

## XI.

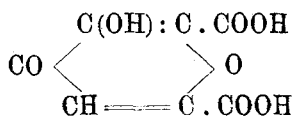
Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der  
Universität Bern.

### Über das Verhalten der Mekonsäure, Komensäure und Komenaminsäure im tierischen Organismus.

Von

Dr. med. Anna Tuschnow-Philippoff.

Nachstehend soll kurz über einige Versuche berichtet werden, die ich über das Verhalten einiger Derivate des  $\gamma$ -Pyrons angestellt habe. Von Abkömmlingen dieses Körpers sind am leichtesten zugänglich die Chelidonsäure (Pyrondikarbonsäure) und die Mekonsäure. Letztere, die als Bestandteil des Opiums für die praktische Medizin, besonders für die Toxikologie, von Interesse ist, habe ich zu meinen Versuchen gewählt. Ihre Konstitution als Oxypyrondikarbonsäure wird durch die Formel



versinnlicht.

Die zu den Versuchen dienende Säure stammte aus der Morphinfabrik von T. und H. Smith in Edinburgh. Da sie noch bräunlich gefärbt war, wurde sie in das Ammoniumsalz verwandelt und dieses durch mehrfaches Umkristallisieren gereinigt. Durch Zersetzen des Salzes mit Salzsäure erhielt ich die reine Säure. Nach den Angaben der Lehrbücher kristallisiert die Mekonsäure in glimmerähnlichen Schuppen oder rhombischen Prismen mit 3 Mol. Kristallwasser. Nach meinen Beobachtungen kann sie auch in sehr kleinen Prismen mit 1 Mol. Kristallwasser erhalten werden, wenn sie sich aus sehr konzentrierten Lösungen ausscheidet.

## Kristallwasserbestimmung:

| Substanz | Wasserverlust bei 120° | Prozente H <sub>2</sub> O<br>Gefunden | Prozente H <sub>2</sub> O<br>Berechnet für                      |
|----------|------------------------|---------------------------------------|---|
| 0,4410   | 0,0359                 | 8,14                                  | C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O <sub>7</sub> + H <sub>2</sub> O |
| 0,6183   | 0,0494                 | 7,98                                  | 8,16  |

Beim Umkristallisieren aus großen Mengen Wasser oder Zersetzen verdünnter Ammonsalzlösungen mit Salzsäure wurde die Säure in großen glänzenden Kristallen mit 3 Mol. Kristallwasser erhalten.

Mit Eisenchlorid färben sich die Lösungen der Mekonsäure und ihrer Salze tief rot. Diese Reaktion ist sehr empfindlich und tritt noch bei Lösungen von 1:10000 ein. Um sich vor Verwechslungen mit Essigsäure und Rhodanwasserstoffsäure zu schützen, die ebenfalls mit Eisenchlorid rote Färbungen geben, muß man beachten, daß die Essigsäurereaktion beim Erhitzen oder bei Salzsäurezusatz verschwindet, und daß die Rhodanfärbung beim Schütteln mit Äther in diesen übergeht. Die Reaktion der Mekonsäure bleibt beim Erhitzen und beim Versetzen mit Salzsäure bestehen und färbt den Äther nicht rot<sup>1)</sup>.

Um das Verhalten im Tierkörper zu studieren, wurde die Säure in Form des Natriumsalzes an 3 Kaninchen und 1 Hund verfüttert. Die 3 Kaninchen erhielten in Tagesdosen von 2 g im ganzen 99 g Mekonsäure. Der Hund im Laufe von 2 Tagen 6 g, teils mit der Schlundsonde, teils mit dem Futter.

