

Ueber das Verhalten einiger Chinolinderivate im Thierkörper
mit Rücksicht auf die Bildung von Kynurensäure.

Inaugural-Dissertation

welche zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

an der

Universität zu Königsberg in Pr.

am 20. December 1884, Mittags 12 Uhr

öffentlich vertheidigen wird

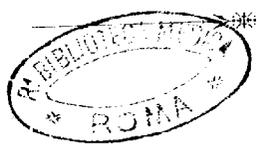
August Schmidt,

pract. Arzt

in Landsberg in Ostpr.

Opponent:

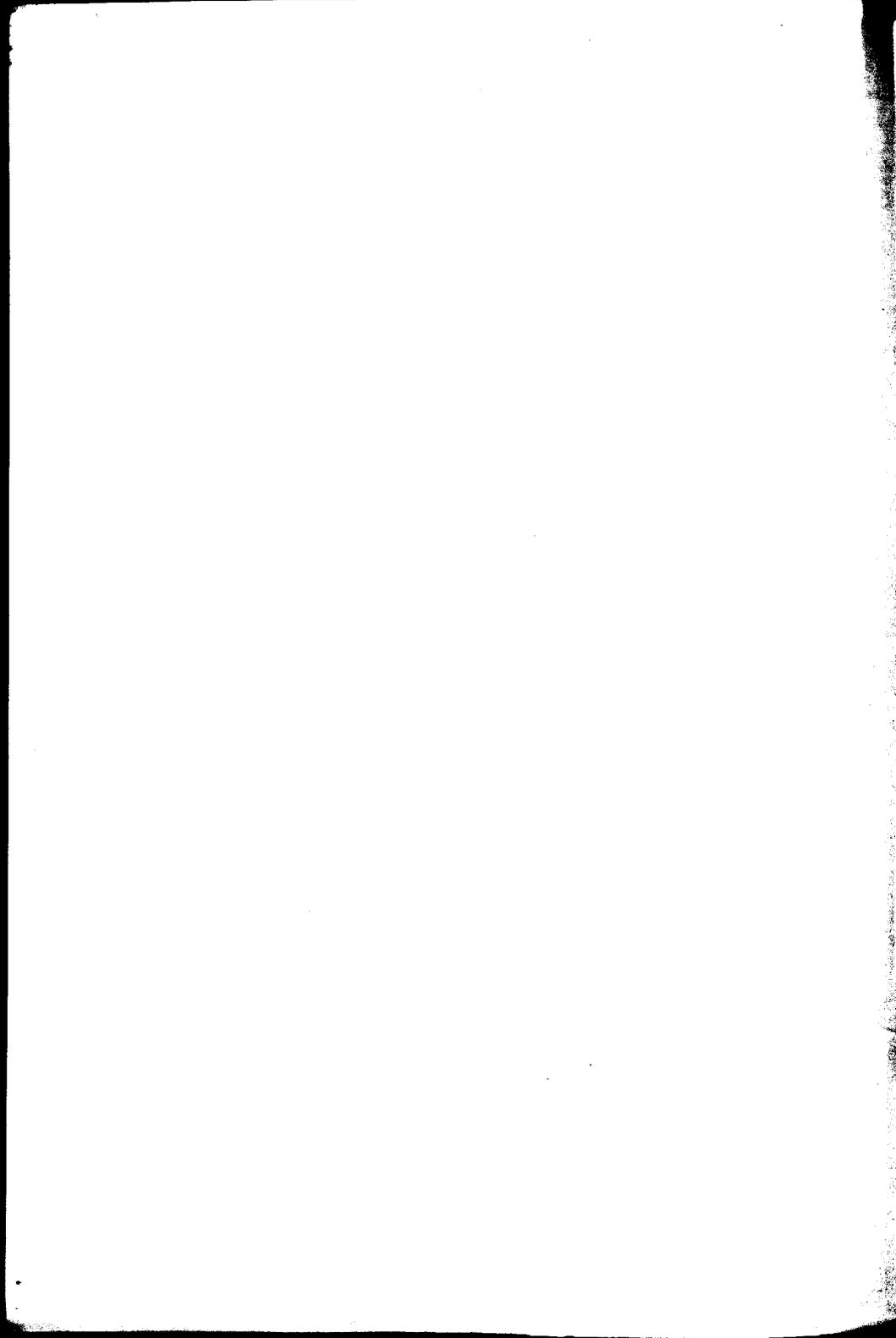
Cand. med. Gustav Müller.



Königsberg in Pr.

R. Leupold's Buchdruckerei.

1884.



