

# Ueber das physiologische Verhalten der Orthonitrophenyl- propiolsäure.

## Vorläufige Mittheilung

von

**Georg Hoppe-Seyler.**

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 14. Dezember 1882.)

Die Orthonitrophenylpropiolsäure<sup>1)</sup> wird, wie A. Baeyer<sup>2)</sup> durch seine berühmten Untersuchungen über die künstliche Darstellung des Indigos gezeigt hat, durch schwache Reducionsmittel in alkalischer Lösung leicht vollständig in Indigo übergeführt. Die der Orthonitrophenylpropiolsäure isomere Isatogensäure liefert bei der Reduction, wie A. Baeyer gleichfalls gezeigt hat, Indoxylsäure; aus letzterer gewann er das freie Indoxyl und aus diesem indoxylschwefelsaures Kalium, welches in allen seinen Eigenschaften mit dem von Baumann und Brieger aus dem Harn dargestellten übereinstimmte.

Die von Baeyer ermittelten nahen Beziehungen des Indoxyls zur Orthonitrophenylpropiolsäure legten die Frage nahe, ob eine Umwandlung der letzteren in Indoxyl nicht auch im Thierkörper erfolgen könne. In diesem Falle war die Möglichkeit gegeben, die Schicksale des Indoxyls im Organismus eingehender zu untersuchen, als dies geschehen konnte, wenn man von dem Indol ausgehen musste, das

<sup>1)</sup> Die zu den Versuchen benutzte Orthonitrophenylpropiolsäure hatte die Direction der badischen Anilin- und Sodafabrik in dankenswerthester Weise zur Verfügung gestellt.

<sup>2)</sup> Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 14, S. 1741 ff.

noch immer schwer in grösseren Mengen gewonnen werden kann. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, habe ich eine Reihe von Versuchen über das Schicksal der Orthonitrophenylpropionsäure im Thierkörper angestellt, durch welche einerseits die oben angeführte Vermuthung bestätigt wurde, andererseits unerwartete Resultate erhalten wurden, die einen neuen Einblick in die Verschiedenheit des Stoffwechsels bei Hund und Kaninchen gewähren.

Wenn man einem Kaninchen die Substanz, als Natriumsalz in Wasser gelöst, in einer Gabe von 1—3 gr. mit der Schlundsonde eingibt, so sind nach wenigen Stunden bedeutende Mengen indigobildender Substanz im Harn mit der Jaffé'schen Reaction nachzuweisen; dabei wird die Menge der Aetherschwefelsäuren so vermehrt, dass in manchen Fällen die präformirte Schwefelsäure ganz verschwindet. Allmählich lässt dann diese Ausscheidung nach und nach zwei Tagen pflegt der Harn wieder normal zu sein. Dabei befinden sich die Thiere ganz wohl, der Harn zeigt nie Eiweiss oder Zucker bei sonstiger normaler Ernährung. Es wurden daher ungefähr 27 gr. der Orthonitrophenylpropionsäure an ein starkes Kaninchen verfüttert in Gaben von 1 bis 3 gr., so grössere Mengen von Indigoharn erhalten und daraus das indoxylschwefelsaure Kalium nach der Methode von Baumann und Brieger zu isoliren gesucht. Auf diese Weise gelang es auch Krystalle zu erhalten, welche, im trockenen Reagirrohr erhitzt, unter Auftreten des charakteristischen Geruches Indigodämpfe, die sich in den kälteren Theilen niederschlugen, gaben und Aetherschwefelsäure enthielten. Aber die Ausbeute war bis jetzt gering; denn es finden sich noch eine Anzahl anderer, unbekannter Substanzen dabei im Harn vor, die die Krystallisation hemmen. Das Indoxyl ist auch nicht vollständig an Schwefelsäure gebunden, da sich bei der Fäulniss des erhaltenen Indigoharns mehr Indigo abscheidet, als an die im Harn vorhandene Menge von Aetherschwefelsäure gebunden sein könnte. Es liegt daher der Gedanke nahe, dass ein Theil des Indoxyls mit der

Glykuronsäure gepaart sei, wie dies Schmiedeberg<sup>1)</sup> schon von einem Theil des Indoxyls in dem nach Indoleingabe erhaltenen Harn vermuthet hat. So zeigte denn auch in einigen Fällen der nach Eingabe von Orthonitrophenylpropioisäure erhaltene Kaninchenharn nach Ausfällung mit Bleiacetat eine ziemlich starke Linksdrehung und reducirte grössere Mengen Kupfersulfat. Diese Verhältnisse noch möglichst aufzuklären, wird meine nächste Aufgabe sein.

Dass die Orthonitrophenylpropioisäure auch bei Kaninchen den Tod herbeiführen kann, hat schon Ehrlich<sup>2)</sup> nachgewiesen; er beobachtete nach subcutaner Injection von 1,25—1,50 gr. Tod in wenigen Minuten, bei geringeren Mengen nach einigen Stunden unter den Erscheinungen der Hämoglobinurie und allgemeiner Lähmung. Doch war seine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf den dabei entstehenden Herzinfarct gerichtet. Auch ich sah bei einem Kaninchen, das drei Tage gehungert hatte, nach Eingabe von nur 2 gr. mit der Schlundsonde am nächsten Tag den Tod unter Lähmungserscheinungen erfolgen und bei der Section die Harnkanälchen mit Blut gefüllt. Das Thier war aber ziemlich geschwächt, und möchte ich daher diesem Versuch keinen zu grossen Werth beilegen.

