

ging, lehrte mir, dass bei dem letzten Stuhle fast nichts anderes, als grosse Flocken Darmschleim entleert waren.

Obgleich ich die Reihe meiner Untersuchungen noch nicht ganz abgeschlossen habe und für einige Arten von Gemüsen, Früchten, Fischen und Schalthieren die betreffende Jahreszeit abwarten muss, worin ich über diese Objekte verfügen kann, habe ich gemeint, nach Kenntnissnahme des Aufsatzes Moellers schon jetzt meine fast vollendete Arbeit erwähnen zu müssen, eine Reihe mühevoller Arbeiten, welche systematisch bei allen gebräuchlichen Nahrungs- und Genussmitteln, die in gewöhnlichen und besonderen Fällen dem Menschen als Speise dienen, durchgeführt, mir die Merkmale gelehrt haben, woran die Nahrungsmittel post digestionem in den Exkrementen zu erkennen sind.

Meine ausführliche Sammlung makroskopischer Objekte, welche zur Demonstration bestimmt sind und zugleich als Beweisstücke und Präpariermaterial dienen, beanspruchen schon jetzt das Interesse jedes Naturforschers, während meine Sammlung von mehr als 200 mikroskopischen Präparaten aus diesen Speiseresten mich in Stand setzt, in einem Handbuche, dass ich zu schreiben angefangen habe und herauszugeben beabsichtige, die Abbildungen dem Texte beizugeben und in diesem die Merkmale der Objekte behufs genauer Erkennung zu beschreiben.

Amsterdam, Mai 1897.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

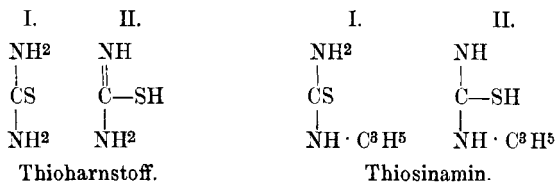
79. Notiz über einige Schwefelharnstoffe.

Von Ernst Schmidt.

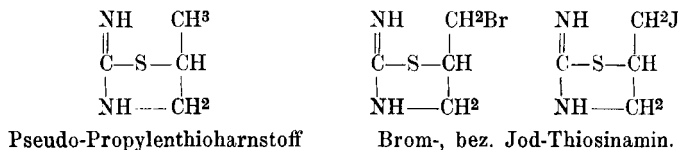
Die Untersuchungen von F. Falke¹⁾ und von J. Gadamer²⁾, welche vor einiger Zeit auf meine Veranlassung zur Ausführung gelangten, haben gelehrt, dass auch das Thiosinamin (der Allylthioharnstoff), ebenso wie der Thioharnstoff selbst, die Fähigkeit besitzt, je nach den obwaltenden Versuchsbedingungen, in zwei tautomeren Formen aufzutreten:

¹⁾ Inauguraldissertation Marburg 1893.

²⁾ Dieses Archiv 1895 u. 1896.



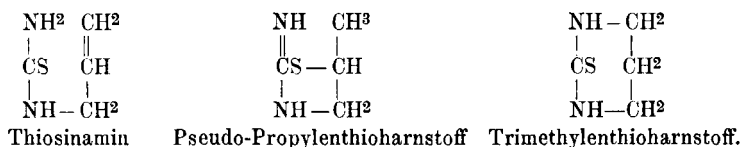
Die unsymmetrische Formel des Thiosinamins (II) kommt, wie die genannten Untersuchungen zeigten, besonders zur Geltung in den Verbindungen desselben mit Metallsalzen, in dem Verhalten gegen Jodalkyle und in den Einwirkungsprodukten von Brom und Jod (Brom- bzw. Jodthiosinamin), Verbindungen, von denen J. Gadamer den Nachweis führte, dass dieselben nur als die Halogensubstitutionsprodukte des von Gabriel¹⁾ entdeckten, durch molekulare Umlagerung des Thiosinamins gebildeten Pseudo-Propylthioharnstoffs anzusprechen sind:



Der auf rein chemischem Wege erbrachte Nachweis der Zusammengehörigkeit obiger, den Charakter von Basen tragenden Verbindungen, hat nach dieser Zeit eine willkommene Bestätigung durch die physiologische Wirkung derselben gefunden. Herr Prof. Dr. Hans Meyer in Marburg hatte die grosse Liebenswürdigkeit, diese von Herrn Dr. J. Gadamer dargestellten Körper durch Herrn A. Doelken einer Prüfung unterziehen zu lassen, bei welcher konstatiert wurde, dass in der physiologischen Wirkung keinerlei qualitative Unterschiede hervortreten. Die Brom- und Jodverbindung des Thiosinamins, der Brom- und Jod-Pseudopropylthioharnstoff, ist nur, trotz des höheren Molekulargewichtes, bereits in etwas geringerer Dosis wirksam, als der Pseudo-Propylthioharnstoff selbst (s. unten).

Bei den spärlichen Kenntnissen, welche wir bisher nur über die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution eines Körpers und der pharmakologischen Wirkung desselben auf dem tierischen Organismus besitzen, musste es nicht ohne Interesse sein, auch den Trimethylen-thioharnstoff, als ein weiteres Isomeres des Thiosinamins und des Pseudo-Propylthioharnstoffs, in den Bereich dieser Untersuchungen zu ziehen:

1) Ber. d. chem. Ges. 1889.



Herr A. Doelken¹⁾ berichtet über die pharmakologische Wirkung dieser drei isomeren Thioharnstoffe, dass bei allen drei ein Einfluss auf die Respiration stattfindet. Ferner erregen sie erst das Zentralnervensystem, um es zuletzt in seinen Funktionen zu hemmen. Hier setzen jedoch aber auch dann die charakteristischen Unterschiede ein. Es ist langsame Resorption nötig, damit das Thiosinamin erst erregend wirkt und damit Pseudo-Propylenthioharnstoff narkotische Wirkung zeigt. Gleichartig wirken daher diese drei isomeren Körper keineswegs, ob schon verwandte Beziehungen und Uebergänge nicht zu verkennen sind. Aus dem Gesamtverhalten lässt sich die Vermutung herleiten, dass in diesen Thioharnstoffen nicht eine bestimmte Gruppe, sondern nur die Art der gegenseitigen Verknüpfung für die Wirkung massgebend ist, welche als spezifisch zu bezeichnen ist.

Ueber die Wirkung des Thiosinamins lagen bereits Untersuchungen von Lange²⁾ vor, dessen Resultate Herr A. Doelken bestätigen konnte.

Bei Fröschen beobachtete Lange nach Thiosinaminvergiftung Narkose und nach einer Reihe von Stunden Anasarca, welches tagelang anhält. Bei Kaninchen zeigte sich Zittern, später Schläfrigkeit und Apathie. Hunde bekommen Erbrechen, Speicheln, verlangsamte, tiefe Respiration, Zittern, Mattigkeit, Schlafsucht. Die Versuche Doelken's an Fröschen und Kaninchen ergaben dasselbe. Japanische Ratten boten nach subkutaner Injektion von 0,05 eine tiefe Narkose mit ruhiger, verlangsamter Atmung. Kein prodomales Aufregungsstadium. Die Ratten gingen ein; Sektionsbefund wie bei Lange's Kaninchen und Hunden: Lungenödem und Hydrothorax.

Der Pseudo-Propylenthioharnstoff (das Hydrochlorid), das entsprechende Monobrom- und das Monojodsubstitutionsprodukt lassen in ihrer Wirkung keinerlei qualitativen Unterschied hervortreten. Die beiden letzteren sind trotz ihres höheren Molekulargewichtes bereits in etwas geringerer Dosis wirksam, wie das erste. Vom Thiosinamin unterscheiden sie sich dadurch, dass nach subkutaner oder intravenöser Injektion niemals eine narkotische Wirkung sich zeigt, ferner durch ihre Wirksamkeit in bedeutend kleineren Dosen. Nach Einverleibung per os ist nach längerer Zeit eine schwach betäubende oder lähmende Wirkung festzustellen.

Auf Dosen von 0,005 des Pseudo-Propylenthioharnstoffchlorhydrats subkutan erhielt Doelken bei mittelgrossen Eskulenten Reflexsteigerung und tonisch-klonische Krämpfe. Der Tonus sämtlicher Körpermuskeln ist

¹⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakolog. 38, von Herrn Professor Hans Meyer mir gütigst zur Verfügung gestellt.

