

Über das Verhalten der *o*-Oxychinolincarbonsäure und deren Derivate im Organismus

von

S. Królikowski und M. Nencki.

(Vorgelegt in der Sitzung am 1. März 1888.)

Die grossen Fortschritte in der Chemie der Pyridin- und Chinolingrouppe des letzten Decenniums sind für die Medicin von besonderer Wichtigkeit. Es ist dadurch nicht allein ein tieferer Einblick in den chemischen Bau der wichtigsten Pflanzenalkaloide, ja selbst die künstliche Darstellung, wie z. B. des Coniins ermöglicht worden, sondern einige Chinolinderivate, wie das Tetrahydroparachinanisol (Thallin) und das Dimethyloxychinizin (Antipyrin) machen als werthvolle antifebrile Mittel dem Chinin starke Concurrenz, und es ist begründete Aussicht vorhanden, dass die Zahl neuer Arzneimittel aus der Pyridin-, resp. Chinolingrouppe in der nächsten Zeit noch bedeutend anwachsen wird.

Es ist Sache der medicinischen Chemie, an der Hand der zahlreichen einfacher zusammengesetzten Pyridin- und Chinolinabkömmlinge nunmehr zu untersuchen, welche Veränderungen diese Verbindungen im thierischen Organismus erleiden. Es ist sicher, dass diese Untersuchungen, gleich wie die früheren Arbeiten über das Verhalten der Benzolabkömmlinge im Organismus zu interessanten und wichtigen Ergebnissen führen werden.

Bekanntlich ist das Pyridin ein Benzol, in welchem eine CH-Gruppe durch Stickstoff ersetzt ist und in gleichem Verhältniss steht das Chinolin zu Naphtalin. Schon der erste mit Pyridin angestellte Versuch ergab ein höchst interessantes Resultat. Benzol wird im Organismus zu Phenol, in geringer Menge zu Brenzkatechin und Hydrochinon oxydirt. Ähnlich verhält sich im Thierkörper nach den kürzlich in unserem Labora-

torium ausgeführten Untersuchungen¹ das Naphthalin, das in geringen Mengen zu α -Naphthol und allem Anscheine nach zu Dioxynaphthalin oxydirt und als Naphtholätherschwefelsäure und α -Naphtholglykouronsäure ausgeschieden wird. W. His² fand in Schmiedeberg's Laboratorium, dass das dem Thierkörper einverleibte Pyridin sich mit Methyl paart und als Methylpyridilammoniumhydroxyd, $C_5H_5NCH_3OH$ ausgeschieden wird. Nach Fütterung mit Piperidin und Picolin konnte His analog constituirte Basen aus dem Harn nicht isoliren. Ebenso wenig wurde ein Oxypyridin analog der Bildung von Phenol aus Benzol im Harn aufgefunden. Über das Verhalten des Chinolins im Organismus liegt nur eine später nicht vervollständigte Mittheilung von Brieger³ vor, wonach das Chinolin als weinsaures Salz an Menschen verabreicht, nicht als solches ausgeschieden wird; es findet sich dagegen im Urin in reichlicher Menge eine andere Substanz vor, die mit Brom einen flockigen Niederschlag gibt, den in analysirbarem Zustande zu erhalten Brieger nicht vermochte. Kocht man derartigen Harn mit Salzsäure, so geht bei der Extraction mit Äther ein schön rother Farbstoff über, der sich durch Benzol und Eisessig von den anderen Harnfarbstoffen leicht trennen lässt, jedoch keine Neigung zur Krystallisation zeigt.

Bekanntlich werden vom Thierkörper die aromatischen Carbonsäuren entweder unverändert oder in Verbindung mit Glykocoll ausgeschieden. Es war daher von Interesse das Verhalten der Pyridin-, resp. Chinolincarbonsäuren im Organismus zu untersuchen. Die chemische Fabrik von Dr. F. v. Heyden Nachfolger in Radebeul bei Dresden hatte die grosse Freundlichkeit uns eine grössere Quantität der kürzlich von R. Schmidt und F. Engelmann⁴ beschriebenen Oxychinolincarbonsäure, sowie der daraus dargestellten Tetrahydro- und Methyltrihydrooxychinolincarbonsäuren zur Verfügung zu stellen. Da man

¹ Vgl. Lesnik, Archiv für experim. Pharmakol. u. Phathol. Bd. 24, S. 171.

² Beiträge zur Physiologie als Festschrift C. Ludwig zu seinem 70. Geburtstage gewidmet. Leipzig 1886.

³ Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 4, Heft I u. II, Jahrgang 1882.