Seinem hochverehrten Lehrer

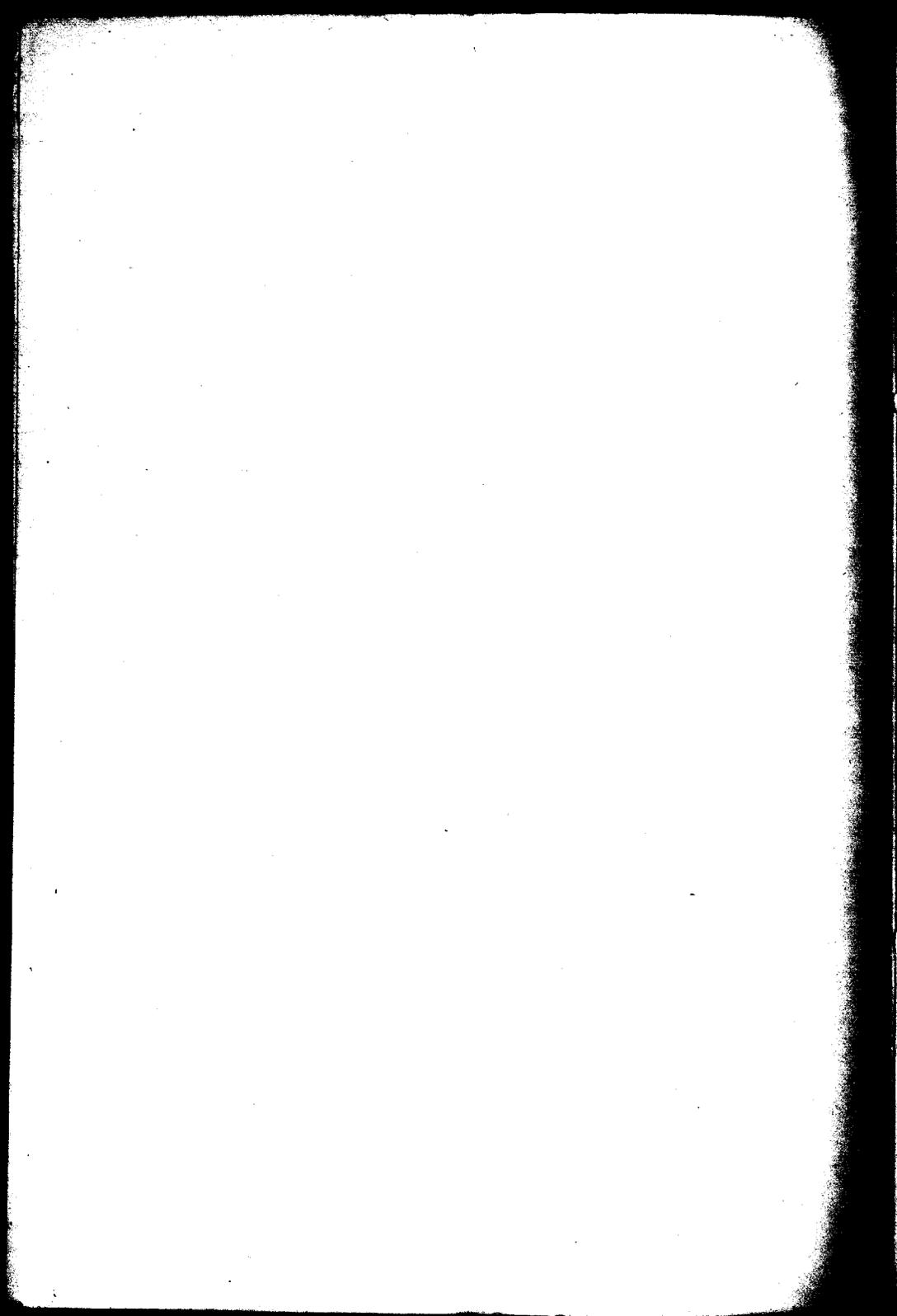
Herrn Professor Dr. Jaffé

in Hochachtung und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.



Die Kynurensäure $C_{10} H_7 NO_3$ ist von Liebig¹⁾ im Jahre 1853 als Bestandtheil des Hundeharns entdeckt, späterhin von Schmiedeberg und Schultzen²⁾ genauer untersucht, aber erst in neuerer Zeit durch Kretschy³⁾ in ihrer Zusammensetzung erkannt worden. Schmiedeberg und Schultzen fanden, dass sie bei der Schmelztemperatur (265°) in CO_2 und eine organische Base, das Kynurin zerfällt nach der Gleichung:



Kretschy machte die wichtige Entdeckung, dass die Kynurensäure mit Zinkstaub im Wasserstoffstrom destillirt, fast chemisch reines Chinolin ($C_9 H_7 N$) liefert:



Kynurin.

Chinolin.

Hiernach ist das Kynurin als ein Oxychinolin, die Kynurensäure selbst als Oxychinolincarbonensäure aufzufassen. Die Erkenntniss, dass diese Säure, welche bisher aus-

1) Liebig, Ann. der Chemie und Pharm. 86 125.

2) Ann. der Chemie und Pharm. 164.

3) Monatshefte für Chemie 2. 1882.

schliesslich im Hundeharn und nirgend anders beobachtet wurde, zu den Derivaten des Chinolins gehört, welches als Muttersubstanz der Chinaalkaloide, des Chinins u. s. w. das Interesse der Chemiker und Aerzte in gleich hohem Grade beansprucht, diese Erkenntniss musste der früher wenig beachteten Kynurensäure unter den Produkten des Thierkörpers eine besondere Wichtigkeit verleihen. Ist man doch gerade jetzt mit dem Studium einfacher Chinolinderivate von den verschiedensten Seiten beschäftigt, in der Idee, auf diesem Wege zu der Synthese des Chinins zu gelangen oder wenigstens Substanzen künstlich zu gewinnen, welche das Chinin in seinen werthvollen therapeutischen Eigenschaften zu ersetzen vermögen. Mit der Entdeckung des Kairins und namentlich des Antipyrins ist man dem ersehnten Ziele erheblich näher gekommen. Es ist vor Allem verlockend zu untersuchen, in welcher Weise im Thierkörper die Bildung einer so merkwürdigen Substanz, wie der Kynurensäure geschieht; ich habe deshalb auf Veranlassung des Herrn Professor Jaffé eine Reihe von Versuchen angestellt, durch welche zunächst ermittelt werden sollte, ob vielleicht andere Abkömmlinge des Chinolins im Organismus in Kynurensäure verwandelt werden. Für die Aufsuchung dieser Säure im Harn, namentlich wenn es sich um kleine Quantitäten handelt, waren die früher bekannten wenig charakteristischen Eigenschaften der Kynurensäure kaum geeignet; es war deshalb für meine Untersuchungen von grossem Vortheil, dass neuerdings Jaffé¹⁾ eine empfindliche Reaktion auf diese Substanz an-

1) Zeitschrift für physiologische Chemie.

geben hat. Diese Reaction ist folgende: Wenn man Kynurensäure in einem Porcellanschälchen mit Salzsäure und chlorsaurem Kali versetzt und auf dem Wasserbade oder vorsichtig über freiem Feuer zur Trockne abdampft, so erhält man einen röthlichen Rückstand, der beim Anfeuchten mit Ammoniak sich zunächst braungrün, nach kurzer Zeit aber smaragdgrün färbt. Die Intensität der Färbung nimmt beim Stehen an der Luft erheblich zu. Beim Erwärmen geht die grüne oder blaugrüne Farbe in einen schmutzig-violetten Ton über.

Diese Reaction gelingt noch mit minimalen Quantitäten trockner Kynurensäure, sie fällt um so schöner aus, je reiner die letztere, doch lässt sie sich auch mit der gefärbten rohen Säure, wie sie direct aus dem Harn gewonnen wird, mit grösster Deutlichkeit anstellen. Kein anderer Bestandtheil des normalen Harnes giebt bei der Oxydation mit Salzsäure und chlorsaurem Kali ähnliche Farbenerscheinungen. Die letzteren sind deshalb für die Erkennung der Kynurensäure in kleinen Mengen gut zu verwerthen. Jaffé hat das Umwandlungsprodukt, welches bei dieser Reaction aus der Kynurensäure entsteht, näher untersucht und gefunden, dass es der Hauptsache nach aus Tetrachloroxykynurin ($C_9 H_3 Cl_4 NO_2$) besteht. Die übrigen bekannten Eigenschaften der Kynurensäure sind kurz folgende: Sie krystallisirt in farblosen feinen Nadeln, ist in kaltem Wasser so gut wie garnicht, in heissem sehr schwer löslich. In heissem Alkohol löst sie sich in nicht unbeträchtlicher Menge, in kaltem Wasser weniger, auch in Aether ist sie nicht ganz unlöslich. Sie schmilzt bei $265^{\circ} C.$ unter Zer-

setzung⁰⁾, giebt mit Alkalien leicht lösliche, mit den übrigen Basen schwer lösliche Salze. Besonders charakteristisch ist das Barytsalz $(C_{10} H_8 NO_3)_2 Ba + 3 H_2 O$ (Schmiedeberg und Schultzen + $4\frac{1}{2} H_2 O$ Krebschel), welches in dreieckigen, übereinander geschichteten, glänzenden Blättchen oder Nadeln krystallisirt. Auch mit Säuren verbindet sich die Kynurensäure; besonders wichtig ist die von Hofmeister¹⁾ studirte, äusserst schwer lösliche Verbindung mit Phosphorwolframsäure. Eine Lösung von Kynurensäure giebt bei Gegenwart einer freien Mineralsäure noch in der grössten Verdünnung mit Phosphorwolframsäure einen Niederschlag von rhombischen Tafelchen.

