

Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen.

Von

E. Baumann und A. Kast.

(Der Redaction zugegangen am 17. Juni 1889.)

Einige Versuche über das physiologische Verhalten von Sulfonen und Disulfonen, welche wir vor längerer Zeit begonnen haben, führten zur Beobachtung eines bemerkenswerthen Zusammenhangs zwischen der Constitution dieser Körper einerseits, andererseits der Wirkung derselben auf den Organismus und den Veränderungen, welche diese Stoffe im Thierkörper erleiden.

Wir haben diese Beobachtungen zunächst an einer bestimmten Gruppe von Körpern zu einem Abschlusse gebracht, über welche wir im Folgenden berichten werden.

Nachdem der Eine von uns¹⁾ gezeigt hatte, dass das Diäthylsulfondimethylmethan $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 > \text{C} < \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, das Sulfonal, eine eigenartige schlafferzeugende Wirkung besitzt, war es von Interesse, festzustellen, in wie weit die Wirkung des Sulfonals übereinstimmt mit derjenigen ähnlich constituirter Verbindungen. Wir legten uns dabei im Besonderen die Frage vor, ob die Sulfongruppe beziehungsweise der Schwefel des Sulfonals oder die Aethyl- oder die beiden Methylgruppen des Sulfonals bei seiner Wirkung in Betracht kommen, und endlich, welche Unterschiede in der Wirkungsweise

¹⁾ A. Kast, Berl. klin. Wochenschr., 1888, No. 16.

von Disulfonen zu Tage treten, in welchen die Methylgruppen des Sulfonals durch Aethylgruppen und umgekehrt, letztere durch erstere, ersetzt sind.

Da Erfahrungen über die Wirkungen von Sulfonen auf den Organismus vor den Untersuchungen von A. Kast nicht vorlagen, begannen wir die Reihe unserer Beobachtungen mit einem einfachen Sulfon, dem Diäthylsulfon. Weitere Versuche zeigten, dass bei den von uns verfolgten Beziehungen die von Otto und seinen Schülern dargestellten Disulfone¹⁾, in welchen die Sulfongruppen an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, nicht in Betracht kommen. Als besonders geeignet für unsere Zwecke erwiesen sich dagegen diejenigen Disulfone, in welchen die Sulfongruppen an ein und dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind. Letztere werden nach ihrer Zusammensetzung und ihrem chemischen Verhalten in 3 scharf von einander verschiedene Reihen eingetheilt, welche durch die folgenden allgemeinen Formeln näher bezeichnet werden²⁾:

1. $\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{R})_2$ Methylendisulfone,
2. $\text{CHR}'(\text{SO}_2\text{R})_2$ Methenyldisulfone,
3. $\text{CR}'\text{R}''\text{SO}_2\text{R})_2$ Ketondisulfone.

In diesen Formeln bezeichnen R, R' und R'' 1werthige Alkoholradicale, welche verschieden oder identisch sein können.

1. Diäthylsulfon. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_2$.

Dieser in Wasser leicht lösliche, in grossen Tafeln vom Schmelzp. 70° krystallisirende Körper wurde in Mengen von 5 und 7 gr. einem kleinen Hunde von 6 Kilo Gewicht in zwei verschiedenen Versuchen eingegeben. Dabei zeigte sich keinerlei bemerkenswerthe Wirkung. Zwar schien es, als ob je 2—3 Stunden nach der Darreichung des Sulfons die Bewegungen des Thieres schwerfällig und etwas unsicher würden. Nach einer weiteren Stunde war aber das Thier wieder munter wie zuvor. Aus dem Harn desselben konnte durch Extraction

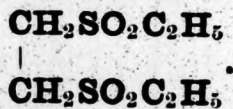
¹⁾ Journ. pr. Chem., Bd. 30, S. 171 u. 321, Bd. 36, S. 401 u. 433.

²⁾ E. Baumann, D. Chem. Ges., 1886, S. 2807.

mit Aether in beiden Fällen eine erhebliche Menge des eingegebenen Sulfons, im ersten Falle 2 gr., im zweiten etwas über 3 gr., wieder gewonnen werden.

Dieser Stoff ist somit unwirksam und wird vom Organismus zu einem grossen Theile unverändert wieder ausgeschieden.

2. Aethylendiäthylsulfon.



Diese bei 136,5° schmelzende Verbindung krystallisirt in zolllangen Nadeln aus der heissgesättigten wässerigen Lösung¹⁾; sie ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich: 1 Theil erfordert etwas mehr als 700 Theile Wasser von 15° zur Lösung. Dieses Disulfon wird, wie Otto²⁾ zuerst beim Aethylendiäthylphenylsulfon gezeigt hat, bei der Einwirkung von Alkalien sehr leicht gespalten, indem die eine der beiden Sulfongruppen in Form von Sulfinsäure austritt, und ein Sulfonalkohol gebildet wird.

Ein kleiner Hund von 5 Kilo Gewicht erhielt 3 gr. Aethylendiäthylsulfon mit seinem Futter. Das Thier blieb vollkommen normal. Es zeigte sich keine Spur einer Wirkung. Der am folgenden Morgen entleerte Harn des Thieres (240 cbcm.) erwies sich als eine übersättigte Lösung des Aethylendiäthylsulfons. Nachdem der Harn erkaltet, war derselbe mit 1—2 Zoll langen Nadeln des Aethylendiäthylsulfons durchsetzt. Auch dieser Körper durchwandert also unverändert den Organismus und ruft keinerlei Wirkung auf denselben hervor.

3. Methylendimethylsulfon.



Dieser bisher noch nicht beschriebene Körper wurde bei der Einwirkung von Methylmercaptan auf Methylenchlorid und Natronlauge, und darauffolgende Oxydation des Sulfides

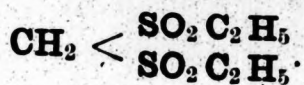
¹⁾ Beckmann, Journ. pr. Chem. (II), Bd. 17, S. 469.

²⁾ Journ. pr. Chem. (II), Bd. 30, S. 171 u. 321.

