

# Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen.

Von

Ernst Sieburg.

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität zu Rostock.)

(Der Redaktion zugegangen am 7. März 1916.)

Das uralte Heilmittel Arsen wurde in Form von arseniger Säure zuerst im Jahre 1902 von Laveran und Mesnil<sup>1)</sup> bei experimentell mit Trypanosomen infizierten kleinen Versuchstieren angewandt und sein Heilwert bei Erkrankungen dieser Ätiologie festgestellt. Etwas später, 1905, wurde zuerst eine sehr viel weniger giftige organische Arsenverbindung, das Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure, bekannt unter dem Namen Atoxyl, mit Erfolg bei derartig experimentell erzeugten Trypanosomenkrankheiten benutzt.<sup>2)</sup> Fruchtbringend für die praktische Medizin wurde die Frage der Behandlung von Infektionskrankheiten mit Arsenikalien aber erst durch die Arbeiten von Paul Ehrlich und seiner Schule, deren Kulminationspunkt die Darstellung und die von den höchsten Erfolgen gekrönte Einführung des Salvarsans in die Therapie der menschlichen Syphilis bildet.

Von der großen Zahl der durchuntersuchten Arsenikalien, die alle Abkömmlinge der Phenylarsinsäure sind, wirkt die eine Gruppe nun zwar sehr prompt auf die Infektionserreger, ist aber für den Wirtsorganismus außerordentlich giftig; die andere Gruppe schädigt den Organismus zwar weniger, läßt jedoch auch die Parasiten ziemlich unbehelligt. In mancher Hinsicht ist es den Arsenikalien wie den Desinfektionsmitteln zu Beginn der antiseptischen Ära gegangen: das Sublimat, das in den Händen von Robert Koch zuerst soviel versprach, versagte als Desinficiens des Organismus völlig. Die Vorstellung, daß die organischen Arsenverbindungen innere Antiseptica sind, ist ja, namentlich wenn wir von einer «Therapia sterilisans magna» reden, zunächst naheliegend, aber wir werden ihr kaum Raum

<sup>1)</sup> Laveran und Mesnil, *Annal. de l'Institut Pasteur* 1902, pg. 785.

<sup>2)</sup> Thomas, *British Medical Journ.*, Bd. 50, S. 1140, 1905. — *Proc. Royal Society*, Bd. 76, S. 513, 1905. — *Memoir XVI Liverpool School of Tropical Medicine*, 1905.

geben, wenn wir bedenken, wie die gewöhnlichen Antiseptica parasitocid wirken. Sie greifen ja alle meist recht grob physikalisch-chemisch in das Protoplasmagefüge ein, zerstören es wie die Halogene, wirken eiweißfällend wie die Schwermetallsalze und dringen in die Lipoidsubstanzen ein wie die Fettlösungsmittel.

Weiter wird viel darüber hin und her diskutiert, ob in den aromatischen Arsenverbindungen die Arsenkomponente das wirksame Prinzip darstellt. Es muß gleich hier festgestellt werden, daß, wenn irgendwo von Arsenwirkung die Rede ist, immer Arsenikwirkung gemeint ist.

Den am sinnfälligsten in die Erscheinung tretenden Angriffspunkt des Arsens bilden die Vasomotoren der Gefäße, vornehmlich der Kapillaren mit Prädilektion im Gebiete des Sympathicus und Vagus, die in exquisiter Weise gelähmt werden. Die hierdurch bedingte Blutstromverlangsamung dokumentiert sich in Kreislaufstörungen des besonders stark mit Kapillaren versehenen Darmes und der Nieren, die sich zu mehr oder weniger ausgesprochener Diapedese von Erythrocyten und schließlich Stase in den Kapillaren steigern kann. Hierzu tritt eine zweite, mehr lokale Wirkung des Arsens: eine zwar langsam einsetzende, dann aber hochgradige Ätzwirkung. So bietet das Vergiftungsbild auf seiner Höhe schwerste blutige Veränderungen des ganzen Darmepithels. Nehmen wir mit Schlayer<sup>1)</sup> zwei Formen von toxischer Nephritis an, eine tubuläre und eine vasculäre, welche letztere an den Nierengefäßen einsetzt und rapide zu ihrer Insufficienz führt, so erzeugt das Arsen als Gefäßgift zunächst eine rein vasculäre Form der Nephritis, zu der dann sekundär infolge der Ätzwirkung der sich ausscheidenden Substanz eine tubuläre hinzutritt, indem das Arsen jetzt direkt die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen schädigt und sie zur Nekrose bringt. — Eine dritte, noch weniger studierte Wirkungsweise des Arsens äußert sich in Stoffwechselstörungen, mit Auftreten unvollkommen abgebauter Stoffwechselprodukte in den Geweben und Flüssigkeiten, die sich auch pathologisch-anatomisch in Form von Verfettung der edlen Or-

<sup>1)</sup> Schlayer und Hedinger, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 90, S. 1, 1907. — Schlayer, 9. Beiheft zur Med. Klinik, 1912.

gane, des Herzens, der Leber und der Nieren, dartun. Endlich sind als Arsenwirkung noch zu erwähnen Affektionen des zentralen und peripheren Nervensystems, in Form der mannigfachsten Gehirnsymptome, motorischen und sensiblen Paresen sowie manchmal auch Neuritiden.

Es werfen sich nun die Fragen auf: Wirken die aromatischen Arsenverbindungen qualitativ und quantitativ wie arsenige Säure; d. h. entsprechen einmal ihre toxischen Dosen einem gleichen Äquivalent der arsenigen Säure, und sehen wir bei ihrer Anwendung dieselben Erscheinungen, wie die oben kurz skizzierten? Weiter, ist der parasitenabtötende Effekt der Toxizität proportional?

### I. Arsenige Säure und Arsensäure.

Zur Demonstration der Toxizität der arsenigen Säure bei den gebräuchlichsten Laboratoriumstieren seien einige neuere Angaben herausgegriffen und in umstehender Tabelle zusammengestellt. Die Zahlen stellen die tödliche Dose in Milligrammen pro Kilogramm Tier dar.

Auf die möglichen Fehlerquellen bei den, wenn auch nicht gerade erheblichen Unterschieden der verschiedenen Autoren macht Joachimoglu (l. c.) aufmerksam, indem er auf den recht verschiedenen Arsengehalt der in den Handel kommenden Präparate der arsenigen Säure und der gleich zu erwähnenden Arsensäure hinweist.

Nehmen wir 5 mg  $\text{As}_2\text{O}_3$  als intravenös tödliche Dose pro Kilogramm Kaninchen an, so ist dies ungefähr gleich  $\frac{5}{100}$  Milliäquivalentgramm pro Kilogramm, und 16—18 mg  $\text{KAsO}_2$  als tödliche Dose pro Kilogramm Maus entsprechen  $\frac{10}{100}$ — $\frac{12}{100}$  Milliäquivalentgramm. Im folgenden ist der exakte Ausdruck Milliäquivalent, der stets auf ein Atom As im Molekül Bezug nimmt, mit dem Ausdruck «Millimolekül» identifiziert, wobei bei den zweiatomigen As-Verbindungen der halbe Wert in Rechnung gesetzt ist.

Die Arsensäure bietet nach den neueren Untersuchungen von Kionka<sup>1)</sup> Kaninchen subcutan gegeben bezüglich ihrer quantitativen Giftwirkung gegenüber der arsenigen Säure kaum

<sup>1)</sup> H. Kionka, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér., Bd. 21, S. 489, 1911.

Autor	Kaninchen	Meer- schwein	Maus	Hund	Katze
Brouardel <sup>1)</sup> . . .	10 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> sub- cutan 7 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> intraven.	13 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> subcutan	—	—	—
Joachimoglu <sup>2)</sup> . . .	5 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> sub- cutan (genau neutralisiert u. As-Gehalt bestimmt)	—	—	—	—
Kochmann <sup>3)</sup> . . .	6—7 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (als K-Salz in- travenös)	—	—	—	—
Kunkel <sup>4)</sup> . . . . .	—	—	—	2—3 KAsO <sub>4</sub> intravenös	—
Luithlen <sup>5)</sup> . . . . .	unter 10 Na <sub>2</sub> As <sub>2</sub> O <sub>7</sub> intravenös	—	—	—	—
Morishima <sup>6)</sup> . . .	7—8 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> subcutan	—	—	—	—
Willberg <sup>7)</sup> . . . . .	10 KAsO <sub>4</sub> subcutan	10 KAsO <sub>4</sub> subcutan	16—18 KAsO <sub>4</sub> subcutan	8 KAsO <sub>4</sub> subcutan	7 KAsO <sub>4</sub> sub- cutan

Unterschiede. Doch werden Kionkas Ausführungen von Joachimoglu, wie es scheint, mit Recht, beanstandet. Frühere Versuche<sup>8)</sup> zeigen, daß die Wirkungen der Arsensäure sehr viel später einsetzen und den Tod später zur Folge haben, als arsenige Säure. Weiter ist bekannt, daß für gewisse niedere Tiere, niedere Pilze und die phanerogamen Pflanzen die Salze der Arsensäure im Gegensatz zu denen der arsenigen Säure in bestimmter Konzentration fast ungiftig sind.<sup>9)</sup> Mit Hilfe einer sinnreichen Versuchsanordnung zeigte Joachimoglu,

<sup>1)</sup> G. Brouardel, Etude sur l'Arsenicisme. Thèse de Paris 1897.

<sup>2)</sup> G. Joachimoglu, Biochem. Zeitschr., Bd. 70, S. 144, 1915.

<sup>3)</sup> M. Kochmann, Münch. med. Wochenschr. Nr. 1, 1912.

<sup>4)</sup> A. Kunkel, Handb. d. Toxikol., Jena 1899, Bd. 1, S. 262.

<sup>5)</sup> F. Luithlen, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 13, 1913.

<sup>6)</sup> Morishima, Arch. intern. de Pharm. et Ther., Bd. 7, S. 65, 1900.

<sup>7)</sup> M. Willberg, Biochem. Zeitschr., Bd. 51, S. 231, 1913.

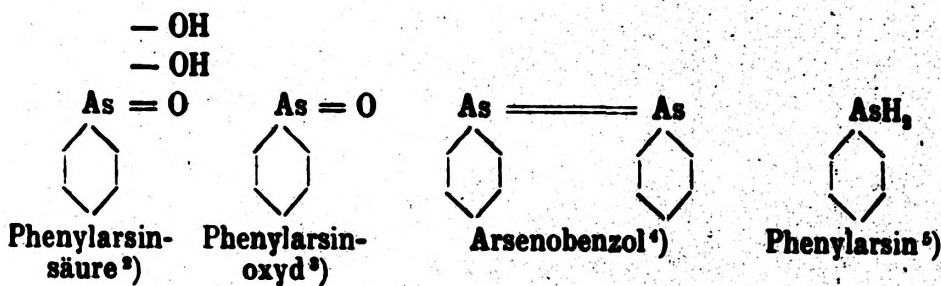
<sup>8)</sup> Literatur darüber bei Joachimoglu.

<sup>9)</sup> O. Loew, Pflügers Arch., Bd. 32, S. 111, 1883. — Ebenda, Bd. 40, S. 437, 1887. — E. Harnack, Arch. exper. Path. u. Pharm., Bd. 48, S. 61, 1902.

daß für isolierte Organe, Froschherz und Kaninchendarm, die arsenige Säure etwa dreihundertmal giftiger ist als die Arsensäure.

Speziell für Trypanosomen (Stamm *Nagana ferox*) wies Neven<sup>1)</sup> im Ehrlichschen Laboratorium nach, daß sie im Reagenzglas von arseniger Säure noch in einer Verdünnung von 1:20000 abgetötet werden, während sie durch Arsensäure erst in einer Konzentration von 1:100 absterben. Hier ist also die Wirkung der arsenigen Säure ziemlich analog der toxischen auf gewisse isolierte Organe, nämlich zweihundertmal stärker als die der Arsensäure.

## II. Reihe der Phenylarsinsäure.



Die Phenylarsinsäure ist die Muttersubstanz der ganzen Gruppe der aromatischen Arsenverbindungen. Sie ist die chemisch am einfachsten gebaute, zuerst dargestellte und die erste pharmakologisch untersuchte aromatische Arsensäure, wenn auch die Angaben über den letzten Punkt etwas dürftig sind. H. Schulz<sup>6)</sup> gab einem Kaninchen davon 0,2 g subcutan, und da das Tier innerhalb der nächsten 3 Tage gesund blieb, nach Ablauf dieser Frist nochmals 0,3 g. Am anderen Tag war das Tier tot. Bei der Sektion fanden sich vor allem fettige Degeneration der edlen Organe, Injizierung der Darmgefäße und Ekchymosen in der Schleimhaut des Darmes und

<sup>1)</sup> O. Neven, Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis. Inaug.-Dissert., Gießen 1909.

<sup>2)</sup> Michaelis, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 9, S. 1568, 1876.

<sup>3)</sup> La Coste und Michaelis, Liebigs Ann., Bd. 201, S. 200, 1880.

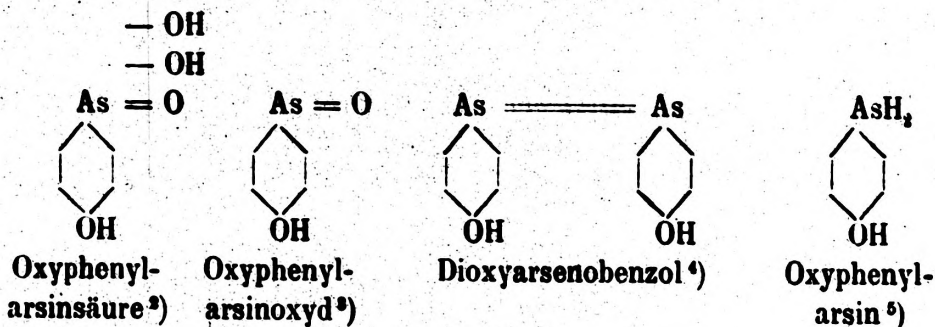
<sup>4)</sup> Michaelis und Schulte, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 15, S. 1954, 1882.

<sup>5)</sup> Palmer und Dehn, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 34, S. 8598, 1901.

<sup>6)</sup> H. Schulz, Arch. exper. Path. u. Pharm., Bd. 11, S. 152, 1879.

der Blase. Schulz glaubte daraufhin eine reine Arsenwirkung vor sich zu haben. Igersheimer und Itami<sup>1)</sup> halten diesen Befund von Schulz nicht unbedingt beweisend für Arsenwirkung, da viele Tiere normalerweise Fett in den inneren Organen aufweisen; sie halten die Wirkung der Phenylarsinsäure ebenso wie die des Atoxyls für eine Wirkung des «aromatischen Arsenkomplexes». Bei beiden Präparaten fanden sie in gleicher Weise bei subcutaner Vergiftung beim Hunde schwere Nierenhämorrhagien ohne gröbere anatomische Veränderungen der anderen inneren Organe, und bei der Katze hochgradig ataktisch-spastische Störungen. — Von den Reduktionsstufen löst sich das Oxyd außer in Fettlösungsmitteln nur in starker Natronlauge, das Arsenobenzol nur in Fettlösungsmitteln. Das Monophenylarsin ist ein sehr zersetzliches Öl. Diese drei letzteren Präparate sind somit für Tierversuche wenig geeignet.

### III. Reihe der Oxy-phenylarsinsäure.



<sup>1)</sup> Igersheimer und Itami, Arch. exper. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 18, 1909.

<sup>2)</sup> Michaelis, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 20, S. 52, 1887. — D. R. P. 205 449 (1909), Speyerstiftung. — D. R. P. 205 616 (1909), Farbwerke Höchst. — D. R. P. 250 264 (1912), Bart. Es ist bezeichnend, worauf Michaelis in seinem Vortrage in der Naturforschenden Gesellschaft zu Rostock (Sitzungsber. u. Abhandlung, Bd. VI, 2. Hälfte, S. 33, 1915) hinweist, daß man die neueren Untersuchungen auf dem Gebiete der aromatischen Arsenverbindungen mehr in Patentschriften als in wissenschaftlichen Zeitschriften zu suchen hat.

<sup>3)</sup> D. R. P. 213 594 (1909), Farbwerke Höchst.

<sup>4)</sup> D. R. P. 206 456 (1909), Farbwerke Höchst.

<sup>5)</sup> D. R. P. 251 571 (1912), Speyerstiftung; Kahn, Chem. Ztg., S. 1099 (1912).

Von den einfach substituierten Abkömmlingen der Phenylarsinsäure sind im folgenden nur die in para-Stellung substituierten erwähnt. Ebenso sind von den im Benzolkern doppelt substituierten nur die genannt, in denen der zweite Substituent in ortho-Stellung zu einem der Arsenkomponente gegenüber in para-Stellung bereits befindlichen hinzutritt.

Die tödliche Dose der drei ersten Vertreter dieser Reihe beträgt nach Ehrlich<sup>1)</sup> für eine Maus von 20 g je 1 ccm einer Lösung 1 : 75, 1 : 13 000, 1 : 1000, das sind pro Kilogramm Maus etwa  $\frac{305}{100}$ ,  $\frac{2}{100}$  und  $\frac{30}{100}$  Milligrammmolekül.

Während nun die Oxyphenylarsinsäure in 1—2%iger Lösung in vitro gar keinen Einfluß auf Trypanosomen ausübt, erreicht im Oxyphenylarsinoxyd die trypanocide Wirkung ihren Höhepunkt: noch in einer Verdünnung 1 : 10 000 000 werden hiervon die Trypanosomen innerhalb einer Stunde abgetötet. Bei einer infizierten Maus bringt 1 ccm einer Lösung 1 : 40 000 die Parasiten sofort zum Verschwinden.

