommen der Pentosen bei Diabetes Mellitus. Z. f. Biologie XXXII n. F. XIV 1895 p. 185.

97) Thierfelder. Untersuchungen über die Glucuronsäure. Z. f. phys. Ch. XI, 1887 p. 388.

98) Geyer. Ueber den Werth der Phenylhydrazinzuckerprobe. Wien. medic. Wochenschr. 1889 p. 1686.

99) P. Mayer. Ueber die Phenylhydrazinverbindungen der Glucuronsäure. Z. f. phys. Chem. № XXIX Heft. I. p. 59.

100) G i e m s a. Ueber einige Verbindungen des Glucuronsäurelactons. Ber. d. dest. chem. Ges. № XXXIII 1900 p. 2996.

101) Kälz. Zur Kenntniss des Indischgelb und der Glucuronsäure. Z. f. Biologie XXIII 1886 p. 475.

102) Kostaneck y. Ueber die Bildung der Euxanthinsäure aus der Euxanthon mit Hülfe des thierischen Organismus. Ber. d. d. ch. Ges. № XIX 1886 p. 2918.

103) Spiegel. Ueber die Euxanthinsäure. Ber. d. d. chem. ges. XV 1882 p. 1964.

104) Neuberg. Zur kenntniss der Glucuronsäure. Ber. d. d. ch. Ges. XXXIII 1900 p. 3315.

105) Mann und Tollens. Ueber das Euxanthon. Lieb. Annal. Bd. 290 1896 p. 159.

106) Hoppe Seyler. Ueber die Bildung von Milchsäure und Zucker ohne Gährung. Ber. d. deutsch. Chem. Gesel. № IV. 1871 p. 346.

107) So h s t und T o l l e n s. Ueber krystallisirte Zuckersäure (Zuckerlactonsäure). Lieb. Annal. Bd. 245 1888 p. I.

108) S c h m i d t. Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chem. 1896. Bd. II. p. 532.

109) D r a p e r s цитир. по H a g e r y. Руководство къ фармацевтической и медико-химической практикѣ. Т. III стр. 658.

110) Thierfelder. Ueber die Reduction der Glucuronsäure durch Natriumamalgam. Z. f. phys. Chem. Bd. XV 1891 p. 71.

111) F i s c h e r. Synthesen in der Zuckergruppe. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XXIII. p. 2133.

112) B i a l. Die Diagnose der Pentosurie. Deutsch. medicin. Wochenschr. 1902. № 15.

113) N e u b e r g. Ueber eine Verbindung der Glucuronsäure mit p—Bromphenylhydrazin. Ber. d. deutsch. ch. Ges. XXXII Bd. III 1899. p. 2395.

114) N e u b e r g. Ueber die Reinigung der Osazone und zur Bestimmung ihrer optischen Drehungsrichtung. Ber. d. chem. Ges. № XXXII Bd. IV p. 3384.

115) N e u f e l d. Ueber die Halogenderivate des Phenylhydrazin. Lieb. annal. Bd. 248, 1888 p. 93.

116) M i c h ä e l i s. Bromiren der aromatischen Hydrazine und Amine. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. XXVI Bd. II 1893 p. 2190.

117) M a q u e n n e. Sur quelques dérivés de l'acide saccharique et de l'acide mucique. Bull. de la société chim. Paris № 48 1887. p. 719.

118) A l t h a n. Eine Methode zur qualitativen Nachweis von Pentosen im Haru unter Ausschluss der Glucuronsäure. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. XXXVII. Heft. 5—6 p. 417.

119) F i s c h e r. Reduction der Säuren der Zuckergruppe. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XXIII. 1890 p. 930.

120) P. M a y e r. Ueber die Bedeutung der Glucuronsäure für die Phenylhydrazinprobe im Haru. Berlin. klin. Wochenschr. 1900 № 1.

