

Pharmakologische Untersuchungen über Ketone und Acetoxime

von

Docent Dr. **Heinrich Paschkis** und Dr. **Fritz Obermayer**.

(Aus dem Laboratorium für medicinische Chemie der k. k. Universität in Wien.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 5. Mai 1892.)

Seit mehr als 20 Jahren sind von zahlreichen Forschern mehr oder minder werthvolle Beiträge zur Kenntniss von einem anzunehmenden Zusammenhang zwischen chemischer Structur, beziehungsweise Constitution und physiologischer Wirkung einiger Körper geliefert worden.

Für diesen Zusammenhang erscheinen zunächst besonders wichtig die Verschiedenheiten in der Wirkung, welche sich durch Veränderung der Constitution eines Arzneikörpers ergeben. Ohne auf Vollständigkeit in der Aufzählung der in neuester Zeit recht zahlreich gewordenen Arbeiten Anspruch zu machen, wollen wir von den bisher untersuchten Körpern als für unsere vorliegenden Untersuchungen wichtig erwähnen jene, in deren Molekül ein oder mehrere Atome, beziehungsweise eine oder mehrere Atomgruppen substituirt worden sind.

So wurden in einem Alkaloidmolekül ein oder mehrere Atome H durch Alkoholradicale ersetzt (Crum Brown, Fraser, Buchheim und Schüler). In gewissen basischen Körpern (Piperinen und Tropeinen) wurde ein Atom H durch einen Säurerest ersetzt. In anderen Alkaloiden wurde eine HO-Gruppe entweder durch einen Säurerest oder durch eine andere Atomgruppe

ersetzt (Stolnikow). In aromatischen Körpern wurden ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen oder Alkoholradicale substituiert.

In allen diesen Fällen sah man, dass die Wirkung der neugebildeten Körper von den ursprünglichen Substanzen in anscheinend gesetzmässiger Art unterschieden war.

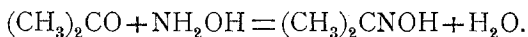
Es sind aber auch Beispiele von einzelnen (homologen) Reihen bekannt, bei denen eine Grundwirkung zugleich mit der Zunahme des Moleculargewichtes nicht qualitativ, aber quantitativ verändert wurde (einsäurige Alkohole, Pyridinreihe etc.).

Um vielleicht einigen Aufschluss über diesen Zusammenhang zu erhalten, untersuchten wir die Gruppe der Acetoxime, welche aus mehrfachen Gründen uns dafür geeignet erschien. Zunächst dachten wir daran, dass ebenso wie durch gewisse chemische Agentien aus diesen Körpern Hydroxylamin abgespalten wird, derselbe Process sich vielleicht allmählich im thierischen Organismus vollziehe. Es könnte also Hydroxylamin, welches schon in geringer Quantität eine bekannte, sehr energische Wirkung auf den Organismus übt, frei und wirksam werden.

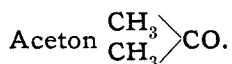
Ferner war bei diesen Körpern als Isonitrosoderivaten der Methanreihe der Einfluss des Ersatzes eines Wasserstoffatoms durch die Oximidogruppe NOH zu studiren.

Schliesslich waren hiebei auch Körper einer homologen Reihe zu untersuchen.

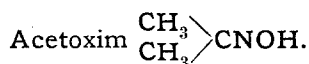
Die Acetoxime gehen aus der Verbindung von Ketonen mit Hydroxylamin hervor. Sie sind als Isonitrosoderivate aufzufassen



Zur Darstellung genügt es in der Regel, das in einem geeigneten Lösungsmittel gelöste Keton mit Hydroxylamin zu versetzen, welches aus dem salzsauren Salze durch Alkali in Freiheit gesetzt wurde. Die erhaltenen Acetoxime werden dann umkrystallisirt oder in anderer Weise gereinigt. Alkalische Reductionsmittel wirken auf dieselben nicht ein; von Säuren werden sie wieder in Hydroxylamin und Ketone zerlegt.