« Das Dioxyarsenobenzol oder Arsenophenol übt als solches eine starke spirilloicide Wirkung aus. Allerdings hat dasselbe viele Nachteile; einmal ist es außerordentlich schwer, fast unmöglich, es in genügender Reinheit in großem Maßstabe darzustellen. Dann aber ist es auch außerordentlich giftig und unterliegt in gelöster Form leicht einer Oxydation. Das dabei entstehende Oxydationsprodukt, das Oxyphenylarsinoxyd, besitzt eine außerordentlich entzündungserregende Wirkung. »<sup>2)</sup>

Das Oxyphenylarsin ist, wie auch die anderen substituierten Arsine, die salzbildende Gruppen im Molekül enthalten, im Gegensatz zum primären Phenylarsin verhältnismäßig beständig; eine praktische Verwendung in der Medizin hat sich hieraus allerdings noch nicht ergeben.<sup>3)</sup>

---

<sup>1)</sup> P. Ehrlich, Bericht der Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 42, S. 28, 1909.

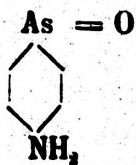
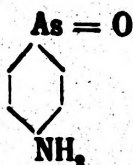
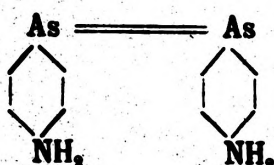
<sup>2)</sup> Ehrlich und Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Berlin 1910, S. 123.

<sup>3)</sup> A. Berthelm, Handbuch der aromatischen Arsenverbindungen, Stuttgart 1913, S. 46.

## IV. Reihe der Amidophenylarsinsäure.

— OH

— OH

Amidophenyl-  
arsinsäure<sup>1)</sup>Amidophenyl-  
arsinoxyd<sup>2)</sup>Diamidoarsenobenzol  
(Arsenoanilin)<sup>3)</sup>Amidophenyl-  
arsin<sup>4)</sup>

Wenn auch die Phenylarsinsäure die Muttersubstanz unserer ganzen Gruppe ist, so hat doch erst die Einführung der Amidophenylarsinsäure in Form ihres Natriumsalzes unter dem Namen Atoxyl in die Heilkunde die Frage der aromatischen Arsenverbindungen sowohl chemisch wie therapeutisch eigentlich erst angeschnitten, und die meisten dieser Körper sind nichts anderes als Variationen des Themas: Atoxyl. Zwar wendet sich Ehrlich verschiedentlich sehr energisch gegen Behauptungen einer chemischen Verwandtschaft seines Salvarsans mit dem Atoxyl und führt als Beweis die umständliche Darstellung aus dem Atoxyl mit den genetischen Formeln an. Warum? Sein Verdienst wird doch trotz der nicht zu widerlegenden, sogar recht nahen Verwandtschaft in keiner Weise geschmälert, und er verstößt nur gegen den logischen Gang seiner Studien, wie auch von anderer Seite hervorgehoben wird.<sup>5)</sup>

Naturgemäß sind die Arbeiten, die sich mit dem Atoxyl in verschiedenster Hinsicht befassen, überaus zahlreich. Die therapeutischen Erfolge bei den verschiedensten Infektionskrankheiten sollen uns hier weniger interessieren. Seine toxischen Eigenschaften, die sich bei Tieren vornehmlich auf die Niere und das Nervensystem erstrecken, beim Menschen

<sup>1)</sup> Béchamp, Compt. rend. de l'Acad. d. sc., Bd. 56, S. 1, 1172, 1863. — Ehrlich und Bertheim, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 40, S. 3292, 1907.

<sup>2)</sup> Ehrlich und Bertheim, Ebenda, Bd. 43, S. 917, 1910.

<sup>3)</sup> D. R. P. 206 057 (1909) Farbwerke Höchst. — Ehrlich und Bertheim, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 44, S. 1260, 1912.

<sup>4)</sup> Siehe Fußnote 5, S. 58.

<sup>5)</sup> M. Nierenstein, Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung, Stuttgart 1912, S. 40.



von letzterem ganz besonders den Sehapparat schädigen,<sup>1)</sup> stehen bei den meisten Krankheiten, bei denen es angewandt wurde, in keinem richtigen Verhältnis zum Heileffekt, so daß es, trotzdem es offizinell geworden, nur noch einen beschränkten Platz in der Therapie behauptet hat.

Ferdinand Blumenthal,<sup>2)</sup> der sich zuerst eingehend mit der Toxikologie des Atoxyls befaßte, hält seine Wirkung für eine reine Arsenwirkung, d. h. Wirkung der arsenigen Säure, der gegenüber es jedoch ungefähr vierzigmal ungiftiger ist. Nach ihm beträgt die tödliche Dose pro Kilogramm Kaninchen subcutan etwa 0,4 g, intravenös 0,2 g. Ähnliches berichtet Muto,<sup>3)</sup> der für Kaninchen 200 bis 300 mg, subcutan oder intravenös, pro 10 g Maus 3 bis 5 mg tödlich fand. Ehrlich gibt für die 20 g schwere Maus 1 ccm einer Lösung 1:200 auf die freie, von ihm Arsanilsäure benannte Arsin-säure an. Hunde scheinen das Präparat relativ schlecht zu vertragen; denn nach Dietrich<sup>4)</sup> sterben sie schon nach 0,02 g Atoxyl subcutan pro Kilogramm, und täglich wiederholte subcutane Gaben von 0,005 g wirken nach sechs Tagen tödlich.

Das Amidophenylarsinoxyd tötet nach Ehrlich Mäuse noch in einer Verdünnung 1:15 000, Kaninchen intravenös mit 1,5 mg, nach Blumenthal Kaninchen aber erst mit 7 mg.

Für das Diamidoarsenobenzol endlich gibt Ehrlich die letale Dose bei der Maus mit 1:6000 an. Doch scheint diese Dose im allgemeinen zu gering zu sein; denn nach Blumenthal sind 50 mg dieser Substanz pro Kilogramm Kaninchen noch nicht tödlich und nach den Versuchen Mesnils<sup>5)</sup> betragen die tödlichen Dosen pro Kilogramm Tier in Gramm

<sup>1)</sup> Zusammenstellung medizinischer und experimenteller Vergiftungen bei G. Köster, Pflügers Arch., Bd. 136, 1910.

<sup>2)</sup> F. Blumenthal, Med. Woche, 1902, Nr. 15. — Med. Klinik, Bd. 3, S. 319, 1907. — Blumenthal und Jakobi, Bioch. Zeitschr., Bd. 12, S. 25, 1908. — Blumenthal, Biochem. Zeitschr., Bd. 32, S. 386, 1911.

<sup>3)</sup> K. Muto, Arch. exper. Path. u. Pharm., Bd. 62, S. 194, 1910.

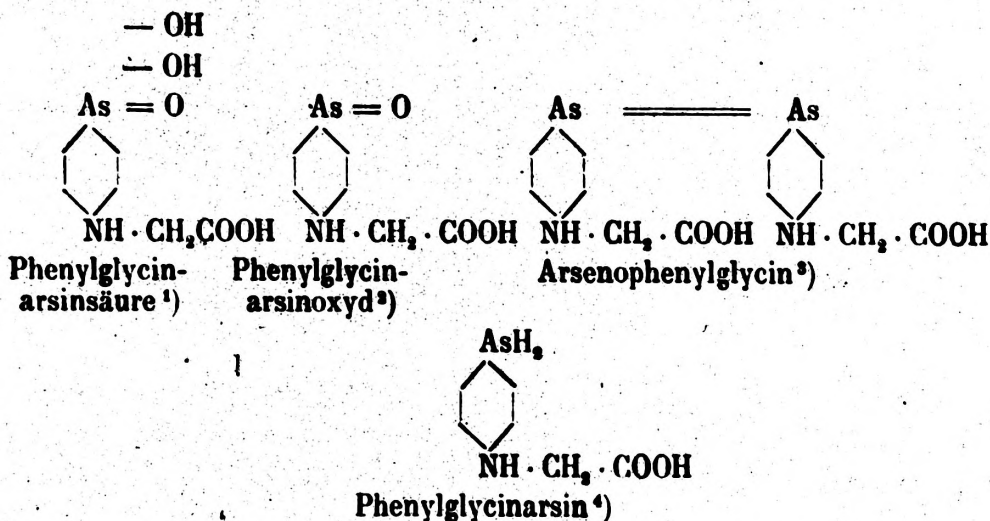
<sup>4)</sup> Dietrich, Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 1910, Nr. 6 u. Berl. tierärztl. Wochenschr. Nr. 2.

<sup>5)</sup> Mesnil, Annal. de l'Inst. Pasteur, T. 22, S. 871.

für: Maus 0,17, Ratte 0,17, Meerschweinchen 0,08, Kaninchen 0,07 und Hund 0,01, so daß die Ehrlichsche Angabe hierfür mindestens mit zehn multipliziert werden muß. Pro Kilogramm Maus berechnen sich hiernach die tödlichen Gaben der drei ersten Oxydationsstufen in Millimolen:  $115/100$ ,  $2/100$  und  $50/100$ .

Ausgesprochen parasiticide Eigenschaften hat nur das Oxyd *in vitro*: 1 : 1 000 000 wirkt noch abtötend; bei der Arsanilsäure bildeten sie lange Streitobjekt. Jedenfalls kommen sie dieser, wenn überhaupt, so doch nur in minimalem Maße zu und dem Diamidoarsenobenzol nur in wenig höherem Grade.

### V. Reihe der Phenylglycinarsinsäure.



Wie mit einem Zauberschlage ändert sich die Toxizität der ganzen vorigen Reihe, wenn in die ausgesprochen basische  $\text{NH}_2$ -Gruppe der saure  $\text{—CH}_2 \cdot \text{COOH}$ -Rest eintritt, d. h. wenn außer der Arsenkomponente die Moleküle einen zugleich basischen und sauren Charakter erhalten. Hier sind die toxischen Dosen für die 20 g-Maus nach Ehrlich der Reihe nach 1:20, 1:1000, 1:70. Besonders interessant, gewissermaßen historisch, ist in dieser Reihe die Arsenverbindung. Einmal ist das Arsenophenylglycin die erste Arsenverbindung überhaupt, die von der Ehrlichschen Schule eingehend biologisch geprüft ist.

<sup>1)</sup> D. R. P. 204 664 (1909) Farbwerke Höchst.

<sup>2)</sup> D. R. P. 212 205 (1909) Farbwerke Höchst.

<sup>3)</sup> D. R. P. 206 057 (1909) Farbwerke Höchst.

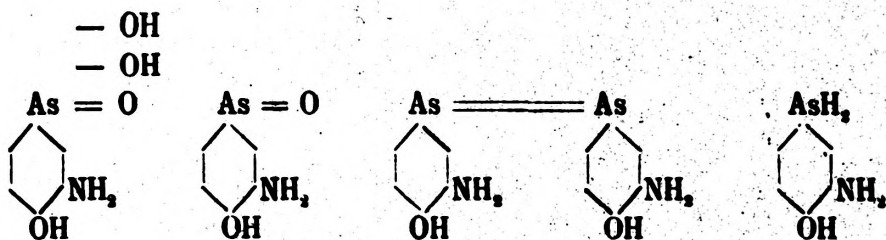
<sup>4)</sup> D. R. P. 251 571 (1912) Speyerstiftung; siehe Fußnote 5, S. 58.

Dann stellt sie einen Stoff dar, «der im Tierversuch geradezu Ideales leistet, da es genau genommen gelingt, bei jedem Versuchstier und bei jeder Trypanosomenart mit einer einzigen Injektion Heilung herbeizuführen». An größeren Versuchstieren, vornehmlich Eseln, konnten Breinl und Nierenstein<sup>1)</sup> diese glänzenden Resultate nicht bestätigen, da hier selbst der letalen Dose nahestehende Mengen den tödlichen Ausgang einer Trypanosomeninfektion nicht verhüten konnten. Auch in der Humanmedizin hat das Arsenophenylglycin nicht das gehalten, was es anfänglich versprochen. Rezidive, Überempfindlichkeit und die berüchtigten «Nebenwirkungen» unter diesen Organverfettungen und Nierenreizungen<sup>2)</sup> haben es allmählich verschwinden lassen. Trotzdem ist es verhältnismäßig ungiftig. Die höchstertragene Dose des Dinatriumsalzes pro Kilogramm Tier beträgt:

1. Maus	0,06	} subcutan
2. Ratte	0,4	
3. Meerschweinchen	0,12	intraperitoneal
4. Kaninchen	0,22	intravenös
5. Hund	0,2	} subcutan
6. Pferd	0,075	
7. Huhn	0,4	intramuskulär <sup>3)</sup> .

Unter Zugrundelegung der Ehrlichschen Angaben berechnen sich die Toxizitäten der drei ersten Stufen für die Maus zu  $\frac{900}{100}$ ,  $\frac{20}{100}$  und  $\frac{315}{100}$  Millimolen.

## VI. Reihe der 3-Amido-4-oxy-phenylarsinsäure.



<sup>1)</sup> Breinl u. Nierenstein, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther., Bd. 3, S. 169, 1909.

<sup>2)</sup> A. Neisser, Path. u. Ther. d. Syphilis, Berlin 1911, S. 272.

<sup>3)</sup> Angaben zu 1—4 nach Röhl, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther., Bd. 1, S. 633, 1909; zu 5—6 nach Schilling, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 13, S. 1, 1909; zu 7 nach Hata.

Die Substanzen dieser Reihe<sup>1)</sup> sind bekanntlich eingehend von Hata<sup>2)</sup> auch an spirillenkranken Tieren studiert worden und dienten als Grundlage für die Einführung des dritten Körpers dieser Reihe, des Dioxydiamidoarsenobenzols in Form seines salzsauren Salzes unter dem Namen Salvarsan in die Praxis.

Bei der Amidooxyphenylarsinsäure beträgt die Dosis tolerata bei der gesunden Maus 1:40. Bei Recurrens-Mäusen ist eine Dose 1:60 immer, 1:80 manchmal imstande, eine dauernde Heilung herbeizuführen. Das Verhältnis der heilenden Dosis zur eben ausgehaltenen Dosis, ausgedrückt durch den Faktor C/T, ist hier als  $\frac{2}{3} - \frac{1}{2}$ . Das Mittel hat aber eine unangenehme Nebenwirkung, da sich bei den damit behandelten Mäusen eine Störung des Nervensystems einstellt, die sich in chronischem Zittern von Kopf und Nacken äußert. Diese Erscheinung hält wochenlang an und schließlich werden die Mäuse zu Tanzmäusen.

Vom Amidooxyphenylarsinoxyd beträgt die Dosis tolerata für die Maus 1:3000, pro Kilogramm Ratte subcutan 0,035 g und pro Kilogramm Kaninchen intravenös 0,015 g. Es hat eine starke parasiticide Wirkung auch in vitro, leider sind quantitative Angaben hierüber zum Vergleich mit dem Oxyphenylarsinoxyd und dem Amidophenylarsinoxyd nicht zu finden. Bei einmaliger Anwendung ist die Dosis curativa für die Maus 1:4000, das Verhältnis C/T ist also gleich  $\frac{3}{4}$ .

Das Dioxydiamidoarsenobenzol endlich, für das der Kürze halber im folgenden der Ausdruck Salvarsan gebraucht werden soll, wirkt in vitro überhaupt nicht spirillocid. Bei der infizierten Maus beträgt der Faktor C/T =  $\frac{3}{7}$ . Als Toxizität wird von Hata angegeben:

<sup>1)</sup> Angaben über die Darstellung der drei ersten Körper in D. R. P. 224 953 (1910), D. R. P. 235 391 (1911) Farbwerke Höchst, und Ehrlich u. Bertheim, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 45, S. 756, 1912. — Über das Arsin siehe Fußnote 5, S. 58.

<sup>2)</sup> P. Ehrlich und S. Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910.

Tierspezies	Anwendungsweise	Dosis tolerata
Maus	subcutan	1 : 300 pro 20 g
„	intravenös	1 : 350
Ratte	subcutan	0,2 pro kg
Huhn	intramuskulär	0,25
„	intravenös	0,08
Kaninchen	„	0,1
„	subcutan	0,15.

Andere Untersuchungen, die nicht aus dem Ehrlich'schen Laboratorium stammen, geben die tödlichen Gaben Salvarsan geringer an; insbesondere scheint der Hund kaum über 0,05 g pro Kilogramm bei intravenöser Zufuhr zu vertragen.<sup>1)</sup>

Nach experimentellen Vergiftungen sind an Erscheinungen beobachtet: Gastrizismen; bei Tieren, die erbrechen können, Erbrechen; Diarrhöen; Albuminurie mit Cylindrurie; Glukosurie, manchmal auch Anurie und die mannigfachsten Erscheinungen von seiten des Nervensystems. Bei der Sektion sind die Befunde dementsprechend: Degenerationserscheinungen in der Niere und Leber, Reizerscheinungen im Verdauungstraktus und Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem. Bei genauerer Analyse des Vergiftungsbildes wird man auch hier unschwer Kreislaufstörungen und insbesondere Kapillarkwirkung, ganz allgemein also das Gefäßsystem als einen locus minoris resistentiae erkennen. Auch die unter dem Namen der Encephalitis haemorrhagica beschriebenen Hirnbefunde mit ihren kleinsten Hämorrhagien und perivascularären hyalinen Thromben und Ödemen weisen darauf hin. Ricker und Knapé<sup>2)</sup> bringen dies exakt zum Ausdruck, wenn sie dem Salvarsan Wirkungen auf die Gefäßnerven zuschreiben, die sich in Schwankungen in der Weite der Strombahn und der Blutstromgeschwindigkeit, mithin auch des Blutdrucks, äußern. Ausnahmsweise kann sich nach intravenöser Injektion später Stase und Hämorrhagie

<sup>1)</sup> z. B. M. Kochmann, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1. — v. Marschalko u. Vescepremi, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 26, und Arch. Dermat. u. Syphil., Bd. 114, S. 589, 1912. — K. Ullmann, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5, 6 u. 23. — Zusammenstellung auch bei Alvens, Arch. exper. Path. u. Pharm., Bd. 72, S. 177, 1913.

<sup>2)</sup> G. Ricker und W. Knapé, Med. Klinik, 1912, Nr. 31.

einstellen. Regelmäßig und stark kommt die stase- und hämorrhagieerregende Wirkung des Salvarsans dann zur Geltung, wenn es sich um ein durch andere Reize in einen abnormen Zustand versetztes Stromgebiet handelt. Alvens (l. c.) kommt zu gleichem Resultat und ergänzt es dahin, daß die ziemlich rasch einsetzende Blutdrucksenkung und die schwere Läsion der Nierenfunktion nach toxischen Salvarsandosens schnell auftretende bedrohliche Kreislaufstörungen bedingen können, ohne daß die anatomische Untersuchung deutliche Veränderungen an den inneren Organen zutage fördert.

