

miniumsulfat und Chlorzink wurden dargestellt, bisher jedoch noch nicht analysirt.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, dem Hrn. Prof. Ad. Lieben, dem Hrn. Oberbergrath von Zepharovich und dem Hrn. Fossek für ihre freundliche Mühe meinen verbindlichsten Dank auszudrücken.

Wien, im Juli 1881.

### 328. Jul. Donath: Beiträge zu den physiologischen Wirkungen und den chemischen Reaktionen des Chinolins.

(Eingegangen am 20. Juli; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Vor einiger Zeit habe ich in diesen Berichten (XIV, 178) die antipyretischen und antiseptischen Wirkungen des Chinolins bekannt gemacht. Es wurde unter Anderem gezeigt, dass es die Bluttemperatur herabsetzt, die Fäulniss leicht zersetzlicher Substanzen (Harn, Blut, Leim) verhindert, die Gerinnung des Blutes hintanhaltet, die der Milch stark verzögern kann.

Welch' energisches Bakteriengift das Chinolin ist, davon überzeugte ich mich seither auch direkt mit der Bucholz'schen Nährflüssigkeit (enthält 10 Theile Candiszucker, 1 Theil weinsaures Ammon und 0.5 Theile phosphorsaures Kalium in 100 Theilen Wasser und reagirt alkalisch).

2 Bechergläser wurden mit je 100 g dieser Bakteriennährflüssigkeit, das eine ausserdem noch mit 0.20 g salzsaurem Chinolin beschickt und unbedeckt hingestellt. Der Zusatz einer jauchigen Flüssigkeit zur Entwicklung der Bakterien ist nicht nothwendig; letztere erfolgt nach etwa 8 Tagen von selbst durch die aus der Luft hineinfallenden Keime.

Nach 12 Tagen war die Controllflüssigkeit trübe; auf der Oberfläche schwammen graue, braune Pilzschollen bis Haselnussgrösse, in der Flüssigkeit und auf dem Boden durchscheinende, weissliche Pilzkugeln.

46 Tage nach Beginn des Versuches war die Controllflüssigkeit bräunlich gelb, bedeckt theils mit bräunlichen Häuten, theils mit grünlichen, dicken Schimmelballen, zeigte unter dem Mikroskop ein dichtes Gewirr von fadenähnlichen Gebilden und gelblichen, körnigen Schollen und roch nach Hefe. Dagegen war die Chinolinflüssigkeit vollkommen klar geblieben und hatte den Geruch nach Chinolin nicht verloren.

Bei dieser Gelegenheit möge auch erwähnt werden, dass die wohlverkorkte Stammflasche, welche zur Hälfte mit unaufgekochter

Buchholz'scher Nährflüssigkeit gefüllt war, auch nach 4 Monaten keine Bakterien zur Entwicklung brachte. Es genügt also schon die Verhinderung neuen Luftzutrittes, um die Bakterienentwicklung zu hemmen, was ja mit der Erfahrung über die Bedingungen zur Fäulnis in vollkommenem Einklange steht.

In der angeführten Abhandlung wurde auch der gährungswidrigen Eigenschaft des Chinolins Erwähnung gethan. Es wurde gezeigt, dass es schon in 0.2 procentiger Lösung die Milchsäuregährung hemmt. Diese antizymotische Wirkung bezieht sich aber durchaus nicht auf die alkoholische Gährung, vielmehr zeigt sich das Chinolin gegen Hefezellen auffallend unwirksam. Hier schien ein bemerkenswerther Unterschied zwischen der Wirkung des Chinolins und der des Chinins vorzuliegen, denn Liebig sagt<sup>1)</sup>:

„Meine Versuche über die Wirkung des Chinins auf die Gährung bestätigen die Resultate, welche von Kerner und Anderen bereits erhalten worden sind; die Gährung wird durch kleine Mengen Chinins verzögert, durch grössere ganz unterdrückt. Bei einem Zusatz von 0.2 schwefelsaurem Chinin enthielt die Gährmischung (5.0 Zucker mit 5.0 Bierhefe in 95.0 Wasser) nach 48 Stunden noch 4.75 Zucker. In der Controllmischung hingegen waren die darin enthaltenen 5.0 Zucker völlig zersetzt.“

Die folgenden Versuche zeigen jedoch, dass auch das Verhalten gegen die alkoholische Gährung keinen wesentlichen Unterschied bildet.

#### Versuch 1.

3 Bechergläser wurden mit je 2.5 g Traubenzucker, 2.5 g Presshefe und 50 ccm Wasser beschickt, das eine noch ausserdem mit 1.0 g salzsaurem Chinolin, das zweite mit 0.2 g salzsaurem Chinin.