⁴ Berliner chem. Ber. 20. Jahrgang, S. 1217 u. 2690.

erwarten konnte, dass diese Säuren auch in therapeutischer Hinsicht von Interesse sein werden; so hat Herr Professor Demme in Bern die genannten Substanzen in pharmakologischer Hinsicht untersucht, und sind die Resultate dieser Untersuchung in den therapeutischen Monatsheften Jahrgang 1888, Heft II, veröffentlicht. Die Veränderung dieser Verbindungen im Organismus, resp. ihre Ausscheidungsform haben wir untersucht, und es sind die erhaltenen Resultate Gegenstand der vorliegenden Mittheilung.

Orthooychinelincarbonsäure.

Diese Säure entsteht nach den Versuchen von R. Schmidt und F. Engelmann fast quantitativ, wenn das *o*-Oxychinolin-natrium mit flüssiger CO_2 in einem Autoclaven 7—8 Stunden auf $140\text{--}150^\circ$ erhitzt wird. Die *o*-Oxychinolincarbonsäure $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ist in kaltem Wasser, Alkohol und Benzol nur wenig löslich, leichter in kochendem Alkohol, woraus sie beim Erkalten in kleinen mikroskopischen gelben Prismen krystallisirt. Die Lösungen besitzen tiefgelbe Farbe. Die wässerige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violettroth bis tiefbraun. Die Säure enthält ein Molekül Krystallwasser, das sie bei 100° vollständig verliert. Im Capillarrohr erhitzt, beginnt sie bei 237° C. zu schmelzen, bei $144\text{--}150^\circ$ findet CO_2 -Entwicklung und Destillation von *o*-Oxychinolin statt. Durch Kochen mit Zinn und Salzsäure nimmt die Säure vier Wasserstoffatome auf und geht in die Tetrahydroorthooychinelincarbonsäure $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}(\text{OH})\cdot(\text{CO}_2\text{H})\text{H}_4$ über. Aus dieser hydrirten Säure haben R. Schmidt und F. Engelmann durch Erhitzen mit der entsprechenden Menge Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung in geschlossenem Rohr einige Stunden auf 120° die Methyltrihydrooychinelincarbonsäure $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})\text{H}_3$ dargestellt. Die *o*-Oxychinolincarbonsäure von R. Schmidt und F. Engelmann ist der α -Oxyeinchoninsäure von H. Weidel und Cobenzl,¹ ferner der Orthooychinelincarbonsäure, die Lippmann und Fleissner² durch Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf *o*-Oxychinolin-kalium gewonnen haben, sowie auch der Kynurensäure isomer.

¹ Diese Hefte, I 1884.

² Diese Hefte, Juni 1887.

Nachdem durch Vorversuche an Fröschen und Kaninchen constatirt wurde, dass die o-Oxychinolincarbonsäure auch in grösseren Dosen nicht giftig ist — es erhielt z. B. ein Kaninchen 1·0 g Natronsalz in wässriger Lösung subcutan ohne den geringsten Schaden — haben wir an einen zum regelmässigen Harnlassen dressirten Hund von 12 k Körpergewicht täglich 2—4 g der Säure verfüttert, welche Mengen ohne jede Störung von dem Thiere vertragen wurden. Der daraufgelassene Harn war stark gelb gefärbt, von saurer Reaction, und färbte sich mit Eisenchlorid ähnlich wie die verfütterte Säure tief braunroth. Schon beim Erkalten des auf dem Wasserbade eingedickten Harnes schied sich ein Theil der verabreichten Säure unverändert aus. Noch mehr davon wurde erhalten, als der abfiltrirte Harn mit etwas Essigsäure angesäuert und mit kaltem Alkohol übergossen wurde. Die erhaltene Säure, deren gelbe Lösungen mit Eisenchlorid braunrothe Färbung gaben, wurde aus heissem Wasser wiederholt umkrystallisirt, zunächst auf Fliesspapier, dann im Luftbade bei 100° bis zu constantem Gewichte getrocknet:

0·4043 der lufttrockenen Substanz verloren bei 100° 0·036 g an Gewicht oder 8·9%. Die Formel $C_9H_5N(OH) \cdot (CO_2H) + H_2O$ verlangt 8·82% Wasser.