Bis jetzt ist es nicht gelungen, weder aus dem Menschenharn noch aus dem Harn anderer Thiere, mit Ausnahme des Hundes, Kynurensäure darzustellen. Die von Hunden ausgeschiedene Menge der Kynurensäure ist abhängig von der Ernährungsweise. Ich habe mehrere hierauf bezügliche quantitative Bestimmungen gemacht nach Fleisch-, Milch- und Brodfütterung. Die Ausführung dieser Bestimmungen geschah nach folgenden 2 Methoden:

1. Methode von Hofmeister: Auf ein bestimmtes Quantum Harn, dem ein Zehntel Volumen-Salzsäure zugesetzt wird, wird soviel Phosphorwolframsäure zugegossen, bis kein Niederschlag mehr erfolgt. Nach 24-stündigem Stehen wird filtrirt, mit verdünnter Schwefelsäure der Filter ausgewaschen, solange das Filtrat noch auf Zusatz von Chlor und Silbernitrat mit einer Trübung reagirt. Der Nieder-

1) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 5.

schlag mit Filter wird dann mit Aetzbaryt-Lösung und festem Baryumhydrat versetzt, zum Kochen erhitzt, filtrirt und durch das Filtrat Kohlensäure geleitet bis zur neutralen Reaktion. Das Filtrat wird dann eingedampft bis auf das ursprüngliche Volumen und unter Zusatz von Salzsäure scheidet sich nach 24stündigem Stehen die Kynurensäure aus, die abfiltrirt, getrocknet und gewogen wird.

2. Die zweite, von Herrn Professor Jaffé mir vorgeschlagene Methode wurde folgendermassen ausgeführt: Die abgemessene Urinmenge wird bis zum dicken Syrup eingedampft, mit heissem Alkohol extrahirt und bleibt dann 24 Stunden stehen, in welcher Zeit sich die Flüssigkeit klar absetzt. Darauf wird filtrirt und der Niederschlag mit Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wird dann wiederum auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz eingedampft, in Wasser gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether kräftig geschüttelt, worauf sich die Kynurensäure ziemlich rein ausscheidet. Diese Methode basirt darauf, dass in den alkoholischen Auszug des Harns die gesammte darin enthaltene Kynurensäure übergeht; wir überzeugten uns, dass in dem von Alkohol nicht gelösten Harnrückstand keine Spur der Säure enthalten ist, die Methode ist bei weitem bequemer und giebt, wie aus Controlbestimmungen hervorgeht, mindestens eben so gute Resultate, wie die umständliche und kostspielige Fällung mit Phosphorwolframsäure.

I. Versuch.

Fleischfütterung.

Das Versuchsthier, ein Hund von mittlerer Grösse, erhielt täglich 1 Kilo Fleisch und 300 gr. Wasser. Zu jeder Bestimmung wurden 200 gr. Urin genommen. Die Resultate der 7 Tage hindurch angestellten Versuche waren folgende:

Tag	Tägliche Urinmenge	Bestimmung mit	
		Phosphorwolfram- säure	Alkoholextraktion
1.	950 ccm.	0,1984 gr.	0,1845 gr.
2.	880 =	0,1505 =	nicht ausgeführt
3.	915 =	0,1680 =	=
4.	936 =	0,1130 =	=
5.	840 =	0,1540 =	=
6.	896 =	0,2400 =	=
7.	960 =	0,1040 =	0,1340 gr.

Die für die tägliche Urinmenge berechnete Kynurensäure würde demnach für den

1. Tag	0,9424 ccm.
2. =	0,6622 =
3. =	0,6686 =
4. =	0,53675 =
5. =	0,6468 =
6. =	1,08 =
7. =	0,47112 =

betragen.

II. Versuch.

Milchfütterung.

Den Versuchen mit Fleischfütterung schlossen sich 6 Versuche mit Milchfütterung an. Dem Versuchsthier wurden täglich 2 Liter Milch gegeben. Zu den ersten 2 Bestimmungen wurden 200 ccm., zu den anderen 4 Bestimmungen 500 ccm. Urin verarbeitet. Es ergaben sich folgende Resultate:

Tag	Tägliche Urinmenge	Bestimmung mit	
		Phosphorwolfram- säure	Alkoholextraktion
1.	1150 gr.	0,0375 gr.	nicht ausgeführt
2.	1550 "	0,014 "	"
3.	1757 "	0,065 "	"
4.	1625 "	0,079 "	"
5.	1700 "	0,077 "	"
6.	1475 "	0,075 "	"

Für die ganze tägliche Urinmenge würden demnach für den

1. Tag	0,215625 gr.
2. "	0,1085 "
3. "	0,22841 "
4. "	0,25675 "
5. "	0,2718 "
6. "	0,225 "

Kynurensäure zu berechnen sein.

III. Versuch.

Brodfütterung.

Zuletzt wurden noch 6 Versuche nach Brodfütterung angestellt. Der Hund bekam täglich 1 Pfund Brod und 300 gr. Wasser. Zu jeder Bestimmung wurden 200 gr. Urin genommen. Folgende Resultate:

Tag	Tägliche Urinmenge	Bestimmung mit	
		Phosphorwolfram- säure	Alkoholextraktion
1.	354 ccm.	0,059 ccm.	nicht ausgeführt
2.	356 =	nicht ausgeführt	0,047 ccm.
3.	308 =	=	0,027 =
4.	300 =	=	0,034 =
5.	253 =	=	0,009 =
6.	235 =	=	0,049 =

Die für die gesammte tägliche Urinmenge berechnete Kynaurensäure würde also sein für den

1. Tag	0,10443 ccm.
2. =	0,08366 =
3. =	0,04158 =
4. =	0,051 =
5. =	0,04385 =
6. =	0,05757 =

Aus den Zahlen dieser 3 Versuchsreihen erhellt, dass die Menge der Kynaurensäureausscheidung bei Fleischfütterung am grössten, bei Brodfütterung am kleinsten ist, die bei Milchfütterung steht in der Mitte zwischen beiden.

