XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

Stoffwechselproducte des Chinins.

Von

Adolf Merkel.

Volontär-Assistent.

Wie sich aus der nachfolgenden Litteraturübersicht ergibt, haben bereits zahlreiche Autoren nach den Stoffwechselproducten des Chinins geforscht. Man kann aber nicht behaupten, dass diese Frage ihrer Lösung viel näher gekommen wäre. Dennoch bietet die Entscheidung derselben auch ein praktisches Interesse, weil es bei der Anwendung des Mittels sehr darauf ankommt, ob es im Organismus rasch zersetzt und dadurch in dem Maasse unwirksam wird, als die Resorption erfolgt, oder ob es unverändert bleibt und die ganze resorbierte Menge ihre Wirkung entfalten kann.

Auch vorliegende Arbeit vermag keine völlig erschöpfende Beantwortung dieser Frage zu geben, sondern bietet nur einen Beitrag dazu.

In normalen und pathologischen Secretionen des menschlichen Körpers, ausserdem im Blutserum glauben zahlreiche Autoren Chinin wiedergefunden zu haben.

Landerer¹⁾ scheint sich zuerst mit solchen Untersuchungen beschäftigt zu haben. Er fällte den Harn eines mit grossen Gaben Chininsulfat behandelten Kranken mit Galläpfeltinctur und löste den Niederschlag in kochendem Alkohol. Diese Lösung war von bitterem Geschmack und „gab sich als gerbsaures Chinin zu erkennen“. Landerer's Angaben fanden Bestätigung durch Vallée²⁾. Piorry kam durch die Untersuchungen Vallée's, die auf seiner Klinik

1) Buchner's Repertorium für Pharmacie. II. Reihe. Bd. V. S. 231. 1836. Bd. XXV. S. 241—245. 1842; Bd. XXXIX. S. 370. 1845.

2) Ibidem. Bd. V. S. 381. 1836.

vorgenommen wurden, zu dem Entschluss, quantitative Bestimmungen über die Ausscheidung des Chinins und experimentelle, sowie elementaranalytische Untersuchungen über etwaige Veränderungen, die es beim Durchgang durch den Körper erfahren würde, anzustellen. Eine solche Arbeit soll nach der Angabe von Quevenne¹⁾ im Jahre 1836 veröffentlicht worden sein. Doch habe ich dieselbe nirgends finden können. Quevenne selbst, durch Piorry angeregt, erhielt aus Harn durch Fällung mit Tannin schliesslich eine klare Flüssigkeit von bitterem Geschmack und auch Krystalle, aus prismatischen in Alkohol löslichen Nadeln bestehend. Aus den angegebenen Eigenschaften schloss er, Chinin in Händen gehabt zu haben.

Dietl²⁾ glaubt, Chinin werde nur bei leerem Magen resorbiert und erscheine nur in diesem Fall im Harn. Um es in letzterem nachzuweisen, benutzte Herapath³⁾ die Methode des Ausschüttelns mit Aether. Den Rückstand des verdampften Aethers behandelte er mit einer Mischung von Essigsäure, Spiritus, verdünnter Schwefelsäure und alkoholischer Jodlösung. Es entstand eine zimmtbraune Farbe, die er auf Jodechininbildung zurückführen zu können glaubte. Auch Vitali⁴⁾ suchte den Körper, den er für Chinin hielt, durch Ausschütteln mit Aether zu gewinnen, während Briquet⁵⁾ und Thau⁶⁾ sich der maassanalytischen Methode bedienten. Mit dieser kam Thau zu dem Ergebniss, dass von 4,46 g durchschnittlich 4,30 g ausgeschieden würden. Er zog daraus den Schluss, dass das Chinin vom Stoffwechsel nicht betroffen werde, da der kleine Verlust auf Fehler bei der Analyse und auf die Unmöglichkeit, aus dem thierischen Organismus bei der Complicirtheit seiner Verhältnisse einen Stoff ohne Verlust wieder zu gewinnen, zurückzuführen sei. Brigult⁷⁾,

1) Journal de Chimie médicale. Tome IV^e. II^e Série. S. 460. 1838.

2) Wiener med. Wochenschrift. Nr. 47—50. 1852. Citirt nach Kerner: „Beiträge zur Kenntniss der Chininresorption“. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere. 2. Jahrgang. S. 200. 1869 und 3. Jahrgang. S. 93. 1870.