$\text{CH}_2(\text{SCH}_3)_2$ mit Permanganat gewonnen. Das Disulfon ist in Wasser, Weingeist und Aether ziemlich leicht löslich; es krystallisirt aus Wasser in grossen durchsichtigen Tafeln, welche bei $142\text{--}143^\circ$ schmelzen und unzersetzt flüchtig sind. Die wässerige Lösung gibt mit Bromwasser eine in kaltem Wasser unlösliche, in farblosen Nadeln krystallisirende Bromverbindung $\text{CBr}_2(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, welche bei 234° schmilzt.

2 gr. des Methylendimethylsulfons wurden einem kleinen Hunde von 5 Kilo Gewicht mit der Nahrung gegeben. Es zeigte sich keinerlei Wirkung. Aus dem Harn der nächsten 24 Stunden wurde nach Eindampfen durch Ausschütteln mit Aether eine erhebliche Menge des unveränderten Disulfons wieder gewonnen, welches mit Bromwasser in das oben genannte Dibromid übergeführt wurde; aus dem ersten nach Eingabe des Disulfons entleerten Harn wurden auf diese Weise 1,2 gr. des reinen Dibromids dargestellt, und eine qualitative Probe zeigte, dass auch der Harn vom folgenden Tage noch Methylendimethylsulfon enthielt. Auch dieses Disulfon ist unwirksam und wird unverändert im Harn ausgeschieden.

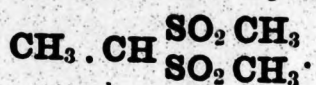
4. Methylendiäthylsulfon.¹⁾



Das Verhalten dieses Körpers im Organismus stimmt in allen Beziehungen mit demjenigen des Methylendimethylsulfons überein. Es erwies sich in Gaben von 3 und 5 gr. bei mittelgrossen Hunden als ganz unwirksam. Aus dem eingedampften Harn der Thiere konnten erhebliche Mengen des unveränderten Disulfons durch Ausschütteln mit Aether wiedergewonnen werden. Aus der wässerigen Lösung desselben wurde mit Bromwasser das in kaltem Wasser unlösliche Bromid als krystallinischer Niederschlag gefällt, welcher beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser die farblosen glänzenden Nadeln der Verbindung $\text{CBr}_2(\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ vom Schmelzpunkt 131° lieferte¹⁾.

¹⁾ E. Baumann, D. Chem. Ges., 1886, S. 2810, u. E. Fromm, Ueber Disulfone und Trisulfone, Inaug.-Dissert., Erlangen 1888.

5. Aethylidendimethylsulfon.



Dieser noch nicht beschriebene Körper wurde aus Aldehyd und Methylmercaptan nach dem früher beschriebenen Verfahren¹⁾ dargestellt. Er krystallisirt aus der wässerigen Lösung in weissen, blumenkohlartig verwachsenen Krystallen, welche bei 122° schmelzen, und in ca. 140 Theilen kalten Wassers löslich sind.

Von dieser Substanz erhielt ein 9½ Kilo schweres Thier 3 gr. in Milch gelöst, und eine Stunde später weitere 3 gr. in derselben Weise. Es zeigte sich keine Spur einer Wirkung. Der an den folgenden 2 Tagen entleerte Harn lieferte bei dem Ausschütteln mit Aether 0,780 gr. des unveränderten Disulfons.

6. Aethylidendiäthylsulfon. $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{SO}_2 \text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Ueber Versuche mit dieser Substanz hat der Eine von uns²⁾ schon früher berichtet. Gaben von 2—5 gr. rufen bei kleinen bis mittelgrossen Hunden einen mehrere Stunden bis zu einem Tag lang dauernden Rauschzustand hervor; während dieser Zeit versinken die Thiere wiederholt in festen und ruhigen Schlaf, aus welchem sie indessen schon durch schwache Geräusche erweckt werden.

Ein 9½ Kilo schwerer Hund zeigte nach Eingabe von 3 gr. des Aethylidendiäthylsulfons Erscheinungen von Müdigkeit und Schläfrigkeit, welche nach einigen Stunden wieder verschwanden. Erst nach Gaben von 4—5 gr. traten schwerere Störungen ein; dabei wurde das Thier vollkommen unsicher in seinen Bewegungen, es taumelte beim Gehen hin und her, fiel öfters, konnte sich aber stets wieder aufrichten. Dieser Zustand dauerte etwa 6—8 Stunden lang an. Am folgenden Tage war der Hund noch etwas müde, sonst normal in jeder Hinsicht.

¹⁾ E. Baumann, l. c.

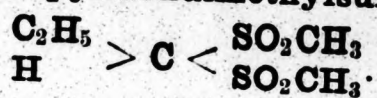
²⁾ A. Kast, Sulfonal ein neues Schlafmittel, l. c.

Mehrere Versuche, bei welchen die Intensität der Wirkung des Aethylidendiäthylsulfons mit derjenigen des Sulfonals bei demselben Thiere verglichen wurden, ergaben, dass dieselbe nur wenig verschieden ist; in manchen Fällen schien dieselbe beim Aethylidendiäthylsulfon etwas schwächer und weniger gleichmässig einzutreten, als nach Eingabe einer gleichen Dosis Sulfonal.

Diese Unterschiede der Wirkung des Aethylidendiäthylsulfons und des Sulfonals treten noch deutlicher beim Menschen auf. Hierüber liegt schon eine Reihe von Erfahrungen von A. Kast vor, welcher nach Eingabe von Aethylidendiäthylsulfon ausser einer nicht sicher eintretenden Schlafwirkung Circulationsstörungen beobachtet hat¹⁾.

Aus dem Harn der Thiere und Menschen, welche Aethylidendiäthylsulfon bekommen hatten, wurden stets kleine Mengen des unveränderten Disulfons wieder gewonnen.

7. Propylidendimethylsulfon.



Dieser Körper wurde aus Propylaldehyd und Methylmercaptan dargestellt. Er krystallisirt aus Wasser in grossen, durchsichtigen Tafeln, welche bei 97° schmelzen, und in 90 Theilen Wasser von 15° sich lösen.

Der zu den früheren Versuchen benutzte 9¹/₂ Kilo schwere Hund erhielt Vormittags 10 Uhr 3 gr. der Substanz in Milch gelöst. Als nach 1 Stunde keinerlei Wirkung sich zeigte, wurden weitere 3 gr. in Milch gelöst gegeben. Eine halbe Stunde nach der zweiten Dosis wurde das Thier erst unsicher in seinen Bewegungen; bald darauf legte es sich und begann zu schlafen. Nach einer weiteren Stunde sind diese Symptome völlig geschwunden.

