

Ueber das Verhalten einiger Chinolinderivate im thierischen Organismus.

Von

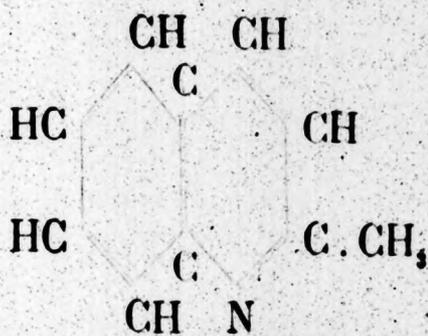
Dr. Rudolf Cohn, Privatdocent.

(Aus dem Universitätslaboratorium für Pharmakologie u. med. Chemie zu Königsberg i. Pr.)
(Der Redaction zugegangen am 14. Juli 1894.)

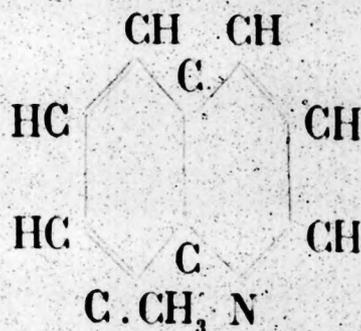
Im weiteren Verlauf meiner Untersuchungen über das Verhalten verschiedener ringförmig constituirter Körper im thierischen Stoffwechsel, von denen ich bisher, zum Theil in Gemeinschaft mit Herrn Prof. Jaffé, Furfuran-, Thiophen-, Pyridin- und Naphthalinderivate einer Prüfung unterzogen habe, unternahm ich es neuerdings, auch den Chinolinring auf sein Verhalten zu untersuchen, indem ich mein Augenmerk speciell auf das Auftreten synthetischer Processe zu richten gedachte. Ich wählte auch hier, wie früher, nicht den Ring als solchen, sondern Derivate desselben, die eine Seitenkette besitzen und zwar erschien mir zunächst als geeignet das Methylchinolin, von dem 7 Isomere möglich sind, in der Erwartung, dass die CH_3 -Gruppe sehr leicht zu Carboxyl oxydirt würde und dann hier eventuell eine Synthese, vielleicht mit Glycocoll, einträte. Da das Chinolin bekanntlich aus einem Benzol- und einem Pyridinring zusammengesetzt ist, so lag die Möglichkeit vor, dass die Methylchinoline ein verschiedenes Verhalten zeigten, je nachdem im Benzol- oder im Pyridinkern ein H durch Methyl substituirt ist, und ich zog daher Repräsentanten beider Klassen zur Untersuchung heran.

In Nachstehendem will ich über das Verhalten folgender 3 Methylchinoline berichten:

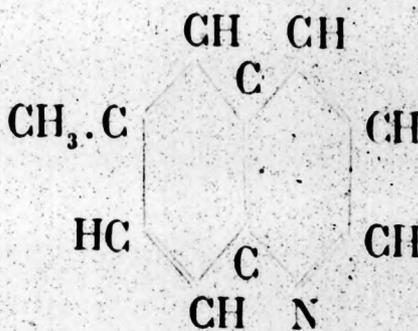
1. Chinaldin



2. Orthomethylchinolin



3. Paramethylchinolin



I. Chinaldin.

Zur Darstellung des Chinaldins mischte ich 133 gr. rohe Salzsäure, 66 gr. Anilin und 100 gr. Paraldehyd, erwärmte 3 Stunden auf dem Wasserbade, übersättigte mit NaOH und destillierte mit Wasserdämpfen ab; das ölige Destillat wurde nach der Trennung vom Wasser 2 Mal fractionirt destillirt, es wurden die zwischen 236--245° übergehenden Antheile verwendet. Im Ganzen erhielt ich so 25—26 gr. Chinaldin.

Zunächst erhielt ein grosser Hund 2 Mal täglich je 1,5 gr. Chinaldin unverdünnt subcutan bis zur Gesammtmenge von 21,0 gr. Vom dritten Tage ab bildete sich ein allmählig höchst intensiv werdender Icterus aus, der indess nach dem Aussetzen der Injectionen wieder zurückging, auch trat nach 8 Tagen ein grosser Abscess auf. Sonst zeigten sich keine

schädlichen Nebenwirkungen. Der Hund erhielt zur Herabsetzung der Harnstoffausscheidung, um die Verarbeitung des Urins zu erleichtern, als Nahrung nur Brod, Milch und Knochen.