Alle 3 Gemische geriethen in lebhafte Gährung, und es wurden nach 5 Tagen mit Fehling'scher Kupferlösung nachgewiesen im

Chinolingemisch	0.30 g	Traubenzucker
Chiningemisch	0.25 -	-
Controllgemisch	0.07 -	-

#### Versuch 2.

3 Bechergläser wurden mit je 5.0 g Traubenzucker, 5.0 Presshefe und 100 ccm Wasser beschickt, das eine noch ausserdem mit 5.0 g salzsaurem Chinolin, das zweite mit 2.0 g salzsaurem Chinin, also dem Zehnfachen der von Liebig angewendeten Menge.

Auch hier geriethen alle 3 schon am nächsten Tage in lebhafte Gährung, die Chinolinmischung allerdings am stärksten, die Chinin-

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 153, 152.

mischung dagegen verhältnissmässig am schwächsten. Nach 3 Tagen war die Gährung zumeist beendet und es enthielt das

Chinolingemisch	0.26 g	Traubenzucker
Chiningemisch	0.71 -	-
Controlgemisch	0.50 -	-

Das Chinolin hemmt demnach auch in 5procentiger Lösung nicht im Allergeringsten die alkoholische Gährung; aber auch das Chinin kann selbst in 2procentiger Lösung dieselbe nicht hintanhaltend.

Die antipyretischen und antiseptischen Eigenschaften des Chinolins finden bereits ärztliche Anwendung<sup>1)</sup>, und es dürfte daher die Mittheilung folgender leicht auszuführenden Reaktionen behufs Prüfung der Reinheit des Präparates oder Nachweises in Excrementen u. s. w. zu Statten kommen:

1) Chinolinsalz in wässriger Lösung wird durch Kalilauge milchig weiss gefällt. Der Niederschlag löst sich schwierig in einem Ueberschuss des Fällungsmittels, leicht in Aether, Benzin, starkem Weingeist, etwas schwieriger in Schwefelkohlenstoff, Chloroform und Amylalkohol.

Kohlensaures Natron fällt ebenfalls Chinolin weiss, unter Entweichen von Kohlensäure, im Ueberschuss unlöslich.

2) Ammoniak fällt weiss, im Ueberschuss aber ziemlich leicht löslich. Aehnlich verhält sich kohlensaures Ammon.

3) Jodjodkalium (7 Theile Jodkalium, 5 Theile Jod in 100 Theilen Wasser) erzeugt einen rothbraunen, in Salzsäure unlöslichen Niederschlag. Reaktionsgrenze 1 : 25000.

4) Phosphormolybdänsäure (10 Theile phosphormolybdänsaures Natron in 100 Theilen Wasser und Zusatz von Salpetersäure bis zur stark sauren Reaktion) giebt mit mit Salpeter- oder Salzsäure versetzter Chinolinsalzlösung einen gelblich weissen, in Ammon leicht und farblos löslichen Niederschlag. Reaktionsgrenze 1 : 25000.

5) Pikrinsäure (1 Theil in 100 Theile Wasser). Gelber, amorpher Niederschlag, löslich in Alkohol, schwieriger in Salzsäure, leicht mit röthlichgelber Farbe in Kalilauge. Reaktionsgrenze 1 : 17000.

6) Quecksilberchlorid (5 Theile in 100 Theilen Wasser). Weiss, flockiger, sich rasch setzender Niederschlag, leicht löslich in

<sup>1)</sup> Die chemische Fabrik Hofmann & Schoetensack in Ludwigshafen am Rhein bringt zu ärztlichen Zwecken das schön krystallisirte Chinolinum tartaricum in den Handel, welches durchaus nicht hygroskopisch ist, schwach nach bitteren Mandeln riecht, und dessen etwas brennender Geschmack leicht vollkommen verdeckt werden kann.

Salzsäure, schwieriger in Essigsäure. Aus verdünnter Lösung entstehen Krystallnadelchen. Reaktionsgrenze 1 : 5000.

7) Kaliumquecksilberjodid (5 Theile Jodkalium, 1.4 Theile Quecksilberchlorid in 100 Theilen Wasser). Gelblich weisser, amorpher Niederschlag, der sich auf Zusatz von Salzsäure in zarte, bernsteingelbe Krystallnadeln verwandelt (charakteristische Reaktion). Reaktionsgrenze 1 : 3500<sup>1)</sup>.

