

Nach dem für die Siedepunkte gefundenen Werthe scheint die Abnahme der Differenzen eine regelmässige zu sein.

Für die Reihe Benzol, Diphenyl, Diphenylbenzol und Triphenylbenzol ist Herr Crafts zu einem ähnlichen Resultat gelangt.

Genf, Universitätslaboratorium.

41. Jul. Donath: Physiologische und physiologisch-chemische Wirkungen des Chinolins.

(Eingegangen am 25. Januar.)

In dem mir soeben zugekommenen Hefte dieser Berichte XIII (No. 19, S. 2319) ersehe ich aus der Mittheilung des Hrn. A. Krakau über die werthvollen Untersuchungen des Hrn. A. Wischnegradsky betreffend das Chinolin und einige andere Alkaloide, dass der letztgenannte Forscher, dessen Verlust die Wissenschaft nun zu beklagen hat, in Gemeinschaft mit Hrn. C. Sakowsky in St. Petersburg die Wirkung des Chinolins auf den Organismus geprüft hat.

Da mich letzterer Gegenstand schon seit etwa 3 Monaten beschäftigt, so möge es mir gestattet sein, die bisher gewonnenen Resultate gleichfalls in diesen Blättern bekannt zu geben, um dann, dem Wunsche des Hrn. Sakowsky entsprechend, ihm bis auf Weiteres dieses Gebiet zu überlassen.

Die genetische Beziehung zwischen dem Chinolin und den Chinaalkaloiden wurde aus einer Reihe von Beobachtungen erschlossen, unter denen insbesondere folgende hervorzuheben sind: 1) wird das Chinolin bei der Destillation von Chinin, Cinchonin mit Alkalien gewonnen; 2) die von H. Weidel durch Oxydation von Chinin und Cinchonin mittels Salpetersäure erhaltene Cinchomeronsäure ist, bei Zugrundelegung der Körner'schen Pyridinformel, eine der 6 möglichen Pyridindicarbonsäuren und isomer einem Oxydationsprodukt des Steinkohlentheer-Chinolins, welches S. Hoogewerff und W. A. van Dorp¹⁾ erhalten haben. Mit letzterem ist wahrscheinlich die von König aus Cinchoninchinolin dargestellte Säure identisch. 3) Durch Oxydation der Chinaalkaloide erhielten ferner S. Hoogewerff und W. A. van Dorp²⁾ eine Pyridintricarbonsäure, welche, im freien Zustande auf 185—190° erhitzt, in Pyridindicarbonsäure und Kohlensäure zerfällt, während das Kalksalz Pyridin liefert. Dieselbe Säure wurde von Zd. Skraup³⁾ durch Oxydation der Cinchoninsäure (Chinolin-

¹⁾ Diese Berichte XIII, 61.

²⁾ Diese Berichte XII, 748.

³⁾ Diese Berichte XIII, 982.

carbonsäure) erhalten. 4) In der von den mehrfach erwähnten Verfassern aufgefundenen Pyrocinchomeronsäure erkannten dieselben eine der 3 möglichen Pyridinmonocarbonsäuren¹⁾.

Es schien also des Versuches werth, das Chinolin, welches als eine präformirte Atomgruppe in den Chinaalkaloiden erscheint, auf etwaige gährungs- und Fäulnisheemmende, sowie die Körpertemperatur herabsetzende Eigenschaften zu prüfen, und diese haben sich — soweit eben die Versuche geführt wurden — in überraschender Weise bestätigt.

Das von H. Trommsdorff in Erfurt bezogene Chinolin war aus Cinchonin dargestellt; durch sorgfältige Fraktionirung von den verschiedenen anderen darin befindlichen Basen gereinigt und hatte eine bräunlichgelbe Farbe. Zu meinen Versuchen diente das salzsaure Salz, durch Vermischen der Base mit concentrirter Salzsäure (25 g Base : 34 g concentrirte Salzsäure) erhalten, wobei beträchtliche Wärmeentbindung und dunklere Färbung erfolgt. Der durch gänzliches Eindampfen auf dem Wasserbade erhaltene dunkelbraune, ungemeyn hygroscopische Syrup erstarrt im Exsiccator zu einer zähen, feinkrystallinischen Masse, die durch rasches Abpressen von etwas Mutterlauge befreit wird. Behufs Entfärbung der Krystalle werden sie in wenig Wasser gelöst, durch Thierkohle filtrirt, die Lösung stark eingedampft und im Exsiccator krystallisiren gelassen.