Der von den Versuchstieren entleerte Harn gab mit Eisenchlorid nur sehr schwache Reaktion auf Mekonsäure, so daß die Hoffnung, ein Umwandlungsprodukt oder die unveränderte Substanz wiederzufinden, von vornherein gering erschien. In der Tat konnte weder durch Ausschütteln mit Äther, noch auf dem Wege der Bleifällung etwas Faßbares isoliert werden. Der die Eisenreaktion gebende Körper ging in den durch Bleiazetat erzeugten Niederschlag über, doch konnte nach dem Zerlegen mit H<sub>2</sub>S nichts Kristallinisches erhalten werden. Da die Mekonsäure durch Bleiazetat gefällt wird, so ist zu vermuten, daß die Eisenchloridreaktion durch eine kleine Menge unveränderter Säure bewirkt wurde. Es konnte daran gedacht werden, daß die Mekonsäure unresorbiert den Darm passiert hätte, aber bei der Untersuchung der Fäzes zeigte sich, daß in ihnen keine durch die Eisenchloridreaktion nachweisbare Mengen von Mekonsäure enthalten waren. Es hat also Resorption stattgefunden, und wir müssen annehmen, daß die eingeführte Mekon-

1) Dragendorff, Ermittlung von Giften. 3. Aufl. S. 545.

säure bis auf einen kleinen Rest verbrannt worden ist. Es sei hierzu bemerkt, daß der Harn des Versuchshundes deutlich alkalisch reagierte und auf Salzsäurezusatz Kohlensäure entwickelte.

Schließlich ist noch ein Versuch über das Verhalten der Mekonsäure im menschlichen Organismus angestellt worden, hauptsächlich um festzustellen, ob nach der Einnahme etwa eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren des Harns stattfindet.

I. Normalversuch. Harnmenge 550 ccm in 24 Stunden.

a) 50 ccm lieferten 0,1820 Gesamtschwefelsäure,

b) 50 ccm lieferten 0,0107 gebundene Schwefelsäure.

Der Tagesharn enthielt also 2,002 Gesamtschwefelsäure und 0,118 gebundene Schwefelsäure.

Das Verhältnis  $a : b = 16,96$ .

II. Versuch nach Einnahme von 3,0 Mekonsäure als Na - Salz. 725 ccm Harn in 24 Stunden. Eisenchloridreaktion negativ.

a) 50 ccm lieferten 0,1597 Gesamtschwefelsäure,

b) 50 ccm lieferten 0,0082 gebundene Schwefelsäure.

Der Tagesharn enthielt also 2,316 Gesamtschwefelsäure und 0,119 gebundene Schwefelsäure.

Das Verhältnis  $a : b = 19,38$ .

Dieser Versuch zeigt, daß eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure nicht stattgefunden hat. Aus dem völligen Fehlen der Eisenchloridfärbung im Harn ist zu schließen, daß auch im menschlichen Organismus die Mekonsäure sehr leicht oxydiert wird.

Über die pharmakologische Wirkung der Mekonsäure liegen eine Reihe älterer Versuche an Menschen und Tieren vor, die sich bei Husemann (Pflanzenstoffe, 1. Aufl., S. 781) aufgeführt finden. Sie wurde teils als wirkungslos bezeichnet, teils schrieb man ihr eine geringe narkotische Wirkung zu. Ich habe bei meinen Tierversuchen von einer spezifischen Wirkung nichts beobachten können. Der Hund bekam nach 6 g Natriumsalz dünne Stühle. Ein Kaninchen, das innerhalb von 25 Tagen 52 g Natriummekonat erhielt, bekam ebenfalls am 14. Tage Diarrhöe, magerte stark ab und starb am 25. Tage. Die Sektion ergab starke Hyperämie und kleine Blutungen im mittleren und unteren Teile des Dünndarms. Diese Erscheinungen lassen sich wohl einfach als Salzwirkungen deuten.

#### Komensäure.

Durch mehrstündiges Kochen der Mekonsäure mit konzentrierter Salzsäure geht sie unter Kohlensäureabspaltung in Komensäure über. Diese ist als Oxypyronmonocarbonsäure aufzufassen. Zur Reinigung

der Säure wurde das Ammoniumsalz dargestellt, mehrmals umkristallisiert und mit Salzsäure zerlegt. Die Komensäure ist in Äther wenig löslich, etwas besser in Alkohol und heißem Wasser. Die Lösungen der Säure und ihrer Salze geben mit Eisenchlorid die gleiche Reaktion, wie die Mekonsäure.