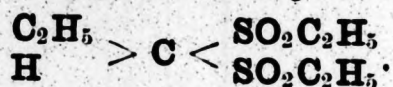
Aus dem Harn, der in den nächsten 48 Stunden entleert war, wurden durch Ausschütteln mit Aether 0,96 gr.

¹⁾ Wir haben den an anderer Stelle niedergelegten Beobachtungen nichts Neues hinzuzufügen (cf. Kast, loc. cit.).

des bei 97° schmelzenden Propylidendimethylsulfons wieder gewonnen.

Diese Substanz zeigt also eine geringe Wirkung und wird zu einem Theile unverändert wieder ausgeschieden.

8. Propylidendiäthylsulfon.



Dieses Disulfon krystallisirt aus Wasser in langen Nadeln, aus Alkohol in durchsichtigen kurzen Prismen. Es schmilzt bei 77°¹⁾, und löst sich in 126 Theilen Wassers von 15°.

Der Hund von 9½ Kilo Gewicht erhielt Morgens 9 Uhr 3 gr. des Disulfons in Milch gelöst. Eine Stunde später stellte sich geringe Unsicherheit in den Bewegungen ein und Schlafsucht. Nach 2 Stunden schienen diese Symptome im Rückgange begriffen zu sein; es wurden deshalb weitere 3 gr. verabreicht, welche das Thier in der Auflösung in Milch willig nahm. Eine halbe Stunde später entwickelten sich starke Vergiftungserscheinungen, das Thier taumelte hin und her, und legte sich anscheinend um zu schlafen an die Erde. Der Schlaf war aber nicht von Dauer, bald versuchte das Thier wieder sich aufzurichten, und zeigte das Bild vollster Trunkenheit. Nach weiteren 2 Stunden konnte es sich überhaupt nicht mehr aufrichten. Vergebliche Versuche hierzu wurden von Zeit zu Zeit unternommen; damit wechselte ein durch jedes stärkere Geräusch unterbrochener Schlaf ab, der allmählig fester wurde. Abends 10 Uhr setzte die unregelmässig gewordene Athmung zeitweilig ganz aus, so dass künstliche Respiration eingeleitet werden musste, bis die Athemzüge regelmässig wiederkehrten. Das Thier verfiel nun in festen Schlaf, der bis am anderen Tage anhielt.

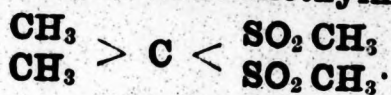
¹⁾ Die Feststellung des Schmelzpunktes erfordert bei diesem Disulfon eine oft wiederholte Reinigung durch Krystallisiren aus Wasser und aus Alkohol. Ein anscheinend ganz reines Präparat, das aus Wasser krystallisirt war, schmolz bei 64°, nach zweimaligem Umkrystallisiren aus Alkohol erhob sich der Schmelzpunkt auf 74°, und wurde erst nach weiterer Reinigung bei 77° constant. Vergl. E. Fromm, Ueber Disulfone und Trisulfone. Inaug.-Diss., Erlangen 1888.

Am folgenden Morgen war der Hund noch vollständig unsicher in allen seinen Bewegungen, fiel beim Gehen häufig auf die Seite, wobei besonders die Unfähigkeit der hinteren Extremitäten, coordinirte Bewegungen auszuführen, auffiel. Dabei frass er seine gewöhnliche Portion Futter mit Appetit, blieb aber den ganzen Tag über in dem Zustande völliger Schlaftrunkenheit und Apathie, welcher erst am 2. Tage nach der Eingabe des Propylidendiäthylsulfons wieder verschwand.

An jedem der 3 Tage, über welche sich diese Beobachtung erstreckte, wurde etwas Harn von dem Thiere aufgefangen; an den beiden ersten Tagen konnten einige Decigramme des unveränderten Propylidendiäthylsulfons aus dem Harn (durch Ausschütteln mit Aether) wieder gewonnen werden, am 3. Tage fanden sich nur noch Spuren des Disulfons im Harn.

Bei früheren Versuchen, welche wir bei dieser Gelegenheit corrigiren wollen, ist uns die Wirksamkeit des Propylidendiäthylsulfons entgangen. Wir haben damals bei grösseren Hunden diesen Körper in Dosen von 2—3 gr. unwirksam gefunden. Der vorstehende, mehrfach wiederholte Versuch lehrt, dass bei entsprechend grösseren Gaben die toxische Wirkung nicht ausbleibt und wenn sie einmal erreicht ist, in weit intensiverer Form hervortritt, als es nach gleich grossen Gaben von Sulfonal der Fall ist¹⁾.

9. Dimethylsulfondimethylmethan.



Dieses Disulfon krystallisirt aus Wasser in grossen durchsichtigen Tafeln, welche bei 118° schmelzen. 1 Theil desselben löst sich in 140 Theilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur.

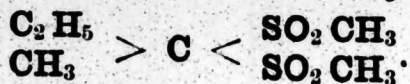
5 gr. dieses Körpers wurden einem Hunde von 8 Kilo Gewicht mit der Nahrung eingegeben, ohne dass irgend eine

¹⁾ Vergl. A. Käst, l. c.

Wirkung erzielt wurde. Dasselbe war der Fall, als ein Hündchen von 4 Kilo Gewicht 4 gr. des Disulfons erhielt. Als demselben Thiere von 4 Kilo Gewicht 6 gr. von dem Disulfon eingegeben wurden, stellten sich nach 3 Stunden einige Erscheinungen ein, Unsicherheit der Bewegungen, Schwanken beim Gehen, Schläfrigkeit, welche aber schon nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden wieder verschwunden waren.

Wir nahmen Veranlassung, mit diesem Stoffe auch einige Beobachtungen am Menschen zu machen. Die Darreichung von 5, 6 und 7 gr. bei jungen kräftigen Personen blieb ohne jede Spur einer Wirkung. Weder beim Menschen, noch beim Hunde konnte nach Eingabe der genannten grossen Mengen unverändertes Disulfon im Harn nachgewiesen werden.

