

XVI.

Ueber den Einfluss der Carboxylgruppe auf die toxische Wirkung aromatischer Substanzen.

Von

M. Nencki u. H. Boutmy.

Die Pharmakologie wird als „die Lehre von den im lebenden Organismus durch chemisch wirkende Substanzen hervorgebrachten Veränderungen, ohne Rücksicht darauf, ob sie für Heilzwecke gebraucht werden oder nicht“, definirt.¹⁾ Es ist klar, dass, um dieses Ziel zu erreichen, einerseits die Kenntniss des lebenden Organismus, andererseits die der chemischen Constitution der wirkenden Substanz erforderlich sind. Die Erforschung der lebenden Organismen haben sich die verschiedenen Zweige der biologischen Disciplinen zur Aufgabe gemacht. Unser Wissen hietüber ist aber nur ein sehr stückweises und unvollkommenes. Anders verhält es sich mit der Kenntniss der wirksamen Substanzen. Die Aufgabe ist hier eine viel einfachere. Die chemische Constitution einer grossen Anzahl von wirksamen Verbindungen ist uns wohlbekannt. Bei vielen kennen wir alle Veränderungen, die sie im Organismus bis zu ihrem Uebergange in den Harn erleiden, und gerade die dabei gesammelten Erfahrungen haben uns wichtige Aufschlüsse über die chemischen Vorgänge in lebenden Organismen geliefert.

Warum eine chemische Verbindung auf die Organismen in bestimmter Weise einwirkt, eine andere, ganz nahe verwandte gegen dieselben aber indifferent ist, dies hängt ab einerseits von dem chemischen Bau des lebenden Organismus, unzweifelhaft andererseits aber auch von dem chemischen Bau der Substanz, die wir auf den Organismus einwirken lassen. Als ein Beispiel hierfür mögen die Untersuchungen von C. Binz und H. Schultz „Ueber den Chemismus unorganischer Gifte“ angeführt werden. Das Leben der Zellen besteht in gleichzeitig verlaufenden Reductions- und Oxydationsprocessen. Die genannten Forscher zeigten, dass die Verbindungen von

1) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig 1883. S. 1.

N. P. As. Sb. Bi. Va sämmtlich durch eine energische Steigerung des Sauerstoffumsatzes auf die Zellen einwirken, wobei sie gleichzeitig selbst (mit Ausnahme der dreibasischen Phosphorsäure) abwechselnd höhere oder niedere Oxydationsstufen eingehen. Nach Schultz werden die lebenden Zellen von solchen Giften stärker beeinflusst, die reducirend wirken, und zwar so, dass sie den atomistischen Sauerstoff aufnehmen. Daher sei z. B. arsenige Säure in ihrer Wirkung giftiger als die Arsensäure. Die die Hauptrolle spielende Reduction wird aber unterstützt durch die Oxydation und das chemische Verhalten des Oxydationsproductes. Phosphorige, salpetrige und arsenige Säure sind alle stark giftig, wenn sie in den Körper eingeführt werden; sie nehmen atomistischen Sauerstoff auf, wirken während dieses Vorganges als intensive Gifte, Zellen zerstörend und Leben vernichtend und verwandeln sich in Phosphorsäure, Salpeter- und Arsensäure. Führt man nun diese Säuren in den Organismus ein, so wird die Orthophosphorsäure nicht mehr reducirt, die Salpetersäure bildet unter bestimmten, ungünstigen Bedingungen Nitrit, wodurch Vergiftung eintritt; die Arsensäure wird rasch zu arseniger Säure reducirt. Daraus folgt, dass arsensaures Natron giftig wirken muss, salpetersaures giftig werden kann und phosphorsaures ungiftig sein muss. Nach der Ansicht von Schultz ist auch die Giftwirkung einer Reihe von Metallen auf die Fähigkeit, Sauerstoff durch ihre abwechselnde Oxydation und Reduction in Bewegung zu setzen, zurückzuführen.

