

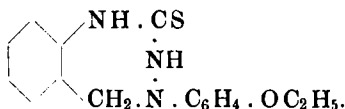
Das Oxalat krystallisirt aus der heiss concentrirten alkoholischen Lösung in feinen, weissen Nadelchen. Der Stickstoffbestimmung zufolge enthält das Salz 2 Mol. Oxalsäure.

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{19}N_3O \cdot (C_2H_2O_4)_2$.

Procente: N 9.61.

Gef. » » 9.29.

Thioharnstoff aus *o*-Amidobenzyl-*p*-phenetylhydrazin und Schwefelkohlenstoff,



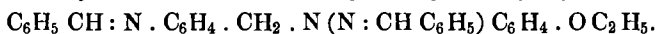
Das vorstehende Harnstoffderivat scheidet sich beim Erhitzen der Hydrazinbase mit Schwefelkohlenstoff nach einiger Zeit in glänzenden, derben Kryställchen ab; dieselben lösen sich am besten in siedendem Eisessig und werden aus dieser Lösung beim Erkalten in wasserhellen, glänzenden Nadeln erhalten, deren Schmelzpunkt bei 198° liegt.

Analyse: Ber. für $C_{16}H_{17}N_3OS$.

Procente: C 64.21, H 5.69, N 14.05, S 10.70.

Gef. » » 64.05, » 5.90, » 14.02, » 10.93.

Dibenzyliden-*o*-amidobenzyl-*p*-phenetylhydrazin,



Citronengelbe Prismen. Leicht löslich in Benzol und Chloroform, schwer in Eisessig, fast unlöslich in Aether und Ligroin. Schmelzpunkt 152° .

Analyse: Ber. für $C_{23}H_{27}N_3O$.

Procente: N 9.70.

Gef. » » 9.61.

531. Rudolf Cohn: Ueber das Verhalten einiger Pyridin-, Naphthalin- und Chinolinderivate im thierischen Organismus¹⁾.

[Aus dem Universitätslaboratorium für Pharmakologie und med. Chemie zu Königsberg i/Pr.]

(Eingegangen am 1. October; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Kossel.)

Das Verhalten ringförmiger Körper im thierischen Organismus ist wegen gewisser Eigenthümlichkeiten, die dieselben dabei zeigen, vor Allem ihrer grossen Widerstandsfähigkeit den Einwirkungen des Thierkörpers gegenüber und der Eigenthümlichkeit wegen, gepaarte Verbindungen mit intermediären Stoffwechselproducten zu bilden, viel-

¹⁾ Ausführlich publicirt in der Zeitschr. f. physiol. Chemie.

fach Gegenstand von Untersuchungen geworden, die sich indess bis vor nicht langer Zeit fast vollständig auf das Benzol und seine Derivate beschränkten. Das Jahr 1887 brachte 2 Arbeiten, die unsere Kenntnisse nach der Richtung erweiterten, die eine von Jaffe und mir¹⁾, die andere von His²⁾ aus dem Schmiedeberg'schen Laboratorium.

Wir fanden, dass das Furfurol, ein Derivat des 5gliedrigen Furfuranrings, bei Säugethieren nach seiner Oxydation zu Brenzschleimsäure theils als solche, theils mit Glycocoll gepaart, als Pyromykurssäure ausgeschieden wird, daneben auch noch direct mit Essigsäure, analog der Perkin'schen Synthese, die Furfuracrylsäure liefert, die noch ihrerseits mit Glycocoll gepaart als Furfuracrylursäure den Organismus verlässt. Bei Vögeln fanden wir eine Synthese mit der Base Ornithin, die zur Bildung der Pyromucinornithursäure³⁾ führte. Spätere Versuche von Levy⁴⁾ und Ginzberg⁵⁾ ergaben, dass auch die Thiophensäure sich mit Glycocoll paart, während das Pyrrol und die Pyrolcarbonsäure leichter zerstört werden, eine Synthese liess sich nicht nachweisen.

