

**Bemerkungen zu meiner Arbeit: «Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung». Zugleich eine vorläufige Zurückweisung der Angriffe von R. Pschorr.**

Von  
**E. Vahlen.**

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Halle a. S.)  
(Der Redaktion zugegangen am 31. Mai 1903.)

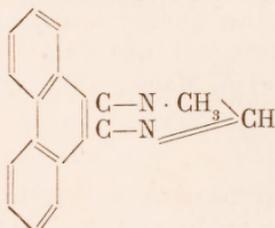
Unter dem Titel: «Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung»<sup>1)</sup> habe ich vor Jahr und Tag die Ergebnisse jahrelanger Studien veröffentlicht, durch die

1. zum erstenmale der Beweis geliefert wurde, daß der physiologisch bedeutsame Teil des Morphinmoleküles nicht, wie bis dahin allgemein angenommen, jedenfalls von keiner Seite bestritten worden, sondern sogar in die Lehrbücher der Chemie und Pharmakologie übergegangen war, der Morpholinring, sondern, was bis dahin, soweit mir bekannt, nicht einmal vermutungsweise geäußert worden war, der Phenanthrenring sei;

2. zum erstenmale die Gruppe des Phenanthrens, aus der bisher kein einziges Glied bekannt war, das das Interesse von Physiologen oder Pharmakologen auf sich gezogen hätte, in den Kreis toxikologischer und pharmakologischer Studien gerückt wurde, aus dem sie nun wohl nicht wieder verschwinden wird;

3. zum erstenmale ein Weg bezeichnet wurde, auf dem man synthetisch (nicht vom Morphin ausgehend) zu Substanzen mit morphiümähnlicher Wirkung gelangen kann.

In meiner Beweisführung beansprucht ein besonderes Interesse eine von mir als Epiosin bezeichnete Base von der empirischen Zusammensetzung  $C_{16}H_{12}N_2$ . Ich zeigte von dieser Base, daß sie identisch ist mit dem N-Methyldiphenylenimidazol:



Das Epiosin kann mit Leichtigkeit in schönen Krystallen von vollkommener Reinheit und konstantem Schmelzpunkt dargestellt werden. Nur solches Epiosin, von dessen Reinheit ich mich durch Bestimmung des Schmelzpunktes überzeugt hatte, kam in Form seines in Wasser außerordentlich

leicht löslichen Chlorides zu Versuchen an Tieren in Anwendung.

In einer Reihe von Versuchen zeigte das Epiosin an Fröschen und Hunden eine narkotische Wirkung, die als morphiümähnlich bezeichnet werden muß.

<sup>1)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 47, 1902. 368.

Einige Monate nach der Veröffentlichung meiner Versuche erklärte der Chemiker R. Pschorr so nebenher in einer chemischen Untersuchung,<sup>1)</sup> ohne ein einziges Tierexperiment anzuführen, ganz kurz und bündig: «Das Epiosin ist ein starkes Blutgift, indem sich bei Warmblütern die Bildung von Methämoglobin nachweisen ließ. Die «Morphin»-ähnliche Wirkung ist daher auf die Blutveränderung und nicht wie bei Morphin auf die Nervenwirkung zurückzuführen, so daß ein Vergleich völlig ausgeschlossen ist.»

Ich habe bereits kurz darauf erwidert<sup>2)</sup> und erklärt, daß es mir bei Hunden und Kaninchen bisher nicht gelungen ist, nach intravenöser Applikation von Epiosin im Blute die Anwesenheit von Methämoglobin wahrzunehmen, selbst (und das käme für die Pschorrsche Auffassung ja gar nicht in Betracht) nicht einmal in so geringer Menge, als zum Erkennen mit dem Spektroskop hinreicht.

Neuerdings hat Pschorr<sup>3)</sup> in einer mit Bergell verfaßten Arbeit, die in dieser Zeitschrift erschienen ist, seine merkwürdige Anschauung von der Epiosinwirkung von neuem ausgesprochen und die Experimente beschrieben, die sie beide mit Epiosinchloridlösung angestellt haben.

Im ganzen werden sechs Tierexperimente mitgeteilt, die ich im folgenden kurz charakterisiere:

1. Es findet sich darunter kein einziger Versuch am **Hund** und **Kaninchen**. Warum nicht?

2. Es wurden zwei Experimente an Fröschen mitgeteilt, die, ohne daß die Autoren es nötig finden, ausdrücklich darauf hinzuweisen, meine Versuche an diesen Tieren vollkommen bestätigen, d. h. auch Pschorr und Bergell konstatierten an Fröschen nach Epiosininjektion narkotische Wirkung, ohne daß es gelang, im Herzblut Methämoglobin auch nur spektroskopisch nachzuweisen.

