

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock.)

Ueber das Verhalten einiger Benzaldehydderivate im thierischen Organismus.

Von

Dr. **K. Bülow.**

In der nachstehenden Arbeit ist zunächst versucht worden, in den Organismus grössere Mengen von Benzaldehyd in Form von Derivaten, aus denen derselbe leicht wieder abgespalten wird, einzuführen. Frei gegeben wird der Benzaldehyd, wie vorhergehende hier im Institut angestellte Versuche gezeigt hatten, von Kaninchen, die wesentlich zu den späteren Versuchen verwendet werden sollten, nicht gut vertragen, während Hunde nach der Arbeit von C o h n¹⁾ indifferenten gegen diesen Körper zu sein scheinen.

Zeigte sich, dass die Derivate unschädlich waren, so konnte, wie Herr Prof. O. N a s s e vor einiger Zeit auseinandergesetzt hat, von ihnen erwartet werden, dass dieselben, indem der aus ihnen freiwerdende Benzaldehyd sich hydroxyliert, secundär²⁾ leicht oxydable Substanzen, insbesondere z. B. Phosphor oxydiren und so unschädlich machen.

Es wurden untersucht: Hydrobenzamid, Benzylidendiformamid, Benzyliden-diacetamid und -diuräid. Allen diesen Körpern ist das gemeinsam, dass sie mit verdünnten kalten Mineralsäuren behandelt, leicht in ihre Componenten zerfallen.

Zuerst wurde das Verhalten des Hydrobenzamid (C_6H_5CH)₃N₂ im Organismus studirt. Dasselbe wurde in Gelatinecapseln per os eingeführt. In geringen Dosen, für kleinere H u n d e bis zu 2 gr, für grössere bis zu 4 gr pro Tag, in 2 Portionen verabreicht, verhält es sich völlig indifferent. Der Harn enthält grosse Mengen von Hippursäure.

K a n i n c h e n vertragen ebenfalls sehr gut bis zu 4 gr Hydrobenzamid pro Tag. Steigert man aber die Dosen bis zu 8 gr,

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 203.

2) Sitzungsber. der naturforsch. Gesellsch. zu Rostock, Sitzung vom 31. Oct. 1891.

so verlieren die Thiere die Fresslust, sie sitzen theilnahmlos da und gehen im Laufe eines Tages ein. Bei der Section riecht das ganze Innere stark nach Benzaldehyd. Locale Veränderungen an Organen sind nicht zu constatiren, das Blut erscheint unverändert. Der zuerst gelassene Harn enthält Hippursäure, die letzten Portionen dagegen Benzoësäure.

Da durch die Oxydation des freiwerdenden Benzaldehyds grosse Mengen von Säure entstehen, so konnte an eine Säurevergiftung gedacht werden. Allerdings gelang es, wenn zwischen den 8 gr Hydrobenzamid 6 gr Natriumbicarbonat gegeben wurden, die Thiere einige Tage hinzuhalten, doch die Vergiftungserscheinungen blieben dieselben und im Laufe von 5—6 Tagen starben die Kaninchen. Das Hydrobenzamid ist also, in grösseren Mengen gegeben, keineswegs der harmlose, ungiftige Körper, für den man es bisher gehalten hat und es bietet keinen Vorzug, dasselbe anstatt des freien Benzaldehyds in den Organismus einzuführen.

Hier sei übrigens bemerkt, dass auch die Benzoësäure in grösseren Dosen, 8 gr pro Tag, bei Kaninchen Vergiftungserscheinungen hervorrief. Das Thier verlor den Appetit, sass gleichgültig gegen seine Umgebung da und liess den Kopf hängen. Der Harn reagirte nicht alkalisch und enthielt Hippursäure. Nach 4 Tagen starb das Kaninchen, trotzdem es am Morgen des letzten Tages noch ca. 6 gr Natriumbicarbonat erhalten hatte.

Das Benzylidendiäcetamid $C_6H_5CH(NHCOCH_3)_2$, nach Roth¹⁾ dargestellt, zeigte in Dosen bis zu 2 gr pro Tag, in 2 Portionen per os gegeben, bei Hunden keine Wirkung.

Im Harn waren die Aetherschweifelsäuren nicht vermehrt, Hippursäure war nicht vorhanden, dagegen wurde in demselben das Benzylidendiäcetamid wieder gefunden. Dasselbe passirt also den Körper zum grössten Theil unverändert.

Das von mir dargestellte Benzylidendiformamid²⁾ $C_6H_5CH(NHCHO)_2$ wurde in 2 Portionen in Dosen bis zu 4 gr pro Tag gegeben. Das Befinden der Hunde blieb normal. Die Menge der Aetherschweifelsäuren im Harn war unverändert. Der Harn enthielt geringe Mengen von Hippursäure. Benzylidendiformamid konnte zwar nicht wieder erhalten werden, da es zu schwer aus unreinen wässrigen Lösungen crystallisirt, doch musste auf Anwesenheit des-

1) Ann. der Chemie u. Pharm. 154, 72.

2) Ber. der deutsch. chem. Ges. 26, 1972.

selben geschlossen werden, da der eingedampfte und nach dem Erkalten angesäuerte Harn stark nach Benzaldehyd roch. Das Benzylidendiformamid wird also zum geringen Theil im Organismus in seine Componenten zerlegt, der Rest verlässt den Körper unverändert.