Zu einem höchst merkwürdigen Ergebniss führte die Arbeit von His: »Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins«. Er 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 Methylpyridylammoniumhydroxyd ansprach: $C_5H_5N \begin{matrix} < CH_3 \\ OH \end{matrix}$. Es hat danach eine Synthese mit Methyl stattgefunden, ein Vorgang, der vollständig ohne Analogie dasteht und so merkwürdig ist, dass His zunächst nach einer andern Quelle für den Befund suchte, dieselbe aber glaubte ausschliessen zu können, da er erstens reines Pyridin verfüttert zu haben glaubte und auch nach einer zweiten Darstellungsmethode, bei der eine nachträgliche Anlagerung der Methylgruppe bei den zur Gewinnung der Base unternommenen Manipulationen sicher nicht stattfinden konnte, dieselbe Verbindung erhalten wurde.

Von anderer Seite 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 stricte Beweis geführt, dass erstens diese Base vorlag und zweitens absolut chemisch reines Pyridin ver-

¹⁾ Diese Berichte 20, 2311.

²⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 22.

³⁾ Diese Berichte 21, 3461.

⁴⁾ Dissert. inaugural. Königsberg 1889 und diese Berichte 21, 3458.

⁵⁾ Dissert. inaugural. Königsberg 1890.

füttert war. Was zunächst letzteren Punkt anlangt, so musste allerdings His sein Pyridin für rein halten, denn die Arbeit von Ladenburg¹⁾, die es ermöglicht, absolut reines Pyridin darzustellen, erschien erst ein Jahr nach der His'schen Arbeit.

His giebt an, dass das von ihm verwandte Pyridin bei 115—116° destillierte, 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 frei gemachten Base beschreibt er nur die Eigenschaften.

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 Pyridindarreichung erhaltenen vergleichen zu können.

Zunächst konnte ich feststellen, dass man nach Fütterung mit absolut reinem, nach der Ladenburg'schen Methode dargestellten Pyridin in der That die von His gefundene Verbindung aus dem Urin erhält. Ihr Platinsalz schied sich aus heissem Wasser in orangerothen, breiten, rhombischen Tafeln aus und schmolz nach zweimaligem Umkrystallisiren bei 211°. Ich stellte nun zum Vergleich die supponirte Base nach den Angaben von Lange²⁾ künstlich dar; ihr Platinsalz zeigte das gleiche Aussehen und dieselben physikalischen Eigenschaften und schmolz nach dem Umkrystallisiren ebenfalls bei 211°, während Lange 202—203° angiebt; indess scheint die von ihm dargestellte Substanz nicht ganz so rein gewesen zu sein. Jedenfalls ist nach Allem an der Identität beider Substanzen nicht zu zweifeln, und da die künstlich dargestellte die Constitution der Methylpyridylammoniumbase besitzt, muss sie auch für den aus dem Urin gewonnenen Körper gelten und daher thatsächlich der Beweis für die merkwürdige Synthese als erbracht angesehen werden. Vor Kurzem ist übrigens in einer Arbeit von Hofmeister³⁾ der Nachweis geführt worden, dass solche Anlagerung der Methylgruppe im thierischen Organismus ein anscheinend sehr verbreiteter Vorgang ist.

¹⁾ Ann. d. Chem. 247, 1.

²⁾ Diese Berichte 19, 1061.

³⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 33, 198—215.

Ich ging nun dazu über, ein Pyridinderivat auf sein Verhalten im Thierkörper zu prüfen, welches eine Seitenkette besitzt und zwar gedachte ich zunächst, den Pyridinaldehyd zu verfüttern, um zu erfahren, ob derselbe ein ähnliches Verhalten, wie das Furfurol, zeigen würde. Indess gelang mir seine Darstellung, die ich durch Einwirkung von Chromylchlorid auf α -Picolin in Lösung von Schwefelkohlenstoff versuchte, nicht. Daher verwendete ich zu meinen Versuchen das α -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 hin hat er den Urin nicht untersucht, überhaupt fehlen nähere Angaben über den Versuch.