10. Dimethylsulfonäthylmethan.

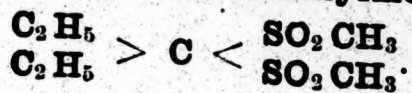


Dieses Disulfon krystallisirt aus Wasser in gut ausgebildeten durchsichtigen Prismen, welche bei 74° schmelzen. Beim Eindampfen der wässerigen Lösung scheidet es sich zunächst als Oel aus, das oft erst nach mehreren Tagen krystallinisch erstarrt.

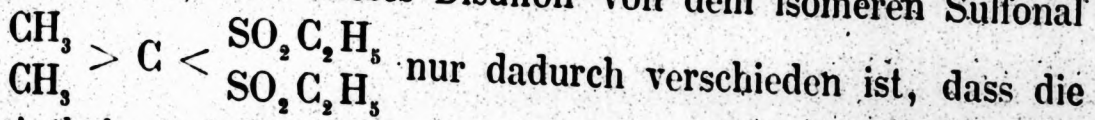
6 gr. dieses Körpers wurden dem Hunde von 9 $\frac{1}{2}$ Kilo Gewicht in Milch gelöst eingegeben. Nach einer halben Stunde wurde das Thier müde und unsicher in seinen Bewegungen; von Zeit zu Zeit legte es sich, um zu schlafen. Der Schlaf war aber weder fest, noch von Dauer. Das Thier konnte frei umher gehen, ohne zu taumeln oder zu stürzen; dabei war nur die etwas schleppende Bewegung der hinteren Extremitäten bemerkbar; ferner war es für das Thier sichtlich schwer, stille zu stehen; wurde es dazu veranlasst, so gerieth der Körper in leichtes Schwanken, welches beim Gehen des Thieres nicht auffällig wurde. Nach 4 Stunden waren diese leichten Symptome wieder völlig verschwunden.

Der Harn der nächsten Tage gab an Aether nur geringe Spuren von unverändertem Disulfon ab.

11. Dimethylsulfondiäthylmethan.



Dieser Körper krystallisirt aus heissem Wasser in langgestreckten Nadeln und Blättchen, welche bei 132–133° schmelzen. Es löst sich in 840 Theilen Wassers von 15° und in 20 Theilen siedendem Wasser. In Alkohol löst er sich, wie alle Disulfone, viel leichter als im Wasser. Es ist ersichtlich, dass dieses Disulfon von dem isomeren Sulfonal



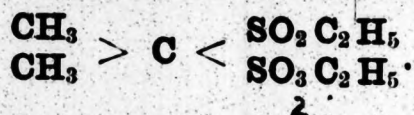
nur dadurch verschieden ist, dass die Aethyl- und Methylgruppen in dem letzteren ihre Stellung gewechselt haben.

Da das Studium der Wirkung dieses Körpers, den man als «umgekehrtes Sulfonal» bezeichnen kann, und die Vergleichung derselben mit derjenigen des Sulfonals ein besonderes Interesse darbot, haben wir ausser den Beobachtungen am Hunde auch Erfahrungen über die Wirkungen dieser Substanz am Menschen gesammelt. Dabei zeigte sich, dass eine nahezu völlige Uebereinstimmung der Art und Weise der Wirkung, insbesondere auch was die Intensität der letzteren anlangt, zwischen den beiden isomeren Körpern besteht.

Bei den ersten Thierversuchen stellte sich allerdings heraus, dass die Wirkung des «umgekehrten Sulfonals» sich auf 2–3 Tage erstrecken kann, wenn man dasselbe nicht in Lösung oder gleichzeitig mit viel Flüssigkeit verabreicht. Bei einem Versuche am Hunde, welcher 5 gr. der Substanz in Wurst bekommen hatte, dauerten der Rauschzustand, die taumelnden Bewegungen und die Schlafsucht bis am 3. Tage nach der Eingabe. Diese lange Dauer der Wirkung hängt offenbar mit der sehr geringen Löslichkeit der Substanz zusammen. Wurde diese in warmer Milch gelöst gegeben, so verliefen die Symptome der Wirkung ungefähr innerhalb derselben Zeit wie beim Sulfonal. Bei 10 Beobachtungen an Personen, welche in Gaben von 2–3 gr. das «umgekehrte Sulfonal» mit viel Flüssigkeit erhalten hatten, wurde immer

dieselbe Wirkung beobachtet, welche sonst nach Darreichung einer gleich grossen Menge von Sulfonal erzielt wurde. Im Harn wurden nur Spuren des unveränderten Disulfons wiedergefunden.

12. Sulfonal (Diäthylsulfondimethylmethan).



Ueber die Wirkung dieses Körpers liegen Beobachtungen an Thieren und in viel grösserer Zahl bei Menschen vor, welchen hier nichts Neues hinzuzufügen ist.

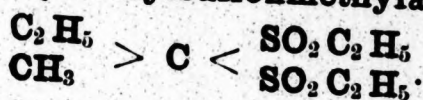
Wir wollen an dieser Stelle nur bemerken, dass der Hund von 9½ Kilo Gewicht, an welchem die meisten vergleichenden Versuche über die Intensität der Wirkung der Disulfone angestellt worden sind, nach 2 gr. Sulfonal noch keine wahrnehmbaren Erscheinungen zeigte. Bei Eingabe von 3 gr. Sulfonal, das in Milch gelöst war, wurde das Thier nach ½ Stunde müde, und schlief mit Unterbrechungen einige Stunden lang. Die Bewegungen desselben waren, wenn der Schlaf unterbrochen wurde, etwas schwerfällig, aber weder unsicher noch schwankend. Nach 6—8 Stunden ist das Thier wieder munter wie zuvor. Erst nach Gaben von 4 gr. treten stärkere Bewegungsstörungen und der oft erwähnte Rauschzustand ein, welcher mehrere Stunden, während welcher das Thier mit Unterbrechungen schlief, anhielt.

Dass nach mässigen Gaben von Sulfonal letzteres nicht unverändert im Harn erscheint, ist schon früher mitgetheilt worden¹⁾. W. J. Smith²⁾ hat neuerdings festgestellt, dass nach fortgesetzter Darreichung von 3 gr. Sulfonal täglich, wenn dieses völlig gelöst eingegeben wird, geringe Mengen von Sulfonal in dem Harn erscheinen.

¹⁾ Kast, l. c.