Der Zweck der vorliegenden Abhandlung ist, an der Hand schon bekannter, theilweise auch von uns ermittelter Thatsachen zu zeigen, dass ähnlich, wie die dreibasische Phosphorsäure deshalb nicht giftig wirkt, weil sie mit Sauerstoff gesättigt und im Organismus nicht reducirt wird, eine Anzahl giftiger, aromatischer Verbindungen relativ ungiftig werden, wenn in ihr Molecül die mit Sauerstoff gesättigte und im Organismus nicht weiter reducibare Carboxylgruppe eingeführt wird.

Benzol = C_6H_6 von Menschen innerlich eingenommen wird in Dosen von 2—8 g pro die vertragen.¹⁾ Grössere Mengen wirken giftig. Schon bei den obigen Dosen tritt im Magen ein Gefühl von Vollsein, Druck und Brennen und Kopfschmerzen ein; nach grösseren Dosen wurde tiefe Narkose und auch Tod beobachtet. Auf niedere Thiere (Insecten, Trichinen) wirkt es stark giftig. Wie viel von dem innerlich eingenommenen Benzol gasförmig durch Ructus, Darm und Lungen unverändert entweicht und wie viel resorbirt wird, ist nicht

1) Nothnagel, Handbuch der Arzneimittellehre. 1887. Berlin. S. 478.

bekannt. 2—3 Proc. werden im menschlichen Organismus zu Phenol, noch kleinere Mengen zu Brenzkatechin und Hydrochinon oxydirt.

Die Benzolcarbonsäure, d. h. Benzoësäure = $C_6H_5 \cdot CO_2H$ ist entschieden weniger giftig. Nach Schulte¹⁾ treten erst bedrohliche Vergiftungserscheinungen bei 2 pro mille des Körpergewichtes ein. Nencki²⁾ zeigte, dass 12—16 g Benzoësäure pro die vom Menschen als Hippursäure ausgeschieden werden. Ueberschreitet man diese Grenze, so findet sich im Harn neben Hippursäure auch unveränderte Benzoësäure vor.

Das Naphtalin = $C_{10}H_8$ ist für die meisten Pilze und niederen Thiere ein heftiges Gift. Von höheren Thieren und Menschen wird es dagegen viel besser vertragen. 1—2 g verursachen bei Hunden leichten, 5 g starken Durchfall. Bei Menschen wurden nach grossen Dosen (5 g pro die) Reizsymptome im Bereich der Harnwege, namentlich Strangurie beobachtet.³⁾ Wie viel von dem per os verabreichten Naphtalin resorbirt wird, ist jedenfalls nicht bekannt. Nach Nencki und Lesnick⁴⁾ wird ein Theil des resorbirten Naphtalins zu α -Naphtol oxydirt und als Naphtolglykouronsäure und Naphtolätherschwefelsäure ausgeschieden.

Ueber die giftige Wirkung der Naphtalincarbonsäure = $C_{10}H_7CO_2H$ liegen unseres Wissens keine Beobachtungen vor. Nencki⁵⁾ hat von dieser zuerst von A. W. Hofmann⁶⁾ dargestellten Säure 1,5 g innerlich eingenommen, ohne irgend eine Störung zu beobachten, und die Säure aus dem Harne unverändert erhalten.

Vom Pyridin, das sich vom Benzol nur durch Substitution einer CH-Gruppe des Kerns durch N. unterscheidet, wissen wir durch die Arbeit von W. His⁷⁾, dass es als Methyl-Pyridylammoniumhydroxyd = $C_5H_5N \cdot CH_3 \cdot OH$ ausgeschieden wird und als essigsaures Salz in Dosen von 1 g pro die Erbrechen und Durchfälle verursacht. Das im gleichen Verhältniss zu Naphtalin stehende Chinolin = C_9H_7N verursacht nach Donath⁸⁾ in Dosen von 0,2—0,3 g pro die Mattigkeit und Betäubung. 0,6—1 g sind bei Kaninchen tödtlich. Bei Menschen wurde es als Arzneimittel in Dosen von 1—2 g pro die

1) Nothnagel, l. c. S. 493.

2) Reichert und Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiologie 1870.

3) Nothnagel, l. c. S. 485.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 171.

5) Reichert u. Du Bois-Reymond's Archiv 1870.

6) Berl. chem. Ber. Bd. I. S. 38. 1868.

7) Festschrift zu C. Ludwig's 25jähr. Jubiläum. Leipzig 1886. Verlag von Hirschfeld.