8) Ferrocyankalium färbt Chinolinsalzlösung röthlich. Auf Zusatz einer Mineralsäure, nicht aber Essigsäure, fällt ein röthlich gelber, amorpher, später krystallinisch werdender Niederschlag. Reaktionsgrenze etwa 1 : 1000.

Salzsaures Ferridcyankalium erzeugt in concentrirten Chinolinlösungen schöne Kryställchen.

9) Kaliumbichromat, vorsichtig zugesetzt, bildet zierliche, dendritische Krystalle, löslich in überschüssigem Reagens.

Durch Gerbsäure, Eisenchlorid wird Chinolin nicht gefällt. Concentrirte Salpetersäure, concentrirte Schwefelsäure, letztere sowohl allein als auch auf Zusatz von Oxydationsmitteln, rufen mit dem trockenen Alkaloïdsalz keine Farbeneerscheinungen hervor.

Zahlreiche Versuche an Gesunden wie am Krankenbette haben dargethan, dass das Chinolin in grösseren Dosen (tagsüber 1—2 g) ohne Schaden genommen werden kann. Damit sind die Bedingungen für die innerliche Anwendung eines Antisepticums gegeben, die Möglichkeit nämlich dasselbe grammweise, ohne Schädigung des Nervensystems oder der damit in Berührung kommenden Schleimbäute zu reichen, welche Bedingungen auch von Chinin und Salicylsäure zu meist erfüllt werden.

Dagegen ist aus eben denselben Gründen die Carbolsäure von der innerlichen Anwendung ausgeschlossen, weil sie in Folge ihres

---

<sup>1)</sup> Betreffs der Grenzbestimmungen der letzten 5 Reaktionen, der empfindlichsten auf Chinolin, muss im Allgemeinen bemerkt werden, dass nicht nur die Menge des Körpers bekannt sein muss, auf den reagirt wird, sondern auch die des Reagens. Hier wurden stets zu 45 ccm Wasser 5 ccm des betreffenden Reagens gefügt und die verdünnte Chinolinsalzlösung von bekanntem Gehalt tropfenweise hinzutreten gelassen, mit Ausnahme der Phosphormolybdänsäure, wo auf 40 ccm Wasser je 5 ccm Phosphormolybdänsäure und concentrirte reine Salpetersäure kamen.

Von welch' wesentlichem Einfluss der Gehalt der zu prüfenden Flüssigkeit an Reagens auf die Reaktionsgrenze ist, insofern letztere durch einen starken Ueberschuss des Reagens oft hinausgerückt, durch einen geringen dagegen eingeengt wird, erhellt aus folgendem Beispiel: In einem Gemenge von 60 ccm Wasser und 15 ccm 1 procentiger Pikrinsäure erzeugt schon 1 mg salzsaures Chinolin einen bleibenden Niederschlag, was die Reaktionsgrenze 1 : 75000 ergeben würde, während in einem Gemenge von 70 ccm Wasser und 5 ccm obiger Pikrinsäure, also in derselben Flüssigkeitsmenge erst 7 mg salzsaures Chinolin einen deutlichen Niederschlag geben, demnach die Grenze zu ungefähr 1 : 11000 ergeben würde.

eiweissfällenden Vermögens die Schleimhäute stark ätzt und erfahrungsgemäss das Nervensystem heftig angreift. Eiweiss wird selbst durch concentrirte Chinolinlösung nicht gefällt; es wird nur, wie schon bei einer früheren Gelegenheit erwähnt, eine geringe Opalescenz hervorgerufen. Dass Eiweiss durch Chinolin nicht coagulirt wird, geht ja schon daraus hervor, dass es die Gerinnung des Blutes und der Milch verhindert.

Was das Schicksal des Chinolins im Organismus anbetrifft, so ist es eine bemerkenswerthe Thatsache, dass dasselbe nicht mehr als solches im Harne erscheint. Nachdem ich schon früher gelegentlich wahrgenommen hatte, dass man nach Chinolineinnahme mit keinem der obigen Reagentien das Alkaloid unmittelbar im Harne nachweisen könne, stellte ich in vollkommen verlässlicher Weise folgende 2 Versuche mit einem gesunden Manne an.

In dem einen Versuche wurden Vormittags im Laufe von drei Stunden bei nüchternem Magen 2 Gaben zu je 0.5 g weinsaures Chinolin in Oblaten genommen. Die Versuchsperson hatte weder über Geschmack, Geruch, noch sonst später über irgend eine fremdartige Empfindung zu klagen.

