XXIV.

(Aus dem Pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)

Ueber das pharmakologische Verhalten von Oxybenzyltanninen.

Von

Dr. med. Hermann Hildebrandt

Privatdozenten a. d. U. Halle.

Frühere Untersuchungen¹⁾ ergaben, daß bei Oxybenzylpiperidinen die Intensität der (Piperidin-) Wirkung von dem Bau des durch die Methylen-Gruppe mit dem Piperidin-Ringe verbundenen Benzolringes abhängig ist. Die stärkste Wirkung zeigten diejenigen Derivate, bei denen neben der Phenol-Hydroxyl-Gruppe entweder noch eine ortho-Stellung oder die p-Stellung oder endlich die beiden der Methylen-Gruppe benachbarten Meta-Stellungen unbesetzt waren; diese Verhältnisse werden durch folgende drei Schemas veranschaulicht. (P = Piperidin).

p-Thymotin-Pip.

o-Thymotin-Pip.

Dibromkresyl-Pip.

Diesen Verbindungen haben neuerdings K. Auwers & A. Dombrowski²⁾ folgende zwei Basen zugefügt, welche in ihrem physiologischen Verhalten Besonderheiten zeigen.

Aus sym. m-Xylenol. Aus Guayacol, Formaldehyd-Piperidin.

Bei Base „IV“ sind beide ortho-Stellungen zum Hydroxyl unbesetzt, bei Base „V“ eine ortho-Stellung unbesetzt und außerdem beide dem Methylen-piperidin benachbarten Meta-Stellungen.

1) Archiv f. exper. Pharmakol. Bd. 44 [1900] S. 278. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 43 S. 248 [1904]. 2) Annalen der Chemie Bd. 344 S. 280 [1906].

Es ergab sich hierbei das bemerkenswerte Resultat¹⁾, daß die physiologische Wirksamkeit dieser beiden Verbindungen eine erhebliche Abnahme erfahren hat gegenüber solchen Derivaten, bei denen nur eine o- oder p-Stellung oder die beiden dem Methylen-Piperidin-Reste benachbarten Meta-Stellungen unbesetzt geblieben waren.

Im Falle des Guayacol-Derivates wäre es nun von Interesse gewesen zu entscheiden, ob ein gewisser Einfluß nicht auch dem verdeckten Hydroxyl OCH_3 selbst zukomme. Cinchonin geht durch Einführung einer Methoxyl-Gruppe in das stärker wirkende Chinin über, andererseits zeigt Methoxychinolin die Wirkung des Chinolins abgeschwächt. Eine Entscheidung konnte herbeigeführt werden durch Untersuchung des Kondensationsproduktes aus o-Kresol und Piperidin, Formaldehyd; indes gelang dessen Darstellung nicht, während m- und p-Kresol sich leicht kondensieren lassen.

Später habe ich analoge Kondensationsprodukte aus Phenolen, Formaldehyd und Tannin untersucht; hier erfolgt die Kondensation leicht, wenn man in konzentrierte Salzsäure als Kondensationsmittel die alkoholische Lösung der Komponenten: Phenol, Formaldehyd, Tannin unter Umrühren einfließen läßt. Die Kondensation erfolgt auch hier in der Weise, daß je ein Kernwasserstoff des Phenols und ein Kernwasserstoff des Tannins mit dem Sauerstoff des Formaldehyd unter Bildung von Wasser austreten.

Hinsichtlich des Phenols konnte leicht nachgewiesen werden, daß der Formaldehyd in den Kern eingreift, da auch Acetyl- und Benzoyl-Thymol, sowie Anisol, Phenethol, Methyläthersalicylsäure in quantitativer Ausbeute mit Formaldehyd und Tannin reagieren. Auch beim Tannin dürfte der Formaldehyd in den Kern eingreifen; wenn wir die neuerdings von J. Dekker²⁾ für das Tannin angegebene Konstitutionsformel

zugrundelegen, so kämen drei Stellen in Betracht, an denen der Formaldehyd ins Molekül eingreifen kann. Daß er nicht in eine Hydroxyl-Gruppe des Tannins eingreift, geht daraus hervor, daß

1) Annalen der Chemie Bd. 344 S. 298 [1906].

2) Berichte d. Deutsch. Chem. Ger. Bd. 39 S. 2497 u. 3784 [1906].