8) Nothnagel, l. c. S. 677.

verabreicht. Ueber das Verhalten der Pyridin- und der Chinolincarbonsäuren im Organismus liegen unseres Wissens keine Versuche vor. Man kann aber a priori erwarten, dass sie nicht oder nur wenig giftig sein werden.

Die hydroxylirten Derivate des Benzols sind alle mehr oder weniger starke Gifte. Ueber die toxische Wirkung des Phenols liegen zahlreiche Angaben vor. Für Menschen sind Dosen von 1—2 g pro die nicht mehr indifferent.¹⁾ Von den Dioxylbenzolen ist nach Brieger das Brenzkatechin, wo die zwei Hydroxyle in der Orthostellung sich befinden, relativ am giftigsten, dann das Hydrochinon und zuletzt das Resorcin, welcher letztere Körper eine Zeit lang als Antipyreticum in Dosen von 2—3 g pro die angewendet wurde.²⁾

Was zunächst die Carbonsäuren des Phenols betrifft, so ist es bekannt, dass die Oxy- und Paraoxybenzoësäure selbst in grossen Dosen unschädlich sind. Die antiseptische und antifebrile Wirkung der Orthosäure, d. h. der Salicylsäure ist allgemein bekannt. Für den thierischen Organismus ist aber durch den Eintritt des Carboxyls, selbst in der Orthostellung, die Giftigkeit des Phenols sehr herabgesetzt und wird bekanntlich die mittlere, therapeutisch angewendete Dose von 4—6 g pro die vom Menschen gut vertragen. Ueber die physiologische Wirkung der isomeren Resorecylsäuren und der Hydrochinoncarbonsäuren ist unseres Wissens nichts bekannt. Von der Carbonsäure des Brenzkatechins — der Protocatechusäure — wird von Baumann und Herter³⁾ angegeben, dass ein Hund nach Eingabe von 3 g dieselbe theils unverändert, theils als Aetherschwefelsäure ausgeschieden hat. Der Versuch wurde von C. Preusse⁴⁾ wiederholt und einem Hunde in 2 Tagen 8 g Protocatechusäure als Natronsalz gereicht. Dass irgend eine toxische Wirkung stattfand, wird von den genannten Autoren nicht angegeben.

Das Pyrogallol — ein dreifach hydroxylirtes Benzol — wirkt stark giftig, hauptsächlich wegen der Sauerstoffabsorption in alkalischer Lösung. Nach JüdeU⁵⁾ zerstört das Pyrogallol im Organismus die rothen Blutkörperchen und verursacht Hämoglobinurie und Thrombenbildung. In einem Versuch von Baumann starb ein Hund nach Eingabe von 1 g Pyrogallol nach 5 Stunden. Ein anderer, grösserer erhielt circa 4 g Pyrogallol. Das Thier zeigte bald darauf

1) Nothnagel, l. c. S. 468.

2) Derselbe, l. c. S. 480.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 263.

4) Ebenda. l. c. Bd. II. S. 332.

5) Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuchungen. Tübingen 1868.

grosse Mattigkeit und eine schmutzigbraune Verfärbung der sichtbaren Schleimhäute. Der schwarzbraune Urin gab die blauschwarze Farbenreaction mit oxydhaltigem Eisenoxydulsalz. Die Aetherschwefelsäuren waren im Harne bedeutend vermehrt. An den folgenden Tagen wurde ein hellerer Urin entleert, und nach 5 Tagen hatte sich der Hund vollständig erholt.¹⁾ Die Carbonsäure des Pyrogallols — die Gallussäure — ist nicht giftig und hat weder antipyretische, noch antiseptische Wirkung. Von Menschen werden Dosen von 2—4 g pro die gut vertragen. Auch bei den Naphtolen hat die Einführung des Carboxyls einen die Giftigkeit abschwächenden Einfluss. β -Naphtol, innerlich Hunden in Dosen von 1—1,5 g verabreicht, wirkt tödtlich, unter Auftreten von Speichelfluss, Hämoglobinurie und Krämpfen.²⁾ Ueber die physiologische und antiseptische Wirkung der α - und β -Oxynaphtoësäure liegen Untersuchungen von Ellenberger und Hofmeister³⁾ und A. Lübbert⁴⁾ vor. Danach wird die Fäulniss von Fleischwasser sicher verhindert bei Säureverdünnungen von 1:1200. Die tödtliche Dose von α -Oxynaphtoësäure bei Kaninchen ist 3 g. Bei Hunden und Schafen nach Dosen von 4 g treten Vergiftungserscheinungen auf, doch erholen sich die Thiere vollständig. Ein Theil der Säure geht unverändert in den Harn über. Die β -Oxynaphtoësäure ist in ihrer toxischen und antiseptischen Wirkung der α -Säure gleich.