Die im Folgenden zu erörternde Frage, ob im Organismus Kynurensäure aus anderen Chinolinderivaten entstehen kann, musste zweckmässig an solchen Thieren studirt werden, welche in der Norm keine Kynurensäure ausscheiden. Es wurden deshalb hauptsächlich Kaninchen benutzt. Vorher war aber zu untersuchen, wie sich Kaninchen gegen Kynurensäure selbst verhielten, ob diese Säure von ihnen unverändert ausgeschieden oder in ihrem Körper etwa weiter verändert wird.

IV. Versuch.

Kynurensäure bei Kaninchen.



Ein grosses Kaninchen erhielt ca. 1 gr. Kynurensäure als Natronsalz mit Milch angerührt. Der Harn der nächsten 24 Stunden wurde abgedampft, mit Alkohol extrahirt, der Alkohol extrakt wieder abgedampft, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Aether geschüttelt. In dem wässrig sauren Harnrückstand schieden sich eine grosse Menge nadelförmiger Krystalle aus, die sich als reine Kynurensäure erwiesen. Die Kynurensäure wird also von Kaninchen unverändert ausgeschieden.

Es war nun zuerst zu untersuchen, ob vielleicht das Kynurin, welches beim Schmelzen der Kynurensäure entsteht, im Organismus unter Aufnahme von Kohlensäure wieder zu Kynurensäure regenerirt wird. A priori erschien dies allerdings wenig wahrscheinlich.

V. Versuch.

Kynurin.

Ein Kaninchen erhielt ca. 0,5 gr. Kynurin, nach der Methode von Schmiedeberg und Schultzen dargestellt, subcutan. Der gesammelte Harn der nächsten 24 Stunden, wie im vorigen Versuch verarbeitet, gab keine Spur von Kynurensäure, dagegen die Reaktionen des Kynurin selbst: Carminrothe Färbung mit Eisenchlorid, gelbgrüne Färbung mit Millon's Reagens. Das Kynurin wird also unverändert ausgeschieden.

Carbostyryl (C₉ H₇ NO).

Dieser Körper ist nach Paul Friedländer¹⁾ als ein Oxychinolin aufzufassen. Von den bis jetzt bekannten 5 isomeren Oxychinolinen steht es in seinem chemischen Verhalten dem Kynurin am nächsten. Das Carbostyryl ist in heissem Wasser leicht, in kaltem sehr schwer löslich. Mit Salzsäure und chlorsaurem Kali abgedampft und mit Ammoniak befeuchtet, bleibt es ungefärbt.

Bei der Oxydation des Carbostyryls mit übermangansaurem Kali erhielt Paul Friedländer²⁾ Iratin und Oxalylanthranilsäure.

1) Dr. Paul Friedländers Habilitationsschrift, München 1883.

2) Ibidem.

VI. Versuch.

Carbostyryl.

Ein Kaninchen erhielt ca. 0,25 gr. Carbostyryl¹⁾ mit Milch per os, ein anderes die gleiche Quantität in warmem Wasser gelöst subcutan. Der Urin gab in beiden Fällen keine Spur von Kynurensäure, dagegen schien er eine gepaarte Schwefelsäure zu enthalten, welche aber wegen der Geringfügigkeit des Versuchsmaterials nicht näher untersucht werden konnte.

Die Carbostyrylcarbonsäure hat die Zusammensetzung $C_{10} H_7 NO_3$, ist also mit der Kynurensäure isomer; indess ihr chemisches und physikalisches Verhalten von dem der letztgenannten Säure ein durchaus verschiedenes ist. Bei Zusatz von Salzsäure und chloresurem Kali bleibt sie farblos. Auf freiem Feuer bis zur Trockne verdampft, zeigt der Rückstand weder an und für sich, noch auf Zugiessen von ein Paar Tropfen Ammoniak irgend welchen Farbenton.

VII. Versuch.

Carbostyrylcarbonsäure.

$\frac{1}{2}$ gr. Carbostyrylcarbonsäure wurde einem Kaninchen in Milch gegeben. Aeusserlich zeigten sich an dem Versuchsthier keine abnormen Erscheinungen, die man als

1) Das zu den Versuchen benutzte Carbostyryl, sowie die folgenden Chinolinderivate verdanken wir der Güte des Herrn Dr. Friedländer in München, dem wir hiermit den verbindlichsten Dank aussprechen.

Folgen jener Säure hätte deuten können. Der Urin von 2 auf einander folgenden Tagen wurde gesondert abgedampft, mit Alkohol extrahirt, der alkoholische Auszug wiederum auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst und nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure mit Aether geschüttelt. Kynurensäure hatte sich dabei nicht ausgeschieden.

In einem anderen Falle erhielt das Kaninchen 0,5 gr. Carbstyrlcarbonsäure in einer kleinen Menge kohlen-sauren Natrons gelöst und der Milch zugesetzt. Der Urin wurde wie im vorigen Falle behandelt. Das Resultat in Bezug auf Kynurensäureausscheidung war auch hier ein negatives. Die nach mehrmaligem Schütteln abgegossenen Aetherlösungen wurden von beiden Versuchen vereinigt und abdestillirt. In der rückständigen Flüssigkeit bildete sich ein Niederschlag, der durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser kugelförmige Krystalle zeigte, in Salzsäure und chlorsaurem Kali gelöst farblos bleiben; der nach Abdampfen auf freiem Feuer sich bildende Rückstand war ebenfalls farblos. Auf Zugiessen von Ammoniak nahm er eine schmutzige Färbung an, es war also keine Kynurensäure. Die Menge der Krystalle war zu gering, um eine weitere Untersuchung zu gestatten.

Das Chinaldin.

Diese dem Chinolin ähnliche Substanz ist eine farblose Flüssigkeit von der Zusammensetzung $C_9 H_6 NCH_3$; sie ist nach Doebner und W. v. Miller¹⁾, welche sie zuerst

1) Chemische Berichte XIV.

dargestellt haben, als Metylchinolin aufzufassen. Bei der Oxydation mit Chromsäure giebt die Chinaldinsäure (= α Chinolincarbonensäure $C_{10} H_7 NO_2$). Die Chinaldinsäure ist die einzige der bekannten sechs Chinolincarbonensäuren, welche bei der Schmelztemperatur ebenso wie Kynurensäure CO_2 abspaltet, ein Umstand, der für die Oxydation des Chinaldins im Thierkörper zu Kynurensäure aussichtsreich erschien¹⁾. Nach Analogie mit anderen ähnlich constituirten Substanzen durfte allerdings mit grösserer Wahrscheinlichkeit erwartet werden, dass das Chinaldin im Thierkörper entweder durch Einführung einer OH-Gruppe in Oxymetylchinolin oder aber durch Oxydation der CH_3 -Gruppe in Chinolincarbonensäure umgewandelt werde.

