

## XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität  
in Prag.

### 41. Ueber die Umwandlung des Acetonitrils und seiner Homologen im Thierkörper.

Von

med. cand. S. Lang.

Ueber die Umwandlung der Nitrile der Fettsäuren, insbesondere des Acetonitrils im Thierkörper liegen derzeit blos die Untersuchungen Giacosa's<sup>1)</sup> vor.

Derselbe beobachtete nach Fütterung mit Acetonitril im Harne seiner Versuchsthiere (Hunde) das Auftreten von Rothfärbung nach Zusatz von Eisenchlorid, eine Reaction, die er auf die Gegenwart von Essigsäure bezog. Er schloss daraus, dass das Acetonitril im Körper zu Essigsäure und Ammoniak umgewandelt wird. Diese Umwandlung entspräche genau dem Verhalten des Acetonitrils gegenüber chemischen Reagentien; dasselbe zerfällt nämlich bei Einwirkung von Säuren und Alkalien leicht unter Wasseraufnahme in Essigsäure und Ammoniak. Die Rothfärbung mit Eisenchlorid beobachtete Giacosa auch nach Fütterung mit Propionitril, für das er daher den analogen Zerfall in Propionsäure und Ammoniak annahm.

Ueber die Umwandlung der zur selben Reihe gehörigen Blausäure im Organismus ist bislang wenig bekannt; doch ist eine solche schon deshalb sehr wahrscheinlich, weil die Blausäure sich ausserhalb des Körpers leicht zersetzt und weil ihre Giftwirkung bei Verabreichung nicht letaler Dosen auffallend rasch vorübergeht.

In der so reichen Literatur über diese Vergiftung findet sich meist nur die Vermuthung (denn Beweise sind hierfür nicht erbracht),

---

1) Sur les transformations des nitriles. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. VIII. S. 95. Annali di chim. e di farmacologia. 1885 feb., aprile, maggio, agosto.

dass die Blausäure zum Theil unverändert durch Lunge und Haut ausgeschieden wird (Husemann<sup>1)</sup>, Preyer<sup>2)</sup>, Seidel<sup>3)</sup>). Schauenstein<sup>4)</sup> fand in einem Falle von Cyanvergiftung im Destillate des Mageninhaltes einen Körper, welcher sich mit Eisenchlorid roth färbte, Quecksilber- und Silbersalze reducirte, und schliesst daraus auf eine Umwandlung der Blausäure zu Ameisensäure.

Die vorliegende Arbeit erstreckt sich blos auf die Nitrile der Fettreihe. Vorläufige Versuche, die mit Benzonitril angestellt wurden, lehrten, dass die Umwandlung der aromatischen Nitrile in anderer Weise erfolgt, worauf auch schon aus den Angaben Giacosa's geschlossen werden musste.

## II.

Nach Verfütterung von Acetonitril in Dosen von  $\frac{1}{2}$ —9 ccm mit dem Futter an einen 18 k schweren Hund wurde im Harn constant das Auftreten einer Rothfärbung nach Eisenchloridzusatz beobachtet, deren Intensität je nach der gereichten Menge Acetonitril von einer leicht röthlichen Farbe bis zum tiefen Blutroth variierte. Diese Rothfärbung war bei Zusatz von Mineralsäuren beständig und veränderte sich auch beim Erhitzen nicht; sie konnte also nicht, wie Giacosa annahm, ausschliesslich in der Anwesenheit von Essigsäure begründet sein. Die Beständigkeit der angeführten Reaction legte vielmehr die Vermuthung nahe, dass der die Rothfärbung bedingende Körper eine Rhodanverbindung sei, eine Vermuthung, die durch den positiven Ausfall der qualitativen Rhodanreactionen an Wahrscheinlichkeit gewann.