Die physiologische Wirkung der isomeren Oxypyridine und Oxychinoline ist unseres Wissens nicht bekannt. Nach den Versuchen von S. Królikowski und M. Nencki⁵⁾ ist die *o*-Oxychinolinecarbonsäure auch in grösseren Dosen nicht giftig. Die Säure wird von Hunden in Gaben von 4 g täglich gut vertragen und unverändert ausgeschieden.

Aus obiger Zusammenstellung geht hervor, dass die aromatischen Kohlenwasserstoffe und Phenole für den Thierkörper giftiger sind, als die zugehörigen Carbonsäuren. Benzol, Naphtalin, Phenol, Naphtol wirken reducirend, d. h. sie werden in den Geweben hydroxyliert. Benzol zu Phenol, Naphtalin zu Naphtol und die so entstandenen oder dem Körper zugeführten Oxyverbindungen unterliegen noch weiterer Hydroxylierung: das Phenol zu Hydrochinon und Brenzkatechin, das Naphtol zu Dioxynaphtalinen. Diese hydroxylierten Deri-

1) Baumann und Herter, l. c. S. 250.

2) Nothnagel, l. c. S. 486.

3) Deutsche Zeitschr. f. Thiermedizin und vergl. Pathol. Bd. XIII.

4) Fortschritte d. Medicin. Bd. VI. 1888.

5) Wiener Akademie-Berichte. Bd. XCVII. Jahrg. 1888.

vate werden als Aetherschwefelsäuren oder als Glykouronsäuren ausgeschieden. Die aromatischen Carbonsäuren dagegen unterliegen in den Geweben keiner Oxydation. Sie werden entweder unverändert, oder mit Glykocoll gepaart ausgeschieden. Nach den bekannten Versuchen von Schmiedeberg und Bunge findet diese Paarung vorwiegend erst in den Nieren statt. Auch bei den Aminen hat die Einführung des Carboxyls einen, die toxische Wirkung herabsetzenden Einfluss. Die Giftigkeit des Anilins, das theils unverändert, theils als Paramidophenol ausgeschieden wird, ist allgemein bekannt.¹⁾ Nach Salkowski's²⁾ Versuchen werden von Hunden 5 g der Metaamidobenzoësäure pro die gut vertragen. Erst nach Dosen von 10 g trat Erbrechen ein. Beim Menschen bemerkte Salkowski wiederholt nach 5 g der Säure als Natriumsalz nur leichte Brechreizung und Uebelkeit. Die Säure wird theils als Uramidobenzoësäure, theils als Amidohippursäure, theils unverändert ausgeschieden.

Orthoamidophenol ist weniger giftig als Anilin. Doch starb in einem von uns angestellten Versuche ein erwachsenes Kaninchen in 5 Stunden nach subcutaner Injection von 2 g dieses Körpers unter Krämpfen, ähnlich wie bei der Anilinvergiftung. Hingegen sind die

Orthoamidosalicylsäure = $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \begin{matrix} \text{CO}_2\text{H} & (1) \\ \text{OH} & (2) \\ \text{NH}_2 & (3) \end{matrix}$ und die Paraamidosalicyl-

säure = $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \begin{matrix} \text{CO}_2\text{H} & (1) \\ \text{OH} & (2) \\ \text{NH}_2 & (5) \end{matrix}$ selbst in Dosen von 10 g pro die bei Men-

schen und mittelgrossen Hunden ganz unschädlich. Die beiden Säuren werden nach Versuchen, die Herr Dr. J. Pruszyński³⁾ in unserem Laboratorium angestellt hat, als entsprechende Uramidoxybenzoësäuren ausgeschieden.