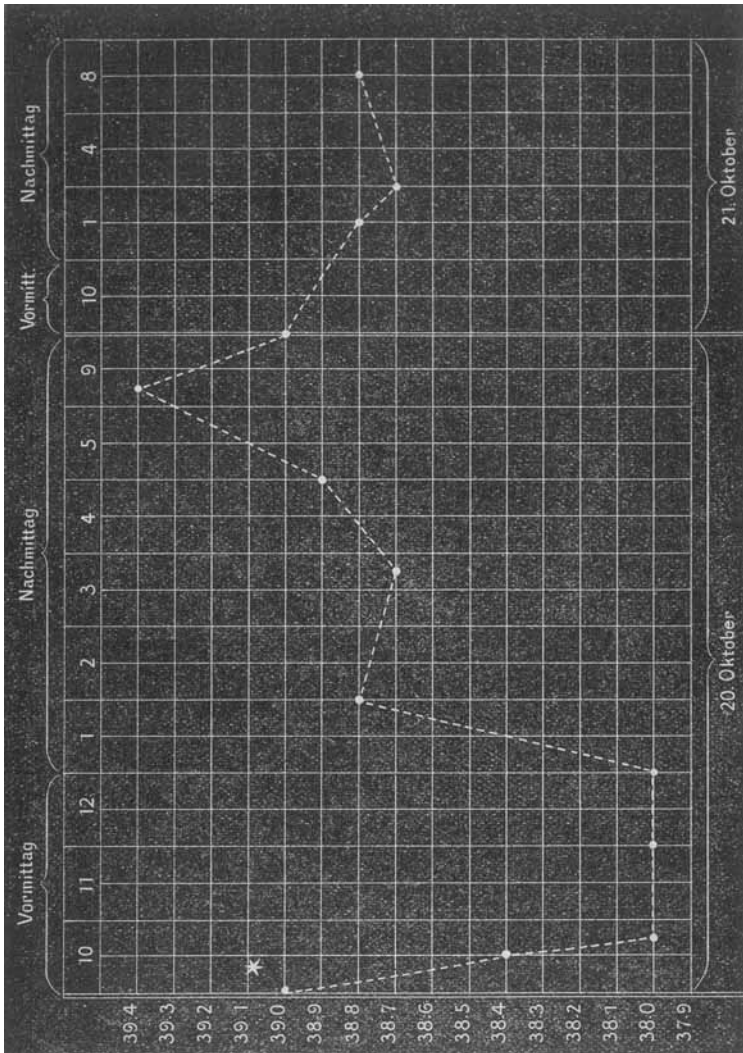
Die Krystalle zerfliessen sehr rasch an der Luft, sind in 94procentigem Weingeist ziemlich leicht, in Aether dagegen nicht löslich. Die wässrige Lösung reagirt auf Lakmus auch dann stark sauer, wenn durch verdünntes Alkali eine eben bleibende, milchige Trübung von ausfallendem Chinolin erzeugt wird. Wässriges Jod-Jodkalium giebt einen kermesfarbigen, dem Chinin sehr ähnlichen Niederschlag, der noch bei 5000facher Verdünnung ganz deutlich ist und im auffallenden Lichte grünlich fluorescirt²⁾.

Thierversuche.

Sie waren die ersten, welche mit dem Chinolin gemacht wurden, und es zeigte sich sofort dessen antipyretische Wirkung.

¹⁾ Diese Berichte XIII, 61.

