

# Über die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate.

Von

**P. Bergell und R. Pschorr.**

---

(Aus dem I. chem. Institut der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 24. März 1903.)

---

Das Morphin leitet sich bekanntermaßen vom Phenanthren, dem cyclischen Kohlenwasserstoff  $C_{14}H_{10}$ , ab; der basische Charakter des Morphins ist wie bei allen Alkaloiden durch den Gehalt an Stickstoff bedingt. Den Versuchen, die physiologische Wirkung des Morphins auf einzelne Atomgruppen zurückzuführen, wurden bisher fast ausschließlich stickstoffhaltige Verbindungen, welche dem Morphin nahe standen, zugrunde gelegt. Die nachfolgenden Untersuchungen wurden ausgeführt, um zu ermitteln, ob und in welchem Grade dem Phenanthren und seinen stickstofffreien Derivaten eine physiologische Wirkung zukommt.

Dabei ergaben sich folgende Tatsachen: Das Phenanthren selbst verhält sich dem Organismus gegenüber völlig indifferent. Da für die Versuche ein geeignetes Lösungsmittel für Phenanthren fehlt, wurde die Substanz den Versuchstieren in wässriger Suspension per os eingeführt. Diese Versuche wurden, um die Verhältnisse der Resorption am besten verfolgen zu können, ausschließlich an Kaninchen vorgenommen, da wir erwarteten, daß in Analogie mit andern aromatischen Kohlenwasserstoffen auch das Phenanthren als Glukuronsäurepaarling in den Harn übergehen werde, eine Funktion, die vorzugsweise der Organismus des Pflanzentressers erfüllt. Diese Vermutung wurde durch das

Experiment bestätigt, es resultierte ein Harn, welcher alle Reaktionen der gepaarten Glukuronsäuren zeigte, jedoch scheiterte die Isolierung des linksdrehenden Glukuronsäurederivates zwar ebenso wie die Gewinnung des demselben zugrunde liegenden Oxyphenanthrens an der leichten Zersetzlichkeit der Substanzen. Es gelang uns aber, den Nachweis des Phenanthrenmoleküls in der gebildeten Säure zu erbringen, als das beständigere Bleisalz der letzteren der Zinkstaubdestillation unterworfen wurde. Das hierbei gewonnene Phenanthren wurde durch die Analyse, seine Eigenschaften, sowie durch Darstellung und Analyse des Pikrates als solches erkannt.

Es darf wohl auch hier die intermediäre Bildung eines Oxyphenanthrens, eines Phenanthrols  $C_{14}H_9OH$ , angenommen werden, da vom Kampfer und den cyclischen Terpenen erwiesen sein dürfte, daß sie sich im Tierkörper durch Oxydation oder Hydratation in ihre Monoxyderivate verwandeln, welche an Glukuronsäure gepaart ausgeschieden werden.<sup>1)</sup> Im Gegensatz zum ungiftigen Glukuronsäurederivat erzeugen die Oxyphenanthrene beim Warmblüter schwere tetanische Anfälle. Der Wirkungsgrad erscheint von der Stellung der Hydroxylgruppe im Phenanthrenkern — zur Anwendung gelangte 2-Phenanthrol, 3-Phenanthrol und 9-Phenanthrol — ziemlich unabhängig. Den analogen Symptomenkomplex ruft eine Carbonsäure des Phenanthrens hervor. Auch eine Sulfosäure erzeugte noch Krämpfe. Als Typus der ganzen Klasse von vorgenannten Phenanthrenderivaten, welche sofort ein Stadium schwerer tetanischer Erscheinungen auslösen, wurde die Phenanthren-9-carbonsäure  $C_{14}H_9COOH$  gewählt und eingehender untersucht. Bei derselben wird die Wirkung durch Eintritt einer Methoxylgruppe (4-Methoxyphenanthren-9-carbonsäure) nur wenig beeinflusst, während eine weitergehende Anhäufung alkylierter und acylierter Hydroxyle (3-Acetoxy-4-8-Dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure) die Krampf- und Giftwirkung

<sup>1)</sup> Fromm und Hildebrand, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. XXXIII.

Fromm und Clemens, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. XXXIV.

Hildebrand, Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 44, S. 278.

wesentlich herabsetzt. Eine narkotische Wirkung wurde in der gesamten Gruppe nicht beobachtet.

Inwieweit die Wirkung der Phenanthrole mit jener des Morphins, welches ja ebenfalls den Phenanthrolkomplex enthält, in Beziehung gebracht werden darf, ob das Verhalten dieser Körperklasse eine Erklärung für die tetanische Komponente der Morphinwirkung bietet, diese Frage möchten wir vorerst noch unbeantwortet lassen.

Wesentlich verschieden von der Wirkung der Phenanthrole und Carbonsäuren ist jene von Derivaten des Phenanthrenchinons, von welchen Phenanthrenchinon-3-Sulfosäure zur Untersuchung gelangte. Diese Substanzen sind ausgesprochene Methämoglobinbildner in vitro, wie im Organismus, was wohl dem überwiegenden Einfluß der Chinongruppe zuzuschreiben ist. Keine dieser Verbindungen ruft jenes tetanische Stadium hervor, welches bei der erstgenannten Gruppe von Phenanthrenderivaten in charakteristischer Weise eintritt.

### Experimenteller Teil.

#### Phenanthrenglukuronsäure.

Zwei Kaninchen werden täglich durch die Schlundsonde mehrere Gramm reinen Phenanthrens in den Magen eingeführt. Zu diesem Zweck wird das Phenanthren mit wenig Spiritus benetzt, verrieben und mit Wasser aufgeschlemmt. Es gelingt dann leicht, vermittelt einer zweiten inneren Sonde die Substanz fast quantitativ ohne größere Wassermengen einzuführen. Im ersten Versuch erhielten zwei Tiere (I, II) in 5 Tagen ca. 44 g. Der in den nächsten 24 Stunden nach jeder Eingabe gesammelte Harn zeigt eine starke Linksdrehung. Die Verhältnisse von Phenanthrendosis, Harnmenge und Drehungsvermögen sind:

Phenanthren eingeführt	4 g	8 g	8 g	16 g	8 g
Harnmenge in ccm		200	200	250	350
Linksdrehung in ° Saccharose	0.7	1.8	2.4	3.8	2.2

Die linksdrehende Substanz geht nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure beim Ausschütteln des Harns mit zwei Volumen Äther bereits in reichlicher Menge in den Äther über.