Der Urin wurde immer frisch eingedampft, mit kochendem Alkohol extrahirt, die vereinigten Auszüge abdestillirt, der Rückstand in verdünnter Schwefelsäure gelöst und 4 Mal mit grossen Portionen Aether extrahirt. Darauf wird die Schwefelsäure mit K_2CO_3 übersättigt und wiederum mit Aether extrahirt, schliesslich mit Essigsäure stark angesäuert und ebenfalls mit Aether 4 Mal ausgeschüttelt. Ich erhielt so Auszüge aus schwefelsaurer, alkalischer und essigsaurer Lösung, die alle 3 gesondert verarbeitet wurden. Was zunächst die alkalischen Auszüge anlangt, so schied sich beim Abdestilliren derselben auf etwa 30 cbcm. nur etwas Harnstoff aus; das Filtrat davon hinterliess nach völligem Verdunsten nur eine sehr geringe Menge Harz, dessen Verarbeitung auf Chinolin-derivate aussichtslos erschien.

Aus den essigsaurer Auszügen schied sich beim Abdestilliren auf ein geringes Volumen Nichts aus, der letzte Rückstand krystallisirte nicht; die noch darin enthaltene Essigsäure wird auf dem Wasserbade unter mehrfacher Erneuerung des Wassers vollständig verjagt, darauf die Lösung von dem geringen ausgeschiedenen Harz abfiltrirt, das Filtrat eingedampft und in den luftverdünnten Exsiccator zum Krystallisiren gesetzt; es bleibt ein geringer, harziger Rückstand, der sich selbst nach wochenlangem Stehen nicht verändert.

Die schwefelsauren Auszüge ergaben beim Abdestilliren auf 50 cbcm. keine Abscheidung, nach dem völligen Verdunsten des Aethers an der Luft bleibt ein schwarzgefärbtes Harz zurück, aus dem sich unterm Exsiccator nach 24 Stunden eine grössere Menge Krystalle abscheiden. Dieselben werden zwischen Fliesspapier von dem anhaftenden Harz fast ganz befreit, man erhielt 2 gr. Krystalle, die sich als Urethan erwiesen. Das Harz wird dem Papier wieder durch Aether entzogen, dieser mit Chlorcalcium getrocknet und abdestillirt; es hinterbleibt ein dünnflüssiges Harz, das selbst nach wochenlangem Stehen unterm Exsiccator nichts Krystallinisches absetzt.

Bisher hatte ich also nur geringe Mengen harzartiger Substanzen erhalten, aus denen sich keine krystallinischen Chinolinderivate gewinnen liessen. In der Meinung, dass vielleicht basische, in Aether unlösliche Substanzen vorhanden seien, neutralisirte ich die nach dem letzten Ausschütteln mit Aether restirende essigsaurer Lösung mittelst Na_2CO_3 , dampfte ein, extrahirte mit Alkohol, löste den Rückstand der Alkohol-extracte in Wasser, fällte vollständig mit NH_3 und Bleiessig aus, entbleite das Filtrat mit H_2SO_4 und fällte das Filtrat hiervon mit einer Lösung von Quecksilberjodidjodkalium; es entstand dabei ein nur sehr mässiger, flockiger Niederschlag. Ein Ueberschuss des Fällungsmittels musste vermieden werden, da sich der Niederschlag darin wieder aufzulösen schien; derselbe wurde abfiltrirt und getrocknet.

Der durch NH_3 und Bleiessig erhaltene Niederschlag wurde mit Na_2CO_3 zur Trockne eingedampft, mit Alkohol extrahirt und der Alkohol abdestillirt; es blieb eine grosse Menge eines dickflüssigen Rückstandes.

Da aus den durch die verschiedenen Operationsverfahren erhaltenen Rückständen mir die Darstellung eines characterisirbaren Chinolinderivates nicht gelang und überhaupt aussichtslos erschien, so glaubte ich mich darauf beschränken zu sollen, den Nachweis zu führen, ob denn überhaupt ein Chinolinderivat in den Harn übergegangen sei. Um dies mit Sicherheit entscheiden zu können, unterwarf ich die einzelnen Rückstände gesondert der Destillation mit Zinkstaub und suchte in den Destillaten das eventuell übergegangene Chinolin nachzuweisen.

Diese Methode scheint mir für den Harn einer grösseren Verallgemeinerung fähig zu sein, um z. B. die Entscheidung darüber zu bringen, ob ringförmige Substanzen einer Zerstörung im Thierkörper anheimfallen oder nicht, was durchaus noch nicht mit genügender Sicherheit bis jetzt nachgewiesen ist.