Dem verschiedenen Verhalten dieser letzten beiden Benzyliden-derivate im Organismus entspricht auch die Thatsache, dass extra corpus das Benzylidendiformamid ebenfalls viel leichter zerlegt wird als das Benzylidendiacetamid.

Das Benzylidendiurëid $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{NHCONH}_2)_2$ nach Schiff¹⁾ dargestellt, zeigte ebenfalls in täglichen Dosen bis zu 3 gr gefüttert keine Wirkung auf den Organismus. Der Harn enthielt, entsprechend der leichten Zerlegbarkeit des Urëids in Harnstoff und Benzaldehyd, viel Hippursäure.

Anschliessend wurde dann noch eine zweite Reihe von Benzaldehydderivaten mit in den Kreis der Untersuchung gezogen. Dieselben liessen freilich, weil aus ihnen der Benzaldehyd ja nicht wieder abgespalten werden kann, von vorneherein eine Anwendung in dem oben angedeuteten Sinne nicht erwarten. Von dieser Gruppe

wurde zunächst das Amarin $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{NH} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{NH} \end{array} \text{CHC}_6\text{H}_5$ untersucht. Dasselbe, von Kahlbaum bezogen, wurde, aus Aether umcrystallisirt, in schönen Crystallen vom Schmelzpunkt: $95-96^\circ$ erhalten, die pulverisirt in Gelatinecapseln per os gegeben wurden. Ausserdem wurde auch nach Claus²⁾ durch Erhitzen des Amarins mit Wasser die bei 126° schmelzende Modification desselben dargestellt. Bei weiterer Untersuchung dieser Körper wird man sich aber auf eines der beiden Amarine beschränken können, da in der Wirkung derselben auf den Organismus ein Unterschied nicht gefunden worden ist. Trotz seiner Schwerlöslichkeit ist das Amarin, wie schon Baccetti³⁾ nachgewiesen hat, ausserordentlich giftig.

Bei Hunden rufen schon 0,2 gr im Laufe von $\frac{1}{2}-2$ Stunden Vergiftungserscheinungen hervor. Die Thiere werden aufgereggt und schreckhaft, ihre Bewegungen sind unsicher und von Zittern begleitet, die Athmung ist beschleunigt. Meistens tritt bald nach Be-

1) Ann. der Chemie u. Pharm. 151, 192.

2) Ber. der deutsch. chem. Ges. 18, 1678.

3) Jahresber. über d. Fortschritte d. Chem. 1855, 561.

ginn dieser Erscheinungen Erbrechen ein. In einem Falle, wo dasselbe zunächst ausblieb, traten heftige Krämpfe auf. Im Laufe der nächsten Stunden gingen dann die Vergiftungserscheinungen zurück, nur das Durstgefühl war stark gesteigert. Am nächsten Tag war das Befinden wieder normal. Die Zersetzungsproducte im Harn konnten leider nicht untersucht werden, da auch grössere Hunde 0,2 gr nicht vertrugen.

Bei Kaninchen, die ebenfalls 0,2 gr erhielten, wurden äussere Erscheinungen nicht bemerkt. Sie sassen theilnahmlos da, ohne zu fressen. Erst nach 4—5 Tagen stellte sich die Fresslust wieder ein, nachdem sie viel Wasser gesoffen hatten. Erhielt ein Kaninchen an 2 Tagen hinter einander je 0,2 gr, so ging es im Laufe des 2. Tages ein.

Wesentlich dasselbe Vergiftungsbild gab das Methylamarin $C_{21}H_{17}(CH_3)N_2$, das nach der Vorschrift von Claus und Elbs³⁾ als jodwasserstoffsäures Salz dargestellt und in Dosen von 0,1—0,3 gr per os gegeben wurde.

Beim Lophin $\begin{array}{c} C_6H_5-C=N \\ | \\ C_6H_5-C=N \end{array} > CHC_6H_5$, bezogen von Schuchard,

Schmelzpunkt: 267° , konnte eine besondere Wirkung desselben auf den Organismus nicht erkannt werden. Es wurde sowohl die freie Base, als auch das salzsaure Salz in Dosen von 0,1—0,8 gr gegeben, doch erfolgte überhaupt keine Wirkung.

Da die Möglichkeit vorlag, dass die Wirkung nur deshalb ausblieb, weil dasselbe in Folge seiner geringen Löslichkeit überhaupt nicht resorbirt worden war, so wurde aus demselben nach Kühn¹⁾ das in Wasser lösliche Diaethyllophinhydrojodid $C_{21}H_{16}(C_2H_5)_2N_2.HJ$ dargestellt. Dasselbe wurde in schönen weissen Crystallen vom Schmelzpunkt: 234° erhalten. 100 ccm Wasser lösten davon bei 11° 0,15 gr.

Hunde reagirten auf Dosen von 0,1 gr per os nach $\frac{1}{2}$ Stunde durch Erbrechen. Bei Kaninchen traten selbst nach 0,3 gr keine besonderen Erscheinungen auf. In Dosen von 0,05—0,1 gr unter die Haut gespritzt, erzeugt es bei Hunden keine Wirkung. Das Befinden derselben blieb normal.

1) Ber. der deutsch. chem. Ges. 13, 1418.

2) Ann. der Chemie u. Pharm. 122. 326.