

# Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphthalinderivate im thierischen Stoffwechsel.

Von

**Dr. Rudolf Cohn**, Privatdocent.

(Aus dem Laboratorium für Pharmakologie und medicinische Chemie zu Königsberg i. Pr.)  
(Der Redaction zugegangen am 12. Mai 1893.)

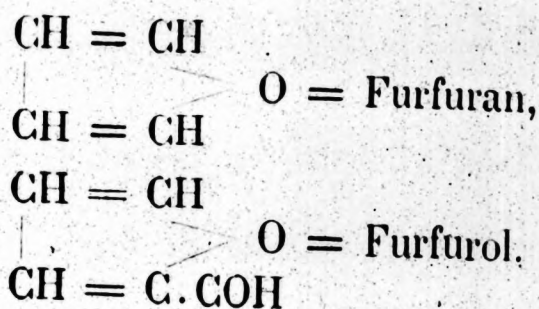
Das Verhalten ringförmiger Körper im thierischen Organismus ist wegen gewisser Eigenthümlichkeiten, die dieselben dabei zeigen, vielfach Gegenstand von Untersuchungen geworden. Bekanntlich sind sie dadurch ausgezeichnet, dass einerseits der Ring als solcher den oxydirenden oder andern Einwirkungen des Thierkörpers einen sehr grossen Widerstand entgegensetzt, andererseits sie besonders leicht sich mit gewissen intermediären Stoffwechselproducten paaren und als gepaarte Verbindungen den Organismus durch den Urin verlassen. Bis vor kurzer Zeit hat man sich nun fast vollständig darauf beschränkt, Abkömmlinge des Benzols, des Hauptrepräsentanten der ringförmigen Körper, auf die Fähigkeit hin zu untersuchen, gepaarte Verbindungen im Thierkörper zu bilden, während aus andern Gruppen ringförmiger Körper nur erst wenige solcher Beispiele bekannt sind. Im Jahre 1887 erschienen 2 Arbeiten, welche unsere Kenntnisse nach der Richtung erweiterten, die eine von His<sup>1)</sup> aus dem Schmiedeberg'schen Laboratorium, die andere von Jaffe und mir<sup>2)</sup>. Auf die

<sup>1)</sup> W. His: Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins. Archiv f. experiment. Patholog. u. Pharmakolog., Bd. XXII.

<sup>2)</sup> M. Jaffe u. Rud. Cohn: Ueber das Verhalten des Furfurols im thierischen Organismus. Berl. Ber., Bd. XX, S. 2311.

His'sche Arbeit komme ich alsbald zu sprechen, ich will zunächst nur kurz die Resultate unsrer Arbeit erwähnen.

Wir wählten zu unsern Untersuchungen das Furfurol, den Aldehyd der Brenzschleimsäure, einen Körper, der sich bekanntlich von dem Furfuranring ableitet, der aus 4 CH-Gruppen und einem O besteht mit abwechselnd doppelter und einfacher Bindung der C-Atome.



Dasselbe paart sich bei Säugethieren nach seiner Oxydation zu Brenzschleimsäure mit Glycocoll zu einer hippursäureartigen Verbindung, der von uns sogenannten Pyromycursäure, während es bei Vögeln nach späteren Untersuchungen<sup>1)</sup> sich mit Ornithin zur Furfurornithursäure verbindet, es verhält sich also ganz analog der Benzoësäure. Abgesehen davon lieferte es bei Säugethieren als Nebenproduct noch eine sehr interessante Verbindung, die Furfuracrylsäure, die ebenfalls mit Glycocoll gepaart als Furfuracrylursäure ausgeschieden wurde. Auch noch ein anderer Repräsentant dieser Gruppe,

die  $\alpha$ -Thiophensäure,  $\begin{array}{l} \text{CH} = \text{CH} \\ | \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH} = \text{C} \cdot \text{COOH} \end{array}$  S, lieferte nach Untersuchungen von H. Levy<sup>2)</sup> eine Glycocollverbindung, die  $\alpha$ -Thiophenursäure, während ein dritter analoger Körper, die

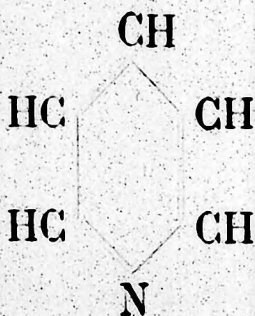
Pyrrolcarbonsäure,  $\begin{array}{l} \text{CH} = \text{CH} \\ | \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH} = \text{C} \cdot \text{COOH} \end{array}$  NH, nach J. Ginzberg ungepaart den Thierkörper verlässt<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> M. Jaffe u. Rud. Cohn: Ueber das Verhalten des Furfurols im Stoffwechsel der Hühner. Berl. Ber., Bd. XXI, S. 3461.

<sup>2)</sup> H. Levy: Ueber das Verhalten einiger Thiophenderivate etc. Dissert. inaug., Königsberg, 1889, und M. Jaffe u. H. Levy: Ueber die Glycocollverbindung der  $\alpha$ -Thiophensäure etc. Berl. Ber., Bd. XXI, S. 3458.

<sup>3)</sup> J. Ginzberg: Ueber das Verhalten des Pyrrols und einiger seiner Derivate im thierischen Organismus. Dissert. inaugural., Königsberg, 1890.

Zu einem höchst merkwürdigen Ergebniss führte die Arbeit von His: «Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins», eines Ringes von der Zusammensetzung



His fand im Urin eines mit Pyridin gefütterten Hundes nicht, wie er nach Analogie mit dem Benzol vermuthete, eine gepaarte Schwefelsäure- oder Glycuronsäureverbindung eines aus dem Pyridin durch Oxydation entstandenen Oxypyridins, sondern eine Base, die er als Methyl-Pyridylammoniumhydroxyd ansprach:  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{array}$ . Es hat demnach eine Synthese mit Methyl stattgefunden, ein Vorgang, der vollständig ohne Analogie dasteht und so merkwürdig ist, dass His zunächst nach einer anderen Quelle für den Befund suchte, dieselbe aber glaubte ausschliessen zu können, da er erstens reines Pyridin verfütterte, und auch nach einer zweiten Darstellungsmethode, bei der eine nachträgliche Anlagerung der  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei den zur Gewinnung der Base unternommenen Manipulationen sicher nicht stattfinden konnte, dieselbe Verbindung erhalten wurde.