Doch wird die Frage, ob es sich beim Salvarsan überhaupt um eine Arsenwirkung handelt, verschieden beantwortet. Luithlen<sup>1)</sup> z. B. behauptet: «Die akute Wirkung des Salvarsans ist keine Arsenionenwirkung, sondern die der ganzen komplexen Verbindung. Sie unterscheidet sich von jener wesentlich und ist ihr in mancher Beziehung geradezu entgegengesetzt.» Ehrlich selbst nimmt nirgends ausgesprochen Stellung zu der Frage; nur an einer Stelle,<sup>2)</sup> als von Erkrankung peripherer Nerven beim Menschen die Rede ist, sagt er: «Die Schädigung entspricht vollkommen dem Typus der Arsenneuritiden.» Für eine reine Arsenschädigung, namentlich bei den berüchtigten «üblen Zufällen» in der menschlichen Therapie tritt am prägnantesten der Wiener Dermatologe Finger<sup>3)</sup> ein. Meist ist man ja geneigt, sie als eine der Nebenwirkungen<sup>4)</sup> zu betrachten.

Ein Wort über «Nebenwirkungen» von Arzneikörpern im allgemeinen. Bei unseren Fiebermitteln z. B. erblicken wir in der Herabsetzung der Körpertemperatur die Hauptwirkung, eine fast immer gern gesehene Nebenwirkung sehen wir in der meist gleichzeitig vorhandenen Herabsetzung der Sensibilität der Großhirnrinde. Das Auftreten von Hautefflorescenzen, Zersetzung des Blutes, Schwächung des Herzens bezeichnen wir im eigent-

<sup>1)</sup> F. Luithlen, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 13, 1913.

<sup>2)</sup> Ehrlich, Verhandl. d. internat. med. Kongr. in London 1913, S. 225.

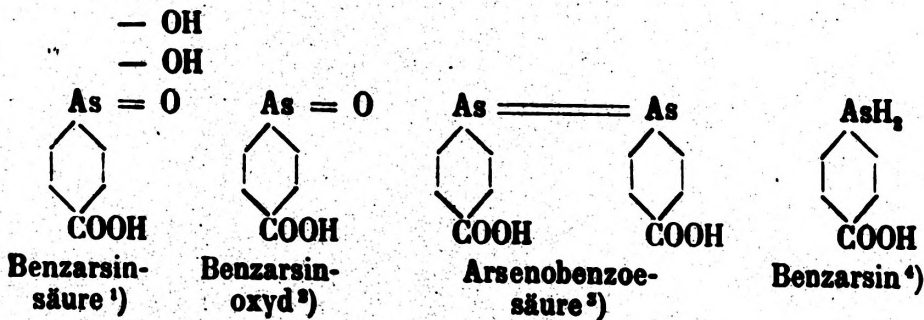
<sup>3)</sup> E. Finger, Wiener med. Wochenschr. 1911, Nr. 42.

<sup>4)</sup> Zusammengestellt bei F. Luithlen, Therapeut. Monatshefte, Jan. 1914.

lichen Sinne als Nebenwirkung, meist noch mit dem Epitheton «unerwünscht». Solche Nebenwirkungen lassen sich durch geeignete Dosierung und Applikationsweise vielfach auf ein Minimum herabdrücken, so daß sie kaum in Erscheinung treten, weil der Körper durch Gegenmaßnahmen sie bis zu einem gewissen Grade auszuschalten versteht. Wenn man sich aber klar macht, daß den uns ganz verschieden erscheinenden Ausdrucksweisen der Wirkung des Arzneimittels meist ein einheitlicher physiologischer Angriffspunkt zugrunde liegt, so muß es mindestens als Euphemismus erscheinen, von Haupt- und Nebenwirkung zu reden. Es gibt eben nur eine einheitliche Wirkung, die sich nur in teils erwünschter, teils unerwünschter Form äußert!

Wenn es uns bei Anwendung der Fowlerschen Lösung am Krankenbett — um einen etwas antiquierten Ausdruck zu gebrauchen — auf deren roborierende und tonisierende Wirkung ankommt und uns hierbei hier und da Störungen des Allgemeinbefindens begegnen, so wird dann niemand von Nebenwirkungen reden. Wenn nun bei den aromatischen Arsenverbindungen eine Arsenikwirkung, eine Arsenvergiftung, zur Diskussion steht, so wird man a priori in vivo die Symptome einer schwersten Gastroenteritis und einer schweren toxischen Nephritis mit entsprechender anatomischer Unterlage bei der Autopsie erwarten. Dies wird nun ja beim Salvarsan allerdings weder bei akuten Laboratoriumsvergiftungen noch beim Menschen in der Regel in ausgesprochener Weise angetroffen, ohne daß man dadurch den Gedanken an Arsenwirkung von der Hand zu weisen berechtigt ist. Da man nun auch vielfach bei der Sektion der an «üblen Zufällen» zugrunde Gegangenen weder für Lues noch für Arsenintoxikation genügende Anhaltspunkte als vorliegend erachtete, hat man ebenso wie in vivo bei dem bunten Symptomenkomplex der «Neurorezidive» der Luetiker außer von Nebenwirkungen noch von allen möglichen anderen Dingen gesprochen, wie Wasserfehler, Idiosynkrasien, unzuweckmäßiges Verhalten der Individuen nach der Injektion, ohne einer, wenn auch für den ersten Augenblick etwas atypisch erscheinenden Arsenwirkung näher auf den Grund zu gehen.

## VII. Reihe der Phenylarsinsäure-4-carbonsäure (Benzarsinsäure).



Bei dem «zielbewußten Variieren», um zu therapeutisch brauchbaren Substanzen zu gelangen, befolgte Ehrlich das Prinzip: «Oben am Arsenrest giften, unten am Benzolrest entgiften». Gemäß diesem Prinzip müßten die Substanzen dieser Reihe, besonders das Benzarsinoxid ein «eutherapeutisches Maximum» darstellen in Konkurrenz etwa mit Derivaten der Sulfophenylarsinsäure, die nach Ehrlich ungiftiger wie Kochsalz sein sollen. Denn von den einfacher gebauten Benzolderivaten ist die Benzoesäure weitaus das ungiftigste, viel indifferentere für den Organismus wie Phenol, Anilin und Amidophenol.

Die biologischen Eigenschaften der Benzarsinsäure sind schon vor langer Zeit beschrieben. Schröter<sup>5)</sup> kommt zu dem Resultat, daß qualitativ eine Arsenwirkung vorliege, wenn auch die toxische Dose viel höher sei, und die tödliche Wirkung viel länger auf sich warten läßt, als beim Arsenik. Außerdem zeigen sich in der ersten Zeit Symptome, die eine spezielle Wirkung der Benzoesäurekomponente im Molekül der Benzarsinsäure sind. Die späteren Vergiftungserscheinungen, sowie die bei der Sektion sich zeigenden pathologischen Veränderungen der Organe stimmen mit denen der Arsenvergiftung überein. Auch die chronische Vergiftung lieferte das Bild einer chronischen Arsenikvergiftung. Besonders bemerkenswert war, daß

<sup>1)</sup> u. <sup>2)</sup> La Coste, Liebigs Ann., Bd. 206, S. 1, 1881.

<sup>3)</sup> Michaelis, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 48, S. 870, 1915.

<sup>4)</sup> Sieburg, a. a. O.

<sup>5)</sup> H. Schröter, Über die Giftwirkung der Benzarsinsäure, des Arseniks und der Arsensäure. Inaug.-Dissert. Erlangen 1881.



bei der chronischen Vergiftung sehr bedeutende Gewöhnung an das Gift stattfand, so daß das Fünffache von derjenigen Dose vertragen wurde, welche nicht gewöhnten Tieren bereits gefährlich wird.

Bei Fröschen trat nach intralymphaler Injektion von 0,1 g der Tod nach etwa 35 Stunden in gleicher Form wie bei Arsenik ein. In dem bei der Sektion aus dem Herzen entnommenen Blut zeigte sich in Rot der Methämoglobinstreifen. Eigentümliche Erscheinungen wurden hier in vivo von seiten des Nervensystems beobachtet, nämlich krampfartige Bewegungen der hinteren Extremitäten und krampfartige einzelne Zuckungen der Zehen (Klavierspielbewegung). Sehr viel später werden die vorderen Extremitäten befallen. In diesem Zustand ändert aber der Frosch seine Stellung nicht. Diese Erscheinungen spricht Schröter für eine Partiarwirkung der Benzoesäurekomponente an.

Beim Warmblüter (Kaninchen) wirkten 0,1 g Substanz gar nicht, mit 0,2 g trat der Tod nach etwa 48 Stunden unter dem Bilde der Arsenikvergiftung ein: die Sektionsbefunde erweckten den Eindruck, als ob Herzlähmung vorlag, und es schien dies die Todesursache zu sein. Daneben fanden sich sämtliche Körpervenien stark ausgedehnt und in der Schleimhaut des Magens und Dünndarms stecknadelkopfgroße Hämorrhagien.

Bei der teilweisen Wiederholung der Schröterschen Versuche stellte sich nun zunächst heraus, daß ein Benzarsinsäurepräparat, das längere Zeit aufbewahrt worden war, beträchtliche Mengen ionisierten Arsens enthielt. Bei Verwendung frisch dargestellter, oder vor dem Gebrauch nochmals aus verdünnter Salzsäure umkrystallisierter Benzarsinsäure zeigte sich doch eine erheblich geringere Toxizität, so daß die Ergebnisse der Schröterschen Versuche wohl auf dem zum Teil präformiert ionisiert in den Körper eingeführten Arsen beruhen.

Ein Kaninchen von 1650 g, das 0,25 g (angewandt als Natriumsalz, wie auch im folgenden) subcutan erhielt, zeigte nach Erholung von dem Chok gar nichts Auffälliges. Ein anderes Kaninchen von 1200 g, mit 0,3 g subcutan vergiftet,

erholte sich nach anfänglicher Oligurie und darauf folgender geringer Albuminurie bald wieder. Ein drittes Tier von 1100 g, das 0,5 g subcutan erhielt, zeigte zunächst außer offenbarem Schlechtbefinden und Anurie später Albuminurie mit geringem Reduktionsvermögen des Harns. Am fünften Tage wurden zuerst Lähmungen der hinteren Extremitäten beobachtet und am siebenten Tage erfolgte unter zunehmender Schwäche, Krämpfen der Gesamtmuskulatur und Dyspnoe langsam der Tod. Der Sektionsbefund bot makroskopisch außer einer starken Hyperämie der Nieren zwischen Rinde und Mark nichts Besonderes.

Eine Methämoglobinbildung konnte sowohl in vivo, auch beim Kaltblüter, als auch in vitro selbst in den stärksten Konzentrationen niemals beobachtet werden.

Weißer Mäuse zwischen 15 und 30 g, im Mittel zu 20 g angenommen, vertragen ausnahmslos 1 ccm einer Lösung 1 : 200, während 1 ccm 1 : 50 immer, 1 : 100 manchmal tödlich wirkte. Als eben tödliche Dose wird deshalb pro 20 g Maus 1 ccm von 1 : 75 angenommen.

Die Oxydationsstufe des Benzarsinoxyds dieser Reihe ist in der chemischen Literatur nur als Anhydrid der sog. benzarsenigen Säure  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{As(OH)}_2 \\ \text{COOH} \end{matrix}$  bekannt, aus der es durch Wasserabspaltung beim Erhitzen auf 145—160° entsteht. Eine Verbindung mit der Gruppierung  $—As \begin{matrix} —OH \\ —OH \end{matrix}$  begegnet uns hier zum ersten Mal. Bei den bisher besprochenen Reihen ist es in der Tat nicht möglich, die Oxyde  $—As=O$  durch Hydratation in  $—As(OH)_2$  zu verwandeln. Sobald aber in das aromatische Radikal eine elektronegative Gruppe, wie  $NO_2$ , oder  $COOH$  eingeführt wird, sind solche Substanzen als Derivate der hypothetischen hydrierten  $As(OH)_3$  sehr beständig.<sup>1)</sup> Deshalb entsteht auch nach La Coste (l. c.) bei Reduktion der Benzarsinsäure mittels Jodwasserstoff und rotem Phosphor zu Benzarsenjodür  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{AsJ}_2 \\ \text{COOH} \end{matrix}$ , Auflösen des Produktes in Natrium-

<sup>1)</sup> Michaelis, Liebigs Ann., Bd. 320, S. 274, 1901.

carbonat und Ausfällen mit Salzsäure, nicht das Behzarsin-oxyd, sondern benzarsenige Säure.

Es stellte sich nun heraus, daß zwei Präparate, eins, ein mit «benzarsenige Säure» bezeichnetes amorphes weißes Pulver aus der Michaelisschen Sammlung, und ein anderes selbst dargestelltes in langen farblosen Nadeln krystallisierendes Produkt gewaltige Unterschiede im Tierversuch hinsichtlich Toxizität zeigten, indem das letztere sich mindestens zehnmal ungiftiger erwies. Bei wiederholter Neudarstellung zeigte sich weiter, daß der nach Auflösen des Benzarseniodürs in Natriumcarbonat und Ausfällen mit Säure erhaltene Körper sich spielend in Äther löste und übereinstimmende quantitative Giftigkeit mit der Michaelisschen «benzarsenigen Säure» zeigte, während er nach Kochen mit Wasser bis zur Lösung beim Erkalten in schönen langen Nadeln auskrystallisierte und nicht mehr ätherlöslich war. Zudem zeigte noch die amorphe Substanz gegenüber der krystallisierten in der Elementaranalyse ein Minus von genau einem Molekül Wasser. Hieraus geht hervor, daß auch bei Gegenwart ausgesprochen elektronegativer Radikale im Benzolkern durch geeignete Reduktion der Arsinsäure die Arsenoxydstufe entsteht, die erst bei Gegenwart von Wasser in der Siedehitze sich zur Hydratstufe der arsenigen Säure umlagert. Gleichzeitig bildet dieser Befund ein hübsches Beispiel dafür, daß das biologische Experiment dem chemischen zuweilen vorseilt und Tatsachen aufklärt, die bei letzterem übersehen werden. Immerhin ist es sonderbar, daß zwei Arsenverbindungen derselben Oxydationsstufe, die sich nur durch ein Molekül Konstitutionswasser unterscheiden, einen solch großen Unterschied bezüglich ihrer Giftigkeit darbieten. Ob sich dies allein durch die verschiedenen physikalischen Eigenschaften, die Lipoidlöslichkeit der einen, erklärt?

Die zu den biologischen Versuchen benutzte kalt bereitete wässrige Lösung, mit Natriumcarbonat neutralisiert, hält sich im Eisschrank aufbewahrt mindestens 8 Tage, ohne an Giftigkeit merklich zu verlieren. Bei Kaninchen trat nach Dosen von über 5 mg pro Kilogramm subcutan so rasch der Tod ein, daß sowohl in vivo als auch bei der Sektion keine rechten

Besonderheiten auffielen. Ein anderes Kaninchen von 2400 g erhielt 10 mg subcutan, das sind rund 4 mg pro Kilogramm. Es wird sehr apathisch, verweigert die Nahrung und läßt bis zu seinem Tode, der genau vier Tage später erfolgt, keinen Harn. Erst in der Agone wird dieser unter leichten Zuckungen entleert. Er ist reich an Eiweiß und Zucker. Das Tier hat auf 2140 g abgenommen und bietet makroskopisch nur im Magen Veränderungen, in dem sich zahlreiche punktförmige, teils noch rote, also frische, teils braune Blutungen, z. T. schon in Erosionen umgewandelt, finden. Die Niere zeigt mikroskopisch nur sehr geringe Veränderungen, nämlich trübe Schwellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen erster Ordnung, während deutliche Zylinderbildung nicht nachweisbar ist.

Bei der Maus schwankte die tödliche Dose bei 1 ccm zwischen einer Verdünnung von 1 : 10 000 und 1 : 12 000.

Die Benzarsinsäure wurde zwei Kaninchen von 1000 und 1600 g nach anfänglich sehr viel niedrigeren Gaben in Dosen von 50 und 75 mg eingespritzt. Das erste Tier erholte sich nach anfänglich verminderter Freßlust und Erscheinungen von seiten der Nieren rasch wieder, während das zweite ziemlich stark abmagerte und erst nach ungefähr zweiwöchentlicher schwerer Krankheit wieder völlig genas. Hunde vertrugen 20 und 30 mg pro Kilogramm anstandslos. Weiße Mäuse bleiben bei 1 mg in 1 ccm, also bei ungefähr 0,1 g pro Kilogramm noch am Leben.

Mit der Arsenobenzoessäure wurden eingehende Tierversuche durch v. Koenigsmarck<sup>1)</sup> angestellt. Für Kaltblüter, Frösche und Kröten, beträgt die kleinste in den Lymphsack gespritzte Dose, die tödlich wirkt, auf das Kilogramm berechnet rund 100 mg. Dabei kommt es zu Blutungen in der Schleimhaut des Magens, Oesophagus und Dünndarms. Reizerscheinungen von seiten des Nervensystems wurden selbst bei den größten Dosen nie beobachtet.

---

<sup>1)</sup> v. Koenigsmarck, Über die Wirkungen einiger aromatischen Arsenverbindungen. Inaug.-Dissert. Rostock 1915.