Endlich muss noch erwähnt werden, dass nach Döbner und W. v. Miller²⁾ das Chinaldin durch übermangansaures Kalium zu Acetylantranilsäure ($C_9 H_3 NO_3$) oxydirt wird. Es wäre daher nicht unmöglich, dass es auch im Organismus in Acetylantranilsäure übergeht.

Die Versuche mit Chinaldin ergaben Folgendes:

VIII. Versuch.

Chinaldin.

Ein Kaninchen erhielt eine Pravaz'sche Spritze Chinaldin subcutan. Danach traten keine Vergiftungserscheinungen auf. Der im Laufe des Tages entleerte Urin

1) Auf diese Möglichkeit hat uns Herr Dr. Friedländer aufmerksam gemacht.

2) Chemische Berichte XV. p. 3075.

war braun, von galatinöser Beschaffenheit. Minimale Mengen von Eiweis und eine, wenn auch undeutliche Zuckerreaktion konnten constatirt werden. Das Eiweisscoagulum war orangefarben. Eine kleine Quantität Urins wurde noch aus der Blase gedrückt. Dieselbe enteieisst, mit Essigsäure und Baryumchlorid versetzt und filtrirt; das Filtrat gab beim Kochen mit Salzsäure eine geringe Trübung, was für das Vorhandensein einer, wenn auch kleinen Menge von gebundener Schwefelsäure sprach. Die ganze Urinmenge wurde dann nach der schon oben besprochenen Methode mit Alkohol extrahirt und mit Aether geschüttelt. Irgend welche Krystalle von Kynurensäure hatten sich nicht ausgeschieden. Am zweiten Tage konnten im Urin grössere Eiweissmengen nachgewiesen werden, die Reaktion auf Zucker war nicht vorhanden.

IX. Versuch.

Chinaldin.

Es wurden den Kaninchen ca. $1\frac{3}{4}$ gr. Chinaldin mit der Pravaz'schen Spritze injicirt. Die danach auftretenden Erscheinungen waren folgende: Nach einigen Minuten schon zeigte sich das Versuchsthier träge, bis es schliesslich in einen comatösen Zustand verfiel. Die Respiration war frequenter als normal. Die Narcose, die so hochgradig war, dass selbst auf Berührung des bulbis keine Reaktion eintrat, dass ferner das Thier in der Seitenlage, in die man es gebracht hatte, die ganze Zeit hindurch verharrte,

dauert ca. 12 Stunden. Nach dieser Zeit kehrte der normale Zustand allmählich wieder. Später stellte sich eine heftige Entzündung der Schleimhäute, besonders der Mund- und Nasenschleimhaut, ferner eine heftige Conjunctivitis ein; nach ca. 48 Stunden verendete das Kaninchen. Auffallend gross war die Menge des Zuckers, die sich im Urin vorfand und der durch alle Reaktionen, namentlich auch durch die Gährungsprobe als solcher constatirt wurde. Quantitative Bestimmungen, ausgeführt mit dem Soleil-Venzkischen Apparat ergaben einen Zuckergehalt von nahezu 3 pCt. Der Rest des Urins wurde abgedampft, mit Alkohol extrahirt, der alkoholische Rückstand in Wasser gelöst und mit Aether mehrmals geschüttelt. Kynurensäure hatte sich nicht ausgeschieden. Die von beiden Versuchen vereinigten Aetherlösungen wurden abdestillirt. Von der rückständigen Flüssigkeit schieden sich, aus heissem Wasser umkrystallisirt, nadelförmige Krystalle aus, die ihren Schmelzpunkt bei $180-183^{\circ}$ zeigten. Es wurde daraus ein Silbersalz dargestellt, welches bei der Verbrennung einen Ag.-Gehalt von 38,1 pCt. ergab. 0,120 Substanz ergaben 0,0457 Ag. i. e. 38,1 pCt.

Von der Chinaldinsäure, die bei 156° schmilzt, sind die Krystalle durchaus verschieden; dagegen stimmt ihr Schmelzpunkt und der Ag.-Gehalt des Silbersalzes mit der Acetylantranilsäure überein. Allerdings hat die Acetylantranilsäure ($C_9 H_9 NO_3$) dieselbe procentische Zusammensetzung, wie die Hippursäure, der sie auch im Schmelzpunkt sehr nahe steht. Leider war kein Material mehr vorhanden, um zu entscheiden, welche von beiden Säuren

vorlag. Die Oxydation des Chinaldins im Thierkörper denken wir von Neuem zu untersuchen, sobald wir wieder im Besitze von Chinaldin sein werden.

Es wurde ferner ein Versuch mit Oxymetylchinolin gemacht. Diese Verbindung ist vor Kurzem von Knorr¹⁾ dargestellt worden. Das Oxymetylchinolin, in kaltem Wasser gar nicht, in heissem nur schwer löslich, färbt sich beim Uebergiessen mit Salzsäure rosaroth, bei Zusatz von chlorsaurem Kali nimmt es in der Kälte eine intensiv rothe Farbe an, die sich allmählig in eine gelbe Farbe umwandelt. Bei vorsichtigem Abdampfen bis zur Trockne bleibt ein schmutzig röthlicher Fleck, der sich bei Befechten mit einem Tropfen Ammoniak undeutlich grünlich färbt.

X. Versuch.

0,5 gr. Oxymetylchinolin wurde einem Kaninchen in Milch gegeben. Das äusserlich sichtbare Verhalten des Thieres erschien in keiner Weise alterirt. Der Urin zeigte eine saure Reaktion und eine dunkle Farbe, während der Urin des folgenden Tages eine mehr hellgelbe Farbe hatte, dünnflüssiger war und alkalisch reagirte. Eiweiss und Zucker waren in dem Urin nicht nachweisbar. Beide Portionen vereinigt wurden in der gewöhnlichen Weise auf Kynurensäure untersucht, die auch hier nicht gefunden wurde. Aus dem Aetherextrakt schied sich nichts Besonderes aus.

1) Chemische Berichte XVI.

Das Kairin (Oxychinolinaethylhydrur) ist ein aus dem Chinolin darstellbares Präparat und verhält sich wie ein Alkaloid. Das salzsaure Salz stellt ein farbloses, krystallinisches Pulver von salzig bitterem Geschmack dar, ist in Wasser leicht löslich. Auf Zusatz von Salzsäure und chloresurem Kali tritt in der Kälte eine intensiv blutrothe Färbung ein, beim Erwärmen geht diese in eine Orange-Farbe über; in der immer mehr gelb werdenden Flüssigkeit scheiden sich rothe Flocken aus. Bei völligem Verdampfen bleibt schliesslich ein röthlicher Fleck, der bei Zusatz von einem Tropfen Ammoniak sich kaum verändert.