Bisher hat eine Nachprüfung der His'schen Entdeckung, so viel mir bekannt, nicht stattgefunden. Wenngleich zwar die Ausführung der Arbeit eine äusserst exacte ist, so war in ihr doch noch nicht der vollständig strikte Beweis geführt, dass erstens diese Base vorlag und zweitens absolut chemisch reines Pyridin verfütterte war. Was zunächst letzteren Punkt anlangt, so musste allerdings His sein Pyridin für rein halten, denn die Arbeit von Ladenburg<sup>1)</sup>, die es ermöglicht, absolut reines Pyridin darzustellen, erschien erst ein Jahr nach der His'schen Arbeit.

<sup>1)</sup> Annalen der Chemie, Bd. 247, S. 1.

His gibt an, dass das von ihm verwandte Pyridin bei 115—116° destillirte, während nach Ladenburg der Siedepunkt bei 114° liegt; ist die Differenz auch sehr gering, so darf sie doch nicht ganz vernachlässigt werden.

Wesentlich wichtiger ist jedoch ein zweites Bedenken. His hat nicht die freie Base analysirt, sondern ein Platin- und Golddoppelsalz derselben, und stimmten auch die Analysen der Salze genau für die angenommene Formel, so ergaben sie doch natürlich keinen Anhaltspunkt für die Constitution der supponirten Verbindung. Von der aus dem salzsauren Salz freigemachten Base beschreibt er nur die Eigenschaften. Er äussert sich darüber folgendermaassen:

« Die Base selbst wurde aus dem salzsauren Salze durch  
 « Zersetzen mit Silberoxyd befreit: die wässerige Lösung, vom  
 « Chlorsilber abfiltrirt, concentrirt sich bei vorsichtigem Ein-  
 « engen zu einer farblosen, geruchlosen, nicht flüchtigen Flüssig-  
 « keit von stark alkalischer Reaction; weiteres Eindampfen  
 « jedoch zersetzt dieselbe, anfangs unter Bräunung, später  
 « unter vollständiger Schwärzung, Abscheidung brauner Flocken  
 « und Entwicklung eines intensiven humusartigen Geruches.

« Weit leichter noch tritt die Zersetzung ein in Gegen-  
 « wart von Alkalien unter denselben Erscheinungen, wie sie  
 « soeben von der freien Base beschrieben wurden. Wenn  
 « schon die Nichtflüchtigkeit dieser Base dieselbe als Ammonium-  
 « base erscheinen lässt, so entspricht die leichte Zersetzbarkeit  
 « durch Wärme, durch Alkalien und das Auftreten jener eigen-  
 « thümlich riechenden, flüchtigen Substanzen bei der Zersetzung  
 « vollständig der Beschreibung, die Hofmann von den Pyridyl-  
 « Ammoniumbasen gegeben hat<sup>1)</sup>.

« Wir haben daher, mit Berücksichtigung der gefundenen  
 Formel, diese Base als Methyl-Pyridylammoniumhydroxyd  
 « anzusprechen:  $\text{OH} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_5\text{H}_5$ , und das salzsaure Salz  
 als Methyl-Pyridylammoniumchlorid:  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_3 - \text{N} \cdot \text{C}_5\text{H}_5 =$   
 «  $\text{C}_6\text{H}_8\text{NCl}$  ».

<sup>1)</sup> Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XIV, S. 1498.

His hat also wohl die Constitution der Base sehr wahrscheinlich gemacht, einen zwingenden Beweis dafür aber durchaus nicht erbracht.

Die angeführte Synthese ist nun eine so interessante, dass es sich sehr wohl verlohnte, schon allein zur Bestätigung die Versuche zu wiederholen. Dann aber stellte ich mir die Aufgabe, sie erstens mit absolut reinem, nach der Ladenburg'schen Methode dargestellten Pyridin auszuführen und zweitens die Base, resp. ihr Platinsalz auf künstlichem Wege darzustellen, um die Eigenschaften desselben mit dem eventuell aus dem Harn nach Pyridindarreicherung erhaltenen vergleichen zu können.

Zunächst stellte ich mir also reines Pyridin dar. Von Kahlbaum bezogenes Pyridin wurde destillirt und 50 gr. der Fraction  $115^{\circ}$ — $116^{\circ}$  nach der Ladenburg'schen Vorschrift in das Hg-Salz verwandelt; dasselbe sinterte schon bei  $172^{\circ}$  zusammen, schmolz bei  $177^{\circ}$ , ebenso nach zweimaligem Umkrystallisiren. Der Schmelzpunkt soll bei  $177$ — $178^{\circ}$  liegen. Das Hg-Salz wurde darauf mit Natronlauge destillirt, aus dem Destillat das Pyridin durch NaOH abgeschieden und 3 Tage über festem Aetznatron getrocknet, darauf filtrirt und destillirt. Die ersten Tropfen gingen bei  $113,5^{\circ}$  über, alles andre bis auf den letzten Tropfen bei  $114$ — $115^{\circ}$ . Danach war es jedenfalls als reines Pyridin anzusehen und wurde zu einem Fütterungsversuche an einem 15 Kilo schweren Hunde benutzt.

