

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Zur Pharmakologie der Safrolgruppe.

Von

Dr. A. Heffter,

Privatdocenten und Assistenten des Instituts.

Die Aether der Phenole sind bisher verhältnissmässig seltener als andere Körper der aromatischen Reihe in Bezug auf ihr Verhalten im thierischen Stoffwechsel und ihre physiologischen Wirkungen untersucht worden.

Zuerst hat Kossel^{1)*)} das Phenetol, den Aethyläther des Phenols, an Hunde verfüttert. Es wurde als Hauptproduct eine, von ihm Chinäthonsäure genannte Verbindung, die sich in Glycuronsäure und einen aromatischen Paarling spalten lässt, und eine Aetherschwefelsäure aufgefunden. Aus letzterer konnte durch Spaltung der gleiche Paarling wie aus der Chinäthonsäure erhalten werden: das Aethylhydrochinon. Demnach erfährt das Phenetol eine Oxydation im Benzolkern, durch die es in Monoäthylparadioxybenzol übergeführt wird. Das Oxydationsproduct paart sich dann theils mit Glycuronsäure, theils mit Aetherschwefelsäure (Kühling²⁾, V. Lehmann³⁾).

In ähnlicher Weise scheint sich nach Kossel's Untersuchungen auch der Methylphenyläther, das Anisol, zu verhalten.

Das Verhalten und die Wirkung des Guajacols oder Brenzcatechinmonomethyläthers ist von Marfori⁴⁾ untersucht worden. Es wird als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden. Seine physiologische Wirkung besteht vorzüglich in einer Erregung und dann in einer Lähmung der Nervencentren. Die krampferzeugende Wirkung des Guajacols wird von Marfori der Anwesenheit einer Hydroxylgruppe im Molecul zugeschrieben, denn der Brenzcatechindimethyläther oder das Veratrol ruft nur eine schnelle und tiefe Lähmung hervor. Für höhere Organismen ist das Guajacol weniger schädlich als das Brenzcatechin;

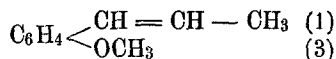
*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichnis.

es ist durch den Eintritt der Methylgruppe eine Abschwächung der Wirkung eingetreten.

Mit dem Verhalten des Vanillins im Thierkörper hat sich Preusse^{4 b)} beschäftigt. Das Vanillin ist der Methyläther des Protocatechualdehyds und wird im Organismus zu Vanillinsäure oxydirt, die theils frei, theils als Aetherschwefelsäure gepaart im Harn erscheint. Die Thiere (Kaninchen), die täglich 2 g erhielten, verloren allmählich die Esslust. Später trat eine lähmungsartige Schwäche der Hinterbeine ein, und am 10. Tage erfolgte der Tod.

Ausser den eben genannten Arbeiten, die das Verhalten relativ einfach constituirter Phenoläther behandeln, sind mir nur Untersuchungen über zwei von höheren Homologen des Phenols sich ableitende Aether bekannt geworden.

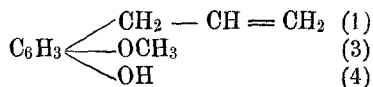
Das Anethol, der krystallinische Bestandtheil des Anisöls,



wird, wie Kühling (a. a. O.) und Giacosa⁵⁾ gefunden haben, zu Anissäure oxydirt, die zum grössten Theile als gepaarte Anisursäure ausgeschieden wird. Ausserdem bewirkt es eine ganz geringe Vermehrung der Aetherschwefelsäuren des Harns.

Das Anethol wirkt nach Giacosa schwach antiseptisch, ein Kaninchen wurde durch eine Gabe von 5 g getödtet, beim Hunde riefen 5,5 g in 5 Tagen Erbrechen hervor. Beim Menschen erzeugen 2 g Kopfschmerz und leichten Rausch.

Das Eugenol, das zuerst von De Regibus⁶⁾, dann von Kühling zum Gegenstand der Untersuchung gemacht wurde, hat die Zusammensetzung



Es unterscheidet sich vom Anethol einmal durch eine andersartige Constitution der Seitenkette: beim Eugenol die Allylgruppe mit der doppelten Bindung am Ende, beim Anethol die Propenylgruppe mit der Doppelbindung näher dem Benzolring, und ferner durch den Ersatz eines Wasserstoffatoms des Ringes durch eine Hydroxylgruppe.

Bekanntlich wird durch die Anwesenheit eines freien Hydroxyls die Widerstandsfähigkeit homologer Benzolderivate gegen Oxydationsmittel sehr erhöht.

Auch das Eugenol macht davon keine Ausnahme, es widersteht nach den Untersuchungen der genannten Forscher den Oxydationen des Organismus vollständig und verlässt den Thierkörper zum grösseren

Theil in Form einer sehr unbeständigen Aetherschweifelsäure, zum geringen Theil in ungebundenem Zustande.

Eine irgendwie bedeutende physiologische Wirkung scheint dem Eugenol nicht zuzukommen.

Kühling verfütterte an mittelgrosse Hunde täglich 7—8 g. Es trat regelmässig starke Polyurie auf, zuweilen auch Durchfälle.

De Regibus fand, dass vom Menschen 3 g in getheilten Dosen ohne nennenswerthe Störung vertragen wurden. Grössere Dosen bewirkten Schwindel und rauschartigen Zustand. Die fäulnisswidrige Wirkung des Eugenols übertrifft die des Phenols. 0,25 Proc. verhindern die Fäulniss von Harn und Bouillon.

Die beiden genannten Phenoläther haben neben dem pharmakologischen auch noch ein gewisses praktisches Interesse, da sie wesentliche Bestandtheile von Drogen sind, die sowohl in der Medicin wie auch als Gewürze vielfache Verwendung finden. Mit ihnen ist die Zahl der zu solchen Zwecken benutzten Phenoläther nicht erschöpft, und die bisher bekannten Thatfachen sollen durch die nachfolgenden Untersuchungen weiter vervollständigt werden. Es schien besonders von Wichtigkeit, das Verhalten solcher Phenoläther zu untersuchen, die die Methylenäthergruppe $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{>CH}_2$ enthalten, weil über die Wirkung und das Verhalten solcher Körper bisher noch nichts bekannt ist, und besonders aus dem Grunde, weil derartige Verbindungen nicht nur im Pflanzenreiche ziemlich häufig vorkommen, sondern auch vielfache Verwendung als Heilmittel, Gewürze und Kosmetica finden. Diese Substanzen, die nach ihrer Constitution sehr nahe mit einander verwandt sind, das Safrol, Isosafrol, Apiol und Cubebin, lassen sich in die Bezeichnung „Safrolgruppe“ zusammenfassen.

I. *Safrol*.

Dieser Körper ist der Hauptbestandtheil des aus der Sassafraswurzel (*Sassafras officinale* L.) destillirten ätherischen Oels, das neben kleinen Mengen eines rechtsdrehenden Terpens (Safren) und von Eugenol davon circa 90 Procent enthält. Ferner ist es enthalten in den Früchten von *Illicium verum* und *Illicium religiosum*, im Campheröl und in den Rinden und Samen anderer Lauraceen wie auch Magnoliaceen und Monimiaceen.⁷⁾ Das Safrol scheint demnach sich einer grösseren Verbreitung im Pflanzenreich zu erfreuen.

Das Sassafrasholz und das daraus bereitete Oel sind als Arzneimittel, in Deutschland wenigstens, wohl ganz in Vergessenheit gerathen. Beide waren aber früher sehr hoch geschätzte und viel ge-

brauchte Medicamente, so dass es nicht ohne Interesse sein dürfte, einen Blick auf ihre Geschichte zu werfen.

Das Sassafrasholz, von den Eingeborenen Floridas als Heilmittel vielfach angewendet, wurde von den Spaniern in der Mitte des 16. Jahrhunderts nach Europa gebracht. 1574 beschrieb der spanische Arzt Nicolaus Monardus die Droge und empfahl sie als schweiss- und harntreibendes Mittel. Besonders rühmt er sie bei Podagra.¹¹⁾ Gegen Ende des 16. Jahrhunderts war das Sassafras- oder Fenchelholz in Deutschland wohlbekannt. So wird es von Wiers in seinem 1580 erschienenen Arzneibuch als Reizmittel für das Gefässsystem, besonders die Capillargefässe, empfohlen. Es hat sich nun offenbar sehr rasch eingebürgert. Man benutzte es bei Hautkrankheiten, gichtischen und katarrhalischen Beschwerden, scorbutischen und venerischen Uebeln (Richter¹²⁾). Mynsyeht¹³⁾ rühmt es auch als Emmenagogum und zur Beförderung der Conception. Die gebräuchlichste Form der Anwendung war das Infus, obwohl auch ein Extract und eine Tinctur in den Pharmakopöen aufgeführt waren.

Dass das Sassafrasholz ein in Wasser untersinkendes Oel lieferte, wurde im Anfang des 17. Jahrhunderts von Angelus Sala beobachtet. Auch das Sassafrasöl fand bald Eingang in die Medicin. Der berühmte Fr. Hoffmann empfahl es tropfenweise „ad leniendam tussim, spasmos mitigandos“. ¹¹⁾ In der Pharmacopoea Bavar. war Oleum Sassafras officinell, jetzt führen es noch die französische Pharmakopöe und die der Vereinigten Staaten. Besonders in Amerika scheinen die Droge und ihr ätherisches Oel, deren medicinische Verwendung bei uns jetzt nahezu gleich Null ist, noch in gewissem Ansehen zu stehen. Beliebt ist das Oel namentlich bei Blenorrhöen der Bronchien und des Darmkanals, bei Laryngitis und bei Neuralgien. Shelby¹⁰⁾ hat es auch bei Intoxicationen mit Nicotiana, Stramonium und Hyoscyamus, ferner bei Klapperschlangenbiss und Insectenstichen empfohlen.

Während die Droge nach einer Periode grossen Ansehens und vielfachen therapeutischen Gebrauchs zu einem Heilmittel von sehr geringer Bedeutung herabgesunken ist, findet das Oleum Sassafras oder vielmehr neuerdings der Hauptbestandtheil desselben, das reine Saffrol, sehr verbreitete Anwendung zum Aromatisiren von Seifen, Tabak und erfrischenden Getränken (Limonaden, Sassaparilla-Water*) Likören). Vor Allem sind es die Vereinigten Staaten, in

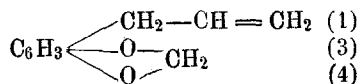
*) Dieses Getränk ist nichts Anderes, als ein durch Zuckerfarbe braungefärbtes, mit Kohlensäure unter starkem Druck gesättigtes Zuckerwasser, das durch Sassafrasöl riechend gemacht wird und dann als blutreinigendes Getränk unter

denen diese Verwendung sehr verbreitet ist. Flückiger⁸⁾ schätzt den jährlichen Verbrauch Nordamerikas auf mehr als 100000 kg Sassafrasöl. Gegenwärtig wird wohl ausschliesslich nur Safrol benutzt, und dieses erfreut sich auch in Europa einer wachsenden Beliebtheit bei der Herstellung von Hausseifen, so dass es gegenwärtig zu den populärsten Parfumen der Seifenindustrie gehört.⁹⁾ Aus der Sassafraswurzel stammt allerdings gegenwärtig nur der aller kleinste Theil des im Handel vorkommenden Safrols. Die Hauptmenge wird aus dem rohen Campheröl gewonnen. Die Firma Schimmel & Co. producirt auf diesem Wege jährlich circa 120000 kg.