Die fragliche Verbindung liess sich dem angesäuerten Harn durch Aether vollständig entziehen und war in demselben durch die Eisenchloridreaction nachweisbar. Die Rothfärbung konnte durch Weinsäure und Sublimat zum Verschwinden gebracht werden und trat nach Zusatz von Salzsäure wieder auf. Aus dem Aether ging der Körper leicht in ammoniakalisches Wasser über, das, sowie das Aetherextract die Colasanti'sche Probe<sup>5)</sup> (smaragdgrüne Färbung nach Zusatz verdünnter Kupfersulfatlösung) gab, und auf Zusatz von Reductionsmitteln (saures schwefligsaures Natrium) schied sich aus der mit Kupfersulfat versetzten Flüssigkeit ein weisser Niederschlag, Kupferrhodanür, ab; der Körper war ferner durch Silbersalze vollständig, durch Bleisalze zum grössten Theile fällbar. Das

1) Toxikologie. S. 716.

2) Die Blausäure. Bonn 1870.

3) Maschka's Handbuch der gerichtl. Medicin. Bd. II.

4) Citirt nach Cannstatt, Jahresber. über die Fortschritte der Pharmacie. 1857. Bd. I. S. 208.

5) Colasanti, Jahresberichte f. Thierchemie. Bd. XIX. S. 72.

auf die unten näher beschriebene Weise erhaltene Silbersalz unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt, lieferte eine Flüssigkeit die, der Destillation unterworfen, im Destillate die Reactionen der Thiocyansäure und ihres Zersetzungsproductes, der Blausäure, gab.

Mit Sicherheit wurde die Natur des fraglichen Körpers als eine Rhodanverbindung durch die Analyse der Salze und die Reindarstellung als Rhodanammonium erwiesen.

Ein 18 k schwerer Hund erhält innerhalb dreier Tage 12 ccm Acetonitril. Die einzelnen Harnportionen werden zur Verhinderung der Gährung und Bindung der Thiocyansäure mit viel Ammoniak versetzt und im Eiskasten aufbewahrt; die gesammte die Eisenreaction gebende Harnmenge wird dann eingedampft, reichlich mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt und das Aetherextract behufs Bindung der Thiocyansäure mit ammoniakalischem Wasser geschüttelt. Die von Aether befreite wässrige Lösung wird mit Salpetersäure stark angesäuert, mit etwas sehr verdünnter Silbernitratlösung versetzt (zur Ausfällung von Spuren Chlor, die mit in den Aether übergegangen sein konnten), das Filtrat dann vollends mit Silbernitrat ausgefällt. Der Niederschlag wird sorgfältig mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, getrocknet und dann einzelne Portionen desselben zur Analyse verwendet. Das Silber wurde als Chlorsilber gewogen.

0,0703 g des Niederschlags lieferten 0,0609 g Chlorsilber entsprechend 0,0458 g Silber = 65,14 Proc.

Der Berechnung als Rhodansilber entsprechen 0,0457 g Silber = 65,06 Proc.

0,1062 g des Niederschlags lieferten 0,0927 g Chlorsilber entsprechend 0,0698 g Silber = 65,72 Proc.

Der Berechnung als Rhodansilber entsprechen 0,0691 g Silber = 65,06 Proc.

Analyse des Bleisalzes. Zur Darstellung wurde die in gleicher Weise wie oben erhaltene Lösung des Ammoniaksalzes mit basisch essigsaurem Blei gefällt, der erhaltene gelbe, krystallinische Niederschlag von basischem Rhodanblei durch lange Zeit mit Wasser, Alkohol, Aether gewaschen, bei 60° getrocknet und ein Theil desselben zur Analyse verwendet. Das Blei wurde als Bleisulfat gewogen.

0,2007 g des Niederschlags lieferten 0,2149 g Bleisulfat entsprechend 0,1468 g Blei = 73,14 Proc.

Der Berechnung als basischem Rhodanblei ( $\text{CNS—Pb—OH}$ ) entsprechen 0,1473 g Blei = 63,40 Proc.

Zur Reindarstellung des Rhodansalzes wurde der aus anderen Fütterungsversuchen mit Acetonitril gesammelte Harn in der angegebenen Weise verarbeitet und zunächst das Silbersalz dargestellt. Nach sorgfältigem Waschen wurde dieses in Ammoniak gelöst, in die Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ueberschuss mittelst Luftdurchleiten vertrieben. Hierauf wurde vom Schwefelsilber

abfiltrirt und die vom gebildeten Schwefelammon schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit bei 40° verdunsten gelassen. Dabei schied sich Schwefel ab, der durch wiederholtes Aufnehmen des Rückstandes in Wasser und Filtriren entfernt wurde. Es resultirten schliesslich farblose Plättchen (Rhodanammonium), die die charakteristischen Rhodanreactionen gaben.