Ich gab 3 Kaninchen zusammen 12 g α -Picolin in täglichen Dosen von 0.5—1.0 g subcutan. 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 dreimal extrahirt, die vereinigten Auszüge nach dem Klären filtrirt und abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, zunächst mit verdünnter Essigsäure angesäuert und viermal 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 g der später zu beschreibenden Verbindung aus dem Oele ab. Ich versetzte nun die essigsäure, schon viermal mit Aether extrahirte Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und schüttelte nochmals viermal mit grossen Aethermengen aus. Die jetzt nur sehr wenig gefärbten Auszüge wurden auf etwa 50 ccm 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 g wiegen. Aus der Mutterlauge erhielt ich bei weiterem Concentriren noch 0.6 g derselben Verbindung, ebenso nach dem Absaugen des letzten Aetherrückstandes auf einer Thonplatte noch eine geringe Menge, so dass die Ausbeute mit Hinzurechnung der aus essigsaurer Lösung gewonnenen ca. 6 g 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 α -Pyridincarbonsäure, die ich α -Pyridinursäure nennen möchte, handelt, wurde durch folgende Versuche zur Gewissheit:

Eine Stickstoffbestimmung nach Dumas (die Substanz war wasserfrei) ergab:

Procente: N 15.4.

Pyridinursäure ($C_8H_8N_2O_3$) verl. N 15.5 pCt.

Eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergab 6.3 pCt. Stickstoff zu wenig; einen Grund dafür kann ich nicht angeben.

Von Salzen stellte ich ein Silber- und ein Barytsalz dar.

Silbersalz.

Dasselbe wurde aus einem Theil der reineren Mutterlaugen dargestellt und schied sich in langen, feinen Nadeln ab, die sich rosettenförmig lagern; aus verdünnterer Lösung beim langsamen Ausscheiden sehr viel längere, breite, dünne Nadeln.

Gef. Procente: Ag 37.5.

$C_8H_7AgN_2O_3$ verl. Ag 37.6.

Barytsalz.

Ein anderer Theil der Mutterlaugen wird mit Baryumcarbonat neutralisirt, das Filtrat auf wenige Cubikcentimeter 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.

Gef. Procente: H_2O 7.8, Ba 27.4 (des wasserfreien Salzes).

$(C_8H_7N_2O_3)_2Ba + 2H_2O$ verl. $H_2O = 6.9$ pCt.; Ba (des wasserfreien Salzes) = 27.7 pCt.

Bei einem Spaltungsversuch der α -Pyridinursäure durch 4 stündiges Kochen mit heiss-gesättigtem Barytwasser am Rückflusskühler zerfiel sie in Glycocoll und α -Pyridincarbonsäure.

Es ist also zweifellos, dass wir es in dem Umwandlungsproduct des α -Picolins mit α -Pyridinursäure, d. h. der Glycocollverbindung der α -Pyridincarbonsäure, zu thun haben.

Aus dem Urin eines Hundes, der 6 g α -Picolin subcutan erhielt, konnte ich dieses Umwandlungsproduct desselben nicht gewinnen.

Das Verhalten von β - und γ -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 Naphtalinring. Ich wählte zu dem Zwecke wiederum ein Derivat mit einer Seitenkette und zwar erschienen mir sehr geeignet die Naphtoësäuren, die in den beiden Isomeren α und β existiren und in reinem Zustande von Kahlbaum bezogen werden können.

Einen Versuch mit Verabreichung von Naphtalincarbonsäure hat schon Nencki angestellt¹⁾. Er nahm davon 1.5 g innerlich, ohne irgend eine Störung zu beobachten, und erhielt die Säure aus dem Harn unverändert wieder. Ich bin bei Thieren zu abweichenden Ergebnissen gelangt, die ich in Folgendem schildern will.

I. Versuche bei Kaninchen.

1) α -Naphtoësäure (Schmp. 161°).

2 Kaninchen erhielten 9 g derselben als Natriumsalz innerlich in täglich einmaliger Dosis von 1 g in 25 ccm Wasser gelöst. Der Urin der Thiere 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 ccm 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 harzig und wiegt 9 g, 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° schmelzen. Es wird daraus ein Silbersalz durch Fällung des Ammoniaksalzes mit Silbernitrat 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.

Gef. Procente: Ag 38.4.

Naphtoësaures Ag verl. Ag — 38.7 pCt.

Die α -Naphtoësäure wird also unverändert ausgeschieden.

¹⁾ Reichert und Du Bois-Reymond Archiv 1870 citirt nach Nencki und Boutmy: Ueber den Einfluss der Carboxylgruppe auf die toxische Wirkung aromatischer Substanzen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 30, 302.

2) β -Naphthoësäure. (Schmp. 182°).