Das Safrol ist farblos und bei mittlerer Temperatur flüssig. Es siedet bei 232°. Stark abgekühlt erstarrt die Flüssigkeit zu schönen monoklinen Prismen, deren Schmelzpunkt bei 12° liegt. Specifisches Gewicht 1,1105 bei 11°. Es besitzt einen durchdringenden fenchelartigen Geruch, der in stärkerer Concentration unangenehm wirkt. In Wasser, Alkalien und Säuren ist es unlöslich, es löst sich aber in Aether, Alkohol und Benzol. Concentrirte Schwefelsäure färbt sich damit roth.

Th. Poleck¹⁴⁾ und Schiff¹⁵⁾ haben nachgewiesen, dass bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat, neben Ameisensäure, Oxalsäure und Essigsäure vorwiegend Piperonylsäure und Piperonal (Heliotropin) auftreten. Zur Darstellung des letzteren in der Parfümerie hochgeschätzten Körpers bedient sich die chemische Technik des Safrols als Ausgangsmaterial. Neuerdings hat Tiemann^{15 b)} die Vorgänge bei der Oxydation des Safrols genauer studirt und gefunden, dass als Zwischenproduct zunächst ein zweiwerthiger Alkohol (Methylenedioxybenzylglycol), dann die Homopiperonylsäure $C_6H_3(O_2CH_2)CH_2 \cdot COOH$ entstehen. Aus letzterer bilden sich dann weiter Piperonal $C_6H_3(O_2CH_2)COH$ und Piperonylsäure $C_6H_3(O_2CH_2)COOH$.

Durch die genannten Forscher, sowie durch die Untersuchungen von Eykman¹⁶⁾, Ciamician und Silber¹⁷⁾ ist die Constitution des Safrols folgendermaassen festgestellt worden:



Demnach ist das Safrol als Allylbrenzcatechinmethylenäther aufzufassen.

Das bei meinen Versuchen angewendete Präparat stammte aus

obigem Namen in Amerika in wirklich ungeheuren Quantitäten verkauft und getrunken wird (Wittstein's Vierteljahrsschr. Bd. XIII. S. 422).

der Fabrik von Schimmel & Co.*) Es war wasserhell und hatte ein spezifisches Gewicht von 1,108.

Um das Verhalten des Safrols im thierischen Stoffwechsel zu untersuchen, wurde es zunächst in Kapseln an einen grossen Hund verfüttert. Da sich aber zeigte, dass schon kleine Dosen (0,75 g) Erbrechen hervorriefen, so wurden Kaninchen benutzt, bei denen aber auch die toxischen Eigenschaften der Substanz sich bald bemerklich machten.

Der Harn des Hundes, der mehrere Tage je 0,5 Safrol erhielt, wobei ausser verminderter Fresslust nichts Abnormes zu bemerken war, reagierte sauer, reducirte nicht und drehte die Ebene des polarisirten Lichtes nicht. Eine Bestimmung des Verhältnisses der freien zu den gebundenen Schwefelsäuren ergab Folgendes:

a) Im normalen Harn:

100 ccm lieferten $0,9200 \text{ BaSO}_4 = 0,3159 \text{ SO}_3$ (gesamte Schwefelsäure).

100 ccm lieferten (nach Salkowsky) $0,1412 \text{ BaSO}_4 = 0,0485 \text{ SO}_3$ (gebundene Schwefelsäure).

Demnach präformirte Schwefelsäure = 0,2674 und das Verhältniss $\frac{A}{B} = 5,5$.

b) Nach Safrolfütterung:

100 ccm lieferten $0,6425 \text{ BaSO}_4 = 0,2206 \text{ SO}_3$ (gesamte Schwefelsäure).

100 ccm lieferten $0,1208 \text{ BaSO}_4 = 0,0418 \text{ SO}_3$ (gebundene Schwefelsäure).

Demnach präformirte Schwefelsäure = 0,1788 und $\frac{A}{B} = 4,28$.

Dieser Versuch lehrt, dass eine Vermehrung von Aetherschwefelsäure nicht stattgefunden hat, dass das Safrol demnach in anderer Weise verändert wird.

Der Harn wurde zur weiteren Untersuchung zur Sirupsdicke eingedampft, mit Alkohol extrahirt und der filtrirte alkoholische Auszug nach dem Abdestilliren des Alkohols mit Salzsäure angesäuert. Hierbei fand keine Abscheidung einer krystallinischen Substanz statt. Beim wiederholten Ausschütteln der angesäuerten Flüssigkeit mit Aether wurde nach Verjagen des Aethers ein braungefärbter Rück-

*) Es sei mir an dieser Stelle gestattet, der Firma Schimmel & Co. für die freundliche Bereitwilligkeit, mit der sie mir die zu untersuchenden Substanzen (Safrol, Isosafrol, Piperonal und Apiol) zur Verfügung stellte, meinen Dank auszusprechen.

stand erhalten, in dem sich nach längerem Stehen kleine sternförmig gruppirte braungefärbte Nadeln zeigten, die sich nur schwer von den beigemengten harzigen Verunreinigungen trennen liessen. Durch wiederholtes Behandeln mit Thierkohle wurden sie schliesslich nahezu weiss erhalten. Sie schmolzen bei 223° . Da die Schwerlöslichkeit in Wasser und die eigenthümliche Krystallform für Piperonylsäure sprachen und sich auch zeigte, dass die Substanz sublimirte, so wurde sie der Sublimation unterworfen, wodurch ich sie in schönen spiegelnden Prismen mit dem richtigen Schmelzpunkt von 227° erhielt.

Eine Elementaranalyse ergab folgende Resultate:

0,1870 lieferten $0,0639 \text{ H}_2\text{O} = 0,0071 \text{ H} = 3,80 \text{ Proc.}$ und $0,3942 \text{ CO}_2 = 0,1075 \text{ C} = 57,50 \text{ Proc.}$

Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{CH}_2)\text{COOH}$		Gefunden
H	3,61	3,80
C	57,64	57,50

Schliesslich wurde noch das Silbersalz dargestellt und analysirt:

0,2765 Silbersalz hinterliessen beim Verbrennen $0,1092 \text{ Ag} = 39,49 \text{ Proc.}$

Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{CH}_2)\text{COO Ag}$: 39,56 Proc.

Nach den angeführten Daten ist die Identität der gefundenen Säure mit Piperonylsäure nicht zweifelhaft. Auffallend musste es erscheinen, dass die Ausbeute immer sehr gering war. So erhielt ich z. B. nach der Verfütterung von 12 g Safrol aus den gesammelten Harnportionen nur 0,5 g Piperonylsäure. Trotzdem der Harn nach den verschiedensten Methoden untersucht wurde (Ausschütteln mit Essigäther, Bleifällung), gelang es doch nicht, irgend ein anderes Umwandlungsproduct zu isoliren. Vor allen Dingen schien sich keine Glycocollverbindung, auf die ich besonders fahndete, zu bilden.

Um in dieser Richtung das Verhalten des Safrols auch im Organismus des Pflanzenfressers zu studiren, wurden Versuche an Kaninchen angestellt. Sie erhielten das Safrol in Emulsion durch die Schlundsonde in den Magen und vertrugen wenigstens einige Tage hindurch die Zufuhr verhältnissmässig grösserer Dosen (0,5 g).

Auch bei diesen Versuchen konnte im Harn nichts Anderes als Piperonylsäure, und zwar wieder in verhältnissmässig geringen Mengen, die der Zufuhr gar nicht entsprachen, aufgefunden werden.

Es war zunächst sehr unwahrscheinlich, dass der grösste Theil des eingeführten Safrols vollkommen verschwunden, d. h. zu CO_2 und H_2O verbrannt sein sollte. Bei den späteren Versuchen, die zur Erforschung der pharmakologischen Wirkungen angestellt wurden,

ergab sich denn auch die Ursache, warum nur so kleine Quantitäten von Piperonylsäure entstanden: Der grösste Theil des eingeführten Safrols wird in Dampfform unverändert durch die Lungen ausgeschieden. Applicirt man einem Thiere Safrol subcutan oder intravenös, so beginnt nach einiger Zeit, bei intravenöser Injection fast augenblicklich, die Expirationsluft deutlich nach Safrol zu riechen, und dieser Geruch hält längere Zeit an. Es ist anzunehmen, dass das Safrol für die oxydirenden Kräfte des Thierkörpers ziemlich schwer angreifbar ist, daher längere Zeit unverändert im Blute kreist und nach und nach zum grössten Theil ausgeathmet wird. Nur ein kleiner Bruchtheil der eingeführten Substanz unterliegt der Oxydation und wird in der Weise verändert, dass die Allylseitenkette $\text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ zur Carboxylgruppe COOH oxydirt wird, analog dem Verhalten des Safrols in vitro beim Behandeln mit Oxydationsmitteln.

Auch beim Kaninchen hatte die entstandene Piperonylsäure, ohne eine Paarung mit Glycocoll einzugehen, den Organismus verlassen. Bei der geringen Menge, die überhaupt zur Ausscheidung gelangte, war zu vermuthen, dass die entstandene Glycocollverbindung ebenfalls in so kleiner Quantität vorhanden war, dass sie der Auffindung entging.

Daher wurde versucht, grössere Mengen von Piperonylsäure in corpus entstehen zu lassen. Da zu diesem Zwecke das Safrol aus den eben angeführten Gründen nicht geeignet war, benutzte ich das Piperonal oder Heliotropin $\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{CH}_2)\text{COH}$, von dem a priori zu erwarten war, dass es glatt zu Piperonylsäure oxydirt werden würde.

Ein Kaninchen erhielt 4 g Piperonal in Emulsion mit Ol. olivar. und Gummi arabicum mittelst Schlundsonde per os.*) Der Harn reducirte nicht und war ohne Einfluss auf das polarisirte Licht. Er wurde in der oben beschriebenen Art mit Alkohol behandelt, der nach Verjagung des Alkohols verbleibende Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Es trat sofort eine starke Trübung auf, und nach einigem Stehen hatte sich eine reichliche Menge von warzenförmigen Krystallen abgeschieden, die durch Auflösen in

*) Wie dieser und einige andere Versuche lehrten, ist das Piperonal physiologisch ganz unwirksam. Dass es auch für den Menschen unschädlich ist, geht aus folgender Mittheilung hervor, die ich einem befreundeten Arzte verdanke. Ein Chemiker nahm zu Selbstmordzwecken 50 ccm einer concentrirten alkoholischen Piperonallösung zu sich, also ungefähr 10 g. Sein Befinden wurde in keiner Weise dadurch verändert.

Ammoniak, Behandeln der Lösung mit Thierkohle und nachheriges Ausfällen mit Säure gereinigt wurden. Der Schmelzpunkt, die Löslichkeit und die sonstigen Eigenschaften zeigten, dass Piperonylsäure vorlag. Die Ausbeute betrug 1,12 g. Eine andere Verbindung konnte dem Harn weder durch Essigäther noch durch Ausfällen mit Bleiacetat entzogen werden.

Aus den erwähnten, an Hund und Kaninchen angestellten Versuchen schien hervorzugehen, dass die im Organismus sich bildende Piperonylsäure unverändert ausgeschieden wird. Dieses Verhalten musste merkwürdig erscheinen. Bilden doch, soweit unsere Erfahrungen reichen, alle aromatischen Monocarbonsäuren, wenn sie nicht mehr als eine Hydroxylgruppe enthalten, Verbindungen mit Glycocoll. Man konnte einestheils daran denken, dass die Methylengruppe die Paarung unmöglich mache. Auf der anderen Seite konnten aber auch individuelle Verschiedenheiten, wie sie z. B. bezüglich des Verhaltens von Cymol¹⁸⁾ im Organismus beobachtet worden sind, vorliegen. Es war also zu prüfen, ob vielleicht der menschliche Organismus sich der Piperonylsäure gegenüber anders verhielt.