3. In achtmonatlichen Bemühungen ist es **Pschorr** und **Bergell** geglückt, **ein** Säugetier aufzufinden, bei dem sie nach Injektion einer (auf das Gewicht des Tieres berechnet) ca. **1001**-fachen Menge von Epiosin, als ich durchschnittlich bei meinen Hunden angewendet habe, eine geringe, nur mit dem Spektroskop nachweisbare Methämoglobinbildung im Blute gefunden haben **wollen**, nämlich eine **Maus**, und zwar **eine einzige**.

<sup>1)</sup> R. Pschorr, Über das 9-Amino-10-Oxyphenanthren (Vahlens Morphinogenin) etc. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 35, 1902, S. 2732.

<sup>2)</sup> Vahlen, Über Morphigenin und Epiosin. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 35, 1902, S. 3044.

<sup>3)</sup> P. Bergell und R. Pschorr, Über die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate, Bd. XXXVIII, S. 16.

Dieses Tier bekam auf ein Körpergewicht von etwa 15 Gramm die Dose von 0,2 Epiosinchlorid in 10%iger Lösung subkutan, **also etwa die doppelte Menge Gifflösung, als es Blut besaß.**

Ich habe in mehreren (nicht nur in einem einzigen) Versuchen an Mäusen die Pschorr-Bergellsche Angabe, die selbst, wenn sie (auch ganz abgesehen von der ungeheuerlichen Versuchsanordnung) richtig, völlig belanglos wäre, **nicht** bestätigt gefunden. Ich bin sogar imstande, zu zeigen, daß die beiden Autoren wahrscheinlich die Opfer eines groben Beobachtungsfehlers geworden sind.

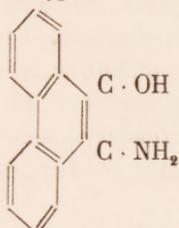
4. Von den sechs Tierversuchen Pschorrs und Bergells sind nun noch drei übrig. Sie sind an Vögeln angestellt, einer Taube und zwei Hähnen. In dem Blute dieser Vögel soll nach großen Epiosindosen Methämoglobin mit dem Spektroskop nachweisbar gewesen sein.

Nach eigener Beobachtung kann ich diese Angabe bezüglich des Hahnes, die auch, wenn richtig, völlig belanglos wäre, **nicht** bestätigen. An Tauben habe ich nicht experimentiert; das schien mir nach allem mehr als überflüssig.

In den hier besprochenen vier Punkten ist alles enthalten, was Pschorr als Beweis für seine Anschauung betrachten darf, nach welcher die von mir an Hunden (und Kaninchen) experimentell bewiesene narkotische Wirkung des Epiosins auf einer Methämoglobinbildung und zwar natürlich nur auf einer solchen beruhen soll.

Ich enthalte mich hier jedes Kommentares zu der Pschorr-Bergellschen Methode experimentell-pharmakologischer Beweisführung, zumal ich eine ausführliche Mitteilung meines Versuchsmateriales gleichzeitig im Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie erscheinen lasse.

In meiner Arbeit «Über die chemische Konstitution des Morphins etc.» diente als Ausgangspunkt einer Reihe chemischer Experimente und Tierversuche das salzsaure Salz des von mir zuerst dargestellten 9-Amino-10-Oxyphenanthrens:



das ich wegen seiner Beziehung zu Substanzen mit morphiumähnlicher Wirkung als Morphigenin bezeichnet habe. Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Morphigenin in verschiedenen relativen Mengenverhältnissen, bei verschiedenen Temperaturen und bei verschiedener Zeitdauer der Einwirkung wurden

Produkte gewonnen, die mehr oder weniger deutliche narkotische Wirkung zeigten. Doch gelang es mir nicht, wie ausdrücklich in meiner Arbeit angegeben, die wirksamen Substanzen in reinem Zustand zu isolieren. Ich bezeichnete aber diese zu den Tierversuchen verwandten Sulfurierungsprodukte des Morphigenins kurz, aber mit aller Reserve, als

Morphigensulfosäure. Der betreffende Passus meiner Arbeit (S. 395) lautet: «Die Zahl der angeführten Versuche könnte durch Mitteilung weiterer Protokolle aus meinen Versuchsjournalen vergrößert werden. Sie wird aber genügen, um die Berechtigung des Schlusses wahrscheinlich zu machen, daß durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf das Morphigeninchlorid Produkte von mehr oder weniger deutlich morphium-ähnlicher Wirkung gebildet werden. Vermutlich handelt es sich um isomere Mono-Di-etc.-Sulfosäuren, die sowohl in der Qualität als auch in der Intensität ihrer Wirkung von einander differieren und deren Trennung und Reindarstellung auf große Schwierigkeiten stößt.»