²⁾ Dissertation Rostock 1894.

schon nach kurzer Zeit stark erhöht. Jeder Reiz ruft prompt einen energischen Streckkrampf hervor, an den sich dann weitere Krämpfe anschliessen. Der typische Verlauf der Vergiftung ist folgender: erst besteht kurze Zeit Reflexsteigerung, dann ein Schrei, ein Sprung. Der Frosch fällt auf den Rücken, liegt da im Tetanus. Sehr bald treten tonisch-klonische Krämpfe auf, vorwiegend tonischen Charakters, die auf jeden Reiz viel intensiver werden. Die Muskeln sind bretthart. Pausen sind nur kurz, und in diesen bleiben die Muskeln hart. Schliesslich tritt schlaaffe Lähmung ein. Zu dieser Zeit ist auch das Herz stark geschwächt. Der Angriffspunkt des Giftes ist die Medulla oblongata und das Rückenmark. Nach Abtrennung des Grosshirnes und der Medulla oblongata ist durch leichte Reize — Berührung, Erschütterung — immer noch ReflEXTETANUS zu erzielen.

Auch eine geringe Einwirkung auf die peripheren motorischen Nervenendigungen ist vorhanden, und zwar im Sinne einer Funktionsverminderung. Die elektrische Erregbarkeit des N. ischiadicus bleibt an einem geschützten Bein (Unterbindung von A. und V. iliaca) etwas besser wie am anderen. Elektrische Erregbarkeit des Muskels ist bei starker wie schwacher Vergiftung unverändert. Curare verhindert natürlich den Ausbruch der Krämpfe.

Die Herzthätigkeit wird sehr allmählich verlangsamt und abgeschwächt. Atropin hat auf das geschwächte Herz keinen Einfluss. Giebt man aber vorher Atropin, so dauert es länger, bis die Verlangsamung der Herzaktion eintritt. Auf ein Muscarinherz haben die Stoffe keinen Einfluss. Die Atmung zeigt unter der Einwirkung des Giftes erhöhte Frequenz. Keiner von den vergifteten Fröschen erholte sich.

Beim Warmblüter steht ebenfalls die starke Reflexsteigerung im Vordergrund der Erscheinungen. Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Tauben sind alle sehr empfindlich gegen die subkutane Einverleibung dieser Körper. Die klinischen Erscheinungen, welche auftreten, sind der Reihe nach Unruhe, Speicheln, Zittern, Thränen, sehr frequente, angestrenzte Respiration bis zu heftigstem Flankenatmen (Zwerchfellkrämpfe), Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, die wohl grösstenteils als Reflexkrämpfe anzusehen sind. Schliesslich schlaaffe Lähmung und Tod durch Respirationsstillstand. Die Herzthätigkeit ist bis zum Aufhören der Atmung kräftig.

Blutdruckversuche an Kaninchen ergaben, dass der Blutdruck bei intravenöser Injektion von 0,07 g des Propylen-Pseudo-Thioharnstoffsalzes trotz des sofort eintretenden äusserst heftigen Tetanus sich fortwährend auf derselben Höhe hält bis ganz kurz vor dem Stillstand der Respiration. Auch das Pulsvolumen nimmt erst kurz vor dem Ende ab. Der Nervus vagus bleibt erregbar.

Manegebewegungen kamen am Meerschweinchen zur Beobachtung, während es tonisch-klonische Krämpfe hatte. Mit Unruhe reagierten Katzen auf Gaben, die noch keine Reflexsteigerung hervorriefen. Die Tiere, welche nur Reflexerregbarkeit zeigten, erholten sich; die, welche mit Krämpfen, wenn auch leichter Art, reagierten, erlebten nicht den folgenden Tag.

Etwas anders zeigt sich das Vergiftungsbild bei innerlicher Verabreichung der Stoffe: Bei Hunden und Katzen treten Erbrechen und Würgebewegungen

auf. Dann stellen sich Speichelfluss, Flankenatmen, Zuckungen und leichte Paresen ein. Die Tiere werden apathisch, legen sich auf die Seite. Reflexe sind herabgesetzt. Die schliesslich eintretenden Krämpfe sind weniger intensiv wie nach subkutaner Einverleibung. Auch hier erfolgt der Tod durch Respirationsstillstand.