Die zu dem Versuche verwendete Säure wurde aus Piperonal durch Oxydation mittelst Kaliumpermanganat in der von Fittig und Mielk¹⁹⁾ angegebenen Weise dargestellt.

Ich behandelte 10 g in Wasser aufgeschwemmtes Piperonal bei gewöhnlicher Temperatur mit Kaliumpermanganatlösung, bis der charakteristische Geruch verschwunden war. Die vom Braunstein abfiltrirte Lösung wurde mit Salzsäure gefällt. Die schneeweiss ausfallende Säure wurde abfiltrirt, gewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt. Ausbeute 6,5 g. Der Schmelzpunkt lag bei 227°.

Von der so erhaltenen Säure nahm ich Abends 5 g in Form des Natriumsalzes. Das körperliche Befinden wurde in keiner Weise gestört. Der Morgen- und Nachmittagsharn wurde gesammelt und zur Sirupsdicke eingedampft, dann dreimal mit Alkohol behandelt. Nachdem von dem alkoholischen Filtrat der Alkohol abdestillirt worden war, säuerte ich den Rückstand mit Salzsäure an. Es erfolgte zunächst keine Ausscheidung, aber am nächsten Morgen fanden sich am Boden der Schale zahlreiche braungefärbte Krystallwarzen vor, die auf einem Filter gesammelt, abgepresst und mit Hilfe von Thierkohle aus heissem Wasser umkrystallisirt wurden. Beim Erkalten schieden sich zunächst schwachgelblich gefärbte Kugeln, später Tafeln ab. Es war danach anzunehmen, dass zweierlei verschiedene Säuren erhalten worden waren, von denen eine mit Wahrscheinlichkeit Piperonylsäure sein würde. Der Versuch, die getrockneten Kry-

stalle mittelst Aether zu trennen, gelang sehr gut. Der grössere Theil der Krystalle blieb ungelöst. Die in den Aether übergegangene Menge zeigte beim Verdunsten des Lösungsmittels die charakteristische Krystallform der Piperonylsäure. Durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser und den Schmelzpunkt wurde bestätigt, dass in der That diese Säure vorlag.

Die vom Aether ungelöst gebliebene Säure wurde nochmals aus Wasser umkrystallisirt und nun in völliger Reinheit in schönen, farblosen, glänzenden, breiten Prismen, die mit gekrümmten Endflächen versehen waren, erhalten. Die Ausbeute betrug 2,7 g.

Der Schmelzpunkt lag bei 178° , also nicht allzuweit von dem der Hippursäure entfernt. Da aber nach wiederholtem Umkrystallisiren der Schmelzpunkt constant blieb, so war erwiesen, dass es sich hier nicht um Hippursäure handeln konnte.

Die neue Säure ist in kaltem Wasser schwer, leicht in Alkohol und heissem Wasser löslich. Wasserfreier Aethyläther und Petroleumäther nehmen nichts davon auf. Die qualitative Untersuchung wies die Anwesenheit von Stickstoff nach. Wahrscheinlich lag eine gepaarte Säure vor. Dies wurde durch die quantitativen Analysen bestätigt.

0,2987 Substanz gaben mit Bleichromat und vorgelegter Kupferspirale verbrannt $0,5867 \text{ CO}_2 = 0,1600 \text{ C} = 53,57 \text{ Proc.}$ und $0,1150 \text{ H}_2\text{O} = 0,01277 \text{ H} = 4,24 \text{ Proc.}$

0,3243 Substanz lieferten nach Kjeldahl $0,0196 \text{ N} = 6,04 \text{ Proc.}$

Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{smallmatrix} \text{CONHCH}_2\text{COOH} \\ \text{O}_2\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$		Gefunden
C =	53,81 Proc.	53,57 Proc.
H =	4,04 =	4,24 =
N =	6,28 =	6,04 =

Durch längeres Kochen mit starker Salzsäure lässt sich die Piperonylsäure in ihre Componenten zerlegen. Es scheiden sich, wenn die Lösung nicht allzu verdünnt ist, kleine farblose Krystalle ab, die in Wasser fast unlöslich sind. Durch ihre Fähigkeit zu sublimiren und durch die Schmelzpunktbestimmung wurden sie als Piperonylsäure erkannt.

Durch Sättigen einer heissen wässrigen Lösung der Piperonylsäure mit Calciumcarbonat habe ich das Calciumsalz erhalten. Es krystallisirt in stark glänzenden dünnen rectangulären Tafeln. In kaltem Wasser löst es sich schwer, leichter in heissem. Es enthält 4 Mol. Krystallwasser, die es bei 110° verliert.

0,6875 verloren bei 110° 0,0913 Wasser = 13,28 Proc.

0,4990 lieferten beim Glühen 0,0570 CaO

= 0,0407 Ca

= 8,15 Proc.

Berechnet für
(C₁₀H₈NO₅)₂Ca + 4H₂O

H₂O = 12,95 Proc.

Ca = 8,28 =

Gefunden

13,28 Proc.

8,15 =

Die Alkaliverbindungen sind in Wasser ausserordentlich leicht löslich. In ihren wässrigen Lösungen erzeugt Eisenchlorid einen amorphen, gelblich-braunen Niederschlag, Silbernitrat eine weisse, aus feinen Nadelchen bestehende Fällung.

Die eigenthümlichen Vergiftungserscheinungen, die bei dem ersten Fütterungsversuch mit Safrol auftraten — der circa 20 Kilo schwere Hund erbrach nach 2,0 mehrere Male, zitterte am ganzen Körper, keuchte heftig mit heraushängender Zunge, war in seinen Bewegungen deutlich ataktisch —, hatten mich sehr in Erstaunen gesetzt. Nach den grossen Gaben (7—8 g) Eugenol, die Kühling²⁾, ohne andere Wirkung, als starke Polyurie zu beobachten, an mittelgrosse Hunde täglich verfüttert hatte, hatte ich vom Safrol eine so differente Wirkung nicht erwartet. Denn der Unterschied in der Constitution beider Substanzen ist nicht gross. Das Eugenol ist der Monomethyläther, das Safrol der Methylenäther eines Dioxyallylbenzols. Jedenfalls war diese auffallende Beobachtung Veranlassung genug, die physiologischen Wirkungen des Safrols näher zu studiren.

Zunächst habe ich einige Versuche an Fröschen angestellt. Bringt man einen Frosch unter eine geräumige Glasglocke, in der ein mit Safrol befeuchtetes Stück Fliesspapier aufgehängt ist, so ist das Thier zunächst sehr lebhaft und springt umher. Sehr bald, nach 15—20 Minuten wird das Thier ruhiger, seine Bewegungen sind träge. Bald liegt es platt auf dem Bauche und erträgt dauernd die Rückenlage. Die Athmung geschieht nur reflectorisch. Nach $\frac{3}{4}$ stündigem Verweilen unter der Glocke ist die Athmung ganz suspendirt. Auf Reize erfolgt nun nicht die mindeste Reaction. Die Muskeln sind sowohl durch directe Reizung, wie auch vom Nerven aus normal erregbar.

Um die zur Wirkung nöthige Quantität Safrol kennen zu lernen, vergiftete ich Frösche durch Injection einer lege artis hergestellten Safolemulsion von bekanntem Gehalt. Nach 2,5 mg war nur eine gewisse Trägheit des Thieres zu bemerken, nach Injection von 5 mg Safrol trat innerhalb 30 Minuten eine Narkose auf, stark genug, dass das Thier längere Zeit die Rückenlage beibehielt und nur auf aller-

stärkste Reize reagierte. Nach 1 Stunde ist diese Wirkung wieder im Verschwinden begriffen. Höhere Dosen bewirken eine nach Verhältniss länger dauernde Vergiftung. Der Vollständigkeit wegen sei hinzugefügt, dass beide Froscharten sich dem Gifte gegenüber gleichmässig verhalten.

Zugleich mit dem Aufhören der Respiration geht eine geringe Verminderung der Herzfrequenz einher, wie aus folgendem Versuche zu ersehen ist.

Versuch I. *Rana esculenta* gefenstert.

- 11 h. 23 m bis 11 h. 40 m. 57—60 Pulse in der Minute.
- 11 h. 42 m. unter eine Glocke mit Saftrolämpfen gebracht.
- 11 h. 51 m. 58 Pulse.
- 12 h. 25 m. 52 Pulse.
- 12 h. 54 m. 55 Pulse.
- 2 h. 30 m. 36 Pulse. Respirationslos. Totale Lähmung.
- 3 h. 20 m. 36 Pulse.
- 4 h. 37 m. 32 Pulse.

Diese Herzwirkung ist nichts für das Saftrol Specificisches, sondern bekanntlich ruft jede Narkose beim Frosch eine Herabsetzung der Frequenz hervor.

Die an den Fröschen nach Saftrolvergiftung auftretenden Erscheinungen sind denen sehr ähnlich, die Binz und seine Schüler²⁰⁾ bei Fröschen durch einige ätherische Oele (*Ol. Valerianae*, *Cumini*, *Chamomillae*) hervorrufen konnten. Auch bei jenen Versuchen zeigte sich eine Narkose, die sich in einer starken allgemeinen Herabsetzung der Reflexe zu erkennen gab. Ein Erregungszustand wurde dort ebensovienig, wie bei meinen Saftrolversuchen wahrgenommen.

Viel merkwürdiger, als das beim Frosch auftretende Vergiftungsbild, sind die Erscheinungen, die das Saftrol bei Warmblütern hervorruft. Man darf hier unterscheiden zwischen einer acuten Vergiftungsform, die im Allgemeinen den am Frosch beobachteten Wirkungen ähnlich ist, und der subacuten Vergiftung.

Zunächst möchte ich die erstere besprechen. Dosen von 0,5 g sind anscheinend ohne Wirkung auf Kaninchen von circa 1,5 kg Gewicht, wenn sie subcutan oder per os applicirt werden. Führt man dagegen das Saftrol in feinsten Emulsion in eine Vene ein, so gelingt es schon mit viel kleineren Dosen, hochgradige Vergiftungssymptome zu erzielen.

Versuch II. 22. Juni 1893. Ein Kaninchen, 1550 g schwer, erhält

11 h. 35 m. 0,2 Saftrol in die Vena saphena dextra. Während der Injection heftiges Schreien und Zappeln.

11 h. 40 m. Beim Losbinden vom Halter fällt es auf die Seite, alle Extremitäten und die Rückenmuskeln schlaff und gelähmt. Respiration beschleunigt. Herzschlag kräftig, Cornealreflex deutlich vorhanden. Sonst keine Reflexe. Der Athem riecht stark nach Safrol.

12 h. 5 m. Das Thier liegt auf dem Bauche, hebt bisweilen den Kopf, hält sich durchaus unsicher mit weit ausgespreizten Vorderpfoten im Gleichgewicht. Reflexerregbarkeit schwach.

12 h. 30 m. Reflexerregbarkeit etwas besser. Das Thier macht sehr ungeschickte Laufversuche. Expirationsluft riecht noch deutlich nach Safrol.

3 h. 25 m. Das Thier ist relativ munter. Nur besteht noch eine leichte Lähmung der Hinterextremitäten.

Eine Vergiftung vom Unterhautzellgewebe oder vom Magen aus verläuft viel langsamer, weil das eingeführte Safrol seiner Unlöslichkeit wegen schwer resorbierbar ist. Es mag gleich an dieser Stelle die Bemerkung hervorgehoben werden, dass eine local reizende Wirkung dem Safrol nicht zukommt.