Schütteln des angesäuerten Harns mit zwei Volumen Amylalkohol vermindert die Linksdrehung auf  $\frac{1}{4}$  des ursprünglichen Wertes. Durch Bleizucker ist die linksdrehende Substanz nicht fällbar, wohl aber durch Bleiessig. Durch Erhitzen des ganz schwach angesäuerten Harns im Einschlußrohr auf 110—120° vier Stunden wird die Linksdrehung in eine schwache Rechtsdrehung verwandelt. Die Flüssigkeit reduziert nunmehr stark alkalische Kupferoxydlösung, während sich der native Harn bei der Trommerschen Probe wie ein normaler Kaninchenharn verhält. Ebenso verschwindet die Linksdrehung bei längerem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure, jedoch gelingt die zur Feststellung der schwachen Rechtsdrehung nötige Entfärbung alsdann bekanntlich schwerer. Die Salzsäure-Phloroglucinreaktion ist vor wie nach der Spaltung stark positiv. Beim Ausschütteln mit Amylalkohol resultiert erst eine Rotfärbung mit Absorptionsstreifen im Anfang des Grün, dann eine grünblaue Farbe. Ebenso gibt der Harn vor wie nach der Spaltung im Rohr die Salzsäure-Orcinreaktion. Das bei dieser Reaktion nach dem Ausschütteln mit Amylalkohol erhaltene Absorptionsspektrum wurde durch analoge Reaktion mit reinem Glukuronsäurelaktone und reiner l-Arabinose verglichen, da sich die scharfen Grenzen des Bandes zu einer Messung eignen.

1. Reines großkristallisiertes Glukuronsäurelaktone wird in Wasser gelöst. HCl-Orcinreaktion: Rotfärbung beim Kochen. Spektroskopischer Befund der sauren Lösung: Streifen am Anfang des Grün, Grenzen unscharf. Ausgeschüttelt mit Amylalkohol: Grünfärbung. Scharfbegrenztes, schmales Absorptionsband Mitte des Rot.

Messung: Natriumlinie 20,0, Lithiumlinie 15,5, linke Grenze 17,2, rechte Grenze 18,6.

2. Kaninchenharn nach Spaltung im Rohr.

Analog 1. Amylalkohol tiefgrün gefärbt. Messung: l. Gr. 17,4, r. Gr. 18,8.

3. Nativer Harn nach Phenanthrenverfütterung. Tiefgrüne amylnalkoholische Lösung.

Messung: l. Gr. 17,6, r. Gr. 18,8.

4. Reine großkristallisierte l-Arabinose. Amylnalkoholische

Lösung erst rotviolett, dann tiefgrün. Messung: l. Gr. 17,5, r. Gr. 18,5.

Versuchsbedingungen: 1 Volumen Lösung, 1 Volumen konz. HCl. Lebhaftes Sieden, sofortiges Ablesen bei Hervortreten nur eines scharfen Streifens im Rot. Bei richtiger Ausführung entsteht stets nur ein scharfbegrenztes Absorptionsband, dessen Breite von der Konzentration relativ unabhängig ist. Aus diesen Untersuchungen und Reaktionen geht die Anwesenheit eines Glukuronsäurepaarlings mit Sicherheit hervor. Die Versuche, denselben rein darzustellen, mißlingen, da die aus dem Bleisalz in Freiheit gesetzte ätherlösliche Säure sich sehr schnell bei Konzentration der Lösung zersetzt. Da wir nach allem, was über gepaarte Glukuronsäuren bekannt, annehmen mußten, daß eine Phenanthroglukuronsäure vorlag, so wurde noch versucht, durch direkte Acetylierung des Bleisalzes das betreffende Phenanthrol zu identifizieren. Dieselben führten jedoch zu keinem positiven Ergebnis. Daß überhaupt eine Verbindung von Phenanthren mit Glukuronsäure vorlag, wurde folgendermaßen erwiesen. Zwei weiteren gesunden Tieren (III, IV) wurde analog Phenanthren in größerer Dosis gereicht.

Tier III. Anfang des Versuchs Gew. 2380 g, nach dem Versuch 2650 g,  
IV. 2200 „ „ „ „ 2580 „

Futter gemischt. Freßlust blieb erhalten: keine Krankheitserscheinungen. Dosis, Harn etc.:

Datum	25.9.02	26.9.	27.9.	28.9.	29.9.	30.9.	1.10.	2.10.	3.10.
Phenanthren	9 g	7 g	7 g	—	7 g	7 g	—	—	—
Harnmenge cem	250	250	250	180	270	100	50	250	300
Links-drehung in % Saccharose	2,3	5,5	6,5	4,0	7,5	6,0	5,0	2,2	0,3

Gesamt verfüttert 37 g Phenanthren. Aufgefangen wurden 1900 cem Harn von einer durchschnittlichen Links-drehung entsprechend der Rechts-drehung von 4,1 % Rohrzucker ( $\alpha_D^{20} = +34,78$ ).

Würde man annehmen, daß alles Phenanthren zu Phenanthrol oxydiert und als Glukuronsäurepaarling ausgeschieden wurde, so berechnet sich für diese gepaarte Glukuronsäure be-

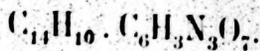
reits eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D = -35$ ; in Wirklichkeit wird daher die spezifische Drehung der gepaarten Glukuronsäure höher liegen. Der Harn wird mit neutralem Bleiacetat gefällt. Der Niederschlag enthält bereits etwas optisch aktive Substanz. Mit 300 ccm verdünnter Essigsäure behandelt, ergibt derselbe Filtrat II (dreht 3,2% links im Saccharimeter, 2 dm-Rohr). Filtrat, mit basischem Bleiacetat gefällt, liefert Niederschlag I. Filtrat hiervon enthält noch etwas linksdrehende Substanz, ohne mit weiterem basischen Bleiacetat noch einen Niederschlag zu geben. Es wird mit Filtrat II vereinigt und mit  $\text{NH}_3 + \text{Bleiacetat}$  behandelt. Der entstehende Niederschlag, wie Niederschlag I in vacuo getrocknet, enthält mit diesem zusammen fast die gesamte linksdrehende Substanz.

Je 20 g Bleisalz werden der Zinkstaubdestillation unterworfen. Das destillierte Produkt wird zweimal aus Alkohol, darauf einmal aus Ligroin umkrystallisiert. Schmelzpunkt  $99^\circ$  (unkorr.). Eine Probe, mit reinem Phenanthren vom Schmelzpunkt  $99-100^\circ$  gemischt,<sup>1)</sup> zeigt den Schmelzpunkt  $98-99^\circ$ . Das aus den alkoholischen Mutterlaugen erhaltene Pikrat stellt lange rotbraune Nadeln dar vom Schmelzpunkt  $142-143^\circ$  (unkorr.). Eine Probe, mit reinem Phenanthrenpikrat (gelbe Nadeln, Schmelzpunkt  $143^\circ$ ) gemischt, schmilzt bei  $142^\circ$ .