Der Hund erhielt Abends 1 gr. Pyridin in 5procentiger essigsaurer Lösung mittelst Schlundsonde in den Magen gegossen, es wurden dann noch 200 chem. Wasser nachgespült. Erbrechen trat nicht ein. Der bis zum nächsten Mittag entleerte Urin wurde mit  $\text{NH}_3$  und Bleiessig ausgefällt, das Filtrat mit Schwefelsäure entbleit und das Filtrat vom schwefelsauren Blei mit einer Lösung von Jodquecksilberkalium gefällt; es entstand ein dickflockiger, sehr bald krystallinisch werdender schwefelgelber Niederschlag, der nach 24 Stunden abfiltrirt und gründlich ausgewaschen wurde; er wog exsiccator trocken ca. 1 gr. Die Fütterung wurde in derselben Weise noch

3 Tage fortgesetzt, am letzten Tage erhielt der Hund 2 gr. Pyridin; aus den entsprechenden Urinen wurden erhalten 2 gr., 1,7 gr., 1,7 gr., und aus dem am 2. Tage nach Aufhören der Fütterung erhaltenen Urin noch 3,1 gr. gewonnen. Ich hatte also 5 gr. Pyridin verfüttert und 9,5 gr. des Niederschlages erhalten, der wohl zum grössten Theil aus Jodblei bestand.

Der Niederschlag wurde nun genau nach der His'schen Vorschrift weiterverarbeitet; er wurde mit verd.  $H_2SO_4$  und frisch gefälltem  $Ag_2O$  zersetzt, das Filtrat mit Barytwasser gefällt, filtrirt,  $CO_2$  durchgeleitet, aufgeköcht, das Filtrat mit  $HCl$  genau neutralisirt und eingedampft. Es hinterblieb ein fast farbloser Syrup, der mit Alkohol abs. versetzt wurde; von den alsbald ausgeschiedenen Krystallen wird abfiltrirt, das Filtrat abgedampft, der Rückstand wiederum mit Alkohol abs. aufgenommen, dieselbe Operation nochmals wiederholt und schliesslich die filtrirte alkoholische Lösung mit Platinchlorid versetzt. Es scheidet sich ein gelbgefärbter Niederschlag aus, der mikroskopisch nicht deutlich krystallinisch ist. Bis zum nächsten Tage haben sich noch farblose Krystalle in geringer Menge daneben ausgeschieden. Der Niederschlag wird abfiltrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen, wiegt trocken 0,45 gr. Er wird aus heissem Wasser umkrystallisirt, in dem er sich ziemlich leicht und vollständig klar löst, nach dem Abkühlen scheiden sich orangeroth gefärbte, breite, rhombische Tafeln aus; sie werden nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt, zeigen das gleiche Aussehen. Sie schmolzen zuerst bei  $200^\circ$  unter Gasentwicklung, nach dem zweiten Umkrystallisiren bei  $211^\circ$ . Zuletzt erhielt ich 0,25 gr., von denen eine Platinbestimmung gemacht wurde.

0,2027 gr. (bei  $100-105^\circ$  getrocknet, waren wasserfrei), gaben 0,0663 Pt

= 32,7 %.

verl. Pt = 32,67 %.

Es unterlag somit keinem Zweifel, dass die von mir erhaltene Verbindung identisch war mit der von His dargestellten, ich ging daher nun daran, zum Vergleich die supponirte Base künstlich darzustellen, was ohne grosse Schwierig-

keiten nach den Angaben von Lange<sup>1)</sup> möglich ist. Ich liess 10 gr. frisch destillirtes Jodmethyl auf 5 gr. reines Pyridin einwirken; die Reaction verlief durchaus nicht so heftig, wie Lange angibt, nur gegen den Schluss trat Erwärmung und schwaches Sieden ein. Der gebildete feste Körper wurde in Wasser gelöst, vom überschüssigen Jodmethyl abfiltrirt, mit frisch gefälltem Chlorsilber im Ueberschuss geschüttelt, das Filtrat mit Platinchlorid gefällt. Das Platinsalz schied sich sogleich krystallinisch aus und wurde aus wenig Wasser umkrystallisirt. Es schieden sich bei langsamem Abkühlen breite, orangerothe Tafeln aus, die genau das Aussehen der aus dem Urin nach Pyridinfütterung erhaltenen Krystalle hatten, sich in heissem Wasser ebenfalls leicht lösten und beim Abkühlen in derselben Weise auskrystallisirten. Sie schmolzen nach dem Umkrystallisiren ebenfalls bei 210—211° unter Gasentwicklung, während Lange 202—203° angibt.

Es ist nach Allem an der Identität beider Substanzen nicht zu zweifeln, und da die künstlich dargestellte die Constitution der Methyl-Pyridylammoniumbase besitzt, muss sie auch für den aus dem Urin gewonnenen Körper gelten und daher in der That der Beweis für die merkwürdige Synthese als erbracht angesehen werden.

Ich habe also die His'sche Beobachtung in vollstem Umfange bestätigen können.

Ich ging nun dazu über, ein Pyridinderivat auf sein Verhalten im Organismus zu prüfen, welches eine Seitenkette besitzt und zwar wollte ich zunächst den Pyridinaldehyd verfüttern, um zu erfahren, ob derselbe ein ähnliches Verhalten wie der Benzaldehyd zeigen würde. Pyridinaldehyd ist noch nicht bekannt, ich machte daher den Versuch, ihn, und zwar die  $\alpha$ -Verbindung, durch Einwirkung von Chromylechlorid auf  $\alpha$ -Picolin in einer Lösung von CS<sub>2</sub> darzustellen<sup>2)</sup>. Ich löste zu dem Zwecke 18 gr. reines  $\alpha$ -Picolin, das ich nach der Ladenburg'schen Methode gewonnen hatte und das den Siedepunkt 129—130° zeigte, in 90 gr. CS<sub>2</sub> und setzte ca. 40 gr.

<sup>1)</sup> Berl. Ber., Bd. XVIII, S. 3438.

<sup>2)</sup> Berl. Ber., Bd. XIX, S. 1061.

Chromylchlorid in kleinen Portionen langsam zu. Es findet dabei starke Erwärmung statt, am Anfang öfters explosionsartiges Stossen. Die Masse wurde bald harzig fest und blieb  $3 \times 24$  Std. stehen, gab nach dem Uebergiessen mit Wasser einen schmierigen Brei, aus dem es mir nicht gelang, den Pyridinaldehyd zu gewinnen.