Ich verfuhr in folgender Weise:

1. Der krystallinische Rückstand aus schwefelsaurer Lösung, der zum grössten Theil aus Urethan bestand, wurde mit Zinkstaub innig gemengt, bei 100° getrocknet und in einem hinten geschlossenen Rohr

im Verbrennungsofen der Destillation unterworfen. Das Rohr enthielt natürlich vor und hinter dem Gemenge reinen Zinkstaub, der zunächst erhitzt wurde. Ich erhielt etwa 2 Tropfen eines widrig, nicotinenähnlich riechenden Oeles, das sich in verdünnter Salzsäure leicht löste und in dieser Lösung folgende Reactionen gab:

1. Mit KOH einen weissen, im Ueberschuss nur zum Theil löslichen, in Aether leicht löslichen Niederschlag.
2. Mit Jodjodkalium einen dunkelbraunen, in HCl löslichen Niederschlag.
3. Mit Ferrocyankalium einen grünlichweissen, nicht röthlichen Niederschlag.
4. Mit Jodquecksilberkalium einen farblosen Niederschlag, der auf Zusatz von HCl nicht krystallinisch wurde; bis zum nächsten Tage schieden sich einige farblose Nadeln ab, die durch beigemengtes Harz z. Th. gelbbraun gefärbt sind.
5. Mit Kaliumbichromat einen amorphen Niederschlag.

Zu weiteren Reactionen, die überhaupt immer nur mit einigen Tropfen angestellt werden konnten, war kein Material mehr vorhanden.

Es war also jedenfalls eine Spur eines basischen Körpers darin enthalten, Chinolin jedoch nicht mit Sicherheit nachzuweisen, da gerade die für dasselbe besonders charakteristischen Reactionen kein eindeutiges Resultat ergaben.

- II. Der durch Quecksilberjodkalium gewonnene Niederschlag ergab mit Zinkstaub gar kein Destillat.
 - III. Die harzige Mutterlange von I lieferte 10 Tropfen Destillat, das sich nur zum Theil in verd. HCl löste; die Lösung gab keine einzige Chinolinreaction.
 - IV. Aetherrückstand aus alkalischer Lösung: 1 Tropfen Destillat, nur zum Theil in HCl löslich, gab mit Jodquecksilberkalium einen Niederschlag, aus dem sich bei Zusatz von HCl nach einiger Zeit farblose, mit gelbbraunem Harz zum Theil überzogene Nadeln absetzten.
 - V. Aetherrückstand aus essigsaurer Lösung: gab 2 Tropfen Destillat, die sich wie die vorhergehenden verhielten.
 - VI. Niederschlag von NH_3 und Bleiessig: Von dem, wie oben beschrieben, syrupösen Rückstand wurde etwa der 4. Theil mit Zinkstaub verrieben, bei 110° getrocknet, pulverisirt und destillirt. Ich erhielt 2 Tropfen eines Destillates, das chinolinähnlich roch, sich in verdünnter HCl zum grössten Theil löste, die Lösung gab mit Jodquecksilberkalium einen Niederschlag, der auf Zusatz von HCl krystallinisch wurde, es schieden sich mikroskopische farblose Nadeln ab.
- Zum Vergleich stellte ich die Reaction mit einem Tropfen reinen Chinolins an; es trat eine massenhafte Abscheidung schwach gelblich gefärbter Nadeln ein, unvergleichlich mehr, als in dem Destillate.

Ist nach diesen Versuchen die Möglichkeit der Gegenwart von Chinolin in einzelnen Destillaten auch nicht ganz von der Hand zu weisen, so kann es sich doch nur um ganz minimale Spuren gehandelt haben. Es hat danach den Anschein, als ob das Chinaldin bis auf verschwindende Reste im Hundeorganismus zerstört wird.

Nachdem die Versuche beim Hunde resultatlos verlaufen waren, untersuchte ich das Verhalten der Substanz beim Kaninchen. Sie ist für diese giftig. Bei subcutaner Injection von 0,7 p. dosi, einmal täglich, gehen die Thiere nach einigen Tagen unter Auftreten einer intensiven Hämoglobinurie zu Grunde. Die Harnkanälchen waren vollgepfropft mit Hämoglobincylindern. Geht man mit der Dosis auf die Hälfte herunter, so werden die Thiere nach der Injection sehr matt, liegen kraftlos da, erholen sich aber im Verlauf einiger Stunden wieder. Ich konnte so an 4 Kaninchen allmähig 22 gr. Chinaldin verabreichen. Nur ein Thier starb nach 12 Tagen, die andern waren, trotz normaler Nahrungsaufnahme, zum Schluss sehr heruntergekommen und abgemagert.