Die Wirkung dieses Körpers ist von zahlreichen Forschern studirt. Bei den diesbezüglichen Versuchen wurde das Aceton zumeist zur Inhalation verwendet (Kruska, Tappeiner, Penzoldt), stomachal applicirt (Albertoni) und endlich subcutan verabreicht (Kussmaul, Penzoldt, de Gennes). An Fröschen, Kaninchen und Meerschweinchen wurde Narkose beobachtet, an Hunden wird Pulsbeschleunigung (von Kussmaul), Blutdrucksteigerung und Verminderung der Herzfrequenz (von Tappeiner) angegeben. Intravenöse Injectionen finden sich in der Literatur nicht verzeichnet. Unsere Versuche, welche wir allerdings nur im Hinblick auf das sofort zu besprechende Acetoxim anstellten, ergaben, dass Dosen von 0·03—0·50 auf Frösche gar keine Wirkung hervorbringen. Bei einem Hunde bewirkten 2·1 g intravenös applicirt keine Veränderung der Herzfrequenz, und unter Schwankungen eine kleine Steigerung des Blutdruckes.¹



Dieser Körper, auch Isonitrosopropan $(\text{CH}_3)_2\text{CNOH}$, wird dargestellt durch Mischen von Aceton mit wässriger Hydroxylaminlösung,² die Flüssigkeit wird mit Äther geschüttelt; nach dem Verdunsten des abgezogenen Äthers verbleibt die Substanz in Form weisser, prismatischer Krystalle. Dieselben sind schon bei gewöhnlicher Temperatur sehr flüchtig, riechen nach Chloral und sind in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Acetoxim zerfällt beim Kochen mit concentrirter HCl in Aceton und Hydroxylamin, welche Zersetzung auch durch saure Reductionsmittel stattfindet; durch alkalische Reductionsmittel wird es nicht zersetzt.

Das Acetoxim brachte beim Frosche zu 0·06 Narkose hervor, welche in 5 Stunden wieder schwand. 0·03 Hydroxylamin

¹ Die Blutdruckversuche haben wir mit gütiger Erlaubniss des Herrn Prof. Stricker in dessen Institute ausgeführt.

² V. Meyer, Janni. Bericht der deutsch. chem. Gesellsch. XV, 1324.

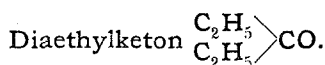
bewirkten in 3 Minuten Narkose, in 10 Minuten den Tod von Fröschen; deren Blut chocoladebraun; Methämoglobinbildung. Eine concentrirte wässrige Lösung hatte, auf das freigelegte Herz eines Frosches aufgeträufelt, keine Wirkung. Ein Frosch in ein Becherglas gesetzt, auf dessen Boden sich 0·3 Acetoxim befanden, war in 24 Stunden vollkommen narkotisirt, in 48 Stunden todt.

Beim Meerschweinchen brachten 0·5 leichte Narkose mit lähmungsartiger Schwäche hervor, welche Erscheinungen aber schon am nächsten Tage verschwunden waren. Einem grossen weiblichen Meerschweinchen wurde 0·5 in 2cm^3 H_2O gelöst subcutan injicirt. Nach 17 Minuten ist das Thier unsicher auf den Hinterbeinen und fällt beim Putzen auf die Seite; nach weiteren 13 Minuten liegt es an der Wand des Käfigs, schläft mit geschlossenen Augen, aufgeschreckt zieht es die hinteren Extremitäten nach und taumelt. Auch in den nächsten 20 Minuten kann es sich nicht aufrecht erhalten und schwankt bei dem Versuche sich fortzubewegen. Nach weiteren 30 Minuten sitzt es ruhig, ist schwer zu bewegen, den Platz zu verlassen, schliesst die Augen und bleibt so ruhig bis 3 Stunden nach Beginn des Versuches. Am nächsten Tage ist das Thier wieder normal.

1g der Substanz in H_2O gelöst und subcutan injicirt, war bei einem Hunde von 3·3 kg vollständig wirkungslos; ebenso wenig Wirkung zeigten 2g stomachal applicirt. Auf den Blutdruck waren 1·5g intravenös injicirt, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist, ohne Wirkung:

0 ^h 1' B. D. 180mm Hg		
1·5'	180	1. Inj. (0·5 in 5 H_2O)
2·5	190	2. » »
3	172	3. » »
4	162	
5	154	
6	150	
8·5	150	
12·5	150	

Der Puls schwankte während der Versuchsdauer von 156—168. In dem Blute der injicirten Thiere konnte spectroscopisch Methämoglobin nicht nachgewiesen werden.



Dasselbe ist eine leicht bewegliche Flüssigkeit von angenehem, etwa an Essigäther erinnerndem Geruche, Siedepunkt 101. Es ist in 24 Theilen H_2O löslich. Über eine Wirkung dieser Substanz ist uns aus der Literatur nichts bekannt geworden.