Dieselbe wurde in Form des Natriumsalzes in viel Wasser gelöst in der Gesamtquantität von 6 g Kaninchen innerlich in Dosen zu 1 g einmal täglich verabreicht.

Die Verarbeitung der Urine geschah in der oben beschriebenen Art. Es gelingt zwar, das Umwandlungsproduct schon durch blosses Ansäuern des frischen Urins 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 g wiegen; bei weiterem Einengen des Aethers scheiden sich noch 0.4 g derselben Substanz ab. Der davon abgossene Aether wird ganz verdunsten gelassen, der Rückstand wird krystallinisch, wiegt noch mit etwas Harz vermischt 3 g. Letztere erwiesen sich als unveränderte β -Naphthoësäure.

Die zuerst aus dem Aether erhaltenen 2.6 g des in Nachstehendem zu beschreibenden Umwandlungsproductes der β -Naphthoësäure zeigten folgende Eigenschaften:

Sie lösen sich schwer in kochendem Wasser und scheiden sich daraus fast vollständig in über zolllangen, äusserst feinen, biegsamen, seidglänzenden, farblosen Nadeln ab, die nach mehrmaligem Umkrystallisiren constant bei 169—170° schmelzen; sie geben nur ein geringes Sublimat und sind stickstoffhaltig.

Bei einem Spaltungsversuch mit heiss-gesättigtem Barytwasser zerfiel die Substanz quantitativ in β -Naphthoësäure und Glycocoll.

Stickstoffbestimmung (nach Dumas) des Umwandlungsproductes der β -Naphthoësäure, für das ich den Namen β -Naphtursäure vorschlagen möchte:

Gef. Procente: N 6.3.

Naphtursäure ($C_{13}H_{11}NO_3$) verl. N 6.1 pCt.

Von Salzen derselben machte ich zunächst ein Silbersalz durch Fällung des Ammoniaksalzes mittels Silbernitrats. Es fiel flockig aus, liess sich aus heissem Wasser gut umkrystallisiren, und schied sich daraus in langen, feinen Nadeln aus.

Gef. Procente: Ag 32.0.

Naphtursaures Silber verl. Ag 32.1 pCt.

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

Die β -Naphto \ddot{e} s \ddot{a} ure geht also nur zum Theil beim Kaninchen unver \ddot{a} ndert durch den Organismus hindurch, ein nicht unerheblicher Antheil paart sich mit Glycocoll und wird als β -Naph-turs \ddot{a} ure ausgeschieden.

II. Versuche beim Hunde.

1. β -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure. *

Ein Hund erh \ddot{a} lt 8 g β -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure als Natriumsalz im Verlauf von 3 Tagen innerlich mittels Schlundsonde. Der Urin wird in derselben Weise, wie der Kaninchenurin, verarbeitet. Die Aetheraus-z \ddot{u} ge geben beim Abdestilliren auf etwa 50 ccm keine Abscheidung von Krystallen.

Der Aether wird darauf im Becherglas an der Luft vollst \ddot{a} ndig verdunsten gelassen, der R \ddot{u} ckstand mit Wasser \ddot{u} bergossen, die ausgeschiedenen Krystalle am n \ddot{a} chsten Tage abfiltrirt, wiegen trocken 2.3 g. Sie sublimiren vollst \ddot{a} ndig, sind in Wasser sehr schwer l \ddot{o} slich und schmelzen nach einmaligem Umkrystallisiren bei 180 $^{\circ}$, sind also unver \ddot{a} nderte β -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure.

Woher das grosse Deficit stammte — von 8 g verf \ddot{u} tterter β -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure konnte ich nur 2.3 g wiedergewinnen —, vermochte ich nicht zu eruiren, eine zweite Substanz konnte ich nicht auffinden; jedenfalls aber war der β -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure keine Spur der beim Kaninchen erhaltenen β -Naph-turs \ddot{a} ure beigemengt.

2. α -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure.

Derselbe Hund erhielt 10 g als Natriumsalz innerlich in t \ddot{a} glichen Dosen von 2.5 g in viel Wasser gel \ddot{o} st. Aus den wie sonst gewonnenen Aetheraus-z \ddot{u} gen schied sich beim Abdestilliren auf 50 ccm Nichts aus. Der Aether wird darauf ganz verdunsten, der R \ddot{u} ckstand mit Wasser \ddot{u} bergossen, die ausgeschiedenen, noch mit etwas Harz vermengten Krystalle nach 24 Stunden abfiltrirt und ausgewaschen, wiegen trocken 8.0 gr.