Ganz anders verhielten sich Hunde der Nitrophenylpropioisäure gegenüber. Schon nach Eingabe von 1 gr. als Natriumsalz wurden mittelgrosse Hunde in etwa 24 Stunden krank, hörten auf zu fressen, es zeigte sich Eiweiss in ziemlicher Menge im Urin und nach ein bis zwei Tagen auch Zucker. Der Gehalt an letzterem, durch Drehung bestimmt, betrug in einem Falle 14,8 gr. an einem Tag. Der Nachweis wurde dadurch geführt, dass einige Liter Urin mit Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat mit Ammoniak versetzt, der Niederschlag getrocknet, mit Oxalsäure zusammengerieben und ausgewaschen wurde. Die so erhaltene Flüssigkeit drehte sehr stark rechts und reducirte erhebliche Mengen Kupfersulfat in

<sup>1)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XIV, S. 307.

<sup>2)</sup> Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1881, S. 753.

alkalischer Lösung. Ein Theil über Quecksilber nach Neutralisation gähren gelassen, entwickelte reichlich Kohlensäure; sie wurde mit Natronlauge absorbiert, der gebildete Alkohol abdestillirt und Jodoform und Acetaldehyd aus ihm erhalten. Zugleich mit der Zuckerausscheidung bestand bedeutende Polyurie mit entsprechendem Durste; so wurden von einem allerdings sehr grossen Hund vier Liter Harn an einem Tag entleert, und in einem anderen Fall sank das specifische Gewicht des Harns auf 1007. Nachdem dies einige Tage bestanden hatte, verschwand der Zucker wieder, während das Eiweiss noch längere Zeit in dem Harn nachgewiesen werden konnte, die Thiere erholten sich oder gingen allmählich nach mehreren Tagen zu Grunde, indem sich Lähmung zuerst an den Hinterbeinen einstellte und dann den ganzen Körper nach und nach ergriff. Bei einem Hunde zeigte sich auch am Todestage Blut im Urin. Bei der Section war stets Hyperämie der Leber, parenchymatöse Nephritis und pralle Anfüllung des Herzens mit Blutgerinnseln zu constatiren.

Zum Theil scheint diese Verschiedenheit der Wirkung der Orthonitrophenylpropiolsäure auf Hunde und Kaninchen durch die verschiedene Nahrung bedingt zu sein; dem Kaninchen, deren Harn durch Hungern oder Milchfütterung sauer gemacht war, wurden durch Gaben, die sonst gut vertragen wurden, gelähmt. Aber auch unter diesen Umständen ertrugen sie stets weit grössere Dosen als Hunde.

Es unterscheidet sich also die Wirkung der Orthonitrophenylpropiolsäure auf den Hunde- und Kaninchenorganismus in folgenden Punkten:

- 1) erfolgt bei mittelgrossen Hunden der Tod schon nach einer Gabe, die ein Drittel von der beträgt, bei der sich ein Kaninchen noch vollständig wohl befindet,
- 2) tritt beim Hund immer Eiweiss dabei im Harn auf, was beim Kaninchen nach stärkeren Dosen, auch bei Milchfütterung, nie beobachtet wurde,
- 3) enthält der Hundeharn dann nach einiger Zeit Zucker, während beim Kaninchen nie eine Rechtsdrehung, sondern in einigen Fällen sogar Linksdrehung sich zeigte.

Es gehört mithin auch die Orthonitrophenylpropionsäure zu den wenigen Substanzen, welche, in den Organismus eingeführt, Glycosurie mit Polyurie hervorrufen: eine solche Wirkung ist bis jetzt nur vom Amylnitrit<sup>1)</sup> und Kohlenoxyd<sup>2)</sup> sicher nachgewiesen, Aehnliches auch vom Morphinum<sup>3)</sup>, und einigen anderen Substanzen beobachtet worden.

Alle diese Erscheinungen sind aber um so interessanter, als die Orthonitrophenylpropionsäure in so naher Beziehung zu Produkten des normalen Stoffwechsels steht, dem Indoxyl und Indol.

Die eingehendere Schilderung, die Versuchsreihen und die weitere Ausführung der angebahnten Untersuchungen werde ich in einer grösseren Abhandlung später zusammenstellen.

Schliesslich sei es mir gestattet, Hrn. Prof. Baumann, dessen Rath und Anregung mir in hohem Masse bei dieser Arbeit zu Theil wurde, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

<sup>1)</sup> F. A. Hoffmann: Archiv für Anatomie und Physiologie 1872. S. 746.

<sup>2)</sup> H. Friedberg: Die Vergiftung durch Kohlendunst 1866, S. 72. — Seuff: Ueber den Diabetes nach Kohlenoxydvergiftung. Dissertation Dorpat 1869. — H. Jeanneret: L'urée dans le diabète artificiel. Dissertation Bern 1872.

<sup>3)</sup> Levinstein: Berliner klinische Wochenschrift 1876, S. 387.