Acetyl-Tannin mit Formaldehyd und Thymol sich in quantitativer Ausbeute kondensiert.

Ließ ich zunächst Brom in Eisessig auf Tannin einwirken, so entstand dann regelmäßig genau so viel Methylen-Thymyl-Verbindung als dem Eintritt von nur einem Atom Brom ins Molekül des Tannins entsprach, selbst wenn ich 8 Tage lang 6 Atome Brom auf Tannin hatte einwirken lassen. Also auch nach diesem Versuche ist der Eingriff des Formaldehyds in den Kern des Tannins nicht auszuschließen.

Im allgemeinen war die Ausbeute an Kondensationsprodukten eine durchaus gute, selbst wenn der Benzolring nur verdeckte Hydroxyle enthielt, wie im Falle des Diaethylresorcin, Nerolin (Methyläther des β Naphtol), oder auch wenn, wie im Falle der Salicylsäure neben der Hydroxyl-Gruppe eine freie Carboxyl-Gruppe am Benzolkern sich befindet. Gering

war die Ausbeute im Falle der Vanillinsäure ,

wo ja der Eingriff des Formaldehyds in m-Stellung zum Hydroxyl erfolgen müßte.

Ganz wider Erwarten reagierte Dibrombenzol (p) mit Formaldehyd und Tannin, indem in quantitativer Ausbeute ein gut zu trocknendes weißes Pulver entstand, während p-Cymol, Benzol, Toluol nicht in die Reaktion eintraten. Von Nitrodibrombenzolen¹⁾ sind sechs Stellungsisomere möglich, darunter auch das obigem Kondensationsprodukte entsprechende Nitro 2,5 — -dibrombenzol: $C_6H_3(NO_2)Br^2Br^5$.

Bei den entsprechenden Kondensationsprodukten aus der Piperidin-Reihe haben Auwers & Dombrowski²⁾ beobachtet, daß schon Natronlauge, namentlich in der Hitze, selbst in sehr geringer Konzentration, in vielen Fällen eine kräftige Spaltung einleitet. Während aber im Falle der Piperidinderivate auf diese Weise die entsprechenden Diphenylmethan-Derivate entstehen, fand ich im Falle des Dibrombenzol-Methylen-Tannin beim Destillieren mit Natronlauge direkt in der Vorlage krystallisiertes Dibrombenzol vom Sp. 89° wieder.

1) F. M. Jaeger: Z. f. Krystall. 42 Ref.: Chemie Zbl. 1907 Nr. 1. S. 27.

2) l. c. S. 284.

Bei der physiologischen Untersuchung der Kondensationsprodukte aus Phenolen, Formaldehyd und Tannin hat sich vor allem das eine ergeben, daß alle diejenigen Produkte, deren Phenolrest ein oder mehr verdeckte Hydroxyle enthalten, wie die Derivate des Guayacol, Eugenol, Nerolin, Kotoin, Anisol, Phenetol, Pyrogalloldimethyläther, Resoreindiäthyläther nicht nur keine adstringierende Wirkung entfalten, sondern im Gegenteil reizend auf den Darmkanal wirken. Schon der Geschmack dieser Produkte mit der Oxy-alkyl-Gruppe macht sich durch ein unangenehmes Brennen bemerkbar.

Der Grund dieses Verhaltens liegt im Wesen der adstringierenden Wirkung begründet, welche von der ätzenden nur graduell verschieden ist. Harnack ¹⁾ äußert sich in dieser Beziehung wie folgt: „Bei der Anwendung derartiger Adstringentien, insbesondere auf empfindlichen reizbaren Schleimhäuten ist immer Vorsicht geboten, damit nicht statt der adstringierenden Wirkung eine ätzende eintritt.“

In der Tanninreihe war ein direkter Vergleich des Guayacol-Derivates mit dem o-Kresol-Derivate durchführbar; das o-Kresol-Derivat war auch nicht völlig geschmacklos, doch erwies sich seine lokale Reizwirkung als bei weitem nicht so beträchtlich als die des Guayacol-Derivates. Immerhin war auch die adstringierende Wirkung auf den Darmkanal keine so vollkommene wie bei dem Thymol-Derivate. Diesem stand hinsichtlich der Darmwirkung auch das isomere Carvacrol-Derivat nach, bei welchem eine Vertauschung der CH_2 und C_3H_7 -Gruppe stattgefunden hat. Es sei in dieser Beziehung daran erinnert, daß auch dem Kondensationsprodukte aus Carvacrol, Formaldehyd, Piperidin²⁾ eine stärkere lokal reizende Wirkung zukommt als dem entsprechenden Thymol-Derivate.