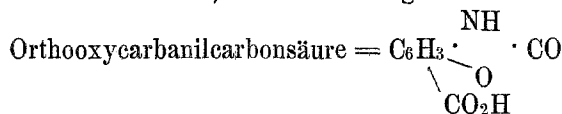
Der Einfluss des Carboxyls auf die Verminderung der Giftigkeit

1) In ihrer bekannten Arbeit „Ueber die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Uebergang in den Harn erleiden“ sagen Wöhler und Frerichs (Liebig's Annalen. Bd. LXV. S. 343. Jahrg. 1848) bezüglich Anilin Folgendes: „Es wirkt nicht giftig; im Harn wurde es nicht wiedergefunden“. Diese irrige Angabe ist seither auch in andere Werke übergegangen; so z. B. in Fehling's Handwörterbuch der Chemie. Bd. I. S. 574 sagt A. W. Hofmann unter Berufung auf die Arbeit von Wöhler und Frerichs: „Anilin übt eine schädliche Wirkung auf Kaninchen, Frösche und Blutegel, nicht aber auf Hunde aus“. Thatsächlich sterben kleinere Hunde bereits nach Gaben von 1,5–2 g essigsauren Anilins pro die (vgl. O. Schmiedeberg, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII. S. 10. 1878).

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VII. S. 94.

3) Gazeta lekarska 1889. No. 49.

findet nicht allein bei den aromatischen Kohlenwasserstoffen, Aminen und Phenolen, sondern auch bei complicirt zusammengesetzten aromatischen Verbindungen statt. Es geht dies aus folgenden, mit der Oxy-carbanilcarbonsäure, Malonanilsäure und Phenacetincarbonsäure angestellten Versuchen hervor, die wir in Folgendem beschreiben wollen:

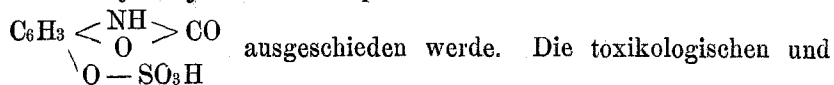


Nachdem das Acetanilid unter dem Namen Antifebrin durch Cahn und Hepp im Jahre 1887 in die Therapie eingeführt worden, haben kurz darauf Jaffé und Hilbert ¹⁾ sowie Mörner ²⁾ das Verhalten des Acetanilids im Organismus des Menschen und der Thiere untersucht. Jaffé stellte fest, dass bei Hunden nur ein kleiner Theil des verfütterten Acetanilids zu Paraamidophenol oxydirt werde. Der Hauptsache nach geschieht die Umsetzung derart, dass unter gleichzeitiger Oxydation des Anilinrestes zu Orthoamidophenol und der Acetylgruppe zu COOH zunächst eine Verbindung entsteht von der

Zusammensetzung: $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} (1) \text{HN} \cdot \text{COOH} \\ (2) \text{OH} \end{array}$ (Oxyphenylcarbaminsäure),

welche allerdings in freiem Zustande aus dem Harn nicht isolirt worden ist, da sie höchst wahrscheinlich in freiem Zustande nicht beständig, unter Abspaltung von Wasser sofort in ihr Anhydrid — das Carbonylamidophenol (Orthooxycarbanil) — übergeht. Das Letztere lässt sich aus den mit Salzsäure erhitzten Harnextracten in grossen Mengen isoliren. Das Paraamidophenol und die Oxyphenylcarbaminsäure werden bei Kaninchen und Hunden in Form ihrer Aetherschwefelsäuren: $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ und $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ oder mit Glycuronsäure gepaart ausgeschieden.

Der Umstand, dass das Orthooxycarbanil aus dem Harne nach Acetanilid erhalten wurde, veranlasste O. Gressly und M. Nencki ³⁾, das Verhalten des ersteren Körpers im Organismus näher zu untersuchen. Sie fanden, dass das Orthooxycarbanil im Organismus noch weiter hydroxyliert und hauptsächlich als Aetherschwefelsäure =



therapeutischen Versuche mit diesen Körpern wurden von Professor

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XII. S. 295.

2) Ebenda. Bd. XIII. S. 12.

3) Wiener Akademieber. Bd. XCIX. 1890.