Da die Ausbeute an reiner Säure gering war, habe ich nur 8 g als Natriumsalz einem Hunde verfüttern können. Der innerhalb der 2 Versuchstage entleerte Harn gab schwache Eisenchloridreaktion, die weder auf Essigsäure noch auf Sulfoeyansäure zu beziehen war. Bei der Untersuchung des Harns nach den üblichen Methoden konnte weder Komensäure noch ein Umwandlungsprodukt isoliert werden. Daraus, daß die mit Eisenchlorid sich färbende Substanz nur schwierig vom Äther beim Schütteln aufgenommen wurde, läßt sich mit Wahrscheinlichkeit entnehmen, daß es sich um kleine Spuren von Komensäure handelte, die der Zerstörung im Organismus entgangen waren.

#### Bromkomensäure.

Um einen Versuch mit einer substituierten Komensäure vorzunehmen, stellte ich nach dem Verfahren von How<sup>1)</sup> durch Behandeln der Mekonsäure mit Brom die Bromkomensäure dar. Sie wurde in schönen glänzenden Prismen von schwach gelblicher Farbe erhalten, leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser. Nach How kristallisiert sie mit  $1\frac{1}{2}$  Mol. Kristallwasser und ich habe zur Kontrolle der Reinheit zwei Bestimmungen des Kristallwassers vorgenommen.

1. 0,5809 verloren bei  $105^{\circ}$  0,0619  $H_2O$

2. 0,7310        "        "        "        0,0768        "

Berechnet für  $C_6H_3O_5 Br + 1\frac{1}{2} H_2O$

10,31 Proz.  $H_2O$ .

Gefunden:

1. 10,60 Proz.  $H_2O$

2. 10,50        "        "

Mit Eisenchlorid gibt die Säure die gleiche Reaktion wie die Mekonsäure und die Komensäure.

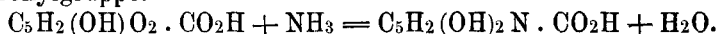
20 g der Säure wurden als Na-Salz innerhalb von 10 Tagen an ein Kaninchen verfüttert. Der gesammelte Harn gab mit Eisenchlorid nur schwache Rotfärbung. Bromkomensäure oder ein Umwandlungsprodukt derselben konnten nicht aufgefunden werden, dagegen ließen sich im Harn reichliche Mengen von Bromwasserstoffsäure nach-

1) Ann. d. Chem. u. Pharmakol. 83, 354.

weisen. Die Bromkomensäure verhält sich also der Mekonsäure und Komensäure ganz analog und wird zum größten Teil unter Bromabspaltung zerstört.

### Komenaminsäure.

Nach How <sup>1)</sup> entsteht durch mehrtägiges Kochen der Komenensäure mit überschüssigem Ammoniak das Ammonsalz der Komenaminsäure. Bei dieser Reaktion wird das O-Atom des Pyronkernes durch ein N-Atom ersetzt. An Stelle des Ketonsauerstoffs tritt eine Hydroxylgruppe.



Die Komenaminsäure ist also kein Pyronderivat, sondern ein Derivat des Pyridins und zwar eine Dioxypikolinsäure.

Die nach dem oben erwähnten Verfahren hergestellte Säure zeigte die von How angegebenen Eigenschaften. Zur Kontrolle der Reinheit der mit 2 Mol. Kristallwasser in glänzenden Täfelchen kristallisierenden Säure wurde eine Kristallwasserbestimmung ausgeführt

0,1972 verloren bei 100° 0,0367 H<sub>2</sub>O.

Berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4\text{N} + \text{H}_2\text{O}$ : 18,84 Proz. H<sub>2</sub>O.

Gefunden: 18,61 Proz. H<sub>2</sub>O.

