

**4. Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei den Hydronaphtylaminen und Hydronaphthochinolinen.**

Von Dr. Richard Stern.

Assistenzarzt an der Kgl. medicinischen Klinik zu Breslau.

Die Untersuchung einiger von Dr. E. Bamberger (München) dargestellter Hydronaphtyamine<sup>1)</sup> hat ergeben, dass unter ihnen nur diejenigen  $\beta$ -Derivate, welche an dem stickstoffführenden Ringe hydrirt sind, gewisse merkwürdige physiologische Wirkungen (Erweiterung der Pupille und der Lidspalte, Verengerung der Ohrgefässe, Temperatursteigerung) zeigten. Ob beide Bedingungen:  $\beta$ -Stellung der Amidgruppe und Hydrirung an dem N-führenden Ringe, für das Zustandekommen jener Wirkungen nothwendig sind, liess sich nach dem damals vorliegenden Beobachtungsmaterial noch nicht entscheiden.

Inzwischen ist es nun Bamberger im weiteren Verlauf seiner Untersuchungen über die Hydrirung der Naphtylamine gelungen, sämmtliche zur Erledigung dieser Frage erforderliche Combinationen darzustellen. Die Prüfung dieser Körper in Bezug auf ihre physiologische Wirksamkeit hat ergeben, dass in der That die beiden oben genannten Bedingungen nothwendig und hinreichend sind, um jene, früher ausführlich beschriebenen und analysirten Wirkungen auf den thierischen Organismus hervorzubringen. Diejenigen  $\beta$ -Derivate, welche nur an dem stickstofffreien Ringe hydrirt sind, wie auch sämmtliche  $\alpha$ -Derivate (gleichviel, an welchem Ringe sie hydrirt sind) zeigten jene Wirkungen nicht.

Im Folgenden gebe ich eine kurze Zusammenstellung der Versuchsresultate. Als eigentliches Criterium der Wirksamkeit habe ich in den Fällen, wo uns nur sehr geringe Substanzmengen zur Verfügung standen, das Eintreten der Pupillenerweiterung bei resorptiver Einwirkung (subcutaner Injection) angesehen, da dieses Symptom auch bei dem  $\beta$ -Tetrahydronaphtylamin — mit welchem ich bei meinen früheren Versuchen zumeist gearbeitet habe — schon bei Dosen<sup>2)</sup> auftritt, welche andere Wirkungen noch nicht erkennen lassen.

Zu den Versuchen wurden stets die Chlorhydrate der im Folgenden genannten Basen benutzt.

<sup>1)</sup> R. Stern, Ueber die Wirkungen der Hydronaphtylamine auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv Bd. 115. S. 14 ff.

<sup>2)</sup> Eine eben merkliche Pupillenerweiterung tritt schon nach subcutaner Injection von 0,01 g (für ein mittelgrosses Kaninchen von 1500 g) ein; 0,02 g bewirken bereits sehr starke Mydriasis.

I.  $\alpha$ -Hydronaphthylamin.

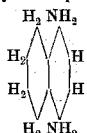
## 1) An dem N-führenden Ringe hydrirt.

Isotetrahydro- $\alpha$ -naphthylamin und  $\alpha$ -Amidotetrahydro- $\alpha$ -naphtol<sup>1)</sup>.

Beide erwiesen sich, wie bereits am Schlusse meiner früheren Arbeit erwähnt, — in Dosen bis zu 0,25 g subcutan injicirt —, als unwirksam.

## 2) An dem N-freien Ringe hydrirt.

Paratetrahydronaphthylendiamin

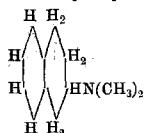


zeigte weder bei subcutaner, noch bei localer Application die charakteristische Wirkung auf die Pupille u. s. w.

Local (in 2procentiger Lösung) wirkt es schwach reizend, resorptiv stark toxisch (0,08 g tödten ein kleines Kaninchen; bei der Section fanden sich ausgedehnte, frische Lungenblutungen).

II.  $\beta$ -Hydronaphthylamin.

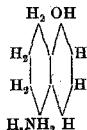
## 1) An dem N-führenden Ringe hydrirt.

 $\beta$ -Tetrahydromethylnapthylaminwirkt ganz analog wie  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin.

