

Ausbeute ungefähr 40 pCt. der Theorie.

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{14}N_2S$.

Procente: C 70.87, H 5.51, N 12.60.
Gef. » » 70.64, 70.73, » 5.66, 5.64, » 12.35.

351. Paul Ehrlich und Alfred Einhorn: Ueber die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocaïnreihe.

(Eingeg. am 28. Juni; mitgeth. in der Sitzung von Hr. M. Freund.)

Die Untersuchungen von Filehne, Ehrlich und Poulsson ergaben, dass die anästhetische Wirkung, die dem Cocaïn eigen ist, sich nicht auf seine Spaltungsproducte erstreckt. Weder das Benzoyl-ecgonin, noch der Ecgoninmethylester oder das Ecgonin vermögen Anästhesie zu erzeugen, auch sind diese Substanzen viel — etwa 20 Mal — weniger toxisch als das Cocaïn.

Als sich beim Studium des Cocaïns die Thatsachen ergaben, dass sich nicht nur die esterbildende Methylgruppe durch andere Alkoholradicale ersetzen lässt, sondern auch die Benzoylgruppe durch andere Säureradiale, welche sowohl der aliphatischen als der aromatischen Reihe angehören können, vertreten werden kann, und dass endlich auch die am Stickstoff befindliche Methylgruppe sich nicht nur durch Wasserstoff sondern auch durch andere Alkylgruppen ersetzen lässt, so wurden durch alle diese Beobachtungen die Wege gebahnt, zahlreiche neue Alkaloïde der Cocaïnreihe darzustellen, deren Menge sich durch Auf-
findung der rechtsdrehenden Isomeren noch verdoppelte und deren physiologische Erforschung Interesse bieten musste.

Schon Maclagan¹⁾ erwähnt 1857, dass das Alkaloïd aus Erythroxylon coca, auf die Zunge gebracht, leichte Betäubung bewirkt. Diese Beobachtung fand aber ebenso wenig Beachtung als die Mittheilung, welche B. v. Anrep²⁾ 22 Jahre später, nämlich 1879 machte, dass das Cocaïn, unter die Haut gespritzt, diese an der Applicationsstelle unempfindlich gegen Nadelstiche macht. Erst als Koller³⁾ sich 1884 mit der physiologischen Erforschung des Cocaïns beschäftigte, fand dasselbe als örtliches Anästheticum Aufnahme in der ärztlichen Praxis.

Bald wurde auch von Knapp⁴⁾ und Zieminski⁵⁾ erkannt, dass das Cocaïn die Accomodationsbreite beschränkt und die Pupille er-

¹⁾ Journ. de Chim. et de Pharm. 29, 102.

²⁾ Arch. f. d. Physiol. 1879, Bd. 21, 38.

³⁾ Wiener med. Wochenschrift 1884, S. 1276.

⁴⁾ The New-York med. Rec. 1884.

⁵⁾ Inaugural-Dissertation, Dorpat 1884.

weitert. Es liegt so nahe, diese Erscheinung auf die inzwischen aufgefundenen nahen chemischen Beziehungen, die zwischen dem Atropin und Cocaïn bestehen, zurückzuführen, jedoch wird man nicht vergessen dürfen, dass die Cocaïn-Mydriasis in wesentlichen Punkten sich von der durch Atropin bedingten unterscheidet.

Ehrlich¹⁾ fand später, dass das Cocaïn (nicht aber seine Spaltungsproducte Ecgonin, Ecgoninester oder Benzoylecgonin) sehr charakteristische, pathologisch-anatomische Veränderungen der Leber bewirkt, die durch eine ausserordentliche Volumenzunahme derselben charakterisirt wird und durch eine specifische vacuoläre Degeneration der Leberzellen bedingt ist.