Bei diesen Fütterungsversuchen wurden nur dann Vergiftungserscheinungen beobachtet, wenn mehr als 5 ccm Acetonitril gereicht worden waren; sie bestanden blos in heftigem Erbrechen, das aber bald aufhörte.

Dies entspricht den Beobachtungen von Pelikan<sup>1)</sup> und Giacosa (l. c.), die Acetonitril nur in grossen Dosen wirksam fanden. Von Kaninchen wird es in Dosen bis zu 1 ccm subcutan ertragen. Wie der Kymographionversuch lehrte, hat es in dieser Menge keinen nennenswerthen Einfluss auf Blutdruck und Athmung. Auch im Harne der Kaninchen war stets die Rhodanreaction nachweisbar.

Das Auftreten von Thiocyanssäure nach Fütterung mit Acetonitril kann, wenn man die Formel beider Körper vergleicht, nur so gedeutet werden, dass eine Spaltung zwischen den beiden Kohlenstoffen des Acetonitrils stattfindet und die abgespaltene CN-Gruppe eine Paarung mit dem Schwefelwasserstoffrest —SH eingeht. Es warf sich nun die Frage nach dem Verbleib der Methylgruppe auf.

Wie Pohl<sup>2)</sup> nachgewiesen hat, werden im Organismus frei auftretende Methylgruppen in Ameisensäure umgewandelt und als solche ausgeschieden, wenn die Menge der gebildeten Ameisensäure eine bestimmte Grenze übersteigt. Es wurde nun nach Darreichung von Acetonitril die Ameisensäure im Harne bestimmt und dazu die von Scala angegebene Methode benutzt, welche, wie Pohl (l. c.) ausführt, auch für den Harn scharfe Resultate liefert. Es fand sich nun thatsächlich eine Vermehrung der Ameisensäureausscheidung, die von 0,03—0,05 g schwankte, während die Menge der Ameisensäure im normalen Harn desselben Thieres niemals die Höhe von 0,01 g erreichte. Dieser Befund spricht sehr für die Annahme, dass die abgespaltene CH<sub>3</sub>-Gruppe im Körper zu Ameisensäure umgewandelt wird. Die von Pohl (l. c.) ausgesprochene Ansicht, dass Körper, welche die Methylgruppe an Kohlenstoff gebunden enthalten, zu keiner vermehrten Formiatausscheidung Veranlassung geben, erfährt durch voranstehende Thatsache eine Einschränkung in dem Sinne, dass

1) Beiträge zur gerichtlichen Medicin, Toxikologie und Pharmakodynamik. Würzburg 1858. S. 90.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 298.

Methylgruppen, welche an CN-Gruppen gebunden sind, ebenfalls eine vermehrte Ameisensäureausscheidung bewirken können.

### III.

Die Annahme, dass die CN-Gruppe aus dem Acetonitril abgespalten und unter Paarung mit der Sulfhydrylgruppe zu Thiocyan-säure wird, erfuhr durch das Verhalten der Homologen volle Bestätigung.

Propio-, Butyro-, Capronitril an Thiere in kleinen Dosen verfüttert, führten constant zum Auftreten von Thiocyan-säure im Harn. Die analoge Umwandlung des restirenden Alkyls zur Fettsäure mit gleich viel Atomen Kohlenstoff konnte für diese Verbindungen nicht mit Sicherheit festgestellt werden; eine vermehrte Ausscheidung von Ameisensäure findet jedoch nicht statt. Wie aus anderen Beobachtungen wahrscheinlich wird, besitzt der Organismus gegenüber der Aethyl-, Propyl-, Butylgruppe ein höheres Oxydationsvermögen, als gegenüber der Methylgruppe. Dabei erwiesen sich diese Körper als heftige Gifte.