3) Journal für prakt. Chemie. Bd. LXI. S. 87. Citirt nach Neubauer und Vogel: Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. 9. Auflage. S. 356. 1890.

4) Journal de Chimie médicale. 1874. S. 210.

5) „Traité thérapeutique du Quinquina et de ses préparations.“ Paris, Masson. 1855.

6) „Ueber den zeitlichen Werth der Ausscheidungsgrösse des Chinins bei Gesunden und fieberhaft Kranken“. Inaug.-Dissert. Kiel 1868.

7) Citirt nach Buchner's Neues Repertorium für Pharmacie Bd. V. S. 324. 1856.

Kerner (l. c.), Personne¹⁾ glauben ebenfalls, dass Chinin unverändert in den Harn übergehe. Kerner allerdings giebt an, dass er neben der amorphen Modification des Chinins noch ein Stoffwechselproduct mit den Eigenschaften einer Säure gefunden habe. Auch in der Milch und in den Thränen (Landerer, Briquet), in der Oedemflüssigkeit bei einem Wasserstüchtigen, in der Amniosflüssigkeit Gebärender, in Exsudaten des Herzbeutels, der Unterleibshöhle, der Gehirnventrikel bei einem an chronischem Wechselfieber leidenden, der Jahre hindurch Chinin eingenommen hatte, ferner im Schweiss, im Blutserum (Landerer), in den Fäces (Landerer, Kerner), im Harn des neugeborenen Kindes, wenn die Mutter Chinin erhalten hatte, soll Chinin gefunden worden sein (Porak, Runge²⁾).

Kerner hat die eingehendsten Untersuchungen über diesen Gegenstand vorgenommen. Er stellte sich die Frage: „Passirt das Chinin den Kreislauf, ohne selbst im Geringsten von der sich vollziehenden regressiven Stoffmetamorphose berührt zu werden, oder wird es dabei zum Theil verändert?“ Zunächst prüfte Kerner die Methoden der Isolirung von Alkaloiden. Er untersuchte unter den Fällungsmitteln auch das Jodjodkalium. Dasselbe lasse nach seiner Angabe noch $\frac{1}{80000}$ Chinin im Harn erkennen, aber es fälle noch andere Alkaloide und trübe nach Bouchardat bisweilen chininfreien Harn. Dagegen fälle es Ammoniaksalze und Kreatinin nicht. Kaliumcadmiumjodid bilde einen leicht krystallisirbaren Niederschlag, trübe auch normalen Harn niemals, zeige aber Chinin nur noch bei einer Verdünnung von $\frac{1}{10000}$ an. Phosphormolybdänsäure wird von Kerner sehr hochgestellt, obwohl sie, wie er selbst angiebt, ein Fällungsmittel der meisten Ammoniumbasen ist. So fällt sie Kreatinin, Xanthin, Ammoniaksalze in concentrirter Lösung, Guanin, Sarkin, Coffein, wahrscheinlich auch die Proteinkörper. Allerdings konnte Kerner mit Phosphormolybdänsäure Chinin noch in einer Verdünnung von $\frac{1}{200000}$ nachweisen.

Ein noch schärferes Reagenz fand Kerner in dem Kaliumquecksilberjodid. Noch ein Theil Chinin in 600000 Theilen des

1) „Recherches sur la quinine éliminée par les urines“. Bullet. de l'acad. de méd. N. 35. 1878. Citirt nach Neubauer und Vogel: Analyse des Harns. 9. Auflage. S. 357. 1890.

2) „Ueber den Einfluss des schwefelsauren Chinins auf den fötalen Organismus.“ Separatabdruck aus dem Centralblatt für Gynäkologie. 1880. Nr. 3.

Lösungsmittels konnte damit erkannt werden. Kaliumquecksilberjodid hat den Vortheil, keine fremden Substanzen zu fällen. Phosphorwolframsäure zeigt in den Eigenschaften grosse Aehnlichkeit mit der Phosphormolybdänsäure.

Der Gewinnung von Alkaloiden durch Ausschütteln ihrer wässrigen Lösungen mit Aether und anderen Lösungsmitteln wirft Kerner Ungenauigkeit vor: Es sei unmöglich, das ausgeschüttelte Wasser vollkommen vom Alkaloid zu befreien. Gänzlich verwirft Kerner die maassanalytische Methode durch Titiren des Chinins mit Jodkalium.