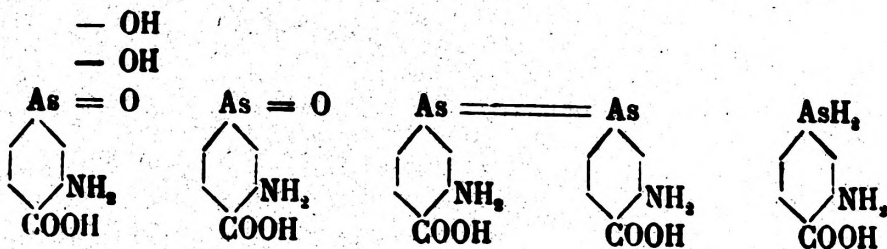
Für Kaninchen liegt die tödliche Dose bei etwa 15 mg Substanz pro Kilogramm Tier subcutan, für Hunde ist sie entsprechend unseren Erfahrungen über deren größere Empfindlichkeit gegen Arsenikalien allgemein, niedriger. Werden die Dosen so gewählt, daß sich die Vergiftung bis zu einer Woche hinzieht, ehe es zum exitus kommt, so beobachtet man völliges Aufhören der Nahrungsaufnahme, weiter erst Harnverhaltung, dann Auftreten von Eiweiß und reduzierenden Substanzen, darunter Glukose, im Harn. Bei der Sektion finden sich ab und zu Blutaustritte in die Magenschleimhaut und kaum oder gar keine Veränderungen der anderen Organe, außer den Nieren. Diese Nephritis läßt die Glomeruli unbeeinflusst, schädigt aber die gewundenen Kanälchen erster Ordnung, primär und sekundär auch die Schleifenschlingen, die gewundenen Kanälchen zweiter Ordnung und die Sammelröhren. Die Schädigung der Kanälchen erster Ordnung besteht in einer Abtötung des Zellprotoplasmas, Schwund der Zellgrenzen und des Zellkerns, in Aufhebung des Lumens der Kanälchen durch die toten Massen und manchmal auch in Einlagerung von Kalk in die absterbenden Kanalepithelien.

Für Mäuse ist die eben tödliche Dose 1 mg in 1 ccm, also pro Kilogramm etwa 50 mg.

Für diese Tierart ist die Toxizität der drei ersten Vertreter der Benzarsinsäurereihe demnach in Millimolekülen: 270/100, 2/100 und 25/100.

Das Benzarsin ist ein gut in prismatischen Nadeln kristallisierender Körper, der einmal trocken und unter Luftabschluß aufbewahrt leidlich haltbar ist. Die wässrigen Lösungen zersetzen sich aber schon nach wenigen Minuten unter Gelbfärbung, also unter Oxydation zu Arsenobenzoessäure. Die Tierversuche gaben keine übereinstimmenden Resultate, ungefähr schien die Giftigkeit der Arsenobenzoessäure gleich zu sein. Charakteristisch ist aber die Einwirkung auf Blut. Bringt man in eine 1%ige Blutkörperchensuspension in physiologischer Kochsalzlösung ein Kryställchen Benzarsin, so tritt fast augenblicklich Methämoglobinbildung ein unter langsamer und geringer teilweiser Hämolyse.

## VIII. Reihe der 3-Amido-p-benzarsinsäure.



Mit der Ausarbeitung eines rationellen Verfahrens zur Darstellung der 3-Amido-Arsenobenzooesäure war A. Michaelis<sup>1)</sup> beschäftigt, als ihn der Tod ereilte. Es wurden im ganzen elf Präparate dieser Substanz pharmakologisch untersucht, die nach den Angaben des Darstellers hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung übereinstimmten, im Tierversuch jedoch manchmal bezüglich ihrer Toxizität differierten. Alle Versuche wurden in der gleichen Weise angestellt, das Präparat jedesmal frisch in physiologischer Kochsalzlösung zu 2 % gelöst und neutralisiert in die freipräparierte Jugularvene sehr langsam injiziert. Bei mittelschweren Kaninchen wurden von zwei Präparaten je 125 mg pro Kilogramm, von anderen Präparaten aber nur 100 mg oder auch noch weniger vertragen. Gingen die Tiere nach Dosen von 100—125 mg zugrunde, so erfolgte der Tod meist am 5. bis 7. Tage. Das Vergiftungsbild während des Lebens bestand immer in einem völligen Sistieren der Nahrungsaufnahme, in den beiden ersten Tagen meist auch in Anurie, dann in Absonderung eines spärlichen, oft wenig Eiweiß enthaltenden Harns. Der Sektionsbefund war insofern stets typisch, als in allen Fällen ausgedehnte Ergüsse, meist in die Brusthöhle, oder auch in die Bauchhöhle, zuweilen auch in das Unterhautzellgewebe des Bauches angetroffen wurden. Die inneren Organe boten kaum Bemerkenswertes, abgesehen von mikroskopisch manchmal nachweisbaren, meist aber minimalen Nierenveränderungen.

Von einem Präparat, dessen tödliche Dose für Kaninchen intravenös bei 100 mg pro Kilogramm lag, vertrugen 20 g-Mäuse 1 ccm einer Lösung 1 : 400, bzw. einige Tiere gingen

<sup>1)</sup> Eine kurze Mitteilung befindet sich in den Sitzungsber. u. Abhandl. der Naturforsch. Ges. zu Rostock, Bd. 6, 2. Hälfte (1915), S. 33.

bei dieser Dose schon zugrunde. Die Toxizität beträgt hier also 125 mg pro Kilogramm Maus und berechnet sich in Millimolekülen zu 60/100.

Eine Prüfung der 3-Amido-arsenobenzoessäure an mit verschiedenen Trypanosomenarten infizierten Mäusen wurde im Institut für Schiffs- und Tropenhygiene in Hamburg durch Dr. Josef Halberkann vorgenommen. Nach dessen brieflicher Mitteilung bringt die Substanz nach einmaliger Injektion selbst in Dosen, die der tödlichen nahe kommen, wohl die Parasiten für einige Tage aus dem Blut zum Verschwinden, vermag aber schließlich den tödlichen Ausgang infolge der Infektion nicht abzuwenden.

Bei der 3-Amido-benzarsinsäure<sup>1)</sup> lag die tödliche Menge in 1 ccm einer Lösung 1 : 30 pro Maus, das ist ungefähr pro Kilogramm 1,666 g, oder bei 640/100 Milligrammmolekülen.

Das entsprechende Amidobenzarsinoxid und das Amidobenzarsin ist bisher noch nicht dargestellt.

Soviel kann als Ergebnis der vorstehenden Betrachtungen gelten: die toxische Wirkung der aromatischen Arsenikalien dokumentiert sich qualitativ überall als Arsenwirkung. Dem Grade ihrer Giftigkeit nach zusammengestellt, in Hundertstel Milligrammmolekülen auf 1 kg Maus bezogen, ergibt sich folgendes Bild:

Toxizität der  $As_2O_3$  pro Kilogramm Maus = 10,  
d. h.  $10/100$  Milligrammmoleküle (= 10 mg  $As_2O_3$ ) wirken minimal letal oder werden maximal toleriert (s. Tabelle nächste Seite).

Man sieht, es ergibt sich so eine Art periodisches System der quantitativen Giftwirkung. In keiner dieser Verbindungen entspricht nun aber die Toxizität dem Arsengehalt, bezogen auf den der arsenigen Säure als Standartwert, sie ist bald größer, bald kleiner als diese. Wenn nun auch die Substanzen

<sup>1)</sup> Dargestellt durch Oxydation der in einem Überschuß von n-NaOH gelösten Amido-arsenobenzoessäure mit einigen Tropfen 30%igem  $H_2O_2$  in der Kälte bis zur Entfärbung und Ausfällen der Säure mit der entsprechenden Menge n-HCl.

	— OH — As = OH = O	— As = O	— As = As —
4 — OH	305	2	30
4 — NH <sub>2</sub>	115	2	50
4 — NH · CH <sub>2</sub> · COOH	900	20	315
{ 3 — NH <sub>2</sub> 4 — OH <sub>2</sub>	530	8	90
4 — COOH	270	2	25
{ 3 — NH 4 — COOH	640	—	60

mit fünfwertigem Arsen generell ungiftiger sind, als die mit dreiwertigem Arsen gleicher Reihe, so finden wir doch in manchen dreiwertigen Formen vom Typ der Arsenverbindungen keinen großen Unterschied gegenüber Arsinsäuren anderer Reihen. So erweisen sich z. B. äquimolekulare Mengen Arsenophenylglycin sogar noch etwas ungiftiger als die Arsinsäuren des Phenols, Anilins und der Benzoesäure. Weiter zeigt es sich, daß es für die Intensität der Giftigkeit ziemlich belanglos ist, ob ein basisches oder ein saures Radikal in den Benzolkern tritt, daß aber der Eintritt beider, oder aber einer gleichzeitig sauren und basischen Gruppe, wie z. B. des Glykokollrestes, die Giftigkeit sehr bedeutend herabdrückt.

Was nun die parasitociden Eigenschaften der aromatischen Arsenverbindungen betrifft, so hat sich bei den daraufhin untersuchten herausgestellt, daß *in vitro* nur die Arsenoxyde parasitocid wirken. Die Behauptung,<sup>1)</sup> daß durch den Eintritt der Amidogruppe in das Molekül der parasitocide Charakter gewissermaßen erst entwickelt wird, ist ebenso unrichtig wie die Behauptung, daß durch Anwesenheit der Amidogruppe allein die Toxizität sinkt. Denn nach den Untersuchungen im Ehrlichschen Institut wirkt das amidofreie Oxyphenylarsinnoxid noch in einer Verdünnung 1 : 10 000 000 trypanosomentödtlich, während ja z. B. die amidohaltige Arsanilsäure und auch das

<sup>1)</sup> A. Bertheim, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 44, S. 3092, 1912.



Salvarsan gar keine derartige Wirkung im Reagenzglas zeigen. Wir können deshalb nur mit Einschränkung sagen, daß der parasitentötende Effekt mit der Giftigkeit direkt Hand in Hand geht, wir müssen vielmehr diese Eigenschaft als spezifisch der Atomgruppierung —  $\text{As} = \text{O}$ , wie sie auch in der arsenigen Säure existiert, reservieren.

Die unbestreitbare eklatante Wirkung der Arsenikalien bei durch Trypanosomen, Spirillen und Spirochäten hervorgerufenen Infektionskrankheiten hat nun verschiedene

### Theorien des Wirkungsmechanismus der aromatischen Arsenikalien

gezeitigt, die meist von den in der Praxis benutzten Präparaten Atoxyl und Salvarsan ausgehen. Die Ehrlichsche Theorie<sup>1)</sup> ist naturgemäß die verbreitetste.

Ehrlich geht bei seinen chemotherapeutischen Studien — Chemotherapie: ein neues Wort für die seit Jahrtausenden geübte Pharmakotherapie — von dem Grundsatz aus: *corpora non agunt nisi fixata*. Da aber im Reagenzglas Arsenikalien mit fünfwertigem Arsen, z. B. das Atoxyl, ebenso wie die mit dreiwertigem in der Arsenoform keine abtötende Wirkung auf die Krankheitserreger ausüben, im Tierkörper dies jedoch wohl geschieht, so müssen die Arsenikalien im Tierkörper in die schon *in vitro* wirksame Arsenoxydstufe übergeführt werden.

<sup>1)</sup> Chemotherapeutische Trypanosomenstudien, Berl. klin. Wochenschrift 1907, Nr. 9—12. — Chemotherapeutische Trypanosomenstudien, Haben Lectures for 1907 of the Royal Institut of Public Health, London 1907. — Vortrag in der Deutsch. dermatolog. Ges., Frankfurt 1909, Verhandl., S. 52. — Über die Partialfunktionen der Zelle, Nobel-Vortrag gehalten am 11. Dez. 1908 zu Stockholm. — Vortrag in der Deutsch. chem. Ges., Berichte derselben, Bd. 42, S. 17, 1909. — E. u. Hata, Exp. Chemotherapie der Spirillosen, Berlin 1910. — Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie, Vortrag in der 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, Dresden 5. Mai 1911. — Die Chemotherapie der Spirillosen, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Bd. 3, II. Teil, S. 1123, 1911. — Vorträge auf dem XVII. internat. med. Kongreß in London am 8. August 1913 über Chemotherapie und am 11. August 1913 über die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und verwandten Stoffen.

Dies geschieht bei den Arsinsäuren, wozu das Atoxyl gehört, durch Reduktion, bei den Arsenverbindungen, unter die das Salvarsan fällt, durch sehr gelinde Oxydation. Für die Praxis ergibt sich die Forderung, dem Organismus die Reduktionsarbeit abzunehmen und ihm lieber direkt dreiwertiges Arsen zuzuführen, da nur dies im Sinne der Seitenkettentheorie von den Parasiten verankert werden kann. Hier geschieht diese Verankerung durch Wechselwirkung der Rezeptoren der Zelle einerseits, hier Chemozeptoren genannt, mit den betreffenden Seitenketten der Chemikalien anderseits. Der Arsenozceptor der Zelle bindet also die «toxophore» dreiwertige Arsenogruppe. Die promptere Wirkung mancher Substanzen, wie z. B. des Arsenophenylglycins und des Oxyamidoarsenobenzols, erklärt Ehrlich durch die Gegenwart gewisser Radikale in deren Molekülen, kraft denen es gelingt, wie mit einer Beißzange die Zelle von zwei Seiten zu fassen, einmal mit der toxophoren —As=As-Gruppe, dann mit dem Essigsäurerest oder Amidophenolrest. Außer also durch ihren Arsenozceptor hält die Zelle in diesen Fällen durch ihren Acetikozeptor oder durch ihren o-Amidophenolozceptor das Arzneimittel gebunden. Die Art der Bindung scheint sich Ehrlich additionell zu denken, auch zieht er zum Vergleich die erhöhte therapeutische Wirkung der ungesättigten Radikale, die des CO im Verhältnis zu CO<sub>2</sub>, die der Farbstoffe zu ihren Leukobasen, heran.

Die Verankerung der Arsenikalien an den Parasiten, deren Parasitotropie, sucht Ehrlich auf Umwegen durch die Existenz der arzneifesten Parasitenstämme darzutun. Anknüpfend an das Problem der Vererbung erworbener Eigenschaften, wobei die Gewöhnung als phylogenetische Anpassung im Kampf ums Dasein in der Geschichte der Lebewesen eine große Rolle spielt, gelingt es unter geeigneten Bedingungen, Trypanosomenstämme gegen Atoxyl «fest» zu machen in dem Sinne, daß Atoxyl sie nicht mehr im Körper abtötet. Diese atoxylfesten Stämme reagieren aber noch auf Arsenophenylglycin. Auch hiergegen lassen sie sich noch festigen; diese Stämme werden dann nur noch von arseniger Säure beeinflusst, hiergegen ist eine Festigkeit bisher nicht erreicht. Derartige Parasiten-

stämme lassen sich jahrelang durch Hunderte von Tierpassagen in Hunderten von Generationen weiterzüchten, ohne an Giftfestigkeit einzubüßen. Dabei denkt sich jetzt Ehrlich nicht etwa das vom Anfangsstamm in den Plasmaleib aufgenommene Arsenikale auf die nachfolgenden Generationen in Milliarden von Partikelchen verteilt, sondern nimmt an, daß « die Avidität der Arsenozeptoren (des Parasitenleibes) hochgradig verringert ist ». Ob es Ehrlich durch diese etwas umständliche Beweisführung geglückt ist, jedem Verständnis für den Parasitotropismus beizubringen, mag dahingestellt bleiben. Man hat auch auf chemischem Wege die direkte Parasitotropie wahrscheinlich zu machen versucht.<sup>1)</sup> Auch die so gewonnenen Resultate haben nicht für jeden etwas völlig Überzeugendes.

Weiter sind alle aromatischen Arsenverbindungen mehr oder weniger organotrop, d. h. sie greifen mehr oder weniger auch das Protoplasma des die Parasiten beherbergenden Wirtes an. In einem günstigen « distributiven Moment » zwischen Parasitotropie und Organotropie liegt mit das Ausschlaggebende für die Brauchbarkeit am Krankenbett. Das distributive Moment Ehrlichs ist ein neuer Ausdruck für den in der Biologie gebräuchlichen Begriff des Teilungskoeffizienten, hier des Teilungskoeffizienten des Arsenikales zwischen Wirtszelle und Parasitenzelle, der, wie überall, durch die allgemeinen physikalisch-chemischen Eigenschaften bedingt ist.

Jedenfalls liegt der Schwerpunkt der Ehrlichschen Theorie in der Annahme der Speicherung der toxophoren — As = As-Gruppe im Parasitenprotoplasma und Oxdation zu — As = O.

Demgegenüber kommen am Beispiel des Atoxyls betrachtet Breinl und Nierenstein<sup>2)</sup> zur Annahme einer Wir-

<sup>1)</sup> C. Levaditi und E. v. Knaffl-Lenz, Bulletin de la Soc. path. exot., Bd. 2, Nr. 7, 1909. — I. Igersheimer, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 51. — K. Ullmann, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5, 6 u. 23.

<sup>2)</sup> A. Breinl und M. Nierenstein, Dtsch. med. Wochenschr., Bd. 34, S. 1181, 1908. — Annals of trop. med. and parasit., Bd. 3, S. 395, 1909. Nierenstein, Ebenda, Bd. 2, S. 294 u. 323, 1908. — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., Bd. 1, S. 620, 1909; ebenda, Bd. 2, S. 453, 1909. — Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 44, S. 3563, 1911. — Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung. Stuttgart 1912.

kung von Arsenik, der auf oxydativem Wege abgespalten wird. Das Atoxyl verbindet sich zum Teil durch die Amidogruppe mit den Serumproteiden zu einem als «Atoxylserum» bezeichneten Kombinationsprodukt. Durch einen Oxydationsprozeß, wohl durch oxydative Fermente, wird das Atoxylserum oxydiert und das Arsen in Freiheit gesetzt unter Verbrennung des aromatischen Kerns. Zur gleichen Zeit geht auch ein Reduktionsprozeß vor sich, durch den das Atoxyl in arsenige Säure und Anilin gespalten wird, und wobei das Anilin mit den Faeces ausgeschieden wird. (?) Das zum Teil durch Oxydation, zum Teil durch reduktive Fermente, wahrscheinlich auch durch die Trypanosomen selbst in Freiheit gesetzte Arsen in statu nascendi übt den zerstörenden Einfluß auf die Parasiten aus.