#### a) Propionitril.

Ein Hund (7200 g schwer) erhält am 22. April 1 cem Propionitril unter das Futter gemengt, das nicht vollständig gefressen wurde. 15 Minuten nachher tritt anhaltendes Erbrechen ein. 23. April 5 h. erhielt dasselbe Thier 0,2 cem Propionitril subcutan, um das vielleicht durch Reizung der Magenschleimhaut bedingte Erbrechen zu vermeiden. 5 h. 40 m. trat jedoch wieder heftiges Erbrechen ein; am folgenden Tage wird das Thier auf der Seite liegend gefunden, in starker Dyspnoe. Von Zeit zu Zeit erfolgen tetanische Krämpfe, welche mit coordinirten Bewegungen der Extremitäten abwechseln (Lauf-, Schwimmbewegungen) und Opisthotonus; beim Versuche, sich aufzurichten, stellt sich ein tetanischer Anfall ein, die Athmung wird immer langsamer und angestrengter, und in höchster Dyspnoe verendet das Thier um 12 h. Der Sectionsbefund ergab ausser Hyperämie an einzelnen Stellen des Magens und des Anfangstheiles des Darmes keine Veränderungen. Die Hyperämien sind wohl auf Rechnung der reizenden Wirkung des per os applicirten Propionitrils zu setzen.

28. April. Ein Kaninchen erhält 11 h. 0,2 cem Propionitril subcutan; Nachmittags 3 h. liegt es auf der Seite in starker Dyspnoe; zeitweise erfolgen tetanische Contractionen der Extremitäten, welche von coordinirten Bewegungen unterbrochen sind. Opisthotonus. Unter Zunahme der Dyspnoe um 5 h. Tod. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes ergab normalen Befund.

7. Mai. Kaninchen (1520 g) erhält 9 h. 20 m. 0,15 cem Propionitril subcutan; hierauf wird am Kymographion Blutdruck und Athmung verzeichnet. Bis 10 h. 50 m. zeigten die Curven keine Abweichung vom Normalen. Es wurden nun noch 0,3 cem verabreicht; jetzt traten die

Krampferscheinungen ein, ohne dass sich am Blutdruck eine Aenderung vollzog, abgesehen von den die Krämpfe begleitenden kurzdauernden Steigerungen; die Athemcurve zeigte zunehmende Dyspnoe bis zur Respirationslähmung. Andere Versuche lieferten dasselbe Vergiftungsbild. Die Giftigkeit des Propionitrils wurde bereits von Pelikan (l. c.), Giacosa (l. c.), Lapicque<sup>1)</sup> beobachtet, von Anderen, z. B. Rossbach<sup>2)</sup>, bestritten.

#### b) Butyronitril.

15. Mai. Ein Kaninchen erhält 3 h. 15 m. 0,2 ccm Butyronitril; 4 h. 50 m. liegt es auf der Seite; Laufbewegungen, dazwischen Opisthotonus, hierauf allgemeine Paralyse und in starker Dyspnoe Tod.

24. Mai. Kaninchen (1400 g) erhält 10 h. 1 ccm einer 40 proc. Lösung von Butyronitril; hiernach werden keine Vergiftungserscheinungen beobachtet. 25. Mai 2 ccm derselben Lösung subcutan; Mittags tritt Dyspnoe ein, Krämpfe, deren Ausbruch ein Schrei vorangeht, Springbewegungen mit den Extremitäten; die Krämpfe wiederholen sich in Pausen, es folgt starker Tetanus mit Opisthotonus, Protrusio bulbi, Luftschnappen, hochgradige Dyspnoe und um 4 h. der Tod. Sectionsbefund negativ.