Ich verwendete daher zu meinen Versuchen das  $\alpha$ -Picolin selbst, in der Erwartung, dass der Thierkörper schon die Oxydation der Methylgruppe selbst besorgen würde. Fütterung mit Picolin beim Hunde hat schon His in der oben erwähnten Arbeit unternommen, sie verlief ergebnisslos, denn es gelang ihm nicht, eine der nach Pyridinfütterung auftretenden Base ähnliche Verbindung zu isoliren. Nach anderer Richtung hat er den Urin nicht untersucht, überhaupt fehlen nähere Angaben über den Versuch.

Ich gab das reine, unverdünnte  $\alpha$ -Picolin 3 Kaninchen subcutan. Sie vertrugen es eine Woche lang in täglichen Dosen von 0,5—1,0 gr., dann zeigten sich erst Vergiftungserscheinungen, der Urin enthielt Eiweiss und Cylinder und zwar wenig hyaline und viel granulirte, z. Th. mit Epithelien bedeckte. Ein kleines Kaninchen bekam Krämpfe und starb, ein zweites bekam ebenfalls Krämpfe, erholte sich aber wieder, und das dritte blieb frei von Vergiftungserscheinungen. Im Ganzen erhielten die Kaninchen zusammen 12 gr.  $\alpha$ -Picolin. Der einige Stunden nach der Injection abgedrückte Urin zeigte regelmässig deutlichen Geruch nach Picolin, es wird also jedenfalls ein Theil desselben unverändert ausgeschieden, wie gross derselbe ist, entzieht sich der Berechnung. Der am nächsten Tage entleerte Urin zeigte den Geruch nach Picolin nicht mehr.

Die Verarbeitung der Urine geschah in folgender Weise: sie wurden immer frisch zur Trockne eingedampft, mit kochendem Alkohol 3 Mal extrahirt, die vereinigten Auszüge nach dem Klären filtrirt und abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, zunächst mit verdünnter Essigsäure angesäuert und 4 Mal mit erneuten grossen Portionen Aether extrahirt. Nach dem Abdestilliren desselben blieb ein dunkelgefärbter Rückstand, der nach völligem Verdunsten des Aethers an der



Luft zunächst nicht krystallinisch wurde; erst nach wochenlangem Stehen unter dem Exsiccator schied sich etwa 1 gr. der später zu beschreibenden Verbindung aus dem Oele ab. Ich versetzte nun die essigsäure, schon 4 Mal mit Aether extrahirte Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und schüttelte nochmals 4 Mal mit grossen Aethermengen aus. Die jetzt nur sehr wenig gefärbten Auszüge wurden auf etwa 50 cbcm. abdestillirt. Es schieden sich, zum Theil schon während des Destillirens, nach mehrstündigem Stehen in grösserer Menge Krystalle ab, die nach dem Abfiltriren und gründlichen Auswaschen mit Aether fast farblos sind und trocken 4 gr. wiegen. Aus der Mutterlauge erhielt ich bei weiterem Concentriren noch 0,6 gr. derselben Verbindung, ebenso nach dem Absaugen des letzten Aetherrückstandes auf einer Thonplatte noch eine geringe Menge, sodass die Ausbeute mit Hinzurechnung der aus essigsaurer Lösung gewonnenen ca. 6 gr. betrug.

Die Substanz zeigte folgende Eigenschaften: sie löst sich schwer in Aether und kaltem Wasser, leicht in kochendem Wasser, aus dem sie nach Behandlung mit Thierkohle in farblosen, dicken, prismatischen, hippursäureähnlichen Krystallen sich ausscheidet, aus sehr verdünnter Lösung in farblosen, rhombischen Tafeln von fast 1 cm. Seitenlänge. Die Lösungen zeigten die Eigenthümlichkeit, beim Kochen mit Thierkohle ein citronengelbes Filtrat zu liefern.

Die Krystalle schmelzen unter Gasentwicklung bei 164—165°, sublimiren nicht.

Die Vermuthung, dass es sich um eine Glycocollverbindung der  $\alpha$ -Pyridincarbonsäure, die ich  $\alpha$ -Pyridinursäure nennen möchte, handelt, wurde durch folgende Versuche zur Gewissheit:

Zunächst machte ich eine N-Bestimmung nach Dumas.

0,1774 gr. (die Substanz ist wasserfrei) gab N = 22,8 cbcm. bei  $t = 10,5^\circ$  und Ba = 762 mm.

$$N = 0,02731896 = 15,4\%$$

Pyridinursäure ( $C_8H_8N_2O_3$ ) verl. N = 15,5%

Eine N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab 6,3% N zu wenig; einen Grund dafür kann ich nicht angeben.

Von Salzen stellte ich ein Silber- und Barytsalz dar.

**Ag-Salz.**

Dasselbe wurde aus einem Theil der reineren Mutterlaugen durch vorsichtige Neutralisirung mit  $\text{NH}_3$ , Eindampfen auf geringes Volumen und Fällung mit  $\text{AgNO}_3$  gewonnen. Es schieden sich lange, feine Nadeln ab, die sich rosettenförmig lagern; aus verdünnterer Lösung beim langsamen Auscheiden sehr viel längere, breite, dünne Nadeln.

0,1438 gr. (bei  $100-105^\circ$  getr.) gab 0,0542 Ag = 37,5 %.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{AgN}_2\text{O}_3$  verl. Ag = 37,6 %.

**Ba-Salz.**

Ein anderer Theil der Mutterlaugen wird mit  $\text{BaCO}_3$  neutralisirt, das Filtrat auf wenige cbcm. eingedampft; es erstarrt nach dem Abkühlen zu einem Krystallbrei, der auf einer Thonplatte abgesogen farblose, sich etwas fettig anfühlende Blättchen zurücklässt, die nochmals aus Wasser umkrystallisirt werden. Sie lösen sich in wenig heissem Wasser sehr leicht, scheiden sich in farblosen, silberglänzenden Blättchen aus. Das Filtrat davon wird mit Alkohol und Aether gefällt, es scheiden sich mikroskopisch kleine sechseckige, dünne Blättchen aus.