Nur soviel über die ausgedehnte Methodenprüfung Kerner's. Er suchte Chinin bezw. Stoffwechselproducte desselben in den Fäces und im Harn beim Menschen. In den Fäces fand er Chinin am dritten Tag, nachdem es eingenommen war, aber nur spurweise oder überhaupt nicht. Im Harn konnte er von eingenommenem salzsauren Chinin „durch approximative Schätzung in jeder Harnportion mittels des Fluoreskops“¹⁾ etwa die Hälfte in den ersten 6 Stunden, ein Viertel in den darauf folgenden 6 Stunden, einen Rest später feststellen. Er untersuchte auch mehrmals die Ausscheidung durch den Harn, so lange noch Fluorescenz vorhanden war, und zwar gewichtsanalytisch und fand dabei nur einen Verlust von 6—10 Proc. Hierbei bemerkte Kerner, dass ein Theil des Stoffwechselproducts in Natronlauge löslich war. Er verfuhr zur Gewinnung folgendermaassen: Der Harn wurde mit Phosphorwolframsäure und etwas Salpetersäure versetzt. Alle Niederschläge, die an einem Tag erhalten waren, wurden vereinigt, dann wurde die Phosphorwolframsäureverbindung des Alkaloids durch Barythydrat zerlegt, das Alkaloid mit Alkohol extrahirt, das alkoholische Filtrat in einer Platinsehale eingedampft, der Rückstand getrocknet und gewogen, eingeäschert und die kleine Menge anorganischer Stoffe von dem Gewicht der gesamten Substanz abgezogen. Ein anderer Theil der nach dem Eindampfen des alkoholischen Filtrats erhaltenen Substanz wurde in Wasser gelöst, hierauf mit Natronlauge gefällt. Dabei fand Kerner, „dass ein grosser Theil des Alkaloides in die amorphe Modification übergegangen war“. Der durch Natronlauge erhaltene Niederschlag wurde abfiltrirt, das Filtrat mit überschüssiger Schwefelsäure versetzt, worauf ein krystallinischer und geschmackloser Körper ausfiel, der in Natronlauge löslich und aus dieser Lösung durch Kohlensäure fällbar war, sich in kochendem Wasser und kochendem

1) Pflüger's Archiv. 2. Jahrgang. S. 235. 1869.

Alkohol löste und beim Erkalten der Lösung auskrystallisirte. Von der Hauptmenge des gefundenen Stoffwechselproductes, dem durch Alkalien fällbaren Theil nimmt Kerner also an, dass es die amorphe Modification des Chinins gewesen sei. Hiermit und mit dem durch Säuren fällbaren Körper scheint er die Chininreaction nicht angesetzt zu haben, da er sie bei den Eigenschaften nicht anführt. Der Autor glaubt, dass „Chinin nur zum geringsten Theil eine tiefer gehende Veränderung erleidet“. Er hält es für möglich, dass im Fieber mehr Chinin und in weiter gehender Weise verändert werde.

Der durch Schwefelsäure erhaltene krystallinische Körper war stickstoffhaltig. Weil er davon nur sehr wenig erhielt, beschloss Kerner den Stoffwechsel gewissermaassen nachzuahmen, indem er übermangansaures Kalium auf das Chinin einwirken liess. Er stellte so einen krystallinischen Körper her, der keinen bitteren Geschmack hatte, sehr wenig in kaltem Wasser und kaltem Alkohol löslich war, keine neutralen Salze bildete, in Aetznatron löslich war und durch Kohlensäure ausgefällt wurde. Namentlich wegen letzterer Eigenschaft und wegen der Krystallform glaubt Kerner, dass das Stoffwechselproduct und der künstlich hergestellte Körper identisch seien. Er nannte denselben Dihydroxylechinin und fand für ihn die Formel: $C_{20}H_{26}N_2O_4$, also die Chininformel vermehrt um H_2O und O .

Dihydroxylechinin ist nach Scleraup¹⁾ identisch mit dem von ihm dargestellten Chitenin. Scleraup benutzte ebenfalls Kaliumpermanganat zur Darstellung. Die Identität schliesst er aus der nahen Uebereinstimmung seiner Procentzahlen mit denen Kerner's. Mit seinem künstlich hergestellten Dihydroxylechinin wiederholte Kerner im Wesentlichen die Versuche, die Binz mit Chinin angestellt hatte, und fand, dass es gegen Fäulnisfermente, in Bezug auf die Verhinderung von Oxydationen u. s. w. wirkungslos sei.