Aus ihrer Mutterlauge erfolgt noch nachtr \ddot{a} glich eine geringe Krystallisation, 0.08 g farbloser Bl \ddot{a} tchen, die stickstoffhaltig sind und bei 153—155 $^{\circ}$ schmelzen; nach mehrmaligem Umkrystallisiren schmelzen sie constant bei 155 $^{\circ}$ und haben die Eigenth \ddot{u} mlichkeit, 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 g beigemengt war. Dieselben erwiesen sich n \ddot{a} mlich als stickstoffhaltig und zwar als ein Gemenge unver \ddot{a} nderter α -Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure mit einer stickstoffhaltigen S \ddot{a} ure, die anscheinend in Wasser etwas leichter l \ddot{o} slich war, als die Naph-to \ddot{e} s \ddot{a} ure. Zur Trennung beider Substanzen von einander kochte ich das Gemenge mit viel Wasser aus, filtrirte von dem noch ungel \ddot{o} sten Antheil ab und

kochte diesen noch einmal mit Wasser aus. Der jetzt noch nicht gelöste Theil war reine α -Naphtoësäure. Aus dem zweiten Filtrate scheidet sich nur noch stickstofffreie Naphtoësäure ab, während ich aus dem ersten 1.2 g stickstoffhaltige Krystalle erhielt. Die Mutterlaugen wurden darauf genau neutralisirt, eingeengt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahirt, der Aetherrückstand wurde krystallinisch; er wiegt nach dem Absaugen auf einer Thonplatte 1.3 g und ist ebenfalls stickstoffhaltig. Beide Portionen, zusammen also 2.5 g, enthalten noch α -Naphtoësäure, 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 g farbloser, sternförmig gruppirter 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 allmählich krystallinisch erstarrt. Im Ganzen konnte ich so an fast reiner Säure 1.5 g erhalten, jedoch ist in dem Urin 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 elektrisch haften bleiben. Sie schmelzen constant bei 153° und sind wasserfrei.

Wegen des geringen, mir zu Gebote stehenden Materials konnte ich eine genaue Untersuchung nicht ganz durchführen, sondern musste mich auf eine Stickstoffbestimmung 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 Resultat der Untersuchung handelt es sich auch hier wiederum um eine Synthese der α -Naphtoësäure mit Glycocoll zu einer hippursäureähnlichen Verbindung, die ich α -Naphtursäure nennen möchte.

Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergab etwas zu hohen Werth:

Gef. Procente: N 6.6; verl. N 6.1.

Den Spaltungsversuch stellte ich mit 0.7 g der noch nicht ganz reinen Substanz an, die nach 4 stündigem Kochen mit starkem Barytwasser quantitativ in α -Naphtoësäure und Glycocoll zerfielen.

Die Naphtoësäuren zeigen demnach das sehr merkwürdige Verhalten, dass bei Kaninchen die α -Säure unverändert, die β -Säure da-

gegen nach Paarung mit Glycocoll als β -Naphtursäure ausgeschieden wird, während bei Hunden umgekehrt die α -Säure die entsprechende Synthese eingeht, die β -Säure aber unverändert den Organismus verlässt.

Schliesslich unternahm ich es, 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 erschienen mir zunächst als geeignet die einfach methylirten Chinoline, in der Erwartung, dass die Methylgruppe 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 Wasserstoffatom durch Methyl substituiert 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 g rohe Salzsäure, 66 g Anilin und 100 g Paraldehyd, erwärmte 3 Stunden auf dem Wasserbade, übersättigte mit Natronlauge und destillirte 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 g Chinaldin.

Zunächst erhielt ein grosser Hund 2 Mal täglich je 1.5 g Chinaldin unverdünnt subcutan bis zur Gesamtmenge von 21 g. 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 Kaliumcarbonat 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 ccm nur etwas Harnstoff aus; das Filtrat davon hinterliess nach völligem Verdunsten nur eine sehr geringe Menge Harz, dessen Verarbeitung auf Chinolinderivate aussichtslos erschien.