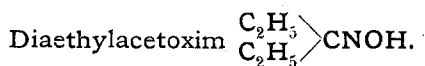
Beim Frosch bewirken 0·05 in verdünntem Alkohol gelöst und subcutan injicirt nach 7 Minuten Narkose, Erlöschen des Cornealreflexes und nach 5 Stunden Tod.

0·8 g einem Hunde (von 4 kg) subcutan injicirt, erzeugen nur geringe Erscheinungen: häufiges Niesen und 26 Minuten nach der Injection deutlichen Geruch der Exhalationsluft nach Diäthylketon. In dem Verhalten des Hundes war mehrere Stunden nach der Injection nichts Auffallendes zu bemerken.

Bei der intravenösen Injection von 0·5 Diäthylketon zeigte sich ein sehr geringes Ansteigen des Blutdruckes.

Rattler (4 kg).

0 ^h 1'	B. D. 100 mm Hg	Inj. 0·5	
4	112		Exspir.-Luft riecht
allmähliches Ansteigen bis			
8'	B. D. 160 mm Hg		
9	144		
9·15	164		
9·30	146		
12	156		



Dieser zuerst von Scholl¹ dargestellte Körper ist ein in Wasser unlösliches, farbloses Öl vom Siedepunkt 162—163.

¹ Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. XXI, S. 509.

0·06 (entsprechend 0·05 Keton) in verdünntem Alkohol gelöst und einem Frosche subcutan injicirt, erzeugt nach 11' leichte Narkose bei Erhaltung der Reflexerregbarkeit; das Thier erträgt die Rückenlage, nach weiteren 9' ist die Narkose noch deutlicher, die Reaction sehr träge, Cornealreflex noch erhalten. 30' nach Beginn des Versuches ist auch der Cornealreflex geschwunden, und nach weiteren $1\frac{1}{2}$ Stunden stirbt das Thier unter zunehmenden Lähmungserscheinungen.

Ein Meerschweinchen, welchem 0·5 Diäthylacetoxim subcutan injicirt worden waren, zeigt 4' nach der Injection Benommenheit bei Erhaltung des Cornealreflexes und Seitenlage; Resp. 60; Puls arhythmisch; nach weiteren 9' ist Resp. 52, ebenfalls arhythmisch; in weiteren 4' Resp. 48, Cornealreflex erloschen; im weiteren Verlaufe werden Respiration und Puls immer langsamer, die erstere stark intermittirend und der Puls sehr arhythmisch. Die sensiblen Reflexe gering, immer mehr abnehmend. 1^h 20' nach der Injection nach einigen schnappenden Athemzügen Herzschlag nicht mehr fühlbar: Exitus. Bei der Section ist das Herz schlaff, nicht contrahirt, in seinen Höhlen dunkles, flüssiges Blut, welches spectroscopisch kein Methämoglobin nachweisen lässt.

Eine subcutane Injection von 0·8 Diäthylacetoxim bei einem Hunde von 4kg erzeugte nach 16' unsicheren Gang, Schwanken, namentlich auf den Hinterbeinen, starke Aufregung, Niesen. Die Exhalationsluft riecht nach dem Oxim. Innerhalb der nächsten 14' nimmt das Schwanken noch immer zu, nach weiteren 8' lebhafter Bewegungstrieb. Das Thier läuft unablässig mit unsicherem, schwankendem Gange hin und her; der Herzschlag wegen ausserordentlicher Unruhe des Thieres nicht zählbar; das Thier ist sehr unruhig und zittert. Eine Stunde nach der Injection werden die geschilderten Erscheinungen geringer; der Hund frisst und säuft und ist nach kurzer Zeit vollkommen normal.

Der während der Versuchszeit entleerte Harn reducirt Fehling'sche Lösung weder in der Kälte, noch nachdem derselbe mit Lauge erwärmt wurde.

Intravenös applicirt bringt das Diäthylacetoxim Sinken des Blutdruckes hervor.

A. Hund 4kg.

B. D. = 152 Inj. 0·8.

0^h 1·5' 148

3·5 94

5·5 84

7·5 Absinken bis zur Abscisse. Herzlähmung. Im Blut kein Methaemoglobin. Deutlicher Geruch nach Oxim.