XI. Versuch.

Kairin.

Einem Hunde wurden 3 Tage nach einander je 1 gr. Kairin gegeben bei Brodfütterung. Der Urin wurde danach auf Kynurensäure nach einer oben angegebenen Methode untersucht. Ein vermehrtes Ausscheiden dieser Säure konnte in keinem Falle constatirt werden. Wohl aber war ein vermehrtes Ausscheiden der Schwefelsäure und besonders der gebundenen Schwefelsäure zu verzeichnen. Die hierauf bezüglichen Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass zuerst 4 Schwefelsäurebestimmungen ohne Kairindosen gemacht wurden, hierauf 3 Bestimmungen bei täglicher Kairindosis von 1 gr. und zuletzt wieder ohne Kairindosis noch 2 Bestimmungen. Die tägliche Nahrungsaufnahme

des Versuchstieres bestand in 1 Kilo Fleisch und 500 gr. Wasser. Es ergaben sich für die erste Versuchsreihe ohne Kairin folgende Resultate:

Tag	Tägliche Urinmenge	Die für die tägliche Urinmenge berechnete	
		gesamnte	gebundene
		Schwefelsäure	
1.	640 ccm.	2,6901576 ccm.	0,30148608 ccm.
2.	600 "	2,8522504 "	0,2170296 "
3.	725 "	2,6194968 "	0,2988363 "
4.	1120 "	— "	0,40512192 "

Am 5. und den 3 darauf folgenden Tagen wurde dem Hunde mit der täglichen Nahrung 1 gr. Kairin gegeben. Der darauf untersuchte Urin zeigte folgende Gewichtsmengen an gesamtter und gebundener Schwefelsäure:

Tag	Tägliche Urinmenge	Die für die tägliche Urinmenge gefundene	
		gesamnte	gebundene
		Schwefelsäure	
1.	600 ccm.	2,7974106 ccm.	0,5526684 ccm.
2.	900 "	2,7271734 "	0,6889418 "
3.	918 "	2,7625 "	0,626194 "

Nach Aussetzen des Kairin:

Tag	Tägliche Urinmenge	Die für die tägliche Urinmenge gefundene	
		gesamnte	gebundene
		Schwefelsäure	
1.	952 ccm.	2,742312 ccm.	0,248254 ccm.
2.	1010 "	2,801196 "	0,25236 "

Es ist also, wie aus einem Vergleich der Gewichtsmengen der Schwefelsäure in den drei Versuchsreihen erhellt, die Menge der gebundenen Schwefelsäure nach Kairin um mindestens das Doppelte vermehrt. Nachdem diese Versuche bereits abgeschlossen waren, erschien eine Mittheilung von Merings, der nach Eingaben von Kairin ebenfalls das Auftreten einer gepaarten Schwefelsäure im Harn in beträchtlicher Menge beobachtete. v. Mering¹⁾ fand, dass das Kairin als Kairinschwefelsäure ($C_{11} H_{14} N O S O_3 H$) ausgeschieden wird.

XII. Versuch.

Kairin.

Ein Kaninchen, dem von einer Kairinlösung eine Pravaz'sche Spritze voll (entsprechend 1 gr. Kairin) subcutan injicirt wurde, zeigte danach folgende Erscheinungen:

Nach ca. $\frac{1}{4}$ Stunde stellten sich klonische Zuckungen ein, darauf folgte ein comatöser Zustand, der mehrere Stunden anhielt, endlich trat unter reichlicher Sekretion der Schleimhäute, besonders der Mund- und Nasenschleimhaut und unter starkem Thränenfluss der Tod nach circa 24 Stunden ein. Bei der Section des Thieres zeigte sich an der Einstichstelle der Pravaz'schen Spritze im Unterhautbindegewebe eine mit übelriechenden Gasen angefüllte Höhle. Es wurden einige mikroskopische Präparate von den Nieren angefertigt. Dieselben enthielten reichlich

1) Leyden und Frerichs Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 7. Supplementheft p. 149.

Epithelcylinder, die angefüllt waren mit zersetzten Blutkörperchen. Im Urin selbst liessen sich ebenfalls diese Cylinder constatiren; ausserdem war derselbe stark geröthet, herrührend von den in demselben enthaltenen rothen Blutkörperchen. Eiweiss war nur in ganz geringen Mengen nachweisbar. Der Urin wurde dann eingedampft, mit Alkohol extrahirt, und das in Wasser gelöste alkoholische Extrakt mit Aether geschüttelt. Kynurensäure schied sich nicht aus.

Antipyrin.

Das Antipyrin, Dimethyl-oxychinizin, (Knorr¹) stellt ein weisses, krystallinisches, in Wasser leicht lösliches Pulver dar, von ganz schwachem Geschmack. Mit Salzsäure und chromsaurem Kali giebt es keine Färbung, beim Abdampfen bis zur Trockne einen etwas röthlichen Rückstand, der bei Befeuchten mit einem Tropfen Ammoniak eine schmutzig braune Farbe annimmt.

XIII. Versuch.

Antipyrin.

Von einer Lösung Antipyrin (Antipyrin mit Wasser zu gleichen Theilen) wurden 2 Pravaz'sche Spritzen, entsprechend 1 gr Antipyrin, einem Kaninchen subcutan injicirt.

1) Chemischer Bericht, Bd. 17.

Aeusserlich bot das Thier keine besonderen Erscheinungen dar. Der Urin drehte die Polarisationssebene nach links. Diese Linksdrehung rührt wahrscheinlich von einer im Urin enthaltenen Glycerinsäure her. Setzte man zum Urin etwas Salzsäure und Chlorbaryum, so trat keine Trübung ein, was ein Vorhandensein von freier Schwefelsäure ausschloss, wohl aber trat beim Erhitzen eine ziemlich starke Trübung ein, die auf das Vorhandensein von gepaarter Schwefelsäure hindeutete.

XIV. Versuch.

Antipyrin.

Ein Kaninchen erhält 1 gr. Antipyrin subcutan. Es treten keine Veränderungen in dem Befinden des Thieres auf. Kynurensäure liess sich in dem Urin nicht nachweisen.

XV. Versuch.

Antipyrin.

Ein Hund erhält 3 gr. Antipyrin subcutan. Keine besonderen Erscheinungen. Der Urin dreht die Polarisationssebene deutlich nach links (0,7 p. l.).

Schluss.

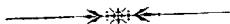
Die oben mitgetheilten Versuche haben in Bezug auf die Entstehung der Kynurensäure im Thierkörper kein positives Resultat ergeben: doch sollen die Untersuchungen in der angedeuteten Richtung fortgesetzt werden.