Toxische wie nicht toxische Gaben erzeugen Appetitlosigkeit, die etwa einen Tag anhält.

Für Katzen und Kaninchen von 2500—3000 g beträgt die tödliche Dosis 0,15—0,2; für Ratten von 100—140 g 0,01—0,02. Innerlich ist die letale Gabe nicht wesentlich höher wie subkutan. Doch zeigen Kaninchen auf 0,2 per os den ganzen Tag über keine Erscheinungen und sterben nachts. Katzen sterben, vom Magen aus vergiftet, auf ca. 0,2 erst nach mehr wie 10 Stunden. Auf Vergiftung vom Unterhautzellgewebe Tod schon nach 3—4 Stunden bei derselben Dosis.

Eine chronische Vergiftung zu erzielen, gelang Doelken bei keiner Tierart.

Die Sektion ergab stets einen schlaffen, blutgefüllten rechten Ventrikel, einen kontrahierten linken.

In einigen Fällen zeigten die Lungen geringes Oedem. Die übrigen Organe waren nie pathologisch verändert.

Bei der Vergiftung mit der dritten isomeren Verbindung, dem Trimethylensulfoharnstoff, tritt bei Fröschen erst Unruhe auf, dann bedeutende Steigerung der Reflexe. Darauf zeigt sich bei taktilen und erschütternden Reizen kurzdauernder Streckkrampf, dem eine 3—4 mal solange dauernde Ermüdungspause nachfolgt, in welcher keine Streckung auslösbar ist.

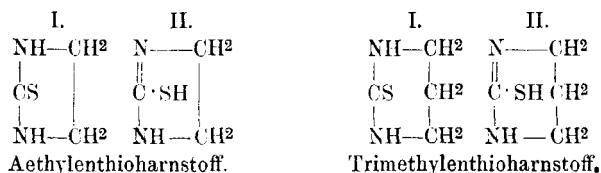
Nach kurzer Zeit werden die Zuckungen viel weniger energisch, die Ermüdungspausen bedeutend länger. Die Reflexerregbarkeit sinkt immer mehr. Endlich sitzt das Tier da mit geschlossenen Augen, reagiert auf keinen Reiz, erträgt die Rückenlage. Auf elektrische Reizung vom N. ischiadicus erfolgt maximale Streckung der Extremität. Die Herzthätigkeit ändert sich nicht merklich. Während der Periode der Reflexsteigerung ist der Muskeltonus etwas erhöht. Die Erscheinung verschwindet bei Eintritt der Narkose allmählich.

Beim Warmblüter (Ratte) ist die betäubende Wirkung die vorherrschende. Zuerst tritt erhöhte Atemfrequenz, geringe Reflexsteigerung und Zittern auf. Zu dieser Zeit aber schon sitzt das Tier meist ruhig da mit geschlossenen Augen. Dann treten klonisch-tonische Krämpfe in den Extremitäten auf, taktile Reize rufen heftiges Zittern hervor, auf Schnalzen fährt das Tier heftig in die Höhe; zu einer aktiven Fortbewegung ist es nicht zu veranlassen. Später kommen keine Krämpfe mehr zur Beobachtung, wohl aber leichte Bewegungen in den Extremitäten und Zittern. In diesem Stadium ist auch die (übrigens stets normal vorhandene) Reaktion auf Schnalzen herabgesetzt. Mit Eintritt der Reflexerhöhung werden die Muskeln der Extremitäten und des Schwanzes rigider und verharren in diesem Zustand während der ganzen Beobachtungszeit. Dieser Symptomenkomplex hält viele Stunden an — 10—12—18 Stunden. Dann erholt sich das Tier allmählich, oder es stirbt,

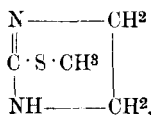
ohne dass irgend eine besondere Erscheinung auftritt. Die Sektion ergibt nichts von Belang.

Der Propylenthioharnstoff wirkt im Vergleich zu den Pseudoharnstoffbasen erst in relativ grossen Dosen. Bei Eskulenten wirkten 0,05, bei mittelgrossen Ratten 0,1 noch nicht merklich, während die Pseudoharnstoffbasen in 10—15fach geringerer Menge bereits tödtliche Dosis sind. Erst die doppelte Gabe liess die Erscheinungen deutlich zu Tage treten.