Die Urine wurden frisch eingedampft, mit Alkohol extrahirt, die in Wasser gelösten und mit Schwefelsäure angesäuerten Rückstände dieser Extracte mit Aether ausgeschüttelt. Beim Abdestilliren dieser Auszüge auf 50 cbcm. schied sich Nichts aus, der letzte Aetherrückstand blieb selbst nach tagelangem Stehen untern luftverdünnten Exsiccator harzig. Er wurde darauf mittelst Kalkmilch in der Kälte in das Kalksalz übergeführt, wobei nur eine geringe Menge Harz ungelöst blieb, der überschüssige Kalk durch CO_2 entfernt; die Lösung hinterliess beim Einengen einen Syrup, der keine Neigung zu krystallinischer Abscheidung zeigte. Derselbe wurde mit der 20fachen Menge Alkohol verrieben, der unlösliche Antheil war amorph; die alkoholische Mutterlauge wird mit Aether gefällt; es schied sich eine amorphe Gallerte aus, die abfiltrirt wurde. Beide Portionen werden getrocknet. Bei darauf vorgenommener trockener Destillation entwickeln sich nur ammoniakalische Dämpfe, Chinolin war durch den Geruch nicht nachweisbar.

Auch die Aetherausschüttelungen aus alkalischer und essigsaurer Lösung verliefen vollständig ergebnisslos, aus letzterer wurde nur fast reiner Harnstoff gewonnen, der beim Sublimiren zwar deutlich Geruch nach Chinolin zeigte, es konnte sich indessen nur um Spuren handeln.

Das Chinaldin scheint also auch im Organismus des Kaninchens einer vollständigen Zerstörung anheimzufallen.

II. Orthomethylchinolin.

Aus 26 gr. o-Nitrotoluol, 40 gr. o-Toluidin, 100 gr. Glycerin und 100 gr. Vitriolöl erhielt ich 32 gr. o-Methylchinolin, das bei 237—247° überging; fast die gesammte Menge destillirte constant bei 240—241°.

Bei Kaninchen musste ich wegen der Giftigkeit der Verbindung von den Versuchen Abstand nehmen. $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection von 0,7 gr. trat bei einem Thiere hochgradige Starre der Muskeln ein, nach 1 Stunde Lähmung; nach 5 Stunden war es reflexlos, hatte nur vereinzelte, krampfhaft Athmungen, etwa eine in der Minute, die Herzaction war verlangsamt, aber verhältnissmässig kräftig. Am nächsten Tage fand ich es todt. Der aus der Blase abgedrückte Urin enthielt sehr viel Eiweiss und ca. 1% Zucker.

Darauf gab ich das o-Methylchinolin einem grossen Hunde subcutan in 20proc. Lösung in Olivenöl und zwar 2 Mal täglich je 1 gr. Der Hund kam sehr herunter, Abscesse bildeten sich nicht. Die Nahrung bestand während der Versuchsdauer aus Milch, Brod und Knochen; Durchfälle stellten sich dabei nicht ein.

Die Aetherauszüge der in verd. Schwefelsäure gelösten Rückstände der Alkoholextracte der eingedampften Urine ergaben weder beim Abdestilliren auf ca. 50 cbem. eine krystallinische Abscheidung, noch wurde der letzte Rückstand, selbst nach achttägigem Stehen im luftverdünnten Exsiccator krystallinisch. Er wurde mittelst Kalkmilch in der Kälte in das Kalksalz verwandelt, die von überschüssigem Kalk durch CO_2 befreite Lösung, welche noch schwach alkalisch reagirte, wurde, nach Entfärbung mit Thierkohle, auf 5 cbem. eingengt, und nach 2 Tagen, als sich nichts Krystallinisches abschied, mit der 20fachen Menge absol. Alkohols verrieben; der nicht krystallinische Niederschlag bildet trocken eine leicht

zerreibliche Masse, die 3,7 gr. wiegt. Seine Lösung in wenig Wasser wird kochend mit Alkohol und Aether versetzt. Beim langsamen Abkühlen scheidet sich das Kalksalz in Form einer dicken amorphen Gallerte ab, deren Filtrat auf Aetherzusatz nochmals eine amorphe Abscheidung gibt. Beide Portionen wiegen trocken zusammen 2,7 gr. Das leicht zerreibliche Pulver entwickelt weder beim Glühen mit Kalk, noch mit Zinkstaub Geruch nach Chinolin, es entweichen nur ammoniakalische Dämpfe. Die Aetherauszüge aus alkalischer Lösung hinterlassen nur einen minimalen, nicht krystallinischen Rückstand, die aus essigsaurer Lösung ergaben nur Harnstoff.