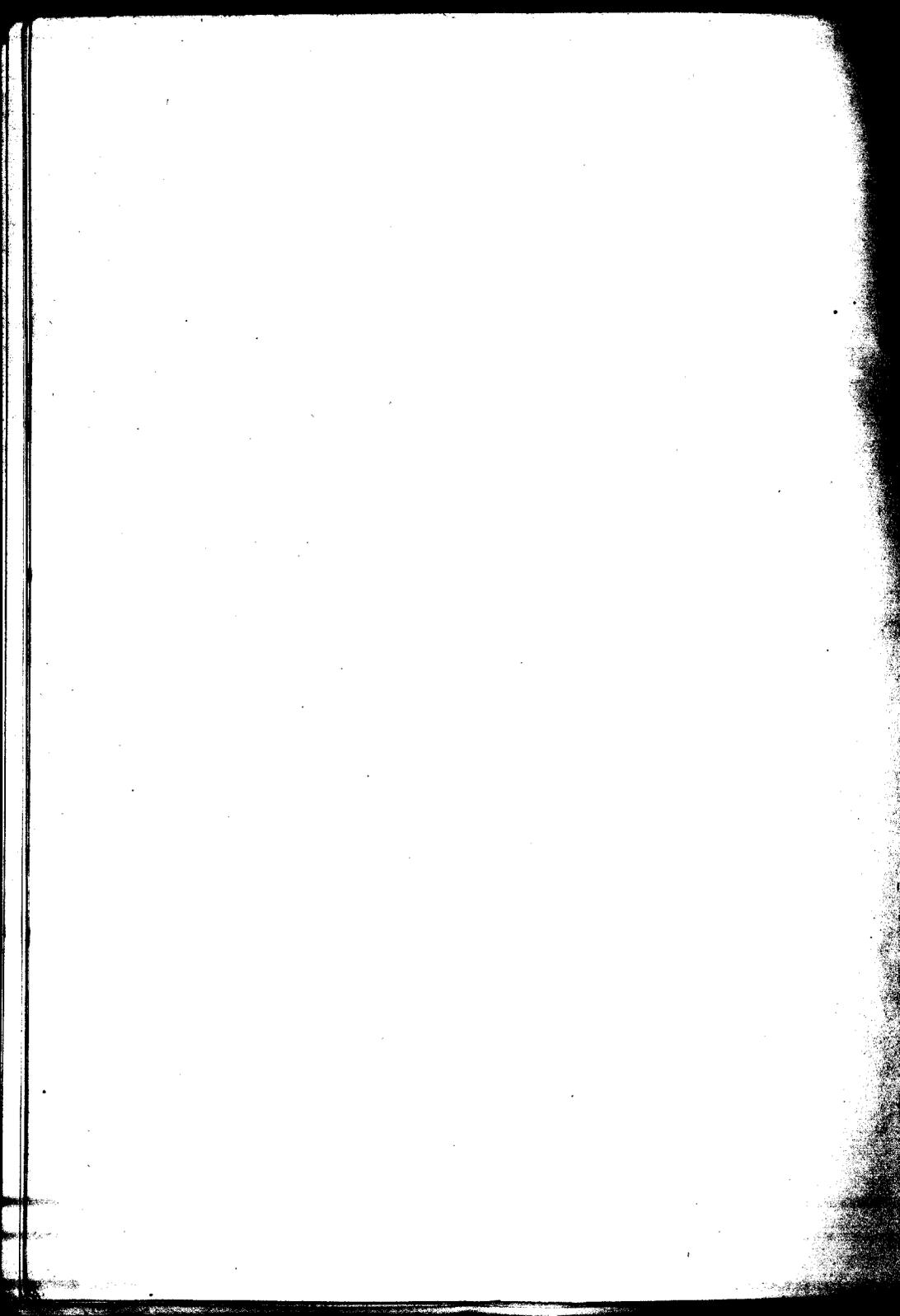
Zuletzt spreche ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Jaffe, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, für das derselben geschenkte Interesse meinen aufrichtigsten Dank aus.



Thesen.

1. Das Kairin und Antipyrin vermögen das Chinin als Antifebrile nicht zu ersetzen.
2. Bei mässig verengtem Becken ist die Therapie der Geburt eine abwartende.





Lebenslauf.

Ich, August Schmidt, kath. Religion, wurde am 7. Juli 1855 zu Knipstein, Kreis Heilsberg in Ostpreussen geboren. Herbst 1869 besuchte ich das Gymnasium zu Rössel, welches ich im Juli 1878 mit dem Maturitätszeugniss verliess. Am 26. October 1878 wurde ich bei der medicinischen Facultät zu Breslau immatriculirt, absolvirte Januar 1881 das tentamen physicum. Im Sommer 1881 ging ich von Breslau fort, um mich Ende October 1881 bei der medicinischen Universität in Königsberg immatriculiren zu lassen. Am 16. April 1884 wurde mir die „Approbation als Arzt“ zugestellt, das Examen rigorosum bestand ich Ende Juli 1884.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Kliniken folgender Herren Professoren und Docenten:

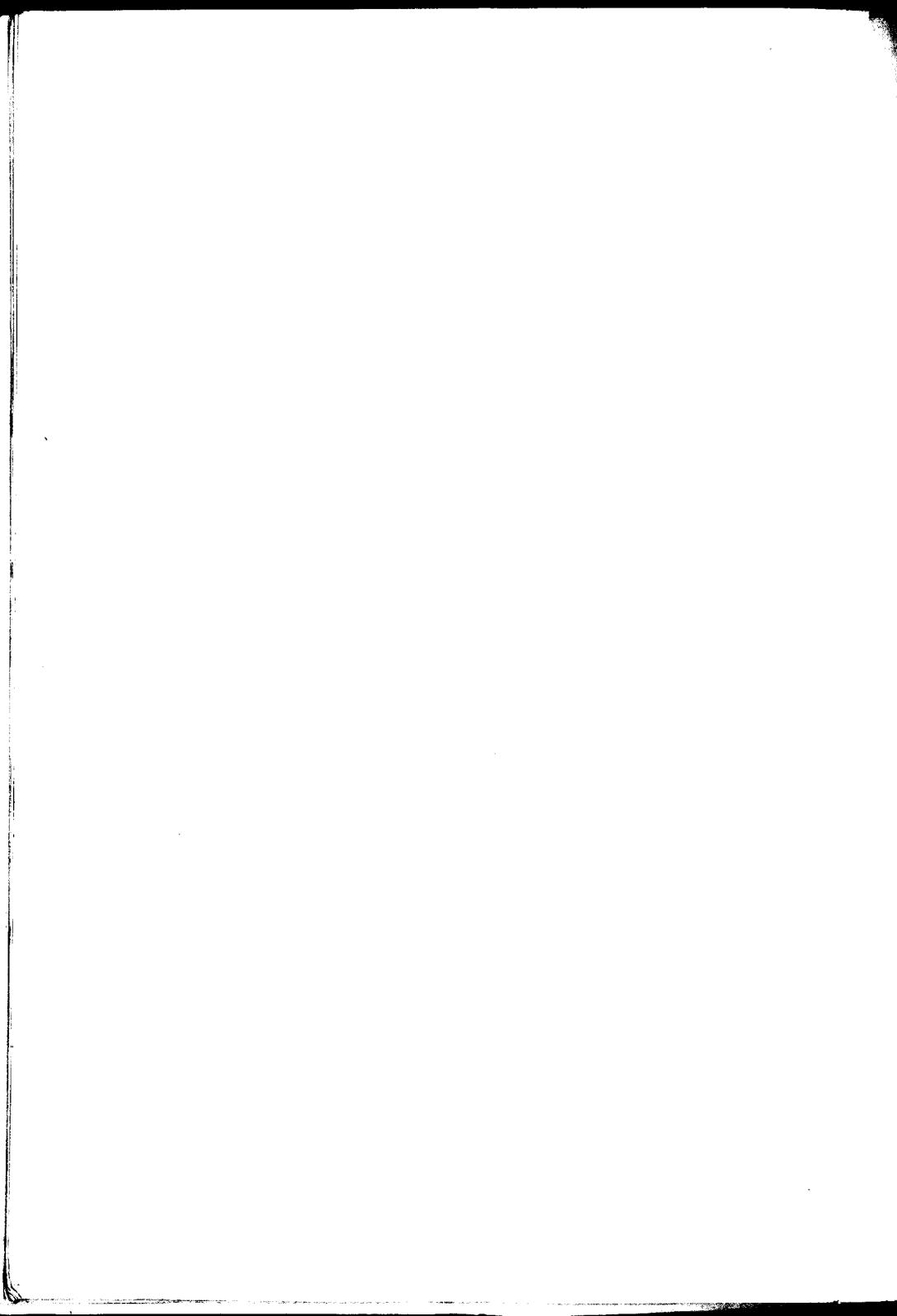
In Breslau:

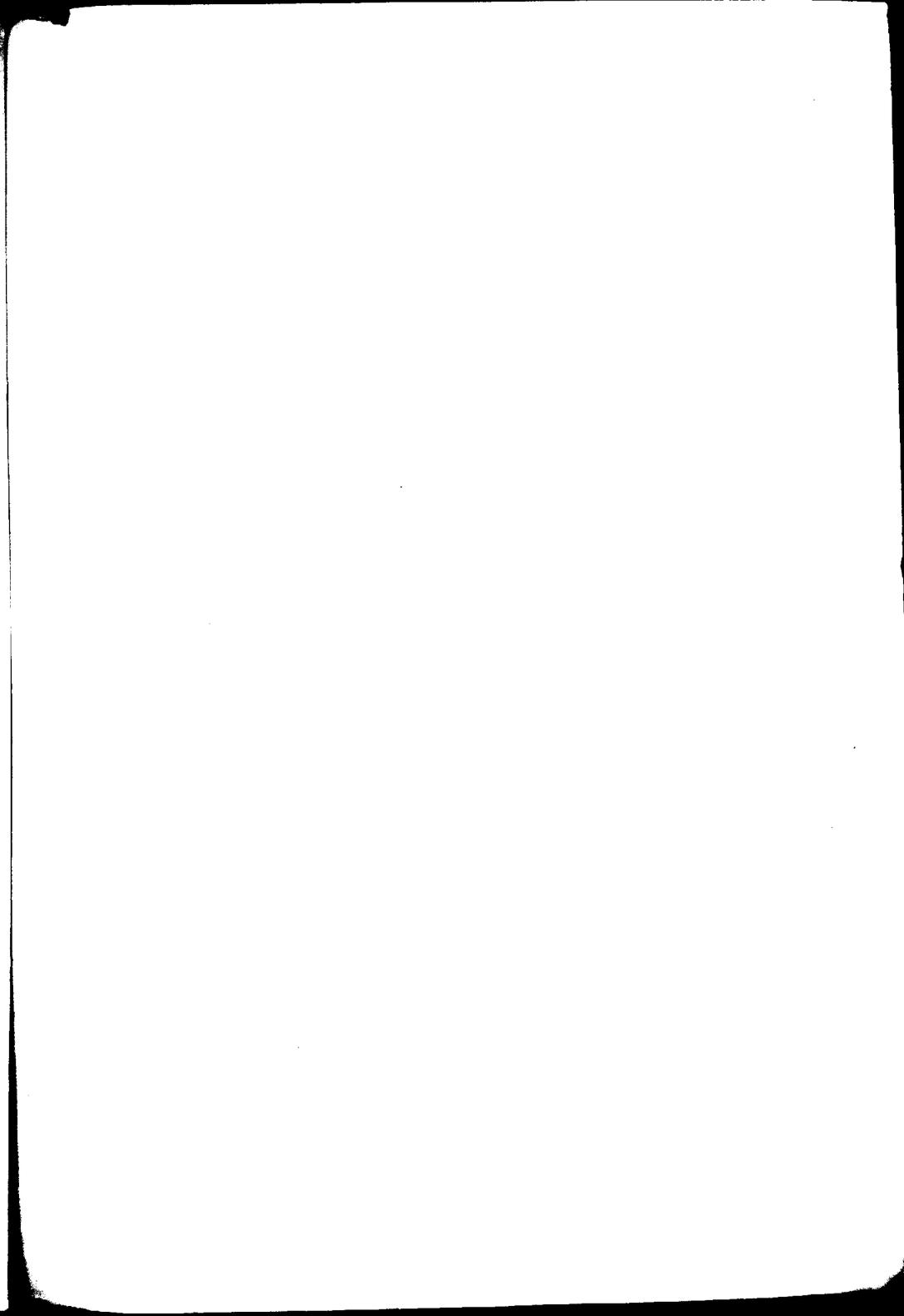
Biermer, Born, Buchwald, Fischer, Häser, Haidenhain, Hasse, Löwig, Meyer, Ponstck, Richter, Simon, Sommerbrodt, Spiegelberg,

In Königsberg:

Baumgarten, Berthold, Dohrn, Hildebrandt, Jaffé, Jacobson, Naunyn, Neumann, Pincus, Schneider, Schönborn, Schreiber, Stetter, Vossius.

Allen diesen Herren spreche ich hiermit meinen aufrichtigsten Dank aus.





10918