²⁾ Therapeut. Monatshefte, 1888, November. Weitere Erfahrungen haben seitdem gezeigt, dass Spuren von Sulfonal auch bei geringeren Gaben des Mittels zuweilen unverändert im Harn erscheinen.

13. Trional¹⁾ (Diäthylsulfonmethyläthylmethan).



Dieses aus Methyläthylketon und Aethylmercaptan dargestellte Disulfon bildet glänzende Tafeln vom Schmp. 76°; es löst sich in 320 Theilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, leicht in Alkohol und in Aether. Die wässrige Lösung besitzt einen deutlich bitteren Geschmack.

Dieses Disulfon wirkt auf Thiere in derselben Art wie Sulfonal, die Wirkung ist aber wesentlich stärker und von etwas längerer Dauer. Letztere ist in einem gewissen Grade davon abhängig, ob das Disulfon in Lösung oder in Substanz gegeben wird.

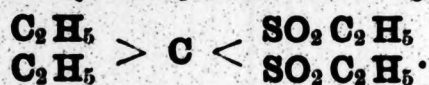
Der Hund von 9½ Kilo Gewicht erhielt Morgens 7 Uhr 3 gr. des Disulfons in warmer Milch gelöst. Schon nach 20 Minuten begann die Wirkung, das Thier wurde müde und schläfrig und unsicher in seinen Bewegungen. Nach weiteren 20 Minuten taumelte es hin und her; nach einigen vergeblichen Versuchen sich fortzubewegen verfiel es in einen festen Schlaf, aus welchem es bei jedem stärkeren Geräusch zunächst noch erwachte; diese Symptome steigerten sich weiter, bis der Hund, 3 Stunden nach der Eingabe, vollkommen apathisch an der Erde lag, und auch auf starkes Geräusch und selbst Rütteln nicht mehr reagierte. Dieser Zustand dauerte 4 Stunden lang. Von da ab erholte sich das Thier allmähig, um 4 Uhr Nachmittags konnte es sich wieder aufrichten und hörte auf jeden Zuruf; nach einer weiteren Stunde konnte es — wenn auch stark taumelnd — wieder gehen. Abends um 9 Uhr waren alle Symptome wieder verschwunden.

Der Harn enthielt kein unverändertes Disulfon.

Wurde das obengenannte Disulfon nicht in Lösung, sondern in Substanz gegeben, so war die Wirkung schwächer, dafür aber währte der Rauschzustand bis zu 2 vollen Tagen.

¹⁾ Ueber die Benennung dieses und des folgenden Körpers (Tetronal) vergl. unten.

14. Tetronal (Diäthylsulfondiäthylmethan).



Dieses Disulfon krystallisirt aus der heiss gesättigten wässerigen Lösung in glänzenden Tafeln und Blättern, welche bei 85° schmelzen. Es löst sich in 450 Theilen kaltem Wasser¹⁾, leicht in Alkohol und ziemlich leicht in Aether. Das Disulfon besitzt einen campherartigen und zugleich bitteren Geschmack.

Ein Hund von 8 Kilo Gewicht erhielt 2 gr. Tetronal in Substanz mit Fleisch um 12 Uhr Mittags. Nach 2 Stunden wurde das Thier unsicher und schwankte beim Gehen. Nach einer weiteren Stunde ist es unfähig, sich fortzubewegen, es liegt an der Erde und macht vergebliche, immer schwächer werdende Versuche, sich aufzurichten. Von Zeit zu Zeit verfällt es in oft unterbrochenen Schlaf. Dieser Zustand dauert bis am anderen Morgen, von welcher Zeit ab die Erscheinungen allmählig abnehmen. Doch ist das Thier während des ganzen folgenden Tages noch im Rauschzustand, besonders deutlich treten Coordinationsstörungen in den hinteren Extremitäten auf; häufig sinkt das Thier bei seinen Versuchen zum Gehen in den Hinterbeinen ein und fällt dann zur Seite. Erst am Morgen des 3. Tages verhält sich das Thier wieder normal.

Eine ungleich intensivere Wirkung ruft dieses Disulfon hervor, wenn man es in Lösung verabreicht. Die Dauer derselben ist dem entsprechend kürzer. Im Harn von Thieren, welche das Disulfon in Substanz bekommen hatten, konnte man dasselbe nicht nachweisen. Wurde das Präparat aber in viel Flüssigkeit (Milch) gelöst gegeben, so traten geringe Mengen desselben unverändert in den Harn über. Es verhält sich also in dieser Beziehung wie das Sulfonal.

Die Wirkung dieses Disulfons ist eine wesentlich stärkere als die des vorher beschriebenen Körpers. Von den zahl-

¹⁾ Dieses und das vorher beschriebene Disulfon lösen sich in kaltem Wasser etwas leichter als das Sulfonal, beide sind aber in heissem Wasser wesentlich schwerer löslich als das letztere.

reichen Beobachtungen, welche uns hierüber vorliegen, wollen wir nur einen Versuch mittheilen.

Der Hund von $9\frac{1}{2}$ Kilo Gewicht erhielt Morgens 9 Uhr 3 gr. Tetronal in Milch gelöst. Nach 20 Minuten fing das Thier an stark zu schwanken; es schlief ziemlich fest von 10 bis $\frac{1}{2}$ 12 Uhr. Bald nach dem Erwachen konnte das Thier aber keine willkürliche Bewegung mehr ausführen. Es stellte sich schwaches Zittern der Extremitäten ein; im Uebrigen lag das Thier mit halb geschlossenen Augen regungslos und ohne auf irgend einen Reiz zu reagiren an der Erde. Dieser Zustand dauerte volle 7 Stunden an. Gegen 8 Uhr Abends konnte das Thier den Kopf wieder aufrichten, aber noch nicht stehen. Abends 10 Uhr stellte es sich wieder auf die Beine, schwankte aber noch stark beim Gehen, sank leicht in die Hinterbeine ein und fiel dann zur Seite. Am anderen Morgen war das Thier noch matt, konnte aber ohne zu schwanken umhergehen und springen. Nachdem es eine reichliche Menge Futter (Hundekuchen mit Wasser) zu sich genommen hatte, war das Thier wieder vollständig munter.

Der bei diesem Versuche aufgesammelte Harn enthielt eine geringe Menge des unveränderten Disulfons.