Das aus dem Pikrat schließlich erhaltene reinste Phenanthren zeigt den Schmelzpunkt  $100^\circ$ , mit reinem Phenanthren gemischt  $100^\circ$ .

0,1405 g	ergeben 0,4835 g $\text{CO}_2$ und 0,0716 g $\text{H}_2\text{O}$ .
Berechnet:	C = 94,38 %      Gefunden: 93,85 %
»	H = 5,62 %      » 5,66 %
$\text{C}_{14}\text{H}_{10}$	100,00 %      99,51 %

Phenanthrenpikrat aus dem Bleisalz. Schmelzpunkt  $142^\circ$ .



0,1240 g Substanz ergeben 10,8 ccm N:  $18^\circ$ : 765 mm.

Berechnet:	N = 10,31 %      Gefunden: 10,13 %
------------	------------------------------------

### T. N. II.

Nach Abschluß der Verfütterungsperiode nochmals 5 g

<sup>1)</sup> Zur Verfütterung gelangte reines Phenanthren (Schmelzp.  $99$  bis  $100^\circ$ , welches uns von den Höchster Farbwerken in bereitwilligster Weise zur Verfügung gestellt wurde.

per os: nach einigen Stunden getötet. Herzblut zeigt kein Methämoglobin, bei entsprechender Verdünnung reines Oxyhämoglobinspektrum, reduziert durch Schwefelammon Hämoglobin.

#### **Phenanthren-9-carbonsäuregruppe.**

##### **T. N. V.**

Maus von ca. 15 g Gewicht erhält 0,02 g Phenanthren-9-carbonsäure <sup>1)</sup> als Kalisalz subkutan.

Tier läuft in den ersten 4 Minuten post injectionem noch umher. Keine Störung der Bewegungen. Dann plötzliche Steigerung der Reflexerregbarkeit und Eintritt von tonischen und klonischen Krämpfen. Dieselben sistieren zeitweise, werden sofort durch Berührung, Erschütterung der Unterlage ausgelöst. Auf den Rücken gelegt dauernder Tetanus. Tod nach 45 Minuten, scheinbar durch Tetanus der Atemmuskulatur. Nach 1 Stunde keine tonische Krampf- oder Totenstarre.

##### **T. N. VI.**

Maus. Phenanthren-9-carbonsäure als Methylaminsalz subkutan 0,02 g als 2%ige Lösung. Hergestellt aus den Komponenten unter Abdampfen des überschüssigen Methylamins bis zur neutralen Reaktion. Die Wirkung ist die gleiche wie beim Kalisalz.

##### **T. N. VII.**

Frosch (*Rana temp.*). Phenanthren-9-carbonsäure 0,05 g als Natronsalz. 1 Minute nach der Injektion werden die Sprünge schwächer. Fluchtversuche träger. Nach 3 Minuten läßt sich das Tier auf den Rücken legen. Krämpfe treten nicht auf. Keine Anzeichen gesteigerter Reflexerregbarkeit. Nach 5 Minuten bewegungsunfähig, tot nach 10 Minuten.

##### **T. N. VIII.**

Junger Hahn. Erhält subkutan 0,1 g Phenanthren-9-carbonsäure als Natronsalz in 10%iger Lösung.

12 Uhr 30 Injektion. 12 Uhr 35 zeigt das Tier Gleichgewichtsstörungen, schwankt sichtbar, steht breitbeinig. Beim

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 29, S. 499 (1896).

Gehen zunächst ausgesprochener Stelzengang, darauf fällt das Tier vornüber. Kamm gleichmäßig rot wie vor dem Versuch. Die rechte Krallenhand ist fest geschlossen. 12 Uhr 38. Das Tier fällt hin, richtet sich wieder auf, stürzt aber stets in gleicher Weise bei Eintritt von Tetanus der Extremitäten wieder vornüber. Defäkation, nicht blutig. 12 Uhr 42. Die Atmung wird nunmehr vermehrt, bald jagend. Tetanus der Extremitäten mehr und mehr ausgesprochen. Opistotonus tritt auf. Kamm wenig dunkler. 12 Uhr 55 Min. Das Tier vermag wieder zu gehen. Deutlicher Stelzengang mit zeitweiligem Abstrecken eines Beins nach hinten. Die Sensibilität bleibt dauernd erhalten. 1 Uhr 30. Die tetanischen Erscheinungen sind noch nachweisbar. Das Tier sitzt zeitweise ruhig. Auf Reize keine so prompten Abwehr- und Fluchtversuche wie ante injectionem. Nach 2 Stunden ist es noch apathisch, sitzt still, frißt nicht an diesem Tage, schläft jedoch nicht. Am nächsten Tage lebt das Tier, zeigt keine schweren Krankheitserscheinungen mehr.

#### T. N. IX.

Hahn. 0,28 g Phenanthren-9-carbonsäure als Natronsalz in 10 %iger Lösung.

35 Sekunden nach der subkutanen Injektion stürzt das Tier unter ausgesprochenen tetanischen Krämpfen zusammen. Hauptsymptom ist der Tetanus mit Opistotonus. Nochmals aufgerichtet wenige Schritte deutlichen Stelzenganges mit Abstrecken des Beines nach hinten. Plötzliches Zusammenziehen der Krallenhände, die geschlossen bleiben. Jagende Atmung; diarrhoische profuse Entleerungen. Salivation. Alle diese Erscheinungen sind in den ersten Minuten zu beobachten. Nach 6 Min. mehr kataleptoider Zustand; die Extremitäten behalten die ihnen passiv erteilte Lage, wenn dies vorsichtig geschieht, bis wieder ein neuer Streckkrampf eintritt. Das Tier bleibt nunmehr nach ca. 10 Min. bereits auf der Seite liegen. Es ist scheinbar zu spontanen Bewegungen unfähig; die Zahl der Anfälle ist nach ca. 20 Min. weniger häufig. In diesem vorgerückten Stadium ist auch die Sensibilität fast erloschen.

Atmung zeigt Pausen. Dieses Stadium der Benommenheit, in dem die tetanischen Anfälle sich vermindern, erstreckt sich auf ca. 1 Std., nach der das Tier verendet. Herzblut sofort untersucht.

#### T. N. X.

Hahn. 0,3 g Phenanthren-9-carbonsäure als Natronsalz subkutan in 10%iger Lösung.

Sofortiges Hinfallen. Streckkrämpfe. Tetanus mit Opistotonus. Jagende Atmung. Diarrhöen. Salivation. Die Schlagzahl des Herzens vor, während und nach den einzelnen Anfällen nicht wesentlich different. Nach ca. 25 Min. geht das tetanische Stadium zu Ende. Sensibilität dann herabgesetzt. Es besteht noch ein gesteigerter Tonus der Muskulatur. Tier liegt auf der Seite. Exitus nach 50 Min. Herzblut sofort untersucht.