#### c) Capronitril.

Ein Kaninchen erhält 3 h. 0,2 ccm Capronitril; 3 h. 30 m. treten Krämpfe auf, dann folgt eine Pause. Plötzlich tritt heftiger Tetanus mit Trismus und Opisthotonus auf, dem jedesmal ein Schrei vorangeht. Dann folgen klonische Krämpfe, zumeist in Form von Laufbewegungen; dieses Stadium dauert 2 Stunden; dabei ist der Kopf stets nach einer Seite gewendet und kehrt, in eine andere Stellung gebracht, wieder in die ursprüngliche Lage zurück. Nach wiederholten vergeblichen Versuchen, die immer neue Krampfanfälle auslösten, richtet sich das Thier endlich auf und beginnt taumelnden Ganges sich im Kreise zu bewegen, dann wieder rückwärts zu laufen, bis es auf Widerstand stösst; zeitweise treten Anfälle von Opisthotonus auf, die einen solchen Grad erreichen, dass das Thier ähnlich einem aufwartenden Hunde auf die Hinterpfoten zu sitzen kommt; diese schweren Symptome klingen allmählich ab, und durch ein Stadium gesteigerten Bewegungsdranges kehrt das Thier zur Norm zurück. Nach einer Pause von 2 Tagen erhält dasselbe Thier 0,25 ccm subcutan. 10 Minuten nach der Injection wird es unruhig, bekommt Opisthotonus, Trismus, läuft rückwärts und im Kreise. Nach einer Ruhepause stösst es plötzlich einen Schrei aus und beginnt in wildem Bewegungstrieb in grossen, hohen Sprüngen durch das Zimmer zu jagen. In dem nachfolgenden Erschöpfungsstadium tritt unter Dyspnoe der Tod ein.

Auch nach Verfütterung des Anfangsgliedes der Nitrilreihe, der Blausäure, konnte der Nachweis von Thiocyanssäure im Harne erbracht werden. Die Schwierigkeit, genügend grosse Dosen dieser so giftigen Substanz beizubringen, wurde leicht durch wiederholtes Dar-

1) Comptes rendus de la soc. de biol. 1889. p. 251.

2) Nothnagel-Rossbach, Arzneimittellehre. IV. Aufl. S. 571.

reichen kleiner nicht toxischer Gaben überwunden. Es gelang auf diese Weise, grösseren Hunden nach und nach bis 0,2 g Blausäure in Form von Cyankalium beizubringen, ohne dass Vergiftungserscheinungen eintraten.

#### IV.

Um über die Menge und den Verlauf der Rhodanausscheidung eine Vorstellung zu gewinnen, wurden quantitative Bestimmungen der Thiocyansäure angestellt. Die Methode, deren ich mich hierzu bediente, war folgende: Der Harn wurde nach Volhard titirt; auf diese Weise erfuhr ich die Gesamtmenge der im Harn enthaltenen Chloride und Rhodanide; dann wurde die gleiche Menge Harn in der Platinschale unter Zusatz chlorfreien Salpeters vorsichtig verascht und in der Asche das Chlor bestimmt; die Differenz beider Bestimmungen ergab die Menge der vorhandenen Thiocyansäure. Wie ich mich durch Vorversuche mit Lösungen von bekanntem Rhodangehalt, die normalem, von unterschwefliger Säure freiem Hundeharn zugesetzt wurden, überzeugte, liefert diese Methode scharfe Resultate.<sup>1)</sup> Es folgen nun einige Versuche.

#### I.

Ein 18 k schwerer Hund erhielt am 10. April 2 ccm, am 11. April 5 ccm, am 12. April 5 ccm Acetonitril. In dem am 11. entleerten Harne trat die Eisenchloridreaction auf, aber so schwach, dass von einer quantitativen Bestimmung Abstand genommen wurde.

Im Harne vom 12. fanden sich 0,8879 g Thiocyansäure.

=	=	=	13.	=	=	0,3814 g	=
=	=	=	14.	=	=	0,4066 g	=
=	=	=	15.	=	=	0,3065 g	=
=	=	=	16.	=	=	0,2542 g	=

Im Harne vom 17. trat nur ganz schwache Rothfärbung auf.

12 ccm Acetonitril = 8,4 g enthalten 5,3 g CN.

2,2366 g CNSH enthalten 0,987 g CN.

#### II.

1. Mai. Dasselbe Thier erhält 5 ccm Acetonitril, wie früher, mit dem Futter; am 2. Mai tritt die Reaction im Harne auf und dauert bis zum 7. Der Harn wird vom 1.—8. unter reichlichem Ammoniakzusatz gesammelt und im Eiskasten aufbewahrt.

In der Gesamtmenge finden sich 0,7063 g Thiocyansäure.

5 ccm Acetonitril = 3,5 g enthalten 2,219 g CN.

0,7063 g Thiocyansäure enthalten 0,3112 g CN.

1) Der Harn stammte von demselben Thier, an dem die Fütterungsversuche ausgeführt wurden.