Der Schmelzpunkt der verfütterten und der aus dem Harn erhaltenen Säure war derselbe, somit war zweifellos der grösste Theil der verfütterten Oxychinolincarbonsäure unverändert ausgeschieden. In den Ätherextracten des Harnes konnten wir kein neues Product auffinden. Ebenso ergab die Bestimmung der Schwefelsäuren, dass die Orthooxychinolincarbonsäure nicht als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. So betrug die Menge der Schwefelsäure der Salze in 100 cm³ Harn (bei 410 cm³ 24stündiger Harnmenge) nach Verfütterung von 3·0 g der Säure 0·1963, die Menge der Ätherschwefelsäuren 0·0289; das Verhältniss der beiden zu einander also annähernd wie 7:1. In einem zweiten Versuche nach Verfütterung von 2·0 g der Säure erhielten wir folgende Zahlen: In 100 cm³ Harn (bei 270 cm³ 24stündiger Harnmenge) 0·1684 g Sulfatschwefelsäure und 0·0283 g Ätherschwefelsäure, also im Verhältniss annähernd wie 6:1. Normalerweise war im Harn des Hundes das Verhältniss der Schwefel-

säure der Salze zu den Ätherschwefelsäuren wie 6 : 1 bis 30 : 1. Eine erhebliche Bildung von Ätherschwefelsäuren findet hiernach bei der Fütterung mit Orthooxychinolincarbonsäure nicht statt.

Methyltrihydroorthooxychinolincarbonsäure.

Interessantere Resultate haben wir bei den Versuchen mit der methylirten Trihydrosäure erhalten. Da nach den ersten Versuchen von Prof. Demme die meiste Aussicht auf praktische Verwerthung gerade dieses Präparat hatte, so war es wünschenswerth die Ausscheidungsform der Säure genau festzustellen.

Die methylirte Hydrosäure ist in kaltem Wasser und Alkohol wenig löslich, leicht dagegen in heissem und lässt sich daraus gut umkrystallisiren. Vom Äther wird sie nur in Spuren gelöst. Aus wässriger Lösung krystallisirt sie mit zwei Molekülen Krystallwasser, die sie bei 100° vollständig verliert. Die Lösungen der Säure werden durch Eisenchlorid tiefroth gefärbt. Das von uns verwendete Präparat schmolz im Capillarrohr bei 216° (uncorrig.). Nach R. Schmidt und F. Engelmann schmilzt sie bei 211°. Eine Krystallwasserbestimmung des von uns verwendeten Präparates ergab einen Gewichtsverlust, welcher der Formel $C_9H_9NCH_3(OH)(CO_2H)H_3 + 2H_2O$ entspricht:

0·4893 g Substanz verloren 0·072 g an Gewicht, also 14·71%.

Ber. 14·81%.

Dosen von 2·0 g der Säure pro die wurden vom Hunde gut vertragen. In späteren Versuchen an Menschen wurden ohne jeden Nachtheil 4·0—5·0 g täglich in eingrammigen Dosen verabreicht. Der darnach gelassene Harn wird, ähnlich wie die freie Säure, durch Eisenchlorid tiefroth gefärbt. Der bis zur syrupartigen Consistenz eingedampfte Harn wurde nach Erkalten mit Alkohol extrahirt. Das alkoholische Filtrat wurde abermals bis zum Syrup eingedampft und nach Erkalten mit reiner Salzsäure angesäuert und in einer Schüttelflasche mit Äther extrahirt.

Man konnte nun sehen, wie nach dem Schütteln mit Äther und ruhigem Absetzen am Boden der Flasche ein krystallinischer Niederschlag sich bildete. Wie die spätere Untersuchung zeigte, war dieser in Äther unlösliche Körper die unveränderte Methyltrihydroorthooxychinolincarbonsäure; während in den Äther in minimalen Mengen eine ebenfalls krystallinische Substanz übergang,

die durch Eisenchlorid nicht roth, sondern blau gefärbt wurde. Leider war die Menge der in Äther löslichen Säure sehr gering, so dass nach Verfütterung von 30 g der Methyltrihydroortho-oxychinolincarbonsäure wir aus dem Hundeharn kaum $\frac{1}{4}$ g an Rohproduct erhalten konnten. In etwas grösserer Menge wird diese in Äther lösliche Säure im menschlichen Organismus gebildet, oder sie lässt sich wenigstens aus dem Menschenharn leichter gewinnen und da tägliche Dosen der Methyltrihydro-oxychinolincarbonsäure von 4—5 g nicht nachtheilig waren, so haben wir, um die Substanz in grösseren Mengen zu gewinnen, die Versuche an Menschen angestellt. Der nach Verabreichung von 50 g der Säure in der oben angegebenen Weise verarbeitete Harn wurde mit Äther extrahirt und die ätherischen Auszüge gesammelt. Der in Äther unlösliche krystallinische Niederschlag wurde auf Filter gebracht, mit wenig Wasser nachgewaschen, zwischen Fliesspapier abgepresst und mehrere Male aus siedendem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt. So wurde die Substanz schliesslich in farblosen Prismen erhalten, die sich in wässriger Lösung mit Eisenchlorid tiefroth färbten und sonst alle Eigenschaften der Methyltrihydroortho-oxychinolincarbonsäure besaßen:

1. 0·2068 g lufttrockener Substanz verloren bei 100° bis zu constantem Gewichte getrocknet 0·0312 g = 15·08%. Die Formel $C_9H_5NCH_3(OH)(CO_2H)H_3 + 2H_2O$ verlangt einen Gewichtsverlust von 14·81%.
2. 0·2281 der bei 100° getrockneten Substanz gaben bei der volumetrischen N-Bestimmung im Zulkowski'schen Apparate über 25% Kalilauge 15·2 cm³ bei B—707 mm und T. 19° C. oder 7·08% N. Die Formel $C_9H_5N(CH_3)(OH)(CO_2H)H_3$ verlangt 6·76% N.

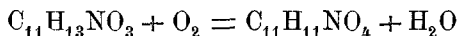
Der Schmelzpunkt des aus dem Harn erhaltenen Präparates lag bei 216°, genau entsprechend dem Schmelzpunkt der verfütterten Säure. Es ist nicht gut möglich, die Ausbeute an unveränderter Säure aus dem Harn zu bestimmen. Nach ungefährender Schätzung wurden aber circa 70—80% davon zurückgewonnen.

Die vereinten Ätherauszüge des Harnes wurden abdestillirt. Der Ätherrückstand wurde mit wenig Wasser versetzt, wodurch neben braunen, harzigen Substanzen ein krystallinischer, sandig

anzufühlender Körper abgeschieden wurde. Durch Waschen des abfiltrirten Niederschlages mit wenig 50% Alkohol wurde der grösste Theil der braunfärbenden Substanzen entfernt. Zur weiteren Reinigung haben wir den Rückstand in verdünntem Ammoniak gelöst, filtrirt und das Filtrat mit Salzsäure versetzt. Es entstand dabei ein schon ziemlich weisser, dicker, gelatinöser Niederschlag, der beim Schütteln körnig wurde. Die abfiltrirte, gut ausgewaschene und an der Luft getrocknete Substanz wurde schliesslich aus heissem 75% Alkohol umkrystallisirt, woraus sie sich beim Erkalten und allmähigem Verdunsten des Alkohols in schönen rhombischen Nadeln und Prismen ausscheidet. Die so erhaltene und über Schwefelsäure getrocknete Substanz erwies sich als chlor- und schwefelfrei. Sie ist im Wasser fast unlöslich, leicht löslich in Alkohol und Äther, ebenso in Alkalien, woraus sie durch Säuren als ein amorpher weisser Niederschlag gefällt wird. Die über H_2SO_4 getrocknete Substanz verliert bei 100—110° im Luftbade nichts an Gewicht. Die Lösungen der Säure werden durch Eisenchlorid blau gefärbt; die Farbe ist nicht beständig und geht allmähig durch's Violette ins Braunroth über. Im Capillarröhrchen schmilzt sie bei 254—255° unter Gasentwicklung. Die Elementaranalyse der aus Alkohol umkrystallisirten Substanz ergab nur folgende Zahlen:

1. 0·2109 g gaben 0·4594 g CO_2 und 0·0906 g H_2O , gleich 59·4% C und 4·77% H.
2. 0·2216 g gaben 13·7 cm^3 Ngas bei Temperatur 20·8° C. und Bst. 718 mm, entsprechend 6·7% N.

Die erhaltenen Zahlen stehen am nächsten der empirischen Formel $C_{11}H_{11}NO_4$, welche 59·72% C, 4·97% H und 6·33% N verlangt. Die Bildung dieser Säure im Organismus aus der Methyltrihydroorthooxychinolincarbonsäure erklärt sich darnach sehr einfach:



Von den drei Wasserstoffen der Hydrosäure würden also zwei zu Wasser und eines zu Hydroxyl oxydirt, so dass die erhaltene Säure als eine Methylendioxychinolincarbonsäure $C_9H_5NCH_3(OH)_2(CO_2H)$ aufzufassen wäre. Leider reichte unser Material gerade für die mitgetheilten Analysen aus. Da uns aber diese Frage interessirte und wir völlige Sicherheit über die Natur der