#### T. N. XI.

Taube. 0,2 g phenanthren-9-carbonsaures Natrium in 10%iger Lösung subkutan injiziert.

Das Tier stürzt nach ca. 1 Min. plötzlich hin unter tetanischen Krämpfen. Sofort stärkster Opistotonus. Steht wiederholt noch auf in Intervallen der schnell folgenden Anfälle, macht jedoch keine Gehversuche wie die injizierten Hähne. Krallenhände geschlossen. Rad entfaltet. Diarrhöen, nicht blutig. Jagende Atmung. Schnäbel weit geöffnet. Während bei T. N. X. das typische Bild mehr durch die Anomalien des Ganges gebildet wurde, führt hier die ungleich auffälligere Beteiligung der Rumpfmuskulatur mit ausgeprägtem Opistotonus zu einem charakteristischen Symptomenkomplex.

Nach  $1\frac{1}{2}$  bis  $3\frac{1}{4}$  Std. folgen die Krämpfe in größeren Intervallen. Nach 4 Std. tot aufgefunden. Blut nicht untersucht.

#### T. N. XII.

Taube. 0,2 g Phenanthren-9-carbonsäure als Natronsalz subkutan in wässriger Lösung. Injektion 5 Uhr 4 Min. Nach  $3\frac{1}{4}$  Min. zieht das Tier plötzlich die Krallen zusammen, fällt vornüber, steht jedoch sofort wieder auf. Das Tier ver-

mag noch zu stehen; beim Versuch, zu gehen, fällt es jedoch stets in gleicher Weise vornüber. Eine oder meist beide Extremitäten werden hierbei maximal nach hinten gestreckt, die Fänge sind fest zusammengezogen. Wiederaufgerichtet vermag das Tier zu stehen und versucht ängstlich, eine möglichst ruhige Stellung einzunehmen. Die Pupillen sind unverändert während des Versuches. Auf jeden Reiz, aber auch spontan in Pausen von 15—20 Sek., wird ein derartiger tetanischer Zustand ausgelöst. 5 Uhr 9 Min. Die Atmung wird vermehrt, jagend, Tier fällt auf die Seite. Krallenhände wieder beide fest geschlossen.

5 Uhr 11 Min. Abstrecken beider Beine nach hinten. Schnabel weit geöffnet. Auf Reize Abwehr, resp. Fluchtversuche. Keine Herabsetzung der Schmerzempfindung. Herzaktion nicht wesentlich erregter.

5 Uhr 12 Min. Brechbewegungen und Erbsenwerfen. (Kropf vorher zum Teil gefüllt mit Erbsen.) Tier vermag auf wenige Sekunden nochmals allein aufzustehen. Wiederantritt eines nunmehr minutenlang andauernden Tetanus. Wiederholtes Erbrechen.

5 Uhr 16 Min. Erste Andeutung von Opistotonus. Sensibilität erhalten. Läßt sich noch nicht auf den Rücken legen.

5 Uhr 18 Min. Steht wieder auf, bei Gehversuchen tritt sofort der Krampfzustand ein (mit stärkerem Opistotonus und schneller als bei Hähnen, bei denen daher die Erscheinungen des Stelzenganges und der einseitigen Abstreckung häufiger zu beobachten sind).

5 Uhr 27 Min. Nachdem das Tier sich noch wiederholt aufgerichtet und  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Min. lang zu stehen vermochte, fallen nunmehr die willkürlichen Bewegungen hierfür selten zweckmäßig aus. Opistotonus und Streckkrämpfe der Extremitäten verstärken sich und es prägt sich ein charakteristisches Bild der tetanisch kataleptoiden Starre aus. Der Kopf ist dem Steiß maximal genähert. Der Körper ruht auf den vorderen Bögen der leicht abgestreckten Flügel und den halbangezogenen festgeschlossenen Fängen. Das Rad ist dauernd entfaltet. So verharret das Tier regungslos mehrere Minuten. Die Extre-

mitäten lassen sich passiv vorsichtig in eine andere Stellung bringen, in der sie verbleiben; sie zeigen eine gewisse flexibilitas cerea. Dagegen schnellt der passiv vom Steiß nach vorn abgebeugte Kopf federnd in die äußerst opistotonische Stellung zurück. Die längste Dauer dieses von keiner spontanen Bewegung unterbrochenen Zustandes ist ca. 6 Minuten. Dann löst sich die Starre, das Tier vermag zu stehen; nach einigen Sekunden, stets auf einen Reiz von außen, fällt es wieder zusammen. Meist Brechbewegungen (Kropf nunmehr fast leer). Wiederholung der tetanischen Krämpfe. Nach 6 Uhr wird das Tier schwächer, liegt auf der Seite, Atmung noch vermehrt. Reflexerregbarkeit herabgesetzt. Cornealreflex bleibt erhalten. Herzaktion schwächer. Liegt apathisch da. Sensibilität in diesem Stadium herabgesetzt. Tod nach 3 Std.

Der Zustand zerfällt demnach in zwei Phasen, erstens tetanische Krämpfe, zweitens ein paralytisch-soporöses Stadium, in dem auch Reize keine Krämpfe mehr auslösen und das stets dem Tode, auch bei grossen Dosen vorangeht. Auch bei kleinen Dosen, welche nicht letal verlaufen, folgt dem Krampfstadium ein Zustand der herabgesetzten Reflexerregbarkeit und Verminderung der Sensibilität.

### T. N XIII.

Kaninchen, ca. 1,5 kg. 0,4 g phenanthren-9-carbonsaures Natrium subkutan in 10%iger wässriger Lösung.

Die Erscheinungen entsprechen den Beobachtungen an Maus, Hahn, Taube, bieten aber auch für diese Tiergattung ein besonderes Bild. Wenige Minuten post injectionem die ersten tetanischen Erscheinungen, welche die eigenartigen Anomalien des Ganges, Drahtbeine, Stelzengang hervorrufen. Bald darauf treten Krampfanfälle ein, die hier einen mehr klonischen Charakter zeigen. Die Bewegungen des auf der rechten Seite liegenden Tieres fallen zunächst als Schwimmbewegungen aus, später auch Rollbewegungen. Dabei besteht ein deutlicher Opisthotonus, dagegen ist Trismus weniger ausgesprochen. Leichte Mydriasis. Anfälle sind zunächst häufig, nach ca. 1 Std. seltener und den analogen früheren Versuchen

entsprechend, geht das Tier nach einigen Stunden zugrunde. Blut einige Zeit post mortem untersucht; ein Streifen von Gelb bis Anfang des Grün, auf Zusatz von viel Wasser Oxyhämoglobinspektrum.