Demme in Bern angestellt.¹⁾ Nach seinen Beobachtungen sinkt bei Kaninchen im Beginne der Wirkung des Oxycarbanils der Blutdruck, die Zahl der Herzcontractionen wird verlangsamt, bei ungestörter Regelmässigkeit derselben. Die letale Gabe für 1 Kilo Körpergewicht beträgt 0,8 g. Bei Fröschen führt eine einmalige Gabe von 0,15 g, in die Gegend der Lymphherzen injicirt, zu lebhafter Schaumsecretion auf der gesammten Körperoberfläche und innerhalb 10 Minuten zu peristaltischen Ventrikelcontractionen und Stillstand des Herzens in Diastole. Von gesunden Menschen werden Dosen von 2—3 g noch vertragen. Bei Fiebernden bewirkten Gaben von 1—2 g einen sehr prompten 1,5—2° und darüber betragenden Temperaturabfall unter Schweissausbruch. Leider schnellte jedoch die Temperatur, unter Eintritt eines mässigen Frostes, schon nach 4—6 Stunden wieder empor und erreichte die frühere Höhe, ja übertraf dieselbe zuweilen. Es war nun von Interesse, zu erfahren, ob durch Einführung des Carboxyls in das Molekül des Orthooxycarbonils einerseits die Wirkung auf das Herz nicht schwächer, andererseits der Temperaturabfall bei Fiebernden nicht anhaltender werde. Auf die Bitte von Prof. Nencki wurde in der Salicylsäurefabrik in Radebeul bei Dresden in grösserer Menge die Carbonsäure des Orthooxycarbonils dargestellt und uns zu physiologischen Versuchen zur Verfügung gestellt.

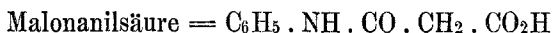
Die Säure krystallisirt in weissen rhombischen Nadeln. In Wasser, selbst in heissem, ist sie fast unlöslich. Schwer löslich in Alkohol und unlöslich in Aether. Die Lösungen geben mit Eisenchlorid eine rothbraune Färbung. In Alkalien ist sie leicht löslich und wird durch Säuren daraus gefällt. Im Capillarröhrchen schmilzt sie erst gegen 300° unter Zersetzung.

Bei mittelgrossen Hunden in Dosen von 5 g pro die war die Säure vollkommen ungiftig. Sie erbrachen nicht und zeigten nicht die geringsten Zeichen von Unbehagen. Soweit die Säure resorbirt wird, passirt sie auch den Organismus unverändert und kann leicht durch Ansäuern des Harnes mit Salzsäure, wobei sie sich krystallinisch abscheidet, nachgewiesen werden. Um sie aus dem Harn in grösserer Menge zu erhalten, wurde derselbe auf das halbe Volumen auf dem Wasserbade eingedampft, heiss filtrirt und nach dem Erkalten mit Salzsäure gefällt. Die Orthooxycarbanilcarbonsäure fällt dabei als ein gelber, krystallinischer Niederschlag fast vollständig aus. Um sie völlig rein zu erhalten, wurde der ausgewaschene Niederschlag in verdünnter Soda gelöst, mit Thierkohle gekocht und das Filtrat mit Salzsäure zersetzt. Die jetzt abgeschiedene Säure

1) 26. Bericht des Jenner'schen Kinderspitals. 1889. S. 50.

war ganz weiss und abfiltrirt, ausgewaschen und über SO_4H_2 bis zu constantem Gewichte getrocknet, ergab sie bei der Stickstoffbestimmung mit der Formel $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_4$ übereinstimmende Zahlen.

0,4302 g der Substanz gaben bei 17°C . und 710 mm Bst 18,2 ccm $\text{N}_{\text{gas}} = 8,1$ Proc. N. Die Formel: $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_4$ verlangt 7,88 Proc. N. Im Capillarröhrchen erhitzt, begann auch dieses Präparat erst gegen 290°C . unter Schwärzung sich zu zersetzen. Irgend welche Umwandlungsproducte der Säure wurden weder in dem Alkohol, noch in dem Aetherextracte des Harns gefunden. Mit Rücksicht darauf, dass die Säure wegen ihrer Unlöslichkeit leicht in den Harnwegen Concretionen bilden könnte, haben wir von therapeutischen Versuchen Abstand genommen.