Das Tetronal zeigt somit die stärkste hypnotische Wirkung unter allen Disulfonen, welche bisher untersucht wurden. Der Eine von uns hat auch eine grössere Reihe von Beobachtungen über die Wirkung dieses Disulfons beim Menschen gemacht, über welche zugleich mit einer Anzahl anderer Versuche an anderer Stelle demnächst berichtet werden soll.

Der Uebersichtlichkeit halber stellen wir die Formeln der von uns untersuchten Substanzen mit kurzen Angaben über die beobachteten Wirkungen derselben und ihr Verhalten im Organismus zusammen, und bemerken hier nur noch, dass mit allen wirksamen Substanzen eine grössere Zahl von Versuchen, meist 6, häufig noch mehr, ausgeführt worden sind, über welche wir aber, um Wiederholungen zu vermeiden, nicht gesondert berichtet haben.

Zur Vergleichung der Intensität bei den wirksamen Disulfonen diene uns der oft genannte Hund von 9 $\frac{1}{2}$ Kilo, ein etwa 2jähriges munteres Thier. Zwischen zwei Versuchen lag bei stark wirksamen Stoffen immer ein Zwischenraum von 4—5 Tagen. Nach Absolvirung aller Versuche hatte der Hund an Körpergewicht nicht abgenommen.

Es braucht kaum ausdrücklicher Erwähnung, dass es nicht unsere Absicht sein kann, eine erschöpfende und abgeschlossene Schilderung der pharmakologischen Wirkung jeder einzelnen der von uns untersuchten Stoffe zu geben. Dem ganzen Zweck unserer Untersuchungen entsprechend kam es uns vielmehr darauf an, festzustellen, ob ein Körper überhaupt wirksam ist oder nicht, und in welcher Richtung und Intensität seine Wirkung sich äussert.

Namen.	Formel.	Wirkung.	Verhalten im Organismus.
1. Diäthylsulfon	$(C_2H_5)_2SO_2$	Keine	Wird unverändert ausgeschieden.
2. Methylendi-methylsulfon	$CH_2(SO_2CH_3)_2$	Keine	Desgl.
3. Methylendi-äthylsulfon	$CH_2(SO_2C_2H_5)_2$	Keine	Desgl.
4. Aethylendi-äthylsulfon	$CH_2(SO_2C_2H_5)$ $CH_2(SO_2C_2H_5)$	Keine	Desgl.
5. Aethylidendi-methylsulfon	$CH_3 > C < SO_2CH_3$ H	Keine	Nur ein kleiner Theil, ca. $\frac{1}{8}$ der eingegebenen Menge, wird unverändert ausgeschieden.
6. Aethylidendi-äthylsulfon	$HC_2 > C < SO_2C_2H_5$ H	Sehr ähnlich der Wirkung des Sulfonals, ausserdem Störungen der Herzthätigkeit	Spuren der Substanz erscheinen unverändert im Harn.

Namen.	Formel.	Wirkung.	Verhalten im Organismus.
7. Propyliden- dimethylsul- fon	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	6 gr. wirken so stark wie 3 gr. der vorher- gehenden Substanz	Ca. $\frac{1}{6}$ der einge- gebenen Menge wurde im Harn wieder gefun- den.
8. Propyliden- diäthylsulfon	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Stärker als das Aethylidendi- äthylsulfon, und Neben- wirkungen	Spuren der unver- änderten Sub- stanz im Harn.
9. Dimethylsul- fondimethyl- methan	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Keine	Wird vollständig umgewandelt.
10. Dimethylsul- fonäthylme- thylmethan	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	6 gr. wirken so stark wie 3 gr. Sulfonal beim gleichen Thier	Sehr geringe Mengen d. Sub- stanz treten in den Harn über.
11. Sulfonal (Diäthylsul- fondimethyl- methan)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Schlafmittel	Wird in mässigen Gaben völlig um- gewandelt. Bei Darreichung grösserer Men- gen mit viel Flüssig- keit gehen geringe Mengen Sulfonal in den Harn über.
12. Dimethylsul- fondiäthyl- methan	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Fast genau wie Sulfonal	Wie Sulfonal.
13. Trional (Di- äthylsulfo- nalmethyläthyl- methan)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Wesentl. stär- ker als beim Sulfonal	Desgl.
14. Tetronal (Diäthylsul- fondiäthyl- methan)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} < \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Wesentl. stär- ker als beim vorhergehen- den Körper	Desgl.

Ueberblickt man die Ergebnisse der einzeln mitgetheilten Versuche, so ist zunächst ersichtlich, dass das Diäthylsulfon, die Methylendisulfone und das Aethylendiäthylsulfon den Organismus unzersetzt passiren und, diesem Verhalten entsprechend, unwirksam sind.

Die Methenyldisulfone $\begin{matrix} R' \\ | \\ H \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO_2R \\ | \\ SO_2R \end{matrix}$ erfahren zum allergrössten Theile Zersetzung im Organismus und die Keton-disulfone $\begin{matrix} R' \\ | \\ R'' \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO_2R \\ | \\ SO_2R \end{matrix}$ werden durch den Stoffwechsel am vollständigsten umgewandelt, so zwar, dass Spuren derselben in den Harn nur nach Eingabe grösserer Mengen der Disulfone, und wenn zugleich viel Flüssigkeit aufgenommen wurde, übertreten.

Es erscheinen somit die Ketondisulfone dem Stoffwechsel gegenüber als die veränderlichsten Substanzen in der ganzen Reihe der untersuchten Körper, während sie doch, wie das Sulfonal selbst, bei der Einwirkung von chemischen Agentien, wie Alkalien, starken Säuren und kräftigen Oxydationsmitteln, die grösste Beständigkeit unter allen Disulfonen zeigen.

Die Methylendisulfone $CH_2(SO_2R)_2$, welche noch 2 leicht bewegliche, durch Halogen und durch Alkyle leicht ersetzbare Wasserstoffatome enthalten, auch durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge verseift werden können, werden auf der anderen Seite im Organismus fast gar nicht, oder wenigstens nur zum geringeren Theile, umgewandelt.

Zwischen den Ketondisulfonen und den Methylendisulfonen stehen — wie ihrem chemischen Charakter entspricht — auch nach ihrem Verhalten im Thierkörper die Methenyldisulfone.