Ganz anders denken sich Uhlenhuth und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> den Mechanismus der Arsenikalienwirkung. Sie stellen sich die parasiticide Wirkung des Atoxyls im Tierkörper rein indirekt vor, wenn sie behaupten, «daß diese nur dadurch zustande kommt, daß das Mittel die Zellen beeinflusst und diese dann durch Produktion gewisser Stoffe die Krankheitserreger angreifen». Zur Annahme solcher immunisatorischen Vorgänge kommt Uhlenhuth einmal durch die Ansicht, daß das Atoxyl den Organismus unverändert wieder verläßt, dann weiter durch die auch von anderer Seite gemachten Beobachtungen, daß die aromatischen Arsenikalien eine gewaltige Hyperleukocytose hervorrufen. Bis zu einem gewissen Grade gibt auch Ehrlich<sup>2)</sup> die Bildung spezifischer Antikörper zu, «daß ein Rest der Parasiten durch die Hilfsaktion des Organismus, durch die entstandenen Antikörper vernichtet wird».

Wieder eine andere von Levaditi und seinen Schülern<sup>3)</sup> vertretene Theorie bewegt sich ebenfalls rein auf dem Boden

<sup>1)</sup> Uhlenhuth, Groß u. Bickel, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 4. — Uhlenhuth, Hoffmann und Roscher, Ebenda 1907, Nr. 22. — Uhlenhuth, Ebenda 1907, Nr. 30. — Uhlenhuth, Hübner und Woithe, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 27, Heft 2, 1907. — Uhlenhuth und Woithe, Ebenda, Bd. 29, Heft 2, 1908.

<sup>2)</sup> Ehrlich, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., Bd. 11, S. 1136, 1911.

<sup>3)</sup> Compt. rend. de la soc. biol., Bd. 65 u. 66, 1908.

der Immunitätslehre. Nach Levaditi verbindet sich das Atoxyl mit dem Eiweiß des Protoplasmas und bildet ein sogenanntes «Trypanatoxyl». Diese arsenhaltige Eiweißverbindung vereinigt sich dann mit dem Trypanosomenprotoplasma. Bei dieser Reaktion spielt das Trypanosom die Rolle des Antigens, der Arsenrest die des Komplements, und das Eiweißarsen bildet den Ambozeptor. Als Beweis für die wirkliche Existenz des Trypanatoxyls wird dessen thermolabile Natur und die Fällbarkeit durch Alkohol herangezogen, und weiter die Tatsache, daß ein in der Maus atoxylfest gewordener Parasitenstamm dies z. B. nicht mehr in der Ratte ist.

---

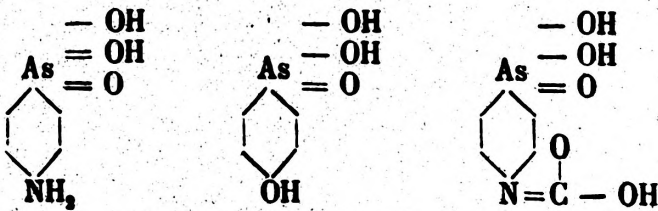
«Jedenfalls werden die Bedingungen für das Verschwinden der Parasiten aus dem Blute bei der Behandlung mit aromatischen Arsenikalien erst im Organismus geschaffen. Für die Beurteilung, worin diese Bedingungen bestehen, reichen unsere Kenntnisse der pharmakologischen Wirkungen dieser Substanzen noch nicht aus. Vor allen Dingen ist es erforderlich, die Schicksale dieser Arsenverbindungen im Organismus kennen zu lernen, namentlich festzustellen, in welchem Maße durch Oxydation und hydrolytische Spaltung aus ihnen Arsen in Form von arseniger Säure abgespalten wird.»<sup>1)</sup>

Über die Ausscheidung des Atoxyls im Pferdeharn liegen exakte chemische Untersuchungen von Nierenstein<sup>2)</sup> vor. Nach ihm tritt es im Harn sowohl in Form «freien Arsens», als auch als p-Amidophenylarsinsäure, d. h. unverändert, wie auch als p-Oxyphenylarsinsäure und Oxycarbamidophenylarsinsäure auf:

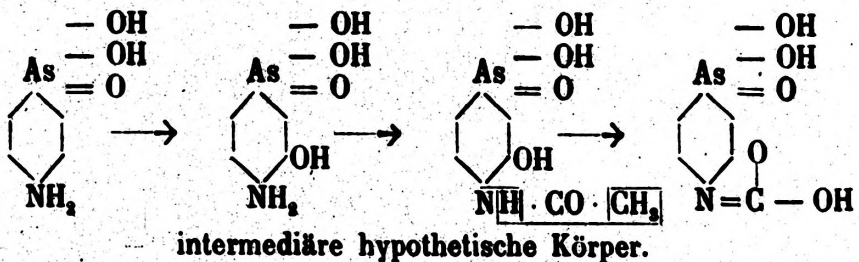
---

<sup>1)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, Leipzig 1913, S. 540.

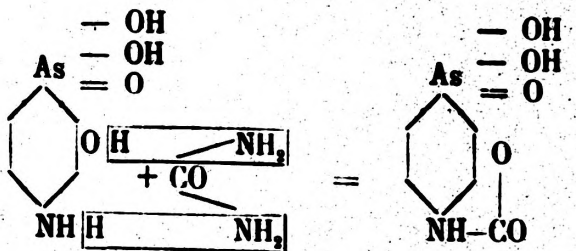
<sup>2)</sup> Nierenstein, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., Bd. 2, S. 453, 1909.



Das Auftreten des «freien Arsens» — will sagen ionisierten Arsens — und auch der Oxycarbamidophenylarsinsäure kann nach Nierenstein nur dadurch erklärt werden, daß infolge oxydativer Prozesse eine Hydroxylierung des Benzolkerns in ortho-Stellung zur Amidogruppe stattfindet und es dadurch zur Bildung von p-Amido-m-oxyphenylarsinsäure kommt. Die Oxydation ist von einer Acetylierung im Organismus begleitet, wodurch das Acetylderivat der p-Amido-m-oxyphenylarsinsäure gebildet wird. Durch eine sekundäre Oxydation des Acetylrestes und Ringschluß entsteht in letzter Linie Oxycarbamidophenylarsinsäure:



Diese Entstehungsweise der letzteren Substanz hat aber bezüglich ihrer Erklärung manches gegen sich. Denn ist es zwecks Entgiftung im Organismus einmal zur Acetylierung eines Körpers gekommen, so wird er in dieser Form, als schon genügend entgiftet, ausgeschieden. Auch würde die weitere Abspaltung von  $\text{CH}_4$ , also Methangas, ein Kuriosum darstellen, das in diesem Zusammenhang weder dem Chemiker im Laboratorium bekannt, noch im Tierkörper jemals zur Beobachtung gelangt ist. Sicherer werden wir wahrscheinlich gehen, wenn wir uns die intermediär entstanden gedachte Amidooxyphenylarsinsäure mit Harnstoff kondensiert vorstellen, aus welcher Verbindung dann Ammoniak austritt unter Bildung der Oxycarbamidophenylarsinsäure oder der isomeren Carbonyl-3-oxy-4-amidophenyl-l-arsinsäure,



ein Vorgang, der im Verhalten des Salvarsans ein gewisses Analogon findet.

### Verhalten des Salvarsans im Organismus des Menschen.

Es steht fest, daß nach Einführung von Salvarsan in den Organismus Arsen im Harn erscheint. Die Ausscheidung von Arsen im Harn kann schon nach Minuten beginnen und bis zu einem Jahre<sup>1)</sup> dauern. Maßgebend für die Dauer scheint die Art der Anwendung zu sein, ob subcutan, intramuskulär oder intravenös. Die intravenöse Applikation ist heute wohl das klassische Verfahren, daher beanspruchen die Ausscheidungsverhältnisse des Salvarsans unter diesen Umständen das meiste Interesse. So zahlreich die Arbeiten sind, die sich mit der Menge des ausgeschiedenen Arsens und der Dauer der Ausscheidung beim Menschen und Tier beschäftigen, so dürftig sind die Angaben auf Grund exakter chemischer Feststellung über die Form, in der das Salvarsan bzw. dessen Arsenkomponente im Harn erscheint. Es ergeben sich hier folgende Möglichkeiten:

1. Das Salvarsan geht unverändert in den Harn über,
2. als organische Zersetzungsprodukte,
3. als ionisiertes Arsen und zwar als
  - a) arsenige Säure,
  - b) Arsensäure.

Zum Studium dieser Frage stand der Harn der in der Rostocker Dermatologischen Universitätsklinik stationär zum ersten und zum wiederholten Male intravenös mit Alt-Salvarsan behandelten Luetiker zur Verfügung. Die Menge des ange-

<sup>1)</sup> Fischer u. Zernik, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34.

wandten Präparates schwankte zwischen 0,1 und 0,4 g bei den einzelnen Patienten. Es wurden nur die Urine vom Tag der Injektion und darauf folgenden Tage gesammelt, zusammengegossen und sofort auf dem Wasserbade eingedampft, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, daß die Reaktion durch Zusatz von etwas Natriumcarbonat neutral bzw. amphoter blieb. War bis zu einem schmierigen Rückstand eingedunstet, so wurde dieser mit wenig pulverisierter Citronensäure verrieben und mehrmals mit heißem Alkohol ausgezogen, bis der letzte Alkoholauszug fast farblos war und einen nur geringen Abdampfückstand hinterließ. Die filtrierte vereinigte Alkoholauszüge wurden beiseite gestellt und der Harnrückstand scharf getrocknet und pulverisiert. Auf diese Weise wurden innerhalb mehrerer Wochen ungefähr 128 Liter Harn verarbeitet von Patienten, die zusammen 14,8 g Salvarsan erhalten hatten.

Die alkoholischen schwach citronensauren Auszüge wurden nun bei sehr gelinder Wärme unter Vermeidung des Siedens und unter allmählichem Zusatz von schwach sodaalkalischem Wasser auf ein Volumen von 1480 ccm gebracht. Diese Flüssigkeit bildete eine tief rotbraune, etwas dickliche, nur ganz wenig Alkohol enthaltende schwach alkalische Lösung, von der 100 ccm 1 g des angewandten Salvarsans entsprachen.

Der nicht vom Alkohol aufgenommene Harnrückstand wog pulverisiert und durchgemischt 2145 g.

Bei der Ausmittelung des Arsengehaltes in der Trockensubstanz und dem wässrigen Auszug erwies sich die alte Zerstörungsmethode mit Kaliumchlorat und Salzsäure den neueren weniger zeitraubend sein sollenden Verfahren überlegen. Das als Sulfid ausgefällte Arsen wurde als Magnesiumpyroarseniat bestimmt.

Gefunden in 100 g Trockenrückstand 0,0024 g  $Mg_2As_2O_7$   
 „ „ 150 g „ 0,0031 g  $Mg_2As_2O_7$ .

Die Gesamttrockensubstanz enthält hiernach 0,026 g elementares Arsen, was 0,0823 g Salvarsan entspricht.

In der Lösung wurde gefunden

in 20 ccm: 0,0542 g  $Mg_2As_2O_7$  = 1,9363 g As im Gesamtvolumen,  
 entsprechend 6,1275 g Salvarsan.



in 25 ccm: 0,0708 g  $Mg_3As_2O_7$  = 2,0234 g As im Gesamtvolumen,  
entsprechend 6,4031 g Salvarsan.

Der Trockenrückstand enthielt gegenüber der Lösung so geringe Mengen Arsen, daß er für die weitere Verarbeitung nicht in Betracht kam.

Der Gesamtarsengehalt der Lösung wurde im Mittel zu 1,9798 g gefunden, was einer Salvarsanmenge von 6,2653 g entspricht. Gegenüber der Einführung von 14,8 g in den Organismus entspricht dies einer Ausscheidung innerhalb ungefähr zwei Tagen von 42,33%.

Bei der Berechnung des Arsengehaltes auf Salvarsan wurde dessen Arsengehalt mit 31,6% zugrunde gelegt, wie er von Gaebel<sup>1)</sup> ermittelt und von Ehrlich auch anerkannt wurde. Der von den Höchster Farbwerken ursprünglich angegebene Arsengehalt von 34% wird auf den Prospekten trotz der richtigen empirischen Formel  $C_{11}H_{11}N_2O_2As \cdot 2HCl + 2H_2O$  immer noch angeführt.

Vor Beantwortung der Frage, ob unverändertes Salvarsan im Harn nachweisbar ist, sei die Frage berührt, wie Salvarsan sich überhaupt identifizieren läßt. Die Darsteller Ehrlich und Berthelm heben die leichte Fällbarkeit sowohl der Base, als auch des salzsauren Salzes durch Schwefelsäure oder Sulfate hervor und weisen auf die Orangefärbung bzw. den orange-farbenen Niederschlag mit p-Dimethylamidobenzaldehyd hin. Eingehend hat sich Gaebel<sup>2)</sup> mit dem Nachweis des Salvarsans befaßt. Die Probe nach Marsh, Gutzeit und die biologische Prüfung mittels *penicillium brevicaulis* nach Gosio lassen einen Unterschied gegenüber mineralisiertem Arsen nicht erkennen. Dagegen erzeugt Schwefelwasserstoff keinen Niederschlag in angesäuerter Salvarsanlösung, selbst wenn man letztere kurze Zeit mit Salzsäure kocht. Auch Zinnchlorür-Salzsäure gibt nur einen gelben amorphen Niederschlag, der sich beim Erwärmen völlig klar löst, beim Erkalten aber ohne Dunkelfärbung in gelber Form sich wieder ausscheidet. Auf der leichten Oxydierbarkeit des aromatischen Komplexes basieren

<sup>1)</sup> G. O. Gaebel, Arch. d. Pharmazie, Bd. 249, S. 241, 1911.

<sup>2)</sup> Derselbe, Ebenda, Bd. 249, S. 49, 1911.

eine ganze Anzahl zwar recht empfindlicher, aber nicht besonders charakteristischer Farbenreaktionen. So erzeugt Eisenchlorid eine intensive Verfärbung von Grün in Rot, was noch in einer Verdünnung von 1 : 15 000 gut erkennbar ist. Goldchlorid erzeugt momentan eine prächtige tiefrote Farbe. Neßlers Reagens wird augenblicklich, Platinchlorid in der Kälte erst allmählich reduziert. Phosphormolybdänsäure gibt sofort eine intensive Blaufärbung, die besonders schön auftritt, wenn die Lösung zuerst alkalisch, dann salzsauer gemacht wird. In seiner Eigenschaft als primäres aromatisches Amin läßt sich das Salvarsan diazotieren und die entstandene Diazolösung mit Phenolen oder Aminen zu braunen bis roten Farbstoffen kuppeln. So entsteht mit  $\alpha$ -Naphthylamin eine schön rubin- bis violette Färbung ( $\beta$ -Naphthylamin kuppelt nicht!). Auf demselben Prinzip beruht die Farbenreaktion des diazotierten Salvarsans mit sodaalkalischem Naphthol oder Resorcin, die von Isak Abelin<sup>1)</sup> als spezifisch angegeben ist.

Überhaupt erfreuen sich diese Azofarbstoffreaktionen großer Beliebtheit beim Nachweis arsenhaltiger Anilinabkömmlinge im Harn. So ist auf Grund derartiger Reaktionen vielfach behauptet worden, daß das Atoxyl unverändert in den Harn übergehe, weil aus diesem sich ein Farbstoff bilden lasse, der dem Äußeren nach Ähnlichkeit zeige mit dem aus reinem Atoxyl darstellbaren. Daß der Harnazofarbstoff wenigstens bezüglich seines Arsengehaltes mit dem Atoxylfarbstoff übereinstimmt, ist niemals einwandfrei nachgewiesen, ja oft nicht einmal, daß der im Harn zutage tretende Farbstoff überhaupt arsenhaltig war. Ebenso unzulässig wie es ist, etwa durch den positiven Ausfall der Millonschen Reaktion auf die Gegenwart eines bestimmten Phenols zu schließen, so wenig kann der Versuch mit dem untauglichen Mittel einer höchst variationsfähigen Diazoreaktion das Vorliegen eines ganz bestimmten Stoffes in dem komplizierten Gemisch, das wir Harn nennen, dartun.

Beim Salvarsan ist Abelin auf Grund einer Diazoreaktion einem Irrtum unterlegen, indem er annimmt, daß das Salvarsan

<sup>1)</sup> Abelin, Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19 u. 29; 1912, Nr. 2; Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. 75, S. 328, 1914.

zum Teil auch als solches durch den Urin ausgeschieden wird, wenn er auch die Frage, ob nicht das Salvarsan auch in anderen Formen, z. B. in Form eines Esters oder gepaart mit Glukuronsäure den Organismus verläßt, noch offen läßt. Er schließt sich damit der Ansicht von Fritz Lesser<sup>1)</sup> an, daß das Salvarsan bei der intravenösen Reaktion offenbar zu schnell wieder ausgeschieden wird, vielleicht so schnell, daß ein Teil wieder unverändert eliminiert wird.

Nun sind jedem, der einmal Harn von Individuen nach Acetanilid- oder Phenacetindarreichung unter den Händen gehabt hat, die aus solchem diazotierten Harn durch Kuppelung mit Phenolen in alkalischer Lösung darstellbaren schönen roten Farbstoffe bekannt. Wir weisen damit nichts anderes als Amidophenole oder deren Abkömmlinge nach. Die Färbung mit Eisenchlorid kommt ebenfalls dem Amidphenolrest zu. Reaktionen mit Neßlers Reagens oder mit Phosphormolybdänsäure besagen im Harn natürlich gar nichts, da jeder normale Harn sie gibt.

Wird nun ein konzentrierter Harn, der, wie oben beschrieben, zu 0,4 % das ausgeschiedene Salvarsan enthält, mit soviel Schwefelsäure versetzt, daß der Gesamtgehalt der Flüssigkeit hieran etwa halbnormal war, bei mehrtägigem Stehen in der Kälte keinen gelben Niederschlag bildet, so ist bei der Empfindlichkeit dieser Reaktion nicht anzunehmen, daß unverändertes Salvarsan sich im Harn befindet. Als aber der Harn mit der von Ehrlich und Berthelm angegebenen alkalischen Hydrosulfidlösung unter Zusatz von Magnesiumsalz etwa zwei Stunden lang bei ungefähr 60° digeriert wurde, schieden sich winzige gelbe Flöckchen aus, die nach dem Isolieren und Auswaschen sich als beträchtlich arsenhaltig erwiesen. Offenbar lagen also Oxydationsprodukte aromatischer Art, Arsinsäuren oder Arsenoxydverbindungen vor, die durch den Reduktionsprozeß in gelbe unlösliche Arsenobenzolderivate umgewandelt waren.