## III.

20. April. Der Hund erhält 5 ccm Acetonitril.

21. April. Es werden irrthümlicher Weise noch 5 ccm gereicht, die sogleich erbrochen wurden; die Reaction trat am 21. Nachmittags auf und dauerte bis zum 27. Der Harn bis zu diesem Zeitpunkte gesammelt, enthielt 1,3449 g Thiocycansäure, entsprechend 0,59 g CN.

Was in diesen Versuchen zunächst auffiel, ist der Verlauf der Rhodanausscheidung; sie beginnt 16—24 Stunden nach der Einverleibung und hält je nach der Grösse der Dosis verschieden lange Zeit an, ein Verhalten, das schon Giacosa aufgefallen war. Die Hauptmengen der ausgeschiedenen Thiocycansäure erscheinen am 2. bis 3. Tage im Harne, dann klingt die Ausscheidung allmählich ab.

Dieselben Verhältnisse fanden sich auch bei der quantitativen Bestimmung des Rhodans nach Fütterung mit Blausäure. Wegen der kleinen hier in Betracht kommenden Mengen, die auf eine grosse Harnmenge vertheilt waren, wurde das Verfahren zur Rhodanbestimmung in der Weise abgeändert, dass die Titration in einem kleineren Volum ausgeführt werden konnte.

Zu diesem Behufe wurde dem stark angesäuerten Harn durch Aether alles Rhodan entzogen, dieses aus dem Aether in alkalisches Wasser übergeführt und mit diesem nach starkem Ansäuern mit Salpetersäure in der gleichen Weise wie oben mit dem Harne verfahren. Die Aetherextraction und Bindung des extrahirten Rhodans an mit Kalilauge versetztes Wasser wurde in einem dazu construirten Apparate vorgenommen, wo beide Processe in der Kälte allmählich und selbstthätig vor sich gingen. Die Darreichung der Blausäure fand in der bereits angegebenen Weise statt.

22. Mai. Hund erhält 9 ccm einer Cyankaliumlösung <sup>1)</sup>, von der 1 ccm = 3,9 mg reiner Blausäure entsprach,

in 3 Portionen = 35,1 mg HCN.

23. Mai 20 ccm = 5        =        = 78,0    =    =

24.    = 25    =    = 5        =        = 97,5    =    =

25.    = 30    =    = 6        =        = 117,0    =    =

Die Ausscheidung von Rhodan dauerte bis zum 28. Mai; der bis zum 29. gesammelte Harn wurde der oben erwähnten Behandlung unterzogen. Es fanden sich 0,0899 g Thiocycansäure, enthaltend 0,039 g CN. 0,227 g Blausäure enthalten 0,2185 g CN.

Es wird also auch nach Blausäurefütterung ungefähr dieselbe relative Menge an Rhodan ausgeschieden, wie nach Acetonitril,  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$  des theoretisch möglichen Rhodans.

<sup>1)</sup> Die Bestimmung der Blausäure im Cyankalium geschah durch Titration nach Liebig.



Die ausgeschiedenen Rhodanmengen bieten aber keinen Anhaltspunkt zur Beurtheilung des Umfangs der im Organismus wirklich stattgefundenen Rhodanbildung; denn das Rhodan wird im Körper leicht weiter verändert. Dafür spricht eine Beobachtung Bruylants<sup>1)</sup>, der nach Verabreichung von 0,1 g Rhodanammonium in einem Falle eine Steigerung der normalen Rhodanausscheidung um 0,01 g, in einem anderen um 0,008 g fand, dafür spricht ferner das Ergebniss eines von mir angestellten Versuches.

Das in den früheren Versuchen benutzte Thier erhielt 0,166 g Rhodankalium (entsprechend 0,1009 g Thiocyanssäure) per os. Die Ausscheidung des Rhodans im Harn war, wie bereits J. Munk<sup>2)</sup> gelegentlich bemerkte und in meinen Acetonitril- und Blausäureversuchen ebenfalls zu Tage trat, eine sehr schleppende. In dem gesammelten Harn fanden sich 0,017 g Thiocyanssäure, also ungefähr  $\frac{1}{6}$  der eingeführten Menge. Somit wird von dem eingeführten Rhodan der grössere Theil im Körper verändert. Da das im Organismus aus Nitrilen entstehende Rhodan den gleichen, seine Veränderung bedingenden Momenten unterliegen muss, wie das verfütterte, da ferner der im Harn zur Ausscheidung kommende Bruchtheil in beiden Fällen nahezu derselbe ist, so ist anzunehmen, dass sowohl beim Acetonitril, als auch bei Blausäure jedenfalls ein sehr beträchtlicher Theil, möglicher Weise alles Cyan in Rhodan übergeführt wird.