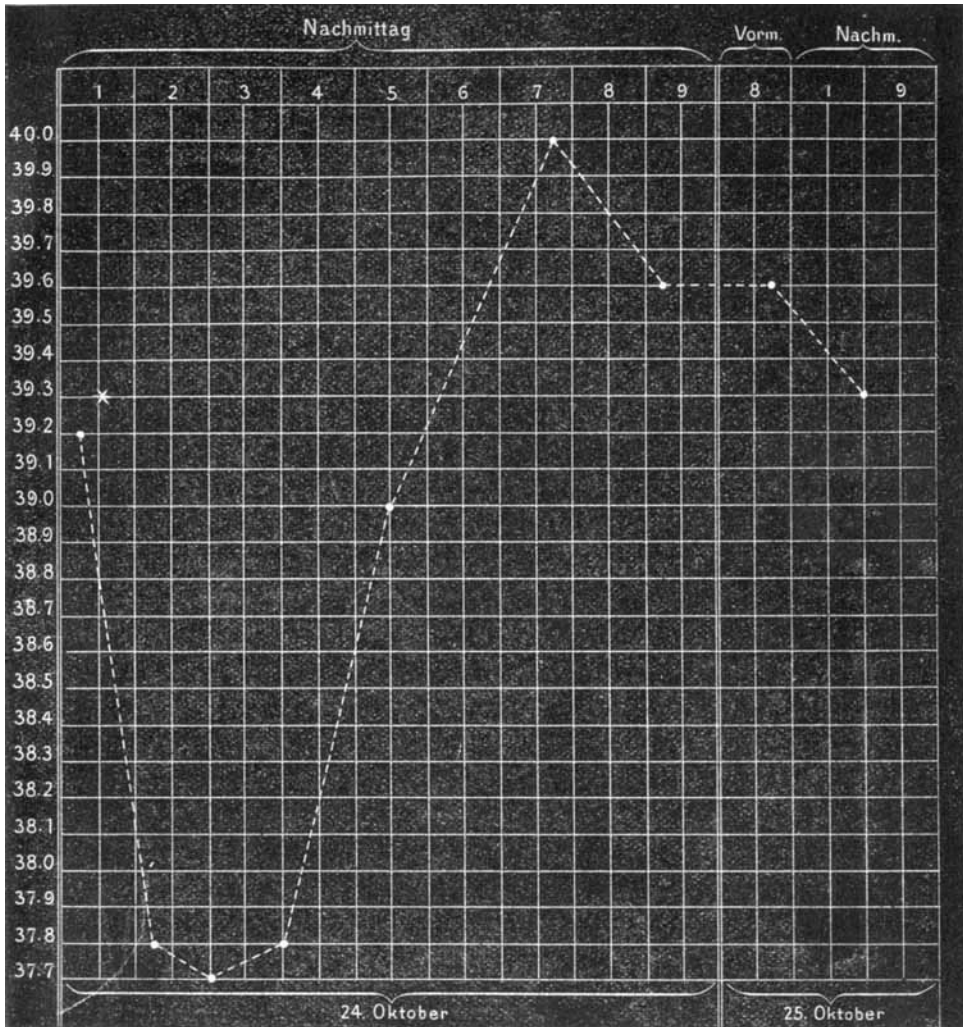
²⁾ Bei den Versuchen, die zerfliessliche Salzsäure-Verbindung durch ein etwas schwerer lösliches Präparat zu ersetzen, erwiesen sich auch das citronen-, wein- und benzoësaure Salz als sehr leicht löslich. Ein viel schwerer lösliches, in langen, feinen Nadeln krystallisirendes Salz giebt die Borsäure. Doch war dieses bei meinen Versuchen nicht zu verwenden, da die Borsäure selbst ein Antisepticum ist. Dagegen stände einer medicinischen Verwendung derselben selbstverständlich nichts im Wege.



• Bei einer Anfangstemperatur von 39.0° C. (10 Uhr Vormittag) wurden 0.24 g salzsaures Chinolin, in 5facher Menge Wasser gelöst, unter die Rückenhaut eines kräftigen männlichen Kaninchens von 1.5 Kilo Gewicht gespritzt.

Am nächsten Tage (21. October) war die Normaltemperatur wieder erlangt und das Thier ganz munter geworden.

Am 22. October wurde der Versuch mit wesentlich demselben Erfolge wiederholt. Der Temperaturabfall, welcher gleichfalls $2\frac{1}{2}$ Stunden währte, betrug diesmal 1.2° .



• Subcutane Injektion von 0.36 g Chinolinsalz. Die Aehnlichkeit der beiden Temperaturcurven ist in die Augen springend. Nach dem unmittelbaren jähen Abfall währt die Depression $2\frac{1}{2}$ bzw. $1\frac{3}{4}$ Stunden, und im darauffolgenden Ansteigen wird sogar die Norm überschritten¹⁾. Der stärkste Temperaturabfall betrug im ersten Falle 1° und war nach $\frac{3}{4}$ Stunden erreicht; im zweiten Falle betrug derselbe — entsprechend der stärkeren Gabe — 1.5° und war nach $\frac{5}{4}$ Stunden erreicht.