0,3980 gr. des lufttrockenen Salzes, das 24 Stunden frei gelegen hatte, gab, bei  $105^\circ$  getrocknet, 0,3668; Verlust = 0,0312  $\text{H}_2\text{O}$  = 7,8 %.

0,3668 gab 0,1707  $\text{BaSO}_4$  = 0,10035 Ba,

Ba = 27,4 % (des wasserfreien Salzes).

$(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3)_2\text{Ba} + 2\text{H}_2\text{O}$  verl.:  $\text{H}_2\text{O}$  = 6,9 %; Ba (des wasserfreien Salzes) = 27,7 %.

Hierauf machte ich einen Spaltungsversuch der  $\alpha$ -Pyridinursäure, indem ich 1 gr. der reinen Substanz 4 Stunden mit heissgesättigtem Barytwasser am Rückflusskühler kochte; die erhaltene Masse wurde in viel Wasser gelöst, der überschüssige Baryt durch  $\text{CO}_2$  entfernt, das Filtrat auf etwa 30 cbcm. eingedampft, der gebundene Baryt durch sehr verdünnte  $\text{H}_2\text{SO}_4$  genau ausgefällt und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der fast farblose Rückstand wiegt 0,9 gr.; das

geringe Minus erklärt sich durch Entnahme einiger Proben, unvermeidliche Verluste beim Auswaschen etc. In einem vorher angestellten Spaltungsversuche hatte ich nach Entfernung des überschüssigen Baryts die erhaltene eingeeengte Lösung mit  $H_2SO_4$  angesäuert und mit Aether extrahirt, es ging jedoch in den Aether nur ein sehr geringer Theil der abgespaltenen  $\alpha$ -Pyridincarbonsäure über, da sie in Aether sehr schwer löslich ist; sie sublimirte vollständig. Aus dem dann gewonnenen Gemenge von Glycocoll und  $\alpha$ -Pyridincarbonsäure konnte ich letztere nicht in analysenreinem Zustande darstellen.

Ich verfuhr daher diesmal in der Weise, dass ich die 0,9 gr., d. h. das Gemenge der Spaltungsproducte, 3 Mal mit Alkohol absol. gründlich verrieb, dabei ging ein Theil in Lösung, ein anderer blieb ungelöst. Der letztere war farblos, wog 0,3 gr., schmeckte süß, löste sich äusserst leicht in kaltem Wasser und wurde daraus durch Alkohol fast vollständig wieder ausgefällt; dieselbe Prozedur wurde nochmals wiederholt. Ich erhielt 0,27 gr. farbloser Krystalle, die bei  $235-236^\circ$  unter starker Dunkelfärbung schmolzen und  $CuO$  mit dunkelblauer Farbe lösten. Dass es sich um Glycocoll handelte, wurde schliesslich noch durch eine N-Bestimmung bestätigt.

0,1711 gr. gab  $N = 26,8$  ccm. bei  $t = 11^\circ$  und  $Ba = 767$  mm.

$N = 0,03225648 = 18,8\%$ ,  $N$  verl. =  $18,7\%$ .

Der in die alkoholische Lösung übergegangene Antheil des Spaltungsproductes wurde durch Abdampfen wiedergewonnen, es blieb ein syrupöser, bald krystallinisch erstarrender Rückstand, der 0,5 gr. wog und intensiv bitter schmeckte. Die  $\alpha$ -Pyridincarbonsäure daraus in ganz analysenreinem Zustande darzustellen, gab ich nach den beim ersten Spaltungsversuch gemachten Erfahrungen auf, ich beschränkte mich darauf, ein Barytsalz zu machen. Die Säure wurde in Barytwasser gelöst,  $CO_2$  durchgeleitet, nach dem Aufkochen filtrirt, das neutrale Filtrat auf ca. 5 ccm. eingedampft. Es scheiden sich reichlich Krystalle aus, die sich sehr schwer wieder in kochendem Wasser auflösen. Die Lösung wird heiss filtrirt und nochmals auf geringes Volumen eingedampft.

Das Barytsalz scheidet sich in krystallinischen Krusten aus, die aus dicken, z. Th. sargdeckelähnlichen Platten bestehen. Das 24 Stunden an der Luft gelegene Salz verlor bei  $105^{\circ}$  nur  $0,83\%$   $H_2O$ , ist also krystallwasserfrei.

0,2152 gr. gab  $0,1307 Ba SO_4 = 0,07685 Ba = 35,7\%$ .

Pyridincarbonsaurer Baryt  $(C_5H_4N.COO)_2 Ba$ , verl. Ba =  $35,9\%$ .

Es ist also zweifellos, dass wir es in dem Umwandlungsproduct des  $\alpha$ -Picolins mit  $\alpha$ -Pyridinursäure, d. h. der Glycocoll-Verbindung der  $\alpha$ -Pyridincarbonsäure, zu thun haben.

Einem grossen Hunde gab ich ebenfalls  $\alpha$ -Picolin subcutan, am ersten Tage 2,4 gr., am zweiten 3,6 gr. in einmaliger Dosis. Nach der zweiten Injection bekam der Hund Erbrechen und an den Injectionsstellen bildeten sich nach einigen Tagen grosse Abscesse. Ein Umwandlungsproduct des  $\alpha$ -Picolins konnte ich aus dem Urin, den ich ebenso wie den Kaninchenurin verarbeitete, nicht wiedergewinnen.

Das Verhalten von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Picolin habe ich bisher noch nicht prüfen können.

Der nächste Ring, den ich auf seine Fähigkeit, Synthesen im Thierkörper einzugehen, einer Untersuchung unterzog, war der Naphthalinring. Ich wählte zu dem Zwecke wiederum ein Derivat mit einer Seitenkette und zwar erschienen mir sehr geeignet die Naphthoösauren, die in den beiden Isomeren  $\alpha$  und  $\beta$  existiren und in reinem Zustande von Kahlbaum bezogen werden konnten. Einen Versuch mit Verabreichung von Naphthalincarbonsäure hat schon Nencki angestellt<sup>1)</sup>. Er nahm davon 1,5 gr. innerlich, ohne irgend eine Störung zu beobachten, und erhielt die Säure aus dem Harne unverändert wieder. Ich bin bei Thieren zu abweichenden Ergebnissen gelangt, die ich in Folgendem schildern will.