#### T. N. XIV.

Kaninchen. 0,2 g phenanthren-9-carbonsaures Natrium. subkutan in 10%iger Lösung.

Erst treten noch deutliche tetanische Anfälle auf, besonders ausgelöst, wenn man das Tier zu Bewegungen nötigt. Dieselben sind jedoch weniger häufig als im vorgehenden Versuch. Die Erscheinungen des gesteigerten Tonus der Muskeln sind bald nach Injektion zu erweisen. Die Dosis ergibt sich als zwischen Krampf- und letaler Dosis liegend.

#### T. N. XV.

Maus. 4-Methoxy-Phenanthren-9-carbonsäure<sup>1)</sup> als Natronsalz in 2%iger Lösung, subkutan 0,015 g. Nach wenigen Minuten Eintritt von Krämpfen, cf. V, VI. Stirbt nach ca. 10 Minuten. Lokal entsteht schnell ein pralles Exsudat von seröser, leicht sulziger Beschaffenheit.

#### T. N. XVI.

Maus. 0,02 g 3-Acetoxy-4-Methoxy-8-Methoxy-Phenanthren-9-carbonsäure<sup>2)</sup> (= Acetpseudothebaolcarbonsäure) als Natronsalz, subkutan in 2%iger Lösung.

Nach 15 Minuten noch keine ausgesprochene Wirkung beobachtet. Auch in den nächsten Stunden keine Krankheitserscheinungen. Reflexerregbarkeit nicht gesteigert. Nach 24 Stunden am Leben, anscheinend gesund.

#### T. N. XVII.

Maus. 0,01 g 3-Phenanthrolnatrium<sup>3)</sup> 2%ige Lösung, subkutan.

4 Uhr 18 Min. Injektion. Bald nach der Injektion werden die Bewegungen schwächer. Hintere Extremitäten nachgezogen.

1) Bericht d. deutsch. chem. Ges., Bd. 33, S. 1827 (1900).

2) ibid., Bd. 33, S. 180 (1900).

3) ibid., Bd. 34, S. 4006 (1901).

Nach 5 Min. kriecht das Tier nur langsam weiter. Eintritt heftiger klonischer Zuckungen. Durch Reize sofort Krämpfe ausgelöst, die andauern, sobald man das Tier auf den Rücken legt. Schmerzempfindung erhalten. Von 4 Uhr 23 bis 4 Uhr 43 Min. folgen die Anfälle schnell hintereinander, auch wenn äussere Reize ferngehalten werden. Tot 4 Uhr 48 Min.

#### T. N. XVIII.

Maus. 0,005 g 3-Phenanthrolnatrium, subkutan.

Krämpfe ausgesprochen nach 10 Min. In schneller Folge andauernd, 2 Std. Tier wird ins Dunkle gebracht. Nach 24 Std. anscheinend gesund.

#### T. N. XIX.

Frosch. 0,01 g 3-Phenanthrolnatrium, subkutan.

Bewegungen fast sofort nach der Injektion schwächer. Keine Krämpfe. Nach ca. 5 Min. liegt das Tier mit abgestreckten Extremitäten, spontaner Bewegungen unfähig, da. Stärkere Reize bis in die späteren Stadien reflektorisch beantwortet. Tot nach 8 Min.

#### T. N. XX.

Maus. 0,05 g 3-Phenanthrolnatrium, subkutan. Nach 2 Min. Krämpfe. Typisches Bild. Tot nach 5 Min.

#### T. N. XXI.

Maus. 0,02 g 3-Phenanthrolnatrium, cf. XX. Tot nach 20 Min.

Letale Dosis liegt für Mäuse von 14—17 g zwischen 0,005 und 0,01 g 3-Phenanthrolnatrium. Krampfdosis und letale Dosis liegen durch ein beträchtliches Intervall von einander getrennt. Wie weit das Alter der Tiere (vgl. Strychnin) hier von Bedeutung ist, konnte nicht entschieden werden.

#### T. N. XXII.

Maus. 0,008 g 2-Phenanthrolnatrium, subkutan in 1%iger Lösung.

Nach 10 Min. Steigerung der Reflexerregbarkeit und in Intervallen leichtere tetanische Krampfstände. Tier lässt

sich jedoch nur einmal auf den Rücken legen, wodurch klonische Krämpfe hervorgerufen werden. In Ruhe zeigt das Tier 1 Std. post injectionem keine Veränderung mehr. Bleibt am Leben. (Die Phenanthroliere werden gleichzeitig mit Strychninmäusen in Zwischendosen von Krampf- und letaler Dosis beobachtet.)

T. N. XXIII.

Maus. 0,01 g 9-Phenanthrolnatrium, subkutan in 1<sup>o</sup> iger Lösung.

Nach 15 Min. ausgesprochener Tetanus. Kein prinzipieller Unterschied von 3-Phenanthrol. Tot nach 25 Min.

T. N. XXIV.

Maus. 0,01 g 9-Phenanthrolnatrium, subkutan, cf. XVII, XXIII. Getötet, Herzblut zeigt in Verdünnung Oxyhämoglobinspektrum.

T. N. XXV.

Maus. 0,02 g phenanthren-3-sulfosaures Natron, subkutan, 2<sup>o</sup> ige Lösung. Nach der Injektion besteht bald eine auffällige Herabsetzung der Schmerzempfindung, die jedoch nur 1—5 Min. andauert. Die Bewegungen werden schwächer. Nach 10 Min. Eintritt von Krämpfen. Die Anfälle sind durch größere Intervalle abgetrennt. Tot nach 30 Min.

T. N. XXVI.

Maus. 0,005 g phenanthren-3-sulfosaures Natron, <sup>1)</sup> subkutan.

Gleichfalls sehr flüchtige Herabsetzung der Schmerzempfindung. Krämpfe treten nicht ein. Reflexerregbarkeit scheint gesteigert. Tier bleibt ohne weitere auffällige Erscheinungen am Leben.

T. N. XXVII.

Maus. 0,02 g phenanthren-3-sulfosaures Natron, subkutan.

Nach 3 Min. bewegungsunfähig. Klonische Zuckungen andauernd. Tot nach 19 Min. Herzblut zeigt scharfen Streifen von Gelb bis Anfang des Grün (Phenanthren-Oxyhb.). Auf Zu-

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 34, S. 4005 (1901).

satz der Lösung, die zur Injektion verwendet wurde, unverändert. (Kein Methb.). Beim weiteren Verdünnen Oxyhb.-spektrum.

Phenanthren-9-carbons. Natrium und 3-Phenanthrolnatrium, in wässriger Lösung reinem, methb.-freiem, verdünntem Blut zugesetzt, verändern sichtbarlich das Blut in keiner Weise; die Lösungen zeigen reines Oxyhämoglobinspektrum und geben bei der Reduktion nur Hämoglobinspektrum.