Wie aus der Formel ersichtlich, kann diese Säure als Acetanilid aufgefasst werden, in welchem ein Wasserstoff des Methyls durch Carboxyl ersetzt ist. Die Säure wird durch Einwirkung von Malonsäure auf Anilin erhalten.¹⁾ Wir verdanken sowohl diese, als auch die Phenacetincarbonsäure der Freundlichkeit der Salicylsäurefabrik in Radebeul bei Dresden. Die Wirkung und das physiologische Verhalten des Acetanilids sind genau untersucht, und es war daher von besonderem Interesse, zu ermitteln, welchen Einfluss die Einführung des Carboxyls in die Seitenkette auf die toxische Wirkung des Acetanilids haben wird.

Die Malonanilsäure ist in heissem Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich, krystallisirt in wasserhellen Tafeln und Blättern, Schmelzpunkt liegt bei 135, mit Eisenchlorid zeigt sie keine Färbung. Unsere Versuche wurden mit dem schön krystallisirenden, in kaltem Wasser leicht löslichen Natriumsalz angestellt.

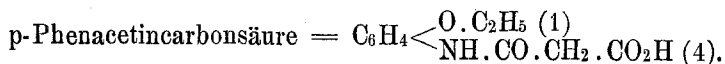
Das Acetanilid wird bei Fiebernden in Dosen von 0,25 bis höchstens 1,0 g verabreicht. Von dem malonanilsauren Natrium wurden viel grössere Dosen von Kaninchen und Hunden vertragen, und nachdem wir gesehen hatten, dass ein Hund von 16 Kilo Körpergewicht 6 g des Salzes ohne jeden Einfluss auf sein Befinden mit dem Futter verzehrte, wurden auf der Klinik von Prof. Sahli in Bern einzelne Versuche bei Fiebernden, und zwar mit negativem Erfolg, angestellt. So erhielt ein an Erysipel erkrankter Mann 6 g des Natronsalzes pro die, ohne dass die Temperatur, welche bis zu 40° anstieg, abgefallen wäre. Die Malonanilsäure wird unverändert ausgeschieden. Der Harn des Patienten wurde auf dem Wasserbade zum Syrup eingedampft, nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuert

1) Rüghimer, Berliner chem. Berichte. 1884. S. 235.

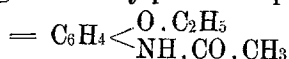
und mit Aether extrahirt. Der abdestillirte Aether hinterliess einen etwas bräunlich gefärbten, krystallinischen Rückstand, aus welchem durch wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Wasser, unter Zusatz von Thierkohle, der grösste Theil der verabreichten Säure unverändert, rein erhalten wurde. Der Schmelzpunkt der aus dem Harn erhaltenen Krystalle lag bei 134° , und eine Stickstoffbestimmung ergab mit der Formel $C_6H_5NHCOCH_2CO_2H$ übereinstimmende Zahlen.

0,2300 g der Substanz gaben 16,6 ccm N₂gas bei 20° C. und 713 Bst. = 7,77 Proc. N. Die obige Formel verlangt 7,81 Proc. N.

Nach Eingabe von malonanilsaurem Natron findet auch keine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn statt. So enthielt der Hundeharn am Tage vor der Eingabe in 100 ccm 0,2192 g SO_4H_2 der Salze und 0,01221 g SO_4H_2 gepaart. Am folgenden Tage nach 5 g des Salzes 0,1225 g SO_4H_2 der Salze und 0,00899 g SO_4H_2 gepaart. Das Verhältniss ist im ersten Falle wie 17:1, im zweiten = 13:1.



Unter dem Namen Phenacetin wurde im Jahre 1887 von Kast und Hinsberg das Acetylparaamidophenetol



zur medicinischen Anwendung empfohlen. Wie aus der Formel ersichtlich, kann das Phenacetin als p-Oxaethylacetanilid aufgefasst werden, und in gleichem Verhältnisse wie die Malonanilsäure zu Acetanilid steht die aus Paraamidophenetol und Malonsäure erhaltliche Säure von der in der Ueberschrift gegebenen Zusammensetzung zu Phenacetin, weshalb sie auch mit dem Namen Phenacetincarbonsäure bezeichnet wird. Bei Gesunden haben Dosen des Phenacetins von 0,5—0,7 g keine Einwirkung, bei Fiebernden dagegen erfolgt nach 0,3—0,4 g Temperaturniedrigung von etwa 2° C., welche 6—8 Stunden anhält. Als Antineuralgicum wird das Phenacetin in Dosen von 1 g angewendet.