Das Aethylendiäthylsulfon, welches schon beim Erwärmen mit schwachem wässerigem Alkali unter Abspaltung einer Sulfongruppe verseift wird, verhält sich wie ein Methylendisulfon, und passirt den Organismus unverändert.

Hier bestehen somit Gegensätze zwischen der Reactionsfähigkeit von Körpern und ihrem Verhalten im Organismus,

die vorläufig nicht erklärt werden können, aber nicht ohne alle Analogie sind; es mag daran erinnert werden, dass Stoffe, welche der Einwirkung von concentrirter Salpetersäure selbst beim Erwärmen widerstehen, wie z. B. die Bernsteinsäure, im Organismus zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden, während andere leicht oxydable Substanzen, wie Kreatinin, Harnsäure, Kohlehydrate u. a., der Oxydationswirkung des Organismus sich entziehen und frei oder in gepaarten Verbindungen im Harn auftreten.

Dass es sich bei der Umwandlung, welche Sulfonyl- und verwandte Stoffe im Organismus erleiden, im Wesentlichen um die Bildung von Oxydationsproducten handelt, darf nach den Versuchen von W. J. Smith¹⁾ als festgestellt erachtet werden.

Des Weiteren geht aus unseren Versuchen hervor, dass unter den Disulfonen, welche durch den Stoffwechsel zerlegt werden, nur diejenigen wirksam sind, welche Aethylgruppen enthalten.

Wenn man absieht von Nebenwirkungen, welche in einigen Fällen (bei Methenyldisulfonen) beobachtet worden sind, so liegt die Art der Wirkung bei allen activen Disulfonen in derselben Richtung. Der Beginn und die Aufeinanderfolge der Symptome sind für alle diese Substanzen beim Hunde so übereinstimmend, dass Unterschiede fast nur hinsichtlich der Intensität dieser Erscheinungen wahrzunehmen sind.

Diese Intensität der Wirkung der einzelnen Disulfone ist nun durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Aethylgruppen bedingt. Diese Abhängigkeit geht so weit, dass man beispielsweise beim Hunde durch Darreichung eines Disulfons mit 2 Aethylgruppen

$$\begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ > \text{C} < \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \begin{matrix} \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$$

oder

$$\begin{pmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ > \text{C} < \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{pmatrix} \begin{matrix} \text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$$

denselben Effect in derselben Intensität auftreten sieht, welche beim gleichen Thiere nach einer halb so grossen Dosis des 4 Aethylgruppen enthaltenden

¹⁾ L. c.

Körpers $\text{C}_2\text{H}_5 > \text{C} < \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, sich einstellen. Ferner rufen 6 gr.

eines Disulfons mit einer Aethylgruppe $\text{C}_2\text{H}_5 > \text{C} < \text{SO}_2\text{CH}_3$

oder $\text{C}_2\text{H}_5 > \text{C} < \text{SO}_2\text{CH}_3$ fast genau dieselben Erscheinungen,

mit derselben Dauer hervor, welche beim gleichen Thier nach Darreichung von 3 gr. Sulfonal oder einem anderen Disulfon mit 2 Aethylgruppen eintreten.

Unsere Versuche haben aber weiter gezeigt, dass bei der Wirkung der Disulfone die Gruppe SO_2 als solche nicht in Betracht kommt, und ferner, dass die tertiär oder quaternär an Kohlenstoff gebundenen Aethylsulfongruppen ($\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) je einer in gleicher Kohlenstoffbindung befindlichen Aethylgruppe äquivalent sind.

Der directe Beweis für die Richtigkeit der soeben ausgesprochenen Sätze ergibt sich allein schon aus dem Umstande, dass Sulfonal $(\text{CH}_3)_2 = \text{C} = (\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ nicht anders wirkt als das «umgekehrte Sulfonal» $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 = \text{C} = (\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, und dass das Disulfon mit 4 Methylgruppen $(\text{CH}_3)_4 = \text{C} = (\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$, so gut wie ganz unwirksam ist, während es doch durch den Stoffwechsel völlig zerstört wird.

In einer gewissen Bindung besitzt also die Aethylgruppe eine bestimmte pharmakologische Bedeutung, welche unter gleichen Bedingungen die Methylgruppe nicht zeigt. Eine solche Differenz ist, obwohl methylirte und äthylirte Verbindungen hinsichtlich ihrer Wirkung oft verglichen wurden, bisher nirgends in der Art, wie bei den von uns untersuchten Stoffen, zu Tage getreten. In manchen Fällen hat man Unterschiede in der Wirkung zwischen Aethyl- und Methylverbindungen überhaupt nicht constatiren können¹⁾. Die stärksten Abweichungen sind

¹⁾ Z. B. beim Methyl- und Aethylanilin, ferner beim Methyl- und Aethylstrychnin. Jolyet et Cahours, Compt. rend., T. I, p. 1131, und T. II, p. 904.

bis jetzt, wie es scheint, in dieser Hinsicht zwischen dem Aethyl- und dem Methylalkohol beobachtet worden. Aber auch hier wird meist die Art der Wirkung als die gleiche, jedenfalls nur als quantitativ verschiedene dargestellt. Während man früher den Aethylalkohol für giftiger als den Methylalkohol hielt, hat neuerdings Dujardin-Beaumont¹⁾ den Methylalkohol für wirksamer als den Aethylalkohol erklärt. Dass Aethyl- und Methylverbindungen in ihrer Wirkung auf den Organismus so enorme Unterschiede zeigen können, wie es bei dem 4fach äthylirten Disulfon, dem Tetronal $(C_2H_5)_2C(SO_2C_2H_5)_2$, und dem 4fach methylyrten Disulfon $(CH_3)_2C(SO_2CH_3)_2$, der Fall ist, konnte man nach den früheren Erfahrungen nicht wohl erwarten: während die methylyrte Verbindung in Gaben von 1,5 gr. pro Kilo Thier (Hund) noch unwirksam ist, treten schwere Vergiftungserscheinungen nach Darreichung von 0,35 bis 0,3 gr. der äthylirten Verbindung ein.

Wir haben uns durch zahlreiche Beobachtungen überzeugt, dass die 3- und 4fach äthylirten Disulfone beim Hunde eine Wirkung zeigen, deren Stärke der in den Verbindungen enthaltenen Anzahl von Aethylgruppen entspricht. Die Namen Trional und Tetronal, welche diesen Verhältnissen Ausdruck geben, sind diesen Körpern von den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld, welche uns das für die vorliegenden Beobachtungen erforderliche Material in dankenswerther Weise zur Verfügung stellten, beigelegt worden²⁾.