## V.

Die beobachtete Spaltung der Nitrile im Thierkörper steht in einem unerwarteten Gegensatz zu dem Verhalten bei den üblichen chemischen Eingriffen. Dieses lehrt, dass die Cyangruppe unmittelbar an den Kohlenstoff des Alkyls gebunden ist, im Gegensatz zu den Isonitrilen, wo die Bindung durch Vermittlung des Stickstoffs erfolgt. Wenn daher beim Zerfall des Acetonitrils im Körper einerseits die CN-, andererseits die CH<sub>3</sub>-Gruppe abgespalten wird, so stellt dieser Vorgang die Sprengung einer Kohlenstoffkette dar, die wir sonst im Thierkörper nur bei Ablösung der Carboxylgruppe am Ende einer Kohlenstoffkette zu beobachten pflegen.<sup>3)</sup> Eine endständige C≡N-Gruppe ist somit für den intermediären Stoffwechsel — falls der Rest der Fettreihe angehört — ebenso gut abspaltbar wie die COOH-

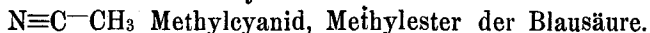
1) Jahresber. f. Thierchemie 1888. S. 134.

2) Virchow's Archiv. Bd. LXIX. S. 354.

3) So erscheint z. B. die Phenylpropionsäure als Hippursäure im Harn, so wird die Mandelsäure zu Benzoesäure oxydirt.

Gruppe unter gleichen Verhältnissen. Wenn Benzonitril  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}$ , kein Rhodan liefert, so kann dies als Analogie zur Benzoesäure  $-\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$  — aufgefasst werden, bei welcher auch die Carboxylgruppe für den Thierkörper unabspaltbar ist.

Trotzdem ist vom theoretischen Gesichtspunkte aus das Verhalten der Nitrile nicht so überraschend; es entspricht ihrem Charakter als normale Cyanide:



Es wurde nun versucht, die im Organismus ablaufende Reaction ausserhalb des Körpers nachzuahmen. Acetonitril wurde mit Schwefelnatrium<sup>1)</sup> in Substanz und festem Kali durch längere Zeit bei  $40^\circ$  erhalten und wirklich die Bildung von Thiocyanssäure beobachtet. Dasselbe gelang bei den Homologen. Die Ursache dieser von den bekannten Reactionen der Nitrile abweichenden Reaction kann nur in dem völligen Ausschluss des Wassers gelegen sein. Es liegt daher die Vermuthung nahe, dass im Organismus die Spaltung der Nitrile unter ähnlichen Verhältnissen erfolge, und die Synthese zu Thiocyanssäure an einem Orte stattfinde, wo die Einwirkung des Wassers ausgeschaltet ist. Das Ergebniss dieser Versuche entspricht der von Prof. Hofmeister<sup>2)</sup> ausgesprochenen Ansicht, dass am Orte der Synthese im Organismus die hydrolytische Wirkung unschädlich gemacht sein müsse.

Bei der Leichtigkeit, mit der die erwähnte Paarung zu Thiocyanssäure im Körper sich vollzieht, ist ein Schluss auf das Vorkommen von Cyangruppen dieser Art im Organismus gestattet. Da ein beträchtlicher Theil der in Form von Nitrilen oder Blausäure vorhandenen Cyangruppen als Rhodan im Harne erscheint, so ist nicht anzunehmen, dass beim intermediären Eiweisszerfall Nitrile einschliesslich der Blausäure in irgend nennenswerther Menge frei werden; sonst müsste die normale Rhodanausscheidung viel grössere Werthe aufweisen, als die von den betreffenden Untersuchern gefundenen. Ferner müsste es in diesem Falle gelingen, durch Zufuhr schwefelabspaltender Körper eine reichlichere Rhodanausscheidung zu erzwingen. Meine dahin gerichteten Versuche fielen negativ aus.