Die p-Phenacetincarbonsäure krystallisirt in weissen rhombischen Nadeln, ist in Wasser nur wenig löslich, leicht in Alkohol und Aether und giebt mit Alkalien gut krystallisirende, in Wasser leicht lösliche Salze. Ihre Lösungen werden durch Eisenchlorid braunroth gefärbt. Der Schmelzpunkt der Säure liegt bei 137° C.

Ueber die Ausscheidung des Phenacetins ist Endgültiges noch nicht festgestellt. Bekannt ist nur, dass der Harn nach Phenacetin durch Eisenchlorid burgunderroth gefärbt wird und alkalische Kupferlösung reducirt. Herr Dr. Tschistowitsch hat in unserem Labo-

ratorium Fütterungsversuche mit der Phenacetincarbonsäure an Kaninchen und Hunden angestellt und gefunden, dass die Säure selbst in grösseren Dosen vollkommen indifferent ist. Aus dem Harn eines 16 Kilo schweren Hundes, der während 5 Tagen täglich 5 g des Natriumsalzes ohne jede Beschwerde vertrug, wurde die Säure unverändert wieder erhalten. Der zum Syrup eingedampfte und nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuerte Harn wurde mit Aether extrahirt. Der abdestillirte Aether hinterliess die nur wenig gefärbte Phenacetincarbonsäure, welche aus Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt und getrocknet bei 137° schmolz und bei der Stickstoffbestimmung folgende Zahlen ergab: 0,199 g der Substanz gaben 11,8 ccm Ngas bei 24° C. und 711 Bst. = 6,40 Proc. N. Die Formel $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} O-C_2H_5 \\ NHCO-CH_2-CO_2H \end{smallmatrix}$ verlangt 6,28 Proc. N.

Auch hier sehen wir also, dass der Ersatz eines Wasserstoffs durch Carboxyl in der Seitenkette die toxische Wirkung des Phenacetins aufhebt. Diese Thatsache ist um so interessanter, als ein anderes Derivat des Phenacetins, in welchem der gleiche Wasserstoff nicht durch Carboxyl, sondern durch Amid ersetzt ist, nämlich die Verbindung: $C_6H_4 < \begin{smallmatrix} O-C_2H_5 \\ NH.CO.CH_2.NH_2 \end{smallmatrix}$, ausgesprochene pharmakodynamische Wirkung hat und sogar von der Schering'schen Fabrik in Berlin unter den Namen Phenocell für medicinische Zwecke patentirt wurde.

Die von uns durch zahlreiche Beispiele erwiesene Thatsache, dass der Eintritt des Carboxyls in verschiedene aromatische Verbindungen ihre toxische Wirkung vermindert oder ganz aufhebt, ist auch von praktischer Bedeutung. Bei wenig giftigen Substanzen wird man a priori erwarten können, dass durch Einführung des Carboxyls in ihr Molekül ihre Wirkung ganz aufgehoben, bei stark giftigen aber herabgesetzt wird, wodurch sie für therapeutische Zwecke geeigneter werden. Als Beweis dafür brauchen wir nur auf Phenol und Salicylsäure hinzuweisen. Allerdings ist hier die relative Stellung des Carboxyls zu Hydroxyl von wesentlicher Bedeutung. In einer späteren Mittheilung werden wir eine Reihe hierauf bezüglicher, von uns gemachter Beobachtungen veröffentlichen.

Aehnlich wie mit dem Ersatz des Wasserstoffs durch Carboxyl verhält es sich mit der Sulfogruppe. Benzol, Naphtolin, Phenol, Naphtol, sowie andere hydroxylirte Benzolabkömmlinge sind stärkere Gifte, als ihre Sulfosäuren. Es ist die Sulfogruppe, die ähnlich wie das Carboxyl, der organischen Verbindung Beständigkeit, den vitalen Processen gegenüber verleiht.