Nach der Erschöpfung mit Aether wurde die essigsaurer Lösung mit NH_3 übersättigt und mit Bleiessig gefällt, das Filtrat mit H_2SO_4 entbleit und mit Jodquecksilberkalium gefällt; es entstand nur ein äusserst minimaler Niederschlag in Form einer milchigen Trübung, die nach dem Absetzen eine dünne Schicht eines schmierigen Harzes bildete, das zu weiterer Verarbeitung ungeeignet und aussichtslos erschien.

Auch das o-Methylchinolin scheint demnach beim Hunde einer vollständigen Zerstörung anheimzufallen.

III. Paramethylchinolin.

Aus 40 gr. p-Nitrotoltol, 62 gr. p-Toluidin, 150 gr. Glycerin (spec. Gew. 1,240) und 150 gr. conc. H_2SO_4 erhielt ich 38 gr. reines p-Methylchinolin.

Ein grosser Hund bekam 20 gr. davon in 10 proc. Lösung in Olivenöl subcutan in täglichen einmaligen Dosen von 1—3 gr. Nach 3 gr. brach der Hund, frass aber das Erbrochene wieder auf: schädliche Folgen der Einspritzungen zeigten sich nicht.

Der Rückstand der vereinigten alkoholischen Harnauszüge der immer frisch eingedampften Urine wurde in Wasser gelöst, der vierte Theil der Lösung nach der beim Pyridin zur Gewinnung des Methylpyridylammoniumhydroxyd benutzten Methode (s. d. Zeitschr., Bd. XVIII, S. 112) auf Basen ver-arbeitet. Das Resultat war vollkommen negativ. Die restirenden werden mit verd. H_2SO_4 angesäuert und mit Aether extrahirt. Beim Abdestilliren auf ca. 50 ccm. schieden sich Krystalle aus, die 1 gr. wogen. Das Filtrat davon wird ganz verdunstet, der Rückstand wird nicht krystallinisch, auch nicht

nach dem Uebergiessen mit Wasser. Er wird mit NH_3 neutralisirt, mit Thierkohle etwas entfärbt, mit Essigsäure angesäuert, es scheidet sich nur etwas Harz aus. Das Filtrat davon wird darauf mit Aether extrahirt, der indess ebenfalls nur geringe Mengen einer harzigen Masse liefert.

Die aus dem Aether abgeschiedenen Krystalle sind in Wasser äusserst schwer löslich, sublimiren, lösen sich leicht in NH_3 , werden daraus durch HCl nicht gefällt, wohl aber durch verdünnte Essigsäure; die so ausgeschiedenen Krystalle bilden unter dem Mikroskop kleine, dicke, sternförmig gruppierte Nadeln. Sie schmelzen bei 293° . In heissem Alkohol lösen sie sich ziemlich schwer, jedoch viel leichter, als in Wasser. Aus der heiss bereiteten alkoholischen Lösung scheiden sie sich nach einigem Stehen in makroskopischen, kleinen, dicken Täfelchen aus, welche wasserfrei sind.

N-Bestimmung.

0,2624 gr. gaben $\text{N} = 18,9$ chem. bei $\text{Ba} = 756,5$ mm. und $t = 46$
 $\text{N} = 0,02193345 = 8,35\%$.

Chinolinearbonsäure ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$) verl. $\text{N} = 8,09\%$.

Die Eigenschaften derselben stimmen mit der dem angewandten p-Methylchinolin entsprechenden p-Chinolinearbonsäure überein.

Da die Säure die Eigenschaften einer Amidosäure zeigte, so versuchte ich, ob sich nicht durch Ausschütteln mit Aether aus essigsaurer Lösung noch mehr davon gewinnen liesse; dies war jedoch nicht der Fall.

Das p-Methylchinolin wird also ebenfalls fast ganz zerstört, nur etwa 7% entgehen dem Zerfall und werden in Form von Chinolinearbonsäure ausgeschieden.

Synthetische Prozesse wurden nach Darreichung der Methylchinoline nicht beobachtet. Der Chinolinkern scheint nach meinen Versuchen im Thierkörper besonders leicht zerstört werden zu können. Ob die anderen Isomeren oder Chinolinverbindungen mit andersartigen Seitenketten vielleicht ein anderes Verhalten zeigen, müsste erst durch weitere Versuche entschieden werden. Dass dieses nicht ausgeschlossen ist, darauf scheint die Ausscheidung der Kynurensäure, d. i. Oxychinolinearbonsäure, im normalen Hundeharn hinzuweisen.