Säure haben wollten, so wurde der Versuch nochmals wiederholt. Harn von Patienten nach Verabreichung von 50 g der Methyltrihydrosäure wurde wie oben mitgetheilt verarbeitet und die nach Abdestilliren des Äthers hinterbliebene Substanz mit wenig Alkohol auf ein Filter gebracht, sodann zwischen Fließpapier abgepresst und aus heissem 60procentigen Alkohol umkrystallisirt. Die beim Erkalten des heissen Filtrates in schönen glitzernden Krystallen abgeschiedene Säure wurde an der Luft, hierauf bei 100° getrocknet und ergab bei der Analyse folgende Zahlen:

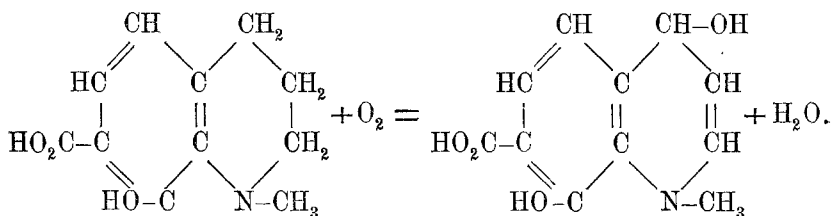
0·2452 g gaben 0·5366 g CO₂ und 0·1115 g H₂O oder 59·68% C und 5·05% H.

0·2463 g gaben 0·539 g CO₂ und 0·111 g H₂O oder 59·68% C und 5·00% H. Die oben aufgestellte Formel: C₁₁H₁₁NO₄ verlangt 59·72% C und 4·97% H.

Im Capillarröhrchen schmolz die Substanz genau wie das vorige Präparat unter Gasentwicklung bei 254—255°.

Durch Verdunsten der Mutterlauge der ersten Krystallisation kann noch mehr von der Säure gewonnen werden, jedoch nicht im ganz reinen Zustande. Die zweite Krystallisation schmilzt bei niedriger Temperatur und erscheint bräunlich gefärbt, wesshalb wir auch keine Metallverbindungen der Säure mehr darstellen konnten. Die Übereinstimmung der Zahlen beider von verschiedener Darstellung herrührender Präparate beweist aber hinlänglich, dass sie nach der Formel C₁₁H₁₁NO₄ zusammengesetzt ist.

Die Wasserstoffe der Hydrosäure werden demnach im Organismus zu Wasser oxydirt. Die einfache Bindung im Pyridinkern wird dadurch wieder eine doppelte, wie dies das folgende Schema veranschaulicht:



Ätherschwefelsäuren werden nach Darreichung von Methyltrihydroxychinolincarbonsäure im Harn nicht vermehrt. So

enthielten 100 cm^3 Hundeharn (435 cm^3 24stündige Harnmenge) nach Eingabe von 2 g der Säure 0.1417 g Schwefelsäure der Salze und 0.0129 g Ätherschwefelsäure. Verhältniss wie 11:1.

Bemerkenswerth ist es, dass nur ein ganz geringer Theil der verfütterten Säure zu Dioxychinolincarbonsäure im Organismus oxydirt wurde. Ähnlich ist wohl auch das Verhalten anderer Chinolinverbindungen im Organismus. Giacomo Carrara¹ hat nach Eingabe von Antipyrin, Thallin und Kairin dieselben unverändert im Harn nachgewiesen. Es wäre aber voreilig, daraus den Schluss zu ziehen, dass die genannten Substanzen auch nicht in einer anderen Form den Organismus verlassen. Umbach² hat z. B. constatirt, dass, während beim Menschen das Antipyrin keine merkliche Vermehrung der Ätherschwefelsäuren im Harn verursacht, dies in ausgesprochener Weise beim Hunde der Fall ist. Allem Anscheine nach wird auch ein geringer Theil der Tetrahydrooxychinolincarbonsäure zu einer Dioxydihydrosäure oxydirt. Wir haben mit dieser Säure nur wenige Versuche angestellt und bloss constatiren können, dass nach Eingabe der Tetrahydroorthoxychinolincarbonsäure in den Ätherextracten vom Menschen wie vom Hundeharn in minimalen Mengen eine krystallinische Säure sich vorfindet, deren Lösung durch Eisenchlorid ebenfalls blau gefärbt wird.

Wir haben die drei genannten Säuren auch auf ihre antiseptischen Wirkungen geprüft, jedoch mit ziemlich negativem Resultate. Verhältnissmässig noch die stärkste entwicklungshemmende Wirkung kommt der Oxychinolincarbonsäure zu.

¹ Maly's Jahresbericht für 1886, S. 88.

² Archiv für experiment. Pharmak. u. Pathol. Bd. 21, S. 163.