Abgesehen von der Bedeutung der Stellung dieser Gruppen kommt aber nachweislich noch ein Moment in Betracht, das bei dieser Körperklasse in analoger Weise von Bedeutung sein könnte wie bei den Eingangs erwähnten Piperidinderivaten. Demnach müßten am stärksten adstringierend wirken: Die Derivate des Thymol, Carvacrol, o- und p-Xylenol, p-Kresol. In der Reihe des Xylenol und Kresol trifft dies nun nicht ganz zu, da die entsprechenden isomeren nicht minder stark adstringierend wirken. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Besetzung der reaktionsfähigen Stellen durch

1) Berliner klinische Wochenschr. 1899 Nr. 26.

2) Archiv f. exp. Pharmakol. Bd. 44 S. 283 [1900].

Methyl hier weniger von Einfluß ist als die Besetzung durch Isopropyl, wodurch sich auch das oben erwähnte, weniger günstige Verhalten des Carvacrol-Derivates erklären würde.

Ersetzt man in der Thymol-tannin-Verbindung die einzige reaktionsfähige Stelle im Molekül des Thymols durch Brom, so geht die adstringierende Wirkung verloren; das Freibleiben der o-Stellung zum Hydroxyl ist daher für das Zustandekommen der adstringierenden Wirkung unerlässlich. In dieser Beziehung ist also die Analogie zu dem Verhalten der entsprechenden Verbindungen der Piperidin-Reihe eine vollständige.

Die adstringierende Wirkung ist also nur bei denjenigen Derivaten erhalten, welche wie das Phenol selbst außer der OH-Gruppe keine weiteren Gruppen am Kerne tragen, oder aber an gewissen Stellen reine Alkylgruppen. Die Derivate mit α - und β Naphtol zeigen die adstringierende Wirkung in abgeschwächtem Maße entsprechend dem Verhalten der analogen Derivate des Piperidins. Außerdem wird die Intensität der adstringierenden Wirkung abgeschwächt durch den Eintritt einer Carboxyl-Gruppe an den Benzolkern, wie die Untersuchung des Derivates der Salicylsäure ergab.

Solche Verbindungen, welche ein durch Säurereste verestertes Hydroxyl enthalten, wie Acetyl-benzoyl-thymyl-methylen-tannin zeigen unveränderte adstringierende Wirkung, da ja im alkalischen Darne diese Reste durch Verseifung eliminiert werden.

Keine sicher adstringierende Wirkung zeigte das Dibrombenzol-Derivat des Tannins.

Die Oxybenzyltannine sind in kohlensaures Alkali enthaltenem Wasser zu 1% und mehr gut löslich und werden durch Mineralsäuren aus der Lösung gefällt. Wenn man gleiche Mengen Thymol-Tannin-Verbindung und kohlensaures Natrium im Mörser verreibt und allmählich Wasser zufügt, so erhält man eine Lösung, die bei einem Gehalt von 0,5% beständig ist, nicht fault, vielmehr noch deutliche fäulniswidrige Eigenschaften hat.

Trotz der leichten Löslichkeit in Alkali tritt höchstens ein kleiner Anteil der innerlich gegebenen Thymol-Tannin-Verbindung in die allgemeine Zirkulation, wie die Untersuchung des Harns lehrte.

In einem Diffusionsversuche ließ ich eine 1% Lösung in kohlensaurem Natron haltigen Wasser gegen gewöhnliches Leitungs-

wasser diffundieren; nur allmählich färbte sich das außen befindliche Wasser bräunlich. Nach mehreren Tagen wurde der Versuch unterbrochen, und die Außenflüssigkeit auf das Produkt verarbeitet. Sie gab auf Zusatz von Salzsäure nur eine minimale Trübung; es gelang nicht, hinein diffundiertes Produkt in Substanz daraus darzustellen. Das Resultat dieses Versuches stimmt mit der am Tier festgestellten schweren Resorbierbarkeit der Verbindung gut überein.