<sup>1)</sup> Reichert und Du Bois-Reymond's Archiv, 1870., citirt nach Nencki und Boutmy: Ueber den Einfluss der Carboxylgruppe auf die toxische Wirkung aromatischer Substanzen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. XXX, S. 302.

## I. Versuche bei Kaninchen.

### 1. $\alpha$ -Naphthoësäure (Schmelzpunkt $161^{\circ}$ ).

9 gr. derselben wurden zunächst mittelst  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 50 cbem. Wasser gelöst und davon einem Kaninchen 3 Pravaz'sche Spritzen = 0,6 gr. Naphthoësäure subcutan injicirt. Da es sehr schmerzhaft zu sein schien, wurde es von nun an an 2 Kaninchen innerlich verabreicht und zwar in täglich einmaliger Dosis von 1 gr. in 25 cbem. Wasser gelöst. Die Kaninchen vertrugen es gut, der Urin zeigte nur manchmal etwas Eiweiss, enthielt niemals Cylinder, dagegen in vereinzelt Fällen ausgelaugte rothe Blutkörperchen; er reducirte mässig, drehte die Polarisationsebene nicht deutlich. Die vereinigten alkoholischen Auszüge der frisch eingedampften Urine wurden nach dem Abdestilliren in wenig Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Die reichlich ausgeschiedenen Krystalle werden mit Aether ausgeschüttelt, in dem sie sich sehr leicht lösen, die Auszüge zunächst auf 100 cbem. abdestillirt. Da sich Nichts ausschied, wird der Aether ganz verdunstet, der Rückstand mehrere Tage im luftverdünnten Exsiccator über Schwefelsäure und Paraffin stehen gelassen; er ist noch etwas harzig und wiegt 9 gr., sublimirt vollständig. Ein kleiner Theil davon wird aus kochendem Wasser unter Entfärbung mit Thierkohle umkrystallisirt, es scheiden sich silberglänzende Blättchen aus, die vollständig sublimiren und bei  $160^{\circ}$  schmelzen. Es wird daraus ein Silbersalz durch Fällung des Ammoniaksalzes mittelst  $\text{AgNO}_3$  gemacht. Der zunächst amorphe Niederschlag bildet nach dem Umkrystallisiren ein Gemenge amorpher Massen mit kugelförmig angeordneten Nadelgruppen. Das Silbersalz ist leichter löslich, als die Säure selbst, die nach dem Ansäuern der Mutterlauge noch reichlich ausfällt.

0,0336 gr. gaben 0,0129 Ag = 38,4 %.

Naphthoësäures Ag verlangt Ag = 38,7 %.

Die  $\alpha$ -Naphthoësäure wird also unverändert ausgeschieden.

## 2. $\beta$ -Naphthoësäure (Schmelzpunkt $182^{\circ}$ ).

Dieselbe wurde in Form des Natriumsalzes in viel Wasser gelöst in der Gesamtquantität von 6 gr. Kaninchen innerlich in Dosen zu 1 gr. 1 Mal täglich verabreicht. Der Urin zeigte bis auf einen geringen Eiweissgehalt, dessen Reactionen durch das beim Ansäuern mit ausfallende Umwandlungsproduct der  $\beta$ -Naphthoësäure in eigenthümlicher Weise beeinflusst wurden, nichts Besonderes. Die Verarbeitung der Urine geschah in der oben beschriebenen Art. Es gelingt zwar, das Umwandlungsproduct schon durch blosses Ansäuern des frischen Urines in reichlichen Mengen zu gewinnen, indessen ist es dann schwieriger zu reinigen, sodass ich bei der sonst von mir geübten Methode blieb. Beim Ansäuern der in Wasser gelösten Rückstände der alkoholischen Auszüge schied sich ein dicker Krystallbrei aus, von dem beim Ausschütteln mit Aether ein Theil sehr leicht, ein anderer etwas schwerer in dieses Lösungsmittel überzugehen schien. Die ätherischen Auszüge wurden zunächst auf 100 ccm. abdestillirt. Es scheiden sich Krystalle ab, die nach gründlichem Auswaschen mit Aether lufttrocken 2,2 gr. wiegen; bei weiterem Einengen des Aethers scheiden sich noch 0,4 gr. derselben Substanz ab. Der davon abgegossene Aether wird ganz verdunsten gelassen, der Rückstand wird krystallinisch, wiegt noch mit etwas Harz vermennt 3 gr. Letztere erwiesen sich als unveränderte  $\beta$ -Naphthoësäure.

Die zuerst aus dem Aether erhaltenen 2,6 gr., welche das in Nachstehendem zu beschreibende Umwandlungsproduct der  $\beta$ -Naphthoësäure bildeten, zeigten folgende Eigenschaften:

Sie lösen sich schwer in kochendem Wasser und scheiden sich daraus fast vollständig in über zolllangen, äusserst feinen, biegsamen, seideglänzenden, farblosen Nadeln ab, die nach mehrmaligem Umkrystallisiren constant bei  $169-170^{\circ}$  schmelzen; sie geben nur ein geringes Sublimat und sind N-haltig.

Zunächst machte ich einen Spaltungsversuch, bei dem die Substanz quantitativ in  $\beta$ -Naphthoësäure und Glycocoll zerfiel. Es wurde 1 gr. mit heissgesättigtem Barytwasser 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Es löst sich darin

sehr schwer und es scheidet sich ein auch in kochendem Wasser äusserst schwer lösliches Barytsalz aus. Dasselbe wird nach dem Verdünnen mit viel Wasser abfiltrirt und ausgewaschen, aus Filtrat + Waschwasser der überschüssige Baryt durch  $\text{CO}_2$  entfernt, das Filtrat eingeeengt, mit verdünnter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und mit Aether extrahirt; man erhält aus dem Aether nur eine geringe Menge des Spaltungsproductes, das mit dem in Form des Barytsalzes abgeschiedenen Hauptantheil vereinigt wurde.