¹⁾ Aehnliches ist den Aerzten auch von der Wirkung des kalten Wassers beim Typhus bekannt, jenes mächtigsten Agens, welches man zur Herabsetzung der

Mit der Temperaturerniedrigung ging bei diesen Versuchen auch eine Verminderung der Athemfrequenz einher. Sie fiel beim ersten Versuche, $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion, auf 98 in der Minute, beim zweiten, $1\frac{1}{4}$ Stunden nach der Gabe, sogar auf 34, während im Normalzustande die Respiration direkt nicht zählbar ist. Ferner kehrten im ersten Versuche Temperatur und Athemfrequenz gleichmässig zur Norm zurück, während im zweiten die Athmung noch beträchtlich verlangsamt war (124 in der Minute), obgleich die Normaltemperatur schon überschritten wurde. Letztere Dosis war jedoch bereits eine toxische, denn das Thier war niedergeschlagen, athmete mühsam und zitterte convulsivisch an den hinteren Extremitäten. Am nächsten Tage war es wieder gänzlich erholt.

Bei dem innigen Zusammenhange zwischen Athmung und Kreislauf ist anzunehmen, dass auch hier mit der Respirationsfrequenz die Herzfrequenz abgenommen haben werde, doch ist die letztere direkt noch weniger zu ermitteln als die erstere.

Auch das Chinin lähmt in grosser Gabe Respiration und Circulation. Die Lähmung der Athmung geschieht im verlängerten Mark und geht mit Lähmung der Bewegungs- und Reflexorgane des Rückenmarks einher¹⁾.

Von dem Chinin und den anderen die Temperatur herabsetzenden Agentien ist es bekannt, dass der Abfall beim Gesunden viel weniger leicht zu Stande kommt als bei Fiebernden; Gaben, welche hier eine Depression von einem ganzen Grad und darüber machen, bedingen dort meist nur wenige Zehntelgrade. Dasselbe dürfte auch beim Chinolin der Fall sein und dessen Chancen in der ärztlichen Anwendung um so günstiger gestalten.

Die von allem Anfange an gehegte Absicht, das Chinolin gegen Wechselfieber zu erproben, konnte bisher nicht ausgeführt werden; denn infolge der abnorm hohen Wasserstände des vorigen Jahres, durch welche die Sümpfe zumeist überfluthet waren, gab es in dieser Gegend ausnahmsweise sehr wenig Malaria-Erkrankungen.

Mit Bezug auf das chemische Moment der Chininwirkung erscheint es mir wünschenswerth, auf Grund der heute bedeutend erweiterten Kenntniss der Oxydationsprodukte des Chinins, neue Untersuchungen über das Schicksal dieses Alkaloides im Organismus anzustellen. Es

Fiebertemperatur besitzt. Die Temperaturabnahme dauert nämlich $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden nach dem Verlassen des Bades, dann tritt von Neuem Steigerung — die sog. reaktive Vermehrung der Wärmeproduktion — ein, die in den ersten Tagen um einige Zehntelgrade höher sein kann als vor dem Bade, aber späterhin nicht mehr die gleiche Höhe erreicht. Die entgegengesetzte Erscheinung — das Sinken der Temperatur unter die Norm — leitet nach acuten fieberhaften Erkrankungen die Genesung ein. Der Organismus erinnert da an das Pendel, welches, aus der Ruhelage gebracht, oscillirend das Gleichgewicht erlangt.

¹⁾ C. Binz in Eulenburg's Real-Encyclopädie der ges. Heilk. Bd. III, S. 170.

wird angegeben, dass nicht weniger als 90—96 pCt. desselben nach Verlauf von etwa 60 Stunden im Harn wieder erscheint, allerdings zumeist als amorphes Chinin (Chinoidin) und zum sehr geringen Theil als ein Oxydationsprodukt, das nach Skraup¹⁾ die Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_2$ hat und von ihm Chitenin genannt wird. Sollte sich in einem solchen Harn eine der Pyridincarbonsäuren finden, dann wären wir dem Verständniß der Chinolinwirkung um einen Schritt näher gerückt. Interessant sind die auf Manassein's Vorschlag unternommenen Untersuchungen von Welischowsky, nach denen das Deficit des von Typhuskranken ausgeschiedenen Chinins nahezu $\frac{1}{4}$ des eingenommenen erreichen kann.