B. Hund. 5kg.

0^h 1' B. D. 106 Inj. 0·16

3 94 » 0·08

4 86

5 76

5·5 74 » 0·08

7 70 » 0·08

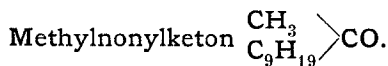
7·5 64

10 60

11 54

12 52

16 50



Bestandtheil des Öles von *Ruta graveoleus*, flüssig, von angenehmem Geruche, löst sich nicht in H₂O. Auch über diese Substanz liegen Versuche noch nicht vor.

Bei der subcutanen Verabreichung bringt dasselbe keine schweren Erscheinungen hervor; beim Hunde sind 0·5 und 1·0 vollkommen wirkungslos.

Beim Frosche tritt nur eine gewisse Trägheit und geringere Reaction gegen Reize ein, welche bei der Application von 0·016 nach zwei Tagen wieder verschwinden. 0·03 Methylnonylketon riefen dieselben Erscheinungen schon nach einer Stunde hervor; am nächsten Tage waren bei grosser Trägheit die Reflexe etwas abgeschwächt, der Cornealreflex aber noch erhalten. Die Trägheit dauerte vier Tage an. Bei der

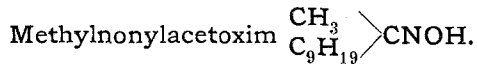
intravenösen Injection bringt die Substanz eine vorübergehende starke Erniedrigung des Blutdruckes hervor.

Hund 5·2 kg.

0 ^h 1'	vor dem Versuch	B. D. 102
4		B. D. 112, Inj. von 0·32 Keton
5		B. D. 60
7		B. D. 40

darauf allmähliches Ansteigen bis

10 144. Die Expirationsluft riecht nach dem Keton.



Dieser Körper wurde von uns nach den Angaben Spiegler's¹ dargestellt. Die Substanz besteht aus wohl ausgebildeten, nadelförmigen, in Wasser unlöslichen Prismen mit dem Schmelzpunkte 42°.

Zur subcutanen Injection verwendeten wir eine alkoholische Lösung, zur intravenösen Injection eine Emulsion mit Gummischleim. Die erstere brachte weder beim Hunde zu 0·5 der Substanz, noch beim Frosche zu 0·03 besondere Erscheinungen hervor; beim Hunde fehlten sie gänzlich, beim Frosche kam es nur zu vorübergehender, geringer Trägheit.

Auch intravenös applicirt scheint die Substanz kaum zu wirken.

Hund (5·2 kg).

0 ^h 1'	B. D. 166	1 Inj.	} 0·7 im Ganzen injicirt.
4	B. D. 186		
5	B. D. 164	2 Inj.	
6	B. D. 120		
8'	B. D. 140	3 Inj.	

allmählich bis 84, mit einzelnen Arrhythmien

Es tritt also nur ein vorübergehendes, geringes Sinken des Blutdruckes ein.

¹ Monatshefte für Chemie. V. 242.

Methylphenylketon (Acetophenon) $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \rangle \text{CO}$

Diese als Hypnon seinerzeit zu therapeutischen Zwecken empfohlene Verbindung stellt grosse Krystallblätter mit dem Schmelzpunkte $20\cdot5$ C. dar.¹ Das als Hypnon im Handel befindliche Präparat ist ein nahezu farbloses Öl von eigenthümlichem Geruche.

Aus den Untersuchungen, welche 1885 und 1886 von Dujardin-Beaumetz und Bardet, dann von Laborde, von Mairat und Combemale, endlich von Grasset angestellt worden sind, ergibt sich, dass diese Substanz bei Thieren Betäubung, Trägheit, Coma und Tod hervorbringt. Bei der intravenösen Application tritt daneben Sinken des Blutdruckes und der Herzthätigkeit, Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Athembewegung ein.

Methylphenylacetoxim $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \rangle \text{CNOH}$.

Es bildet seidenglänzende Nadelchen, Schmelzpunkt 59° , welche in Alkohol und Äther löslich sind. Beim Frosche bewirkten $0\cdot03$ g in 50% Alkohol gelöst, erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden leichte Narkose und Fehlen der Reflexe, bei normalem Herzen; $0\cdot05$ bewirkten schon nach 6 Minuten Betäubung, und nach 19 Minuten Narkose mit vollständigem Erlöschen der Reflexe, ebenfalls ohne Beeinflussung des Herzens.