Ein Teil des Harns wurde nun zunächst mit Alkali versetzt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, bis die letzte Aus-

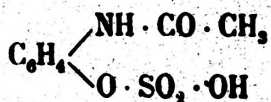
<sup>1)</sup> F. Lesser, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23.

schüttelung fast farblos war. Der Ätherrückstand verblieb nach dem Abdunsten in Form schmutzig rotbrauner Tröpfchen, deren wässrige Lösung eine prachtvolle Indophenolreaktion gab, sich mit Eisenchlorid violett und mit Chlorkalklösung grünlich färbte. Diesen Reaktionen nach zu urteilen war der Körper *p*-Amidophenol. Er ließ sich in größerer Menge gewinnen, als eine Harnportion nach dem Alkalisieren mit Wasserdämpfen destilliert wurde. Dem Destillat mit Äther entzogen, getrocknet und durch Sublimation gereinigt, zeigte er den verlangten Schmelzpunkt von 184°.

Der alkalische Harn wurde angesäuert und abermals wiederholt mit Äther extrahiert. Auch diese Fraktion war so gut wie arsenfrei. Aie Ätherauszüge wurden dann nach dem Entwässern mit geglühtem Natriumsulfat auf ein kleines Volumen gebracht und einige Zeit sich selbst überlassen. Es begann sich eine klebrige gelbe Masse abzusetzen, die aber nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Sie wurde nach dem Abgießen des Äthers mit Wasser aufgenommen unter Zusatz von Kalilauge bis zur neutralen Reaktion. Es schieden sich nach einigem Stehen gut ausgebildete etwas gelbe, tafelförmige Kryställchen aus, die sich als stickstoffhaltig erwiesen und deren Lösung durch Eisenchlorid nicht verändert wurde. Mit Chlorbaryum gab dieses Kalisalz direkt keinen Niederschlag, wohl aber nach einviertelstündigem Kochen mit Salzsäure. Jetzt färbte nach dem Neutralisieren auch Eisenchlorid und Chlorkalk schmutzig-violett, die Indophenolprobe war jedoch negativ. Hiernach handelt es sich um eine Ätherschwefelsäure des *o*-Amidophenols, dessen bei 100° getrocknetes Kaliumsalz einen Schwefelgehalt von 11,16 % aufwies:

0,3428 g Substanz gaben 0,2795 g BaSO<sub>4</sub>.

Da sich vor der Hydrolyse mit Salzsäure durch Diazotieren und Kuppeln mit  $\alpha$ -Naphthol keine Amidogruppe nachweisen ließ, nach der Hydrolyse aber wohl, so ist anzunehmen, daß die in ortho-Stellung zum Phenol (keine Indophenolbildung!) befindliche Amidogruppe noch verestert ist. Es dürfte die *o*-Acetamidophenolschwefelsäure

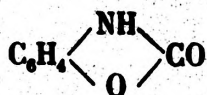


vorliegen, deren Kaliumsalz 11,90 % Schwefel verlangt.

Der von dieser Substanz abgegossene Äther hinterließ nach dem freiwilligen Verdunsten gefärbte Nadelchen, die sich wenig in kaltem Wasser und in Säuren, leichter in Alkalien lösten und sich aus heißem Wasser und heißer verdünnter Salzsäure zu farblosen bis 1 cm langen Nadeln umkrystallisieren ließen, die aber selbst bei vorsichtigem Trocknen bald verwitterten. Diese Substanz, die ebenfalls stickstoffhaltig war, schmolz bei 140°.

0,0924 g Substanz gaben 8,4 ccm N bei 24° und 755 mm = 10,06 % N.

Der Körper veränderte sich durch Eisenchlorid und Chlorkalk nicht und ließ sich auch nicht diazotieren, auch Kochen mit starker Salzsäure veränderte ihn nicht. Nachdem eine Probe mit starkem Ammoniak im zugeschmolzenen Rohr etwa zwei Stunden auf 150° erhitzt war, hatte sich die Flüssigkeit rötlich verfärbt; jetzt ließ sich darin eine diazotierbare Amidogruppe nachweisen, und Eisenchlorid und ebenso Chlorkalk verfärbten violett, die Indophenolprobe trat dagegen nicht ein: es hatte eine Abspaltung von o-Amidophenol stattgefunden und die Substanz identifizierte sich als Carbonyl-o-amidophenol (Oxycarbanil)



das bei einem Schmelzpunkt von 141—142° 10,37 % N verlangt.

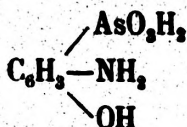
Eine neue größere Harnportion wurde nun weiter mit Weinsäure stark angesäuert und mit Essigäther bis zur Erschöpfung extrahiert. Dieser mittels geblühtem Natriumsulfat entwässerte Auszug wurde nach dem Abdampfen zur Trockne mit heißem Wasser aufgenommen, das einen großen Teil der Schmierer als roten Rückstand zurückließ und selbst nur mehr wenig gefärbt war. Dieser wässrige Auszug, der sehr stark arsenhaltig war, konnte durch Ausschütteln mit Äther noch weiter entfärbt werden, ohne daß merkbare Mengen von Arsen in den Äther übergingen. Dann wurde er mit Natronlauge etwas überalkalisiert und nun stundenlang in der Siedehitze,

anfangs unter Ersatz des verdunstenden Wassers, Kohlensäure eingeleitet, schließlich bis auf wenige Kubikzentimeter eingedunstet und, noch mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt, langsam der Krystallisation überlassen. Es schieden sich innerhalb mehrerer Tage reichliche Mengen etwas dunkel verfärbte gedrungene prismatische Nadeln ab.

Diese Substanz war eine aromatische Arsinsäure. Sie löste sich leicht in Alkalien und Säuren, ebenso in heißem Wasser und in Alkohol. Mit Magnesiamischung trübte sich die wässrige Lösung erst beim Kochen, desgleichen mit Calciumchlorid. Sie enthielt Stickstoff in Form einer diazotierbaren Amidogruppe und wurde in alkalischer Lösung durch Chlorkalk dunkelgrün, und in salzsaurer Lösung durch Kaliumbichromat tief rot gefärbt. Eisenchlorid veränderte nicht.

0,1800 g Substanz gaben	0,1172 g $Mg_3As_2O_7$
0,1326 „ „ „	7,4 ccm N bei 18° und 751 mm.
Gefunden: 31,45 % As	Berechnet: 32,19 % As
6,07 % N	6,01 % N.

Hiernach lag eine Oxy-amido-phenylarsinsäure,  $C_6H_5O_4NAS$ , vor:



Die Mutterlauge von dieser Substanz war noch stark arsenhaltig. Sie wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Innerhalb von 2 Tagen waren schön weiße atlasglänzende Nadelchen ausgefallen, die aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurden. Sie waren stickstofffrei, gaben eine sehr starke Millonsche Reaktion und beim Kochen mit Magnesiamischung eine weiße Trübung. Nach der Zugabe von Bromwasser schied sich ein gelber krystalliner Niederschlag (Tribromphenol?) ab, während das Filtrat jetzt nach Zugabe von Magnesiamischung schon in der Kälte eine weiße Ausfällung zeigte. Es hatte also durch die Behandlung mit Bromwasser eine Aufspaltung der Substanz zu Arsensäure und einem Phenol stattgefunden. Zur Analyse

wurde das krystallwasserhaltige Natriumsalz bei 100° getrocknet, wodurch es sein Krystallwasser verlor.

0,1703 g Substanz gaben 0,1092 g  $Mg_2As_2O_7$ ,

0,2112 „ „ „ 0,2332 „  $CO_2$ .<sup>1)</sup>

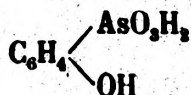
Gefunden: 30,16% C

Berechnet für  $C_6H_6O_4AsNa$ : 30,00% C

30,95% As

31,25% As.

Hiernach handelt es sich um Oxyphenylarsinsäure.



Zur Beantwortung der Frage, ob im Salvarsanharn Arsen in ionisierter Form nachweisbar sei, wurden 100 ccm des konzentrierten Harns schwach alkalisiert und während dreier Tage gegen Wasser dialysiert. Während dieser Zeit wurde das Außenwasser viermal erneuert und nach Abbruch der Dialyse durch Abdampfen auf ein Volumen von 100 ccm gebracht. Dieses Dialysat wurde in 2 Teile geteilt. Der erste Teil (A) wurde direkt mit Magnesiamischung versetzt, der zweite Teil (B) erst mit einigen Tropfen 30%igem Wasserstoffsperoxyd oxydiert und dann mit Magnesiamixtur ausgefällt. In diesen beiden Niederschlägen wurde zur Trennung von Verunreinigungen, besonders Phosphaten, das Arsen in die Sulfide übergeführt und letztere wieder in arsensaure Ammoniakmagnesia zurückverwandelt. So wurden gefunden in

Teil A. 0,0223 g  $Mg_2As_2O_7$ ,

„ B. 0,0384 „  $Mg_2As_2O_7$ .

In Teil A ließ sich im Filtrat der Magnesiafällung mittels Schwefelwasserstoff leicht noch weiter Arsen nachweisen; in Teil B, in dem alles Arsen durch Oxydation in Arsensäure übergeführt war, konnte nach der Zerstörung des überschüssigen Wasserstoffsperoxyds mittels Oxalsäure durch stundenlanges Einleiten von Schwefelwasserstoff nur noch ein Hauch von gelbem Sulfid wahrgenommen werden.

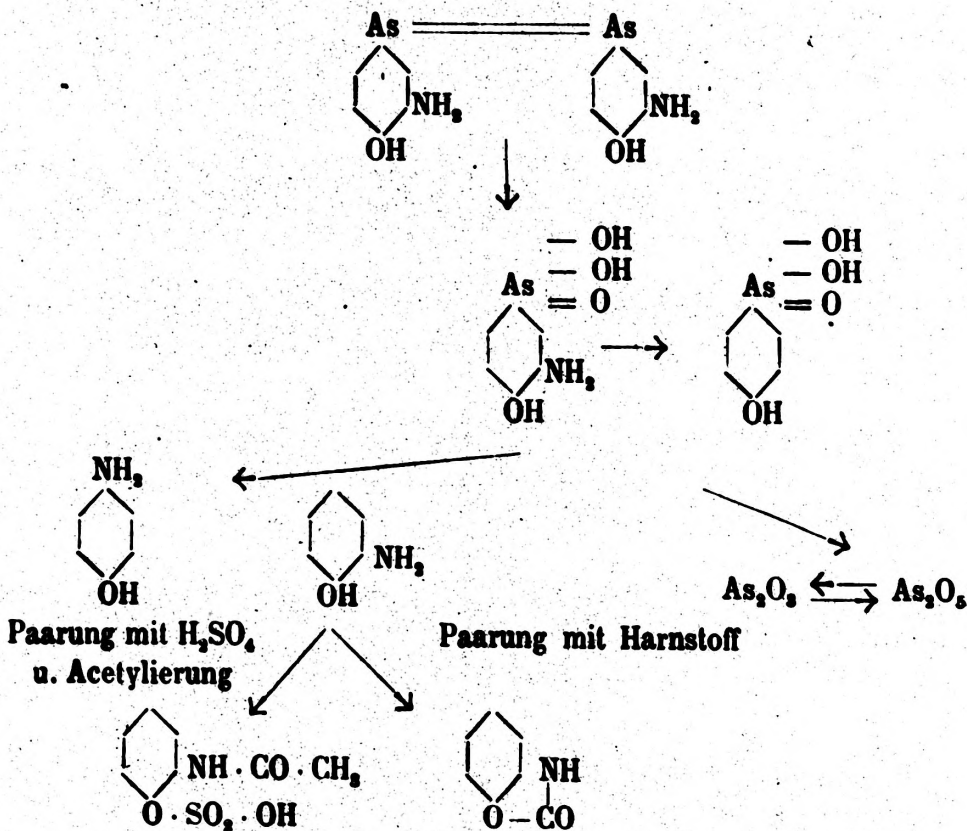
Nach diesen Feststellungen, die nur übrigens auf orientierende Werte Anspruch machen, verhält sich die Menge des als anorganisch fünfwertig ausgeschiedenen Arsens zu der Menge in dreiwertiger Form ungefähr wie 3:2. Im Gesamtharn wurde

<sup>1)</sup>  $H_2O$ -Bestimmung ging verloren.

so die Gesamtmenge des ionisierten Arsens zu rund  $\frac{1}{4}$  des überhaupt ausgeschiedenen ermittelt.

Besonders italienische Autoren<sup>1)</sup> haben sich mit der Frage der Ausscheidung des Salvarsans in anorganischer Form befaßt. Nach Valenti wird Salvarsan größtenteils ionisiert, nach Usuelli ebenfalls hauptsächlich in anorganischer, daneben aber auch in organischer Form, und nach Saccone in den ersten Tagen fast nur als organisches, in der Folge dann nur als anorganisches Arsen ausgeschieden.

Nach vorstehender Untersuchung wird also nach intra-venöser Einbringung von Salvarsan in den menschlichen, syphilitisch infizierten Organismus im Harn der beiden ersten Tage kein unverändertes Salvarsan ausgeschieden, sondern es erfolgt eine Aufspaltung des Moleküls:

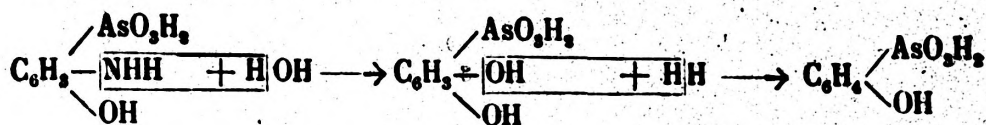


Bei dieser Aufspaltung spielen Oxydations- und auch Reduktionsvorgänge die Hauptrolle. Die Sprengung des Arseno-

<sup>1)</sup> A. Saccone, *La Riforma Med.* 1912, Nr. 12, S. 419. — A. Valenti, *Arch. Farmacol. speriment.*, Bd. 13, S. 165, 1912. — P. Usuelli, *Giorn. Ital. Malatt. Vener.*, Bd. 53, Nr. 2, 1913.

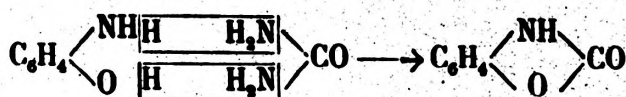


benzolkörs ist ein rein oxydativer Prozeß, während die Desamidierung der Oxyamidophenylarsinsäure zur Oxyphenylarsinsäure als eine Hydratation, verbunden mit Reduktion, aufgefaßt werden muß:

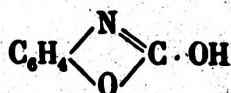


Durch eine Art Hydrolyse werden die Arsinsäuren in ihre aromatischen arsenfreien Komponenten und in Arsensäure gespalten. Letztere wird zu arseniger Säure reduziert und diese wiederum zu Arsensäure oxydiert, so daß zwischen beiden Oxydationsstufen ein gewisser Gleichgewichtszustand herrscht. Der aromatische Komplex, das o-Amidophenol, erleidet zu einem kleinen Teil eine merkwürdige stellungsisomere Umlagerung zu dem recht giftigen p-Amidophenol, während das weit weniger wirksame o-Amidophenol in bekannter Weise <sup>1)</sup> wie andere Anilinderivate vor der Eliminierung aus dem Körper erst gepaart wird.

Das Carbonyl-o-Amidophenol können wir als Paarungsprodukt des o-Amidophenols mit Harnstoff auffassen,



zumal es sich aus diesen beiden Substanzen durch Kondensation leicht erhalten läßt <sup>2)</sup> und wir ziehen deshalb obige Schreibweise und Benennung dem Ausdruck



o-Oxycarbanil vor.

Diese Substanz ließ sich wegen ihres guten Krystallisationsvermögens durch Wägung leicht quantitativ bestimmen. So wurde davon in der Gesamtmenge Harn etwas über 3 g Rohprodukt bestimmt.

<sup>1)</sup> M. Jaffé und P. Hilbert, Diese Zeitschr., Bd. 12, S. 295, 1888. — K. A. H. Mörner, Ebenda, Bd. 13, S. 12, 1889. — E. Sieburg, Ebenda, Bd. 92, S. 331, 1914.

<sup>2)</sup> Sandmeyer, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 19, S. 2656.

Schon die Menge des in dieser Form ausgeschiedenen Amidophenols, mit Außerachtlassung des freien und mit Schwefelsäure gepaarten, ist bei weitem nicht der Menge an anorganischem Arsen proportional, letztere ist viel kleiner. Wir müssen hieraus schließen, daß das Salvarsanmolekül zwar sofort nach seiner Einführung in den Organismus im Sinne des obigen Schemas gespalten wird, daß aber nur die rein aromatische Amidophenolkomponente in den ersten Stunden nahezu quantitativ ausgeschieden wird, während beträchtliche Mengen Arsen, sogar der größere Teil, in irgend einer Form im Organismus verbleiben. Es wurden ja nur etwas über 40% Arsen des Salvarsans in den ersten beiden Tagen ausgeschieden! Möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß das im Körper zurückgehaltene Arsen anorganisches ist. Daß hierfür die Leber die Hauptablagerungsstätte bildet, ist durch zahllose Analysen sichergestellt. Man mag auch an die Existenz von Arsenlecithinen denken,<sup>1)</sup> in denen der Phosphor der Glycerinphosphorsäurekomponente durch Arsen ersetzt ist. Oder man mag mit Gautier<sup>2)</sup> nach seinen Versuchen über das « normale Arsen » des Organismus einen teilweisen Ersatz des Phosphors in anderen Körpergeweben, in den Nucleinsubstanzen, annehmen und von Arsennucleiden reden. Oder man mag die weit einfachere und näher liegende Anschauung sich zu eigen machen, daß es sich bei der Bindung des Arsens im Körpergewebe, wie bei vielen kolloidalen Stoffen, um eine einfache mechanische im Ostwaldschen Sinne handelt. Genug, an einer langdauernden Ausscheidung von anorganischem Arsen ist nicht zu zweifeln. Nach Saccone (l. c.) fällt in den ersten Tagen nach der Verabreichung von Salvarsan neben den Reaktionen auf Arsen im Harn auch die Indophenolreaktion positiv aus, während in der Folge die Indophenolreaktion ausbleibt und nur die auf Arsen positiv sind. Ganz ähnliches gilt nach

<sup>1)</sup> Caillot de Poncey und Livon, Journ. de pharm. et de Chim., Bd. 30, S. 344, 1879.