Bei den zahlreichen Injectionen von Safrol habe ich niemals Nekrose oder Eiterung an der Applicationsstelle wahrgenommen. Diese Beobachtung erscheint deshalb nicht unwichtig, weil das dem Safrol chemisch nahestehende Anethol, wie die Untersuchungen von Winternitz²¹⁾ zeigen, in Quantitäten von $\frac{1}{2}$ ccm eingespritzt, local nekrotisch-eitrige Infiltrationen zu erzeugen vermag.

Die letale Dosis beträgt vom Magen oder Unterhautzellgewebe aus annähernd 1,0 pro Kilo. In die Vene injicirt bewirkt 0,2 pro Kilo Kaninchen den Tod. Das Safrol ist also bei Weitem giftiger als alle bisher untersuchten ätherischen Oele. Den Verlauf einer Vergiftung vom Magen aus möge folgendes Versuchsprotokoll schildern.

Versuch III. 25. Mai 1893. Kaninchen 1570 g schwer.

9 h. 20 m. 2 ccm Safrol in den Magen gebracht.

10 h. 20 m. Es macht sich eine Schwäche der hinteren Extremitäten bemerkbar.

11 h. 20 m. Das Thier schwankt beim Sitzen hin und her, wie beirrauscht.

12 h. 20 m. Die bis dahin kräftig gebrauchten Vorderextremitäten werden geschleppt. Das Thier fällt häufig auf die Seite. Die Schwäche der Hinterextremitäten hat bedeutend zugenommen.

2 h. 30 m. Das Thier liegt auf der Seite und macht mit den Beinen unaufhörlich kleine zappelnde Bewegungen.

3 h. Schnarchendes Athmen (43 pro Minute).

4 h. Die Bewegungen sind geringer geworden. Im Käfig ist starker Safrolgeruch zu bemerken.

7 h. 5 m. Das Thier ist völlig gelähmt, athmet ganz oberflächlich. Körpertemperatur niedrig. Es stirbt in der folgenden Nacht.

Section: Beim Oeffnen der Bauchhöhle starker Safrolgeruch. Die Gefässe des Magens und Darmes strotzend gefüllt. Im Magen keine Flüssigkeit. Ausser zwei kleinen punktförmigen Hämorrhagien im Fundus zeigt die Schleimhaut nichts Abnormes. Die Schleimhaut des Duodenums bietet eine vom Pylorus an beginnende immer, stärker werdende, bis ins Jejunum sich erstreckende Hyperämie, in deren Verlauf zahlreiche Hämorrhagien auftreten. In der Harnblase circa 40 ccm stark alkalischer Harn, eiweissfrei, nicht reducirend.

Wie diese und einige andere Versuche von gleichem Verlaufe zeigen, wirkt das Safrol lähmend. Zunächst scheint sich das Gehirn unter der Form narkotischer Zustände zu betheiligen. Dann hören die Reflexcentren auf zu functioniren. Schliesslich folgt eine Lähmung des Athemcentrums, an der das Thier zu Grunde geht.

Die starke Hyperämie der Unterleibsorgane liess vermuthen, dass auch eine Lähmung der vasomotorischen Centren durch das Safrol herbeigeführt würde.

Versuch IV. 14. Februar 1894. Kaninchen von 2550 g Gewicht. Tracheotomie. Carotis sinistra am Manometer. Injection in die Vena saphena sinistra.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 10 m	36	101	
4 h 12 m	—	103	
4 h 15 m	—	106	0,025 g Safrol in Emulsion in die Vene injicirt. Während der Injection bleibt der Druck unverändert.
4 h 16 m	36	100	Injection von 0,025 Safrol. Die Expirationsluft riecht nach Safrol.
4 h 16½ m	—	86	
4 h 17½ m	—	100	
4 h 18 m	—	100	Injection von 0,05 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 82 mm, steigt dann wieder auf 104 mm.
4 h 19 m	—	96	
4 h 20 m	—	80	Respiration 52 in der Minute.
4 h 24 m	36	90	Injection von 0,05 Safrol.
4 h 24½ m	—	71	
4 h 25 m	—	56	
4 h 26 m	—	72	Respiration 106.
4 h 32 m	36	65	Injection von 0,1 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 39 mm und steigt in 20 Sekunden auf 88 mm.
4 h 34 m	37	56	Respiration 98.
4 h 38 m	—	40	0,1 Safrol.
4 h 39 m	—	46	0,05 Safrol.
4 h 45 m	36	40	0,1 Safrol.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 45 $\frac{1}{2}$ m	—	29	0,15 Safrol.
4 h 46 m	—	40	
4 h 46 $\frac{1}{2}$ m	—	29	
4 h 47 m	36	18	Künstliche Respiration ohne Erfolg. Exitus.
4 h 48 m	—	16	
4 h 49 m	—	—	

Versuch V. 9. Mai 1894. Kaninchen 2200 g schwer. Tracheotomie. Carotis sinistra am Manometer. Injection in die linke V. saphena. 0,001 mg Curarin injicirt.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 59 m	—	120	Künstliche Respiration.
5 h — m	—	114	0,05 Safrol injic.
5 h 2 m	38	100	0,05 Safrol.
5 h 3 m	—	94	
5 h 4 m	—	72	0,05 Safrol. Safrolgeruch in der Exspirations- luft.
5 h 6 m	39	71	
5 h 7 m	—	56	0,05 Safrol. Während der Injection steigt der Druck auf 68, ist aber 5 h. 11 m. auf 52 mm gefallen.
5 h 10 m	—	60	
5 h 14 m	42	60	0,1 Safrol. Während der Injection steigt der Druck auf 68 mm, fällt 20 Sec. nachher auf 34 mm und steigt sofort auf 63 mm.
5 h 15 $\frac{1}{2}$ m	—	43	Künstliche Respiration sistirt.
5 h 19 m	42	48	
5 h 20 m	20	136	Künstliche Respiration wieder eingeleitet.
5 h 20 $\frac{1}{2}$ m	—	—	
5 h 23 m	39	68	0,1 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 41 mm, steigt dann auf 66 mm.
5 h 25 m	—	64	
5 h 27 m	41	50	0,15 Safrol. Während der Injection fällt der Druck auf 24 mm und steigt dann auf 64 mm.
5 h 30 m	—	54	
5 h 33 m	39	46	Selbstathmung während 1 Minute.
5 h 35 m	—	46	
5 h 36 m	29	108	0,2 Safrol.
5 h 37 m	—	76	
5 h 40 m	—	64	Die Aufhebung der künstlichen Respiration be- wirkt nur ein Ansteigen auf 44 mm. Nach Wiedereinleiten der künstlichen Respiration steigt der Druck allmählich auf 62 mm.
5 h 40 $\frac{1}{2}$ m	—	16—24	
5 h 43 m	37	38	Das Thier wird durch Aufhebung der künstlichen Respiration getödtet.
5 h 45 m	—	40	
5 h 48 m	—	52	
5 h 50 m	—	—	

Die Ergebnisse dieser beiden Versuche bestätigen die Annahme, dass das Safrol eine Herabsetzung des Blutdrucks durch Lähmung der vasomotorischen Centren bewirkt. Es zeigt sich aber auch, dass die nervösen Apparate verhältnissmässig widerstandsfähig gegen die Safrolwirkung sind. Sie erfahren nur dann eine stärkere Schädigung, wenn das sie umspülende Blut einen stärkeren Giftgehalt besitzt. Kleinere Safroldosen bewirken wohl eine Herabsetzung des Blutdrucks, diese ist aber nur vorübergehend und verschwindet wieder, sobald durch die Lungen ein Theil des Safrols aus dem Blute entfernt worden ist. Recht lange bleibt den Gefässcentren die Erregbarkeit für den Erstickungsreiz erhalten, wie aus dem 5. Versuche hervorgeht. Es gelang, nachdem 0,55 Safrol zugeführt waren, durch Aufhebung der Lungenlüftung den Blutdruck von 46 auf 108 mm hinaufzutreiben.

Ein Einfluss des Giftes auf die Pulsfrequenz ist nach beiden Versuchen nicht vorhanden.

Lässt man Warmblüter längere Zeit hindurch unter dem Einfluss kleiner Safroldosen stehen, so erhält man wesentlich andere Symptome, die der subacuten Vergiftung. Es war bei jenen Versuchen, die zur Erforschung des Verhaltens des Safrols im Stoffwechsel angestellt wurden, aufgefallen, dass die Versuchskaninchen, nachdem sie 4 Tage hindurch 0,4—0,5 Safrol in den Magen erhalten hatten, sehr stark abmagerten und ein durchaus hinfalliges struppiges Aussehen darboten. Schon am 3. Tage hörten sie in der Regel auf zu fressen. Dass diese Veränderung im Befinden nicht etwa auf die tägliche Einführung der Schlundsonde zurückzuführen war, ging aus der Beobachtung hervor, dass Kaninchen, die in gleicher Weise Safrol subcutan erhielten, dieselben Symptome zeigten. Ohne dass Erscheinungen, die auf eine Störung der Hirnfunctionen hinwiesen, sich zeigten, magerten die Thiere auffallend ab, waren sehr träge und apathisch; ihre Körpertemperatur war herabgesetzt und die Herzthätigkeit auffallend schwach. Am 6. oder 8. Tage gingen sie zu Grunde, ohne dass die Section einen Anhaltspunkt für das Wesen der Schädigung ergeben hätte. Nur in einem Falle, in dem absichtlich durch längere Pausen in der Safrolzufuhr der Verlauf der Vergiftung auf ziemlich 3 Wochen ausgedehnt wurde, konnten bei genauerer Untersuchung an einzelnen Organen deletäre Veränderungen festgestellt werden, die Aufklärung über die Art der Giftwirkung gaben. Ich will zunächst nicht auf diesen Befund näher eingehen, sondern ihn nachher im Zusammenhang mit den an anderen Thieren gewonnenen Resultaten besprechen.

Die subacute Safrolvergiftung lässt sich in exquisiter Weise an Katzen hervorrufen. Injicirt man einem solchen Thiere 2 ccm Safrol entweder auf einmal oder innerhalb von 3 Tagen unter die Haut, so tritt zunächst heftiges, sich mehrmals wiederholendes Erbrechen auf, aber keine Erscheinungen, die auf nervöse Störungen hinweisen. Die nächsten Tage hindurch frisst das Thier nicht, wird immer matter und kraftloser, so dass es sich nicht mehr aufrecht zu halten vermag. Es liegt schliesslich ausgestreckt und apathisch im Käfig, reagirt weder auf Anrufen, noch auf tactile Reize, und athmet dyspnoisch. Manchmal besteht Speichelfluss. Die Pupillen sind stark erweitert, reagiren aber noch prompt. Der Herzschlag ist am letzten Tage meistens sehr schwach, ja kaum zu fühlen. Der Tod erfolgt am 5.—8. Tage.

Versuch VI. 12. September 1893.

Gefleckte kräftige Katze (3020 g schwer) erhält 1 ccm Safrol subcutan. Befinden an den nächsten beiden Tagen normal. Am 15. September wird eine zweite Dosis von 1 ccm Safrol injicirt. 3maliges Erbrechen im Laufe des Tages. Vom 16. September ab verweigert sie jede Nahrungsaufnahme und wird zusehends hinfälliger. Am 20. September ist das Thier so matt, dass es nicht mehr aufrecht zu sitzen vermag, fühlt sich kühl an und respirirt krampfhaft. In der folgenden Nacht Exitus letalis.