In heißem Wasser und Alkohol ist die Säure schwer löslich, leicht in Alkalien und Mineralsäuren, unlöslich in Äther. Ihre Lösungen und die ihrer Salze geben mit Ferrisalzen eine violette Färbung. In den Lösungen der Alkalisalze entstehen durch Blei- oder Kupferazetat amorphe Niederschläge, die in Wasser unlöslich sind.

Zunächst wurden an ein Kaninchen 10 g Komenaminsäure als Natriumsalz im Laufe von 6 Tagen verfüttert. Irgendwelche Wirkungen wurden nicht beobachtet. Der gesammelte Harn enthielt weder Eiweiß noch Kupferoxyd reduzierende Substanzen und gab keine Färbung mit Eisenchlorid. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand mit Alkohol extrahiert. Aus diesem Extrakt, das sich mit Eisenchlorid nicht färbte, konnte nur Hippursäure isoliert werden. Der in Alkohol unlösliche Rückstand gab mit Ferrisalzen deutliche Violettfärbung, so daß man hier Komenaminsäure oder ein Derivat derselben vermuten konnte. Die Salzmasse wurde mit heißem schwefelsaurem Wasser ausgezogen, vom Kalziumsulfat abfiltriert und die erhaltene Lösung mit Natriumazetat und Kupferazetat gefällt. Der

1) Ann. d. Chem. u. Pharmakol. 80, 91.

Niederschlag wurde mit  $\text{H}_2\text{S}$  zerlegt. Aus dem vom Schwefelkupfer getrennten Filtrat wurden Kristalle erhalten, die im Habitus und in der Löslichkeit mit Komenaminsäure übereinstimmten und mit Eisenchlorid starke Violettfärbung gaben. Zur Analyse war die erhaltene Menge unzureichend. Aus den während des Versuches entleerten Fäzes konnte durch Auskochen mit verdünnter Salzsäure und nachheriger Fällung mit Kupferazetat und Natriumazetat ungefähr 3 g Komenaminsäure gewonnen werden, die zunächst durch Kristallwasserbestimmung identifiziert wurde. Außerdem stellte ich noch durch Fällung der Lösung des Ammoniumsalzes mit Bariumchlorid das aus heißem Wasser in Prismen kristallisierende Bariumsalz dar.

Analyse: 0,2273 verloren bei  $100^\circ$  0,0174  $\text{H}_2\text{O}$ .

Berechnet für  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4\text{N})_2 \text{Ba} + 2\text{H}_2\text{O}$ : 7,48 Proz.  $\text{H}_2\text{O}$ .

Gefunden: 7,66 Proz.  $\text{H}_2\text{O}$ .

0,2099 wasserfreies Salz lieferten 0,1092  $\text{Ba SO}_4 = 0,0642 \text{ Ba}$ .

Berechnet für  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4\text{N})_2 \text{Ba}$ : 30,83 Proz. Ba.

Gefunden: 30,62 Proz. Ba.

Es lag also reine Komenaminsäure vor, die unresorbiert mit der Fäzes eliminiert worden war.

Nachdem dieser Versuch die schwierige Resorbierbarkeit der Säure dargetan hatte, stellte ich noch einen Versuch am Hunde an, dem ich im ganzen 5,2 g Säure größtenteils subkutan als Natriumsalz einführte. Nur ein kleiner Teil wurde mit Wurst verfüttert. Irgendwelche pharmakologische Wirkungen wurden auch hier nicht beobachtet. Der entleerte Harn, der ausgesprochene Violettfärbung mit Eisenchlorid zeigte, wurde wie im vorigen Versuche behandelt. Auch hier konnte im alkoholischen Auszuge etwas Besonderes nicht aufgefunden werden. Durch Zersetzen des Kupferniederschlages wurde ungefähr 0,25 g reine kristallinische Substanz isoliert, die, wie nachfolgende Analyse des daraus hergestellten Bariumsalzes zeigt, unveränderte Komenaminsäure war.