In seiner Polemik gegen meine «Morphigeninsulfosäure» stützt sich Pschorr in seinem ersten Angriff<sup>1)</sup> wie in seiner mit Bergell verfaßten Abhandlung<sup>2)</sup> auf ein Produkt, das er kurz bezeichnet als: «nach Vahlen durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Morphigenin» gewonnen. Nun kann man aber aus meiner Arbeit ersehen:

1. Daß ich sehr verschiedene Sulfurierungsmethoden angewandt habe: in einem Falle wurde Morphigenin mit dem fünffachen Gewicht von konzentrierter Schwefelsäure auf 150—160° erhitzt, in einem anderen Morphigenin mit dem sechsfachen Gewicht von konzentrierter Schwefelsäure bis 140° erhitzt, in einem dritten Falle ließ ich die konzentrierte Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur auf Morphigenin einwirken u.s.f. Überdies war die Zeitdauer, in der die konzentrierte Schwefelsäure auf Morphigenin einwirkte, verschieden. Jedem Chemiker, also auch Pschorr ist es bekannt, daß bei jeder Sulfurierung je nach der Menge der konzentrierten Schwefelsäure, verschiedener Temperatur und verschiedener Dauer, verschiedene Produkte entstehen müssen.

2. Daß entsprechend den verschiedenen Sulfurierungsmethoden begreiflicherweise auch die entstandenen Produkte verschiedene Wirkungen hatten.

Wer also meine mit «Morphigeninsulfosäure» an Hunden angestellten Versuche auf ihre Glaubwürdigkeit prüfen will, scheint mir doch verpflichtet zu sein, ein anderes Verfahren einzuschlagen, als das von Pschorr und Bergell bevorzugte, die einfach irgend ein durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Morphigenin hergestelltes Produkt hernehmen, das sie einfach mit der nichts weniger als eindeutigen Marke «nach Vahlen dargestellt» versehen und auf alle möglichen Wirbeltiere, ausgenommen den Hund, einwirken lassen.

Auch über diesen Punkt der Pschorrschen Polemik wird in der bereits erwähnten Arbeit ausführlich diskutiert werden.

<sup>1)</sup> l. c., S. 2732.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr., Bd. XXXVIII, S. 32.





# Minerva.

## JAHRBUCH DER GELEHRTEN WELT.

HERAUSGEGEBEN

VON

**Dr. K. TRÜBNER.**

ZWÖLFTER JAHRGANG.

1902—1903.

MIT DEM BILDNIS VON LÉOPOLD DELISLE, RADIERT VON H. MANESSE  
IN PARIS.

16<sup>o</sup>. XL, 1347 Seiten. Preis in Halbpergament gebunden M. 14.—

Dieses Jahrbuch stellt sich die Aufgabe, authentische Aufschlüsse zu geben über die Organisation und das wissenschaftliche Personal aller Universitäten der Welt, sowie aller technischen und landwirtschaftlichen Hochschulen, ferner über sonstige wissenschaftliche Institute: Bibliotheken, Archive, archäologische und naturwissenschaftliche Museen, Sternwarten, gelehrte Gesellschaften etc. Ein vollständiges Register über ca. 36 000 Namen ermöglicht es, die Adresse und das Amt jedes einzelnen Gelehrten festzustellen. Die intensiven internationalen Beziehungen auf wissenschaftlichem Gebiet haben das Jahrbuch hervorgerufen und ihm bereits eine weite Verbreitung gesichert. Der Herausgeber ist seinerseits bemüht, es mit jedem Jahr vollständiger zu gestalten.

I.—V. Jahrg. herausgeg. von Dr. R. Kukula und K. Trübner; VI. und VII. von K. Trübner; VIII. und IX. von Dr. K. Trübner und Dr. F. Mentz; X. und XI. von Dr. K. Trübner.

**I. Jahrgang 1891—1892.** 16<sup>o</sup>. VI, 359 S. geb. M. 4.—

Beschränkt sich auf eine Zusammenstellung des lehrenden Personals der Hauptuniversitäten der Welt.