Binz²⁾ spricht in einer Arbeit über die Ursache der oft beobachteten geringen oder ausbleibenden Chininwirkung. Als solche Ursachen führt er an: die Anwendung des neutralen schwefelsauren Salzes, das schwer löslich und schwer resorbirbar ist, und die rasche Ueberführung des Chinins in das gänzlich wirkungslose Dihydroxylechinin Kerner's. Er citirt Liebermeister³⁾, der auf Grund seiner

1) „Ueber das Chinin“. Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 199. S. 350. 1879.

2) „Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol.“ Virchow's Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin Bd. LI. S. 23 und 24. 1870.

3) Archiv für klinische Medicin von Ziemssen und Zenker Bd. III. S. 42.

Erfahrungen mittheilt, dass bei sinkender Temperatur „grössere Oportunität“ für die Chininwirkung besteht als bei steigender, und findet die Erklärung hierfür darin, dass zur Zeit lebhaftester Verbrennungsvorgänge auch das Chinin in grosser Menge und rasch durch Oxydation in das Dihydroxylehinin Kerner's übergeführt werde.

Porak berichtet, wie Runge (l. c.) mittheilt, dass Chininsulfat, wenn es in einer Gabe von 1,0 g der Mutter gegeben wurde, nach 1½ Stunden im Harn des neugeborenen Kindes nachgewiesen werden konnte. Runge hatte schon 1877 an hiesiger Frauenklinik ähnliche Versuche angestellt und damals schädliche Wirkungen des Chinins auf das Kind nicht beobachtet. Porak dagegen gab an, dass bei solchen Kindern viel häufiger Meconiumabgang unter der Geburt, stärkerer Gewichtsverlust in den ersten Tagen nach der Geburt, viel häufiger Icterus und Tod an Durchfall beobachtet werde als bei anderen Kindern.

Durch diese Beobachtungen Porak's wurde Runge angeregt, seine früheren Arbeiten über diesen Gegenstand wieder aufzunehmen, und fand, dass Meconiumabgang während und starker Gewichtsverlust in der ersten Zeit nach der Geburt in der That häufiger stattfinden, als es sonst der Fall ist.

Im Anschluss an die Beobachtung Kerner's über die Wirkungslosigkeit seines Dihydroxylehinins, d. h. des künstlichen Oxydationsproductes, auf den thierischen Organismus ist eine Arbeit von Fuchs¹⁾ von Interesse, die sich mit der pharmakologischen Wirkung desoxydirter Chinabasen beschäftigt. Der Verfasser kommt in sehr zahlreichen Experimenten zu dem Schluss, „dass die Desoxydirung die giftige Wirkung der Chinabasen auf einzellige Organismen und Wirbelthiere erhöht“.

Zu meinen Versuchen verwandte ich Hunde, denen das Chinin sowohl durch den Magen, als auch subcutan beigebracht wurde. Die Thiere erhielten Morgens und Nachmittags Anfangs je eine Gelatine kapsel mit 0,25 g salzsaurem Chinin mit Fleisch, nach einiger Zeit jedesmal zwei Kapseln, also 0,5 g auf einmal. Es wurde auch ein Versuch mit der subcutanen Injection gemacht und 0,25 bis 0,5 g salzsaures Chinin auf einmal injicirt. Um in einem möglichst kleinen Volumen Flüssigkeit möglichst grosse Mengen Chinin einspritzen zu können, säuerte ich entweder schwach an und erwärmte ein wenig, oder ich setzte Harnstoff zu, der bekanntlich die

1) „Ueber den Einfluss der Desoxydirung auf die Wirkung der Chinabasen.“ Inaug.-Dissert. München 1899.

Löslichkeit des Chinins sehr erhöht. Während aber das betreffende Thier sich gegen die innerliche Verabreichung grosser Chiningaben (viele Wochen lang täglich 1,0 g) äusserst tolerant erwies, bekam es nach den subcutanen Einspritzungen sehr grosse Abscesse, die zwar in 1—2 Wochen spontan heilten, aber doch von dieser Art der Application Abstand nehmen liessen. Oeffters trat bei anderen Thieren sowohl nach Darreichung per os wie bei der subcutanen Injection Erbrechen ein. Auch Verdauungsstörungen wurden oft beobachtet, und manche Thiere konnten das Chinin auch in kleinen Dosen dauernd nicht vertragen.