Aus der nach dem Ausschütteln restirenden schwefelsauren Lösung wird der Aether verjagt, die Schwefelsäure mit verdünntem Barytwasser genau ausgefällt, das Filtrat zur Trockne verdampft; es bleiben 0,27 gr. Krystalle zurück, die sich in Wasser leicht lösen, süß schmecken,  $\text{CuO}$  mit dunkelblauer Farbe in Lösung halten. Sie werden in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt; es scheiden sich farblose Krystalle ab, die nach nochmaligem Umkrystallisiren bei  $236-238^\circ$  unter Dunkelfärbung schmelzen. Es ist also Glycocoll. Das Barytsalz des andern Spaltungsproductes, welches aus feinen Blättchen besteht, wird durch  $\text{HCl}$  zersetzt; die abfiltrirten und aus der Mutterlauge durch Ausschütteln mit Aether erhaltenen Krystalle sublimiren und schmelzen bei  $182-183^\circ$ , sind also  $\beta$ -Naphthoësäure. Im Ganzen erhielt ich von ihr 0,76 gr.

N-Bestimmung (nach Dumas) des Umwandlungsproductes der  $\beta$ -Naphthoësäure, für das ich den Namen  $\beta$ -Naphthursäure vorschlagen möchte:

0,2205 (bei  $105^\circ$  getrocknet, war wasserfrei) gab  $\text{N} = 11,4$  ebem. bei  $t = 7^\circ$  und  $\text{Ba} = 764,5$  mm.

$\text{N} = 0,01391256 = 6,3\%$ .

Naphthursäure ( $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ) verl.  $\text{N} = 6,1\%$ .

Von Salzen derselben machte ich zunächst ein  $\text{Ag}$ -Salz durch Fällung des  $\text{NH}_3$ -Salzes mittelst  $\text{AgNO}_3$ . Es fiel flockig aus, liess sich aus heissem Wasser gut umkrystallisiren, und schied sich daraus in langen, feinen Nadeln aus.

0,3352 gr. (bei  $105^\circ$  getrocknet, war  $\text{H}_2\text{O}$  frei) gab 0,1073  $\text{Ag} = 32,0\%$ .

Naphthursäures Silber verl.  $\text{Ag} = 32,1\%$ .

Ein Barytsalz, das ich aus einigen Mutterlaugen der  $\beta$ -Naphthursäure machte, war nicht ganz rein; zu einer neuen Darstellung fehlte mir das Material.

Die  $\beta$ -Naphthoësäure geht also nur zum Theil beim Kaninchen unverändert durch den Organismus hindurch, ein nicht unerheblicher Antheil paart sich mit Glycocoll und wird als  $\beta$ -Naphthursäure ausgeschieden.

## II. Versuche beim Hunde.

### 1. $\beta$ -Naphthoësäure.

Ein Hund von 15 Kilo Gewicht erhält 8 gr.  $\beta$ -Naphthoësäure als Natriumsalz, und zwar an 3 Tagen je  $2\frac{2}{3}$  gr. in etwa 300 cbcm. Wasser gelöst, innerlich mittelst Schlundsonde. Er vertrug es sehr gut, der Urin war normal, gab nach dem Anäuern keine krystallinische Abscheidung; er wird in derselben Weise, wie der Kaninchenurin, verarbeitet. Auf Zusatz verdünnter Schwefelsäure schied sich aus den in Wasser gelösten Rückständen der alkoholischen Auszüge Nichts aus. Die Aetherauszüge geben beim Abdestilliren auf etwa 50 cbcm. keine Abscheidung von Krystallen.

Der Aether wird darauf im Becherglas an der Luft vollständig verdunsten gelassen, der Rückstand mit Wasser übergossen, die ausgeschiedenen Krystalle am nächsten Tage abfiltrirt, wiegen trocken 2,3 gr. Sie sublimiren vollständig, sind in Wasser sehr schwerlöslich und schmelzen nach einmaligem Umkrystallisiren bei  $180^{\circ}$ , sind also unveränderte  $\beta$ -Naphthoësäure.

Aus der ersten Mutterlauge erhielt ich durch Ausschütteln mit Aether nur eine geringe Menge eines auch nach wochenlangem Stehen nicht krystallinisch erstarrenden Syrups.

Woher das grosse Deficit stammte, — von 8 gr. verfütterter  $\beta$ -Naphthoësäure konnte ich nur 2,3 gr. wiedergewinnen — vermochte ich nicht zu eruiren, eine zweite Substanz konnte ich nicht auffinden; jedenfalls aber war der  $\beta$ -Naphthoësäure keine Spur der beim Kaninchen erhaltenen  $\beta$ -Naphthursäure beigemengt.



2.  $\alpha$ -Naphthoësäure.

Derselbe Hund erhielt 10 gr. als Natriumsalz innerlich in täglichen Dosen von 2,5 gr. in viel Wasser gelöst. Der Urin gab beim Ansäuern niemals Ausscheidung von Krystallen. Aus den wie sonst gewonnenen Aetherauszügen schied sich beim Abdestilliren auf 50 ccm. Nichts aus. Der Aether wird darauf ganz verdunstet, der Rückstand mit Wasser übergossen, die ausgeschiedenen, noch mit etwas Harz vermengten Krystalle nach 24 Stunden abfiltrirt und ausgewaschen, wiegen trocken 8,0 gr.

Aus ihrer Mutterlauge erfolgt noch nachträglich eine geringe Krystallisation, 0,08 gr. farbloser Blättchen, die N-haltig sind und bei 153—155° schmelzen; nach mehrmaligem Umkrystallisiren schmelzen sie constant bei 155° und haben die Eigenthümlichkeit, in trockenem Zustande beim Zerreiben weit aus der Schale herauszuspritzen. Zu einer weiteren Untersuchung reichten sie nicht aus.