Die subcutane Injection von $0\cdot6$ der Substanz brachte beim Hunde keine Erscheinungen hervor; dieselbe Menge in Emulsion einem Hunde intravenös beigebracht, hatte auch keine nennenswerthe Änderung des Blutdruckes im Gefolge.

Laurineencampher $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$.

Da derselbe ketonartigen Charakter hat und sich mit Hydroxylamin zu Campheroxim verbindet, wurde er gleichfalls in den Bereich dieser Untersuchungen gezogen.

Was die, aus den verschiedenen Arbeiten von Hoffmann, Husemann, Wiedemann u. A. wohlbekannten Wirkungen des Camphers betrifft, so waren für uns von Bedeutung die bei

¹ Beilstein III, S. 70.

Fröschen auftretende allgemeine Paralyse, bei welcher jedoch zu bemerken ist, dass bei diesen Thieren vor der Lähmung auf Reizung krampfhaftige Streckung, jedoch keine allgemeine Convulsionen auftreten, und dass die Reflexe lange Zeit energisch ausgelöst werden. Bezüglich des Kreislaufes soll der Campher beim Frosch den Herzmuskel direct erregen; Wirkung auf das Herz ist bei Säugethieren nicht nachweisbar; über eine eventuell eintretende Blutdrucksteigerung sind die Angaben (welche sich zudem nur auf die Application des Mittels in den Magen beziehen) nicht übereinstimmend.

Campheroxim, $C_{10}H_{16}NOH$.

Dieser Körper stellt lange, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 115, dar, welche in Alkohol, Äther, Alkalien und Säuren löslich sind. Der Geruch soll nach Nägeli¹ intensiv campherähnlich sein; wir fanden die Substanz nur wenig nach Campher, dagegen auch in sehr verdünnten Lösungen deutlich nach Lauch riechend. Beim Erwärmen mit HCl entsteht ein angenehmer Veilchengeruch. Die Angabe, dass das Campheroxim in Ätzalkalien löslich ist, ist dahin zu verstehen, dass der Körper nur im Überschuss der Lauge gelöst bleibt, so dass also derartige Lösungen, weder für die subcutane, noch für die intravenöse Application verwendbar sind. Wir haben daher zu unseren Versuchen theils Lösungen in verdünntem Alkohol, einmal auch in Seife, theils Emulsionen mit Gummischleim benützt. Schon 0·03 Campheroxim führten einmal beim Frosche in 12 Stunden den Tod herbei; Gaben von 0·05, 0·06 wirken nicht rascher, aber ebenfalls tödtlich. Bei den Fröschen trat zuerst nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde eine lähmungsartige Schwäche oder Narkose ein, darauf, in der Regel am nächsten Tage, erhöhte Reflexerregbarkeit bei fortbestehender Betäubung, später tonische und klonische Krämpfe, welche anfallsweise unter heftigem Schreien und Maulaufreissen manchenmal so heftig auftraten, dass die Thiere schliesslich auf den Rücken fielen und sich nicht mehr aufrichten konnten. Die Zehen waren

¹ Beilstein III, 275.

krampfhaft gebeugt, die Schwimmhäute gespannt, der Kopf nach vorne abgebogen, der Bauch kugelähnlich aufgebläht; dabei war die Respiration angestrengt, verlangsamt und aussetzend. Allmählich lassen die spontanen Krämpfe nach, wobei aber noch immer leichte Zuckungen in den verschiedenen Muskelgruppen auftreten und hie und da durch äussere Reize wieder Krämpfe ausgelöst werden können. Dieser Zustand dauert oft tagelang an. Die Thiere werden sehr träge, hüpfen nicht, ziehen die Beine nach, nehmen aber auch wieder hie und da die Hockstellung ein. Nach 4—5 Tagen tritt der Tod in Lähmung ein.