Für die Untersuchung des Harns auf Chinin oder seine Abkömmlinge versuchte ich zunächst die Phosphorwolframsäure anzuwenden, indem ich den Harn zuerst mit Bleiessig ausfällte und das durch Schwefelsäure entbleite Filtrat mit Phosphorwolframsäure versetzte. Aus dem Niederschlag erhielt ich durch Zerlegen desselben mit Barythydrat eine reichliche braun gefärbte Masse, die bei näherer Untersuchung, wie dies schon Kerner und Andere hervorhoben, zum grossen Theil aus Ammoniak, Kreatinin und anderen „physiologischen Basen“ (Kerner) bestand. Aus diesem Gemenge wurde durch Zusatz von Wasser und Natriumcarbonat und Ausschütteln mit Aether ein Stoffwechselproduct isolirt, das in Wasser ziemlich, sehr leicht in Alkohol löslich war. Spätere Beobachtungen ergaben, dass die Löslichkeit in Wasser in höherem Grade nur besteht, wenn der Körper aus einer Lösung seiner Salze mit Alkali frisch gefällt ist, dass aber bei längerem Stehen diese Löslichkeit sehr vermindert wird. Ausser dem genannten basischen Körper fand sich in geringer Menge noch ein anderer, der in Aetz- und kohlensauren Alkalien leicht löslich war, aus einer Lösung in Kalilauge durch Säuren, selbst durch Kohlensäure, durch diese aber erst nach längerem Stehen ausgefällt wurde. Dieser Körper war stickstoffhaltig. Hierzu muss aber eine Beobachtung von His¹⁾ angeführt werden, der nach Stoffwechselproducten des Pyridins suchend bei der Herstellung des Platinsalzes seines Methyl-Pyridylammoniumhydroxyds bemerkte, dass eine amorphe Substanz mitgerissen worden war, die sich als platinfrei erwies, in Kalilauge löslich war und durch Säuren ausfiel. Diese Substanz finde sich nach seiner Angabe in jedem normalen Hundeharn und stamme daher jedenfalls nicht vom Pyridin her. Wahrscheinlich ist der von mir isolirte saure Körper identisch mit dieser Substanz. Das Ausschüttelungsverfahren,

1) „Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins“. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXII. S. 253. 1887.

welches schliesslich zur Gewinnung des basischen wie des sauren Körpers geführt hatte, wurde dann von mir ausschliesslich zur Isolirung der Stoffwechselproducte des Chinins verwandt. Zur Gewinnung des sauren Körpers wurde bei saurer Reaction des Harns statt bei alkalischer ausgeschüttelt.

Der durch Behandlung des Harns mit Bleiessig erhaltene Niederschlag wurde auch sorgfältig untersucht. Er wurde in Wasser vertheilt, mit Schwefelsäure versetzt, bis keine Fällung mehr stattfand, hierauf abfiltrirt, die überschüssige Schwefelsäure durch Bleioxyd und das Blei dann mit Schwefelwasserstoff entfernt, das Filtrat hiervon eingeeengt. Nach dem Einengen gab Ammoniak eine Fällung, ebenso Kaliumquecksilberjodid. Der durch Ammoniak erhaltene Niederschlag wurde in Alkohol soweit als möglich gelöst, der Rückstand des abgedampften Alkohols in angesäuertem Wasser aufgenommen. Kaliumquecksilberjodid gab in dieser Lösung eine geringe Fällung. Da sich herausstellte, dass die Fällung mit Ammoniak unvollständig war, so erschien es vortheilhafter, den ausgewaschenen Bleiniederschlag mit kochendem Alkohol zu behandeln und den Rückstand von der eingedampften alkoholischen Lösung mit Aether auszuschütteln. Wegen der geringen Menge der gewonnenen Substanz versuchte ich ein anderes Fällungsmittel: das Kaliumquecksilberjodid. Der Harn wurde wieder mit Bleiessig behandelt, entbleit, bei neutraler Reaction eingeeengt und mit Kaliumquecksilberjodid ausgefällt. Der Niederschlag wurde durch Silberoxyd zerlegt, in das Filtrat hiervon Schwefelwasserstoff bei neutraler Reaction eingeleitet und das Filtrat vom Schwefelsilber eingedampft. Aber auch bei dieser Methode ergaben sich Verluste. Dieselben werden namentlich durch die Fällung mit Bleiessig verursacht.