Es stellte sich jedoch bald heraus, dass dieselbe Substanz auch den zuerst gewonnenen 8 gr. beigemengt war. Dieselben erwiesen sich nämlich als N-haltig und zwar als ein Gemenge unveränderter  $\alpha$ -Naphthoësäure mit einer N-haltigen Säure, die anscheinend in Wasser etwas leichter löslich war, als die Naphthoësäure. Zur Trennung beider Substanzen von einander kochte ich das Gemenge mit viel Wasser aus, filtrirte von dem noch ungelösten Antheil ab und kochte diesen noch einmal mit Wasser aus. Der jetzt noch nicht gelöste Theil war reine  $\alpha$ -Naphthoësäure. Aus dem zweiten Filtrate scheidet sich nur noch N-freie Naphthoësäure ab, während ich aus dem ersten 1,2 gr. N-haltige Krystalle erhielt. Die Mutterlaugen wurden darauf genau neutralisirt, eingeeengt, mit verd.  $H_2SO_4$  angesäuert und mit Aether extrahirt, der Aetherrückstand wurde krystallinisch; er wiegt nach dem Absaugen auf einer Thonplatte 1,3 gr. und ist ebenfalls N-haltig. Beide Portionen, zusammen also 2,5 gr., enthalten noch  $\alpha$ -Naphthoësäure, die auf die eben beschriebene Art nur sehr schwer zu entfernen war. Nach vielfachem Herumprobiren erwies sich mir folgender Weg als der zweckmässigste: ich löste das

Gemenge in wenig Aether und fällte es nach dem Filtriren mit Petroläther; es schieden sich 0,3 gr. farbloser, sternförmig gruppirtter Nadeln aus, ausserdem ein brauner, fester Bodensatz, der durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser, in dem ein Theil als braunes Oel ungelöst blieb, und Entfärbung mit Thierkohle gereinigt werden konnte. Es scheidet sich zunächst eine milchige Trübung aus, die allmählig krystallinisch erstarrt. Im Ganzen konnte ich so an fast reiner Säure 1,5 gr. erhalten, jedoch ist in dem Urin anscheinend bedeutend mehr von der Substanz vorhanden.

Nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser, aus dem sie sich zunächst immer als milchige Trübung ausschied, erhielt ich sie in asbestartig verfilzten Nadeln, die nach dem Trocknen im Exsiccator ungemein spröde werden, beim Zerreiben weit umherspritzen und an dem Pistill wie electricisch haften bleiben. Sie schmelzen constant bei  $153^{\circ}$  und sind wasserfrei.

Wegen des geringen, mir zu Gebote stehenden Materials konnte ich eine genaue Untersuchung nicht ganz durchführen, sondern musste mich auf eine N-Bestimmung und einen Spaltungsversuch beschränken. Ein Silbersalz, das ich darzustellen versuchte, erhielt ich nur als amorphe Gallerte und in so geringer Menge, dass ich von einer Analyse Abstand nahm.

Nach dem Resultate der Untersuchung, die ich sogleich beschreiben werde, handelt es sich auch hier wiederum um eine Synthese der  $\alpha$ -Naphthoësäure mit Glycocoll zu einer hippursäureähnlichen Verbindung, die ich  $\alpha$ -Naphthursäure nennen möchte.

Die N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab etwas zu hohen Werth:

0,1943 gr. gaben  $\text{NH}_3$  entsprechend 3,7 chem.  $\frac{1}{4}$  Normalnatronlauge  
 $= 0,01295 \text{ N} = 6,6\%$   
 verl. N = 6,1%

Den Spaltungsversuch stellte ich mit 0,7 gr. der noch nicht ganz reinen Substanz an. Sie wurde mit starkem Barytwasser am aufsteigenden Kühler 4 Stunden gekocht, das Reactionsproduct in viel Wasser gelöst, der überschüssige

Baryt durch  $\text{CO}_2$  entfernt, das Filtrat auf etwa 20 cbcm. eingedampft, mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und mit Aether extrahirt. Man erhält daraus 0,5 gr. Krystalle, die vollständig sublimiren, N-frei sind und bei  $162^\circ$  schmelzen, also  $\alpha$ -Naphthoësäure sind.

Aus der nach dem Ausschütteln mit Aether restirenden schwefelsauren Lösung wird nach Verjagen des Aethers die  $\text{H}_2\text{SO}_4$  durch Baryt genau ausgefällt, das Filtrat zur Trockne verdampft. Es bleiben 0,15 gr. Krystalle, die in Wasser leicht löslich sind, süß schmecken,  $\text{CuO}$  mit tiefblauer Farbe lösen, in Alkohol und Aether unlöslich sind und nach dem Umkrystallisiren bei  $235^\circ$  unter Dunkelfärbung schmelzen, also Glycocoll sind.

Die Naphthoësäuren zeigen demnach das sehr merkwürdige Verhalten, dass bei Kaninchen die  $\alpha$ -Säure unverändert, die  $\beta$ -Säure dagegen nach Paarung mit Glycocoll als  $\beta$ -Naphthursäure ausgeschieden wird, während bei Hunden umgekehrt die  $\alpha$ -Säure die entsprechende Synthese eingeht, die  $\beta$ -Säure aber unverändert den Organismus verlässt.

Versuche mit Chinolinderivaten habe ich bereits begonnen, dieselben sind jedoch noch nicht abgeschlossen, auch beabsichtige ich, noch complicirter zusammengesetzte Ringe auf ihr Verhalten, speciell ihre Fähigkeit, zu prüfen, Synthesen im Organismus einzugehen, und werde ich über die Resultate seiner Zeit Mittheilung machen.

Diese Versuche dürften vielleicht desshalb einiges Interesse beanspruchen, weil die meisten Alkaloide Abkömmlinge dieser Ringe sind und daher das Studium ihres Verhaltens im Organismus geeignet sein könnte, über die Schicksale der Alkaloide im Thierkörper Licht zu verbreiten.

---