Bei dem Aufträufeln einer alkoholischen Campherlösung auf das blossgelegte Herz eines Frosches wurde bis auf eine leichte Verstärkung der Systole und eine sehr geringe Verlangsamung der Schlagfolge nichts Weiteres beobachtet. Kleine Gaben bis 0·08 sind auf Meerschweinchen ohne Wirkung. Grössere Gaben, wie 0·3 (in alkoholischer Lösung), bewirken schon nach wenigen (4) Minuten unsicheren Gang, zuweilen Aufdiesitefallen. Sodann tritt grosse Unruhe und heftiger Bewegungstrieb auf, welche einige Stunden anhalten. Die Thiere fallen auf den Rücken, haben leichte, krampfartige, aber nur einen Augenblick anhaltende Zuckungen in den Extremitäten. Der Bewegungstrieb nimmt immer mehr zu, die Thiere sind sehr unruhig, laufen aufgereggt umher, senken den Kopf tief nach unten, wie Futter suchend. Bei einem Thiere beobachteten wir ein krampfhaftes Drehen des Kopfes nach rechts, worauf auch das Thier Drehbewegungen nach derselben Richtung machte. Ausserdem treten krampfartige Bewegungen in verschiedenen Muskeln, namentlich in den Halsmuskeln, Schütteln und Nicken des Kopfes auf. Hierauf werden die Thiere ruhig, sitzen zusammengeknauert und schreien hie und da erbärmlich auf. Die Krämpfe in den Muskeln und das Schreien treten anfallsweise in mehr oder weniger grösseren Pausen ein. Innerhalb 24 Stunden sterben die Thiere. Die Section ergibt nichts Besonderes. Das Herz fest contrahirt und blutleer; die Vorhöfe von Blut strotzend. Das Gehirn normal; überall deutlicher Geruch nach Lauch; im Blute spectroscopisch kein Methämoglobin nachweisbar.

Beim Hunde hatten Gaben von $\frac{1}{2}$ —1g subcutan in Emulsion applicirt keinen Einfluss. Einem 3·3kg schweren Hunde wurden 0·5 Campheroxim in Emulsion in die Jugularis injicirt.

Blutdruck bei Beginn 132mm Hg. Puls 104; unmittelbar nach der Injection:

10 Sec.	B. D.	60
0 ^h 2'		50
4		60
6		70 P. 152
8		90
10		100
13		140
15		170
16·5		140 P. 150
17		170 Arhythmien
24		160 Vaguspulse
24·5		200
30		Vagi durchschnitten, P. 152, einzelne Arhythmien
31·15		174
32·5		160 Injection von 0·15
33		Centrale Vaguswirkung: allmähliches Absinken bis
36		86 P. 108 Vaguswirkung hat aufgehört. Druck allmählich steigend bis
37		116 Druckschwankungen
41		84
42		126 Athmung sistirt
43		104
44		104 Athmung wieder eingeleitet und all- mählich Ansteigen bis
		134 der Druck bleibt innerhalb der nächsten 10' zwischen 100 und 134.

Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle.

Ketone	Frosch	Meer- schweinchen	Hund	Acetoxime	Frosch	Meer- schweinchen	Hund
Dimethylketon (Aceton)	0·5 ohne Wirkung		2g ohne Wir- kung. Kleine Steigerung des Blutdruckes	Acetoxim	0·06 subcutan Narkose	0·5 vorüber- gehende Betäu- bung mit Lähmungs- erscheinungen	1·0 sub- cutan } wir- kungs- } 2g sto- } machal } los } 1·5 intravenös keine deutliche Wirkung
Diäthylketon	0·05 leichte Narkose, Tod		0·8 wirkungs- los, 0·5 intra- venös; geringe Drucksteigerung	Diäthylacetoxim	0·06 Narkose, Tod (etwas später als beim Keton)	0·5 subcutan Narkose, Respi- rations- und Pulsver- langsamung, Tod	0·8 subcutan Aufregung, Be- wegungstrieb 0·8 intravenös, Sinken des Blut- druckes, Herz- lähmung
Methylnonyl- keton	0·03 Abnahme der Reflexe, Trägheit (tage- lang andauernd)		1·0 wirkungs- los, 0·32 intra- venös, vorüber- gehende, starke Erniedrigung des Blutdruckes	Methylnonyl- acetoxim	0·03 vorüber- gehende geringe Trägheit		0·5 subcutan wirkungslos, 0·7 intravenös, vorübergehen- des geringes Sinken des Blut- druckes