Wie grundlos die ziemlich verbreitete Anschauung ist, dass die Alkaloide im Organismus keine chemische, sondern irgend eine mystische katalytische Wirkung ausüben, lehren 2 jüngst veröffentlichte Untersuchungen über das Verhalten des Morphins im Organismus. A. Bornträger²⁾ konnte in den Harnen verschiedener Personen, welche zum Theil 0.5—1.0 g Morphin täglich als subcutane Injektionen erhalten hatten, dasselbe durchaus nicht regelmässig, sondern nur in einzelnen Fällen entdecken. Desgleichen konnte E. Landsberg³⁾ das Alkaloid nur nach Darreichung grosser Dosen im Harn in den Organen und im Blute der Versuchsthiere nachweisen; in dem Kothe nur dann, wenn die in den Magen gebrachte Menge nicht gänzlich resorbirt war.

Da viele Antipyretica gleichzeitig Antiseptica sind, so untersuchte ich das Chinolin auch auf fäulnis- und gährungswidrige Eigenschaften, die sich gleichfalls bewährt haben.

Der Zusammenhang zwischen antipyretischer und antiseptischer Wirksamkeit ist bisher noch nicht genügend erklärt. Für einige hieher in erster Linie gehörende Substanzen, wie Chinin und Salicylsäure, wissen wir, dass sie nicht nur Pilzgifte sind, welche die Fäulnis der Eiweisskörper, die Alkohol-, Milch- und Buttersäuregährung des Zuckers hintanzuhalten, sondern auch, wie die schönen Untersuchungen von Binz lehren, dass sie die Oxydationsfähigkeit der Zellen herabzusetzen im Stande sind. So zeigen frische Pflanzensäfte, Blut, Eiter weniger lebhaftere Ozonreaktion auf Guajak tinktur, wenn sie mit einer der genannten Substanzen versetzt sind. Nach Rossbach beruht diese oxydationshemmende Wirkung des Chinins auf einer schwieriger oxydirbaren Verbindung desselben mit dem Eiweiss. Dass Chinolin gleichfalls eine solche Verbindung eingeht, soll weiter unten gezeigt werden.

1) Ann. Chem. Pharm. 1879, Bd. 199, p. 348.

2) Arch. Pharm. XIV, 119.

3) Pflüger's Archiv 23, 413—423.

Die in dieser Richtung mit Chinolin angestellten Versuche sollen nun in gedrängter Kürze hier Platz finden. Selbstverständlich laufen dabei stets parallele Controlversuche einher.

Harn.

100 ccm sauer reagirender Menschenharn wurden mit 0.20 g salzsaurem Chinolin versetzt und das offene Becherglas an einen mässig warmen Ort gestellt.

Während die Controlprobe nach 10 Tagen trübe, übelriechend war, ein reichliches Sediment zeigte und Ammoniak entwickelte, ist der Chinolinharn noch heute — nach 56 Tagen — klar, gelb, stark sauer, riecht nach Chinolin und zeigt keine Spur von Fäulnis.

Ein zweiter Versuch ergab ein ähnliches Resultat.

Chinolinsalz vermag also noch bei 500facher Verdünnung die Harngährung vollständig zu hemmen und ist demnach für die Bakterien ein stärkeres Gift als salicylsaures Natron, welches nach Buchholz¹⁾ in höchstens 250facher, als Carbonsäure und Chinin, welche in 200-, als Borsäure und Kupfervitriol, welche in 133- und als Alkohol, welches in höchstens 50facher Verdünnung die Bakterienentwicklung zu hindern vermag.

In 600facher Verdünnung dagegen fand ich das Chinolinsalz unwirksam.

Milchsäuregährung.

20 g Rohrzucker wurde mit 0.1 g Weinsäure in Wasser gelöst und einige Tage stehen gelassen. Die auf 130 ccm gebrachte Lösung wurde mit 1 g altem Käse, 30 ccm saurer Milch und 0.20 g Chinolinsalz versetzt. Das verdampfende Wasser wurde zeitweilig wieder ersetzt. Versuchstemperatur ungefähr 40° C. Der sonst übliche Zusatz von Kreide oder Zinkweiss, um die den Milchsäurepilzen schädliche freie Säure abzustumpfen, fiel hier weg, weil die gebildete Milchsäure acidimetrisch (mittels $\frac{1}{2}$ Normallauge und Hämatoxylin als Indicator) bestimmt werden sollte.