Die Methoden der Isolirung eines Alkaloids durch Ausschütteln desselben mittelst eines Lösungsmittels scheinen mir vor den Fällungsmethoden den Vorzug zu verdienen und zwar namentlich was die Reinheit der isolirten Substanz betrifft. Ein solches Lösungsmittel für beide gefundenen Körper ist der Essigester und der Aethyl-ester. Zur Verringerung der Verluste setzt man dem eingeeengten Harn nur so viel Bleiessig zu, als nöthig ist, damit das entbleite Filtrat sich beim Ausschütteln gut vom Aether trennt, und schüttelt mit Aether aus, nachdem man mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht hat.

Als die beste Methode erwies sich mir, den eingedampften Harn mit Alkohol zu extrahiren, den Rückstand des eingedampften Alkohols in alkalisches Wasser zu vertheilen und mit Aether auszuschütteln.

Beim Einengen des Harns trat regelmässig eine Dunkelfärbung desselben ein. In freiem Zustand war das basische Stoffwechselproduct grünlich gefärbt. Das neutrale schwefelsaure Salz war ebenfalls grün, das saure salzsaure dagegen gelblich. Der saure Körper hatte braune Farbe. Er bildete mit Natronlauge ein neutrales Salz. Das basische Product war etwas in alkalisch reagirendem Wasser löslich, leicht dagegen in verdünnten Säuren. Diese sauren wie die neutralen Salze dissociirten, wenn ihre Lösungen zum Entfärben mit Thierkohle geschüttelt wurden. Zur Reinigung der Base benutzte ich die bereits erwähnte Löslichkeit derselben in Wasser unmittelbar nach ihrer Fällung aus der sauren Lösung durch Alkalien. Ich löste die Base in einer grossen Menge angesäuerten Wassers und machte mit kohlensaurem Natrium alkalisch. Dann fiel nur ein kleiner Theil aus. Er wurde sammt den unlöslichen Verunreinigungen abfiltrirt und das Filtrat sofort mit Aether ausgeschüttelt. So erhielt ich die Base in ziemlich reinem Zustand, so dass sie aus einer Mischung von Alkohol und Wasser zur Krystallisation gebracht werden konnte. Aber die Ausbeute an Krystallen war gering, da meist nur amorphe Ausscheidungen erhalten wurden. Es waren theils einzelne langgestreckte Krystallnadeln, theils halbmondförmige Filzwerke von solchen. Der Schmelzpunkt der noch unreinen Krystalle des basischen Productes lag zwischen 183° bis 202° . Die Krystalle begannen bei 183° zu schmelzen und waren vollkommen geschmolzen bei 202° . Da die Krystalle, wie gesagt, nicht rein waren, lag der wirkliche Schmelzpunkt noch höher und die Verschiedenheit von demjenigen des Chinins war noch grösser: nach Beilstein, „Handbuch der organischen Chemie“, 3. Auflage, hat das krystallinische Hydrat des Chinins einen Schmelzpunkt von 57° , das entwässerte amorphe Chinin einen solchen von $172,8^{\circ}$. Der saure Körper krystallisirte aus wässrigen Alkohol nicht, sondern schied sich amorph ab. Die Chininreaction mit Brom und Ammoniak gaben beide Körper nicht. Deutlich bitteren Geschmack hatte nur das basische Product. Wegen der schlechten Krystallisirbarkeit wurde von dem basischen Stoffwechselproduct das Doppelsalz mit Platinechlorid hergestellt und zu den Analysen benutzt.

Ausser dem Harn wurden auch die Fäces untersucht und zwar von zwei Tagen, in denen zusammen 1,0 g salzsaures Chinin gegeben waren. Sie wurden mit angesäuertem Wasser extrahirt und das Filtrat mit Ammoniak ausgefällt. Der Niederschlag wurde mit Alkohol behandelt. Der Rückstand des alkoholischen Filtrats gab aber keine deutliche Fällung mit Kaliumquecksilberjodid.

Eine pharmakologische Wirksamkeit kommt nur dem basischen Körper zu. Derselbe wirkt beim Frosch ähnlich dem Chinin, namentlich tritt die Herzlähmung stark in den Vordergrund.