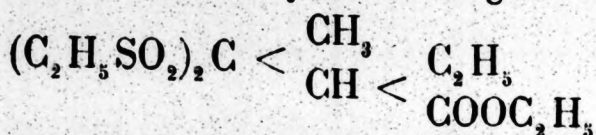
¹⁾ Recherches expérimentelles sur la puissance toxique des Alkohols, Paris 1879.

²⁾ Klinische Beobachtungen, über welche an anderer Stelle berichtet werden soll, ergaben, dass Trional und Tetronal auch beim Menschen hervorragend wirksame Schlafmittel sind, dass aber für dieselben andere Indicationen als für das Sulfonal in Betracht kommen. Auch hat sich, wie schon oft in ähnlichen Fällen, herausgestellt, dass die bei Thieren gemachten Erfahrungen nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen.

Aus allen früher mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass nur diejenigen Sulfone wirksam sind, welche durch den Stoffwechsel umgewandelt werden. Allein für das Zustandekommen einer hypnotischen Wirkung scheint ebenso sehr als der eben genannte Umstand von Bedeutung zu sein, dass die Zersetzung der Sulfone nicht sehr leicht — etwa nach Art der Verseifung eines Esters — stattfinde. Denn derartige Disulfone sind — trotz der Aethylgruppen und trotz der Zersetzung, welche sie durch den Stoffwechsel erfahren — wieder unwirksam. Ein Beispiel hierfür liefert der Diäthylsulfonacetessigester $(C_2H_5SO_2)_2C < \begin{matrix} CH_3 \\ CH_2COOC_2H_5 \end{matrix}$, welcher sehr leicht, schon in der Kälte, unter Abspaltung einer Aethylsulfongruppe, durch Alkalien zerlegt wird.

10 gr. dieses Disulfons rufen bei einem mittelgrossen Hunde gar keine Erscheinungen hervor. Im Harn des Thieres fand sich kein unverändertes Disulfon, dagegen eine in Aether lösliche Säure, welche auch in Wasser sehr leicht sich löste und nicht krystallisirt erhalten werden konnte. Ob dieselbe identisch mit dem von Autenrieth¹⁾ aus dem genannten Disulfon dargestellten Spaltungsproducte, der β -Thioäthylsulfoncrotonsäure, ist, konnte nicht festgestellt werden.

Der Diäthylsulfonäthylacetessigester,



in kaltem Wasser fast unlösliche Tafeln vom Schmelzpt. 84° , von welchem wir ein Präparat Herrn Dr. Autenrieth verdanken, erwies sich, obwohl er 4 Aethylgruppen enthält, als unwirksam, ohne Zweifel aus demselben Grunde wie die vorhergehende Substanz.

Man kann daher wohl sagen, dass der Schwefelgehalt, oder die Sulfonbindung im Sulfonal indirect an der Wirkung dieser Substanz auf den Organismus betheiligt sei, insofern eine sehr feste Bindung von 2 Aethylresten durch dieselbe zu Stande kommt. Auf dieser festen Anfügung der Aethyl-

¹⁾ W. Autenrieth, Zur Kenntniss der substituirten Crotonsäuren, Inaug.-Diss., Erlangen 1888.

gruppen beruht offenbar auch die begrenzte Fähigkeit des Organismus, das Sulfonal zu zerstören, und dadurch wird die an sich auffällige, schon wiederholt beobachtete Thatsache erklärt, dass auch nach excessiv grossen Gaben von Sulfonal ein tödtlicher Verlauf der Vergiftung bisher noch nicht beobachtet worden ist. In allen derartigen Fällen wird man stets relativ grosse Mengen von unverändertem Sulfonal im Harn nachweisen können.

Es ist früher bemerkt worden, dass für das Zustandekommen der hypnotischen Wirkung bei Disulfonen eine ganz bestimmte Bindung der Aethylgruppen in Betracht kommt. Daher ist auch verständlich, dass Aethylalkohol oder Verbindungen, welche Aethylalkohol abspalten können (Aethylester), ferner Substanzen, welche, wie das Diäthylketon, leicht veränderliche Aethylgruppen enthalten, qualitativ und quantitativ in ihrer Wirkung auf den Organismus von derjenigen des Sulfonals und verwandter Körper verschieden sind. Bei manchen derartigen Verbindungen lässt sich die Art der Wirkung — im Gegensatz zum Sulfonal — gerade auf die leichte Spaltbarkeit in bestimmter Richtung, wie Schmiedeberg es für die Urethane gezeigt hat, zurückführen.

Es wird sich die Frage erheben, ob und wie weit die bezüglich der pharmakologischen Bedeutung der Aethylgruppen von uns gefundenen Thatsachen einer Verallgemeinerung zugänglich sind. Wenn dies der Fall ist, so würde damit ein Weg zur Auffindung zahlreicher neuer Schlafmittel an die Hand gegeben sein. Man würde dann im Stande sein, innerhalb einer grossen Körperklasse, aus der Constitution und dem chemischen Verhalten der einzelnen Verbindung bestimmte Schlüsse auf ihre physiologische Wirkung zu ziehen.

Zu Gunsten dieser Auffassung können schon jetzt einzelne Thatsachen angeführt werden, z. B. die Unwirksamkeit

des Trimethylcarbinols¹⁾ $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{C(OH)}$ gegenüber der

¹⁾ v. Mering und Thierfelder. Diese Zeitschr. 9, 511 u. ff.

Schlaf erzeugenden Wirkung des Dimethyläthylcarbinols¹⁾

$$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{C}(\text{OH}), \text{ welche durch v. Mering entdeckt wurde.}$$

Allein wenn auch einzelne Thatsachen mit dieser Theorie im Einklang stehen, d. h. derselben nicht widersprechen, so ist damit ein Beweis für die Zulässigkeit der Verallgemeinerung derselben noch nicht geführt. Hierfür sind vielmehr noch ausgedehntere weitere Untersuchungen erforderlich, für deren Ausführung wir uns keinen speciellen Vorbehalt machen wollen.

Freiburg i. B. und Hamburg, im Juni 1889.

¹⁾ Amylenhydrat.