Nach 13 Tagen enthielt das Chinolingenisch im Ganzen 0.130 g Säure (als Milchsäure berechnet), also wenig mehr als der zugesetzten Weinsäure entspricht, während die Controlmischung 0.767 g also etwa das 6fache enthielt.

In einem andern Falle, wo die Invertirung des Rohrzuckers durch vorheriges Kochen vollkommener bewirkt wurde, enthielt nach

¹⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 4.

18 Tagen die Chinolinprobe 0.293 g, die Controlprobe dagegen 2.287 g, also etwa eine 8fache Menge von Milchsäure.

Hingegen läuft die alkoholische Gährung des Traubenzuckers selbst in einer 2procentigen Chinolinlösung fast gänzlich ungestört ab.

Auch von der Carbolsäure ist es bekannt, dass sie die Milchsäuregährung in 3procentiger Lösung, die Alkoholgährung dagegen erst in 5procentiger Lösung zu unterdrücken vermag.

Dieses verschiedene Verhalten der kleinsten Vegetationsformen gegen dasselbe Gift ist gewiss höchst bemerkenswerth. Daher ist der Werth eines Desinfektionsmittels nur aus seiner Wirksamkeit gegen eine bestimmte kleinste Vegetationsform zu beurtheilen. Nägeli spricht sogar von Kleinorganismen, welche für die Carbolsäurelösung geradezu eine Nährflüssigkeit sind.

In Leimlösungen mit 0.4 pCt. Chinolin konnte die Schimmelbildung nicht unterdrückt werden. Das Gleiche gilt von schwefelsaurer Chinolinlösung, selbst in ziemlich concentrirtem Zustande. Auch Borsäure verhindert das Schimmeln nicht, Carbolsäure erst in 1—1.5procentiger Lösung.

Leim.

3 g Hausenblase, in 100 ccm Wasser aufgeköcht, wurden mit 0.20 g Chinolinsalz versetzt und an einem mässig warmen Ort aufbewahrt.

Nach 21 Tagen war die Controlprobe durch die ganze Masse stark getrübt, übelriechend, entwickelte Ammoniak, während der Chinolinleim noch nach 57 Tagen sauer reagierte, an der Oberfläche von Pilzvegetationen etwas getrübt war, aber keine Spur von Fäulniss zeigte.

Blut.

50 ccm frisches Hühnerblut wurde mit 0.20 g Alkaloidsalz versetzt. Das Controlblut war nach 6 Tagen in voller Fäulniss, das Chinolinblut zeigte noch nach 28 Tagen keine Spur von Fäulniss, obgleich es an einem warmen Ort gehalten wird.

Lässt man dagegen 50 ccm frischen Blutes in dasselbe Volum einer 2procentigen Chinolinlösung fließen, so dass das Gemenge 1 pCt. Alkaloid enthält, dann bleibt auch die Gerinnung vollständig aus. Das Blut ist heute noch, nach 21 Tagen, vollständig flüssig, obgleich es der Zimmertemperatur ausgesetzt ist. Es brauchte nur das verdunstete Wasser ersetzt zu werden. Dadurch dass das Plasma im Chinolinblut flüssig blieb, konnten auch die Blutkörperchen sich senken. Bekanntlich gelingt dies auch beim Pferdeblut, wenn es bei 0° aufgefangen und dadurch die Gerinnung verzögert wird.

Am 2. Tage stand über dem chocoladbraunen¹⁾ Blutkörperchensediment eine dünne Schicht tief dunkelrothen Plasmas.

Der Versuch wurde mit demselben Erfolge wiederholt. Dass das Controlblut sofort, nachdem es aus der Ader gelassen worden, gerann, braucht kaum erwähnt zu werden.

Diese Wirkung des Chinolins steht im Einklange mit der jetzt ziemlich allgemeinen Annahme, dass die Gerinnung des Blutes, wahrscheinlich auch die der Milch, ein Fermentationsvorgang ist. Doch steht das Chinin in dieser Beziehung dem Chinolin bedeutend nach; denn die Gerinnung frischen Kaninchenblutes, auf welches Zuntz Chinin einwirken liess, konnte nur $\frac{1}{2}$ Stunden aufgehalten werden.

Milch.

