

I. Einleitung.

Zu den Arzneimitteln, welche gegenwärtig das Interesse der Aerzte und Pharmakologen in Anspruch nehmen, gehören besonders jene Arzneikörper, welche die Körpertemperatur des fiebernden Organismus herabsetzen, d. h. eine antipyretische Wirkung entfalten. Eine Reihe der uns geläufigsten Antipyretica, so das Antipyrin, Thallin, Salol, rufen neben der die Temperatur herabsetzenden Wirkung ebenfalls eine Verlangsamung der Herzcontractionen hervor. In grossen, toxischen Gaben erweisen sie sich in ihrer Einwirkung auf den Herzmuskel als Protoplasmagifte, d. h. sie führen zu Lähmung desselben und zwar zu Stillstand des Herzens in Diastole.

Der Schädigung des Herzmuskels geht fast bei allen, den Körpern der aromatischen Reihe angehörenden Antipyreticis eine kürzer oder länger dauernde Erregung der Nervencentren voraus. Es äussert sich dieselbe zunächst als eine rasch vorübergehende Steigerung des Blutdruckes, bei der experimentellen Anwendung dieser Arzneisubstanzen bei Kaltblütern zum Theil in Hervorrufung von klonischen und tonischen Muskelkrämpfen. Der Reizung der Nervencentren folgt bei den erwähnten toxischen Gaben regelmässig die Lähmung und zwar zunächst der Centren der Circulation und Respiration nach.

Dem von Seite der technischen Chemie sehr wesentlich unterstützten Bestreben der Pharmakologen „Antipyretica auf-

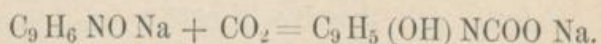
zufinden, welche bei promptem antipyretischem Effect eine möglichst lange Dauer desselben, dagegen eine möglichst geringe und nur bei sehr grossen Gaben eintretende, giftige Einwirkung in dem oben genannten Sinne entfalten,“ verdanken wir in neuester Zeit ebenfalls die Darstellung zweier Körper, welche mit dem Thallin in chemischer Verwandtschaft stehen: der Tetrahydrooxychinolincarbonsäure und der Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure.

Ueber die Darstellungsweise und das chemische Verhalten dieser zwei Säuren entnehme ich aus *Demme*: „Zur Kenntniss der pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure“ [Therapeutische Monatshefte 1888] folgendes:

Schmitt und *Engelmann* [Berliner chemische Berichte; Band 20. Seite 1217] stellten die Orthooxychinolincarbonsäure zuerst dar und zwar durch Erhitzen von Orthooxychinolinnatrium mit flüssiger Kohlensäure.

Die Procedur war folgende:

Zuerst wurde das Oxychinolin $C_9H_6(OH)N$ in seine Natronverbindung übergeführt, indem in einer alkoholischen Natronlauge von bestimmtem Gehalt die äquivalente Menge von Oxychinolin aufgelöst und dann auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft wurde. Das trockene Salz wurde nun in einem Autoclaven mit einem Ueberschuss von flüssiger Kohlensäure 7—8 Stunden auf 140° — 150° erhitzt und es vollzog sich die Umwandlung des Oxychinolinnatriums in das oxychinolincarbonsaure Natrium nach der Gleichung:



Ein Molekül Oxychinolinnatrium bindet genau ein Molekül Kohlensäure. —

Um nun die reine Oxychinolincarbonsäure zu erhalten wird das Natronsalz in verdünnte Salzsäure eingetragen und durch Erwärmen gelöst; beim Erkalten krystallisirt die salzsaure Verbindung aus. Durch einmaliges Umkrystallisiren aus heisser, verdünnter Salzsäure erhält man das Chlorhydrat der Oxychinolincarbonsäure vollkommen rein. —

Wird das abfiltrirte Salz mit reinem Wasser angerührt, so bleibt, nachdem sich die Salzsäure abgespalten hat, die freie Säure als krystallinisch gelbe Masse im Wasser suspendirt.

Die Oxychinolincarbonsäure bindet mit Leichtigkeit 4 Atome Wasserstoff und wird zur Tetrahydrooxychinolincarbonsäure: Zu diesem Zweck kocht man das Oxychinolincarbonsäure-Chlorhydrat mit Zinn und Salzsäure; beim Erkalten der Flüssigkeit fällt sofort das Tetrahydrooxychinolincarbonsäure Chlorhydrat aus. Zersetzt man nun diese wässerige Lösung des Tetrahydrooxychinolincarbonsäure-Chlorhydrats mit Natriumcarbonat, so fällt die freie Tetrahydrooxychinolincarbonsäure $C_9H_9(OH)(CO_2H)N$ aus.

Die Tetrahydrooxychinolincarbonsäure wurde weiter in die Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure übergeführt. Die hydrirte Säure wurde mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung im geschlossenen Rohr auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten krystallisirt das Jodhydrat aus; durch Umkrystallisiren aus Methylalkohol wird es als weisse Krystallmasse erhalten. Versetzt man nun die wässerige Lösung des Jodhydrats mit einer concentrirten Lösung von essigsäurem Natrium, so fällt nach kurzer Zeit die Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure aus $C_9H_8(OCH_3)(CO_2H)N$.

Eine isomere Verbindung erhielten *Lippmann* und *Fleissner* [Berliner chemische Berichte, Band 19, Seite 2467 und Monatshefte für Chemie 1887 Seite 311 (Juniheft)] durch Kochen einer alkoholischen Kalilösung mit Orthooxychinolin und Tetrachlorkohlenstoff. Auch sie erhielten bei Behandlung der Orthooxychinolincarbonsäure $C_9H_5N(OH)(CO_2H)$ mit nascirendem Wasserstoff die Tetrahydrooxychinolincarbonsäure $C_{10}H_{11}NO_3$.

Die Hydrosäure schmilzt unter Zersetzung bei $265^\circ C$. Sie ist in Wasser und Alkohol schwer löslich, löst sich dagegen gar nicht in Aether, Chloroform und Benzol. Die wässerige Lösung zeigt eine deutliche saure Reaction. Mit Mineralsäuren gibt die Hydrosäure in Wasser lösliche Salze; dasselbe gilt auch von der schön krystallisirenden Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure. —

Sowohl die Tetrahydrooxychinolincarbonsäure als die Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure wurden von meinem verehrten Lehrer Herr Prof. Dr. *Demme* auf ihr pharmakologisches und therapeutisches Verhalten geprüft und es war Herr Prof. *Demme* so gütig mir die Untersuchung der Einwirkung der Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure auf das Froschherz als Dissertationsarbeit zu überlassen. Ich spreche ihm hier für seine bereitwillige Hülfe und Unterstützung bei meiner Arbeit meinen tiefgefühlten Dank aus.

Es folgen hier zunächst die Protokolle der einzelnen mit dieser Säure angestellten Versuche. — Der schweren Löslichkeit dieser Säure wegen wurden unsere Versuche mit ihrer weit leichter löslichen Natronverbindung ausgeführt. —

Es sei hier noch mitgetheilt, dass Herr *Prof. Demme* in Uebereinstimmung mit Herrn *Prof. v. Nencki* die Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure mit der weit handlicheren Bezeichnung „Rubrochinolin“ belegt hat. Es bezieht sich diess auf die schön dunkelrothe Färbung, welche eine wässrige Lösung dieses Körpers bei Behandlung mit Liquor Ferri sesquichlorati erleidet. Wir bedienen uns jedoch hier im weiteren Verlaufe der Arbeit noch der ursprünglichen weitläufigeren chemischen Bezeichnung.