Die Paarung mit der Sulphydrylgruppe stellt eine neue Form der im Thierkörper ablaufenden Synthesen dar, der vielleicht für den intermediären Stoffwechsel eine grössere Bedeutung zukommt. So

1) Das verwendete Schwefelnatrium war cyanfrei.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 214.

liegt die Vorstellung nahe, dass die Sulfhydrirung bei der Bildung der gepaarten Schwefelsäuren eine Rolle spielt, indem zuerst die Anlagerung der SH-Gruppe an das Phenol, dann erst die Oxydation zur  $\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppe erfolgt. Auch das von Salkowski<sup>1)</sup> beobachtete Auftreten von unterschwefliger Säure nach Fütterung mit Isaethionsäure —  $\text{SO}_2 \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  geht über in  $\text{SO}_2 \begin{smallmatrix} \text{SH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  — ist als eine Sulfhydrirung des Schwefelsäurerestes aufzufassen.

Diese Synthese stellt in unserem Falle einen ausgesprochenen Entgiftungsvorgang dar, wenn man unter Entgiftung die Ueberführung eines giftigen Körpers in einen minder giftigen ohne Rücksicht auf die zeitlichen Verhältnisse der Umwandlung versteht. Am klarsten tritt dies bei der Umwandlung der Blausäure hervor, indem dieses heftige Gift in eine relativ unschädliche Verbindung übergeführt wird. Denn wie aus den Arbeiten von Pelikan<sup>2)</sup>, Paschkis<sup>3)</sup>, Podcopaëw<sup>4)</sup> hervorgeht, wirken Rhodanverbindungen erst in Mengen toxisch, wie sie als Umwandlungsproducte der Blausäure nie auftreten können. So sind z. B. Dosen von 0,003 g Blausäure pro Kilo Kaninchen sicher letal, während Rhodan bei Kaninchen erst bei 0,5 g toxische Wirkungen entfaltet (Pelikan).

Diese Synthese birgt zugleich einen therapeutischen Hinweis; denn wenn es gelänge, das in den Thierkörper gelangte Cyan durch Zufuhr schwefelabgebender Substanzen vor Aeussderung der toxischen Wirkung in Rhodan überzuführen, so wäre dem Zustandekommen der Vergiftung vorgebeugt. Vorläufige Versuche in dieser Richtung ergaben die Möglichkeit einer solchen Entgiftung. Es gelang, Kaninchen die das Doppelte der sicher ermittelten letalen Dosis von Blausäure erhalten hatten, durch intravenöse Darreichung von Schwefelnatrium, noch besser von Natriumthiosulfat am Leben zu erhalten.

Bemerkenswerth ist, dass die oft ventilirte Frage von der relativen Ungiftigkeit der Nitrile gegenüber den Isonitrilen (Hermann) durch vorliegende Beobachtungen eine gänzliche Verschiebung erfährt. Hat man früher gerade die Isonitrile deshalb als der Blausäure ähnlich wirksam angesehen, weil sie die CN-Gruppe nicht als Glied einer Kohlenstoffkette enthalten und sie leicht abspalten lassen, so kann, nachdem der Nachweis erbracht ist, dass im Organismus die Nitrile

1) Chem. Ber. Bd. IX. S. 140. Virchow's Archiv. Bd. LXVI. S. 315.

2) l. c. S. 95.

3) Med. Jahrbücher d. Gesellsch. d. Aerzte 1885.

4) Citirt bei Paschkis.

einen analogen Zerfall aufweisen, von einem physiologischen Gegensatz aus diesem Grunde nicht wohl die Rede sein. Ob ein solcher überhaupt besteht, ist aus den bisherigen Versuchen nicht mit Sicherheit zu ersehen. Man vergleiche nur die unter einander kaum zu vereinbarenden Versuchsergebnisse bezüglich der Wirkung des Propionitrils von Pelikan, Giacosa, Rossbach, Lapique.

Nach meinen Versuchen muss ich schliessen, dass bloss das Acetonitril relativ ungiftig ist, während Propio-, Butyro- und Capronitril eine ausgesprochene und zwar eigenartige Giftwirkung besitzen.

---