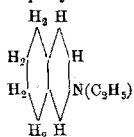
Bei einem mittelgrossen Kaninchen erweitert sich die Pupille auf eine Dosis von 0,02 g in 6 Minuten von 5 auf 7 mm; 20 Minuten nach der Injection ist die Mydriasis maximal; Ohrgefässe etwas verengert, keine Temperatursteigerung, das Thier zeigt leichte Unruhe.

Da uns leider von diesem Präparat nicht mehr zur Verfügung stand, so konnten wir nicht mit Sicherheit entscheiden, ob dasselbe — wie es nach dem Vorstehenden wahrscheinlich ist — stärker wirkt als  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin. Dass die Anfügung einer Aethylgruppe an den Stickstoff des  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin die Wirksamkeit erhöht, haben wir bereits früher gesehen (a. a. O. S. 44).

1) Die Constitution dieses Körpers wird durch folgendes Schema wieder-gegeben:

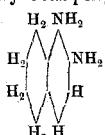


## 2) An dem N-freien Ringe hydrirt.

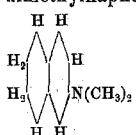
Monoäthyl- $\beta$ -naphtylaminhydrür (II)

Während der isomere Körper, welcher an dem N-führenden Ringe hydrirt ist — wie soeben erwähnt —, sehr intensive Wirkungen zeigte, erwies sich dieser — in einer Dosis von 0,1 g subcutan injicirt — als wirkungslos. Locale Application bewirkt am Kaninchenauge starke Reizung und Herabsetzung der Empfindlichkeit, jedoch keine Pupillenerweiterung.

## Orthotetrahydronaphtylendiamin



in derselben Dosis, wie das vorige, gegeben: wirkunglos; local wirkt es nur reizend.

Dihydro- $\beta$ -dimethylnaphtylamin

Von diesem Körper hatte ich in meiner früheren Arbeit (S. 45) mittheilt, dass er zwar erheblich schwächer, aber doch analog, wie das  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin wirke. Jedoch theilte uns später Herr Dr. Bamberger mit, dass jenes Präparat Spuren von Tetrahydro- $\beta$ -dimethylnaphthylamin (auf der N-führenden Seite hydrirt, s. o.) enthalten habe. Das uns nunmehr zugesandte reine Präparat erwies sich — in einer Dosis von 0,15 g — als wirkungslos.

Bamberger hat weiterhin auch einige hydrirte Naphtochinoline<sup>1)</sup> dargestellt; bei der Prüfung ihres physiologischen Verhaltens haben sich ganz analoge Verhältnisse ergeben, wie bei den Hydronaphthylaminen:

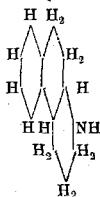
Ein  $\alpha$ -Octohydronaphtochinolin erwies sich als unwirksam; von zwei isomeren  $\beta$ -Octohydronaphtochinolinen zeigte sich nur dasjenige im obigen Sinne wirksam, bei welchem die Hydrirung des Naphthalins an dem stickstoffführenden Ringe (d. h. in diesem Falle an demjenigen, welcher dem Chinolinkern gehört) erfolgt war, während der isomere Körper, welcher

<sup>1)</sup> Die Hydrirung ist bisher nur gleichzeitig an dem einen der beiden Naphthalinringe und dem Chinolinring gelungen; daher sind die von uns untersuchten Körper Octohydronaphtochinoline.

an dem stickstofffreien Ringe hydrirt war, keine specifischen Wirkungen zeigte:

$\beta$ -Octahydronaphtochinolin I (wirksam)

Schmelzpunkt 91°

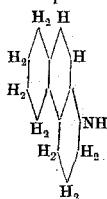


Die Wirkung auf den Frosch ist die gleiche, wie beim  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin, und tritt nach denselben Dosen ein; auf Kaninchen wirkt es dagegen etwas schwächer: 0,06 g (subcutan) verursachten zwar sehr starke Pupillenerweiterung, mässige Verengerung der Ohrgefässer, Schwäche und Convulsionen, aber noch keine Temperaturerhöhung; 0,08 g bewirkten bei einem mittelgrossen Kaninchen eine Temperatursteigerung von 0,9°, sonst dasselbe Vergiftungsbild; nach 2½ Stunden hatte sich das Thier bereits wieder erholt.