Im Verlauf dieser Arbeit fiel mir die im Verhältniss zur eingegebenen Chininmenge geringe Menge der gefundenen vom Chinin abstammenden Producte auf. Da andere Producte trotz der sorgfältigsten Untersuchung nicht nachgewiesen werden konnten, war es sicher, dass der grösste Theil des Chinins im Organismus zerstört war. Um dies festzustellen, suchte ich die Menge des im Harn ausgeschiedenen basischen Products zu bestimmen. Da der saure Körper nach der oben citirten Arbeit von His ein normaler Bestandtheil des Hundeharns ist, wurde er nicht berücksichtigt. Ich verfuhr in folgender Weise: den Harn von 3 Tagen, an denen 1,5 g salzsaures Chinin verfüttert worden waren, fällte ich vollkommen mit Bleiessig aus, kochte den ausgewaschenen Bleiniederschlag mit Alkohol aus, vertheilte den Rückstand nach dem Abdampfen des Alkohols in alkalisch gemachtes Wasser und schüttelte ihn mit Aether aus. Das Filtrat von dem Bleiniederschlag neutralisirte ich nach Entbleien durch Schwefelsäure, engte es ein, säuerte an und fällte mit Kaliumquecksilberjodid. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Silberoxyd zerlegt, in das neutralisirte Filtrat hiervon Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Niederschlag von Schwefelsilber abfiltrirt. Alle Filter wurden mit kochendem Alkohol ausgezogen und alle gewonnenen Mengen in alkalisch gemachtes Wasser vertheilt und dieses so lange mit Aether ausgeschüttelt, bis eine angesäuerte Probe mit Kaliumquecksilberjodid keine deutliche Reaction mehr gab. Ich erhielt nach Fütterung von 1,3623 g Chinin 0,1946 g der Base oder 14,28 Proc. des eingegebenen Chinins (in freiem Zustand berechnet). Der Rest von etwa 86 Proc. war demnach im Organismus zerstört.

Nun erhob sich die Frage, die auch in praktischer Hinsicht von Wichtigkeit ist, ob der Organismus des Hundes das Chinin von Anfang der Fütterung an in so weitgehendem Maasse zu zerstören vermag, oder ob diese Fähigkeit, wie nach Einverleibung von Morphin¹⁾ erst allmählich zu dem bedeutenden Grade gesteigert wird, dass nur $\frac{1}{7}$ des zugeführten Chinins der völligen Zerstörung entgeht.

Zur Entscheidung dieser Frage führte ich zwei Doppelversuche an 4 Hunden in folgender Weise aus. Auch hier beziehen sich die Procentzahlen auf freies Chinin. Zwei Hunde, von denen der eine

1) Faust, „Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin“. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLIV. 1900.

schon ungefähr einen Monat täglich mit 0,4541 g Chinin gefüttert worden war, der andere aber noch kein Chinin erhalten hatte, bekamen an drei Tagen täglich Morgens und Nachmittags jedesmal 0,227 g Chinin, also jeder in den drei Tagen 1,3623 g. Der Harn wurde stark eingeeengt, mit der gleichen Menge Bleiessig versetzt, die sich als ausreichend erwiesen hatte, der Bleiessigniederschlag mit Alkohol gekocht, der Rückstand des verdampften Alkohols mit dem Filtrat vereinigt und mit Aether ausgeschüttelt. Der durch Schütteln mit Wasser gewaschene Aether wurde in gewogenen Schalen abgedampft. Es wurde erhalten von dem schon vorher mit Chinin gefütterten Hunde 0,1895 g des basischen Körpers, also 13,91 Proc. der verfütterten Chininmenge. Der Harn des anderen Hundes gab 0,1759 g der Substanz = 12,91 Proc. des eingegebenen Chinins.

In dem zweiten Versuche, der in derselben Weise und mit den gleichen Chininmengen ausgeführt wurde, schied der vorher schon mit Chinin gefütterte Hund 0,1577 g des basischen Körpers aus, was 11,57 Proc. der verfütterten Chininmenge beträgt.

Von dem anderen Hunde wurden erhalten 0,1981 g Substanz = 14,54 Proc. der zugeführten Chininmenge.

Diese Versuche beweisen, dass der Organismus der Hunde das Chininmolecul bis auf 12—14 Proc. von Anfang an zu zerstören vermag, dass also eine Gewöhnung in dem Sinne, wie nach Morphin, zur Zerstörung des Chinins nicht erforderlich ist.