#### T. N. LIV.

Taube. 0,2 g phenanthren-9-carbons. Natrium, subkutan. Es fällt auf, daß sich das frische Herzblut des getöteten Tieres noch in dicken Schichten spektroskopieren lässt. Man erkennt die als ein einziges Band erscheinende Absorption des Oxyhämoglobins. Grün noch erkennbar. Bei weiterer Verdünnung normales Oxyhämoglobinspektrum. Auch beim Absetzen der mit 3%iger NaCl-Lösung verdünnten Probe zeigt sich, daß keine Auslaugung des Blutfarbstoffs stattgefunden hat. Das mikroskopische Bild zeigt normale Erythrocyten.

#### T. N. LVII, LVIII, LIX.

Frösche (Ran. tem.), mit 0,1 bis 0,2 g phenanthren-9-carbons. Natrium subkutan vergiftet. Nach ca. 5 Min. lassen sich die Tiere auf den Rücken legen. Reflexerregbarkeit und Hautsensibilität sehr bald erloschen (mit Säure betupft keine Wischbewegungen). Nach ca. 10 Min. Tiere bewegungsunfähig. Nebenher ließ sich feststellen, daß die subkutane Einspritzung beim Frosch in sehr auffälliger Weise eine Verminderung der Herztätigkeit, die schließlich zu einer Arrhythmie mit systolischem Herzstillstand führt, hervorbringt. Herzblut zeigt reines Oxyhämoglobin, reduziert Hämoglobinspektrum.

#### Phenanthrenchinonderivate.

Unsere Untersuchungen der Phenanthrenchinonderivate nehmen einen breiteren Raum ein, als es sonst im Rahmen dieser Abhandlung passen würde. Veranlaßt wurde die erweiterte Ausführung durch die Veröffentlichung von Vahlen: Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung

zur Wirkung.<sup>1)</sup> Die Unzulänglichkeit der von Vahlen aufgestellten Folgerungen wurde bereits zum Teil von dem einen von uns an anderer Stelle<sup>2)</sup> auf rein chemisch-analytischem Wege nachgewiesen.<sup>3)</sup> An dieser Stelle seien nunmehr die Tierversuche wiedergegeben, auf welche Pschorr in seiner Publikation nur kurz hinwies,<sup>4)</sup> und die uns gleichfalls dazu führen, sowohl der aus Morphigenin erhaltenen Substanz (Phenathrenchinonsulfosäure) wie dem chemisch einheitlichen Epiosin, an dessen morphinähnlicher Wirkung Vahlen in seiner Erwiderung festhält, die besagte Eigenschaft abzusprechen. Man braucht dabei absolut nicht von der Ansicht auszugehen, welche Vahlen aus einer Stelle der Arbeit von Pschorr herausliest, indem er in seiner Erwiderung schreibt: Pschorr scheint zu glauben, daß jede Substanz, die den Blutfarbstoff in Methämoglobin zu verwandeln imstande ist, auch narkotisch wirken müsse. Im vorliegenden Falle ist jedenfalls grade beim Epiosin die von Vahlen übersohene Methämoglobinämie in dem Maße vorhanden, daß sie zur Erklärung der geringfügigen narkotischen Wirkung allein ausreicht. Entgegen der Einwendung von Vahlen, daß bei zwei in dieser Beziehung an einem Hunde und einem Kaninchen mit je 0.2 g Epiosinchlorhydrat angestellten Versuchen sich Methämoglobin nicht habe nachweisen lassen, müssen wir darauf hinweisen, daß dieser Nachweis bei jedem unserer Fälle an Warmblütern gelang. Wurden Hähne zur Untersuchung gewählt —

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 47, S. 368 (1902). Chem. Centralbl., 1902, Bd. I, S. 1302.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 2729 (1902).

3) In einer Erwiderung (Ber. d. deutsch. chem. Ges., B. XXXV, S. 3044 1902) erwähnt Vahlen, daß er in der von ihm angewandten, wasserlöslichen Substanz Stickstoff habe nachweisen können. Demgegenüber möchten wir einwenden, daß der Stickstoffgehalt auf einer Beimengung von gebildetem Ammonsulfat beruhen dürfte, denn es ließ sich beim Aufnehmen des Reaktionsproduktes mit unverdünntem Alkohol oder bei wiederholtem Eindampfen und Ausziehen mit Alkohol ein stickstofffreier, wasserlöslicher Rückstand von gleicher physiologischer Wirkung erhalten.

4) C. c. J. 2733.

ein bekannter Kunstgriff zur exakten Blutgiftprüfung<sup>1)</sup> — so konnte eine deutliche Verfärbung des Kammes leicht wahrgenommen werden, wobei der spektroskopische, positive Befund dem makroskopischen temporär entsprach. Im übrigen versagte niemals der spektralanalytische Nachweis der Methämoglobinämie. Wir möchten nicht verfehlen, schließlich noch darauf hinzuweisen, daß auch bei Tauben, welche bekanntlich gegen Morphin außerordentlich widerstandsfähig sind, durch Epiosin schwere Vergiftungserscheinungen hervorgerufen wurden. Auch dieser Versuch dürfte auf den generellen Unterschied in der Wirkungsweise der beiden Substanzen hinweisen.

#### T. N. XXVIII.

Große *Rana temporaria*. 0,32 g sulfos. Morphigenin nach Vahlens Angabe mit konz.  $H_2SO_4$  behandeltes Chlorhydrat des 9-Amino-10-Oxyphenanthrens) subkutan injiziert. Analog den Beobachtungen Vahlens. Nach 10 Minuten Augen geschlossen. Schwache Fluchtversuche. Ungeschickte Sprünge. Läßt sich nicht auf den Rücken legen. Sensibilität etwas herabgesetzt. Verstärkung dieser Erscheinungen bis nach 30 Min. Sprung sehr schwach, nur auf starken Reiz ausgelöst. Bauchhaut im unteren Teil und Volarseite des Oberschenkels gerötet. Auf den Rücken gelegt, kommt das Tier nochmals wieder auf, Sensibilität etwas herabgesetzt, stärkere Reize (Gelenke) empfunden. Nach 6 Std. soporös, in agonia, tot nach 11 Std. Totenstarre: vorhanden nach einigen Std

#### T. N. XXIX.

Maus. 0,02 g, cf. XXVIII, dargestelltes sulfos. Morphigenin subkutan.

Nach 10 Min. Bewegungen weniger lebhaft, untere Extremitäten beim Lauf nachgezogen. Die Schmerzempfindung ist herabgesetzt, auch stärkere Reize werden nicht beantwortet, Atmung und Herzaktion nicht auffällig beeinflusst. Nach 20—30 Min. ist die Herabsetzung der Sensibilität wieder geschwunden.