In 5procentiger Lösung in das Kaninchenauge eingeträufelt, bewirkt die Substanz schwache Reizung, mässige Pupillenerweiterung und allmählich ein-tretende, schliesslich (nach 10—30 Minuten) vollständige Anästhesie<sup>1)</sup>.

$\beta$ -Octahydronaphtochinolin II (unwirksam)

Schmelzpunkt 60,5°.



0,12 g waren beim Kaninchen ohne jede Wirkung. 0,2+0,4+0,5 g, im Laufe von 50 Minuten subcutan injicirt, bewirkten ebenso wenig irgend welche charakteristische Symptome, doch starb das Thier nach 2 Tagen. (Section ohne positiven Befund.)

Untersuchungen, welche neuerdings von anderer Seite im Breslauer pharmakologischen Institut angestellt worden sind, haben ergeben, dass das von gewissen Hydronaphthylaminen hervorgerufene Vergiftungsbild dieser chemischen Gruppe nicht ausschliesslich zukommt. So zeigte das Amidin des Phenacetins analoge, wenngleich schwächere Wirkung. Die betreffenden Untersuchungen werden zur Zeit weiter fortgesetzt. —

Gleichzeitiges Auftreten von Pupillenerweiterung und Temperatursteige-

<sup>1)</sup> Das  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin wirkt in 5procentiger Lösung sehr stark reizend; durch wiederholtes Einträufeln lässt sich auch hier vollständige Anästhesie herbeiführen, was mir früher entgangen war.

rung hat übrigens bereits vor längerer Zeit Th. Husemann<sup>1)</sup> bei Versuchen mit Solanidin beobachtet. Jedoch wird man hierin schwerlich eine Analogie zu den Wirkungen der Hydronaphthylamine sehen dürfen; Husemann giebt ausdrücklich an, dass die zuerst nur sehr mässige Pupillenerweiterung im convulsivischen Stadium der Vergiftung — welches er selbst als Folge der „Kohlensäureanhäufung im Blute“ auffasst — beträchtlich zunahm. Sollte in dem früheren Stadium, in welchem aber diese CO<sub>2</sub>-Anhäufung doch auch schon begonnen haben muss, daneben noch eine directe Wirkung des Giftes auf die Pupille vorliegen, — hierfür spricht der Umstand, dass Husemann beim Solanin und Dulcamara im Gegensatze zum Solanidin nur während des convulsivischen Stadiums Mydriasis beobachtet hat — so würde man zunächst daran denken, dass hier eine analoge Art der Wirkung, wie bei dem, gleichfalls aus Solanen dargestellten Atropin vorliegen könnte. Am Kaninchen hat Husemann allerdings bei localer Application des Solanidins keine mydriatische Wirkung desselben constatiren können; doch könnte, wie er selbst angiebt, eine Wiederholung dieser Versuche an dem empfindlicheren Katzenauge von Erfolg begleitet sein.

Sonstige Symptome von Halssympathicusreizung hat Husemann nicht beobachtet (die Ohrgefässse sind im Gegentheil — eine weitere Folge der Erstickung — überfüllt), wie denn überhaupt das ganze Vergiftungsbild von dem von uns beschriebenen gänzlich verschieden ist.

## 2.

### Aus dem Pathologischen Laboratorium der Thierarzneischule in Utrecht.

Von Dr. phil. et med. H. J. Hamburger,

Lehrer der pathol. Anatomie u. allgem. Pathologie an der Reichs-Thierarzneischule zu Utrecht.

(Hierzu Taf. X.)

#### 1. Sarcomatöse Infiltration einer Schweineniere.

Im September 1888 hatte Herr van der Sluys, Director des Schlachthauses in Amsterdam, die Freundlichkeit, uns eine grosse Schweineniere zu senden. Die Länge betrug 40 cm, die Breite 20 cm. Die Kapsel war leicht abzutrennen. Beim Durchschneiden zeigte sich die Niere von derber Consistenz. Auf der gleichmässig weissen Schnittfläche war kein Unterschied zu bemerken zwischen corticaler und medullärer Substanz. Die Nierenpapillen hatten ihre normale Form und ihren normalen Stand zum Nierenbecken.

1). Ueber die Wirkung des Solanins und Solanidins. Archiv für experimentelle Pathol. und Pharmakol. Bd. 4. S. 332 ff.