V. Ueber die Wirkungsweise saurer Anti-febrin- und Phenacetinderivate.

Von Dr. Hans Aronson,

Assistenzarzt am Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Kinder-Krankenhaus.

Vor einigen Jahren machte Ehrlich¹⁾ gelegentlich seiner Studien über die Vertheilungsgesetze der Farbkörper im Organismus darauf aufmerksam, dass die Verwandtschaft, die gewisse Stoffe zum Centralnervensystem haben, verschwindet, wenn in das Molecül derselben eine oder mehrere Sulfogruppen eintreten. So findet man z. B. das Gehirn ziemlich stark gelb nach venöser Infusion von Alizarinnatrium, während dasselbe von alizarinsulfosaurem Natrium keine Spur aufnimmt. Da die fieberherabsetzende Wirkung der modernen Antipyretica nach übereinstimmender Annahme fast sämtlicher Autoren auf einer Beeinflussung der nervösen Centra beruht, so ist es vom Standpunkte dieser experimentellen Erfahrungen aus wichtig, Stoffe zu prüfen, die durch Einführung saurer Gruppen in das Molecül der Fiebermittel entstanden sind.

Es ist nicht auffallend zu beobachten, dass die Darstellung und Prüfung solcher Körper weniger von medicinischer Seite inaugurirt wurde, als dass dieselbe von Seiten der chemischen Industrie ausging. Für den Chemiker musste die Darstellung derselben lohnend und verlockend erscheinen, weil dieselben meist ziemlich leicht löslich in Wasser sind und daher vom rein chemischen Standpunkte aus wirksamer sein mussten als das Acetanilid und das Phenacetin. Man glaubte, auf diese Weise auch den neueren billigen Fiebermitteln diese werthvolle, von den jetzt allgemein gebrauchten Körpern nur dem Antipyrin zukommende Eigenschaft geben zu können.

Bald zeigten sich die durch Sulfonirung gewonnenen Stoffe unwirksam; dies war auf Grund der eingangs erwähnten experimentellen Forschungen nicht anders zu erwarten, und bildet diese Thatsache eine schöne Bestätigung jener Theorie über die Wirkung der Fiebermittel. Es war nun möglich, dass schwächere Säurereste die antipyretischen Eigenschaften intact liessen. So sind denn eine Reihe von Stoffen untersucht worden, die die Carboxylgruppe (COOH) im Molecül enthalten. Liebreich²⁾ prüfte die Acetylamidosalicylsäure, welche sich als völlig unwirksam herausstellte, obgleich man erwarten könnte, dass durch das Zusammenwirken zweier antithermischer Gruppen (Salicylsäure, Antifebrin) eine gesteigerte Wirkung erzielt würde. Ebenso wenig hat die Aethylverbindung dieses Körpers fieberherabsetzende Eigenschaften, ein Stoff, der, wie aus folgender Formel

erhält, einer Carboxylverbindung des Phenacetins entspricht.

Bei diesen Körpern ist das Carboxyl in den Benzolrest eingeführt.

Nachdem die Versuche, auf diese Weise zu leichter löslichen Derivaten zu kommen, vergebens gewesen waren, konnte man vielleicht dadurch zum Ziel gelangen, wenn man die salzbildende saure Gruppe durch Vermittelung der Amidogruppe in das Molecül einführte. Von diesen Körpern war eher eine antithermische Wirkung zu hoffen, da auch jene experimentellen Untersuchungen über die Einführung der Sulfogruppe sich nur auf Körper bezog, bei denen die Sulfonirung im Benzolkern stattgefunden hatte. Von der oben erwähnten Gattung von Körpern ist bisher nur einer geprüft worden, die Acetanilidoessigsäure durch Penzoldt³⁾. Dieselbe entspricht der Formel

und stellt also ein Glykocoll dar, bei dem ein H-Atom der Amidogruppe durch Benzol, ein anderes durch Acetyl ersetzt ist, resp. ein Antifebrin, das statt des H-Atomes im Amidoreste die Essigsäuregruppe enthält. Die von Penzoldt constatirte Unbrauchbarkeit dieses Körpers als Febrifugum würde vielleicht auch dadurch erklärt werden, dass die wirksame Gruppe $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$ — nicht mehr unverändert erhalten war, und man durch andere Erfahrungen weiss,

¹⁾ Therapeut. Monatshefte 1887, p. 88.

²⁾ Therapeut. Monatshefte 1888, p. 557.

³⁾ Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmacologie Bd. 26, p. 310.

dass z. B. auch die Einführung von Methyl in den Amidorest die antipyretische Wirkung herabsetzt. (Das betreffende Methylantifebrin = Exalgin wirkt nur sehr schwach antipyretisch.)