**II. Jahrgang 1892—1893.** Mit dem Bildnis Theodor Mommsen's radiert von W. Krauskopf. 16<sup>o</sup>. VI, 827 S. geb. M. 7.—

Im II. Jahrgang wurde die Aufgabe des Buches dahin erweitert, dass die technischen, tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschulen, die Forstakademien und sonstige gelehrte höhere Anstalten, ferner diejenigen selbständigen Bibliotheken etc., die für die gelehrte Welt von Interesse sind, mit aufgenommen wurden mit kurzen Notizen über Geschichte, Verfassung, Organisation, finanzielle Verhältnisse, Studiengang etc. Die meisten Angaben, die einer jährlichen Veränderung nicht unterworfen sind, namentlich die historischen, sind unter Verweisung auf Band II in den späteren Jahrgängen weggelassen, ebenso wurde in den späteren Jahrgängen verfahren; *deshalb sind die Bände II—XI auch für die Benützer des XII. Bandes von Wert.*

**III. Jahrgang 1893—1894.** Mit dem Bildnis L. Pasteur's, radiert von H. Manesse. 16<sup>o</sup>. XVI, 861 S. geb. M. 7.—

**IV. Jahrgang 1894—1895.** Mit dem Bildnis Lord Kelvin's, radiert von Hubert Herkomer. 16<sup>o</sup>. XVI, 930 S. geb. M. 8.—

**V. Jahrgang 1895—1896.** Mit dem Bildnis G. V. Schiaparelli's, radiert von Oreste Silvestri. 16<sup>o</sup>. XIX, 989 S. geb. M. 8.—

**VI. Jahrgang 1896—1897.** Mit dem Bildnis M. J. de Goeje's, radiert von Therese Schwartze. 16<sup>o</sup>. XXIV, 1082 S. geb. M. 9.—

**VII. Jahrgang 1897—1898.** Mit dem Bildnis Fridtjof Nansen's, radiert von Joh. Nordhagen. 16<sup>o</sup>. XXIV, 1130 S. geb. M. 10.—

**VIII. Jahrgang 1898—1899.** Mit dem Bildnis von F. F. Martens, radiert von Joh. Lindner. 16<sup>o</sup>. XXIV, 1155 S. geb. M. 10.—

**IX. Jahrgang 1899—1900.** Mit dem Bildnis von Charles W. Eliot, radiert von Joh. Lindner. 16<sup>o</sup>. XXXII, 1200 S. geb. M. 10.—

**X. Jahrgang 1900—1901.** Mit dem Bildnis von Wilh. Conrad Röntgen, radiert von Joh. Lindner. 16<sup>o</sup>. XXVIII, 1244 S. geb. M. 10.—

**XI. Jahrgang 1901—1902.** Mit dem Bildnis von Oscar Montelius, radiert von Joh. Lindner. geb. M. 12.—

Preis der Jahrgänge I—XI (statt M. 95.—) nur M. 65.—

Die in den Jahrgängen II—XII enthaltenen Bildnisse (Kupfer-Radierungen) können auch einzeln im Papierformat 27×33 cm bezogen werden. Preis pro Blatt M. 3.—

**Ich kaufe stets u. zu guten Preisen  
Serien u. Jahrgänge dieser Zeitschrift  
Oskar Rothacker, Buchhandlung f. Medicin, Berlin, Friedrichstr. 105<sup>b</sup>**

---

Verlag von **KARL J. TRÜBNER** in Straßburg.

---

## Indische Medicin

von

Julius Jolly.

(Grundriss der indo-arischen Philologie und Altertumskunde  
begründet von Georg Bühler, fortgesetzt von F. Kielhorn.  
III. Band, 10. Heft.)

Gr. 8°. 140 Seiten. 1901. M. 7.—

Auf Grund dieser Arbeit wurde Professor J. Jolly zum Ehrendoctor  
der medicinischen Fakultät der Universität Göttingen ernannt.

---

---

Verlag von **GEBRÜDER BORNTAEGER** in Berlin SW 11.  
Dessauerstrasse 29.

---

## Biochemisches Centralblatt

Vollständiges Sammelorgan für die Grenzgebiete der Medizin  
und Chemie unter Leitung von P. EHRlich-Frankfurt a. M.,  
E. FISCHER-Berlin, A. KOSSEL-Heidelberg, O. LIEBREICH-Berlin,  
FR. MÜLLER-München, B. PROSKAUER-Berlin, E. SALKOWSKI-  
Berlin, N. ZUNTZ-Berlin, herausgegeben von Dr. phil. et med.  
CARL OPPENHEIMER. Jährlich 24 Hefte. Gross-Oktav. Preis  
pro Band 30 Mk.