Aus den essigsäuren 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 schwefelsäuren Auszüge ergaben beim Abdestilliren auf 50 ccm 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 erhält 2 g 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 essigsäure Lösung mittels Natriumcarbonat, dampfte ein, extrahirte mit Alkohol, löste den Rückstand der Alkoholextracte in Wasser, fällte vollständig mit Ammoniak und Bleiessig aus, entbleite das Filtrat mit Schwefelsäure 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 Ammoniak und Bleiessig erhaltene Niederschlag wurde mit Natriumcarbonat zur Trockne verdampft, 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 charakterisirbaren 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 überge-

gangen 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:

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

1. mit Kalilauge einen weissen, im Ueberschuss nur zum Theil löslichen, in Aether leicht löslichen Niederschlag.

2. mit Jodjodkalium einen dunkelbraunen, in Salzsäure löslichen Niederschlag.

3. mit Ferrocyankalium einen grünlich-weissen, nicht röthlichen Niederschlag.

4. mit Jodquecksilberkalium einen farblosen Niederschlag, der auf Zusatz von Salzsäure 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 Mutterlauge von I lieferte 10 Tropfen Destillat, das sich nur zum Theil in verdünnter Salzsäure löste; die Lösung gab keine einzige Chinolinreaction.

IV. Aetherrückstand aus alkalischer Lösung: 1 Tropfen Destillat, nur zum Theil in Salzsäure löslich, gab mit Jodquecksilberkalium einen Niederschlag, aus dem sich bei Zusatz von Salzsäure 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 Ammoniak und Bleiessig: Von dem, wie oben beschrieben, daraus gewonnenen 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 Salzsäure zum grössten Theile löste. Die Lösung gab mit Jodquecksilberkalium einen Niederschlag, der auf Zusatz von Salzsäure 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, denen ich wegen der Giftigkeit der Substanz nur ganz allmählich 22 g Chinaldin verabreichen konnte.

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 ccm schied sich Nichts aus, der letzte Aetherrückstand blieb selbst nach tagelangem Stehen unterm luftverdünnten Exsiccator harzig. Er wurde darauf mittels Kalkmilch in der Kälte in das Kalksalz übergeführt, wobei nur eine geringe Menge Harz ungelöst blieb, der überschüssige Kalk durch Kohlensäure 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 Mutterlange 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 g *o*-Nitrotoluol, 40 g *o*-Toluidin, 100 g Glycerin und 100 g Vitriolöl erhielt ich 32 g *o*-Methylchinolin, das bei 237—247° überging; fast die gesammte Menge destillierte constant bei 240—241°.

Bei Kaninchen musste ich wegen der hochgradigen Giftigkeit der Verbindung von den Versuchen Abstand nehmen.

Ein grosser Hund erhielt das *o*-Methylchinolin subcutan in 20procentiger Lösung in Olivenöl und zwar 2mal täglich je 1 g bis zur Gesamtmenge von 20 g.

Die Aetherauszüge der in verdünnter Schwefelsäure gelösten Rückstände der Alkoholextracte der eingedampften Urine ergaben weder beim Abdestilliren auf ca. 50 ccm eine krystallinische Abscheidung, noch wurde der letzte Rückstand, selbst nach achttägigem Stehen im luftverdünnten Exsiccator krystallinisch. Er wurde mittels Kalkmilch in der Kälte in das Kalksalz verwandelt, die von überschüssigem Kalk durch Kohlensäure befreite Lösung, welche noch schwach alkalisch reagirte, wurde, nach Entfärbung mit Thierkohle, auf 5 ccm eingeeengt und nach 2 Tagen, als sich nichts Krystallinisches abschied, mit der 20fachen Menge absoluten Alkohols verrieben; der nicht krystallinische Niederschlag bildet trocken eine leicht zerreibliche Masse, die 3.7 g 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 giebt. Beide Portionen wiegen trocken zusammen 2.7 g. 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 hinterliessen nur einen minimalen, nicht krystallinischen Rückstand, die aus essigsaurer Lösung ergaben nur Harnstoff.