0,2614 verloren bei  $100^\circ$  0,0120  $\text{H}_2\text{O}$ .

Berechnet für  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4\text{N})_2 \text{Ba} + 2\text{H}_2\text{O}$ : 7,48 Proz.  $\text{H}_2\text{O}$ .

Gefunden: 7,26 Proz.  $\text{H}_2\text{O}$ .

0,2424 wasserfreie Substanz lieferten 0,1257  $\text{Ba SO}_4 = 0,0740 \text{ Ba}$ .

Berechnet für  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4\text{N})_2 \text{Ba}$ : 30,83 Proz. Ba.

Gefunden: 30,59 Proz. Ba.

In den Fäzes, die der Hund während des Versuches entleert hatte, waren Spuren von Komenaminsäure nachweisbar.

Die Versuche haben gelehrt, daß die Komenaminsäure schwierig

resorbiert wird und der zur Resorption gelangende Anteil, soweit er nicht im Organismus oxydiert wird, unverändert im Harn erscheint.

Pyridincarbonensäuren sind bisher nicht auf ihr Verhalten im Tierkörper geprüft worden. Cohn<sup>1)</sup> hat bei Verfütterung des  $\alpha$ -Picolins die Oxydation zu Pyridincarbonensäure beobachtet, die mit Glykokoll gepaart als Pyridinsäure im Harn erscheint. Bei der Komenaminsäure konnte eine Paarung nicht nachgewiesen werden. Man sieht, daß in dieser Beziehung eine Analogie mit den Benzolkarbonensäuren besteht. Die Pyridinkarbonensäure paart sich wie die Benzoessäure mit Glykokoll, während Dioxybenzoessäure (Protocatechusäure) ebenso wie die Komenaminsäure dieser Synthese nicht unterliegt. Ob die Komenaminsäure wie die Protocatechusäure Ätherschwefelsäuren bildet, ist zwar nicht besonders untersucht worden, aber aus folgenden Gründen unwahrscheinlich. Die Salze der Ätherschwefelsäuren sind in Alkohol löslich. Es hätte also eine Komenaminätherschwefelsäure in das alkoholische Harnextrakt übergehen müssen. In diesem Falle mußte dieses Extrakt eine Eisenchloridreaktion wegen der einen freien Hydroxylgruppe der Ätherschwefelsäure geben, was aber in beiden Versuchen nicht der Fall war.

Die Ergebnisse der vorstehend geschilderten Versuche sind in Kürze folgende:

Die Mekonsäure wird im Organismus des Hundes und Kaninchens bei großen Gaben bis auf einen sehr geringen Rest völlig zerstört. Beim Menschen konnte nach Einnahme von 3 g keine Mekonsäure im Harn nachgewiesen werden. Zur Diagnose einer Opiumvergiftung ist der Mekonsäurenachweis im Harn angesichts der leichten Verbrennlichkeit der Säure nicht zu verwerten.

Ähnlich wie die Mekonsäure verhalten sich die Komensäure und Bromkomensäure. Der Pyronkern ist also den oxydierenden Kräften des Tierkörpers gegenüber wenig widerstandsfähig.

Die zu den Pyridinderivaten gehörende Komenaminsäure wird, soweit sie zur Resorption gelangt, teils oxydiert, teils unverändert im Harn ausgeschieden.

Nachtrag bei der Korrektur. Im Widerspruch mit den Beobachtungen der Frau Dr. Tuschnow steht eine Angabe von Autenrieth (Bericht d. d. pharm. Gesellsch. 1901. S. 494), die mir erst jetzt bekannt geworden ist. Nach einer Vergiftung mit 25 g Tct. Opii simpl. war im Harn Mekonsäure nachzuweisen. Nach Smith (zit. nach Flückiger, Pharmakognosie) beträgt der Gehalt des kleinasiatischen Opiums an Mekonsäure 4 Prozent. In dem obigen Quantum Opiumtinktur war also nur ca. 0,1 g Mekonsäure enthalten. A. Heffter.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 18, 112. 1894.