<sup>2)</sup> Armand-Gautier, Compt. rend. de l'ac. d. sc., Bd. 129, S. 929, 1902.

Frenkel-Heiden und Navassart<sup>1)</sup> für die Ehrlichsche Diazoreaktion. Auch Abelin (l. c.) stellte fest, daß sich die Darstellung eines anderen Azofarbstoffs nur in sehr beschränkter Stundenzahl nach der Injektion aus dem Harn ermöglichen läßt.

### Ausscheidung der Arsenobenzoessäure beim Kalbe.

Einem etwa  $\frac{1}{2}$  jährigem Kalbe von 65 kg Gewicht wurden mehrmals in Zeitabständen von ungefähr einer Woche 1,0 bis 1,5 g Arsenobenzoessäure in 100 ccm Wasser neutralisiert gelöst subcutan beigebracht. Im ganzen wurde so 8,4 g Substanz dem Organismus einverleibt. Das Tier blieb während der Zeit im Zwangskäfig. Die Nahrungsaufnahme nahm erheblich ab und die Harnmenge sank von normalerweise 10 bis 12 Liter auf 2 bis 4 Liter täglich. Dabei war der Harn hochgestellt, bis zu 1,050 spezifisches Gewicht, und enthielt 1 bis 3 pro mille Eiweiß nach Ebbach. Etwa 48 Stunden nach den Injektionen war die Albuminurie meist abgeklungen, das Tier erholte sich rasch wieder und zeigte normale Freßlust und gleich große Harnabsonderung wie früher.

Es zeigte sich nun, daß in den ersten beiden Tagen nach Beibringung des Giftes rund 45% bis 65% des eingeführten Arsens ausgeschieden wurden, während bei zwei Arsenbestimmungen verschiedener Versuchsperioden im Gesamtharn vom dritten und vierten Versuchstage nur mehr noch 2,9% und 1,9% wiedergefunden wurden. Es gelangte deswegen nur der Harn der ersten beiden Versuchstage zur Verarbeitung.

Die Harnportionen wurden jedesmal ganz frisch verarbeitet, um bakterielle Zersetzung möglichst auszuschließen. Durch Essigsäurezusatz wurden sie neutralisiert, bei mäßiger Wärme einige Zeit auf dem Wasserbade gehalten und vom Eiweiß befreit, dann zur Trockne verdunstet und mit starkem, warmen Alkohol mehrmals bis zur Erschöpfung aufgenommen. Diese alkoholischen Extrakte, die schon beim Erkalten eine Menge Salze ausfallen ließen, wurden zum Sirup verdampft und der Rückstand mit soviel Wasser aufgenommen, als

<sup>1)</sup> Frenkel-Heiden und Navassart, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 13, S. 531, 1913.

gerade zur Lösung notwendig war. Diese konzentrierte klare Lösung schied auf Salzsäurezusatz einen dicken schmutzigen Krystallbrei aus, der nach längerem Absitzenlassen im Eisschrank abfiltriert und ausgewaschen wurde und sich bei der Marshschen Probe als stark arsenhaltig erwies.

Dieser getrocknete Niederschlag, der u. a. große Mengen von Hippursäure und Harnsäure enthielt, wurde nun nacheinander mit Ligroin, Äther und Essigäther ausgekocht, die daraus aber keine größeren Quantitäten arsenhaltiger Substanzen lösten. Erst warmer absoluter Alkohol nahm die arsenhaltige Komponente völlig auf unter Rücklassung von nur noch Spuren arsenhaltiger Produkte.

Die alkoholische Lösung wurde nach Entfernung der letzten Reste Farbstoff mit einigen Körnchen Knochenkohle der spontanen Verdunstung überlassen. Der weiße Rückstand löste sich schwer in kaltem Wasser, gut in heißem, ohne aber daraus zu krystallisieren. Die Darstellung einer reichlichen Menge schön weißer winziger Nadelchen gelang erst beim Lösen in wenig heißer Salzsäure und mehrtägigem Aufheben in der Kochkiste.

Die Substanz löste sich, wie erwähnt, schwer in kaltem, gut in warmem Wasser, auch in Äthyl- und Methylalkohol, dagegen nicht in Fettlösungsmitteln. Einen Schmelzpunkt zeigte sie nicht; ferner war sie stickstofffrei. Mit Calciumchlorid oder mit Magnesiamischung trübte sich die wässrige Lösung erst beim Kochen.

0,1123 g Substanz gaben nach Carius	0,0690 g $Mg_3As_2O_7$ ,
0,1908 „ „ „ „	0,1185 „ $Mg_3As_2O_7$ ,
0,1420 „ „ „ „	0,1769 g $CO_2$ u. 0,0384 g $H_2O$

Gefunden:

Berechnet für  $C_7H_7AsO_5$ :

As 29,67 und 29,98 %	30,49 %
C 34,49 %	34,15 %
H 3,03 %	2,85 %

Es wurde ferner das Silbersalz der Verbindung dargestellt, in dem etwas Substanz mit  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge neutralisiert und mit sehr verdünnter Silbernitratlösung gefällt wurde. Der weiße amorphe Niederschlag wurde nach dem Auswaschen mit Wasser und Alkohol bei niedriger Temperatur im Vakuum getrocknet.

0,1422 g Substanz gaben 0,1002 g AgCl.  
 Gefunden: 54,14 % Ag      Berechnet: 57,14 % Ag  
 für  $C_6H_4 \begin{cases} AsO_3Ag_2 \\ COOAg \end{cases}$

Hiernach charakterisiert sich die gesuchte Arsenverbindung als eine Benzarsinsäure,  $C_6H_4 \begin{cases} AsO_3H_2 \\ COOH \end{cases}$ , und zwar nach ihrem physikalischen Verhalten — die ortho- und meta-Säure ist auch in kaltem Wasser sehr leicht löslich — als p-Benzarsinsäure.

Die Mutterlaugen von der die Benzarsinsäure enthaltenden Fällung erwiesen sich als noch sehr beträchtlich arsenhaltig, ohne daß es gelang, hieraus noch mehr von der schwer wasserlöslichen Benzarsinsäure zu gewinnen. Sie mußten aber dennoch aromatische Arsinsäuren enthalten; denn nach dem Übersättigen einer Probe mit Magnesiamixtur, Absitzenlassen des hierdurch entstandenen Niederschlags und Kochen der überstehenden klaren Flüssigkeit entstand nochmals eine Trübung. Die stark salzsauren Mutterlaugen wurden nun mit einem großen Überschuß von Natriumacetat versetzt und mit Essigäther extrahiert. Dieser nimmt die Arsinsäure zwar langsam, aber fast völlig auf, die beim Abdunsten in Form eines schlecht krystallisierenden gefärbten Sirups hinterbleibt. Beim Aufnehmen in absolutem Alkohol, Entfärben mit Tierkohle und Einrühren in durch eine Kältemischung gekühlten wasserfreien Äther schieden sich schließlich nach längerem Stehen prismatische stumpfe Nadeln aus, die ziemlich hygroskopisch sind. Sie stellten die gesuchte Arsinsäure dar, die sich spielend in kaltem Wasser löste, ebenfalls in verdünnter kalter Salzsäure, Bicarbonatlösung unter Aufbrausen zersetzte, desgleichen auch in Alkohol, nicht aber in Äther und Benzol löslich war. Sie war ferner stickstoffhaltig.

0,2308 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 10,7 ccm  $\frac{n}{10}$ -H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 4,55 % N.

0,2200 g Substanz gaben 0,1112 g Mg<sub>2</sub>As<sub>2</sub>O<sub>7</sub> = 24,40 % As.

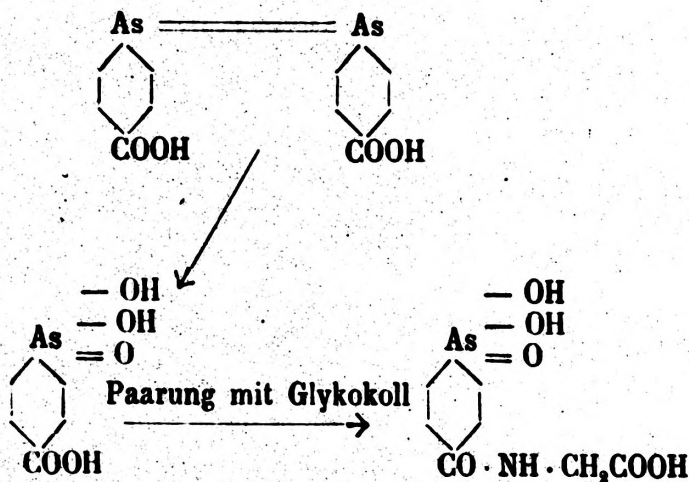
Der Stickstoff gehörte einem Aminosäurerest an; denn nach Hydrolyse mit n-Natronlauge und Neutralisieren mit n-Salzsäure trat eine prachtvolle Ninhydrinreaktion ein, und

zwar wurde als Aminosäurepaarling Glykokoll ermittelt. Es ließ sich durch Einwirkenlassen von  $\beta$ -Naphthalinsulfochlorid auf die alkalische Hydrolyisierungsflüssigkeit in bekannter Weise das  $\beta$ -Naphthalinsulfoglykokoll in langen spitzen Blättern mit dem Schmelzpunkt  $154-155^\circ$  darstellen. Es lag also ein Arsinsäurebenzoylglykokoll oder eine Hippurarsinsäure,  $C_9H_{10}O_6AsN$  vor.

Berechnet: 24,75% As  
4,62% N

Gefunden: 24,40% As  
4,55% N.

Wir haben es hiernach mit folgendem Vorgang im Tierkörper zu tun:



Ein sonderbarer Nebenfund muß hier angeführt werden, der anfangs nicht gedeutet werden konnte. Es traten nämlich parallel mit der Arsenausscheidung im Kalbsharn freie Benzoesäure und freie Glukuronsäure auf. Bei Vorversuchen, Arsenverbindungen aus dem konzentrierten Harn durch einfache Ätherausschüttelung zu isolieren, hinterblieben als Ätherrückstand ganz kolossale Mengen direkt reiner weißer Benzoesäure vom Schmelzpunkt  $121^\circ$ . Natürlich wurde zunächst daran gedacht, daß sie durch Zersetzungen, etwa der Hippur-säure, entstanden sei, und die Versuche mit allen Kautelen bei ganz frischen Arsenharnen ohne jede Anwendung von Wärme wiederholt. (Erst Ausschütteln des Harnes mit Chloroform, Entziehen der Benzoesäure mit alkalischem Wasser und weiter saures Ausäthern.) So wurde in drei Stichproben mit jedesmal 100 ccm frischen Harns während dreier verschiedener

Versuchsperioden von 0,36 bis 0,51 g freier Benzoesäure gefunden. Nimmt man in den ersten beiden Tagen auf der Höhe der Vergiftung nur eine Harnmenge von täglich drei Liter an, so bedeutet das während dieser Zeit eine Benzoesäureausfuhr von rund 25 g! Selbstverständlich wurde durch Kontrollen außerhalb der Versuchsperioden festgestellt, daß sich aus dem normalen Kalbsharn in der angegebenen Weise nur unwägbare Spuren Benzoesäure isolieren ließen.

Weiter gab der genuine Harn ziemlich starke Reduktionsproben, ohne jedoch trotz Rechtsdrehung auch nur eine Spur zu vergären. Mit Alkohol-Äther wurde die reduzierende Substanz ausgeschüttelt und der Verdunstungsrückstand im Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Barythydrat ausgefällt. Das Barytsalz wurde durch Schwefelsäure in wässriger Suspension zerlegt und die vom Baryumsulfat abfiltrierte kaum mehr gefärbte Lösung im Vakuum eingeeengt. Zur Krystallisation konnte sie nicht gebracht werden, sie hinterblieb auch nach wochenlangem Aufbewahren im Exsikkator stets als zerfließlicher Sirup von ungemein starker Reduktionskraft beim geringsten Erwärmen. Auch das Neubergsche p-Bromphenylhydrazon konnte nicht auf den verlangten Schmelzpunkt von 236° gebracht werden, es zeigte aber in Pyridinalkohol die charakteristische starke Linksdrehung.

Wenn sich nun auch das Auftreten der freien Benzoesäure leichter erklärt, nämlich als Benzoesäure entstanden aus der Chinasäure der Nahrung und der Hippursäuresynthese entgangen, so ist doch die Existenz von freier Glukuronsäure als Stoffwechselprodukt ein absolutes Novum und Paradoxon. Wenn wir sie auch als Entgiftungsprodukt in gepaarter Form mit Phenolen und Alkoholen fast ständig antreffen, so scheint doch die normale Verbrennung der Glukose im Tierkörper gar nicht via Glukonsäure—Glukuronsäure zu verlaufen. Die alte, zuerst von Sundwik und dann von Emil Fischer ausgesprochene Theorie, daß zuerst die Bindung des Paarlings an Glukose unter Fixierung der Aldehydgruppe erfolge, und daß dann in dem gebildeten Glukosid Oxydation der endständigen  $\text{CH}_2\text{OH}$  zur  $\text{COOH}$ -Gruppe stattfindet, hat durch neuere

Untersuchungen eine gewisse Stütze gefunden, indem es Hämäläinen<sup>1)</sup> «wahrscheinlich gelungen ist, das Zwischenprodukt der Glukuronsäurepaarung, nämlich das hypothetische Glukosid», zu fassen. Ob nun das Auftreten der freien Glukuronsäure im Sinne der Theorie der unvollkommenen Zuckeroxydation<sup>2)</sup> erklärt werden kann, die hier speziell, gemäß den Schlußerörterungen über die Wirkungsweise der Arsenikalien, am ehesten Platz greifen könnte, muß dahin gestellt bleiben bis zum Abschluß gewisser Versuche am Kalbe, aus denen hervorgeht, daß der Glukuronsäurestoffwechsel hier doch anders liegt, wie beim Menschen, Hund oder Kaninchen.

Vorläufig wollen wir in dem Auftreten von Benzoesäure und Glukuronsäure ganz allgemein eine Störung von Paarungsvorgängen erblicken. Wir können dies um so eher, als offenbar der Organismus die Tendenz hat, die Arsenobenzoesäure via Benzarsinsäure mit Glykokoll zu Hippurarsinsäure zu paaren. Die gefundene Benzarsinsäure muß als der Paarung entgangen angesehen werden. Denn Schröter,<sup>3)</sup> der Kaninchen Benzarsinsäure beibrachte, fand am ersten Tage nach der Einverleibung von Benzarsinsäure, während am zweiten und dritten Tag der Urin noch anderweitig arsenhaltig sich erwies, im Urin eine Säure, die in analoger Weise wie Hippursäure gewonnen werden konnte, in Essigäther und Äther löslich, in Petroläther unlöslich war und aus langsam verdunstendem Äther sich in Krystallen ausschied und arsenhaltig war. Sie wurde aus Lösungen ihrer Natronverbindung durch Salzsäure nicht ausgefällt. Wegen der geringen Menge gelang es nicht, sie soweit zu reinigen, daß eine Arsenbestimmung oder eine Elementaranalyse hätte vorgenommen werden können. Benzarsinsäure konnte im Harn nicht aufgefunden werden. Diese Substanz ist sicherlich Hippurarsinsäure gewesen, denn die

<sup>1)</sup> J. Hämäläinen, Skandinav. Arch. f. Physiol., Bd. 30, S. 196, 1913.

<sup>2)</sup> J. Wohlgemuth, Verh. d. Kongr. f. innere Med., Berlin 1904; P. Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 27 u. 28; Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 16 und 17.

<sup>3)</sup> H. Schröter, Über die Giftwirkungen der Benzarsinsäure usw. Inaug. Dissert. Erlangen 1881.



von Schröter beschriebenen Eigenschaften stimmen mit der aus dem Kalbsharn gewonnenen überein.

### Ausscheidung der 3-Amido-arsenobenzoessäure beim Kalbe.

Zu diesen Versuchen wurde dasselbe Kalb benutzt wie zu den mit Arsenobenzoessäure. Das Tier war inzwischen ein halbes Jahr älter geworden und wog gegen 125 kg. Es erhielt innerhalb 15 Tagen insgesamt 5,9 g in Dosen von 2,6 g, 2,0 g und 1,3 g in 2%iger neutraler Lösung unter die Haut. Auch hier sank die tägliche Harnmenge sehr erheblich, auf 2½ bis 4 Liter, im Harn selbst konnten während der Versuchsperiode Eiweiß und reduzierende Substanzen niemals nachgewiesen werden. Das Wohlbefinden des Tieres schien nicht beeinträchtigt, nur traten kurz nach den Einspritzungen an den Injektionsstellen jedesmal etwa kindskopfgröße Ödeme auf, die binnen kurzem wieder verschwanden.

Es zeigte sich, daß nur der Harn, der übrigens nicht ganz quantitativ aufgefangen werden konnte, der ersten dreimal 24 Stunden nach den Injektionen große Mengen von Arsen mit sich führte. Mit dem vierten Tage, mit dem die Harnflut stärker wurde, sank der Arsengehalt rapide. Es wurde deshalb nur der Harn der ersten drei Tage jeder Versuchsperiode verarbeitet, indem er ohne jede Einengung mit reichlich konzentrierter Salzsäure versetzt in der Kälte ein bis zwei Tage sich selbst überlassen wurde. Der dabei sich absetzende Kristallbrei enthielt die Hauptmenge des ausgeschiedenen Arsens, nach dem Ausfall der Marshschen Probe schätzungsweise fünfmal mehr, als in den Mutterlaugen zurückblieb. Die festen Massen wurden dann unter Zusatz von etwas Tierkohle aus wenig verdünnter Salzsäure umkristallisiert und getrocknet. Dieser Trockenrückstand ließ sich dann durch aufeinander folgendes Erschöpfen im Soxhletischen Extraktionsapparat mit Ligroin, wasserfreiem Äther, Essigäther und absolutem Alkohol in vier verschiedene Fraktionen zerlegen.