FrISChe, abgerahmte Kuhmilch wurde mit dem doppelten Volum Wasser verdünnt. Zu 100 ccm derselben wurden 0.40 g Chinolinchlorhydrat zugefügt. Die Chinolinmilch reagirte sauer, die Controlprobe zeigte die gewöhnliche, amphotere Reaction. Letztere war nach 3, die Chinolinmilch erst nach 16 Tagen geronnen.

Ein Gehalt von 0.2 pCt. Alkaloid hat jedoch auf die Gerinnung keinen merklichen Einfluss.

Eiweiss.

Stark verdünnte Hühnereiweisslösung, welche für sich beim Kochen vollkommen klar blieb, trübte sich deutlich, wenn eine Probe derselben mit wenigen Milligrammen Chinolinsalz versetzt wurde. Offenbar geht das Alkaloid mit dem Eiweiss eine Verbindung ein, welche, wie ich gleich näher angeben werde, schon bei tieferer Temperatur coagulirt.

(Bei diesen Versuchen wurden 2 gleiche Proberöhrchen mit je 10 ccm mässig verdünnter Eiweisslösung beschickt, in ein mit destillirtem Wasser gefülltes Becherglas sammt Thermometer gesenkt und das Ganze erwärmt. Das eine Proberöhrchen wurde dann noch mit dem Alkaloid versetzt.)

Es zeigte sich, dass bei einem Chinolinsalzgehalt

von 1:5000	die Gerinnungstemperatur	um ungefähr	1.5° C
- 1:2000	-	-	2.5° -
- 1:1000	-	-	5.0° -
- 1:200	-	-	12.0° -

herabgedrückt wurde.

¹⁾ Es dürfte sich hier um eine Veränderung des Hämoglobins handeln, wie sie auch an den unmittelbar aus der Arterie über Quecksilber aufgefangenen und mit wenig schwach basischem Chinin versetzten Blute beobachtet wird, welches nach einigen Tagen eine braune Farbe annimmt.

Bei der Verdünnung 1:1000 opalescirt die Eiweisslösung schon in der Kälte, bei 1:200 entsteht sofort eine starke Trübung, und beide zeigen beim Kochen eine viel dichtere Gerinnung als ohne Chinolinzusatz.

Aehnliches wurde von Rossbach auch beim Chinin beobachtet.

Aus dem Bisherigen ergibt sich, dass das Chinolin antiseptische, antizymotische und antipyretische Eigenschaften besitzt. Es verhindert in 0.2procentiger Lösung die Fäulniss des Harnes, des Leimes, die Milchsäuregährung; in 0.4procentiger Lösung hemmt es die Fäulnisse des Blutes vollständig und verzögert in hohem Grade die Gerinnung der Milch; endlich vernichtet es in 1procentiger Lösung die Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Mit Eiweiss geht es eine bei tieferer Temperatur coagulirende Verbindung ein.

Bei so zahlreichen Analogien zwischen dem Chinolin und dem Chinin darf man wohl die Hoffnung aussprechen, dass es sich auch als antiseptisches Mittel bewähren werde.

Baja, 21. Januar 1881.

42. V. Merz und W. Weith: Ueber die Aetherificirung der Phenole.

[Vorgetragen in der Sitzung von Hru. Liebermann.]

Wie früher von uns beschriebene Versuche¹⁾ zeigen, sind die halogenirten aromatischen Kohlenwasserstoffe keineswegs in dem Grade indifferent, als bis dahin geglaubt wurde; sie können, wenn genügend, eventuel auf 300—350°, erhitzt wird, ähnlich reagiren wie die halogenirten Verbindungen der Fettreihe schon bei der gewöhnlichen oder einer doch nur mässig erhöhten Temperatur. Derart sind das einfach geyante Benzol, Toluol und Naphtalin aus den monohalogenirten Kohlenwasserstoffen durch Cyanmetalle erhalten worden.

Es war nun weiter von Interesse zu ermitteln, ob die einwerthigen Phenole nicht wie derartige Alkohole durch wasserentziehende Mittel condensirt bezüglich ätherificirt werden können.

Wir haben diese Versuche zusammen mit Herrn Dr. Juvalta aus Bergün, Graubündten, vorgenommen.

Diphenyläther.

Wird Phenol mit der zwei- bis dreifachen Menge an Chlorzink unter Verschluss und während 8—10 Stunden auf 350° erhitzt, so re-

¹⁾ Diese Berichte X, 740.