Sectionsbefund. Brusthöhle: Herz schlaff, in beiden Ventrikeln dunkle Gerinnsel. Die Musculatur ist blass-graugelb und erweist sich mikroskopisch als durchgängig verfettet. Lungen ödematös und emphysematös, starke Hyperämie. Das Epithel zeigt unter dem Mikroskop starke fettige Degeneration.

Bauchhöhle: Mesenterium sehr fettreich. Der Magen anämisch, die grauweisse Mucosa mit einer starken Schleimschicht bedeckt, die zahlreiche trübe Epithelzellen und einzelne körnig degenerirte Labzellen enthält. Darm blass. In der unteren Hälfte des Dünndarms mehrere linsengrosse Hämorrhagien. Die Leber sehr gross (125 g schwer), brüchig, enthält zahlreiche gelbe herdartige Partien. Die centrale Zone der Acini hyperämisch. Unter dem Mikroskope erweisen sich die Stellen in den gelben Partien völlig von Fetttropfen erfüllt. An den Stellen, die die normale Leberfarbe zeigen, sind die Zellen am Rande der Acini verfettet, im Centrum noch unverändert. Die Nieren sind ockergelb, die stark gefüllten Gefässe zeichnen sich scharf ab. Auf dem Querschnitt die Rinde hellgelb, die Pyramiden hyperämisch. Die mikroskopische Betrachtung zeigt die geraden und gewundenen Harnkanälchen in manchen Abschnitten buchstäblich vollgestopft mit Fettkugeln. Die Epithelzellen sind fast überall kernlos und hochgradig fettig degenerirt. Das Epithel der Glomeruli vielfach nekrotisch zerfallen. Die Blase leer.

Der am Tage vor dem Tode gelassene Harn war sehr concentrirt und enthielt neben Krystallen von Tripelphosphat und Ammoniumurat

zahlreiche Fetttropfen und verfettete Blasenepithelien. Kein Zucker, Spuren von Eiweiss.

Dieser Versuch lehrt, dass dem Safrol ausser seiner Nervenwirkung noch weitere toxische Eigenschaften zukommen. Es bewirkt gerade wie Phosphor in einer Reihe von Organen die hochgradigste fettige Entartung, vorwiegend in der Leber und den Nieren.

Diese tiefgreifenden Veränderungen konnten an allen Katzen, die in dieser Art mit Safrol vergiftet waren, aufgefunden werden. In einem Falle war die Aehnlichkeit mit einer Phosphorvergiftung um so auffallender, als auch ein ausgesprochener Icterus bestand. Sowohl die Skleren wie das Unterhautzellgewebe waren gelblich gefärbt, und der in der Blase vorhandene Harn enthielt reichlichen Gallenfarbstoff.

Bei Kaninchen treten so stark ausgeprägte Veränderungen nicht auf. Nur in dem einen schon erwähnten Versuche mit ganz verzögertem Ablaufe war an Nieren und Leber mikroskopisch deutliche Fettdegeneration zu erkennen. Freilich bei weitem nicht so ausgeprägt, wie bei den Katzen. Auch in diesem Unterschiede möchte ich eine Analogie mit der Phosphorwirkung erblicken. Wie ich schon früher ²²⁾ gezeigt habe, trifft man auch beim phosphorvergifteten Kaninchen sehr selten eine ausgesprochene Fettleber, sondern meist eine acut-atrophische Leber an.

Diese an sich sehr auffallende Stoffwechselwirkung, die man bei einem der Benzolreihe zugehörigen Körper nicht vermuthen sollte, steht, wie ich mich beim Durchsehen der spärlichen pharmakologischen Literatur über die ätherischen Oele überzeugt habe, doch nicht ganz ohne Analoga da.

So hat Th. Husemann ^{22b)} vor längerer Zeit schon vom Thymol, dem Bestandtheil des ätherischen Oels aus Thymus vulgaris und Carum Ajowan, berichtet, dass es in kleinen, toxischen, längere Zeit gegebenen Dosen ausgesprochene Leberverfettung an Kaninchen erzeugt. Ferner soll das ätherische Oel des Rosmarins, wie Schreiber ²³⁾ 1878 gefunden hat, bei chronischer Vergiftung an Kaninchen Verfettung der Leber und Nieren hervorrufen. Aehnliches theilt E. Falk ²⁴⁾ von dem ätherischen Oel von Mentha Pulegium mit. Dieses Oel bewirkt in grossen, wie in häufig wiederholten kleinen Dosen schwere fettige Degeneration der Herzmusculatur und der Leber, in geringerem Grade auch der Nieren.

Es würde weiterhin festzustellen sein, welchem Bestandtheil der genannten Oele diese deletäre Wirkung auf den Stoffwechsel zukäme.

Wir haben nach den angeführten Versuchen in dem Safrol eine Verbindung kennen gelernt, der keineswegs geringe giftige Eigenschaften zukommen, und deren Wirkungen sich auf das Centralnervensystem und ferner auf den Stoffwechsel erstrecken. Die toxische wie die letale Dosis sind erheblich niedriger, als die der meisten ätherischen Oele. Dieses in Betracht gezogen, musste es im hohen Grade auffallend erscheinen, dass die starke Giftigkeit des Safrols, bezw. Sassafrasöls anscheinend bisher ohne Beachtung geblieben war, und vor allen Dingen, dass bei seiner vielfachen Verwendung als Arzneimittel und Parfüm noch niemals Vergiftungsfälle an Menschen beobachtet worden sein sollten.

Dass die älteren Aerzte das Sassafrasöl für ein nicht ganz unbedenkliches Heilmittel ansahen, geht aus der Bemerkung Murray's in seinem *Apparatus medicaminum* hervor: „*caute capiendum, quoniam tam calidus est*“. Auch Richter ¹²⁾ warnt vor der Anwendung eines zu concentrirten Infuses, „weil der Kopf leicht eingenommen wird“.

Bei eingehenderem Literaturstudium fanden sich aber auch aus neuerer Zeit einige Mittheilungen, die zeigten, dass die giftigen Eigenschaften des Safrols nicht ganz unbekannt geblieben sind. Sie betreffen allerdings ausschliesslich das Ausland. Der erste Autor, der von einer Vergiftung durch ein Sassafraspräparat beim Menschen berichtet und daran anschliessend auch Thierexperimente angestellt hat, ist Charles Hill im Jahre 1885. Leider war die Originalarbeit (*Presse médicale Belge* 1885. No. 10) nicht erreichbar, und ich muss mich auf das in den Referaten ²⁵⁾ Wiedergegebene beschränken. Anschliessend an den in Amerika vorgekommenen Vergiftungsfall, über den nichts Näheres berichtet wird, hat Hill Versuche mit Sassafrasöl an Hunden, Katzen und Mäusen angestellt und gefunden, dass es einen stark giftigen Körper enthalte, der für die genannten Thiere tödtlich sei.

In einem „*The uses and dangers of the oil of sassafras*“ betitelt Aufsatz warnt Bartlett ²⁶⁾ vor der theelöffelweisen Anwendung dieses Mittels, wie sie von anderer Seite bei Neuralgie vorgeschlagen worden ist, unter dem Hinweis darauf, dass es sehr giftig sei, tetanische und klonische Krämpfe mit nachfolgender Lähmung erzeuge und Uteruscontractionen anrege. Zum Beleg berichtet der Autor von 2 Fällen von Abort, die infolge des Genusses von Sassafrasinfus auftraten.

1889 wird von Allright ²⁷⁾ über eine Vergiftung berichtet, die dadurch entstand, dass ein 18jähriger junger Mann irrtümlich einen

Theelöffelvoll Sassafrasöl verschluckte. In wenigen Minuten hatte er eigenthümliche Empfindungen im Kopfe, begann dann nach einer halben Stunde zu halluciniren, indem er behauptete, im Himmel zu sein, und wurde eine Stunde nach Einnehmen des Giftes bewusstlos. Vorher schon hatte er Erbrechen von stark nach Sassafrasöl riechenden Massen gehabt, das noch mehrmals auftrat. Der nach 4 Stunden hinzukommende Arzt fand ihn collabirt, ganz kalt an den Extremitäten, mit kaum fühlbarem Radialpuls und einer Respiration von 12 in der Minute. Das Bewusstsein kehrte nach 10 Stunden wieder, und bald folgte völlige Genesung.

Es kann als sicher angenommen werden, dass der grösste Theil des Oels wieder erbrochen worden und nur ein kleiner Bruchtheil zur Resorption gelangt ist. Uns lehrt diese Krankengeschichte also, dass das Sassafrasöl, resp. das Safrol eine für den Menschen stark giftige Substanz ist. Es scheint mir bei dem starken Verbrauch des Safrols in der Seifenindustrie und zu anderen Zwecken nicht überflüssig, mit Nachdruck auf diese Thatsache hinzuweisen. Aehnlich wie das Nitrobenzol durch Verwechslung mit Getränken schon oft zu Unglücksfällen Veranlassung gegeben hat, könnte auch das ebenso angenehm riechende und vielleicht nicht weniger giftige Safrol von unvorsichtigen Personen irrthümlich getrunken werden.

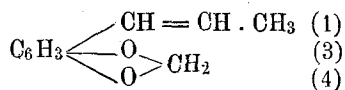
Schliesslich erscheint es auch nicht unmöglich, dass durch den gewohnheitsmässigen Genuss von Tabak oder Getränken, die mit Safrol versetzt sind, wie er in Amerika üblich zu sein scheint, also durch die fortgesetzte Zufuhr kleiner Safrolmengen jene Schädigung des Organismus hervorgerufen werden könnte, die ich als subacute Safrolvergiftung gekennzeichnet habe. Sie dürfte jetzt erst auf die richtige Ursache zurückzuführen sein.

II. *Isosafrol*.

Erhitzt man Safrol mit Natrium und festem Kali im Rohr (Schiff, Poleck) oder erwärmt man es in alkoholischer Kalilösung am Rückflusskühler (Eykmán¹⁶), Ciamician und Silber¹⁷), so wandelt es sich in eine isomere Verbindung um, deren physikalische Eigenschaften wesentlich von denen des Safrols verschieden sind. Diese neue Verbindung, das Isosafrol, ist eine wenig gelblich gefärbte Flüssigkeit, die einen ähnlichen, aber bei Weitem nicht so intensiven Geruch wie das Safrol besitzt. Der Siedepunkt liegt um 15° höher, bei 246—48°, und während das Safrol bei ungefähr + 8° fest wird, lässt sich das Isosafrol auf — 18° abkühlen, ohne zu erstarren. Die

Löslichkeitsverhältnisse sind die gleichen, auch färbt es sich mit concentrirter Schwefelsäure roth.

Bei der Oxydation erhält man aus Isosafrol neben Piperonal und Piperonylsäure noch eine zweite Säure Piperonycarbonsäure $C_6H_3(O_2CH_2)CO \cdot COOH$. Aus dem verschiedenen Verhalten gegen oxydirende Agentien geht hervor, dass die Isomerie in einer abweichenden Constitution der Seitenkette begründet sein müsse. Durch die Untersuchung physikalischer Eigenschaften, der Dispersion und Molecularrefraction hat Eykman es zur Gewissheit gemacht, dass, während im Safrol die Seitenkette durch eine Allylgruppe repräsentirt wird, das Isosafrol die isomere Propenylgruppe enthält. Dem Isosafrol kommt also diese Constitution zu:



Es ist der Methylenäther des Propenylbrenzcatechins.