Mir standen nun Körper zu Gebote, bei denen jene eben erwähnte Gruppe $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$ — resp. von Phenacetin

unversehrt, d. h. das Carboxyd weder an den Benzol- noch an den Amidorest geknüpft war. Solche Stoffe sind allein möglich herzustellen durch Benutzung der zweibasischen organischen Säuren. Genau untersuchte ich zuerst das Natronsalz der aus p-Phenetidin und Weinsäure entstehenden p-Aethoxytartronsäure¹⁾

Dasselbe stellt ein schneeweißes, fast geschmackloses Pulver dar, welches sich in ca. 12 Theilen Wasser leicht löst.

Bevor ich an die Anwendung des Präparates beim Menschen ging, machte ich eingehende Thierversuche²⁾, und zwar verfütterte ich den Körper nach der Ehrlich'schen³⁾ Methode bei weissen Mäusen. Die Thiere erhielten ausschliesslich Thiele'sche Albert-Cakes zu fressen (Gewicht des einzelnen Cake 6,7—7,0 g), die zerrieben und mit gewogenen Mengen des zu untersuchenden Körpers gemischt mit 2,5 ccm Wasser zu einem Teig geknetet wurden. Diesen fressen die Mäuse sehr gern, und es gelingt auf diese Weise, lösliche und unlösliche Körper den Thieren einzuverleiben, und zwar in einem bestimmten Procentheil der überhaupt aufgenommenen Nahrung, eine Methode, die sich seitdem für vielfache pharmakologische Untersuchungen als ausserordentlich zweckmässig erwiesen hat.

Bei meinen Versuchen zeigte sich, dass das p-aethoxytartronsäure Natrium kein indifferenten Stoff ist. Jedoch war andererseits die Giftigkeit keine besonders grosse, indem der Gehalt der Nahrung über 2% betragen konnte, bevor deutliche Intoxicationszeichen auftraten. (Vom Phenacetin selbst wirken 0,15 g pro Cake = 2% in einigen Tagen tödtlich.) Bei grösseren Dosen 0,18—0,2 g pro Cake (= 2½—3% der Nahrung) gingen die Thiere gewöhnlich in 2—3 Tagen zu Grunde, nachdem sie zuvor sehr anämisch geworden und eine eigenthümliche Muskelnruhe und spastische Erscheinungen gezeigt hatten.

Bei allmählich von kleineren Dosen ansteigender Fütterung gelang eine beträchtliche Angewöhnung, indem eine mittelgrosse Maus erst bei einer Dosis von 0,25 g pro Cake (ca. 4% der Nahrung) starb. Einige Versuchsprotocolle dienen zur Illustration dieser That-sachen:

I. p-Aethoxytartronsäures Natrium.

14. Juni 1890: 0,25 g pro Cake.

16. Juni: Maus schwankt wie betrunken, fällt oft hin und kann sich nur schwer wieder erheben; abends agonal getödtet.

Befund: Allgemeine Anämie. Leber vergrössert, etwas verfettet.

II. Mittelgrosse Maus.

24. Juni 1890: 0,1 g. 28. Juni: 0,12 g. 2. Juli: 0,14 g.

10. Juli: abends sehr matt, grosse Schwäche.

12. Juli: 0,15 g. 14. Juli: 0,16 g. 17. Juli: 0,18 g.

19. Juli: 0,2 g. 21. Juli: 0,22 g. 24. Juli: 0,25 g.

25. Juli: Maus sehr nurnhig, dabei muskelschwach, zitternde Bewegungen.

26. Juli: früh todt vorgefunden.

Befund: Milz sehr gross, von leicht bräunlicher Farbe, Magen leer, Leber anämisch, hellbräunlich, verfettet, Nebenniere weiss, Lungen zeigen einen leicht bräunlichen Farbenton.

Diese an grössere Dosen gewöhnte und längere Zeit am Leben gebliebene Maus zeigte Erscheinungen hochgradiger Anämie, und die Blutuntersuchung ergab neben Poikilocytose und spärlichen kernhaltigen rothen Blutkörperchen eine eigenartige degenerative Veränderung des Hämoglobins der Blutscheiben, wie sie nach Verfütterung einer grossen Reihe aromatischer Körper, speciell sämtlicher Fiebermittel auftritt.

Nachdem so festgestellt war, dass die Giftigkeit unseres Körpers keine sehr beträchtliche, geringer als die des Phenacetins ist, konnte zu Versuchen an fieberhaften Kranken geschritten werden.

¹⁾ Ich erhielt den Körper durch die chemische Fabrik auf Actien vorm. Schering im Juni 1890.

²⁾ Dieselben wurden im Privatlaboratorium des Herrn Prof. Ehrlich ausgeführt. Für die gütige Erlaubniss zur Anstellung derselben bin ich Herrn Prof. Ehrlich zu vielem Dank verpflichtet.