Um über die Natur des basischen Stoffwechselproductes ins Klare zu kommen, wurde die Platinechloridverbindung desselben der Analyse unterworfen. Die Darstellung geschah in der Weise, dass die Lösung der salzsauren Base erst mit wenig wässrigem Platinechlorid versetzt, der entstandene geringe Niederschlag abfiltrirt und das Filtrat dann weiter mit Platinechlorid ausgefällt wurde. Die getrocknete Verbindung bildete ein gelbes, lockeres, amorphes Pulver. Es wurden davon zwei verschiedene Präparate analysirt, doch verunglückten bei dem einen beide Kohlenstoffbestimmungen. Erhalten wurden: 3,58 Proc. H, 3,16 Proc. N, 25,75 Proc. Pt und 28,25 Proc. Cl. In der einen Bestimmung wurden trotz des wahrscheinlichen Verlustes 32,62 Proc. C gefunden. Berechnet man aus dieser Zahl die Atomverhältnisse, so ergibt sich, dass in der Verbindung auf N₂ wenigstens C 24 enthalten sind, die Verbindung also kohlenstoffreicher als das Chinin ist.

Das zweite Präparat gab folgende Analysenzahlen. Der Stickstoff wurde dabei nach Dumas bestimmt.

	Mittel
C — 35,81 — 35,60 — 35,70	
H — 3,45 — 3,44 — 3,44	
N — 2,91 — — — 2,91	
Pt — 25,37 — — — 25,37	
Cl — 26,19 — 26,39 — 26,29.	

Aus diesen Zahlen lässt sich annähernd folgende Formel ableiten:

	berechnet:	gefunden:
C — 35,93 — 35,70		
H — 3,12 — 3,44		
N — 3,64 — 2,91		
Pt — 25,36 — 25,37		
Cl — 27,73 — 26,29.		

Dass etwas weniger Chlor gefunden wurde, ist ohne Bedeutung. Beim Auswaschen solcher Verbindungen geht leicht etwas Chlor durch Dissociation verloren. Der ganze Verlust entspricht überhaupt nur 0,3 Molecül. Dagegen lässt es sich nicht beurtheilen, ob die 0,4 Molecülen entsprechende Stickstoffdifferenz ebenfalls nur eine zufällige ist. Wenn dies nicht der Fall ist, so müsste man ein Gemenge annehmen, in welchem ein Theil nur ein Atom N enthält. Sicher ist aber, dass die Verbindung, mag sie nun ein einfacher Körper oder ein Gemenge sein, kohlenstoffreicher als das Chinin ist. Es ist hierbei an eine Alkylierung zu denken, wie sie His in der citirten Arbeit als Methylierung des Pyridins nachgewiesen hat. Dabei erscheint gleichzeitig die Anzahl der Wasserstoffatome, wahrscheinlich durch Oxydation, vermindert. Jedenfalls darf man annehmen, dass es sich nicht um ein Spaltungs- sondern um ein Umwandlungsproduct des Chinins handelt. Weitere Untersuchungen, die allerdings nicht ohne grossen Zeitaufwand ausgeführt werden können, müssen endgültig über die Frage Aufschluss geben, wie der Abbau des Chininmolecüls im Organismus sich gestaltet, namentlich ob hier eine Analogie mit dem Pyridin besteht, welches in die Methylammoniumverbindung übergeführt wird, die dann leicht zersetzlich ist.

Kurz zusammengefasst sind die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchung folgende:

1. das Chinin wird bis auf 12 — 14 Proc. im Organismus des Hundes vollständig zerstört. Diese Zerstörung ist zu Anfang der Chininfütterung nicht geringer, wie später nach vier Wochen dauernder Einverleibung des Alkaloides.

2. Der unzerstört gebliebene Rest von 12—14 Proc. tritt im Harn in Form eines basischen Umwandlungsproductes des Chinins auf, das aus dem Letzteren in der Weise entstanden zu sein scheint, dass gleichzeitig eine Alkylierung und eine Oxydation des Chininmolecöls ohne Sauerstoffeintritt stattgefunden hat.

3. In praktischer Hinsicht ergibt sich aus dieser umfassenden Zerstörung des Chinins im Organismus als Regel für die Anwendung desselben in Krankheiten, dass immer möglichst maximale Gaben angewendet werden sollen, da bei kleinen Gaben die Gefahr besteht, dass das resorbierte Chinin zu rasch zersetzt wird, um die Anhäufung einer wirksamen Quantität im Organismus zu gestatten. Es ergeben sich daraus auch die Vortheile einer subcutanen Injection des Chinins, wenn seine Eigenschaften diese Applicationsweise besser als bisher gestatteten.