Ketone	Frosch	Meerschweinchen	Hund	Acetoxime	Frosch	Meerschweinchen	Hund
Methylphenylketon		0.5 subcutan Beißübung, Tod (Dujardin-Beaumez)	Intravenös (g?), Schlaf, Sinken des Blutdruckes und Acceler. und Irreg. der Atemung (La- bore), sub- cutan kein Schlaf, sondern Trägheit	Methylphenyl- acetoxim	0.05 voll- ständige Nar- kose mit Er- löschung der Reflexe		0.6 subcutan wirkungslos, 0.6 intravenös wirkungslos
Campher	Allgemeine Paralyse mit krampfhaften Zuckungen, Reflexe erhalten, (Literatur)		Keine deutliche Veränderung, Wirkung auf das Herz des Säugetieres nicht nachweis- bar (Literatur)	Campheroxim	Schon 0.03 Tod. Paralyse und erhöhte Reflex- erregbarkeit. Anfallsweise Krämpfe, Tod und Lähmung	0.3 subcutan Unruhe, Bewe- gungstrieb, krampfartige Muskelcontracti- on, Schreien, Tod	1.0 subcutan wirkungslos, 0.5 intravenös, vorübergehend Blutdruck herab- setzend, leichte centrale Vagus- wirkung

Die gewonnenen Versuchsergebnisse können von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet werden. Als der wichtigste Punkt ist wohl die Thatsache zu bezeichnen, dass den Acetoximen die Wirkung des Hydroxylamins vollkommen abgeht. Es wäre nämlich denkbar gewesen, dass, ebenso wie beim Erwärmen mit HCl im Reagensglas eine Abspaltung von Hydroxylamin eintritt, ein ähnlicher Vorgang auch im lebenden Organismus vor sich gehen könnte. Das Hydroxylamin hat, wie bekannt, schon in sehr geringen Gaben eine deutlich ausgesprochene Wirkung. Zu den wichtigsten und am meisten charakteristischen Erscheinungen derselben gehört die Veränderung des Blutes, das Auftreten von Methämoglobin. In keinem unserer Thierversuche, welche wir mit den Acetoximen anstellten, konnten wir diese Veränderung des Blutfarbstoffes nachweisen.

Sodann ist hervorzuheben, dass den Ketonen im Allgemeinen jene Wirkungen zukommen, welche für die Gruppe des Alkohols eigenthümlich sind: Narkose und Herabsetzung des Blutdruckes. Wie ersichtlich, ist die Wirkung der einzelnen Glieder dieser Reihe nicht gleich und es scheint, als wenn die Stärke der Wirkung zunächst mit der Zunahme des Molekulargewichtes wachsen würde. Dass dieses letztere nicht ausschliesslich massgebend ist, zeigt das Methylnonylketon, und wir glauben in diesem Falle nicht fehlzugehen, wenn wir die Differenzen in dem Grade der Wirkung auch auf die Anwesenheit der verschiedenen Alkylgruppen in dem Moleküle beziehen.

Es dürfte sich hier um ähnliche Verhältnisse handeln, wie sie Baumann für die Sulfone festgestellt hat. So wie in diesen Körpern die Wirkung von der Anwesenheit und Menge der Äthylgruppen abhängig ist, so scheint, wie aus dem Vergleiche der Wirkung von Dimethylketon und Diäthylketon hervorgeht, auch hier ein ähnliches Verhalten obzuwalten.

Was nun die Acetoxime betrifft, so ist, wie schon oben gesagt, von einer Hydroxylaminwirkung nicht die Rede und man kann sagen, dass sie sich im Allgemeinen in ihren Wirkungen der Gruppe des Alkohols anschliessen, indem Narkose (hie und da auch Rausch) und Herabsetzung des Blutdruckes eintreten. Daneben gilt bei ihnen dasselbe über die

Moleculargrösse und die Bedeutung der einzelnen Alkylgruppen, was wir eben bei den Ketonen bemerkt haben.

Der Eintritt der Oximidogruppe in das Keton hat keinen nennenswerthen Einfluss auf die Wirkung. Nur beim Campher tritt eine Änderung insoferne auf, als beim Frosche und beim Meerschweinchen die erregende Wirkung die lähmende übertrifft. Beim Hunde bleibt das Campheroxim, wie so häufig auch der Campher, wenigstens bei subcutaner Application, ohne Wirkung. Erwähnt zu werden verdient hier noch die vorübergehende Blutdruckherabsetzung, während beim Campher auch bei curarisirten Säugethieren Drucksteigerung angegeben wird.

Die Constitution des Acetoxim, welches auch als Isonitrosopropan aufgefasst werden kann, veranlasste uns auch einen nahestehenden Körper, das Isonitrosoacetone, einer Untersuchung zu unterziehen. Dieselbe ist noch nicht abgeschlossen, jedoch können wir schon jetzt sagen, dass ganz wesentliche Unterschiede vorhanden sind und dass das Isonitrosoacetone auch weit giftiger ist als das Isonitrosopropan.