Schon Falck²⁾ hat die Benzoylecgonin-Aethyl-, Propyl-, Isopropyl- und -Isobutylester untersucht und gezeigt, dass diese Homologen sich im Organismus genau so wie das Cocaïn verhalten. Ganz dasselbe gilt auch von den von uns untersuchten isomeren Rechtsbenzoylecgoninestern. Wir wollen bei dieser Gelegenheit erwähnen, dass die anästhesirende Wirkung des R-Cocaïns nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Poulsson³⁾ und Ehrlich schneller eintritt als die des gewöhnlichen Cocaïns.

L-Cocaïne, welche an Stelle der Benzoylgruppe andere Säureradicale enthalten, sind bisher die folgenden physiologisch untersucht worden. Isatropyl- und Cinnamylecgoninester von Liebreich; Phenacetyl-Valerylecgoninester und Phtalydiecgoninester von Poulsson und Ehrlich. Diesen schliessen sich das Cinnamyl-, Valeryl- und Phatylrechtscocaïn etc. an.

Von allen diesen Verbindungen, die sich untereinander durch verschiedene Toxicität und Wirkungsart unterscheiden — das Isatropylcocaïn ist z. B. nach Liebreich ein Herzgift — wirkt nur das Phenylelessigsäurederivat anästhetisch, aber dieses auch in erheblich geringerem Maasse als das Cocaïn.

Desto interessanter musste es daher erscheinen, dass alle diese Körper in gleicher Weise jene charakteristischen Leberveränderungen hervorrufen, die wir bis jetzt nur beim eigentlichen Cocaïn kennen gelernt haben. Wir glauben auf Grund dieser Erfahrung den Schluss ziehen zu müssen, dass diese pathologisch-anatomischen Veränderungen ein weit umfassenderes Kriterium der Körper der Cocaïnreihe — der acyilirten Ecgoninester — darstellen als die anästhetische Function derselben. Man muss annehmen, dass diese Reaction dadurch zu stande kommt, dass die Leberzelle eine besondere Verwandtschaft für die Cocaïne hat, indem sie dieselben vor anderen Körperparenchymen in

1) Deutsche med. Wochenschrift 1890, No. 32.

2) Inaugural-Dissertation von W. Merck, Kiel 1886.

3) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 27, 300.

sich speichert und von ihnen in charakteristischer Weise verändert wird. Auf die Art der Substitution scheint es hierbei nicht anzukommen.

Im Gegensatz hierzu ist die anästhetische Wirkung nur an gewisse Körper der Cocaïnreihe gebunden und zwar an diejenigen, in denen der Ecgoninäther bestimmte Säureradiale aufgenommen hat, die man vielleicht zweckmässig als »anästhesiophore« bezeichnen könnte.

Nach diesen Befunden erschien es uns interessant genug, R- und L-Cocaïn mit Substituenten in der anästhesiophoren Benzoylgruppe darzustellen und ihre physiologische Wirkung zu prüfen.

Dabei ergab sich, dass das *o*-Chlor- und *m*-Nitro-L- und R-Cocaïn nur geringe anästhetische Wirkung zeigen, wohl aber die typische Leberveränderung erzeugen, dass die *m*-Amido-L- und R-Cocaïne in physiologischer Hinsicht überhaupt keine Cocaïne mehr darstellen, da sie sowohl der anästhetischen Eigenschaft als des typischen Einflusses auf die Leber ermangeln.

Die *m*-Oxy-L- und R-Cocaïne stehen in ihren Wirkungen zwischen den Nitro- und Amidococaïnen, sie wirken nämlich kaum noch anästhesirend, ihre toxischen Wirkungen sind sehr schwach und sie vermögen erst in grossen Gaben die charakteristische Leberveränderung hervorzubringen.

Interessant dürfte es erscheinen, dass durch Einführung der Acetyl- oder Benzoylgruppe in das R-*m*-Amidococaïn Alkaloïde entstehen, die zwar noch nicht anästhesirend wirken, in welchen aber die Wirkungsfähigkeit auf die Leber restituirt ist.

Besonderes Interesse verdienen in dieser Beziehung die Einwirkungsproducte von Chlorkohlensäureester auf das R- und L-Amidococaïn, die R- und L-Cocaïnurethane deshalb, weil sie auffallender Weise viel stärker anästhetisch wirken als die Cocaïne, die charakteristische Leberveränderung auch wieder erzeugen und stark giftig sind.