*Zur Anlage von Collectaneen, Literaturzusammenstellungen des einen  
oder anderen Spezialgebietes etc. werden die Referate den Abonnenten auch  
in einseitig bedruckten Abzügen zu 3 Mk. (pro Band) zur Verfügung ge-  
stellt.*

---

**Ausführliche Prospekte und Probehefte gratis und franko.**

---

# HOPPE-SEYLER'S ZEITSCHRIFT

für

## PHYSIOLOGISCHE CHEMIE

unter Mitwirkung von

G. v. BUNGE-Basel, P. EHRLICH-Frankfurt a. M., EMIL FISCHER-Berlin, O. HAMMARSTEN-Upsala, G. HOPPE-SEYLER-Kiel, C. G. HÜFNER-Tübingen, K. H. HUPPERT-Prag, M. JAFFÉ-Königsberg, FR. KUTSCHER-Marburg, E. LUDWIG-Wien, CARL TH. MÖRNER-Upsala, K. A. H. MÖRNER-Stockholm, W. OSTWALD-Leipzig, C. A. PEKELHARING-Utrecht, E. SALKOWSKI-Berlin, E. SCHULZE-Zürich, H. THIERFELDER-Berlin

herausgegeben von

**A. KOSSEL,**

Professor der Physiologie in Heidelberg.

---

**Band XXXIX, Heft 2.**

(Ausgegeben am 31. Juli 1903.)

---

Mit einer Abbildung.

STRASSBURG  
VERLAG VON KARL J. TRÜBNER  
1903.

## XXXIX. BAND, ZWEITES HEFT.

### Inhalt.

	Seite
<b>Simnitzki, S.</b> Beitrag zur Lehre des Einflusses der Kohlehydrate auf die Eiweißfäulnis . . . . .	99
<b>Siegfried, M.</b> Über Methoden zur Begutachtung des Fleischextraktes . . . . .	126
<b>Levene, P. A.</b> Darstellung und Analyse einiger Nucleinsäuren. (Fünfte Mitteilung) . . . . .	133
<b>Stendel, H.</b> Fütterungsversuche in der Pyrimidingruppe . . . . .	136
<b>Abderhalden, Emil, und W. Falta.</b> Die Zusammensetzung der Bluteiweißstoffe in einem Falle von Alkaptonurie . . . . .	143
<b>Porcher, Ch., und Ch. Hervieux.</b> Über Harnindican . . . . .	147
<b>Fischer, Emil.</b> Nachtrag zur Hydrolyse des Caseins und Seidenfibroins durch Säuren . . . . .	155
<b>Kutscher, Fr., und Lohmann.</b> Die Endprodukte der Pankreas- und Hefeselbstverdauung . . . . .	159
<b>Krüger, M., und O. Reich.</b> Zur Methodik der Bestimmung des Ammoniaks im Harn. Mit einer Abbildung . . . . .	165
<b>Rossi, Ottorino.</b> Beitrag zur Kenntnis der in der Cerebrospinalflüssigkeit enthaltenen reduzierenden Substanz . . . . .	183
<b>Plenge, H.</b> Über die a-nucleinsaures Natron lösende Wirkung einiger Mikroorganismen . . . . .	190
<b>Schittenhelm, Alfred.</b> Die Nucleinbasen der Faeces unter dem Einfluß anhaltender Fäulnis . . . . .	199
<b>Schittenhelm, A., und F. Schröter.</b> Über die Spaltung der Hefenucleinsäure durch Bakterien. (I. Mitteilung) . . . . .	203
<b>Langstein, Leo.</b> Über die Endprodukte der peptischen Verdauung. Bemerkungen zu der Arbeit von S. Salaskin und Katharina Kowalevsky: „Über Wirkung des reinen Hundemagensaftes auf das Hämoglobin resp. Globin. (Zweite Mitteilung)“ . . . . .	208
<b>Abderhalden, Emil.</b> Darstellung von Harnstoff durch Oxydation von Eiweiß mit Permanganat nach A. Jolles. Erwiderung an Herrn A. Jolles . . . . .	210
<b>Kossel, A.</b> Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn Siegmund Fränkel „über Darstellung und Konstitution des Histidins“. . . . .	212
<b>Weigert, Fritz.</b> Notiz zur Konstitution des Histidins. (Zur Arbeit von Herrn Siegmund Fränkel.) . . . . .	213
<b>Hildebrandt, Herm.</b> Bemerkung zur Abhandlung von H. Scholz. Diese Zeitschrift Bd. XXXVIII, Heft 5 u. 6 . . . . .	214

Für die nächsten Hefte sind Arbeiten eingegangen von:

Max Schmey, M. Ascoli und L. Vigano, R. O. Herzog, Kutscher und Lohmann, E. Schulze und N. Castoro.