Bei der Verfütterung in Kapseln an Hunde treten ähnliche Erscheinungen wie beim Safrol (Erbrechen und taumelnder Gang) auf, die eine längere Zufuhr unmöglich machen. Ich habe daher wiederum Kaninchen benutzt, um das Verhalten des Isosafrols im Stoffwechsel zu untersuchen, und die Substanz in täglichen Dosen von 0,5 in Emulsion durch die Schlundsonde in den Magen gespritzt. Der in recht reichlichen Mengen entleerte Harn reducirte nicht. Es war a priori anzunehmen, dass die Propenylgruppe, in der die doppelte Bindung dem Benzolkern noch näher gelegen ist, zur Carboxylgruppe verbrannt werden würde. Der Versuch bestätigte diese Voraussetzung. Aus dem wie oben behandelten Harn konnten geringe Mengen von Piperonylsäure isolirt werden, die durch den Schmelzpunkt und die Fähigkeit zu sublimiren identificirt wurde. Nur ein kleiner Theil des eingeführten Isosafrols wird in dieser Form im Harn ausgeschieden. Die Hauptmenge geht unverändert mit der Expirationsluft fort. Es geht aus dem Gesagten hervor, dass das Verhalten im Stoffwechsel durch die abweichende Constitution nicht beeinflusst wird.

Wenn jetzt etwas näher auf die physiologische Wirkung des Isosafrols eingegangen wird, so geschieht dies aus dem Grunde, weil wider Erwarten die Vergiftungssymptome in einem Punkte wesentlich von denen des Safrols abwichen. Auf einige kleinere Unterschiede, die sich herausstellten, möchte ich weniger Gewicht legen. Das Verhalten der mit Isosafrol vergifteten Frösche liess keine deutlichen Unterschiede erkennen. Mochten die Thiere die Dämpfe einathmen oder das Gift injicirt erhalten, sie

boten das Bild einer vollkommenen centralen Lähmung. Auch bei Kaninchen konnte kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Die Thiere zeigten zunächst einen deutlich schwankenden Gang, legten sich auf die Seite und waren bald ebenso wie die Kaltblüter vollkommen gelähmt. Zweimal habe ich dann kurz vor dem Tode das Auftreten kurzdauernder starker tetanischer Anfälle beobachten können.

Der Sectionsbefund bot ausser einer starken Hyperämie des Dünndarms und seiner Mucosa und zahlreichen punktförmigen Hämorrhagien auf derselben nichts Besonderes.

Was die letale Dosis anlangt, so ist sie für Frösche dieselbe wie beim Safrol, für Kaninchen liegt sie wohl etwas höher. Bei Injection in die Venen bewirken 0,3 pro Kilo Thier den Tod gegen 0,2 Safrol.

Auf die ausführliche Wiedergabe der beiden von mir angestellten Blutdruckversuche kann ich verzichten. Die Wirkung des Isosafrols ist auch in diesem Punkte der seines Isomeren im Grossen und Ganzen gleich. Schliesslich erfolgt der Tod durch Lähmung des Respirationscentrums. Auf das Herz findet keine Einwirkung statt, so dass also auch in dieser Richtung keine Unterschiede vorhanden sind.

Wesentlich anders verläuft aber die Vergiftung bei der wiederholten Application kleiner Dosen. Bei Kaninchen ist schon zu bemerken, dass in diesem Falle der letale Ausgang länger auf sich warten lässt. Noch ausgesprochener aber zeigen Katzen ein von der Safrolvergiftung abweichendes Bild. Das mögen folgende Versuche demonstrieren.

Versuch VII. 26. September 1893.

Junge Katze, 1720 g schwer, erhält subcutan 0,5, am 29. Sept. 0,5, am 5. Oct. 0,75, am 10. Oct. 1 ccm Isosafrol. Bis zum 14. Oct. ist ihr Befinden ganz normal. Sie verweigert Nahrungsaufnahme, ist sehr unruhig und zeigt einen stark taumelnden Gang. Das Thier läuft im Zickzack und macht einen völlig berauschten Eindruck. Pupillen sehr weit. Dieser Zustand dauert fast unverändert bis zum 18. Oct., also 4 Tage. Am folgenden Tage ist das Thier fast gelähmt, liegt auf der Seite und fällt beim Versuch, sich zu erheben, sofort wieder hin. Respiration gleichmässig, tief und langsam. Am nächsten Tage Status idem. Am 21. Oct. wird es todt im Käfig gefunden.

Section. Stark abgemagert, Gewicht 970 g. Lungen contrahirt, blass rosa, ohne Oedem. Herz schlaff, in beiden Ventrikeln flüssiges dunkles Blut. Musculatur blass. Der Magen enthält galligen Schleim. Die Mucosa anämisch ohne Belag, ohne Lockerung des Epithels. Leber braunroth. Acini deutlich erkennbar. Stark gefüllte Gallenblase. Nieren

auf dem Durchschnitt von blass rosa Farbe. In der Blase klarer goldgelber Harn ohne geformte Bestandtheile und Eiweiss.

Das Unterhautzellgewebe fettfrei. Im Mesenterium und in der Umgebung der Nieren sehr spärliches Fett.

Herz, Leber und Nieren sind, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, ganz normal.

Versuch VIII. 29. September 1893.

Katze, 2750 g schwer, erhält 1 ccm Isosafrol subcutan, am 5. Oct. dieselbe Gabe. Am folgenden Tage wiederholtes Erbrechen. Vom 7. Oct. ab frisst das Thier kein Fleisch mehr, trinkt aber begierig Milch. Keine pathologischen Symptome. Am 17. Oct. erhält sie 2 ccm Isosafrol unter die Haut. Am 19. Oct. lässt sie die Milch unberührt. Am 20. Oct. treten krampfartige Zufälle auf, das Thier wirft sich öfters im Käfig umher. Am Nachmittag liegt es auf der Seite, während die vier Extremitäten unaufhörlich schreitende Bewegungen machen. Exitus letalis in der folgenden Nacht.

Die Section des stark abgemagerten Thieres (1650 g) ergibt genau denselben Befund wie oben. Auch in diesem Falle keine pathologischen Veränderungen der Herzmusculatur, der Leber oder Nieren. Harn eiweissfrei, ohne geformte Bestandtheile.

Die Abweichungen von der Safrolwirkung sind ganz auffallend. Zunächst, was die Dauer der Vergiftung angeht. Bei Versuch VI erhielt die Katze 2 ccm Safrol und starb am Ende des 8. Tages. In Versuch VIII ist das Thier nach derselben Gabe Isosafrol fast drei Wochen lang ganz munter und erliegt erst einer erneuten Zufuhr des Giftes. Ferner zeigen sich auch in den Symptomen bemerkenswerthe Unterschiede. Bei der Safrolvergiftung fehlten Erscheinungen von Seiten des Nervensystems vollkommen, eine sehr bald auftretende und rasch zunehmende Schwäche und Hinfälligkeit ist das einzige Symptom. Dieses fehlt fast ganz bei der Isosafrolwirkung, vielmehr treten hier deutlich nervöse Symptome auf, Taumeln, sogar Krämpfe. Die pathologischen Befunde geben uns eine deutliche Aufklärung über diesen Unterschied der Vergiftungsbilder: Dort eine starke deletäre Einwirkung auf den Stoffwechsel, die sich in hochgradigster Verfettung wichtiger Organe, wie bei der Phosphorvergiftung, charakterisirt. Hier das völlige Fehlen jener Degenerationen und nur die Veränderungen, die durch längeren Nahrungsmangel hervorgerufen werden.

Dieser auffallende Unterschied der pharmakologischen Wirkung kann einzig und allein durch die verschiedene Constitution der Seitenkette C_3H_5 bedingt sein. Es würde näher zu untersuchen sein, ob andere Allyl- und Propenylderivate, z. B. Eugenol und Isoeugenol, Anethol und Isoanethol, ähnliche Differenzen aufweisen werden, d. h.

ob auch hier Unterschiede in der Wirkung einer die Gruppe $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ enthaltenden Verbindung von einer Substanz auftreten werden, die die Gruppe $-\text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ zur Seitenkette hat.

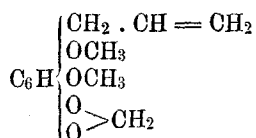
Es scheint nicht unwichtig, mit ein paar Worten auf die Verbrennungswärmen der Allyl- und Propenylverbindungen einzugehen.

Nach den Untersuchungen von Stohmann und Langbein²⁸⁾ ist der Wärmewerth dieser isomeren Verbindungen wesentlich verschieden, so zwar, dass die Allylverbindungen regelmässig einen erheblich höheren Wärmewerth besitzen, als die Propenylverbindungen. Daraus ergibt sich, dass den ersteren, die die labileren sind, ein höherer Energiegehalt zukommt, als den stabilen Propenylverbindungen. Man könnte demgemäss die Wirkungsunterschiede dadurch erklären, dass das labile und energiebegabte Allylderivat mit dem gleichfalls labilen Protoplasma in heftige Reaction tritt, während das stabile Propenylderivat es unbeeinflusst lässt.

III. Apiol.

Die Früchte von *Apium Petroselinum* L. (*Petroselinum sativum* Hoffmann) enthalten bis zu 2,8 Proc. ätherisches Oel, aus dem sich, wie auch aus dem wässrigen Destillat, nach einiger Zeit weisse lange Nadeln abscheiden. Dieser sogenannte „Petersiliencampher“ wurde zuerst 1823 von dem Baseler Apotheker Stange²⁹⁾ entdeckt und später von Blanchet und Sell³⁰⁾ genauer untersucht. Gerichten³¹⁾ ertheilte ihm den Namen Apiol. Durch die schönen Untersuchungen von Ciamician und Silber³²⁾ sind wir über seine Eigenschaften und seine Constitution sehr genau unterrichtet worden.

Das Apiol bildet spröde nadelförmige Krystalle, deren Schmelzpunkt bei 30° , deren Siedepunkt bei 294° liegt. Sie riechen schwach nach Petersilie und schmecken brennend aromatisch. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat geht das Apiol in die bei 175° schmelzende Apiolsäure $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6$ über. Das Apiol selbst hat folgende Constitution:



d. h. es ist der Dimethylmethylenäther eines Allyltetraoxybenzols und unterscheidet sich vom Safrol durch Substitution von 2 Methoxygruppen.

Durch Kochen mit alkoholischem Kali geht es in Isapiol über, das bei 56° schmilzt und bei 304° siedet. Es ist isomer mit dem

Apiol. Die Verschiedenheit zwischen beiden ist ebenso, wie beim Safrol und Isosafrol, durch die Structur der C_3H_5 -Gruppe bedingt, die im Isapiol als Propenyl. — $CH=CH-CH_3$ aufzufassen ist.

Von dem eben beschriebenen wohlcharakterisirten und einheitlichen Apiol ist scharf zu trennen ein älteres aus Petersiliensamen hergestelltes pharmaceutisches Präparat, dem seine Darsteller den Namen Apiol beigelegt hatten. Es ist nothwendig, darauf näher einzugehen, weil in manchen Lehrbüchern (z. B. Husemann's Handbuch der Arzneimittellehre, 3. Auflage, und Ewald's Handbuch der Arzneiverordnungslehre. 12. Aufl.) diese beiden Apiole mit einander verwechselt und die angeblichen Wirkungen des einen auf das andere bezogen worden sind.

Als Apiol bezeichneten 1852 Homolle und Joret eine aus dem alkoholischen Extracte der Petersilienfrüchte mittelst Aether gewonnene Flüssigkeit, die durch Digestion mit Bleiglätte vom Fett befreit wurde. Sie stellt ein farbloses öliges Liquidum dar von specifischem Petersiliengeruch, das sich mit Wasser nicht mischt und bei -12° noch nicht erstarrt.³³⁾ Dieses Apiol ist ganz sicherlich kein einheitlicher Körper. Es besteht nach Whitney's Untersuchungen³⁴⁾ aus ätherischem Oel, dem etwas weiches Harz beigemischt ist.