Die naheliegende Vermuthung, dass das unwirksame Amidococaïn gewissermaassen durch Neutralisirung oder Festlegung der basischen Amidogruppe wieder zu einem wirksamen Alkaloïd wird, ist deshalb nicht zutreffend, weil das *m*-Benzolsulfamido-R-Cocaïn ebensowenig wie der R-Cocaïnharnstoff eine Spur von anästhetischer Wirkung erzeugen.

Aus Versuchen Ehrlich's hatte sich ergeben, dass man mit gewissen basischen Farbstoffen, insbesondere Methylenblau, die Nervensubstanz im lebenden Zustand zu färben vermag. Es lag nun nahe, aus dem Cocaïn basische Farbstoffe darzustellen, welche in ein und derselben Substanz die Eigenschaften eines Farbstoffes mit denen eines Anästheticums vereinigen. Von solchen Verbindungen durfte man er-

warten, dass sie dazu dienen könnten, die anästhesirende Wirkung genauer zu verfolgen und zu localisiren.

Leider gelang es nicht, aus dem Amidococain durch Nitrosodimethyl-*m*-amidophenol und dem Mercaptan des Dimethyl-*p*-phenylen-diamins Oxazin- und Thiazinfarbstoffe darzustellen. Aus diesem Grunde haben wir die Chlorhydrate des R-Cocainazodimethylanilins und R-Cocainazo- α -naphthylamins dargestellt und untersucht, von welchen jedoch der zuerst erwähnte Farbstoff höchstens eine Andeutung des charakteristischen Betäubungsgefühls hervorbringt, während der andere zwar deutliche, nicht all zu starke Anästhesie erzeugt, aber keine Leberveränderung verursacht.

Auch die Norcocaine der R- und L-Reihe, also jene Cocaine, die an Stelle des NCH₃-Gruppe eine Imidogruppe enthalten, haben wir und Poulsson in den Kreis der Untersuchungen gezogen und wurde gefunden, dass die Norcocaine weit stärker anästhesirend wirken als wie die gewöhnlichen, leider aber auch alle bisher untersuchten Glieder der Cocainreihe an Toxicität übertreffen, was möglicherweise auf das Vorhandensein einer freien Imidogruppe zurückzuführen ist. Die charakteristische Leberwirkung zeigen die Norcocaine ebenfalls.

Andere am Stickstoff veränderte Cocaine lassen sich durch Einwirkung der Halogenalkyle auf das Cocain erhalten. Von derartigen Verbindungen haben Poulsson und wir das Cocainjodmethylat untersucht und gefunden, dass dasselbe, was schon nach Analogie mit den Jodmethylaten anderer Alkaloide zu erwarten war, keine Spur der charakteristischen Cocainwirkung mehr zeigt, also weder Anästhesie erzeugt noch auf die Leber einwirkt.

Schliesslich möchten wir noch darauf hinweisen, dass die Eigenschaft, Anästhesie zu bewirken, keineswegs nur gewissen Alkaloïden der Cocainreihe zukommt. Ausser den von Filehne¹⁾ untersuchten benzoylirten Alkaloïden, dem Benzoylmorphin, Benzoylhydrocotarnin, Benzoylchinin, Benzoylcinchonin u. s. w. vermögen z. B. auch das Aethoxycaffeïn, das Eugenolacetamid, der *o*-Nitrophenylacetyl- β -oxypropionsäureester, der Benzoylchinolyl- β -milchsäureester und andere einfacher zusammengesetzte Substanzen, über welche im Zusammenhang später berichtet werden soll, mehr oder minder deutliche Anästhesie zu erzeugen.

Jedenfalls geht aus den wenigen hier angeführten Beispielen schon hervor, dass die Fähigkeit, Anästhesie zu bewirken, eine häufig anzutreffende Eigenschaft der verschiedenartigsten organischen Verbindungen ist.

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschrift 1887, 107.