<sup>1)</sup> L. Lewin, Über einige biologische Eigenschaften des Phenylhydrazins, Z. f. Biologie, Bd. XLII.

Die Störungen der Bewegungen nehmen zu. Tot nach 2 Std. Totenstarre tritt nach einigen Stunden ein.

T. N. XLV.

Maus. 0,02 g «sulfos. Morphigenin» (Morphigeninchlorid nach Vahlen sulfuriert). Tot nach 30 Min. Schmerzempfindung bleibt herabgesetzt bis zur Bewegungsunfähigkeit des Tieres, dann Rückkehr der Schmerzempfindung bis Eintritt erhöhter Reflexerregbarkeit und vereinzelt tetanischen Erscheinungen.

T. N. XLVI.

Maus. 0,003 g «sulfos. Morphigenin», cf. XLV.

Nur im Anfang minutenlang Aufhebung der Schmerzempfindung. Tier bleibt am Leben.

T. N. XLVII.

Maus. 0,01 g «sulfos. Morphigenin», cf. XLV.

Nach einigen Minuten Analgesie, die 1—2 Std. bestehen bleibt, dann auch schwächere Reize empfunden. Tot nach 11 Std.

Die beiden ersterwähnten Versuche wurden mit stickstofffreiem, aus Morphigenin durch Sulfurierung gewonnenen Präparaten vorgenommen. Daß es sich bei denselben um Derivate des Phenanthrenchinons handelt, ergibt sich, abgesehen von dem chemischen Verhalten des «Morphigenins», auch mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem Umstande, daß Phenanthrenchinon in gleicher Weise wie Morphigenin (9-Amino-10-Oxy-phenanthren) sulfuriert und als Natronsalz injiziert die gleichen Symptome ergibt.

T. N. XXX.

Rana temporaria. 0,02 g phenanthrenchinonsulfos. Natron.

Der Versuch wird nebst XXXI analog XXVIII durchgeführt. Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Erlöschen der Sensibilität tritt schneller ein, ist ungleich ausgesprochener als in XXVIII. Teilweise krampfartige Streckung der herabhängenden unteren Extremitäten und erhöhter Tonus. Bauchhaut und Volarhaut der Oberschenkel gerötet. Tot nach 2 Std. Totenstarre nach 6 Std.

## T. N. XXXI.

Rana temporaria. 0,01 g phenanthrenchinonsulfos. Natron, subkutan. Bezügliche Reflexe und Empfindung cf. XXVIII, auch in den temporären Verhältnissen: nach 10 Min. Beginn der Erscheinungen, nach  $\frac{1}{2}$  St. ausgesprochen. Dagegen bleibt das (gleichgroße) Tier länger lebhaft, ist nach 6 Std. noch bewegungsfähig, lebt noch nach 14 Std.; nach 24 Std. tot aufgefunden.

## T. N. XXXII.

Maus. 0,02 g phenanthrenchinonsulfos. Natron, subkutan. Versuch wird analog T. N. XXIX durchgeführt. Wirkung nach 3 Min. eintretend: sofort ausgesprochene Herabsetzung der Schmerzempfindung und der Reflexerregbarkeit. Störung der Bewegungen nach 10 Min., nur schwache Fluchtversuche auf Reize, Nachschleppen der hinteren Extremitäten. Tot nach 1 Std. Die Herabsetzung der Schmerzempfindung ist ausgesprochener, schneller eintretend und andauernder als bei XXIX. Totenstarre nach 6 Std. vorhanden.

Wirkung der Phenanthrenchinonsulfosäuren auf das Blut.

## T. N. XXXIII.

Hahn, jung, Kamm rot. 0,3 g «morphigeninsulfos. Natron (phenanthrenchinonsulfosaures Natron), nach ca.  $\frac{1}{2}$  Std. «narkotische» Wirkung, scheint zeitweise zu schlafen. Schmerzempfindung nur wenig herabgesetzt. Kamm deutlich blau, einige Minuten später dunkelblau. Schnittblut ergibt Methämoglobin (durch Absorptionsspektrum und dessen Verhalten bei der Reduktion durch etwas gelbgewordene Schwefelammonlösung nachgewiesen). Methämoglobinämie dauert sichtbar an. Tier später getötet.

## T. N. XXXIV.

Hahn, Kamm rot. 0,3 g phenanthrenchinonsulfos. Natron, durch Sulfurierung von Phenanthrenchinon gewonnen. Kamm wird blau, dann dunkelblau. Narkotische Wirkung scheinbar ausgesprochen. Schnittblut: Methämoglobin. Erholt sich nach

10 Std. etwas. Verfärbung des Kammes und Methämoglobinämie andauernd. Tot nach 5 Tagen.

#### T. N. XXXIX.

Maus. 2 mal 0,02 g phenanthrenchinonsulfos. Natron, subkutan. Getötet nach 20 Min. Im Herzblut Methämoglobin sofort nachweisbar. Nach der zweiten Injektion bald bewegungsunfähig. Analgesie tritt schnell ein.

Verhalten in vitro gegen reines methämoglobinfreies Rinderblut bei 37 °: Methämoglobinbildung wird nachgewiesen:

1. für das bei der Sulfurierung des 9-Amino-10-Oxyphenanthrens entstehende Produkt (Vahlensulfos, Morphigenin);
2. für das bei der Sulfurierung des Phenanthrenchinons entstehende Produkt (Gemisch von Sulfosäuren des Phenanthrenchinons);
3. für reines synthetisches 3-phenanthrenchinonsulfosaures Natron.

#### T. N. XXXV.

Frosch. 0,08 g Phenanthren-9-10-N-methylimidazolchlorhydrat (Epiosinchlorid), subkutan. Nach 10 Min. Sprünge schwächer und ungeschickter. Nach 15 Min. läßt sich das Tier auf den Rücken legen; die Sensibilität ist dagegen nur wenig beeinflusst. Auf äußere Reize stets reflektorische Bewegungen eintretend. Bleibt ruhig auf dem Rücken liegen, Beine gestreckt. Keine Anzeichen eines gesteigerten Tonus der Muskulatur. Nach 24 Min. getötet. Herzblut nur Oxyhb. zeigend.

Das Phenanthren-9-10-N-methylimidazol gibt in wässriger Lösung frischem Blut (Warmblüter) zugesetzt sofort schon bei Zimmertemperatur Methämoglobin. Entsprechend im Tierkörper.

#### T. N. XXXVI.

Maus. 2 mal 0,1 g Epiosin. 14 Min. nach der ersten subkutanen Injektion (10 %ige Lösung) noch keine deutliche Wirkung.