Von der physiologischen Wirkung dieses Apiols, das in enthusiastischer Weise als Ersatzmittel des Chinins bei Intermittens angepriesen wurde, berichten Homolle und Joret³⁵⁾, dass 0,5—1,0 g leichte Cerebralirritation bewirke. Nach 2—4 g soll Trunkenheit, Funkensehen, Betäubung, Ohrensausen, kurz ein dem Chininrausch sehr ähnlicher Zustand eintreten.

Von der Wirkung des krystallinischen Apiols und des Isapiols liegen nur spärliche Notizen über einige klinische Versuche vor, die von Cervellin und Lussana³⁶⁾ angestellt worden sind. Danach verursacht das Isapiol in Dosen von 0,2—0,4 g Erregung des Herzens bei kräftigem und ausgedehntem Pulse, bei grösseren Dosen (0,6 bis 0,8 g) tritt dikroter Puls auf, der bis zu mehreren Tagen andauern kann. In einigen Fällen wurde Arrhythmie des Herzens und unregelmässiger Puls beobachtet. Wie das Apiol, so verursacht auch das Isapiol Kopfschmerzen, Trunkenheit, nach wiederholter Einnahme Verdauungsstörungen, Appetitlosigkeit und sogar Fieber. Gegen Dysmenorrhoe waren beide ebenso wirkungslos, wie gegen Wechselstieber.

Um zur Schilderung meiner Versuche überzugehen, so wurde zunächst, leider ohne sichtbaren Erfolg, das Verhalten des Apiols im Stoffwechsel studirt. Es wurden an drei Kaninchen 5 Tage lang je 1,5 g Apiol in Emulsion verfüttert, also im Ganzen 22,5 g. Die Thiere

vertrugen es im Ganzen recht schlecht, magerten stark ab und liessen sehr wenig Harn. Aus den gesammelten Harnportionen konnte mittelst Aether nur eine sehr kleine zur Analyse ungenügende Menge einer Säure isolirt werden, die in Nadeln krystallisirte, in heissem Wasser etwas löslich und unlöslich in kaltem war. Mit Silbernitrat gab die mit Ammon neutralisirte Lösung der Säure einen krystallinischen Niederschlag. Wäre nicht der zu hohe Schmelzpunkt von 195° gewesen, so würde ich diese Säure für Apiolsäure angesprochen haben.

Auch bei einem Hunde, dem Apiol theils per os, theils subcutan beigebracht wurde, konnte im Harn nichts nachgewiesen werden, so dass es den Anschein hat, als ob der Körper sehr schwierig resorbirt würde, denn dass das Apiolmolecul vollständig oxydirt werden sollte, dürfte kaum anzunehmen sein.

Auf Frösche wirkte das Apiol qualitativ ähnlich dem Safrol, es bedarf aber grösserer Dosen und längerer Zeit, um die Wirkung vollständig sichtbar werden zu lassen. Letzterer Umstand lässt ebenfalls vermuthen, dass die Resorption des Apiols sehr langsam vor sich geht.

Versuch IX. 23. Juni 1893. *R. esculenta*.

10 h. 45 m. 1 cem einer Emulsion mit 5 Proc. Apiol, also 0,05 g in den Brustlymphsack injicirt.

11 h. 15 m. Brustlymphsack geröthet. Das Thier tolerirt zeitweise die Rückenlage, vermag aber noch gut zu springen.

11 h. 25 m. Das Springen geschieht ungeschickt und träge.

11 h. 36 m. Vermag nicht mehr zu springen. Mechanisch gereizt, kriecht das Thier mühsam fort. Auf den Rücken gelegt vermag es sich nicht mehr umzudrehen.

12 h. 20 m. Derselbe Zustand. Das Thier ist für Reize noch immer empfänglich.

3 h. 15 m. Springen und Kriechen nicht möglich. Nur auf ganz starke Reize (Essigsäure) erfolgen Bewegungen. Röthung der Injectionsstelle vermindert. Athmet nur reflectorisch.

4 h. Respirationslos. Lähmung vollständig. Auch auf die stärksten Reize erfolgen keine Bewegungen.

5 h. 30 m. Derselbe Zustand. Das freigelegte Herz contrahirt sich gut, aber sehr unregelmässig.

Dieser Versuch zeigt, dass das Apiol eine tiefe Narkose zu erzeugen vermag, die mit dem Zustande völliger Reactionslosigkeit endet. In diesem Stadium erfolgt der Tod, wenigstens habe ich keinen Versuchsfrosch, der mit einer überhaupt wirksamen Dosis vergiftet worden war, sich erholen sehen. Zur Erzeugung einer narkotischen Wirkung ist vom Apiol mindestens 0,03 g, also die 6fache Menge des Safrols, erforderlich.

Kleinere Dosen von 0,02 Apiol, die die Reflexerregbarkeit und

Respiration ganz intact lassen, haben eine Wirkung auf das Herz. In dem oben angeführten Versuche war eine eigenthümliche Unregelmässigkeit der Herzcontractionen zu beobachten gewesen. Injicirt man einem gefensterten Frosch die eben erwähnte Dosis, so tritt zunächst, abgesehen von einer geringen Verminderung der Frequenz der Herzcontraction, nichts Bemerkenswerthes ein. Nach ungefähr 2 Stunden treten Perioden wesentlich beschleunigter Contractionen von ungefähr 20—30 Secunden Dauer auf. Dazwischen erfolgt die Herzarbeit wieder in gewöhnlichem Rhythmus. Diese Erscheinung dauert ungefähr 3 Stunden, und von da an wechseln rasche und langsame Contractionen regellos mit einander ab.

An Warmblütern, Kaninchen und einem Hunde ist es mir nicht gelungen, Symptome einer acuten Apiolwirkung zu erzielen. Die Ursache ist offenbar in der schweren Resorbirbarkeit des Apiols zu suchen. Von einer Injection in die Vene habe ich Abstand nehmen müssen, weil es nicht möglich war, eine feinvertheilte Emulsion von Apiol herzustellen. Es scheiden sich immer Krystalle darin ab, so dass die Application unmöglich ist. Auch die Einspritzung von Apiol in ätherischer Lösung unter die Haut ist verschiedentlich angewendet worden, und da ergiebt sich, dass dem Apiol eine starke örtliche Wirkung zukommt. Schon bei den Froschversuchen war wiederholt eine vorübergehende Röthung der Injectionsstelle zu bemerken gewesen. Bei den Kaninchen und dem Hunde zeigte sich stets am Applicationsorte eine ziemlich grosse nekrotisch-eitrige Infiltration. Eine reizende Wirkung auf die unverletzte Epidermis besitzt das Apiol nicht. Darauf bezügliche Versuche, in denen 10 proc. Apiolcollodium auf das Kaninchenohr und die Haut des menschlichen Unterarmes gepinselt wurde, verliefen durchaus negativ. Ein Hautreizmittel, wie das Senföl z. B., ist das Apiol nicht, wohl aber ein Eiterung erzeugendes Reizgift, wie es Winternitz²¹⁾ für das Anethol festgestellt hat.

Allgemeine Symptome boten die Kaninchen nach einmaliger Dosis von 1,0—1,5 niemals. Eine länger fortgesetzte Zufuhr wurde nie länger als 8, höchstens 10 Tage hindurch vertragen. Die Thiere hörten in der Regel schon am 3. Tage auf zu fressen, magerten stark ab und liessen einen spärlichen dunkelgefärbten Harn. In zwei Fällen wurden auch blutige Faeces ausgeleert. Wenn bei einem so stark abgemagerten Thiere am 6. Tage die Apiolzufuhr ausgesetzt wurde, so ging es doch trotzdem zu Grunde. Ueber die Todesursache gab der fast in allen Fällen, abgesehen von unwesentlichen Abweichungen, übereinstimmende Sectionsbefund Aufklärung.

Als Beispiel diene folgendes Protokoll, das sich auf ein Kaninchen (2600 g schwer) bezieht, dem 6 Tage je 1,0, 3 Tage je 1,25 Apiol in Milch in den Magen gebracht worden war. In der Nacht vom 9. zum 10. Tage starb das Thier.

Section: Lungen hellroth, kein Oedem. Herz schlaff, beide Ventrikel enthalten flüssiges Blut. Magenschleimhaut blass. Im Darm ungefähr 4 cm unterhalb des Pylorus beginnend, eine grosse Anzahl theils punktförmiger, theils flächenhafter Blutungen auf der Schleimhaut, sich fast bis zur Bauhin'schen Klappe erstreckend. Der Inhalt des Dünndarms von beigemengtem Blute braunroth verfärbt. Colon lufthaltig, stark aufgetrieben. Leber gross, an den Rändern mattgelblich-weiss. Das durchschneidende Messer beschlägt mit einer Fettschicht. Nieren etwas hyperämisch, sonst ohne Befund.

Eine so ausgesprochene Fettleber wie in diesem Falle war sonst nicht zu beobachten. Bei Thieren, die nach 5 Tagen starben, fehlte sie vollständig, während am 8. Tage nach dem Beginn der Apiozufuhr eine beginnende Fettdegeneration der Leber zu bemerken war. Stets aber waren die Veränderungen auf der Darmschleimhaut die gleichen.

Es kann nach diesen Beobachtungen keinem Zweifel unterliegen, dass die Wirkungen des Apiole beim Warmblüter nach zwei Richtungen hin sich erstrecken.

Erstens übt es auf die Schleimhaut des Darmes eine stark reizende Wirkung aus, die zur Entstehung einer hochgradigen Gastroenteritis mit Blutungen in den Darm hinein Veranlassung giebt.

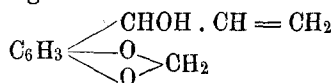
Zweitens zeigt sich beim Apiol, wenn auch nur in den protrahirtesten Vergiftungsfällen, deutliche Verfettung der Leber, also eine Stoffwechselwirkung, wie sie in noch viel höherem Grade oben vom Safrol berichtet worden ist. Diese allgemeine Wirkung giebt auch darüber Aufschluss, dass das Apiol wirklich zur Resorption gelangt ist.

Man kann also sagen, dass die Qualität der Allgemeinwirkung durch die beiden Methoxylgruppen, durch die sich das Apiol vom Safrol unterscheidet, nicht wesentlich geändert wird. Dagegen sind als etwas Neues starke localreizende Eigenschaften hinzugekommen, wie sie auch anderen Bestandtheilen ätherischer Oele eigenthümlich sind.

IV. Cubebin.

Der letzte Phenoläther, über den hier berichtet werden soll, ist das den bisher behandelten Verbindungen sehr nahe verwandte Cubebin. Aus den vom ätherischen Oele befreiten Cubeben lässt sich mit

Spiritus ein krystallinischer Körper gewinnen, das zuerst 1839 von Soubeiran und Capitaine³⁷⁾ dargestellte Cubebin. Nach E. Schmidt³⁸⁾ beträgt der Gehalt guter Cubeben an Cubebin 2,5 Proc. Es bildet feine, weisse, nadelförmige Krystalle, die in Substanz völlig geschmacklos sind und in weingeistiger Lösung bitter schmecken. Sie lösen sich in Aether, Chloroform, heissem Alkohol leicht, sehr wenig in kaltem Alkohol und kochendem Wasser, gar nicht in kaltem Wasser und Alkalien. Seine Lösungen drehen die Polarisationssebene nach links. Es schmilzt bei 125° und lässt sich weder sublimiren noch destilliren. Aus den Untersuchungen von Pomeranz³⁹⁾, der das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe nachwies und beim Oxydiren mit Kaliumpermanganat Piperonylsäure erhalten hatte, geht hervor, dass das Cubebin als ein in der Seitenkette oxydirtes Safröl zu betrachten ist. Da es ausserdem seiner optischen Activität wegen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten muss, so kommt ihm nach Eykman⁴⁰⁾ folgende Structur zu



Nach der Moleculargewichtsbestimmung muss diese Formel noch verdoppelt werden.