Ligroin löste nur sehr wenig, hauptsächlich Schmierer, die nur einen Hauch Arsen enthielten. Die drei nächsten

Fraktionen stellten sich nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser als farblose Krystallgemische dar. Die letzte Fraktion, der Alkoholextrakt, war bei weitem am arsenreichsten.

In sehr wenig Ammoniak gelöst und mit Magnesiamixtur gekocht ließ sich das Magnesiumsalz einer Arsinsäure isolieren, aus dem durch Auflösen in heißer verdünnter Salzsäure und mehrmaligem Umkrystallisieren die freie Arsinsäure in weißen lanzettförmigen Nadelchen von insgesamt 1,2 g gewonnen wurde.

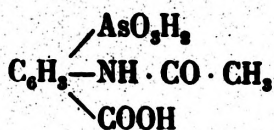
Die reine Säure, die Kongofarbstoff bläute, zersetzte sich oberhalb 250° ohne zu schmelzen und löste sich gut in Alkohol, Aceton und Eisessig, unlöslich war sie in Äther und Chloroform, sehr wenig löslich in Essigäther. In kochendem Wasser löst sie sich ebenfalls, fällt aber bei längerem Stehen in der Kälte wieder aus.

Die Arsinsäure erwies sich als stickstoffhaltig, kuppelte aber nach dem Diazotieren nicht. Bei längerem Erhitzen mit verdünnter Mineralsäure verharzte sie allmählich. Mit sehr verdünnter Natronlauge etwa 2 Stunden im siedenden Wasserbad gehalten, färbte sie sich dunkel, kuppelte jetzt aber leicht zu braunroten Farbstoffen. Der Stickstoff liegt hiernach in Form einer akylierten Amidogruppe vor.

0,2193 g Substanz gaben 0,1100 g  $Mg_3As_2O_7$ ,  
0,1422 „ „ „ 6,0 ccm N bei 16° und 748 mm.

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_{10}O_6NAs$ :
24,22% As	24,75% As
4,82% N	4,62% N.

Die Säure stellt sich dar als eine Acetamido-benzarsinsäure, und zwar gemäß ihrer Muttersubstanz als die 3-Acetamido-p-benzarsinsäure



von der 2 Isomere als Acetantranilarsinsäure und 3-Acetamido-o-benzarsinsäure bereits beschrieben sind.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> R. Kahn und L. Benda, Ber. d. Dtsch. chem. Ges., Bd. 41, S. 3861 und 3864, 1908.

Am 16. Tage nach der letzten Injektion wurde eine Tagesmenge — etwa 8 Liter — Harn desselben Tieres eingedunstet, der eingeengte Harn dialysiert, und das Dialysat wie auf S. 91 angegeben auf anorganisches Arsen hin geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß auch hier sehr deutliche Mengen sowohl fünf- als auch dreiwertigen Arsens noch vorhanden waren.

Bemerkenswert ist, wie hier der entgiftende Einfluß, den der Eintritt der Amidogruppe in das Molekül der Arsenobenzoesäure bzw. Benzarsinsäure ausübt, in Erscheinung tritt. Während in der Benzarsinsäure die Carboxylgruppe erst mit Glykokoll verestert werden muß, um ausgeschieden werden zu können, genügt in der Amidobenzarsinsäure der Einfluß der benachbarten Amidogruppe, die durch Acetylierung im Körper vor Veränderungen geschützt wird, um die Substanz harnfähig erscheinen zu lassen.

### Schlußerörterungen.

Wie an verschiedenen Beispielen gezeigt, tritt in jedem Falle im Tierkörper bei den Arsenverbindungen die Sprengung der «toxophoren» — As = As-Bindung ein. Durch diesen rein oxydativen Vorgang bezweckt der Organismus für sich sicherlich nur eine Entgiftung und gleichzeitige Überführung in eine leichter in Wasser und weniger in anderen Medien lösliche Form. Tatsächlich sind ja nun die entstehenden Arsinsäuren um ein vielfaches ungiftiger, wie ihre niederen Oxydationsstufen, und auch ihr Löslichkeitsverhältnis: Wasser/Fettlösungsmittel bewegt sich von weit über 1 bis  $\infty$ . Wenn auch zu dem Vorgang der — As = As-Spaltung Sauerstoff benötigt wird, der den Stoffwechselprozessen entzogen werden muß, so spielt diese geringe Menge im Haushalt des Organismus wohl kaum eine große Rolle. Wir dürfen sogar annehmen, daß das in Form von organischen Arsinsäuren ausgeschiedene Arsen für die eigentliche Wirkung verloren geht. Weiter aber treffen wir anorganisches Arsen als Ausscheidungsprodukt und zwar in beiden Formen, sowohl als arsenige Säure, wie auch als Arsensäure.

Hier mögen die klassischen Untersuchungen von Binz und Schulz<sup>1)</sup> rekapituliert werden, die zeigen, daß innerhalb und außerhalb des Organismus durch protoplasmatische Gewebe aus  $\text{As}_2\text{O}_3$ ,  $\text{As}_2\text{O}_5$  entsteht und umgekehrt aus  $\text{As}_2\text{O}_5$ ,  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Während die Oxydation der arsenigen Säure hauptsächlich in den drüsigen Organen, wie Dünndarmschleimhaut, in der Milz und Leber vor sich geht, wird die Reduktion der Arsensäure vornehmlich durch totes Gewebe, sowie durch Leber und Blut, vollzogen. Beide Prozesse verlaufen gleichzeitig nebeneinander, wie dies z. B. in ausgesprochener Weise in der Leber der Fall ist, während meist einer der beiden Vorgänge überwiegt. So besitzt das Blut nur die stark ausgeprägt reduzierende Wirkung auf  $\text{As}_2\text{O}_5$ , während der oxydierende Einfluß  $\text{As}_2\text{O}_3$  gegenüber fast gleich Null ist. Nach Binz und Schulz bedingt nun «die Umwandlung beider Säuren in einander innerhalb der sie vollziehenden Eiweißmoleküle heftiges Hin- und Herschwingen von Sauerstoffatomen. Dieses ist, je nach der vorhandenen Menge der Atome, die Ursache der giftigen oder therapeutischen Wirkung des Arsens.»

Da der Ausdruck des «heftigen Hin- und Herschwingens von Sauerstoffatomen im Protoplasmamolekül» leicht zu grob sinnliche Vorstellungen auslösen kann, sind wir geneigt, ihn etwas unbestimmter zu fassen und bei Änderungen im Sauerstoffbudget der Zelle von einer katalytischen Wirkung zu reden. Ob hier etwa der Sauerstoff durch das Arsen «abgelenkt» wird und Oxydations- oder Reduktionsvorgänge am unrechten Ort zur unrechten Zeit hervorruft, ist natürlich eine offene Frage. «Im Sauerstoffwechsel liegt der locus minoris resistentiae der lebendigen Substanz aller aeroben Organismen.»<sup>2)</sup>

Irgend eine eigenartige, den aromatischen Arsenkörpern als komplexe Arsenverbindung zukommende Wirkung ist nicht erwiesen. Die Wirkung ist sicherlich in dem beim

<sup>1)</sup> C. Binz und Schulz, Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. 11, S. 200, 1879. — H. Schulz, Ebenda, Bd. 13, S. 256, 1881. — C. Binz u. H. Schulz, Ebenda, Bd. 14, S. 345, 1881. — H. Schulz, C. Binz, Ebenda, Bd. 38, S. 259, 1897. — C. Binz und C. Laar, Ebenda, Bd. 41, S. 179, 1899.

<sup>2)</sup> M. Verworn, Narkose, Jena 1912.

Abbau restierenden Faktor  $\text{As}_2\text{O}_3 \rightleftharpoons \text{As}_2\text{O}_5$  zu suchen. Die von H. H. Meyer und Gottlieb für das ionisierte Arsen aufgeworfene und offen gelassene Frage, «ob die Wirkung des Arsens auf katalytischer Hemmung lebenswichtiger Prozesse beruht oder auf chemischer Bindung irgend eines für das Zellleben notwendigen Minimumstoffes des Protoplasmas durch das Arsen», möchten wir im ersteren Sinne beantworten. Die katalytische Hemmung von allgemeinen Lebensvorgängen mit ausgesprochener Verschiebung nach der oxydativen Seite hin bedingt die weitere Vorstellung, daß hierdurch den Trypanosomen und Spirillen die Existenzbedingungen entzogen werden. Beweisen läßt sich das natürlich erst bei genauerer Kenntnis der Physiologie dieser Parasiten.

Ob der oxydative Abbau von Arsenokörpern zu Arsensäuren über die Arsenoxydstufe verläuft und hier gewissermaßen einen Moment Halt macht, ist zwar nicht bewiesen, aber nicht unwahrscheinlich, da diese Form in noch größerer Verdünnung wie  $\text{As}_2\text{O}_3$  Lebewesen *in vitro* abtötet, was man zum Teil einmal ihrem auf Grund geänderter Löslichkeitsverhältnisse stärker gewordenen Eindringungsvermögen in den Protoplasmaleib zuschreiben kann, zum Teil aber auch wohl der mindestens ebenso großen Reaktionsfähigkeit bezüglich Sauerstoffübertragung, wie bei der arsenigen Säure, zuschreiben muß. Versuche an einzelnen, gewissermaßen isolierten Lebensvorgängen sind bereits angestellt. Nach Experimenten von Onaka<sup>1)</sup> aus der medizinischen Klinik in Heidelberg an Erythrocyten steht die oxydationshemmende Wirkung des Arseniks der der Blausäure kaum nach, und während Atoxyl und Arsenophenylglycin in bestimmter Konzentration keinen hemmenden Einfluß auf die Atmung der Erythrocyten ausüben, hemmt das Amidophenolarsenoxyd in größerer Verdünnung stark. Santesson<sup>2)</sup> studierte den Einfluß von Arsenikalien auf Muskelkatalase und fand, daß bei geeigneter Konzentration der benutzten Lösungen eine Hemmung der Enzymwirkung beim Salvarsan nur bei dessen «schneller und massenhafter, sozu-

<sup>1)</sup> M. Onaka, Diese Zeitschr., Bd. 70, S. 433, 1910/11.

<sup>2)</sup> C. G. Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol., Bd. 32, S. 405, 1915.

sagen groben Zersetzung» erfolgte, beim Atoxyl fast gar keine Wirkung eintrat, wohl aber beim ionisierten Arsen.

Eine Hemmung der Oxydationsvorgänge im Organismus stellt auch das Auftreten der besonders beim Kalbe nach Arsenobenzoessäurearreicherung auftretenden freien Säuren dar, wie solche als Zwischenprodukte bei Hemmung der Oxydation im Stoffwechsel öfter beobachtet sind.<sup>1)</sup> Das Auftreten der Benzoessäure ist ganz allgemein als Zeichen des gestörten Paarungsvorgangs zu hauptsächlich Hippursäure aufgefaßt. Bis zu einem gewissen Grade wird diese Störung in der ja auch anatomisch nachweisbaren Läsion des die Synthese bewirkenden Gewebes zu suchen sein, zum anderen Teil in chemischen Vorgängen. Der altbekannten Tatsache gemäß entsteht Benzoesäure im Tierkörper durch Reduktion aus der Chinasäure der Pflanzennahrung. Bei einseitiger Betonung der Reduktionsvorgänge mit Hintanhaltung der Oxydationen wird der Körper derart mit Benzoessäure überschwemmt, daß sie zum größten Teil unverändert eliminiert wird. Auch ist hier auf die von Schmiedeberg<sup>2)</sup> aufgefundene Tatsache zu verweisen, daß in vielen Fällen Oxydation und Paarung Hand in Hand gehen, und daß, wo die eine unterbleibt, auch die andere nicht stattfindet. — Ob nun das Auftreten der freien Glukuronsäure ein Analogon zur Benzoessäureausscheidung ist, muß in diesem Falle noch dahingestellt bleiben. Sicher ist, daß auch sie hier das Produkt einer unvollkommenen Oxydation darstellt.

Es bleibt übrig zu erörtern, warum von den aromatischen Arsenokörpern die Oxyamidoverbindung weniger giftig und vor allem «eutherapeutischer» ist, als etwa das Amidoarsenobenzol oder das Oxyarsenobenzol. Es ist schon darauf hingewiesen, daß von den rein aromatischen Komponenten der Arsenverbindungen an und für sich schon die Amidophenole und unter diesen das o-Amidophenol am meisten, ungiftiger sind als Phenol oder Anilin. Wie im vorangehenden weiter festgestellt, wirkt der gleichzeitige Eintritt einer sauren und einer basischen

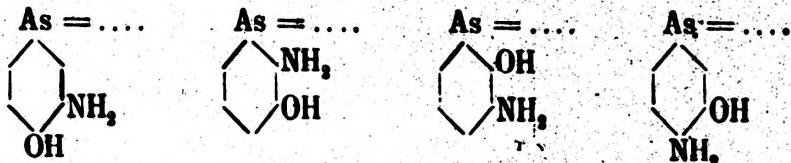
<sup>1)</sup> H. Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin, Dresden 1912, S. 351.

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg, Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. 14. 1881.

Gruppe ganz allgemein entgiftend. Ehrlich will bekanntlich mittels des Orthoamidophenolzeptors den Parasiten das Arsen aufzwingen und sie wie mit einer Beißzange hierdurch von zwei Seiten angreifen. Diese, zwar sehr bildliche, unserem biochemischen Denken jedoch fremde Vorstellung, die auf eine größere Haftfestigkeit der Substanz am Protoplasma hinausläuft, muß nach dem Verhalten der Substanzen im Organismus doch wohl modifiziert werden. Gerade das Umgekehrte scheint der Fall zu sein: die Gegenwart eines gleichzeitig sauren und basischen Radikals in den Arsenikalien dürfte ihre feste chemische Bindung mit dem ebenfalls gleichzeitig sauren und basischen Protoplasma wenn auch nicht völlig verhindern, so doch hintanhaltend oder wenigstens zu einer außerordentlich lockeren gestalten. Denn diese Radikale werden ja im Organismus nicht tiefgreifend abgebaut, sondern erscheinen durch Acetylierung und Sulfurierung vor weiteren Eingriffen geschützt zum größten Teil im Harn.

Eine andere Körperklasse, deren Verankerungsfähigkeit am augenfälligsten erscheint, bilden die Farbstoffe. Beraubt man in ihnen, worauf O. N. Witt hinweist, eine Amidogruppe ihrer Basizität, oder in einem anderen Falle eine negative, etwa Hydroxylgruppe, ihrer sauren Eigenschaften, so hören sie auf Farbstoffe zu sein, d. h. sie verlieren ihre Verankerungsfähigkeit mit der Faser.<sup>1)</sup>

Weiter wird von Ehrlich angegeben, daß von den vier möglichen, und auch dargestellten Isomeren des Arseno-di-o-Amidophenols:



nur das erste mit der zum Arsenrest in para-Stellung befindlichen OH-Gruppe das eutherapeutische Maximum zeigt, während die anderen Derivate dem Salvarsan an Wirksamkeit erheblich nachstehen. Diese empirische Tatsache findet vielleicht in den verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften der isomeren Verbindungen überhaupt, insbesondere ihren Löslich-

<sup>1)</sup> Nach S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, Berlin 1912, S. 148.

keitsverhältnissen, ihren Grund. Ähnliches kann von der Komplexform, in der das Arsen hier vorliegt, gelten. Wir nehmen mit H. H. Meyer und Gottlieb an, daß die Komplexform des Arsens eine ganz andere Verteilung des Stoffes im Organismus ermöglicht, die sich dadurch auf den ersten Blick als eine andere Wirkung darstellt, so daß wir jetzt Änderung der Funktion von Organen beobachten, wohin sonst in anorganischer Form eingebrachtes Arsen gar nicht, oder nur unter besonderen Umständen gelangt. Da nun ein Teil der Arsenverbindungen im Gegensatz zu den Arsinsäuren, bei denen die Arsenkomponente binnen kurzem quantitativ ausgeschieden wird,<sup>1)</sup> sehr lange im Organismus verbleibt, vielleicht in kolloider Adsorptionsform, «so werden jetzt langsam, aber kontinuierlich therapeutisch wirksame, aber in den meisten Fällen unschädliche Mengen arseniger Säure abgespalten. So haben wir es hier mit einer Selbstregulierung der Stärke der Wirkung letzterer zu tun, die durch ihre direkte Anwendung nicht erreicht werden kann.»<sup>2)</sup>

Die oxydationshemmende Wirkung des Arsens ist auch dem Chemiker im Laboratorium längst bekannt. Die durch metallisches Platin enorm geförderte Verbrennung organischer Körper wird durch die Gegenwart von Arsen zunichte gemacht, der katalytisch-oxydierende Einfluß des Platins wird völlig aufgehoben und das Platin selbst dabei — um einen Laboratoriumsausdruck zu gebrauchen — «vergiftet». Sölte sich dieser Antagonismus zwischen Platin und Arsen nicht auch bei Substanzen der Platingruppe therapeutisch ausnutzen lassen, etwa bei Stoffwechselkrankheiten, wo es sich darum handelt, die Oxydationsvorgänge im Körper zu erhöhen? Zu Versuchen mit derartigen Stoffen mit einer Verteilungsmöglichkeit wie bei organischen Arsenikalien müßte uns die organische Chemie durch Darstellung solcher Verbindungen erst in die Lage versetzen.

<sup>1)</sup> Ph. Fischer und J. Hoppe, Münchn. med. Wochenschr. 1909, S. 1459; G. Lockmann.

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß d. Pharmakologie.