³⁾ Neisser, Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. Inaug.-Dissertat. Berlin 1888. — Ehrlich, Studien in der Cocainreihe. Diese Wochenschrift 1890 No. 32.

Dieselben wurden mit gütiger Erlaubniss des verstorbenen Geheimraths Prof. Jakobsohn Ende Juli vergangenen Jahres auf der inneren Abtheilung des jüdischen Krankenhauses angestellt. Mehrere phthisische Patienten, die regelmässige abendliche Temperatursteigerungen zeigten, erhielten zunächst mittags 0,5 g p-aethoxytartronsäures Natrium. Es zeigte sich nach diesen Gaben, die sonst gut vertragen wurden, keine Herabsetzung der Temperatur. Einige Tage darauf erhielten sie 1 g mit dem gleichen negativen Resultat. Die Temperatur sank nicht einmal um einige Decigrade, während später nach entsprechenden Phenacetindosen deutliche Wirkung erzielt wurde. Damit war die völlige Wirkungslosigkeit des neuen Körpers als Antipyreticum entschieden, während die dem Phenacetin und vielen anderen ähnlichen Körpern zukommende Blutkörperchen schädigende Eigenschaft nach jenen experimentellen Erfahrungen nicht völlig geschwunden ist.

Dieselben negativen Resultate ergibt die Succinanilsäure:

resp. deren Salze, die von der Bernsteinsäure sich ableitet und die Antifebringruppe enthält.

Durch die Prüfung dieser Körper sind alle denkbaren Möglichkeiten der Einführung einer Carboxylgruppe in das Antifebrin- resp. Phenacetinmolecul erschöpft, und es hat sich übereinstimmend herausgestellt, dass diese so wirksamen Stoffe, wo und auf welche Weise man auch immer diese saure Gruppe einführen möge, ihre Wirkung als Fiebermittel dadurch völlig verlieren, ein Factum, das gewiss in theoretischer und pharmakologischer Hinsicht grosses Interesse bietet.

Noch auffallender ist es, dass auch die Anwesenheit anderer Säurereste — abgesehen von den salzbildenden sauren Gruppen — im Molecul genügt, um die Wirksamkeit dieser Stoffe völlig aufzuheben.

So wurde z. B. das Acetyl-p-Amidoacetophenon

untersucht. Wie obenstehende Formel zeigt, entspricht dieser Körper völlig dem Phenacetin. Er stellt wie dieses ein in der Parastellung substituirtes Antifebrin dar, welches statt der Aethoxy- (OC_2H_5) die Acetylgruppe (COCH_3) enthält. Die tödtliche Dosis dieses Stoffes ist ungefähr gleich der des Phenacetin, wie folgender Versuch zeigt:

Mittelgrosse Maus.

10. Juni: 0,15 g pro Cake.

13. Juni: nicht ganz munter.

14. Juni: morgens agonal, mittags getödtet.

Befund: Milz etwas vergrössert, leicht bräunlich. Niere makroskopisch normal, Leber klein, von dunkelbräunlicher Farbe. Lunge leicht bräunlich.

Die Blutkörperchen schädigende Eigenschaft des Körpers zeigte sich schon makroskopisch an der bräunlichen Organfärbung (Methämoglobinämie). Mikroskopisch fand sich in typischer Weise jene schon oben erwähnte Veränderung der rothen Blutkörperchen.

Die klinische Prüfung zeigte, dass dem Acetyl-p-Amidoacetophenon keine Temperatur erniedrigenden Eigenschaften zukommen.

Zum Schluss will ich nicht unterlassen darauf hinzuweisen, dass das Problem, lösliche Antipyretica aus dem Acetanilid resp. Phenacetin zu gewinnen, in neuerer Zeit auf andere Weise gelöst zu sein scheint, nämlich nicht durch Einführung saurer, sondern basischer Gruppen in das Molecul. In diese Kategorie gehört das neuerdings in den Handel gekommene und von mehreren Seiten¹⁾ als Fiebermittel und Antirheumaticum empfohlene Phenocoll. Dasselbe ist entsprechend der Formel

ein amidirtes Phenacetin und verhält sich zu diesem Körper genau so wie das Glykocoll zur Essigsäure.

Eigene Erfahrungen über die Brauchbarkeit dieses Stoffes als Antipyreticum stehen mir nicht zu Gebote. Als Antineuralgicum entfaltete es in einigen von mir beobachteten Fällen eine sichere und prompt Wirkung.

¹⁾ Hertel, Phenocollum hydrochloricum, ein neues Antipyreticum und Antirheumaticum (aus der Gerhardt'schen Klinik). Diese Wochenschrift 1891 No. 15. Herzog, Diese Wochenschrift 1891 No. 31 (aus der Riegel'schen Klinik zu Giessen).