Nach der Erschöpfung mit Aether wurde die essigsaurer Lösung mit Ammoniak übersättigt und mit Bleiessig gefällt, das Filtrat mit Schwefelsäure 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 g *p*-Nitrotoluol, 62 g *p*-Toluidin, 150 g Glycerin (spec. Gew. 1.240) und 150 g conc. Schwefelsäure erhielt ich 38 g reines *p*-Methylchinolin.

Ein grosser Hund bekam 20 g davon in 10 procentiger Lösung in Olivenöl subcutan in täglichen einmaligen Dosen von 1—3 g.

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 auf Basen verarbeitet. Das Resultat war vollkommen negativ. Die restirenden $\frac{3}{4}$ werden mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahirt. Beim Abdestilliren auf ca. 50 ccm schieden sich Krystalle aus, die 1 g wogen. Das Filtrat davon wird ganz verdunstet, der Rückstand wird nicht krystallinisch, auch nicht nach dem Uebergiessen mit Wasser. Er wird mit Ammoniak 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 Ammoniak, werden daraus durch Salzsäure nicht gefällt, wohl aber durch verdünnte Essigsäure; die so ausgeschiedenen Krystalle bilden unter dem Mikroskop kleine, dicke, sternförmig gruppirte 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.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

Gef. Procente: N 8.35 pCt.

Chinolincarbonensäure ($C_{10}H_7NO_2$) verl. N 8.09 pCt.

Die Eigenschaften derselben stimmen mit der dem angewandten *p*-Methylchinolin entsprechenden *p*-Chinolincarbonensäure 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, wenn auch nicht vollständig, so doch grösstentheils zerstört, nur etwa 7 pCt. entgehen dem Zerfall und werden in Form von Chinolincarbonensäure ausgeschieden.

Synthetische Processe wurden nach Darreichung der Methylchinoline nicht beobachtet. Der Chinolinkern scheint im Thierkörper nach meinen Versuchen 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. Oxy-

chinolincarbonensäure, im normalen Hundeharn hinzuweisen, wemgleich auf deren Verhalten die im Kern befindliche Hydroxylgruppe höchst wahrscheinlich nicht ohne Einfluss sein dürfte.

Die in Vorstehendem beschriebenen Versuche beanspruchen vielleicht auch deshalb einiges Interesse, weil die meisten Alkaloide Abkömmlinge solcher Ringe sind und daher das Studium ihres Verhaltens im Organismus geeignet sein könnte, über die Schicksale der Alkaloide im Thierkörper Licht zu verbreiten.

532. O. Eberhard: Ueber das $\alpha\alpha$ -Dithienyl.

(Eingeg. am 15. October; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

1. Der Versuch, $\alpha\alpha$ -Dithienyl aus α -Bromthiophen mittels Natrium in ätherischer Lösung zu erhalten, schlug völlig fehl,¹⁾ ebenso ein Versuch, bei welchem α -Jodthiophen im Rohr mit Zinkstaub oder mit Silber (durch Eisensulfat reducirt) erhitzt wurde.

Erhitzte ich aber α -Jodthiophen mit wenig mehr als der berechneten Menge Silber, welches durch alkalische Traubenzuckerlösung reducirt war, so erhielt ich nach etwa 2 stündigem Erhitzen auf 190 bis 210° ein Oel, welches ich durch Behandeln mit Aether vom Jodsilber trennte. Den nach Verdunsten des Aethers verbleibenden Rückstand erhitzte ich kurze Zeit an der Luft auf 150°, löste in conc. Schwefelsäure, goss diese in viel Wasser und destillirte mit Wasserdampf, wobei in die Vorlage ein bald erstarrendes Oel überging. Der Schmelzpunkt lag bei 33° und das Product zeigte sich in allen übrigen Eigenschaften als identisch mit dem Töhl'schen Dithienyl.

2. Oxydation des Töhl'schen Dithienyls zu α -Thiophensäure. Die Oxydation wurde durch Kochen mit verdünnter Lösung von Kaliumpermanganat ausgeführt, das Filtrat vom Mangandioxyd zur Trockne verdampft, mit Salzsäure angesäuert, mit Aether ausgezogen und dieser an der Luft verdunstet. Der Rückstand war α -Thiophensäure, Schmp. 126.5°.

¹⁾ Wie mir Herr Prof. Auwers mittheilte, hat derselbe mit α -Jodthiophen dasselbe negative Resultat gehabt.