Der Harn wurde durch 24 Stunden gesammelt, unter Zusatz von etwas Salzsäure stark eingedampft, mit Kalilauge genügend alkalisch gemacht, mit Aether tüchtig ausgeschüttelt, der Aether abgehoben, von Schleim abfiltrirt und verdunsten gelassen. Es hinterblieb eine geringe Menge einer hellbraunen, alkalischen Flüssigkeit, welche salzsauer gemacht und filtrirt wurde. Nur Jodjodkalium gab einen rothbraunen Niederschlag, während alle übrigen Reagentien: Pikrinsäure, Kaliumquecksilberjodid, Sublimat, Ferrocyankalium und Salzsäure, Kali, Ammon negative Resultate gaben.

Was den Jodjodkaliumniederschlag anbelangt, so rührt derselbe kaum von Chinolinspuren her, sondern höchst wahrscheinlich von einer anderen Substanz, auf deren Rechnung die auch im normalen Harn zuweilen auftretende Trübung durch Jodjodkalium zu bringen ist.

Im zweiten Versuche wurden im Laufe des Tages 1.5 g weinsaures Chinolin in 3 Gaben genommen, wovon 2 Vormittags nüchtern, die letzte Abends. (Um nicht Coffein in den Harn zu bekommen, welches z. B. durch Jodjodkalium gefällt wird<sup>1)</sup>, wurde in beiden Versuchen 2—3 Tage vorher Kaffee- und Theegenuss gemieden.)

Doch auch in diesem Falle konnte nach der nämlichen Procedur mit keinem der obigen Reagentien, diesmal auch

---

<sup>1)</sup> Die entgegenstehende Angabe in Hager's trefflichem „Handbuch der pharmaceutischen Praxis“ (Ergänzungsband S. 65) ist demnach zu corrigiren.

mit Jodjodkalium nicht, auch die geringste Spur Chinolin entdeckt werden<sup>1)</sup>).

Da das Chinolin im Harn nicht erscheint, so erlangt meine in der vorigen Abhandlung (S. 183) ausgesprochene Vermuthung, dass das Chinolin als eine Pyridincarbonsäure in den Harn übergehen dürfte, erhöhte Wahrscheinlichkeit. Sowie Chinolin künstlich durch Kaliumpermanganat zu einer Pyridindicarbonsäure oxydirt wird, so kann möglicherweise dasselbe auch in der Blutbahn geschehen, und zwar bei der fieberhaft erhöhten Bluttemperatur noch leichter als beim Gesunden.

Von diesen Pyridincarbonsäuren ist es nun höchst wahrscheinlich, dass auch sie sämmtlich antiseptisch wirken, wenn aus der Uvitoninsäure d. i. Methylpyridindicarbonsäure der Schluss gestattet ist, welche nach C. Böttinger „im hohen Maasse antiseptisch ist und die Salicylsäure sicher verdrängen würde, wenn sie billiger beschafft werden könnte.“<sup>2)</sup>

Die Methylgruppe wie im Allgemeinen die Alkoholradikale dürften die antiseptische Wirksamkeit hier in ähnlicher Weise erhöhen, wie dies für Salicylsäure und Phenol bekannt ist. So ist Methylsalicylsäure stärker antiseptisch als Salicylsäure, desgleichen Thymol und Carvol (d. h. Methylpropylphenole) stärker als Phenol.

### 329. B. Rathke: Ueber Derivate und Constitution des Schwefelharnstoffs.

(Eingegangen am 27. Juli.)

Vor zwei Jahren theilte ich die Beobachtung mit<sup>3)</sup>, dass solche Substanzen, welche die Atomgruppe CS mit dem Anilinrest  $\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$  verbunden enthalten, von Kalilauge gelöst werden — so die aromatischen Schwefelharnstoffe und das Phenylthiurethan (Phenylxanthogenamid). Es lag schon damals in meiner Absicht, die hierbei entstehenden Metallverbindungen, sowie diejenigen Substanzen, welche bei Ersetzung des Metalls durch ein Alkoholradikal aus ihnen sich

<sup>1)</sup> Weniger empfindlich und sicher wäre der direkte Nachweis des Chinolins im normalen Harn. Hierbei ist zu bemerken, dass Pikrinsäure, Sublimat, Kaliumquecksilberjodid, salzsaures Ferrocyankalium, meist auch Jodjodkalium ohne Weiteres angewendet werden können, nicht aber Phosphormolybdänsäure, welche im Harn eine reichliche, schmutzig grünlichgelbe Fällung (bedingt durch Kreatinin, Ammonsalze u. s. w.) erzeugt, während die darüber stehende Flüssigkeit durch Reduktion der Molybdänsäure sich grün färbt.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XIV, 67.

<sup>3)</sup> Diese Berichte XII.