Zu meinen Versuchen benutzte ich Cubebin, das von Merck in Darmstadt bezogen worden war. Es zeigte den richtigen Schmelzpunkt von 125°. Zunächst erhielt ein grosser Hund innerhalb von 5 Tagen 36 g. Der Harn wies keine Reduction auf, ebensowenig konnte eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren festgestellt werden. Durch Behandeln des angesäuerten Harns mit Aether wurden nur kleine Mengen Hippursäure erhalten. Auch auf andere Methoden konnte aus dem Harn kein Oxydationsproduct gewonnen werden. Das Thier befand sich während des Versuches vollkommen wohl. Nachdem ich selbst 13 g Cubebin innerhalb eines Tages, ohne jede Störung des Befindens, genommen hatte, und die Untersuchung des hierauf entleerten Harnes ebenso ergebnisslos verlaufen war, kam ich zu der Vermuthung, dass das in Wasser und Alkalien unlösliche Cubebin wohl gar nicht resorbirt würde. Diese Vermuthung wurde durch folgenden Versuch bestätigt.

Versuch X. 28. Juli 1893.

Ein grosser Hund erhielt 5 g Cubebin mit reichlichem Fett gemengt. Der mit Knochen abgegrenzte Koth wurde gesammelt und dreimal mit kochendem Alkohol extrahirt. Nach dem Abdestilliren des Alkohols schieden sich in grosser Menge aus dem Rückstand schöne sternförmig

gruppirte Nadeln aus, die durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol gereinigt wurden. Wie die Schmelzpunktbestimmung zeigte, bestanden die Krystalle aus Cubebin. Gesamtmenge 3,5 g. Es waren also 70 Proc. wiedergewonnen worden.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass, wenn überhaupt, dann nur ein kleiner Theil des Cubebins zur Resorption gelangt. Wahrscheinlich wird aber gar nichts aufgenommen, und es wird so die völlige Wirkungslosigkeit des Cubebins auf das Beste erklärt.

Dieses negative Resultat steht in directem Widerspruch zu dem, was von Bernatzik ⁴¹⁾ über die Resorption und Ausscheidung des Cubebins berichtet worden ist. Nach Bernatzik's Versuchen wird es so rasch aufgenommen, dass es schon nach 1½ Stunde im Harn erscheint. Es konnte angeblich durch Ansäuern des Harns im krystallinischen und amorphen Zustande präcipitirt werden und liess sich im ätherischen Harnextract nachweisen.

Gegen diese Befunde lassen sich mannigfache Bedenken erheben. Zunächst war das zu diesen Versuchen verwendete Cubebin nicht rein, denn der Schmelzpunkt lag um circa 10° zu niedrig, so dass eine Verunreinigung mit amorphen Harzen anzunehmen ist. Sodann vermisst man genauere Angaben darüber, auf welche Weise die im Harn ausgeschiedene Substanz als unverändertes Cubebin erkannt worden ist. Sehr unwahrscheinlich ist es ohne Zweifel, dass das in Wasser und sogar in Kalilauge unlösliche Cubebin im Harn gelöst und daraus durch Säurezusatz fällbar sein sollte. Jedenfalls ist durch den oben geschilderten Versuch die Annahme der leichten Resorbirbarkeit völlig widerlegt.

Die absolute Wirkungslosigkeit des Cubebins hat E. Schmidt (a. a. O.) schon 1870 durch Versuche an sich selbst festgestellt, in denen er mehrere Male bis zu 6,0 g pro die verschluckte.

Ebenso ergebnisslos, wie diese Versuche, verliefen natürlich auch die auf Schmidt's Veranlassung an Tripperkranken angestellten therapeutischen Prüfungen.

Die im Vorstehenden besprochenen Phenoläther lassen, wenn wir vom Cubebin absehen, das durch seine Unlöslichkeit an der Entfaltung irgend welcher Wirkungen gehindert wird, in ihren physiologischen Eigenschaften eine gewisse Verwandtschaft mit den einfacheren Körpern der aromatischen Reihe nicht verkennen. Die Wirkung ist auf das Centralnervensystem gerichtet, auf die motorischen Apparate, das Gefäss- und Respirationcentrum, wie dies namentlich aus den angeführten Froschversuchen erhellt. Allerdings war die

Wirkung immer eine lähmende, eine Erregung der genannten Centren, wie sie durch Phenol, Kresol, Brenzcatechin, Guajacol und andere hervorgerufen wird, war bei den studirten Substanzen niemals festzustellen. Vielleicht deswegen, weil keine freie Hydroxylgruppe vorhanden ist?

Marfori glaubt die krampferzeugende Wirkung des Guajacols auf die eine, noch freie Hydroxylgruppe zurückführen zu können, und in der That hat diese Anschauung etwas Bestechendes, wenn man die Wirkungen des Brenzcatechins $C_6H_4(OH)_2$, des Guajacols $C_6H_4(OCH_3)OH$ und des Veratrols $C_6H_4(OCH_3)_2$ vergleicht. In der angeführten Reihenfolge zeigt sich eine Abnahme der krampferzeugenden Wirkung und auch ein Zurückgehen der Wirkungsintensität. Aehnlich verhalten sich das Anisol und Phenetol ($C_6H_4OCH_3$ und $C_6H_5OC_2H_5$) zum Phenol. Beide erzeugen keinerlei Erregungszustände und sind in viel geringerem Grade giftig. Es scheint sonach in der That eine gewisse Gesetzmässigkeit zu existiren. Indessen gilt diese Regel nur für die einfach constituirten Phenoläther, denn erstens zeigen die höheren Homologen der Phenole eine um so mehr abnehmende erregende Wirkung auf das Centralnervensystem, je kohlenstoffreicher die Seitenketten werden, so dass z. B. dem Thymol eine erregende Wirkung vollkommen fehlt (Husemann). Ferner ergiebt sich, was die Intensität der Giftwirkung angeht, zwischen Eugenol, das noch eine freie Hydroxylgruppe enthält, und dem Safrol, bei dem beide Hydroxyle veräthert sind, gerade das umgekehrte Verhältniss: Das Safrol hat eine viel stärkere Wirkung und erzeugt Lähmung, während das Eugenol in ziemlich grossen Dosen vertragen wird, ohne dass Vergiftungssymptome auftreten.

Die besonders interessante Wirkung auf den Stoffwechsel, die Verminderung der Oxydation, kommt, wie wir gesehen haben, dem Safrol und dem Apiol nicht allein zu, sie ist beim Thymol in ausgeprägter Weise beobachtet worden und scheint auch manchen Terpenen eigenthümlich zu sein, wie aus den Versuchen mit Rosmarin- und Poleyöl hervorgeht. Das Thymol ist das Phenol des Cymols, und es ist bekannt, dass die Terpene zum Theil wenigstens mit dem Cymol in naher Beziehung stehen. Ob das Cymol selbst ähnliche Störungen im Stoffwechsel hervorruft, ist mir nicht bekannt. Jedenfalls aber scheint auch diese oxydationshemmende Wirkung von den am Benzolkern hängenden längeren Seitenketten abhängig zu sein. Dass die Constitution dieser Seitenketten selbst dabei nicht gleichgültig ist, geht aus den verschiedenen Wirkungen des Safrols und Isosafrols hervor.

Literaturverzeichnis.

1. Zeitschrift für physiol. Chemie. IV. S. 296.
2. Ueber Stoffwechselproducte aromatischer Körper. Inaug.-Diss. Berlin 1887.
3. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII. S. 181. 1888.
4. Ann. di Chim. e di Farmacol. XI. p. 304. Referirt Chem. Centralbl. 1890. II. S. 155.
- 4b. Zeitschr. f. phys. Chem. IV. S. 209. 1880.
5. Ann. di Chim. e di Farm. 4. Ser. III. p. 273. Referirt, J.-B. f. Thierchem. XVI. S. 80. 1886.
6. Sull' azione terapeutica dell'eugenol etc. Tesi. Turino 1885. Referirt J.-B. f. Thierchem. XVI. S. 81. 1886.
7. Pharm. Journ. and Trans. XVII. p. 989. 1887.
8. Flückiger, Pharmakognosie. 3. Aufl. 1891. S. 534.
9. Bericht von Schimmel & Co. Leipzig Oct. 1894.
10. Archiv d. Pharm. Bd. CXCH. S. 78.
11. Murray, Apparat. medicamin. Göttingen 1887. IV. S. 534.
12. Richter, Ausführliche Arzneimittellehre. Berlin 1828. III. S. 173.
13. Mynsycht, Thesaurus et Armamentarium medico-chymicum. Lugdun. 1655. p. 59.
14. Ber. d. d. chem. Ges. 1886. S. 1098. 1889. S. 2863.
15. Ebenda. 1884. S. 1935.
- 15b. Ebenda. 1892. S. 2879.
16. Rec. trav. chim. Pays Bas IV. p. 32. 1885. Ber. d. d. chem. Ges. 1889. S. 2748. 1890. S. 855.
17. Ebenda. 1890. S. 1159. 1892. S. 1470.
18. Nencki und Ziegler, Ebenda. 1872. S. 749. Jacobsen, Ebenda. 1879. S. 1512.
19. Ann. d. Chem. und Pharm. CLII. S. 40.
20. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V. S. 109. 1875.
21. Ebenda. Bd. XXXV. S. 77. 1895.
22. Ebenda. Bd. XXVIII. S. 97. 1890.
- 22b. Ebenda. Bd. IV. S. 280. 1875.
23. Inaug.-Diss. Halle 1878, vgl. Lewin, Lehrbuch der Toxikol. S. 289.
24. Therap. Monatsh. IV. S. 448. 1890.
25. Repertoire de Pharm. 1885. p. 68 und Archiv der Pharm. 1885. S. 512.
26. Therap. Gazette. 1886. p. 129.
27. Ebenda. 1889. p. 66.
28. Sitzungsber. d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. math.-phys. Klasse 1892. S. 307. Referirt Chem. Centralbl. 1892. II. S. 819.
29. Buchner's Repertor. der Pharm. XV. 108.
30. Ann. d. Chemie n. Pharm. IV. S. 267. 1836.
31. Ber. d. d. chem. Ges. 1876. S. 1477.
32. Ebenda. 1888. S. 913, 1621, 2129.
1889. S. 119.
1890. S. 2283.
33. Journ. de Pharm. et de Chim. XXVIII. p. 212.

34. Pharm. Journ. and Trans. X. p. 585. 1880.
 35. Union méd. 1885. Referirt in Canstatt's Jahresberichten der Pharmakognosie. 1855.
 36. Ber. d. d. chem. Ges. 1888. S. 1632.
 37. Journ. de Pharm. et de Chim. XXVI. S. 75. 1840.
 38. Archiv der Pharm. CXCI. S. 32. 1870.
 39. Monatsh. d. Chem. VIII. S. 466. IX. S. 323.
 40. Ber. d. d. chem. Ges. 1890. S. 856.
 41. Neues Repertor. der Pharm. XIV. S. 120. 1865.
-