Das Studium des bisher nur wenig bekannten Trimethylenthioharnstoffs erschien, im Anschluss an die Versuche von F. Falke und von J. Gadamer über das Thiosinamin (l. c.), auch vom chemischen Standpunkte aus nicht ohne Interesse. Lag doch die Frage nahe, ob auch dieser, seiner Entstehungsweise nach unzweifelhaft symmetrisch konstituierte und dabei ringförmig gebundene Thioharnstoff, ebenso wie der Thioharnstoff, das Thiosinamin und andere nicht ringförmig gebundene Thioharnstoffe, noch unter geeigneten Bedingungen die Fähigkeit besitzt, in einer unsymmetrischen Form aufzutreten. Die Versuche, welche Herr Walter Schacht auf meine Veranlassung in dieser Richtung sowohl mit dem Trimethylenthioharnstoffe, als auch mit dem noch leichter zugänglichen Aethylenthioharnstoffe ausführte (s. unten), lassen keinen Zweifel darüber, dass auch diese ringförmig gebundenen Thioharnstoffe in zwei tautomeren Formen, einer symmetrischen (I) und einer unsymmetrischen (II), existieren:



Bei dem Aethylenthioharnstoff wurde speziell gezeigt, dass in der Silbernitratverbindung desselben das Silber an den Schwefel gebunden sein muss. Es ging dies aus der Thatsache hervor, dass das Einwirkungsprodukt des Jodmethyls auf jene Silbernitratverbindung sich als identisch erwies mit der Verbindung, die durch direkte Vereinigung von Aethylenthioharnstoff mit Jodmethyl resultierte, einem Körper, welcher sich als das Hydrojodid einer schwachen Base:



charakterisierte.

Bei aller Aehnlichkeit, welche in dem Gesamtverhalten des Aethylenthioharnstoffs und Trimethylenthioharnstoffs mit dem Thiosinamin konstatiert werden konnte, stellte sich ein sehr bemerkenswerter Unterschied jedoch insofern heraus, als jene ringförmig gebundenen Thioharnstoffe nicht wie das Thiosinamin und andere alkylierte Thioharnstoffe mit offener Bindung, zu Pseudo-Thioharnstoffen umgelagert werden konnten.

80. Ueber Aethylenthioharnstoff und Trimethylenthioharnstoff.

Von Dr. Walter Schacht, Apotheker aus Berlin.

I. Aethylenthioharnstoff.

Zu den im folgenden beschriebenen Versuchen wurde ein Aethylenthioharnstoff benutzt, welcher nach dem von A. W. Hofmann angegebenen Verfahren¹⁾ auf folgende Weise dargestellt war. Zu einer alkoholischen Lösung von Aethylendiamin wurde unter Umschwenken allmählich so viel Schwefelkohlenstoff zugefügt, dass ein Ueberschuss desselben vorhanden war. Es bildete sich hierbei eine gelbliche, anfangs zähe, amorphe Masse, welche nach Verlauf von etwa einer Viertelstunde erstarrt war. Dieselbe wurde zerkleinert, mit etwas Alkohol nachgewaschen und bei gelinder Temperatur in Wasser gelöst. Aus dieser Lösung schieden sich beim Erkalten säulenförmige Krystalle aus, welche mit der Saugpumpe abgesogen, mit Alkohol nachgewaschen und zwischen Fliesspapier getrocknet wurden.

Diese Verbindung erwies sich, in Uebereinstimmung mit den Angaben von A. W. Hofmann, als Aethylendiaminsulfokarbonat: $C_2H_4(NH_2)_2 \cdot CS_2$.

0,2634 g der über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergaben, nach Carius mit Salpetersäurehydrat 3 Stunden auf 250° erhitzt, 0,9028 g $BaSO_4$

Gefunden:	Berechnet für: $(C_2H_4)(NH_2)_2 \cdot CS_2$
S. 47,03	47,05.

Wird dieser durch einfaches Zusammentreten von einem Molekül Aethylendiamin und einem Molekül Schwefelkohlenstoff gebildete Körper, welcher seiner Entstehung und seinem Verhalten nach wohl richtiger als Aminoäthyl-dithiokarbaminsäure:

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 1872.