Zweite Injektion 4 Min. darauf. Bewegungen matter. Schmerzempfindung herabgesetzt. Stärkere Reize lösen prompte Reflexe aus. Die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit ist eine

weit geringere als bei den Phenanthrenchinonsulfosäuren. Nach 6 Min. kriecht das Tier langsam unter Nachziehen der hinteren Extremitäten. Nach 14 Min. läßt es sich auf den Rücken legen. Zittern und klonische Zuckungen. Getötet: Herzblut ergibt Methämoglobinämie deutlich.

#### T. N. XXXVII.

Taube. 0,1 g Epiosinchlorid (10%ige Lösung), subkutan. Nach 5 Min. Tier müder. Schwächere Fluchtversuche. 7 Min. p. i. Erbrechen. Gleichgewicht gestört. Schwankender Gang. 9 Min. Auf den Rücken zu legen. Pupille unverändert. 13 Min. Erbrechen. Schwankt. 35 Min. Defäkation, zum Teil blutig, fällt angestoßen vornüber, wackelt. 70 Min. Tier erholt sich etwas. Macht in den nächsten Tagen noch kranken Eindruck; nach 3 Tagen tot aufgefunden. Methämoglobinämie leicht nachweisbar.

#### T. N. XXXVIII.

Frosch. 0,2 g Epiosinchlorid. Läßt sich fast sofort nach der Injektion auf den Rücken legen: bald scheinbar bewegungsunfähig. Dagegen auch bei dieser Dosis keine der Wirkung der Phenanthrenchinonsulfosäuren beim Warmblüter vergleichbare analgetische Wirkung. Getötet. Herzblut: Oxyhb.

#### T. N. XL.

Hahn. 0,2 g Epiosinchlorid, subkutan. Junges Tier, Kamm rot. 25 Min. p. i. Kamm dunkler, Tier müder, läuft langsamer. Sensibilität erhalten. 35 Min. p. i. Kamm dunkelblau. Tier sitzt still, scheint schläfrig. Reflexerregbarkeit herabgesetzt. Keine ausgesprochene analgetische Wirkung. Kammschnittblut: Methämoglobin.

Später Defäkation, einmal blutig. Fressunlust. Der leicht soporöse Zustand dauert tagelang an. Tier bleibt am Leben.

#### T. N. LVI.

Ein mit 0,2 g. salzs. Epiosin subkutan vergifteter Hahn zeigt noch nach 4 Tagen Verfärbung des Kammes, einige Tropfen des Kammschnittblutes zeigen Methämoglobinämie spektroskopisch. Erhält noch 0,4 g phenanthren-9-karbons.

Natrium und wird nach ausgesprochener Wirkung getötet. Das frische Herzblut wird mit  $2\frac{1}{2}$  Vol. Wasser verdünnt. Skala: Na 20,0 Li. 15,5. Erster Streifen im Rot von 16,2 bis 17,0; zweiter Streifen von 19,5 bis 21,2. Bei der Reduktion durch Schwefelammon reines Hämoglobinspektrum. Bei stärkerer Verdünnung des frischen Herzbluts treten nur die Oxyhämoglobinstreifen auf.

T. N. XXI.

Maus. 0,01 g 3-Phenanthrolchinonnatrium<sup>1)</sup> (1% ige Lösung). Erste Wirkung nach 1 Min., tot 2 Min. Tier zieht plötzlich die hinteren Extremitäten nach, bald darauf bewegungsunfähig.

T. N. XLII.

Maus. 0,005 g 3-Phenanthrolchinonnatrium. Nach 5 Min. unfähig, zu laufen, tot nach 10 Min. Keine analgetische Wirkung beobachtet. Keine Krämpfe.

T. N. XLIII.

Maus (großes Tier). 0,005 g 3-Phenanthrolchinonnatrium, subkutan. Anfangs Bewegungen schwächer, erholt sich wieder, tot nach 24 Stunden.

T. N. XLIV.

Maus. 0,002 g 3-Phenanthrolchinonnatrium. Anfangs mattere Bewegungen, erholt sich bald, bleibt am Leben.

3-Phenanthrolchinonnatrium gibt in vitro Methämoglobin. Die Phenanthrolwirkung tritt am Tier nicht mehr hervor. Eine narkotische oder analgetische Wirkung wurde nicht beobachtet.

T. N. XLVIII.

Maus. 0,02 g reines, synthetisches 3-phenanthrenchinon-sulfosaures Natrium,<sup>2)</sup> subkutan. Nach 15 Minuten sitzt das Tier ruhig, läßt sich greifen, ist jedoch völlig bewegungsfähig. Lauf normal. Vorübergehende deutliche Aufhebung der Schmerzempfindung, welche wieder verschwindet. Tier bleibt am Leben. Versuch analog XLV durchgeführt.

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 34, S. 1907-1901 u. Werner, Annal. d. Chem., Bd. 322, S. 139-1902.

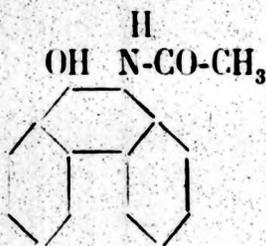
<sup>2)</sup> Werner, Annal. d. Chemie, Bd. 321, S. 341 (1902).

## T. N. IL.

Maus. 0,01 g synth. 3-phenanthrenchinonsulfos. Natrium, subkutan. Wirkung später eintretend als bei XLVIII. Tier bleibt am Leben.

## T. N. L. T. N. LI.

Maus. 0,02 g 9-Acetamino-10-Oxyphenanthren,<sup>1)</sup> subkutan in ca. 2 %iger Lösung. Das 9-Acetamino-10-Oxyphenanthren wurde in berechneter Menge Normal-Alkali gelöst und vom Ungelösten abfiltriert. Beide Tiere erscheinen nach der Injektion krank, matte Bewegungen. Dabei tritt eine beträchtliche Abkühlung des Körpers ein. Keine analgetische oder narkotische Wirkung. Beide Tiere leben nach 16 Std., erscheinen gesund. Bei dem 9-Acetamino-10-Oxyphenanthren (-Acetylmorphigenin), das ohne Verlust des Stickstoffes, somit als ein wahres Derivat des 9-Amino-10-Oxyphenanthrens unzersetzt in den Körper eingeführt werden kann, scheint demnach nichts anderes als eine Acetanilid-Wirkung einzutreten, wie sie der Formel entspricht:



Es sei noch erwähnt, daß die Beobachtung der analgetischen und narkotischen Erscheinung unter Kontrolle von Morphintieren vorgenommen wurde.

Herrn Prof. S. Lewin sprechen wir für seine bereitwillige Unterstützung bei diesen Versuchen unsern verbindlichsten Dank aus.

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 35, S. 2737 (1902).